کاتالیز ابرمولکولی

میرویس حسینی●

هدف کاتالیز ابر مولکولی ساختن آنزیمهای مصنوعی است؛ آنزیمهایی که نه تنها فعالیت آنزیمهای طبیعی را تقلید می کنند بلکه قادر به کاتالیز واکنشهایی هستند که به ایجاد مولکولهای جدید یا موجود می انجامد. گرچه هدف مذکور تا تحقق عملی آن فاصلهٔ زیادی دارد ولی تولید آنزیمهای مصنوعی که قادر به گسستن یا تشکیل پیوندهای فسفاتی هستند، انجام گرفته است. این آنزیمها ترکیباتی سنتزی هستند مشابه با آدنوزین تری فسفاتازها و کینازها که آنزیمهایی طبیعی می باشند و همین واکنشها را در سلولهای زنده انجام می دهند. در صورت تحقق این هدف ایجاد صنایع شیمیایی که واکنشهای سنتزی را در شرایط ملایم امکان‌پذیر سازد، آلایندهٔ محیط زیست نباشد و در عین حال اقتصادیتر باشد چندان دور نیست.

از پانزده‌سال پیش تلاشهای شیمیدانها منجر به‌پیشرفت چشمگیری در «شیمی ابر مولکولی» شده است (۱ و ۲) . نتیجهٔ این تلاشها اعطای جایزهٔ نوبل شیمی‌سال ۱۹۸۸ به‌طور سه گانه به‌ژان‌ماری لن، چارلز پدرسن[۲] و دونالدکرام بود.شیمی ابرمولکولی چیست‌و نسبت به‌شیمی سنتزهای متداول چه امتیازی دارد؟

شیمی، علمی تجربی است که درآن خلق مولکولهای جدید و سنتزترکیبات موجود، حوزهٔفعالیت بسیار مهمی راتشکیل‌می‌دهد. بدین‌ترتیب سنتز در شیمی نسبت به‌تمام علوم دیگر جای مهمتری را اشغال‌می‌کند.در حقیقت بیش‌از۹۰٪ازترکیبات موجودامروزی، سنتزی هستند. اغلب یك محصول، از مخلوط‌کردن دو ماده قابل ترکیب در محلولی‌همگن به‌دست مـی‌آید. امـا معمولاً محصول مورد نظر تنها محصول تشکیل‌شده نمی‌باشد؛ زیرا به‌طورهمزمان ترکیبات ناخواستهٔ دیگری نیز پدید می‌آیند که محصولات ثانوی خوانده می‌شوند و مادهٔ مورد انتظار را آلوده مـی‌سازند. فقط در برخی ازموارد مساعد، بهرهٔ یك واکنش نسبت به‌محصول مورد انتظار بین ۸۰ تا ۹۰٪ است و متأسفانه مواردی‌کـه این بهره از ۵٪ فراتر نمی‌باشد فراوان دیده می‌شود.

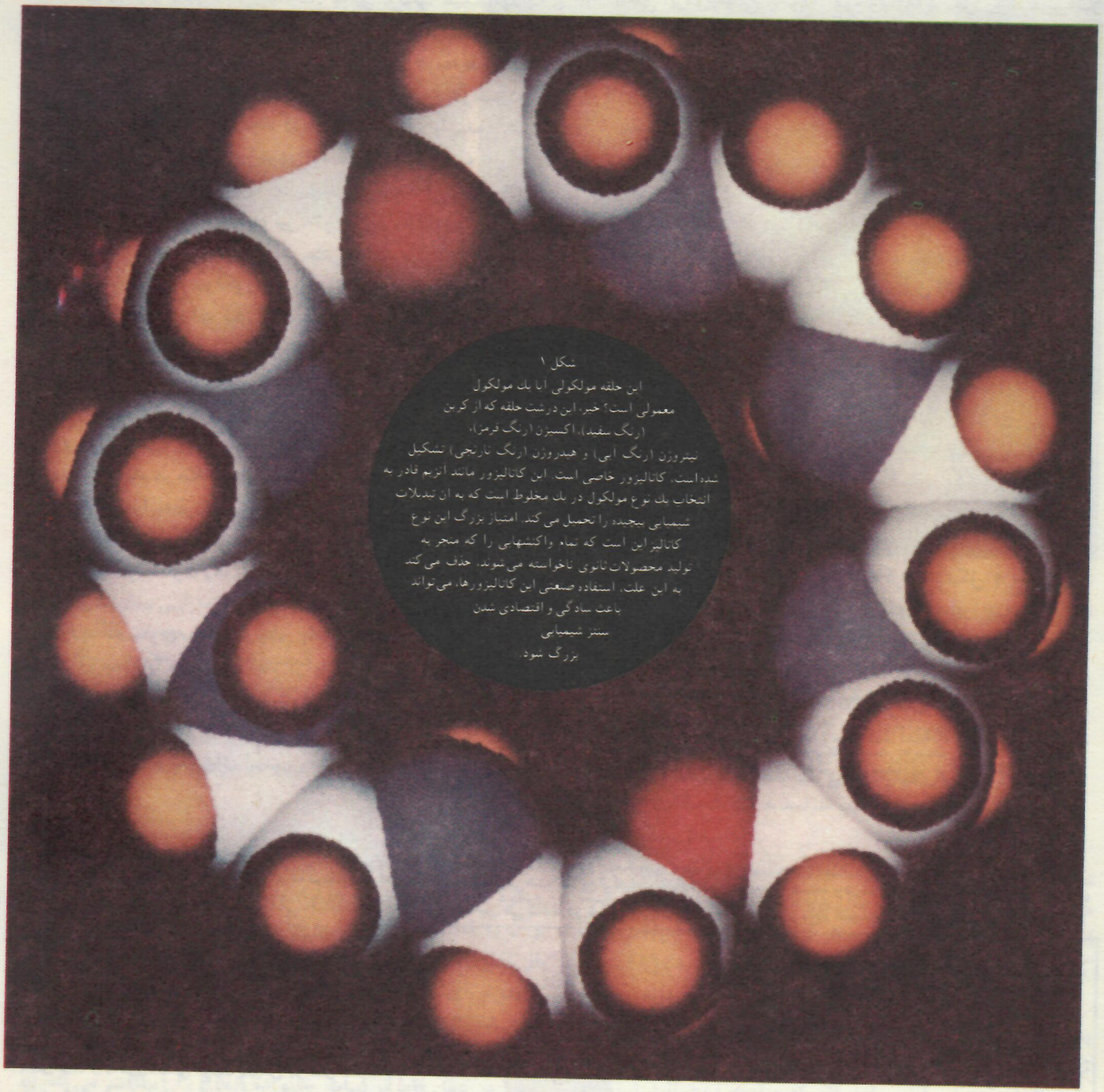
به‌این دلیل است‌که شیمیدانها تلاش می‌کنند تا بـه‌جای آنکه بگذارند مواد در محلول به‌طور اتفاقی با یکدیگر تـرکیب شوند، سنتز را ازطریق‌دیگروبا استفاده ازمولکول سومی انجام دهند.این مولکول می‌تواند دربرخورد بین دومـولکول اولیه، نقش خاصی را برای ترکیب شدن آنها ایفاکند. بنابراین نحوهٔ ایـن برخورد ازقبل طراحی مـی‌شود. مـولکول سوم مذکورکاتـالیزور است. کاتالیزور می‌تواند به‌طورموقت دومولکول اولیه را دریك شکل هندسی کاملاً معینی‌که برای واکنش‌آنها مناسب‌است، برروی خود تثبیت نماید (شکل۱).

این ساختارهای موقت‌که به‌جهاتی ابر مولکول هستند، باعث شده‌اند تا نام ابرمولکولی را به‌این نوع جدید شیمی اطلاق نمایند (۳ و ۴). تفاوت بزرگ این شیمی با شیمی مولکولی متداول،در ماهیت پیوندهای درگیراست. درشیمی مولکولی پیوند دومولکول عموماً ازنوع کووالانسی‌است‌که پیوندی‌قوی می‌باشد وازاشتراك کامل دوالکترون به‌وجود می‌آید. برعکس درشیمی ابر مولکولی پیوندهای بین مولکولها بسیار ضعیفتر بوده وکؤوالانسی نیستند. به‌عنوان مثال این پیوندها از نوع الکتروستاتیکی می‌باشند که‌از جاذبهٔ بین ذرات با بارمخالف یا از تجمع آبگریزها (یعنی کشش بین دو ذره دافع‌آب*) به‌وجود می‌آیند. تشکیل چنین پیوندهـای ضعیفی به‌مراتب از ایجاد پیوندهای‌کووالانسی پیچیده‌تر است.

شیمیدانها چگونه به‌درك‌کاتالیزابرمولکولی نایل شدند؟ بـار دیگربا الهام‌از فرایندهای‌زیست شناختی. فرایندهای‌زیست‌شناختی مؤثرترین نمونه‌هایی هستندکه طبیعت دراختیار ما می‌گذارد.این فرایندها درحقیقت واکنشهای شیمیایـی‌ای هستندکـه در شرایط حرارتی،pH و... ملایم بـا سرعت زیـاد منحصراً فقط محصول مـورد نیاز را تـولید می‌نمایند. این کارایی و ویژگی بـه علت دخالت کاتـالیزورهـای زیست شناختی یعنی آنـزیمها می‌بـاشد

● میرویس حسینی (از افغانستان) دارای دکترای دولتی، عضو مرکز پژوهشهای علمی فرانسه ازسال ۱۹۷۹ با گروه پروفسور ژان ماری‌لن دردانشگاه لویی پاستور استراسبورگ مشغول مطالعهٔ بازشناسی مولکولی و کاتالیز ابر مولکولی است.

* مانند تجمع ذرات روغن پخش شده در آب ـ مشابه یا غیر مشابه ـ م.



شکل ۱
این حلقه مولکولی آبی یک مولکول معمولی است؟ خیر، این درشت حلقه که از کربن (رنگ سفید)، اکسیژن (رنگ قرمز)، نیتروژن (رنگ آبی) و هیدروژن (رنگ نارنجی) تشکیل شده‌است، کاتالیزور خاصی است. این کاتالیزور مانند انزیم قادر به انتخاب یک نوع مولکول در یک مخلوط است که به آن تبدلات شیمیایی پیچیده را تحمیل می کند. امتیاز بزرگ این نوع کاتالیز این است که تمام واکنشهایی را که منجر به تولید محصولات ثانوی ناخواسته می شوند، حذف می کند. به این علت، استفاده صنعتی این کاتالیزورها، می تواند باعث سادگی و اقتصادی شدن سنتز شیمیایی بزرگ شود.

