

中国的 X 射线晶体学与结构生物学

孙玉娜¹ 饶子和^{1,2,3}

(1 中国科学院生物物理研究所 100101; 2 清华大学 100083; 3 南开大学 300071)

X 射线晶体学是一门利用 X 射线来研究物质结构的学科。利用电子对 X 射线的散射作用, X 射线晶体学可以获得晶体中电子密度的分布情况, 再从中分析获得晶体内分子的结构信息。近几十年来, X 射线晶体学与生命科学充分融合, 并且充分吸收包括核磁共振 (NMR)、电镜技术等在内的各种研究生物结构的技术方法, 形成了以 X 射线晶体学为核心的结构生物学, 为认识生物分子的三维结构和功能机制, 提供了关键的信息, 也因此而成为国际生命科学领域的热点研究方向。特别是近年来, 包括三代同步辐射光源、X 射线自由电子激光 (XFEL)、新一代电镜技术在内的各种前沿技术的发展, X 射线晶体学和结构生物学都迈向了一个新的历史发展阶段。

中国的 X 射线晶体学和结构生物学, 在老一辈科学家共同努力下, 和国际相关领域同时起步、同时发展。近年来国家对基础科学领域投入不断加强, 国家自然科学基金、“973”计划、“863”计划、“蛋白质研究”、“纳米科学”等国家重大基础研究计划给予大量的资助, 使得我国的 X 射线晶体学和结构生物学不断飞速发展。本文将主要回顾和介绍中国 X 射线晶体学和结构生物学的历史沿革, 并对发展趋势进行展望。

1. 中国的 X 射线晶体学

中国的 X 射线晶体学研究的发展已经有近一个世纪的历史, 其中 X 射线晶体学的发展可以追溯到 20 世纪 30 年代。郑建宣先生、陆学善先生和余瑞璜先生等几位前辈是我国第一代 X 射线晶体学家, 他们师从英国曼彻斯特大学诺贝尔奖得主威廉·劳伦斯·布拉格 (W. L. Bragg) 学习 X 射线晶体学, 相继学成回国并开辟了我国 X 射线晶体学研究这一全新的科学领域, 他们的研究成果在当时均获得国际同行的高度赞扬。

郑建宣先生在英国留学期间, 用 X 射线衍射技术首次测定了 Co_2AlSi 的晶体结构, 发现其结构是一种

全新的结构类型, 该项研究成果在德国结晶学杂志上发表, 在当时引起了学术界的高度重视, 至今一直被国际晶体学界公认和引用。

陆学善先生在英国留学期间完成了对 Cr-Al 二元合金系的全面深入研究, 发表了《Cr-Al 系相的 X 射线研究》及《 Cr_2Al 和 Cr_5Al_8 的晶体结构》的论文, 对 Cr-Al 合金系相图的测定等方法为晶体学领域的重要进展, 至今仍被国内外晶体学家所沿用。

余瑞璜先生留学期间在 *Nature* 上发表了 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{NH}_3$ 的单晶结构, 其论文列入麻省理工学院 (MIT) 晶体结构分析教材, 获得了国际同行的高度评价, 奠定了他作为世界一流晶体学家的地位。

我国早期晶体学的重要人物还包括卢嘉锡先生、唐有祺先生和梁栋材先生等老一辈科学家。卢嘉锡先生在早年留学期间就设计出等倾角魏森堡单晶 X 射线衍射照相的 LP 因子倒数图, 载入国际 X 射线晶体学手册, 称为“卢氏图”, 被普遍应用数十载, 直至近年被电子计算机取代。卢先生留学归国后在新技术晶体材料科学、物理化学、结构化学等多学科领域中都作出了重要贡献, 提出固氮酶活性中心的结构模型, 大大地推动了中国原子簇化学的发展。化学模拟生物固氮是 20 世纪 70 年代开始引起注意的科学前沿课题。1972 年, 在中国科学院的主持下, 卢嘉锡、蔡启瑞、唐敖庆三位教授联袂参加共囊化学模拟生物固氮的研究方略。1976 年, 蔡启瑞在《中国科学》第 4 期上发表了著名论文《固氮酶的活性中心模型和催化作用机理》; 卢嘉锡结合固氮酶生化研究成果, 从结构化学的角度提出固氮酶活性中介结构模型。他们的研究成果, 是我国早期结构化学研究应用领域中取得的重要突破。

