

## Struktur und Funktion von Nucleosiden und Nucleotiden<sup>[1]</sup>

**Von Wolfram Saenger<sup>[\*]</sup>**

Die am biologischen Geschehen beteiligten Nucleoside bestehen aus den Komponenten Zucker und heterocyclische Nucleobase; die Nucleotide, die als Monomere und als Bausteine der polymeren Nucleinsäuren vorliegen, enthalten zusätzlich eine Phosphorestergruppe. Aus der Komplexität der Moleküle resultiert eine komplexe Stereochemie, die in diesem Fortschrittsbericht erläutert wird. Dabei stehen Konformationsbetrachtungen an den Zuckerresten, die *syn-anti*-Konformation, die Lage der C(5')—O(5')-Bindung relativ zum Zuckerrest und die Konformation der Phosphoresterbindungen im Vordergrund. Basenpaarung und Basenstapelung sowie Kräfte, die die *syn*-Konformation stabilisieren, werden gestreift, und der aus der Stereochemie von Nucleotiden ermittelte Verlauf der Reaktionen des Enzyms Pankreas-Ribonuclease sowie die Wirkungsweise des Antileukämiemittels 6-Azauridin und des Antibiotikums Actinomycin D behandelt. Weiterhin werden Betrachtungen darüber angestellt, welche Effekte die ungewöhnlichen Strukturen der „seltenen“ Nucleoside 4-Thiouridin, Isopentenyladenosin und Dihydrouridin auf die Struktur der transfer-Ribonucleinsäure haben.

## 1. Einführung

Das biologische Geschehen wird im molekularen Bereich von Aminosäuren und Nucleosiden bestimmt. Die Nucleoside setzen sich aus einem Zuckerrest und einer daran  $\beta$ -N-glykosidisch gebundenen heterocyclischen Nucleobase zusammen (Abb. 1). In den Ribonucleosiden ist der Zuckerrest eine D-Ribose, in den Desoxyribonucleosiden eine D-*erythro*-D-Pentose (2'-Desoxy-D-ribose). Die Nucleobasen, die eigentlichen Wirkgruppen der Nucleoside, bestehen aus amino- und hydroxysubstituierten Purin- oder Pyrimidinderivaten: Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C), Uracil (U), Thymin (T). Die entsprechenden Ribonucleoside werden mit Adenosin (rA), Guanosin (rG), Cytidin (rC), Uridin (rU), die Desoxyribonucleoside mit dem Präfix Desoxy- und den Abkürzungen dA, dG, dC, dT bezeichnet<sup>[2]</sup>. Die Nucleotide (Adenyl-, Guanyl-, Cytidyl-, Uridyl-, Thymidylsäuren) enthalten zusätzlich eine Phosphorestergruppe an der 3'- oder 5'-Hydroxyfunktion des Zuckerrests. Außerdem gibt es cyclische, intramolekulare 3',5'- oder 2',3'-Phosphordiester (Abb. 1).

In den Biopolymeren Desoxyribonucleinsäure (DNA) und Ribonucleinsäure (RNA) sind Nucleotide über Internucleotid-3',5'-Phosphordiesterbindungen miteinander verknüpft; in der Sequenz der Nucleotide ist die biologische Information enthalten. Beide Arten von Nucleinsäuren können je nach biologischer Aufgabe als Einzelstrang (Knäuel) vorliegen oder doppelsträngige Komplexe mit rechtsgängig helicaler Struktur bilden. In diesen Komplexen sind stets zwei Nucleinsäureketten zueinander antiparallel (gegenläufig) so angeordnet, daß gegenüberliegende Nucleobasen A mit U (T) und G mit C streng komplementär durch spezifische Wasserstoffbrückenbindungen verbunden sind<sup>[3]</sup>. Diese „Basenpaarung“ hilft mit, um die

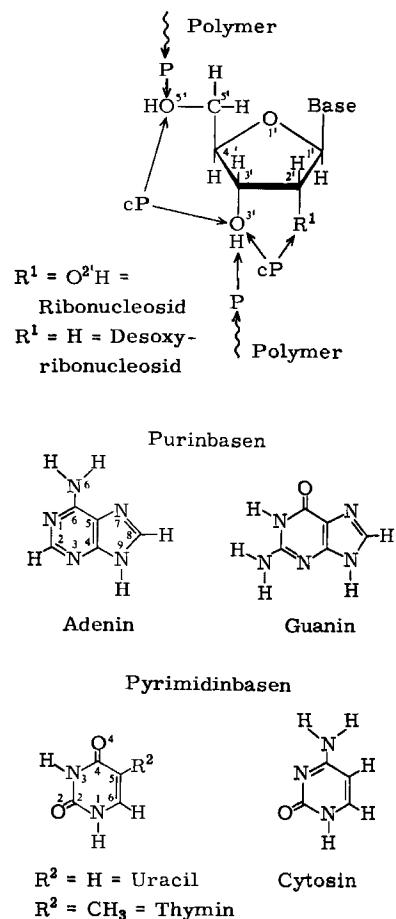


Abb. 1. Chemische Struktur und Nomenklatur der Nucleoside und Nucleotide. „cP“ und „Polymer“ deuten auf die Hydroxygruppen am Zuckerrest, die bei der Bildung cyclischer Phosphordiester bzw. 3',5'-Internucleotidbindungen (bei den polymeren Nucleinsäuren) beteiligt sind (Beispiele hierzu siehe Abb. 11–13). Uridin kommt in Ribonucleosiden, Thymidin in Desoxyribonucleosiden vor.

Struktur der doppelsträngigen Nucleinsäuren zu stabilisieren und ist wesentlich zur biologischen Informationsübertragung von Nucleinsäure zu Nucleinsäure (Vererbung)

[\*] Priv.-Doz. Dr.-Ing. W. Saenger  
Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin,  
Abteilung Chemie  
34 Göttingen, Hermann-Rein-Straße 3

und von Nucleinsäure zum Protein (Proteinbiosynthese), bei der eine Nucleinsäure als Informationsträger matrizenartig abgelesen wird<sup>[4-6]</sup>.

Nucleotide sind aber nicht nur als Bestandteile der Nucleinsäuren bei biologischen Prozessen beteiligt, sondern auch als Monomere in Form der „energiereichen“ Nucleosid-5'-triphosphate als Energielieferanten, als Substrate mehrerer Enzyme, als Bestandteile zahlreicher Coenzyme<sup>[4-6]</sup>. Außerdem spielen natürlich vorkommende, modifizierte Nucleoside und Nucleosidphosphate als Antibiotika<sup>[7]</sup> eine wesentliche Rolle, und synthetisch dargestellte Nucleoside und ihre 3'- oder 5'-Phosphorester werden als Arzneimittel und zur Erforschung molekularbiologischer Reaktionen eingesetzt. Hier wird besonders deutlich, daß ein enger Zusammenhang zwischen der molekularen Struktur eines Nucleotids und seiner biologischen Funktion besteht.

Die Struktur eines Nucleotids oder Nucleosids wird beschrieben durch

1. die Konformation des Zuckerrests und der Phosphoesterbindung;
2. die Konformation um die glykosidische Bindung, d. h. die Stellung der Base relativ zum Zuckerrest;
3. Atombindungsabstände und -winkel innerhalb eines Moleküls;
4. intermolekulare Wechselwirkungen, vor allem Wasserstoffbrückenbindungen (Basenpaarung) und Basenstapelung.

Diese Parameter lassen sich durch mehrere Methoden bestimmen, die mehr oder weniger allgemeingültige Daten ergeben. In diesem Beitrag sollen im wesentlichen die Resultate aus Röntgen-Strukturanalysen diskutiert werden, da sie die umfassendsten, eindeutigsten Aussagen erlauben.

## 2. Allgemeines über die Röntgen-Strukturanalyse und über die Strukturparameter von Molekülen; Diederwinkel

Die Strukturanalyse durch Röntgen-Beugung beruht darauf, daß ein Kristall der zu untersuchenden Substanz mit monochromatischem Röntgen-Licht bestrahlt und die durch die Gitterwirkung des Kristalls gebeugte Strahlung durch photographische Filme oder, besser, Szintillationszähler registriert wird<sup>[8,9]</sup>. Aus der Symmetrie des Reflexionsmusters und aus den Abständen der Reflexe voneinander lassen sich kristallographische Raumgruppen („Symmetrien“) und Dimensionen der Elementarzelle des Kristalls bestimmen, aus den Reflexintensitäten und zugehörigen Phasenwinkeln aber die Lagekoordinaten der einzelnen Atome in der asymmetrischen Einheit der Elementarzelle berechnen. Durch ein günstiges Meßdaten/Parameter-Verhältnis von sechs bis zehn für je drei Koordinaten und sechs Schwingungsparameter der Atome können die Koordinaten aller Atome außer Protonen mit ca. 0.003 Å Genauigkeit ermittelt werden<sup>[\*]</sup>. Damit aber lassen sich Atombindungsabstände und -winkel, die normalerweise im Be-

reich von 1.2 bis 2.0 Å und 90 bis 130° liegen, mit Standardabweichungen von ca. 0.005 Å und 0.4° angeben<sup>[10]</sup>. Zur Beschreibung der Konformation eines Moleküls werden Dieder(Torsions)winkel verwendet<sup>[11]</sup>. Diese Winkel bezeichnen in der Atomgruppe A-B-C-D (Abb. 2) den Winkel zwischen den Bindungen A-B und C-D, wenn man in Richtung der Bindung B-C schaut (d. h. C steht

