

核磁新技术的光辉

——热烈祝贺库尔特·维特里希荣获 2002 年诺贝尔化学奖

魏 嘉 戴培麟 张建平 李维超 滕 斌

(瑞士布鲁克公司北京代表处 北京 100081)

值此欢庆库尔特·维特里希 (prof.Kurt·Wuethrich) 教授荣获 2002 年诺贝尔化学奖的时刻,谈一谈核磁共振新技术显得特别有意义。瑞士科学家库尔特·维特里希教授 1938 年生于瑞士阿尔贝格,1964 年获瑞士巴塞尔大学无机化学博士学位,从 1980 年起担任瑞士苏黎世联邦高等工业大学(ETH)的分子生物物理学教授,还任美国加利福尼亚州拉霍亚市斯克里普斯研究所客座教授,因“发明了利用核磁共振技术测定溶液中生物大分子三维结构的方法”而获得 2002 年诺贝尔化学奖。瑞士科学家库尔特·维特里希拥有布鲁克多台高场核磁共振谱仪,特别是拥有布鲁克世界最先进的 900 兆核磁共振谱仪。

所有生物都含有包括 DNA 和蛋白质在内的生物大分子,“看清”它们的真面目曾经是科学家的梦想。如今这一梦想已成为现实。2002 年诺贝尔化学奖表彰的就是这一领域的两项成果。

这两项成果一项是美国科学家约翰·芬恩与日本科学家田中耕一“发明了对生物大分子的质谱分析法”;另一项是瑞士科学家库尔特·维特里希“发明了利用核磁共振技术测定溶液中生物大分子三维结构的方法”。

质谱分析法是化学领域中非常重要的一种分析方法。它通过测定分子质量和相应的离子电荷实现对样品中分子的分析。

美国科学家约翰·芬恩与日本科学家田中耕一发明了殊途同归的两种方法。约翰·芬恩对成团的生物大分子施加强电场,田中耕一则用激光轰击成团的生物大分子,这两种方法都成功地使生物大分子相互完整地分离,同时也被电离,它们的发明奠定了科学家对生物大分子进行进一步分析的基础。

如果说第一项成果解决了“看清”生物大分子“是谁”的问题,那么第二项成果则解决了“看清”

生物大分子“是什么样子”的问题。

第二项成果涉及核磁共振技术。科学家在 1945 年发现磁场中的原子核会吸收一定频率的电磁波,这就是核磁共振现象。由于不同的原子核吸收不同的电磁波,因而通过测定和分析被测物质对电磁波的吸收情况就可以判定它含有哪种原子,原子之间的距离多大,并据此分析出它的三维结构。这种技术已经广泛地应用到医学诊断领域。

不过,最初科学家只能将这种方法用于分析小分子的结构,因为生物大分子非常复杂,分析起来难度很大,瑞士科学家库尔特·维特里希发明了一种新方法,这种方法的原理可以用测绘房屋的结构来比喻:我们首先选定一座房屋的所有拐角作为测量对象,然后测量所有相邻拐角间的距离和方位,据此就可以推知房屋的结构。维特里希选择生物大分子中的质子(氢原子核)作为测量对象,连续测定所有相邻的两个质子之间的距离和方位,这些数据经计算机处理后就可形成生物大分子的三维结构图。

这种方法的优点是可对溶液中的蛋白质进行分析,进而可对活细胞中的蛋白质进行分析,能获得“活”蛋白质的结构,其意义非常重大,1985 年,科学家利用这种方法第一次绘制出蛋白质的结构。目前,科学家已经利用这一方法绘制出 15%~20% 的已知蛋白质的结构。

最近两年来,人类基因组图谱、水稻基因组草图以及其他一些生物基因组图谱破译成功后,生命科学和生物技术进入后基因组时代。这一时代的重点课题是破译基因的功能,破译蛋白质的结构和功能,破译基因怎样控制合成蛋白质,蛋白质又是怎样发挥生理作用等。在这些课题中,判定生物大分子的身份,“看清”它们的结构非常重要。专家认为,在未来 20 年内,生物技术将蓬勃发展,很可能成为

继信息技术之后推动经济发展和社会进步的主要动力,由这3位诺贝尔化学奖得主发明的“对生物大分子进行确认和结构分析的方法”将在今后继续发挥重要作用。

而核磁共振谱仪在生物大分子研究方面应用中的一大要求就是高场,其优点不仅提高灵敏度,更重要的是增大化学位移的赫茨数,将低场时密集在一起的不同立体位置上的核对应的共振峰分开,以便进行分析和确定结构。

