

糖-蛋白质之间 CH- π 作用研究进展*

李闪闪¹⁾ 熊雨婷¹⁾ 卿光焱^{1)**} 孙涛垒^{1, 2)**}

(¹⁾ 武汉理工大学材料复合新技术国家重点实验室, 武汉 430070; (²⁾ 武汉理工大学化学化工与生命科学学院, 武汉 430070)

摘要 糖-蛋白质相互作用是多种生命活动的核心, 其本质是协同作用的多重非共价键弱相互作用. 其中, 糖 CH 基团与蛋白质中芳环基团之间发生的 CH- π 作用在糖-蛋白质识别与结合中扮演了重要的角色. 随着现代测试分析技术的进步, 人们对 CH- π 作用的起源、结构特点及其能量贡献等方面的认识和理解均得到了飞速的发展. 因此, 进一步从仿生学角度探索 CH- π 作用在药物设计与研发、智能材料和智能器件、组织工程材料等方面的应用是一系列新兴研究方向, 并将促进糖和蛋白质相互作用研究的发展. 在本文中, 首先对糖-蛋白质之间 CH- π 作用的各种特点做了系统性的梳理, 然后从抑制淀粉样蛋白聚集、水相糖受体设计以及驱动材料宏观性质变化三个方面, 讨论了现阶段人们对 CH- π 作用的宏观效应及潜在应用的探索, 最后对研究方向做了展望.

关键词 糖-蛋白质相互作用, CH- π 作用, 淀粉样蛋白聚集, 糖识别受体, 宏观性质

学科分类号 O629, Q5

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0330

生物分子间的识别作用构成了众多生命活动的核心, 其中糖分子和蛋白质之间的特异性相互作用作为生物识别的基础, 广泛地参与到各种生命活动中, 如细胞间通信、受精、炎症反应、免疫应答等. 糖和蛋白质之间的相互作用, 通常发生在细胞表面寡糖链和其他细胞、病毒、细菌等表面上的或细胞外基质中的蛋白质之间(图 1a). 其中, 凝集素作为一种著名的可特异性识别糖分子的非免疫原性蛋白质, 已经被广泛地用来研究糖和蛋白质之间的相互作用^[1]. 然而, 人们在研究中发现凝集素表面单糖结合区域(binding pocket)对单个糖分子结合力较弱, 与通常所认为的凝集素对糖分子拥有强亲和性相悖. 随着研究的不断深入, 人们逐渐发现, 生物体通常采用多价相互作用(multivalent interaction)来解决单一识别结合力较弱的问题, 即蛋白质表面的多个位点同时与寡糖、多糖或多糖复合物中多个单糖分子结合, 这极大地增强了糖和蛋白质之间的亲和性^[2]. 因此这种多价相互作用对于仿生设计开发基于糖-蛋白质相互作用的生物传感器提供了一种有效的策略^[3].

早在 1894 年, Emil Fisher 就提出了“lock and key”理论并用来解释糖和蛋白质之间的互补性相

互作用^[4-5], 然而直到 20 世纪末, 人们才认识到糖和蛋白质之间识别作用的重要性, 并开始逐渐探索这一识别过程. 对糖蛋白质复合物结构的不断调查研究, 使得人们更系统性地认识与掌握了糖和蛋白质之间识别过程的各种特性. 多种测试分析技术, 如 X 射线衍射、核磁共振光谱、量子化学计算与分子模拟、质谱、表面等离子体共振、量热技术等, 已经被用来从不同的角度分析研究这一识别过程. 研究表明糖和蛋白质之间的识别涉及到多种非共价键弱相互作用^[6]. 从结构上来看(图 1b), 糖分子上的极性基团, 如羟基, 与蛋白质分子中的氨基酸上极性残基发生一些极性相互作用, 其中氢键是一种常见的极性作用, 并且是糖和蛋白质之间作用亲和性的重要贡献者. 含有带电荷残基的糖类, 如唾液酸, 与带相反电荷的蛋白残基之间通常

* 国家自然科学基金(21104061, 21275114, 51473131, 91127027, 51173142)和中央高校基本科研业务费专项资金(2013-YB-026)资助项目.

** 通讯联系人. Tel: 027-87651839

卿光焱. E-mail: qing@whut.edu.cn

孙涛垒. E-mail: suntl@whut.edu.cn

收稿日期: 2015-10-20, 接受日期: 2015-12-31

发生静电作用. 除此之外, 糖分子上的非极性基团与蛋白质分子中的非极性基团之间存在着非极性相互作用, 例如, 糖分子上的 CH 基团与蛋白质分子

中芳环类残基之间的 CH- π 作用是一种典型的非极性相互作用(图 1c), 在糖与蛋白质之间的相互作用中同样扮演着重要的角色^[7].

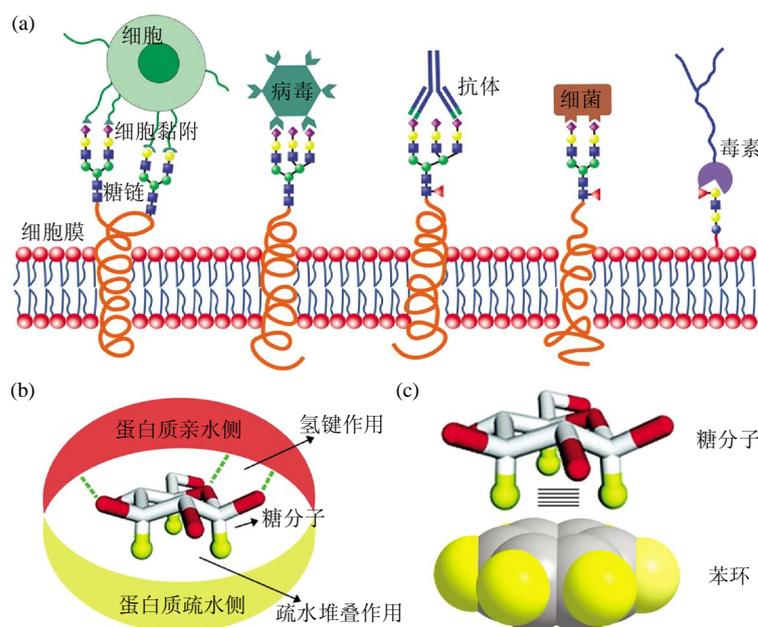


Fig. 1 Multivalent protein-carbohydrate interactions

图 1 糖-蛋白质多价相互作用

(a) 细胞表面寡糖或聚糖与其他细胞、病毒、抗体和毒素表面的蛋白质之间多价相互作用. (b) 单糖分子和蛋白质之间相互作用示意图. (c) 糖分子上轴向 CH 基团与芳环基团之间 CH- π 作用示意图.

目前, 关于糖和蛋白质作用的研究, 主要集中在探索开发基于糖和蛋白质作用的传感器^[8-9]以及设计制备针对糖和蛋白质相互作用的药物^[10-12]等方面. 然而, 从分子层面上更充分地认识和理解糖和蛋白质相互作用的各种基本性质, 将极大地促进糖和蛋白质相互作用的研究进展, 并且为后续的应用探索, 例如基于弱相互作用的智能材料的开发及其新功能研究提供坚实的理论基础^[13-14]. 在本文中, 我们简要地论述糖和蛋白质之间的一种重要的弱相互作用——CH- π 作用的起源及特性、结构特点和作用亲和能, 然后针对 CH- π 作用对淀粉样蛋白聚集的抑制效应、水相中糖识别受体开发以及驱动材料宏观性质转变三个方面, 分别探讨了现阶段人们对 CH- π 作用的宏观效应及潜在应用探索, 最后对未来的研究方向做了展望.

1 CH- π 作用起源及特性

糖和蛋白质在水相中的结合是生物分子识别中

一个较难理解的过程, 因为在人们的常规认识中, 糖分子拥有的较多羟基, 使得其与溶剂水分子在结构上相差无几, 所以糖分子在取代结合位点周围水分子以实现与蛋白质的结合的过程中, 并不存在明显的能量优势^[5]. 然而事实上, 对于糖和蛋白质在水相中优秀的结合能力, 除了极性相互作用(如氢键)的贡献之外, 非极性相互作用也起着不可或缺的重要作用. 多数单糖分子结构拥有一个由数个 CH 基团构成的非极性平面, 这一非极性平面与相对应的蛋白质分子中的非极性基团, 如芳环氨基酸残基中的苯环或咪唑基团平面产生堆叠相互作用. 因此, 这种缺电子的 CH 质子与富电子的芳环 π 电子云体系之间发生的非极性相互作用, 被称之为 CH- π 作用.

