

综述

碘的生物无机化学研究进展 —碘对甲状腺激素生物活性的结构作用探讨

张 锋 刘祁涛*

(辽宁大学化学科学与工程学院, 沈阳 110036)

本文综述甲状腺激素相关研究的进展, 探讨碘在甲状腺激素与细胞内激素受体蛋白结合中的结构作用。文中评述了关于甲状腺激素与血浆运载蛋白和细胞内受体蛋白结合的溶液亲合性、结构研究和甲状腺激素碘代酚环的分子识别特性与碘的结构效应模拟研究的数据结果, 并就碘对激素-受体蛋白结合的结构作用提出了作者的观点。

关键词: 碘 甲状腺激素 分子识别

分类号: O613.44

碘是许多脊椎动物生命过程的必需元素之一。碘被动物体吸收后主要被用于甲状腺激素的生物合成。甲状腺激素是迄今发现的具有生物活性的唯一含碘化合物, 它在甲状腺被合成和分泌, 并与血浆运载蛋白可逆结合, 经由循环系统被运送到靶细胞发挥生物功能^[1]。

甲状腺主要分泌两种具有生物活性的甲状腺激素: 四碘甲腺原氨酸(3, 5, 3', 5'-tetraiodo-*L*-thyronine, 或称甲状腺素: *L*-thyroxine, 简记为 T_4) 和三碘甲腺原氨酸(3, 5, 3'-triiodo-*L*-thyronine, 简记为 T_3), 它们均为含碘酪氨酸衍生物(图1), 其中 T_4 为主要分泌物, 它在外周组织如肝脏、肾脏和脑下腺(垂体)通过脱碘酶的作用被部分转化为具有更高生物活性的 T_3 ^[2, 3]。血浆中游离的甲状腺激素浓度极低, 约为 $10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 其中大部为 T_3 。甲状腺激素通过与细胞核内特异受体蛋白结合, 诱导该蛋白产生活性构象, 使其 DNA 结合部位与 DNA 的特定部位有效结合, 从而激活 DNA 的转写过程, 达到调节基因表达的生物学功能^[3~5]。大量生物学和生理学的实验结果证明, 甲状腺激素对细胞的正常发育和分化、动物的体温调节和各种糖、脂肪和蛋白质代谢平衡的维持起重要的调节和控制作用^[1, 3, 6~8]。但是, 碘在其中所起的作用还尚未弄清。碘与甲状腺激素生物活性的关系一直是许多学者感兴趣的研究课题。

本文介绍甲状腺激素相关研究的进展, 探讨碘在甲状腺激素与细胞内受体蛋白结合中的结构作用。

1 甲状腺激素的化学性质及结构特征

甲状腺激素分子由两个碘代酪氨酸分子偶联而成^[9]。生理条件下, T_3 和 T_4 的 4'-酚羟基的 pK_a 值分别为 8.5 和 6.7^[10], 因此, 在生理 pH (7.4) 下, 分别有 8.2% 的 T_3 和 82.4% 的 T_4 ,