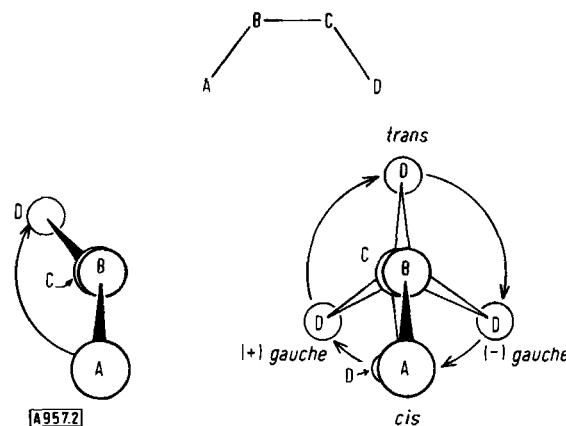


Abb. 2. Definition der Diederwinkel und der Bereiche *cis*, *trans*, *gauche*.

hinter B). Der Diederwinkel A-B-C-D ist Null, wenn A-B und C-D cisplanar zueinander sind und wird positiv gezählt, wenn C-D im Uhrzeigersinn relativ zu A-B gedreht wird.

Ein Diederwinkel oder eine Molekülkonformation wird als *cis* oder *trans* bezeichnet, wenn der Winkel annähernd 0 bzw. 180° beträgt, und als (+)gauche oder (-)gauche, wenn der Winkel nahe +60 bzw. -60° liegt.

Bei der Kristallisation einer Substanz werden intermolekulare Wechselwirkungen wie van-der-Waals-Kräfte, Dipolkräfte, ionische und Wasserstoffbrückenbindungs Kräfte wirksam<sup>[4, 12]</sup>, die in Lösung oder im gasförmigen Zustand bei geeigneter Verdünnung kaum auftreten. Durch Röntgen-Strukturanalysen an kristallinen Substanzen ergab sich, daß diese intermolekularen Wechselwirkungen wenig Einfluß auf Bindungsabstände, etwas Einfluß auf Bindungswinkel, aber einen großen Einfluß auf die Diederwinkel haben. Daraus folgt, daß Moleküle oft nicht im Energieminimum kristallisieren und daß Konformationsstudien mit Röntgen-Strukturanalysen nur dann eindeutige Ergebnisse liefern, wenn eine Reihe ähnlicher Verbindungen analysiert wird.

Gerade dies ist bei Nucleosiden und Nucleosidphosphaten der Fall; eine Durchsicht der Daten gibt Aufschluß über Energieminima, Rotationsschranken und seltene Konformationen, über die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen und die Packung der Moleküle im Kristallgitter. Als typisches Beispiel für das Resultat einer Röntgen-Strukturanalyse ist in Abbildung 3 die Kristallstruktur des 4-Thiouridin-Hydrats gezeigt, das in der monoklinen Raumgruppe C2 kristallisiert<sup>[13]</sup>. Man blickt entlang der kristallographischen b-Achse: Die Ebenen der 4-Thiouracilreste stehen fast senkrecht zur Papierebene und sind parallel zueinander in einem Band hydrophoben Charakters angeordnet. Parallel zur Papierebene liegen die Ribosereste

[\*] Die Koordinaten der Protonen eines organischen Moleküls können aus technischen Gründen nur um den Faktor 10 ungenauer angegeben werden als die Koordinaten der anderen Atome.

mit eingelagerten Hydratwassermolekülen und bilden ein Band mit vorwiegend hydrophilem Charakter, das durch zahlreiche Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert und charakterisiert wird.

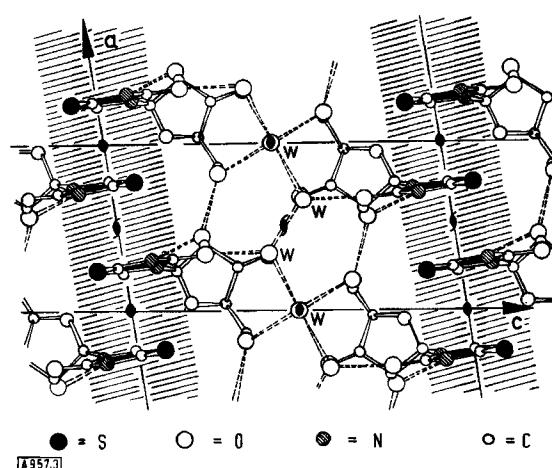
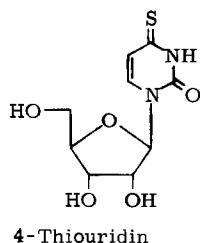


Abb. 3. Kristallstruktur des 4-Thiouridins in der Projektion entlang der b-Achse. Wasserstoffbrückenbindungen sind gestrichelt gezeichnet, Bereiche hydrophoben Charakters durch Schraffur hervorgehoben. Die (ausgemalten) 4-Thiouracilringe stehen fast senkrecht zur Papierebene, die Hydratwassermoleküle sind durch W markiert.

### 3. Die Struktur der Nucleoside und Nucleotide

#### 3.1. Die Geometrie der Basen

Abbildung 4 zeigt Bindungsabstände und Bindungswinkel in den im wesentlichen planaren Nucleobasen<sup>[14]</sup>. Aus den Atomabständen der Carbonyl- und Aminogruppen ist ersichtlich, daß weitgehend Doppel- bzw. Einfachbindungscharakter vorliegt<sup>[12]</sup>; in den Kristallstrukturen der Nucleoside wurden bisher keine anderen als die in Abbildung 4 gezeigten tautomeren Formen gefunden, obwohl durch Theorie<sup>[15]</sup> und Experiment<sup>[16]</sup> andere Formen wahrscheinlich gemacht und nachgewiesen wurden.

Aus Röntgen-Strukturanalysen geht hervor, daß Adenosin am Stickstoffatom N(1), Guanosin an N(7), Cytidin an N(3) und Uridin an O(4) protoniert werden<sup>[14]</sup>. Durch die Protonierung verschiebt sich die Geometrie der Basen ein wenig: Bindungslängen ändern sich entsprechend den neuen mesomeren Grenzformen, und Bindungswinkel an Stickstoffatomen, die Protonen aufnehmen, vergrößern sich um ca. 5°<sup>[17-19]</sup>.

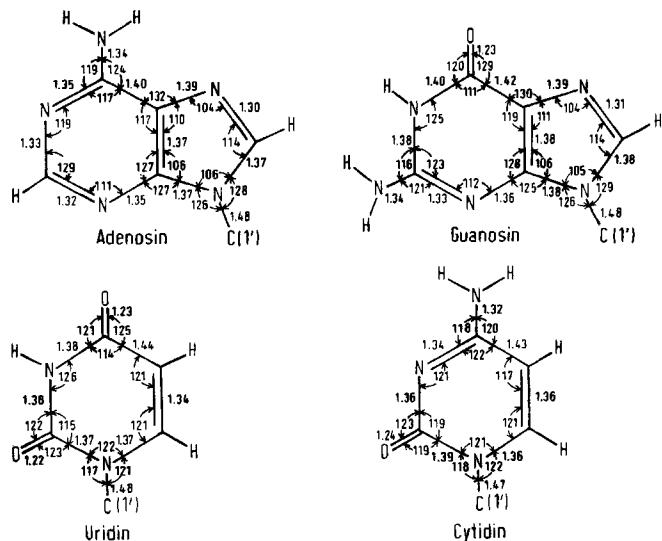


Abb. 4. Atombindungsabstände [Å] und -winkel [°] in Nucleosiden (gerundete Werte nach [14]). Standardabweichungen 0.01 Å und 1°. Vom Ribosylrest ist nur C(1') gezeichnet.

#### 3.2. Die Geometrie der Zuckerreste

In Abbildung 5 sind gemittelte geometrische Daten für die Zuckerreste angegeben. Die Atombindungsabstände und -winkel unterscheiden sich leicht, aber signifikant je nach Art und Konformation der Zuckerringe, doch soll dies nicht Gegenstand dieser Betrachtungen sein.

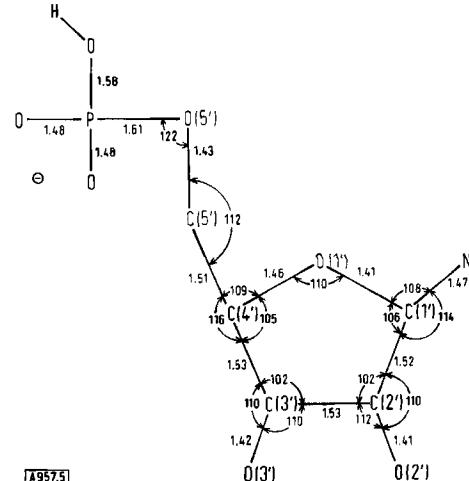


Abb. 5. Atombindungsabstände [Å] und -winkel [°] in Nucleotiden (gemittelte Werte). Von den Basen ist nur das Stickstoffatom an C(1') gezeichnet.

