

晶体结构分析及有关的诺贝尔奖

范海福（写于 1995 年）
中国科学院，物理研究所

同样是化学元素碳，有的晦暗色黑，如锅烟；有的晶莹闪烁，如钻石。这是由于它们内部的原子排列方式不同。人的胰岛素、牛的胰岛素、猪的胰岛素，其氨基酸组成有明显的差异，但是却有雷同的生物化学功能。这是由于它们具有共同的结构特征。大量科学事实表明：物质的各种宏观性质源出于本身的微观结构。探索物质的结构与性质之间的关系，是凝聚态物理、结构化学、材料科学、分子生物学等许多学科的一个重要研究内容。晶体结构分析，是在原子的层次上测定固态物质微观结构的主要手段，它与上述众多学科有着密切的联系。就其本身而言，晶体结构分析是物理学中的一个分支。它主要研究如何利用晶态物质对 X 射线、电子、以及中子的衍射效应来测定物质的微观结构。晶体结构分析服务于许多不同的学科，因而许多学科的发展都对晶体结构分析产生深刻的影响。另一方面，晶体结构分析有自己独立的体系，它本身的发展又对所服务的学科起着促进作用。

晶体结构分析的方法主要有两大类。这就是以 X 射线衍射为代表的衍射分析方法和以电子显微术为代表的显微成像方法。电子显微成像也可以认为是两个相继的电子衍射过程。因此，可以说衍射分析是晶体结构分析的核心。用衍射分析方法测定晶体结构的理论依据，在于晶体结构同它的衍射效应之间存在着互为 Fourier 变换的关系。这里说的衍射效应，是指从晶体向各个方向发出的衍射波的振幅和相位。从衍射实验可以记录下各个方向上衍射的振幅。但是目前还没有普遍实用的方法能记录晶体发出的衍射波的相位。因此，要想从衍射效应的 Fourier 变换解出晶体结构，必须先设法找回丢失了的相位。这就是晶体学中的相位问题，它一直是研究晶体结构分析的关键问题。

晶体结构分析虽然是一个很小的分支学科，甚至许多人还没怎么听过它的名字，但它却是诺贝尔奖的一大得主。诺贝尔奖的年鉴记录了晶体结构分析历史上的重大事件并展示了它与其他学科相互作用所产生的丰硕成果。无论是晶体结构的衍射分析方法还是显微成像方法都奠基于物理学的重要进展。其中包括 1895 年 W. C. Röntgen 发现 X 射线，1912 年 M. von Laue 发现晶体对 X 射线的衍射，1927 年 C. J. Davisson 和 G. P. Thomson 发现晶体对电子的衍射，以及 1931 年 E. Ruska 建造第一台电子显微镜。上述四项重要进展分别获得 1901，1914，1937 和 1986 年的诺贝尔物理学奖。其中，1901 年的诺贝尔奖是历史上第一个诺贝尔物理学奖；1986 年的诺贝尔奖还包括 G. Binning 和 H. Rohrer 于 1981 年建造扫描隧道显微镜的工作。

紧接着 Laue 发现 X 射线衍射（图一），Bragg 父子（W. H. Bragg 和 W. L. Bragg）就迅速建立了用 X 射线衍射方法测定晶体结构的实验手段和理论基础。这使人类得以定量地观测原子在晶体中的位置。为此他们两人同获 1915 年的诺贝尔物理学奖。晶体结构分析最初用于一些简单的无机化合物。对碱金属卤化物结构的研究导至 W. L. Bragg 提出原子半径的概念。今天，原子半径已经是元素周期表上一个重要的物理常数。不久 Bragg 又将晶体结构分析应用于研究硅酸盐以及金属和合金。其中硅酸盐晶体结构分析的工作为硅酸盐结构化学提供了最早的实验基础，而有关金属和合金的工作则把物理冶金、金属物理、以及相平衡图的研究推上了一个新的台阶，使有关工作深入到原子的层次。

