

## 生物物理化学研究进展

赵新生<sup>1</sup> 高毅勤<sup>1</sup> 黄岩谊<sup>1</sup> 孙育杰<sup>1</sup> 葛颢<sup>1</sup> 王任小<sup>2</sup> 徐平勇<sup>3</sup> 尉志武<sup>4</sup>

(<sup>1</sup> 北京大学生物动态光学成像中心 北京 100871; <sup>2</sup> 中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032;

<sup>3</sup> 中国科学院生物物理研究所 北京 100101; <sup>4</sup> 清华大学化学系 北京 100084)

**摘要** 生物物理化学是物理化学的一个相对新的分支,其进步迅猛,对推动生命科学的发展起到了重要作用。我国的生物物理化学家取得了一些具有世界影响的原创性研究成果,但是总体来说,我国生物物理化学学科的发展依然任重而道远。共引用参考文献 39 篇。

**关键词** 生物物理化学 进展

### Progress in Biophysical Chemistry

Zhao Xinsheng<sup>1</sup>, Gao Yiqin<sup>1</sup>, Huang Yanyi<sup>1</sup>, Sun Yujie<sup>1</sup>, Ge Hao<sup>1</sup>,  
Wang Renxiao<sup>2</sup>, Xu Pingyong<sup>3</sup>, Yu Zhiwu<sup>4</sup>

(<sup>1</sup> Biodynamic Optical Imaging Center, Peking University, Beijing 100871;

<sup>2</sup> Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032;

<sup>3</sup> Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101;

<sup>4</sup> Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084)

**Abstract** Biophysical chemistry is a relatively new branch of physical chemistry. The world has witnessed great progress in this field, which has made immense contribution to the advancement of biological sciences. The biophysical chemists in China have accomplished some influential and original work, but much still remains to be done for the Chinese development of biophysical chemistry. 39 references are cited in the paper.

**Keywords** Biophysical chemistry, Progress

生物物理化学是物理化学的一个相对新的分支。这一学科研究的共同特征是运用物理化学的思想、方法和工具探究生物体系,为生命科学研究提供新的方法和技术,用化学的眼光寻求生命现象的解释。生物物理化学家还十分关注生物材料和仿生材料的发明、创造,以及这些材料的物理化学性质。

### 1 国际上的成就令人瞩目

在过去 3 年中,国际上生物物理化学领域取得了许多令人瞩目的成就,深远地影响和推动了

生命科学的发展。

单细胞全基因组测序是当前一个热门方向。这一方向的代表人物为谢晓亮和 Quake,他们分别发展出单细胞全基因组测序技术,实现了单个细胞全基因组的测序<sup>[1~3]</sup>。这一技术对生命科学的贡献是难以估量的,不仅会引起一系列生命科学研究的重突破,甚至有可能改变生命科学的思维模式。另一个将改变生命科学面貌的热门方向是光遗传学(Optogenetics)<sup>[4]</sup>。

超高分辨光学显微成像技术是一个持续升温的热门方向。过去 3 年间,在寻找更好的成像用

赵新生 男,博士,教授,长江学者,中国化学会生物物理化学专业委员会主任, E-mail: zhaoxs@pku.edu.cn; 高毅勤 男,博士,教授,长江学者,中国化学会生物物理化学专业委员会副主任, E-mail: gaoyq@pku.edu.cn; 黄岩谊 男,博士,教授, E-mail: yanyi@pku.edu.cn; 孙育杰 男,博士,研究员,中国化学会生物物理化学专业委员会委员, E-mail: sunmoon286@gmail.com; 葛颢 男,博士,研究员, E-mail: haoge@pku.edu.cn; 王任小 男,博士,研究员,中国化学会生物物理化学专业委员会委员, E-mail: wangrx@mail.sioc.ac.cn; 徐平勇 男,博士,研究员,中国化学会生物物理化学专业委员会委员, E-mail: pyxu@ibp.ac.cn; 尉志武 男,博士,教授,中国化学会生物物理化学专业委员会委员, E-mail: yuzhw@tsinghua.edu.cn