唐有祺先生是我国结晶化学的奠基人之一。早年在美国加州理工学院深造, 师从化学界泰斗、诺贝尔奖获得者鲍林 (Linus Pauling) 教授, 在留学期间曾涉足血红蛋白的晶体结构研究。解放初期, 唐有祺先

生回到清华大学后因院系调整到北京大学，作为我国结晶化学和结构化学的前辈，培养了一批从事结晶化学研究的人才，如邵美成、周公度、谢有畅、林炳雄、林政炯等，对我国早期的结晶化学研究作出了重要贡献。

新中国成立早期，梁栋材先生被选派到苏联科学院留学，攻学 X 射线晶体结构分析专业。回国后，在中科院物理所作为课题组长领导一支团队，投身于我国有机化合物 X 射线晶体结构的研究工作，并与中科院计算技术研究所的科研人员共同建立了我国第一套用于 X 射线晶体结构分析的程序库。1965 年底，梁先生赴英国牛津大学师从英国女化学家、诺贝尔奖得主多萝西·霍奇金开展生物大分子晶体结构研究工作。1967 年初回到国内，立即加入了北京胰岛素晶体结构研究组，带领一批青年研究人员从事三方二锌猪胰岛素的晶体结构研究。

2. 中国的结构生物学

在 X 射线晶体学发展的同时，以研究生物大分子结构为目的的结构生物学在蓬勃的发展。蛋白质分子是一切生命活动的最终执行者，核酸分子是生物信息遗传和指导生命过程的媒介，利用包括 X 射线晶体学内在的多种技术手段，对生物大分子的结构信息进行研究，是 20 世纪后半期生物学领域所关注的热点方向。可以说以梁栋材先生、林政炯先生等为代表的北京胰岛素结构研究组开创了中国的 X 射线结构生物学，并在逐步的发展过程中形成了中国结构生物学的主流研究方向。我国 X 射线晶体学及结构生物学研究发展过程中的几个里程碑式的大事记包括如下：

2.1 猪胰岛素晶体结构测定

如果说固氮酶活性中心的作用机制研究是我国早期结构生物学的雏形，那么我国真正意义上的结构生物学研究是从人工合成胰岛素之后开展起来的。在王应睐、曹天钦的指导下，钮经义、邹承鲁、龚岳亭、汪猷、邢其毅等众多老一辈科学家的联合攻关下，经过七年艰苦卓绝的努力，于 1965 年成功获得了人工合成的牛胰岛素。这是世界上第一次人工合成的有生物活性的结晶蛋白质，在当时的科学界引起了轰动。1966 年《人民日报》头版头条报道《我国在世界上第一次人工合成结晶胰岛素》，这项成果一直是中国科

学界的骄傲。

英国女化学家多萝西·霍奇金在 20 世纪 30 年代初通过 X 射线发现胃蛋白酶拥有完美的晶体衍射图案，这个里程碑式的发现开启了生物结晶学研究的时代。霍奇金 1949 年测定出了青霉素的结构，1957 年又测定出了维生素 B₁₂ 的结构，并因此获得 1964 年诺贝尔化学奖。霍奇金长期从事胰岛素晶体结构研究，她的研究组于 1969 年首先报道了牛胰岛素的晶体结构。

早在 20 世纪初期，我国在国外做过 X 射线研究的胡刚复、叶企孙和吴有训等几位杰出的物理学家就已经认识到 X 射线晶体学的重要性。在我国成功合成牛胰岛素之后，在北京大学唐有祺等学者的倡议下，中国科学院和教育部决定以此为契机，在我国开展蛋白质晶体学研究。当时中科院物理所的梁栋材、李鹏飞、范海福、戴金壁、常文瑞等，中科院生物物理所的林正炯、王家槐、王大成、毕汝昌等以及北京大学顾孝诚等一批科学工作者先后参加到联合攻关工作，于 1970 年、1971 年和 1973 年分别得到分辨率为 4Å、2.5Å 和 1.8Å（图 1）的晶体结构。研究论文发表在 1972 年和 1974 年的《中国科学》杂志上。这是我国第一个蛋白质晶体结构，也是国际上为数不多的高分辨率的晶体结构之一。霍奇金首先在国际上宣传中国科学家解析出牛胰岛素结构，1972 年她在日本东京举行的国际晶体学大会上宣布：“中国蛋白质晶体学研究水平和世界发达国家一样高！胰岛素晶体最好的电子密度图在北京，不在牛津。”1975 年，她在英国 *Nature* 杂志上发表了一篇题为《中国的胰岛素研究》的文章（图 2），文中写道：“北京小组这张分辨率为 1.8Å 的图是迄今为止最精确的……今后可能长时

