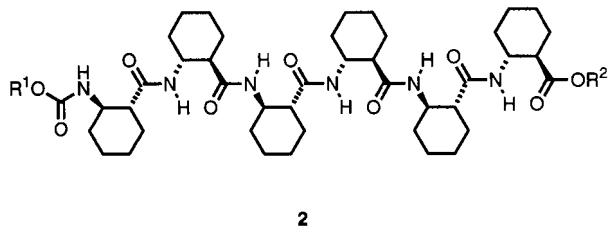
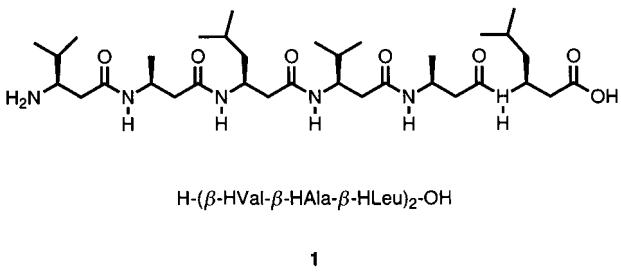


β -Peptide: neue Sekundärstruktur-Bildner

Ulrich Koert*

Voraussetzung für die biologische Funktion von Proteinen ist die Faltung des aus α -Aminosäuren aufgebauten Peptidstrangs in die entsprechende Aktivkonformation. Wichtige Zwischenstufen während der Proteinfaltung sind die Bildung von Domänen mit definierter Sekundärstruktur. Die Sekundärstrukturen von α -Peptiden sind eingehend untersucht, am geläufigsten sind die α -Helix und das β -Faltblatt. Beschränkt sich das Auftreten von Sekundärstrukturen aber auf α -Peptide?

Neue Ergebnisse aus den Arbeitsgruppen von D. Seebach^[1–3] und S. Gellman^[4, 5] deuten darauf hin, daß auch β -Peptide^[6] wie **1** und **2** wohldefinierte, bemerkenswert stabile



Sekundärstrukturen bilden können. Die für β -Peptide notwendigen β -Aminosäurebausteine sind z. B. durch Arndt-Eistert-Homologisierung der entsprechenden α -Aminosäuren zugänglich.^[1]

Seebach et al. untersuchten β -Peptide vom Typ **1**.^[1–3] NMR-Untersuchungen in Lösung (MeOH, Pyridin) ergaben, daß eine helikale Sekundärstruktur vorliegt (Abb. 1 A, B). Schon ein Hexa- β -peptid bildet eine stabile Helix! Bei α -Peptiden beobachtet man gewöhnlich erst ab einer Peptidgröße von 15–20 α -Aminosäuren eine stabile Sekundärstruktur. Ausnahmen sind kürzere Homo- α -peptide und α -Peptide mit z. B. Prolin oder 2-Amino-2-methylpropansäure (Aib). Gellman et al. wiesen durch Röntgenstrukturanalyse von und Lösungsstudien mit β -Peptiden des Typs **2** das Vorliegen einer nahezu baugleichen Sekundärstruktur nach (Abb. 1 C, D).^[4] Die neue helikale Sekundärstruktur wird durch H-Brücken stabilisiert, die zu einem 14gliedrigen Ring führen (in der α -Helix ist es ein 13gliedriger Ring). Genau drei β -Aminosäuren sind für eine Helixwindung erforderlich.

