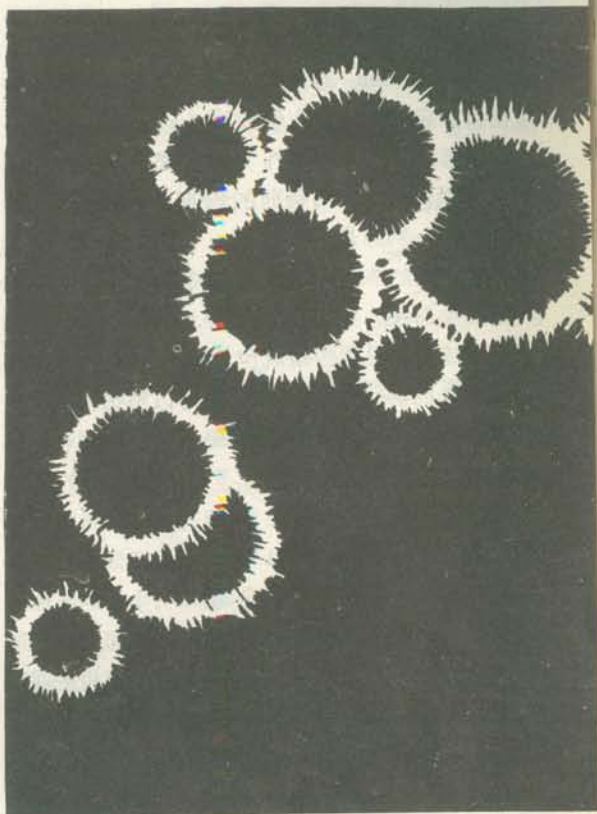


生物物理學 和 生命細胞

台大物理研究所

藥學系校友 彭英毅



一、緒言：

生命物質的基本單位是細胞。沒有再比細胞更小而能夠參與生命的活動的物質單位。（這些活動包括新陳代謝、生長、生殖等。）即使濾過性病毒Virus也需要活細胞，在其間複製Replicate，濾過性病毒在孤立的狀態下是差不多不能行使生命功能；因此領會大部分生命的各方面，必須以細胞的構造和功能的了解為基礎。

生命細胞自然不是一直就出現在我們的地球上。在整個歷史過程的大部分，地球是相當死寂的，缺乏有生氣的事物，而生命也就是起源於這無生氣的世界。生命演化的第一步應當是在原始海洋之中種類繁多的有機分子的創造和堆積，包括一些大的聚合物。誠然，實驗已經能指示生命的性質，很多複雜化合物能夠自動地由較簡單的物質產生，就如同原始地球上所曾經發生的一樣。這些分子的一部分必須又集合為更大的集團Aggregate，而這些集

團是有區別於它們組成成分的新物質，這或許就屬於生命起源的第二步。這樣的集團可能有由它們的環境選擇吸引特殊種類分子的性質，有些類似於結晶的生長；這種現象；就是膠體化學家們Colloid Chemists所熟知的coacervation現象。我們或許可以設想，在這某些集團中，某種相當規則而特異的構造排列佔著優勢，至少我們可以想像在這些集團表面能受到不同於集團內分子所受到的力量，因此，一個特殊的構造排列，也就是所謂的雛形的界膜Primordial Limiting Membrane就這樣如期地出現了。

由於這些不同於其環境的化學組成的被圈起的領域enclosed regions的存在，使新的形形色色的反應成為可能，並且一些原始集團理當發展成能夠由取於周圍環境的其他物質促使他們本身組成的合成的性質。或許我們更假設當這些物體生長到相當的大小，它們變成不穩定而進行分裂。

在所有這些階段裡，有些像自然選擇Natural

Selection 的定則必須在運行著，而某種集團比較能夠在這變動的環境的交替下生存，消耗其他分子和集團而生長。

這一連串的事物堆積是我們特定為生命機體 **Living Organisms** 的物體的產生。具有新的性質，遵循新的定律 生命學定律 **Law of Biology**，這些有機體除了很少的例外，是絕然不同於無生命世界。然而要指出任何特別的發展階段以區劃出生命出現的那一剎那是不可可能的；要區別生命物質與非生命有不同的準則，但沒有一個其本身是明確的。

既然生命起於發生在無生命世界的自然過程的結果，它或許只是那些組成世界其他部分的相同原子之間特殊的排列；因此，那是可以預想到的，生命物質必須如同其他事物，遵循相同的物理和化學的基本定律，而這觀念就構成了生物物理學的基礎。雖然這概念看起來好像是淺薄的，生物科學的學生們知道許多發生在生命世界的過程好像違反了自然的基本定律，生物物理學企圖闡明生命的終極性質以解決這個謎，也就因此解答了這表面上的矛盾。在許多例子中，由於自然基本定律之應用於這種新的場合，也由於物理科學而得到的結果的恩澤，我們對於這些定律的了解也因而更廣大而豐富。

