

冷冻电镜“成长的烦恼”

■本报见习记者 赵利利

2017年10月4日是冷冻电镜的“高光”时刻。这一天，瑞典皇家科学院向全世界宣布，将2017年诺贝尔化学奖颁给发明冷冻电镜的三位学者：哥伦比亚大学教授阿基姆·弗兰克(Joachim Frank)、英国剑桥大学生物学家和生物物理学家理查德·亨德森(Richard Henderson)以及瑞士洛桑大学生物物理学荣誉教授雅克·迪波什(Jacques Dubochet)，以表彰他们在冷冻显微技术领域的贡献。

“科学发现往往建立在肉眼看不见的微观世界进行成功显像的基础之上，但是在很长时间内，已有的显微技术无法充分展示分子生命周期全过程，在生物化学图谱上留下很多空白，而低温冷冻电子显微镜将生物化学带入了一个新时代。”诺贝尔奖评选委员会如是说。

事实上，近年来冷冻电镜的“高光”时刻不只这一个，正如中国科学院院士、清华大学生命科学学院院长陈霖芳所言，此前生物学领域应用冷冻电镜产出一系列高水平论文让原子水平解释生命现象成为可能。从分子级别到原子级别，这是生物学领域的巨大突破，冷冻电镜的重要意义不言而喻。

技术快速发展

冷冻电镜到底是什么？从上世纪70年代兴起至今，冷冻电子显微技术(cryo-electron microscopy, cryo-EM)已经跨越了40多年的发展历史，经历了冷冻制样、单颗粒图像分析和三维重构算法等关键性技术的突破。

通俗而言，冷冻电镜就是在传统透射电子显微镜之上，加上了低温传输系统和冷冻防污染系统。

中国科学院上海药物研究所冷冻电镜平台(筹)负责人余学奎向《中国科学报》介绍道，冷冻电子显微技术主要包括单颗粒冷冻电镜技术(single-particle cryo-EM)和冷冻电子断层扫描技术(cryo-electron tomography, cryo-ET)。

单颗粒冷冻电镜技术首先捕获大量随机分布的同一生物样品的二维图像，然后通过图像处理算法解析其三维结构。

近年来，随着冷冻电镜设备和计算机软硬件的快速发展，特别是随着直接电子探测器(Direct Electron Detector,

DED)在冷冻电镜中的应用，单颗粒冷冻电镜技术迈进了原子分辨率水平，在生物学、医学和新药研发等领域发挥着越来越重要的作用。

Cryo-ET则通过记录单个生物样品在倾斜旋转过程中投影的一系列二维图像，采用特殊的算法计算，将二维图像重构为三维断层图像。Cryo-ET主要研究组织、细胞和微生物中的超微结构，它能够提供更生理环境下大分子复合体、亚纳米甚至近原子尺度的原位结构信息以及其与其它大分子的相互作用信息。

Cryo-ET日益发展成为研究细胞结构与功能的主要技术手段。

需补齐人才“短板”

显然，填补生物化学图谱上的“空白”成为“新时代”生命科学研究领域的新赛道，各国科学家争先在这里施展拳脚。算上2018年11月19日南方科技大学的冷冻电镜中心揭牌，仅国内科研机构引进高端电镜设备就已超过20台。

隋森芳告诉《中国科学报》，与国际上相比，国内该领域研究机构虽然硬件设备条件有了极大提升，但人才依然是短板。

余学奎对此表示认同。他表示，尽管冷冻电镜设备非常昂贵，但包括中国、欧洲和美国等众多国家，都在投入大量资金购买冷冻电镜设备，因此冷冻电镜相关人才短缺是一个世界性问题。“由于我国在相关领域发展时间较短而又最为快速，其人才短缺问题尤其严重。”

如果这些好的电镜设备要转化成研究成果，还需要国家在政策上鼓励，隋森芳表示，“电镜人才不是‘批量生产’的，是一个一个培养的，需要经过从样品制备到控制电镜在什么条件下输数据再到图像处理等比较全面的培养过程”。

