

解开量子之谜

中性粒细胞杀死细菌所需的氧气

- 氧气在免疫系统中起着至关重要的作用，是白细胞中的强力杀菌剂。然而，人们对这种病原体活性的机理还知之甚少。
- 罗伯特·C·艾伦 (Robert C Allen) 指出，氧气向单重态量子态的转化是关键所在。中性粒细胞产生的单线态氧效力极强但寿命很短，能有效杀死细菌。
- 单线态氧的微秒寿命需要靠近才能产生有效反应，但其优点是反应集中，附带损害最小。
- 单线态氧的氧合活性会产生电子激发的羰基功能，从而发射光线，这为实时研究其抗菌活性提供了有力的方法。

氧气在维持地球生命方面发挥着至关重要的作用，支撑着众多生物的存在。它是细胞呼吸不可或缺的组成部分，推动着生物从营养物质中获取能量的新陈代谢过程。有氧生物从最微小的微生物到复杂的多细胞生命形式，都依赖氧气来有效利用驱动细胞功能的代谢还原当量。

氧气与免疫系统

氧气也是免疫系统的重要元素。在人体内，中性粒细胞是白细胞的一种，负责协调抵御微生物入侵的前线防

御。这些细胞通过统称为呼吸爆发的过程改变氧气的自旋多重性，从而实现氧气的反应潜力。氧气自旋状态的改变具有抗菌作用，嗜中性粒细胞的流动性使它们可以通过血流进入身体任何受病原体影响的部位。

一种奇特的分子

尽管氧气在支持健康免疫系统方面的作用早已得到认可，但人们对氧气如何与免疫系统复杂的生化机制相互作用的信息仍然知之甚少。氧气的化学和生物化学表现出非常奇特的特征，使其有别于与我们的身体相互作用

的其他普通分子。艾伦教授 50 多年来一直致力于探索是什么让氧气对免疫系统如此特殊，以及为什么这种分子无法被任何其他分子取代。艾伦从对氧气化学性质的理解出发，为中性粒细胞如何对抗微生物建立了一个优雅模型。艾伦说，要理解氧气为何对生命及其维持如此重要，关键在于其作用是反应性的前沿轨道电子，最好从量子力学层面来考虑。

化学键

有时，例如在化学反应过程中，键会断裂并形成新的键，从而产生新的分子种类。当两个原子各共享一个电子时，就会形成化学键，这些电子在两个原子之间的区域内相互靠近配对——为分子粘在一起提供粘性。有时，原子提供一个以上的电子来产生键，从而形成多个键。例如，在大气的主要成分氮 (N₂) 的每一个分子中，两个 N 原子间都有三个化学键。氧气 (O₂) 本身含有一个双键。不过，与其他分子 (如 N₂) 相比，O₂ 的键中电子的排列方式有一个非常重要的区别。这就是氧气成为一种独特化学物质的原因。

