

专题论坛

——关于化学生物学研究前沿的讨论

Na⁺ 和 Cl⁻ 对 CDI 活化的酸性及碱性氨基酸 聚合反应的高效促进效应

王孔江* 辛 亮 任 洁

(中国科学院生物物理研究所 蛋白质及多肽药物实验室 北京 100101)

摘 要 含 Na⁺ (K⁺) 及 Cl⁻ 等无机离子的水溶液是生化反应的反应体系, 因而也是地球上最重要的反应体系。目前科学界对这一体系中上述离子与离子之间、离子与水分子之间、离子与生物分子之间的弱相互作用的了解还非常有限, 很多离子特异性现象的机理至今仍不清楚。结合我们近期发现在水溶液中 Na⁺ (K⁺) 及 Cl⁻ 等简单离子对带相反电荷氨基酸成肽的高效促进效应, 本文希望强调水溶液体系中 Na⁺ (K⁺) 及 Cl⁻ 等简单离子与多肽及蛋白之间的弱静电相互作用对蛋白及多肽结构和功能的重要性。本文还讨论了水溶液中的这些弱静电相互作用在生命起源及生命现象中的意义。

关键词 水溶液 Na⁺ K⁺ Cl⁻ 促进效应 静电相互作用 弱相互作用 多肽

中图分类号: Q517; O641.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-281X(2006)10-1391-06

Polymerization of the CDI-Activated Acidic and Basic Amino Acids Efficiently Enhanced by Na⁺ and Cl⁻

Wang Kongjiang* Xin Liang Ren Jie

(Protein & Peptide Pharmaceutical Laboratory, Institute of Biophysics, Chinese
Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract The aqueous solution of Na⁺ (K⁺) and Cl⁻ is the reaction system for all biological reactions. In spite of this, many ion-specific phenomena in H₂O were largely considered mystery because of the limited understanding of the weak electrostatic interactions between the ions, ion and water, ion and biomolecules. Combined with the enhanced polymerization of the charged amino acids by opposite-charged common ions Na⁺ (K⁺) and Cl⁻ found recently by us, this paper intends to emphasize the importance of the weak electrostatic interactions of the ions with the charged peptides (proteins) in determining their structures and reactions. Its potentials in both the origins of life and in the living systems were also discussed.

Key words aqueous solutions; Na⁺; K⁺; Cl⁻; enhanced polymerization; electrostatic interactions; weak interactions; peptides

1 水是生命的溶剂

任何反应必须在一定的溶剂中进行, 溶剂的性

质对反应的进程及结果有重大影响。已知所有的生命反应都是在水溶液中进行。生命起源研究有一个公认的原则是: 生命起源的化学反应是在水溶液中

进行的。在近几年 NASA(美国航空航天局)及 ESA(欧洲航天局)进行的火星探测、月球探测等太空计划中,探测水的存在是其主要的科学目标之一。在火星及月球的极地发现水的痕迹引起了科学界的极大关注。这都是因为水是生命的溶剂,是生命存在的前提。

由于地壳中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 等无机离子在水溶液中的高溶解度,在约 40 亿年前原始海洋的形成过程中,地壳中的上述离子随着水逐渐积聚到原始海洋中,形成生命起源过程的反应体系,并在约 36 亿年前的原始海洋中最终产生了生命。现代生命体系仍然保存了原始海洋的部分特点(表 1)^[1],与生物分子配位能力较强的 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 的浓度受到了严格调控。

表 2 总结了生命体系常见离子的主要物理化学特点。上述离子在水溶液中处于水化离子状态,其水化能相差很大。上述阳离子的配体非常相似,均

表 2 五种主要的生物相关离子的物理化学特点^[6]

Table 2 Characteristics of the five major biologically relevant ions^[6]

ion	ionic radii (Å)	charge density (q^2/r)	approximate $k_{ex}(\text{H}_2\text{O}) \text{ s}^{-1}$	coordination number	biological ligand	$\Delta_{\text{hyd}} H^0$	ADHN
Na^+	0.95	1.05	10^{10}	6	O (ether, hydroxyl, carboxylate)	-416	0.22
K^+	1.33	0.75	10^{10}	6—8	O (ether, hydroxyl, carboxylate)	-334	0
Mg^{2+}	0.65	6.15	10^6	6	O (carboxylate, carbonyl, phosphate)	-1 949	5.8
Ca^{2+}	0.99	4.04	10^9	6—8	O (carboxylate, carbonyl, phosphate)	-1 602	2.1
Cl^-	1.81	—	—	4—8	NH_4^+ , guanidyl etc.	-367	0

$\Delta_{\text{hyd}} H^0$: absolute standard molar enthalpies of hydration of individual ion at 298.15 K [based on $\Delta_{\text{hd}} H^0(\text{H}^+) = -1 103 \text{ kJmol}^{-1}$]^[6]; ADHN = apparent dynamic hydration numbers

