

[研究新領域報導]

摺疊體：挑戰自然的先趨

中央大學化學系 楊吉水

一、定義：

「摺疊體(foldamer)」一詞首先由美國威斯康辛大學麥迪遜分校的 Gellman 教授於 1996 年底提出，並定義為「任何具有特殊緊密之三級結構的非天然聚合物」。所謂「緊密之三級結構」乃比擬高分子量之球形蛋白質(globular proteins)結構。然而，美國伊利諾大學香檳分校的 Moore 教授認為此定義並不符合此一研究領域的現況，為避免混淆，他於去年(2001 年)七月重新對「摺疊體」作一更嚴謹的定義：

- (1) 摺疊體是一種結構明確的鏈狀寡聚物(oligomer)而非分子量不均一的高分子聚合物(polymer)。
- (2) 摺疊體具有規則的二級結構，如螺旋(helice)和摺疊面(sheet)，而非由二級結構組成的三級結構體。
- (3) 摺疊體的摺疊構形是藉由非相鄰單體(monomer)間的非共價作用力(noncovalent interactions)而成，因此應受溫度或溶劑的影響，具有不規則的鏈狀 \rightleftharpoons 規則的摺疊狀構形轉換之特性。

Moore 認為以上三項未兼具者，便不能稱為摺疊體。既然摺疊體被限定為二級結構體，Moore 另外提出了「摺疊組(tylogomer)」一詞取代了原來 Gellman 對摺疊體的定義，意即由多個摺疊體結合而成的三級結構體。

二、目的：

雖然 Gellman 對摺疊體的定義與「目前的研究現況」有所差異，卻道明了此一研究領域的本質與目的：摺疊體的研究正是為合成摺疊組而鋪路，以期這些非天然物具有類似蛋白質或 DNA 等生物大分子之功能，如催化、訊息儲存與傳遞、抗體或基因治療等，甚至可擴展成光電材料。

根據結構的差異，摺疊體可分成四大類：

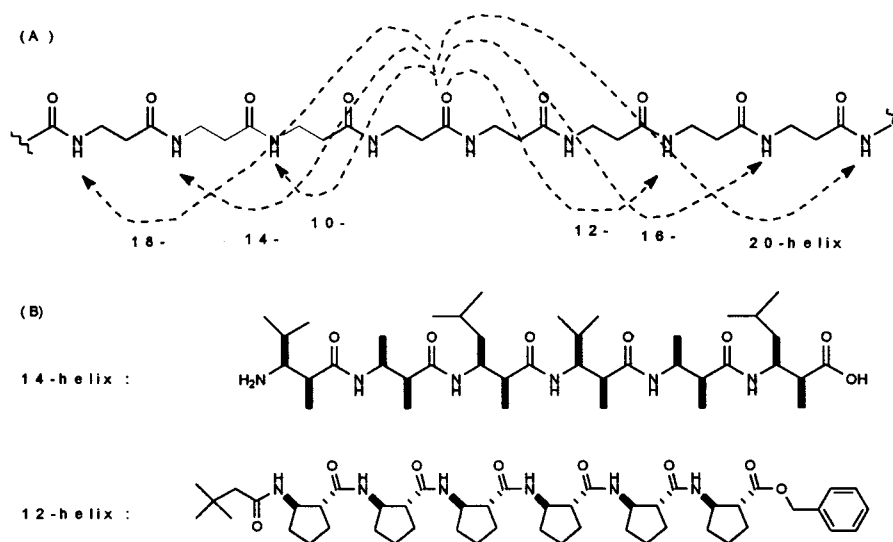
- (1) 擬胜肽(peptidomimetics)：修飾天然胜肽結構而得，以取代天然胜肽與酵素之接受區作用，因不會被酵素破壞，故可作為酵素抑制劑。
- (2) 擬核苷酸(nucleotidomimetics)：修飾天然核苷酸結構而得，除可藉以了解天然核苷酸的本質外，更可發展出抗翻譯(antisense)(針對 mRNA)或抗原(antigene)(針對雙股螺旋 DNA)藥劑。
- (3) 單股摺疊體(single-stranded abiotic foldamers)：完全由非天然骨幹架構出類似胜肽的結構。
- (4) 多股摺疊體(multi-stranded abiotic foldamers)：完全由非天然骨幹架構出類似 DNA 等雙股或多股螺旋結構。

三、方法：

摺疊體的研究包含了分子的設計、合成、純化與鑑定。在設計上必須具備超分子化學(Supramolecular Chemistry)——即非共價化學鍵結的概念。對文獻中的摺疊體所涉及的非共價作用力(如氫鍵， $\pi-\pi$ 作用力，與溶劑間之排斥力等)作深入剖析是個不錯的入門方法。一個穩定的摺疊結構便是靠這些非共價鍵結(焓，enthalpy)來彌補摺疊所造成的熵(entropy)的損失。然而，分子內非共價作用力亦不能太大，否則其摺疊結構將變成不可逆，因而喪失某些上述之功能。理想的狀況是焓與熵能在某適當溫度區間相當，以便我們觀察並鑑定摺疊與非摺疊兩種狀態。就熱力學與摺疊動力學的觀點而言，螺旋構形的摺疊是較容易達成的，這或許說明了為何大部分已知的摺疊體具螺旋構造。

設計摺疊體的方法有二：

- (1) 由上而下(top-down)：從修飾生物分子的



圖一 (A) β -胜肽骨幹與(B)具螺旋結構的 β -胜肽範例。

骨幹著手，以模仿或強化天然分子原有的摺疊結構與性質。類胜肽與類核苷酸即是此法的代表。

- (2) 由下而上(bottom-up)：從完全有別於生物分子的骨幹開始，利用超分子化學的概念去架構出類似生物分子的摺疊結構。單股和多股摺疊體中有許多範例。既然設計上是從單體開始，困難度比上法高出許多。目前的研究亦尚未成熟。