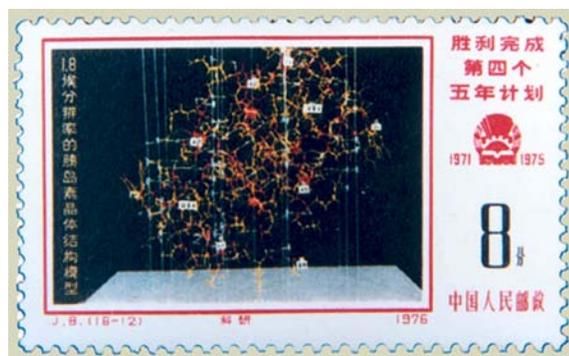


图 1 1.8Å 分辨率的胰岛素晶体结构模型纪念邮票

Nature Vol. 255 May 8 1975

103

news and views

Two very beautiful papers on insulin appeared in *Science Sinica* in December 1974 (17, 752 and 759). They continue a sequence of scientific publications which began in 1961 and includes the total synthesis of sheep insulin, described in 1965. They are published by groups of research workers in China: in Peking in the University (Departments of Biochemistry and Organic Chemistry) and in the Institute of Physics of the Academia Sinica, in Shanghai in the Institutes of Organic

Chinese work on insulin

from Dorothy Crowfoot Hodgkin

dimer, molecule I Peking is molecule II Oxford, and molecule I Oxford is molecule II Peking.

Chinese insulin research group on their findings are similar to ones we have made ourselves, but they often add illuminating details and occasionally recognise quite different features—for example, they realised that the dihedral angles of the glycine residues, B8, B20 and B23, were all in the region allowed for α residues. This led directly to experiments by the Shanghai chemists and biochemists who showed that B23 might be replaced by α -alanine in the insulin sequence with only partial loss

图2 1975年5月,霍奇金在*Nature*上发表的文章

图3 霍奇金与梁栋材先生

间一直如此。”在她的积极推动下,中国国家晶体学会在1978年加入国际晶体学会。在此之后,梁栋材主持了1.2Å分辨率的胰岛素晶体结构研究工作,并测定了一系列活性敏感的胰岛素类似物的结构,为我国的胰岛素三维结构与功能研究能继续占领并保持在国际学术舞台的一席之地做出了重要贡献。

2.2 中国科学院生物物理研究所第七研究室

中国科学院生物物理研究所第七研究室是中国结构生物学的基地,也是近30年来中国结构生物学发展的领头羊,可以说中国结构生物学发展中的若干重大事件是与中科院生物物理研究所第七研究室密不可分的。

第七研究室是以北京胰岛素结构研究组为前身成立的,梁栋材先生作为第七研究室的创始主任为研究室的组建及发展作出了重要的贡献。20世纪70年代末,经过整合及方向调整后,第七研究室定名为蛋白质晶体学研究室,成立了五个研究组(1)胰岛素结构研究组(2)天花粉结构研究组(3)蛇毒结构研究组(4)小分子结构研究组(5)仪器组,这也是中国第一个以X射线蛋白质晶体学研究为目标的研究室,确定了以生物大分子三维结构与功能关系为其研究方向,在之后的发展中逐步裁掉小分子研究组。第七研究室作为中国生物大分子三维结构与功能研究的基地,是出成果、出人才的地方,在其早期就做出了一批里程

