

## 用直接法处理 Patterson 法中的多解问题\*

范海福 郑启泰

### 提 要

测定含重原子晶体的结构,通常都利用 Patterson 法或以其为基础的重原子法、同晶型法、反常散射法等。此类方法往往会出现多解的情况。作者之一在1965年提出了用直接法消除多解问题的方法<sup>[1]</sup>。多年来国际上在这方面也一直有类似的探讨<sup>[2-6]</sup>。这类方法不仅在分析小分子晶体时有其特点,而且其进一步发展将有助于扩大直接法在生物大分子晶体结构分析中应用的领域,为提高生物大分子晶体结构分析的技术水平作出贡献。作者之一在文献[7]中已用实例说明了此类方法在中心对称情况下的应用。本文则提供非中心对称情况下的成功例子。虽然本例只处理了含重原子晶体 Patterson 函数的双解问题,但所用手段同样适用于处理同晶型法和反常散射法的双解。

### 一、引 言

用直接法处理含重原子晶体结构分析中出现的各种多解问题,对于小分子晶体结构的测定,可以免去尝试过程周折,提高自动化程度;对于生物大分子晶体结构的测定也将有重要的意义。因为在生物大分子晶体结构分析中,经常要遇到同晶型法和反常散射法的双解问题。用直接法处理同晶型法和反常散射法的双解问题,有可能使生物大分子结构分析用比通常少的实验数据获得同样可靠的结果。或者从同样多的实验资料获得更精确的结构信息。作者之一在文献[7]中通过一个比较简单的小分子晶体结构说明了在中心对称情况下用直接法处理重原子法中多解问题的实际应用。本文则通过一个中等复杂的小分子晶体结构介绍在非中心对称情况下用直接法处理 Patterson 法多解问题的例子。

对于含重原子的晶体, Patterson 法的多解一般表现为每一个轻原子有若干个同样可能的位置。通常要用晶体化学知识加上尝试法来判别哪一个是真实的原子位置。这样做,多少带有一点“艺术”性,因而过程往往是周折的。如果从倒易空间的角度观察含重原子晶体 Patterson 函数的多解问题,就会发现所谓多解,其实就是有某一部分结构振幅的符号或者结构振幅分量的符号还不能确定。其形式跟同晶型法和反常散射法的相角双解类似。配以直接法就可以利用已经确定的一部分符号推出还未确定的符号,从而获得唯一的解。

### 二、从 $P2_1$ 及 $P2_12_12_1$ 两个空间群的情况看 Patterson 法的多解问题及其在倒易空间的表现形式

在一系列的天然有机物如生物碱、甾体、萜类以至氨基酸、肽和蛋白质等的晶体中,按

\* 1977年6月29日收到。

其对称性差不多有一半属于  $P2_1$  空间群,而另一半大多属于  $P2_12_12_1$  空间群。

对于  $P2_1$  空间群,如果晶胞中只含一个独立的重原子(这是常见的情况),在作 Patterson 分析时,利用重原子和轻原子之间的 Patterson 峰推导出来的每一个轻原子都有两个可能的位置。如果其中一个可能位置是  $(x, y, z)$ , 则另一个就是  $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ 。虽然原则上可以利用轻原子和轻原子之间的 Patterson 峰来判别这两个可能位置孰真孰伪。但是此类 Patterson 峰为数众多,重量又轻,大多湮没在散乱背景之中,实际上难以利用。因此这个双解问题就只好用 Patterson 法以外的办法去解决。为了利用直接法,首先需要将这种双解的形式转换一下。考虑将晶体的结构振幅分成实分量和虚分量,即令