Ganz allgemein kann gesagt werden, daß in Ribosen und Desoxyribosen stets die Bindung C(4')—O(1') länger gefunden wird als O(1')—C(1'), eine Beobachtung, die mit der unterschiedlichen Substitution an den Atomen C(4') und C(1') erklärt werden kann. Alle anderen Atombindungsabstände und -winkel liegen im „normalen“ Bereich<sup>[10]</sup>, zeigen jedoch individuelle Unterschiede.

Die fünf Atome der Ribose- oder Desoxyriboseringe sind analog zu den Atomen anderer fünfgliedriger Ringe in einer Umschlag- oder Halbsesselkonformation angeordnet.

Durch den Einfluß der Substituenten werden solche Konformationen bevorzugt, bei denen die Atome C(2') und C(3') etwa 0.5 Å von der Ebene durch die restlichen Atome,

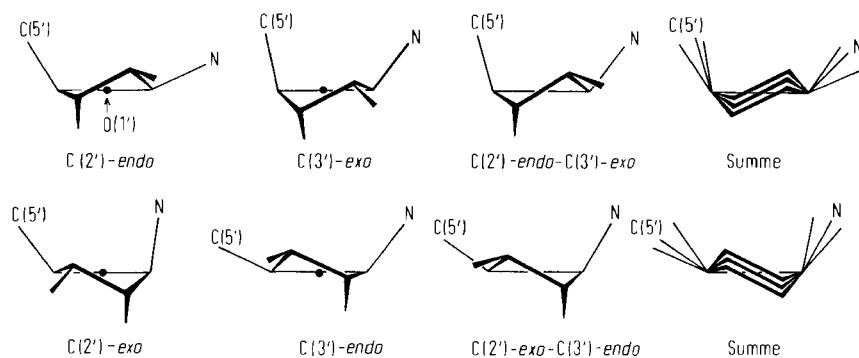


Abb. 6. Darstellung der Zuckerkonformationen. Mit der Konformation eines Zuckers ändern sich die relativen Lagen der C(5')- und der Nucleobasen-N(1)-Atome bis zu ca. 0.5 Å.

C(4')—O(1')—C(1'), entfernt sind. Atome auf derselben Seite dieser Ebene wie Atom C(5') werden mit *endo* bezeichnet, Atome auf der andern Seite mit *exo*<sup>[20]</sup>. Die in Ribosen und Desoxyribosen beobachteten Umschlag- und Halbsesselkonformationen sind in Abbildung 6 zusammengestellt.

Die Umschlagkonformationen C(2')-*endo* und C(3')-*endo* kommen etwa gleich häufig vor; die C(3')-*exo*-Konformation wurde bisher nur bei drei Desoxyribonucleosiden, C(2')-*exo* überhaupt noch nicht beobachtet<sup>[21, 22]</sup>. Der Übergang zwischen einander entsprechenden Halbsessel- und Umschlagkonformationen in horizontaler Richtung der Abbildung 6 ist fließend, in vertikaler Richtung aber durch Energieschranken getrennt. Die Konformation der Zuckerringe wird am eindeutigsten durch die endocyclischen Diederwinkel beschrieben, die in den in Abbildung 8 angegebenen Bereichen vorkommen.

Die Bindung C(5')—O(5') kann relativ zum Zuckerring rotieren und dabei drei Konformationen einnehmen, die als *gauche,gauche*, *gauche,trans* oder *trans,gauche* bezeichnet werden, je nachdem ob die Winkel O(5')—C(5')—C(4')—O(1'),  $\phi_{oo}$ , und O(5')—C(5')—C(4')—C(3'),  $\phi_{oc}$ , nahe  $-60^\circ$ ,  $+60^\circ$ , nahe  $+60^\circ$ ,  $180^\circ$  bzw. nahe  $180^\circ$ ,  $-60^\circ$  liegen<sup>[23]</sup> (Abb. 7).

Nach Energieberechnungen sollten die drei Konformationen annähernd gleichberechtigt sein<sup>[24]</sup>. Kristallographische und spektroskopische Ergebnisse zeigen aber, daß die *gauche,gauche*-Konformation weit mehr bevorzugt ist als die beiden anderen Konformationen<sup>[25]</sup>; eine Interpretation könnte sein, daß nur diese Konformation eine intramolekulare C(6)—H...O(5')- bzw. C(8)—H...O(5')-Wasserstoffbrückenbindung zwischen Pyrimidin- bzw. Purinbase und O(5')-Atom ermöglicht<sup>[26]</sup>.

### 3.3. Die Konformation um die glykosidische C(1')—N-Bindung

Die Rotation der Base um die glykosidische Bindung relativ zum Zuckerrest ist nicht frei, sondern sterisch gehindert, hauptsächlich durch das *endo*-ständige Proton am Atom

C(2')<sup>[25]</sup>. Dadurch können die Nucleoside und Nucleosidphosphate in zwei Konformationen vorliegen, die als *syn* und *anti* bezeichnet werden, je nachdem ob in Pyrimidin-

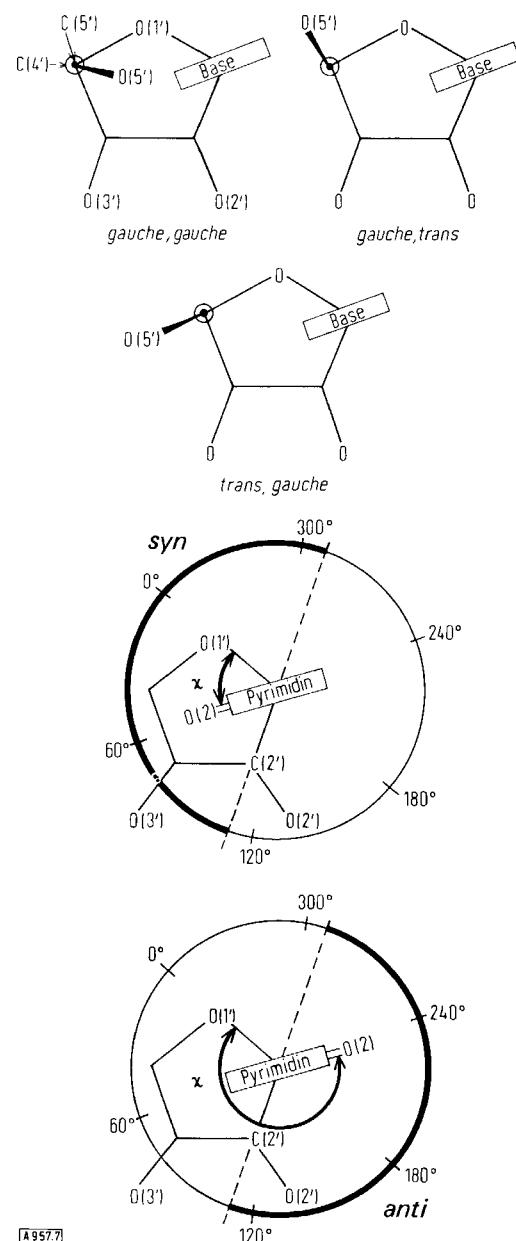


Abb. 7. Konformationen um die Bindungen C(4')—C(5') und C(1')—N. Zur Definition des Winkels  $\chi$  siehe Text.

nucleosiden O(2), in Purinnucleosiden N(3) über der Zuckerkerebene liegt oder von ihr weg zeigt<sup>[13, 27]</sup> (Abb. 7). Die Position der Base wird durch den Diederwinkel  $\chi_{CN}$ , O(1')—C(1')—N(1)—C(2) in Pyrimidin- und O(1')—C(1')—N(9)—C(4) in Purinnucleosiden angegeben<sup>[28]</sup>. *syn*- und *anti*-Konformation sind durch  $\chi_{CN}$ -Winkel von etwa 290 bis 110° bzw. von etwa 110 bis 290° definiert.

### 3.4. Die Konformation der Phosphoresterbindungen

Die in monomeren Phosphordiestern und Mononucleotiden sowie in doppelsträngigen, helicalen Nucleinsäuren beobachteten Konformationen sind in Abbildung 8 zusammengestellt.

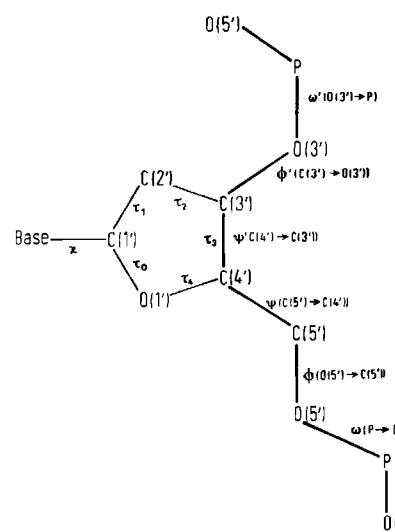


Abb. 8. Diederwinkel in Nucleotiden. Die endocyclischen Winkel  $\tau$  beschreiben die Zuckerkonformation, die Winkel  $\psi$ ,  $\phi$ ,  $\omega$ ,  $\psi'$ ,  $\phi'$ ,  $\omega'$  die Konformation der Zuckerphosphatkette; z. B. bezeichnet  $\psi(C(5')—C(4'))$  den Winkel O(5')—C(5')—C(4')—C(3). M und M+P geben an, ob die Winkelwerte nur in monomeren (M) oder auch in polymeren, helicalen Nucleinsäuren (M+P) gefunden wurden.

