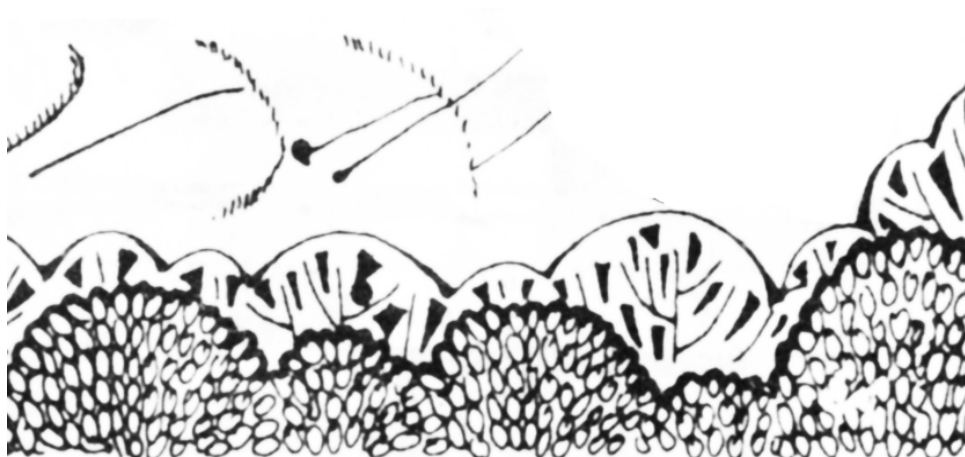


新时代化学概况

(五)

文强 编著



目 录

化学与生命科学	1
RNA 作为催化剂及与磷化学的关系研究	1
化学与材料科学	12
杂化材料	12
高技术晶体材料——BGO	19
膜分离技术进展	27
微孔晶体孔道结构的分子设计	38
对材料研究的一些看法	41
分子铁磁体的设计	44
隐身技术与隐身材料	52
纳米微孔与纳米技术	62
几种分子导线和分子开关	70
材料化学展望	75
1985—1994 年诺贝尔化学奖获得者	85
1986 年诺贝尔化学奖获得者李远哲教授	85
1987 年诺贝尔化学奖获得者之一 J.M.莱恩教授	92
1988 年诺贝尔化学奖简介	97
1988 年诺贝尔化学奖的启示	100
1989 年诺贝尔化学奖获得者	108
核酸性酶 (Ribozyme) 的发现	110
对有机合成理论和方法学的重大贡献	118
对高分辨核磁共振波谱学的重大贡献	125
电子转移过程的理论	132
基因工程技术的重大突破	138
欧拉教授与碳正离子化学	145

化学与生命科学

RNA 作为催化剂及与磷化学的关系研究

常见的蛋白质工程改造包括提高蛋白的热、酸稳定性，增加活性，降低副作用，提高专一性以及通过蛋白质工程手段进行结构-功能关系研究等。由于对蛋白质结构-功能关系的了解不够深入，成功的实例还不很多，因此更需要在蛋白质分子设计的方法学上开展深入研究。

蛋白质的分子设计可分为两个层次，一种是在已知立体结构基础上所进行的直接将立体结构信息与蛋白质的功能相关联的高层次的设计工作，另一种是在未知立体结构的情形下借助于一级结构的序列信息及生物化学性质所进行的分子设计工作。此处只探讨第一类分子设计，因为在利用三级结构信息的同时也运用了一级结构序列及有关生化信息，第一类的分子设计工作实际上已包含了第二类工作，而后者实际上是在不得已的情形下所进行的努力。

蛋白质分子设计的过程简单说来就是首先建立所研究对象的结构模型，在此基础上进行结构-功能关系研究，然后提出设计方案，通过实验验证后进一步修正设计，往往需要几次循环才能达到目的。一般的分子设计工作可以按以下五个步骤进行：

（1）建立所研究蛋白质的结构模型，可以通过 X 射线晶体学、二维核磁共振等测定结构，也可以根据类

似物的结构或其他结构预测方法建立起结构模型。

(2) 找出对所要求的性质有重要影响的位置。同一家族中的蛋白质的序列对比、分析往往是一种有效的途径。需要认真考虑此种性质受哪些因素的影响, 然后逐一对各因素进行分析, 找出重要位点, 这是分子设计工作的关键。

