

# 现代科学的“幕后英雄”

## ——结晶学百年史话

本报记者 刘霞 综合外电

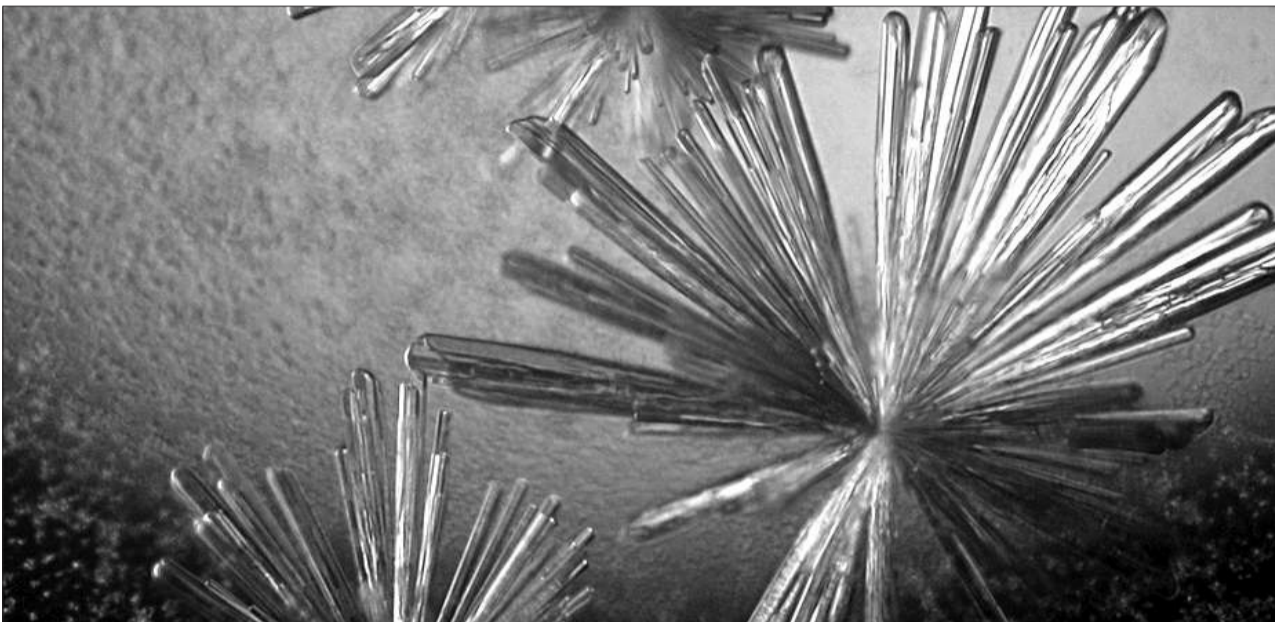
联合国教科文组织宣布,2014年为“国际结晶学年”,全球各地将会举办一系列庆祝和科普活动。为什么给予结晶学如此隆重的对待呢?原因很简单,因为它已经彻底改变了人类生活的方方面面,只不过,人们对隐身于现代科学背后的这个“幕后英雄”知之甚少。现在,到了她走到聚光灯下,接受瞩目和祝福的时刻了。

1895年,德国物理学家威廉·伦琴发现了X射线。由于X射线不受电场和磁场的影响,所以被认为可能是一种波长极短的电磁波。随后,1912年,德国物理学家马克思·冯·劳厄成功地对晶体进行了衍射实验,证实了伦琴的假设,同时也证实了晶体中原子是有规则排列的假设。1913年,威廉·布拉格和劳伦斯·布拉格父子也对晶体进行了衍射实验。冯·劳厄因为发现了晶体的X射线衍射现象而荣膺1914年诺贝尔物理学奖,这是固体物理学中具有里程碑意义的发现,也标志着现代结晶学的诞生。

