

# 物理学和生物学(上)\*

郝柏林<sup>1,2</sup>

(1 复旦大学理论生命科学研究中心 上海 200433)

(2 中国科学院理论物理研究所 北京 100080)

**摘要** 20世纪物理学研究从微观领域到宏观宇宙都取得很大进展.对生物的研究已经成为新世纪物理学的重要主题.文章简要阐述了分子生物学中的一些基本概念,说明了一些有趣的问题,同时总结了作者最近在生物信息学方面的工作.

**关键词** 分子生物学,生物物理学,生物信息学,发展史,计算生物学

## Physics and biology

HAO Bai-Lin<sup>1,2</sup>

(1 *T-Life Research Center, Fudan University, Shanghai 200433, China*)

(2 *Institute of Theoretical Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China*)

**Abstract** Physics of the 20th century has made great progress in understanding matter from microscopic to cosmic scales. The study of living matter has become one of the central themes of physics in the new century. We will briefly explain a few basic notions in molecular biology, indicate some interesting problems as well as summarize our recent work in bioinformatics.

**Key words** molecular biology, biophysics, bioinformatics, phylogeny, computational biology

20世纪的物理学研究,从微观粒子的结构和相互作用、宏观物质的运动和性质,到宇宙的发生和演化,可谓博大精深.然而,进入新的世纪,微观和宇观世界的探索涉及到愈益巨大的投资和设备,要求开展广泛的国际合作,却也只有很少数科学工作者有幸直接参与相关的研究.这两方面的研究成果,有着重大的认识论意义,在历史尺度上而不是计日程功地改变着人类的生产和生存方式.与此形成尖锐对比,宏观层次的自然科学研究集中了众多的人力和物力,也同人类的生产和生活息息相关.研究宏观物理世界的核心问题,是从基本的物质结构和相互作用出发,阐明种种复杂现象的由来和机理.人类所知的最复杂的物质存在和运动形式,莫过于地球上经过几十亿年进化而形成的生命现象.生物是物,生物有理.生命物质和生命现象必定是21世纪物理学研究的重要对象.

### 1 历史回顾

物理学和生物学的互相促进,由来已久.1791年,意大利的伽乐宛尼(L. Galvani)用他发明的原始的化学电池给青蛙腿通电,观察肌肉收缩.他同时成为电学和电生理学两门学科的开创者.在英文单词中物理学者(physicist)和医师(physician)来自同一字根.

物理学不断提供研究生物的新工具.16世纪末发明的光学显微镜,首先使人们看见了软木塞中的小泡,即众多死去了的细胞壁,cell(细胞)这个词在生物学中沿用至今.1683年荷兰人列文虎克(A.

\* 摘自《大学物理(当代物理学前沿专题部分)》(第2版,高等教育出版社),征得作者和出版者同意  
国家科技部“九七三”(批准号:G2000077308)、国家自然科学基金(批准号:30170232)资助项目

van Leeuwenhoek)用自制的显微镜第一次看见了活的细菌。不过,90年以后才确认细菌是一类生物。我们不可能在这里解释不断翻新的显微观察手段,只列举一些名称:偏光显微镜、电子显微镜、扫描电镜、隧道显微镜、原子力显微镜等等,它们都对深入认识生物细胞和亚细胞结构发挥着作用。

当今生物化学实验室中的日常工具,如超速离心机、液相色谱分析、凝胶电泳等等,一般视为化学仪器,当然也都是基于物理原理。各种光谱分析和荧光标记,以及示踪原子、同位素标记与生物化学的结合,带来了生物内部过程的丰富知识。