(3) 选择一系列的在(2)中所选出位点上改变残基所得到的突变体, 一方面使蛋白质可能具有所要求的性质, 另一方面又尽量维持原有结构, 使其不做大的变动。尽量在同源结构中此位点已有的氨基酸残基序列中进行选择, 同时考虑残基的体积、疏水性等性质的变化所带来的影响。

(4) 预测突变体的结构。

(5) 定性或定量计算优化所得到的突变体结构是否具有所要求的性质。能否成功地进行分子设计, 除了要求有好的计算机软件和高质量的力场以外, 还要求工作者有一个坚实的结构化学和物理化学基础, 同时对所研究的问题有一个深入细致的了解。

5. 北京大学蛋白质分子设计系统

虽然蛋白质分子设计是生物工程中必不可少的一个环节, 国际或国内也都进行了大量的工作, 但迄今为止尚没有一个完整的分子设计系统, 多为孤立的、互不相通的程序或数据库, 给蛋白质分子设计工作造成了很大的不便。因此我们着手研制了一个蛋白质分子设计系统, 力图将我们自行研制的程序、第二代数据库和引进的程序与数据库统一到一个系统中来, 一方面便于成果推广, 另一方面也为用户更快更好地进行蛋白质的分子设计提供了方便。

北京大学蛋白质分子设计系统 (PEPMODS: PekingUniversityProteinMolecularDesignSystem) 立足于集中现有的各种蛋白质结构预测和分子设计的方法, 尽可能多地为用户提供方便。鉴于目前蛋白质的结构预测和分子设计方法主要是在现有结构数据的基础上进行的分层次的预测和计算, 因此将整个分子设计系统分为两大部分——蛋白质结构信息相关数据库和蛋白质分子设计程序包。蛋白质结构信息相关数据库是在引进数据源的基础上自行研制的高分支相关数据库, 可方便地对于蛋白质、核酸和多肽的序列及结构信息进行查询, 还具有多种结构比较和描述的功能, 为蛋白质的分子设计提供了可靠的基础。蛋白质分子设计程序包包含有自行研制的及引进的各种蛋白质结构预测和分子设计程序, 主要按照蛋白质分子设计的层次分为序列分析、二级结构预测、同源蛋白质结构预测、蛋白质突变体结构预测、蛋白质的性能预测和蛋白质的分子设计六个部分, 可以较为全面地为蛋白质的分子设计提供服务。

整个分子设计系统设计成菜单驱动式, 用户可以很方便地从菜单上选择自己所需要的功能。蛋白质分子设计系统 VAX 版本以 VAX-11VMS 操作系统为依托, 主要由 FORTRAN 和 C 语言写成。要求机器内存大于 8MB, 硬盘大于 400MB, 其中硬盘的容量可以根据用户对数据库的不同需求而进行调整。由于目前蛋白质结构、功能预测及分子设计还远未完善, 因此, 北京大学蛋白质分子设计系统也需要进一步的发展、补充和完善。

鸡蛋, 是鸡的产物, 而鸡又诞生于鸡蛋之中; 没有鸡蛋, 鸡不能从天而降, 而没有鸡, 鸡蛋又从何而来? 究竟是先有鸡, 还是先有鸡蛋呢? 令人困惑的“鸡与鸡

蛋”的问题迷茫了人类数千年。随着人类对自身存在的世界认识的不断深入,越来越多的“鸡与鸡蛋”现象被揭示出来,蛋白质与核酸之间就存在着“鸡与鸡蛋”现象。

众所周知,核酸 DNA、RNA 是遗传信息的载体,而作为功能分子的蛋白质能催化成千上万的化学反应,即起着酶的作用。蛋白质与 DNA、RNA 之间存在着千丝万缕的联系,这一点从中心法则中可窥其一斑(图 1)。没有 DNA 和 RNA,就无法进行蛋白质的生物合成,而没有酶(蛋白质),DNA 和 RNA 无法自我复制或相互转录。蛋白质是 DNA 和 RNA 调控的产物,而 DNA、RNA 的自我复制离不开蛋白质,那么蛋白质(酶)与核酸(DNA、RNA)在生命形成过程中究竟孰先孰后呢?