虽然我们并没有意识到这一点,但的确这是事实:结晶学是在日常生活中随处可见的很多科技进步的基础。

### 普通一天生活中的结晶学

美国趣味科学网站在2月7日报道中,为



我们描述了一名结晶学家普通的一天,我们或许可以从管窥结晶学对我们生活的影响。

“闹钟在早上6:45准时响起,起床后,我一边喝咖啡,一边在手机上查阅电子邮件。吃完早餐刷完牙后,我驾车去上班。我在一所大学工作,最近有很多高楼拔地而起。驾

车让我感觉头晕,因此,我在办公室服用了两片扑热息痛,接着,开始工作。”

文章作者在报道中指出:闹钟、电动牙刷和很多电子设备所用的电池都含有一种复杂的晶体材料,主要目的是输送电流。目前,有很多科学家在研究和设计这种材料,其中处于核心的就是结晶学,科学家们借用这一技

术来厘清锂电池内锂离子导体的工作原理并提升其性能。

另外,房子和一座座拔地而起的办公大楼都由水泥建造而成,对我们来说,这是一件理所当然的事情,但其实,制造水泥是一个非常复杂的化学反应。制造水泥并改进其性能在很大程度上要仰仗结晶学的帮助,科学家

们需要使用X射线来弄清楚水泥组成成分的变化如何导致原子结构的变化,因为原子结构是水泥强度和硬度的基础。

而且,汽车内用到的轻量但坚固耐用的合金也需要用结晶学进行分析。借用这一技术,我们能够将冷却得恰到好处的样本与采用错误方式进行冷却的样本区别开来,因为后者更有可能破裂。人们也使用结晶学来研究材料内承受的压力并设计更好的耐压零件。没有结晶学,目前在我们的汽车和飞机上广泛使用的各种轻量元件或许都不会出现。

还有,如果没有结晶学的话,包括手机和平板电脑在内的各种微电子设备或许也不会存在。其内复杂的半导体包含有由不同材料组成的层,不同材料之间的结构还必须相互匹配,而这些,都需要结晶学的帮助。

而我们因为头疼服用的药物扑热息痛又是怎样一种情况呢?结晶学对于制药工业的影响也非常巨大:它是决定新药结构的黄金标准。一旦人们了解了药品的结构,就会对药物影响身体的情况了如指掌。更重要的是,结晶学也能被用来知悉所用药物的纯度:每种化合物发射出的X射线衍射图中包含有其他特征,那么,我们可以断定,这种药物已被掺杂了其他东西。有鉴于此,结晶学在研制出安全、有效的药品方面可谓功不可没。

# 什么是X射线结晶学?

## ——X射线结晶学的前世今生

本报记者 刘霞 综合外电

大约100年前,在英格兰北部,一对父子进行了一项实验,和科学史上的很多实验一样,尽管这对父子的初衷并非如此,但这项实验却彻底改变了科学家们研究分子的方式。随后,不断有科学家们对这一方法进行改进,精炼,使其日臻完善。但不管面貌如何改变,其始终是科学研究中最重要的工具之一,她就是X射线结晶学。

### 小小餐桌上的伟大实验

1913年,英国物理学家威廉·亨利·布拉格和儿子威廉·劳伦斯·布拉格使用餐桌上的精盐(氯化钠)进行了实验,他们准备了一枚洁净的盐晶体并在其上照射X光,结果,在置于其后的印相纸上,出现了一则非常美丽的几何图案。

当然,这一实验并非布拉格父子的首创,以前已有人做过类似的事情,但布拉格父子发现了其中的玄妙。他们意识到,对这些点和图案的排列方式进行认真的研究和梳理,或许能获得与盐分子结构有关的信息。随后,劳伦斯·布拉格总结出了一个公式——那就是我们现在所熟知的“布拉格定律”,借用这一公式,他厘清了组成氯化钠的钠和氯原子在盐晶体内的排序方式。他们的实验不仅证实了原子的存在,而且也展示了原子如何结

合在一起形成化合物。

从那一刻起,原子之间如何相互作用的神秘方式,就处在科学家们的掌控之中了。随后,科学家们踏上了揭示分子结构的征程,一个个伟大的科学发现也接踵而至。

### “27项诺贝尔奖不可或缺配方”

上世纪,有27项诺贝尔奖被授给直接使用X射线结晶学所获得的发现。对于约克郡出生的布拉格父子的实验产生的重大科学影响,奥地利化学家麦克斯·佩鲁茨的评价最切中肯綮:“27项诺贝尔奖不可或缺配方”。

