

# 变构受体分子的设计及其在分子动态识别中的应用

杨睿\*

(厦门大学化学系, 现代分析科学教育部重点实验室 厦门 361005; 西南师范大学化学化工学院 重庆 400715)

刘文侠\*\* 江云宝\*\*\*

(厦门大学化学系, 现代分析科学教育部重点实验室 厦门 361005)

变构调节 (allosteric regulation) 普遍存在于自然界中, 是生物体系实行精妙调控和准确表达的有效途径之一<sup>[1]</sup>。在生物体系中, 蛋白质分子具有的特定空间构象是表达其生物学功能所必需的, 某些含有亚基的蛋白质, 其功能往往是通过构象的变化来调节的。20 世纪 60 年代, Monod<sup>[2]</sup> 在研究血红蛋白与氧结合时提出了蛋白质的变构效应。血红蛋白由两条  $\alpha$  亚基和两条  $\beta$  亚基相互折叠彼此缠绕而成,  $\alpha$  亚基与  $\beta$  亚基之间由于次级键的存在, 处于 T 态 (tense state), 对氧的亲合力低于单独的  $\alpha$  亚基或  $\beta$  亚基对氧的亲合力。随着氧浓度提高, 氧首先与一个  $\alpha$  亚基中的亚铁血红素结合, 诱导该亚基发生构象变化。这一变化又进一步诱导另外 3 个亚基的构象变化,  $\alpha$  亚基间的次级键被破坏, 整个分子的空间构象由 T 态转变为 R 态 (relax state), 极大地增强了血红蛋白与氧的亲合力。这种分子或离子与蛋白质分子某一部位结合后, 导致该蛋白质分子另一部位构象变化, 进而改变蛋白质活性的现象, 称为变构效应或别构效应 (allosteric effect)<sup>[3]</sup>。具有变构效应的蛋白质称为变构蛋白 (allosteric protein), 能诱导蛋白质产生变构效应的分子或离子称为变构效应物 (allosteric effector)。变构蛋白分子含有变构部位 (allosteric site) 和底物结合位点 (substrate binding site)。与底物结合位点同底物的结合不同, 变构效应物与变构部位的结合能远程诱导底物结合部位的构象变化, 影响后者与底物的结合能力, 进而改变其生物学活性 (图 1)。

依据底物结合/催化反应效果的变化特征可将变构效应分为正变构效应和负变构效应。对变构受体分子的反应活性或催化活性起增强作用的变构调节称为正变构 (positive allosterism), 起抑制作用的则称为负变构 (negative allosterism)。变构效应可按效应物与底物的种类分为同促变构 (homotropic allosterism) 和异促变构 (heterotropic allosterism)。异促变构中变构效应物与底物为不同物质, 是变构效应最为简单的模式。同促变构中变构效应物与底物为同种物质, 对平衡和催化作用的有效调节具有更为重要的意义<sup>[1]</sup>。

在超分子化学中, 变构体系的仿生学设计具有极为重要的意义。变构效应易于实现远距

\* 杨睿: 厦门大学博士生, 西南师范大学讲师。

\*\* 刘文侠: 厦门大学博士生。

\*\*\* 江云宝: 厦门大学教授, 博士生导师。

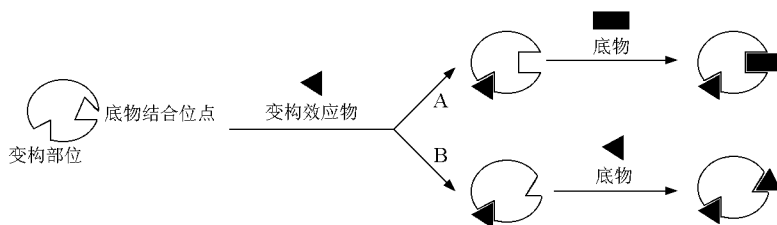


图 1 变构蛋白之变构作用示意图

A 异促变构; B 同促变构

离的信号传输,若将其运用于分子识别传感体系,通过一个刺激(即变构效应物与变构部位的结合)诱导受体分子构象变化即可实现受体分子功能的远程控制。这种功能控制主要体现在两方面,一方面是将分子内弱的化学或物理信号放大,另一方面则是实现分子的选择性识别。

Rebek等<sup>[4]</sup>首次合成了具有变构作用的2,2-联吡啶冠醚。该受体分子中联吡啶为变构部位,冠醚为底物结合位点,联吡啶与过渡金属离子结合产生的变构效应显著地影响到冠醚与碱金属离子的结合。这一研究打破了传统的静态分子识别的局限,使化学家可利用动态的变构作用通过外部刺激来控制受体分子的功能,传导化学信号,并获得化学反馈调控<sup>[5]</sup>。这对发展具有复杂功能的超分子器件意义重大,设计与合成具有动态变构作用的受体在超分子化学领域因而备受关注。本文就近年来超分子识别研究中变构受体的设计与应用进行简单介绍。

