

X射线激光解开 蛋白质的结构

——2012年生命科学研究的六大突破之一

撰文·供图 奇云（淮南联合大学） 李大可（复旦大学）

X-射线衍射法是测定蛋白质晶体结构的极其重要方法。通过X-射线衍射法可间接地研究蛋白质晶体的空间结构,帮助人们从原子的水平上了解物质。

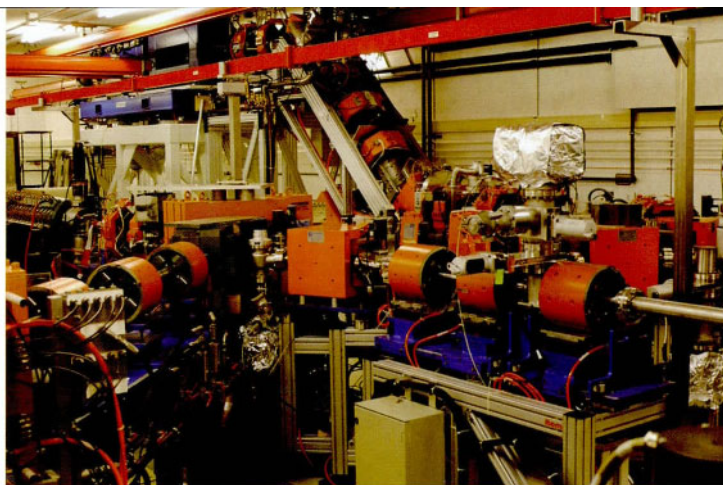
2012年,德国科学家在使用X射线激光去分析一种蛋白质结构的时候,首次运用了X射线的衍射。这一进展使得X射线激光在研究蛋白质结构的应用中,史无前例地进入了传统X射线所不能及的领域,从而证明了一种突破性蛋

白结晶技术的可行性。

X射线是波长在0.1纳米左右的电磁波。当X射线入射到晶体上时,晶体中的每一个原子都发射出次生的X射线,并相互干涉,形成一个衍射花样。晶体的衍射花样与晶体内部的结构有一定关系,即衍射花样内衍射点的排列方式、点间距离的大小与晶体内生物大分子的排列方式和重复周期大小有关,而衍射点的强度分布与生物大分子结构本身的特点有关。因此,可以通过

分析衍射点的排列方式和测量点间距离的大小,来推算分子在晶体结构中的排列方式和重复周期的大小;以及通过测量衍射点的强度,应用一系列数学方法,借助计算机技术,可测定整个分子的结构和晶体结构。

X射线具有很高的能量和原子尺度的波长,其穿透力和分辨率都较强,但亮度、准直性和相干性远不如激光。能不能将这两种高性能的光结合起来呢?随着加速器技术的发



X射线自由电子激光器

展,自由电子激光在高平均功率及短波长方面取得了巨大进展。而在所有波段的X射线自由电子激光中,能量最高的硬X射线自由电子激光受到格外关注。世界上第一台亚纳米波段硬X射线自由电子激光装置于2009年4月在美国斯坦福直线加速器中心建成,该装置简称为LCLS。LCLS发射波长为0.15纳米左右的硬X射线飞秒激光脉冲(1飞秒等于1秒的千万亿分之一),亮度比第三代同步辐射光源亮10亿倍。

X射线自由电子激光是蛋白质结构解析研究人员梦寐以求的技术。目前,解析蛋白质结构的困难之一便是生成大尺寸、高质量的单晶。X射线自由电子激光对纳米尺度的晶体开展测量膜蛋白、蛋白质复合物结构提供了极大的便利。有了X射线自由电子激光,测定膜蛋白的晶体结构就可能不用再培育所谓的“优质大单晶”了。同时,动态X射线结构分析也

受到化学家的关注。X射线自由电子激光的发光时间短至飞秒级,因此犹如超高速闪光灯摄影,可以瞬间捕捉原子的运动和极其快速的化学反应。所以,人们认为可以借此观察到至今没有人看见过的微小世界里的瞬息变化,能以极小的原子尺度、在时间极短的飞秒时段给物质结构“拍”一张三维“快照”,或对化学反应过程进行实时动态观测。

这种强大的X射线自由电子激光能用于多个方面,此番德国的科学家就将其用在了蛋白结晶技术上——确定了一种称为半胱氨酸组织蛋白酶的结构。这种酶对于单细胞寄生虫布氏锥虫存活至关重要,而后者正是非洲昏睡病的罪魁祸首。之前的研究已经揭示了半胱氨酸组织蛋白酶的结构特征,而这项最新研究则发现了这种酶的“前体”形式:其活性区域覆盖着一种称为前肽的分子安全帽,十分有

趣。研究人员认为,这将有助于科学家找到与这种前肽结构相似的分子,将其结合到酶上,杀死寄生虫。研究人员指出,这种结构被确定的方式与其结果同样重要。首先为了能获得这种酶的结晶结构,生物学家在细胞内过度表达了半胱氨酸组织蛋白酶。这些酶能形成几微米长、不到一微米宽的细长结晶结构。由于这种结晶体积太小,用环形粒子加速器产生的相对弱的X射线束无法进行研究,德国科学家采用了X射线自由电子激光,成功解析了半胱氨酸组织蛋白酶前所未有的清晰结构。

(责编 桑新华)

德国科学家用X射线自由电子激光确定了半胱氨酸组织蛋白酶的结构。这种酶对于单细胞寄生虫布氏锥虫的存活至关重要。这种酶的“前体”形式:其活性区域覆盖着一种称为前肽的分子安全帽

