

肽键水解断裂的理论研究

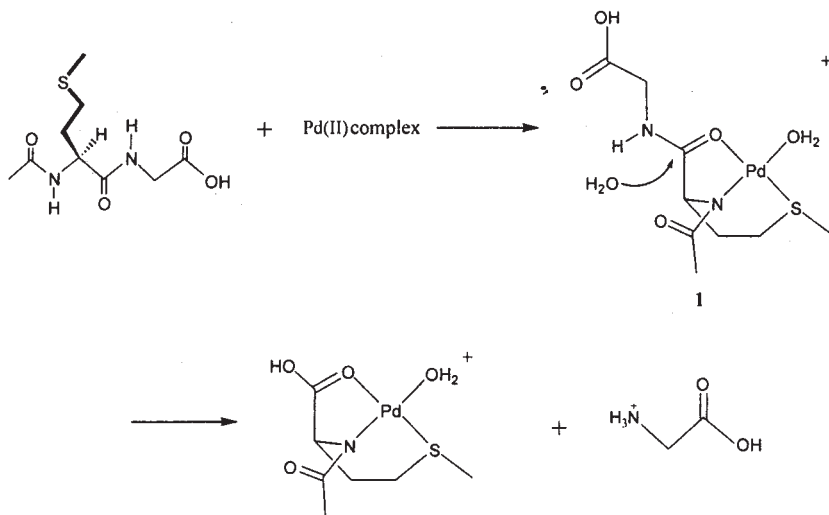
魏 华 何卫江 张 宇 朱龙根*

(南京大学配位化学研究所, 配位化学国家重点实验室, 南京 210093)

用量子化学从头计算方法 (Gaussian 94W, RHF/LANL2DZ) 对钯(II)与蛋氨酸以及二肽 AcMet-Gly 形成的配合物 $[Pd(S, N, O-AcMet-Gly)(H_2O)]^+$ 进行了结构优化, 得到了稳定的构象。计算结果表明, 当肽键中的羰基氧与钯(II)配位之后, 羰基碳所带的正电荷增加了 28.3%, 使它极易受到亲核试剂 (溶剂水) 的进攻而使肽键发生断裂, 这为钯(II)配合物水解切割小肽的外部水进攻机理提供了理论依据。

关键词: 钯(II)配合物 肽键切割 从头计算
分类号: O614.82+3 O641.12

肽键的选择性水解是生命过程中一类重要的化学反应。近年来, 金属配合物作为一种人工金属蛋白水解酶正日益受到关注。迄今已研究的真正具有水解切割肽键活性的金属配合物有: 钴(II, III)配合物^[1]、铜(II)配合物^[2]、铂(II)配合物^[3]以及钯(II)配合物^[4-10]。简单的钯(II)水合配合物能快速水解蛋氨酸羧基端的肽键^[9, 10], 然而, 反应的机理还不清楚。在文献^[9]中曾提出, 钯(II)首先与蛋氨酸侧链硫醚配位, 生成单核或 μ_2-S 桥联的双核配合物, 然后, 配位的水分子进攻蛋氨酸的羰基碳使肽键断裂。对于这一机理, 目前还缺乏直接的证据。最近, 我们采用电喷雾质谱技术, 通过精确地测定配位离子的分子量以及所带的电荷数, 提供了钯(II)与二肽 AcMet-Gly 所生成的配合物及其水解产物的结构信息^[10]。这为外部水分子进攻机理提供了有力的实验证据。由此推断, 钯(II)配合物选择性水解二肽 AcMet-Gly 的反应如下进行:



收稿日期: 2000-04-20。收修改稿日期: 2000-06-10。

国家自然科学基金资助项目 (No. 29871017)。

* 通讯联系人。

第一作者: 魏 华, 男, 23岁, 硕士, 研究方向: 生物无机化学。

钯(II)首先与蛋氨酸侧链硫醚配位,然后与蛋氨酸去质子的酰胺氮和羰基氧配位生成六员-五员螯合配合物(1)。在该配合物中,由于羰基氧的配位,使蛋氨酸羧端肽键极化,有利于外部水分子的亲核进攻而使肽键断裂。为了验证螯合物(1)结构的合理性以及肽键断裂的电子结构因素,本文采用量子化学从头计算方法对其进行了结构全优化计算,得到了稳定的构象以及各原子上的电荷分布,对所提出的钯(II)配合物切割肽键的新机理给予了有力的支持。

1 计算方法

PdMetCl_2 , AcMet-Gly 及 $[\text{Pd}(\text{S}, \text{N}, \text{O-AcMet-Gly})(\text{H}_2\text{O})]^+$ 三个化合物的结构优化均是在 P II-300 PC 机上完成的。先用 Hyperchem 3 数据库构造模型,并用 MM⁺ 分子力学程序对其进行初步优化,所得优化构象作为从头计算的初始构象。从头计算是用 Gaussian 94 微机版完成的。采用 RHF 方案和 LANL2DZ^[11] 基组。各变量所对应的力的最大值、力的方均差、位移的最大值、位移的方均差及能量的差值这五种指标的收敛阈值分别为:0.000450, 0.000300, 0.001800, 0.001200 和 1.0×10^{-7} 。