## 1 异促变构系统

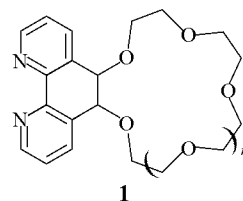
变构效应物与受体分子变构部位的结合能诱导受体分子构象变化,设计正的异促变构体系时,要求这种构象变化有利于随后发生的底物与受体分子的结合;反之,负的异促变构系统的构象变化将抑制底物与受体分子的作用。

### 1.1 金属离子作为变构效应物的异促变构受体

金属离子具有良好的配位能力,是变构体系中常用的变构效应物。异促变构体系多运用冠醚及其衍生物以及一些传统的金属配体(如联吡啶、二酮、Salen、乙二胺、二乙酰胺等)作为变构位点,金属离子与这些配位位点的结合能使受体分子产生可预计的构象变化<sup>[1]</sup>。异促变构系统的底物可以是金属离子,也可以是阴离子、氨基酸、核苷酸和其他有机分子。以下分别介绍正、负异促变构受体的简单实例。

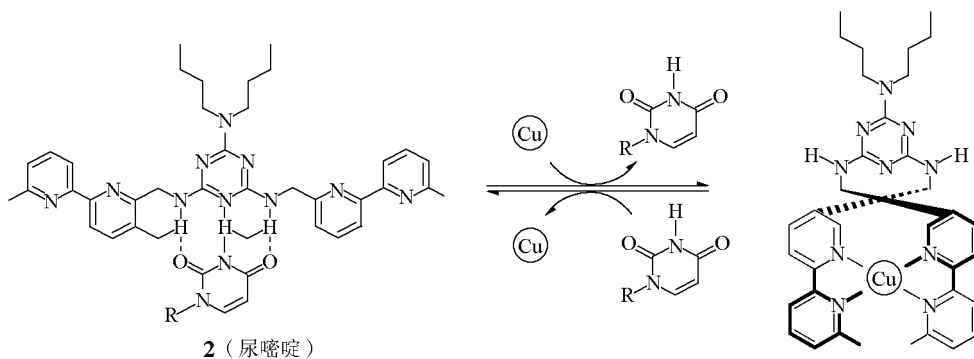
#### 1.1.1 负异促变构受体

Rebek等<sup>[4]</sup>于1979年设计合成了最早的超分子变构受体(1)。该受体分子将冠醚与联吡啶耦合,其中联吡啶为变构位点,冠醚为碱金属离子的识别位点。变构效应物 $W(CO)_4$ 与联吡啶结合后引起冠醚构象的变化,降低了冠醚对 $Na^+$ 离子的亲和力,使受体分子对 $Na^+$ 离子的结合常数为无 $W(CO)_4$ 存在时的1/5,是识别 $Na^+$ 离子的负异促变构受体。



Rebek等<sup>[6]</sup>随后的研究表明, $W(CO)_4$ 对受体分子的变构作用还可以改变 $K^+/Na^+$ 离子跨越 $CHCl_3$ 液膜的顺序,为人工调控 $K^+/Na^+$ 离子的生物膜穿透能力提供了新的思路。

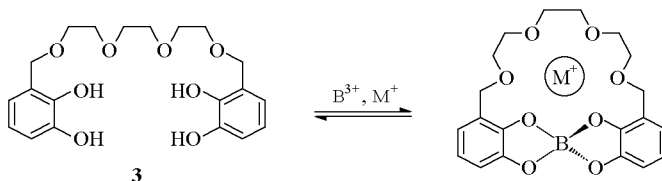
Al-Sayah等<sup>[7]</sup>合成了具有负异促变构效应的受体分子(2),该分子含有一个三胺三嗪结构,可以通过氢键与酰亚胺类底物分子如尿嘧啶和胸腺嘧啶作用。 $Cu^{2+}$ 存在时,分子中的两



