

阳离子- π 作用的研究进展

程家高^①, 罗小民^②, 闫秀花^②, 李忠^①, 唐赞^①, 蒋华良^{①②}, 朱维良^{②③*}

① 华东理工大学药学院, 上海 200237;

② 中国科学院上海药物研究所, 药物发现与设计中心, 上海 201203;

③ 华东理工大学理学院, 上海 200237

* 联系人, E-mail: wjzhu@mail.shcnc.ac.cn

收稿日期: 2008-03-06; 接受日期: 2008-03-16

国家自然科学基金(批准号: 20572117)和上海市博士后科研资助计划(批准号: Y200-2-08)资助项目

摘要 阳离子- π 作用是一种存在于阳离子和芳香性体系之间的相互作用, 与一些经典的作用(如氢键、静电和疏水相互作用)相比, 被认为是一种新型分子间作用, 普遍存在于生物体系中, 对分子识别、蛋白质和核酸的结构与功能起着十分重要的作用. 本文结合我们课题组的研究工作, 对生物体内存在的典型的阳离子- π 作用, 以及有关阳离子- π 作用的实验与理论计算研究进行综述.

关键词

阳离子- π 作用
分子间相互作用
非键相互作用

非键相互作用是自然界中普遍存在的分子间作用, 在化学、材料科学以及生命科学等许多领域得到广泛关注, 深入了解这种作用的本质和作用范畴已经成为物理有机化学和计算化学的一个研究方向^[1]. 阳离子- π 作用是一种存在于阳离子和芳香性体系之间的相互作用^[2,3], 与一些经典的作用(如氢键、静电和疏水相互作用)相比, 阳离子- π 作用被认为是一种新型的非键作用. 它广泛存在于化学和生物体系中, 在分子识别、蛋白质和核酸的结构与功能等许多方面起着十分重要的作用. 研究阳离子- π 作用不仅可以发展非键相互作用理论, 而且将有助于发现新的结合位点、设计新的配体和药物分子, 甚至可以通过阳离子- π 作用来设计有特殊结构和功能的多肽及蛋白质, 所以它是近年来化学和生物学研究领域的热点之一. 我们早在十年前就关注阳离子- π 作用, 并在该领域做了一些研究工作, 本文对有关阳离子- π 作用的计算和实验研究作一简要综述.

1 生物体系中的阳离子- π 作用

阳离子- π 作用广泛存在于生物体系中, 理论和实验研究均表明, 阳离子- π 作用对蛋白质结构稳定性及功能、蛋白质-核酸作用、受体-配体识别、药物-靶标的结合等起重要作用. 如Dougherty等^[4]对PDB库中 593 个蛋白质分子结构进行分析, 发现当阳离子形式的残基侧链(如精氨酸或赖氨酸)靠近芳香性残基侧链时(如苯丙氨酸、酪氨酸或色氨酸), 其构型大多趋向有利于阳离子- π 相互作用的结构. 统计结果表明, 每 77 个残基中就有一个显著的阳离子- π 作用, 平均每个蛋白质中有 5 对阳离子- π 作用, PDB库中超过 1/4 的色氨酸参与了明显的阳离子- π 作用. Minoux 和 Chipot^[5]分析了 1718 个有代表性的蛋白质结构中芳香性残基和带正电残基的作用情况, 发现在这些蛋白质结构中, 色氨酸、酪氨酸和苯丙氨酸与精氨酸和赖氨酸形成的阳离子- π 作用对有 2504 个之多. Burley 和 Petsko 等^[6]人分析了三十几种高分辨的蛋白质晶体结构, 同样也发现带正电的残基趋向位于芳香性残

基质心上方 6 Å 范围之内. Gromiha等^[7]也发现在 62 个DNA结合蛋白质中, 45 个具有各种各样的阳离子- π 作用. Wall等人^[8]研究了蛋白质库中金属离子与芳香残基侧链的作用, 发现金属离子对蛋白质分子有两大作用, 位于活性口袋内的金属离子主要起维持催化过程中的电荷平衡作用, 而活性部位外的离子则主要维持蛋白特定构象的功能. 此外, Verdonk等人^[9]对剑桥结构数据库(Cambridge Structural Database)进行统计分析, 发现带正电的 $R-N^+(CH_3)_3$ 通常被多个芳香性残基包围着. 这些研究结果表明, 阳离子- π 作用普遍存在于生物体系中, 是结构生物学中的一种十分重要的非键作用.

根据参与作用的阳离子性质, 阳离子- π 作用可分为三大类: 第一类是简单无机金属阳离子如 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 和芳香体系之间的作用; 第二类是有机阳离子和芳香体系之间的作用; 第三类是分子中带部分正电荷的原子(如N—H键中的氢原子)与芳香体系之间的作用^[10]. 第一类阳离子- π 作用主要涉及蛋白质或核酸与无机金属阳离子的结合作用, 各种金属离子通道的选择性, 以及一些金属有机复合物. 图 1(a)显示了蛋白质晶体结构中存在的金属镁离子和Phe残基侧链之间的阳离子- π 作用^[11]. 第二类阳离子- π 作用的典型代表为乙酰胆碱(ACh)和乙酰胆碱酯酶(AChE)的结合作用^[12]. AChE活性部位口袋中有 14 个保守的芳香性残基, ACh以及一些AChE抑制剂正是通过它们的季铵盐阳离子头与AChE的Trp84 的侧链(图 1(b))形成阳离子- π 作用而结合的. 第三类阳离子- π 作用的强度比较弱, 通常为几个 $kcal \cdot mol^{-1}$ (1 cal = 4.184 J), 甚至更小.