通常, CH- π 作用经常被认为是一种较弱的氢键, 在控制晶体堆叠、维持生物分子结构、参与分子识别过程等方面起着和氢键类似的作用^[6]. 尽管如此, 人们在很长的一段时间内对 CH- π 作用的本

质及其物理起源并不清楚. 针对甲烷/苯环、卤代烷/苯环等简单体系, 研究者们进行了许多实验和理论方面的工作, 为 CH- π 作用的存在及其性质提供了大量的证据和信息^[17]. 其中, 日本研究者 Nishio 和 Tsuzuki 等^[18-21]在这方面做出了巨大的贡献. 随着科技的进步, 新兴的量子化学计算以及气相光谱测试技术也被广泛地用来研究分子间弱相互作用, 并且成为了研究 CH- π 作用的有力工具^[22]. 众多研究结果表明, CH- π 作用本质上明显不同于传统的氢键, 具体表现为 CH- π 作用主要来自非极性基团之间的色散力作用的贡献, 来自静电力的贡献较小, 然而传统的氢键则主要来自静电力作用的贡献^[23-24].

协同性是 CH- π 作用的一个重要特性, 即单糖分子上多个 CH 基团同时与芳环基团 π 电子云体系产生堆叠相互作用^[25-26]. Wong 等^[27]利用量子化学计算方法系统性地研究了单糖类似物环烷烃和苯形成的复合物的作用特性, 结果表明涉及到多个 CH 基团的 CH- π 堆叠作用在稳定复合物结构上起到了重要的作用. 另一方面, 多糖复合物上多个糖分子又利用多价性与蛋白质上的多个芳环基团形成多种相互作用, 这进一步导致了多糖分子与蛋白质之间产生强识别亲和性^[28-29].

因此, 糖分子的 CH 基团与蛋白质的芳环类氨基酸残基之间的 CH- π 相互作用, 依托协同性和多价性, 极大地促进了糖和多肽或蛋白质在极性溶剂中的识别能力. 另外, 在多数情况下, 蛋白质所结合的糖分子上的羟基并不是自由的, 而是参与到众多的分子间氢键作用中, 这一点表明大自然利用 CH- π 作用、氢键作用以及其他各种作用在极性溶剂中协同实现糖分子的去溶剂化, 共同参与完成了糖和蛋白质之间的结合.

2 CH- π 作用的结构特征

自然界中, 单糖分子通常以呋喃环或吡喃环状结构形式存在, 其立体化学特点显示多个位于单糖环型结构同一侧的轴向 CH 基团近似形成一个非极性平面. 这样一种非极性平面相对蛋白质中的苯丙氨酸(Phe)、酪氨酸(Tyr)、色氨酸(Trp)等氨基酸残基中芳环基团构成的平面, 产生一个互补性的 CH- π 堆叠作用^[30].

1984 年, Quijcho 和 Vyas^[31]在对一系列糖和蛋白质复合物的研究中发现, 一些氨基酸残基中芳环基团采用“三明治夹心”结构包裹结合糖分子. 其

中一个典型的例子就是大肠杆菌(*E. coli*)表面特定蛋白质上的色氨酸残基(Trp-183)与葡萄糖(β -D-Glc)之间的结合^[32]. 从复合物结构中葡萄糖的角度去观察这一复合物时, 可以非常明显地观察到葡萄糖上一侧 CH 基团朝向芳环基团的最优几何排布结构, 其中, 1, 3, 5 号 CH 基团与 Trp-183 的芳环基团作用(图 2a). 在另一个研究凝集素对半乳糖的识别工作中, 研究者们发现半乳糖(β -D-Gal)的 1, 3, 4, 5 号 CH 基团参与到凝集素链上酪氨酸残基(Tyr-125)的芳环基团作用中(图 2b)^[33], 其主要原因是半乳糖分子中 1, 3, 4, 5 号 CH 基团朝向同侧并且同时与芳环基团发生作用. 研究者们对复合物结构的进一步研究发现, 糖分子上的氧原子通常离芳环基团较远, 这主要是因为芳环基团的 π 电子云与糖分子上的负电性氧原子之间存在静电斥力. 在这种情况下, 糖环上剩余的碳原子倾向于靠近芳环基团, 更有利地促进了 CH- π 作用的发生^[34].

Jiménez-Barbero 等采用核磁氢谱的方法研究了糖和芳环之间 CH- π 作用的结构特点^[35-36]. 对于半乳糖苷(methyl- β -D-Gal)和苯的模型体系^[37], 他们发现在苯的存在下, 糖 CH 质子核磁化学位移发生了明显的偏移, 其中糖分子环状结构 α 面内 1, 3, 4, 5 号 CH 质子向高场偏移, 而 β 面的 2 号 CH 质子却未明显偏移. 这一结果与计算所得苯分子芳环结构平面与半乳糖苷分子上 1, 3, 4, 5 号 CH 基团构成的非极性平面接触并发生作用相吻合, 再次证明了糖分子上同朝向的 CH 基团组成的非极性平面与芳环基团平面发生了 CH- π 作用. 在随后的工作中^[38], 他们又调查了半乳糖苷与天然存在的芳环氨基酸之间的相互作用, 同样也发现了糖分子一侧平面 CH 基团与芳环平面之间发生了 CH- π 作用. 另外, 为了验证溶剂水分子在 CH- π 作用中的角色, 他们对半乳糖苷样品和半乳糖苷/苯酚混合样品分别进行了分子间同核 NOEs 实验. 结果显示, 糖溶解在水中时是以一种“均相”的方式, 然而当糖溶解在水和苯酚混合物中时, 糖分子 CH 质子相比在纯水中时展现出不同的状态, 即 H2, H6 相对 H3, H4, H5 更容易地暴露在水中. 这表明在苯酚存在的情况下, 半乳糖苷分子的 3, 4, 5 号 CH 基团组成的平面与苯酚发生的 CH- π 作用, 部分屏蔽了 3, 4, 5 号质子 CH 与水分子的接触. 因此, 以上这些结果表明 CH- π 作用通常发生在芳环基团平面和糖上多个 CH 基团组成非极性平面之间.

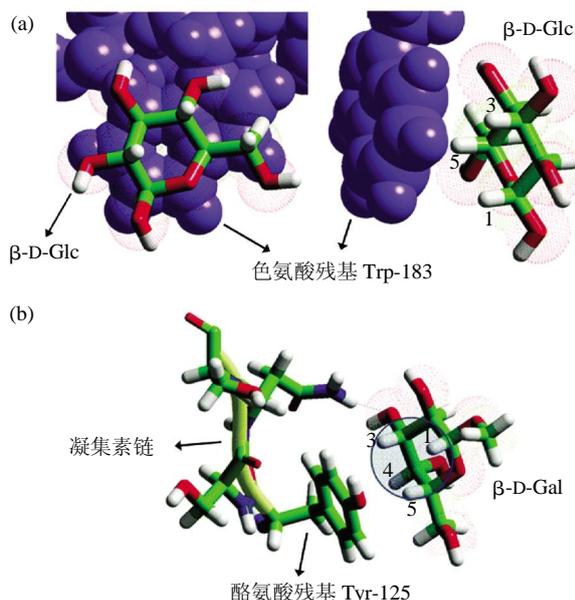


Fig. 2 CH- π interactions between proteins and monosaccharides

图 2 自然界中单糖与蛋白质之间的 CH- π 作用的部分计算模拟图

(a)葡萄糖(β -D-Glc)与大肠杆菌(*E. coli*)表面特定蛋白质上色氨酸残基 Trp-183 之间的 CH- π 相互作用(PDB ID: 2GBP)^[30]. (b)半乳糖(β -D-Gal)与花生凝集素中特定蛋白质上酪氨酸残基 Tyr-125 之间的 CH- π 作用(PDB ID: 1QF3)^[19, 31].

3 CH- π 作用能量评估

尽管 CH- π 作用在糖和蛋白质识别过程中扮演了重要的角色, 并且也有研究工作报道在水溶液中 CH- π 作用的贡献大于氢键^[39], 然而人们对其具体作用亲和能大小依然不是十分清楚. 因此, 研究者们针对性地设计了一系列模型体系对糖分子与芳环基团间的 CH- π 作用进行了能量评估^[40-41].

