

Molecular Design of Polysaccharide Enzyme and Its Three-Dimensional Structure Activity Relationship and Molecular Medicine

Wenxiang Hu^{1,2}

¹Space Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

²Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory in North China, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

Email: huwx66@163.com

Received: Jul. 16th, 2017; accepted: Aug. 4th, 2017; published: Aug. 7th, 2017

Abstract

In this paper, the concept of polysaccharide enzyme is proposed, and its research roadmap is constructed. It is of vital importance in life science.

Keywords

Polysaccharide Enzyme, Polymeric Enzyme, Generalized Enzyme, Molecular Design, Molecular Medicine

糖酶的分子设计及其三维构效关系与分子医学研究

胡文祥^{1,2}

¹中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

²北京神剑天军医学科学院华北祥鹤微波化学联合实验室, 北京

Email: huwx66@163.com

收稿日期: 2017年7月16日; 录用日期: 2017年8月4日; 发布日期: 2017年8月7日

摘要

本文提出了糖酶的概念, 并构思了其研究路线图, 在生命科学中具有重要意义。

关键词

糖酶, 高聚物酶, 广义酶, 分子设计, 分子医学

Copyright © 2017 by author and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

糖类化合物(也称碳水化合物)在科学研究和人类生活中起着愈来愈重要的作用,已形成一个十分引人注目的研究领域。糖、脂、蛋白质和核酸是四类最基本的生命物质。在生命过程中,糖作为能量物质(如葡萄糖、淀粉、糖原)和结构物质(如纤维素、壳多糖)已为人们熟知。与主要以直链方式相连的多肽和多聚核苷酸相比,能以高度支链化形式及 α 、 β -糖苷异构形式存在的寡糖链,其种类和连接方式要比多肽和多聚核苷酸多得多。例如3个不同的氨基酸,可以组成6个不同的三肽,而3个不同的己糖可以排列组合成1056个不同结构的三糖。而且这一复杂多样性还可以通过形成各种简单的取代衍生物(如硫酸化、乙酰化、磷酸化等)得以进一步扩展,其贮存的信息量是相当巨大的,寡糖结构的细微差别也往往引起其构象的较大变化。这些特征决定游离寡糖或糖缀合物(糖蛋白、糖脂)中的寡糖链能编码大量的生物信息。虽然笔者的研究结果已经表明:不像DNA,多糖单独作为稳定的遗传分子的可能性很小,但从信息论及进化论的角度来看,与蛋白质和核酸相比,糖在生命过程中应是最理想的信息载体,因为它能以最小的结构单位承载最大的生物信息量。

近30年以来,随着分子生物学特别是细胞生物学的高度发展,糖的诸多其它生物学功能已被逐步揭示和认知。寡糖(由20个以下糖残基组成的糖链)不仅以游离状态参与生命过程,而且往往以糖缀合物(糖链与其它生物大分子共价相连的化合物如糖蛋白、糖脂)的形式参与许多重要的生命活动。糖蛋白、糖脂是细胞膜的重要组成部分,它们作为生物信息的携带者和传递者,调节细胞的生长、分化、代谢及免疫反应等。大量事实表明,在发挥生物功能中起决定性作用的是那些糖缀合物中的寡糖残基,它们贮存着各种生物信息。这些寡糖链犹如细胞的耳目,捕获细胞间各种相互作用的信息;又像细胞的手脚,联系着其它细胞和在细胞内外之间传递各种物质。近年来的植物生理学研究也表明,许多游离的寡糖分子同样具有重要的调节功能,它们在极微量($<10^{-9}$ M)水平上就能表现出很强的生理活性,通过控制各类特种基因的表达,来调节植物的生长、发育、器官形成及防御反应,参与重要生命过程[1] [2]。

2. 糖酶

另一方面,人类不断探索酶的种类、结构与功能、催化机理及其应用,可以更好地了解免疫反应、生理生化反应、甚至生命起源与生命进化的奥秘,构筑化学通向生命科学的宏伟桥梁。

仿生酶(即模拟酶)催化研究和运用具有悠久的历史,查尔斯·佩德森、让-马里·莱恩合成了模拟酶冠醚类低分子量有机化合物,唐纳德·克拉姆提出了主宾化学概念,三人共享1987年度诺贝尔化学奖,将模拟酶研究推向一个新高潮。

核酸酶的发现,使切赫和奥尔特曼于1989年获诺贝尔化学奖,在众说纷云的生命起源领域确立了RNA世界说的主导地位。当然这一学说近年也遇到严重挑战。

勒纳和舒尔茨于1986年12月19日在Science同时发表了具有催化作用的抗体之报告,开创了抗体

酶实验研究的先河。其实两次荣获诺贝尔奖的鲍林早在 1948 年就曾预言抗体酶的存在, 今天抗体酶研究已经成为有机化学和免疫学热门研究领域。有专家推测, 照这样势头发展下去, 最早发现抗体酶的勒纳和舒尔茨有可能登上诺贝尔领奖台。