十分有趣的是, 人们还在蛋白质的结构中发现一个阳离子与多个芳香性残基侧链作用的现象. 如, 人生长激素受体的晶体结构(PDB编号: 3HHR)存在着“芳香环-阳离子-芳香环”相互作用的结构单元(图 2(a))^[13]. 在其受体膜外部分的一段肽链中, 带正电的残基和芳香性残基交替排列, 每一个带正电的残基被夹在两个芳香性残基之间. 在这个蛋白结构中存在阳离子与两个芳环同时作用的结构单元, 这些单元在维持受体结构方面起到非常重要的作用. 在细菌周质配体结合蛋白ProX与配体N,N,N-三甲基甘氨酸(Glycine Betaine, GB)的晶体结构(PDB编号: 1R9L)

中, GB带正电的季铵头被夹在由三个Trp残基组成的长方形盒子中(图 2(b))^[14], 存在三个阳离子- π 作用, 这对ProX与配体结合起到决定作用. 此外, 在Fernandez-Tornero等人^[15]测定的肺炎球菌毒性因子LytA (pneumococcal virulence factor LytA)胆碱结合区的晶体结构中, 也发现了类似的一个阳离子和三个芳香残基作用的结构.

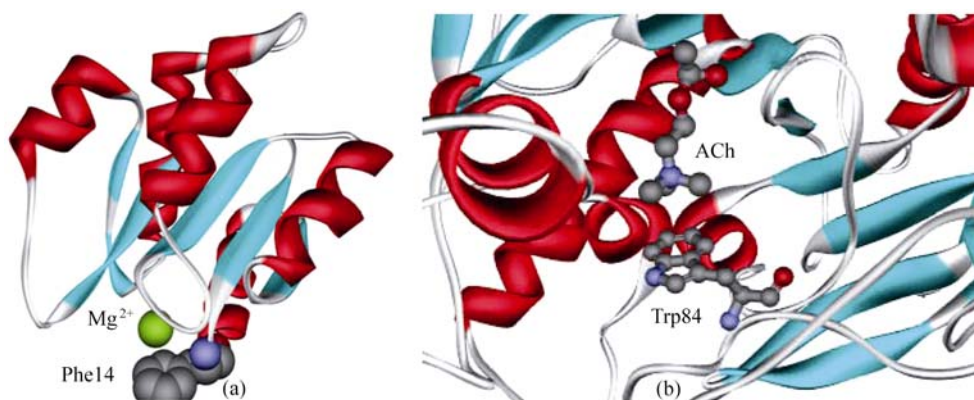
在蛋白质结构中还存在一个阳离子同时与四个芳环作用的结构. Aleshin等^[16]测定的葡糖淀粉酶的晶体结构(PDB编号: 1GAI)表明, Lys108 的阳离子“头”被Trp52、Tyr50、Trp120 和Tyr116 四个残基的芳香性侧链包围, 存在四个阳离子- π 作用(图 3). 一个阳离子和四个芳香环同时作用的例子还出现在季铵离子堵塞钾离子通道过程中. Doyle等^[17]测定的钾离子通道晶体结构显示, 通道外口主要是由 4 个高度保守的酪氨酸组成, 季铵离子对钾离子通道的堵塞主要是通过阳离子和四个酪氨酸之间的阳离子- π 作用完成^[18]. 以上研究结果表明, 生物体系中的阳离子- π 作用有多种形式, 在分子识别中起到重要作用.

2 阳离子- π 作用的实验和理论研究

早在 1981 年, Sunner等人^[19]就发现在气相中阳离子可以和芳香性体系结合. 但直到上世纪 90 年代初, 这种作用才被人们所认识和接受. 为研究阳离子- π 作用的特征、本质及其可能的应用, 人们从实验和理论两方面进行了大量探索. 涉及的阳离子主要有: 各种金属阳离子(主要包括 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Be^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 及一些过渡金属离子)、无机铵离子及有机铵离子(主要包括 NH_4^+ 、甲基铵和四甲基铵等)等; 芳香性体系包含: 苯及其衍生物、各种芳香性氨基酸残基和核酸碱基以及重要活性化合物(如药物)分子中的芳香环等体系. 这些研究在一定程度上揭示了阳离子- π 作用的某些结构特征、相互作用的强度及组成.

2.1 阳离子- π 作用的实验研究

早期气相中的阳离子- π 体系的实验研究多采用高压质谱(HPMS)、离子回旋加速共振、红外光谱等手段对小的模型体系进行研究^[2]. 近来, Rodgers等人^[20,21]则采用极限碰撞诱导解离(Threshold Collision-Induced Dissociation)的方法进行研究. 实验测定的气相中碱金属离子 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 及 NH_4^+ 和 $CH_3NH_3^+$ 与

图 1 蛋白质结构中典型的阳离子- π 作用

(a) CheY 蛋白(PDB 编号: 1CHN)中 Mg^{2+} 和 Phe14 间的阳离子- π 作用; (b) 电鳗 AChE 晶体结构(PDB 编号: 1ACE)中 ACh 季铵头和 Trp84 间的阳离子- π 作用