که درحال حاضر به نحو کم و بیش کاملی عملکرد آنها شناخته شده است (۵). آنزیمها پروتئینهایی با اندازهٔ بزرگ هستند که از صدها آمینو اسید تشکیل شده‌اند. آنها تأثیرهای خود را مدیون وجود مناطق محدودی در ساختار سه‌بعدی پیچیدهٔ خود هستند که به‌نام مواضع فعال خوانده می‌شوند. این ساختارها در درون خود دارای مواضع پذیرش یا مواضع کمپلکس شدن و مواضع تبدیل می‌باشند. درمرحلهٔ اول آنزیمها مولکولهایی راکه باید تبدیل شوند با یک جهتگیری مناسب به‌مواضع فعال خود تثبیت می‌نمایند وسپس به آنها اجازه می‌دهند تا به‌طریق ویژه‌ای بین‌خود ترکیب‌شوند. آنزیم بدون‌آنکه تأثیری برسرعت واکنش ثانوی بگذارد واکنش موردنظر راتسریع می‌کند. بنابراین واکنشی که توسط یک آنزیم کاتالیزمی‌شود دیگریک واکنش اتفاقی نیست بلکه برخورد مولکولها، سازمان یافته است. علاوه برآن چنین واکنشی غالباً یک تا صد میلیون بارسریعتر ازواکنش کاتالیزنشده انجام می‌شود. به‌علت پیچیدگی زیاد واکنشهای حیاتی و وجود همزمان تعداد زیادی از مولکولهای مختلف در محیط زیست شناختی، نظم، ویژگی وسرعت زیاد واکنشهای زیست شیمیایی در عملکرد خوب سیستمهای حیاتی الزامی هستند. این کارایی وبه‌ویژه انتخابی بودن نتیجه ساختار

سه‌بعدی وبسیار پیچیدهٔ آنزیمهاست. به‌این ترتیب شیمیدانها به فکر استفادهٔ مستقیم ازآنزیمها درکاتالیز واکنشهای شیمیایی افتادند، اما به‌محض آنکه سعی می‌شود تا واکنش درمحیط غیرآبی و دردمایی متفاوت از ۳۷°C (که غالباً در واکنشهای موردنظر شیمیدانها مواردی ضروری هستند) انجام گیرد آنزیمها ازهم پاشیده می‌شوند و تمامی یا بخشی ازخواص خودرا ازدست می‌دهند. به‌کارگیری کاتالیزورهایی که‌مانندآنزیمها کامل باشند، ازپیچیدگی فوق‌العاده‌ای برخوردار است. لکن شیمیدان نیزبه‌نوبه‌خود خواسته‌های حداقلی دارد. هنگامی که مرحله‌ای ازیك سنتزرا انجام می‌دهد، در اکثر موارد فقط یك نوع مولکول را برای تبدیل در اختیاردارد، ولی همین مولکول می‌تواند بیش‌ازیك عامل یا مرکز فعال شیمیایی داشته باشد. بنابراین برای‌اودرنظراول خلق مولکول کاتالیزوری به نام پذیرنده حائز اهمیت است. مولکول پذیرنده باید بتواند دومولکول خارجی‌ای راکه باید باهم ترکیب شوند وموسوم به «جزء مورد عمل» یا سوبسترا هستند، درساختارخود بپذیرد. این مرحله را به‌نام مرحلهٔ آشنایی نامگذاری می‌کنند. از طرف دیگر باید پذیرنده را به‌طریقی مرتب کردکه واکنش بین سوبستراها را تسهیل نماید. این مرحله، مرحلهٔ تبدیل است. سپس مولکول تبدیل شده در محلول رها می‌شود تا بتواند دوباره چرخهٔ دیگری را آغازکند.

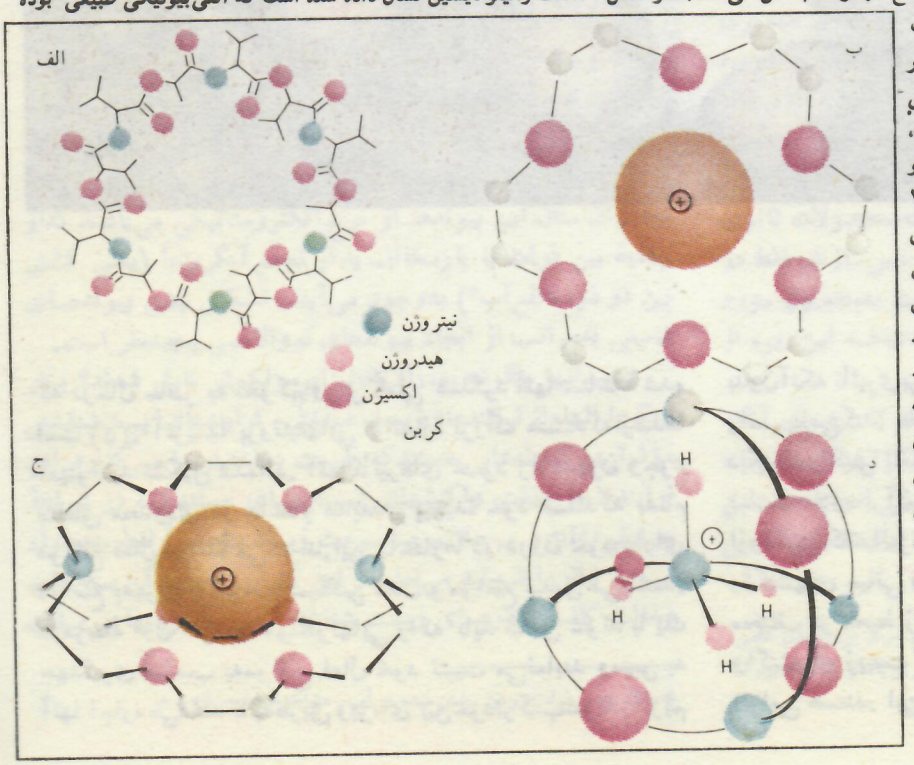
ازدیدگاه نظری، به‌کمك چنین پذیرندهٔ ابرمولکولی، سنتزهر مولکول جدید یا موجود با تمام مزایای واکنشهای کاتالیز شده توسط آنزیمها، امکان‌پذیر می‌شود. این مزایا که عبارت‌اند از سرعت، شرایط ملایم واکنش، عدم حضورواکنشهای ثانوی... در واقع رؤیای هرشیمیدان است.

شیمی ابرمولکولی چگونه به‌وجود آمد؟ امروزه کاتالیز ابرمولکولی در چه مرحله‌ای است؟ یا به‌عبارت دیگر تاکنون کدام آنزیمهای مصنوعی به مرحلهٔ اجرا درآمده‌اند؟ این نکات را قبل ازکاربردهای شیمی ابرمولکولی، مورد بررسی قرار خواهیم داد.

شیمی ابرمولکولی در طی سالهای ۱۹۶۰ با کشف یك دسته از مواد طبیعی که قادر به پذیرش انتخابی یا «کمپلکس کردن» کاتیونهای قلیایی (سدیم و پتاسیم) و قلیایی خاکی (منیزیم و کلسیم) در ساختار خود بودند، آغازشد. ازآن جمله آنتی‌بیوتیك والینومایسین است که مولکولی درشت حلقه می‌باشد و حدوداً از ۲۰ زنجیر تشکیل شده است. این مولکول قادر است تا مواد را ازغشاهای کاتیونی کمپلکس‌شده درساختار خود، انتقال دهد (شکل ۲ الف).

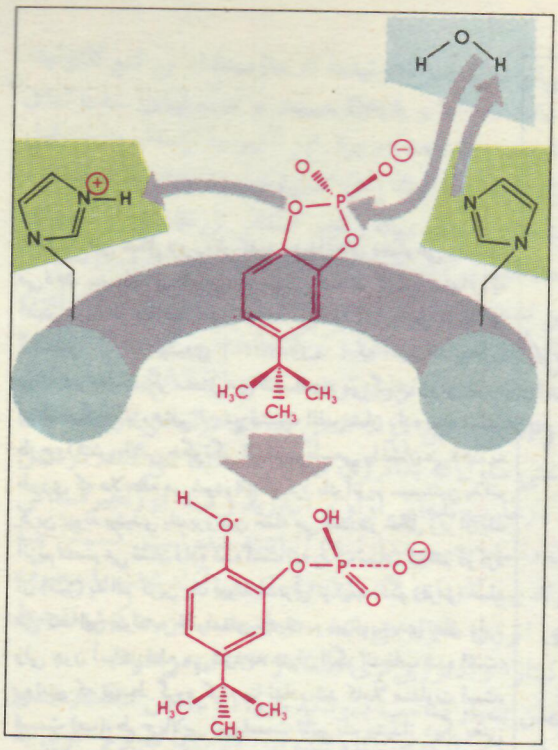
درهمین زمان چارلز پدرسن، پژوهشگر شرکت آمریکایی دوپان در سال ۱۹۶۷ به‌طور اتفاقی خانوادهٔ دیگری ازترکیبات درشت حلقه‌ای سنتزی راکشف کردکه اترهای تاجی هستند. این ترکیبات برحسب اندازهٔ حلقه قادر به کمپلکس کردن کاتیونهای مختلف می‌باشند (شکل ۲ ب) (۹). به موازات وی، ژان ماری لن و همکاران مولکولهای دیگری ازنوع قفسی با یك حفره سه بعدی موسوم به «حجره مانند» را تهیه کردند (شکل ۲ ج)(۷).

اولین نمونه‌های کمپلکس شدن یك سوبسترا به‌وسیلهٔ یك پذیرنده به‌شکلهای هندسی بسیار ساده باکاتیونهای قلیایی کروی، مربوط می‌شد. اما همان موقع نیز به‌نظر می‌رسیدکه شناسایی یك سوبسترا توسط پذیرنده‌اش به تکامل همزمان شکل هندسی (ابعاد وشکل) و مواضع پیوندی آنها (ماهیت، تعداد، بار و...)نیازمند است. ازهمان زمان‌تلاش پژوهشی شیمیدانها برای یافتن‌یك‌متمم



شکل ۲. این شکل ترکیباتی را نشان می‌دهد که موجب پدید آمدن شیمی ابرمولکولی شده‌اند. این ترکیبات به نام «پذیرنده» موسوم‌هستند و در ساختار خود پذیرای‌مولکولها یایونهای خاصی می‌شوند که موسوم به «سوبسترا» می‌باشند (در واقع آنها را کمپلکس می‌کنند). در شکل ۲ ـ الف والینومایسین نشان داده شده است که آنتی‌بیوتیکی طبیعی بوده و در سال ۱۹۶۰ کشف شده است. این پذیرنده درشت حلقه‌ای (حلقه‌ای بسیار بزرگ با تعداد زیادی زنجیر) به‌طور ویژه‌ای کاتیونهای قلیایی (K^+، Na^+) یا قلیایی خاکی (Mg^{2+} و Ca^{2+}) را کمپلکس می‌کند. در شکل ۲ ـ ب، نمایش خانوادهٔ اترهای تاجی ملاحظه می‌شود که ترکیباتی دو بعدی بوده و به‌طور اتفاقی توسط پدرسن در سال ۱۹۶۷ کشف شدند. این ترکیبات حلقه‌ای در ساختار خود دارای تعدادی پیوند اتری (C-O-C) هستند که قادر به کمپلکس کردن کاتیونهای کروی می‌باشند. ترکیبات سه بعدی (شکل ۲ـ ج) خانواده موسوم به حجره مانندها را تشکیل می‌دهند. این ترکیبات توسط لن و همکارانش درسال ۱۹۶۸ تهیه شد. این پذیرنده‌ها نسبت به اترهای تاجی کاتیونهای قلیایی را به طور بسیار قویتری کمپلکس می‌کنند. آنها در بین کاتیونهای کروی، انتخاب بیشتری نشان می‌دهند. ترکیبی که در شکل ۲ـ د نشان داده شده است، یك ترکیب قفسی سه‌بعدی می‌باشد که در سال ۱۹۷۵ توسط گروه لن به مرحله اجرا درآمد. این ترکیب قادر به کمپلکس کردن کاتیونهای چهاروجهی مانند NH_4^+ است، این تکامل ساختار پذیرنده‌ها، میزان فزاینده ترکیباتی را که شیمیدانهای ابر مولکولی برای کمپلکس شدن در نظر می‌گیرند، توجیه می‌کند.