收稿日期: 1999-10-31。

国家自然科学基金(No. 29971014)资助课题。

* 通讯联系人。

第一作者: 张 锋, 男, 39 岁, 博士, 教授; 研究方向: 配位化学和生物无机化学。

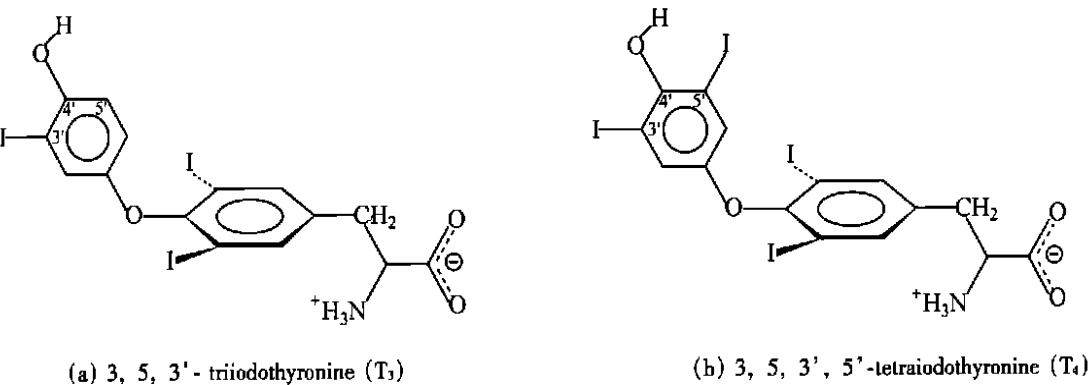


图 1 甲状腺激素分子的结构

Figure 1 Molecular structures of thyroid hormones

其酚羟基处于去质子状态^[11]。X-射线晶体学研究表明, 甲状腺激素分子的内环(inner ring)和外环(outer ring)平面处于接近垂直的空间位置(参见图 1), 碳氧醚键的夹角为 120 ~ 122°^[12~14]。3, 5-碘基被认为对维持甲状腺激素分子这种特殊的立体结构起主要作用^[12], 因为内环仅有一个碘基的 3, 3', 5'-三碘甲状腺原氨酸(3, 3', 5'-triiodo-*L*-thyronine, 或 reverse T₃, 简记为 rT₃) 其内环和外环平面的夹角为 8°或- 6°^[15], 而内环有 3-和 5-两个碘基的 T₃, 相应的夹角为 90°^[13], T₄ 为 108 或- 113°^[14]。3, 5-碘基较大的体积阻碍了碳氧醚键的旋转。4'-酚羟基具有很强的形成氢键的能力, 其中 4'-OH 可同时作为质子的给体和受体, 而 4'-O⁻只能作为质子受体。此外, 氨基酸侧基也体现出很强的形成氢键的能力。甲状腺激素分子这种特殊结构被认为对其与运载蛋白和受体蛋白有效结合, 产生生物活性具有重要意义^[12]。

2 激素-运载蛋白相互作用

甲状腺激素在血浆中主要与三种运载蛋白可逆结合: 甲状腺结合球蛋白(thyroxine binding globulin, TBG), 甲状腺结合前白蛋白(thyroxine-binding prealbumin, TBPA, 或 transthyretin, TTR), 和血浆白蛋白(serum albumin, SA)^[12,16,17]。研究表明, 血浆中 TBG 的浓度为 15 mg·L⁻¹, 仅为 TBPA 浓度的 1/20, SA 浓度的 1/3000, 但 TBG 对甲状腺激素的亲合

表 1 甲状腺激素及其类似物对甲状腺结合前白蛋白(TBPA)的相对亲合性

Table 1 Relative Binding Affinities of Thyroid Hormone Analogues to Prealbumin (pH 8.0, 37°C)

thyroid hormone analogues	C ₁ /K ₁ / % ^a	thyroid hormone analogues	C ₁ /K ₁ / % ^a
3, 5, 3', 5'-tetraiodo- <i>L</i> -thyronine (T ₄)	100	3, 5, 3'-triiodo- <i>L</i> -thyronine (T ₃)	9.2
3, 3', 5'-triiodo- <i>L</i> -thyronine (rT ₃)	32.9	3, 3'-diiodo- <i>L</i> -thyronine (3, 3'-T ₂)	0.64
3, 5-diiodo- <i>L</i> -thyronine (3, 5-T ₂)	0.32	3', 5'-diiodo- <i>DL</i> -thyronine (3', 5'-T ₂)	3.3
3-iodo- <i>L</i> -thyronine (3-T ₁)	0.014	3'-iodo- <i>DL</i> -thyronine (3'-T ₁)	0.068
<i>L</i> -thyronine (T ₀)	< 0.002	3, 5-diiodo-3'-(methyl)- <i>L</i> -thyronine	0.44
3, 5-diiodo-3'-(<i>i</i> -Pr)- <i>L</i> -thyronine	0.83	3, 5-diiodo-3'-(<i>t</i> -Bu)- <i>L</i> -thyronine	1.3
3, 5-diiodo-3'-(<i>i</i> -Bu)- <i>L</i> -thyronine	2.2	3, 5-diiodo-3'-(benzyl)- <i>L</i> -thyronine	1.1
3, 5-diiodo-3'-bromo- <i>L</i> -thyronine	1.6	3, 5-diiodo-3'-chloro- <i>L</i> -thyronine	0.75
3, 5-dimethyl-3'-iodo- <i>L</i> -thyronine	0.84	3, 5-dimethyl-3', 5'-diiodo- <i>L</i> -thyronine	0.78
3, 5-diiodo-3', 5'-dimethyl- <i>L</i> -thyronine	0.12	3, 5-diiodo-3', 5'-dibromo- <i>L</i> -thyronine	8.6

^aK₁(3.5 × 10⁷L · mol⁻¹) is the affinity constant of T₄, and the C₁/K₁ values are the ratio of the affinity constants of the other compounds to T₄, data based on reference^[19]

性远大于 TBPA 和 SA^[17]。三种运载蛋白对 T₄ 的亲合性明显大于 T₃^[18~20]。表 1 表明碘明显增加甲状腺激素与 TBPA 的亲合性, 并且外环碘基的贡献大于内环碘基; 卤素取代基的贡献大于烷基。由此推测氢键和卤素基团与蛋白质间的电荷迁移作用可能是决定亲合性大小的主要因素^[19]。

