

●庆贺杨福愉教授 70 寿辰●

杨福愉教授与我国的生物膜研究

黄有国

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

匡廷云

(中国科学院植物研究所, 北京 100093)



杨福愉教授

杨福愉教授, 中国科学院院士, 生物化学家。生于 1927 年 10 月, 浙江镇海人。1950 年毕业于浙江大学化学系。他长期从事于生物膜的结构与功能研究。1956 年在苏联莫斯科大学读研究生时即开始了线粒体的氧化磷酸化的研究, 并于 1960 年获莫斯科大学生物学哲学博士学位。回国后一直立足于国内, 历经 30 余年的艰苦创业, 为促进我国的生物膜研究作出了很大贡献。值此杨福愉教授七十寿辰之际, 对于他在研究工作中所取得的成就的回顾, 不仅仅是我们对他的生日的一种最好的庆贺, 而且对于总结、介绍和使同行们了解我国生物膜研究领域中的一个重要组成部分, 更好地发展我国生物膜的研究也是具有重要意义的。

杨福愉教授自 60 年代起从事线粒体膜的结构与功能的研究。在十年动乱以后, 从 70 年代中期至今致力于生物膜膜脂-膜蛋白相互作用的研究。膜脂和膜蛋白是生物膜的基本组成, 膜脂是膜的基本骨架, 膜蛋白是生物膜功

能的主要执行者。因之, 膜脂-膜蛋白相互作用及其调节因素和规律的研究是阐明膜的结构与功能的中心环节。杨福愉教授领导的研究小组, 紧紧围绕这一中心, 在不同的时期, 根据国际上生物膜研究的动向, 结合自己研究的基础, 突出自身研究特色, 做出了创新的研究工作。他的主要研究贡献是:

一、开展了二价金属离子 Mg^{2+} , Ca^{2+} 等与膜脂-膜蛋白相互作用关系的研究

1. 提出 Mg^{2+} 调节 H^+ -ATP 酶的构象与活性的模型

在“文化大革命”刚结束不久的 70 年代中期, 科技战线和其他各行各业一样, 是百废待兴, 如何使我们的研究工作迅速起步, 而又比较现实和稳妥。杨福愉教授结合自己在 60 年代初期对线粒体的研究基础, 开展了二价金属离子 Mg^{2+} 等对线粒体 H^+ -ATP 酶的结构与功能影响的研究。用生物膜拆离与重建方法研究膜蛋白 (包括膜酶) 的功能是国际上普遍采用的手段, 但要获得具有较高重建酶活性而实验重复性又好的结果却非易事。他们在将细胞内重要的能量转换装置——线粒体 H^+ -ATP 酶重建于人工膜脂质体的研究过程中, 经过坚持不懈的努力和探索发现一定浓度的 Mg^{2+} 能明显提高重建酶活性, 且实验重复性很好。并用圆二色性、荧光测量, ESR, NMR, 激光拉曼和原子吸收光谱等多种物理手段研究 Mg^{2+} 的作用机理, 提出了 Mg^{2+} 作用机理的模型, 即 Mg^{2+} 主要是通过影响膜脂物理状态的改变, 从而有利于重建酶具有较适合的构象, 表现较高的酶活性。这与当时国际上 Razin 等认为 Mg^{2+} 主要是中和膜的负电荷作

用的观点不同。这些研究成果在国际上产生了较大影响,应邀在国际学术会议上做报告,并曾应国际 Mg^{2+} 研究会主席邀请在“Magnesium Research”刊物上撰写了综述文章,并受邀任该刊编委会委员。