$$F_H = A_H + iB_H. \quad (1)$$

(1)式中  $F_H$  是衍射矢量为  $H = ha^* + kb^* + lc^*$  的结构振幅。此时

$$A_H = \sum_{j=1}^N f_j \cos 2\pi H \cdot r_j. \quad (2)$$

(2)式中  $N$  是晶胞中的原子数;  $f_j$  是第  $j$  个原子的散射因子;  $r_j = x_j\mathbf{a} + y_j\mathbf{b} + z_j\mathbf{c}$  是第  $j$  个原子的坐标矢量。由(2)式可见,虽然每一个轻原子都有一对可能的坐标  $(x, y, z)$  和  $(\bar{x}, \bar{y}, \bar{z})$ ,但是只须对每个轻原子都任选一个可能的坐标代入(2)式就可以确凿无误地求出  $A_H$ 。一旦获得  $A_H$ , 就可以从下式求出  $|B_H|$ :

$$|B_H| = (|F_H|^2 - A_H^2)^{1/2}. \quad (3)$$

这就是说,上述的双解其实就是结构振幅虚分量的正负号未知。

对于属  $P2_12_12_1$  空间群的含重原子晶体,用 Patterson 法分析,一般不会出现多解问题。但当重原子落在特殊位置时也会有例外。使君子氨酸钾盐的晶体结构就是一例。其晶胞中钾原子的坐标是  $(0, 1/4, z)$ 。这使从 Patterson 法解出的每一个轻原子都有四个可能位置:

$$x, y, z; \bar{x}, \bar{y}, z; x, \frac{1}{2} - y, z; \bar{x}, \frac{1}{2} - y, z.$$

研究  $P2_12_12_1$  空间群的结构振幅公式<sup>[8]</sup>,就可以知道,利用上述多解的坐标可以算出一部分结构振幅分量以及另一部分结构振幅分量的绝对值(见表1)。这就是说,此处多解的实质就是一部分结构振幅分量的符号不能确定。

表 1

衍射类型 $h$ $k$ $l$	从多解可以求出的结构振幅信息
偶 偶 偶	$A_H,  B_H $
奇 奇 偶	$A_H,  B_H $
偶 奇 奇	$ A_H , B_H$
奇 偶 奇	$ A_H , B_H$

由上述实例可见含重原子晶体 Patterson 函数的多解问题可以转换为结构振幅分量的符号问题,而解决符号问题正是直接法的专长。

### 三、用直接法处理含重原子晶体 Patterson 函数的多解问题

对于含重原子的晶体,其结构振幅之间的关系服从一个加上校正项的 Sayre 公式<sup>[7]</sup>:

$$F_H = \frac{\varphi_P}{V} \sum_{H'} F_{H'} F_{H-H'} - \sum_Q \left[ \frac{\varphi_P}{\varphi_Q} - 1 \right] (F_H)_Q. \quad (4)$$

(4) 式中  $V$  是晶胞体积,  $\varphi_P$  是轻原子的原子散射因子  $f_P$  同其“平方原子”散射因子  $f_P^2$  之比;  $\varphi_Q$  是第  $Q$  种重原子的原子散射因子  $f_Q$  同其“平方原子”散射因子  $f_Q^2$  之比;  $(F_H)_Q$  是第  $Q$  种重原子对结构振幅  $F_H$  的总贡献. 将(4)式分成实部和虚部可得

$$A_H = \frac{\varphi_P}{V} \left[ \sum_{H'} A_{H'} B_{H-H'} - \sum_{H'} B_{H'} B_{H-H'} \right] - \sum_Q \left[ \frac{\varphi_P}{\varphi_Q} - 1 \right] (A_H)_Q, \quad (5)$$

$$B_H = \frac{2\varphi_P}{V} \left[ \sum_{H'} A_{H'} B_{H-H'} \right] - \sum_Q \left[ \frac{\varphi_P}{\varphi_Q} - 1 \right] (B_H)_Q. \quad (6)$$

