

低频声子的生物功能*

周 国 城

(中国科学院上海生物化学研究所)

陈 念 贻

(中国科学院上海冶金研究所)

摘 要

本文指出,在生物高分子结合的过程中,伴随有低频声子的激发。这是生物高分子所特有的可塑性和内在运动的一种反映。本文还进一步以胰岛素-受体以及胰岛素-抗体作用为例,通过对所产生的低频声子熵的估计,满意地解释了尚未解释的实验结果。值得注意的是:按本文所估计的低频声子的能量,与实验测到的一些生物高分子中平均每个残基构象变化的热焓值,属于同一数量级。这说明低频声子很可能具有导致构象变化、传递生命信息的功能。

随着X射线衍射技术的进展,已掌握了很多有关生物高分子结构的知识。但这仅提供了生命分子的静态信息。要深入了解生命现象,还必须获得生物高分子的动态信息,即研究生物高分子间、生物高分子和其它分子间的相互作用,以及由此而引起的种种变化。正是这种静态信息与动态信息的相互关联与因果转化,在分子水平上反映了丰富多采的生命现象。

近年来,对生物高分子间的相互作用已开展了很多物理化学方面的工作,而且也已获得了不少实验数据。但若用热力学理论对这些数据进行深入的分析与推敲,就会使人们面临一些矛盾的结果。Chothia 和 Janin^[1] 为此曾指出了疏水自由能在蛋白分子缔合过程中的重要作用。但这并没有把矛盾排除掉:一些生物高分子(例如胰岛素-受体以及胰岛素-抗体)间的缔合现象仍然得不到合理的解释。

因此,必然存在某种相当本质的、但被人们所忽略了的因素。这种因素是什么?它除了能从热力学的角度解释实验结果外,还具有什么更为深刻、更有启发性的意义?我们针对这些问题进行了研究,本文报道初步研究结果。

一、关于溶液中生物高分子的自由能和熵的估计

生物分子(例如激素与受体、抗原与抗体、酶与底物、DNA 与解链蛋白等)间的相互识别与专一结合,是传递生命信息、显示生物功能的第一步。因此,研究生物高分子间的缔合反应

本文 1976 年 7 月 27 日收到。

* 本文是共同讨论和研究的成果。参与这项工作的还有:中国科学院上海生物化学研究所江寿平、郭志鲲,上海实验生物研究所王亚辉、高魁雄,上海原子核研究所丘锡钧,上海计算技术研究所费志浩,广东肇庆船用机具厂周国平。

以及与此有关的一些现象,就具有特殊的意义。

设有生物高分子 A, B 及其缩合物 C, 其间有反应:



相应的缩合自由能 ΔG_a 与缩合常数 K_a 间的关系是:

$$\Delta G_a = -RT \ln K_a, \quad (2)$$

式中 R 是气体常数, T 是绝对温度。

当两个分子缩合时, 要失去 3 个平动自由度和 3 个转动自由度¹⁾, 从而导致平动熵与转动熵的减少。

按照统计热力学, 1 克分子物质的熵可表示成:

$$S = R \ln Z + RT \left(\frac{\partial \ln Z}{\partial T} \right)_V, \quad (3)$$

式中 Z 是配分函数, V 是体系的体积。

对于理想气体, 在通常温度下用 (3) 式可求得其平动熵 S_{tr} 和转动熵 S_r , 它们分别为:

$$S_{tr} = \frac{5}{2} R + R \ln \left[\frac{(2\pi M k T)^{3/2}}{N^{3/2} h^3} V \right] = R \left[\ln V + \frac{3}{2} \ln T + \frac{3}{2} \ln M \right] - 11.074, \quad (4)$$

$$S_r = \frac{3}{2} R + R \ln \frac{(8\pi^2 k T)^{3/2}}{h^3 \sigma} (\pi D)^{1/2} = R \left[\frac{1}{2} \ln (D \times 10^{17}) + \frac{3}{2} \ln T - \ln \sigma \right] - 0.033, \quad (5)$$

