

软物质体系动力学特性及生物体系 物质与信号的传输

吴晨旭*, 帅建伟, Holger Merlitz

(厦门大学 物理与机电工程学院, 理论物理研究所, 福建 厦门 361005)

摘要: 简要介绍理论物理研究所在软物质领域包括在聚合物刷, 蛋白质扩散动力学, 和复杂流体的相分离方面的研究进展, 和在生物物理方面包括细胞内钙信号和艾滋病免疫系统动力学的研究进展. 显示了在软物质及生物物理领域中非线性、多尺度、涨落、熵驱动的重要特征.

关键词: 软物质; 生物物理; 聚合物刷; 蛋白质; 复杂流体; 钙信号; 免疫系统

中图分类号: O 414, O 415

文献标志码: A

文章编号: 0438-0479(2011)02-0000-00

软凝聚态物质是指处于固体和理想流体之间的物质. 一般由大分子或分子团簇组成, 如液晶、聚合物、胶体、膜和泡沫、颗粒物质、生物大分子等. 软物质的基本特性是具有对外界微小作用的敏感性, 非线性响应, 自组织行为和空间缩放对称性. 软物质的微结构常常介于固体和液体之间, 没有周期性的长程序, 但在介观尺度下存在规则的结构. 这类物质在组成, 结构和相互作用等方面都存在复杂性和特殊性. 软凝聚态物理作为研究软物质物理性质的一门学科, 越来越受到人们的关注.

1991 年诺贝尔物理奖获得者 Pierre-Gilles de Gennes 将软物质作为其获奖的演讲题目, 提出了“软物质”的概念^[1]. 软物质概念的提出, 不仅推动了物理、化学以及生物科学之间的交叉和渗透, 也确立了软凝聚态物理作为独立学科的地位. 生物芯片的开发是生物电子学的雏形; 对蛋白质的结构、功能的研究和预测开创了分子计算机辅助药物设计的新方法, 是物理和医学交叉的一个强有力的证据; DNA 动力学, 生物膜的结构, 生物体系中的量子效应、蛋白质折叠、高分子统计力学、生物信息、神经网络和多细胞体系等已经成为生物和物理交叉的主要内容. 近年来, 软物质的研究越来越受到重视, 许多国家的大学和研究所相继成立了专门的研究机构, 自 20 世纪 90 年代以来, 有关软物质的文献急剧增长, 美国著名的物理评论 (Physical Review) 杂志, 从 1993 年创刊以来, 有关软物质的文

章急剧增长, 从 2001 年开始“软物质和生物物理”被单独开辟成独立栏目; 法国, 德国和意大利物理学杂志于 1998 年合并成欧洲物理学杂志 (Journal of European Physics), 其中 E 卷就是以“软物质”作为标题. 所有这些均说明软凝聚态物理越来越成为人们普遍关注的新的交叉学科, 她跨越了物理、化学、生物学和材料科学的界线, 是 21 世纪物理学的一个主要的发展方向.

1 软物质体系动力学特性

1.1 聚合物刷

聚合物刷是一个很重要的软物质体系, 它是单边受限的体系. 通过计算机模拟可以得到了高吸附密度下的聚合物刷静态和动态特性^[2-3], 包括它的动力学特征^[4]; 通过研究还发现, 对于高吸附密度的聚合物刷, 具有界面的不稳定性, 体现在少数短链的倒塌, 小部分长链却得到了拉伸^[5]; 在双组分聚合物刷方面, 通过改变溶液性质, 将呈现出分离现象, 模拟结果可以很好的再现 Motornov 等的实验结果^[6-7]; 值得一提的是通过修饰聚合物刷的末端单体, 在一定的外界条件下, 该末端单体可从刷子的下面游到刷子的顶部, 或者从刷子的顶部下沉到刷子的底部 (如图 1), 实现开关切换功能^[8].