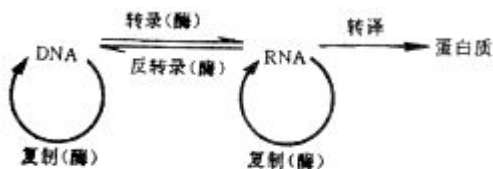


图1 中心法则简示

RNA 可作为催化剂这一功能的发现打破了生物体内生化反应仅由蛋白质酶催化的框子,为生命进化提供了新的理论,也为蛋白质与核酸之间的“鸡与鸡蛋”现象带来新启示。

RNA 作为催化剂的发现

80 年代初,美国 Colorado 大学化学与生物化学系 T.R.Cech 教授(1989 年诺贝尔化学奖获得者)及其合作者们发现从原生动物四膜虫中提取出的 RNA 能自发地催化其切割与剪接过程,从而导致自身长度的缩短。

这种 RNA 的形成需要从其前体中准确地切去含有 413 个核苷酸的插入片段(IVS)并进行一系列切割、剪

接(图2、3)。在研究中,Cech等惊讶地发现,该片段的切割、剪接并不需要酶——至少不需要传统意义上的酶——只需要适量三磷酸鸟苷(GTP),或者正如后来所发现的,只需要适量鸟嘌呤或其衍生物。核酸所进行的是一系列快速、温和的化学反应,从而导致不需要蛋白质酶的辅助而完成自身的切割、剪接。

在剪接过程中,鸟嘌呤(或其衍生物)进攻RNA中413个核苷酸插入序列的5'端。这是一种酯交换反应,鸟嘌呤的羟基(—OH)进攻第一个内含子核苷与第一个外显子核苷之间的磷酸二酯键的3'端,使得鸟嘌呤基团与内含子的5'端相连,而外显子的3'端被游离出(图3)。“自由”了的外显子3'端又自发地与413个核苷酸插入序列的最远端相接,完成了将外显子两端相剪接的过程。Cech等人已证实了该过程在热力学上是合理的(图2、3)。

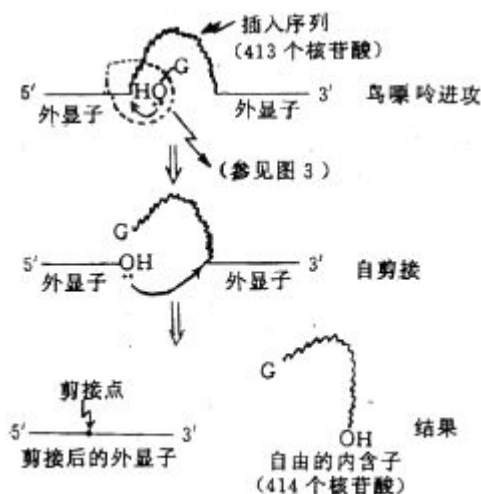


图2 外显子自剪接图示

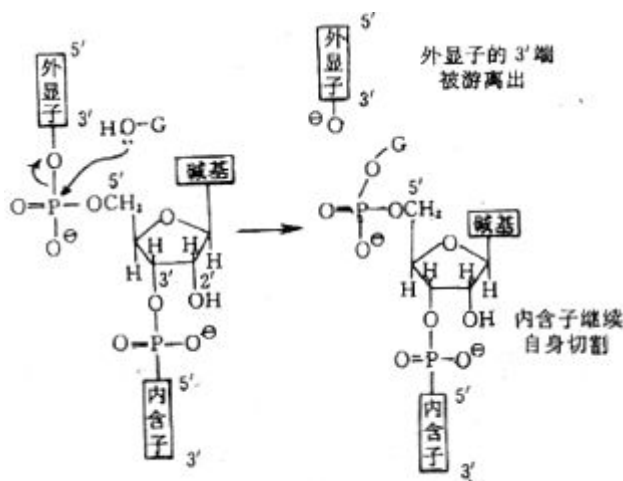


图3 鸟嘌呤进攻过程

内含子被切除，外显子被剪接后，自由的内含子又自发地产生了一系列反应(图4)。首先该多聚核苷酸的3'端几乎完全专一地进攻第15个核苷与第16个核苷之间的磷酸二酯键，形成环多聚核苷酸，从而导致从内含子的5'端切去含15个核苷酸的片段。如果该环多聚核苷酸被置于高pH值(如pH=9.0)环境下，则分子精确地在最新形成的化学键处开环。活泼的3'端又一次进攻，切去含有4个核苷酸的短链，并再一次成环。同样，在碱性条件下开环，形成了含有395个核苷酸的多聚核苷酸长链。