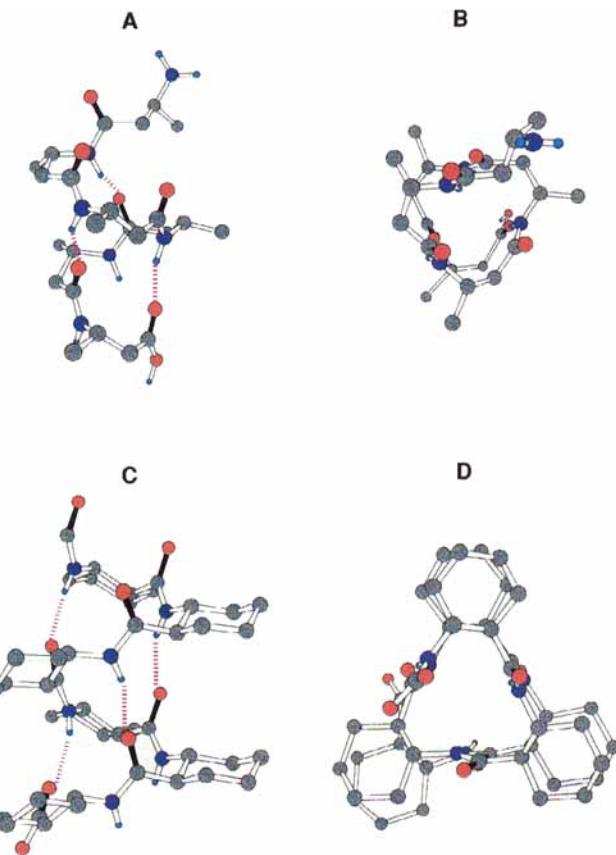


Abb. 1. 3₁-Helices der β -Peptide **1** und **2** in Seitenansicht (A bzw. C) und Ansicht entlang der Helixachse (B bzw. D). Die die Helix stabilisierenden intramolekularen H-Brücken sind violett gekennzeichnet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist bei A und B bei den Seitenketten jeweils nur ein C-Atom abgebildet.

Daher hat die neue Sekundärstruktur die Bezeichnung 3₁-Helix bekommen. Die bekannte α -Helix mit 3.6 α -Aminosäuren pro Windung ist eine 3.6₁-Helix.

Ein α -Peptid aus natürlich vorkommenden L- α -Aminosäuren führt – was den Wendelsinn der Helix betrifft – zu einer 3.6₁-P-Helix. Im Unterschied dazu liefert ein aus homologisierten L- α -Aminosäuren hergestelltes β -Peptid vom Typ **1** eine 3₁-M-Helix (Abb. 2).

Wiewiel stereochemische „Information“ im β -Peptid ist zur Bildung der neuen Sekundärstruktur notwendig? Gellman et al. führen als Argument für die Stabilität ihrer 3₁-Helix den konformativ rigid Cyclohexanring an.^[4] Mit Moleküldynamik-Rechnungen konnten van Gunsteren, Seebach et al. zeigen, daß schon das eine stereogene Zentrum ihrer β -Aminosäuren ausreicht, um eine stabile Faltung zu bekommen. Die bei 298 K stabile 3₁-Helix entfaltet sich beim Aufheizen auf 350 K. Innerhalb von nur 200 ps beobachtet man eine Rückfaltung zur Helix-Konformation!^[7] Ohne Stereozentren im β -Peptid ist die Bildung der 3₁-Helix erwartungsgemäß nicht bevorzugt.^[1, 2]

Die Konformation des *trans*-substituierten Cyclohexanrings in den β -Aminosäuren von Gellman et al. hat einen wichtigen

[*] Prof. Dr. U. Koert

Institut für Chemie der Humboldt-Universität
Hessische Straße 1–2, D-10115 Berlin
Telefax: Int. + 30/2093-2766
E-mail: koert@lyapunov.chemie.hu-berlin.de

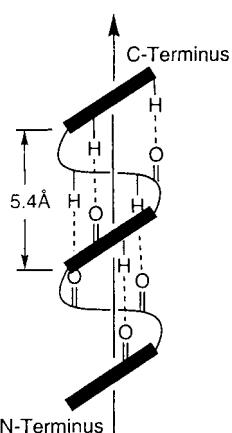
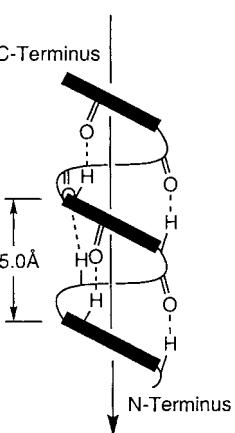
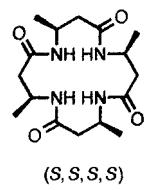
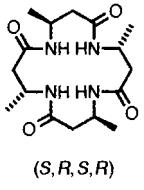
α -Peptid, 3.6_{1,3}-P-Helix β -Peptid, 3₁-M-Helix

Abb. 2. Schematische Gegenüberstellung der Helices von Peptiden aus L- α - (links) und L- β -Aminosäuren (rechts). Die Pfeile beschreiben die jeweiligen Helix-Dipole. Für das α -Peptid ist die 3.6_{1,3}- oder α -Helix (P -Helicitätssinn mit 3.6 α -Aminosäuren pro Windung, Ganghöhe 5.4 Å) gezeigt. β -Peptide (aus L- α -Aminosäurehomologen) bilden eine 3_{1,4}- (Peptidnomenklatur) oder 3₁-Helix (kristallographische Nomenklatur) mit M-Helicitätssinn (3 β -Aminosäuren pro Windung, Ganghöhe 5.0 Å).



