金属离子诱导的 G-四链体凝胶体系的基本性质研究

杨金龙

中国科学技术大学化学与材料科学学院, 合肥 230026

The Hierarchical Study of Metal Ions-Defined G-Quadruplex Hydrogels

Jinlong Yang

School of Chemistry and Materials Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China.

Email: jlyang@ustc.edu.cn

Published online: December 31, 2020.

鸟苷衍生物在不同层次上的自组装。

核酸是生命体内最重要的生物分子之一, 具有生物相容性和低毒性等特点, 常被应用在生物医药等领域¹。鸟嘌呤(G)是DNA分子中的四种碱基之一, 在人体端粒末端的DNA单链上, 富含丰富的鸟嘌呤, 使其能够形成G-四链体结构, 该结构的稳定与端粒酶的活性有关, 具有重要的生物学意义²。此外, 小分子鸟嘌呤也可以通过超分子自组装形成G-四链体结构。该结构具有结构有序和性质可调控的特点, 可作为模板用于功能材料的制备, 应用于组织工程等领域³。因此, 对于G-四链体结构的深入理解, 在生物学和超分子化学领域都具有重要意义。

鸟嘌呤分子含有丰富的氢键结合位点, 能够通过超分子自组装形成G-带状和G-四链体等多种有序结构。G-四链体是一种由G-四分体 π - π 堆积而成的柱状结构, G-四分体是指由四个鸟嘌呤分子通过氢键连接而成的平面层状结构。由于相邻两

层之间存在一定的旋转角度, 因此堆积形成的G-四链体结构具有超分子手性⁴。G-四链体结构常常用作模板构筑功能材料, 而G-四分体的堆积方式可能对组装形成的聚集体的功能特性具有显著的影响。

G-四链体结构的形成条件非常严苛, 受到多种因素的影响, 包括pH、金属离子和反离子的种类、浓度等⁵。其中, 金属离子在G-四链体的形成过程中起到了极为重要的诱导作用⁶。金属离子的离子半径和价态决定了其诱导作用的强弱。研究表明, G-四链体的离子通道内可以容纳离子半径在0.13–0.15 nm范围内的金属离子⁷; 对于离子半径相近、价态不同的离子, 价态较高的金属离子诱导形成G-四连体的能力更强。金属离子的离子价态还决定了它们在G-四链体离子通道中的排布方式⁸。目前, 已经有很多关于G-四链体结构方面的研究, 然而针对G-四分体堆积方式的影响因素的

研究仍然很少。在介观尺度上, 尽管已有研究在G-四链体体系中观察到胆甾型溶致液晶和六角相液晶⁹, 但是关于G-四链体体系界面锚定行为的研究还少有报道。

为深入理解G-四链体结构, 山东大学郝京诚课题组与苏黎世联邦理工学院Raffaele Mezzenga课题组合作, 对G-四链体结构在多个尺度上进行了系统的探究^{10,11}。研究发现, 分子层次上G-四分体的堆积方式和宏观层次上G-四链体凝胶的机械强度都具有显著的金属离子相关性。二者都和高价态的金属离子与硼酸盐的离子桥联作用有关: 当G-四链体的离子通道被多价态的金属离子饱和后, 过量的金属离子与相邻两层G-四分体上的硼酸盐结合, 从而限制G-四分体的堆积方式; 过量的金属离子与两个G-四链体纤维上的硼酸盐结合, 则会引起纤维之间的物理交联和凝胶机械强度的增强。在微观尺度上, G-四链体纤维形貌也与金属离子的种类和浓度有关。在堆积方式受限的G-四链体体系中形成了具有左手手性的规则的扭曲纤维。利用FiberApp软件对纤维形貌进行统计学分析, 使我们对G-四链体纤维有了更加深入的理解。

在介观尺度上, 该研究探讨了G-四链体纤维的界面锚定行为。研究发现, 在一价K⁺的诱导下(此时纤维之间不发生物理交联), 在一定的浓度范围内, G-四链体纤维能够形成向列相液晶液滴。其中, 纤维以垂直于界面的方式自发排布, 具有负的锚固强度。这一结构区别于蛋白质、纤维素等所形成的液晶纤维胶体, 它们通常具有正的锚固强度和平行于界面的取向排布。该研究还通过体系弹性自由能最小化理论模拟对液滴结构进行了合理解释。G-四链体体系界面锚定行为的研究, 对液晶光电显示器的开发和应用具有潜在意义。这也使得G-四链体成为软物质领域中一类重要构筑基元。

上述研究工作近期在 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 上在线发表¹⁰。此项工作不仅阐释了影响G-四分体堆积方式的因素, 而且在多个尺度上完善了我们对G-四链体结构的理解, 扩展了G-四链体纤维体系在液晶相超分子组装方面的研究。

References

- (1) Peters, G. M.; Davis, J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 3188. doi: 10.1039/c6cs00183a
- (2) Bochman, M. L.; Paeschke, K.; Zakian, V. A. *Nat. Rev. Genet.* **2012**, 13, 770. doi: 10.1038/nrg3296
- (3) Min, L.; Li, T.; Tan, Q.; Tan, X.; Pan, W.; He, L.; Zhang, J.; Qu, E.; Xu, W. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 7912. doi: 10.1039/c6dt00075d
- (4) Paragi, G.; Fonseca Guerra, C. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 3042. doi: 10.1002/chem.201604830
- (5) Peters, G. M.; Skala, L. P.; Davis, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 134. doi: 10.1021/jacs.5b08769
- (6) Kwan, I. C. M.; She, Y.-M.; Wu, G. *Can. J. Chem.* **2011**, 89, 835. doi: 10.1139/V10-179
- (7) Kankia, B. I.; Marky, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10799. doi: 10.1021/ja010008o
- (8) Hu, D.; Ren, J.; Qu, X. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1356. doi: 10.1039/c1sc00109d
- (9) Mariani, P.; Mazabard, C.; Garbesi, A.; Spada, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6369. doi: 10.1021/ja00198a057
- (10) Li, X.; Sánchez-Ferrer, A.; Bagnani, M.; Adamcik, J.; Azzari, P.; Hao, J.; Song, A.; Liu, H.; Mezzenga, R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2020**, 117, 9832. doi: 10.1073/pnas.1919777117
- (11) Li, X. Y. Assembly and Regulation of Supramolecular Structures of G-Quadruplex. Ph.D. Dissertation, Shandong University, Jinan, 2020. [厉晓杨. G-四链体等超分子结构的组装和调控[D]. 济南: 山东大学, 2020.]