

·学科进展·

# 几种金属化学物质与生物膜相互作用的液晶态构像研究

张 静 孙润广

(陕西师范大学实验中心,西安 710062)

**[摘 要]** 用近代物理技术对药物与生物膜相互作用进行了研究。首次发现了3个新的液晶相和许多有重要价值的结果。亚油酸铂包裹到脂质体中,增加了药物的特异性和对癌细胞的杀伤作用,提高了药物的利用效率和作用效力。首次合成了甘草酸胺铂配合物和脂肪酸胺铂配合物以及亚硒酸胺铂配合物。

**[关键词]** 生物膜,金属配合物,液晶态

生物膜是涉及生物物理、生物化学和软凝聚态物理的题材广泛的边缘交叉学科<sup>[1-3]</sup>。生命过程中的许多重要功能都与生物膜的液晶态密切相关。无论是物质输送、能量转换,还是信息传递都与膜脂、膜蛋白的液晶态结构的状态及其转变有关,因此生物膜的液晶态构像与运动的研究已经成为当今生命科学和软凝聚态物理研究的前沿领域的热点问题之一<sup>[4-6]</sup>。化学物质对生物膜液晶态结构影响机理的研究属这方面开创性研究工作之一。

## 1 主要研究内容及研究方法

该研究工作从生物膜的概念以及生物膜的模型入手,用现代分析测试技术研究了不同药物对生物膜分子的液晶态特性、微观结构的变化规律的影响以及相互作用机理。在此基础上,较系统的研究了化学物质对生物膜液晶态结构的影响、不饱和脂肪酸与液晶态脂质体的相互作用、靶向脂质体的抗癌作用和磁场对癌细胞膜表面微观结构的影响。首次合成了10多种具有抗癌作用的甘草酸铂类配合物、脂肪酸铂类配合物和亚硒酸铂类配合物,并对它们的结构、理化特性以及抗癌活性进行了研究。探讨了电磁场对生物膜液晶态结构影响的机理以及磁场和铂类配合物抗肿瘤的协同效应。

## 2 研究成果与结论

在本项研究工作中,首次发现了许多有重要研究价值的新现象,如3个新的液晶相,癌细胞膜表面微观结构以及磁场对肿瘤细胞膜表面穿孔现象等。从生物液晶的观点出发,考察了生物膜的结构与性能随化学计量的演化规律,深化了对生物膜液晶态相变现象的认识。得到如下一些结论:

(1)采用近代物理技术对化学物质与生物膜相互作用的液晶态构像进行了研究。首次发现了片层立方相、片层六角相和立方六角相这3个新的液晶结构。研究发现,在外界环境的影响下,生物膜的液晶态可以从双层相变成非双层相。这些非双层相除常见的立方相、六角形相外,还存在一些更复杂的新的中间相。这些新的液晶相的发现对弄清生物膜特性和治疗某些疾病有重要的生物学意义。化学物质有使生物膜的液晶态趋于形成非双层相的作用。其离子半径、分子间 van der Waals 力、静电力、电偶极矩以及 pH 值的大小对生物膜的液晶态结构都有一定的影响<sup>[8-10]</sup>。

(2)空间旋转的电子云密度呈环形状或棒状的化学物质,能使 PE 液晶态从  $L_{\beta}$  相不经过  $L_{\alpha}$  相就直接解束成立方 C 相,然后转变成六角形  $H_{II}$  相;呈球形状,且电偶极矩  $\mu = 0$  的化学物质有使 PE 液晶

国家自然科学基金资助项目。  
本文于2000年1月24日收到。

态从片层相解束转变成片层立方 LC 相的机理。使 PC 液晶态从片层相解束转变成片层六角形 LH 相的机理;呈椭球形状,且电偶极矩  $\mu \neq 0$  的化学物质可使 PE 液晶态从片层相解束转变成六角形  $H_{II}$  相。使 PC 液晶态从片层相解束转变成片层六角形 LH 相;呈圆锥形状,且电偶极矩  $\mu \neq 0$  的化学物质均有使 PE 液晶态和 PC 液晶态从片层相  $L_{\beta}$  相不经过  $L_{\alpha}$  相,就直接解束转成立方六角形 CH 相的机理<sup>[8-10]</sup>。

(3)提高 pH 值可使 PE 稳定于片层相,在 pH = 7 时,PE 易形成非双层相。当 pH  $\geq 9$  时,PE 稳定于双层相。离子的半径对液晶态生物膜的双层相和非双层相结构的形成有一定的影响,半径大的离子有稳定双层相的机理,半径小的离子有诱发非双层相的生成的作用。负二价酸根离子  $SO_4^{-2}$ 、 $CO_3^{-2}$  对生物膜的液晶态结构双层相有较强的稳定作用<sup>[8-10]</sup>。