晶体结构分析最辉煌的成就还数对于有机和生命物质的研究。英国从二十年代中期开始研究有机物晶体结构。但是过了十多年仍未见有重大的突破。原因是当时的分析技术和方法都还很原始。如前所述晶体结构分析中有所谓相位问题。早期用以解决相位问题的方法是所谓尝试法。其要点是：先根据已经掌握的线索猜想出一个结构模型，再从这个模型计算出相应的一组理论衍射强度，然后同实验所得的衍射强度作比较并据此对模型进行修改。上述步骤须经多次反复，直至理论和实验的衍射强度得以吻合。用这样的方法来测定晶体结构，说是科学试验却更像艺术创作。它显然适应不了测定复杂的有机物尤其是生命物质晶体结构的需要。这样，寻找更有效的解决相位问题的方法便提上了日程。早在二十年代中后期，英国的 W. L. Bragg 和 J. M. Cork 为解决相位问题分别提出了所谓重原子法和同晶型置换法。重原子法的大意是：假定晶体中含有少数原子序较大的原子，即所谓重原子，而且它们的位置是已知的，这时就可以计算出重原子对相位的贡献并以此代替由全体原子贡献的相位。用这样的相位配以由实验测得的衍射振幅就可以近似地计算出一幅代表晶体结构的电子密度图。同晶型置换法的要点则是：如果能够制备出待测晶体的重原子衍生物，而且衍生物的晶体与母体晶体是同晶型，这时如果已知重原子的位置，就可以根据母体和衍生物两者在衍射强度上的差异来推算相应的衍射相位。这两种方法后来在一系列有机物以及蛋白质的晶体结构分析中作出了关键性的贡献。但是它们在诞生后相当长的一段时间里，却并未发挥很大的作用。原因是它们都依赖于已知的重原子位置，而当时还没有便于确定重原子位置的方法。1934 年，美国的 A. L. Patterson 提出用衍射振幅的平方为系数以计算 Fourier 级数，从而绕开相位问题。Patterson 指出，这样一个级数是晶体中电子密度分布函数的自卷积，在一定的条件下可以从中提取出有关晶体中原子位置，首先是重原子位置的信息。这个用衍射振幅平方计算的 Fourier 级数后来被称作 Patterson 函数，相应的分析方法称作 Patterson 法。经过几年的发展之后，Patterson 法和以它为基础的重原子法、同晶型置换法等就成了 X 射线单晶体结构分析中用以处理相位问题最有效的手段。再加上实验技术和结构精修技术的改进，晶体结构分析达到了一个新的水平并终于打开了有机物和生命物质的大宝藏。

美国 L. Pauling 领导的小组花了十几年的时间，测定了一系列的氨基酸和肽的晶体结构，从中总结出形成多肽链构型的基本原则并在 1951 年推断多肽链将形成 α 螺旋构型或 β 折叠构型（图二）。这是通过总结小分子结构规律预言生物大分子结构特征的非常成功的范例。为此 Pauling 获得 1954 年的诺贝尔化学奖。英国 D. Hodgkin 领导的小组测定了一系列重要的生物化学物质的晶体结构，其中包括青霉素和维生素 B₁₂。她因此获得 1964 年的诺贝尔化学奖。

美国 W. N. Lipscomb 研究硼烷结构化学的工作获得 1975 年的诺贝尔化学奖。所有这些获奖工作都是以晶体结构分析为研究手段。可以说，没有晶体结构分析本身在理论和技术上的长期积累，就不会有上面几个诺贝尔奖。

英国的 J. D. Bernal 早在三十年代中期就开始用 X 射线衍射研究蛋白质的结构。但是取得重大进展是在 W. L. Bragg 主持 Cavendish 实验室之后。这里还有一段插曲。原来在 E. Rutherford 主持下，英国剑桥大学的 Cavendish 实验室是国际上原子物理学的研究中心。随着学科的发展、国力的变化、加之剑桥大学本身的局限，及至 1938 年 W. L. Bragg 接任时 Cavendish 的地位已开始下降。Bragg 上任后果断地顺应了形势，主动放弃了“原子物理学国际中心”的地位，改而抓住当时物理学上的两项新应用：X 射线衍射分析用于生物学以及雷达技术用于天文学。这一举措使英国得以在创建分子生物学和射电天文学上领导世界新潮流。