由于 Na^+ (K^+) 和 Cl^- 与几乎所有生物分子的配位均极其微弱,所以它们在生命体系的功能被公认为:维持渗透压、神经信号传递、稳定蛋白质的结构等非催化功能。有教科书甚至认为,由于碱金属离子在地壳中及海水中的高丰度,它们注定只具有非催化功能 (predestined for noncatalytic functions)^[7]。Lippard 也强调 “understanding the structure roles of alkali metal ions in biology...” 是生物无机化学的努力目标^[8],而没有提及它们可能具有的功能意义;而我们近期发现的结果与上述结论似不一致。

2 Na^+ 和 Cl^- 促进酸性及碱性氨基酸成肽反应

生命起源问题是现代科学面临的重要科学难题之一。因为催化在生命过程中的极端重要性,所以寻找生命起源过程中可能的天然催化剂一直是生命起源研究的热点^[9-13]。在这些综述性文献中所提到的金属离子催化几乎都是指过渡金属离子的催

以富氧 (oxygen-rich) 基团为主要配体。与碱金属离子配位较强的分子,如 cryptand, ionophore antibiotics (valinomycin, nonactin) 及冠醚衍生物 (如 18-crown-6) 等,都是通过多个氧原子 (如 $\text{C}=\text{O}$) 与 Na^+ 及 K^+ 等形成较为稳定的配位。 Cl^- 的配体基团主要是带正电荷的胍基、氨基或电正性基团等^[2-4]。与 Na^+ 及 K^+ 配位的内圈水分子的结合也很不稳定,以至于这些金属离子的配位水分子在水溶液中 [$k_{ex}(\text{H}_2\text{O}) \text{ s}^{-1}$] 的交换速度接近扩散控制反应速度^[5]。

表 1 在生物细胞及环境中的游离阳离子及阴离子的浓度 ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[1]

Table 1 Concentration of the free cations and anions in living cells and their environment ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[1]

systems	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-
sea water	460	10	10	52	550
valonia	80	400	1.5	50	50
red-blood cells	11	92	10^{-4}	2.5	50
blood plasma	160	10	2	2	100

化。现代生命体系中这些过渡金属离子的确在生命的催化反应中有重要意义。上世纪 90 年代 Ferris 小组^[14]发现了蒙脱土催化 RNA 合成,推动了生命起源的“RNA World”假说。但是由于 Na^+ (K^+) 及 Cl^- 等简单离子与生物配体的结合太微弱,而没有人提及 Na^+ (K^+) 及 Cl^- 可能对生命起源反应的影响。我们进行模拟生命起源的反应过程中偶然发现了 Na^+ (K^+) 及 Cl^- 等简单离子对带相反电荷的氨基酸聚合成肽反应的高效促进效应。

生物的蛋白合成过程非常复杂,其化学机理是通过形成磷酸混合酸酐这一中间产物,这一中间产物高度活泼难以用于模拟生物的成肽反应。在生命起源研究中广泛采用由羰基二咪唑 (*N*-carbonyldiimidazol, CDI) 来活化氨基酸,这一反应的成肽机理与生物成肽机理类似,中间产物为羧酸混合酸酐^[15,16]。

大量研究发现用 CDI 活化氨基酸后能有效成

肽。例如,用 100 mmol/L CDI 活化 50 mmol/L L-glutamic acid 后置于室温反应 24 h 可形成从 2 肽到 9 肽的谷氨酸短肽。采用我们发展的高效液相色谱方法,用 Zorbax Bio-Oligo 阴离子交换柱高效分离酸性氨基酸短肽^[22],用 Zorbax 300-SCX 阳离子交换柱分离碱性氨基酸短肽,结合质谱等可以对这些短肽进行表征^[20]。CDI 水解后产生的咪唑对反应没有影响。前人研究发现,对谷氨酸聚合最有效的金属离子催化剂是 Mg^{2+} ^[17]。

我们的实验表明,所有碱金属离子对带负电荷酸性氨基酸 (L-glutamic acid, L-aspartic acid, L-phospho-O-serine)^[18,19]、氯离子等阴离子对带正电荷的碱性氨基酸成肽反应均有明显的促进效应^[20] (图 1)。