Blake 等人^[16, 21, 22]对 T₄-TBPA 缔合物的晶体和分子结构分析结果表明, T₄ 的 4'-酚羟基与处于蛋白质激素结合隧道内侧中心的 Ser-117 和 Thr-119 的醇羟基通过结晶水形成氢键。3'-和 5'-碘基分别与对称分布的两组 Leu-17 和 Leu-110 接近, 特别是 3'-碘基被观测到与 Ala-109 的羰基氧的距离为 3.0 Å 明显小于碘与氧原子的范德华半径之和 3.55 Å^[23]。3 和 5 碘基被分装在与 Thr-106、Ala-108 和 Val-121 的甲基以及 Lys-15 的 β 和 γ 亚甲基构成的两个对称的兜囊中。T₄ 的 α 氨基和 α 羧基与处于结合隧道外侧的 Lys-15 和 Glu-54 侧基接近。Wojtczak 等人^[24]进一步研究了 TBPA 与 3, 3'-二碘基-L-甲腺原氨酸(3, 3'-T₂)缔合物的晶体和分子结构, 并与 Blake 等人的结果进行比较, 发现 TBPA 的激素结合隧道与 Blake 等人的结果具有类似的结构特征, 但 3, 3'-T₂ 比 T₄ 进一步深入隧道 3.5 Å 而且取向也与 T₄ 显著不同。3, 3'-T₂ 的 4'-酚羟基直接与一对丝氨酸残基(Ser-117)形成氢键(2.69 和 2.88 Å), 而不像 T₄ 的 4'-OH 通过一个结晶水与 Ser-117 发生相互作用。3, 3'-T₂ 的 3 和 3'-碘基分别占据 T₄-TBPA 中 T₄ 的 3'-碘基和 4'-OH 与 Ser-117 之间的结晶水的空间位置, 其中 3'-碘基与 Ser-117 醇羟基氧间的距离为 2.86 Å。3, 3'-T₂ 的氨基酸侧基也不像 T₄, 与 Glu-54 发生静电相互作用, 而是与 Thr-106 相互接近, 并与 Lys-15 侧链的氨基形成氢键(2.67 Å)。这些结构研究结果进一步说明, 包括激素 4'-OH 和氨基酸侧基的氢键作用可能是激素-运载蛋白结合的主要作用力, 而 3, 3'-T₂ 比 T₄ 明显低的亲合性(表 1)和 3, 3'-T₂、T₄ 与 TBPA 结合的显著结构差异, 以及被观测到的 I-O 直接相互作用表明, 碘对激素-运载蛋白结合有重要贡献。

3 激素-受体蛋白相互作用

由于细胞内受体蛋白很难分离和提纯, 激素-受体蛋白相互作用的结构研究远没有激素-运载蛋白的研究详细, 直到 1995 年 Wagner 等人^[25]报道一种大白鼠受体蛋白(rTRα1)与甲状腺激素(T₃)的一种电子等排物(isostere), 3, 5-二甲基-3'-异丙基-L-甲腺原氨酸(Dimit)缔合物的晶体和分子结构。他们发现, 激素结合部位由若干 α 螺旋 H3、H5、H8、H11 和 H12 以及连结 H7 和 H8 的圈状结构(loop)组成, 其中 H12 是受体蛋白的 C 末端活性区(C-terminal activation domain), 它被证明对甲状腺激素产生生物活性至关重要^[26~30]。H12 是具有疏水和亲水两性侧基的 α 螺旋结构(amphipathic helix), 它的疏水性侧基 Phe-401 和 Phe-405 构成激素结合隧道的一部分。Dimit-rTRα1 结合的主要结构特征如下: (1) Dimit 的 4'-OH 与 H11 的 His-381 咪唑侧基的 N(ε2) 形成氢键(2.64 Å); (2) Dimit 的 3'-异丙基装在与 Gly-290、Gly-291 和 Leu-292(位于 H7-H8 loop)构成的兜囊中, 并与 H3 的 Phe-215、Phe-218 和 Thr-219 以及 H11 的 Met-388 接近; (3) 通过氢键相连的 His-381 的咪唑环和 Dimit 的酚环(外环)分别与 H12 的 Phe-405 和 Phe-401 接近(范德华距离内); (4) Dimit 的内环被 Ile-221、Ile-222、Ile-229 和 Ala-225 等疏水基团围绕, Ser-260、Ile-299、Phe-218、Ile-221 和 Ile-222 构成 Dimit 3 和 5 甲基的兜囊; (5) Dimit 的 α 羧基与处于隧道外侧的 Arg-228 侧基和若干结晶水形成氢键。

运载蛋白(TBPA)的激素结合隧道是溶剂可进入的, 且不因与激素结合而发生显著构象变化^[21, 22]。然而, 受体蛋白则对激素分子十分敏感, 可因激素的结合而发生显著的构象变

化,形成以激素分子为中心的紧缩结构,特别是使受体蛋白的 H 12(G 末端)由无序的构象变为有序^[25]。分子生物学实验证明,G 末端一些关键性残基如 Glu 403、Phe 401 和 Phe 405 等的突然变异可使激素-受体蛋白的生物活性明显降低甚至消失^[26~30],受体蛋白对激素的亲合性亦明显降低^[28]。Glu 403 向溶剂中的稳定取向被推测对 G 末端的活性至关重要,而 Phe 405 与 His 381 和 Phe 401 与激素分子外环可能的相互作用被认为对稳定 Glu 403 在溶剂中的空间取向起主要作用^[25]。