个联嘧啶支链发生侧转并相互靠近以与  $\text{Cu}^{2+}$  配位,导致三嗪的两个环外 C—N 键扭转而无法共平面,从而抑制其与尿嘧啶的氢键作用。

### 1.1.2 正异促变构受体

Kobuke 等<sup>[8]</sup>将两个邻苯二酚连接在聚醚链的两端,合成了超分子异促正变构受体 (3)。



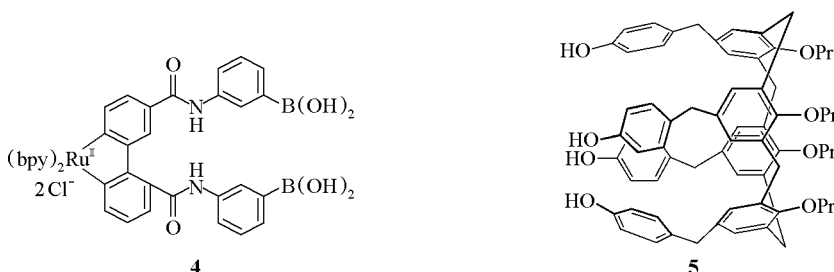
分子中聚醚链作为碱金属的识别位点,两个邻苯二酚作为变构位点。变构效应物  $\text{B}^{3+}$  存在时,  $\text{B}^{3+}$  与两个邻苯二酚上的 4 个羟基氧原子以配位键结合,原本伸展的聚醚链发生构象变化,形成类似冠醚的结构,提高了受体分子与  $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$  离子的结合能力。

### 1.2 简单阴离子作为变构效应物的异促变构受体

Smith 等<sup>[9]</sup>设计合成了以  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$  阴离子作为变构效应物的变构受体 (4),用于糖类分子的识别。受体分子中两个酰胺基作为变构位点,通过氢键作用与  $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$  阴离子结合,诱导分子两端作为糖类分子识别位点的两个苯硼酸基团相互靠近,促进了受体分子与果糖的结合。同时,  $\text{HPO}_4^{2-}$  与果糖之间直接的氢键作用对受体分子与果糖的结合亦具有协同作用。

### 1.3 有机分子作为变构效应物的异促变构受体

Pochini 等<sup>[10]</sup>设计合成了一种用于识别四甲基铵阳离子的杯芳烃异促变构受体 (5)。杯芳烃左边缘的 4 个酚羟基与对甲基苯磺酸形成氢键,造成左边缘收缩,同时诱导右边缘展开,致使其上 4 个丙氧基形成一个合适的空腔,有利于受体分子对四甲基铵阳离子的结合。

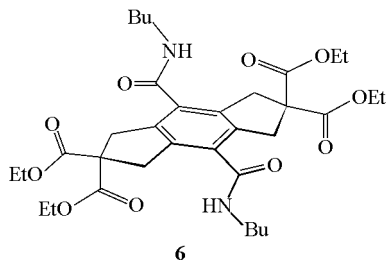


## 2 同促变构体系

由于正的同促变构效应可以将原本弱的化学或物理信号有效地转换和放大,该类变构受体的设计在分子识别中显得尤为重要。但由于发生同促变构时,同一物质(既为变构效应物又为底物)同受体的首次结合与随后发生的结合分属两种不同的类型,设计合成具有同促变构效应的受体分子显得更为困难,有关同促变构受体分子设计合成的报道还较少。

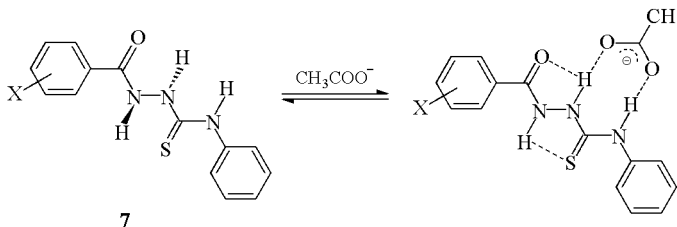
### 2.1 正同促变构受体

Kawai等<sup>[11]</sup>设计合成了间苯二酚的正同促变构受体(6)。受体分子的骨架由一个苯环和



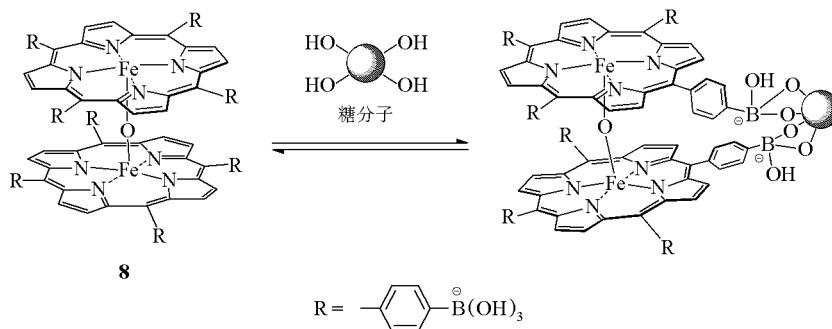
两个五元环构成,在骨架适当位点上连接酰胺基和酯基,可作为间苯二酚分子的结合位点。当受体分子与间苯二酚作用时,苯环上的酰胺基可绕骨架平面自由旋转,一侧的酰胺基以 N—H 作为氢键的给体,另一侧的酰胺基以 C=O 作为氢键的受体,同时五元环上的酯基作为氢键的受体,与间苯二酚在骨架平面的一边以三重氢键结合。第 1 个间苯二酚分子与该受体的首次结合使受体分子构象变化,促进受体与第 2 个间苯二酚分子在骨架平面另一边的结合。首次结合诱导的两个酰胺基的极化对第 2 次结合亦起到协同促进作用。