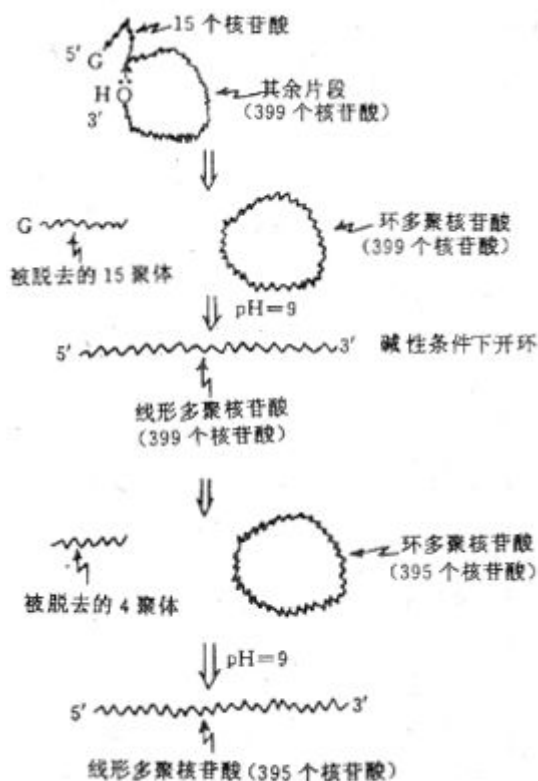


图4 IVS 发生的一系列反应

如果忽略它不是蛋白质这一事实。这种 RNA 的种种行为完全符合酶的定义。它与蛋白质酶的唯一不同在于：酶是作用于其他分子，而这种 RNA 是作用于自身。基于该点考虑，T.R.Cech 将这种 RNA 定义为 Ribozyme，即 RNA 酶（或 RNA 催化剂）。然而，近年的研究发现，许多 RNA 却能催化其他分子而不是本身，从此，Ribozyme 就完全符合酶的定义了。

Ribozyme 的类型与特点

自从第一个 Ribozyme 被发现并命名后，至今已发现了几十种 Ribozyme。现已发现的 Ribozyme 按其作用方式可分为切割型和剪接型。切割型的 Ribozyme 是只切不接，而剪接型的却既剪又接。无论是切割还是剪接，所

有的切割-连接反应都是转酯基作用，即酯交换过程。

根据作用的底物分类，Ribozyme 可分为自体催化和异体催化两类。绝大多数 Ribozyme 以自身为底物，进行自体催化，即自我切割或自我剪接。而异体催化则是以其他分子为底物，可以是不同的 RNA，也可以是其他分子。

各类 Ribozyme 通常以 RNA 为底物，但也有例外。与蛋白质酶相比，Ribozyme 的催化效率较低。如四膜虫 rRNA 插入序列具有核糖核酸酶的作用，水解 RNA 的速率为 30 秒钟一次，而胰 RNA 酶作用速率则为每秒钟数千次。另外，RNaseP 中 RNA 单独作用时，催化效率很低，而结合蛋白质后，其催化效率大为提高，这也许与蛋白质上含有多种活泼基团有关。

RNA 作为催化剂的化学本质

磷元素在生命化学过程中起着重要作用，磷酸基团充分胜任 DNA、RNA 的桥连基团的角色。这是因为磷酸基团既能连接两个核苷基团，又能保证自身的离子化。其离子化不仅可使核酸分子能存在于磷脂生物膜中，而且能防止被水解，确保核酸分子的稳定。磷酸基团的这些特殊功能与其他基团所无法替代的。

不仅如此，我们的工作还证实了：由于磷酸基团的存在，能导致一系列不需要酶作用而发生的生化反应，这是其他基团所无法替代的，而 Ribozyme 的催化机理正是其中一种在磷酸基团作用下发生的自发反应。

磷酸基团的特殊功能与磷原子的原子结构密切相关。磷位于元素周期表近中心位置，外层有 3 个未成对的 p 电子和 5 个 3d 空轨道。其 3s、3p 及 3d 轨道的能量较为接近，易形成 sp_3 、 sp_3d 、 sp_3d_2 等多种杂化轨道，具

