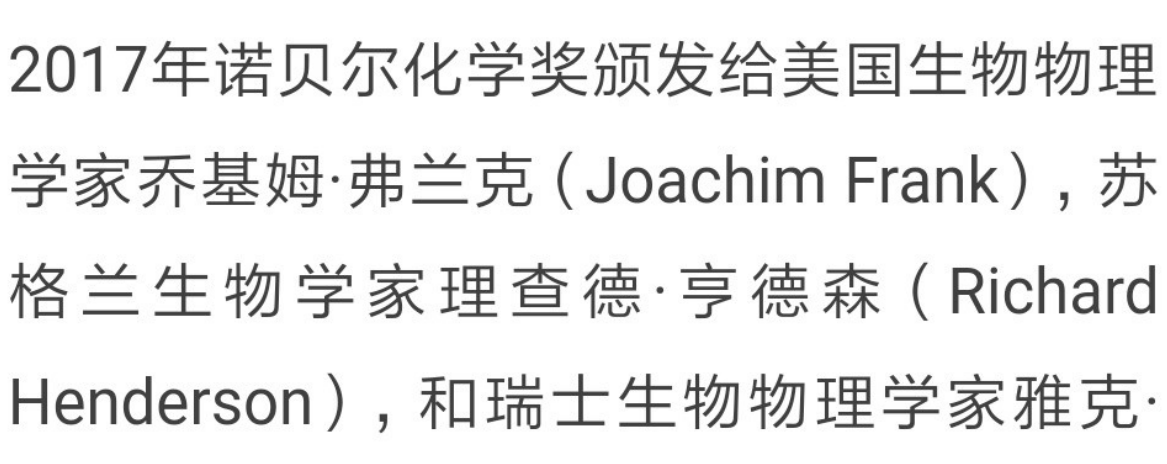


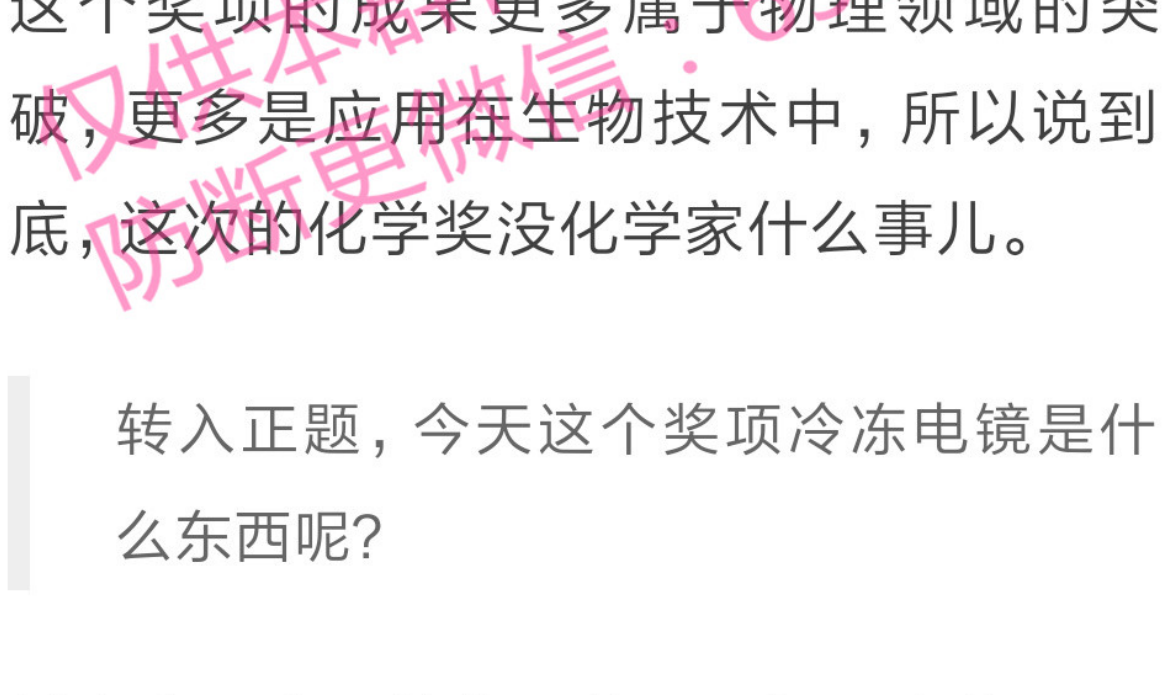
卓克

8小时前



| 卓克亲述 |

2017年诺贝尔化学奖颁发给美国生物物理学家乔基姆·弗兰克 (Joachim Frank)，苏格兰生物学家理查德·亨德森 (Richard Henderson)，和瑞士生物物理学家雅克·杜本内 (Jacques Dubochet)。奖励他们在冷冻电镜技术上做出的贡献。



