科 学 通 报
第42卷 第16期 Chinese Science Bulletin 1997年8月

【研究简报】

稀土与3,5,3′-三碘甲腺原氨酸的作用

高 峰① 牛春吉②* 杨魁跃② 倪嘉缵②
金天柱③ 王瑞瑶③ 王祥云③

(①山东泰安师专化学系,泰安 271000;②中国科学院长春应用化学研究所稀土化学与物理开放实验室,长春 130022;
③北京大学稀土材料化学与应用国家重点实验室,北京 100871. *联系人)

关键词 稀土 3,5,3′-三碘甲腺原氨酸 配合物

随着科学技术的发展,稀土已广泛进入生态环境研究领域,尤其是由于稀土微肥的使用,使稀土还可通过食物链等渠道进入人体,因此,稀土的生物效应及其作用机理的研究已经成为急待解决的重大问题.

Haley[1]首次报道了稀土元素对内分泌系统的影响,而后长时间内无进一步研究. 近年来我国学者[2]1)用细胞培养、动物实验以及电生理等多种手段研究了稀土对内分泌系统的影响,而其作用机制尚待探讨. 甲状腺是人体重要分泌腺体,3,5,3′-三碘甲腺原氨酸(T_3)是甲状腺分泌的两种重要激素之一,在新陈代谢中起重要调解作用. 此外,T_3 也是丘脑-垂体-甲状腺组成的调解-反馈系统中重要反馈递质. 为探索稀土如何作用于这一调解-反馈系统,我们从分子水平上用 pH 电位法、^{1}H NMR 和荧光光谱等方法研究了稀土与 T_3 的作用.

1 实验

所用试剂3,5,3′-三碘甲腺原氨酸[HOOC—CH(NH$_2$)—CH$_2$—(3,5-二碘苯)—O—(4-碘苯)—OH]为美国 Sigma 产品,经真空干燥后,准确称取配制新鲜溶液使用. 用 HCl 溶解稀土氧化物(99.9%)制成氯化稀土溶液,标准氢氧化钠先配成浓溶液,经标定后准确稀释使用. 其他试剂均为分析纯,水为新煮沸过的2次去离子水.

采用日本 TOA-HM-20E 型 pH 离子计(精度 ±0.01 pH 单位),美国 Bruck ARX-400 型核磁共振波谱仪,日立-850 型荧光光谱仪.

测定方法为:在二甲基亚砜(DMSO):水 = 1:1(v/v)混合溶剂中,保持配体 T_3 浓度近于 0.001 mol·dm^{-3},用 0.15 mol·dm^{-3}NaCl 维持离子强度,水浴恒温 37℃,电磁搅拌,高纯氮气保护,以微量可调取液器为滴定管,用 0.1 mol·dm^{-3} NaOH(50% DMSO 水溶液,0.15 mol·dm^{-3} NaCl)滴定,测定 T_3 质子化常数. 在上述条件下,保持稀土离子:T_3 = 1:2(摩尔比),测

Ion Proc, 1989, 93: 154

5 Ballester M, Castaner J, et al. Synthesis, reaction and spectra of some fused polycyclic aromatic chlorocarbons, and related compounds. Anales de Quimica, 1980, 76: 168

6 穆光照. 有机活性中间体. 福州:福建科学技术出版社,1988

(1996-09-05 收稿,1997-03-18 收修改稿)

1) 祝世功. 氯化镧的神经和内分泌效应及机理研究. 博士学位论文,白求恩医科大学,1996

定稀土与 T_3 形成的配合物稳定常数. pH 电位滴定数据用 Complex 程序在 Compaq386/20e 型计算机上处理,所取体系的化学模型以得到的 $\lg\beta_{pqr}$ 值的标准偏差和 R 因子最小为依据[3].

用氘代 DMSO 和 D_2O 的混合溶剂(50% v/v)溶解 T_3、$YbCl_3$ 与 T_3 的混合物,TMS 为内标,测定 T_3 在配位前后的各质子化学位移. 以 270 nm 为激发波长,测定在不同 pH 值时 T_3 微扰下的 Tb^{3+} 的荧光发射波长和荧光强度,并与 Tb^{3+} 单独存在时的荧光强度进行比较.