式中 M 是克分子质量, k 是 Boltzmann 常数, N 是 Avogadro 常数, h 是 Planck 常数, σ 是对称数, 而

$$D = \begin{vmatrix} I_x & -I_{xy} & -I_{xz} \\ -I_{xy} & I_y & -I_{yz} \\ -I_{xz} & -I_{yz} & I_z \end{vmatrix}, \quad (6)$$

式中 I_x, I_y, I_z 是当笛卡尔坐标轴的原点取在分子的质量中心时, 分子分别绕 X, Y, Z 轴的转动惯量, 而 I_{xy}, I_{xz}, I_{yz} 则是相应的惯量积。由于当坐标轴旋转时, D 是一个不变量, 故在实际计算时我们总取分子的 3 个惯量主轴 X^*, Y^*, Z^* 为参照坐标系, 于是 D 就具有最简单的形式, 即等于 3 个主转动惯量之积:

$$D = I_x^* I_y^* I_z^*. \quad (7)$$

用 (4) 式和 (5) 式可以算得理想气体分子结合前后平动熵与转动熵的改变。但是, 生物分子间的相互作用通常是在溶液状态中进行的。因此, 如何估计溶液中溶质分子的熵, 便成为深入讨论所必需解决的问题。

Page 和 Jencks^[2] 曾对溶液中的有机小分子的反应讨论了这个问题。他们根据一些经验关系和 Trouton 律, 分别估计了有机小分子从气体状态 $\rightarrow$ 纯液相 $\rightarrow$ 溶液状态时熵的变化, 结果指出: 溶质分子反应前后熵的改变可近似用理想气体的公式来计算。Chothia 和 Janin^[1] 则进一步把这个结论推广到生物高分子, 并以此来计算蛋白分子缩合前后熵的改变。但是, 生物高分子通常在未汽化前就早已分解, 故把 Trouton 律用到蛋白分子上是不大自然的。

我们认为, 要估计生物高分子在溶液状态中的熵, 一种可行的途径是将它们看成在溶液中作 Brown 运动的粒子。先写出这些 Brown 粒子在溶剂中的平动能:

1) 生物高分子一般都是非线性分子, 故这里不讨论线性分子的情况。

$$E_{tr} = \frac{1}{2m} \sum_{i=1}^N (\mathbf{p}_i)^2 + U(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N; \xi_1, \xi_2, \dots, \xi_{\mathfrak{N}}), \quad (8)$$

式中 m 是溶质分子的质量, $\mathbf{p}_i$ 是第 i 个溶质分子的动量, U 是溶质分子的位能, $\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N$ 和 $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_{\mathfrak{N}}$ 分别是溶质分子与溶剂分子的坐标. 生物高分子的溶液通常都是非常稀的, 即有 $\mathfrak{N} \gg N$. 在这种体系中, 完全可以略去溶质分子间的位能作用, 而把诸溶质分子视为相互独立的. 于是, 溶质分子的位能完全是来自于与溶剂分子的作用, 而且主要是来自于和邻近溶剂分子的作用. 因此, 可以把溶质分子的总位能表示成 N 个分位能之和:

$$U(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N; \xi_1, \xi_2, \dots, \xi_{\mathfrak{N}}) = \sum_{i=1}^N u^{(i)}(\mathbf{r}_i; \xi_1^{(i)}, \xi_2^{(i)}, \dots, \xi_{\mathfrak{N}}^{(i)}), \quad (9)$$

式中: $\xi^{(i)}$ 是与第 i 个溶质分子相邻近的溶剂分子的坐标, $\mathfrak{N}$ 是邻近的溶剂分子数, 它对于各个溶质分子来讲都是一样的^[3]. 应该注意的是, 这样的溶质分子¹⁾不断受到周围溶剂分子的碰撞, 其碰撞次数每秒钟约有 $10^{15} - 10^{16}$ 次^[4]! 这就不仅保证了能量交换的足够迅速, 提供了对溶质分子进行统计处理的必要基础, 而且还意味着每个溶质分子的位能 $u^{(i)}(\mathbf{r}_i; \xi_1^{(i)}, \xi_2^{(i)}, \dots, \xi_{\mathfrak{N}}^{(i)})$ 都是随着时间急剧涨落的量, 即可以将其表示成 $u^{(i)}(\mathbf{r}_i, t)$. 然而, 它对于时间的平均值却是一个与指标 i 无关的常数^[3], 即

$$\bar{u}^{(i)} = \frac{1}{\mathfrak{T}} \int_0^{\mathfrak{T}} u^{(i)}(\mathbf{r}_i, t) dt = u_0. \quad (10)$$