(4)用小角 X 射线散射法、 $^{31}P$  核磁共振技术和隧道扫描电子显微镜技术,对多烯脂肪酸多相脂质体的液晶态结构进行了研究。首次发现将油酸引入空白脂质体中,制成油酸多相脂质体,其液晶态结构是片层六角相和立方六角相。将亚油酸引入空白脂质体中,制成亚油酸多相脂质体,属片层六角相和立方六角相。将油酸引入空白脂质体中,制成蓖麻酸多相脂质体,其液晶态结构仍是立方六角相。说明亚油酸有诱发六角相形成的机理,蓖麻酸对磷脂胆固醇混合脂质体液晶结构有一定的稳定作用。处在片层六角相和片层立方相的液晶多烯脂肪酸多相脂质体与 EC 腹水肝癌细胞的相互作用使自旋标记物的运动自由度增加。研究发现,多烯脂肪酸、胆固醇、磷脂是构成生化抗癌药物的重要因素。胆固醇和磷脂是构成生物膜的重要成分,在癌细胞发生从液态到液晶态的转变过程中起着关键性的作用。多烯脂肪酸、胆固醇在阻止和抑制细胞的癌变过程中起着重要作用。多烯脂肪酸、磷脂对形成输送物质的生物微环境有直接影响。三者按一定的比例制成类似生物膜的液晶态脂质体,才能发挥各自的作用,提高抗癌效率<sup>[11]</sup>。

(5)用超声法制备了内部包裹亚油酸铂,表面有抗人乳腺癌单克隆抗体 Mc Ab Gp-ID<sub>8</sub> 的亚油酸铂靶向脂质体和亚油酸非靶向脂质体。研究了这些脂质体经腹部注射到荷瘤裸鼠之后的组织分布和抑瘤效果。实验结果表明,靶向脂质体亚油酸铂在肿瘤组织的含量明显高于游离亚油酸铂组;在肾、肝、肺、脾、心脏等器官中,前者的含量比后者有所降低。分

别在接种癌细胞后 6、12 和 24 d,按 6 mg/kg 的剂量分别注射 PBS,游离亚油酸铂,亚油酸铂脂质体和亚油酸铂靶向脂质体 3 次,在 40 d 观察结果实验发现,无论在动物存活数、肿瘤发生率还是在肿瘤增长速度方面,亚油酸铂靶向脂质体的抑制能力都明显优于游离亚油酸铂。将亚油酸铂包裹到脂质体中,增加了药物的特异性和对癌细胞杀伤作用,提高了药物的利用效率和作用效力。亚油酸铂靶向脂质体对肿瘤的杀伤率达到非靶向脂质体的 2.35 倍,游离药物的 3.13 倍<sup>[12]</sup>。

(6)用电子自旋共振(ESR)技术对液晶态多烯脂肪酸多相脂质体与癌细胞膜相互作用进行了研究。并探讨了其在抑制和杀伤癌细胞过程中可能具有的生物学意义。实验中首次发现:油酸多相脂质体的影响使自旋标记物在 Ec 腹水肝癌细胞膜上的强固定化作用减弱,弱固定化作用增强,使自旋标记物运动自由度增加。亚油酸多相脂质体的影响使自旋标记物在乳腺癌细胞膜上的强固定化作用增强,弱固定化作用减弱,使自旋标记物运动自由度受到限制。蓖麻酸多相脂质体的影响使自旋标记物在 S<sub>180</sub> 实体瘤细胞膜上的强固定化作用增强,弱固定化作用减弱,使自旋标记物运动自由度受到限制。结果表明,多烯脂肪酸多相脂质体作用于膜蛋白引起了膜蛋白构像的变化。马来酰亚胺自旋标记(MSL)技术研究了亚油酸铂靶向脂质体与肿瘤细胞的相互作用以及它们对 ESR 谱的影响,实验表明,马来酰亚胺自旋标记化合物(MSL)标记癌细胞的 ESR 谱是由 2 种波叠加而成。亚油酸铂的作用使乳腺癌细胞和 S<sub>180</sub> 实体癌细胞的 W/S 值降低,表明亚油酸铂作用于膜蛋白引起膜蛋白构像变化,使马来酰亚胺自旋标记化合物(MSL)运动受到限制加强。我们的实验提示,亚油酸铂抗癌机理可能是先与癌细胞细胞膜上的蛋白质发生作用,然后才进入细胞内与 DNA 作用<sup>[13]</sup>。