2　结果与讨论

T_3 是人体内脂溶性激素,极难溶于水和部分有机溶剂. 为探讨溶液中 T_3 与稀土离子的配位情况,我们选择了 DMSO-H_2O 混合溶剂体系,既可保证 T_3 的溶解,又保证了质子的传递. 体系中存在的平衡和相应平衡常数用下式表示:

$$pM + qL + rH = MpLqHr,$$

$$\beta_{pqr} = [MpLqHr]/[M]^p[L]^q[H]^r,$$

式中p、q、r分别表示稀土离子(M)、配体T_3(L)和氢离了(H)的化学计量数(为简便已略去电荷).

表 1　T_3 质子化常数及配合物稳定常数

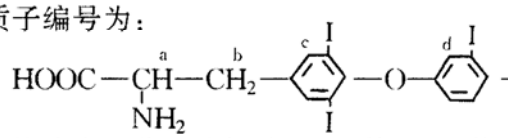
体系	模型 pqr	$\lg\beta_{pqr}$	标准偏差	R 因子	体系	模型 pqr	$\lg\beta_{pqr}$	标准偏差	R 因子
L-H	011	8.24	0.03	0.015	Gd-L-H	110	4.24	0.08	0.003
	012	11.83	0.01			111	9.35	0.08	
Pr-L-H	110	3.30	0.01	0.004	Tb-L-H	110	5.14	0.05	0.013
	111	10.10	0.11						
Eu-L-H	110	4.05	0.02	0.002	Yb-L-H	110	5.90	0.03	0.007
	111	9.69	0.04						

T_3 分子中有 3 个可解离的质子,其中测得的羧基质子化常数比一般氨基酸质子化常数相对减小. 这除了与 T_3 的分子结构有关外,还可能与所采用的混合溶剂体系有关. 根据 T_3 的电位滴定曲线,随 pH 值的升高,出现了两个明显的转折点,这与一般氨基酸的情况类似. T_3 分子中除羧基和质子化的氨基可分别去质子化外,理论上 T_3 分子中的酚羟基也可去质子化,但由于其去质子化的 pH 值相当高,故在本文的研究条件下,T_3 仅作为一种二级去质子化的配体. 在此条件下经计算机计算得到了 T_3 的质子化常数(表 1).

为确定体系中存在的配合物,曾提出了由 110, 120, 111, 121 和 122 等多种配合物组成的化学模型,经计算机优化处理,确定体系中各稀土离子与 T_3 之间均能生成 110 型配合物,而钆以前的稀土离子(Pr, Eu, Gd)还可生成了带质子的 111 型配合物. 经计算得到的各配合物稳定常数 $\lg\beta_{pqr}$ 值(表 1). 从表 1 可见,5 种稀土离子与 T_3 的配合物稳定常数 $\lg\beta_{110}$ 值,仍然表现出稀土离子在水溶液中的变化趋势,即从轻稀土到重稀土逐渐增大,反映了稀土离子 4f 电子的规律性变化仍是配合物稳定性的主要影响因素. 但 Tb, Yb 与 T_3 的配合物稳定常数 $\lg\beta_{110}$ 值比其他稀土离子的 $\lg\beta_{110}$ 明显高,这有可能是由于在 DMSO-H_2O 混合体系中,溶剂 DMSO 的给电子作用和稀土离子电荷密度对配合物稳定性相互作用的结果. DMSO 给电子作用较水为大,可降低配合物稳定性,但稀土离子电荷密度增加又会提高配合物稳定性. 对于 Tb^{3+} 以前的离子,前者影响较大,所以 $\lg\beta_{110}$ 较小,而对于 Tb^{3+} 以后的离子,电荷密度增加较多,后者则起主要作用,使其 $\lg\beta_{110}$ 值明显增加. 而对于 Tb^{3+} 和 Yb^{3+} 不生成 111 型带质子的配合物,也是由于其正电荷密度大,与 T_3 中质子化的氨基之间产生较强的静电排斥作用所致.