分子生物学发展史上具有划时代意义的发现中，有两项出自 Cavendish 实验室。第一项是 1953 年 J. D. Watson 和 F. H. C. Crick 根据 X 射线衍射实验结果建立了脱氧核糖核酸 (DNA) 的双螺旋结构 (图三)。它把遗传学的研究推进到分子的水平。这项工作获得了 1962 年的诺贝尔生理学 and 医学奖。另一项是用 X 射线衍射分析方法测定肌红蛋白和血红蛋白晶体结构的工作。它始于三十年代，前后延续了二十多年并牵涉到为数众多的科学家。这两个蛋白质的晶体结构终于在 1959 年被测定出来 (图四)。这项工作不仅首次揭示了生物大分子内部的立体结构，还为测定生物大分子晶体结构提供了一种沿用至今的有效方法——多对同晶型置换法。它以原有的同晶型置换法为基础，但是在实验技术和分析理论上都加入了崭新的内容。作为这项工作的代表人物，J. C. Kendrew 和 M. F. Perutz 获得 1962 年的诺贝尔化学奖。看到成就的辉煌，不由得也想起探索的艰辛：1947 年，战后的英国，科研经费拮据。为了给正在从事蛋白质晶体结构分析的 J. C. Kendrew 和 M. F. Perutz 寻求资助，W. L. Bragg 找到英国医学研究委员会 (MRC)。他告诉 MRC 的主管：“...如能获得资助，我们的研究结果会有助于在分子层次上了解生命的运作。不过，即便如此，要想在医学上产生任何一点效益，大概还得有一段很长的时间”。MRC 当时的主管承担了这一风险，建立了一个只包含 Kendrew 和 Perutz 两个人的 MRC 研究小组。这一慷慨的支持，过了十五年之后才开始得到回报。顺便说一句：那个 MRC 小组现在已经变成拥有上百名学者的、世界著名的 MRC 分子生物学实验室。在 Kendrew 和 Perutz 两人之后由于测定蛋白质晶体结构而获诺贝尔奖的还有美国的 J. Deisenhofer 和德国的 R. Huber 和 H. Michel。他们因测定了光合作用中心的三维结构而获得 1988 年的诺贝尔化学奖。

不知道生物学规律是否允许一棵小草变成大树？晶体结构分析中的“直接法”却经历了这样的过程。它不像 Patterson 法那样由于迫切需要而降临人间并且很快就肩负重任。1947 年，直接法诞生之日正值 Patterson 法春风得意之时。许多晶体学家捧着各种晶体的 Patterson 图孜孜以求。他们无意改换口味去采用另一种方法。但是，在晶体学家当中有一小批人却要弄清衍射分析本身的规律。他们怀疑：衍射相位到底是丢了，还是我们自己凡胎肉眼视而不见？他们的答案是：没丢，而且就藏在衍射振幅当中。这样就产生了“直接法”。它的特点是利用计算方法，在一定的约束条件下，由一组衍射的振幅直接推定它们自己的相位。起初，由于直接法本身尚不完善，又由于当时采集衍射数据的精度还达不到要求，直接法从诞生至六十年代的十几年间，基本上是在纸上谈兵。以 H. Hauptman 和 J. Karle 为代表的一批人把整个五十年代用于建立直接法的理论体系。在此基础上，I. L. Karle 和 J. Karle 于 1963 年和 1964 年取得了两项重大的突破：解出两个用其他方法不容易解决的晶体结构。第一个是中心对称结构，第二个则是非中心对称结构。在此之前，人们普遍认为直接法不能用于非中心对称结构。稍后，M. M. Woolfson 等人在发展直接法的新算法，并使之标准化和自动化方面，取得了革命性的进展。及至七十年代，直接法终于在小分子晶体结构分析中取代了 Patterson 法而占据统治地位。直接法的成功，成十倍地提高了晶体结构分析的能力和效率。它有力地推动了结构化学的发展并促成了药物设计的创立。为此，直接法的两位先驱 H. Hauptman 和 J. Karle 于 1985 年获得诺贝尔化学奖。