氧气量子力学

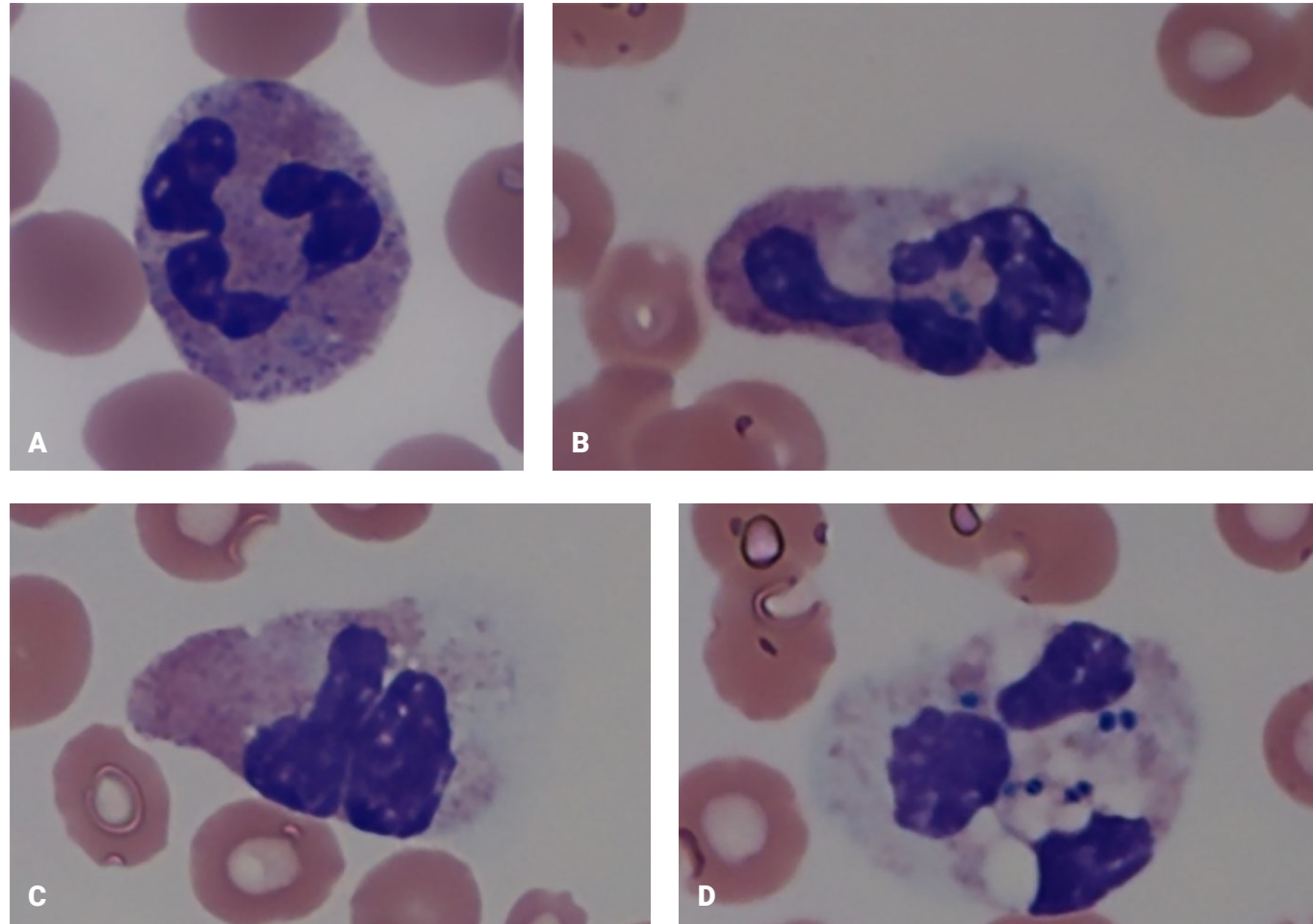
电子是一种量子粒子，具有一种基本的物理特性或量子数，被称为自旋。电子的自旋只能有两个值，通常称为“自旋上升”和“自旋下降”。当两个电子配对形成化学键

中性粒细胞的直接氧合活动需要自旋守恒，这种杀菌氧合的光辐射证实了单线态多重性氧的产生和参与

时，它们必须具有不同的自旋。例如，在 N₂ 中就会出现这种情况；该分子的三个键中的每一个键都含有一个自旋向上的电子和一个自旋向下的电子。但是，氧气则不同。在 O₂ 分子中，两个自旋值相同的电子占据两个等效能级，而不是自旋相反的电子配对。因此，O₂ 分子是一种二自由基，即具有两个未成对电子的物质。用量子力学学术语来说，这种奇特的电子状态被称为三联体。

氧气如何反应

虽然 O₂ 具有未成对电子，但地球上与它相互作用的许多分子，包括构成生物体及其衍生材料的大多数有机分子，都具有单电子状态，没有未成对电子。从化学角度看，单联体和三联体不能成功地相互反应。这就解释了为什么木材或燃料等易燃物在与含有约 20% 三重氧的大气接触时不会自燃。不过，提供适量的能量，例如用打火机或火柴点燃，就足够将单线可燃物质转化为两个顺磁双线分



A: 未受刺激的中性粒细胞。 B: 细胞因子刺激的中性粒细胞在吞噬双球菌后出现极性形态改变和部分脱颗粒。
C: 中性粒细胞部分脱颗粒，无吞噬功能。 D: 含有被吞噬细菌的中性粒细胞。

子，能够与三联体O₂发生反应，进行自持化学氧化或燃烧。在燃烧过程中，能量以热和光的形式释放出来。艾伦认为，单线态氧的产生可以直接与单线态生物分子发生反应，是中性粒细胞杀菌作用中最重要的一步。