有形成 4、5、6 等根化学键的能力。核酸磷酸基团中的磷为五配位结构，由于磷原子具有较多可利用的空电子轨道，配位数较多以及各化合价态间在一定条件下较易相互转化，使得该磷酸基团上的磷极易受亲核试剂的进攻，导致亲核反应的发生。Ribozyme 的催化过程就是发生在磷原子上的一系列亲核反应，其中最重要的亲核基团是羟基——OH。

RNA 催化过程中，亲核基团羟基对磷原子的亲核进攻过程参见图 5。亲核基团可来自其他 RNA 分子（异体催化），也可来自其本身（自体催化）。

这种羟基的亲核进攻只有含有 2' -羟基的 RNA 可以胜任，这是因为在磷原子被羟基亲核进攻前，2' -羟基可能先进攻邻位（3' 位）上的磷酸基，形成了五元环过渡态，这种五元环很不稳定，其开环速率是非环结构的 10^6 倍。因此极易被外来的亲核羟基所进攻，导致开环并发生相应的化学键断裂。而不含有游离的 2' -羟基的 DNA 却无法形成这种易受进攻的五元环辅助过渡态，这就解释了为什么 RNA 具有催化能力而 DNA 却未被发现具有催化能力。同时，由于游离 2' -羟基的存在，能参与一系列对空间构型起重要作用的氢键的形成，导致 RNA 具有既复杂多样又特定专一的空间构型，这是作为催化功能分子所必备的。

正如蛋白质酶的专一催化性能是由其特定的氨基酸序列及由此而决定的特定空间位置所决定的，不同 Ribozyme 也具有不同的碱基序列，因而也具有不同的，但是对每个 Ribozyme 来说是特定的三维空间构型。不同的空间构型决定了不同的磷原子与自由羟基之间空间位置的不同，从而导致了羟基对磷原子的不同的、但对每

个 Ribozyme 来说却是特定专一的进攻,即在特定位置进行切割、剪接。亦即不同的 Ribozyme 具有不同的切割、剪接方式,而对每一个特定的 Ribozyme 却又是特定专一的,这就是 Ribozyme 的多样性和专一性。

然而,可以估计, Ribozyme 的催化多样性远不如蛋白质酶。这是因为蛋白质酶的组成远比 Ribozyme 复杂,参与催化的官能团较多,如:—OH、—NH₂、—COOH、—SH 等;而 Ribozyme 就目前研究发现,只有—OH 可参与催化。这不仅导致了 Ribozyme 的多样性大大小于蛋白质酶,而且或许还是 Ribozyme 催化效力较低的原因之一。

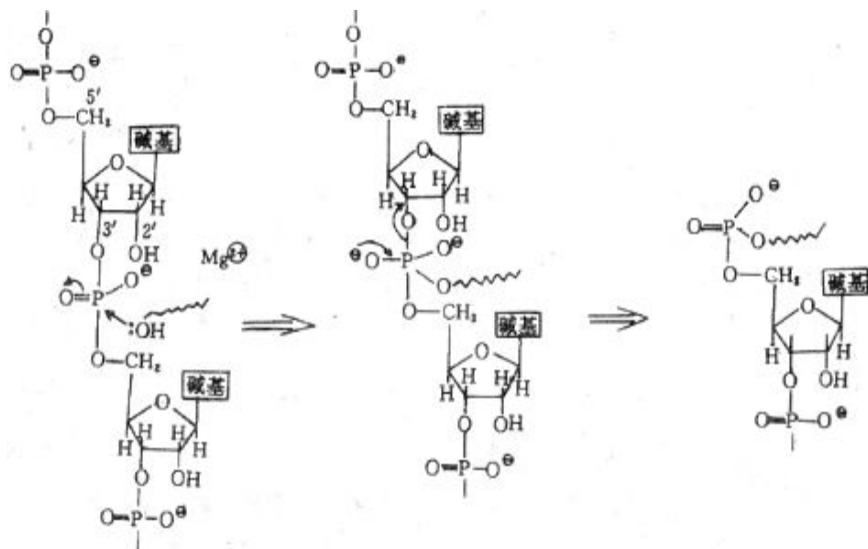


图5 羟基对磷原子的亲核进攻

近来的研究还发现, Mg²⁺的存在对 Ribozyme 的催化能力有所影响:一般地, Mg²⁺能加快催化反应,对于有些 Ribozyme 来说,缺少了 Mg²⁺就起不到催化作用,从这个角度来看, Mg²⁺对于某些 Ribozyme 可称为是一种辅酶。Mg²⁺的存在可以中和磷酸基团上的负电荷,使之易受亲核试剂的进攻。同时 Mg²⁺较易与一些具有络合能力的基团络合,或许正是由于 Mg²⁺与 Ribozyme 上某些基团的络