Winkel im Zuckerteil:

$C(2')\text{-endo}$        $\tau_1, \tau_3 = 30 \pm 10^\circ$   
 $C(3')\text{-exo}$        $\tau_0, \tau_2 = 330 \pm 10^\circ$   
 $\tau_4 = 0 \pm 10^\circ$

$C(3')\text{-endo}$        $\tau_1, \tau_3 = 330 \pm 10^\circ$   
 $\tau_2, \tau_4 = 30 \pm 10^\circ$   
 $\tau_0 = 0 \pm 10^\circ$

Winkel in der Zuckerphosphatkette:

$\omega(O(3')—P)$	$290 \pm 20^\circ$	P+M
	$170 \pm 10^\circ$	M
	$70 \pm 10^\circ$	
$\phi'(C(3')—O(3'))$	$210 \pm 40^\circ$	P+M
	$250 \pm 20^\circ$	M
$\psi'(C(4')—C(3'))$	$80 \pm 10^\circ$	$C(3')\text{-endo}$
	$150 \pm 20^\circ$	$C(2')\text{-endo}$
	und	$C(3')\text{-exo}$
$\psi(C(5')—C(4'))$	$60 \pm 25^\circ$	P+M
	$180 \pm 10^\circ$	M
	$290 \pm 10^\circ$	
$\phi(O(5')—C(5'))$	$180 \pm 40^\circ$	P+M
$\omega(P—O(5'))$	$290 \pm 20^\circ$	P+M
	$70 \pm 10^\circ$	M

Monomere Nucleotide können außer in den Konformationen der helicalen Nucleinsäurestrukturen, bei denen geometrische Bedingungen – Bildung der rechtsgängigen Helix

– die Werte der Diederwinkel festlegen, in recht verschiedenen Konformationen auftreten<sup>[21, 22]</sup>. Ausnahmen bilden die Winkel  $\phi(O(5')—C(5'))$ ,  $180 \pm 40^\circ$ , und  $\psi(C(5')—C(4'))$ ,  $60 \pm 25^\circ$ , die in Nucleotiden und in polymeren Nucleinsäuren auf die angegebenen Werte begrenzt sind, wahrscheinlich durch die erwähnte (Base)C—H $\cdots$ O(5')-Wasserstoffbrückenbindung, die diese Konformationen stabilisiert<sup>[29]</sup>. Weiterhin nimmt der Winkel  $\psi(C(4')—C(3'))$  zwei Werte an,  $80 \pm 10^\circ$  und  $150 \pm 20^\circ$ , die durch die Zuckerkonformation C(3')-*endo* bzw. C(2')-*endo* oder C(3')-*exo* gegeben sind.

Allgemein kann gesagt werden, daß die unterschiedlichen Konformationen des Zuckerphosphatskeletts in doppelsträngigen Nucleinsäuren mit helicaler Struktur hauptsächlich der Beweglichkeit der Zuckerreste zu verdanken sind. In monomeren Nucleotiden und in einzelsträngigen Nucleinsäuren dagegen beruht die weitgehende Flexibilität auf den vielen möglichen Konformationswinkel der Zuckerreste und der Phosphoresterbindungen.

## 4. Korrelation zwischen Struktur und Funktion von Nucleosiden und Nucleotiden

Im folgenden sollen die beschriebenen Strukturparameter von Nucleosiden und ihren Phosphaten anhand von Beispielen gedeutet werden. Da hierbei nicht auf alle bisher publizierten Untersuchungen eingegangen werden kann<sup>[30]</sup>, werden nur einige charakteristisch erscheinende Resultate wiedergegeben, die eine Korrelation zwischen Struktur und Funktion erlauben.

### 4.1. Die Basenpaarung

Der regelmäßige Aufbau der doppelsträngigen, helicalen DNA und RNA wird dadurch ermöglicht, daß die Nucleobasen A mit U(T) und G mit C über spezifische N—H $\cdots$ O- und N—H $\cdots$ N-Wasserstoffbrückenbindungen vom Watson-Crick-Typ<sup>[31]</sup> coplanar gekoppelt sind (Abb. 9a und 9b). Diese Basenpaare bilden, übereinander gestapelt, den (hydrophoben) Kern der Helix, an dessen Außenseite sich die (hydrophile) Zuckerphosphatkette rechtsgängig entlangzieht. Hervorragendes Kennzeichen der Watson-Crick-Basenpaare ist, daß sie einander isomorph sind und daß die glykosidischen Bindungen und damit die daran gebundenen Zuckerphosphatketten über zweizählige Achsen miteinander zur Deckung gebracht werden können.

Neben den Watson-Crick-Basenpaaren der Abbildung 9a und 9b sind noch 24 andere Paarungsschemata denkbar<sup>[39]</sup>, die aber nur zum Teil experimentell realisiert werden konnten. Spektroskopische Messungen<sup>[40, 41]</sup> an Nucleosidanalogen in aprotischen Solventien ergaben, daß neben heterologen Basenpaaren (zwischen verschiedenen Basen) auch homologe Basenpaare (zwischen gleichen Basen) entstehen können. Die heterologen A:U(T)- und G:C-Komplexe sind jedoch um mindestens den Faktor 10 stabiler als alle anderen denkbaren hetero- oder homologen Kombinationen von Basen.

Durch Cokristallisation äquimolarer Mengen Guanosin- und Cytidinderivate wurden stets Komplexe mit Watson-

Crick-Basenpaarung erhalten, während Komplexe von Adenosin- und Uridin-(Thymidin-)Derivaten bisher nur Hoogsteen-Basenpaarungen erkennen ließen (Abb. 9c und 9d)<sup>[14, 42]</sup>. Dies deutet darauf hin, daß in helicaler RNA

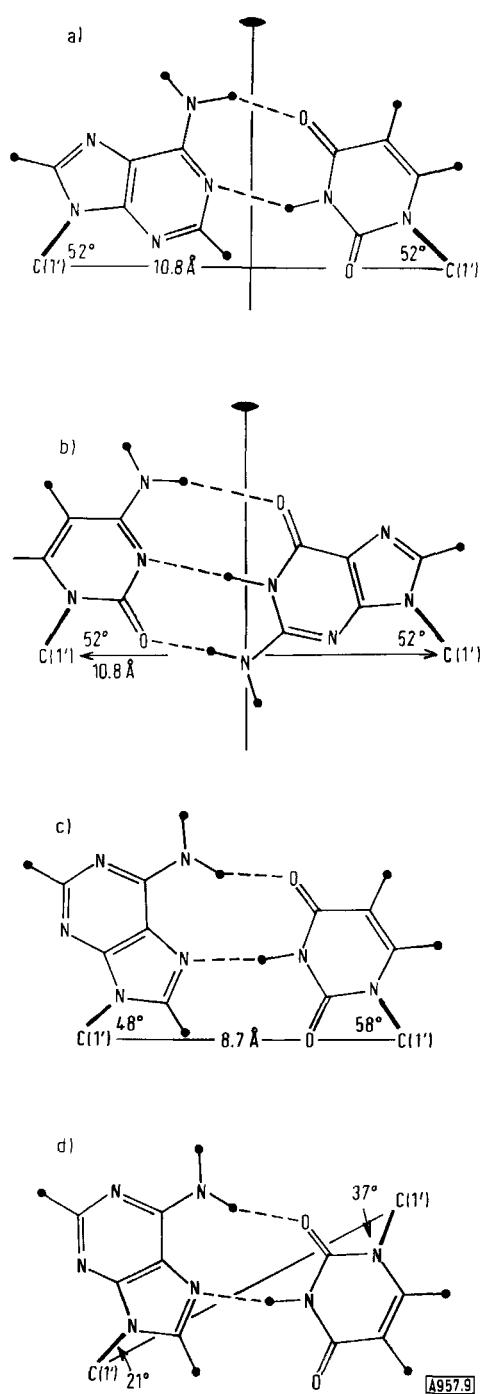


Abb. 9. Die Struktur der isomorphen a) A:U(T)- und b) G:C-Basenpaare nach Watson und Crick sowie c) des A:U(T)-Basenpaars nach Hoogsteen und d) des „umgekehrten“ Hoogsteen-Paars. In 9a und 9b sind die zweizähligen Achsen, die von den glykosidischen Bindungen gebildet werden, eingezeichnet. Die N—H···N- oder N—H···O-Wasserstoffbrückenbindungen sind ca. 2.9 Å lang.

und DNA die A:U(T)-Basenpaare vom Watson-Crick-Typ nicht energetisch bevorzugt sind wie die G:C-Basenpaare, sondern durch die Stereochemie der Zuckerphosphatkette erzwungen werden.

## 4.2. Die Basenstapelung

Die Nucleobasen haben vorwiegend aromatischen, hydrophoben Charakter und zeigen in hydrophiler Umgebung und bei Kristallisation die Tendenz, sich stapelförmig anzuordnen. Dabei ist der Abstand zwischen den einander parallelen Aromatenebenen gleich dem erwarteten van-der-Waals-Abstand, 3.4 Å.