顯而易見地，上述這些，大部分應用到生物學的其他分支就如同應用於生物物理學。那麼，我們只在特別強調生物物理學的特性；因為生命物質呈現在無生命世界所未知的相當程度的構造上和功能上結構上的複雜性，「新的生物學定律」 **New Laws of Biology** 是必須用以為生命的了解。冒著過於簡化的危險，我們必須形容生物物理學為特別強調應用一般的自然定律於生命的基本過程的生物科學的一支，而生物科學的其他分支，則在盡力闡明管制生命機體功能的新的定律。

二、細胞構造之研究

雖則我們一般認識生命以它的功能的屬性，我們發現這些屬性事實上時時刻刻都與構造組織緊緊相關。新陳代謝，感應性、運動、生殖和其也生命細胞的特性，只能以其構成的成分的幾何架構來瞭解。事實上，我們可以把構造上井井有條的次序作為生命機體的主要屬性之一。

細胞的構造已被研究了將近三個世紀，一直到上了二、三十年，顯微鏡供給了將近所有有關細胞解剖的可採的知識，很早以前，顯微鏡家們把細胞

只當為是均勻的原生質滴而已，細胞為界膜所區限，差不多都含有一個核及各種不同的小的構造如粒線體 **Mitochondria**，高氏體 **Golgi Bodies** 和其他細胞器官 **Organelles**。特殊形態的顯微鏡，使得生物學家們能夠更詳細地研究細胞構造。例如，相顯微鏡和干涉顯微鏡 **Phase-contrast and Interference Microscopes** 使清晰、無色的構造看得見，由於它們與它們周圍折射率的差別；利用干涉顯微鏡，我們可以定量地測量在細胞內不同區域裡物質的數量；偏顯微鏡 **Polarizing Microscope** 利用測量穿過儀器的偏光的效果，可以供給有關在細胞部分的分子或粒子的規則整列線知識，即使這些粒子個別而言是那麼的小。例如脂類和蛋白質分子的排列的基本概念，本來就是由這種觀察而導出的。

然而，為了能直接探求構造的更精細內容，顯微鏡的可能性到達了理論上的限制。任何顯微鏡的分析度 **Resolution** 定義為二物體所能被區別的最小距離 d ，即使使用最好的鏡片， d 值不能小於極限值，此值大約為

$$d \geq \frac{\lambda}{2NA}$$

此處， λ 為所使用光（或為其他放射線）的波長，**NA** 為物鏡的數的鏡徑值 **Numerical Aperture**，那是鏡片收集由物體現出的光的能力的測定。

Numerical Aperture 定義為

$$NA = n \sin \alpha$$

n 為物體和鏡片間介質的折射率（空氣 1.0，浸油 **Immersion oil** 大約為 1.5）， α 為由物體中心進入鏡片最端的光與軸間的角度。

光顯微鏡的數鏡徑在最好的情形（油浸式）最大於 1.0，因此，我們可以看出分析度只能限制為大約光波之半。例如，利用波長大約為 5,000 Å（0.5 μ ）的可見光，油浸式物其 **NA** = 1.25，分析度大約為 $0.5 / 2.5 = 0.2 \mu$ 。所以須強調的是這個結果與顯微鏡的放大率（或稱倍數）無關，放大倍數 1,000 將需要 0.2 μ 之間隔才能看得見，然而更大的放大倍數，並不能顯得更詳細，只是把不清晰的影像放大而已。

為了要觀察細胞構造更精細的內容，必須使用相當短的波長，這就是電子顯微鏡 **Electron Microscope** 發展的主要原因。在基本上，電子顯微鏡

光顯微鏡是相似的，只是電子束代替了光，靜電或磁「電子透鏡」被使用，而放大的像在螢光幕上觀察或在光像板記錄。以電子束而形成像，可能是因為電子具有波動的性質。這些「物質波」的波長與電子的動量成反比，一般商業上的電子顯微鏡，其波長為 $0.05 \text{ \AA}$ 左右。但由於實際上電子透鏡設計的限制，因此最好的分析度不超過 $5 \text{ \AA}$ ；不過，這的確是由 $0.2 \mu (2,000 \text{ \AA})$ （由光顯微鏡所得）的一大邁進，而且不容懷疑的，在未來的幾年內將會有改良。