(الف)



(ب)

شکل ۳. شکل الف سیکلو دکسترینها را که از آمیدون استخراج می‌شوند و مولکولهای حلقه‌ای و دارای منشأ طبیعی هستند، نشان می‌دهد. این ترکیبات از اتصال شش مولکول گلوکوز به وجود می‌آیند، (در این شکل اتمهای کربن به رنگ سیاه، اکسیژن قرمز و هیدروژن به رنگ سفید هستند). این ترکیبات می‌توانند در حفره‌های چنبره‌ای خود مولکولهایی را پذیرا شوند که بعداً بر آنها تبدیلی را تحمیل کنند. آنها از جمله اولین آنزیمهای مصنوعی هستند که به مرحله اجرا در آمده‌اند. در شکل ب، یك سیکلودکسترین که با روشهای شیمیایی تغییر یافته است (توسط گروه ایمیدازول سبزرنگ) ملاحظه می‌شود. این ترکیب قادراست به کمك یك مولکول آب (به رنگ آبی)، پیوند فسفات-اکسیژن از نوع فسفردی استر را که ترکیبی متعلق به زنجیری از RNA می‌باشد، (به رنگ قرمز)، قطع نماید. این آنزیم مصنوعی مشابه تقریبی RNA-ase است که آنزیمهای طبیعی گسستن RNA هستند. علاوه بر آن واکنشهای موسوم به دیلز - آلدر که طی آنها از دو مولکول خطی یك مولکول حلقه‌ای به دست می‌آید، در سنتزهای صنعتی حائز اهمیت فوق العاده‌ای هستند. در طبیعت هیچ آنزیمی وجود ندارد که بتواند این نوع واکنشها را کاتالیز کند، اما سیکلودکسترین تغییریافته که توسط گروه برسلو در سال ۱۹۸۰ تولید شد، توانایی انجام چنین واکنشی را دارد.

بین پذیرنده و سوبسترا، برشکلهای هندسی بالقوه پیچیده‌تری متمرکز شد. بدین ترتیب درسال ۱۹۷۵ گراف[1] ولن از دانشگاه استراسبورگ پذیرنده‌هایی را به کار گرفتند که قادر به کمپلکس کردن گونه‌های چهاروجهی مانند NH_4^+ بودند (شکل ۲ د) (۸).

شیمی ابرمولکولی درآغاز کار عملی خود متوجه درك ساختار پذیرنده‌هایی شد که واکنشهای بعدی نداشتند زیرا در این صورت نیازمند سوبستراهای پیچیده‌ای بودند. این ساختارها دقیقاً دارای یکی از خصوصیات آنزیمها بودند که عبارت است از شناسایی و کمپلکس کردن سوبسترا به طور ویژه. اما آنها هنوز ازخاصیت تبدیلی یك کاتالیزآنزیمی بی‌بهره بودند.

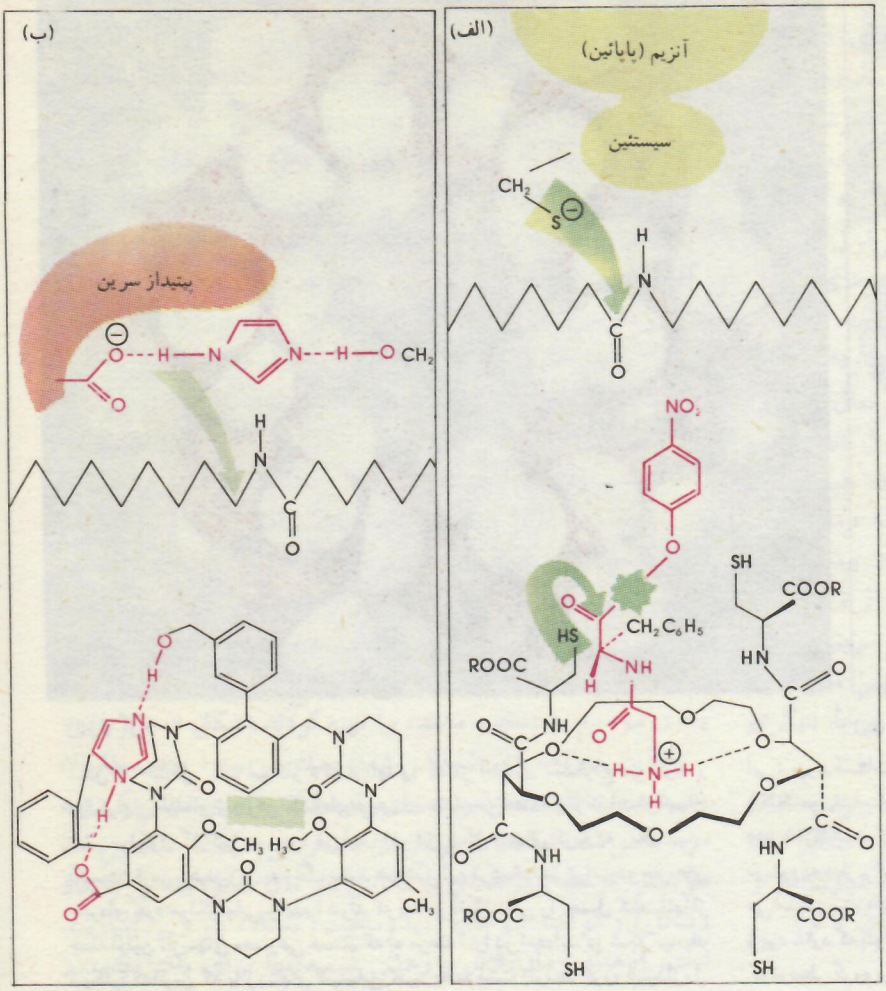
قبل‌ازپایان سالهای ۱۹۷۰ رونالدبرسلو[2] دردانشگاه کلمبیا(۹) وتابوشی[3] درکیوتو (۱۰) به‌عنوان پذیرنده از ترکیبات طبیعی استخراج شده از آمیدون یعنی سیکلودکسترینها استفاده کردند (شکل ۳). سیکلودکسترینها مولکولهای‌حلقه‌ای هستند که‌ازبه‌هم پیوستن شش مولکول گلوکوز حاصل می‌شوند (شکل ۳-الف). گروه کرامردردانشگاه هایدلبرگ، در سال ۱۹۵۴ نشان داده بودند که شکل چنبره‌ای این مولکولها به‌آنها اجازهٔ پذیرش مولکولهای مختلفی را، در درون حفره‌هایشان می‌دهد (۱۱).

اصالت کار برسلو و تابوشی این بود که با روش شیمیایی یکی از وجوه حفرهٔ چنبره‌ای موجود دریك سیکلودکسترین را تغییر داده وآن را فعال کردند تا قادربه کاتالیزکردن عمل‌آبکافت‌سوبسترایی از خانواده RNA (ریبونوکلئیك‌اسید) بشود (شکل۳-ب). آنزیم مصنوعی‌ای که بدین ترتیب سنتزشد مشابه آنزیم طبیعی یعنی RNA-ase است که درسلولهای زنده این نوع واکنشها راکاتالیز می‌کند، اما دارای ویژگیها و کارایی آنزیمهای طبیعی نیست، زیرا در عمل فقط ترکیبات خانواده RNA را آبکافت می‌کند نه خود RNA را. علاوه‌برآن سرعت‌واکنش انجام شده توسط‌آنزیم مصنوعی (۵۰ برابرسرعت واکنش کاتالیزنشده) نسبت به‌سرعت واکنش باآنزیم طبیعی (درحدود چند میلیون برابر) بسیارمتفاوت است.

راههای مختلف پژوهش

گروه برسلو در ادامهٔ پژوهشهای خود در مورد کاربرد سیکلو دکسترینها، درسال ۱۹۸۰ موفق شد تا به‌رؤیای شیمیدانها جامهٔ عمل بپوشاند. این مهم عبارت بود ازکاتالیزکردن یك واکنش شیمیایی توسط سیکلودکسترین تغییریافته که هیچ‌یك‌ازآنزیمهای طبیعی یا کاتالیزورهای متداول (اسیدوباز) قادربه‌انجام‌آن‌نیستند! واکنشی که در سال ۱۹۲۸ توسط برندگان جایزه نوبل شیمی سال

1. E. Graf 2. Ronald Breslow 3. Tabushi



شکل ۴. این شکل دو روش تهیه پپتیدازهای مصنوعی را نشان می‌دهد. پپتیدازهای طبیعی آنزیمهایی هستند که پروتئینها را به آمینواسیدهای سازندهٔ آنها، تجزیه می‌کنند. این عمل از طریق گسستن پیوند پپتیدی (-CO- NH-) که آمینو اسیدها را دو به دو به یکدیگر متصل می‌کند، انجام می‌گیرد. روش مورد استفاده گروه پژوهشی لن در قسمت الف نشان داده شده است. طرح واکنش بالایی چگونگی اثر آنزیم طبیعی را نشان می‌دهد. به طوری که ملاحظه می‌شود، اتم گوگرد یك آنزیم سیستئین به اتم کربن پیوند پپتیدی یك پروتئین حمله می‌کند. در شکل زیر آن یك آنزیم مصنوعی نشان داده شده است (به رنگ سیاه) که اتم گوگرد آن (سبز) به اتم کربن یك پیوند استری ترکیب الگو (قرمز) حمله می‌کند. این پیوند به خانواده‌ای نزدیك به پیوند پپتیدی تعلق دارد ولی چون آسانتر قطع می‌شود به عنوان الگو انتخاب شده است. روندی که توسط گروه کرام بنا نهاده شد کاملاً متفاوت است، قسمت (ب)، طرح بالایی این قسمت تأثیر یك پپتیداز دیگر یعنی پپتیداز سرین را برپیوند پپتیدی نشان می‌دهد. قصد کرام از چند سال قبل تقلید بخش موضع فعال آنزیم طبیعی پپتیداز سرین (قرمز)، در آنزیم مصنوعی خود (به رنگ سیاه) بوده است. سوبسترای دارای پیوند پپتیدی قابل انقطاع، می‌تواند خود را در داخل حفره پذیرنده (سبز) قرار دهد. سنتز پذیرنده‌ای تا بدین حد پیچیده، حداقل سالها به طول می‌انجامد و تاکنون فقط پیش مواد این آنزیم مصنوعی سنتز شده است.