合导致了 Ribozyme 结构的改变。

Ribozyme 在生命演化中的意义

RNA 分子催化作用的发现完全出于世人之意料。长期以来，人们都认为只有蛋白质能起催化作用。当然，Ribozyme 的发现并没有动摇蛋白质酶在生命界生物催化过程中所处的主导地位，但是，它却为生命起源的探讨点亮了又一盏明灯。的确，长期以来人们常常感到困惑：没有核酸进行编码，蛋白质酶是怎么来的；而没有蛋白质酶的辅助，核酸怎么能复制呢？这正如那个著名的永无休止的问题：鸡与鸡蛋，孰先孰后？

现在这个问题可以初步解释为：最先的催化性物质可能是 RNA 分子而不是蛋白质，与此同时，RNA 还起到遗传物质的作用。随着越来越多的蛋白质酶经过可令人信服的前生物方法被合成出后，由于蛋白质酶的催化能力远强于 RNA，因此 RNA 的催化作用逐渐被蛋白质酶所替代。

RNA 是有催化能力，而至今却没有发现 DNA 具有催化能力，可以认为在生命演化过程中，第一个复制核酸是既有催化能力又有遗传功能的 RNA。然而，DNA 的前体——脱氧核糖核苷酸的合成却是由 RNA 前体——核糖核苷酸经过核糖核苷二磷酸还原酶还原而成的。可以推测最早的生命体系中或许只含有 RNA，经过长期的生命演化，出现了 DNA，由于 DNA 较 RNA 稳定，故被 DNA 所替代。

当然，生命起源及演化的问题是一个需要几代人甚至几十代人耗费毕生精力去努力探索的问题：“鸡与鸡蛋”的关系仍旧是一个永久的话题……。

化学与材料科学

杂化材料

材料科学的发展促进了当代各项高技术，诸如：半导体技术、计算机技术、情报、通信技术、航空、航天技术、能量传递、转换技术、生物工程技术等等的变革和飞跃。反过来，随着这些高技术的纵深发展，又对材料提出越来越新的要求。因此，人工智能材料、微复合材料、杂化材料、分子元件等方面的开拓与研究也就应运而生。这里将对材料科学这个百花园中的一朵含苞待放的新葩——杂化材料作一介绍。

一、何谓杂化材料

化学工作者对杂化轨道(hybridorbital)并不陌生。当两个原子互相接近生成共价键时，首先处于低能级的s电子激发到较高能级的p轨道，进行sp杂化，分别形成sp、sp₂、sp₃杂化轨道，然后它们的轨道互相重叠，自旋相反的两个电子在轨道重叠的区域内为两个成键原子所共有，这样，分别得到线型、平面三角型、立体四面体型的分子。1981年前后，日本理化学研究所山田瑛主任研究员、雀部博之主任研究员与东京农工大学宫田清藏教授在酝酿开拓新材料的研讨中，把化学中杂化概念与材料联系在一起。山田瑛首次把被称为第五代材料的新一代材料命名为杂化材料。他们认为：两种以上、不同种类的有机、无机、金属材料在原子、分子水平上杂化，从而产生具有新型原子、分子集合结构的物质，

含有这种结构要素的物质称为杂化材料。图 1 是杂化材料的构成示意图，其中虚线部分指杂化材料。杂化材料可分为三类：(1) 功能杂化材料，(2) 结构杂化材料，(3) 医用杂化材料。近年来，日本对杂化材料进行了广泛的研究，包括理论探索、杂化技术和应用开拓；报道也不少，每年都有杂化材料专辑出版，冠以“杂化”的钟表、集成电路、计算机系统相继问世。人们一般认为：从单体材料到复合材料，再进入更高水平的杂化材料，这是材料科学发展的必然趋势。