電子顯微鏡全然打開了顯微解剖學的新境界，這在全世界都在精猛地探究，許多以前所不能知曉的細胞構造性質，此刻都能觀察到，事實上，我們已證實，整個細胞被組織成一種複雜而高度結構化。本質上，細胞被區劃成許多物理上不同的間室（或稱相 Phases），這些，又以不同的形式存在。如粒子 Particles，膜 Membranes，小管子 Tubes 和小包 Vesicles。更小的物體如濾過性病毒，或大分子的蛋白質及核酸能被看到，而它們的大小，形狀和內部構造都能直接地被觀察。電子顯微鏡最嚴重的限制是，標本的固定和脫水的要求，阻礙了細胞功能的繼續觀察，而這些觀察在光顯微鏡是可能的。

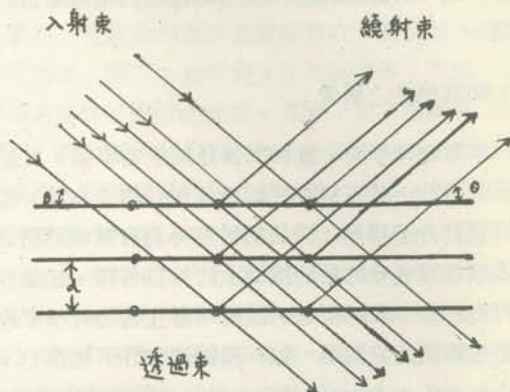
改進分析度的另一方法，x-rays 曾被使用了，因為它們的波長為數個 $\text{\AA}$ 。但是，因為沒有滿意的 x-rays 透鏡存在，我們就不可能直接得到高度分析度的 x-射線像（註一）。

物體有週期性的次序，例如薄板狀的構造，結晶和類似的構造，x-射線繞射的技術 the technique of x-ray diffraction 被應用。當 x-射線射到任何物體，它的原子內的電子就把 x-射線往所有的方向散發；然而假如原子的排列就像結晶格子中均勻地成層排列，則在某一方向由各層所散發的 x 射線，會在同一相位，並因建設性的干涉而在這些特殊的方向形成繞射束。這繞射的方向，就如圖 1 所示，由布拉格定律 Bragg's Law

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad (3)$$

於此， n 為任何正整數，稱為繞射度， λ 為 x 射線的波長， d 物體中原子層之間隔， θ 為如圖一所示的角度。因為 λ 射光束和繞射束的角度相同，有時，後者被歸於「x-射線反射」，雖然，原理上，在一平面繞射是絕對不同於反射的。在某一 x 射線所測定的 θ 值，結晶中原子層之間隔可藉(3)式計算

得到。再與不同繞射光束的相對強度的分析結合，這種技術可以顯示出在一完全三度結晶的每一原子的定位置；也因此可以顯示組成結晶的分子的詳細幾何構造（註二）。較小的分子其原子間距離通常以這種方法求得，其精確度有幾個百分之埃（ $\text{\AA}$ ），而結合角之求得，其精確度約為一度或更好些。



然而，在較為複雜的分子如蛋白質，要計算每個原子的位置就不會如此簡單。這是因為由單一結晶所得到的 x 射線繞射形態不能包含所有必須的知識；散發射線的強度被記錄了，但它們的相對相位則否，而這些相位的關係是必須被知道，如果我們要直接地計算結晶完整的構造。本質上，致力於小分子的研究，先以化學知識的基礎，作關於分子構造適當的臆測，然後計算每一可能構造所期待的繞射形態，並決定那一種構造與所觀察的繞射資料最為符合。在含有數百或數千原子的分子這樣作是不可能，特別是當大部分這些原子是相當小的碳、氧和氮原子，它們對 x 射線繞射的能力沒有多大的差別；因此在這些情形，其他的「戲法」將被使用。

在這些戲法中，有一種很成功地被用以研究蛋白質，包括在分子內使用「重原子標記」，假如少量大重金屬原子，例如汞或銀，能夠以化學方法加於蛋白質分子而不改變其在結晶裡全面的分子的排列，我們就可以由繞射形態結果改變的分析，給予完整構造決定的基礎，利用這種方法，我們已決定了肌球蛋白，血紅素的三度空間的構造，這二者是肌肉和血液中的帶氧物質，但是這個方法是相當的費力，並需要繁多的計算，而且這方法最嚴重的限制是，這方法只能用於那些能製成適當重原子取代物的化合物。

假如物體不是完全的結晶體，但在一、二個方

向，有其規則，重複的構造，則 x 射線繞射，可用以測定這些方向的重複配置。例如，這方法已被用於闡明纖維狀蛋白質和核酸的分子的有規則的結構上的週期性，以及有如神經纖維的鞘膜的成層構造之各層間的排列。然而，有關那些沒有規則重複排列的物體的構造性質的知識，我們還不能了解。這就予以 x 射線繞射應用於生物樣品的相當嚴重的限制。