2014-02-12 修回

荧光染料方面取得很多喜人的研究成果<sup>[5]</sup>。庄小威多年致力于发展超高分辨光学成像技术,最近实现了神经元细胞中由肌动蛋白等组成的轴突复合结构的超高分辨光学成像,给出了前所未闻的轴突蛋白质复合体结构<sup>[6]</sup>。这一成果将对神经元的功能研究乃至整个神经科学产生革命性的影响。

为了克服荧光成像需要标记的弱点,人们在寻找各种无标记显微成像技术。谢晓亮发展的相干反斯托克斯拉曼散射(CARS)和受激拉曼散射(SRS)显微镜是典型的代表。近年来,他们发展出新型的“光谱剪裁 SRS”技术,以区分不同类型的脂类分子<sup>[7]</sup>。利用 SRS 技术,他们对模式生物线虫的脂肪调控基因进行了筛选<sup>[8]</sup>。他们还将这一方法进一步发展,通过双波长成像,无需标记而得到与传统苏木精-伊红染色可比拟的辨别肿瘤与正常组织的脑组织高分辨图像,对于临床应用具有重要的指导价值<sup>[9]</sup>。

利用量子力学或分子动力学理论对生物分子体系进行模拟是生物物理化学研究的重要组成部分。随着计算机硬件的不断更新,该领域取得了长足的进展<sup>[10]</sup>。一个标致性的事件是 2013 年诺贝尔化学奖授予 Karplus, Levitt 和 Warshel 三人,以表彰他们在“为复杂分子系统创立多尺度模型”方面所作出的贡献。定量表征有机小分子与生物大分子的相互作用是生物体系分子识别研究中的一个基础理论问题,在药物分子设计等领域中也具有十分明确的应用价值。自 20 世纪 80 年代以来,生物物理化学家们发展了各种理论方法来定量计算蛋白-配体结合自由能,对于蛋白-配体亲和性打分函数的研究也一直是一个热点<sup>[11]</sup>。

统计物理,特别是随机过程理论的发展及在生命体系中的应用,是生物物理化学前沿之一。例如, Lander 应用简单的马尔科夫模型来描述具有同样基因突变的癌细胞在不同表型间的转移现象,预言了任何一种表型的细胞亚群一定时间后最终都会到达同一种定态,以及任何其他细胞表型都有可能转移回癌症干细胞表型<sup>[12]</sup>; Schilling 和 Nie 合作,利用同时具有时空随机性的数学模型研究了斑马鱼的基因表达边界的锐化问题,提出了一种噪声诱导的锐化机制<sup>[13]</sup>。

## 2 国内取得了具有国际水平和影响的成果

在相关领域科学工作者的努力下,我国的生

物物理化学研究取得了诸多具有国际水平和影响的科研成果。

以谢晓亮为主任的北京大学生物动态光学成像中心是一个以生物物理化学为主攻方向的科研机构。自 2010 年成立以来,发展迅速,已经取得了一系列科研成果。基于单个精子细胞全基因组测序所进行的精子基因突变规律的研究是由谢晓亮领导的哈佛大学和北京大学生物动态光学成像中心的团队联合完成的<sup>[2]</sup>。谢晓亮、白凡、王洁等将最新的单细胞全基因组测序技术用于单个循环肿瘤细胞的拷贝数变异研究,为深入了解癌症的发生、发展及转移提供了新的精确数据与思路<sup>[14]</sup>。最近,谢晓亮、汤富酬、乔杰等对单个人卵细胞的测序研究不仅揭示了人类胚胎发育的细节,同时还大大促进了人工辅助生殖技术与产前遗传疾病筛查的进一步发展<sup>[15]</sup>。黄岩谊搭建起多色受激拉曼散射显微镜,实现了无标记地对文昌鱼脊索的三维化学组分分解成像,辅助阐释了这一脊索动物的生理结构特点<sup>[16]</sup>。别构效应常见于酶活性的调控中。谢晓亮、孙育杰、苏晓东、葛颢、高毅勤研究组协同合作,通过单分子荧光以及分子动力学模拟等手段证实了 DNA 也具有别构效应。这一新定义的 DNA 基本性质不但在物理上非常有趣,而且有重要的生理意义<sup>[17]</sup>。赵新生等对荧光相关光谱(FCS)技术给予改进和完善<sup>[18,19]</sup>,提出了扩散延迟的荧光相关光谱(ddFCS)方法<sup>[20]</sup>,极大地扩展了 FCS 技术的时间观测窗口。葛颢与合作者们将非平衡定态理论应用于分子马达、随机共振、单分子酶动力学以及磷酸化去磷酸化信号通路等问题<sup>[21]</sup>,他还与人合作证明了在已知有限步平均统计量的约束下,由 Maximum caliber 原理得出的随机过程其实就是马尔科夫过程,从第一原理出发证明了马尔科夫过程的合理性,为在统计物理中以马尔科夫过程为核心的随机热力学和统计物理的研究提供了某种理论支撑<sup>[22]</sup>。高毅勤等有针对性地探讨了共溶质对蛋白质在水溶液中的溶解度和蛋白质结构形成的影响。通过一系列工作对已经存在超过一个世纪的困扰着物理化学和生物化学界的 Hofmeister 序列提供了一个简单、统一、可由实验直接验证的分子水平的理论模型<sup>[23-25]</sup>。