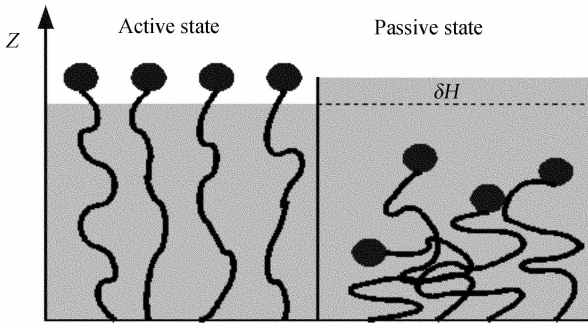
1.2 蛋白质扩散动力学

细胞是一个复杂而拥挤的软物质体系, 在这里分子的扩散起着重要的作用, 它担负着细胞中的许多功能. 蛋白质在合成后会通过扩散的形式与其它生物大分子粘合成混合体, 对这个过程的研究一直是当今生

收稿日期: 2010-12-05

基金项目: 国家自然科学基金 (50873083, 10974162, 30970970)

* 通信作者: cxwu@xmu.edu.cn



当纳米颗粒被压入刷子时,刷子高度增大,多数链被拉伸并产生了一个自由能壁垒^[8]

图 1 自由能平衡图

Fig. 1 A free energy barrier is generated as the nanoparticle is pressed into the brush, increasing the brush height and stretching most of the polymer chains^[8]

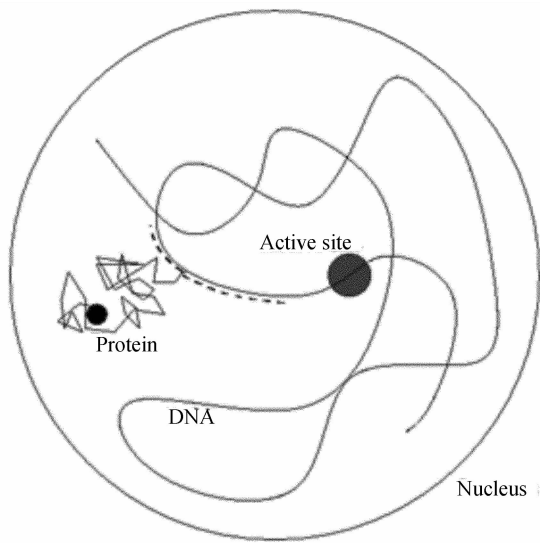


图 2 细胞核中蛋白质与 DNA 的粘附过程模型图

Fig. 2 Schematic of the binding process of protein and DNA in a nucleus

物物理的热门和前沿领域. 研究表明,通过构筑 DNA-蛋白质粘附的分子动力学模拟模型(如图 2),结合一维和三维扩散过程,可以解释实验粘附时间比三维理论推测大大缩短的事实,特别是通过优化可以把模拟推广到大体系,从而有助于了解细胞生长和发育过程. 该研究的创新性在于提出改进的动力学算法,并可用于细胞核中蛋白质与 DNA 的粘附过程,也可用于其它细胞拥挤环境的动力学模拟^[9-10].