另一方面, 由 (9) 式, 我们有

$$U = \sum_{i=1}^N u^{(i)}(\mathbf{r}_i, t) = N \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N u^{(i)}(\mathbf{r}_i, t) \right) = N \langle u \rangle \quad (11)$$

式中 $\langle u \rangle$ 是根据统计平均求得的单个溶质分子的平均位能. 于是, 根据统计平均与时间平均的等价性, 得

$$U = \sum_{i=1}^N u^{(i)}(\mathbf{r}_i, t) = N \langle u \rangle = N u_0 = U_0. \quad (12)$$

由此可见, 虽然每个溶质分子的位能都是随时间而急剧涨落的量, 但溶质分子的总位能却保持固定不变. 常数 U_0 实际上就是溶剂分子对溶质分子的粘合能.

根据 (8) 式和 (12) 式可求得溶质分子的平动配分函数 Z_{tr} , 然后利用 (3) 式可得相应的平动熵. 结果发现, 这样求得的平动熵的表示式与 (4) 式完全一样. 这表明在稀溶液中溶质分子的平动熵可近似用理想气体的公式来估计²⁾.

根据类似的分析得溶质分子的转动熵也可按 (5) 式来计算.

前已述及, 当两个分子缔合时, 会引起平动熵与转动熵的损失. 因此, 我们可以把缔合自由能表示成:

$$\Delta G_a = T(\Delta S_{tr} + \Delta S_r) + \Delta G^*, \quad (13)$$

式中, ΔG^* 是其它种种因素对缔合自由能的贡献. 不言而喻, 这个方程是指标准状态而言的,

1) 生物高分子的半径通常在几十个 Å 的数量级.

2) 对于这个近似的、但却十分有用的结果, 我们还可以通过以下直观的分析来得到. 大家知道, 平动熵是粒子关于空间位置分布和平动能级分布的无序的一种量度. 因此, 与平动熵直接有关的是粒子可能占据的空间位置数和平动能级数. 而对于占据相同体积但分别在溶液状态与在气体状态中的粒子, 当它们的位能只相差某个常数时, 就其宏观运动的形态而言, 所不同的只是前者受到的粘滞力大于后者, 因而其扩散速度要慢于后者. 然而, 扩散运动的快慢只影响体系到达最大无序的快慢, 并不影响体系可能抵达的最大无序的程度.

即所有的化学样品都是每升 1 克分子。

(13) 式中的 ΔG_a 是实验可以测到的量, 而 ΔS_{ir} 和 ΔS_r 又分别可按 (4) 式和 (5) 式算得。这就有可能估计出 ΔG^* 的数值并分析其实质。

二、胰岛素-受体以及胰岛素-抗体作用的 ΔG^*

若用 I 表示胰岛素, R 表示受体蛋白, $\widehat{IR}$ 表示胰岛素与其受体的缔合物, 则由 (2) 式得

$$\Delta G_a = -RT \ln \frac{[\widehat{IR}]}{[I][R]}. \quad (14)$$

实验测得, 胰岛素与其受体的缔合自由能 $\Delta G_a = -12$ 千卡/克分子^[5], 即每升 1 克分子的胰岛素与每升 1 克分子的受体蛋白缔合后, 自由能的改变为 -12 千卡。这虽然是一个实验测到的量, 但按其所反映的物理意义, 却对应某种理想的、不可能实现的状态。特别是对于生物高分子, 其分子量通常在几万到几十万。这类分子的 1 克分子体积就可能超过 1 升! 在这种情况下, 仍然用 (4) 式和 (5) 式来计算其标准状态的熵, 显然在逻辑上是不恰当的。因为根据前面的推论, 只有当溶质分子的浓度足够稀, 以至于可以忽略掉它们间的位能作用时, 才能应用 (4) 式和 (5) 式来计算其熵值。但这个困难可通过如下考虑来解决。假想我们采用一种放大的体积单位 Λ , 它与原来的体积单位的关系是: $\Lambda = \lambda$ 升。式中的放大因子 λ 是某个足够大的无量纲常数。现在我们就取 克分子/ Λ 作为新的标准状态的浓度单位。由 (14) 式不难推得: 对应这种新的标准状态(它是可能实现的, 只要 λ 足够大), 实验测到的缔合自由能 $\Delta G_a^{(\lambda)}$ 与按原来的标准状态(它是不可能实现的)所测到的缔合自由能 ΔG_a 之间, 有如下关系:

$$\Delta G_a^{(\lambda)} = \Delta G_a - RT \ln \lambda. \quad (15)$$

但是另一方面, 当用 (4) 式和 (5) 式来计算时, 对应这种新的标准状态所算得的熵 $S_{ir}^{(\lambda)}$ 和 $S_r^{(\lambda)}$ (这样的计算是合乎逻辑的), 与按原来的标准状态所算得的熵 S_{ir} 和 S_r (这样的计算是不合逻辑的) 之间, 有如下关系:

$$\begin{cases} S_{ir}^{(\lambda)} = S_{ir} + R \ln \lambda, \\ S_r^{(\lambda)} = S_r. \end{cases} \quad (16)$$

将 (15), (16) 两式代入 (13) 式, 得

$$\Delta G^* = \Delta G_a - T(\Delta S_{ir} + \Delta S_r) = \Delta G_a^{(\lambda)} - T(\Delta S_{ir}^{(\lambda)} + \Delta S_r^{(\lambda)}). \quad (17)$$

由此可见, ΔG^* 的数值与体积单位的选取无关。故在计算 ΔG^* 时, 仍然可以采用原来的标准状态。

对于胰岛素与其受体以及胰岛素与其抗体的缔合反应, 我们算得 ΔG^* 分别为 -42 千卡/克分子和 -43 千卡/克分子¹⁾。这说明在胰岛素-受体以及胰岛素-抗体的缔合反应中, 为了弥补平动熵与转动熵的损失, 必须要求 ΔG^* 是一个相当大的负量。但这部分负自由能的来源是什么呢? 显然, 这是一个值得追究的问题。

在蛋白分子的相互作用中, 氢键和 van der Waals 作用对自由能的贡献能够达到这个数值吗? Chothia 和 Janin^[1] 的分析否定了这种可能性。事实上, 实验测到的胰岛素-受体以及胰

1) 计算时, 胰岛素-受体的缔合自由能为 -12 千卡/克分子^[5]; 胰岛素-抗体的缔合自由能为 -12.9 千卡/克分子^[6]; 胰岛素的分子量取 6,000, 轴比为 1; 受体的分子量是 300,000, 轴比是 9^[7]; 抗体的分子量是 150,000, 轴比为 6^[8]; 蛋白分子的微分比容取 0.735; 温度是 300°K。

胰岛素-抗体缔合的热焓 ΔH 分别为-2 千卡/克分子^[5]和-3.6 千卡/克分子^[6]。由此也可看到,在胰岛素-受体或胰岛素-抗体的缔合反应中,分子间的作用力对 ΔG^* 的贡献是很小的。因此, ΔG^* 主要是来自于熵的贡献。一种可能的因素是疏水键引起了熵的变化¹⁾。据最近资料^[11]报道,每 $1 \text{ \AA}^2$ 蛋白表面面积²⁾形成疏水键时相当于-25 卡/克分子的疏水自由能。这样,疏水自由能的贡献就取决于结合部位的面积了。但据我国胰岛素研究小组的报道^[10],胰岛素与其受体的结合部位主要是 B_{12} -缬氨酸、 B_{16} -酪氨酸、 B_{24} 及 B_{25} -苯丙氨酸等残基所形成的疏水面,并认为这个结合部位与胰岛素单体形成二体的结合部位大体一样。故当胰岛素与其受体蛋白缔合时,有 $\Delta A^* = 1130 \text{ \AA}^2$ ^[11] 的蛋白表面,由原来与水接触变到埋在缔合物分子内。Pullen^[11]等注意到胰岛素-受体的亲合常数(10^9)远远大于胰岛素的二聚合常数(10^5),并由此设想 A_1 -甘氨酸和 A_{21} -门冬酰胺(它们不是二聚反应的结合部位)可能也属于和受体作用的结合部位。但即使这样,最多也只能使埋进去的蛋白表面面积 ΔA^* 大约增加 $270 \text{ \AA}^2$ ^[12]。换言之,在胰岛素-受体缔合时,埋到缔合物分子内的蛋白表面面积 ΔA^* 约在 $1130-1400 \text{ \AA}^2$ 的范围。相应的疏水自由能的贡献约在-28 千卡/克分子到-35 千卡/克分子的范围。因此,即使将分子间的作用力对自由能的贡献($\Delta H = -2$ 千卡/克分子^[5])考虑进去,也无法解释 $\Delta G^* = -42$ 千卡/克分子的结果。

