

* 成果与应用 *

液晶生物膜理论

欧阳钟灿

(理论物理研究所 北京 100080)

华人物理学会为促进物理学研究,于 1992 年成立了杰出青年研究奖,对象是欧、美洲的青年华裔物理学者,由欧美各大学及研究所提名。1993 年又成立了亚洲研究成就奖,对象是亚洲的华人物理学者,提名机构包括中国大陆、台湾及香港等地的重要科研单位和大学,评委由丁肇中、李政道和扬振宁等七名华裔物理学家组成。笔者由于液晶生物膜理论的工作获得首届亚洲奖,同时还有三位亚裔学者:吴大琪(香港科技大学,凝聚态物理理论),倪维斗(台湾新竹清华大学,相对论等效原理实验)和漆纳丁(中科院高能物理所, τ 轻子质量测量)获荣誉提名。

什么是液晶生物膜理论?这个问题要追溯到一个长期解决不了的生理难题:为什么人体中的红血球细胞是双凹碟形(图 1)而不是其它几何形状?人们对红血球形状感兴趣是由于哺乳类动物与人的红细胞是无核细胞,因此其形状完全取决于细胞生物膜的力平衡,是研究生物膜物理化学性质的理想客体。为解释这个形状,生物力学家提出过许多模型。如冯元桢与 Tong (1986)曾把红细胞看成两层薄壳夹一层液体的“三明治”,为达到期望的双凹形状,他们不得不假设膜厚是不均匀的,但这有悖于电镜观察——膜厚是均匀的。Lopez 等人(1968)认为血球中间内凹是由于中间部位的膜带有较多的电荷,但 Greer 和 Baker(1970)的测量表明膜带电是均匀的。而 Murphy(1965)则把双凹成因归结为膜中胆固醇分布不均,但为后来的实验(Seeman 等,1973)否定。此外,还有许多不成功的模型。这些模型的失败原因是在于对膜的物态——液晶认识不足。按照公认的 Singer 和 Nicolson(1972)的流体镶嵌模型,生物膜是由双亲脂类分子(Amphiphilic Lipids)组成的双层膜(图 2)。脂类分子亲水端是一个极性基团(黑点表示),另一

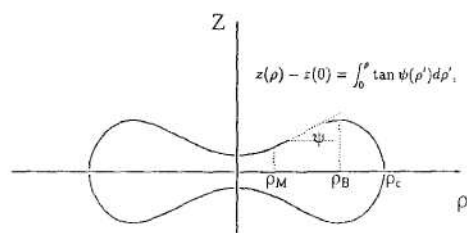


图 1 人红血球轴对称剖面

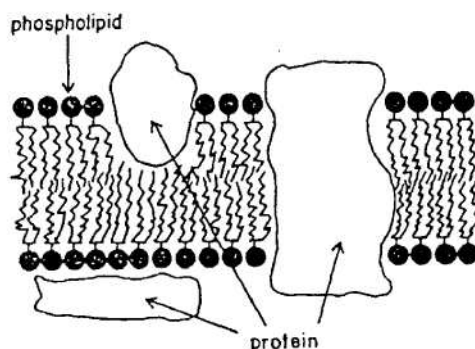


图 2 生物膜流体镶嵌模型

端是疏水(亲油)的碳氢链(曲折线表示)。液晶物理学家 Helfrich(1973)把碳氢链的取向视为液晶的指向矢,从液晶弹性理论导出弯曲膜的弹性自由能

$$F = (k/2) \oint (2H + c_0)^2 dA + \Delta P \int dV + \lambda \oint dA, \quad (1)$$

式中 H 是膜面平均曲率, k 是液晶弹性常数与膜厚的乘积, 而 ΔP 与 λ 是膜两侧渗透压差与表面张力, c_0 是一个描述膜分子与两侧不对称的参数, 称为 Helfrich 自曲率。Helfrich 与 Deuling 利用数值模拟, 证明在 c_0 为某个负值, 细胞的双凹形状将使 F 最小(1976)。笔者与 Helfrich 对(1)变分(1987)得到描述膜泡形状的曲面方程

$$\Delta P - 2\lambda H + k(2H + c_0)(2\dot{H}^2 - 2K - c_0 H) + 2k\nabla^2 H = 0, \quad (2)$$