Morales 等^[42]设计合成了一种 DNA 模型体系, 即在可形成互补双链结构的单链 DNA 分子一端依次接枝一个苯基核苷分子和一个单糖分子, 形成一种“悬挂”型结构(图 3), 其中单糖分子通过一个柔性乙二醇单元连接到磷酸基团上. 然后, 他们测试了所合成的 DNA 模型体系的熔解温度 t_m (melting temperature, 即双链 DNA 分子受热变性形成单链时的温度. 当温度达到 DNA 分子完全变性之后慢慢降低时, 解开的两条互补链又重新形成双链, 如图 3), 再根据 t_m 与时间的拟合曲线计算出了各种热力学参数. 通过对比同时含有单糖和苯基核苷的

DNA 与仅含有苯基核苷的 DNA 对照组, 结果显示同时含有单糖和苯基核苷的 DNA 二聚体其稳定性明显高于仅含有苯基核苷的 DNA 对照组. 核磁共振实验证明了 DNA 悬挂体系中的单糖分子一侧 CH 基团与芳环 π 电子云体系之间存在 CH- π 作用, 这表明 CH- π 作用的存在增强了整个体系的稳定性. 当糖分子是葡萄糖时, 葡萄糖芳环之间的 CH- π 作用对模型体系的稳定性贡献了 $-1.05 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的能量, 当单糖分子是岩藻糖时, CH- π 作用贡献了 $-1.68 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. 其中能量的差异主要是由糖分子上羟基个数、立体化学构型以及吡喃环上甲基存在与否等因素造成的. 另外, 他们还针对“悬挂”二糖分子的 DNA 模型体系进行研究, 结果获得了更高的能量贡献, 如麦芽糖-芳环 CH- π 作用对体系的稳定性贡献了 $-3.36 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的能量^[43].

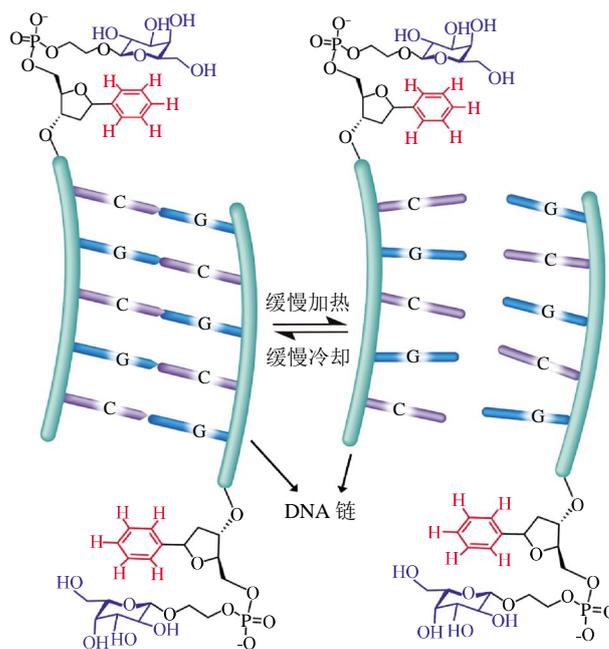


Fig. 3 Dangling-ended DNA model system designed to measure the carbohydrate-aromatic CH- π interaction^[44]

图 3 定量测量糖分子和芳环基团间 CH- π 作用的 DNA 模型体系^[44]

Waters 等^[44-45]利用可发生 β 折叠的多肽模型对糖和芳环基团间 CH- π 作用进行了研究. 他们合成了一组由 12 个氨基酸组成的包含糖分子的多肽(图 4), 其中 2[#] 位是含芳环基团的氨基酸, 如色氨酸、苯丙氨酸或以萘环为侧链的人工合成氨基酸等, 9[#] 位为羟基带保护基或不带保护基的不同种单

糖. 核磁共振结果证实这一多肽在发生 β 折叠的过程中 2[#] 位的芳环基团与 9[#] 位的糖分子发生了 CH- π 作用. 然后, 他们针对芳环基团为吲哚基团 (2[#] 氨基酸为色氨酸 Trp), 糖为全乙酰化葡萄糖 (Ac₄Glc) 或未乙酰化葡萄糖 (Glc) 的两种多肽进行热力学测试, 结果得到 Ac₄Glc-Trp 间 CH- π 作用对肽的稳定性贡献了 $-3.36 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的能量, 而 Glc-Trp 间 CH- π 作用则仅有 $-1.55 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 其中差异性主要是因为羟基的去溶剂化成本削弱了 CH- π 作用的能量贡献. 另外, 他们同时也利用核磁数据计算了多肽的折叠率, 结果发现拥有较大表面区域的芳环基团 (如萘) 和糖之间的 CH- π 作用明显地促进多肽的折叠 ($>80\%$)^[46]. 这说明了大的芳环结构平面能覆盖更多的 CH 基团形成 CH- π 作用.

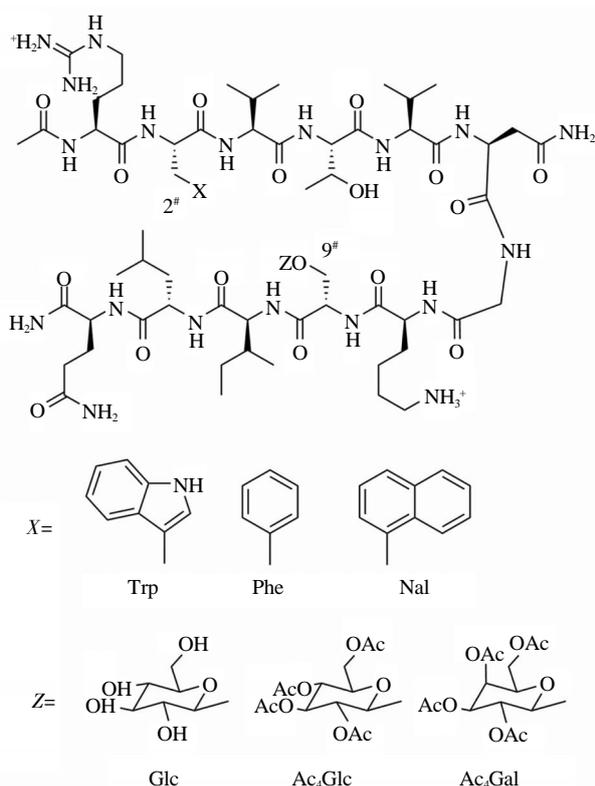


Fig. 4 β -Hairpin peptide model system designed to measure carbohydrate-aromatic CH- π interaction^[46]

图 4 定量测糖分子和芳环基团间 CH- π 作用的 β 折叠肽模型体系以及部分芳环基团和糖分子^[46]

Gao 等^[47]合成了一种含有苯丙氨酸残基和己糖类似物环己基丙氨酸单元的多肽, 这种多肽所形成的二聚四螺旋结构可作为一类蛋白质来研究 CH- π 作用. 热力学测试结果显示, 苯丙氨酸残

基与己基丙氨酸之间的 CH- π 作用对整个体系的稳定性贡献了 $-8.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的能量, 这一数据明显大于上述其他类型体系. 主要的原因是上述几种类型体系较小, 所发生的 CH- π 作用易暴露在水溶液中, 而水分子的竞争作用削弱了 CH- π 作用的贡献. 因此, 总的来说 CH- π 作用对多肽或蛋白质形成优势构象并维持结构稳定性具有重要的作用^[48]. 另外, 这些实例也表明了糖和蛋白质之间 CH- π 作用易受到溶剂等环境因素的影响.

4 CH- π 作用的宏观效应和应用探索

人们在惊叹于自然界生命系统的鬼斧神工之余, 不禁思索如何在合成材料或者应用中实现如此巧夺天工的设计和创造. 在这方面, 仿生作为设计和创造的源泉为人们提供了开发新材料、实现新功能的方法和途径. 人们在系统地掌握了糖和蛋白质之间 CH- π 作用的各种特点之后, 探索在药物或材料的合成又或者相关应用中引入 CH- π 作用以期实现一些独特的效应和功能, 这一点自然就成为了一个具有重要应用前景的研究方向.

4.1 抑制蛋白淀粉样聚集

非共价键相互作用在生物体内发挥着重要作用. 一方面这些弱相互作用如氢键和范德华力等维持着生物大分子的结构稳定性, 例如 DNA 的双螺旋结构、蛋白质的二级结构等. 另一方面, 蛋白质表面通常裸露着一些芳环基团, 它们有时会利用弱相互作用如 π - π 堆叠作用参与到一些蛋白质的淀粉样聚集过程中, 这一点已经被人胰岛淀粉样多肽 (hIAAP) 的核心序列多肽 NFGAILSS 的聚集实验证实^[49-50]. 另外, 这些裸露的芳环基团有时也参与到蛋白质对糖脂端基糖分子 CH- π 作用中. 因此, 这一点让人们不禁思索: 是否可以利用弱相互作用, 例如 CH- π 作用来影响或干扰淀粉样蛋白的聚集过程?