类似的困难也出现在胰岛素-抗体缔合反应的热力学分析中。

三、低频声子的效应

生物高分子中存在低频振动,已有实验证据^[13]。但在蛋白分子缔合过程中,尚未有人注意到低频声子的功能。这或许是因为:在一般的分子振动中,由于 $h\omega/kT$ 通常较大,故热运动通常不能显著地激发声子,以致对熵的贡献微不足道的缘故。但在生物高分子中,情况却大不相同。下面我们将看到,正是这低频声子的效应,不仅从热力学的角度能说明 ΔG^* 的数值,而且可能还包含有更为深刻的意义。

按照量子理论的观点:任何振子都会激发出声子,振子的状态可以用声子在量子态的占据数来表述。因此,当我们将振动效应进行统计处理时,就可以从两条途径着手:一条途径是用 Maxwell-Boltzmann 统计来研究振子体系的统计行为;另一条途径是用 Bose-Einstein 统计来研究声子体系的统计行为³⁾。但是,引入声子的概念不仅对具体问题的处理带来很大的方便,而且对问题的深入研究更具有启发性。

我们知道,频率为 ω 的谐振子,将激发出能量为 $h\omega$ 的声子。根据 Bose-Einstein 统计,与这个振子相对应的声子在能级 $h\omega$ 的平均占据数是⁴⁾:

$$\langle n_\omega \rangle = \frac{1}{e^{h\omega/kT} - 1}. \quad (18)$$

1) 一般而言,在处理溶液中分子的缔合反应时,还应考虑构形熵的变化。但近年来的研究表明:溶液中的蛋白分子的构象和晶态中的大体相似。而又有细结构上的变化。这种细结构的变化在生物功能上有相当的重要性,但对蛋白分子的构形熵影响并不大。缔合过程中的蛋白分子一般也是这样。故在讨论蛋白分子缔合时,通常忽略掉构形熵的变化^[11]。而且,由于蛋白分子缔合的部位是专一互补的,故在如此形成的缔合分子中可略去内旋转效应。

2) 这里的表面面积一词应理解为可达表面积^[13]。

3) 注意:振子是 Maxwell 子,而声子是 Bose 子。

4) 声子数是不守恒的,故其化学势 $\mu = 0$ 。

因此, 1 克分子频率为 ω 的谐振子激发出来的声子的总能量应该是:

$$U_{\text{pho}} = N \langle n_{\omega} \rangle h\omega. \quad (19)$$

相应的比热是:

$$C_V^{\text{pho}} = \left(\frac{\partial U_{\text{pho}}}{\partial T} \right)_V = R \left(\frac{h\omega}{kT} \right)^2 \frac{e^{h\omega/kT}}{(e^{h\omega/kT} - 1)^2}. \quad (20)$$

于是得声子熵

$$S_{\text{pho}} = \int_0^T \frac{C_V^{\text{pho}}}{T} dT + S_{\text{pho}}^0, \quad (21)$$

式中 S_{pho}^0 是绝对 0 度时的声子熵, 显然应为 0. 将 (20) 式代入 (21) 式, 积分得:

$$S_{\text{pho}} = R \left[\frac{h\omega/kT}{e^{h\omega/kT} - 1} - \ln(1 - e^{-h\omega/kT}) \right]. \quad (22)$$

这个结果与通过求振子的配分函数所算得的振动熵是完全一样的. 表 1 列出了 300°K 时按 (22) 式算得的声子熵.