徐平勇和徐涛发展了一系列可逆光激活新型荧光蛋白 mGeos<sup>[26]</sup>和性能优异的新型光转换荧光蛋白 mEos3<sup>[27]</sup>,可很好地用于超高分辨光学成

像研究,在国际上产生了很大的影响,该工作发表不到一年时间,已经有近80家实验室索取荧光探针。杨毅等发明了lighton系统<sup>[28]</sup>,利用可见光来控制特定基因的表达,实现了无创、高精度定时定位的基因表达调控,其在超高分辨率成像技术中将有广泛的应用。

蛋白质折叠是生物物理化学的一个基本问题,其中蛋白质变性的二态/非二态的判定在学术界一直存在着争论。尉志武等提出了一种判断蛋白质变性二态/非二态性的“中止-恒温法”,以便从实验上判定蛋白质的变性属于一种二态还是非二态过程<sup>[29]</sup>。赵新生等将单分子探测与微流控技术结合研究蛋白质的折叠,发现不同结构域的折叠动力学行为是不同的<sup>[30]</sup>,他们还详细研究具有拓扑结的蛋白质的塌缩过程动力学,首次刻画了在去折叠态中结的大小和运动<sup>[31]</sup>。

蛋白质的相互作用和反应机理是生物物理化学研究的重要课题。王任小等针对蛋白-配体亲和性打分函数开展深入研究,建立了复合物亲和性数据库PDBbind-CN(<http://www.pdbbind-cn.org/>),发展了评估蛋白-配体亲和性打分函数性能的方法体系<sup>[32]</sup>,发展了新型蛋白-配体亲和性的X-Score系列打分函数<sup>[33]</sup>,形成了一整套研究体系,在国际上产生了广泛的影响。赵新生等在关于膜间质中细菌对外膜蛋白进行保护和质量控制机理的研究中,发挥物理化学思想和方法的优势,获得详尽的实验数据,在此基础上提出了动力学优势起关键作用的新模型,将传统的生物问题研究推进到化学的层面<sup>[34,35]</sup>;另外,在关于RNA的尿嘧啶修饰的研究中,他们揭示了H/ACA RNP酶催化尿嘧啶修饰的动力学机制,发现需要对基于结构信息提出的反应机理进行改进和完善<sup>[36]</sup>。高毅勤等在分子动力学模拟中提出的温度积分抽样法,被公认为是最好的取样方法之一。近年来他与多个实验研究组合作,利用分子模拟揭示蛋白质折叠和反应、DNA构象变化以及生物大分子间相互作用的分子机制,取得了一系列创新成果<sup>[17,31,35,37,38]</sup>。尉志武等在关于人分泌型磷脂酶与多种脂膜作用的研究中,提出了基于氨基酸残基作用概率的模块图示法,有望被用于其他蛋白的分子动力学研究工作<sup>[39]</sup>。