在这方面, 孙涛垒课题组以二维表面材料作为平台研究了弱相互作用 (如手性作用、疏水作用等) 对 A β_{1-40} 淀粉样纤维形成的影响, 发现界面立体选择性相互作用极大地影响甚至抑制 A β_{1-40} 在材料表面的吸附、成核以及成纤维化过程^[51-52]. 针对较弱的 CH- π 作用, 研究者们也专门做了探索性研究. Fantini 等^[53]发现, HIV-1 表面包膜糖蛋白质 gp120 上 V3 环结构作为典型的糖脂识别区域, 与来自 hIAAP 的中心模块 hIAAP21-28 拥有相类似的三维结构 (图 5a), 两者均裸露一个苯丙氨酸残基 (分别

为 Phe-20 和 Phe-23). 因此, 他们尝试研究糖脂与 hIAAP 核心肽段(NFGAILSS)的作用以及对其淀粉样聚集过程的影响. 在气水界面糖脂(乳糖神经酰胺, LacCer)单层表面压力实验中, 他们发现, 加入 NFGAILSS 后, LacCer 单层与 NFGAILSS 之间确实发生了相互作用. 对照实验证实, 这一相互作用发生在 LacCer 中的糖分子和 NFGAILSS 的苯丙氨酸残基之间, 即 CH- π 作用(图 5b, 其中, 为了简化分子力学模型, 乳糖神经酰胺 LacCer 被半乳糖神经酰胺 GalCer 代替, 多肽为 hIAAP 的中心模块 hIAAP21-28). 另外, 他们进一步研究了 LacCer 对 hIAAP (hIAAP1-37)淀粉样聚集过程的影响. 一方面, hIAAP 单层表面压力实验结果证明 LacCer 与 hIAAP 依然存在较强的相互作用. 另一方面, 在表面压力测试过程中同步记录的倒置显微镜图像表明, LacCer 的存在显著地抑制了 hIAAP 的聚集(图 5c). 以上结果清晰地表明了糖脂能够利用糖分子与多肽中芳环残基之间的 CH- π 作用, 显著地抑制蛋白质淀粉样聚集过程.

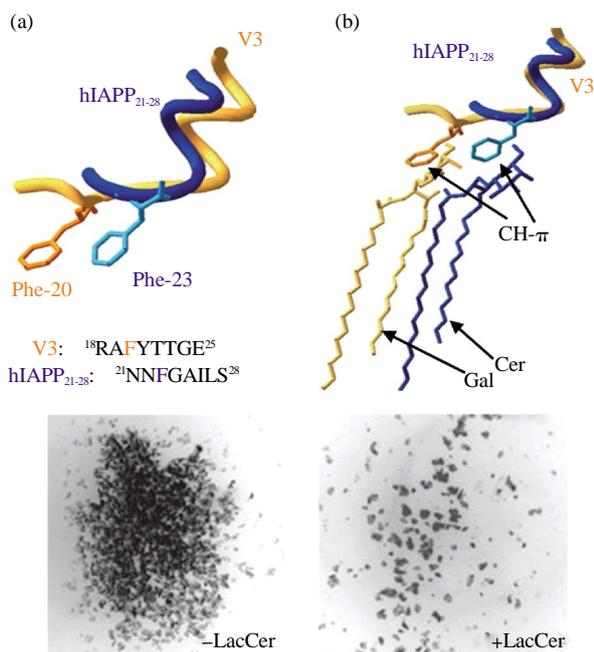


Fig. 5 The interaction of glycolipid with amyloid peptide^[53]

图 5 糖脂和淀粉样多肽的相互作用^[53]

(a) V3 片段与 $hIAAP_{21-28}$ 片段三维结构对比. (b) 糖脂分别与 V3 片段和 $hIAAP_{21-28}$ 片段之间 CH- π 作用的分子力学模拟. (c) 糖脂 LacCer 对 $hIAAP_{1-37}$ 聚集的影响, 图为倒置显微镜图, 放大倍数: $\times 20$.

为了进一步确定 CH- π 作用是否对 π - π 堆叠作用存在干扰性, 并以此达到抑制淀粉样多肽聚集的

目的, Fantani 等^[54]又调查了糖对腺嘌呤分子间堆叠作用的影响. 他们首先在腺嘌呤的饱和水溶液中加入半乳糖(β -D-Gal), 然后测定腺嘌呤形成沉淀的速率. 结果显示糖分子的加入显著提高了腺嘌呤的溶解度. 分子模拟表明, 半乳糖一侧由多个 CH 基团组成的非极性平面, 与腺嘌呤的芳环结构平面之间能构成一个 CH- π 堆叠作用的体系(图 6a). 本质上, 腺嘌呤在水溶液中形成晶体沉淀是一种依靠 π - π 作用在一端依次连续堆叠的过程^[55]. 当糖分子进入体系后, 与腺嘌呤之间经 CH- π 作用形成复合物, 锁定了末端的腺嘌呤, 进而阻断了腺嘌呤连续堆叠形成沉淀的过程(图 6b). 然后他们又研究了腺嘌呤和末端含半乳糖的糖脂之间的相互作用. 选择 6-甲基嘌呤(6-methylpurine)取代腺嘌呤(6-氨基嘌呤)以排除氨基与羟基间的氢键作用来进行相关研究. 结果发现 6-甲基嘌呤的芳环结构同样与糖脂上的半乳糖发生了 CH- π 作用(图 6c). 这一结果证实 CH- π 作用具有干扰并抑制 π - π 堆叠作用的效应. 综上所述, 糖脂和芳环化合物之间的 CH- π 作用可以通过阻扰芳环残基之间的 π - π 堆叠, 最终对淀粉样聚集产生明显的抑制作用. 因此, 对于和蛋白质淀粉样变性有关的疾病, 如阿尔茨海默病、II 型糖尿病以及克雅氏病等, 利用 CH- π 作用干扰其初期聚集过程则成为了一种潜在的治疗策略^[56].

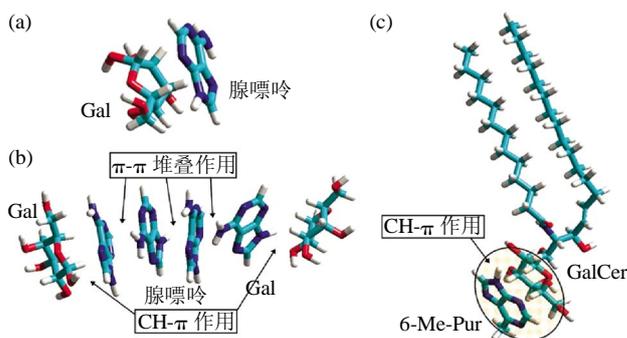


Fig. 6 Molecular modelling of CH- π stacking interaction^[54]

图 6 糖与腺嘌呤之间的 CH- π 作用^[54]

(a) 半乳糖 (β -D-Gal) 和腺嘌呤. (b) 半乳糖与短聚集末端腺嘌呤间的 CH- π 作用阻断 π - π 堆叠过程. (c) 6-甲基嘌呤 (6-Me-Pur) 与糖脂 (GalCer) 末端半乳糖基团之间的 CH- π 作用.