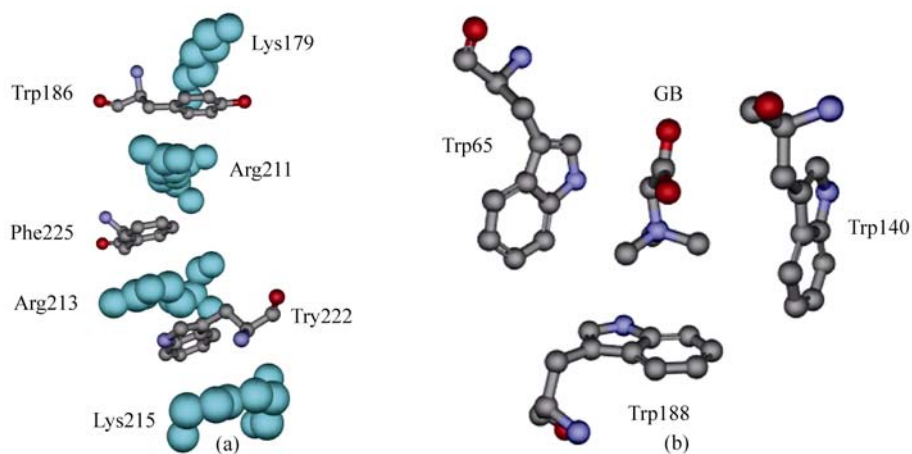
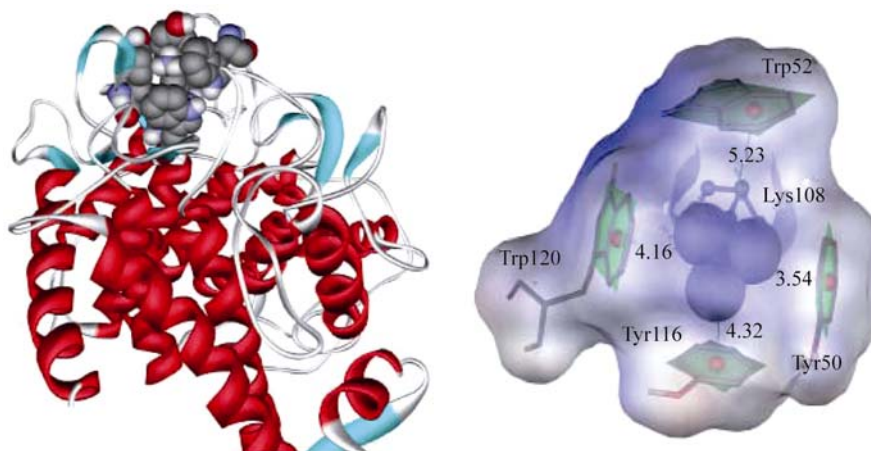


图 2 蛋白质结构中典型的单个阳离子与多个芳环作用的结构

(a) 人生长激素受体胞外结构域中的阳离子- π 作用; (b) 细菌周质配体结合蛋白 ProX 的晶体结构中, 配体 GB 与三个 Trp 残基间的阳离子- π 作用

图 3 葡糖淀粉酶的晶体结构中的阳离子- π 作用位点

苯的作用强度分别为 38.5、22.2、17.5 及 19.3 和 18.8 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ^[12], 表明这种作用的结合强度和传统的氢键强度相当, 甚至更强。

液相和固相中的阳离子- π 作用的研究主要是运用 NMR、UV/可见光/荧光光谱、圆二色谱、电导滴定和 X-射线晶体衍射等技术^[22,23]。结果证明, 尽管溶剂对阳离子- π 作用的影响有时是相当大的, 但该作用的存在是不容置疑的。例如, Schneider 小组^[24]在对 azacyclophane 宿主(Host)的一系列研究中, 令人信服地显示了强的芳烃-铵离子作用, 这种正电性脂质宿主可以在水中与芳烃和萘作用, 发现阳离子底物与萘环结合, 但不与十氢化萘结合, 而这些底物有类似的疏水表面, 证明了阳离子- π 作用对结合的贡献。为消除水溶液中大的疏水作用的影响, 不少研究者选用有机溶剂为介质来研究阳离子- π 作用。Dougherty 等^[2]合成了一系列中性并含有笼状芳香结构的化合物, 研究它们在氯仿中与底物的结合情况。结果发现它们可以结合正电性底物, 且结合作用较强, 但对于中性分子, 往往不结合, 表明正电荷对结合至关重要。此外, Gokel 研究小组^[25,26]合成了大量的芳环取代的氮杂冠醚类化合物, 通过 X-射线晶体衍射技术确定它们与金属离子复合物的晶体结构, 研究碱金属及碱土金属离子与芳环间的阳离子- π 识别作用。

2.2 阳离子- π 作用的理论研究

原子和电子水平上研究阳离子- π 作用是理解阳离子- π 作用本质的关键, 但原子和电子水平上的实验研究有时是非常困难的。考虑到该作用的特点, 人们往往采用密度泛函和 MP2 等较为高级的方法和大基组进行计算, 计算结果与实验结果能够很好地吻合^[2]。如计算得到的气相中碱金属离子 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 及 CH_3NH_3^+ 与苯的作用强度分别为 39.5、24.4、15.0、19.1 及 18.3 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ ^[2], 与气相中测定的作用强度相吻合。另外, 理论研究还发现在阳离子- π 作用中, 阳离子均处于 π 体系的上方, 以利于最强结合。这种作用也比较复杂, 涉及电荷-偶极作用、电荷-诱导偶极作用、静电作用、色散作用以及或多或少的电荷转移作用等, 且在不同体系中, 每种作用的比例不尽相同。

朱维良、蒋华良等^[27-45]从 1997 年开始采用量子化学方法系统地研究了碱金属、碱土金属、铵离子、

甲基铵、四甲基铵等阳离子与苯、取代苯、各种五元和六元芳香性杂环、八元芳环、各种芳香性氨基酸残基、各种核酸碱基等芳香性体系之间的相互作用, 得到的结果不仅和文献报道相吻合, 而且在原子和电子水平上阐述了阳离子- π 作用的本质。例如, 计算表明碱金属及碱土金属阳离子与核酸碱基之间有两种可能的作用模式, 一种是常见的氢键型作用, 另一种是阳离子- π 作用^[38]。这类阳离子- π 作用有时是如此之强(达几十甚至上百 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$), 十分明显地扭曲了核酸碱基的平面结构, 完全可以影响核糖核酸的结构与功能。这些结果更好地阐述了生物大分子与配体小分子之间的相互作用, 加深了人们对这种分子间作用的理解, 有助于计算机辅助药物发现和设计的研究工作。