晶体结构分析的显微成像方法，也经历了一个不平凡的发展过程。用衍射分析的方法测定晶体结构，多少有点象破译密码。通过显微成像来研究晶体结构，是否就可比看图识字呢？问题在于能否得到那张一看便识的、把晶体结构放大 10^7 倍的图。故事就从寻找这样一张图开始了。

普通的光学显微镜和电子显微镜（在旁轴近似条件下）的成像过程，可以看作是两个相继发生的衍射过程。这就是说，当光或电子束打到被观察的物体时，首先在物镜的后焦面产生一幅衍射图（相当于对物体作一个 Fourier 变换）。然后光或电子束继续前进并产生一幅“衍射图的衍射图”（即对物体的 Fourier 变换再作一次 Fourier 变换），这就是物体的像。1942 年，正在主持 Cavendish 实验室工作并亲自参与蛋白质晶体结构分析的 W. L. Bragg 产生了一个怪念头：如果能造出一种“双波长显微镜”，在进行第一次衍射时使用某种波长的光而在进行第二次衍射时则使用另一种波长的光，这样的显微镜，如果不考虑透镜本身的放大作用，其放大倍数将取决于第二种波长与第一种波长之比。如果第一种光是 X 射线而第二种光是普通的可见光，其放大倍数足以使人用肉眼看见原子。要实现这种双波长显微术，首先得设法把由第一种波长产生的衍射图“完整地”记录下来。所谓完整，就是不但要记录衍射振幅，还要记录衍射相位。可惜 Bragg 一直没有解决这个问题。七年后，在双波长显微术这一设想的启发下，为了提高电子显微镜的分辨率和改善电子显微像的质量，D. Gabor 提出了将电子衍射的振幅和相位一起记录下来的电子全息照相术。限于当时电子光学的技术水平，Gabor 只用可见光做了模拟试验。他的文章由 Bragg 推荐发表在英国皇家学会会刊上。这是 1949 年的事。又过了将近十年，可见光波段的激光问世，很快就出现了几乎是家喻户晓的光学全息照相术。Gabor 因而获得 1971 年的诺贝尔物理学奖。这个奖看来和晶体结构分析毫不相干，其实两者却有着不解的姻缘。

一张电子显微像所反映的是被观察物体沿电子入射方向的投影。如果能够从有限的若干个投影重构出物体的立体图像，这将使电子显微镜的视野从二维空间扩展到三维空间。英国的 A. Klug 在 1968 年把晶体结构分析的原理应用于电子显微学，建立了所谓三维重构技术从而开创了“晶体电子显微学”。它是近年来兴起的“电子晶体学”的重要内

容。1978年,美国的 A. M. Cormack 根据类似的原理建造了一台医用的 X 射线层析诊断仪,这就是大家所熟识的 CT。第二年, Cormack 就获得了诺贝尔生理学 and 医学奖。A. Klug 则因开创了“晶体电子显微学”并用于揭示重要的核酸蛋白复合物的结构而获得 1982 年的诺贝尔化学奖。

晶体结构分析已经渡过了数十个春秋,是否也该有个了结?要回答这个问题不妨先看看直接法的一段经历。正当 H. Hauptman 和 J. Karle 于 1985 年因直接法获得诺贝尔奖之时,就有人急着要给直接法划上一个句号。与此相反,我们在 1987 年第十四届国际晶体学会上提出直接法应该超越传统领域去开辟新的天地,还指出了以下几个开拓直接法新应用的途径:

- * 从单晶体试样到粉晶试样;
- * 从小分子到生物大分子;
- * 从完整晶体到不完整晶体(从三维空间到多维空间);
- * 从 X 射线晶体学到高分辨电子显微学。