4.2 水相糖识别受体

众所周知, 糖作为信息传递者在生物体内扮演着重要的角色, 例如调节细胞间识别包括细菌或病毒多细胞的感染、调控酶或者其他蛋白质的行为、

在免疫响应过程中执行各种功能等。因此, 开发糖识别受体以实现糖分子的识别、检测或浓度测定等已经成为生命科学研究中的主要内容之一。然而, 由于糖分子的多羟基特性使得人工受体在水相中识别糖依然较为困难。为了克服这一难题, 人们转向大自然寻求解决途径。从仿生学角度看, 生命体系中的糖和蛋白质间的相互作用为人们设计与开发人工糖受体提供了丰富的灵感。在糖和蛋白质的作用研究中, 人们已经意识到 CH- π 作用的重要性, 并且在受体设计中有意识地引入了 CH- π 作用, 实现了优秀的水相糖识别能力^[57]。

在这方面, Davis 等^[58]做了大量的工作, 开发了一系列针对不同糖分子的水相识别受体。如图 7a 和 7b 所示, 他们精心设计了一种“笼”状结构受体, 其轴向的上下两组平行的非极性联苯或对三联苯基团分别作为“屋顶”和“地板”, 周围径向的极性间苯二甲酰胺基团作为刚性“支柱”, 共同构成了一个“笼”状空腔结构。由于单糖在结构上可以看成 OH 基团径向排布, CH 基团轴向排布, 因

此这一“笼”状受体理论上可以互补性地包裹结合糖分子, 即径向利用极性基团之间的氢键作用, 轴向利用非极性基团之间的 CH- π 作用, 并且核磁结果也证实了这两种相互作用(图 7c)。然后, 结合性质研究表明, 图 7a 中的受体对 β -D- 葡萄糖、甲基 β -D- 葡萄糖苷和纤维二糖展现出良好的选择性^[59-60], 对甲基氧 -N- 乙酰葡萄糖胺表现出优秀的亲和性 ($630 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[61]。另外, 他们进一步将 4 组间苯二甲酰胺基团组成的“支柱”单元扩大为 5 组, 从而使这一拥有较大空腔的受体在水相对纤维二糖的结合常数达到 $1\ 000 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 左右, 而且具有较高的选择性^[60]。因此, 这一系列受体在 CH- π 作用的有效协助下对糖分子的识别能力, 在亲和性和选择性上完全可以媲美自然界中的凝集素。

Mazik 等^[39, 63-64]也做了许多相关工作。她们把糖识别受体设计中常见的识别单元, 如氨基吡啶、氨基嘧啶、吲哚和胍盐等基团连接到三乙基苯芳环骨架上, 合成了一种“碗”状的糖识别受体^[65]。结合性质研究表明, 这种受体分子在水相中实现了对

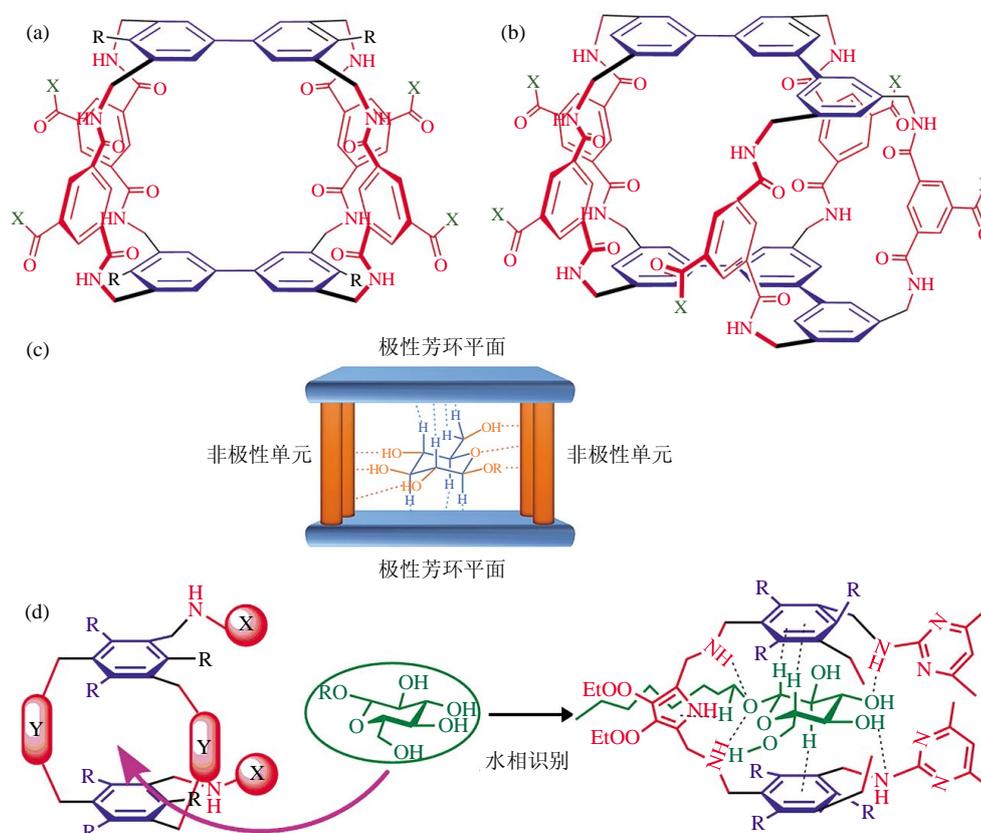


Fig. 7 The molecular structure of synthetic carbohydrates receptors and schematic representation of the general recognition strategy

图 7 “笼”状结构与“碗”状结构水相糖识别受体以及识别策略示意图

(a, b) “笼”状结构糖识别受体^[58-62]. (c) “笼”状结构糖识别受体结合糖分子作用示意图^[61]. (d) “碗”状结构糖识别受体结构及识别唾液酸分子示意图^[65].

唾液酸分子的特异性识别。进一步研究发现，“碗”边缘单元中的阴离子基团、亚氨基与唾液酸分子四周的羧酸基团、羟基分别形成离子对作用和氢键相互作用，而底部苯环骨架单元则与唾液酸分子轴向各 CH 基团之间形成 CH- π 作用。其中，后者极大地增加了复合物的稳定性。相比上述“笼”状受体，这种“碗”状受体对带负电荷的糖在识别亲和性上得到很大的提升。最近，她们研究组又进一步改进了设计，将原先两个“碗”状分子闭合形成了一个封闭型的受体分子，如图 7d。这种闭合型的受体分子相对原先的半开放型受体能对糖分子达到更优秀的结合能力^[64]。这种受体在设计思想上和 Davis 等设计合成的受体异曲同工，均是利用多重弱相互作用以实现更强的水相识别亲和性，并同时利用空间结构上的匹配性达到针对糖分子的选择性。

4.3 CH- π 作用驱动宏观性质转变

经过数十亿年的进化，生命体系业已实现利用多种非共价键弱相互作用(如氢键、疏水作用以及 CH- π 作用等)主导生物分子识别，进而控制各种宏观生命活动。然而，对于人工材料而言，实现分子间识别仅仅是第一步，如何进一步连通分子间弱识别信号和材料的宏观性质，即利用分子层面的弱相互作用驱动材料的宏观性质变化以实现特殊的材料功能，依然是一个大的挑战。近年来，已经有研究者将自然界中的部分弱相互作用引入到人工材料的设计中，并实现了一些独特的性能^[66-67]。例如 Miyata 等^[68]在聚丙烯胺链上固定抗体以及相应抗原，制备了一种水凝胶。当往水凝胶中加入同种自由的抗原后，自由抗原取代初始固定抗原与固定抗体之间发生非共价键弱相互作用(如氢键、疏水作用等)，导致凝胶的宏观体积产生明显的膨胀。另外，在以前的工作中^[69-70]，我们利用多组分智能聚合物成功地将分子间的氢键相互作用以及手性相互作用放大并传递到材料的浸润性、表面形貌等表面宏观性质的变化。然而，相对氢键作用，CH- π 作用在结合力上更加的微弱，进一步利用分子层面上的 CH- π 作用去驱动材料的宏观性质转变仍然存在较大的困难。因此从材料设计方面着手，针对 CH- π 作用进行分子层面的设计对于攻克这一难题至关重要。

2011 年，Birchall 和 Edwards 等^[71]首次报道了一个由 CH- π 作用驱动芳环糖双亲性化合物在水溶液形成超分子水凝胶的工作。他们合成了一组同时

含有苜基和糖分子的芳环糖双亲性化合物，其中苜基和糖分子之间由氨基甲酸酯连接，如图 8a 所示。凝胶化实验表明由氨基甲酸酯连接的芳环糖双亲性化合物在纯水以及缓冲液中均能形成水凝胶，并且在多次加热冷却过程中凝胶化能力依然稳定。红外光谱结果显示，溶液的凝胶化主要由苜基的芳环基团与糖分子之间的 CH- π 作用驱动。模拟计算的结果进一步证实，中间连接单元氨基甲酸酯基团的存在使得双亲分子中糖分子面对面地与另一个双亲分子中的苜基基团的一个侧面发生 CH- π 堆叠作用，而两个苜基基团形成边缘靠近的 T 型堆积(图 8b)，导致了化合物在水中的凝胶化(图 8c)。因此，这种新型的 CH- π 作用驱动超分子组装成凝胶可用来制备生物材料，例如水凝胶基的组织工程支架材料。