顺着仿生酶、抗体酶、核酸酶的思路, 早在 1989 年获悉切赫和奥尔特曼得奖的同时, 笔者进一步扩充了“酶”的外延, 在世界上首次提出了“糖酶”(即由多糖或寡糖构成的具有催化作用的分子)、“脂酶”(即由脂构成的具有催化作用的分子)及其它“高聚物酶”的新概念, 并于次年在军事医学科学院学委会药化专业年会上报告了这一崭新设想及拟展开的研究工作, 但当时遇到的有关专家的不同看法, 只好搁浅。1992 年军科院学委会药化专业年会上, 笔者以“物理和生物高新技术在有机药物化学中的应用研究”为题作了学术报告, 同时向第十一届全军药学专业委员会学术会议提交了关于“糖酶”概念的论文并作了学术报告, 引起了有关学者的极大兴趣[3] [4]。我们曾用聚乙二醇(最简单的二糖)等作为相转移催化剂催化有机磷化合物的合成反应, 获得了较满意的结果[5]。同时, 我们进行了一些寡糖催化作用的研究工作, 取得了有益的结果, 特别是我们曾应用 α , β , γ -环糊精及有关多聚糖选择性催化芳香取代物的有关反应, 效果很好; 知名有机化学专家惠永正教授率领的研究小组在寡糖合成研究领域作了许多杰出工作; 1997 年 7 月[Chem. & Eng. New, July 17, 1997: 75]南韩化学家宣布合成的呋喃糖类聚合物可以催化 DNA 裂解, 这些实验完全证实了糖酶的客观存在, 这是令人欢欣鼓舞的。

3. 建议对糖酶研究拟开展的工作

笔者建议开展的研究工作主要包括以下五个方面。

(一) 糖酶的分子设计及其合成研究

运用酶催化原理、现代有机化学及生命科学有关理论, 设计合成高活性的糖酶。

(二) 天然糖酶的分离提取与结构修饰

利用现代分析分离手段, 分离天然糖酶, 并进行化学衍生化修饰其结构, 提高酶的活力。

(三) 糖酶的空间构象及三维构效关系研究

运用 2D or 3D-NMR, X-ray, HPLC, FAB-MS or MALD-TOFMS, LC-MS, MS-MS, LC-NMR 等现代实验手段, 测定糖酶分子空间结构; 运用分子力学和分子动态学模拟糖酶分子的三维空间构象及其与其它分子的相互作用图像, 运用量子力学研究其活力中心的电子和轨道特征; 同时合理运用分子力学与量子力学两者结合或联算, 研究糖酶三维构效关系及其空间构象的柔顺性和流动性。

(四) 糖酶的分形结构与催化活性关系及比较学和组合学研究

糖酶的表面及活性中心是不规则且粗糙的, 具有分形性质, 考察其催化的复杂反应的势能-坐标曲线的自仿射或自相似性。

运用分形理论, 推导糖酶催化的基元反应动力学方程, 并探讨方程中各参数的物理意义, 采用比较学方法, 结合运用系统论、控制论和协同论等现代方法学, 研究糖酶与核酸酶及蛋白酶结构、催化机理、信息传递方式及生理功能的异同[6]。

积极采用比较学, 大力发展组合学, 这是时代对全球科学家和工程专家的呼唤!

(五) 糖酶分子作用机理与分子医学及非线性医学研究

- 1) 糖酶与底物的酸反应非线性动力学研究;
- 2) 糖酶催化有机化学反应及其动力学研究;
- 3) 糖酶催化药物及特殊用途高聚物合成研究;
- 4) 糖酶与超声波等其它方法合理组合催化合成研究;
- 5) 糖酶切割 DNA 和 RNA 等生化反应机理研究;

- 6) 糖酶生理意义及其分子药理学研究;
- 7) 糖酶及多糖的生物信息学研究;
- 8) 探索糖酶作为药物或作为新型化学武器消毒剂等方面应用的可能性, 开拓其在军事医学和国防领域的新用途。

4. 探索其它“高分子酶”和杂化酶的分子机理及应用基础

除了探索研究由纯脂构成的“脂酶”及其它“纯”高聚物构成的纯“高聚物酶”外, 同时还要探索研究由两个或多个组成单元以不同比例构成的“杂化酶”, 如糖蛋白酶、脂蛋白酶、糖脂酶、磷脂酶、规则共聚物酶、不规则共聚物酶和其它高分子酶及超分子酶等等, 从而大大拓展“酶”概念的外延, 构筑“广义酶”的宏伟大厦, 这是十分令人神往的新领域。

以上研究将对多糖化学、生物学和医药学及高分子和超分子的生物医学乃至生命的起源和进化等研究产生积极影响, 并开拓生命科学的新方向及其在航天和国防军事领域的重要应用。

参考文献 (References)

- [1] 王来曦, 胡文祥, 惠永正. 探索生命科学的金钥匙——糖化学[N]. 科技日报, 1992.9.13.
- [2] 胡文祥, 王来曦, 恽榴红. 多糖及其衍生物的医药学研究[J]. 科学(Scientific American 中文版), 1993(4): 4-8.
- [3] 胡文祥, 曹晔, 恽榴红. 糖酶的分子设计及其三维构效关系研究[J]. 高等学校化学学报, 1998, 19(8 增): 399-400.
- [4] 胡文祥, 曹晔, 恽榴红. 糖酶的分子设计及其三维构效关系与分子医学研究[J]. 科学(Scientific American 中文版), 1998(6): 54-55.
- [5] 胡文祥, 袁承业. 烷基磷酸单酯的合成[J]. 化学学报, 1996, 5(3): 160-164.
- [6] 胡文祥, 李博. 比较化学——构筑量子化学通向分子药学的桥梁[M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2574-4127, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: cc@hanspub.org