(7)采用 X 射线衍射、付里叶变换红外光谱、差热分析和元素分析等近代分析测试方法对首次合成的十几种脂肪酸铂类配合物、甘草酸铂类配合物和亚硒酸铂类配合物的结构、理化特性、构效关系以及对肿瘤细胞的生长抑制作用进行了研究。元素分析结果和理论计算一致。红外光谱结果表明官能团配位与结构相符。X 射线衍射分析表示该类化合物均属斜方晶系。实验选用黑色素瘤(LiBr)细胞,白血病细胞 K<sub>562</sub>,肝癌(7721)细胞做体外模型。通过用 MTT 法对这几种脂肪酸环己胺铂络合物和甘草酸铂

类配合物对肿瘤细胞的生长抑制效果进行的测试,结果发现,生长抑制作用与浓度梯度、胺配体、脂肪酸碳链的长度密切相关。磁场对药物与癌细胞相互作用影响的研究结果表明,同一肿瘤细胞对用不同强度的磁场处理的药物有不同的敏感性。随着磁场强度的增加,抗癌效果明显不同。磁场处理条件相同时,对不同肿瘤细胞的生长作用不同。磁场处理与铂类配合物相结合会增大对肿瘤细胞杀伤率的影响。磁场与铂类配合物对肿瘤细胞的生长抑制作用有密切关系<sup>[14-17]</sup>。

(8) 用扫描电子显微镜和扫描隧道显微镜技术分别研究了模拟生物膜的脂质体和离体培养的肿瘤细胞膜的微观结构以及外加纵向电磁场对其微观结构的影响和作用机制。结果表明,磷脂分子在石墨表面形成规则的二维点状排列图像;磷脂胆固醇脂质体在石墨表面形成规则的二维波纹状排列图像。在扫描电子显微镜的照片中,肿瘤细胞膜的表面光滑。首次用STM在活体肿瘤细胞中观察到与Singer等人提出的流体镶嵌模型相类似的结构,从实验上进一步证实了Singer等人的假设。从扫描隧道显微镜照片中可以清楚的看到,离体培养的肿瘤细胞膜表面的微观结构是蛋白质镶嵌在由脂质构成的环状鱼尾纹中。脂质构成的环状是以蛋白质为中心,由近到远,由疏到密的排列。肿瘤细胞的种类不同,肿瘤细胞膜表面的微观结构的排列方式各异。但在外加纵向电磁场的作用下,肿瘤细胞膜的表面出现了孔洞;蛋白质镶嵌在由脂质构成的环形波纹相的结构消失,出现了一些较深的痕迹。产生这些效应的机制可能是由磁场作用下肿瘤细胞膜表面带电离子的运动受洛仑兹力以及感应电流的综合影响,导致膜周围蛋白质脱落及分子构象变形,由此可能导致肿瘤细胞凋亡。这在某种程度上,对解释外界环境对生命过程的影响出现的某些现象,可能有促进作用。

### 3 研究工作展望

在磁场和药物与生物膜相互作用中,出现了大量的新现象,如药物与生物膜相互作用,引起了生物膜液晶态构象的变化;磁场对细胞膜的作用,使细胞膜表面出现了孔洞;磁场对药物的作用,提高了药物

