

结构化学基础研究

徐筱杰*

韩万书**

【摘要】“结构化学基础研究”是国家自然科学基金会 1986 年重大项目, 现已取得很大进展。在生物大分子结构的研究方面已测定了系列 Bowman-Birk 型抑制剂与胰蛋白酶复合物的晶体结构, 在国际上第一个阐明了 Bowman-Birk 型抑制的立体结构特征。

结合过去提出的“氧化物和盐类在载体表面有自发分散倾向”的规律, 深入研究了单层分散相的微观结构和生成机理, 并根据这些机理制成某些有用的吸附剂推广到工业上应用。

建立了研究气相、液相瞬态自由基结构和性质的方法及自由基捕捉技术。开展了多种活泼中间体的结构性能研究。

建立了各种结构数据库及分子设计程序包。开展了多种药物的构效关系研究及分子设计。在蛋白质结构预测及分子设计方面也做出了一批成果。

—

结构化学的任务是在原子-分子水平上, 研究化学物质的微观结构(包括原子在空间分布和相互结合的方式以及电子的运动模式等)及其与宏观性质间的关系。结构化学与化学各分支学科有着极密切的联系, 是现代化学的一个重要支柱。

60 年代以来, 电子学、计算机、超高真空、激光等新技术引入到结构化学的研究领域, 使结构化学的研究范围得到了很大的扩展: 从稳态结构扩展到动态结构, 从体相结构扩展到表面结构。

目前, 一般晶体结构的测定工作只需几天即可完成。应用平面探测器可使衍射数据的采集速度提高 10—100 倍。同步辐射光源的应用更加快了衍射数据的采集速度及提高结构测定的精度, 大大缩短了晶体结构研究特别是生物大分子晶体结构研究工作的周期, 提高了研究水平。近年来已相继测定了分子量很大的复杂的生物大分子的结构(如某些病毒的晶体结构及光合作用中心蛋白质的晶体结构), 已累积了大量的晶体结构数据, 深化了人们的认识, 并已建立了包括有机及金属有机化合物、无机化合物、金属及合金、蛋白质等各种类型的晶体结构数据库。多维核磁共振技术的发展使液态分子结构特别是生物大分子构象研究及动态过程的研究获得巨大的进展。二维核磁共振技术已成功地应用于测定两万分子量以下的蛋白质的分子结构。分子力学, 分子动力学等理论计算方法、计算机模拟技术及分子图象技术的发展更深化了人们对微观结构及结构规律的认识, 更有效地总结结构同功能的关系, 预测未知分子的结

* 北京大学化学系

** 国家自然科学基金委员会化学科学部

构,特别是根据蛋白质的一级结构预测其高级结构及一些重要性能,为分子设计提供现实的可能性。

随着激光及计算机技术的发展,分子光谱学取得了划时代的进步。目前饱和光谱学分辨率($\nu/\Delta\nu$)已达 10^9 ,可得到谱带更加精细的结构。藉助于脉冲激光及时间分辨技术,目前光谱学的时间分辨能力已超过微微秒(10^{-12} 秒),由此产生了亚微微秒光谱学,并已大量应用于微观反应动力学、分子动态学及蛋白质分子内运动等多方面的研究。在有机、无机分子结构,表面及界面研究,活泼中间体等研究领域,分子光谱学也已取得重要进展。

结构化学为现代各种高技术的发展提供理论基础及分子设计信息。如高技术中的蛋白质工程,就是在分子设计的基础上对蛋白质分子的定向改造。所谓分子设计就是对蛋白质分子空间结构与功能加以预测,为蛋白质工程提供设计思想。结构化学也为各种功能体系(催化剂及各种功能材料)的研究提供理论依据及设计思想。总之,结构化学的基础研究可以深化人们对结构及功能关系的认识,总结结构规律,预测具有新性能物质的结构和理论,不仅对化学科学的发展有深远的影响,而且对高技术中的生命科学、材料科学、能源及环境科学的发展也是十分重要的。