利用 ^1H NMR 谱,由 T_3 在配位前后的各质子化学位移变化观察了配位作用. T_3 分子中

各质子编号为：



$HOOC-\underset{NH_2}{\overset{a}{CH}}-\overset{b}{CH_2}-$ 苯环(c位I, 另一I) $-O-$ 苯环(d位I) $-OH]$. 在未加稀土离子的T_3溶液中(pH～4.0), 各氢核均出现分立共振峰, 而羧基氢、氨基氢和酚羟基氢分别解离或氘代, 观察不到相应的谱线. 当加入顺磁性稀土离子 Yb^{3+} 之后(pH～4.5), T_3 中各质子化学位移明显变化(见表 2), 这溶液中有 Yb-T_3 配合物生成. 在 Yb^{3+} 的诱导作用下, 除 Hd 外, 所有氢核的共振峰均移向高场, 配位前后 T_3 的各氢核的化学位移变化 $\Delta\delta$(ppm)大小顺序为 Ha＞Hb＞Hc＞Hd, 并且 Ha 的共振峰在配位后由于移动较大已与 Hd 峰发生重叠. 而距羧基最远的苯环中质子 Hd 配位前后其几乎未发生移动($\Delta\delta=0.01$). 这意味着, 稀土离子与 T_3 分子的配位作用是发生在 T_3 配体的羧基端, 而 T_3 分子中酚羟基未参与同稀土离子的配位. 由该体系 pH 电位法的研究结果可知, 在^{1}H NMR 的测定条件下(pH～4.5), T_3 分子中质子化氨基难以解离, 氮原子不参与配位. 由此可见, 在微酸性条件下, T_3 仅通过羧基与稀土离子配位.

表 2 配位前后 T_3 中各质子化学位移及变化值[a)]

氢原子	T_3	Yb^{3+}-T_3	$\Delta\delta$	氢原子	T_3	Yb^{3+}-T_3	$\Delta\delta$
H_a	3.65	1.75	1.90	H_c	7.86	7.52	0.34
H_b	3.19	1.75	1.44	H_d	7.03	7.04	−0.01

a) 单位: ppm; 内标: TMS

在相同混合溶剂中, 以 Tb^{3+} : T_3 = 1:2 摩尔比混合, 以 270 nm 为激发波长, 测定了在不同 pH 值时 T_3 微扰下的 Tb^{3+} 的荧光发射波长和相应的荧光强度, 同时还测定了 $TbCl_3$ 单独存在时的荧光光谱. 荧光测定结果表明: $TbCl_3$ 和 Tb^{3+}-T_3 体系均发射出 Tb^{3+} 的特征荧光光谱, 得到了 Tb^{3+} 的 3 个特征荧光峰. λ_1 = 489 nm, λ_2 = 544 nm, λ_3 = 584 nm 分别对应于 Tb^{3+} 的 $^5D_4\rightarrow{}^7F_6$, $^5D_4\rightarrow{}^7F_5$ 和 $^5D_4\rightarrow{}^7F_4$ 跃迁, 与水溶液体系基本一致[4]. 荧光滴定实验表明: 随 pH 值的升高, Tb^{3+}-T_3 体系中的荧光强度随之改变. pH 值等于 1.7, 3.7, 5.7 和 7.4 时, 544 nm 处的荧光强度分别为 1.0, 1.0, 2.2 和 3.6, 其他 2 个波长的荧光强度也有类似的变化. 随着 Tb^{3+}-T_3 体系中 pH 值与 Tb^{3+} 配位, 虽然引起 Tb^{3+} 荧光强度有所增强, 但与 $TbCl_3$ 的荧光强度 4.30 相比, 仍然表现出了 T_3 分子对 Tb^{3+} 的荧光猝灭作用.

综上所述, 在 DMSO-H_2O 混合溶剂中, 稀土离子与 T_3 可生成 110 型配合物, La^{3+}, Pr^{3+} 和 Gd^{3+} 还可生成 111 型含质子的配合物. 配位键以离子型为主. 在较低 pH 值时, T_3 通过羧基与稀土配位, pH 值较高时, 氨基亦可配位, T_3 分子中的酚羟基在本研究条件下未参与成键.

致谢 北京大学化学系 96 届研究生王建方同学在计算中给予大力协助, 谨此致谢. 本工作为国家自然科学基金(批准号: 29471029)资助项目.

参 考 文 献

1 Haley T J. Pharmaclogy and toxicolgy of the rare earth elements. J Pharm Sci, 1980, 54: 663

2 周 莉, 聂毓秀, 陈玉兰. 三氯化钐对体外培养甲状腺细胞结构与功能的影响. 中国稀土学报, 1994, 12(3): 168

3 邓汝温, 吴集贵, 朱元成. 丙氨酸稀土二元和三元配合物的 pH 电位法研究. 高等学校化学学报, 1991, 12(7): 853

4 高 峰, 牛春吉, 倪嘉缵. 稀土-HEDTA-蛋氨酸三元配合物的研究. 无机化学学报, 1992, 8(2): 139

(1996-08-26 收稿, 1997-02-04 收修改稿)