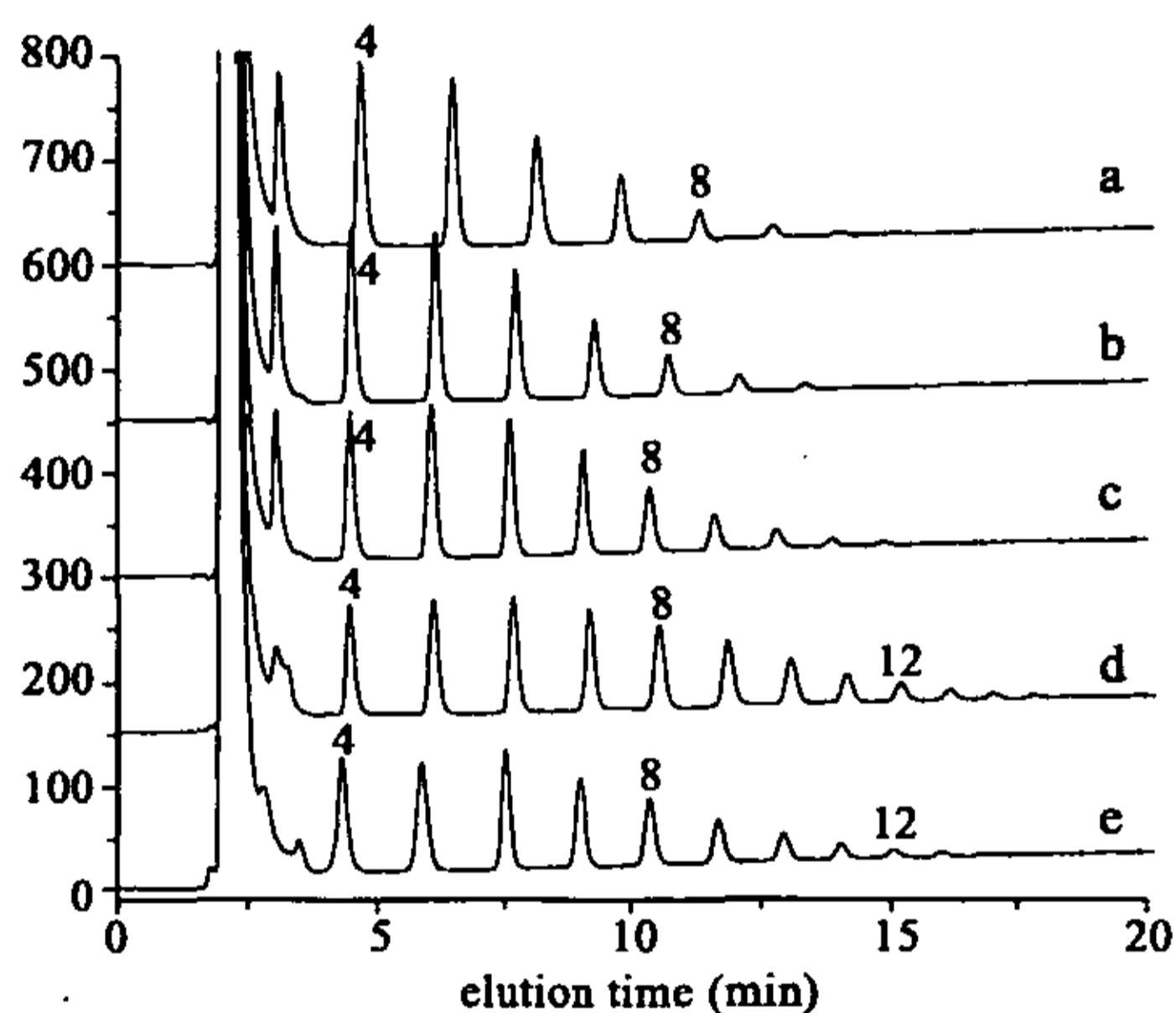


图 1 不同浓度 NaCl 存在时 CDI 活化的 L-谷氨酸 (50 mmol/L) 所形成的谷氨酸肽的 HPLC 谱图, a—e 分别是在 0 mol/L, 0.01 mol/L, 0.1 mol/L, 1 mol/L 及 3 mol/L NaCl 存在时所形成的谷氨酸肽, 图中数值指谷氨酸肽的谷氨酸残基数^[18]

Fig.1 HPLC elution curves of CDI-induced polymerization in the presence of NaCl^[18]

这一现象具有如下特点:

(1) 高效性 前人的研究发现 Mg^{2+} 是酸性氨基酸成肽反应最有效的金属离子催化剂^[17]。但是 0.1 mol/L MgCl_2 (最优浓度) 仅使长肽的合成从 10 肽增加到 11 肽, 这与前人的结果一致。但在加入 0.1 mol/L NaCl 后谷氨酸寡肽的合成的长度增加到 13, 加入 1 mol/L Na^+ 或 K^+ 后长肽的合成的长度从 10 肽增加到 16 肽。其催化效率远远超过 Mg^{2+} , 甚至超过了已知最有效的固体催化剂^[16,21]。

(2) 浓度依赖 基于我们发展的高分辨率高效液相色谱 (HPLC) 方法^[22], 我们发现 0.01 mol/L NaCl 即对反应有促进效应, 加入 0.1 mol/L NaCl 时促进效

应非常明显 (13 肽), 1 mol/L NaCl 的催化效果最好合成的肽最长 (16 肽), 长肽的产量也最高, 2 mol/L 到 4 mol/L 的 NaCl 反而较 1 mol/L NaCl 有一定抑制作用 (图 1)。

(3) 主要促进形成更多的长肽, 同时短肽的产量明显减少。

(4) Cl^- 对碱性氨基酸聚合的催化效应与 Na^+ 对酸性氨基酸聚合的催化非常相似^[20]。

(5) 对离子的选择性 所有碱金属离子对带负电荷的酸性氨基酸有效, 但是碱土金属离子相差很远, 过渡金属离子抑制反应的进行。阴离子对带正电荷的碱性氨基酸有效, 但是阴离子的选择性没有明显规律。