4 碘在激素-受体蛋白结合中的结构作用

甲状腺激素-运载蛋白结合的研究结果暗示,碘可能对激素-受体蛋白结合也有重要贡献。张锋等人^[31~34]通过研究甲状腺激素生物合成的前驱物,3,5-二碘基-L-酪氨酸(3,5-diiodo-L-tyrosine, L-I₂tyr),3-碘基-L-酪氨酸(3-iodo-L-tyrosine, L-Ityr)和 L-酪氨酸(L-tyrosine, L-Tyr)与铜(II)和相关氨基酸(如丙氨酸(L-Ala)、精氨酸(L-Arg)、赖氨酸(L-Lys)、天冬酰胺、谷氨酰胺等)及氮碱配体(如 1,10-啡咯啉(phen)、2,2'-联吡啶(bpy)、2-甲氨基吡啶、组胺(hista),和乙二胺等)形成三元混配配合物的稳定性、光谱性质和晶体与分子结构,模拟研究甲状腺激素-受体蛋白结合中碘的结构作用。表 2 给出了一些典型体系的稳定性数据^[31],其中 K 是按(1)式定义的平衡常数,AA 代表 L-I₂tyr 或 L-Tyr,Ar 代表芳香氮碱配体:

$$\text{Cu}(\text{AA})(\text{en}) + \text{Cu}(\text{L-Ala})(\text{Ar}) \overset{K}{\rightleftharpoons} \text{Cu}(\text{AA})(\text{Ar}) + \text{Cu}(\text{L-Ala})(\text{en})$$
$$\log K = \log \beta_{\text{Cu}(\text{AA})(\text{Ar})} + \log \beta_{\text{Cu}(\text{L-Ala})(\text{en})} - \log \beta_{\text{Cu}(\text{AA})(\text{en})} - \log \beta_{\text{Cu}(\text{L-Ala})(\text{Ar})}$$

(1)

表 2 混配配合物 Cu(L-I₂tyr)(Ar) 和 Cu(L-Tyr)(Ar) 的 log K 值
Table 2 log K Values for Ternary Complexes Cu(L-I₂tyr)(Ar) and Cu(L-Tyr)(Ar)
(25°C, I = 0.1 mol · L⁻¹ (KNO₃))

complexes	log K ^a	complexes	log K ^a
Cu(L-I ₂ tyr)(phen)	2.18	Cu(L-Tyr)(phen)	1.05
Cu(L-I ₂ tyrO ⁻)(phen) ^c	1.38	Cu(L-TyrO ⁻)(phen)	
Cu(L-I ₂ tyr)(bpy)	1.88	Cu(L-Tyr)(bpy)	0.90
Cu(L-I ₂ tyrO ⁻)(bpy)	1.20	Cu(L-TyrO ⁻)(bpy)	0.25
Cu(L-I ₂ tyr)(hista)	0.84	Cu(L-Tyr)(hista)	0.51
Cu(L-I ₂ tyrO ⁻)(hista)	0.28	Cu(L-TyrO ⁻)(hista)	0.11

^a calculated according to eq (1), taken from reference^[31]
^b taken from reference^[35]
^c O⁻ means that the ligand has a deprotonated phenolic group

式中 Cu(AA)(Ar) 被预期发生分子内配体间芳环堆砌作用^[35]。表 2 中 Cu(L-I₂tyr)(phen) 和 Cu(L-I₂tyr)(bpy) 等大的 log K 值表明这些配合物分子中存在配体间芳环堆砌作用,使配合物明显稳定化^[31, 35]。与不含碘的 Cu(L-Tyr)(Ar) 体系比较可知,碘显著促进酚环与氮碱芳环间的堆砌作用。配合物在 d-d 范围明显负的圆二色光谱极大吸收进一步证明这种芳环堆砌作用的存在和碘对相互作用的贡献^[31~35, 36]。X-射线单晶结构分析表明^[31~32],配合物 Cu(L-I₂tyr)(bpy) 和 Cu(L-Ityr)(bpy) 分子中,碘代酚环占据轴向配位位置,与平面配位的 bpy 平行接近(图 2),酚环与吡啶环间的平面夹角为 3.7~11.6°,环间平均距离为 3.31~3.36 Å。Cu(L-I₂tyr)(hista) 的晶体结构分析表明^[32],碘与组胺的咪唑环和 L-I₂tyr 的酚环相互接近