三、細胞機能之研究：

生物物理學家，就如其他任何生物學家，其最終研究目的，並不只在於細胞部份分構之描述，即使研究到分子標準；而是把觀察得到有關構造間之關係以各種成分的動的機能上的作為解釋。就讓我們列出一些一般的概念，以說明當生物物理學家致力於生物機能之問題，以一種細胞和分子標準（Cellular and molecular level），所作之研究。

生命機體的進化有兩個表面上矛盾的趨勢——恒久性與變化性質的顯著區別。關於生命，為人所熟知的性質是遺傳的複雜機轉，保證在同一生物種族裡，子代在構造性質和機能方面的多方面與其親代相似；然而，就在這保持恒久性的機轉中，却潛伏着變化的機轉，突變和自然選擇的可能性導致於生命形式的多樣化，此相關於生命存在的不同環境，如今這些生命生存於我們地球上各個不同的地方。有關遺傳消息移送的分子學上的機轉的研究是屬於生物物理學的領域，而且近年來已有長足的進步。我們已能證實遺傳消息以特殊的化學構造（核酸）“譯成電碼”；而這些特殊構造的複製乃是由於分子之間互相作用的結果；這些，在基本上，不異於那些為物理化學家和膠體化學家所熟知的。

且別說遺傳和進化，個體器官和其所由構成的細胞也有恒久性和變化兩個性質的明顯區別，恒定的內在條件對生命是必須的，一定的變化存在於特殊細胞的特別功能裡，假如神經的電興奮，肌肉的收縮，或是腺體的分泌作用等等。

儘管細胞周圍環境的化學成分改變，由於化學物質進出細胞的過程的調節，細胞的內環境仍保持着恒定不變。細胞機能的重要神色是由其環境獲得生命所必需的物質之能力，即使這些物質只需要相當低濃度；另外，它能排出消耗物質（產物）和其他有害劑，即使當它們在其環境有着相當高濃度的存在。因此，細胞被的性質對細胞本身的存在有着

決定性的作用。在有關細胞膜的研究中，最直接的門徑是測定經由細胞膜任一方向的物質穿透的路途，這可以化學方法或借助於放射線（性）追蹤物而做到。並且，當穿透物質是一種離子時，其穿過細胞膜能由電學上的測定，因為離子的流動組成了電流。

環境調節的另一方面為：在細胞內非常複雜的生物化學反應系統的控制，在大部份的情況下，任一物質都有進入任何一種的不同化學反應途徑的可能性，而且經過一個轉換，在接連的步驟裡，它又可能面臨另一組新的變更。為了維持細胞不同的組成的固定濃度，為了供給生長，恢復和分泌作用的物質，也為了供給由化學來源的細胞活動的能，所有在細胞內不能計數的化學反應的速率必需調正到相當的精確，這種化學反應系統的速率控制，或稱動力學，主要具備於下列的事實：事實上所有的生物化學反應經由酵素的作用——特別的蛋白質，每一種酵素以相當的特異性和有效性，催促某一特別的反應。進一步的調節影響，可由於細胞內容物的很有結構的構成小室，因此，不同的物質就不可能與其他分子接近而與其作用。這就把我們帶回有關細胞膜滲透在控制細胞機能中所扮演的角色，只是此刻我們是在討論，在細胞內分成區域的薄膜。自然地，我們不需要把薄膜只當作是一種被動的隔板，酶可能構成膜構造的一部分，而重要的過程就可能發生在膜本身。

化學反應的動力學可由許多不同的途徑研究，最直接的方法是經由某一特別過程中所消耗或產生的物質濃度改變速率的決定而測定反應速率。第二個門徑，特別對活生命細胞或由其導出的複雜混合物內人化學反應系統之研究有用處，乃是基於不同物質穩定狀態濃度的測定。在一穩定狀態，物質的濃度恰好停留一定，並不是因為它是不起作用的，而是因為它的生成和消耗是在一個相同的速率；由各種不同的條件下的物質的穩定狀態濃度，我們可以導出有關於物質生成和利用的反應速率之知識。

在許多情形中，我們所興趣研究的物質吸收可見光或紫外光或它們是螢光物質，因此，當我們進行化學分析時，可以光學方法連續記錄而不破壞細胞。這些技術已廣泛地應用以測定整體細胞或組織內，某種物質的穩定狀態濃度和時時刻刻變化的速率，並且，應用於使這些觀察與細胞的機能狀態互相關係。