碑意义的成果,比如胰岛素晶体结构、天花粉蛋白晶体结构及蚓激酶结构等。在此基础上培养了一代又一代结构生物学研究的人才,至今活跃在国际及国内结构生物学研究的领域。

2.3 天花粉蛋白质晶体结构测定和其他早期结构生物学研究

继胰岛素晶体结构成功解析之后,中国科学院着手对天花粉蛋白质晶体结构进行研究。天花粉是我国一种宝贵的医药财富,传统中医用于妊娠引产及宫外孕、葡萄胎、腹腔妊娠等疾病的治疗。由卢嘉锡、汪猷和梁栋材三位先生亲自出面,精心组织,由中科院生物物理所、福建物质结构研究所和上海有机化学研究所三个单位的科研工作者,包括潘克桢、夏宗乡、董贻诚、王家槐、张凯等攻关合作,在1978年5月完成低分辨率和2.6Å分辨率的天花粉晶体结构测定,建立了国际上第一个核糖体失活蛋白分子模型。

1994年,英国化学家沃克(John E. Walker)教授研究组在*Nature*上发表了2.8Å牛心线粒体F1-ATP酶的晶体结构,证实了之前提出的ATP酶催化机制的假说。沃克也因此与另外两位科学家获得1997年诺贝尔化学奖。事实上,F1-ATP酶的晶体及其X射线衍射图最早是由中科院生物物理研究所梁栋材研究组获得的,在当时,梁先生研究组与林治焕先生合作开展F1-ATP酶的晶体结构的研究工作,并于1986年在世界上首次获得了高质量的F1-ATP酶的晶体和X射线衍射图,但苦于当时国内数据收集技术条件的限制,而未能抢先解析出其晶体结构。

20世纪90年代初期,中国科技大学牛立文教授开展了蛇毒蛋白的结构生物学研究,解析了若干蛇毒蛋白的三维晶体结构,为人们理解功能多样化的蛇毒蛋白提供了空间结构基础,有助于天然蛇毒在基础研究及药物设计等方面的应用。同时,这些研究成果也丰富了当时的结构生物学研究。

2.4 光合作用膜蛋白晶体结构研究

光合作用是光合生物的特殊功能,光合生物进行光反应的第一步是捕捉光子,然后将光子传递到光反应中心,因而对光合生物的捕光系统和光合作用反应中心的三维结构的研究具有重要意义。继1988年紫细菌光合反应中心的三维结构获得诺贝尔化学奖之后,

人们对于光合作用机理的研究热点开始转向更高级别的光合生物——藻类和高等植物。20 世纪 90 年代初，汤佩松、梁栋材和匡廷云三位老先生组织了光合作用膜蛋白的晶体结构与功能研究的联合攻关。与中科院感光化学所、中科院植物研究所合作，中科院生物物理研究所梁栋材研究组、常文瑞研究组长期在此领域攻坚。先后解析了一批藻类捕光系统相关蛋白质的三维晶体结构，为我国有关藻类光合作用机制的研究打下了重要的基础。2004 年，历经多年艰苦努力，常文瑞带领的团队在世界上首次发表了菠菜主要捕光蛋白复合物 LHC- II 的高分辨率晶体结构，该项成果被国际权威学术期刊 *Nature* 作为封面主题论文发表。LHC- II 蛋白是高等植物光合作用体系中负责光能捕获的主要捕光天线复合物，具有光合状态转换以及光能捕获等多种重要的生物学功能。LHC- II 蛋白的结构与功能研究一直是膜蛋白结构生物学研究领域的热点和难点。这项研究成果将人们关于光合作用中所涉及的光能收集和能量转移过程的认识提高到原子分辨率水平，在膜蛋白结构生物学和光合作用捕光及光保护机制的研究领域均产生了重要影响，也标志着我国结构生物学研究进入了快速发展期。

2.5 线粒体呼吸链膜蛋白复合物 II 的晶体结构

在中国的结构生物学发展历程中，另一个标志性的成果是线粒体呼吸链膜蛋白复合物 II 晶体结构的成功解析。线粒体是细胞的“动力工厂”，主要功能是进行能量转换从而为细胞活动提供能量。线粒体呼吸链膜蛋白复合物包括四种成分，即复合物 I，II，III 和 IV。线粒体复合物 II 又称为琥珀酸泛醌氧化还原酶（线粒体 SQR），人类有很多疾病诸如嗜铬细胞瘤，副神经节瘤和李氏症等均与线粒体复合物 II 的翻译提前中止或氨基酸突变相关，因此对于线粒体复合物 II 的结构与功能研究具有重要而深远的意义。饶子和所在的清华大学-中科院生物物理研究所结构生物学联合研究小组历时 3 年的时间，终于获得了线粒体复合物 II 这一膜蛋白复合物 2.4\AA 的结构以及其与抑制剂 3-硝基丙酸盐 (NPA)，2-噻吩甲酰三氟丙酮 (2-TTFA) 的复合物 3.5\AA 的结构，填补了线粒体呼吸链结构生物学研究的一个空白，研究成果发表在国际顶尖学术杂志 *Cell* 上，这也是中国本土论文 25 年来首登 *Cell*