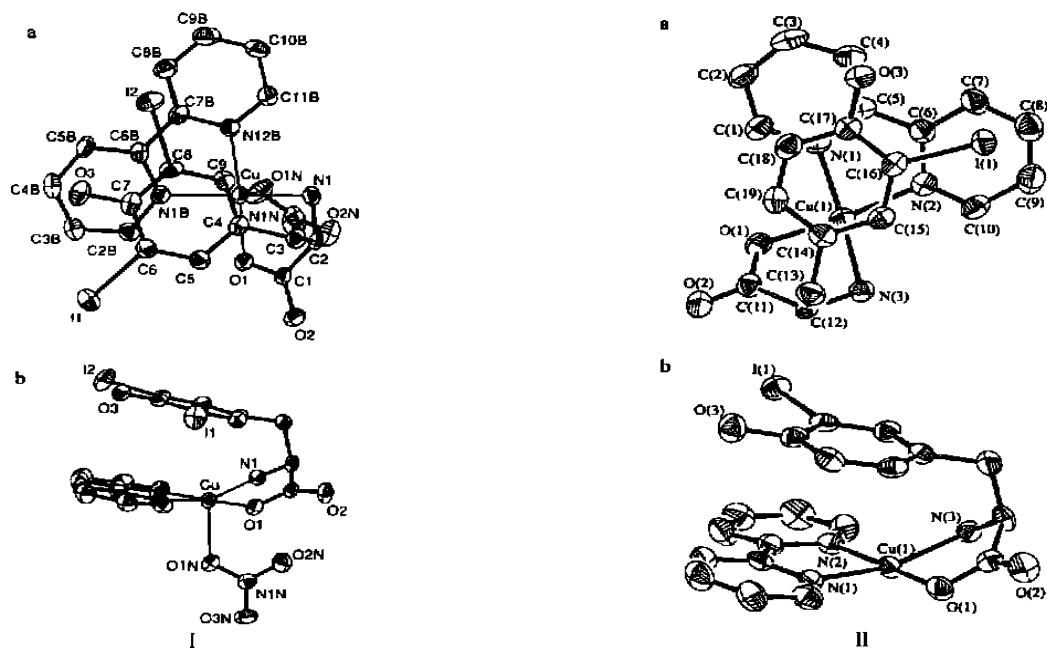


图 2 配合物 $[\text{Cu}(\text{L-I2tyr})(\text{bpy})(\text{NO}_3)]$ I 和 $[\text{Cu}(\text{L-Ityr})(\text{bpy})]$ II 的分子结构展示配体间芳环堆砌作用
 Fig. 2 Molecular structures for $[\text{Cu}(\text{L-I2tyr})(\text{bpy})(\text{NO}_3)]$ I and $[\text{Cu}(\text{L-Ityr})(\text{bpy})]$ II: (a) vertical view with the atomic numbering scheme; (b) side view showing the stacking interaction

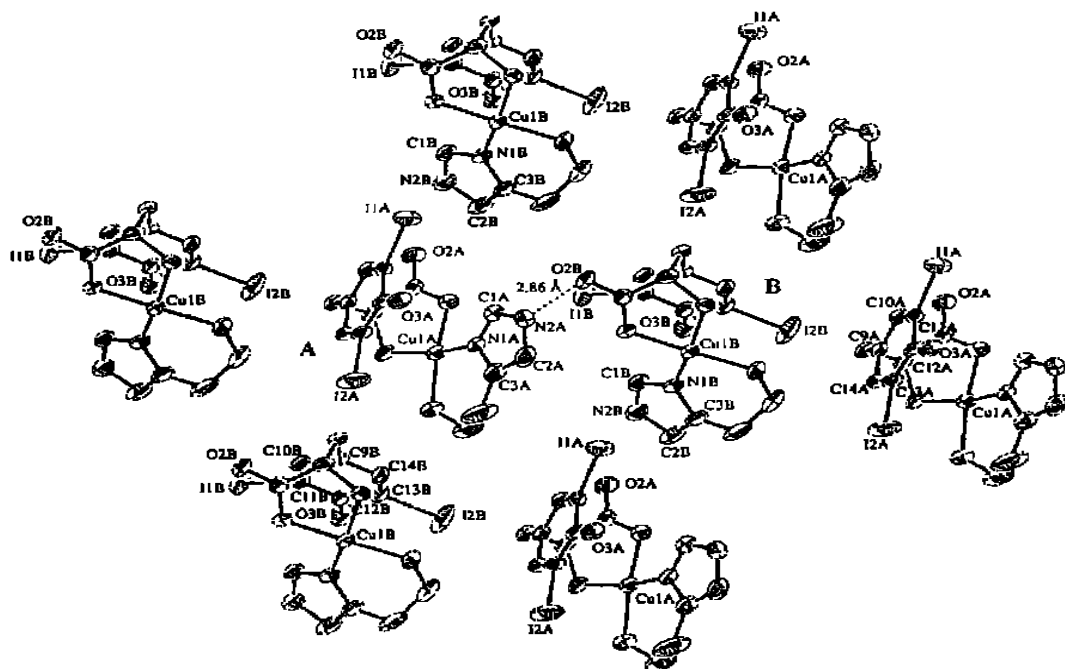


图 3 配合物 $[\text{Cu}(\text{L-I2tyr})(\text{hista})]_2$ 的晶体和分子结构, 展示碘-芳环相互作用

Fig. 3 Crystal and molecular structure for $[\text{Cu}(\text{L-I2tyr})(\text{hista})]_2$ showing the iodine aromatic ring interactions