程家高等对碱金属、碱土金属离子与取代苯之间阳离子- π 复合物的计算研究显示, 供电子基团可显著地增强阳离子- π 作用, 而吸电子基团则会削弱阳离子- π 作用^[42]。用 GIAO 方法计算了复合物中各原子的 NMR 化学位移, 发现形成阳离子- π 作用后芳环上各原子的 NMR 化学位移发生改变, 变化趋势则与阳离子和芳环取代基的性质密切相关。

阳离子- π 体系中的作用距离及强度可以有非常大的差异。如, NH_4^+ - C_6H_6 复合物体系中的作用距离类似于典型的分子间弱相互作用距离^[27], 而 Mg^{2+} - C_6H_6 中的作用距离与化学键键长相当^[35]。同样, 在气相中, 前者的作用强度仅为十几 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 而后者可达 100 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 以上。另外, 前者的作用主要涉及色散及静电作用, 后者还十分明显地涉及电荷转移及轨道等作用^[35,37]。为此朱维良等^[37]认为阳离子- π 作用可以分成两大类型: 一类是类似于分子间弱相互作用的阳离子- π 作用, 如 NH_4^+ - C_6H_6 中的作用; 另一类类似于化学键的强阳离子- π 作用, 如 Mg^{2+} - C_6H_6 中的作用, 并建议将这类强阳离子- π 作用称为阳离子- π 键。该阳离子- π 键具有一些如下典型特征: a) 较短的作用距离(类似于化学键的键长); b) 很强的结合作用(和典型的化学键能相当); c) 非静电作用为主要成分(大于 50%); d) 阳离子与 π 体系之间明显的轨道作用; e) 存在特殊的轨道作用方式(大 π 键和金属离子的 s、 p_x 、 p_y 轨道作用)等^[37]。Tsuzuki 等^[46]计算分析了 Ca^{2+} - C_6H_6 中结合作用, 发现强度为 73.7 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,

作用距离为 2.36 Å, 同时他们也指出 $\text{Ca}^{2+}\text{-C}_6\text{H}_6$ 中的作用不是典型的共价键作用。

1,3,5,7 环辛四烯(COT)本身共有 8 个 π 电子, 不具有芳香性。有实验报道 COT^{2-} 可以与 Ba^{2+} 及环戊二烯衍生物负离子形成稳定而复杂的复合物, 且晶体结构已被成功解析 [47]。龚珍等 [44] 通过计算发现中性 COT(船式结构) 可以接收碱土金属提供的两个自由电子, 使其具有 10 个 π 电子, 形成具有平面结构的 COT 二价负离子(图 4)。贺凌燕等也已成功的合成出了 Ca、Sr、Ba 和 COT 生成的化合物(结果未发表)。计算结果表明反应过程中两个电子同时从金属原子转移到 COT 上, 复合物中的 COT 具有明显的芳香性特征。因此它与碱土金属离子之间的作用同样属于阳离子- π

作用。更为重要的是, 与典型的阳离子- π 作用相比, 这种作用非常强, 复合物中两个离子间的作用能约 $500 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, 总作用能量分解结果表明, 超过 80% 的作用是由静电作用贡献的 [44]。因此, 碱土金属离子和二价 COT 负离子间的阳离子- π 作用具有离子键的特征, 为离子键型的阳离子- π 键。

对蛋白质结构中存在的单个阳离子与多个芳环之间的阳离子- π 作用, 朱维良等 [39] 以四甲基铵为阳离子模型, 研究其与两个芳香环形成的夹心化合物的结构和能量特点。研究的体系为苯-四甲基铵-苯、苯-四甲基铵-吡咯、苯-四甲基铵-吡咯以及吡咯-四甲基铵-吡咯等四种体系为代表的 π -阳离子- π 夹心复合物结构(图 5)。计算结果显示, π -阳离子- π 夹心体系的