Die Basenstapelung wird stabilisiert durch Wechselwirkungen zwischen den Dipolen der Amino- oder Carbonylgruppen und den benachbarten π-Elektronensystemen<sup>[43]</sup> sowie durch van-der-Waals-Kräfte<sup>[44]</sup>.

Besonders ausgeprägt sind die Stapeleigenschaften der thio- und halogensubstituierten Nucleobasen<sup>[43]</sup>. Wie in der Reihe der Analogen 4-Thiouridin<sup>[13]</sup>, 2,4-Dithiouridin<sup>[45]</sup>, arabino-4-Thiouridin<sup>[37]</sup>, 3'-Acetyl-4-thiouridin<sup>[46]</sup> und dem Cokristallat 9-Methyl-adenin:1-Methyl-4-thiouracil<sup>[47]</sup> gezeigt wurde, ist die Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindungen in den Nucleosidderivaten von Packungskräften bestimmt, während im Cokristallat eine heterologe, „umgekehrte“ Hoogsteen-Basenpaarung vorliegt (Abb. 9d). Da allgemein bei Cokristallaten Basenpaare der in Abbildung 9 gezeigten Typen gefunden werden, während kristalline reine Nucleoside keine einheitlichen Wasserstoffbrückenbindungen zeigen, ist zu schließen, daß die Bildung heterologer Basenpaare über die Packungskräfte dominiert, die Bildung homologer Basenpaare jedoch unterliegt<sup>[48]</sup>.

Der vorwiegende Einfluß der Basenstapelung auf die Stabilität der Struktur eines helicalen Nucleinsäurekomplexes läßt sich beim Vergleich der Eigenschaften der homologen Polymere Polyuridylsäure (Poly-uridin-5'-phosphat), poly-U, und dem 2-Thioanalogen, poly-s<sup>2</sup>U, in dem Uracil gegen 2-Thiouracil ausgetauscht ist, erkennen. Poly-U liegt oberhalb von 8 °C nur als Einzelstrang in Knäuelform vor; es kann daher mit Polyadenylsäure, poly-A, einen stabilen, helicalen Komplex bilden und bei der Proteinbiosynthese als Matrize dienen. Poly-s<sup>2</sup>U dagegen bildet einen bis 68.5 °C stabilen, doppelsträngigen, helicalen Komplex mit sich selbst, und diese Komplexbildung ist so bevorzugt, daß poly-s<sup>2</sup>U mit poly-A keinen Komplex bildet und auch nicht zur Proteinbiosynthese eingesetzt werden kann<sup>[49]</sup>. Die Struktur des poly-s<sup>2</sup>U ist, wie durch Röntgen-Diffraktion an Fasern dieses Materials gefunden wurde<sup>[50]</sup>, der Struktur der A-DNA<sup>[51]</sup> sehr ähnlich. Die Nucleinsäure-

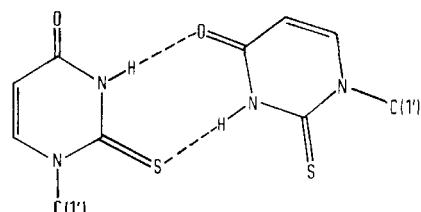


Abb. 10. Basenpaar in der homopolymeren, doppelsträngigen, helicalen Poly-2-thiouridylsäure, poly-s<sup>2</sup>U.

strände sind antiparallel angeordnet, wodurch das in Abbildung 10 gezeigte Basenpaar mit unsymmetrischer NH···S- und NH···O-Wasserstoffbrückenbindung resultiert.

Die Stabilität der Helix kann nicht hervorgerufen werden durch die Bildung der relativ schwachen N—H $\cdots$ S-Wasserstoffbrückenbindungen, sondern beruht vielmehr auf der Stapelung der 2-Thiouracilringe übereinander mit charakteristischer S(2) $\cdots$ N(1)-Wechselwirkung zwischen benachbarten Nucleobasen, die ähnlich auch bei Kristallstrukturen von monomeren Thiopyrimidinnucleosidderivaten gefunden wurde<sup>[48]</sup>. Zwei Effekte wirken in Richtung auf eine Stabilisierung der Helix: Die leicht polarisierbaren Thiocarbonylgruppen können mit den  $\pi$ -Elektronensystemen benachbarter 2-Thiouracilreste in Wechselwirkung treten, und außerdem lagern sich die relativ hydrophoben 2-Thiouracilreste bei Helixbildung in einem hydrophoben, linearen Bereich zusammen, der durch die hydrophilen Ribosephosphatketten vom Außenmedium, Wasser, getrennt ist<sup>[48]</sup>.

#### 4.3. Faktoren, die die Konformation um die glykosidische C(1')—N-Bindung bestimmen

NMR-Spektroskopische Untersuchungen zeigten, daß Nucleoside in Lösung in einem *syn-anti*-Gleichgewicht vorliegen, das bei Pyrimidinnucleosiden fast vollständig, bei Purinnucleosiden nur weitgehend auf der Seite der *anti*-Konformation liegt<sup>[52, 53]</sup>. Die *syn*-Konformation kann durch zweierlei Einflüsse erzwungen werden: *inter-* und *intramolekulare* Kräfte.

##### 4.3.1. Intermolekulare Kräfte

Bei der Anlagerung eines Nucleosids an eine Oberfläche, sei es an das aktive Zentrum eines Enzyms, beim Einbau in eine doppelsträngige, helicale Struktur oder bei der Kristallisation, muß es sich für die *syn*- oder *anti*-Konformation entscheiden. Die Konformation, die es unter diesen Umständen annehmen wird, ist nicht vorauszusehen, da intermolekulare Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungs Kräfte, Stapelungseffekte und allgemeine Packungsanordnungen entscheidend sein können.

sin<sup>[56]</sup>, 2'-Desoxyguanosin<sup>[57]</sup>, Formycin-HBr<sup>[58]</sup>, Adenosin-3',5'-cyclophosphat<sup>[34]</sup>, Guanosin<sup>[59]</sup>, Inosin<sup>[59]</sup> und die Pyrimidinderivate 4-Thiouridin<sup>[13]</sup>, 2'-Desoxy-2'-fluoruridin-3',5'-diacetat<sup>[60]</sup>, Cytidin-2',3'-cyclophosphat<sup>[35]</sup>. In den erwähnten Purinnucleosiden wurde stets eine *intramolekulare* O(5')—H $\cdots$ N(3)-Wasserstoffbrückenbindung gefunden, die die *syn*-Konformation zusätzlich stabilisierte, bei 4-Thiouridin lag jedoch eine potentielle *intramolekulare* O(5')—H $\cdots$ O(2)-Bindung nicht vor. Löst man diese Nucleoside auf, so stellt sich das *syn-anti*-Gleichgewicht ein, das bei 4-Thiouridin, wie bei allen anderen Pyrimidinnucleosiden, vorwiegend auf der Seite der *anti*-Form liegt<sup>[61]</sup>.

##### 4.3.2. Intramolekulare Kräfte

*Intramolekulare* Wechselwirkungen können die *syn*-Konformation selbst in Lösung stabilisieren, wie bei den an der Base in Nachbarschaft zur glykosidischen Bindung substituierten Nucleosiden 8-Bromadenosin und 8-Bromguanosin<sup>[62]</sup>, bei N<sup>1</sup>- $\beta$ -D-Ribosyl-6,7-dimethylumazin<sup>[63]</sup>, 6-Methyluridin<sup>[64]</sup> und Orotidin<sup>[53]</sup> gezeigt wurde. Diese Moleküle liegen nur in der *syn*-Konformation vor, da die sperrigen Substituenten keinen Platz „über“ dem Zuckerring finden.

Damit aber bekommen diese Nucleoside eine interessante Eigenschaft: Ihre 5'-Triphosphate sind keine Substrate für Nucleotid-Polymerasen<sup>[65, 66]</sup>. Das bedeutet zugleich, daß die Substrate für Polymerasen offenbar in *anti*-Konformation vorliegen müssen, damit sie am aktiven Zentrum erkannt und umgesetzt werden können.

#### 4.4. Die Wirkungsweise des Enzyms Pankreas-Ribonuclease A

Pankreas-Ribonuclease A spaltet Ribonucleinsäuren spezifisch so, daß durch Umesterung ein Pyrimidin-2',3'-cyclophosphat als Zwischenverbindung entsteht. Dieses Cyclophosphat wird weiter zum 3'-Phosphat hydrolysiert. Beide Vorgänge sind reversibel (Abb. 11).

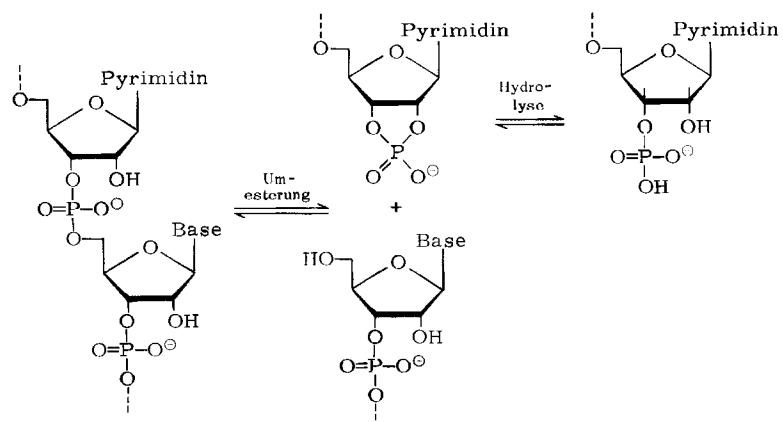


Abb. 11. Wirkungsweise des Enzyms Pankreas-Ribonuclease A.