2 结果与讨论

2.1 PdMetCl_2

为了验证 RHF/LANL2DZ 方案对钯(II)配合物的适用性,我们先对钯(II)与蛋氨酸形成的配合物 PdMetCl_2 进行了结构优化,优化后的构象示于图 1。计算和测定的^[12]一些主要的键长(Å)、键角(°)数据如表 1 所示。优化结构中的钯(II)为平面正方形的配位模式,与晶体结构相一致。 Pd-S11 及 Pd-N4 这两个键长的计算值和晶体数据的差值分别为 0.241 和 0.133 Å,其它键长差值的绝对值均小于 0.100 Å。 Cl3-Pd-Cl2 的计算值和晶体数据的差值为 7.1°,其它键角差值的绝对值均小于 5.0°。考虑到计算所得结果为真空下的气态分子结构以及所用基组的近似性,计算所得结构与晶体状态下的分子结构不可能完全一致,所以计算值和晶体数据之间有一定的偏差是合理的。 PdMetCl_2 的计算结果表明,RHF/LANL2DZ 方案基本适用于钯(II)配合物的结构优化计算。

2.2 AcMet-Gly

为了与 $[\text{Pd}(\text{S}, \text{N}, \text{O-AcMet-Gly})(\text{H}_2\text{O})]^+$ 中的二肽部分进行比较,同时也为此配合物的模型构建提供二肽的初始构象,我们对 AcMet-Gly 也进行了结构优化,优化后的构象示于图 2。表 2 列出了该二肽分子的一些主要的键长、键角、二面角数据。以 C9、N1、C3、N12 和 C14 为中间原子的键角的计算值均与 120° 相差不大,这与这些原子均为 sp^2 杂化的事实相吻合。二面角

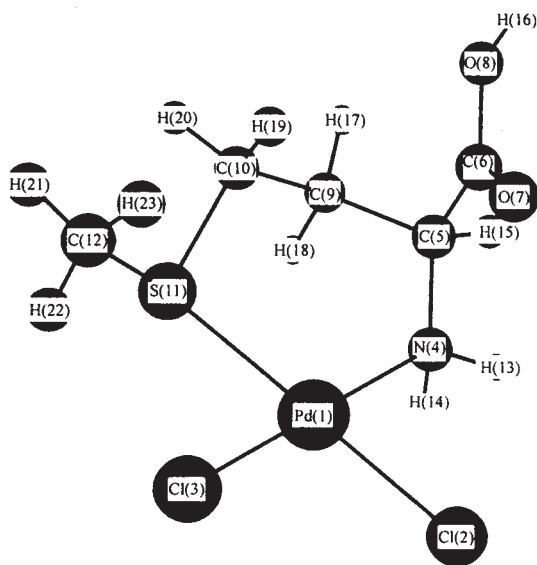


图 1 PdMetCl_2 的优化结构

Fig. 1 Optimized conformation of PdMetCl_2

H28-N1-C9-O10 和 O4-C3-N12-H29 计算值的绝对值都非常接近 180° , 说明前面四个原子和后面四个原子分别处于同一平面上, 亦与常识相符。图 2 中可以看出, 蛋氨酸残基的胺基氮、羰基氧及侧链硫原子处于主链的同一边且各配位原子之间的距离适中 ($d(S7, N1) = 3.275\text{\AA}$, $d(N1, O4) = 2.717\text{\AA}$, $d(S7, O4) = 4.225\text{\AA}$), 这些条件有利于钯(II)与 AcMet-Gly 中的这些配位原子配位, 而不引起大的构象变化。通过计算还得到了各原子所带的电荷数, C3 和 C9 这两个羰基碳所带的电荷数分别为 $0.501e$ 和 $0.513e$ 。

2.3 $[\text{Pd}(\text{S}, \text{N}, \text{O-AcMet-Gly})(\text{H}_2\text{O})]^+ (\mathbf{1})$

