



我的位置：资讯动态/业界新闻

分会动态

业界新闻

## 联系方式

通信地址：

北京市海淀区上地东路1号盈创  
动力大厦E座507A

邮政编码：100085

联系人：孙老师（专题会议）、  
李老师（会员/标准/朱良漪奖）、  
刘老师（信息化/行业研究/科普）

联系电话：

010-58851186

传真：010-58851687

邮箱：info@fxxh.org.cn

## 官方微信公众号

彭海琳、王宏伟、韦小丁课题组合作开发超平整石墨烯用于  
高分辨冷冻电镜成像

2022/12/21 来源：中国生物物理学会 阅读：81次

冷冻电子显微镜(cryo-EM)显示了嵌入在玻璃化薄冰中的大分子的原子结构，它们接近于原生状态。然而，作为确保高图像质量的关键因素，冰厚的均匀性在样品制备过程中控制得很差，这已成为高分辨率冷冻电镜的主要挑战之一。

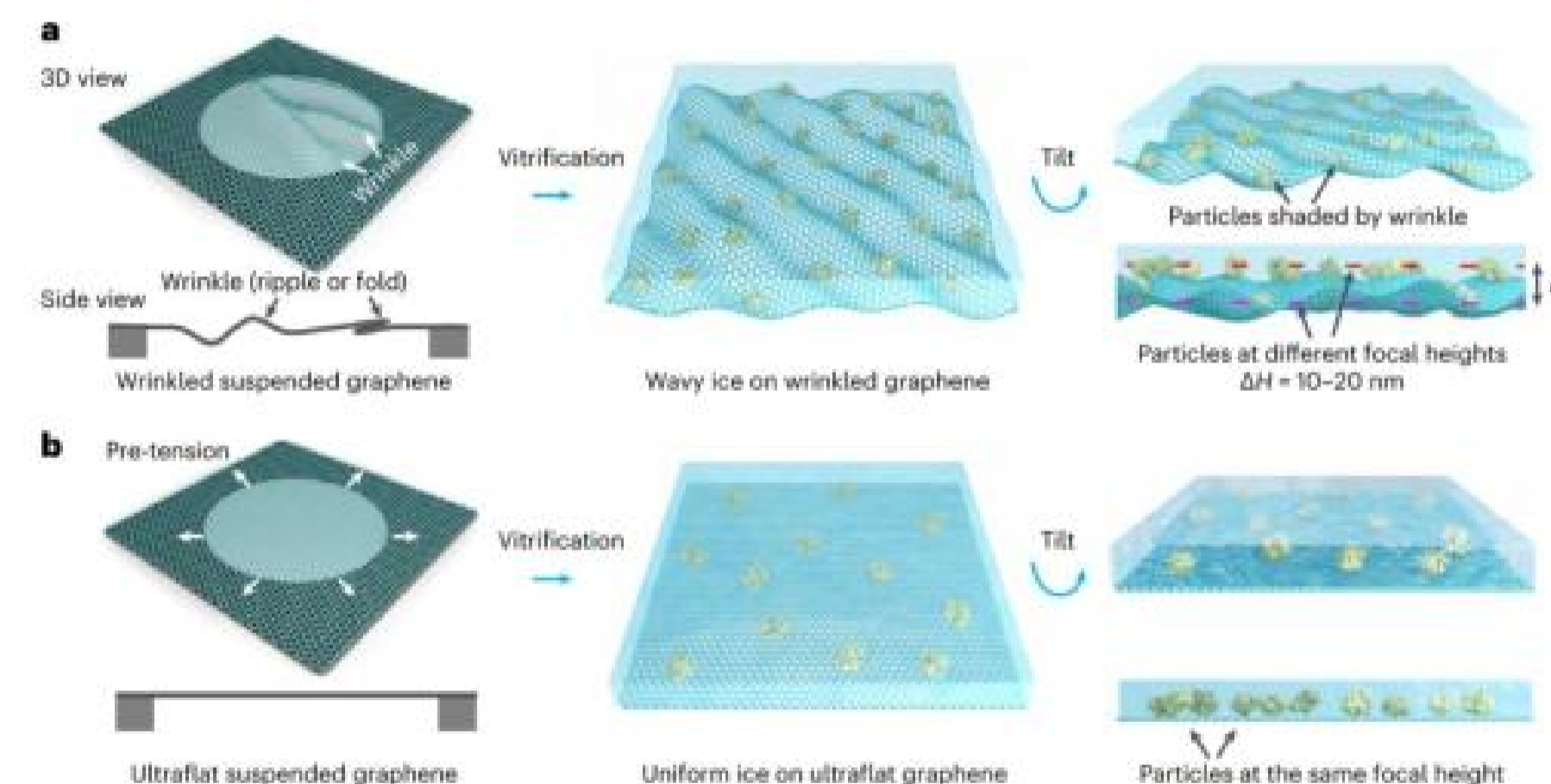
2022年12月15日，北京大学彭海琳，韦小丁，清华大学王宏伟及刘楠共同通讯在Nature Methods 在线发表题为“Uniform thin ice on ultraflat graphene for high-resolution cryo-EM”的研究论文，该研究发现薄冰的均匀性依赖于支撑膜的表面平整度，并开发了一种使用超厚石墨烯(UFG)作为支撑进行冷冻电镜标本制备的方法，以实现更好地控制玻璃冰厚度。