1.3 复杂流体的相分离

很多软物质体系是复杂流体,当有多种成分时,体系会呈现丰富的相分离现象. 运用分子动力学模拟,可以研究二元二维复杂流体在不同尺度比例和成分比例

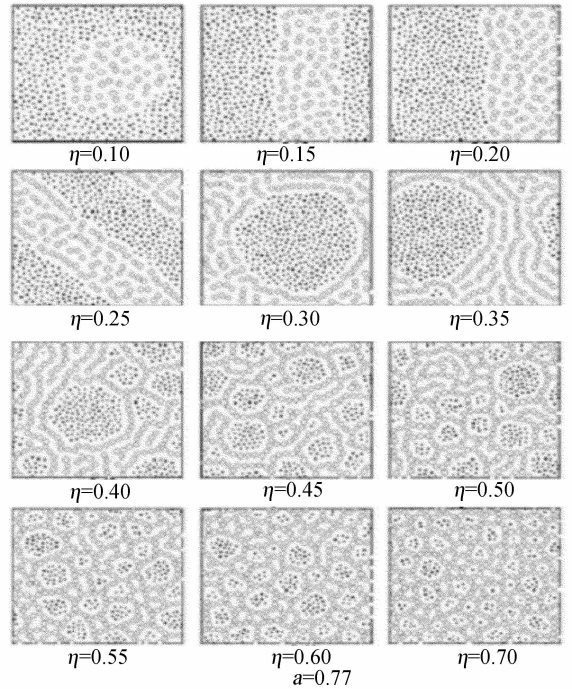


图 3 二元二维复杂流体在不同浓度比和尺寸比下的相分离
Fig. 3 Phase separation of binary 2D complex fluid at different concentration ratio and size ratio

情况下的相分离,通过分析关联函数,得出了二元二维复杂流体的混合相图(如图 3)^[11]. 复杂流体相分离是体系熵驱动的结果.

2 生物体系物质与信号的传输

生物体系是一种更复杂的物质体系,在这个体系中,有许多物质与信号的传输过程. 研究这种体系可以通过计算生物物理手段实现,它是应用物理学、信息学和生物学等学科的概念和方法,特别是借助非线性动力学、非平衡统计理论、生物信息学和系统生物学的新成果,在分子、细胞、组织和系统等不同水平上,对生物系统进行建模,将数值模拟和理论分析相结合,定量研究生物系统中结构与功能的关系,生命活动的物理、物理化学过程,和物质在生命活动过程中表现的物理特性. 我们主要研究方向包括:在分子层次上的蛋白质分子动力学^[12],细胞层次上的神经元动力学、细胞钙离子信号动力学^[13-20],组织系统层次上的免疫系统动力学和生物神经网络模型^[21],和群体层次上的生物合作演化动力学^[22].

实践表明可以从不同的角度来研究生物学系统. 从生物学上,人们提出的理论模型紧密结合生物实验,力图建立较为真实可靠的生物模型,模型结果与实验数据进行定量的对比,从而根据模型回答一些生物学

家感兴趣的基本问题,并由此作出一些预测,指导生物实验进行验证^[18].而从物理学上,以具体生物系统为原型,抽象出具有普适性的物理模型,从而拓展了物理学的相关研究领域,包括波的扩散传播理论和随机动力学理论^[17].如通过对细胞钙离子信号非线性随机动力学的机制研究,提出了生物分子噪音对细胞生理功能有积极作用的一些新机制^[16].进一步我们也可从工程学上,将细胞信号网络和神经网络视为一个智能处理系统,从智能计算机的工程学角度出发,研究生物系统如何智能化的处理信息,包括信息的输入,处理,输出和传输等^[14],力图给新一代的智能计算机设计提供可能的参考方案.

2.1 钙离子信号

细胞是生物体的基本结构和功能单位,钙离子信号则是细胞内广泛存在的最重要的胞内信使之一,细胞内钙离子信号参与并控制着细胞的生老病死各个过程,几乎所有的生命活动均与钙离子信号有关,钙离子信号是目前研究生物信息流或细胞通讯的一个重要国际前沿课题之一,每年的国际和国内的生物物理年会都将钙离子信号作为一个会议专题进行讨论.

当外界信号与细胞表面受体结合后,受体被活化,通过肌醇磷脂信号途径中产生的第二信使三磷酸肌醇(IP_3),激发内质网膜上的三磷酸肌醇受体(IP_3R)钙离子通道打开,在浓度梯度作用下,钙离子由内质网涌入细胞溶质,使钙离子浓度瞬时升高.当浓度上升到一定水平时,一方面,高浓度的钙离子会导致钙离子通道的关闭,另一方面,高浓度的钙离子也会导致细胞膜和钙库膜上的钙离子泵被激活,将钙离子泵出细胞溶质.于是,细胞溶质中的钙离子浓度变化显现出振荡形式,钙离子浓度振荡的幅值、频率等的变化携带和传递着重要的细胞生理学信息,形成钙离子信号系统,引发调控各种生物学效应,包括 DNA 的复制转录和蛋白质的合成.