最近，受自然界中糖和蛋白质间的多价相互作用启发，充分利用聚合物可以方便地共聚引入多个 CH- π 作用位点的特性，我们报道了一个由 CH- π 作用驱动材料表面宏观性质转变的研究工作^[72]。我们以“识别-调节-功能”为理念，设计了一种含糖智能聚合物，其中，聚 N-异丙基丙烯酰胺组分作为功能转化单元构成了这一智能聚合物的主体框架，对三氟甲基苯基硫脲组分作为调节单元参与材料初始表面性质的构建，葡萄糖基组分作为 CH- π 作用位点选择性地识别研究对象多肽，如图 8d 所示。然后，我们采用表面引发原子转移自由基聚合方法，在硅基底上接枝设计的聚合物，制得智能含糖聚合物刷薄膜，膜厚在 33 nm 左右。为了简化相关研究，我们合成了一组三肽，如 Phe-Phe-Phe (FFF)、Glu-Glu-Glu (EEE)、Leu-Leu-Leu (LLL) 等，并配置这一系列浓度的水溶液。随后，聚合物薄膜样品被浸泡于不同的三肽水溶液中，一段时间之后取出用氮气吹干，然后进行一系列表面测试。从测试结果中，发现聚合物薄膜表面性质针对不同种三肽发生了不同程度的变化：经芳环三肽 FFF 的处理之后，薄膜表面的浸润性、水黏附性、黏弹性和硬度均发生了较大幅度的变化，其中代表性的表面浸润性变化如图 8f 所示。然而经不含芳环基团的三肽处理后的薄膜表面性质变化均较小甚至无明显变化。另外，红外、核磁以及模拟计算等分子层面上的研究结果显示葡萄糖基单元与芳环肽 FFF 发生了 CH- π 作用(图 8e)。另外，我们进一步将此三组分聚合物接枝在金涂层的石英晶体微天平(QCM)谐振片的表面，然后进行 QCM 测试。结果显示，

薄膜吸附了大量的 FFF 并且发生明显的能量耗散 (耗散值为 7.6×10^{-6}), 而对于 EEE 则吸附量较小, 且能量耗散同样也非常小 (0.2×10^{-6}). 以上结果表明了糖基单元与芳环肽 FFF 发生了 CH- π 作用, 使得

聚合物刷薄膜吸附 FFF 并随之发生明显构象变化, 即由初始时的致密态变为随后的蓬松态, 这最终导致了聚合物表面性质的大幅度的变化.

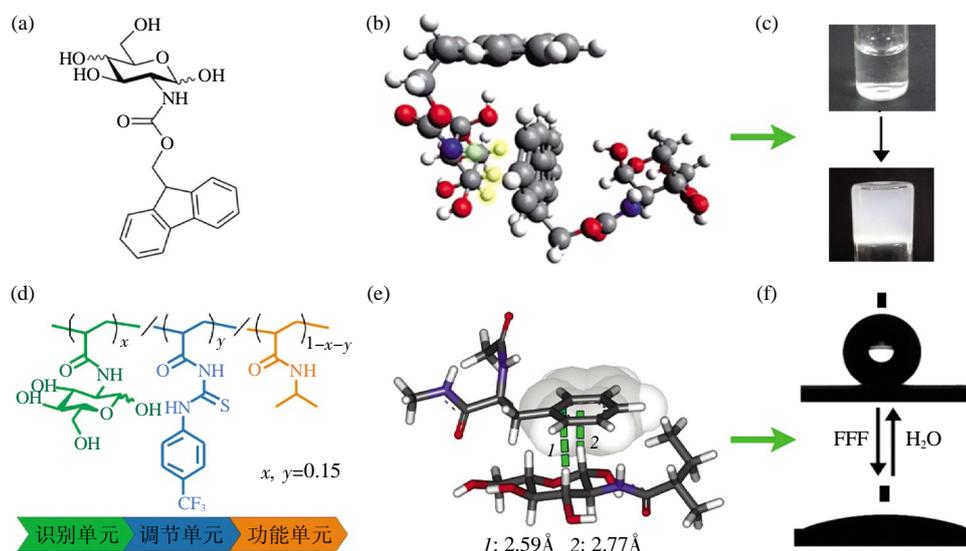


Fig. 8 Macroscopic property transition driven by CH- π interaction

图 8 分子间 CH- π 作用驱动的材料宏观性质变化

(a~c) CH- π 作用驱动芳香糖双亲性分子形成凝胶^[71]. (d~f) 糖和肽之间 CH- π 作用驱动智能聚合物膜表面浸润性等性质变化^[72].

5 结论与展望

在过去的 30 年中, 糖和蛋白质之间 CH- π 相互作用的研究已取得了令人瞩目的成绩. 一路走来, 关于 CH- π 作用, 人们从所知甚少到充分掌握各种特性, 逐渐地意识到其在生物识别过程中扮演着重要性不亚于氢键的角色. 随着研究的深入, CH- π 作用的物理起源、结构特点及其能量贡献等各个方面的理论基础都得到了飞速的发展. 这种全面的认识和理解又极大地促进了基于 CH- π 作用的潜在应用的研究, 并且已在 CH- π 作用抑制蛋白质淀粉样聚集、水相糖识别受体设计与合成、CH- π 作用调控材料表面性质等宏观效应和应用探索方面取得了初步的成绩.

鉴于目前对糖和蛋白质之间 CH- π 作用研究现状, 我们认为将来关于糖和蛋白质之间 CH- π 作用的研究工作应该集中于以下几个方面. a. 在理解 CH- π 作用特点的基础上, 充分挖掘其在生物体内的功能角色, 尝试在人工体系中模拟类似功能^[73].

例如在分子设计上充分地考虑到糖与芳环基团间的 CH- π 作用, 将促进糖基蛋白质结合剂、酶抑制剂或癌症糖疫苗、糖肽富集材料等的开发^[74-76].

b. 设计合成特异性的糖基化合物, 从 CH- π 作用的角度, 探索对一些疾病的治疗作用. 例如, 对一些淀粉样蛋白聚集相关疾病, 如阿尔茨海默病、II 型糖尿病以及克雅氏病等, 芳环基团间的 π - π 堆叠作用已被证实在聚集过程中起着关键的作用^[77], 因此设计开发抑制剂类药物利用 CH- π 作用干扰聚集初期的 π - π 堆叠作用, 最终抑制淀粉样蛋白聚集, 为这类神经退行性疾病的诊疗策略提供了一种新的思路. c. 利用 CH- π 作用调控材料的多种宏观性质(材料表面的颜色或导电性变化), 进一步促进基于弱相互作用的智能材料和智能器件的开发. 长期以来, 较弱的亲和性使得人们对 CH- π 作用的认识与研究主要局限于单分子水平上, 而材料新功能的实现不可避免地涉及到材料的宏观性质. 在这方面, 智能聚合物的出现为连通分子层面的 CH- π 作用和材料的宏观性质架设了一座桥梁. 因此, 在

智能聚合物材料的设计中引入 CH- π 作用位点, 与目标对象作用后所展现出来的令人惊奇的独特效应以及应用前景应是我们所追逐的一个新兴研究方向. 未来之路尽管挑战不断, CH- π 作用的宏观效应研究以及应用开发对于研究者来说依然是一个大有可为的舞台.