在结构生物学领域，30岁~40岁这一年龄层次有一批国际顶尖的科学家是华人科学家。

“尽可能多地加大海外人才的引进，这是一个比较‘短平快’的方式，另一方面，也要让国内培养的年轻学者留下来。”隋森芳说。

隋森芳表示，冷冻电镜的人才短缺主要包括两个方面，一是应用冷冻电镜解决生命科学问题的人才，二是对冷冻

电镜设备进行管理和运行的人才。不过，前者较易通过引进海外优秀人才的方式使其短时间内尽可能填补，后者则需要国家创造更好的留住或培养人才的条件。

“管理和运行冷冻电镜设备的专业人才，他们的重要性一点都不比电镜的应用人才差。”隋森芳告诉《中国科学报》，“但是，我们需要提供与之相匹配的待遇和人才管理机制，为他们提供好的上升空间，不能单纯用论文来衡量。”

“国内硬件条件很好了，但很多海外相关领域人才不愿意回来，就是因为周围科研的软环境还不够。实际上人比设备还重要，人才和设备应并重。”隋森芳说，“国家应该在高端电镜关键技术上加投入，设立研究方向做引导。”

前期积累薄弱

当前，冷冻电镜设备的生产技术却几乎完全被欧洲和日本的厂商垄断。

隋森芳告诉《中国科学报》，全世界生产冷冻电镜的厂商只有日本电子、日立和荷兰的FEI(现已被赛默飞公司收购)3家。

“目前国内没有一家企业生产透射式电镜。”余学奎也对《中国科学报》表示，在冷冻电镜的市场占有率方面，几乎是FEI一家独大的局面，与冷冻电镜配套的直接电子探测器也主要是美国Gatan公司的K2相机。

“国内在应用冷冻电镜解析生物大分子结构方面处于世界领先水平，其与国外先进水平的差距主要在冷冻电镜及其配套设备的研发制造方面。”余学奎表示。那么，为什么没有国内厂商生产冷冻电镜，存在哪些“卡脖子”问题？

“现阶段国内厂商做整机不一定拼得过国外同行。”隋森芳表示，国外的先进电镜设备都是经过几十年的技术积累，如果国内想急于求成做高端电镜，“我觉得以我们现在的积累，条件并不是特别成熟”。

“科学家也爱国，当然也希望采用国产的设备。”隋森芳说，但科研工作者需要通过设备使用去解决最前沿的生物问题，“谁的好肯定是用谁的”。而就目前的设备技术水平来看，市场已经被国外先进公司占领，国产电镜即使投入大资金快速发展也很难在短期内达

到国外先进电镜设备所得实验结果的可信度。

在余学奎看来，冷冻电镜设备或技术的研发涉及材料、光学、生物、计算机科学、半导体、系统集成和先进制造等多个学科技术领域，加之冷冻电镜在过去很长一段时间都是一个小众市场，“我国对相关领域缺乏足够重视和长期投入，这也许是我国与国际先进行列存在差距的主要原因”。

如此背景下，在某些具体核心技术上发力或许是国内相关领域摆脱依赖、实现“突围”的不错选择。

隋森芳认为，可以集中力量在图像采集技术、图像处理和结构解析，以及冷冻系统的样品制备技术，各个击破，可以先在这些具体技术上发展。

“这些核心技术发展之后，再做冷冻电镜整机，自然而然就有了一定的积累。”隋森芳说。他补充道，基础核心技术发展起来之后，不仅电镜可以使用，也可以在一些军事或其他产业得到应用。

发论文并不因“电镜”变易

近年来，随着公众对生物科学认知度的提高，每有科研机构投入大量资金引进高端电镜设备，网络上总会出现一些声音，认为“买电镜”是为了“刷论文”，“冷冻电镜让结构生物学很容易在顶级期刊上发表论文”“实用价值有限”等。对此，隋森芳认为并非如此。

“结构生物学以前出了一批好的论文，但这些论文也是不容易的，这些成果都是一个实验室多年积累的结果。”隋森芳告诉《中国科学报》，“网络有时候并不能特别真实地反映科学研究的艰辛程度。如果说发论文是个优势的话，我觉得还应该继续发挥。”