时隔七年,直接法在所有上述四个方面,都已取得了很大的进展。我国在其中的三个方面占有重要的地位。直接法用于粉晶试样的结构分析,已经取得初步成功。它正在改变粉晶试样结构分析的面貌,使之更加快捷、有效并且更为客观、可靠。直接法用于生物大分子结构分析的试验已经取得令人鼓舞的结果,可望在不久的将来有助于提高生物大分子结构分析的水平(图五)。直接法用于带有周期性缺陷的不完整晶体,发展出“多维空间中的直接法”。这一方法用于测定“非公度调制晶体结构”(固体材料中常见的一种周期性不完整的晶体结构)无须再依赖于一个“猜”出来的模型。它已经在研究超导材料的非公度调制结构中发挥了重要作用,发现了一些前人未曾报导过的重要结构细节(图六)。直接法进入高分辨电子显微学,引出了一种新的电子显微学的图像处理方法。初步的实际应用表明,它可以有效地消除由像差引起的干扰并可以成倍地提高图像的分辨率。这种方法已经用于研究超导材料的结构(图七)。看来,直接法离划“句号”还很遥远。

直接法尚且如此,整个晶体结构分析自不待言。可以预期,随着晶体结构分析在理论和技术上的进一步发展,它将在更广的领域、更深的层次发挥更大的作用。

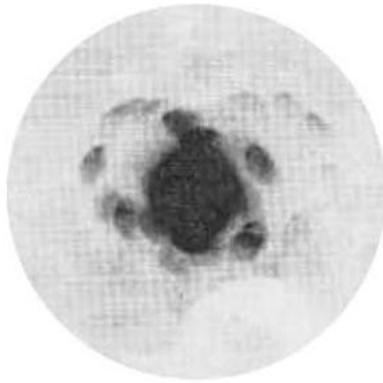
* 本文首先刊登于 1995 年的《百科知识》,后经少量修改。它还是下列报告的基础

一、1995 年,天津,南开大学,纪念伦琴发现 X 射线一百周年大会报告。

二、1996 年,北京,清华大学,百人院士报告会报告。

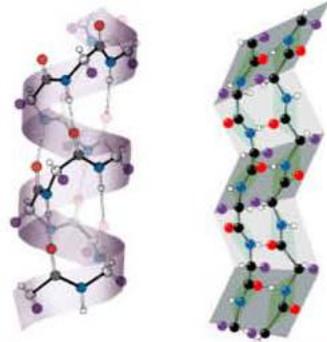
三、1998 年,南京,南京大学,院士系列报告会报告。

以下插图是本文在《百科知识》正式发表以后添加的。



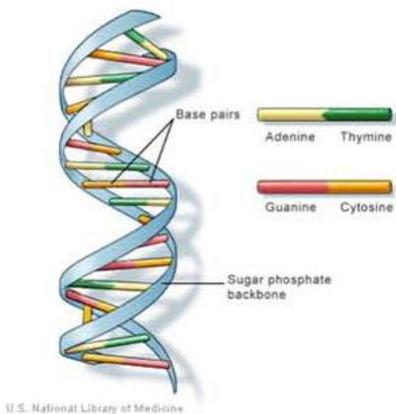
http://www.iucr.org/_data/assets/pdf_file/0010/721/chap4.pdf