近年来,大量的研究表明 IP_3R 钙离子通道在内质网膜上呈小集团分布,每个集团内约有几十个钙通道,每个集团空间尺度约几百纳米,而集团与集团之间的距离约几个微米.实验也表明,钙通道的小集团分布,导致了钙离子通道的开关呈很强的随机动力学特征,进而导致了钙离子振荡信号在一定程度上的随机性.对钙通道的集团分布结构的形成,离子通道随机动力学所引起的一些奇异非线性行为,和多层次钙信号的耦合传播及其功能的研究,则成为近年来钙信号研究的主要内容.

细胞内的钙信号与内质网上的钙离子通道的具体

集团化分布有密切的关系,所以钙通道如何形成集团化分布,则是一个很基本的问题. Rahman 等通过对细胞核上 IP_3R2 通道的实验研究提出, IP_3 信号能够控制 IP_3R 钙离子通道的在 1 s 的时间内快速聚集和分散,从而极大的影响局域钙信号^[23].与该结论相反,通过结合实验和理论表明,局域钙信号对 IP_3 的响应在 100~200 ms 左右,内质网上钙通道的成簇过程一般需要几秒钟的时间,是一个相对很慢的过程(如图 4).集团化的钙通道分布,不可能是由于通道对 IP_3 信号的快速响应所形成的,而应该是预先分布好的稳定分布^[18],该结果表明文献[23]的观点不能适用于内质网上 IP_3R 的钙离子成簇行为.

利用随机动力学模型对局域的钙离子信号的发放和扩散进行模拟表明,对于由于集团化离子通道集群所释放的局域钙信号,常用的反应物均匀混合假设不再成立.因此,生物化学中基本的质量作用定律在局域钙信号研究中也不再适用,从而导致细致平衡定理也失效.通过通道自身的自耦合和不同通道间的相互耦合,而不考虑细致平衡和质量作用定律,可以推导出适用于集团化通道随机动力学的有效马尔科夫模型,这个模型可以很好的描述实验所观察到的局域钙离子释放结果(图 5,6).

在 2010 年 10 月份的 Faculty 1000 网站上,有一个关于文献[13]的评论,认为文献[13]关于钙离子模型的工作对许多钙信号领域的理论模型研究提出了一个很重要的警告,是相关研究领域的一篇必须阅读的文章.在文献[13]之前,许多已经建立的关于局部钙离子信号的动力学模型过于简单,以至于用这些计算方法和理论得出了一些关于细胞钙信号的机制有可能是错误的.局部随机的钙信号是组成钙振荡或钙波的基元,它们在不同的生理过程中起至关重要的作用.近十多年来,科学家们提出很多的模型,用以解释通过 IP_3R 钙离子通道的随机开关和聚集而产生的局域钙离子释放是如何形成的,以及他们进一步如何耦合而形成全局的钙波.而这些模型都假设在通道聚集处钙离子的浓度是均匀的.但是文献[13]指出,这个假设是不成立的,因为当钙离子通道处于打开状态时,它周围的钙离子浓度梯度是很大的,因此这时物理化学中常用的质量作用定律和细致平衡定理将不再适用,在一个真正合理的模型中,需要对这些重要的概念做一定的修正,从而得出一些正确的结论.