参 考 文 献

- [1] Lis H, Sharon N. Lectins: carbohydrate-specific proteins that mediate cellular recognition. *Chem Rev*, 1998, **98**(2): 637-674
- [2] Kitov P I, Sadowska J M, Mulvey G, *et al.* Shiga-like toxins are neutralized by tailored multivalent carbohydrate ligands. *Nature*, 2000, **403**(6770): 669-672
- [3] Kiessling L L, Grim J C. Glycopolymer probes of signal transduction. *Chem Soc Rev*, 2013, **42**(10): 4476-4479
- [4] Sharon N, Lis H. Lectins as cell recognition molecules. *Science*, 1989, **246**(4927): 227-234
- [5] Simon Ting S R, Chen G, Stenzel M H. Synthesis of glycopolymers and their multivalent recognitions with lectins. *Polym Chem*, 2010, **1**(9): 1392-1412
- [6] Plevin M J, Bryce D L, Boisbouvier J. Direct detection of CH/ π interactions in proteins. *Nat Chem*, 2010, **2**(6): 466-471
- [7] Asensio J L, Ardá A, Cañada F J, *et al.* Carbohydrate-aromatic interactions. *Acc Chem Res*, 2003, **46**(4): 946-954
- [8] Zeng X, Andrade C A S, Oliveira M D L, *et al.* Carbohydrate-protein interactions and their biosensing applications. *Anal Bioanal Chem*, 2012, **402**(10): 3161-3176
- [9] 吕晓庆, 李 雷, 陈红梅, 等. 微流控芯片技术在循环肿瘤细胞分离中的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2015, **42**(4): 301-312
Lv X Q, Li L, Chen H M, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(4): 301-312
- [10] Kamiya Y, Yagi-Utsumi M, Yagi H, *et al.* Structural and molecular basis of carbohydrate-protein interaction systems as potential therapeutic targets. *Curr Pharm Des*, 2011, **17**(17): 1672-1684
- [11] Capila I, Linhardt R J. Heparin-protein interactions. *Angew Chem Int Ed*, 2002, **41**(3): 390-412
- [12] 黄 毅, 黄金花, 谢青季, 等. 糖 - 蛋白质相互作用. *化学进展*, 2008, **20**(6): 942-950
Huang Y, Huang J, Xie Q, *et al.* *Prog Chem*, 2008, **20**(6): 942-950
- [13] Sun T, Qing G, Su B, *et al.* Functional biointerface materials inspired from nature. *Chem Soc Rev*, 2011, **40**(5): 2909-2921
- [14] Chang B, Zhang M, Qing G, *et al.* Dynamic biointerfaces: from recognition to function. *Small*, 2015, **11**(9-10): 1097-1112
- [15] Davis A P, Wareham R S. Carbohydrate recognition through noncovalent interactions: a challenge for biomimetic and supramolecular chemistry. *Angew Chem Int Ed*, 1999, **38** (20): 2978-2996
- [16] 叶誉贤, 梁静静, 王海平, 等. 基于 CH- π 相互作用的多壁碳纳米管表面 POSS 粒子非共价修饰研究. *高分子学报*, 2015, (4): 427-436
Ye Y X, Liang J J, Wang H P, *et al.* *Acta Polymerica Sinica*, 2015, (4): 427-436
- [17] 梁雪, 王一波. 传统氢键(X-H \cdots Y)还是 X-H $\cdots\pi$ 相互作用?——无机苯与卤化氢相互作用本质的量子化学研究. *化学学报*, 2008, **66**(12): 1385-1390
Liang X, Wang Y B. *Acta Chim Sinica*, 2008, **66**(12): 1385-1390
- [18] Nishio M. The CH/ π hydrogen bond in chemistry. Conformation, supramolecules, optical resolution and interactions involving carbohydrates. *Phys Chem Chem Phys*, 2011, **13**(31): 13873-13900
- [19] Nishio M, Umezawa Y, Fantini J, *et al.* CH- π hydrogen bonds in biological macromolecules. *Phys Chem Chem Phys*, 2014, **16**(25): 12648-12683
- [20] Nishio M, Umezawa Y, Honda K, *et al.* CH/ π hydrogen bonds in organic and organometallic chemistry. *CrystEngComm*, 2009, **11**(9): 1757-1788
- [21] Tsuzuki S, Fujii A. Nature and physical origin of CH/ π interaction: significant difference from conventional hydrogen bonds. *Phys Chem Chem Phys*, 2008, **10**(19): 2584-2594
- [22] 樊盛博, 吴妍洁, 杨 兵, 等. 蛋白质结构与相互作用研究新方法——交联质谱新技术. *生物化学与生物物理进展*, 2014, **41**(11): 1109-1125
Fan S B, Wu Y J, Yang B, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2014, **41**(11): 1109-1125
- [23] Lima C F R A C, Sousa C A D, Rodriguez-Borges J E, *et al.* The role of aromatic interactions in the structure and energetics of benzyl ketones. *Phys Chem Chem Phys*, 2010, **12** (37): 11228-11237
- [24] McKinnon J J, Jayatilaka D, Spackman M A. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chem Commun*, 2007, (37): 3814-3816
- [25] Kozmon S, Matuška R, Spiwok V, *et al.* Dispersion interactions of carbohydrates with condensate aromatic moieties: Theoretical study on the CH- π interaction additive properties. *Phys Chem Chem Phys*, 2011, **13**(31): 14215-14222
- [26] Zhao C, Li P, Smith M D, *et al.* Experimental study of the cooperativity of CH- π interactions. *Org Lett*, 2014, **16**(13): 3520-3523
- [27] Ran J, Wong M W. Saturated hydrocarbon-benzene complexes: Theoretical study of cooperative CH/ π interactions. *J Phys Chem A*, 2006, **110**(31): 9702-9709
- [28] Kiessling L L, Gestwicki J E, Strong L E. Synthetic multivalent ligands as probes of signal transduction. *Angew Chem Int Ed*, 2006, **45**(15): 2348-2368
Wittmann V. Structural investigation of multivalent carbohydrate-protein interactions using synthetic biomolecules. *Curr Opin Chem Biol*, 2013, **17**(6): 982-989
- [30] 郑 云, 陈得军, 王公轲, 等. N- 辛基 - β -D- 吡喃葡萄糖苷与 BSA 相互作用的研究. *化学学报*, 2011, **69**(6): 633-639
Zheng Y, Chen D J, Wang G K, *et al.* *Acta Chim Sinica*, 2011, **69**(6): 633-639
- [31] Quiocho F A, Vyas N K. Novel stereospecificity of the L-arabinose-binding protein. *Nature*, 1984, **310**(5976): 381-386