۱۹۵۰، اتودیلزو کورت‌آلدر[1] کشف شد یکی ازراههای اصلی‌سنتز یك مولکول حلقه‌ای از دومولکول خطی است. درهمین رابطه گروه برسلونشان دادکه اندازهٔ مولکول سیکلودکسترین اهمیت حیاتی درکاتالیزکردن صحیح‌این واکنش‌دارد(۱۲). قصدفعلی‌آنها درست‌کردن متممهای‌بهتری‌بین‌سیکلودکسترینها وسوبستراهایشان است تا سرعت واکنشها را به‌سطح قابل مقایسه با آنزیمها ترقی دهند.

به‌موازات‌کارهای برسلووتابوشی بـه‌روی سیکلودکسترینها، پژوهشها در مورد پذیرنده‌هایی ازنوع اترهای تاجی‌که قبلاازآنها یادکردیم، پیشرفت می‌کرد. این ترکیبات برعکس سیکلودکسترینها مواد طبیعی نیستند بلکه‌مولکولهای حلقه‌ای می‌باشندکه‌ازاتصال زنجیره‌ها توسط پیوندهای اتری (-C-O-C-) به‌وجود می‌آیند. اما به لطف ابداعی‌که در سال ۱۹۷۸ توسط‌گروه لن در دانشگاه لویی پاستور استراسبورگ و در سال ۱۹۸۳ توسط گروه‌کرام در دانشگاه لوس‌آنجلس به‌عمل‌آمد، معلوم شدکه امروزه در ساختار اترهای تاجی اتمهای دیگری مانند نیتروژن و گوگرد وجوددارند که می‌توان برای آنها نقشهای‌کاتالیزوری متنوعی را فرض‌نمود.

این دو گروه ازچند سال قبل تمامـی تـوجه خود را بـه‌تولید پپتیدازهای مصنوعی بـا استفاده از اترهای تـاجی تغییر یـافته، معطوف‌کرده‌اند. در سلول، پپتیدازها آنزیمهایی هستندکه‌پیوندهای پپتیدی (یـا پیوندهای آمیدی-CO-NH-) را قطع می‌کنند و سپس با اتصال مجدد آنها پروتئینهای بنیادی، یعنی آمینواسیدها به‌وجود می‌آیند. این گسستگی به‌کمك آنزیمهای خاص در دمای ۳۷°C به‌آسانی انجام می‌شود. اما پیوندهای پپتیدی دربسیاری دیگر ازترکیبات شیمیایی نیز وجود دارند وبه‌قدری پایدار هستند که برای‌گسستن آنها شرایط تجربی شدید (دمای بالا،غلظت زیاد اسید) ضروری است. بنابراین تولید پپتیدازهـای مصنوعی‌ای که بتوانند بر ترکیبات‌شیمیایی‌همان‌اثری راکه پپتیدازهای طبیعی بر پروتئینها دارند، داشته بـاشند مورد توجه قرارگرفت. لن و کرام هریك با این مسئله به‌نحوی متفاوت برخورد کردند (شکل ۴).

گروه لن ترجیح دادند تا پیش‌ازحملهٔ مستقیم برمشکل آبکافت پیوندهای پپتیدی پروتئینها، آبکافت پیوندهای استری -COO- راکه بسیار آسانتراست ودرسلول توسط آنـزیمهای نوع استراز انجام می‌گیرد، مد نظر قرار دهند. این کـارها بـا موفقیت‌انجام گرفت وسیرلین[1] و لن اتر تاجی‌ای درست‌کردند که آبکافت پیوند استری ترکیب الگو را بسیار سریعتر از واکنش مشابه در محلول بدون‌کاتالیزور، انجام داد (شکل ۴ - الف) (۱۳).

اما گروه کـرام مسئلهٔ پپتیداز مصنوعـی را در سنتز مستقیم

1. Otto Diels & Kurt Alder

1. C. Sirlin

پذیرنده مطرح کردند. این پذیرنده باید دارای تمامی عناصر موضع‌فعالی باشد که آبکافت پیوند پپتیدی را در یک پپتید از طبیعی از نوع تریپسین، کاتالیز می‌کند. این سنتز فوق‌العاده پیچیده (سنتز چنین پذیرنده ابرمولکولی می‌تواند سالها به‌طول انجامد) درحال حاضر دردست اجراست. اما پژوهشگران فوق‌قبلا ترکیب‌میانی‌ای را سنتز کردند که قادر به آبکافت استر الگو با سرعتی ده میلیارد بار بیشتر از واکنش کاتالیزنشده، می‌باشد! (شکل ۴ - ب) (۱۴)

بالاخره یک گروه سوم یعنی گروه کلوگ[1] ازدانشگاه کرونینگن درهلند با انجام کارمشابهی درمحدودهٔ اترهای تاجی توانستند آنزیم مصنوعی‌ای را به‌مرحله اجرا درآورند که قادراست دریک‌مولکول با مبادله H^- عاملی کربونیلی را به عاملی الکلی -CHOH- تبدیل نماید (۱۵). این ترکیب الگو نقشی را تقلید می‌کند که NADH انجام می‌دهند. NADH آنزیمهای دهیدروژناز هستند و درفعالیت خانواده‌ای ازآنزیمهای طبیعی کوفاکتور الزامی به‌شمار می‌آیند وانتقال یونهای هیدریددرسلول را تضمین می‌کنند. درحال حاضر، چنانکه در مورد تعداد زیادی ازآنزیمهایی که تاکنون سنتز شده‌اند، مرسوم بوده‌است، ترکیب کلوگ هنوز قادر نیست محصول را در محیط واکنش آزاد نماید. این امرموجب جلوگیری‌ازایجاد چندین بارهٔ چرخه تبدیل می‌شود. تعدد این چرخه‌ها عملی است که کاتالیزورهای حقیقی‌وآنزیمهای طبیعی‌انجام می‌دهند. همین‌طور کاتالیزانتقال یون H^- برپیریدنیوم باموفقیت توسط بر[2] ولن انجام گرفته است (۱۶).

به‌دنبال کشف اتفاقی اولین پذیرنده‌های اترتاجی که‌فقط کاتیونها راکمپلکس می‌کنند، آخرین ساخته‌های آزمایش شده اکثرآدرمورد کمپلکس کردن کاتیونها بوده‌است. ولی‌آنیونها واتمهایامولکولهای دارای بارمنفی هم دردنیای کانیها و هم درمحیط دارای نقش بسیار بنیادی هستند، به‌طوری که‌اغلب سوبستراهای‌زیست‌شناختی که بخشی از واکنشهای‌آنزیمی رابرعهده دارند، آنیونی‌می‌باشند. به‌عنوان مثال DNA ومواد متشکله آن همگی دارای بارمنفی هستند و در واکنشهایی که انجام می‌دهند آنزیمها دخالت‌می‌کنند. به‌این دلیل ما درآزمایشگاه خود نسبت به‌شناخت پذیرنده‌هایی که قادر به تثبیت آنیونها باشند، جلب شدیم تا بتوانیم واکنشهای گسستگی و تشکیل پیوندهای کووالانسی برمولکولهای دارای بارمنفی را انجام دهیم.

شایان ذکراست که پدیدهٔ کمپلکس شدن آنیونهای کروی‌شکل مانند هالیدها توسط‌پذیرنده‌های‌سنتزی به‌طور اتفاقی درسال۱۹۶۸ توسط سیمونزوپارک[3] درمرکزپژوهش دوپان کشف شد(۱۷). این کشف زمانی اتفاق افتادکه «اترهای تاجی» توسط پدرسن و«حجره مانندها» توسط لن کشف شدند. این ترکیبات شبیه«حجره مانندها» دارای حفره‌های سه‌بعدی هستند و به‌نام کاتاپینات‌ها[4] خوانده می‌شوند. بااین حال‌فقط ده‌سال بعد پذیرنده‌های سنتزی گوناگونی که قادر به‌تثبیت، شناخت وانتخاب آنیونهای مولکولی بودند، به‌وجود آمدند. درمورد آنیونها، انتخاب خودرا برخانواده‌ای از آنیونها که دارای استفاده زیست‌شناختی بودند متمرکز کردیم. از آن جمله می‌توان از نوکلئوتیدها که سازندهٔ اصلی نوکلئوئیک اسیدهایی مانند RNA و DNA هستند و حاملهای سلولهای ژنتیکی وراثت می‌باشند، نام برد. این آنیونها ازسه‌قسمت‌تشکیل می‌شوند: یک پایهٔ نوکلئیک (اوراسیل، تیمین، سیتوزین، آدنین، گوانین) یک بخش قندی ویک زنجیر فسفاتی (زنجیری از اتمهای فسفرکه توسط‌اتمهای اکسیژن به‌یکدیگرمتصل‌شده‌اند). بارمنفی‌بر روی آخرین قسمت متمرکز است (شکل۵). ازبین ترکیبات این خانواده، ماتوجه خودرا معطوف نوکلئوتیدهایی کردیم که‌ازآدنین تشکیل یافته‌اند، مانند آدنوزین‌تری فسفات (ATP) و آدنوزین دی فسفات (ADP). این مواد نقشی بنیادی درتمامی فرایندهای زیست شناختی سلول‌که به‌انرژی نیازدارند، ایفا می‌کنند. درعمل این انرژی درحد پیوندهایی ازنوع انیدرید (که درزنجیرفسفاتی بین‌اکسیژن وفسفر وجود دارند) انباشته شده است. گسستن یا تشکیل پیوند بین اتمهای اکسیژن وفسفر باآزاد شدن یا مصرف مقدارزیادی انرژی همراه می‌باشد. درطبیعت، این واکنشهاتوسط آنزیمهای کیناز[1] وآدنوزین‌تری فسفاتاز[2] کاتالیزمی‌شود.

بنابراین بسیار مناسب بودکه کاررا با ساختن ساختارهای پذیرنده‌ای از روی الگوی ساده شده این آنزیمها شروع کرد. به این ترتیب نه‌تنها فرضیه‌های مربوط به‌عملکرد و مکانیسم آنها آزمایش می‌شود، بلکه کاتالیزورهای غیرزیستی (یعنی آنزیمهای مصنوعی‌که این تبدیلات را به‌طورمؤثری انجام می‌دهند) نیز به وجود می‌آیند.

اما چگونه باید ساخت یک پذیرنده‌آنیونی را طراحی‌کرد؟ همان‌طور که قبلا اشاره‌کردیم، کمپلکس شدن یک سوبسترا توسط یک پذیرنده، احتیاج به‌یک متمم باردار دارد. بنابراین بهترین شانس ما برای به‌دست آوردن یک‌گیرنده آنیونی مؤثر، ایجاد تعدادی بار مثبت درساختار پذیرنده بود (شکل۶). در سیستمهای زیست‌شناختی نیزمواضع کاتیونی که با مواضع منفی برهم‌کنش می‌کنند، اغلب گروههای‌آمونیوم (NH_4^+) یا گوانیدنیوم‌هستند. این‌مراکز کاتیونی روی‌آمینواسیدهای بازی‌مانند لیسین یا آرژینین قراردارند. به‌همین ترتیب پلی‌آمینهایی که دارای نقش عمده‌ای‌در ارگانیسم موجودات زنده هستند شناخته شده‌اند، که از آن جمله می‌توان ازاسپریمیدین[3] یا اسپرمین[4] نام‌برد. این‌ترکیبات‌خطی‌هستند و دارای سه یا چهارعامل -NH- می‌باشند. این مولکولهادرمحیط زیست شناختی با pH خنثی دارای چندین بارمثبت هستند.