(图 3), 最近距离分别为 3.63 和 3.59 Å 明显小于碘与芳环碳原子的范德华半径之和 3.85 Å^[23]。碘还被观测到与甲醇或水分子的氧之间也发生相互作用, 碘-氧距离为 3.08 ~ 3.28 Å 明显小于范德华距离 3.55 Å^[23]。全部单晶配合物中碘代酚环的 4-酚羟基均形成氢键。一方面, 配合物[Cu(L-I₂tyr)(hista)(H₂O)]₂·2H₂O 的 4-O⁻ 与轴向配位的水分子形成一个分子间氢键(2.55 和 2.65 Å); 配合物[Cu(L-I₂tyr)(bpy)(H₂O)]·2H₂O 的 4-O⁻ 同时与轴向配位的水分子和平面配位的氨基形成两个分子间氢键(分别为 2.64 和 2.80 Å)。另一方面, 配合物[Cu(L-I₂tyr)(bpy)(NO₃)]·CH₃OH 的 4-OH 同时与羰基氧和甲醇的醇羟基形成两个分子间氢键(分别为 2.54 和 2.77 Å); 配合物[Cu(L-Ityr)(bpy)(H₂O)]·NO₃·CH₃OH·H₂O 的 4-OH 仅与结晶水形成一个氢键(2.67 Å); 而配合物[Cu(L-Tyr)(bpy)(ClO₄)]·2H₂O^[36] 的 4-OH 却同时与结晶水形成两个分子间氢键(分别为 2.62 和 2.86 Å)。

模拟研究结果证明, 碘不仅明显促进酚环与芳香氮碱的堆砌作用, 而且还直接与芳环和甲醇或水分子的氧发生弱相互作用, 并影响其邻位酚羟基形成氢键的性质。碘由于其较大的原子体积, 较强的吸电子能力和疏水性, 可能为其邻位酚羟基形成氢键创造有利的局部疏水环境, 并通过直接或间接(通过苯环) 相互作用影响酚羟基形成氢键的取向和强度。晶体数据结果表明^[32], L-I₂tyr 和 L-Ityr 分子内碘与酚羟基氧之间的距离为 3.15~ 3.23 Å, 在碘-氧范德华距离 3.55 Å 以内。计算机空间-充填模型(space filling model) 表明, L-I₂tyr 的酚羟基氧被部份埋在两个硕大的碘原子中^[34]。因此, 碘与酚羟基氧分子内的直接相互作用和影响可能是导致上述氢键形成特征的重要原因之一。碘基对酚羟基去质子化的显著影响^[31]、对 L-I₂tyr 4-O⁻ 与 L-Arg 和 L-Lys 侧基静电相互作用的促进^[33] 以及对去质子的碘代酚环与芳香氮碱堆砌作用的稳定化^[31] 可能都与此密切相关。Cody 等人^[12, 14] 对甲状腺激素及其类似物的晶体结构研究表明, 4'-酚羟基形成氢键的取向遵循一定的规律: 当 4'-酚羟基作为质子给体时氢键从接近与酚环平面成 180° 的方向形成; 当作为质子受体时氢键从酚环的平面上方或下方, 与酚环平面接近 90° 的方向形成。Andrea 等人^[37] 通过对甲状腺激素分子及其类似物与受体蛋白结合的理论计算得出, T₃ 的 4'-OH 仅作为质子给体, 并在酚环的同一平面与 3'-碘基处于反位的方向形成氢键在能量上最为有利。这一结果与 Wagner 等人的结构分析^[25] 及 Dietrich 等人的 T₃ 活体外(*in vitro*) 结构-活性定量数据^[38] 相一致。另一方面, 碘-氧相互作用也曾许多其它化合物的结构中被观测到, 并被普遍归结为给体-受体电荷迁移相互作用^[39~ 42]。Cody 等人^[41] 基于剑桥晶体数据库的数据资料详细分析研究了碘-氧相互作用的距离和取向特征, 结果表明, 类甲状腺激素化合物中碘-氧相互作用的距离在 2.99~ 3.45 Å 范围内, C-I...O 的夹角分布由 180° 到 90° 甚至更小, 而且如果可能, 氧原子似乎总是将其孤电子对直接指向碘原子, 以求最有效的相互作用。上述在 T₄-TBPA 和 3, 3'-T₂-TBPA 结构分析中以及激素-受体蛋白结合模拟研究中观测到的碘-氧相互作用应属于这类电荷迁移作用。碘-芳环相互作用则类似于早已被了解的 I₂-苯环电荷迁移作用^[43]。

基于以上 Dimitri TRα1 结合的结构分析和模拟研究结果, 推测碘在 T₃-受体蛋白结合中可能的结构作用如下: (1) 3'-碘基通过与 4'-酚羟基分子内直接相互作用控制 4'-OH 的取向, 并使其与处于反位方向的 His 381 的咪唑基形成有效的氢键; (2) 3'-碘基通过电子效应促进 T₃ 的外酚环与受体蛋白 C 末端 Phe 401 的苯环发生有效的芳环堆砌作用; (3) 3'-碘基通过与受体蛋白的 Gly-290 和/或 Gly-291 的羰基氧、Thr-219 的醇羟基氧、Phe-215 和/或 Phe-218 的