我们知道, 谐振子的频率 ω 可表示成:

$$\omega = c\tilde{\omega} = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}. \quad (23)$$

式中 k 是力常数, μ 是等效质量, c 是光速. 对那些键能(力常数)大而质量小的化学基, 如 O—H , N—H , S—H , C=O , C—Cl 等, 其 $\tilde{\omega}$ 约在 $1000\text{—}4000\text{ 厘米}^{-1}$ 的范围, 故其声子熵可忽略. 但对于生物高分子, 情况就大不相同了. 虽然生物高分子的一级结构是由键能较强的共价键连成的, 但其高级结构却一般是由次级键(诸如盐键、氢键、van der Waals 键等弱键)来支撑的. 对应这种弱键的力常数就比较小, 例如小 1 个数量级¹⁾, 而相应的等效质量却一般大 2—3 个数量级, 因而激发出来的声子的频率也就大约小 2 个数量级左右. 在这种情况下, 从表 1 可看出, 声子熵已不可忽视.

生物高分子结合时, 虽然失去了 3 个平动自由度和 3 个转动自由度, 但却增加了 6 个振动自由度. 因此, 当胰岛素与其受体蛋白缔合时, 应伴随有 6 股低频声子的激发. 若这 6 股低频声子的波数是在 $10\text{—}100\text{ 厘米}^{-1}$ 的范围, 就会提供 49 至 20 个单位的声子熵, 相应于 -14.7 到 -6 千卡/克分子的自由能贡献. 把这部分自由能连同疏水自由能以及分子间作用力对自由能的贡献 ΔH 一起考虑进去, 是完全能够说明 $\Delta G^* = -42$ 千卡/克分子的结果的.

对胰岛素-抗体作用的 ΔG^* , 也同样可得到合理的解释.

因此, 在生物高分子结合的过程中, 伴随有低频声子的激发. 这种低频声子的产生是来自

表 1 声子熵与频率间的关系

$\omega(\text{秒}^{-1})$	$S_{\text{pho}}(\text{e. u.})$	$\tilde{\omega}(\text{厘米}^{-1})$
∞	0	∞
...	...	...
1.2×10^{14}	$\sim 10^{-7}$	4000
9×10^{13}	$\sim 10^{-5}$	3000
6×10^{13}	$\sim 10^{-3}$	2000
3×10^{13}	0.1	1000
2.4×10^{13}	0.2	800
1.2×10^{13}	1.0	400
6×10^{12}	2.2	200
3×10^{12}	3.4	100
1.5×10^{12}	4.8	50
3×10^{11}	8.2	10
3×10^{10}	12.7	1
3×10^9	17.3	0.1
3×10^8	21.9	0.01
...	...	...
0	∞	0

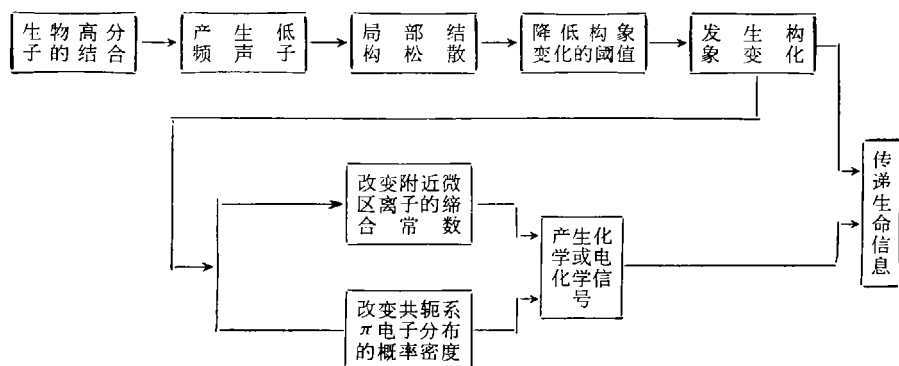
此处 $\tilde{\omega}$ 代表波数

1) 实验表明, 生物高分子中的弱键大约是普通共价键的几十分之一, 故其力常数也应小一个数量级.