杂志。线粒体膜蛋白复合物 II 是世界上获得的为数不多的膜蛋白结构中的一员，也是我国继 2004 年生物物理所获得的菠菜捕光蛋白复合物 II 之后的第二个膜蛋白结构，这标志着我国结构生物学的研究跨入了世界前列。

2.6 中国现代结构生物学发展中的新生代力量

近几年，在国家各项科研政策的大力支持下，我国的结构生物学领域涌现了一大批新秀，形成了以北京的中科院生物物理研究所千人计划许瑞明为代表的、清华大学以千人计划施一公为代表和在上海的中科院研究所千人计划雷鸣为代表的三个主要的结构生物学研究中心。中科院生物物理所的张凯研究员、江涛研究员、孙飞研究员、黄亿华研究员、朱平研究员、王艳丽研究员等，清华大学的柴继杰教授、颜宁教授、王宏伟教授、李海涛教授、杨茂君教授、姜智勇教授等，中科院上海生科院的丁建平研究员、张荣光研究员，上海药物所的吴蓓丽研究员、赵强研究员，复旦大学的徐彦辉教授，浙江大学的叶升教授，福建物构所的黄明东教授，以及厦门大学的林天伟教授等均在结构生物学研究中取得了杰出的成绩，为我国的结构生物学发展做出了一定的贡献。如今，我国的结构生物学队伍已经由早期的“北京胰岛素结构研究组”发展到拥有上百家实验室的庞大队伍。

3. 中国 X 射线晶体学和结构生物学研究 相关技术的发展

X 射线晶体学和结构生物学的发展，需要紧密地依赖于硬件设施的技术发展。特别是近年来以新一代的同步辐射技术、XFEL 技术和电镜技术为核心的技术突破，给世界范围内的 X 射线晶体学和结构生物学提供了重要的契机，推动相关领域进入了一个全新的历史时期。

3.1 同步辐射技术的发展

高质量的衍射数据收集是生物大分子结构解析中的主要瓶颈之一。同步辐射是具有高质量（单色）、高强度的光源，可以提供可变波长的 X 光用于单/多波长反常散射方法 (MAD) 的结构解析，配备具有低温冷却的同步辐射光源基本可以解决蛋白质晶体的辐射损伤。同步辐射光源的优越性不仅显著地提高了收集数据的质量，并可以大大扩充样品的范围，因此同

步辐射成为结构生物学广泛使用的技术手段。同步辐射光源自 20 世纪 40 年代末诞生以来,经历了三代快速发展阶段。在我国,第一代同步辐射光源是北京同步辐射装置(BSRF),第二代光源是合肥国家同步辐射实验室,第三代光源是上海光源。

国家同步辐射实验室(NSRL)

20 世纪 70 年代末,中国科学技术大学在国内率先提出建设电子同步辐射加速器。国家同步辐射实验室一期工程 1984 年 11 月 20 日破土动工,1989 年建成出光,1991 年 12 月通过国家验收。1999 年国家又投资启动国家同步辐射实验室二期工程建设,2004 年 12 月二期工程通过国家验收。NSRL 经几次升级改造后运行稳定可靠,成为向国内外用户提供优质服务的国家级科研平台,新建的高空间分辨 X 射线成像光束线及实验站空间分辨率达到世界先进水平。近年来此装置在基础研究和应用研究方面取得了一系列重要成果。

北京同步辐射装置(BSRF)