我国在结构化学研究方面有相当的基础,并已成长了一批具有一定学术水平的研究骨干,在结构化学基础研究及跟踪国外最新进展方面都已取得很好的成绩。

鉴于结构化学学科的重要性及国内的良好研究基础,国家自然科学基金会于1986年把“结构化学基础研究”立为重大项目。项目主持单位是北京大学,负责人为知名学者、学部委员、国际晶体学会副主席、北京大学物理化学研究所所长唐有祺教授。北京大学、吉林大学、南京大学、复旦大学、中国科学院的化学所、福建物构所和化工冶金所等单位参加。

二

“结构化学基础研究”的主要研究内容:

1. 天花粉蛋白 2.0 \AA 分辨率的空间结构(中科院福建物质结构研究所潘克祯主持)

提高天花粉蛋白分辨率到 2.0 \AA 左右,并进行精确修正,希望在更高分辨率的水平上得到更丰富、更精确的空间结构信息,更好地探讨结构与功能的关系,阐明其引产机理。

2. Bowman-Birk 抑制剂复合物的空间结构研究(北京大学李根培主持)

测定 Bowman-Birk 型抑制剂的晶体结构,研究它与胰蛋白酶复合物的主体结构,揭示这类抑制剂的主体构象特点及它与酶之间相互作用的本质和机理。

3. 过渡金属有机物、簇合物的合成与晶体结构化学研究(北京大学邵美成主持,参加单位及负责人为复旦大学郑培菊)

研究铜、银等贵金属簇合物和钨氧、钒氧簇合物的成簇规律,以及铀冠醚加合物、 β 二酮类配合物的结构化学规律,并开展钒有机、钒有机金属化合物及含铜生物化学模拟物的合成与探索。

4. 结构数据的加工利用及分子设计探索(中科院化学所傅亨主持,参加单位及负责人有北京大学徐筱杰、中科院化工冶金所周家驹)

建立晶体结构数据库,量子化学、分子力学计算程序库及晶体结构精密测定法。通过理论

化学计算及计算机图象显示等技术,探讨化学物质结构同性能间的关系,积累经化学修饰后的分子性质变化,面向全国提供分子设计的信息。

5. 单层分散相的微观结构、生成机理及其应用研究(北京大学谢有畅主持)

研究氧化物和盐类在载体表面单层分散的各种光谱和物理化学性质,逐步搞清单层分散相的微观结构和分散机理。

6. 多孔及非晶态材料表面结构测定方法新探(北京大学桂琳琳主持)

建立用 x 光光电子谱、离子散射谱、静态二次离子质谱、表面电子能量损失精细结构等新技术对某些催化剂及超导材料进行表面成分、表面分散度、表面物种、表面仿态等的测定方法。

7. 夹心化合物的谱学研究(吉林大学梁映秋主持)

用波谱等实验方法,结合量化计算研究有机金属化合物的构型和构象,研究这类化合物稳定构型与构象和化学键本质的联系。

8. 活泼中间体的结构与性能研究(中科院化学所徐广智主持)

发展研究活泼中间体的光解-自旋捕捉技术-质谱及光解-自旋捕捉技术-荧光光谱(拉曼光谱)连用方法,研究有机信息材料、抗癌药物光化过程及化学诱导动态核极化等的中间体,总结其结构与反应性能间的规律。

9. 簇合物的结构和谱学研究(南京大学游效曾主持)

合成 Co, Fe, Cu, Ni, Mo, Ti 及稀土等金属簇合物,结合其催化及生物功能等性质,研究其结构特征、波谱、光谱、质谱、能谱和成键方式等。

三

本项目的组织和研究课题的设置比较集中地反映了当前结构化学发展的特点和我国的实际情况。经过几年的努力,“结构化学基础研究”项目已取得一些具有重要科学意义及应用价值的成果。