上述现象表明 Na^+ (K^+) 及 Cl^- 等常见离子可能具有“催化功能”, 而且它们的“催化”效率非常高。

这一发现也提出了一系列问题:

(1) 是否是由于离子强度的影响

这一现象的特点之一是在加入高达 1 mol/L 的 NaCl 时促进效果最好, 但是我们有证据表明这不是由于离子强度增加引起的。例如, 当 NaCl 的浓度为 0.01 mol/L 时即观察到对反应有影响, 0.1 mol/L NaCl 时则对反应有显著影响 (图 1c)。此外, 虽然 0.1 mol/L MgCl_2 轻微促进肽的形成 (从 10 肽增加到 11 肽), 增加溶液的离子强度 (0.25 mol/L 及 0.5 mol/L MgCl_2) 反而抑制反应的进行^[18]。同样, 通过加入 $\text{Me}_4\text{N}^+\cdot\text{Cl}^-$ 、 $\text{Et}_4\text{N}^+\cdot\text{Cl}^-$ 、 $\text{Pr}_4\text{N}^+\cdot\text{Cl}^-$ 来增加溶液的离子强度后对成肽反应有不同影响, 但与离子强度并没有直接关系。

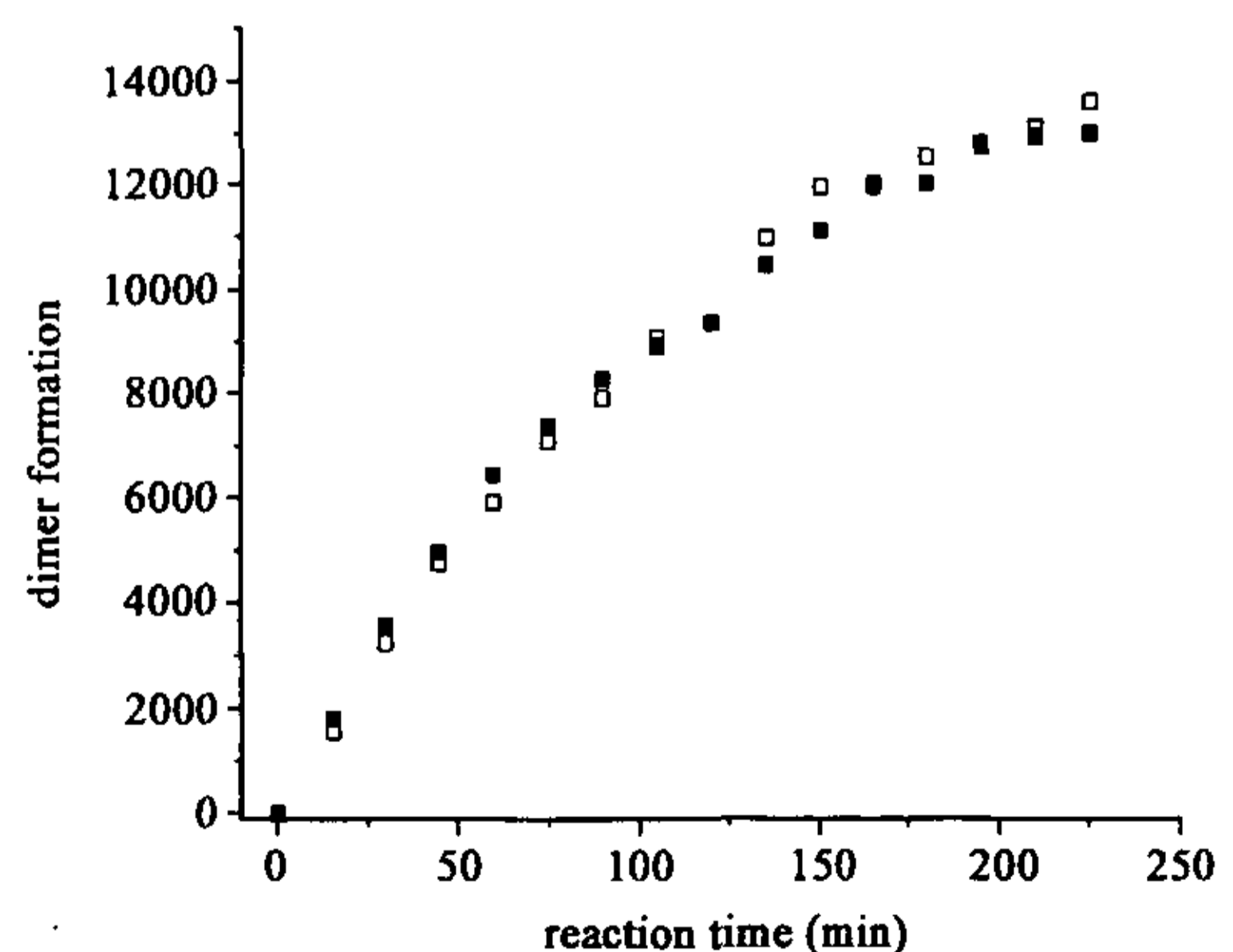


图 2 在 0 mol/L (□) 及 1 mol/L NaCl 存在的条件下 100 mmol/L L-谷氨酸加 10 mmol/L CDI 活化的 L-谷氨酸反应体系中谷氨酸二肽合成^[18]