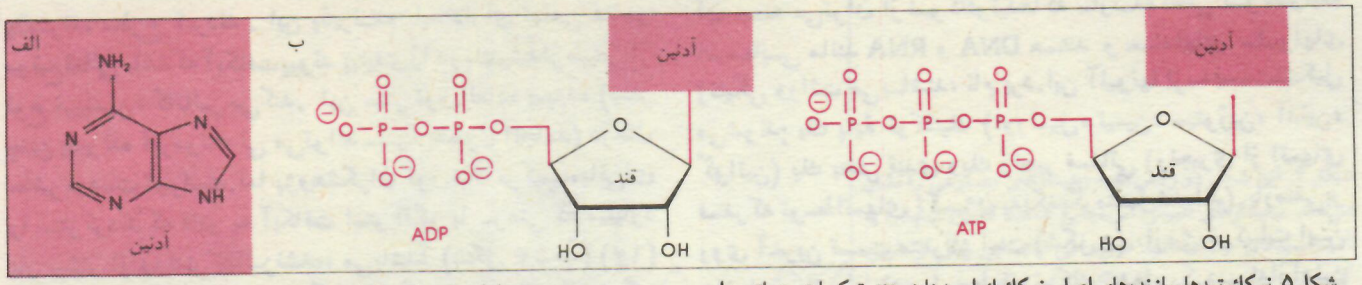
ما ازطریق مقایسه، از سال ۱۹۷۹، تمام رده پلی‌آمینهای پذیرنده، درشت حلقه‌ایهای خطی یا چند حلقه‌ایها را سنتزکردیم. این پلی‌آمینها که درمحیط‌آبی برحسب pH، دارای تعداد متغیری بارمثبت هستند با انواع زیادی از آنیونهای آلی ومعدنی به‌ویژه با آدنوزین‌تری‌فسفات ودی‌فسفات، (۱۸ و۱۹) یعنی‌مولکولهایی که تولیدمصنوعی آنها مدنظر ماست، کمپلکسهای‌پایداری درست می‌کنند، که شکل و اندازه آنها متنوع می‌باشند.

تقلید مکانیسمهای زیست شناختی بنیادی

درصورت دراختیارداشتن مولکولهای‌پذیرنده، چه‌نوع واکنشهایی

1. R. Kellogg 2. J. P. Behr 3. E.H. Simmons & C.H. Park 4. Katapinate

1. Kinase 2. ATPase 3. Spermidine 4. Spermine



شکل ۵. نوکلئوتیدها سازنده‌های اصلی نوکلئیک اسیدها هستند. ترکیبات متعلق به این خانواده همگی از سه بخش به وجود آمده‌اند: یك باز نیتروژنی (سیتوزین، تیمین، اوراسیل، آدنین و گوانین)، یك قند(ریبوز یا دزوکسی ریبوز)و یك زنجیر فسفاتی. ما توجه خاص خود را بر نوکلئوتیدهایی معطوف کردیم که بازهای نیتروژنی آنها آدنین است. (قسمت الف) زنجیر فسفاتی متصل به قند دارای یك، دو و یا سه گروه فسفات است و بنابراین نوکلئوتید حاصل به نام ۵ـ آدنوزین تری فسفات (ATP)، ۵ـ آدنوزین دی فسفات (ADP) و ۵ ـ آدنوزین مونوفسفات (AMP) خوانده می‌شود. ATP و ADP (قسمت ب) به علت آنکه ذخیرهٔ همگانی انرژی شیمیایی سیستمهای زنده محسوب می‌شوند، دارای نقش فوق العاده مهمی هستند. این انرژی در محدوده زنجیر فسفاتی و در پیوندهای P-O-P که از نوع انیدرید محسوب می‌شوند و موسوم به پیوند «سرشار از انرژی» هستند، انبار شده‌اند. تشکیل و گسستگی این پیوندها، با انتقال مقدار زیادی انرژی همراه است. در ارگانیسم موجودات زنده قطع پیوند P-O-P پایانی در مولکول ATP یا به عبارت دیگر تبدیل شدن ATP به ADP، توسط آنزیمهای مؤثر و انتخابی آدنوزین تری فسفاتاز صورت می گیرد. امّا سنتز ADP از ATP یا به عبارت دیگر تشکیل پیوند جدید P-O-P توسط آنزیم دیگری که موسوم به کیناز است صورت می گیرد. این دو نوع واکنش، نمونه‌هایی هستند که ما در تلاش تقلید از آنها بوده‌ایم.

را می‌توان تقلید کرد؟ درحالت خاص ATP، ابتدا سعی کردیم واکنشهایی را که در موجودات زنده توسط آنزیم آدنوزین‌تری فسفاتاز کاتالیز می‌شوند، عیناً انجام دهیم. این واکنشها شامل گسستن پیوند اتمهای فسفر و اکسیژن در زنجیر فسفات‌دار است که به‌لطف دخالت مولکول آب یعنی طی یك عمل آبکافت انجام می‌شوند. ماحصل کامل آبکافت ATP، تشکیل یك مولکول ADP و یك مولکول فسفات است. مولکول ADP فقط دارای دو گروه فسفات است.

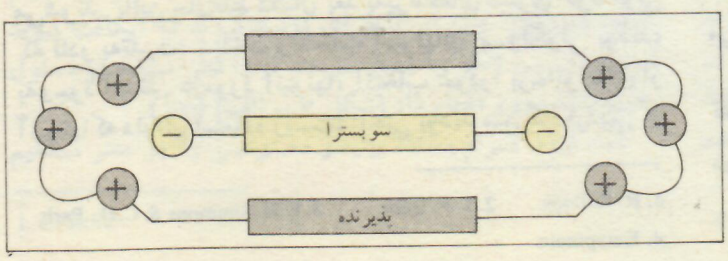
درغیاب هرنوع کاتالیزور (آنزیم طبیعی یا مصنوعی) درمحیط بسیار اسیدی (pH=۵٫۰) این گسستگی بسیار سریع اتفاق می‌افتد، درحالی که درمحیط خنثی (pH=۷) این‌عمل کند است. درحضور ترکیبی که ما ساختیم (شکل ۱) یعنی هگزاآزا ـ۱،۴،۷، ۱۳،۱۶،۱۹ـدیوکسا ـ۱۰،۲۲ـتتراآیکوزان، که به‌منظورسهولت $C_{24}N_6O_2$ می‌نامیم، فرایندها به‌طور متفاوتی انجام می‌پذیرد. $C_{24}N_6O_2$ ترکیبی است‌حلقه‌ای با ۲۴ اتم که‌علاوه براتمهای کربن دارای۶اتم نیتروژن و۱۲اتم اکسیژن می‌باشد. تفاوتهای فرایندی مشاهده‌شده عبارت‌اند: ازیك‌طرف درمقام‌مقایسه باواکنش کاتالیز نشده، این فرایند ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ بار سریعتر انجام می گیرد، و از طرف دیگر می‌توان آن‌را درمحیط غیرخورنده (pH=۷) باهمان کارایی واکنش کاتالیزنشده در محیط شدیداً اسیدی (pH=۵٫۰) اجرا نمود (۲۰ و ۲۱).

علاوه‌برآن درحضور این‌ترکیب، واکنش‌عملا کاتالیز می‌شود یعنی‌بعداز انجام واکنش گسستگی‌مولکول ATP ، ترکیب‌مذکور بدون تغییرباقی می‌ماند ومی‌تواند مجدداً همان تبدیل را درمورد یك مولکول جدید ATP آغاز نماید. این عمل حائز اهمیت است زیرا آزادشدن‌محصول، عموماً محدودیتی بزرگ‌در کاتالیزورهای ابر مولکولی به‌شمار می‌آید.

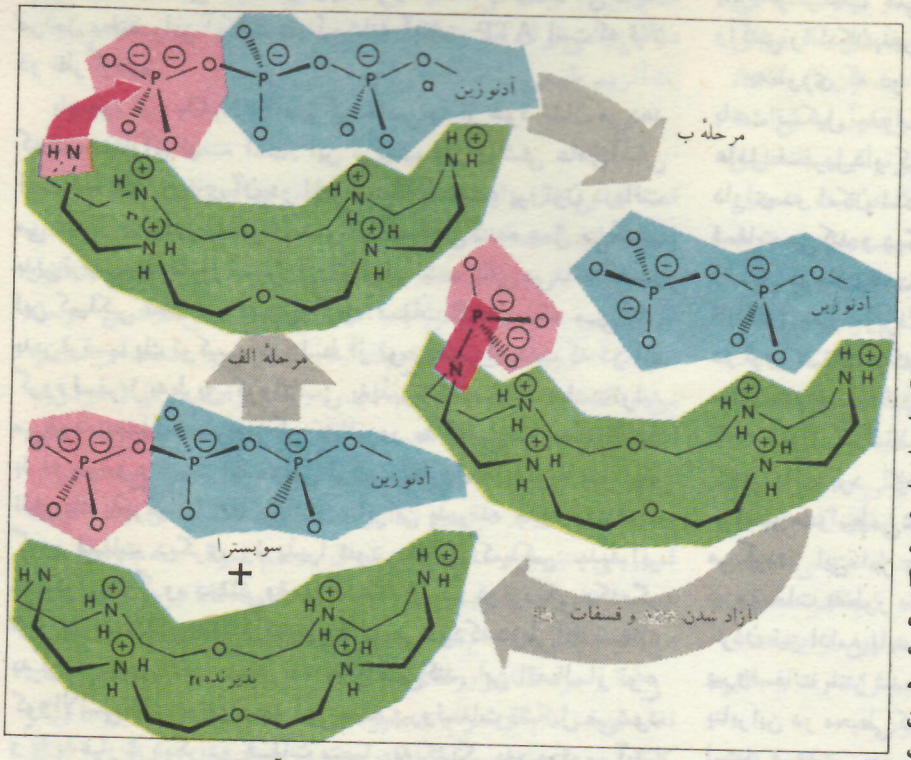
بعد ازاین نتیجه گیری که ترکیب ما به‌نحوصحیح آبکافت ATP را کاتالیز می کند، ازسال ۱۹۸۳ دومین مرحله حساستر تحلیل را که عبارت‌ازتعیین مکانیسم واکنش‌بود، آغاز کردیم. این‌امر شامل روشن کردن تمام‌مراحل ابتدایی است که‌واکنش را تشکیل‌می‌دهند. درك مکانیسم ازطریق تغییرات مختلفی که درشرایط واکنش (دما، pH، غلظت نمك) و یا در ساختار کاتالیزور داده می‌شود، غالباً باعث بهبود فرایند می گردد.