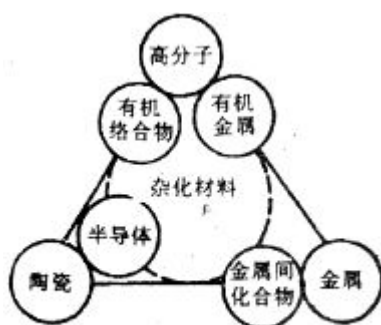


图 1 杂化材料构成示意图

二、杂化材料超功能出现的条件

功能材料的最好范例是生物。生物的结构与性能值得我们学习研究的方面还很多，如能动输送、神经传递、五官感应、酶作用等等。功能材料的开发，目标是模拟生物功能：分子合成和分子的集合态。作为杂化材料，主要是模拟分子的集合态，最终目标是追求“超功能”。

怎样的材料才具有超功能呢？山田瑛提出了下列指导思想：

1. 分子集合构成中具有各向异性的场 从具有旋光性的光学活性分子来看，可以知道：由不对称的手性分子组成的材料是发现旋光功能的基本条件，光学活性分子的结晶没有对称面和对称中心。如果将这种各向异性

的结晶概念推而广之，对于材料，具有几何上各向异性是通往功能性材料的首要道路。也就是说，在材料中形成各向异性的场是必要的。这样的材料中即使分子、原子的集合态或组织的存在几率具有不均匀的各向异性分配也是好的。

2. 短距离内不同种的素材或构造互相对立 由各向同性构成的单体材料虽然可以作为能量传递的功能材料，但却不能作为能量变换的功能材料。不同种素材、构造间存在能量差，以及使能量能够移动的距离是必要的。这个距离的长度在分子间作用范围的延达距离以内，光激发的能量移动或者隧道效应的距离是小于 5nm，而对于通过静电作用的材料，也只能在数百纳米之内有效。

3. 不同种分子、原子集合态或素材间的分子相互作用 不同素材之所以能形成新的材料，是由于分子间相互作用的缘故，另外分子间的凝聚能与平衡也是应该考虑的。

4. 材料中的分子、原子集合态中存在着异常的键长、键角、化学键缺损或缺电子键 这样的异常状态以某种几率以上存在着是必要的。联想到酶活性部位的异常距离、固体催化剂的活性中心、p 型半导体的空穴等就比较容易理解了。

对于人工物质和材料，出现功能的条件，从原子-分子水平上来看，不可能在均质、整齐的地方，特别是超功能材料的设计，更应该超越经典的分子模型，创造新的化学、物理，这样才可能获得。

三、杂化材料的维控制技术

人们知道，生物体内的酶具有高度的基质选择性和活性，但是离体酶的选择性和活性只有原来的 1/1000

到 1/10。另外酶反应的空间异位效应也只有数分子集合后才发挥出惊人的功能性。杂化材料是以分子、原子的集合态构成的物质，目前虽然是无章可循，正在探索中，但做成的物质也只能是依存于分子原子性质的统计集合体。这里作为实现设计的指导思想，介绍一下维控制技术。

1. 零维控制技术 零维构造体就是超微粒。历来，物质的粉碎直径最小也不过次微米而已。如果成为超微粒，原子的集合态表现出量子性，将发挥意外的性质。超微粒由气相或液相的分子、原子凝缩而成，但粒子间的凝集和表面的变质使期待着的特性下降。理想的情况是由固体中的分子、原子集合生成单一、均匀分散系的超微粒状态，这是获得功能材料最近的道路。

2. 一维控制技术 高度取向的高分子纤维是代表性的一维构造体。在物质内，光子、电子、离子传导的时候，受到分子的取向的强烈影响。对于功能材料，一维控制的概念是重要的，从超取向控制扩大到各向异性，有必要成为设计的指导思想。前文所指的各向异性也可理解为一维控制技术。

3. 二维控制技术 二维意味着平板状态的构造体。与超微粒相同，当膜厚越来越薄，直至在量子状态下发挥意外的物性。从分子、原子数量级的次纳米开始，到最多不超过数百纳米厚度的超薄膜的研究，正受到人们的重视。这种超薄膜不可能由历来的涂布技术所获得。当前在分子、原子水平上的成膜技术：LB 法（Langmuir-Blodgett）和 OMBE 法（organic molecular beam epitaxy）尤其引人注目。

4. 三维控制技术 超薄膜的叠层化，使超薄膜材料在