摺疊體之鑑定技術包括紅外線(IR)，核磁共振(NMR)，紫外—可見光(UV-Vis)，螢光(fluorescence)和圓二色(CD)等光譜法與電子顯微影像(electron microscopy)，X—光晶體繞射(X-Ray crystallography)與微卡計(microcalorimetry)等。這些可提供摺疊結構與熱力學的相關訊息。

此一領域的研究瓶頸乃在合成技術。以目前技術而言，要合成單一分子量的寡聚物摺疊體已經頗具挑戰性，要合成單一分子量的高分子摺疊組則益加困難。目前這類聚合物的合成方法有三：

- (1) 逐步合成法(step-by-step)：由一單體開始，逐步將其他單體接上。此方法在聚合物組成順序的控管度極高，但費時且成本高。
- (2) 倍數式合成法(iterative)：利用兩端具不同

保護基的單體製得雙體，進而成四聚體，依此類推成倍數成長。此方法在程序上較上法快速些，但聚合體的組成順序則受到部分的限制。

- (3) 聚合式合成法(polymeric growth)：即一般聚合物的合成方法。此法在組成順序上控管度極差，較不適合應用此領域之應用。

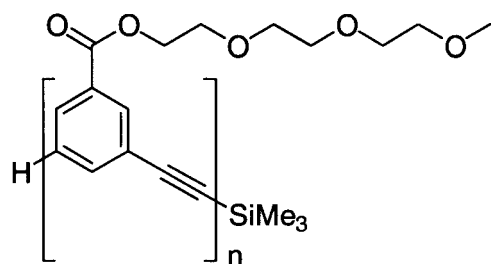
前兩種方法亦可利用固相合成技術來增進合成之效率。

四、範例：

在此分別舉「擬胜肽」與「單股摺疊體」中各一例來一窺此一研究領域現況。

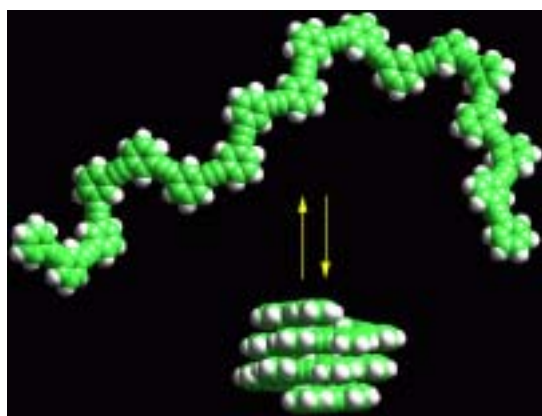
(一) 擬胜肽：

將 α -胜肽骨幹改成 β -胜肽骨幹(圖一 A)是近年來擬胜肽研究中極為熱門的課題。表面上 β -胜肽骨幹可能因醯胺基間多一個亞甲基而增加構形的複雜性，進而不利於摺疊構形的形成。然而，研究結果卻顯示，某些特殊取代基順序卻可使得 β -胜肽較 α -胜肽易於摺疊。例如，在極性溶劑中 α -胜肽至少需十五個以上的胺基酸才能構成 α -螺旋結構，然而許多具螺旋結構的 β -胜肽僅含六個胺基酸(圖一 B)。此外， β -胜肽的氫鍵模式與取代基種類比 α -胜肽更



$n = 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18$

(A)



(B)

圖二 間位取代的苯乙炔寡聚物(A)分子結構與(B)鏈狀 ⇌ 螺旋摺疊結構示意圖。(本圖由 Moore 教授提供, 版權屬於 ACS)

多樣化。當然，取代基種類與氫鍵模式是息息相關的。初步研究顯示，某些 β -胜肽具有抑制腸子對類固醇及脂肪的吸收或具抗菌性。這些性質均與其螺旋結構有直接關係。

(二) 單股摺疊體：

間位取代的苯乙炔寡聚物是單股摺疊體研究的代表例子(圖二)。其合成乃利用上述方法(二)之倍數式合成法。有趣的是其螺旋摺疊結

構並未涉及一般常見的氫鍵，而是以非極性骨幹與極性溶劑間的排斥力為主導， π 系統間的作用力為輔而成。因此，在非極性溶劑(如 CHCl_3) 中，它是呈現不規則的構形。研究結果亦顯示，其摺疊結構必須是含八個單體以上者才能形成，且當鏈越長，摺疊結構愈穩定。由於其摺疊結構乃是一中空柱狀結構，孔洞寬約 9 Å，因此可作為小分子的接受區。例如，它可以選擇性地與某些具掌性的單帖類分子(monoterpenes)或直鏈型小分子錯合。

五、結語

製造能媲美生物大分子的結構與功能的非天然化合物無疑是個偉大且深具挑戰性的任務，但「超越自然」才是人類最終的目的。摺疊體的研究是個萌芽也是希望的開始。此領域的成長與成熟需要更多研究者的投入，特別是超分子與有機合成化學家。若說廿世紀化學是小分子的合成與鑑定主導之世紀，那麼廿一世紀的化學將是異聚合高分子(heteropolymer)蓬勃發展之世紀。摺疊體的研究將是其中佼佼者之一，將會帶來深遠的影響。

參考資料

- [1] D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell and S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 13071 (1996).
- [2] S. H. Gellman, *Acc. Chem. Res.*, **31**, 173 (1998).
- [3] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes and J. S. Moore, *Chem. Rev.*, **101**, 3893 (2001).
- [4] J. M. Tour, *Chem. Rev.*, **96**, 537 (1996).