

¹³C-Kernresonanz-Studien an kleinen Peptiden

A B H A N D L U N G

zur Erlangung

des Titels eines Doktors der Naturwissenschaften

der

E I D G E N Ö S S I S C H E N T E C H N I S C H E N

H O C H S C H U L E Z Ü R I C H



vorgelegt von

C H R I S T O P H G R A T H W O H L

Dipl. Naturwiss. ETH Zürich
geboren am 23. Oktober 1947
von Kreuzlingen (Kt.Thurgau)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. R. Schwyzer, Referent
Prof. Dr. K. Wüthrich, Korreferent

Zusammenfassung

Die ^{13}C -Kernresonanz-Spektroskopie wurde erst nach 1970 als Methode für die routinemässige Anwendung verfügbar. Sie weist Eigenschaften auf, die sie für die Untersuchung der dreidimensionalen Struktur von Molekülen als sehr attraktiv erscheinen lässt. Es stellte sich das Problem, die Methode im Hinblick auf solche Anwendungen zu entwickeln. Die vorliegende Arbeit ist ein Beitrag zu dieser Thematik.

1. Teil

Es wurden die ^{13}C -Linienpositionen von 20 Peptiden des Typs Tfa-Gly-Gly-L-X-L-Ala-OMe in d_6 -DMSO bestimmt, wobei X eine der 20 gewöhnlichen Aminosäuren ist. Von 10 Substanzen konnten die entsprechenden Daten auch in neutraler wässriger Lösung gemessen werden. Diese Untersuchung wurde unternommen, um die Abhängigkeit der ^{13}C -Resonanzpositionen eines Aminosäurerestes vom benachbarten Rest zu bestimmen. Mit der Ausnahme von X = Prolin ist dieser Einfluss gering; er beträgt nur wenige Zehntel eines ppm. Es zeigte sich, dass die erhaltenen Resonanzpositionen repräsentative Werte für Aminosäurereste in Peptiden mit einer sogenannten "random coil"-Konformation darstellen. Das Prolin enthaltende Peptid zeichnet sich in zweifacher Hinsicht aus. Erstens beeinflusst Prolin die Resonanzpositionen der benachbarten Aminosäurereste stärker als die übrigen Aminosäuren X und zweitens beobachtet man für dieses Peptid zwei einander überlagerte Spektren verschiedener Intensität. Diese Überlagerung stammt daher, dass die Bindung Gly-Pro nicht nur in der trans-, sondern auch in der cis-Form vorliegt.

2. Teil

Bei verschiedenen Prolin enthaltenden Peptiden wurde das cis-trans Gleichgewicht der Peptidbindung X-Pro als Funktion verschiedener Parameter untersucht. Anlass zu diesen Studien gab die Idee, das cis-trans Gleichgewicht der Bindung X-Pro als Konformationsfühler in flexiblen Peptiden zu benützen. Die Untersuchungen ergaben, dass das genannte Gleichgewicht als Konformationsfühler

dienlich ist, da es zur Hauptsache nur von der Peptidkonformation, vom Residuum X und vom Lösungsmittel abhängt. Als erstes Beispiel für die Anwendung dieses Konformationsfühlers wurden Peptide des Typs H-L-Ala_n-L-Pro-OH untersucht. Aus der Studie folgte ein Modell für die intramolekularen Wechselwirkungen, die für die Stabilisierung der cis-Ala-Pro-Bindung relativ zur trans-Bindung verantwortlich sind. Das Modell liess sich durch verschiedene Experimente belegen. Als zweites Beispiel wurden Dipeptide H-L-X-L-Pro-OH und H-D-X-L-Pro-OH untersucht. Die Abhängigkeit des cis-trans Gleichgewichtes vom Residuum X deutet darauf hin, dass Wechselwirkungen mit dem Lösungsmittel eine wichtige Rolle spielen.