X射线晶体衍射分析,对确定基本的遗传载体即脱氧核糖核酸(DNA)的双螺旋结构起了关键作用(J. D. Watson和F. H. C. Crick,1953)。解出肌红蛋白和血红蛋白两种晶体结构,是生物学发展的重要里程碑,这项先后完成于1957和1959年的卓越工作,使师生二人(M. F. Perutz和J. C. Kendrew)分享了1962年的诺贝尔化学奖。核磁共振(简称NMR)谱仪对于确定蛋白质、特别是溶液中的较小的蛋白质的结构以及一些动态过程,发挥着越来越大的作用。X射线衍射分析和NMR目前是结构生物学的主要工具。到2002年年中,全世界每个月可以解出近200个蛋白质的三维结构,其中包括一些复杂的蛋白质与蛋白质以及蛋白质与核酸的复合体的结构。同人类生活和健康密切相关的蛋白质约有10万种,把它们的结构和功能全部研究清楚,这样的宏伟任务已经提上工作日程。

最近十年来在物理实验室中发展起来的单分子操纵技术,例如流场分子梳、激光“镊子”、微管技术和原子力显微镜等,使得人们可以操纵单个生物大分子,直接观察它们的运动和相互作用。虽然这些手段目前基本上还是物理实验室里的新玩意儿,但不久以后就会成为生物学家的有力工具。

生物学为物理学启示了能量守恒定律,这是科学史上颇富教益的一段故事<sup>1)</sup>。1840年随船医生梅耶(R. J. Mayer)在爪哇看病时,发现当地人的静脉血比德国人的鲜红得多。他曾从拉瓦锡处得知,人的体温靠血液氧化维持。热带人体散热少,血液氧化也少,因此动脉和静脉的血色差别不大。梅耶又从马拉车想到是食物氧化功,通过摩擦使路面和轴承发热,热和功之间必然有联系。梅耶经过艰苦努力,计算出热功当量,证明机械功与热量可以互相转换。他不熟悉物理,因而没有受到当时流行的热素学说影响,直接达到正确结论。他送到物理学杂志的论文被拒绝

发表,1842年才在《化学和药物年刊》上发了一篇短文。这篇文章比物理学家焦尔(J. P. Joule)的著名论文早了一年。1847年现役军医霍姆霍兹(H. von Helmholtz)把能量守恒定律从机械运动推广到热、电、磁乃至生命过程。24年后霍姆霍兹才成为德国柏林大学物理学教授,在此之前他做了多年生理学副教授和教授。

到了20世纪,物理学也开始为生物学提供新的思想、理论和概念。这里特别应当提到量子力学创始人之一薛定谔1943年在爱尔兰都柏林发表的题为“什么是生命”的著名演说。在这篇演说中他提出了生物由外界摄入“负熵”、遗传信息保存在某种“非周期晶体”中等重要设想和猜测。翌年以这一演说为基础,出版了同名小书。此书被翻译成包括汉语在内的各种语言多次再版,并被许多人视为现代生物物理学的开篇。50年之后,在同一地点举行了纪念薛定谔演说的专门会议。多位诺贝尔奖获得者和著名学者的演说,以《什么是生命?下一个50年》为题,结集出版。这两本小册子,都值得一读。

DNA双螺旋结构发表的第二年,物理学家伽莫夫(G. Gamow)就猜测遗传密码应当是基于4个字母的三联码,即蛋白质中的每种氨基酸应当由DNA序列中的3个核苷酸编码。伽莫夫所建议的一套密码表虽然不对,但颇富启发作用。三联码的设想是正确的,适用于绝大多数生物的通用遗传密码表在1960年代初被完全破译。

近30年来在物理学和非线性科学中发展起来的标度、分维和分形的概念,临界现象、自组织现象和自组织临界现象的理论,随机背景下的相变和确定性演化过程等等,都在生物学研究中发挥着越来越大的作用。

## 2 生物学引论

为了后面叙述方便,我们必须极其扼要地介绍一些生物学、特别是分子生物学的基本概念。有志于物理学和生物学交叉方向的学者,应当下功夫抓取专门知识。入门既不难,深造也是办得到的,但“找到感觉”,即培育生物学“直觉”是不容易的。