2. 跨膜 Ca^{2+} 梯差的维持对膜蛋白的构象与活性具有重要调节作用

一般情况下,细胞内、外存在着 1 000~ 10 000 倍的跨膜 Ca^{2+} 浓度梯差,人们对如何维持这种梯差及胞内 Ca^{2+} 的升降所引起的细胞活动的一系列变化做了大量的研究,而对这种 1 000~ 10 000 倍跨膜 Ca^{2+} 浓度梯差及其变化对膜蛋白的构象与功能的影响却很少注意。杨福愉教授在研究 Mg^{2+} 与膜脂-膜蛋白相互作用的基础上开始在这方面进行探索。通过跨膜 Ca^{2+} 梯差对腺苷酸环化酶,肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶,红细胞膜葡萄糖转运体,以及 $cAMP$ 信息跨膜转导通路相关膜蛋白(如 β -肾上腺素能受体,激活型 GTP 结合蛋白 Gs 和其效应酶腺苷酸环化酶)的构象与活性影响的深入而系统的研究,进一步支持了二价金属离子通过介导膜脂物理状态的变化从而调节膜蛋白或膜蛋白体系功能的观点,获得了具有特色的创新成果。对于了解和深入阐明 Ca^{2+} 参与多种生命活动的作用机理具有重要意义。这些研究成果,曾先后于 1993 年和 1995 年应国际重要刊物“Bioscience Reports”主编邀请在该刊上发表了综述文章,并任该刊编委。

他们目前的工作已从重组人工膜体系扩展到活细胞,从动物细胞延伸到植物细胞,从正常细胞发展到病理细胞,相信这方面的系统积累将会总结出更有价值的成果。

二、微量元素硒与人红细胞膜和膜骨架

微量元素硒在人类生命活动中起着重要作用。国内对我国两种地方病——大骨节病和克山病的研究表明,缺硒是这些地方病发生的重要条件。在研究大骨节病患者的红细胞异常与缺硒有关的基础上,用多种方法研究硒对红细胞膜功能的影响时发现,适量硒通过与红细胞膜骨架的主要组分——血影收缩蛋白的巯基相

互作用诱导其构象变化,减少由四聚体解聚成二聚体从而阻止血影收缩蛋白从膜上分离下来,起到稳定膜骨架的作用。研究表明硒也能与红细胞膜带 3 蛋白的巯基相互作用影响其构象变化从而提高带 3 蛋白的阴离子转运活性。有关硒的生理作用,国际上一般都认为硒主要通过含硒酶——谷胱甘肽过氧化物酶而起作用。杨福愉教授的研究结果表明硒还与细胞骨架的组分等有直接的作用,这对于深入了解微量元素硒的生理功能具有重要的意义。

三、脱辅基细胞色素 c 的跨膜运送

脱辅基细胞色素 c 的跨线粒体膜的运送机理是国际上长期争论的一个难题。杨福愉教授实验室发现鸡心脱辅基细胞色素 c 具有自发折叠的特性,从而影响了它跨人工膜的转运速率。如果通过蛋白质工程方法将其 92 位的缬氨酸突变为丙氨酸,鸡心脱辅基细胞色素 c 的自发折叠倾向即趋消失并提高其跨人工膜的转运速率。这一结果不仅对脱辅基细胞色素 c 的跨膜转运机理研究有很大帮助,而且对分子折叠的研究也是很有意义的。目前他们正在继续用分子遗传学的方法,在单分子膜、脂质体和线粒体水平进行这方面深入而系统的研究。

四、注意基础理论研究联系医学和农业实际,取得显著成绩

杨福愉教授一直热爱和重视生物科学的基础研究,数十年如一日,坚韧不拔,在生物膜研究领域里的一些重要问题上取得了为国内外同行们注意和认同的研究成果。但与此同时,他也非常重视利用在基础理论研究中的成果和条件,结合我国实际,为国民经济和社会效益尽可能的做些有益的工作。他早在 60 年代中期,就从当时客观实际需要出发,负责开展了低剂量率 $^{60}Co\gamma$ 射线长期慢性照射对猕猴血液生化变化影响的研究。经过大量的调查研究,结合实验室的研究基础和条件,他提出了以血液为中心,红血球为重点的寻找慢性放射病早期诊断生化指标的总思想。通过几年的坚持研究,积累了系统的资料,对我国和平利用原子能事业的发展提供了具有重要参考价值的科

学数据. 近年来, 结合生物膜研究中取得的成果, 充分利用已有的研究手段和方法, 在联系医学和农业实际方面不仅取得了显著成绩, 而且也促进了生物膜的理论研究.