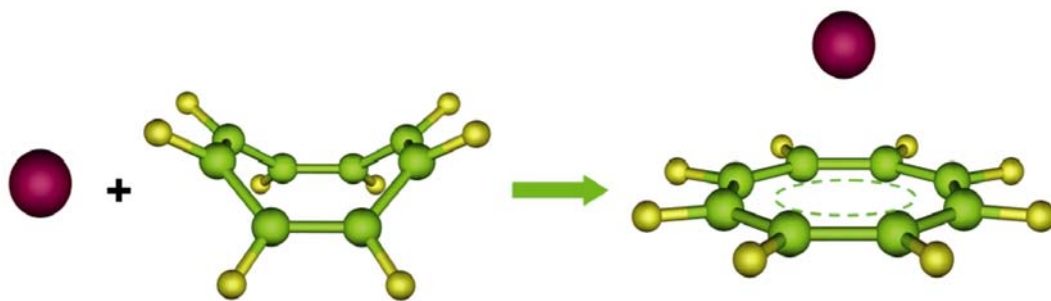


图 4 Ca、Sr、Ba 和 COT 化合反应示意图

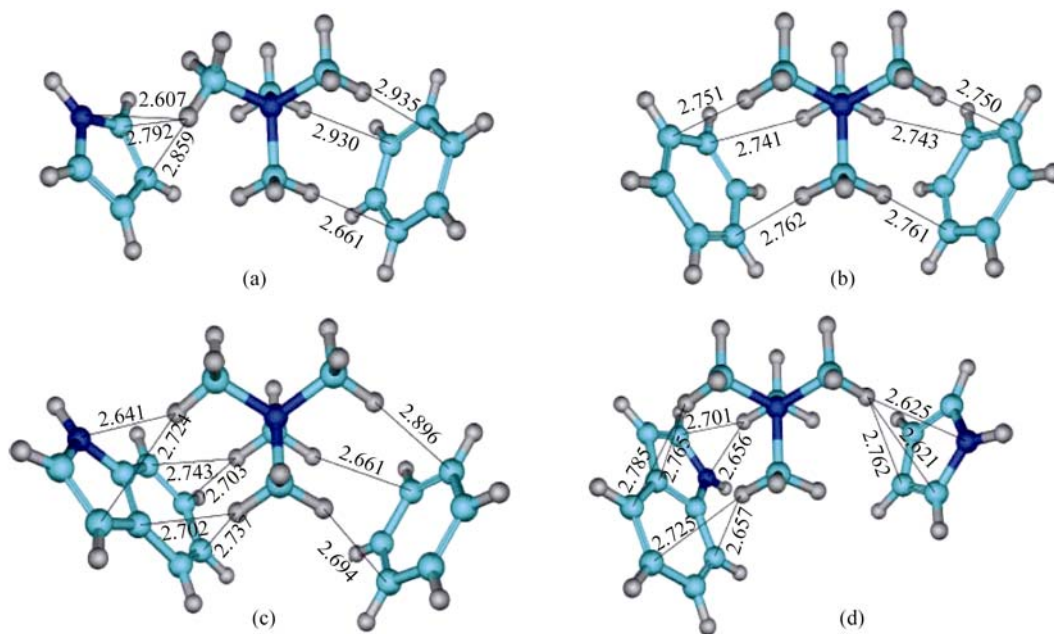
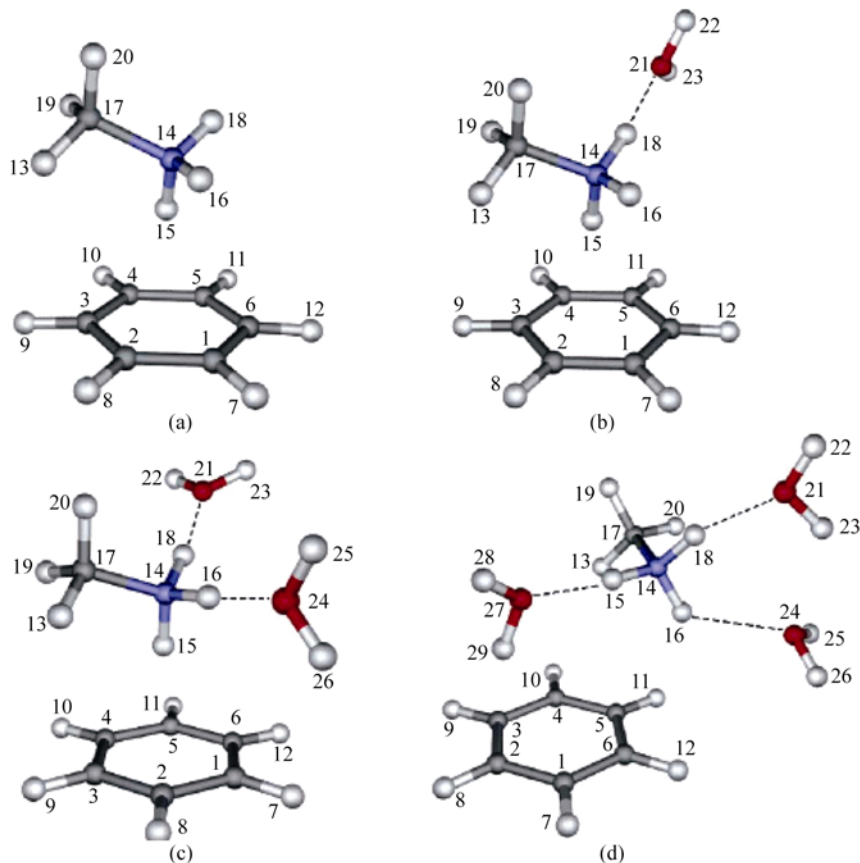
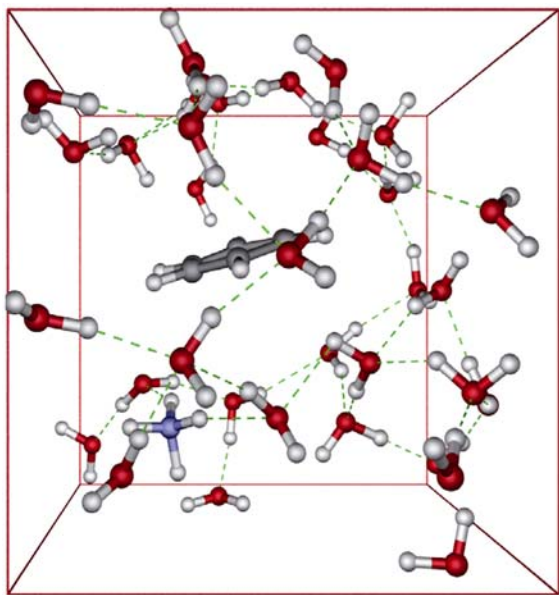