### 2.1 地球上的自然史

物理学者经常讨论不随时间改变、或者按某种周期规律变化的定常态,或者假定时间足够长时力学系统会经历相空间中中等能面上的一切状态(“遍历假设”),等等,这些都是与进化或演化(两者都对

1) 感谢刘寄星博士提供素材。

应英文 evolution 一词,我们在以后坚持用“进化”)对立的概念。进化是生物学的基本概念。物理学者熟悉进化的最好办法,是回顾地球上的自然史。首先要说明,下面开列的具体数字都是估计值,它们会随着科学发展而不断修改。

我们观察所及的宇宙起源于大约 140 亿年前的一次“大爆炸”。大约 49 亿年前形成了太阳系和地球。直到 39 亿年前,地球上开始出现原始生命。27 亿年前出现了会进行光合作用的细菌,大气中开始积累氧气。17 亿年前开始出现多细胞生物。在寒武纪地质年代(5.5 亿年前),发生过一次物种大爆发:在约 1500 万年的相对短暂的时期内,出现了大量新物种。我国云南澄江和贵州瓮安地区发现的保存完好的寒武纪化石中,有些软组织都似乎依稀可见。4.3 亿年前的志留纪物种大爆发,与海洋生物大量登陆有关。那时大气中的氧气和臭氧,为生物在陆地上生存提供了重要条件。

陆生动物发展了几亿年,恐龙统治了地球。恐龙们在大约 6500 万年前突然灭绝,小型的脊椎动物和哺乳动物才得以繁衍。化石中古猿类和古人类的分离,是 600 万—700 万年前的事。50 万年前生活在周口店的北京人属于直立人,和我们不是同种。我们自己的生物学学名是智人(Homo sapiens)。两万多年前住在周口店的山顶洞人和我们同属智人。智人很可能诞生在古非洲大陆。从人类走出非洲以来,大致过了 3000 代。秦始皇在公元前 221 年统一中国,至今不过百代,人类的文明史真是极其短暂,却已发展到试图认识自然界和自身的阶段。

人类认识生物的第一步,是对周围的花草虫鱼命名和分类。由瑞典博物学家林奈(Carolus Linnaeus, 1707—1788)建立的沿用至今的分类体系,基于生物个体形态特征的同异。他把一切生物分成界、门、纲、目、科、属、种七个层次。一个具体物种的学名由属名和种名两个拉丁字组成。例如,前面提到的 Homo sapiens, Homo 是人属, sapiens 是智人种。地球上现在生活着的不同肤色的人类,都是同一种智人。林奈的双名制和拉丁文命名系统,已经不适应信息技术的发展。新的数字化分类系统取而代之只是时间问题。

后来,对生物形态观察延伸到显微镜下。人们进一步把所有的生物分成原核生物和真核生物。原核生物多为单细胞或聚居成丝状。它们的 DNA 没有用膜包裹起来形成细胞核,而是聚在称为拟核的区域里。它们没有微管蛋白、肌动蛋白和组蛋白,细胞

里面也没有线粒体或叶绿体这类细胞器。这些特征使它们明确有别于真核生物。从单细胞的酵母到人都属于真核生物。真核生物的 DNA 借助组蛋白形成多个染色体,染色体包在由双层磷脂膜形成的细胞核里面。细胞核的膜上开有用蛋白质镶嵌好的孔洞。从 DNA 转录出来的信使 RNA,经过加工之后由核孔送到细胞质去。真核生物又区分成原生生物、真菌、植物、动物等“界”。

目前在地球上栖息的生物,尽管形态和生活方式千差万别,但遗传密码的统一性和基本生物化学过程的一致性,使人们相信它们都是由一个共同的祖先进化而来。根据生物形态学作出的分类,同时也给出了追溯进化过程的参考。辅以古生物化石的研究,可以粗线条地构建物种的亲缘关系或亲缘树。分子生物学的进展,特别是大量核酸和蛋白质数据的积累,使得人们能够从分子水平追溯亲缘关系,构建亲缘树或进化树。