北京同步辐射装置于 1991 年建成,是中国大陆第一个运行的硬 X 射线同步辐射装置。2003 年,BSRF 成功建成了我国第一条基于多波长反常散射方法的生物大分子晶体学光束线盒实验站,2006 年第二条新的生物大分子晶体学实验站也建成并投入使用。这两条光束线盒实验站为我国结构生物学的研究提供了重要的实验基地,在蛋白质结构解析方法、蛋白质结构和功能研究等方面取得了一系列的研究成果,大大推动了我国结构生物学的发展。

上海同步辐射装置(BSRF)

上海同步辐射装置是世界上先进的第三代同步辐射光源,是我国迄今最大的大科学装置,其亮度居于世界前列。上海光源是面向国内外用户开放的大型科学研究平台,能同时产生从红外、可见光、紫外,到软 X 射线、硬 X 射线的同步辐射光,在生命科学和医药学、材料科学、微电子机械系统以及石化和化学工业中有着广泛的应用价值。

国家蛋白质科学设施

国家蛋白质科学基础设施是国务院“十一五”期间批准设立的重大科技基础设施之一,是迄今我国生命科学领域第一个国家级大科学工程。项目分为上海

基地和北京基地,2008 年 11 月经国家发改委批准立项。国家蛋白质科学中心(上海)依托上海生科院,拥有国际一流的蛋白质科学设施平台以保障国内外科研用户对高效实验平台及高质量科研设施的需求,与上海光源、上海高等研究院、新药创制研发基地、上海科技大学等在中科院浦东科技园形成国家级科技基础设施与研究集群,将成为我国蛋白质科学和技术的重要创新基地。北京基地(凤凰工程)由军事医学科学院负责在中关村生命科学园建设总部和主体设施,以蛋白质组研究为核心,集成功能分析系统和辅助支撑系统,清华大学和北京大学在各自校内建设辅助设施,其中清华大学以电镜为主,北京大学以核磁为主,同时吸纳中科院生物物理所现有蛋白质相关研究设施,是我国开展大规模蛋白质科学研究与产品开发的核心理基地,是我国抢占世界生命科学研究战略前沿的重要基础。

3.2 核磁共振技术

尽管在结构生物学研究中,X 射线晶体衍射技术占据了主导作用,但核磁共振技术在生物大分子的结构测定中也具有一些独特的优势,比如,它可以得到多个时间尺度范围内蛋白质内部运动的动力学信息以及与配体结合的性质。核磁共振技术自发明以来不断获得改进和创新,已发展出一系列具有特殊用途的核磁共振新技术。其在结构生物学中的应用主要包括:

(1) 研究生物大分子及其复合物在溶液中的三维结构和功能;(2) 研究生物大分子之间以及与其配体的相互作用;(3) 研究生物大分子的动力学特性;(4) 研究膜蛋白的结构与功能;(5) 研究蛋白质的折叠特性。

3.3 电子显微学技术

科学家泰勒(K. Taylor)和格莱塞(R. M. Glaeser)在 20 世纪 70 年代开创了冷冻电子显微技术(Cryo-EM),从此生物电子显微学进入一个快速发展时期。经过几十年的发展,冷冻电镜技术已成为解析生物大分子结构的强有力的手段。近期,Cryo-EM 在生物大分子的结构测定中取得了突破性进展。2013 年,英国剑桥大学 MRC 分子生物学实验室发表的 4.5Å 酿酒酵母 80S 核糖体的结构,这项研究成果将单颗粒冷冻电镜的分辨率提高到接近预言极限。接

下来, 美国加州大学旧金山分校的程一凡博士(毕业于中科院物理所, 师从李方华院士)与尤利乌斯(David Julius)教授合作解析了在疼痛和热直觉中起中心作用的蛋白质——TRPV1 的 3.4Å 分辨率的 Cryo-EM 结构, 文章发表在国际著名杂志 *Nature methods* 上, 这也是结构生物学领域的分水岭, 在这之前, 大家很难想象冷冻电镜技术以这么高分辨率解析这么小的蛋白质结构。

我国电镜技术的研究是从中科院物理所郭可信先生于二十世纪五六十年代创立电子显微镜实验室开始的, 叶恒强院士、张泽于院士以及李方华院士等均在电镜技术的发展中做出了重要的贡献。中科院生物物理所、清华大学、中国科技大学等研究单位紧跟世界电镜领域的发展步伐, 安装了国际上先进的冷冻电镜装置并取得了一些有影响力的成果。