为什么水在100摄氏度沸腾而甲烷在零下161摄氏度就能沸腾?为什么鲜红如血而碧草青青?为什么钻石坚如磐石而蜡却很柔软?为什么同样遭受锤击,冰川会漂流而铁会变硬?肌肉如何收缩?阳光如何使万物繁茂生长?生物体如何能进化成更复杂的形式等等,所有这些问题的答案都来自于结构分析。

1953年,英国物理化学家与晶体学家罗莎琳德·埃尔西·富兰克林使用X射线结晶学,拍摄了DNA晶体衍射图片“照片51号”,这幅图片以及关于此物质的相关数据,是詹姆斯·沃森与弗朗西斯·克里克解出DNA的

### 实验所用晶体越来越小

尽管如此,化学家们对X射线结晶学的感情非常复杂,可谓爱恨交织,因为这一技术并非万能,其仍然有一个重大的局限,那就是,这一方法要用到特定品质和大小晶体。品质好的盐晶体易得,但蛋白质这样复杂分子的晶体则难求,正因如此,很多科学家们的重点工作就是研究如何制造出特定蛋白的高质量晶体。

从某种程度上来说,解决晶体问题也成为推动X射线结晶学不断前进的动力。一种解决办法是使用功能更加强大的X射线,就像熊熊燃烧的火炬比蜡烛更明亮一样,X射线光束的能量越多,得到高质量衍射图案所需要的晶体也就越小。

100年前,布拉格父子使用的X射线源是类似于灯泡的一块小小的玻璃管,它产生的X射线的强度只够揭示盐晶体的结构;而现代的光源则来自于名为同步加速器的大型粒子加速器,比如英国著名的第三代同步辐射光源“钻石光源”等。这些大型设备可能长达数百米,产生光束的强度为太阳光的数百万倍。使用这些不可思议的光束,科学家们能从越来越小的晶体中将其结构提出出来,或许,最终不再需要晶体。

在美国加州帕洛阿尔托之上的丘陵中,物理学家们为世界上最快的电子建造了一个“极端超越障碍训练场”。首先,他们将粒子在一个长约3公里的真空管道内加速到接近光速,然后,让这些电子猛烈撞击一段磁铁,这会导致这些电子发生强烈的扭曲,最终爆发出强烈的X射线暴,强度之大足以穿透钢板。

### 对传统晶体结构的颠覆发现

现在,更好的成像技术和数据分析技术使研究人员能看到某些结构中更幽微的细节,也能处理更复杂的分子。

1984年,科学家们首次发现原子排列并不完全重复的晶体,颠覆了对晶体的传统看法。

2000年,科学家们发现,核糖体是根据DNA指令装配蛋白质的重要分子机器。

2009年,全球首个X射线自由电子激光器——美国斯坦福线性加速器中心(SLAC)国家加速器实验室的直线加速器相干光源(LCLS)投入使用,为成像技术开辟了新天地。

2013年,X射线结晶学成像了HIV与人体细胞结合的重要蛋白,解决了与这个重要蛋白有关的长期争议。

### 未来“最想”成像的蛋白

未来,科学家们“最想”成像的蛋白包括:帮助组织和编辑信使RNA的剪接体,更大的作为细胞核守门人的核孔复合体等。这些结构的共同点在于,它们都包含数百种蛋白,这就使得它们很难结晶和成像。科学家们一个解决策略是,将这些结构分解成小块进行结晶,然后再把它们拼起来,使用X射线自由电子激光器应该能有所帮助。