2.2 免疫动力学

艾滋病由于其传播的隐蔽性和难控制性,其流行规模越来越大,成为当今威胁人类健康最大的挑战之

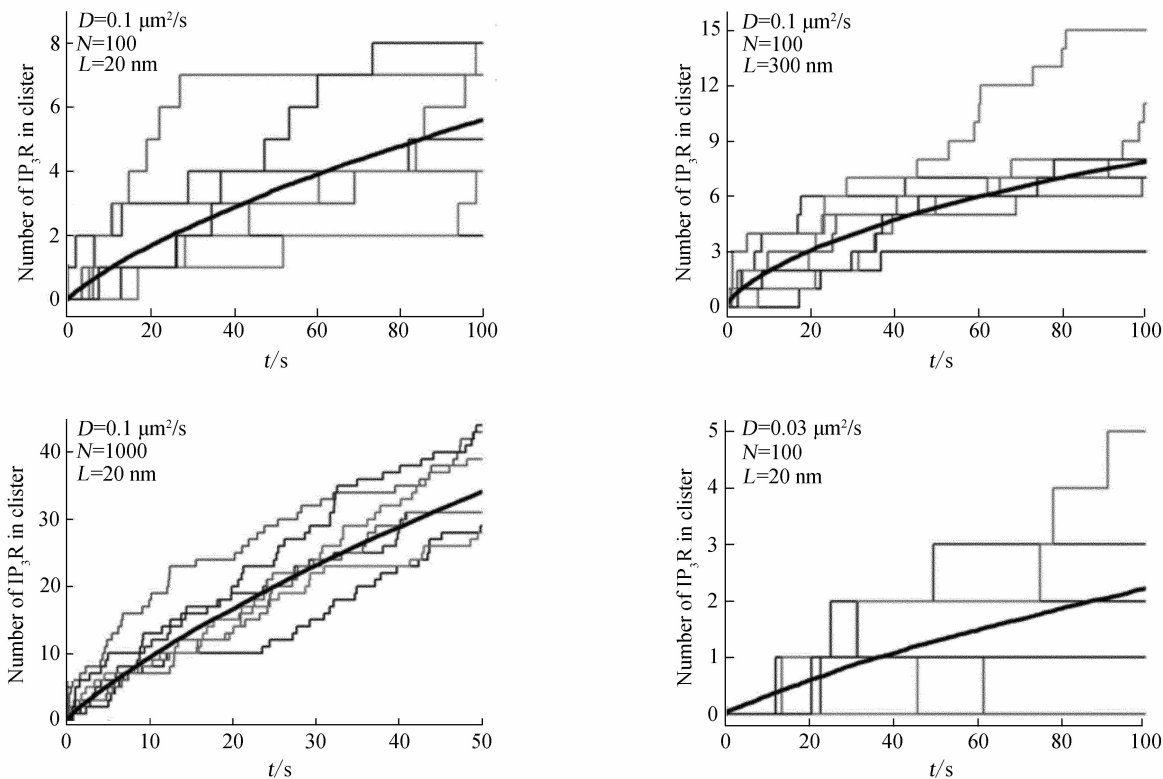


图4 IP₃R 钙离子通道在内质网上聚合成簇动力学模拟^[18]
 Fig. 4 Simulation of clustering dynamics of IP₃R channels on ER membrane