Fig.2 Dimer formation of 100 mmol/L L-Glu with 10 mmol/L CDI-activated L-Glu in the presence of 0 mol/L NaCl (□) and 1 mol/L NaCl (■)^[18]

图 2 显示的是在 100 mmol/L 谷氨酸 + 10 mmol/L 活化的谷氨酸反应中,加入 1 mol/L NaCl 后的反应产物与没有 NaCl 相同^[18]。精氨酸的类似反应结果也相同^[20]。

(2) 与生命现象的关系

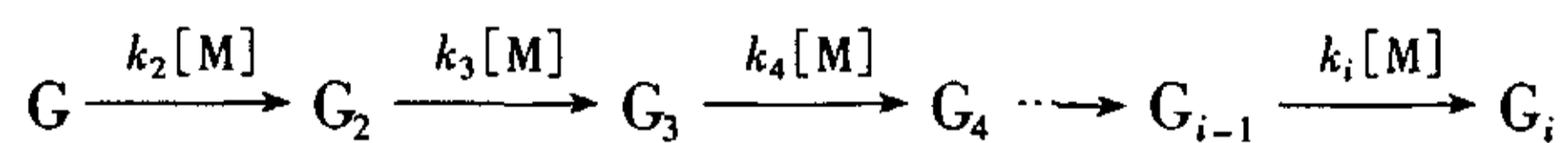
我们相信这一效应可能与生命过程相关。机理研究表明,这一现象是由于 Na⁺ (K⁺) 及 Cl⁻ 等离子与相反电荷的短肽侧链结合引起短肽的构型变化。我们注意到 0.1 mol/L NaCl 对反应有显著影响。Na⁺ 及 K⁺ 在体内的浓度均在 0.1 mol/L 左右。由于蛋白质中存在连续多个带正电荷及带负电荷的片断,蛋白质有大量的极性基团,因此 Na⁺ 及 Cl⁻ 完全可能通过形成盐桥等方式对蛋白质的结构及功能产生影响。

(3) 与生物起源的关系

生命起源于海洋,因为蛋白质的合成反应就是脱水反应,所以大多数聚合反应在水溶液中合成的肽的长度均小于 5 肽,合成超过 10 肽的就更少。虽然后来发现矿物吸附可以合成较长的 RNA 及肽^[12,21],但这一体系对活化单体的利用率极低。根据蛋白质化学原理,只有 30 个氨基酸残基以上的肽才可能形成相对稳定的结构及功能^[23]。所以如何在水溶液体系合成长肽一直是生命起源研究的难题之一。我们的上述发现表明,海洋中最常见的盐(Na⁺ 及 Cl⁻)可以分别有效促进酸性及碱性氨基酸的成肽反应形成 16 肽,而且加入活化单体 4 次后可以很容易合成超过 30 个氨基酸残基的长肽。鉴于 Na⁺ (K⁺)、Cl⁻ 是原始海洋中必不可少的成分,我们相信这一发现对于生命起源中的长肽合成有重要意义。

(4) 反应的机理

谷氨酸的聚合反应是通过活化谷氨酸对谷氨酸肽进行一步步延长方式合成长肽的,所以聚合反应可以描述为:



式中 M 表示 CDI 活化的谷氨酸; G₂, G₃, ……G_i 是长度为 2, 3, ……i 的谷氨酸肽,而 k₂, k₃, ……k_i 是每一步延长反应的二级反应速度常数。所以,了解每一步延长反应的速度常数对了解反应的机理有重要意义。

图 2 是聚合反应的第一步反应。这一体系具有聚合反应的所有成分如谷氨酸、活化的谷氨酸、中间产物(Leuchs anhydride)、2 肽及 1 mol/L NaCl,但没有比 2 肽更长的肽。1 mol/L NaCl 的存在对反应没有

影响。这表明 Na⁺ (K⁺) 的促进效应不是由于 Na⁺ 作用于谷氨酸,也不是作用于中间产物,而可能是由于 Na⁺ 作用于聚合反应所形成的短肽。

通过 Glu 单体和短肽的延长反应动力学实验,我们还观察到了长度依赖性现象:1 mol/L NaCl 对 Glu 单体延长的反应速度常数没有影响,对 2 肽影响很小,对 3 肽增加明显,到 6 肽速度常数的增加值达到最大。1 mol/L NaCl 对从谷氨酸单体到谷氨酸 8 肽的 α-氨基及 γ-羧基的 pK 值也有类似的长度依赖性变化。