回顾晶体学的发展历程不难看出,X射线技术在其中扮演了重要角色,功能强大的X射线激光器也成为助推晶体学不断前进的重要“推手”。



# X射线激光器:直击物质的“心脏”

本报记者 刘霞 综合外电

在美国加州帕洛阿尔托之上的丘陵中,物理学家们为世界上最快的电子建造了一个“极端超越障碍训练场”。首先,他们将粒子在一个长约3公里的真空管道内加速到接近光速,然后,让这些电子猛烈撞击一段磁铁,这会导致这些电子发生强烈的扭曲,最终爆发出强烈的X射线暴,强度之大足以穿透钢板。

### XFEL:一项具有颠覆性的技术

不过,在SLAC国家加速器实验室进行这项研究的科学家们对武器并不感兴趣,他们操作的这台机器是全球功能最强大的X射线自由电子激光器(XFEL)之一,它也是一种研究物质结构的工具。

结构生物学家们尤其能从XFEL那儿获益良多,SLAC的激光器发出的X射线脉冲短到足以捕获分子运动类似闪光灯图像;这些脉冲也稠密到足以作为生物分子集群成像——采用传统方法无法做到这一点。因此,XFEL让生物学家们拥有了新的方法,能筛查出潜在的药物靶标;探测光合作用分子的机制等。

“毫无疑问,XFEL是一项具有颠覆性的技术,它彻底改变了人们做研究的方式。”SLAC机器科学顾问委员会委员、芝加哥大学的结晶学家凯斯·莫法特说。

但XFEL也备受争议,尤其是SLAC这台名为“直线加速器透光源(LCLS)”机器,更是纷争不断。LCLS是全球首个也是最大的XFEL。2002年,尽管诸多科学家频频质疑,但美国能源部仍对这一项目开了绿灯。当时,很多人怀疑:即使假设这个还未证实的技术真能工作,其未来提供的科学回报值得投入4.14亿美元吗?

莫法特表示,自从2009年,LCLS开始工

作,这些担心就慢慢偃旗息鼓了。莫法特说:“这项研究起作用了,就像我们所说的那样,按期工作,而且费用也在预算内。”

目前,美国能源部正计划建造一台升级版的“LCLS二代”,该设备计划于2018年投入使用,其能同时进行的实验数量将为现在的3倍。另外,去年11月,美国国家科学基金会承诺,将在接下来的5年内,投资2500万美元,用于资助采用X射线自由电子激光器的生物研究中心(BioXFEL),这一研究中心位于纽约布法罗大学,主要宗旨是推动X射线结晶学在多项前沿领域处于领先地位;从改进纳米晶体的制备工作到实时观察蛋白质同其他化合物之间的相互作用等。

在接下来的几年内,全球在XFEL上的投入将达到数十亿美元。但有些机器要想发挥最大的潜能,还有很多障碍需要克服,包括提升其能量和发射出的光束的亮度以及如何处理它们产生的海量数据等。

### “LCLS二代”和源源不断涌现的新机器

“LCLS二代”和源源不断涌现出来的其他新机器会给研究人员提供很多机会。例如,自从2011年开始,位于日本的、全球最短波长的XFEL研究设备—SACLA就已开足马力。利用专门建造的紧凑型加速器,SACLA发射出的光束的亮度和能级为LCLS的6倍。欧洲多家研究机构希望于2015年携手完成总投资高达16亿美元的欧洲版XFEL,目前这台设备正在德国汉堡紧锣密鼓地建造,其亮度与SACLA相当,但能级更高。

亚利桑那州立大学的生物化学家佩特拉·弗洛姆对于欧洲设备的脉冲率非常兴奋。LCLS每秒钟能够发射出120个脉冲,这听起来很多,但纳米晶体喷射器每秒钟

会喷射出1万个液滴,而欧洲XFEL每秒将产生2.7万个脉冲,这将不仅使科学家们能避免浪费99%昂贵且很难制造的纳米晶体,也使这台机器能让更多人使用。弗洛姆说:“借用这套设备,在5到10秒钟而非5到10小时内,你就可以得到数百万个衍射图案。”

但弗洛姆也表示,脉冲速度的增加只会在系统能捕获和处理海量数据时才发生。目前探测器最高的速度约为每秒钟发射3000个衍射图案,这一速度亟须提高,计算机的性能也需要提高。他说:“目前,在单个实验内,一次实验就会生成100TB(1TB=1012)字节的数据。我们必须找到方法来精简数据,否则,如此多数据我们实在难以招架。”