Beispiele hierfür sind die in *syn*-Konformation kristallin erhaltenen Purinnucleoside 3'-O-Acetyladenosin<sup>[54]</sup>, 6-Thiinosin<sup>[55]</sup>, 5'-Desoxy-5'-methylammoniumadeno-

Bisher wurden im wesentlichen zwei Mechanismen für die Reaktion des Pyrimidin-2',3'-cyclophosphats mit einem Nucleophil diskutiert<sup>[67]</sup>: Zum einen kann das Nucleophil

das Phosphoratom auf der dem O(2')-Ester-Atom entgegengesetzten Seite angreifen („in-Reihe“- (in-line) oder  $S_N2$ -Mechanismus), zum anderen kann es in Nachbarschaft zum O(2')-Atom eintreten („Nachbar“-(adjacent) Mechanismus), wobei nach Ausbildung einer Zwischenstufe mit pentakovalentem Phosphoratom und Pseudorotation der fünf Liganden das Pyrimidinnucleosid-3'-phosphat entsteht.

Um zwischen beiden Mechanismen unterscheiden zu können, wurde Uridin-2',3'-cyclothiophosphat<sup>[18]</sup> mit Pankreas-Ribonuclease A in Gegenwart von Methanol als Nucleophil umgesetzt und der entstehende, am Phosphoratom asymmetrische Methylester isoliert<sup>[68]</sup>. Das thiosubstituierte Uridin-2',3'-cyclothiophosphat mußte hier eingesetzt werden, da das natürliche Substrat kein asymmetrisches, stereochemisch definiertes Reaktionsprodukt ergeben kann.

die Reaktion nach dem „in-Reihe“-Mechanismus ( $S_N2$ ) abgelaufen war<sup>[68]</sup>. Es ist wahrscheinlich, daß RNA durch Pankreas-Ribonuclease A auf dem gleichen Weg gespalten wird.

#### 4.5. Die Wirkungsweise des Leukämie-Medikaments 6-Azauridin

6-Azauridin ist ein wirksames Präparat für die Behandlung von Leukämie<sup>[67, 69]</sup>. Es wird *in vivo* vom Enzym Uridin-Kinase zu 6-Azauridylsäure umgesetzt, die die Decarboxylierung von Orotidylsäure zu Uridylsäure durch das Enzym Orotidylsäure-Decarboxylase inhibiert. Damit wird die de-novo-Synthese von Uridylsäure und weiterhin die Synthese neuer RNA blockiert (Abb. 13).

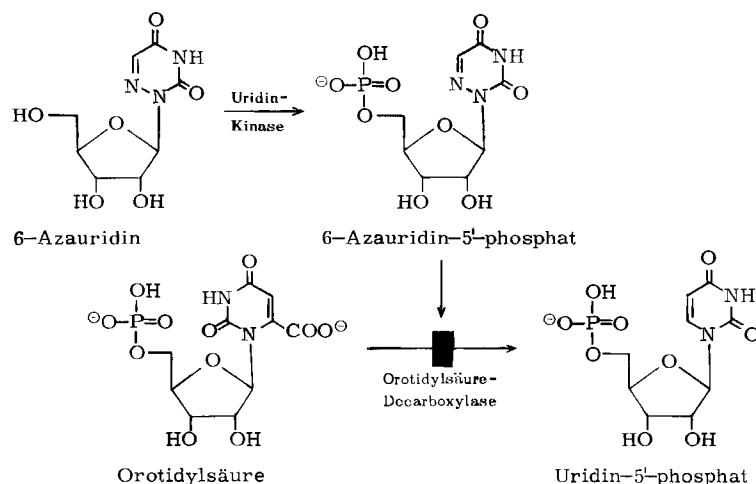


Abb. 13. Wirkungsweise des Antileukämimittels 6-Azauridin.

Aus den molekularen Strukturen von Ausgangsmaterial und Endprodukt, die durch Röntgen-Strukturanalyse eindeutig festgestellt wurden, ließ sich ableiten (Abb. 12), daß

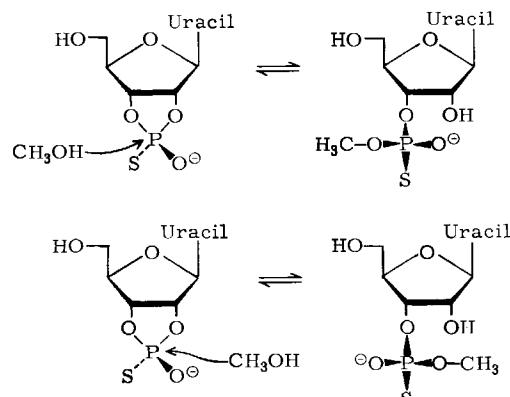


Abb. 12. Umsetzung von Uridin-2',3'-cyclothiophosphat mit Methanol in Gegenwart von Ribonuclease A. Die kristallographisch ermittelten Strukturen von Uridin-2',3'-cyclothiophosphat und Reaktionsprodukt deuten auf den „in-Reihe“-Mechanismus ( $S_N2$ ) (oben). Der „Nachbar“-Mechanismus hätte das unten abgebildete Reaktionsprodukt ergeben müssen.

Die Röntgen-Strukturanalyse von 6-Azauridin-5'-phosphorsäure-trihydrat (6-Azauridylsäure) ergab, daß das Molekül nicht wie alle bisher untersuchten Nucleosid-5'-phosphate<sup>[21, 22]</sup> in der *gauche,gauche*-, sondern in der *gauche,trans*-Konformation vorliegt<sup>[70]</sup>. Diese ungewöhnliche Konformation wird stabilisiert durch die elektrostatische Abstoßung zwischen dem mit 0.42 Elementarladungen negativ geladenen Stickstoffatom N(6) und dem Estersauerstoffatom O(5')<sup>[71]</sup>. Eine kleine chemische, isoelektrische Modifikation hat also eine große stereochemische Änderung zur Folge. Die Lagen der Phosphatgruppen in 6-Azauridylsäure und „normaler“ Uridylsäure unterscheiden sich um 4.25 Å, wenn beide Moleküle so gelegt werden, daß die Atome C(4')—O(1')—C(1') gemeinsam sind (Abb. 14).

Aus NMR-Studien<sup>[72]</sup> und Röntgen-Strukturanalysen analoger Strukturen kann geschlossen werden, daß auch Orotidylsäure in einer *gauche,trans*-Konformation vorliegen wird. Die Inhibition des Enzyms Orotidylsäure-Decarboxylase scheint demnach darauf zu beruhen, daß 6-Azauridylsäure aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Orotidylsäure am aktiven Zentrum des Enzyms gebunden wird

und damit das Enzym für den Metabolismus der Orotidylsäure blockiert.

Da weiterhin 6-Azauridin Substrat ist für das Enzym Uridin-Kinase, kann gesagt werden, daß dieses Enzym entweder nicht sehr spezifisch ist, da es *gauche,trans*-6-Azauridin<sup>[17, 72]</sup> wie auch das „normale“ *gauche,gauche*-Uridin<sup>[72]</sup>

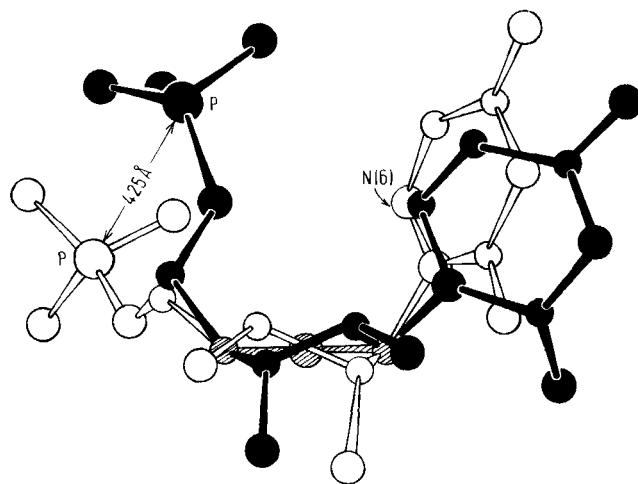


Abb. 14. Vergleich der Strukturen des *gauche,gauche*-Uridin-5'-phosphats (schwarz ausgemalt) und des *gauche,trans*-6-Azauridin-5'-phosphats. Es ist interessant zu beobachten, wie außer den Phosphatgruppen auch die Atome C(5') und N(1) infolge der C(2')-*endo*- und C(2')-*exo*-C(3')-*endo*-Zuckerkonformationen verschiedene Lagen einnehmen (vgl. auch Abb. 6). Die beiden Moleküle wurden nach Koordinaten aus Kristallstrukturen so gezeichnet, daß die schraffierte Atome C(4')—O(1')—C(1') gemeinsam sind.

an der 5'-Hydroxygruppe phosphoryliert, oder daß beide Substrate an der Oberfläche des aktiven Zentrums in einer bestimmten Konformation fixiert und dann umgesetzt werden.