واکنش‌آبکافت ATP توسط $C_{24}N_6O_2$ در pH=۷ شامل‌چندین مرحله‌است که‌آن را به‌تفصیل‌تحلیل کردیم (شکل ۷). بدین‌ترتیب نتیجه گرفتیم که مراحل ابتدایی که در واکنش کاتالیز شده توسط $C_{24}N_6O_2$ نقش‌دارند، کاملا مشابه مراحلی هستند که‌در واکنشهای کاتالیز شده توسط آنزیمهای آدنوزین تری‌فسفاتاز در فرایندهای زیست‌شناختی انجام می‌شوند. لذاکاتالیزور درشت حلقه ما بحق شایستهٔ نام آنزیم مصنوعی یاپروتو آدنوزین تری‌فسفاتاز است. این ترکیب سوبسترای ATP را مانند یك آنزیم طبیعی آبکافت می کند و آن گاه دو محصول واکنش یعنی فسفات و ADP را در محلول رها می کند تا مجدداً چرخهٔ کاتالیزوری را روی مولکول دیگر ATP آغاز کند: یعنی یك‌تقلیدکامل و یا تقریباً کامل.

انتخابی عمل کردن این کاتالیزور مصنوعی چگونه است؟ به



شکل ۶. پذیرنده آنیونها (سیاه رنگ) مولکولی سنتزی است که توانایی کمپلکس کردن (تثبیت) سوبستراهای دارای بار منفی (زردرنگ) را دارد.
انرژی لازم جهت این تجمع، از برهم کنشهای الکتروستاتیکی جاذبه‌ای تأمین می گردد. این برهم کنش بین مواضع مثبتی که در ساختار مولکولی پذیرنده ایجاد شده است و مراکز منفی سوبسترا انجام می گیرد.
یك پذیرنده سنتزی که از این نوع باشد، به لطف تنظیم اندازه، شکل و بارحفره خود می‌تواند به طور ویژه‌ای، آنیونهای مربوط به خود را شناسایی و انتخاب کند.



شکل ۷. این نمایش طرحواره (از پایین و در جهت عقربه‌های ساعت) چرخه کاتالیزوری انجام شده توسط پذیرنده درشت حلقه‌ای را که از سال ۱۹۸۳ به عنوان آنزیم مصنوعی مورد استفاده قرار می‌دهیم، نشان می‌دهد. این ترکیب یك پلی آمین سنتزی (هگزاآزا-۱،۴،۷،۱۳،۱۶،۱۹-دیوکسا-۱۰،۲۲-تترا آیکوزان) است و برای واکنش آبکافت ATP (قطع پیوند P-O-P پایانی) به کار می‌رود. در مرحله اول، الف، پذیرنده (سبزرنگ) و ATP (به رنگ آبی و صورتی) مجتمع می‌شوند تا یك کمپلکس به وجود آید (در بالا و سمت چپ). این تجمع نتیجه جاذبه‌های الکتروستاتیکی بین مواضع پذیرنده مثبت و قسمتهای منفی زنجیر فسفاتی ATP است. در این کمپلکس، فسفات پایانی ATP (به رنگ صورتی) در نزدیکی آمین پروتون دارنشدهٔ پذیرنده (که هنوز فعال بوده و با رنگ قرمز احاطه شده است) قرار دارد. در مرحله دوم، ب، که تولید ترکیبات واقع در سمت راست طرحواره می‌شود، گروه PO_3 در ATP از طریق شیمیایی (کووالانسی) خود را به اتم نیتروژن پذیرنده متصل می‌کند و پیوند P-N تشکیل می‌شود. این پیوند مربوط به فسفر آمیدات است که به رنگ قرمز نشان داده شده است. ADP تولید شده (آبی رنگ) به علت برهم‌کنشهای الکتروستاتیکی بر روی همان کاتالیزور تثبیت شده باقی می‌ماند. رها شدن این محصولات در محیط واکنش، باعث می‌شود تا کاتالیزور آزاد مجدداً به دست آید. این کاتالیزور آزاد می‌تواند چرخه واکنش را با مولکول جدید ATP آغاز کند.

طوری که در آغاز این مقاله خاطرنشان ساختیم یکی از خصوصیات اصلی آنزیمها عملکرد انتخابی آنهاست یعنی واکنش کاتالیز شده توسط یك آنزیم همراه با تشکیل هیچ محصول ثانوی نیست و آنزیم فقط سوبسترای مورد نظرش را تبدیل می‌کند و تمامی تبدیلات دیگر را حذف می‌نماید. بدین ترتیب آدنوزین تری‌فسفاتازها واکنش آبکافت ATP و تبدیل آن به ADP را، بدون آنکه گروه فسفات پایانی ADP آبکافت شود انجام می‌دهند و AMP یا آدنوزین‌مونو فسفات را به‌وجود می‌آورند. بنابراین این آنزیمها درمورد ATP انتخابی عمل می‌کنند، ولی در مورد آنزیم مصنوعی ما نمی‌توان تا بدین‌حد اظهارنظر نمود. این آنزیم آبکافت ADP را نیز کاتالیز می‌کند ولی نسبت به ATP ارجحیت بیشتری نشان می‌دهد. تعیین میزان این ارجحیت برحسب سرعت در واکنش آبکافت به‌طور کمی قابل ارائه است. براساس محاسبه نشان داده‌ایم که با استفاده از $C_{24}N_6O_2$ تبدیل ATP به ADP سه‌بار سریعتر از تبدیل ADP به AMP صورت می‌گیرد. به‌این‌ترتیب آنزیم مصنوعی ما درحالی که نسبت به انتخابی بودن کامل آنزیم طبیعی هنوز فاصله زیادی دارد، لکن اندکی انتخابی عمل می‌کند. دراین موقع فرض کردیم که ممکن است انتخابی بودن آنزیم مصنوعی را با اعمال کنترل هندسی شدیدتری درهمان مرحله شناسایی و موضع گزینی ATP در مجموعه کمپلکس، بهبود بخشید. در سال ۱۹۸۷ موفق به تولید پذیرنده‌ای شدیم که به‌جای یك‌موضع دارای دوموضع تثبیت ATP بود (۲۲). این افزایش نظم مولکولی و محدودیت هندسی را می‌توان عملا به‌افزایش عملکرد انتخابی تعبیر نمود. به‌عبارت‌دیگر ترکیب جدید آبکافت ATP را با انتخاب ۹ بار بیشتر از ADP انجام می‌دهد.

از کاتالیز ساده تا کمك کاتالیز

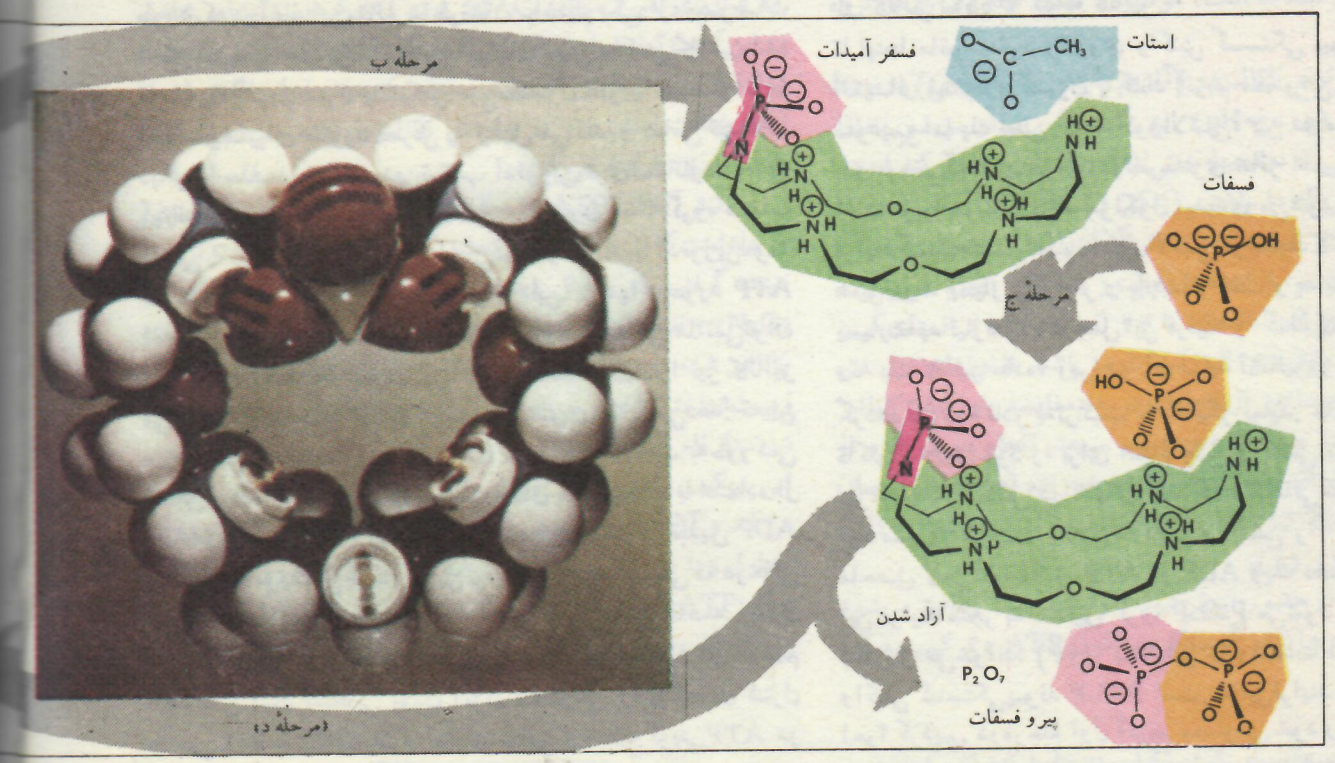
تا اینجا ماتوجه‌خود را روی واکنش گسستگی پیوند کووالانسی اتمهای فسفر و اکسیژن با کمك آنزیم مصنوعی خود، معطوف نمودیم، اما یك چنین پیوند کووالانسی، بین دو مولکول چگونه به‌وجود می‌آید؟ این فرایند از نظر سنتزی حائز اهمیت فوق‌العاده‌ای است، زیرا موجب تولد مولکول جدیدی می‌شود. در مقایسه با فرایند گسسته‌شدن یك پیوند کووالانسی توسط یك کاتالیزور، تشکیل همین پیوند بسیار دشوارتر و پیچیده‌تر است و به یك کنترل هندسی بسیار شدید نیازدارد. درعمل این فرایند را کمك کاتالیز می‌خوانند و نه یك کاتالیز ساده، زیرا در آن باید کاتالیزور دو مولکول را گردهم‌آورده وقادر به‌ترکیب با یکدیگر نماید. ما، ازسال ۱۹۸۵ تاکنون تلاش خود را برای انجام چنین واکنشی یعنی تشکیل یك پیوند جدید فسفاتی در انتهای یك گروه فسفاتی که ازقبل موجود بود متمرکز کردیم. به‌عبارت دیگر واکنشی را انجام دادیم که ماحصل کامل آن تشکیل ATP از ADP ویك دهنده‌فسفات است. این فرایند منجر به تشکیل گروه P-O-P می‌شود که آن را پیرو-فسفریل می‌خوانند (۲۳). سنتز این پیروفسفات در حقیقت عکس واکنش گسستگی پیوند P-O-P است. ما این فرایند را در دومرحله اجرا کردیم. درمرحلهٔ اول آنزیم مصنوعی خود را در حضور یك مولکول شامل فسفات که‌دارای بارمنفی است (مانند استیل‌فسفات $CH_3COOPO_3^{2-}$ موسوم‌به AcP) قراردادیم. وقتی که AcP در کنار $C_{24}N_6O_2$ قرار می‌گیرد چه اتفاقی رخ می‌دهد؟ تحلیل کامل مکانیسم به‌ما اجازه‌داد تا نتیجه بگیریم که رفتار $C_{24}N_6O_2$ با AcP نیز به‌همان صورتی است که با ATP انجام می‌دهد (۲۴). به‌این ترتیب این ترکیب مشابه حالتی که درغیاب کاتالیزور رخ می‌دهد،

AcP راآبکافت می کند و درنتیجه تولیداستات وفسفات می نماید. مراحل مختلف این آبکافت دقیقاً مشابه آبکافت ATP است که قبلا در نظر گرفتیم.