(参阅文献[1]),考虑  $P2_1$  空间群的情况. 注意在出现双解时重原子的分布是中心对称的. 因此  $(B_H)_Q \equiv 0$ . 此时(6)式可改写为

$$B_H = \frac{2\varphi_P}{V} \sum_{H'} A_{H'} B_{H-H'} \quad (7)$$

或

$$B_H = \frac{2\varphi_P}{V} \sum_{H'} B_{H'} A_{H-H'}. \quad (8)$$

将(8)式右端  $H' = H$  的那一项抽出移至左端得

$$\left( 1 - \frac{2\varphi_P F_0}{V} \right) B_H = \frac{2\varphi_P}{V} \left[ \sum_{H'} B_{H'} A_{H-H'} \right]_{H' \neq H}. \quad (9)$$

(9)式中  $F_0$  是倒易空间原点上的结构振幅. 由于  $2\varphi_P F_0/V$  实际上是一个小于 1 的数,故

$$S_{B_H} = S \left[ \sum_{H'} B_{H'} A_{H-H'} \right]_{H' \neq H}. \quad (10)$$

(10)式中  $S_{\pm 1}$  代表  $[\quad]$  的正负号.

如前所述,从  $P2_1$  空间群 Patterson 函数的双解可以求出  $A_H$  和  $|B_H|$ . 以此代入(10)式,用类似于文献[7]的办法就可以推出  $B_H$  的符号.

处理  $P2_12_12_1$  空间群情况下的多解,原则上可用类似于  $P2_1$  空间群的方法. 但需将各种不同类型的衍射分别处理,根据不同情况决定用(6)式或(5)式.

### 四、试 验

作为实例选了一个中等复杂的已知结构,紫草乌碱乙碘氢酸盐. 该晶体属单斜晶系;空间群为  $P2_1$ ; 晶胞参数  $a = 12.58 \text{ \AA}$ ,  $b = 14.38 \text{ \AA}$ ,  $c = 11.00 \text{ \AA}$ ,  $\beta = 114^\circ 36'$ ; 分子式为  $C_{34}O_{11}NH_{47} \cdot HI$ ; 每个晶胞含有两个分子. 除氢外晶胞中含有 46 个独立的轻原子. 这个结构是用 Patterson 法配以反常散射法测定出来的. 通过 Patterson 分析找出了 44 对可能的轻原子位置(即 44 对双解). 其中有两对后来发现是错的. 曾经企图靠晶体化学知识从双解中找出结构模型,但未成功(当时还不知道化学结构式). 后来利用反常散射

数据确定出 22 个轻原子的真实位置,再用电子密度逼近解出了整个结构。

本试验从 Patterson 法的 44 对双解出发,并未利用任何更进一步的已知线索。首先,挑选出 331 个最强的衍射。这个数目大约为全部可观察到的衍射数目的 1/6 而比待测定的结构参数大约多 2.3 倍(温度因子参数未算在内)。从 44 对双解坐标计算出这 331 个衍射的  $A_H$ 。然后从(3)式求出  $|B_H|$ (所用  $|F_H|$  是由 Wilson 法从原始强度数据求出的)。计算中凡遇  $|F_H| < |A_H|$  时,令  $|B_H| = 0$ 。由此获得大于零的  $|B_H|$  只有 79 个。这说明本试验是在相当大的实验误差下进行的。

推导  $B_H$  符号的过程分两步进行。第一步挑选出若干个  $|B_H|$ ,先定出它们的符号;第二步由这些起始符号推出其余的符号。为了防止在第一步引入误差过大的  $|B_H|$ ,在挑选时应设法将  $|B_H|$  的误差加以限制。在本例中我们要求  $|B_H|$  的最大可能误差比  $|A_H|$  的误差 ( $|F_H|$  的误差也算作  $|A_H|$  的误差)小 2.5 倍。这样,即使  $|A_H|$  的误差达到 50%,  $|B_H|$  的误差仍可控制在 20% 以下。对  $|A_H|$  求(3)式的导数就可知,要达此目的应挑选  $|F_H| > 2.7|A_H|$  的衍射点。在上述 79 个大于零的  $|B_H|$  中只有 8 个满足此条件。利用(10)式求出这 8 个  $|B_H|$  之间的符号关系,未发现有相互矛盾的情况。于是令  $B_{110}$  的符号为“+”(相当于在两个对映体中选择其一)就得到如表 2 所示的全部 8 个  $B_H$  的符号。下一步就是从这 8 个起始符号用(10)式推出其余的符号。