#### 4.6. Die Bindung von Actinomycin D an DNA

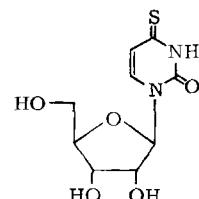
Das Antibiotikum Actinomycin D besteht im wesentlichen aus einem aromatischen Phenoxazonchromophor, der mit zwei aus je fünf Aminosäuren bestehenden Peptidringen verknüpft ist. Die Wirkung des Actinomycins D beruht darauf, daß es an DNA durch G:C-Basenpaare spezifisch gebunden wird und damit das Ablesen der in der DNA gespeicherten Information verhindert<sup>[2]</sup>. Wie die Röntgen-Strukturanalyse an einem Cokristallisat aus Actinomycin D und Desoxyguanosin ergab<sup>[7,31]</sup>, liegt über und unter dem Phenoxazonring je ein Guaninrest gestapelt, der mit den Peptidringen Wasserstoffbrückenbindungen eingeht. Untersuchungen an Modellen haben gezeigt, daß Actinomycin an DNA analog gebunden sein muß: Der Phenoxazonchromophor schiebt sich zwischen aufeinanderfolgenden G:C-, C:G-Basenpaaren ein, und zwischen Guaninresten der DNA und den Peptidringen des Actinomycins D bilden sich Wasserstoffbrückenbindungen aus. Dieser sequenzspezifische Einschub stört nicht die erwähnte zweizählige Symmetrie der DNA, da Actinomycin D selbst eine angenäherte zweizählige Achse enthält.

#### 4.7. Die Strukturen der „seltenen“ Nucleoside 4-Thiouridin, Isopentenyladenin, Dihydrouridin

Transfer-Ribonucleinsäuren (tRNA) sind bei der Proteinbiosynthese als Adaptermoleküle die Mittler zwischen Matrizen-RNA, wachsender Polypeptidkette und neu anzubauender Aminosäure<sup>[2, 4-6, 74, 75]</sup>. Sie bestehen je nach Spezifität aus 70-85 Nucleotiden und sind aus doppelsträngigen, helicalen und einzelsträngigen, nicht helicalen Strukturelementen aufgebaut. Die tRNA enthalten ca. 10% „seltsene“ Nucleoside wie 4-Thiouridin, Isopentenyladenosin, Dihydrouridin, die zum Teil an besonderen Stellen des Moleküls vorkommen und daher wahrscheinlich struktur- und spezifitätsbestimmend wirken.

#### 4.7.1. 4-Thiouridin

4-Thiouridin liegt zwar in Lösung in *anti*-Konformation vor<sup>[61]</sup>, kristallisiert aber als Monohydrat aus Wasser in der ungewöhnlichen *syn*-Konformation<sup>[13]</sup>, die durch die Kristall-Packungskräfte stabilisiert wird.

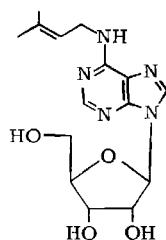


Das Cokristallisat zwischen dem 4-Thiouridinanalogen 1-Methyl-4-thiouracil und 9-Methyladenin<sup>[41]</sup> weist eine „umgekehrte“ Hoogsteen-Basenpaarung auf mit N(3)U—H···N(7)A- und N(6)A—H···O(2)U-Wasserstoffbrückenbindung, an der das Schwefelatom nicht beteiligt ist. Außerdem ist dies das bisher einzige Basenpaar, in dem Purin- und Pyrimidinbasen in der Kristallstruktur der Monomeren alternierend gestapelt sind.

Da 4-Thiouridin in tRNA aus *Escherichia coli* stets an derselben Stelle, einem Verbindungsstück zwischen zwei doppelsträngigen, helicalen Bereichen, vorkommt<sup>[74]</sup>, ist zu schließen, daß es aufgrund seiner von Uridin verschiedenen Konformations-, Basenpaarungs- und Basenstapelungseigenschaften eingebaut wird, um eine bestimmte tRNA-Struktur zu stabilisieren.

#### 4.7.2. Isopentenyladenin

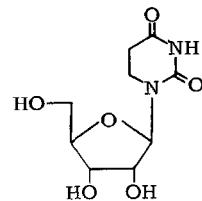
Das Purinderivat  $N^6$ -(2-Isopentenyl)adenosin kommt bei einigen tRNA als Bestandteil der „Anticodon-Schleife“ vor<sup>174</sup>. Wie in den Kristallstrukturen von  $N^6$ -(2-Isopente-



nyl)adenin<sup>[76]</sup> und *N*<sup>6</sup>-(2-Isopentenyl)-2-methylthioadenin<sup>[77]</sup> gefunden wurde, stehen die Isopentenylreste vom Adeninring derart ab, daß die N(1)-Position verdeckt ist und somit für die Watson-Crick-Basenpaarung unzugänglich wird. Dieses Resultat stützt die Modellvorstellung, nach der die Anticodon-Schleife einzelsträngig, nicht-basengepaart vorliegen sollte, damit die Matrizen-RNA durch Basenpaarung mit der tRNA-Anticodon-Schleife abgelesen werden kann<sup>[78]</sup>.

#### 4.7.3. Dihydrouridin

Dihydrouridin kristallisiert als Hemihydrat mit zwei Molekülen in der asymmetrischen Einheit aus<sup>[79, 80]</sup>. Die Moleküle sind in der *anti*-Konformation, der Dihydrouracilrest ist bei beiden Molekülen nicht planar, sondern in einer Halbsesselkonformation. Die Konformation um die



C(4')—C(5')-Bindung ist in beiden Molekülen bevorzugt *gauche,trans*. Dihydrouridin mit seiner nicht-planaren, nicht-aromatischen Base hat weniger Neigung zur Bildung von Stapeln als Uridin. Dies und die bevorzugte *gauche,trans*- statt *gauche,gauche*-Konformation um die C(4')—C(5') Bindung lassen Dihydrouridin geeignet erscheinen, um eine doppelhelicale Struktur zu brechen.

### 5. Schlußbetrachtungen

Die ersten Röntgen-Strukturuntersuchungen an Nucleotiden waren durchgeführt worden mit dem Ziel, die Strukturen der polymeren Nucleinsäuren abzuleiten<sup>[81]</sup>. Obwohl die Strukturanalyse an Nucleinsäuren, die vor allem auf Röntgen-Faserdiagramme relativ niedriger Auflösung angewiesen ist, wesentliche Impulse aus den an zahlreichen Nucleosiden, Nucleotiden und Cokristallisaten von Basenpaaren ermittelten Strukturparametern erhielt, hat die Strukturanalyse an Nucleinsäurebestandteilen ihren bloßen Modellcharakter weitgehend verloren. Der Grund dafür ist, daß Nucleoside und Nucleotide per se biologisch aktive Einheiten sind, die mit Enzymen in Wechselwirkungen treten; damit aber läßt die Kenntnis der Stereochemie der Nucleoside und der Nucleotide Rückschlüsse zu auf die Vorgänge, die sich am aktiven Zentrum der Enzyme abspielen.

In den letzten vier Jahren wurden in mehreren Laboratorien Einkristalle von tRNA erhalten<sup>[75]</sup>, und kürzlich wurde die erste Röntgen-Strukturanalyse einer tRNA vorgestellt<sup>[82]</sup>. Diese Strukturuntersuchungen werden nähere Hinweise über die Funktionsweise der tRNA geben und

Aufschlüsse liefern über die Konformation und Packung der Nucleotide im Polymerverband. Abgesehen vom Actinomycin-DNA-Komplex<sup>[73]</sup> ist bisher die Art der Nucleinsäure-Protein-Adduktbildung weitgehend unbekannt. Ziel der Forschung der nächsten Jahre wird sein, entsprechende Cokristallisate herzustellen, um diese für die Biochemie wesentlichen Wechselwirkungen zu studieren.

Die hier erwähnten eigenen Arbeiten beruhen zum großen Teil auf der ausgezeichneten Zusammenarbeit mit Dr. P. C. Manor, Dr. S. K. Mazumdar, Dr. C. H. Schwalbe, Dr. D. Suck und Fräulein U. Wittenberg sowie auf Diskussionen mit Biochemikern aus diesem Institut, denen ich an dieser Stelle herzlich danken möchte. Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. F. Cramer für sein ständiges Interesse an strukturchemischen Problemen und die wohlwollende Unterstützung.