其中 K 是高斯曲率, ∇^2 是曲面拉氏算子。显然, 若忽略液晶弹性($k=0$), 人们从(2)得到液体膜的形状方程是 Laplace(1806)的毛细管液面方程 $H = \Delta P/2\lambda$, 或者微分几何中的常平均曲率方程。由亚历山大诺夫 50 年代的工作, 这种方程只有一个球拓扑解——正球面。所以要解释双凹红血球形状, 液晶的特性是不可忽视。

方程(2)能否给出人红血球的形状? 自 Helfrich 自由能提出 20 年来, 人们只是从数值计算回答这个问题。第一个解析解是由笔者与日本的合作者(Naito, Okuda and Ou-yang)1993 年得到的

$$\begin{aligned} z(\rho) &= z(0) + \int_0^\rho \tan\phi(\rho') d\rho', \\ \phi(\rho) &= \arcsin[c_0 \rho \ln(\rho/\rho_B)], \end{aligned} \quad (3)$$

其中的 $z(\rho)$ 是细胞沿对称轴剖面的轮廓线, $\phi(\rho)$ 是膜面的切角(图 1)。用初等微积分即可证明, 在 c_0 为负值, 曲面(3)正是双凹碟形。(3)解有一个限制, $\Delta P = \lambda = 0$ 。这个条件正是生物化学家 Tanford (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76(1979)3318)对磷脂膜所提出的物理化学条件。当然, 不排除 $\Delta P, \lambda \neq 0$ 时仍有双凹形解。

欲使生物学界对液晶膜模型感兴趣, 人们需要更多有说服力的事例。1990 年笔者从理论上预见方程(2)有一个环形曲面解(Ou-yang 1990), 该曲面可以看成一个小圆圈(半径为 r)绕一个大圆(半径为 R)转出来的曲面。一个苛刻条件是半径比 $R/r = \sqrt{2}$ 。次年, 这个预言即被巴黎高师的实验室证实(Mutz 和 Bensimon, 1991), 他们在人工生物膜中看到大小不等的 24 个环形泡; $R/r = \sqrt{2}$ 关系都被准确符合。1992 该实验室还发现了非轴对称环形泡(B. Fourcade 等, 1992)。笔者又再次从理论证明这种杜邦环面(Dupin cyclide)是(2)的精确解(Ou-yang, 1993)环形泡的理论发现不仅推动了国际上这个领域的研究向高亏格生物膜泡发展, 而且是对生物膜本性是液晶这个基本结论的一个确证。早在 1922 年法国的 Friedel 就发现 Smectic 液晶会形成一套套杜邦环等距堆叠的焦锥织构(Focal conic texture)。因此, 生物膜也会构成环面便是很自然的事。所以, 想了解生物膜上发生的事最好是先想一想液晶会发生什么事。这一点使我们能够进一步超越 Helfrich 液体膜的理论, 方程(1)与(2)。下面是一个具体的事例。

1984 年日本化学快报同时报导两个实验室对同一类手征分子组成人工生物膜的螺旋结构(Nakashima 等, 和 Yamada 等)。在较高温度下, 这类膜闭合成泡, 降低到某一个临界温度时泡解体, 脂类分子重组成一种扭曲螺带, 进一步降温, 该螺带变形为如同绕在一个长圆柱上的螺旋缎带。这种螺带不仅沿轴向迅速生长, 而且沿侧向生长使螺间距闭合而长成直径为 0.1—