باوجود این $C_2H_6N_4O_2$ ویژگی خاصی را از خود نشان می‌دهد که درساختارآن نهفته است. این ترکیب دارای شش عامل‌آمینی است که فقط ۵ تای آن در pH نزدیك به‌هفت، پروتون دریافت می کنند و بنابراین به‌عنوان مواضع کمپلکس کننده عمل می کنند. بدین‌ترتیب یك‌عامل آمینی پروتون‌دار نشده باقی می‌ماند که در این کمپلکس فعال بوده و به گروه فسفات AcP حمله می کند. بدین‌ترتیب یك ترکیب حدواسط از نوع فسفر آمیدات که در آن گروه فسفریل به‌طریق کووالانسی به‌پذیرنده اتصال‌یافته است‌تولید می‌شود. به‌علت‌دومین‌ویژگی کاتالیزور ما که‌عبارت‌از پذیرنده‌ای با دو موضوع تثبیت است، این ترکیب حدواسط به‌نوبهٔ خود باز نقش یك پذیرنده را ایفا می کند. بنابراین پذیرنده جدید قادر است گروه فسفات دیگری را پذیرا شود. دراین کمپلکس جدید ابر مولکولی دو گروه فسفاتی‌وفسفرآمیدات تقریباً درنزدیکی یکدیگر قرار دارند؛ولذا به‌واکنش‌تبدیلی کمك می‌شودکه درطی‌آن فسفات به‌گروه متصل شده به‌پذیرنده حمله می کند. این اتصال از نوع کووالانسی است و درنتیجه این حمله پیروفسفات تشکیل می‌شود و یا به‌عبارت دیگر دو فسفات متصل به‌یکدیگر به‌وجود می‌آید. ماحصل کلی این واکنش تشکیل پیروفسفات از استیل‌فسفات و آب است (شکل ۸).

یکدیگر ترکیب نمی‌شوند و تنها دخالت کاتالیزور است که این واکنش را امکان‌پذیر می‌سازد.

به‌طوری که در پیش گفتیم، حمله‌پذیرنده به AcP درکمپلکس باعث تشکیل حدواسطی می‌شودکه به‌نوبهٔ‌خود یك‌پذیرنده است و عامل فسفریل‌دار کننده محسوب می‌شود. این ترکیب حدواسط دارای دو امکان است، یکی انتقال گروه فسفریل برآب که تولید فسفات می کند و دیگری انتقال این گروه بر فسفات دیگر. این دو واکنش درحال‌رقابت هستند. اماواکنش آبکافت برای ما هیچ گونه فایده‌ای ندارد زیرا منجر به‌تشکیل پیوند جدید کووالانسی بین دو گروه فسفات (که مدنظر ماست) نمی‌شود، لذا برای کاستن از میزان شرکت واکنش آبکافت، واکنش را در مخلوطی از حلالها انجام دادیم که غلظت‌آب دراین مخلوط به‌مقدار قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته بود. کاهش نسبت آب باعث‌کند شدن واکنش آبکافت ترکیب حدواسطی‌می‌شود. علاوه برآن تجمع‌ذرات باردار مساعدتر می‌گردد. این امر باعث می‌شود تا نه‌فقط بهرهٔ واکنش تولید پیروفسفات به‌طور محسوسی بهبود یابد، بلکه‌واکنش فسفریل‌دار کردن نیز ادامه یابد. یا به‌عبارت دیگر گروه فسفات جدیدی بر پیروفسفات سنتز شده تثبیت شود تا یك تری‌فسفات حاصل گردد. بنابراین در محیطی که غلظت‌آب کاهش‌یافته است نتیجه‌کلی واکنش استیل فسفاتِ سنتز پیروفسفات و تری‌فسفات است. در حقیقت تری‌فسفات نتیجهٔ فسفریل‌دار کردن مضاعف و تشکیل دو پیوند کووالانسی P-O-P می‌باشد. این فرایند یك‌واکنش بسپارش‌به‌معنی



ذکراین‌نکته کاملا ضروری‌است که AcP بدون حضورکاتالیزور با آب‌عملاً آبکافت‌می‌شود و درشرایط یکسان تشکیل پیروفسفات کاملاً غیرممکن‌است. درعمل فسفات واستیل‌فسفات هردو دارای بار منفی هستند و در محلول یکدیگر را دفع می کنند و بنابراین با واقعی است که توسط فسفات کنترل می‌شود.

خوشبختانه واکنش فسفریل‌دارکردن کنترل شده که به‌کمك AcP اجرا کردیم، عمومیت دارد یعنی می‌توان هر ترکیبی را که دارای یك‌گروه فسفات باشد، فسفریل‌دارکرد. بدین‌ترتیب درسال

۱۹۸۷ تمامی رده‌ای از مواد فسفریلی را که از نظر زیست‌شناختی حائز اهمیت هستند، سنتز کردیم. به‌ویژه برای نخستین بار موفق به‌سنتز کاتالیز شده ATP از ADP و AcP شدیم (۲۵). AcP دهنده‌فسفات و ADP پذیرنده آن و $C_4N_6O_{24}$ مولکول یدکی‌است که‌فسفات را ازدهنده به‌پذیرنده‌انتقال می‌دهد. این‌ترکیب یک‌عامل مولکولی‌فسفریل‌دارکردن‌ویژه،به‌معنی واقعی کلمه است.همچنین خاطرنشان می‌سازیم که انتقال‌فسفات به‌طریق «جهت‌ویژه» صورت می‌گیرد که خود یکی‌از خصوصیات ویژهٔ آنزیمهای طبیعی است. درعمل فقط فسفات پایانی ADP، درفاصلهٔ مناسبی از گروه دهنده فسفریل‌قراردارد ومی‌تواندباآن ترکیب‌شود وتشکیل ATP بدهد. گروههای دیگر ADP که قابلیت ترکیب بافسفرآمیدات را دارند (به‌ویژه‌عامل الکلی واقع دربخش‌قندی ADP) در نزدیکی موضع فعال کاتالیزور قرارنگرفته‌اند و به‌همین دلیل درطی واکنش بدون تغییر باقی می‌مانند. این‌موضوع نشان‌می‌دهدکه امکان کنترل‌دقیق روند یک کاتالیزور ابر مولکولی، با اعمال کنترل هندسی شدید، چقدر زیاد است. علاوه برآن چون یک مرحله کمپلکس شدن یا تجمع، پیش‌از مرحله تبدیل به‌وقوع می‌پیوندد، این فرایندهای گسستگی وتشکیل پیوند، قابلیت تعدیل و تنظیم را دارند و بنابر این می‌توان سرعت واکنش تبدیل را کنترل نمود.

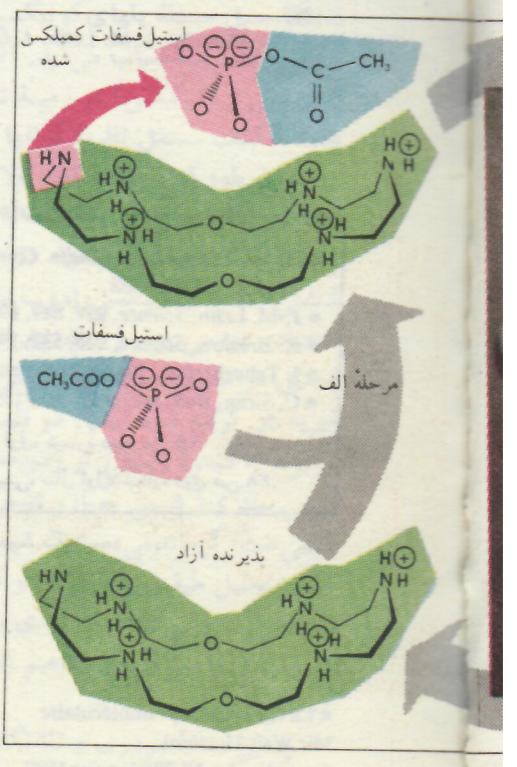
آنچه گذشت به‌نحوی روشن‌نقش‌بنیادی‌کنترل هندسی یک‌واکنش را به‌کمک کاتالیزور ابر مولکولی توجیه می‌نماید، زیرا این امر دقیقاً ناشی از جهت‌گزینی ترجیحی یک سوبسترا در پذیرنده است

فسفریل‌دارکردن می‌باشد. این نکته مؤید این است‌که کاتالیزور مذکوررامی‌توان به‌عنوان یک‌آنزیم‌مصنوعی‌که تمامی خصوصیات یک‌آنزیم طبیعی را نشان می‌دهد، تلقی نمود.

... وآینده

قصد نهایی کاتالیزابرمولکولی، درک و اجرای کاتالیزورهای پذیرنده‌ای است که بتوانند براساس تقاضا، ترکیبات سنتزی جدید یا موجود را بسازند. سنتز این ترکیبات از روشهای سنتز متداول امری غیرممکن به‌نظرمی‌آید. اما، هم‌اکنون حتی درهمین مرحله که یک‌آدنوزین‌تری‌فسفاتازویک کیناز مصنوعی‌را به‌دست‌آورده‌ایم، می‌توان‌یک‌رده‌ازکاربردهای‌جالب‌رادر نظر گرفت. می‌توان درمورد همین کینازمصنوعی، از تثبیت $C_4N_6O_{24}$ روی یک بسپاریاد نمود که یک واکنشگر فسفریل‌دارکردن غیرمتحرک واقع بریک بستر را وجود مـی‌آورد. دراین صورت سنتز رده گسترده‌ای ازترکیبات فسفریلی متنوع و مفید را می‌توان مجسم نمود. به‌عنوان مثال در سنتزداروها، آنزیم مصنوعی ما مانند یک‌کاتالیزور واقعی‌عمل می‌کند وقادر به‌انجام‌تعداد غیرمحدودی‌از چرخه‌های‌واکنشی‌است.