关于生物大分子结构研究,北京大学研究小组在 Bowman-Birk 型抑制剂与胰蛋白酶复合物的空间结构研究中取得了突破性的进展。Bowman-Birk 型抑制剂的结构,国际上尚未测定,该课题组用悬滴式蒸汽扩散法获得了系列蛋白质复合物的单晶,在国内首次利用分子置换法成功地解决了未知蛋白质的相角问题,相继测定了 1.8 Å 分辨率的绿豆抑制剂 Lys 活力片段与牛胰蛋白酶复合物的晶体结构及 2.6 Å 绿豆抑制剂与猪胰蛋白酶复合物的晶体结构。收集了中、高分辨率的苦瓜抑制与猪胰蛋白酶复合物的衍射数据并解决了相角问题。在国际上第一个阐明 Bowman-Birk 型抑制剂主体结构特征,展示了该类抑制剂抑制胰蛋白酶活性部位的立体图象,从而找到了从分子水平上揭示和解释抑制胰蛋白酶特异性和专一性的依据,也为它们的蛋白质工程研究提供结构依据。

福建物构所课题组收集了 1.9 Å 天花粉蛋白的衍射数据,在结构解析上已取得重要进展,并已初步建立了结构模型。天花粉蛋白有抗爱滋病毒的作用,已成为国际热门研究课题。这些研究成果为进一步探讨结构与功能关系,阐明抗爱滋病毒的作用机理及天花粉蛋白的蛋白质工程研究提供了结构基础。

从分子工程学的角度来看,设计催化剂就要求对活性组分和载体进行设计,正如设计工厂的机器和厂房一样。对于载体设计,北京大学课题组设计的 TiO_2 改性 $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 载体在制作汽油裂解加氢脱硫催化剂或重油裂解加氢脱硫催化剂时都有明显的效果。在设计活性组分在载体上的分布时,首次发现盐类和氧化物可在高比面载体上有自发单层分散的倾向,而且单层分散量有一个最大值,称之为分散阀位。该研究组制备了几十个催化体系,并用多种现代技术,诸如 XRD, XPS, LRS, ISS, SIMS 等予以证实。最近应用扫描隧道电子显微镜直接观察到 HgCl_2 在单晶石墨上的单层分布。该课题组还深入研究了单层分散的机理,发现盐类或氧化物在有水汽或无水汽情况下都可以自发单层分散在载体表面上。这说明盐类或氧化物确实可以在载体表面有自发单层分散,而不是像某些国外科学家所认为的,一定要在水汽媒介条件下才能有自发分散。根据分子工程学设计思想,应用单层分散的原理,设计了高效吸附剂,这种吸附剂是一种过渡金属离子高度分散的体系,即单层分散体系,目前正在投入实际生产,已引起国内外有关部门的关注。

活泼中间体(瞬态自由基,激发态,吸附态等)在材料、能源、生命及环境等科学中都起极重要和关键作用,是极为活跃的边缘和前沿科学问题。已有的分析研究产物的方法,不能提供活泼中间体存在的直接证据。如能确定某过程活泼中间体的结构及性能,即可使控制反应按预定方向、速度和方式进行。中国科学院化学所课题组系统地发展了研究活泼中间体的实验方法,建立了研究气相、液相或多相体系中瞬态自由基的结构、性能与自由基捕捉技术——色谱和电子自旋共振相结合及光解与自由基捕捉技术和色谱相结合等系统,为探讨各种反应体系中同时有多种瞬态自由基过程提供了快速、方便及有效的手段,开拓了制备和分离纯自由基并用各种谱学方法考察其结构和性能的新途径,达到了国际水平。建成了研究寿命微微秒数量级激光态的激光诱导荧光光谱仪,和研究温度变化为 10^{-6} — 10^{-7} °C 热效应的脉冲激光光声微量热谱仪,解决了测定寿命在 1ns — 1ms 范围内激发态无辐射跃迁量子产率、分子内及分子间能量传递效率及瞬态自由基键能等有关前沿问题,达到了国际水平。该课题组合成了 30 几种自由基捕捉剂,并研究了它们的结构、性能。合成并研究了 Hg, As, Sb, Bi, Ti, Zr, Hf 等 10 多种元素 120 个以上的有机金属化合物的光解活泼自由基及其它各种类型活泼自由基的结构与反应性能,取得了高水平的成果。