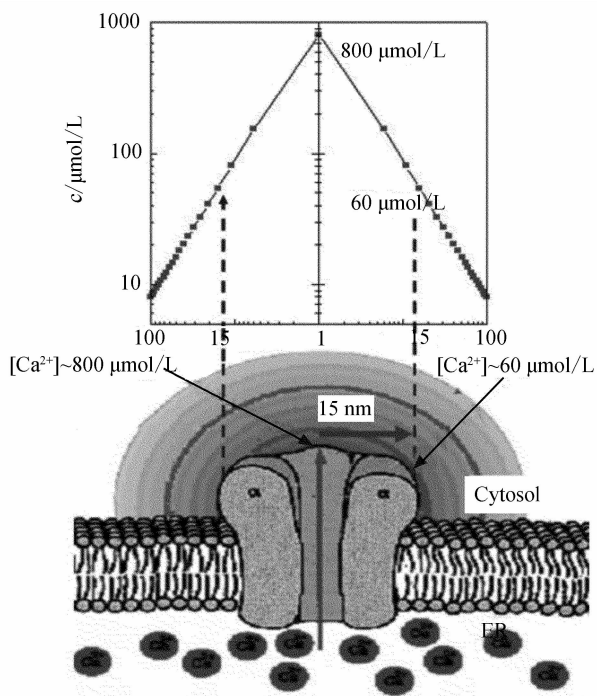


图5 钙离子浓度在单个离子通道附近的陡峭分布
 Fig. 5 The distribution of calcium concentration as a function of distance nearby a channel pore

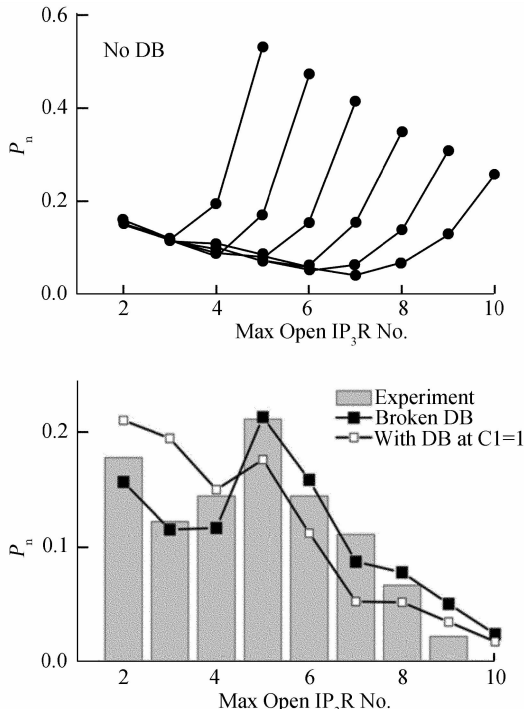


图6 局域钙离子信号振幅分布的实验和模拟比较
 Fig. 6 The comparison of amplitude distributions of local calcium signals obtained from experiment and simulation

一. HIV 每年能感染近 300 万人并造成 200 万左右患者死亡. 当患者被感染后, HIV 进入免疫系统关键 T

淋巴细胞中(或 T 细胞)并通过与 DNA 结合实现自身复制, 导致细胞死亡并逐渐破坏免疫系统直到其无法

对感染起控制对抗作用,该阶段定义为艾滋病. HIV 不同于其他病毒,它能快速突变,因此能躲避常规免疫系统的防御. 寻找有效的 HIV 疫苗治愈艾滋病,成为当今科学界一个世界性的难题和挑战. 有些科学家认为,只有对 HIV 病毒在动力学机制上有了突破性的认识后,或许才能制造出有效的疫苗.

文献[21]结合当前 HIV 实验的最新研究成果,建立了一个更真实和详细的 HIV 动力学模型. 在该模型中,单一的 HIV 粒子,也就是病毒,位于格状位点上,周围有两种 T 细胞:管理其他免疫系统细胞的 CD4+T 细胞,和杀死感染细胞的 CD8+T 细胞. 病毒和细胞在格点上“随机行走”,直到两者相遇,则它们在相遇点以某种方式相互作用. 同时模型也仔细考虑了病毒突变和 T 细胞响应. 由于该模型更好地反映了免疫系统对 HIV 的复杂响应,能够有助于我们更深入地理解 HIV 病毒机制(图 7,8).