اما وجود کاتالیزورهای مولکولی در پژوهشهای بنیادی‌زیست تقلیدی نیز دارای مزایای غیرقابل اغماضی‌است، به‌عبارت دیگر کاتالیزورهای ابرمولکولی که به‌خوبی فرایندهای حیاتی را تقلید می‌کنند، موجب تولید تقلیدی پدیده‌های طبیعی می‌شوند و به‌این ترتیب‌می‌توان‌درک‌عمیقتری ازاین پدیده‌به‌دست‌آورد. پذیرنده‌های سنتزی را می‌توان به‌عنوان الگوی مواضع فعال آنزیمها تلقی نمود وبنابراین بررسی عملکرد آنها نشانه‌های بسیاری‌ازمکانیسم واکنشهای آنزیمی و ماهیت مراحل ابتدایی آنها همراه خواهد



شکل ۸. این طرح یک کمک کاتالیز را نشان می‌دهد (در آن پذیرنده دوسوبسترا را پذیرا می‌شود)، که منجر به‌تشکیل یک پیوند کووالانسی می‌شود. این عمل سنتز پیروفسفافت (P_2O_7) از استیل فسفات (AcP) و فسفات است که توسط پذیرنده مولکولی ما (سبزرنگ) کاتالیز می‌شود. در اولین مرحله، اگر پذیرنده در حضور AcP ($CH_3COOPO_3^{2-}$) به رنگ آبی و صورتی) قرار گیرد، به علت برهم کنشهای الکتروستاتیکی بین مراکز مثبت پذیرنده و مواضع منفی فسفات در AcP، یک کمپلکس تشکیل می‌شود. در این کمپلکس فسفات در نزدیکی آمین پروتون‌دار نشدهٔ پذیرنده قرار می‌گیرد و با آن ترکیب می‌شود (مرحلهٔ ب که توسط یک پیکان قرمز نشان داده شده است). به این ترتیب یک پیوند P-N قسمت بالا و سمت راست) به وجود می‌آید. در این مرحله فسفات آزاد که به رنگ قرمز نشان داده شده است می‌تواند جایگزین استات (آبی رنگ) شود و آن را در محیط آزاد بنماید (مرحلهٔ ج). در این صورت یک مولکول کمپلکس جدید ساخته می‌شود (قسمت پایین و سمت راست). فسفات سمت راست (قرمز) به فسفر آمیداتی که با پیوند P-N به پذیرنده متصل است (صورتی و احاطه شده با رنگ قرمز) حمله می‌کند (مرحلهٔ د. رنگهای نارنجی و صورتی در پایین) تا پیروفسفات تشکیل شود. کاتالیزور پس از آزاد کردن پیروفسفات، مجدداً همان فرایند را با یک مولکول جدید AcP آغاز می‌کند. تصویر الگوی مولکولی ترکیب حد واسط که فرمول آن در سمت راست قسمت بالایی طرح آمده، ملاحظه می‌شود. اتمهای کربن، نیتروژن، اکسیژن، هیدروژن و فسفر به ترتیب با رنگهای سیاه، آبی، قرمز، سفید و زرد نمایش داده شده‌اند. به طوری که به روشنی ملاحظه می‌شود، این مولکول به لطف ساختار ویژهٔ خود دارای دو موضع تثبیت است و قادر می‌باشد تا توسط این مواضع مشتقات گروه PO_3 مقابل آنها را، به طریق کووالانسی با درشت حلقه کمپلکس کند. این ترکیب یک عامل واقعی فسفریل دار کردن محسوب می‌شود.

که بر روند واکنش تأثیر می‌گذارد. در دنیای زیست‌شناختی، واکنشهای فسفریل‌دارکردن توسط آنزیمهای مؤثر ویژهٔ کیناز کاتالیز می‌شوند. تاکنون فقط کاتالیزور سنتزی ماست که دارای تشابه بسیار زیادی باکیناز بوده و قادر به‌انجام چنین واکنشهای

داشت. علاوه برآن همان‌طورکه دیدیم مراحل ابتدایی آبکافت‌و تشکیل پیوند فسفاتی کاملا مشابه رخدادهایی است که در تبدیلات آنزیمی به‌وقوع می‌پیوندد. باوجود این اگرآنزیمهای طبیعی که ثمره‌های تحول مـی‌باشند، تحت‌تـأثیرفـرایندهای حیاتـی متحمل

محدودیتهایی می‌شوند، کاتالیزورهای مصنوعی می‌توانند با توجه به‌شرایط، طوری عمل کنند که به‌خواستهای غیرزیست‌شناختی نیز جواب‌دهند (خواستهای زیست‌شناختی مانند دمای ۳۷°C و واکنش در محیط آبی). این شرایط اجباری و ناهماهنگ مربوط به‌شیمی آلی است که ازآن میان می‌توان ازحلالهای آلی، فشارودمای غیر متداول را نام برد. کاتالیزورهایی که نام بردیم کاملا آلی هستندیعنی به‌هیچ‌وجه دارای مراکزفلزی نیستند، اما تولید کاتالیزورهایی که علاوه برمراکزتثبیت و تبدیلات آلی، دارای یك یا چند اتم فلزی باشند کاملا امکان‌پذیراست. در این صورت آنها را پذیرندهٔ فلزی می‌خوانند. این آنزیمهای مصنوعی به‌لطف فعالیت خاص‌فلز می‌توانند واکنشهای زیست‌شناختی یاشیمیایی دیگر را باتأثیرهای مفیدتری کاتالیز نمایند.

مطابق برنامه شیمی غیرزیستی، بهبود ساختارهای کاتالیزوری را می‌توان با واردکردن عواملی غیر از آنچه درمحیط زیستی می‌شناسیم، به‌طریقی‌درنظر گرفت تابدون تغییر درعملکرد انتخابی وتأثیرپذیری، پذیرنده‌هایی تولید شوندکه بتوانند شیمی‌صنعتی را درمسیرواکنشهای ملایمتر، اقتصادیتروباآلودگی کمترهدایت کند. با وجود اینکه هنوز چنین فرایندهایی صنعتی نشده‌اند، ساخت سیکلودکسترینی که بتواند واکنش دیلز-آلدررا کاتالیز نماید، مثال خوبی ازتواناییهای قابل‌انتظارآنزیمهای مصنوعی است، زیرااگر چه این واکنش به‌دماهای بالا و شرایط شدید نیازدارد، ولی‌وجود سیکلودکسترین باعث می‌شود تا بتوان آن را در دمای معمولی و درشرایط ملایم انجام داد. به این‌ترتیب می‌توان امیدوار بودکه‌به لطف استفاده ازآنزیم مصنوعی، با تثبیت CO_2 و تبدیل آن در شرایط ملایم یك فوتوسنتز مصنوعی با بهره‌ای فراترازطبیعت (که بیش‌از۲درصد نیست) انجام داد.

کاتالیزابرمولکولی، دیگردرمرحلهٔ حرف نیست. امروزه آنزیمهای مصنوعی ساخته شده به‌ما امید تولید آنزیمهای دیگری رامی‌دهند که مشابه طبیعی ندارند و در آینده‌ای نه‌چندان دور به‌مرحلهٔ اجرا درخواهند آمد.

ترجمهٔ کریم کوشا

مراجع

1. J.-M. Lehn, *Structure and bonding*, vol. 16, Springer Verlag, Berlin 1973; J.-M. Lehn, *Pure and applied chemistry*, ***51***, 979, 1979.
2. D.J. Cram, *Science*, ***219***, 1177, 1983.
3. P.G. potvin, J.M. Lehn, *in Synthesis of macrocycles: the design of selective of complexing agents*, R.M. Izatt, J.J. Christensen (eds), John Wiley and Sons, 1987, p. 167.
4. K.B. Merts, J.-M. Lehn, *in Comprehensive coordination chemistry*, Sir G. Wilkinson (ed.), Pergamon Press, 1987, p. 917.
5. W.P. Jencks, *Cataysis in chemistry and enzymology*, McGraw Hill, 1969.
6. C.J. Pedersen, *J. Amer. Chem. Soc.*, ***89***, 7017, 1967.
7. B. Dietrich, J.-M. Lehn et J.P. Sauvage, *Tetrahedron Lett.*, ***2885***, 1969.
8. E. Graf, J.-M. Lehn. *J. Amer. Chem. Soc.*, ***97***, 5022, 1975.
9. R. Breslow *et al. J. Amer. Chem. Soc.*, ***100***, 3227, 1978.
10. I. Tabushi *et al., J. Amer. Chem. Soc.*, ***99***, 7100, 1977.
11. F. Cramer, *Emischluss verbindungen*, Springer Verlag, 1954, p. 49.
12. D.C. Rideout, R. Breslow, *J. Amer. Chem. Soc.*, ***102***, 7816, 1980.
13. J.-M. Lehn, C. Sirlin, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 949, 1978; *New J. Chem.*, ***11***, 693, 1987.
14. D.J. Cram, H.E. Katz, *J. Amer. Chem. Soc.*, ***105***, 135, 1983.
15. P. Jouin *et al., J. Amer. Chem. Soc.*, ***103***, 2091, 1981; S. Mashragui, R.M. Kellogg, *J. Amer. Chem. Soc.*, ***105***, 7792, 1983.
16. J.P. Behr, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, ***143***, 1978; J.P. Behr, *Actualité chimique*, p. 17, mars 1983.
17. C.H. Park, H.E. Simmons, *J. Amer. Chem. Soc.*, ***90***, 2431, 1968.
18. B. Dietrich *et al., J. Amer. Chem. Soc.*, ***103***, 1282, 1981. M.W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Amer. Chem. Soc.*, ***104***, 3525, 1982; M.W. Hosseini, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, ***69***, 587, 1986.
19. M.W. Hosseini, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, ***76***, 1312, 1987.
20. M.W. Hosseini, J.-M. Lehn, M.P. Mertes, *Helv. Chim. Acta*, ***66***, 2454, 1983; *ibid* ***68***, 818 1985.
21. M.W. Hosseini, *et al., J. Amer. Chem. Soc.*, ***109***, 537, 1987; G.M. Blackburn *et al., Tetrahedron Lett.*, 2779, 1987.
22. M.W. Hosseini, A.J. Blacker, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, *596*, 1988.
23. M.W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1155, 1985.
24. M.W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Amer. Chem. Soc.*, ***109***, 7047, 1987.
25. M.W. Hosseini, J.-M. Lehn, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 397, 1988.

برای اطلاعات بیشتر

- J.-M. Lehn, *Angewandte Chemie*, International Edition in English, ***27***, 89, 1988.
- J.-M. Lehn, *Science*, ***227***, 849, 1985.
- R. Breslow, *Science*, ***218***, 532, 1982.
- I. Tabushi *et al., Topics in current. chemistry*, ***113***, 145, 1983.
- C. Sirlin, *Bull. soc. chim. fr.* P15, 1984.
- «الکتریدها»، مجلهٔ شیمی، سال اول، شمارهٔ دوّم، ص ۲۵.
- «جایزهٔ نوبل در شیمی»، مجلهٔ شیمی، سال اول، شمارهٔ دوم، ص ۶۸.

- La Catalyse Supramoléculaire
Mir Wais Hosseini
La recherche, N° 206 Janvier 1989