3



4

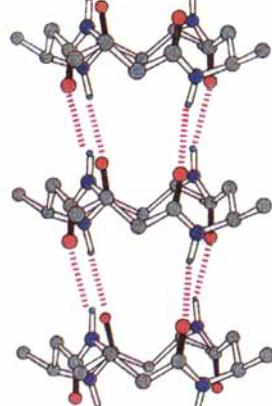
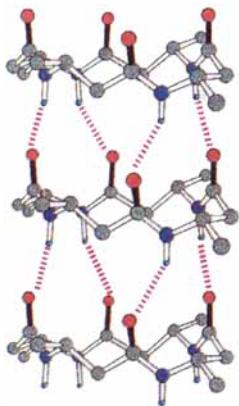


Abb. 3. Strukturen der aus den Cyclopeptiden 3 (links) und 4 (rechts) gebildeten zylindrischen Stapel im Festkörper (Seitenansicht). Die intermolekularen H-Brücken sind violett gekennzeichnet.

Einfluß auf die Bildung einer 3₁-Helix mit einem 14gliedrigen Cyclus bildenden H-Brücke. Beim Wechsel zur entsprechenden trans-substituierten Cyclopentan- β -Aminosäure verändert sich die Helixstruktur so, daß nun durch die Bildung der H-Brücke ein 12gliedriger Cyclus vorliegt.^[5]

Neben den offenkettigen β -Peptiden wurden von Seebach et al. auch Cyclo- β -peptide – z. B. 3 und 4 – synthetisiert und konformationsanalytisch untersucht.^[8] Diese Cyclo- β -peptide bilden im festen Zustand durch H-Brücken stabilisierte zylindrische Stapel (Abb. 3). Beim (S,S,S,S)-Tetramer 3 sind die Amid-C=O-Bindungen orthogonal zur Ringebene ausgerichtet und weisen alle in die gleiche Richtung. Beim (S,R,S,R)-Tetramer 4 zeigen die zur Ringebene orthogonalen Amid-C=O-Bindungen alternierend in die eine bzw. die andere Richtung. Diese zylindrischen Stapel sind hinsichtlich ihrer Strukturen verwandt mit den Nanoröhren von Ghadiri et al.^[10] sowie denen von Sun und Lorenzi.^[10]

Faßt man die bisherigen strukturochemischen Ergebnisse zusammen, so sind β -Peptide mindestens genauso gute Kandidaten hinsichtlich der Proteinfaltung wie ihre Verwandten aus der α -Peptid-Welt. Es stellt sich die spannende Frage nach der Wechselwirkung zwischen Verbindungen der α - und der β -Peptid-Welt. Seebach et al. berichteten, daß bei Peptiden aus β -Aminosäuren bisher keine mutagenen Eigenschaften gefunden werden konnten und daß β -Peptide stabil gegenüber vielen Peptidasen sind.^[11] Auch aus evolutionärer Sicht sind β -Peptide interessant: Warum leben wir in einer α -Peptid- und nicht in einer β -Peptid-Welt?

Stichworte: Helicale Strukturen · Peptide · Proteinstrukturen · Wasserstoffbrücken

- [1] D. Seebach, M. Overhand, F. N. M. Kühnle, B. Martinoni, L. Oberer, U. Hommel, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913–941.
- [2] D. Seebach, P. E. Ciceri, M. Overhand, B. Jaun, D. Rigo, L. Oberer, U. Hommel, R. Amstutz, H. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 2043–2066.
- [3] T. Hintermann, D. Seebach, *Synlett* **1997**, 437–438.
- [4] D. H. Appella, L. A. Christianson, I. L. Karle, D. R. Powell, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071–13072; B. L. Iverson, *Nature* **1997**, *385*, 113–115.
- [5] D. H. Appella, L. A. Christianson, D. A. Klein, D. R. Powell, X. Huang, J. J. Barchi, Jr., S. H. Gellman, *Nature* **1997**, *387*, 381–384.
- [6] Frühere Untersuchungen zu Sekundärstrukturelementen homopolymerer β -Peptide: F. Chen, G. Lepore, M. Goodman, *Macromolecules* **1974**, *7*, 779–783; H. Yuki, Y. Okamoto, Y. Doi, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1979**, *17*, 1911–1921; J. M. Fernandez-Santin, S. Munoz-Guerra, A. Rodriguez-Galan, I. Aymami, J. Lloveras, J. A. Subirana, E. Giralt, M. Ptak, *Macromolecules* **1987**, *20*, 62–68.
- [7] X. Daura, W. F. van Gunsteren, D. Rigo, B. Jaun, D. Seebach, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1410–1417.
- [8] D. Seebach, J. L. Matthews, A. Meden, T. Wessels, C. Baerlocher, L. B. McCusker, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 173–182.
- [9] J. D. Hartgerink, J. R. Granga, R. A. Milligan, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 43.
- [10] X. Sun, G. P. Lorenzi, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 1520.
- [11] T. Hintermann, D. Seebach, *Chimia* **1997**, *51*, 244.