化学发光

艾伦研究了细菌如何通过诱导受控单线态氧的形成来触发体内中性粒细胞的反应。这一过程由 NADPH 氧化酶等酶催化，通过促进氧化反应杀死细菌，从而在呼吸爆发中发挥

重要作用。单线态氧的效力极强，但持续时间很短。中性粒细胞的呼吸爆发新陈代谢会产生单线态氧并杀死微生物。这些反应与燃烧过程中的反应一样，以光的形式释放能量。艾伦推断，如果自旋是守恒的，那么光发射或化学发光就会随之而来。自旋守恒是量子力学的基本定律。化学发光提供了有关反应性质的信息，对这种发光的测量提供了有关体内发生的氧合反应强度的大量信息。通过这种测量方法和化学光原探针的附加应用，开发出了快速、无创的诊断工具，可实时监测人体对微生物攻击或潜在压力环境的反应。

艾伦认为，中性粒细胞将 O₂ 的多重性从三联体转化为单联体，消除了限制杀菌作用和发光的直接氧合反应的自旋守恒障碍

个人答复

是什么促使您研究氧气如何在人体内发挥抗病原体的作用？

我的科学之路比较独特。在高中、大学和后来的军旅生涯中，我的兴趣都集中在系统的相互关联性和异常现象上。我被哲学和认识论所吸引，尤其是康德的著作。我对氧气和燃烧作用的持久兴趣始于高中。没有一位老师能充分回答我的问题，即为什么燃烧不是自发的。大学毕业后，我开始了为期两年的军旅生涯，最初在步兵团服役，但我拥有生物化学专业的大学学位，后来被分配到从事临床实验室医学方面的技术工作。正是以这一经历中无处不在的多形核白细胞（如今通常被称为中性粒细胞【或嗜中性粒细胞】）吸引了我的注意力。

1970 年服完兵役后，在大学同学伦道夫-豪斯 (Randolph M Howes) 的鼓励下，我开始在家乡路易斯安那州新奥尔良的杜兰大学医学院攻读生物化学研究生课程。我对理查德-H-斯蒂尔 (Richard H Steele) 的研究特别感兴趣，他曾在阿尔伯特-圣-约吉 (Albert Szent-Györgyi) 身边做了几年博士后研究员。我对圣-约吉的研究和著作非常敬佩。斯蒂尔教授收我为学生，我开始研究与核黄素氧化还原作用和微粒体混合功能氧化酶作用有关的几个项目。我重新燃起了对量子化学和光谱学的兴趣，并开始深入研究这些领域，尤其是格哈德·赫茨伯格和保罗·狄拉克的著作。

您工作的核心发现之一是，中性粒细胞中的氧驱动过程与燃烧有重要的相似之处。两者的主要异同点是什么？

1971 年秋天，在与斯蒂尔教授例行喝茶下午茶时，我向他透露了我对中性粒细胞如何通过一种逆燃烧作用杀死微生物的概念化理解，在这种作用中，基态三重分子氧 (³O₂；数字上标 3 表示倍数) 被 NADH 或 NADPH 黄素氧化酶单价还原，产生双倍倍数氢过氧自由基 (²HO₂)，酸解离产生其共轭基双倍倍数超氧阴离子 (²O₂⁻)。随后，这对自由基通过双双湮灭发生歧化，产生单倍过氧化氢 (H₂O₂) 和逸散电子激发的单倍分子氧 (¹O₂^{*})。生成 ¹O₂^{*} 消除了维格

纳自旋守恒带来的反应障碍，使氧气的放电反应潜力得以实现。产生的 ¹H₂O₂ 可作为髓过氧化物酶 (MPO) 将单倍氯化物 (Cl⁻) 氧化为单倍次氯酸盐 (¹OCl) 的底物。次氯酸盐与额外的 ¹H₂O₂ 直接反应生成 ¹Cl 和 ¹O₂^{*}。因此，中性白细胞生成 ¹O₂^{*} 有两种可能的途径。