隋森芳表示，不管是药物还是生命的问题，最基本的还是要从分子、原子层解释其机制，那就需要做结构分析，而做结构分析“看得最清楚那就是电镜了”。

“可以肯定的是，对于大学来说，发论文还是重要的，至少在自然科学领域。”隋森芳告诉《中国科学报》，“唯论文不好，不要论文也不行，是不是有实用性不是大学能决定的。大学做基础研究就是发现问题，发现的问题怎么表现出来？通过论文。基础研究需要通过论文来反映学术水平。”



冷冻电镜设备

延伸阅读

赛默飞“独揽”国内冷冻电镜采购项目

近日，国内高端冷冻电镜采购项目集中完成中标，其中包括清华大学300千伏场发射透射电子显微镜、南方科技大学4套冷冻电子显微镜、上海交通大学冷冻电镜系统、西湖大学冷冻电镜集群(包括300kV冷冻透射电镜、200kV冷冻透射电镜、冷冻双束显微镜等)配套机房(包括电镜存储机房、数据解析室、电镜高算机房)。这4家单位采购项目的中标制造商均为仪器行业处于国际领先地位的赛默飞世尔科技公司。

赛默飞无疑成为最大赢家。继2018年11月赛默飞中标青岛海洋科学与技术国家实验室发展中心的2套

高端冷冻电镜后，12月，仅中国高端电镜设备市场，赛默飞中标金额就达4.8亿元。其Titan系列的Krios G3i型冷冻TEM更成为了生命科学领域高端冷冻电镜采购市场的明星产品，12月中标型号全部为Krios G3i。

冷冻电镜，是用于电镜的超低温冷冻制样及传输技术，可实现直接观察液体、半液体及对电子束敏感的样品，如生物、高分子材料等。由于针对生物样品，冷冻电镜技术克服了传统电镜技术真空环境、电子辐射损伤等问题，使得该技术在结构生物学领域得到广泛应用与发展。(赵晋)

纵览

89个教育部工程研究中心接受评估 8家限期整改

近日，按照《教育部工程研究中心建设与管理暂行办法》要求，教育部完成了对89个参评教育部工程研究中心的评估工作。其中，“导航、制导与控制技术”等14个中心评估结果为优秀；“汽车结构部件先进制造技术”等67个中心评估结果为合格；“数字社区”等8个中心评估结果为限期整改。

被要求限期整改的工程研究中心有：数字社区工程研究中心、湿地生态与农业利用工程研究中心、废油资源化技术与装备工程研究中心、连续挤压工程研究中心、材料先进制备技术工程研究中心、纳光集成与先进装备工程研究中心、鳗鲡现代产业技术工程研究中心、光电器件与通信技术工程研究中心。对于评估结果为“优秀”的中心将优先推荐参与国家级创新平台建设。评估结果为“限期整改”的中心，整改期1年，期满后由教育部组织专家现场检查整改结果，检查通过后评估结果定为合格，检查未通过的工程中心不再列入教育部工程研究中心序列。

科技部对科研设施与仪器闲置浪费出重拳

2018年12月27日，科技部网站公开发布《中央级高校和科研院所等单位重大科研基础设施和大型科研仪器开放共享评价考核结果的通知》(简称《通知》)。值得注意的是，中国矿业大学(北京)、哈尔滨工业大学等26个单位的考核结果较差，不仅是开放共享情况较差，有重视不够、统筹管理不力、通用仪器利用效率低等诸多不足，个别单位还存在闲置浪费严重、提交数据严重不实等问题。

此次共有21个部门373家单位参加评价考核，涉及原值50万元以上科研仪器共计3.4万台(套)，其中原值500万元以上的1173台(套)，重大科研基础设施76个，涵盖天文、高能物理及科考船等多个领域。

栏目主持：赵利利

匠人匠心

张爱兵：不留一个多余的焊锡颗粒

■本报见习记者 赵利利 记者 赵广立

2003年，张爱兵从华北电力大学(北京)硕士毕业后进入中国科学院国家空间科学中心做研究实习生，在纷纷进入电力系统的同班同学们看来多少是有点“脱离”专业了。

然而与学历上的专业性相比，这次“脱离”专业倒是让他离日后事业上的“专业性”更近了一步。凭着优异的业务能力，2010年，从业仅7年的张爱兵就获得了“探月工程嫦娥二号任务突出贡献者”荣誉称号。