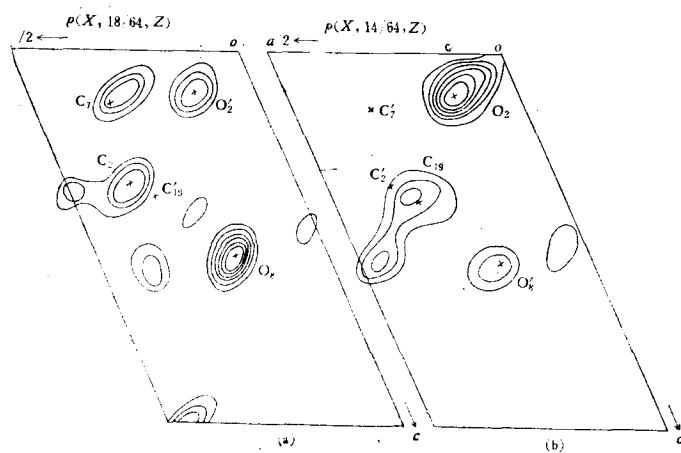


图 1

表 2

$h$	$k$	$l$	$S_{B_H}$
1	1	0	+
1	2	2	+
$\bar{2}$	1	2	-
$\bar{7}$	2	5	+
0	4	1	-
$\bar{5}$	6	1	+
$\bar{2}$	6	3	-
$\bar{7}$	5	4	-

用如此求出的 79 个  $B_H$  配上上述 331 个  $A_H$ , 计算了三维电子密度函数。图 1 和图 2<sup>1)</sup> 示出其中的一部分。图中的(a)和(b)是由垂直于二次螺旋轴  $2_1$  的赝对称面所联系的两个赝等同平面,也就是按双解的结果应该完全相同的两个截面。从图可以看出,经过直接法处理之后,赝对称性已被消除,在真正的原子位置上显出较大的峰,而在其对称位置上则只有小得多的峰或者根本没有峰。将这套三维电子密度图同由 Patterson 法得到的 44 对双解比较,可以唯一地解出 33 个原子的坐标,其中有一个是错的。根据通常的经验以及本结构的具体情况,可以断言,从这 33 个原子的坐标和碘原子的坐标出发,通过电子密度逼近,可以毫无困难地解出整个结构。

1) 电子密度图的计算使用了生物物理研究所林秀云同志编写的程序。

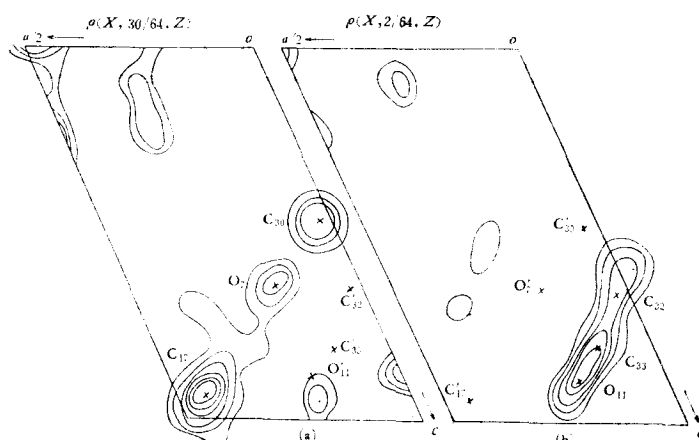


图 2

## 五、讨 论

本试验虽然使用已知结构，但整个过程是按未知结构的情况安排进行的，所用例子的复杂程度属中等以上的水平，所用衍射强度数据则是多年以前用目测法从 Weissenberg 照片上估量的，测量误差约 20% 左右。在符号的推引中只使用了最简单的办法，甚至还未使用概率判据以及相角修正技术。本试验在这种情况下获得成功证明了直接法处理多解问题的能力。