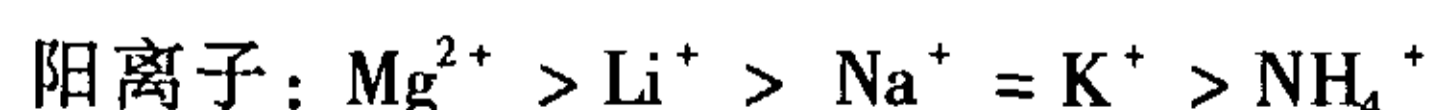
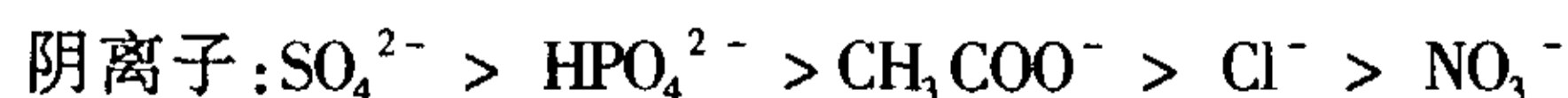
如上所述,Na⁺ 只对一定长度的谷氨酸短肽的延长反应的速度常数有增加效应,所以 Na⁺ 所起的作用已经不只是反应背景电解质的作用或离子强度,而是通过 Na⁺ 与短肽的相互作用引起的。我们认为,Na⁺ 与谷氨酸短肽的微弱结合引起了短肽构型的变化从而改变短肽的反应性。详细机理尚在研究之中。

对于这一现象究竟是不是“催化”以及“催化”的详细机理等问题还在研究之中。尽管如此,我们的发现显然强调微弱的静电相互作用(如 Na⁺ 及 Cl⁻ 等与带相反电荷的短肽之间)对短肽的结构及功能有重要影响。

3 水溶液中的静电相互作用

如果把生命体系看成一个超级分子体系,那么这个超级体系是由一系列化学反应来维持的。这些化学反应的溶剂体系就是含 Na⁺, K⁺ 及 Cl⁻ 等简单离子的水溶液体系。因为几乎所有生化反应都是在约 100 mmol/L 的 Na⁺ (K⁺) 及 Cl⁻ 等离子的水溶液中进行的 (both *in vivo* and *in vitro*), 所以了解水溶液中上述离子与水分子之间、离子与离子之间、离子与生物分子之间的相互作用对认识生命现象具有基础性意义。但是,目前科学界对这一反应体系的认识仍然相当有限,很多离子特异性反应的机理至今仍然是一个谜^[24-27]。

一个典型的例子就是 Hofmeister effect。早在 1888 年 Franz Hofmeister 就注意到,不同的无机离子沉淀卵白蛋白的能力明显不同(Hofmeister effect):



随后在蛋白变性,蛋白的解聚以及对蛋白酶活性的抑制及活化研究中也发现不同离子具有几乎相同顺序的影响。其实 Hofmeister effect 远远不仅限于对蛋白质。纳米颗粒的沉淀,沸石的形态、大小及结

构等也与 Hofmeister effect 有关,简单的气泡-气泡相互作用以及阴-阳离子对之间的相互作用,甚至是一些超分子自组装均与 Hofmeister effect 有关,许多胶体化学及表面化学的现象也与此有关^[27]。有人认为, Hofmeister effect 在物理化学及生物化学中的重要性就如同遗传学中的孟德尔定律一样^[26]。

Hofmeister effect 说明,简单无机离子与蛋白分子之间有复杂的弱相互作用,这些相互作用有一定的选择性,这种弱相互作用在一定条件下可能对水溶液反应体系中包括蛋白的结构及功能产生重要影响。对 Hofmeister effect 的机理解释包括:存在一种新的力、水化力、特殊的 π -阳离子相互作用、离子键、氢键、疏水力等等。

目前主要有两种理论来解释这些效应。第一种理论认为,这一现象是由于不同的离子具有不同的形成和破坏氢键的能力(cosmotropic vs. chaotropic)造成的,这一理论得到了较为广泛的支持。但是, Omta 等^[28] 2003 年发现,无机离子对与离子配位的外圈水分子的转动动力学没有影响,也就是说离子对水溶液的氢键网络几乎没有影响。他们提出, Hofmeister effect 的机理可能是由于离子与蛋白之间的特定相互作用,或 excluded volume 引起的^[28,29]。另外一种理论认为,扩散力(dispersion force)也就是范德华力(van der Waals forces)是决定 Hofmeister series 的主要原因^[30]。这一理论主要基于理论预测,近来也得到了一些实验证据。Gurau 等^[31] 用 VSFS (vibrational sum frequency spectroscopy) 技术研究 octadecylamine 在含盐溶液的表面单层分子的烷基链的震动谱发现,阴离子对烷基链的作用与 Hofmeister effect 一致。这一理论认为,较疏水的离子可以与大分子的疏水部分相互作用,引起大分子结构的改变。换句话说, Hofmeister effect 与上述离子和大分子之间的静电相互作用没有直接关系。但是这一理论还不能对水溶液中离子与蛋白之间的相互作用给出解释。例如,为什么球蛋白的电荷及两个球蛋白之间的相互作用会取决于溶液中的离子成分。

在此我们罗列了其它一些与水溶液中的弱静电相互作用相关的未解现象。

海水与淡水之间的差别就在于海水中有盐,人类早就注意到海水容易形成泡沫而淡水不容易形成泡沫。有研究发现盐能抑制气泡的接合^[32],但到目前为止这一现象的详细机理仍然不清楚。