对肿瘤细胞的杀伤作用等。对这些新现象的进一步研究有助于揭示生命过程中的某些现象,是一些具有理论探讨和应用潜力的课题。

### 参 考 文 献

- [1] 欧阳钟灿. 从液晶生物膜理论展望软凝聚态物理创新. 中国科学院院刊, 1998, 6: 416—418.
- [2] Alyanov S, Dembo A T. Transformation of the liquid crystalline phases of circular superhelical DNAs under the action of nuclease. *Mol. Biol.*, 1990, 24(6): 1 525—1 531.
- [3] Sun Runguang, Zhang Jing, Wang Yongchang. Dissipative structure of biomembranous liquid crystal state. *Applications of Field Theory to Statistical Physics: Soft Condensed Matter, Non-Equilibrium and Boundary Critical Phenomena*. Bonn, Germany, 1998, 50.
- [4] 孙润广, 杨富社, 张静等. 膜系统的液晶态与耗散结构理论. 西安公路交通大学学报, 1999, 19(3): 133—138.
- [5] Skuridin S G, Rybin V K. Polyelectrolyte-induced reformation of spatial organization of DNA liquid crystals. *Biol. Phys.*, 1991, 316(2): 489—491.
- [6] Helfrich W, Servuss R M. *Physics of complex and supermolecular fluids*. John Wiley & Sons, 1987.
- [7] 杨福愉, 黄芬. 膜脂—膜蛋白相互作用研究及其在医学和农业上的应用. 中国科学基金, 1993, 4: 238—242.
- [8] Sun Runguang, Zhang Jing, Wang Yongchang. Conformation of the liquid crystalline state in the interaction between chemical material and biomembrane in terms of modern physics. *Science in China (Series B)*, 1998, 41(1): 1—13.
- [9] 孙润广, 张静, 王永昌. 化学物质与生物膜相互作用的液晶态构象研究. 中国科学(B辑), 1997, 27(3): 261—270.
- [10] 孙润广, 王永昌. 生物膜分子的液晶态构象与运动. 原子与分子物理学报, 1998, 15: 319.
- [11] 孙润广, 张静, 王永昌. 多烯脂肪酸对磷脂胆固醇脂质体液晶态结构的影响机理. 生物物理学报, 1999, 15(4).
- [12] 孙润广, 张静, 王永昌. 亚油酸铂靶向脂质体抗肿瘤特性的研究. 生物物理学报, 1996, 12(3): 419—427.
- [13] 孙润广, 张静, 王永昌. 液晶态多烯脂肪酸多相脂质体与癌细胞膜相互作用的ESR谱技术研究. 生物化学与生物物理进展, 1999, 26(4).
- [14] 孙润广, 张静, 王永昌等. 草酸二氨合铂的结构及理化特性的研究. 西安交通大学学报, 1998, 32(6): 108—110.
- [15] 张静, 孙润广等. 抗癌药物顺式二氯二氨合铂的合成及理化特性研究. 陕西师范大学学报(自然科学版), 1999, 27(1): 69—72.
- [16] 王德华, 张静, 孙润广等. X射线衍射技术在抗癌新药顺式二氯二氨合铂的合成与结构研究中的应用. 陕西师范大学学报(自然科学版), 1998, 26(2): 69—72.
- [17] 孙润广. 扫描隧道显微镜及其在生命科学中的应用. 陕西师范大学学报(自然科学版), 1999, 27(1): 39—46.

## A STUDY OF CONFORMATION OF LIQUID CRYSTALLINE STATE IN INTERACTION BETWEEN METAL COMPLEXES AND BIOMEMBRANE

Zhang Jing Sun Runguang

(Experimental Center, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062)

**Abstract** A study by the technique of modern physics has been made on the interaction between chemical materials and biomembrane. Three new liquid crystalline phases as well as some other new results have been discovered for the first time. It is found that chemical materials can make the biomembrane in the liquid crystalline state assume non-bilayer structures. Their ionic radius, the van der Waals force and electrostatic interaction between the amphiphilic molecules, the moment of electric couple and pH value all have some effects on the liquid crystalline structure of biomembrane. The specific property of liposomes is improved. The targeted liposomes contain linoleic platinum. The cell damaging affects the targeted liposomes. The cell damaging effects are distinct increased with the heightened magnetic field intensity. Under the effect of electromagnetism field a lot of openings or holes in the surface of human cancer cell membrane are watched in scanning Tunneling Microscope. It has been proved that the extrinsic proteins were lost and that molecular structure has a deformed in human cancer cell membrane under the effect of magnetism field.

**Key words** biomembrane, metal complexes, liquid crystals

·资料·信息·

### 国家自然科学基金委员会陈佳洱主任访问日本



陈佳洱主任会见日本众议院议长伊藤宗一郎先生

应日本早稻田大学校长奥岛孝康的邀请,国家自然科学基金委员会主任陈佳洱院士及夫人周维金教授于2000年3月31日—4月5日出访了日本。

2000年4月1日在日本早稻田大学举行的盛大开学典礼上陈佳洱主任被授予名誉博士学位。陈主任面对万余名该校新生发表演讲。他在对早稻田大学表示感谢的同时,希望学生们努力学习,今后能够

致力于促进社会文明发展,加强中日友好合作。陈主任的讲话博得在场的学校领导、教师、学生以及家长们的热烈掌声。

4月3日下午和晚间,陈主任分别会见了日本众议院议长伊藤宗一郎和日本学术振兴会理事长菊池健等人。

为了推动我国与日本在新材料方面的合作,陈主任还特地到日本宇宙航空技术研究所、宇宙开发事业团参观访问。在参观和座谈中,日方表示了强烈的合作愿望。陈主任阐明了中国国家自然科学基金委员会对国际科技合作的重视,同时也介绍了国家自然科学基金委员会的评审机制和原则。陈主任介绍了在功能梯度材料方面的中日合作研究的情况,引起日本方面热烈的掌声和再三的感谢。

在紧张的访问日程中,陈主任还特意安排参观了文化革命先驱鲁迅先生在日本留学期间的纪念地、纪念碑。

(国际合作局 王逸 供稿)