液-液相分离：超分子聚合物成核-生长的启动子

张希

清华大学化学系，北京 100084

Liquid-liquid Phase Separation: The Promoter of Nucleation and Growth of Supramolecular Polymers

Xi Zhang

Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, P. R. China.

Email: xi@mail.tsinghua.edu.cn.

Published online: April 2, 2020.

液-液相分离介导的超分子聚合物成核-生长。

超分子聚合物普遍存在于自然界，尤其是生物体中，如细胞骨架的重要组成部分微管和蛋白质细丝等¹⁻³。生物分子从溶液状态到超分子聚合物的结构转变，不仅发挥着生物体的某些特定功能，也与一些疾病的发生密切相关⁴。因此对超分子聚合物形成机制的研究，不仅有助于加深对生物体结构与功能的认知，促进相关疾病新型治疗策略的开发，也为复杂仿生体系的设计和构建提供了新思路。

一般来说，超分子聚合物的形成包含成核和

生长两个阶段。作为溶液中新相形成的初始孕育阶段，成核对超分子聚合物的结构和性质具有至关重要的作用。尽管已有相关的研究表明，蛋白质、无机纳米晶和胶体自组装的成核可以通过经典的单步成核或者由亚稳相参与的两步成核来实现⁵⁻⁷。然而，对生物小分子的超分子成核机制及其在后续生长中作用的研究仍是一大挑战。这是由于生物小分子的柔性构象和远程弱相互作用使其在快速成核过程中产生大量多分散的瞬态中间体，极大地限制了对成核过程的追踪监测⁸。因此，

选取合适的组装基元, 通过对其分子间相互作用和成核动力学的调控, 有望揭示复杂体系中超分子聚合物的成核-生长机制。

近日, 中国科学院过程工程研究所闫学海研究员与剑桥大学Tuomas P. J. Knowles教授合作, 选取双亲性的寡肽和氨基酸为研究模型, 通过引入配位作用或调节溶剂组成来增强组装基元间的相互作用, 以提高成核中间体的稳定性, 并结合冷冻电镜和生物分子的自体荧光成像, 实现了对超分子纳米纤维形成过程的有效追踪。研究发现, 液-液相分离是超分子纳米纤维成核的启动子, 所形成的富含溶质液滴是分子聚集成核的“小室”⁹, 表明超分子成核是一个由亚稳态液滴参与的多步成核过程。研究者对该过程进行了原位核磁和热力学研究, 发现疏水作用主导的液滴形成是一个熵驱动的过程; 而氢键作用主导的液滴到纳米纤维的转变是一个焓驱动的过程。与经典成核相比, 相分离液滴的出现显著降低了超分子纳米纤维的成核势垒。

上述研究工作近期在 *Angewandte Chemie International Edition* 上在线发表⁹。该工作揭示了超分子纳米纤维形成过程中液-液相分离介导的多步成核新机制, 回答了“成核点从何而来”这一关键问题, 通过对相分离液滴的控制有望实现更精准的超分子自组装。值得指出的是, 液-液相分离作为一种生物分子的组织模式对多种生理功能的发挥具有重要的调控作用¹⁰, 因此, 该工作将为我们更深入理解生命起源奥秘和探索相关疾病治

疗策略提供了新的启示。

References

- (1) Aida, T.; Meijer, E. W.; Stupp, S. I. *Science* **2012**, *335*, 813. doi: 10.1126/science.1205962
- (2) Yang, L.; Tan, X.; Wang, Z.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 7196. doi: 10.1021/cr500633b
- (3) Yin, Z.; Song, G.; Jiao, Y.; Zheng, P.; Xu, J. -F.; Zhang, X. *CCS Chem.* **2019**, *1*, 335. doi: 10.31635/ccschem.019.20190013
- (4) Iadanza, M. G.; Jackson, M. P.; Hewitt, E. W.; Ranson, N. A.; Radford, S. E. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2018**, *19*, 755. doi: 10.1038/s41580-018-0060-8
- (5) Wolde, P. R. T.; Frenkel, D. *Science* **1997**, *277*, 1975. doi: 10.1126/science.277.5334.1975
- (6) Loh, N. D.; Sen, S.; Bosman, M.; Tan, S. F.; Zhong, J.; Nijhuis, C. A.; Král, P.; Matsudaira, P.; Mirsaidov, U. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 77. doi: 10.1038/nchem.2618
- (7) Tan, P.; Xu, N.; Xu, L. *Nat. Phys.* **2013**, *10*, 73. doi: 10.1038/nphys2817
- (8) Van Driessche, A. E. S.; Van Gerven, N.; Bomans, P. H. H.; Joosten, R. R. M.; Friedrich, H.; Gil-Carton, D.; Sommerdijk, N. A. J. M.; Sleutel, M. *Nature* **2018**, *556*, 89. doi: 10.1038/nature25971
- (9) Yuan, C.; Levin, A.; Chen, W.; Xing, R.; Zou, Q.; Herling, T. W.; Challa, P. K.; Knowles, T. P. J.; Yan, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18116. doi: 10.1002/anie.201911782
- (10) Banani, S. F.; Lee, H. O.; Hyman, A. A.; Rosen, M. K. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2017**, *18*, 285. doi: 10.1038/nrm.2017.7