图一、CuSO₄ · 5H₂O 的 X 射线劳埃衍射图——世界上第一张晶体的X射线衍射图



http://www.mnstate.edu/provost/Chem400_9.pdf

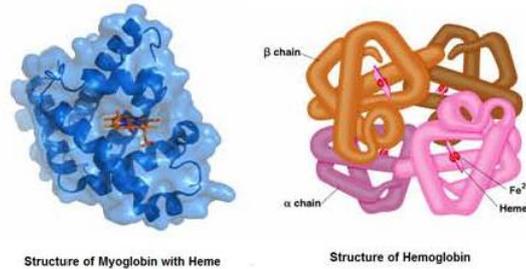
图二、肽链的α螺旋（左）和β折叠（右）构型



U.S. National Library of Medicine

<http://ghr.nlm.nih.gov/handbook/basics/dna>

图三、DNA 的双螺旋结构模型

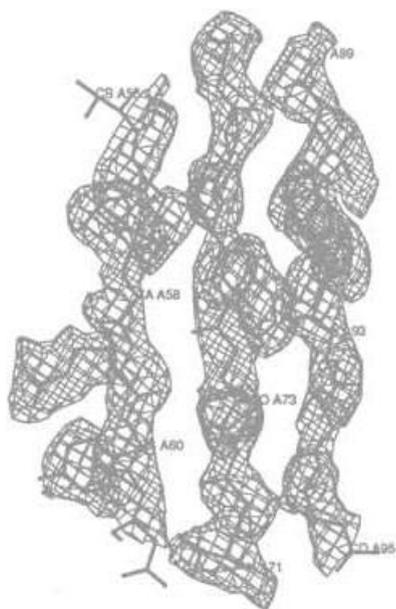


Structure of Myoglobin with Heme

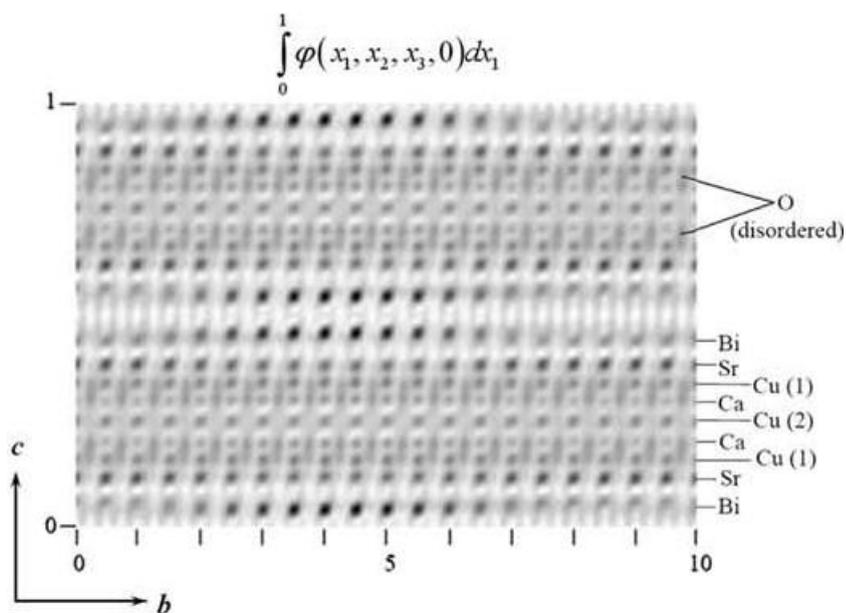
Structure of Hemoglobin

<http://themedicalbiochemistrypage.org/hemoglobin-myoglobin.html>

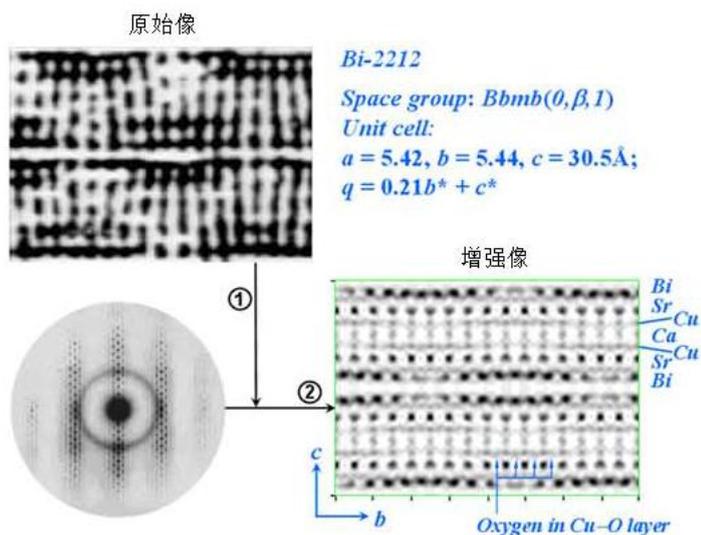
图四、肌红蛋白（左）和血红蛋白（右）的分子结构



图五、蛋白质 Streptavidin 的晶体结构原本使用三种不同波长的衍射数据来测定。引入直接法以后，只需一种波长即可测定。图中是所得电子密度图的一部分。



图六、高维直接法测定高温超导体Bi-2223晶体的非公度调制结构。



图七、用电子显微学图像处理新方法研究高温超导体Bi-2212晶体的非公度调制结构。所用电子显微像由 Dr. S. Horiuchi 提供