核磁共振在生物大分子上的应用,要求谱仪有高稳定度、高分辨率、高灵敏度、好线型和适合于各种特殊脉冲系列实验要求的性能(如:成形发射脉冲、梯度场、多通道)。这样才能取得最佳的核磁参数。布鲁克的 Avance 核磁谱仪是全数字化的谱仪,数字锁、数字频率和相位发生器、过速采样、数字滤波、数字信号处理器、数字正交检波、数字化的前置放大器、数字化的路由连接、数字化的变温单元、数字梯度场等等大大提高了谱仪的性能。数字锁的优点: ^2H 频率可调($\pm 1\text{MHz}$),引入锁场的化学位移偏移($\pm 200\text{ppm}$),保证不同溶剂时,可以锁在同一磁场上,使最佳匀场值基本不变,而且谱仪可根据实验所用溶剂自动校正化学位移,不需 TMS 作标准,如果超导磁场多年后漂移超出磁场可调范围,就可以用改变氘频率和观察核的频率来解决,而不需调超导磁场,如果出现特定的频率强干扰,也可改变频率来避开这种干扰;锁通道采用双通道正交检波,提高信噪比;引入傅立叶变换,能做到快速锁定;用数字化的校正补偿电压,保证了最佳的效果,提高了抗外来磁干扰的能力,保证磁场的长期稳定度,同时又保证了有脉冲梯度场时的锁场稳定。过速采样和数字滤波,提高了 ADC 的动态范围;提高了灵敏度;消除了折叠峰。数字正交检波(DQD)又消除了镜像峰和零频泄漏。数字频率和相位发生器(SGU),扩大了

频率范围(3~1100MHz),保证了频率分辨率为 0.005Hz,相位分辨率为 0.006° ,开关时间小于 300ns,脉冲幅度的数字化控制,幅度控制范围为 90db,分辨率为 0.1db,开关时间为 50ns,保证了成形脉冲的精度。布鲁克公司的自动调谐匹配探头(ATM),实现了全自动调谐匹配,简化调谐匹配手续,保证了 90° 和 180° 脉冲的正确设定,从而保证了不同样品都得到最佳匹配,获得最佳质量的谱图(一维和多维)。

由于一些生物样品提取十分困难,而核磁谱仪本质上是低灵敏度的仪器,所以如何提高核磁谱仪的灵敏度成为一个重大的课题。为此,人们作过许多努力,采取不少方法如:提高场强、去耦、进行累加、设计微量探头等等。利用低温减少热噪声,一向是提高信号噪声比的方法,1999年布鲁克公司克服了在机械设计十分精密的探头上,将发射/接收线圈稳定地保持低温而让样品保持在室温,又不能扩大探头的体积,不能减低探头的其它指标,并且还加上自屏蔽的 z 方向的梯度场线圈,所遇到的种种困难,又推出世界上第一个超低温探头(配备有超低温平台,同时冷却前置放大器),使同一场强下的灵敏度提高 3~4 倍,同时保持探头的其它性能指标不变,一样配有梯度场。但当线圈冷却到 25K 以下时,样品的温度必须保持在室温附近。超低温探头的冷却是用闭环的液氮系统,无氦气损耗。卓越的技术带来优异的成果。布鲁克的超低温探头受到了核磁界的极大青睐,两三年内全球已有 100 多家用户安装并使用了这种探头(其中在中国有两家),进行着大量的、先进的科研工作!

随着核磁共振应用的发展,核磁技术的发展是飞速的,核磁技术的发展又更拓展了核磁的应用,我们相信:核磁共振技术必将为人类的进步作出更加辉煌的贡献。

赔礼道歉

北京万拓仪器有限公司在 2001 年第 2 期《现代科学仪器》杂志、2001 年第 3 期《现代仪器》杂志及 www.bj-vital.com 网站上发布的广告中,综合全部宣传内容,其所表达的含义缺乏准确性、客观性、真实性,误导公众、排挤竞争对手以取得竞争优势的主观意图是明显的,北京万拓仪器有限公司的行为对北京海光仪器公司的公司形象、商业信誉和产品的声誉造成了损害,构成不正当竞争,特此向北京海光仪器公司赔礼道歉。

北京万拓仪器有限公司