### 结晶学的未来:为运动中的分子成像

最终,研究人员希望能够捕获单个分子的衍射图案,这样一来,他们就能观察分子在完全自然的环境下(比如被水包围而非被捕获在晶体内的人造环境中)的运动和它们之间的交互作用。弗洛姆表示:“那是结晶学的未来。不是像法医那样为死去的分子拍照,而是在分子运动时,为分子成像。”

要做到这一点很困难,因为被隔离开来的单个分子并没有同样的“双胞胎姊妹”来帮助它散射过来的光子,这是晶体内会发生的情况。唯一的补偿办法是用更多光子来照射它从而制造出更强烈的散射图案,光子的亮度需要达到LCLS的1000到10000倍。弗洛姆说,欧洲XFEL发射出的光子的亮度可能会再强10倍,升级后的LCLS的亮度也会增加1000倍。弗洛姆认为,这一目标指日可待。“我们十年之内就可以做到这一点。”

# 管窥原子的秘密

## ——百年结晶学立下的汗马功劳

本报记者 刘霞 综合外电

1914年,德国物理学家马克思·冯·劳厄因发现晶体如何衍射X射线而斩获诺贝尔物理学奖桂冠,这标志着X射线晶体学的诞生。从此以后,这一学科如如火如荼地发展起来,研究人员利用衍射厘清了越来越多原子和复杂分子的结构,从简单的矿物质到石墨烯等新材料甚至病毒的生物结构等,X射线结晶学都一网打尽。

随着技术的不断进步,科学发现的步伐也在加快。每年,都有数以万计的新结构留下影像。上世纪90年代,蛋白质晶体图像的分辨率就已超过能分辨出单个原子的临界阈值;新的X射线源也能为一些很难或根本不可能结晶的蛋白质成像。有鉴于X射线结晶学对科学发展和人类生活的巨大贡献,联合国教科文组织将今年定名为“国际结晶学年”。《自然》杂志也推出特别报道,回顾了晶体学的百年辉煌。

### 晶体学的百年辉煌

1913年,研究人员通过衍射图像,确定了钻石中碳原子的四面体结构。

1923年,科学家们获得了首个有机分子一环六亚甲基四胺的衍射图像,这一分子之所以在屏中是因为其简单的立方体对称性。结果证明,不仅仅是原子,分子也能成为晶体的重复元素。

1925年,科学家们对石英这种硅酸盐矿物质结构的确定成为现代矿物学的基础。

1952年,英国物理化学家与晶体学家罗莎琳德·埃尔西·富兰克林所拍摄的DNA的X射线图像,也就是著名的“照片51号”,帮助美国科学家詹姆斯·沃森和英国科学家弗朗西斯·克里克创建了DNA分子的双螺旋结构模型。1953年,克里克和沃森在英国《自然》杂志上发表《脱氧核糖核酸的结构》,论述了DNA分子的双螺旋结构模型。这一发现成为了生物学发展的一座里程碑,是分子生物学时代的开端。1962年,沃森、克里克和威尔金斯因为这项发现而分享了诺贝尔医学或生理学奖。不过直到1980年,人们才获得了原子分辨率的DNA结构。

1958年,科学家们在首个成像蛋白质——肌红蛋白内发现了不规则的褶皱,这让人们十分惊讶。

1965年,科学家们厘清了第一个成像酶溶菌酶的结构,其源于鸡蛋白。

1970年,德国电子同步加速器研究中心(DESY)的昆虫肌肉研究,首次使用了同步加速器生成的X射线。这些同步加速器设备的使用使结晶学迅速繁荣起来。

1978年,科学家们为番茄丛矮病毒完整成像,这种植物病毒首次在英国科学家水平上完整成像的病毒。几年后,人们发现,其结构规则对人体病原体同样适用。

自从1971年以来,世界蛋白质数据库一直致力于收集已解决的蛋白质结构,迄今为