如果呼吸爆发新陈代谢（即增加 ³O₂ 消耗和单磷酸己糖分流新陈代谢）是为了产生所述的 ¹O₂^{*}，那么参与杀灭微生物的中性白细胞就会产生光（光子发射或化学发光）。光是 ¹O₂^{*} 与单质生物有机分子反应的结果，是足以进行电子激发的放电二氧反应。通过这种 ¹O₂^{*} 驱动的二氧反应生成的内过氧化物和二氧杂环丁烷会产生电子激发的单复数羰基官能团，这些官能团会通过发射蓝色光子而弛豫。

化学发光为何重要？如何利用化学发光来研究人体对抗外部病原体的复杂生化过程？

¹O₂^{*} 处于瞬变电子激发态，其反应寿命只有有限的微秒。如果没有反应，它可以通过发射红外光子来进行弛豫。当产生大量 ¹O₂^{*} 分子时，两个 ¹O₂^{*} 分子可以同时弛豫，发射出一个具有两个红外光子合并能量的红色光子。有人提出了这种可能性的论据，不是我提出的。这种排放代表着 ¹O₂^{*} 杀灭微生物潜能的损失。此外，用于光测量的光电倍增管在光谱的红色范围内灵敏度明显较低。我的想法与 Allen 等人 (1972 年) 《生物化学生物物理学研究通讯》中图 4 的示意图所描述的一样。该出版物还首次正确预测了超氧阴离子的生成，并正确地将其生成归功于黄素蛋白 NADPH 氧化酶。从本质上讲，光的检测与中性粒细胞的杀微生物作用有关，可作为中性粒细胞产生 ¹O₂^{*} 的证据。同样，纯化的 MPO 的卤过氧化物酶作用也会产生杀菌作用和光辐射。在 H₂O₂ 有限的条件下，MPO 可以催化生物有机底物的氯化反应，但这种反应对电子激发的放热性不足，因此不会发光。MPO 卤过氧化物酶作用产生的最适酸性光与 ¹O₂^{*} 生成和由此产生的二氧活动相一致。

详细信息



邮箱: robertallen@creighton.edu
网站: exoxemis.com

人物简介

罗伯特·艾伦 (Robert C Allen) 教授的公开研究始于 1972 年，他报告中性粒细胞在杀死微生物时会发出可见光谱范围内的光。1986 年，他在德克萨斯州 FSH 的美国陆军外科研究所（又称烧伤中心）担任军医时，在一篇开创性论文中证明了使用化学发光探针（即发光酚和荧光素）可以实时、高灵敏度地

对具有中性粒细胞氧化酶和卤过氧化物酶依赖性的氧合活性进行不同程度的量化。近几十年来，Allen 将发光测量技术和判别统计分析应用于宿主系统炎症的评估和感染状态的诊断。他与 Exoxemis Inc 的合作始于 1987 年，工作重点是改进血液中中性粒细胞发光分析和卤过氧化物酶微生物杀灭，尤其是髓过氧化物酶结合选择性导致的选择性杀灭。最近也有报道称，在没有卤过氧化物酶作用的情况下，卤过氧化物酶直接与内毒素结合可抑制内毒素。

更多阅读

- Allen, RC, (2018) *Essence of reducing equivalent transfer powering neutrophil oxidative microbicidal action and chemiluminescence, Neutrophils*, 1–25.
- Allen, RC, (2015) 中性粒细胞：燃烧性杀微生物作用和化学发光, *J Immunol Res*, 794072.
- Allen, RC, (1986) *Phagocytic leukocyte oxygenation activities and chemiluminescence: a kinetic approach to*

analysis, Method Enzymol, 133, 449–493.

- Allen, RC, (1979) 白细胞杀菌活性中的还原态氧、自由基和激发态氧, 《生物学前沿》, 48, 197–233.
- Allen, RC, Loose, LD, (1976) 兔肺泡和腹膜巨噬细胞对发光酚依赖性化学发光的吞噬激活, 《生物化学生物物理学研究通讯》, 69, 245–252.
- Allen, RC, 等人, (1974) *The superoxide anion and singlet molecular oxygen: their role in the microbicidal activity of the polymorphonuclear leukocyte, Biochem Biophys Res Comm*, 60(3), 909–917.
- Allen, RC, 等人, (1972) *Evidence for the generation of an electronic excitation state(s) in human polymorphonuclear leukocytes and its participation in bactericidal activity, Biochem Biophys Res Comm*, 47(4), 679–684.