图 5 π -阳离子- π 夹心复合物的结构

(a) 苯-四甲基铵-苯; (b) 苯-四甲基铵-吡咯; (c) 苯-四甲基铵-吡咯; (d) 吡咯-四甲基铵-吡咯

图6 含不同水分子数目的甲铵-苯之间的阳离子- π 作用体系

(a) 无水时甲铵-苯之间的阳离子- π 作用; (b) (水)₁-甲铵-苯之间的阳离子- π 作用; (c) (水)₂-甲铵-苯之间的阳离子- π 作用; (d) (水)₃-甲铵-苯之间的阳离子- π 作用

图7 NH_4^+ -苯在水溶液中的 CPMD 模拟

结构和能量具有加合性。夹心复合物的优势结构可以看成是两个相应的四甲基铵-芳香环体系的优势结构相叠加的结果；体系总的结合能也可以简单地看成是几个简单的阳离子- π 作用能之和。程家高等^[43]对四甲基铵-(苯)_n ($n = 1 \sim 4$)体系的研究，也发现四甲基铵-(苯)_n ($n = 1 \sim 4$)体系的结构和能量性质具有加合性。对四甲基铵-(苯)_n体系，其结构可以近似看成由 n 个相应的四甲基铵-苯体系结构叠合而成，如同正四面体的四个面；其结合能也可以由 n 个四甲基铵-苯体系的作用能经过简单相加得到^[43]。这为人们提供了一个简单方法，只需把简单的阳离子- π 体系的结构能量加合，就可以估算单个阳离子与多个芳环之间复杂阳离子- π 作用的结构能量性质。

蛋白质在体内处于水溶液的环境中，研究溶剂水分子对阳离子- π 作用的影响有重要意义。在液态中的阳离子- π 作用强度较弱，如Dougherty等^[2]用

SM5.42R/HF 溶剂化方法估算水相中的铵-苯之间的阳离子- π 作用为 $-5.5 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 而甲苯与铵在水相中的作用能估算为 $-2.99 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 明显地弱于气相中相应的阳离子- π 作用. 许叶春等^[40]通过在甲铵-苯体系中引入不同数目的水分子(图 6)来研究水分子对阳离子- π 作用的影响, 发现水分子对阳离子- π 作用起侵蚀作用. MP2/6-311++G**水平下的计算结果显示, 随着水分子数目的增多, 阳离子逐渐远离苯环中心, 体系的电荷转移量减小, 这降低了甲铵和芳环间的静电和诱导作用, 进而减弱了阳离子- π 作用强度. 当体系中引入三个水分子时, 会引起体系结构和能量性质的巨大改变(图 6(d)), 破坏了阳离子- π 作用的结构. 洒荣建等^[45]成功地通过从头算分子动力学方法(CPMD)模拟研究了 NH_4^+ 和苯间的阳离子- π 作用体系在水溶液中的动力学性质(图 7), 得到了很有价值的研究结果, 即溶液中的 NH_4^+ -苯作用没有气态中强烈. 还发现, NH_4^+ -苯在溶液中最有利的结构是 NH_4^+ 上的三个 H 指向苯环, 而非气态时两个 H 指向苯环, 这与气态中情况完全不同. 但相似的是, NH_4^+ 在绝大部分时间里都位于苯环表面上方与苯进行作用, 偏离苯环的幅度不大. NH_4^+ -苯之间的作用更多的是受到了水的冲击, 自由能仅仅为 $-5.75 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 和溶液中

的氢键强度相当^[45]. 这是可以理解的, 在真空中 NH_4^+ 和水之间的结合能和 NH_4^+ -苯的作用相当, 溶液中 NH_4^+ 和水的作用、 NH_4^+ 和苯环的作用都是存在的, 水会吸引 NH_4^+ 偏离苯环, 而苯环和 NH_4^+ 之间的作用使 NH_4^+ 靠近苯环, 这样的竞争关系使 NH_4^+ 和苯的相互作用削弱了很多.

3 阳离子- π 作用的研究意义及展望

本文中, 我们结合自己在阳离子- π 作用方面的研究结果和体会, 对生物体系中的阳离子- π 作用和有关阳离子- π 作用的实验和理论研究进展做一简要综述. 开展阳离子- π 作用研究不仅可以发展非键相互作用理论, 深化人们对一些重要生物过程的理解, 而且可以帮助人们改进现有分子力场, 提高生物大分子理论模拟研究的精度. 我们也曾通过运用量子化学方法计算得到的结构、电荷及能量参数, 对分子力场参数重新进行调整, 使得分子力场成功地再现了四甲基铵-苯体系中的阳离子- π 作用^[33], 目前有关阳离子- π 作用的力场参数仍有待于进一步发展. 就阳离子- π 作用研究的应用前景而言, 其研究结果将有助于发现新的受体结合位点, 提出新的作用机理, 设计新的配体和药物分子甚至功能多肽或蛋白质.