苯环、以及 Leu 292 的烷基等相互作用,使 T_3 外环与 Phe 401 的芳环堆砌作用稳定化; (4) 3, 5-碘基通过立体空间阻碍和直接与周围蛋白质残基作用,保持 T_3 外环空间位置的基本稳定,促进其与 Phe 401 的芳环堆砌作用。

由于 Phe 405 和 Phe 401 处于接近一个螺距的相对位置,而前述对 C-末端活性至关重要的 Glu 403 正处于它们之间相反的空间位置,所以, Phe 405 与 His 381 和 Phe 401 与 T_3 外环有效的芳环堆砌作用和 α -螺旋的分子内氢键结构恰好可稳定 Glu 403 的空间位置。由于各种动物细胞内甲状腺激素受体蛋白都有相似的组成和结构^[4], His 381, Phe 401, Glu 403, 和 Phe 405 等氨基酸都是受体蛋白高保留的 (highly conserved) 结构单元^[25~30], 因此, Phe 405-His 381 和 Phe 401- T_3 外环芳环堆砌作用的发生及其被 His 381- T_3 4'-OH 的氢键和 T_3 碘基的促进和稳定化可能是甲状腺激素发挥其生物功能的重要结构基础。

5 结束语

综上所述,碘对甲状腺激素通过与细胞内受体蛋白结合发挥其生物功能可能具有重要的结构作用。但本文的一些结论还较多地基于推测。碘与甲状腺激素生物活性的关系还存在许多有待弄清的问题。例如,研究发现,用相似体积的烷基如甲基、异丙基等取代 3'-碘基可部分维持激素的活性,其中 3, 5-二碘基-3'-异丙基-L-甲腺原氨酸的活性甚至高于 T_3 ^[1, 12, 44], 其对受体蛋白的亲合性约为 T_3 的 1.4 倍,而 T_4 对受体蛋白的亲合性仅为 T_3 的 18% 左右^[44], 说明碘对甲状腺激素显现其生物活性的结构作用并不是唯一的。包括人类在内的生命体对碘的自然选择也许并非仅仅是依赖其单一的结构作用,实际过程中可能还包含许多与碘密切相关的复杂的立体化学和动力学等因素。关于甲状腺激素与细胞膜蛋白的结合和激素穿越细胞膜的机制及碘在过程中的作用等研究还少人问津,仅有一些初步的报道^[12, 45~47]。用于预防和治疗地方性缺碘症和治疗由遗传性甲状腺功能障碍等引发的疾病的特效药物设计与研制也是亟待开发的重要课题。

参 考 文 献

- [1] Eberhardt N. L., Apriletti J. W., Baxter J. D. *Biochemical Actions of Hormones*, Vol. 7, Litwack G. Ed., Academic Press: New York, 1980, 311.
- [2] Leonard J. L., Visser T. J. *Thyroid Hormone Metabolism*, Heinemann G. Ed., Marcel Dekker: New York, 1986, 189.
- [3] Denforth E. Jr., Burger A. G. *Annu. Rev. Nutr.*, 1989, 9, 201.
- [4] Evans R. M. *Science*, 1988, 240, 889.
- [5] Glass C. K. *Endocr. Rev.*, 1994, 15, 391.
- [6] Glass C. K., Holloway J. M. *Biochim. Biophys. Acta*, 1990, 1032, 157.
- [7] Lipkin S. M., Rosenfeld M. G., Glass C. K. *Genetic Engineering*, Vol. 14, Setlow J. K. Ed., Plenum Press: New York, 1992, 185.
- [8] Ribeiro R. C. J., Apriletti J. W., West B. L., Wagner R. L., Fletterick R. J., Schaefle F., Baxter J. D. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1995, 758, 366.
- [9] Voet D., Voet J. G. *Biochemistry*, 2nd Ed, John Wiley & Sons: New York, 1995, 1265.
- [10] Gemmill C. L. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1955, 54, 359.
- [11] Jorgensen E. C. *Hormonal Proteins and Peptides*, Vol. 6, Li C. H. Ed., Academic Press: New York,

1978, 57.

