

中国膜生物学的开拓者——杨福愉院士 ——庆贺杨福愉院士八十华诞

黄有国¹⁾ 林其谁²⁾

(¹⁾中国科学院生物物理研究所, 北京 100101; ²⁾中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

在这金秋宜人时光, 我们怀着极其敬重与喜悦的心情迎来了杨福愉院士的八十华诞。值此庆贺寿辰之际, 我们回顾杨福愉先生五十年来的科研活动, 探讨他的学术思想, 了解他的研究成果, 这不仅是对杨福愉先生寿辰的最好庆贺, 也是从事生物膜研究的同事、同仁们对生物膜研究领域中的前沿和热点问题进行深入交流和切磋的一个良好机会, 特别是对进一步激励有志于生物膜研究的年轻一代将起到积极的促进作用。



1 一个起步, 一个基石

杨福愉先生 1960 年从莫斯科大学获生物学哲学博士学位后即回国到中国科学院生物物理研究所工作, 成立了线粒体结构与功能研究组, 开展了电离辐射对线粒体氧化磷酸化影响的研究。这一时期的研究不仅是他在前苏联从事研究生工作的延伸, 也为此后从事生物膜的结构与功能研究奠定了坚实基础。这段时间大体上从 20 世纪 60 年代到“文化大革命”结束。在这期间, 杨福愉先生在《科学通报》和《中国科学》等国内核心刊物上共发表了 5 篇论文。

2 一个坚持, 一种耕耘

这一阶段大体上是在“文化大革命”结束后, 从 20 世纪 70 年代中期至 80 年代中后期。“文化大革命”以后, 科技战线和全国各条战线一样, 处于百废待兴向复苏的转变时期。作为一个主要从事基

础研究的研究所, 中国科学院生物物理研究所的科研工作如何搞是当时一个有争议的问题, 令众多科研工作者困惑。在这期间, 杨福愉先生鉴于我国科研水平与国际上的差距, 从我国国情和自身的实际以及易于开展工作出发, 通过调查研究, 利用原有基础, 克服困难, 创造条件, 较快地恢复了研究工作, 继续以线粒体为对象, 但从生物膜研究的一个中心而重要的问题即膜脂-膜蛋白的相互作用及其调控机理出发, 在分子水平上开展了猪心线粒体 F_0F_1 -ATPase 的结构与功能研究。通过反复摸索, 坚持不懈, 在 Mg^{2+} 对线粒体 F_0F_1 -ATPase 的活性和构象影响研究方面取得了重要成果, 提出了 Mg^{2+} 通过影响膜脂物理状态调节 F_0F_1 -ATPase 的构象与活性的作用模型, 这与当时国际上流行的 Mg^{2+} 的作用主要是中和膜的负电荷的观点不同。这一研究成果获得中国科学院自然科学二等奖和国家自然科学三等奖。

在上述工作基础上, 杨福愉先生还对线粒体 F_0F_1 -ATPase 复合体中的质子通道 F_0 , 线粒体内膜细胞色素氧化酶和质膜 Na^+-K^+ -ATPase 等开展了研究, 这些研究都证明了不仅膜脂的组分, 而且膜脂的物理状态如流动性的变化都对膜蛋白(含膜结合酶)的构象与活性具有调节作用. 这些研究成果是杨福愉先生关于膜脂-膜蛋白相互作用对膜蛋白功能活性具有重要调控作用的学术思想的体现和扩展. 有关这方面的研究结果, 先后在 *Biochim Biophys Acta*、*FEBS Lett*、*Bioscience Reports* 和 *Magnesium Research* 等国内外重要和核心刊物上发表论文 50 余篇, 并应邀在 *Bioscience Reports* 和 *Magnesium Research* 刊物上撰写综述.

3 积极开拓, 努力创新

生物膜的基本组成是膜脂和膜蛋白, 因此, 膜脂-膜蛋白相互作用及其调控机理的研究是生物膜结构与功能相互关系研究的中心内容. 但是, 如何深入、系统并富于创新性地开展这方面的研究, 是赋予膜脂-膜蛋白相互作用研究课题生命力的重要方面. 杨福愉先生在已有的研究基础上, 从 20 世纪 80 年代末期至 90 年代进一步深入、系统并富于特色地开展了这方面的研究, 在这一时期, 取得的创新性研究成果有:

3.1 跨膜 Ca^{2+} 梯差通过影响膜脂物理状态调节膜蛋白的功能

Ca^{2+} 是细胞内重要的第二信使, 它在胞内的动态平衡对维持细胞的正常生理活动从而参与许多重要生命过程的调节起着重要作用. 一个重要的事实是, 细胞内的 Ca^{2+} 浓度在 $10^{-6} \sim 10^{-7}$ mol/L, 而胞外 Ca^{2+} 浓度在 10^{-3} mol/L, 即细胞膜两侧存在 1 000~10 000 倍的跨膜 Ca^{2+} 梯差. 人们对 Ca^{2+} 的功能进行了大量研究, 取得了不少重要成果. 但是, 有关正常生理条件下存在的这种跨膜 Ca^{2+} 梯差的功能和作用与它对膜上具有重要生理功能(如能量转换, 物质运送和信号跨膜转导等)的膜蛋白是否有影响却没有研究. 杨福愉先生运用在研究中建立并成熟掌握的生物膜的拆离与重建方法, 结合应用多种物理、化学和生物物理的研究手段和方法, 对肌质网 Ca^{2+} -ATPase 的研究取得了重要成果, 提出了跨膜 Ca^{2+} 梯差通过影响膜脂流动性从而调节膜蛋白的活性与构象的观点. 在这一观点的指导下, 进一步对偶联 G 蛋白的 cAMP 信号跨膜转导通路相关的膜蛋白(如 β -肾上腺素能受体, 激活性 G 蛋白 Gs 和效应蛋白腺苷酸环化酶等)的功能活性以及它

们之间的偶联活性进行了研究, 均取得了相似的结果. 同时, 在细胞水平上的研究又表明, 细胞膜两侧的 Ca^{2+} 梯差的变化可调控巨噬细胞的泡沫化和细胞凋亡. 上述研究不仅是对膜脂-膜蛋白相互作用及其调控的深入、系统的研究, 而且充分体现了膜脂-膜蛋白相互作用在探索信号跨膜转导和细胞凋亡调控等一些重要生物学问题上的重要性, 是富于特色和创新性的研究. 上述研究成果对于深入揭示和进一步阐明二价金属离子(如 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 等)通过影响膜脂物理状态调控膜蛋白的功能活性可能是生理条件下的一种重要调控方式提供了有力的实验证据和新的启示. 这些研究成果受到国内外同行的重视.

3.2 神经节苷脂对膜蛋白功能活性的调节

生物膜上除了普遍且大量存在的膜脂如 PC, PE, PG, PS, PI 等磷脂和胆固醇外, 还存在含量甚微的脂质如神经节苷脂 GM1, GM2 和 GM3 等, 对这些膜脂的功能研究具有较大的难度因而国内外开展的研究甚少. 然而有迹象表明它们对膜蛋白的功能具有重要的调节作用. 对它们的研究, 不仅是系统、深入和扩展研究膜脂-膜蛋白相互作用的需要, 而且也使膜脂-膜蛋白相互作用的研究更具特色和创新. 杨福愉先生在神经节苷脂 GM1, GM2 和 GM3 等对肌浆网 Ca^{2+} -ATPase、猪脑突触膜 Ca^{2+} -ATPase 和猪红细胞质膜 Ca^{2+} -ATPase 的活性影响以及脂筏微区的结构组成对肌浆网 Ca^{2+} -ATPase 活性影响等的研究结果表明, 这些神经节苷脂组分的变化、糖链或唾液酸等不同的结构对酶的构象和活性有着重要的调节作用. 这些研究不仅是对深入揭示生物膜上这些微量脂质的重要生理功能具有开拓意义的成果, 而且, 也是膜脂-膜蛋白相互作用参与膜蛋白功能活性调节的学术思想的又一佐证.

3.3 脂质第二信使磷脂酸 (PA) 的特异作用

不少研究表明, 磷脂酸(PA)不只是构成生物膜的基本骨架的组分之一, 而且它作为脂质第二信使参与细胞重要生理功能的调节. 杨福愉先生通过 PA 对 G 蛋白活性调节蛋白 RGS4 的活性影响的研究, 表明 PA 具有特异的调节作用. 这些研究对于进一步扩展和深入阐明膜脂调控膜蛋白功能活性的重要性和普遍性都具有重要意义.

3.4 发现胰凝乳蛋白酶定位于溶酶体并参与溶酶体-线粒体的凋亡途径

人们早已知道, 有细胞“动力站”之称的线粒体在生命活动中具有很重要的作用. 目前, 越来越多的研究表明, 它与细胞凋亡的调控密切相关. 杨福愉先生在长期从事线粒体结构与功能研究的基础

上, 通过脱血红素细胞色素 c (Apo c) 的跨膜转运与细胞色素 c 的释放机理研究, 发现溶酶体内含一种未知的蛋白水解酶参与了溶酶体 - 线粒体的凋亡途径, 经长期探索, 通过从溶酶体分离、纯化与鉴定, 确定该酶为胰凝乳蛋白酶 B. 长期以来都认为该酶仅在胰脏中表达, 分泌后具有消化功能. 初步结果显示该酶在各种细胞中具有广泛的分布. 因此, 这一发现无论对细胞凋亡还是该酶的其他功能研究都可能具有重要意义.