因为谷氨酸多肽在低 pH 是 α -螺旋,在中性 pH 时为无规卷曲(random coil),而在一些过渡金属离

子存在时又为 α -螺旋(α -helix),所以多聚谷氨酸是研究蛋白质立体化学的重要分子。过渡金属离子与肽的强烈配位是众所周知的,但是在多聚谷氨酸的研究中发现,0.01 mol/L 及 0.1 mol/L 的 NaCl 即对 NiCl₂ 诱导的谷氨酸肽 α -螺旋有明显抑制,1 mol/L NaCl 则完全抑制 α -螺旋的形成^[33]。对这一现象至今没有给出解释。难道 Na⁺ 与多聚谷氨酸的结合比 Ni²⁺ 与肽的结合更强所以抑制了 Ni²⁺ 诱导的 α -螺旋的形成?

至于离子与离子之间的相互作用,为什么 20℃ 条件下 KClO₄ 的溶解度为 1.8,而相同条件下 NaClO₄ 的溶解度高达 181,为什么在离子色谱中存在明显的离子对选择性,以及不同离子与柱材料之间的复杂相互作用等。我们发现的促进效应显然涉及带电荷小肽与离子之间的静电相互作用,可以作为上述未解现象中新的一员。

对水溶液中的弱静电相互作用了解不多的重要原因在于水溶液中静电相互作用的如下特点:

(1) 在水溶液中的静电相互作用非常微弱

两个单价离子在真空或晶体中的相互作用能是 -100 kcal/mol,但是水溶液中它们形成离子对的结合能为零甚至为负^[34]。这就是为什么蛋白质表面暴露的离子对对蛋白质的稳定性没有什么贡献,因为形成离子对所得到的能量仅够甚至还不够补偿两个离子的去溶剂所需的能量。尽管在生物化学中已经有大量关于简单离子等与蛋白质配位及对蛋白功能研究的报道,但由于蛋白质分子本身的复杂性等因素,有证据支持蛋白分子离子增加蛋白质的稳定性,有证据反对,莫衷一是。

(2) 水化离子本身的复杂性

气相中的碱金属离子与苯通过 cation- π 相互作用(本质为静电相互作用)结合强度的顺序为 Li⁺ > Na⁺ > K⁺ > Rb⁺,这与上述离子的电荷密度的顺序一致。但在水溶液中它们与苯分子结合的顺序发生了显著变化 K⁺ > Rb⁺ >> Na⁺, Li⁺^[35]。因为这些离子的水化过程中,电荷密度越高,水化分子的水化能也越高,所以脱去水分子或脱去部分水分子的代价也就越大,而水溶液中蛋白分子中极性基团的情况就比上述简单离子复杂得多。在蛋白分子中,离子与蛋白之间的相互作用,加上蛋白的部分胶体性质,蛋白质的构型变化对自由能的影响等等因素使离子与蛋白质之间的相互作用更加复杂。

(3) 对微弱相互作用进行探测及表征手段的缺乏
近代化学可以说是基于强共价相互作用的化学

(200—400 kJ/mol)。但随着超分子化学的发展以及对生命现象认识的深入,非共价相互作用越来越引起化学界的注意。非共价相互作用较共价相互作用的结合能(binding energy)弱 1—2 个数量级(2—50 kJ/mol)。在超分子化学中占主导地位的氢键其能量为 12—25 kJ/mol (3—7 kcal),点电荷之间的库仑作用能更低(5 ± 1 kJ/mol),几乎等于室温下的热能。用已知的手段难以探测及表征这些弱静电相互作用^[36]。

尽管水溶液中的静电相互作用很弱,但是由于静电相互作用的加成性(additivity)^[37],分子间的总相互作用能是与分子之间的总结合位点成线性增加。所以稳定的相互作用需要多个结合位点。这种多位点相互作用在生命体系中十分普遍,如分子与受体的结合,抗原-抗体结合,细胞与细胞之间的识别等^[38]。同时需要强调的是配位基团邻位的重要性^[39]。 Na^+ (K^+) 等离子的配位数为 6—8。超分子化学的研究表明,它们需要 6—8 个邻位的配体基团才可能形成较为稳定的结构。这对一般的蛋白质来说比较困难。由于谷氨酸及精氨酸的短肽具有多个邻位的结合位点,可能与相反电荷的 Na^+ 及 Cl^- 配位形成较为稳定的结构,从而影响反应的进程。我们发现的现象与 Hofmeister series 没有直接关系。

水溶液中微弱的静电相互作用是自然界一种常见的也是基本的相互作用。这些微弱的相互作用无论对生命现象本身还是对生命起源都有重要意义。例如,极端微生物能在 110℃ 左右的高温、4 mol/L 的 NaCl 等极端条件下生存。研究发现,极端微生物蛋白质的氨基酸成分与普通生物并无多大差别,所以一般认为疏水相互作用及静电相互作用等弱相互作用是极端微生物适应极端环境的关键。嗜盐微生物(halophilic)蛋白表面有远远多于普通蛋白的谷氨酸残基(carboxylates)等极性基团及分子内盐桥形成^[40]。目前对于这些基团与水分子,与水溶液中离子等相互作用的机理以及它们如何使生物适应极端环境等都有待进一步研究。另外,离子通道是近年的研究热点之一。离子通道的实质也涉及离子与蛋白之间的弱静电相互作用。尽管近年有很多人因离子通道研究而获诺贝尔奖,但是离子通道的详细物理化学机理并不十分清楚。