- [12] Cody V. *Endocr. Rev.*, **1980**, **1**, 140.
- [13] Camerman A., Camerman N. *Acta Cryst.*, **1974**, **B30**, 1832.
- [14] Cody V. *Acta Cryst.*, **1981**, **B37**, 1685.
- [15] Okabe N., Fujiwara T., Yamagada Y., Tomita K. *Biochim. Biophys. Acta*, **1982**, **717**, 179.
- [16] De La Paz P., Burrige J. M., Oakley S. J., Blake C. C. F. *The Design of Drugs to Macromolecular Targets*, Beddell C. R. Ed., Wiley: Chichester, **1992**, 119.
- [17] Robbins J., Rall J. E. *Hormones in Blood*, 3rd Ed., Vol. 1, Gray C. H., James V. H. T. Eds., Academic Press: New York, **1979**, 576.
- [18] Snyder S. M., Caralieri R. R., Golafine I. D., Ingbar S. H., Jorgensen E. C. *J. Biol. Chem.*, **1976**, **251**, 6489.
- [19] Andrea T. A., Caralieri R. R., Golafine I. D., Jorgensen E. C. *Biochemistry*, **1980**, **19**, 55.
- [20] Sterling K. J. *Clin. Invest.*, **1964**, **43**, 1721.
- [21] Blake C. C. F., Oatley S. J. *Nature*, **1977**, **268**, 115.
- [22] Blake C. C. F., Geisow M. J., Oatley S. J., Rerat C., Rerat B. *J. Mol. Biol.*, **1978**, **121**, 339.
- [23] Pauling L. *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell Univ. Press: Ithaca, New York, **1960**.
- [24] Wojteczak A., Luft J., Cody V. *J. Biol. Chem.*, **1992**, **267**, 353.
- [25] Wagner R. L., Apriletti J. W., McGrath M. E., West B. L., Baxter J. D., Fletterick R. J. *Nature*, **1995**, **378**, 690.
- [26] Zenke M., Munoz A., Sap J., Vennstrom B., Beug H. *Cell*, **1990**, **61**, 1035.
- [27] Saatcioglu F., Bartunek P., Deng T., Zenke M., Karin M. *Molec. cell. Biol.*, **1993**, **13**, 3675.
- [28] Baretino D., Vivanco Ruiz M. M., Stunnenberg H. G. *EMBO J.*, **1994**, **13**, 3039.
- [29] Tone Y., Collingwood T. N., Adams M., Chatterjee V. K. *J. Biol. Chem.*, **1994**, **269**, 31157.
- [30] Baniahmad A., Leng X. H., Burris T. P., Tsai S. Y., Tsai M. J., O'Malley B. W. *Molec. cell. Biol.*, **1995**, **15**, 76.
- [31] Zhang F., Odani A., Masuda H., Yamauchi O. *Inorg. Chem.*, **1996**, **35**, 7148.
- [32] Zhang F., Yajima T., Masuda H., Odani A., Yamauchi O. *Inorg. Chem.*, **1997**, **36**, 5777.
- [33] Zhang F., Yajima T., Odani A., Yamauchi O. *Inorg. Chim. Acta*, **1998**, **278**, 136.
- [34] Zhang F. *Doctoral Thesis*, Nagoya Univ. Press: Nagoya, Japan, **1998**.
- [35] Yamauchi O., Odani A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, **107**, 5938.
- [36] Yamauchi O., Odani A., Masuda H. *Inorg. Chim. Acta*, **1992**, **198~200**, 749.
- [37] Andrea T. A., Dietrich S. W., Murray W. J., Kollman P. A., Jorgensen E. C. *J. Med. Chem.*, **1979**, **22**, 221.
- [38] Dietrich S. W., Bolger M. B., Kollman P. A., Jorgensen E. C. *J. Med. Chem.*, **1977**, **20**, 863.
- [39] Bent H. A. *Chem. Rev.*, **1968**, **68**, 587.
- [40] Murray Rust P., Motherwell W. D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, **101**, 4374.
- [41] Cody V., Murray Rust P. *J. Mol. Struct.*, **1984**, **112**, 189.
- [42] Sugimori T., Masuda H., Yamauchi O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, **67**, 131.
- [43] Mulliken R. S., Person W. B. *Molecular Complexes*, Wiley-Interscience: New York, **1969**.
- [44] Jorgensen E. C. *Hormonal Proteins and Peptides*, Vol. 6, Li C. H. Ed., Academic Press: New York, **1978**, 108.
- [45] Sterling K., Milch P. O., Brenner M. A., Lazarus J. H. *Science*, **1977**, **197**, 996.
- [46] Singh S. P., Carter A. C., Kydd D. M., Costanzo R. R. *Endocr. Res. Commun.*, **1976**, **3**, 119.
- [47] Gharbi J., Torresani J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1979**, **88**, 170.

Progress in Study on Bioinorganic Chemistry of Iodine an Approach to Structural Role of the Iodines in Thyroid Hormone Receptor Binding

ZHANG Feng LIU Qi-Tao

(*Department of Chemistry, College of Chemistry Science and Engineering, Shenyang 110036*)

Thyroid hormone-related studies including the affinities of thyroid hormone analogues to serum carrier proteins, the binding structures of the hormone-carrier protein and hormone-receptor protein complexes, and the molecular recognition properties of the outer phenolic ring of thyroid hormones and the structural effects of the iodines have been reviewed. Possible structural roles of the iodines for thyroid hormone-receptor binding have been proposed.

Keywords: iodine thyroid hormone molecular recognition