参考文献

- 1 Meyer E A, Castellano R K, Diederich F. Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 1210—1250^[DOI]
- 2 Ma J C, Dougherty D A. The cation- π interaction. *Chem Rev*, 1997, 97: 1303—1324^[DOI]
- 3 Kim K S, Tarakeshwar P, Lee J Y. Molecular clusters of π -systems: Theoretical studies of structures, spectra, and origin of interaction energies. *Chem Rev*, 2000, 100: 4145—4186^[DOI]
- 4 Gallivan J P, Dougherty D A. Cation- π interactions in structural biology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 9459—9464^[DOI]
- 5 Minoux H, Chipot C. Cation- π interactions in proteins: Can simple models provide an accurate description? *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 10366—10372^[DOI]
- 6 Burley S K, Petsko G A. Amino-aromatic interaction in proteins. *FEBS Lett*, 1986, 203: 139—143^[DOI]
- 7 Gromiha M M, Santhosh C, Ahmad S. Structural analysis of cation- π interactions in DNA binding proteins. *Int J Biol Macromol*, 2004, 34: 203—211^[DOI]
- 8 de Wall S L, Meadows E S, Barbour L J, Gokel G W. Synthetic receptors as model for alkali metal cation- π binding sites in proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 6271—6276^[DOI]
- 9 Verdonk M L, Boks G J, Kooijman H, Kanters J A, Kroon J. Stereochemistry of charged nitrogen-aromatic interactions and its involvement in ligand-receptor binding. *J Comput-Aided Mol Des*, 1993, 7: 173—182^[DOI]
- 10 Zacharias N, Dougherty D A. Cation- π interactions in ligand recognition and catalysis. *Trends Pharmacol Sci*, 2002, 23: 281—287^[DOI]
- 11 Bellolell L, Prieto J, Serrano L, Coll M. Magnesium binding to the bacterial chemotaxis protein CheY results in large conformational

- changes involving its functional surface. *J Mol Biol*, 1994, 238: 489—495[DOI]
- 12 Sussman J L, Harel M, Frolow F, Oefner C, Goldman A, Tokor L, Silman I. Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo Californica*: A prototypic acetylcholine-binding protein. *Science*, 1991, 253: 872—879[DOI]
- 13 De Vos A M, Ultsch M, Kossiakoff A A. Human growth hormone and extracellular domain of its receptor: Crystal structure of the complex. *Science*, 1992, 255: 306—312[DOI]
- 14 Schiefner A, Breed J, Bösser L, Kneip S, Gade J, Holtmann G, Diederichs K, Welte W, Bremer E. Cation- π interactions as determinants for binding of the compatible solutes glycine betaine and proline betaine by the periplasmic ligand-binding protein ProX from *Escherichia coli*. *J Bio Chem*, 2004, 279: 5588—5596[DOI]
- 15 Fernandez-Tornero C, Lopez R, Garcia E, Gimenez-Gallego G, Romero A. A novel solenoid fold in the cell wall anchoring domain of the pneumococcal virulence factor LytA. *Nature structure biology*, 2001, 8: 1020—1024[DOI]
- 16 Aleshin A E, Firsov L M, Honzatko R B. Refined structure for the complex of acarbose with glucoamylase from *Aspergillus awamori* var. *J Bio Chem*, 1994, 269: 15631—15639
- 17 Doyle D A, Cabral J M, Pfuetzner R A, Kuo A, Gulbis J M, Cohen S L, Chait B T, MacKinnon R. The structure of the potassium channel: Molecular basis of K^+ conduction and selectivity. *Science*, 1998, 280: 69—77[DOI]
- 18 Jarolimek W, Soman K V, Alam M, Brown A M. Structure-activity relationship of quaternary ammonium ions at the external tetraethylammonium binding site of cloned potassium channels. *Mol Pharmacol*, 1996, 49: 165—171
- 19 Sunner J, Nishizawa K, Kebarle P. Ion-solvent molecule interactions in the gas phase. The potassium ion and benzene. *J Phys Chem*, 1981, 85: 1814—1820[DOI]
- 20 Amunugama R, Rodgers M T. Influence of substituents on cation- π interactions. 1. Absolute binding energies of alkali metal cation-toluene complexes determined by threshold collision-induced dissociation and theoretical studies. *J Phys Chem A*, 2002, 106: 5529—5539[DOI]
- 21 Amunugama R, Rodgers M T. Influence of substituents on cation- π interactions. 5. Absolute binding energies of alkali metal cation-anisole complexes determined by threshold collision-induced dissociation and theoretical studies. In *J Mass Spec*, 2003, 222: 431—450[DOI]
- 22 Gaberšček M, Mavri J. Phenol forms complexes with tetramethylammonium ions in aqueous solution. *Chem Phys Lett*, 1999, 308: 421—427[DOI]
- 23 Takemura H, Nakamichi H, Sako K. Pyrene-azacrown ether hybrid: Cation- π interaction. *Tetra. Lett*, 2005, 46: 2063—2066[DOI]
- 24 Schneider H J. Mechanism of molecular recognition: investigations of organic host guest complexes. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1991, 30: 1417—1436[DOI]
- 25 Gokel G W, Barbour L J, Ferdani R, Hu J. Lariat ether receptor systems show experimental evidence for alkali metal cation- π interactions. *Acc Chem Res*, 2002, 35: 878—886[DOI]
- 26 Hu J, Barbour L J, Gokel G W. Probing alkali metal- π interactions with the side chain residue of tryptophan. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 5121—5126[DOI]
- 27 Jiang H L, Zhu W L, Tan X J, Gu J D, Chen J Z, Chen K X, Ji R Y. Theoretical study on the interaction between cation and π system. I. DFT study on the interaction and conformer of ammonium-benzene system. *Sci China Ser B-Chem*, 1998, 41: 535—542[DOI]
- 28 Zhu W L, Jiang H L, Tan X J, Chen J Z, Zhai Y F, Gu J D, Lin M W, Chen K X, Ji R Y, Cao Y. Theoretical studies on cation- π interactions. II. Density-functional calculations on the interactions among one ammonium cation and two benzene molecules. *Acta Chim Sin*, 1999, 57: 852—859
- 29 Jiang H L, Zhu W L, Tan X J, Chen J Z, Zhai Y F, Liu D X, Chen K X, Ji R Y. Theoretical studies on cation- π interactions. III. Quantum chemistry study on the complex of alkali cations and benzene. *Acta Chim Sin*, 1999, 57: 860—868
- 30 Tan X J, Jiang H L, Zhu W L, Chen K X, Ji R Y. The possible interaction mechanism for QA ions binding to the potassium channels: density functional theory and MP2 studies on the interaction between phenol and ammonium cation. *J Chem Soc perkin II*, 1999, 1: 107—111[DOI]
- 31 Zhu W L, Jiang H L, Puah C K, Tan X J, Chen K X, Cao Y, Ji R Y. Density functional theory (DFT) study on the interaction of ammonium (NH_4^+) and aromatic nitrogen heterocyclics. *J Chem Soc Perkin II*, 1999, 11: 2615—2622[DOI]
- 32 Zhu W L, Tan X J, Puah C K, Gu J D, Jiang H L, Chen K X, Felder C E, Silman I, Sussman J L. How does ammonium interact with aromatic groups? A density functional theory (DFT/B3LYP) investigation. *J Phys Chem A*, 2000, 104: 9573—9580[DOI]
- 33 Felder C E, Jiang H L, Zhu W L, Chen K X, Botti S A, Sussman J L. Quantum/Classical mechanical comparison of cation- π interac-