左→右：雅克·杜本内、乔基姆·弗兰克、理查德·亨德森

而今天咱们专栏里更新的，正好是我说的为什么诺贝尔化学奖叫理综奖。

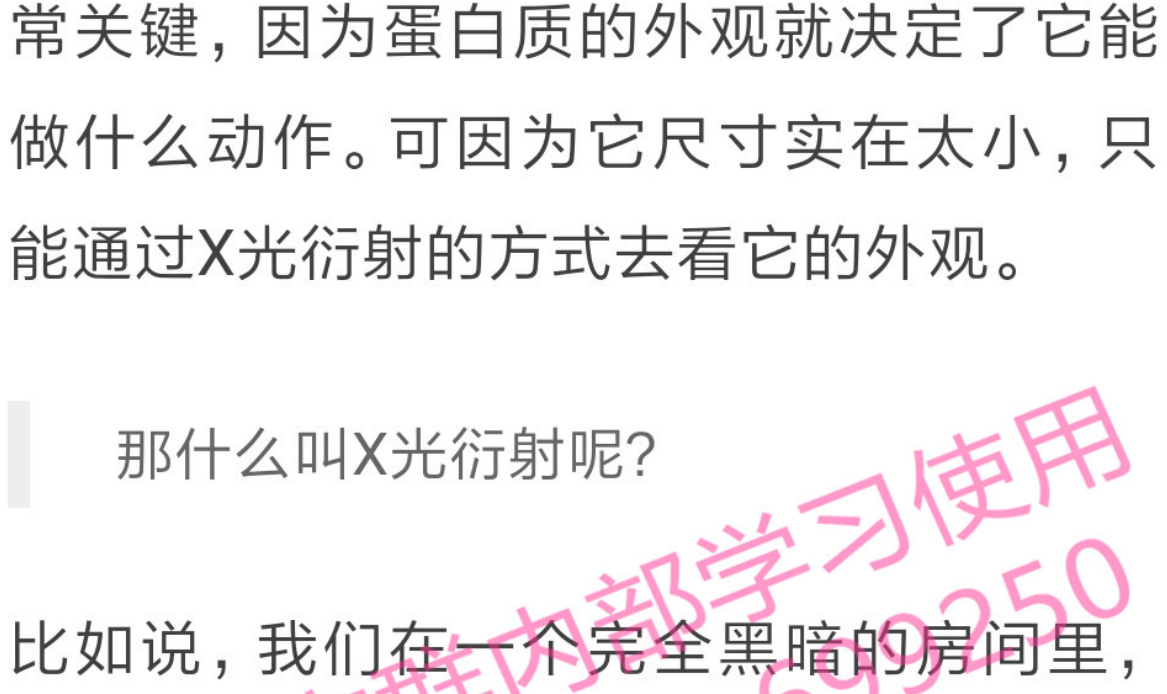
所以大家看，今年获得化学奖的3个人中，2个是生物物理学家，1个是生物学家，而这个奖项的成果更多属于物理领域的突破，更多是应用在生物技术中，所以说到底，这次的化学奖没化学家什么事儿。

转入正题，今天这个奖项冷冻电镜是什么东西呢？

其实它和昨天的物理奖是遥相呼应的：

- 引力波探测器是一个用来看巨大质量的望远镜；
- 冷冻电镜是一个用来看超级小物体的显微镜。

因为它们的出现，人类观察大东西的极限和观察小东西的极限都极大地拓展了。



冷冻电镜的样子

什么学科最需要仔细观察非常微小的东西呢？

主要就是生物学，最好是能观察到 DNA 和蛋白质的细节。DNA 我们已经有成熟的测序方法了，也就相当于能观察到绝大部分信息了。可是蛋白质就不是了，虽然它们叫做大分子，分子量往往也超过几万，但即便这样，它们在显微镜下也几乎是无法观察的，原因有这么几条：

我们观察的蛋白质可不是机器零件，它一般都是在细胞活体组织里的一个会动的、有功能的小东西，科学家们最感兴趣的就是这一小点儿蛋白质到底长什么样？这非常关键，因为蛋白质的外观就决定了它能做什么动作。可因为它尺寸实在太小，只能通过X光衍射的方式去看它的外观。

那什么叫X光衍射呢？

比如说，我们在一个完全黑暗的房间，有一张镂空图片，图片里一定是画着什么图案的，但因为规定这幅图不许拿出房间，可是屋里又太黑了，我们实在看不到。所以只能想另外一个办法，就是用蘸了墨水的小乒乓球往镂空的图上扔，然后在图片后面竖一个幕布。