生物“界”的划分,在 20 世纪 70 年代末发生了一次重大变化。Carl Woese 等人发现,原核生物事实上分成两大集团,即古细菌和真细菌。古细菌其实更“新”一些,真核生物很可能是从古细菌分化出来的。

多种多样的生物,不可能逐一研究。人们把注意力集中到少数与自己关系密切、生活周期较短、便于研究的“模式生物”。这包括噬菌体、病毒(噬菌体是细菌的病毒)、大肠杆菌、酵母、线虫、果蝇、拟南芥(一种与白菜、油菜同属十字花科的小草)、水稻、斑马鱼、小鼠等等。当然,人类自己是最重要、研究得最多的模式生物。

## 2.2 生物的化学构成

模式生物的研究结果之所以能推广到其他生物乃至整个有生命的世界,是因为所有现存生物来自共同的祖先,具有相似的化学组成,依靠可以比拟的新陈代谢过程生活。

除了水分和无机离子,生物体主要由四类化合物构成。这就是糖类、脂肪酸、核苷酸和氨基酸,以及由它们聚合而成的生物大分子。

**糖类** 分为单糖、双糖、多糖。多糖可以形成分岔或线性的大分子,它们主要用作建筑材料(如植物纤维素、昆虫壳糖)或储能分子(如植物淀粉、动物糖原)。

**脂肪酸** 不形成大分子,它是脂肪、类固醇和磷脂的结构成分。一端亲水、一端疏水的磷脂分子们在水溶液中形成双分子层的膜泡,构成各种各样的生物膜,使生物细胞、组织和个体能够保持一定的形状。

**核酸** 是由4种“单体”核苷酸聚合而成的一维、有方向、不分岔的大分子。每个核苷酸有一个5碳糖、一个磷酸根和一个碱基。4种不同的碱基导致4种核苷酸：腺苷酸、鸟苷酸、胞苷酸和胸苷酸，分别用a、g、c、t等4种字母代表。根据5碳糖上特定位置的羟基(OH)是否脱氧剩下一个氢(H)，相应大分子称为核糖核酸(RNA)或脱氧核糖核酸(DNA)。RNA中对应胸苷酸的字母t换成尿苷酸u，还是4种字母。DNA通常以双链形式存在，分处在两个链上的c和g，以三个氢键相联，而两个链上的a和t以两个氢键相联，维系整个双链结构。两条链上字母的这种对应关系，称为Watson-Crick配对。因此，就信息含量而言，两条链是等价的，知道其中一条，就可以推测出另一条。然而，就基因含量而言，两条链是不等价的，每条链编码的基因不同，基因的数目也可以不同。

RNA通常以单链存在，但其局部碱基可以配对，形成各种二级结构，如内环、膨胀环、发卡等。DNA是遗传信息的载体，RNA则既可能传递信息，也可能形成结构或发挥催化作用。历史上可能有过只存在RNA的时期，后来才进化出DNA及其与蛋白质的精巧的编码关系，而RNA至今还在许多方面起着重要的中介作用。这种观点称为“RNA世界”。

许多细菌只有一条DNA，漂浮在细胞质中。少数细菌有多条DNA链。细菌往往还拥有许多DNA短圈或短段，称为质粒。许多生存必需的新获得的功能，例如抗药性，就编码在质粒中。野生菌株常常含有多种质粒，在实验室中培育多代之后，许多质粒会丢失。

真核生物的DNA在组蛋白的帮助下形成一定数目的染色体。染色体藏在细胞核中。需要合成蛋白质时，含有相应基因的DNA段落被转录成单链的RNA(信使RNA，简称mRNA)。mRNA要经过加工，剪去其中并不编码蛋白质的许多或长或短的序列(内含子)，把剩下的编码部分(外显子)正确连接起来，通过细胞核孔送到细胞质中的核糖体去作为生产蛋白质的图纸。真核细胞中还有许多小小的“细胞器”，其中线粒体和(植物细胞中的)叶绿体是两种参与能量转换过程的重要细胞器，它们都含有自己的DNA片段，也同整个细胞一起复制。