过渡金属有机物和簇合物是与许多重要的化学及生物体系有关的,并具有催化剂、药物和有机合成试剂等应用前景。北京大学课题组采用不同基因的羧酸及大空间位阻基团的硫醇、硫酚的配体,合成了一系列的铜银簇合物,并研究了它们的晶体结构,得到了多种几何构型及不同配位方式的簇合物,其中含曲折链的四核铜簇合物、扭曲的十六元大环八核铜、无硫桥的含 Ag—Ag 金属键的银多聚物以及一维带状的银多聚物的结构,均属罕见。发现了一个新的 CS_2 在 M—S 键中插入反应及新的结构类型,并对影响插入反应的因素作了进一步的研究。

由于结构数据的大量积累,结构数据库在化学、生物、材料等学科的基础研究及高技术领域中起着愈来愈大的作用。大量的结构数据经过理论计算(分子力学,分子动力学及量子化学)、计算机模拟技术和分子图象技术的加工处理后,可得到非常重要的结构规律、结构与功能关系、分子间相互作用及分子设计信息。北京大学,化冶所及化学所在联合引进的基础上,配备必要的接口,发展部分软件及分成专业子库,建成有机及金属有机晶体结构数据库,无机化合物结构数据库、NBS 综合结构数据库,核酸序列数据库,蛋白质结构序列库,蛋白质晶体结

构数据库,并提供了服务。调试了数十种量化计算、分子力学、分子动力学计算程序,在此基础上建成了分子设计程序包,开展桂皮酰胺类抗癫痫药物,中枢神经药,血管紧张素转化酶抑制剂, β -内酰胺酶抑制剂等各种药物的构效关系及分子设计研究,取得了很好的结果。北京大学课题组在蛋白质结构预测、性能预测及分子设计方面也取得一批成果。编制了根据类似物结构预测蛋白质结构和利用神经网络方法预测蛋白质二级结构程序,达到国际同类程序的水平。独立发展了残基及片段接触倾向性因子的概念,并根据倾向因子统计结果判断 β -类蛋白的超二级结构,初步实现了 β 类蛋白质的从头预测。初步建成了蛋白质结构预测的程序系统及分子设计计算机系统。

吉林大学及南京大学课题组利用谱学方法结合量子化学计算在研究夹心化合物及多核金属配合物的结构与性能方面都已取得进展。

BASIC RESEARCH FOR STRUCTURE CHEMISTRY

Xu Xiaojie and Han Wanshu

(Peking University and NSFC)

Abstract

The project of basic research for structure chemistry started in 1986. Peking University is in charge of this project. Professor Tang Youchi is the director. Fudan University, Jiling University, Nanjing University, Institute of Chemistry, Institute of Chemical Metallurgy, Fujian Institute of Matter Structure join this project.

The progresses have been made in the structure determinations of biological macromolecule. A series of crystal structures of the complexes for Bowman-Birk inhibitor and trypsin have been determined. It is the first time in the world to describe the structure feature of Bowman-Birk inhibitor and three dimensional graphics for inhibiting the active site of trypsin.

Recently, surface science is one of the most active fields. According to the rules that "oxides and their salts tend to disperse on the surface of supports" proposed by Peking University group, it is necessary to develop new experimental methods to study the microscopic structure of the monolayer dispersive phase and the mechanism of its formation. On the basis of these mechanisms some useful absorbents are to be prepared and applied in chemistry.

The reactive intermediate occupies an important place in information science, energy resource science, life science, environmental science and materials science. It is a multidisciplinary and frontier subject. The research methods for the structures and properties of free radical intermediates in gas and liquid and trapping technique of free radical intermediates have been established.

Many kinds of structure database and program package molecular design have been established. Some progresses on several drug molecular designs have been made. The program system for structure predictions and molecular design of protein have been formed.