我们花了2个小时，在黑暗中往镂空图片上扔了几万个蘸了墨水的乒乓球，那结果肯定是有的乒乓球从镂空的地方穿过去了，打到了后面的幕布上，有的没打着。等到都扔完了，我们再把幕布带出黑暗的房间，我们通过幕布上留下的墨迹，就可以大致猜出那张不让拿出屋的镂空图片到底画的是什么。这个方法和通过X射线衍射来猜蛋白质结构是差不多的。

但这个方法存在很多问题，一个是我们一次需要很多蛋白质聚在一起，然后用 X 射线照过去，才能得到一个可靠的结果，但蛋白质在细胞溶液中工作状态是一个样子，可要是把它拿出来，一大堆堆在一起，蛋白质很可能又是另外一个样子了，我们好不容易聚齐了那么多蛋白质，结果猜出的结构还是一个不处于生物活性下的结构，可我们是生物学家，只关心这个蛋白质在活体里有功能的时候的样子，所以这么做，往往得到的结果和实际情况是有差距的。

这个问题的解决，科学家们靠的是冷冻技术，也就是这次获奖的“冷冻电镜”这四个字的前两个字，“冷冻”。

这是一种快速冷冻技术，可以让样品在几毫秒就彻底冻住。而且必须要在极短时间内冻住，因为要是冰箱那种低端的冷冻技术，细胞样品早就因为低温，结晶膨胀，整个结构就被破坏了。我想，你肯定遇到过不小心把可乐冻爆炸的情况吧！这就是一般冷冻技术中一定会出现的问题。

快速冷冻技术，通俗地说就是把可乐完全冻住，但瓶子一点都没鼓起来。达到的效果就是，要观察蛋白质在活体细胞里是什么样，它在做什么，那么，在5毫秒快速冷冻后，这个蛋白质就像时间停止了一样，卡在了刚刚的动作上，周围的一切什么都没有改变，这样的条件下，科学家们观察到的结构，就是真实的生物体内的情况了。

用 X 射线衍射方式观察蛋白质，还有第二个问题，就是有些蛋白质的功能是靠身上挂着的侧链来实现的，这些侧链的尺寸往往比蛋白质还小很多。可是X射线的分辨率是有限的，它有个规律，就是我们可以看到物体的极限尺寸，是那个探测波的1/2 波长。

比如人眼是只能看到可见光，那么人眼理论上能看到的最小尺寸的东西，是可见光波长里最短的那种颜色光波的波长的一半，紫色光是波长最短的可见光，是 400 纳米的波长，所以我们最短可以看到200 纳米的物体。

当然，人眼肯定没有这么牛，但光学显微镜很牛，可极限也就是200纳米了。

X 光比可见光的波长短太多了，所以能帮我们看到蛋白质。但它还是不够短，那些蛋白质上挂的侧链还是看不清楚。

怎么办呢？

我们就用电子，电子这种实物粒子的波长比X光还要小很多很多。所以侧链上的微小结构也能看清楚。这次获奖的“冷冻电镜”这四个字里，后面两个字“电镜”，就是透射电子显微镜的意思。

刚刚说的两方面属于硬件上的突破，另外一方面的突破来自软件上，那就是，透射的电子是从四面八方射穿冷冻样品的。我们要收集射穿后电子在后方形成的图案，然后把N个角度的透射图案通过计算机合成，算出一份蛋白质的三维立体图。

咱们暂且不说N个角度的图，我们就拿仅仅一个角度的图来说，它都不是很直观的，或者说它很不直观。它可不像刚才说的往镂空的画上扔乒乓球那么直观。

下面的图案就是用 X 光照射 DNA 后得到的衍射图，而下面的图大家都熟悉，是 DNA 双螺旋结构。DNA 之所以是双螺旋结构，之所以画成这个样子，并不是因为我们看到了，而是我们看到了上面这张衍射图，然后根据量子力学的各种原理计算推导出来的。

衍射图对比

衍射图对比

同样原理，我们向冷冻后的蛋白质射过去电子，在背后也会得到这样类似的一张图，你还得通过大量计算，结合量子力学的知识，才能得到这个角度下看过去的蛋白质的结构。再把几千个角度得到的透射图叠加在一起，才能形成一个立体的蛋白质的结构。

所以我才说还需要软件上的突破，这就是图像算法。

算法也改进过几代。因为使用的电子都是加速到300千伏能量的电子，只有这么大，才能保证射穿样品，但是带来的后果就是找不到合适的材料做草皮。因为能量太