Eingegangen am 4. Dezember 1972 [A 957]

- [1] Die hier besprochenen eigenen Arbeiten wurden zum Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.
- [2] G. F. Domagk, E. Harbers u. W. Müller: Die Nucleinsäuren. Thieme, Stuttgart 1964.
- [3] J. D. Watson u. F. H. C. Crick, Nature 171, 737 (1953).
- [4] J. D. Watson: The Molecular Biology of the Gene. Benjamin, New York 1965.
- [5] A. L. Lehninger: Biochemistry. Worth Publishers, New York 1970.
- [6] P. Karlson: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Thieme, Stuttgart 1966.
- [7] R. J. Suhadolnik: Nucleoside Antibiotics. Wiley-Interscience, New York 1970.
- [8] W. Hoppe, Angew. Chem. 77, 484 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 508 (1965).
- [9] W. Hoppe, Angew. Chem. 78, 289 (1966); Angew. Chem. internat. Edit. 5, 267 (1966).
- [10] Zur Information über Bindungsparameter siehe: Interatomic Distances. The Chemical Society, London 1958.
- [11] W. Kyne u. W. Prelog, Experientia 16, 521 (1960).
- [12] L. Pauling: Die Natur der chemischen Bindung. 3. Aufl. Verlag Chemie, Weinheim 1968.
- [13] W. Saenger u. K. H. Scheit, J. Mol. Biol. 50, 153 (1970).
- [14] D. Voet u. A. Rich, Progr. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 10, 183 (1970).
- [15] A. Pullman u. B. Pullman, Biochim. Biophys. Acta 75, 269 (1963).
- [16] G. C. Y. Lee, J. H. Prestegard u. S. I. Chan, J. Amer. Chem. Soc. 94, 951 (1971).
- [17] C. Singh, Acta Crystallogr. 19, 861 (1965).
- [18] W. Saenger u. F. Eckstein, J. Amer. Chem. Soc. 92, 4712 (1970).
- [19] M. A. Viswamitra, B. S. Reddy, G. Hung-Yin Lin u. M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc. 93, 4565 (1971).
- [20] C. D. Jardetzky, J. Amer. Chem. Soc. 82, 229 (1960).
- [21] M. Sundaralingam, Biopolymers 7, 821 (1969).
- [22] S. Arnott: The Jerusalem Symposia on Quantum Chemistry and Biochemistry. IV. The Israel Academy of Sciences and Humanities, Jerusalem 1972.
- [23] E. Shefter u. K. N. Trueblood, Acta Crystallogr. 18, 1067 (1965).
- [24] H. R. Wilson u. A. Rahman, J. Mol. Biol. 56, 129 (1971).
- [25] A. E. V. Haschemeyer u. A. Rich, J. Mol. Biol. 27, 369 (1967).
- [26] D. J. Sutor, J. Chem. Soc. 1963, 1105.
- [27] J. Donohue u. K. N. Trueblood, J. Mol. Biol. 2, 363 (1960).
- [28] B. Pullman, W. Saenger, V. Sasisekharan, M. Sundaralingam u. H. R. Wilson, Vorschlag einer Nomenklaturkommission, die anlässlich des V. Jerusalem Symposium on Quantum Chemistry and Biochemistry (1972) gebildet wurde; noch unveröffentlicht.
- [29] N. C. Seeman, J. L. Sussman, H. M. Berman u. S. H. Kim, Nature New Biol. 223, 90 (1971).
- [30] Von besonderem Interesse sind die Strukturanalysen: Dinatriumsalz des Adenosintriphosphats [31], 3-Desazauridin [32], Dinucleosidphosphat-uridylyl-3',5'-adenosin [29, 33], Adenosin-3',5'-cyclophosphat [34], Cytidin-2',3'-cyclophosphat [35], die Antibiotika Puromycin-dihydrochlorid [36], arabino-4-Thiouracil (ein Spongouridinderivat) [37] und der Adenin-Kupferchlorid-Komplex [38].

[31] O. Kennard, N. W. Isaacs, W. D. S. Motherwell, J. C. Coppola, D. L. Wampler, G. C. Larson u. D. G. Watson, Proc. Roy. Soc. (London) A 325, 401 (1971).

[32] C. H. Schwalbe, H. G. Gassen u. W. Saenger, Nature 238, 171 (1972).

[33] S. Rubin, T. Brennan u. M. Sundaralingam, Science 174, 1020 (1971).

[34] K. Watenpaugh, J. Dow, L. H. Jensen u. S. Furberg, Science 159, 206 (1968).

[35] C. L. Coulter, J. Amer. Chem. Soc., 95, 570 (1973).

[36] M. Sundaralingam u. S. K. Arora, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 64, 1021 (1969).

[37] W. Saenger, J. Amer. Chem. Soc. 94, 621 (1972).

[38] E. Sletten, Acta Crystallogr. B 26, 1609 (1970).

[39] J. Donohue, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 42, 60 (1956).

[40] Y. Kyogoku, R. C. Lord u. A. Rich, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 57, 250 (1967).

[41] E. Küchler u. J. Derkosh, Z. Naturforsch. 21b, 209 (1966).

[42] K. Hoogsteen, Acta Crystallogr. 16, 907 (1963).

[43] C. E. Bugg, J. M. Thomas, M. Sundaralingam u. S. T. Rao, Biopolymers 10, 175 (1971).

[44] W. D. S. Motherwell u. N. W. Isaacs, J. Mol. Biol. 71, 231 (1972).

[45] W. Saenger u. D. Suck, Acta Crystallogr. B 27, 1178 (1971).

[46] W. Saenger u. D. Suck, Acta Crystallogr. B 27, 2105 (1971).

[47] W. Saenger u. D. Suck, J. Mol. Biol. 60, 87 (1971).

[48] W. Saenger u. D. Suck, Eur. J. Biochem. 32, 473 (1973).

[49] W. Bähr, P. Faerber u. K. H. Scheit, Eur. J. Biochem. 33, 535 (1973).

[50] S. K. Mazumdar, W. Saenger u. K. H. Scheit, noch unveröffentlicht.

[51] DNA kann in mehreren doppelsträngigen, helicalen Strukturen mit unterschiedlichen Konformationen auftreten. Genauer untersucht wurden bisher die A-, B- und C-Form [2, 22].

[52] P. A. Hart u. J. P. Davis, J. Amer. Chem. Soc. 91, 512 (1969).

[53] M. P. Schweizer, J. T. Witkowski u. R. K. Robins, J. Amer. Chem. Soc. 93, 277 (1971).

[54] S. T. Rao u. M. Sundaralingam, J. Amer. Chem. Soc. 92, 4963 (1970).

[55] E. Shefter, J. Pharm. Sci. 57, 1157 (1968).

[56] W. Saenger, J. Amer. Chem. Soc. 93, 3035 (1971).

[57] A. E. V. Haschemeyer u. H. M. Sobell, Acta Crystallogr. 19, 125 (1965).

[58] G. Koyama, K. Maeda, H. Umezawa u. Y. Itaka, Tetrahedron Lett. 1966, 597.

[59] U. Thewalt, C. E. Bugg u. R. E. Marsh, Acta Crystallogr. B 26, 1089 (1970).

[60] D. Suck, P. Main u. W. Saenger, noch unveröffentlicht.

[61] K. H. Scheit u. W. Saenger, FEBS-Lett. 2, 305 (1969).

[62] S. S. Tavale u. H. M. Sobell, J. Mol. Biol. 48, 109 (1970).

[63] W. Saenger, G. Ritzmann u. W. Pfleiderer, Eur. J. Biochem. 29, 440 (1972).

[64] D. Suck u. W. Saenger, J. Amer. Chem. Soc. 94, 6520 (1972).

[65] A. M. Kapuler, C. Monny u. A. M. Michelson, Biochim. Biophys. Acta 217, 18 (1970).

[66] A. M. Kapuler u. S. Spiegelman, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 66, 539 (1970).

[67] D. A. Usher, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 62, 661 (1969).

[68] F. Eckstein, W. Saenger u. D. Suck, Biochim. Biophys. Res. Commun. 46, 964 (1972).

[69] K. Hernandez, D. Pinkel, S. Lee u. L. Leone, Cancer Chemother. Rep. Part I, 53, 203 (1969).

[70] W. Saenger u. D. Suck, Nature 242, 610 (1973).

[71] C. H. Schwalbe u. W. Saenger, J. Mol. Biol. 75, 129 (1973).

[72] F. E. Hruska, A. A. Smith u. J. G. Dalton, J. Amer. Chem. Soc. 93, 4334 (1971).

[73] H. M. Sobell, S. C. Jain, T. D. Sakore u. C. E. Nordman, Nature New Biol. 231, 200 (1971).

[74] H. G. Zachau, Angew. Chem. 81, 645 (1969); Angew. Chem. internat. Edit. 8, 711 (1969).

[75] D. H. Gauss, F. von der Haar, A. Maelicke u. F. Cramer, Annu. Rev. Biochem. 40, 1045 (1971).

[76] C. E. Bugg u. U. Thewalt, Biochem. Biophys. Res. Commun. 46, 779 (1972).

[77] R. K. McMullan u. M. Sundaralingam, Biochem. Biophys. Res. Commun. 43, 1158 (1971).

[78] W. Fuller u. A. Hodgson, Nature 215, 817 (1967).

[79] D. Suck u. W. Saenger, Acta Crystallogr. B 28, 596 (1972).

[80] M. Sundaralingam, S. T. Rao u. J. Abola, Science 172, 725 (1971).

[81] S. Furberg, Acta Chem. Scand. 6, 634 (1952).

[82] S. H. Kim, G. J. Quigley, F. L. Suddath, A. McPherson, D. Sneden, J. J. Kim, J. Weinzierl u. A. Rich, Science 179, 285 (1973).