于生物分子的可塑性(反映力常数 k 较小)和生物分子的复杂性(反映等效质量 μ 较大)。恩格斯指出:“从蛋白质所特有的可塑性中,可以导出所有其他最简单的生命要素:刺激感应性——它已经包含在蛋白质和它的养料的相互作用中;收缩性——它已经在非常低级的阶段上表现于食物的吸取中;成长的能力——它在最低级的阶段上包含通过分裂的繁殖;内在的运动——没有这种运动,养料的吸取和同化都是不可能的。”(《反杜林论》80页)我们认为,生物高分子中的低频声子,正是其特有的可塑性与内在运动的一种反映。

值得注意,生物高分子缔合时产生的低频声子,会引起分子内局部结构的松散,从而降低构象变化的阈值。而且我们还注意到,若干生物高分子中平均每个残基构象变化时的热焓实测数值^[14],与我们前面所估计的低频声子的能量,属于同一个数量级。因此可以合理地认为:生物高分子中所激发出来的低频声子是导致构象变化的一个重要因素;而构象变化又可能造成附近微区离子的缔合常数的改变,或者引起共轭系 π 电子分布概率密度的改变,这都可能产生某种化学信号或电化学信号,从而传递生命信息。

因此,在生物分子结合的过程中,低频声子的作用不仅从热力学的角度能够说明实验测到的结果,而且还可能具有构成如下序例的功能:



应该指出:我们前面计算声子熵的方法是以分子内部已达到平衡为前提的。事实上,从分子的缔合到复合分子的内部平衡是一个从非平衡态到平衡态的过程。与此相应,在复合分子中声子的分布,也经历着一个由非平衡分布到平衡分布的过程;这一过程包含着声子-声子的相互作用以及声子和其它元激发(包括构象子^[15])的相互作用。总之,这个领域包含着相当丰富的科学内容,还有许多重要课题值得进一步探讨。无疑,开展这方面的研究对获得生物高分子的动态信息是很有帮助的。

参 考 资 料

- [1] Chothia, C. & Janin, J., *Nature*, **256** (1975), 705.
- [2] Page, M. I. & Jencks, W. P., *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **68** (1971), 1678.
- [3] Huggins, M. L., *International Review of Science, Series Two, Physical Chemistry* (Buckingham, A. D. & Bawn, C. E. H. ed.), Vol. 8, 1975, 123—152, London & Boston: Butterworths.
- [4] Chou Kuo-chen, *Scientia Sinica*, **19** (1976), 505.
- [5] Kahn, C. R., Freyhet, P. & Roth, J., *J. Biol. Chem.*, **249** (1974), 2249.
- [6] Berson, S. A. & Yalow, R. S., *J. Clin. Invest.*, **38** (1959), 1996

- [7] Cuatrecasas, P., *J. Biol. Chem.*, **267** (1972), 1980.
- [8] Dorrington, K. J. & Tanford, C., *Advan. Immunol.* (Dixon, F. J. & Kunkel, H. G. ed.), Vol. 12, 1970, 333—376, New York & London, *Academic Press*.
- [9] Chothia, C., *Nature*, **254** (1975), 304.
- [10] Insulin Research Group, Academia Sinica, *Scientia Sinica*, **17** (1974), 779.
- [11] Pullen, R. A., et al, *Nature*, **259** (1976), 369.
- [12] Shrake, A. & Rupley, J. A., *J. Mol. Biol.*, **79** (1973), 351.
- [13] Шнюль С. Э., *Колебательные процессы в биологических и химических системах*, Стр. 22, 1967, Москва, Изд. «Наука».
- [14] Sober, H. A., *Handbook of Biochemistry, Selected data for molecular biology*, 1970, J. 174, Cleveland, Ohio: The Chemical Rubber Co.
- [15] Volkenstein, M. V., *J. Theor. Biol.*, **34** (1972), 193.