2018年10月30日，中国科学院2018年度“十佳科技名匠”候选人公示，中国科学院国家空间科学中心空间环境探测研究室副主任张爱兵名列其中。所谓“名匠”，其实就是在科学研究和工程领域具有“工匠”精神的人，而所谓“工匠”精神，在张爱兵看来，其实就是“全力以赴，注重细节，精益求精”。

对失误的“零容忍”

张爱兵所从事的工作主要为空间环境探测仪器研制及通过仪器获取的数据开展科学研究。与地面探测仪器不同，这些仪器的探测对象是外太空环境要素。

“对于我们这个行业来说，对‘工匠精神’的要求更高。”张爱兵告诉《中国科学报》，“探月与深空探测、载人航天、气象卫星都可能使用我们的仪器。这些任务的特殊性在于设备随航天器发射上天之后几乎没有任何维修的可能性。”

这就要求张爱兵在从事仪器研发的过程中投入更多精力，关注每一个细节。他坦言，想要得到航天任务预期的成果，对他们来说压力很大。

参加工作15年来，张爱兵一直从事天基空间等离子体探测技术的研究，先后突破了仪器研制中的多项关键技术。他研发出的一系列新型探测仪器，各项技术指标达到国际先进水平，填补了国内多项空白，实现了我国空间等离子体原位探测仪器的跨越式发展。

不过，外人看来“平顺”的履历在张



张爱兵

爱兵眼里并非如此，他告诉《中国科学报》，自己其实也是有“故事”的人。刚刚进入中国科学院国家空间科学中心空间环境探测研究室那年，张爱兵有幸参与到中欧合作的“双星计划”中，他所在的研究团队当时在研制一台探测离子的仪器。

“都已经去国外进行了定标，仪器已经‘合盖’准备随卫星发射了。但由于仪器的特殊性还需要开一下盖完成最后的操作，但在该操作完成后进行最后的检查时，我们发现仪器里面有一个对航天人来说最不愿意看到的多余物——焊锡颗粒。”张爱兵在聊起此事依然印象深刻。

“焊锡颗粒是导电的，假如当时没发现这一问题而让设备发射到天上，很可能会造成某两个信号之间的短路，最终可能整个仪器就没法正常运行了，后果可想而知。”张爱兵说。

这个“小小的打击”对于日后工作的张爱兵来说成为了“大大的鞭策”：作为科学院航天队伍的一员，就需要投入更多的精力，注重每一个细节，发扬“工匠”精神。

此后，张爱兵的工作中再也没有发

生类似的事情，“失误”所产生的教训也变成了一条条更加精细的技术流程和操作规范。

兴趣和成就感是要义所在

2018年9月，一篇题为“离职能直接影响中国登月的人才，只配待在国企底层？”的文章在社交媒体上刷屏，其反映的航天领域科研工作者“干得多、挣得少”的现状引发公众关注。

“怎么说呢？”面对《中国科学报》的采访，张爱兵顿了一下，然后说，“与当前流行的互联网、金融等职业相比，我们在收入上肯定有较大的差距。”

“‘高大上’达不到，但‘温饱’是没问题的。”张爱兵开玩笑道。

“在这基础上，我觉得这份工作是我的兴趣所在，对我很有吸引力，完成工作之后也很成就感，这就够了。”张爱兵告诉《中国科学报》，“也许在有些人眼里觉得挣的钱越多越幸福，但我觉得那只是少数人。”

兴趣和成就感是张爱兵重复最多的两个词，这是科学“工匠”精神的根源所在，也是他刚进入这一行业年轻人的建言。

在公众眼中，科学家的工作似乎是枯燥无味的，不过，张爱兵心中也有属于自己的“浪漫”的事，比如火星上离子的逃逸。

探测火星的相关仪器的研制是张爱兵目前工作中的重要部分。谈起这些事，他告诉《中国科学报》，“人们认为以前火星上都是水，但现在水没有了，跑哪儿去了？科学家推测一部分在火星地表面，一部分向外太空逃逸了，以离子和中性粒子的形式逃逸。”