本试验表明将直接法同 Patterson 法结合起来，对测定小分子晶体结构是有实用价值的。这种结合对于许多天然有机物晶体结构的测定会有重要作用。因为用 Patterson 法测定此类晶体结构经常会遇到多解问题，不仅属于  $P2_1$  空间群的晶体如此，就是属于  $P2_12_12_1$  空间群的晶体也屡见不鲜。历史上颇为著名的青霉素结构分析<sup>[9]</sup>和维生素  $B_{12}$  结构分析<sup>[10]</sup>就是在  $P2_12_12_1$  空间群的情况下由于重原子的  $z$  坐标恰好为零而产生过多解的问题。此问题曾使当时的分析过程大为复杂化。虽然目前只用直接法就可以解决许多小分子晶体结构，但是像维生素  $B_{12}$  那样复杂的分子，只用直接法来解决就不一定很有把握。在此情况下，如果引进重原子，采用 Patterson 法，并用直接法消除可能出现的多解，看来会更有把握些。

在生物大分子晶体结构分析方面，直接法已经试用于结构分析后期的相角修正和外推。但是将直接法用于结构分析初期的相角测定可能会更有意义。鉴于在本试验中并未充分发挥直接法现有的全部能力，又鉴于同晶型法和反常散射法的双解同 Patterson 法双解颇相类似。作者认为，经过一定努力之后，实现用直接法消除生物大分子晶体结构分析中的同晶型法双解或反常散射法双解是完全可能的。

## 参 考 文 献

- [1] 范海福，物理学报，**21** (1965)，1114。
- [2] C. L. Coulter, *J. Mol. Biol.*, **12**(1965)，292。

- [ 3 ] J. Karle, *Acta Cryst.*, **21**(1966), 273.  
[ 4 ] A. C. Hazell, *Nature*, **227**(1970), 269.  
[ 5 ] W. A. Hendrickson, *Acta Cryst.*, **B27**(1971), 1474.  
[ 6 ] S. K. Sikka, *Acta Cryst.* **A29**(1973), 211.  
[ 7 ] 范海福, *物理学报*, **24** (1975), 57.  
[ 8 ] "International Tables for X-Ray Crystallography" Vol. I, p. 386.  
[ 9 ] D. Crowfoot *et al.*, in "The Chemistry of Penicilline", Princeton Univ. Press (1949), Chapter 11.  
[10] D. C. Hodgkin *et al.*, *Proc. Roy. Soc.*, **A242**(1957), 228.

## THE PROBLEM OF AMBIGUITY IN PATTERSON ANALYSIS TREATED BY DIRECT METHOD

FAN HAI-FU ZHENG QI-TAI

### ABSTRACT

In crystal structure determination with presence of heavy atoms, Patterson method and methods based on it, i.e. the heavy atom method, the isomorphous replacement method and the anomalous scattering method are conventionally employed. When applying these methods ambiguities in results often arise. It had been suggested by one of the present authors in 1965<sup>[1]</sup> that the ambiguities can be eliminated by using the direct method. In recent years, similar investigations are continued abroad<sup>[2-6]</sup>. These methods not only present their distinctive features in the work of structure analysis of crystals of small molecules, but their further developments will be effective in extension the field of application of direct methods in structure analysis of biological macro-molecular crystals, making contribution on improving the state of art of these studies. The application of the method in the case of centric symmetry have been demonstrated in the published work<sup>[7]</sup> of one of the present authors. Another successful example on the case of non-centric symmetry is given here. Although only the problem of ambiguity of Patterson method is treated in this example, but the same approach can be applied to that of the isomorphous replacement method and the anomalous scattering method.