以上述优化的二肽构象作为此配合物中二肽的初始构象, 我们对该化合物进行了结构优化, 优化后的构象示于图 3。为便于与二肽本身的结构数据相比较, 配合物中二肽部分的结构数据也列于表 2 中。与钯(II)有关的一些键长、键角数据则列于表 3 中。钯(II)的配位环境为扭曲的平面正方形, 蛋氨酸的酰胺氮、侧链硫及配位水的氧占据了正方形的三个顶点, 蛋氨酸的羰基氧原子则偏离了平面正方形的第四个顶点。蛋氨酸的酰胺氮、侧链硫的螯合配位使得蛋氨酸羰基氧的弱配位成为可能。从表 2 中钯(II)配位前后 AcMet-Gly 的二面角的变化可以看出, 由于游离的 AcMet-Gly 的构象非常适合于与钯(II)配位, 所以配合物中二肽的构象与二肽自身的构象没有太大的差别。当二肽中的 N1 与钯(II)配位后, N1-C9 键长由 $1.361\text{\AA}$ 增长为 $1.375\text{\AA}$, C9-O10 键长由 $1.238\text{\AA}$ 变为 $1.234\text{\AA}$, 同时 C9 所带正电荷略有增加, 由 $0.513e$ 增至 $0.523e$ 。表明配位前后这些数值变化不大。当二肽中的 O4 与钯(II)配位后, 出现了与前面不同的情况, C3-O4 键长由 $1.235\text{\AA}$ 增长为 $1.264\text{\AA}$, N12-C3 键长由 $1.361\text{\AA}$ 缩短为 $1.330\text{\AA}$, 同时 C3 所带正电荷由 $0.501e$ 增至 $0.642e$ 。虽然肽键中的 C-N 键长缩短了 $0.03\text{\AA}$, 但是蛋氨酸羰基碳所带的正电荷却增加了 28.3% 。由此得出结论, 钯(II)与酰胺氧配位所引起的酰胺碳的正电性大幅增加使它极易受到亲核试剂 (溶剂水) 的进攻而使肽键发生断裂。

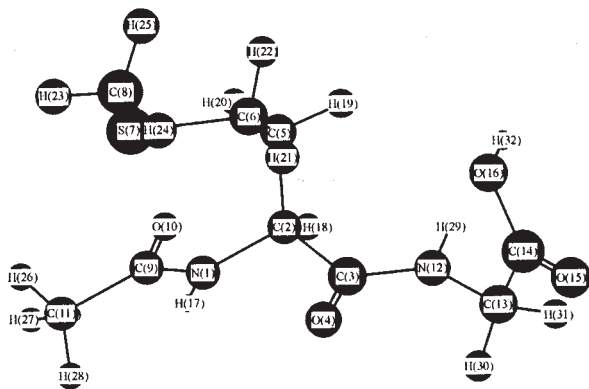


图 2 AcMet-Gly 的优化结构

Fig. 2 Optimized conformation of AcMetGly

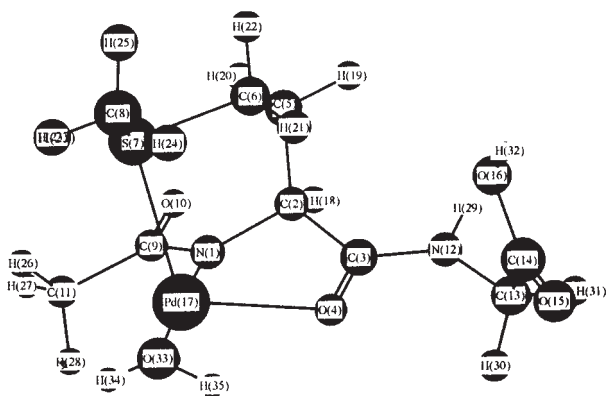


图 3 $[\text{Pd}(\text{S}, \text{N}, \text{O-AcMet-Gly})(\text{H}_2\text{O})]^+$ 的优化结构

Fig. 3 Optimized conformation of

$[\text{Pd}(\text{S}, \text{N}, \text{O-AcMet-Gly})(\text{H}_2\text{O})]^+$

表 1 PdMetCl₂ 中一些键长和键角的计算值
与晶体数据的比较**Table 1 Comparison between some of the
Calculated Bond Lengths (Å) and
Angles (°) in PdMetCl₂ and the
Crystal Values**

bond parameter	calculated value	crystal value
Pd-Cl2	2.390	2.309
Pd-Cl3	2.369	2.312
Pd-S11	2.504	2.263
Pd-N4	2.165	2.032
C10-S11	1.869	1.829
C12-S11	1.867	1.813
C6-O7	1.210	1.237
C6-O8	1.353	1.279
C5-N4	1.481	1.502
C5-C6	1.516	1.545
C5-C9	1.544	1.502
C9-C10	1.535	1.550
Cl3-Pd-Cl2	96.4	89.3
S11-Pd-Cl2	172.9	176.0
S11-Pd-Cl3	88.1	90.0
N4-Pd-Cl2	83.0	84.8
N4-Pd-Cl3	179.4	174.0
N4-Pd-S11	92.4	95.8
C10-S11-Pd	105.9	109.6
C12-S11-Pd	110.3	108.4
C12-S11-C10	102.6	97.5
C5-N4-Pd	126.5	122.7
O7-C6-O8	123.0	125.0
C5-C6-O7	125.5	121.7
C5-C6-O8	111.5	112.9
C6-C5-N4	109.0	108.6
C9-C5-N4	114.7	112.1
C9-C5-C6	112.2	111.6
C10-C9-C5	116.7	112.2
C9-C10-S11	111.8	112.0