参 考 文 献

[1] Frausto da Silva J J R, Williams R J P. *The Biological Chemistry of the Elements: the Inorganic Chemistry of Life*, 2nd ed. Oxford University Press, 2001. 231

- [2] Moyer B A, Bonneson P V. *Supramolecular Chemistry of Anions* (eds. Bianchi A, Bowman-James K, Garcia Espana E). New York: Wiley-VCH, 1997. 1—41
- [3] Beer P D, Gale P A. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 2001, 40: 486—516
- [4] Vilar R. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.*, 2003, 42: 1460—1477
- [5] Diebler H, Eigen M, Igenfutz G, Mass G, Winkler R. *Pure Appl. Chem.*, 1969, 20: 93—115
- [6] Marcus J. J. *Chem. Soc. Faraday Trans.*, 1987, 83: 339—349
- [7] Kaim W, Schwederski B. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Chemistry of Life*, 2nd ed. John Wiley & Sons, 1994. 267—285
- [8] Lippard S J. *Science*, 1993, 261: 699—700
- [9] Lohrmann R, Orgel L E. *Nature*, 1973, 244: 418—420
- [10] Beck M T. *Metal Ions in Biol. Systems* (ed. Sigel H), Vol. 7. New York: Academic Press, 1978. 1—28
- [11] Ochiai E I. *Cosmochemistry and the Origin of Life* (ed. Ponnamperna C). Dordrent: Reidel Publishing, 1981. 235—276
- [12] Ferris J P. *Orig. Life Evol. Biosph.*, 1993, 23: 307—311
- [13] Orgel L E. *Orig. Life Evol. Biosph.*, 1998, 28: 227—234
- [14] Ferris J P, Ertem G. *Science*, 1992, 257: 1387—1389
- [15] Liu R, Orgel L E. *Orig. Life. Evol. Biosph.*, 1998, 28: 47—60
- [16] Liu R, Orgel L E. *Orig. Life Evol. Biosph.*, 1998, 28: 245—257
- [17] Hill A R, Orgel L E. *Orig. Life Evol. Biosph.*, 1996, 26: 539—545
- [18] Wang K J, Yao N, Li C. *Orig. Life Evol. Biosph.*, 2005, 35: 313—322
- [19] Yan Q, Liu Y N, Wang K J. 14th International Conference on the Origins of Life. Beijing, 2005. 161—162
- [20] Xin L, Ma Y L, Liu Y N, Yan Q, Wang K J. *Biopolymers*, 2006, 81: 1—7
- [21] Ferris J P, Hill A R, Liu R, Orgel L E. *Nature*, 1996, 381: 59—60
- [22] Wang K J, Lai P, Li S. *Anal. Biochem.*, 2004, 332: 199—201
- [23] Szostak J W, Ellington A D. *The RNA World* (eds. Gesteland R F, Atkins J F). New York: Cold Spring Harbor Lab. Press, 1993. 511—533
- [24] Collins K D. *Biophys J.*, 1995, 72: 65—76
- [25] Parsegian V A. *Nature*, 1995, 378: 335—336
- [26] Vlachy V, Hribar-Lee B, Kalyuzhnyi Y V, Dill K A. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 2004, 9: 128—132
- [27] Kunz W, Nostro P L, Ninham B W. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 2004, 9: 1—18
- [28] Omta A W, Kropman M F, Woutersen S, Bakker H J. *Science*, 2003, 301: 347—349
- [29] Bachelor J D, Olteanu A, Tripathy A, Pielak G T. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126: 1958—1961
- [30] Bostrom M, Williams D R M, Ninham B W. *Phys. Rev. Lett.*, 2001, 87, art. no. 168103
- [31] Gurau M C, Lim S M, Castellana E T. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126: 10522—10523
- [32] Craig V S J, Ninham B W, Pashley R M. *Nature*, 1994, 363: 317—319
- [33] Maeda H, Hiramatsu T, Ikea S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1986, 59: 587—591
- [34] Kuntz I D, Chen K, Sharp K A, Kollman P A. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999, 96: 9997—10002
- [35] Kumpf R A, Dougherty D A. *Science*, 1993, 261: 1708—1710
- [36] Muller-Dethlefs K, Hobza P. *Chem. Rev.*, 2000, 100: 143—167
- [37] Schneider H J, Schiestel T, Zimmermann P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114: 7698—7703
- [38] Reinhoudt D N, Crego-Calama M. *Science*, 2002, 295: 2403—2407
- [39] Morisaki N, Inoue K, Kabayashi H, et al. *Tetrahedron*, 1996, 52: 9017—9024
- [40] Arkawa T, Togunaga M. *Protein & Peptide Letters*, 2004, 11: 125—132