4 重视基础, 关注实际, 努力探索, 成果卓著

杨福愉先生不仅重视生物学的基础理论研究, 并为之矢志不移, 奋斗不已, 辛勤耕耘, 坚持不懈. 与此同时, 在面对国家的实际需求又结合已有的研究基础, 积极组织, 创造条件, 做出贡献.

4.1 低剂量率 $^{60}\text{Co-}\gamma$ 射线长期慢性照射猕猴血液生化变化的研究

这是在 20 世纪 60 年代中期“文革”前中国科学院下达给原生物物理研究所三室的一项国家任务, 杨福愉先生和当时的室主任黄芬教授共同组织并带领全室人员接受了这一任务. 通过调研, 结合自身的研究积累和条件, 提出了以“血液为中心, 红血球为重点”的切合实际、易于上马的研究策略. 经过全室同志共同努力, 历时约三年的坚持不懈, 把实验室中取得的结果与实验现场的检验相结合, 所取得的研究成果对综合评估小剂量放射性对人体的影响提供了有实用价值的资料, 它们与原一室在形态、病理方面的研究成果经综合后, 集体申请并获得中国科学院科技进步一等奖.

4.2 参加“克山病”病因的综合考察, 提出“克山病”是一种“心肌线粒体病”的观点

“克山病”是一种地方性心肌病, 危害极大. 1984~1986 年, 杨福愉先生参加中共中央地方病防治办公室与卫生部共同组织的云南楚雄克山病综合考察, 通过克山病患者心肌线粒体的研究并结合病理、生化以及临床治疗的观察结果, 提出克山病是一种“心肌线粒体病”的观点, 与一般的“线粒体病”不同, 克山病不是遗传性的, 而与营养不足(特别是缺乏微量元素硒)密切相关. 因此, 克山病是一种“心肌线粒体病”的提出不仅是克山病发病机理认识的进一步深入, 而且对“线粒体病”的研究也是很重要的. 楚雄克山病综合考察曾集体获卫生部二等奖. 同样, 在对分布于我国东北一带的大骨节病与硒的相关性研究中, 也取得了类似的研究

成果.

在研究克山病、大骨节病的基础上, 发现微量元素硒除通过含硒酶——谷胱甘肽过氧化物酶对生物膜有保护作用外, 还对人红细胞膜和膜骨架有直接的稳定作用. 这方面的研究成果曾获中国科学院自然科学二等奖.

4.3 提出用“匀浆互补法”替代“线粒体互补法”预测农作物杂交优势

在上世纪六七十年代, 美国提倡用“线粒体互补法”预测农作物杂种优势, 但结果往往不易重复. 杨福愉先生根据实验结果提出用“匀浆互补法”替代“线粒体互补法”, 先后对已知杂种优势的玉米、谷子、棉花和水稻等作物进行测试, 准确率可达 80%~85%. 河北省张家口坝下农科所曾用此法预测谷子杂种优势进行实验, 连续三年田间实验结果表明预测率可达 80%左右. 杨福愉先生等对“匀浆互补法”测试杂种优势的机理也进行了初步探索, 获得了有意义的结果.

上述简要的回顾反映出杨福愉先生长期从事生物膜的结构与功能研究, 掌握动态, 明确方向, 瞄准前沿, 坚韧不拔, 辛勤耕耘, 开拓创新, 从生物膜研究中的一个基本而重要的中心问题——膜脂 - 膜蛋白相互作用及其调控出发, 对涉及生物膜的三大基本功能——能量转换、物质运送和信号跨膜转导相关的膜蛋白结构与功能的相互关系, 从质膜到细胞器膜、膜微区, 从生物膜到人工膜, 采用生物化学、分子生物学、生物物理学和细胞生物学等多学科相结合的研究技术路线和方法, 在分子、亚细胞和细胞水平进行了系统、深入、具有特色和富于创新的研究, 取得的重要研究成果先后获国家、中国科学院和部委等多项奖励. 他不仅对生物物理研究所的膜生物学学科的建立和发展做出了杰出贡献, 而且对我国膜生物学事业的开创、发展、立足创新和走向世界都做出了突出的贡献, 是我国膜生物学的重要奠基人与开拓者. 值此庆贺杨福愉院士八十寿辰之际, 我们衷心地祝愿他健康长寿, 希望他为推动我国膜生物学科的进一步发展继续做出更大贡献. 与此同时, 我们也特别希望我国立志于从事生物膜研究的年轻一代, 认真学习和大力发扬老一辈科学家的敬业、治学、求实、开拓和创新精神, 在这唱响“科学是第一生产力”主旋律的美好时代, 充分展现年轻一代的聪明才智, 积极开发创新和竞争潜力, 学习老一辈, 更上一层楼, 青出于蓝胜于蓝, 为迅速推动和大力发展我国膜生物学的研究做出新的更大贡献.