单条DNA、DNA组成的染色体，质粒、线粒体DNA和叶绿体DNA，都是遗传信息的携带者。

**蛋白质** 是由20种“单体”氨基酸聚合而成的一维、有方向、不分岔的大分子。氨基酸是比核苷酸略小的有机分子。20种氨基酸分别以A、C、W等字

母表示。蛋白质是生物功能的体现者。纤维蛋白质构成肌肉、皮肤、羽毛等“机械”元件的主要成分；嵌在各种生物膜上的膜蛋白负责在膜内外输送物质和信息；促进和控制各种生物化学反应的酶，是生命活动最重要的催化剂。

前面提到核酸和蛋白质大分子的方向。这方向不是人为外加的，而是由化学结构确定的内在的方向。DNA单链的方向以5碳糖上参与聚合的碳原子编号标识，从5'端看到3'端。蛋白质链则以最后没有参与聚合的氨基酸上的氨基(NH<sub>2</sub>)或羧基(COO)标识，称为N端或C端。许多生物过程如DNA的转录或复制，蛋白质的合成，都是按方向进行的。

### 2.3 分子生物学的“中心法则”

核酸和蛋白质的关系可以概括为分子生物学的“中心法则”(见图1)：DNA是遗传信息的携带者，DNA可以自我复制，DNA中的信息可以“转录”到信使mRNA；经过“剪接”的mRNA被送到蛋白质加工厂——核糖体中作为“翻译”蛋白质的蓝图；蛋白质经过修饰加工，并折叠成特定形状才会发挥生物功能。复制、转录、剪接、翻译、修饰这些生物过程都是在复杂的分子机器操纵下进行。这些分子机器本身又是由RNA和蛋白质组成的复合体，它们也都编码在DNA里面。

### 2.4 基因工程技术简介

细胞中的不少生物过程被阐明之后，就被用来在实验室中加工、改造遗传物质，成为特殊的实验甚至生产手段。由于在阅读生物文献时会经常遇到这些方法，我们在这里做一点简单介绍。

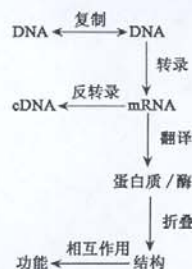


图1 分子生物学的中心法则

#### 2.4.1 限制性内切酶

1960年代末，在大肠杆菌中发现了一种酶，它会识别外来的DNA并在特定的位点把后者剪断。现在已经知道成千种内切酶和数百种剪切位点。为了保护自己的DNA不被误切，细菌们还生产特定的甲

基化酶,把本身 DNA 特定位置上的氢原子换成甲基( $\text{CH}_3$ ),以防止内切酶接近.限制性内切酶和甲基化酶组成许多细菌的防御系统,也被科学家用在试管中切割 DNA 序列.

限制性内切酶的识别位点,多是长度为 4—8 个字母的“回文”,即正读、反读(反读时须按 Watson—Crick 配对做字母置换)结果相同的字母串.例如, cctagg 就是在正链和反链上相同的一个回文,内切酶通常也由上下对称的两个亚基组成,便于在两个 DNA 链上双管齐下地进行切割.

一条很长的字母顺序未知的 DNA,用两种已知剪切位点的内切酶先后加工,成为大大小小的许多片段.用凝胶电泳等方法测出各个片段的质量,原则上可以恢复出两类剪切位点在原来 DNA 链上的出现顺序,这样就在未知序列中确定了一批已知的短字母串和它们的位置.这称为酶切图谱.酶切图谱是一类重要的物理图谱,在 DNA 测序等方面发挥作用.对其他类型物理图谱感兴趣的读者,请参阅有关文献.