- [32] Vyas N K, Vyas M N, Quijcho F A. Sugar and signal-transducer binding sites of the *Escherichia coli* galactose chemoreceptor protein. *Science*, 1988, **242**(4883): 1290–1295
- [33] Ravishankar R, Suguna K, Suroliya A, *et al.* Structures of the complexes of peanut lectin with methyl- β -galactose and N-acetyllactosamine and a comparative study of carbohydrate binding in Gal/GalNAc-specific legume lectins. *Acta Crystallogr, Sect D: Biol Crystallogr*, 1999, **55**(8): 1375–1382
- [34] Nishio M, Hirota M, Umezawa Y. The CH/ π Interaction. Evidence, nature, and consequences. New York: Wiley-VCH, 1998
- [35] Ramírez-Gualito K, Alonso-Ríos R, Quiroz-García B, *et al.* Enthalpic nature of the CH/ π interaction involved in the recognition of carbohydrates by aromatic compounds, confirmed by a novel interplay of NMR, calorimetry, and theoretical calculations. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**(50): 18129–18138
- [36] Calle L P, Echeverría B, Franconetti A, *et al.* Monitoring glycan-protein interactions by NMR spectroscopic analysis: a simple chemical tag that mimics natural CH- π interactions. *Chem Eur J*, 2015, **21**(32): 11408–11416
- [37] Fernández-Alonso M C, Cañada F J, Jiménez-Barbero J, *et al.* Molecular recognition of saccharides by proteins. Insights on the origin of the carbohydrate-aromatic interactions. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**(20): 7379–7386
- [38] Vandenbussche S, Díaz D, Fernández-Alonso M C, *et al.* Aromatic-carbohydrate interactions: an NMR and computational study of model systems. *Chem Eur J*, 2008, **14**(25): 7570–7578
- [39] Mazik M, Cavga H, Jones P G. Molecular recognition of carbohydrates with artificial receptors: mimicking the binding motifs found in the crystal structures of protein-carbohydrate complexes. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**(25): 9045–9052
- [40] Tsuzuki S, Honda K, Uchimaru T, *et al.* The magnitude of the CH/ π interaction between benzene and some model hydrocarbons. *J Am Chem Soc*, 2000, **122**(15): 3746–3753
- [41] Kumari M, Balaji P V, Sunoj R B. Quantification of binding affinities of essential sugars with a tryptophan analogue and the ubiquitous role of C-H center dot center dot center dot π interactions. *Phys Chem Chem Phys*, 2011, **13**(14): 6517–6530
- [42] Morales J C, Reina J J, Díaz I, *et al.* Experimental measurement of carbohydrate-aromatic stacking in water by using a dangling-ended DNA model system. *Chem Eur J*, 2008, **14**(26): 7828–7835
- [43] Lucas R, Gómez-Pinto I, Avilón A, *et al.* Highly polar carbohydrates stack onto DNA duplexes *via* CH/ π interactions. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(6): 1909–1916
- [44] Tatko C. Sugars stack up. *Nat Chem Biol*, 2008, **4**(10): 586–587
- [45] Kiehna S E, Laughrey Z R, Waters M L. Evaluation of a carbohydrate- π interaction in a peptide model system. *Chem Commun*, 2007(39): 4026–4028
- [46] Laughrey Z R, Kiehna S E, Riemen A J, *et al.* Carbohydrate- π interactions: what are they worth? *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(44): 14625–14633
- [47] Pace C J, Kim D, Gao J. Experimental evaluation of CH- π interactions in a protein core. *Chem Eur J*, 2012, **18** (19): 5832–5836
- [48] Culyba E K, Price J L, Hanson S R, *et al.* Protein native-state stabilization by placing aromatic side chains in N-glycosylated reverse turns. *Science*, 2011, **331**(6017): 571–575
- [49] Gazit E. A possible role for π -stacking in the self-assembly of amyloid fibrils. *FASEB J*, 2002, **16**(1): 77–83
- [50] Azriel R, Gazit E. Analysis of the minimal amyloid-forming fragment of the islet amyloid polypeptide. An experimental support for the key role of the phenylalanine residue in amyloid formation. *J Biol Chem*, 2001, **276**(36): 34156–34161
- [51] Qing G, Zhao S, Xiong Y, *et al.* Chiral effect at protein/graphene interface: a bioinspired perspective to understand amyloid formation. *J Am Chem Soc*, 2014, **136**(30): 10736–10742
- [52] Gao G, Zhang M, Lu P, *et al.* Chirality-assisted ring-like aggregation of A β (1–40) at liquid-solid interfaces: a stereoselective two-step assembly process. *Angew Chem Int Ed*, 2015, **54** (7): 2245–2250
- [53] Levy M, Garmy N, Gazit E, *et al.* The minimal amyloid-forming fragment of the islet amyloid polypeptide is a glycolipid-binding domain. *FEBS J*, 2006, **273**(24): 5724–5735
- [54] Maresca M, Derghal A, Carravagna C, *et al.* Controlled aggregation of adenine by sugars: physicochemical studies, molecular modelling simulations of sugar-aromatic CH- π stacking interactions, and biological significance. *Phys Chem Chem Phys*, 2008, **10**(19): 2792–2800
- [55] Martel P. Base crystallization and base stacking in water. *Eur J Biochem*, 1979, **96**(2): 213–219
- [56] 侯海, 王敬章, 李雪梅. 肽基脯氨酸顺反异构酶 Pin1 在阿兹海默病发展中的作用. *生物化学和生物物理进展*, 2015, **42**(5): 434–442
- Hou H, Wang J Z, Li X M. *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(5): 434–442
- [57] 熊雨婷, 李闯闯, 熊鹏, 等. 水相糖识别受体. *化学进展*, 2014, **26**(1): 48–60
- Xiong Y T, Li M M, Xiong P, *et al.* *Prog Chem*, 2014, **26**(1): 48–60
- [58] Barwell N P, Davis A P. Substituent effects in synthetic lectins—exploring the role of CH- π interactions in carbohydrate recognition. *J Org Chem*, 2011, **76**(16): 6548–6557
- [59] Klein E, Crump M P, Davis A P. Carbohydrate recognition in water by a tricyclic polyamide receptor. *Angew Chem Int Ed*, 2005, **44**(2): 298–302
- [60] Barwell N P, Crump M P, Davis A P. A synthetic lectin for beta-glucosyl. *Angew Chem Int Ed*, 2009, **48**(41): 7673–7676
- [61] Ferrand Y, Klein E, Barwell N P, *et al.* A synthetic lectin for O-linked beta-N-acetylglucosamine. *Angew Chem Int Ed*, 2009, **48**(10): 1775–1779
- [62] Ferrand Y, Crump M P, Davis A P. A synthetic lectin analog for biomimetic disaccharide recognition. *Science*, 2007, **318** (5850): 619–622
- [63] Rosien J R, Seichter W, Mazik M. Trimethoxybenzene- and trimethylbenzene-based compounds bearing imidazole, indole and pyrrole groups as recognition units: synthesis and evaluation of the

- binding properties towards carbohydrates. *Org Biomol Chem*, 2013, **11**(38): 6569–6579
- [64] Lippe J, Mazik M. Carbohydrate receptors combining both a macrocyclic building block and flexible side arms as recognition units: design, syntheses, and binding studies. *J Org Chem*, 2015, **80**(3): 1427–1439
- [65] Geffert C, Kuschel M, Mazik M. Molecular recognition of N-acetylneuraminic acid by acyclic pyridinium- and quinolinium-based receptors in aqueous media: recognition through combination of cationic and neutral recognition sites. *J Org Chem*, 2013, **78**(2): 292–300
- [66] Mohammed J S, Murphy W L. Bioinspired design of dynamic materials. *Adv Mater*, 2009, **21**(23): 2361–2373
- [67] King W J, Murphy W L. Bioinspired conformational changes: an adaptable mechanism for bio-responsive protein delivery. *Polym Chem*, 2011, **2**(3): 476–491
- [68] Miyata T, Asami N, Urugami T. A reversibly antigen-responsive hydrogel. *Nature*, 1999, **399**(6738): 766–769
- [69] Sun T, Qing G. Biomimetic smart interface materials for biological applications. *Adv Mater*, 2011, **23**(12): H57–H77
- [70] Qing G, Sun T. The transformation of chiral signals into macroscopic properties of materials using chirality-responsive polymers. *NPG Asia Materials*, 2012, **4**: e4
- [71] Birchall L S, Roy S, Jayawarna V, *et al.* Exploiting CH- π interactions in supramolecular hydrogels of aromatic carbohydrate amphiphiles. *Chem Sci*, 2011, **2**(7): 1349–1355
- [72] Li M, Qing G, Xiong Y, *et al.* CH- π interaction driven macroscopic property transition on smart polymer surface. *Sci Rep*, 2015, **5**: 15472
- [73] Igarashi K, Koivula A, Wada M, *et al.* High speed atomic force microscopy visualizes processive movement of *Trichoderma reesei* cellobiohydrolase I on crystalline cellulose. *J Biol Chem*, 2009, **284**(52): 36186–36190
- [74] 杨芬, 张新建, 陈琦, 等. 糖基修饰大环化合物的研究进展. *高等学校化学学报*, 2011, **32**(9): 2010–2021
Yang F, Zhang X J, Chen Q, *et al.* *Chem J Chinese Universities*, 2011, **32**(9): 2010–2021
- [75] 陈国颂. 探索“甜蜜”疫苗的抗癌之路——基于合成寡糖的癌症免疫治疗. *化学进展*, 2010, **22**(9): 1753–1759
Chen G S. *Prog Chem*, 2010, **22**(9): 1753–1759
- [76] 薛鹏, 周岳, 丁翔, 等. 凝集素法与酰肼法富集糖肽的方法学比较. *生物化学和生物物理进展*, 2015, **42**(4): 356–364
Xue P, Zhou Y, Ding X, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2015, **42**(4): 356–364
- [77] Fantini J, Garmy N, Mahfoud R, *et al.* Lipid rafts: structure, function and role in HIV, alzheimer's and prion diseases. *Expert Rev Mol Med*, 2002, **4**(27): 1–22

Advances in CH- π Interactions Between Carbohydrate and Protein*

LI Min-Min¹⁾, XIONG Yu-Ting¹⁾, QING Guang-Yan^{1)**}, SUN Tao-Lei^{1, 2)**}

¹⁾ State Key Laboratory of Advanced Technology for Materials Synthesis and Processing, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China;

²⁾ School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Science, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China)

Abstract Biomolecular recognition events involving carbohydrate-protein interactions are ubiquitous in biological system and central to numerous fundamental biological phenomena, the intrinsic nature of which is multiple noncovalent weak interactions worked cooperatively. CH- π interaction occurring between CH group in carbohydrate and aromatic amino acid residue in protein is one of the most important weak interactions and plays a significant role, which has been intensively investigated over the past three decades. The fundamental understanding of CH- π interaction from several aspects of physical origin, structural features and energetic contribution have been obtained with the advance of modern analytic techniques. Therefore, comprehensive understanding on CH- π interaction paves the way to explore the application prospects in the field of recognition, detection, drug development and tissue engineering materials, which represents a challenging but also a promising research direction. In this review, we briefly summarize several characteristics of CH- π interaction based on the investigations of researchers over the years. Then, the potential application explorations based on CH- π interaction are introduced from three aspects: inhibiting effect on amyloid aggregation, artificial carbohydrate receptors, and transformation of macroscopic properties. Finally, the research prospects are briefly presented.

Key words carbohydrate-protein interactions, CH- π interaction, amyloid aggregation, artificial carbohydrate receptor, macroscopic property

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0330

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (21104061, 21275114, 51473131, 91127027, 51173142) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (2013-YB-026).

**Corresponding author.

Tel: 86-27-87651839

QING Guang-Yan. E-mail: qing@whut.edu.cn

SUN Tao-Lei. E-mail: suntl@whut.edu.cn

Received: October 20, 2015 Accepted: December 31, 2015