表 2 AcMet-Gly 及 [Pd(AcMetGly)(H₂O)]⁺(1) 中二
肽部分的结构数据**Table 2 Structure Parameters for Free AcMet-Gly
and the Dipeptide Portion in 1 (Unit for
Distances and Angles are (Å) and (°)
Respectively)**

bond parameter	AcMet-Gly	(1)
N1-C2	1.451	1.462
N1-C9	1.361	1.375
C2-C3	1.521	1.523
C2-C5	1.553	1.555
C3-O4	1.235	1.264
C3-N12	1.361	1.330
C5-C6	1.536	1.536
C6-S7	1.880	1.901
S7-C8	1.863	1.869
C9-O10	1.238	1.234
C9-C11	1.509	1.511
N12-C13	1.445	1.456
C13-C14	1.518	1.517
C14-O15	1.214	1.209
C14-O16	1.355	1.358
C2-N1-C9	121.6	118.2
N1-C2-C3	108.4	107.0
C2-C3-N12	116.3	119.7
C2-C5-C6	116.7	117.2
C5-C6-S7	113.0	113.7
C6-S7-C8	99.4	100.9
N1-C9-C11	116.0	116.8
C3-N12-C13	121.3	121.7
N12-C13-C14	115.0	113.8
C13-C14-O15	123.4	123.7
C9-N1-C2-C3	-152.4	-148.7
C2-N1-C9-C11	-176.8	-177.6
H28-N1-C9-O10	177.8	—
N1-C2-C3-N12	152.9	155.5
N1-C2-C5-C6	63.9	59.2
O4-C3-N12-H29	-176.8	-178.7
C2-C5-C6-S7	-76.8	-61.9
C5-C6-S7-C8	-172.2	-179.7
C3-N12-C13-C14	-82.2	-71.5
N12-C13-C14-O15	173.1	158.5

表 3 [Pd(AcMetGly)(H₂O)]⁺ 中与钯(II)有关的一些键长和键角数据**Table 3 Bond Lengths (Å) and Angles (°) Relevant to Pd(II) in 1**

bond parameter	Pd-O33	Pd-S7	Pd-N1	Pd-O4	O33-Pd-S7	S7-Pd-N1	N1-Pd-O4	O4-Pd-O33
calculated value	2.137	2.599	1.942	2.266	104.3	81.4	77.6	95.8

参 考 文 献

- [1] Sutton P. A., Buchingham D. A. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, **20**, 357.
[2] Hegg E. L., Burstyn J. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, **117**, 7015.
[3] Burgeson I. E., Kostić N. M. *Inorg. Chem.*, **1991**, **30**, 4299.
[4] Zhu L., Kostić N. M. *Inorg. Chem.*, **1992**, **31**, 3994.
[5] Zhu L., Kostić N. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, **115**, 4566.
[6] Zhu L., Qin L., Parac T. N., Kostić N. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, **116**, 5218.
[7] Chen X., Zhu L., You X., Kostić N. M. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1998**, **3**, 1.
[8] Zhu L., Bakhtiar R., Kostić N. M. *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1998**, **3**, 383.
[9] Chen X., Luo X., Song Y., Zhou S., Zhu L. *Polyhedron*, **1998**, **17**, 2271.
[10] Luo X., Huang W., Mei Y., Zhou S., Zhu L. *Inorg. Chem.*, **1999**, **38**, 1474.
[11] Hay P. J., Wadt W. R. *J. Chem. Phys.*, **1985**, **82**, 299.
[12] Caubet A., Moreno V., Molins E., Miravittles C. *J. Inorg. Biochem.*, **1992**, **48**, 135.

Theoretical Investigation of Hydrolytic Cleavage of Peptides

WEI Hua HE Wei-Jiang ZHANG Yu ZHU Long-Gen

(Coordination Chemistry Institute, State Key Laboratory of Coordination Chemistry,
Nanjing University, Nanjing 210093)

Palladium (II) complexes with Met and AcMet-Gly are geometry-optimized by ab-initio calculation (Gaussian 94W, RHF/LANL2DZ) and stable conformations are obtained. It is revealed that there is a 28.3% increase in the positive charge on carbonyl C after the coordination of the peptide carbonyl to Pd (II), which makes it easy for the nucleophile (solvent water) to attack and cleave the peptide bond. This provides theoretical foundation for the outer-water-attack mechanism of the hydrolytic cleavage of small peptides by Pd (II) complex.

Keywords: Pd (II) complex peptide cleavage ab-initio