该研究发现UFG上均匀的薄冰提高了玻璃化标本的图像质量。利用这种方法，该研究成功地测定了血红蛋白(64 kDa)、不对称的 $\alpha$ 胎蛋白(67 kDa)和链霉亲和素(52 kDa)的三维结构，分辨率分别为3.5 Å、2.6 Å和2.2 Å。此外，该研究结果证明了UFG在冷冻电子断层扫描和基于结构的药物发现领域的潜力。

冷冻电子显微镜(cryo-EM)已成为结构生物学的主要工具。随着冷冻电子显微镜分辨率的提高，生产高分辨率结构测定所需的均匀薄冰变得越来越重要。对于分子量小于100 kDa的小生物分子，冷冻电子显微镜的低对比度阻碍了成功的重建，并降低了能够实现的分辨率，因为高分辨率的结构确定需要薄冰来最小化背景噪声。

在冷冻电镜样品制备中制备薄冰的标准过程中，通常通过从支撑膜中抽干多余的溶液来获得薄液体膜。最近发现，抽干过程中液固界面的粗糙和不均匀是生产可重复和均匀冰厚的基本限制。1990年，人们发现薄膜的均匀性和厚度显著地受到下方支撑的粗糙度的影响。即液膜越薄，支撑粗糙度的作用越明显。因此，均匀薄的玻璃冰的生产似乎依赖于超厚支撑膜的发展。

据研究人员所知，支撑膜的表面平整度与冰厚均匀性之间的关系还不甚清楚，用于薄冰沉积的超厚支撑膜还没有被创造出来。即使在薄的氧化石墨烯纳米片和生长在铜箔上的石墨烯薄膜上，密集的静态皱纹(褶皱和波纹)也是不可避免的，尽管这两者已被证明有助于更好的冷冻电镜样品制备。褶皱表面的高度差可达数十纳米，并将直接塑造冰的形状，导致冰的厚度不均匀，数据收集区域的颗粒高度分布也不尽相同。此外，皱面在高倾斜角度下会产生明显的强噪声，成为应用于冷冻电子断层扫描(cryo-ET)时的一个严重问题。



石墨烯粗糙度决定了冰厚的均匀性（图源自Nature Methods）

该研究提出了一种无褶皱的预拉伸超厚石墨烯(UFG)，用于均匀薄冰制备，其中目标颗粒被吸附在UFG表面的同一平面上，这将它们与空气-水界面隔离。在UFG制备的样品的+60°至-60°倾斜过程中，该研究没有观察到通常在传统粗糙石墨烯膜中出现的任何波纹特征。使用UFG，该研究获得了血红蛋白(64 kDa)在3.5 Å分辨率的重建， $\alpha$ 胎蛋白(67 kDa)在2.6 Å分辨率的重建，链霉亲和素(52 kDa)在2.2 Å分辨率的重建，这使得在原子级分辨率的结构细节可视化。

此外，UFG可以与功能配体提供平坦均匀的相互作用表面，从而实现更可控的生物活性功能化，以实现对目标生物分子的高亲和力生物友好性识别。除了在原子分辨率EM成像中的应用外，UFG的设计还可以推广到其他二维材料，进一步扩展到药物发现、高性能电子器件和分离膜的应用。

文章链接：<https://www.nature.com/articles/s41592-022-01693-y>