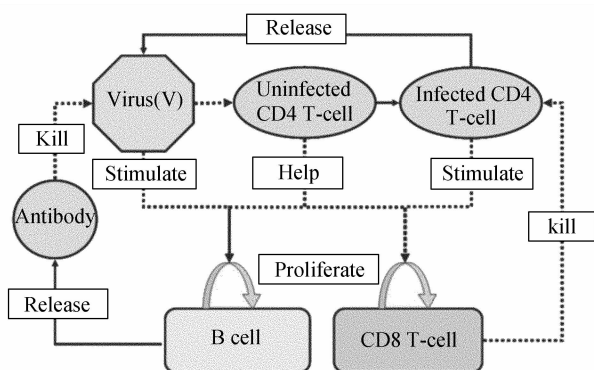


图 7 免疫系统和 HIV 病毒相互作用网络图
Fig. 7 The interaction network among immune system and HIV

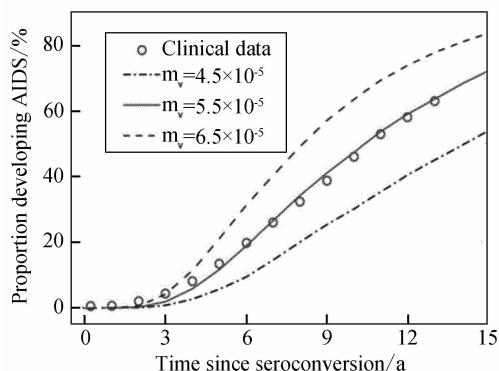


图 8 AIDS 患者从感染到死亡时间统计分布图的临床数据和模型结果比较

Fig. 8 The comparison of distributions of developing time of AIDS from seroconversion obtained from the clinic data and model simulation

人们通常关注的一个问题是 HIV 在潜伏期的发展. 许多患者的潜伏期可以为 2~20 a,通常认为这差异可能与入侵艾滋病病毒的类型、强度、数量、感染途径以及患者的免疫功能、健康营养、年龄和医疗条件等有关,但文献[21]研究表明,这差异可以仅仅是由于免疫系统随机动力学响应的结果. 文献[21]运用模型,也分别评价了免疫系统的不同成分,包括 CD4+T 细胞、CD8+T 细胞和 B 细胞等,在急性期的相对重要性. 结果表明,在急性期 CD8+T 细胞对抑制病毒起到决定性作用. 这项发现表明 CD8+T 细胞对 HIV 的响应应该是一个重要的研究目标,可用于发展对抗艾滋病的有效疫苗.

3 展 望

软物质和生物物理作为物理学两个很重要的交叉领域,其显著的特点是非线性、多尺度、涨落、熵驱动等等,这些与传统物理学研究对象不一样的特性,带来了这些体系的高度复杂性,同时也带来了丰富的新现象和新规律,为物理研究带来新的生命力,无限的想象空间和发展前景.

参考文献:

- [1] De Gennes P G. Soft matter[J]. Review of Modern Physics, 1992, 64: 645-648.
- [2] He G L, Merlitz H, Sommer J U, et al. Static and dynamic properties of polymer brushes at moderate and high grafting densities: a molecular dynamics study[J]. Macromolecules, 2007, 40: 6721-6730.
- [3] He G L, Merlitz H, Sommer J U, et al. Polymer brushes near the crystallization density[J]. European Journal of Physics E, 2007, 24: 325-330.
- [4] Merlitz H, He G L, Wu C X, et al. Chain expulsion out of dense polymer brushes[J]. Macromolecule Theory Simulation, 2008, 17: 171-179.
- [5] Merlitz H, He G L, Wu C X, et al. Surface instabilities of monodisperse and densely grafted polymer brushes [J]. Macromolecules (Note), 2008, 41: 5070-5072.
- [6] Merlitz H, He G L, Sommer J U, et al. Reversibly switchable polymer brushes with hydrophobic/hydrophilic behavior: a langevin dynamics study[J]. Macromolecules, 2009, 42: 445-451.
- [7] He G L, Merlitz H, Sommer J U, et al. Microphase separation of mixed binary polymer brushes at different temperatures[J]. Macromolecules, 2009, 42: 7194-7202.
- [8] Merlitz H, He G L, Wu C X, et al. Nanoscale brushes:

- how to build a smart surface coating[J]. *Physical Review Letters*, 2009, 102:115702.
- [9] Klenin K V, Merlitz H, Langowski J, et al. Facilitated diffusion of DNA-binding proteins. *Physical Review Letters*, 2006, 96:018104.
- [10] Merlitz H, Klenin K V, WU C X, et al. Facilitated diffusion of DNA-binding proteins; Simulation of large systems [J]. *Journal of Chemical Physics*, 2006, 125:014906.
- [11] Huang Z Y, Wu C X. Phase separation of a binary two-dimensional core-softened fluid[J]. *Journal of Chemical Physics*, 2006, 124:234506-234506-5.
- [12] 周麟祥, 帅建伟. *Protein Computer Simulation*[M]. 厦门: 厦门大学出版社, 2008.
- [13] Rudiger S, Shuai J W, Sokolov I M. Law of mass action, detailed balance, and the modeling of calcium puffs[J]. *Physical Review Letters*, 2010, 105:048103 1-4.
- [14] Nakano T, Shuai J W, Koujin K, et al. Biological excitable media based on non-excitable cells and calcium signaling[J]. *Nano Communication Networks*, 2010, 1:43-49.
- [15] Rudiger S, Nagaiah C, Warnecke G, et al. Calcium domains around single and clustered IP₃ receptors and their modulation by buffers [J]. *Biophysical Journal*, 2010, 99:3-12.
- [16] Shuai J W, Sheng R, Jung P. Entropically modified spiking ability and periodicity in clustered channels[J]. *Physical Review E*, 2010, 81:051913 1-7.
- [17] Shuai J W, Huang Y D, Rudiger S. Puff-wave transition in an inhomogeneous model for calcium signals [J]. *Physical Review E*, 2010, 81:041904 1-8.
- [18] Smith I F, Wiltgen S M, Shuai J W, et al. Ca²⁺ puffs originate from pre-established stable clusters of inositol trisphosphate receptors [J]. *Science Signaling*, 2009, 2:ra77.
- [19] Liao X L, Jung P, Shuai J W. Global noise and oscillations in clustered excitable media [J]. *Physical Review E*, 2009, 79:41923 1-6.
- [20] Shuai J W, Pearson J E, Parker I. Modeling Ca²⁺ feedback on a single inositol 1,4,5 trisphosphate receptor and its modulation by Ca²⁺ buffers [J]. *Biophysical Journal*, 2008, 95:3738-3752.
- [21] Lin H, Shuai J W. A stochastic spatial model of HIV dynamics with an asymmetric battle between virus and immune system [J]. *New Journal of Physics*, 2010, 12:043051 1-18.
- [22] Yang D P, Lin H, Wu C X, et al. Effect of mortality selection on the emergence of cooperation with network dynamics [J]. *New Journal of Physics*, 2009, 11:073048 1-13.
- [23] Rahman T U, Skupin A, Falcke M, et al. Clustering of InsP₃ receptors by InsP₃ retunes their regulation by InsP₃ and Ca²⁺ [J]. *Nature*, 2009, 458:655-659.

The Dynamic Characteristics of Soft Matter and the Transfer of Material and Signal in Biological Systems

WU Chen-xu, SHUAI Jian-wei, Holger MERLITZ

(Institute of Theoretical Physics and Astrophysics, School of Physics and Mechanical & Electrical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: This article is a simple introduction of our research progress in soft matter field, including polymer brush, protein diffusion dynamics, and the phase-separation of complex fluid, and in biophysical research field, including intracellular calcium signal and AIDS immune dynamics. It is shown that nonlinearity, multi-scale, fluctuation, entropy-driving are very important features of soft matter and biophysical systems.

Key words: soft matter; biophysics; polymer brush; protein; complex fluid; calcium signal; immune dynamics