### 3 学科新热点及未来前沿

随着越来越多的物理化学家关注与生命和生

物分子相关的问题,生物物理化学研究的文章越来越多,导致了美国化学会于1997年将著名的物理化学专业杂志《Journal of Physical Chemistry》拆分成A和B两个分卷,生物物理化学是B分卷的主要内容。2000年,国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)决定将其第I分会由原来的名称“Physical Chemistry Division”更改为“Physical and Biophysical Chemistry Division”,彰显出IUPAC对生物物理化学和其发展前景的重视。

当前,物理化学理论计算与实验手段的迅速发展,为理解生命现象的化学本质提供了优良的条件,使生物物理化学学科的发展进入了黄金时期。生物物理化学研究日新月异,最新的研究热点有:新的单细胞基因组(包括遗传和各类表观遗传基因组)的深度测序技术;时空分辨力更强的活体和实时超高分辨成像技术;利用先进技术(如单分子探测)研究生物分子反应与过程的动力学机理;新的面向生命科学的物理化学方法和技术(如光遗传学技术)的发展;推动理论和模拟方法应用到更实际和更复杂的体系中;等等。

生物物理化学具有较强的学科交叉性,未来发展的前沿可能有:(1)性价比更高的各种类型的单细胞基因组深度测序技术;(2)时空分辨力更强的活体和实时超高分辨成像技术;(3)各类面向生命科学的物理化学方法和技术(如单分子探测、光遗传学、核磁、质谱等)的发展;(4)生物体系相互作用的结构和热力学,例如药物和生物大分子间的相互识别;(5)生物分子反应与过程的动力学机理研究;(6)新型生物材料的发明和性质研究;(7)生物现象和过程的理论和模拟研究。

### 4 国内研究方兴未艾、任重道远

在我国,国家自然科学基金委员会于2008年在自然科学基金申请指南的学科代码中正式在“物理化学”条目下设立了“生物物理化学”条目,独立地支持相关的面上基金项目,并且每年都会遴选生物物理化学方向的重点项目。但相对而言,国内的生物物理化学仍滞后于国际的先进水平,研究队伍的规模尚小,总体处于跟踪的态势,个别方向有了引领国际范围科学研究的能力,相关领域的中国科学家们任重而道远。随着国家经费支持投入的增加,我国科学研究的前进速度令世人惊讶。相信在不远的将来,我国将会在更多

方面与世界先进水平并驾齐驱,并在更多的方向上引领国际科学研究的潮流。

2010、2012 和 2014 年分别在北京、武汉和青岛召开第一届、第二届和第三届中国化学会全国生物物理化学会议。2012 年中国化学会成立了生物物理化学专业委员会,北京大学赵新生为第一任专业委员会主任。北京大学在生物物理化学方面具有国内最强大的研究平台和团队:北京大学生物动态光学成像中心以国际著名生物物理化学家谢晓亮为主任,成立于 2010 年,从事单细胞全基因组测序、高分辨成像、单分子探测等前沿课题研究;北京大学化学与分子工程学院集中了一批从事生物物理化学实验和理论研究的科学家。国内其他具有相当强生物物理化学背景的研究团队的单位还有中国科学院的生物物理研究所、上海药物研究所、物理研究所、化学研究所、长春应用化学研究所、大连化学物理研究所,和高等院校的中国石油大学(华东)、清华大学、武汉大学、山东大学、浙江大学、中国科学技术大学、复旦大学、吉林大学、华中师范大学,等。