“欧洲、美国等西方国家也都在做这方面的探测和研究，‘究竟每年逃逸多少’，还存在很多争议。如果我们用自己的仪器获得数据来说到底‘跑多少’，再结合以前国际上已有的探测和研究结果，也许会有一个定论。”张爱兵说。

智造论坛

中国制造业的问题仍在制造本身

■屈岳明

近年来，智能制造、绿色制造、柔性制造、工业互联网乃至“新制造”等围绕制造的名词层出不穷。然而，尽管中国工业互联网走在世界前列、智能应用落地广泛，但中国制造业水平仍难言有质的提升。在层层概念之下，中国制造业受制于人的状态仍难摆脱。一言以蔽之，中国制造业问题的“根”仍在制造业本身。

互联网、人工智能、大数据重不重要？当然重要，但在这些概念的鼓吹下，新造名词是存在泡沫的，它们始终解决不了制造业的基本问题，机床的可靠性、钢板的质量稳定性等问题归根到底还是要通过制造业去解决。如果我们的制造业像德国一样，制作技术精良，部件、核心技术能自主研发，产品质量有保证，服务、体验、创新才能真正为之加分。

对于中国制造业，学者、企业家提出了许多新名词，国家新项目也推出不少，比如推出五年计划支持机器人、支持智能制造等，我认为这需要深思熟虑。学者和行业可以提新名词、新业态，学术可以百花齐放，企业也可以不断探索新模式、新技术、新业态，但是国家的决策，不能变化太快，一些基本问题——比如工业机器人的问题，要常抓不懈。我认为，科学领域可以抓紧机会占据技术前沿，但在经济领域，政府文件一出，就如同号令，容易引起各地一哄而上，今年要搞大数据，明年要搞人工智能，而核心零部件问题、精密加工等重要的、要常抓不放的短板问题反而被冲淡了。

对于企业而言，在进行智能化转型的时候，要考虑成本和需求，不可一味建设最先进的智能化工厂、无人工厂。我在调研的时候，看到一些运用低成本数字化的企业，也创造了很好的经济价值，它们根据自己需要，考虑投资的回收期，适当地引进数字化技术，解决自身存在的一些问题，最后都取得了很好的成效。

再重点谈谈智能制造。从2012年至今，智能制造已经推行六年多了，从最初开始的陌生，到现在的竞相追捧，智能制造成为当今制造业转型的重要抓手。现如今，智能水平有了一定提高，智能制造业炙手可热。但我认为，智能制造的热并非是互联网企业喊热的，主要还在于企业招工难、用工贵以及保证质量的一致性需求等原因，再加上职工流动性大等因素推动的。也就是说，智能制造主要是随着企业的需求而发展起来的。

这也证明，智能制造的方向是对的，它可以在所有的制造业行业进行推广。因为制造过程、产品、服务等都需要智能，它不一定同时存在于企业的所有环节，但局部应用肯定是需要的。

不过，我们在推进智能制造的过程中还存在很多问题，推进智能制造的核心器件，例如芯片、传感器、伺服电机和工业软件，绝大多数依赖进口，智能制造装备70%的器件来自国外，极易受制于人。多数企业还没有打好产品质量、精益生产、底层自动化数字化这三个基础，就匆匆忙忙去发展数字化车间、工厂，最后肯定无法取得很好的效果。

对此，我提几点建议。首先国家的宏观政策要有所转变，对于地方政府发展制造业的积极性和热情要加强引导，否则，出现一个新名词就一哄而上，往往会造成重复建设、低水平发展；其次，需要形成一个有利于各种类型企业发展的市场环境，但绝不是过度干预；第三，国家要把制造业放在经济发展的首要位置；第四，要鼓励创新，允许创新失败，充分激发企业和科技人才创新的潜能，同时注意保护知识产权；最后，现在年轻人不愿意从事制造业，不愿意做艰苦的工作，这种情况下，各级政府人才的培养上应该有所引导。

(作者系机械科学研究总院前副院长、智能制造专家咨询会副主任)