#### 2.4.2 分子克隆

克隆是一个极不成功但又约定俗成的译名,意思是用无性繁殖手段,再生产出生物分子、细胞甚至个体.这里只讲分子克隆,即用生物方法而不是化学合成来大量增殖生物大分子.把含有要增殖片段的 DNA 用限制性内切酶切割好,选取恰当的质粒用同样的内切酶切开,把所需的 DNA 连接进去.再把质粒放回大肠杆菌里进行培养.在营养丰富情况下,大肠杆菌每 30 分钟就可以繁殖一代.繁殖到一定数量后,用同样的内切酶把感兴趣的 DNA 片段切割出来,它们的总量已大为增加.这就是分子克隆.所用载体还可以是人工制备的酵母染色体(YAC)或细菌染色体(BAC),这样就可以克隆更长的 DNA 片段.上面的叙述中省略了许多细节,例如相应载体必需含有复制起点和供分离时识别用的标记,如特定的抗药性基因.

#### 2.4.3 聚合酶连锁反应

1980 年代中期发明了一种可以在短时间内把少量 DNA 扩增百万倍以上的方法,即聚合酶连锁反应,简称 PCR.实现 PCR 所需要的条件是:微量待扩增的双链 DNA 片段,从嗜热菌提取的耐热的 DNA 聚合酶,标记扩增段两端的已知的 DNA 短序列(引物),以及足量的核苷酸单体.把以上混合物加热保温,双链 DNA 解离成单链.降温并保温,引物结合到单链 DNA 的左右两端.再适当升温和保温, DNA 聚合酶从引物开始以单链为模板合成出双链 DNA.再

重复以上热循环.在理想情形下,每一次热循环可以使 DNA 增值一倍.现在,全自动的 PCR 机器已是实验室中的标准设备.

#### 2.4.4 凝胶电泳和印迹法

把混合在一起的生物大分子和细胞器等等,按分子量大小分离开来,一向是生物化学实验室中的常规作业.人们使用高速离心机、质谱仪、凝胶电泳等各种手段来实现大小集团的分离.

超速离心机中大小分子集团的沉降速度不同,带来了一个并不准确但在生物学中已不能摆脱的计量单位,即沉降系数  $S$  或称 Svedberg 单位.质量为  $m$  的分子集团受到的离心力是  $m(1 - \alpha\rho)\omega^2r$ ,这里  $\alpha$  是分子集团的比容, $\rho$  是水溶液密度, $\omega$  是旋转角速度, $r$  是距旋转轴的距离.离心力与摩擦力  $kv$  ( $k$  是摩擦系数)平衡时,沉降速度  $v$  可以算出来.通常用沉降速度和角加速度的比值  $v/\omega^2r$  作量度,称为若干  $S$ .  $S$  的真正量纲是秒:  $1S = 10^{-13}s$ .如果所有分子集团的比容  $\alpha$  都一样,  $S$  就正比于  $m$ .但生物大分子和细胞器等恰恰不是这样.因此, 23S rRNA 确实比 16S rRNA 分子量大,但并不成简单比例.

凝胶电泳的思想很简单.在铺平的凝胶表面上,梳出若干规整平行的小槽.小槽一头的“井”中放置需要分离的混合液体,其中一个“井”里是分子量分布已知的标准混合体.加上电场后,液体中的大小分子集团沿小槽向另一端扩散.各个集团的运动速度同它们的质量的对数成反比,轻者跑得快,重者走得慢.隔一定时间后就分离成许多条纹.把这些条纹与标准样品对比,就可以推知每个条纹对应的分子量.把小槽换成毛细管,可以避免小槽之间渗漏导致的误差.