本实验室设计合成了一类具有正的同促变构效应的酰胺基硫脲类阴离子受体<sup>[12-15]</sup>,其中硫脲为阴离子结合位点。由于富电子的 N 原子与硫脲基团直接相连,与相邻 N 原子上孤对电子间产生排斥作用,致使 N—N 连接键高度扭曲,因而互相孤立。阴离子与受体分子中硫脲的以双重氢键结合后,硫原子上电荷密度显著提高,可能与酰胺基—NH 的质子形成五元环状分子内氢键,使 N 酰胺基硫脲基团平面化,并触发阴离子 /N 酰胺基硫脲受体结合物的分子内电荷转移,后者又正反馈促进硫脲与阴离子的结合。与传统的苯基硫脲类阴离子受体比较,酰胺基硫脲类阴离子受体由于存在正同促变构效应,导致该受体与阴离子结合能力大为增强,如 N 取代苯甲酰胺基-N 苯基硫脲(7)<sup>[15]</sup>与  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  的结合常数是相应的 N 取代苯基硫脲的 13~590 倍,并且受体的吸收/荧光光谱发生更为显著的变化。



### 2.2 负同促变构受体

Takeuchi等<sup>[16]</sup>首次报道了糖分子的负同促变构受体(8)。该受体分子为苯基硼酸取代的氧合 Fe( ) 血红素二聚体。每个卟啉环上有 4 个—B(OH)<sub>3</sub> 取代基可作为糖分子的结合位



点。CD光谱研究表明受体分子仅与糖分子形成 1:1 的结合物,即第 1 个糖分子与受体的结合抑制了其他糖分子与同一受体的结合。CPK分子模型表明第 1 个糖分子与受体上的两个硼酸基结合后,导致两个硼酸基团的相互靠近使两个卟啉环发生倾斜,Fe—O—Fe 键角由 180 减小为 150°;变构效应导致受体分子另一侧的两个硼酸基团相互远离,无法再与第 2 个糖分子结合。

### 3 展望

运用仿生学原理设计受体分子已受到化学家的高度重视,变构作用成为调控人工受体分子识别能力的有效途径之一。运用变构作用设计合成的受体分子可通过外部的化学反应有效地调控受体分子的功能,不仅可改变受体分子与底物的亲和力,还可能选择性结合不同形态的底物。具有变构效应的受体的动态分子识别,可模拟生命活动中的离子通道、信号转换放大、底物选择性结合等现象,生动地再现客观世界。我们相信生命体系普遍存在的变构效应将在化学科学研究中发挥更为重要的作用,并期望本文能够起抛砖引玉的作用,引起国内化学工作者对变构作用的关注。

### 参 考 文 献

- 1 Takeuchi M, Ikeda M, Sugasaki A, *et al Acc Chem Res*, 2001, 34: 865
- 2 Monod J, Changeux J P, Jacob F. *J Mol Biol*, 1963, 6: 306
- 3 Larisa K, Roland K. *Chem Rev*, 2004, 104: 3161
- 4 Rebek J Jr, Wattle R V. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 4853
- 5 Shinkai S, Ikeda M, Sugasaki A, *et al Acc Chem Res*, 2001, 34: 494
- 6 Rebek J Jr, Marshall L. *J Am Chem Soc*, 1983, 105: 6668
- 7 Al-Sayah M H, Branda N R. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 945
- 8 Kobuke Y, Sumida Y, Hayashi M, *et al Angew Chem Int Ed Engl*, 1991, 30(11): 1496
- 9 Deetz M J, Smith B D. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 6841
- 10 Arduini A, Giorgi G, Pochini A, *et al J Org Chem*, 2001, 66: 8302
- 11 Kawai H, Katoono R, Nishimura K, *et al J Am Chem Soc*, 2004, 126: 5034
- 12 Wu F Y, Li Z, Wen Z C, *et al Org Lett*, 2002, 4: 3203
- 13 Yang R, Liu W X, Jiang Y B, *et al 2nd International Symposium on Sensor Science*. May 29 ~ June 2, 2004, Nanjing, China
- 14 Jiang Y B, Wu F Y, Guo L. *4th International Symposium on Photochromism*. September 12 ~ 15, 2004, Arcachon, France
- 15 Nie L, Li Z, Han J, *et al J Org Chem*, 2004, 69: 6449
- 16 Takeuchi M, Inada T, Shinkai S. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 10658