#### 参 考 文 献

- [1] C H Zong, S J Lu, A R Chapman et al. *Science*, 2012, 338: 1622 ~ 1626.
- [2] S J Lu, C H Zong, W Fan et al. *Science*, 2012, 338: 1627 ~ 1630.
- [3] J Wang, C H Fan, B Behr et al. *Cell*, 2012, 150: 402 ~ 412.
- [4] K M Tye, K Deisseroth. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2012, 13: 251 ~ 266.
- [5] G T Dempsey, J C Vaughan, K H Chen et al. *Nat. Methods*, 2011, 8: 1027 ~ 1036.
- [6] K Xu, G S Zhong, X W Zhuang. *Science*, 2013, 339: 452 ~ 456.
- [7] C W Freudiger, W Min, G R Holtom et al. *Nat. Photon.*, 2011, 5: 103 ~ 109.
- [8] M C Wang, W Min, C W Freudiger et al. *Nat. Methods* 2011, 8: 135 ~ 138.
- [9] M Ji, D A Orringer, C W Freudiger et al. *Sci. Trans. Med.*, 2013, 5: 201ra119.
- [10] J D Durrant, J A McCammon. *BMC Biology*, 2011, 9: 71.
- [11] H X Zhou, M K Gilson. *Chem. Rev.*, 2009, 109: 4092 ~ 4107.
- [12] P B Gupta, C M Fillmore, G Jiang et al. *Cell*, 2011, 146: 633 ~ 644.
- [13] L Zhang, K Radtke, L Zheng et al. *Mol. Syst. Biol.* 2012, 8: 613.
- [14] X H Ni, M L Zhuo, Z Su et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110: 21083 ~ 21088.
- [15] Y Hou, W Fan, L Y Yan et al. *Cell*, 2013, 155: 1492 ~ 1506.
- [16] Z L Yu, T Chen, X N Zhang et al. *Chem. Sci.*, 2012, 3: 2646 ~ 2654.
- [17] S Kim, E. Broströmer, D. Xing et al. *Science*, 2013, 339: 816 ~ 819.
- [18] X Li, R X Zhu, A C Yu et al. *J. Phys. Chem. B*, 2011, 115: 6265 ~ 6271.
- [19] Y D Yin, R F Yuan, X S Zhao. *J. Phys. Chem. Lett.*, 2013, 4: 304 ~ 309.
- [20] Y D Yin, L J Yang, G Q Zhang et al. *PNAS*, 2014, 111: 8043 ~ 8048.
- [21] H Ge, M Qian, H Qian. *Phys. Rep.*, 2012, 510: 87 ~ 118.
- [22] H Ge, S Pressé, K Ghosh et al. *J. Chem. Phys.*, 2012, 136: 064108.
- [23] W Xie, Y Q Gao. *J. Phys. Chem. Lett.*, 2013, 4: 4247 ~ 4252.
- [24] Y Q Gao. *J. Phys. Chem. B*, 2012, 116: 9934 ~ 9943.
- [25] Q Shao, Y B Fan, L J Yang et al. *J. Chem. Phys.*, 2012, 136: 115101.
- [26] H Chang, M S Zhang, W Ji et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, 109: 4455 ~ 4460.
- [27] M S Zhang, H Chang, Y D Zhang et al. *Nat. Methods*, 2012, 9: 727 ~ 729.
- [28] X Wang, X J Chen, Y Yang. *Nat. Methods* 2012, 9: 266 ~ 269.
- [29] J J Luo, F G Wu, J S Yu et al. *J. Phys. Chem. B*, 2011, 115: 8901 ~ 8909.
- [30] Z Y Zhi, P C Liu, P Wang et al. *ChemPhysChem*, 2011, 12: 3515 ~ 3518.
- [31] P Wang, L J Yang, P C Liu et al. *Chem. Eur. J.*, 2013, 19: 5909 ~ 5916.
- [32] T Cheng, X Li, Y Li et al. *J. Chem. Inf. Model.*, 2009, 49: 1079 ~ 1093.
- [33] T Cheng, Z Liu, R Wang. *BMC Bioinformatics*, 2010, 11: 193 ~ 208.
- [34] S Wu, X Ge, Z X Lv et al. *Biochem. J.*, 2011, 438: 505 ~ 511.
- [35] Z X Lyu, Q Shao, Y Q Gao et al. *PLoS ONE*, 2012, 7: e46068.
- [36] X X Yang, J Q Duan, S Li et al. *Nucl. Acids Res.*, 2012, 40: 10925 ~ 10936.
- [37] Q Shao, H Y Wei, Y Q Gao. *J. Mol. Biol.*, 2010, 402: 595 ~ 609.
- [38] Q Shao, Y Q Gao. *J. Chem. Phys.*, 2012, 137: 145101.
- [39] S S Qin, Y X Yu, Q K Li et al. *Biochemistry*, 2013, 52: 1477 ~ 1489.