把“跑”完的凝胶板上的 DNA 先变性成单链,再覆以硝化纤维素薄膜,上面盖上若干层试纸.水分往试纸扩散,把凝胶条纹转移到硝化纤维素薄膜上.再同用放射性磷 $^{32}\text{P}$  标记的已知的互补 DNA 杂交,就可以把特定的 DNA 片段鉴定和分离出来.这套手续已经发展成强有力的实验方法,称为 DNA 印迹法,又称 Southern 印迹法, Southern 是发明此方法的人名.后来人们把 DNA 印迹法推广到不如 DNA 稳定的 RNA,称为 RNA 印迹法或 Northern 印迹法.以后又推广到蛋白质,称为蛋白质印迹法或 Western 印迹法. Northern 和 Western 都不是人名.

#### 2.4.5 测序技术

DNA 是由 4 种不同单体聚合而成的一维的生物大分子.要想测定大分子中单体的顺序,原则上有两种方法:一是令聚合反应停止在特定的单体字母

上,二是把已经聚合到相当长度的 DNA 在特定单体处“咬断”。终止聚合过程的 Sanger 方法和基于化学降解的 Maxam - Gilbert 方法都是在 1977 年建议的。Sanger 方法同毛细管电泳技术结合,现在已经发展成为自动测序机器,在大规模测序中被广泛使用。1977 年以后的 18 年间,人们测定了一批噬菌体和病毒的小小的基因组。1995 年发表了两个独立生活的细菌的完全基因组,揭开了基因组时代的大幕。

真核生物完全基因组的测序,目前有两种策略。较为传统稳妥的办法,是从各条染色体的遗传图谱开始,经过各种物理图谱(我们只在前面介绍了酶切图谱)和基因标志的测量,最后对基本位置大体清楚的众多的小片段分别克隆增殖,进行测序和拼接。国际人类基因组计划和国际水稻(粳稻)基因组计划都是在此种策略指导下进行的。另一种日渐流行的测序策略是把各个染色体直接混合、随机地打碎、增殖和测序,然后借助专门算法和强大的计算机进行拼接。这种被称为“霰弹法”的测序策略,用于细菌基因组是很成功的。国际上前几年完成的果蝇基因组测序,一家私人公司在 2001 年发表的人类基因组草图,以及中国科学院基因组学研究所暨华大基因中心在 2002 年 4 月美国《科学》周刊发表的

稻全部 12 个染色体的基因组工作框架图,都是用霰弹法实现的。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] 郝柏林,张淑誉. 漫谈物理学和计算机. 北京: 科学出版社, 1988,1992 [ Hao B L, Zhang S Y. On Physics and Computers. Beijing: Science Press, 1988, 1992 (in Chinese) ]
- [ 2 ] Schrödinger E. What is life? The Physical Aspect of the Living Cell. London: Cambridge University Press ( many printings since 1944 in various languages )
- [ 3 ] 欧阳钟灿,刘寄星. 从肥皂泡到液晶生物膜. 长沙: 湖南教育出版社,1994 [ Ouyang Z C, Liu J X. From Soap Bubbles to Biomembranes. Changsha: Hunan Education Press, 1994 ( in Chinese ) ]
- [ 4 ] Murphy M P, O'Neill L A J eds. What is life? The Next Fifty Years. London: Cambridge University Press, 1995, 1997
- [ 5 ] 郝柏林,刘寄星主编. 理论物理与生命科学. 上海: 上海科学技术出版社,1997,1999 [ Hao B L, Liu J X eds. Theoretical Physics and Biology. Shanghai: Science Technology Press, 1997, 1999 (in Chinese) ]
- [ 6 ] 郝柏林,张淑誉. 生物信息学手册. 上海: 上海科学技术出版社,初版,2000;第 2 版,2002 [ Hao B L, Zhang S Y. Handbook of Bioinformatics. Shanghai: Science Technology Press, 1st ed. 2000; 2nd ed. 2002 (in Chinese) ]
- [ 7 ] 郝柏林. 生物信息学浅谈. 上海: 上海科技教育出版社,2002 [ Hao B L. A Tale on Bioinformatics. Shanghai: Science Technology Education Press, 2002 (in Chinese) ]

( 未完待续 )