3.4 自由电子激光

X 射线自由电子激光(XFEL)是国际光子科学领域竞相发展的重大科研方向, 其产生的 X 射线, 不但亮度较传统同步辐射光源大幅度提升、脉冲时间显著缩短, 同时还具有与激光一样的相干性, 因而也成为材料、生物、物理、化学等众多前沿学科取得新突破的重要基础设施保障。特别是在生物学, 尤其是结构生物学领域的发展中, 在过去的几年内, XFEL 带来一系列颠覆性的变革。

2011 年, 查普曼(H. Chapman)利用软 XFEL(脉冲时间 80 fs, 单次脉冲能量 2 mJ), 实现了 photosystem I 纳米晶体的衍射, 并结合同步辐射的实验数据, 证明了 photosystem I 在自由电子激光上获得的 8.5 Å 衍射数据的准确性。虽然由于 XFEL 波长的限制, 该结构的分辨率还较低, 但是与以往利用传统蛋白质晶体学解析的结构相比, 整体结构已完全相同。2012 年, 布泰(S. Boutet)等又进一步利用更高能量的硬 XFEL, 对溶菌酶的晶体进行衍射, 利用分子置换的方法, 解析了 1.9 Å 高分辨率的三维结构, 并通过与传统同步辐射光源收集的衍射数据解析的结构对比, 证明 XFEL 解析的结构与传统同步辐射解析结构是完全相同的。2013 年, 巴伦德(T. Barends)利用 XFEL, 首次通过浸泡引入重原子的手段, 实现了利用反常散射的方法解析晶体结构, 这一工作使得 XFEL 广泛用于蛋白质结构研究成为可能。除了上述的进展以外, XFEL 一项非常诱人的前景是能够对溶液状态的单个蛋白质分子进行成像。2006 年,

塞伯特(M. M. Seibert)首次利用 XFEL 实现了单个 mimivirus 颗粒的成像。虽然这个工作展示的单颗粒成像分辨率还较低, 但是为最终不用结晶而完成蛋白质分子的结构研究, 提供了理论和实验方面的依据。

目前国际上仅有位于美国斯坦福直线加速器中心的直线加速器相干光源(LCLS)和日本 SPring8 SACLA 已经建成并投入试运行。德国、瑞士等国也都在进行 XFEL 设施的建设工作。相对而言, 我国虽然较早提出了 XFEL 的学科构想, 但是在这方面的研究工作已经落在了后面。为了紧跟 XFEL 在生物学领域的研究前沿, 我国生物学家, 特别是结构生物学家, 一直都非常关注 XFEL 的相关发展, 积极参与国际相关的合作研究工作, 并召开了以“硬 X 射线自由电子激光: 现状与对策”(432 次)和以“X 射线自由电子激光在结构生物学中应用的突破性进展”(474 次)等为主题的香山科学会议, 以战略的眼光预估将来的发展趋势, 制定预期目标, 为今后学科发展奠定基础。

4. 结语

当代中国的结构生物学是以梁栋材先生、林正炯先生等为代表的“北京胰岛素结构研究组”(即中科院生物物理研究所第七研究室的前身)开创的。近年来, 国家对基础研究的大量资助, 使得我国的 X 射线晶体学和结构生物学不断飞速发展, 处在一个历史上最好的发展阶段。在此背景下, 中国的科学家取得了一大批令世界瞩目的科学研究成果。随着 XFEL 技术和新一代电镜技术等前沿技术的发展, X 射线晶体学和结构生物学都迈向了一个新的历史发展阶段, 中国也非常有必要在这些领域加快发展, 紧紧把握住难得的机遇, 推动我国相关研究领域的继续发展。20 世纪 80 年代初, 梁栋材先生曾提出, 当时的结构生物学的定义是“分子结构生物学”, 指明当时的技术水平主要是从分子层面研究生物大分子的结构与功能。随着 XFEL 和电镜等结构生物学技术的迅猛发展, 对生物大分子的认识正在逐步从静态的单一结构, 向时间尺度的动态过程和空间尺度的超大分子机器演进, 我们正在迎接“细胞结构生物学”时代的到来!

致谢

感谢梁栋材先生对于本文给出的宝贵意见与建议。

本文内容, 有参考文献, 由于篇幅所限, 未能一一列出。