1.0 μm 的细长管子。1990 年美海军实验室发明在这种生物膜管镀金属的技术,而使这种“用生物工程进行微结构加工”的微管可用于光电技术、微形手术与药物导弹。由于这种结构潜在的应用前景,在理论界引起争先解释膜为什么自动卷曲的竞赛。典型的有三种理论:第一是诺贝尔奖得主 de Gennes 关于膜带电极化卷曲模型;二是 Lubensky 和 Prost 关于非手性柱形膜泡由于弯曲弹性能与膜边沿线张力竞争的生长模型;三是由 Helfrich 和 Prost 关于倾斜螺旋双层膜的提法,而由我们由螺状液晶从理论上予以精确化的理论(Ou-Yang and Liu J. X., 1990; 1991)。我们注意到, Helfrich 流体膜理论(方程(1))只是源于热致液晶的 Nematic 相,该相是非手性的,所以导出的方程(2)不可能有螺旋结构解。而液晶 Nematic 相若含有手征分子,在降低温度时,在某个相变温度会变成 Cholesteric 相,该相具有螺旋结构。根据这个原理,我们从螺旋相液晶的弹性能导出了新的手征倾斜膜的自由能公式,对其变分,我们得到了描述这种新膜的形状方程,以及描述膜分子倾斜方向在膜面上的投影——膜上的线场方程。结果发现,实验上发现的扭曲螺带与盘旋形螺带正是所得方程的精确解。尤其是我们证明了螺管的半径与螺旋相液晶的螺距是同一数量级(0.1—1.0 μm),再次使生物膜的螺旋结构找到其液晶的对应。

对上述三种螺旋生物膜理论,最近的一篇国外论文(Phys. Rev. Lett. 71(1993)4091)有如下的评论:“三种实验对三套理论进行了鉴别。第一,添加电解质溶液对螺管的半径不起作用(Biophys. J. 60(1991)952),否定了(de Gennes)电卷曲理论。第二,螺管半径 r 与长度 L 无关联的实验(J. Am. Chem. Soc. 109(1987)6169),排除了 Lubensky-Prost 的理论,该理论预告了 $r \sim L^{1/2}$ 。第三,电镜观察表明螺管膜有其固有的手征特性,因而就同时否决了 de Gennes 与 Lubensky-Prost 的两个理论,因为它们不包含有任何固有手征的内容。这样看来,只有具有本征曲率弹性与手征性的倾斜手征双层膜理论是同这些实验符合的。”这个评论对我们的理论的成功性作了十分有力的肯定。当然,该论文在我们原有的理论框架上作了向前的发展。另一篇即将发表在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 杂志上,由麻省理工学院物理系和哈佛医学院医学系两个研究组合作的实验与理论论文,也沿用我们发展的螺旋相液晶倾斜手征双层膜理论,当然也有一些新的发展。一句话,液晶生物膜理论在生物膜螺旋结构的热门研究潮流中看来已站稳了脚跟,虽然具体理论仍在发展中。

附记:在结束本文时,笔者愿意借此机会谈一下个人的研究心得。笔者是 1984 年某著名高校的首批毕业博士生,博士论文是研究液晶的非线性光学,它是液晶与光学两学科的交叉领域。对我这届博士生的毕业考试,有一篇哲学论文(据说是钱学森教授的提议),笔者当时的哲学论文是论述学科交叉在创新理论模型的重要性。大概是该论文缺少传统的联系思想改造的意义,因此被判为良。在首批生中,良实际与不及格是一回事。但富有戏剧性的是,1986 年我得洪堡奖学金资助去西柏林从事合作研究时,基金会为我安排两个指导教师供选择,一个是 TU Berlin 理论物理所所长 Hess 教授,是从事液晶理论的;一个是 FU Berlin 的 Helfrich 教授,他 1971 年发明液晶显示技术后即转行做生物膜研究。如果从驾轻就熟角度考虑,选择前者最为保险,但从自己在毕业哲学论文的信念出发,笔者冒险选择了后者。1989 年回国后,笔者带着选择这种看来是非传统理论物理学方向的想法,应征理论物理所的聘职。非常幸运的是,郝柏林、于渌、苏肇冰等老师大胆地支持笔者的求职,并允许我沿着这种物理与生物交叉方向朝前走。正是这种追求创新的信念及有远见的导师学长的支持,笔者才能取得上述有点新意的成果。这点经验是值得从事基础研究的同行以及管理干部借鉴的——创新是基础研究的生命。对此,周光召院长最近有专文论述,值得大家学习思考。