1. 提出“克山病是一种心肌线粒体病”观点

克山病在我国是危害较重的一种地方性心脏病. 有关这种疾病的流行病学、诊断和防治开展了较多的研究, 但对其病因的研究还需深入阐明. 杨福愉教授等参与了 1984~1986 年卫生部组织的云南楚雄克山病综合考察, 利用多年来在线粒体研究中积累的经验, 采取多种方法对克山病心肌线粒体进行了多指标的测试, 并结合兄弟单位的生化、病理研究结果, 分析了国际上有关“线粒体病”的研究动态, 提出“克山病是一种心肌线粒体病 (mitochondrial cardiomyopathy)”的观点, 它不仅对深入克山病发病机理的研究, 而且对其防治都有重要意义. 国际上一般所谓的“线粒体病”都是与遗传性疾病相关, 而我国的克山病是营养缺乏 (如缺硒) 引起的线粒体病. 这一研究成果在 1987 年美国 Gordon Conference 会议上报告并在国内外杂志发表, 引起了同行们的重视.

2. 创造性地建立了“匀浆互补法”预测农作物杂种优势

传统的农作物杂种优势的预测方法既费时, 耗工, 且周期长. 美国农业部曾推荐过用“线粒体互补法”预测农作物杂种优势. 在检验了“线粒体互补法”未获得理想结果的基础上, 探索和建立了用“匀浆互补法”代替“线粒体互补法”预测玉米、谷子和棉花等的杂种优势并取得了理想的结果. 并与张家口坝下农科所协作对谷子进行连续三年的田间验证和田间生产鉴定试验都取得较好的结果, 其预测准确率达 80% 以上. 这为简便、快速、较准确地预测农作物杂种优势、促进农作物增产提供了一条简便可行的途径.

杨福愉教授经常说, 生物膜研究要注意几个结合: 1. 人工膜与生物膜相结合, 2. 注意学科交叉, 生化、生物物理、分子遗传等多种

技术相结合, 3. 分子、亚细胞、细胞等多层次相结合, 4. 基础研究与我国农、医等实际相结合. 他的研究小组之所以能不断发展、不断创新, 正是他贯彻上述几个结合的结果.

杨福愉教授在其 30 余年的科研生涯中, 以其开拓性的、富于特色的系统性的研究成果, 不仅对促进和发展我国的生物膜研究作出了贡献, 而且也为我国的生物膜研究在国际上占有一席之地起到了重要的作用. 或许, 在一定意义上说, 当谈及我国的生物膜研究之时, 我们不禁会自然联想到杨福愉教授所领导的研究工作及其所取得的成果的地位和作用. 正因为如此, 他多次应国际重要刊物主编的邀请撰写有关的综述文章; 他是 10 种中、外学术刊物的主编或编委; 在 1984~1996 年期间应邀在国际学术会议上作报告 22 次; 是中科院生物大分子国家重点实验室等 10 个国家重点实验室和开放实验室的学术委员会主任或委员; 是国家和中科院自然科学奖评审组成员; 他是承担七·五至九·五期间国家自然科学基金委员会或中科院有关生物膜研究方面的重大项目或重点项目的首席主持人; 他曾先后七次获国家、中科院自然科学奖或部委级科技进步奖; 先后在国内外重要核心刊物上发表学术论文近 160 篇, 主编《膜脂-膜蛋白相互作用及其在医学和农业上的应用》专著 (1996 年).

杨福愉教授在科学研究中所取得的突出成果, 是与他严谨的治学态度, 求实的研究学风, 追求科学真理的执著精神紧密相关的. 在他的长期科学实践活动中, 以其自身的实际行动, 用“三严”精神影响和教育着年轻的科学工作者, 他培养的研究生桃李满天下, 很多青年人都为能在杨福愉教授实验室学习而感到荣幸. 今天, 我们庆贺杨福愉教授的七十寿辰, 珍惜他在几十年中所取得的研究成果, 学习他的治学态度, 发扬他的追求科学真理的精神, 以此作为激励我国有志于从事生物膜研究的年轻学者和青年一代的奋斗精神的动力, 去创造我国生命科学更加辉煌灿烂的明天.