- tions between tetramethylammonium and benzene. *J Phys Chem A*, 2001, 105: 1326—1333[DOI]
- 34 Liu T, Gu J D, Tan X J, Zhu W L, Luo X M, Jiang H L, Ji R Y, Chen K X, Silman I, Sussman J L. Theoretical insight into the interaction of TMA-benzene and TMA-pyrrole with B3LYP density-functional theory (DFT) and *ab initio* second order moller-plesset perturbation theory (MP2) calculations. *J Phys Chem A*, 2001, 105: 5431—5437[DOI]
- 35 Tan X J, Zhu W L, Cui M, Luo X M, Gu J D, Silman I, Sussman J L, Jiang H L, Ji R Y, Chen K X. Noncovalent interaction or chemical bonding between alkaline earth cations and benzene? A quantum chemistry study using MP2 and density-functional theory methods. *Chem Phys Lett*, 2001, 349: 113—122[DOI]
- 36 Liu T, Gu J D, Tan X J, Zhu W L, Luo X M, Jiang H L, Chen K X, Silman I, Sussman J L. The relationship between binding models of TMA with furan and imidazole and the molecular electrostatic potentials: DFT and MP2 computational studies. *J Phys Chem*, 2002, 106: 157—164
- 37 Zhu W L, Tan X J, Shen J H, Luo X M, Cheng F, Puah C M, Ji R Y, Chen K X, Jiang H L. Differentiation of cation- π bonding from cation- π intermolecular interactions: a quantum chemistry study using density-functional theory and morokuma decomposition methods. *J Phys Chem A*, 2003, 107: 2296—2303[DOI]
- 38 Zhu W L, Luo X M, Puah C M, Tan X J, Shen J H, Gu J D, Chen K X, Jiang H L. The multiplicity, strength, and nature of the interaction of nucleobases with alkaline and alkaline earth metal cations: a density functional theory investigation. *J Phys Chem A*, 2004, 108: 4008—4018[DOI]
- 39 Liu T, Zhu W L, Gu J D, Shen J H, Luo X M, Chen G, Puah C M, Silman I, Chen K X, Sussman J L, Jiang H L. Additivity of cation- π interactions: An *ab initio* computational study on π -cation- π sandwich complexes. *J Phys Chem A*, 2004, 108: 9400—9405[DOI]
- 40 Xu Y C, Shen J H, Zhu W L, Luo X M, Chen K X, Jiang H L. Influence of the water molecule on cation- π interaction: *ab initio* second order moller-plesset perturbation theory (MP2) calculations. *J Phys Chem B*, 2005, 109: 5945—5949[DOI]
- 41 Duan H X, Gong Z, Cheng J G, Zhu W L, Chen K X, Jiang H L. Induction of an aromatic six-membered nitrogen ring via cation- π interaction. *J Phys Chem A*, 2006, 110: 12236—12240[DOI]
- 42 Cheng J G, Zhu W L, Tang Y, Xu Y F, Li Z, Chen K X, Jiang H L. Effect of cation- π interaction on NMR: A theoretical investigation on complexes of Li^+ , Na^+ , Be^{2+} , and Mg^{2+} with aromatics. *Chem Phys Lett*, 2006, 422: 455—460[DOI]
- 43 Cheng J G, Gong Z, Zhu W L, Tang Y, Li W H, Li Z, Jiang H L. “Cation sitting in aromatic cages: *Ab initio* computational studies on tetramethylammonium-(benzene)_n ($n = 3 - 4$) complexes”. *J Phys Org Chem*, 2007, 20: 448—457[DOI]
- 44 Gong Z, Shen H Y, Zhu W L, Luo X M, Chen K X, Jiang H L. A computational study on electron transfer mechanism between alkaline earth metal atoms and cyclooctatetraene to form cation- π bonded complexes. *Chem Phys Lett*, 2006, 423: 341—345
- 45 Sa R J, Zhu W L, Shen J H, Gong Z, Cheng J G, Chen K X, Jiang H L. How does ammonium dynamically interact with benzene in aqueous media? A first principle study using the car-parrinello molecular dynamics method. *J Phys Chem B*, 2006, 110: 5094—5098[DOI]
- 46 Tsuzuki S, Uchamaru T, Mikami M. Is the cation/ π interaction in alkaline-earth-metal dication/benzene complexes a covalent interaction. *J Phys Chem A*, 2003, 107: 10414—10418[DOI]
- 47 Walter M D, Wolmershäuser G, Sitzmann H. Calcium, strontium, barium, and ytterbium complexes with cyclooctatetraenyl or cyclononatetraenyl ligands. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 17494—17503[DOI]