

1 Einleitung und Zielsetzung

Pauling und Corey beschrieben 1951 die α -Helix und das β -Faltblatt als zentrale Strukturelemente von Proteinen.^[1] Sie entstehen durch lokale Faltung der Polypeptidkette in eine schraubenförmige beziehungsweise gestreckte Konformation. Die Funktion von Proteinen beruht auf der Kombination der Sekundärstrukturelemente α -Helix und β -Faltblatt zu einer kompakten Tertiärstruktur.^[2] α -Helicale Abschnitte einer Polypeptidkette kommen häufig aneinandergelagert vor, unter anderem in Form von so genannten Vier-Helix-Bündeln (Abb. 1.1 A). Darüber hinaus besitzen viele Proteine eine Quartärstruktur, das heißt sie bestehen aus mehreren Polypeptidketten, die untereinander nicht durch Peptidbindungen, sondern durch intermolekular wirkende Kräfte zusammengehalten werden. Beispielsweise bilden Leucin-Zipper-Proteine Dimere, die die Transkription der DNA regulieren (Abb. 1.1 B).^[3] All diese Assoziationen werden durch hydrophobe Kräfte und van-der-Waals-Wechselwirkungen der Proteinseitenketten vermittelt.

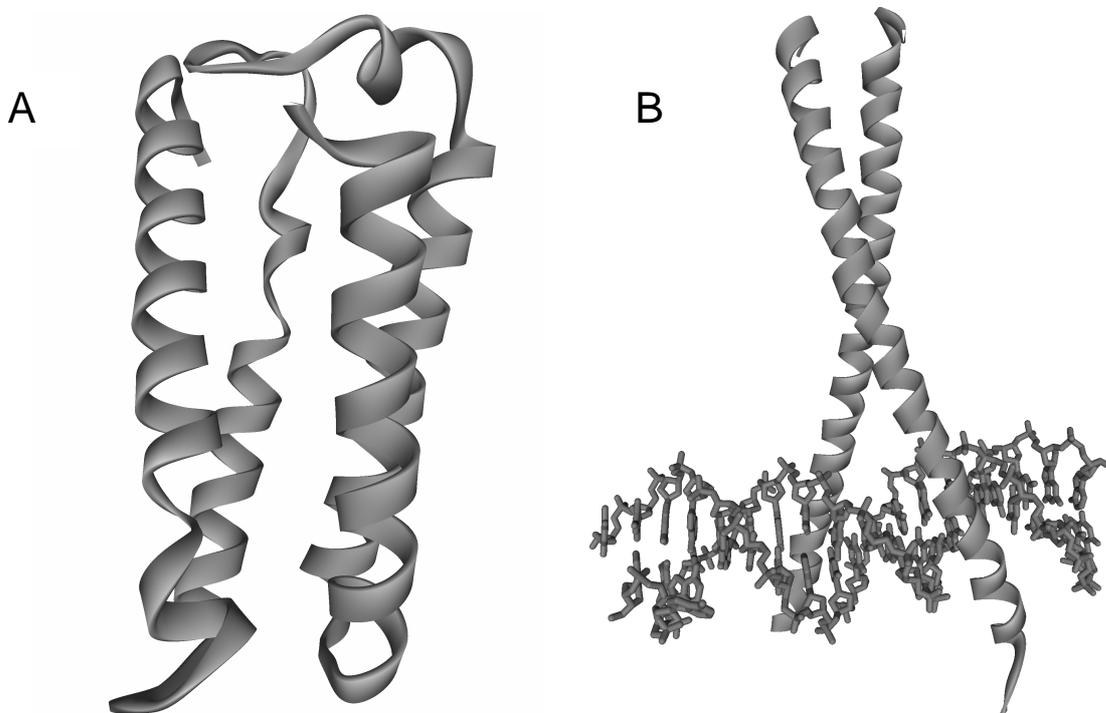


Abb. 1.1 A: Vier-Helix-Bündel in Cytochrom C' von *Alcaligenes xylosoxydans*.^[4] **B:** Die basische Region des GCN4-Leucin-Zipper-Proteins aus *Saccharomyces cerevisiae* bindet ein DNA-Fragment.^[5]

Für ein besseres Verständnis der Wechselwirkungen der Sekundärstrukturelemente wurden in den letzten Jahren vereinfachte Modellsysteme entworfen und an diesen die Assoziationsprozesse untersucht.^[6] Mithilfe der gewonnenen Kenntnisse konnten künstliche Assoziate von α -Helices und β -Faltblättern mit bemerkenswerten strukturellen, katalytischen und regulatorischen Eigenschaften synthetisiert werden.^[6,7] Abgeleitet von den eingangs erwähnten natürlichen Vorbildern wurden diese Strukturen meist aus α -Peptiden konstruiert und sind entsprechend anfällig für einen raschen enzymatischen Abbau *in vivo*. Hinzu kommt, dass für die Ausbildung stabiler α -Helices eine Mindestlänge des α -Peptids von 15–20 α -Aminosäure-Einheiten nötig ist.^[8]

Vor diesem Hintergrund sind homologe β -Peptide von Interesse, da sie schon ab einer Kettenlänge von nur sechs β -Aminosäuren thermisch stabile Helices ausbilden und so kompaktere, niedermolekulare Strukturen ermöglichen.^[9] Darüber hinaus haben sie sich als unempfindlich gegenüber Proteasen erwiesen.^[10] Neben Helices treten in dieser Oligomerklasse auch Falblätter und Schleifen auf.^[11] Als Gerüst für die räumliche Orientierung von funktionellen Gruppen in künstlichen Proteinen sollte vor allem die 14-Helix-Konformation der β -Peptide geeignet sein. Sie ist nicht nur thermisch stabiler als die der α -Peptide, sondern auch regelmäßiger aufgebaut.^[11] Während auf eine Windung einer α -Helix durchschnittlich 3.6 α -Aminosäure-Bausteine entfallen, sind für eine 14-Helix-Windung genau drei β -Aminosäure-Bausteine erforderlich.^[11] Folglich zeigt jede dritte Seitenkette in die gleiche Richtung. Funktionelle Gruppen jeder dritten Seitenkette werden somit direkt übereinander entlang einer Flanke der β -Peptid-Helix aufgereiht. Werden molekulare Erkennungseinheiten wie die Nucleobasen Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin mit den Seitenketten verknüpft, dann sollte eine spezifische Assoziation zweier oder mehrerer Helices möglich sein.

In der vorliegenden Arbeit wurde primär der Frage nachgegangen, ob sich Nucleobasen-funktionalisierte β -Peptid-Helices durch Basenpaarung organisieren lassen. Stabilere Dimere oder Helixbündel sollten erhalten werden, wenn nicht schwache hydrophobe Kräfte und van-der-Waals-Wechselwirkungen Helices zusammenhalten, sondern stärkere Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Nucleobasen.

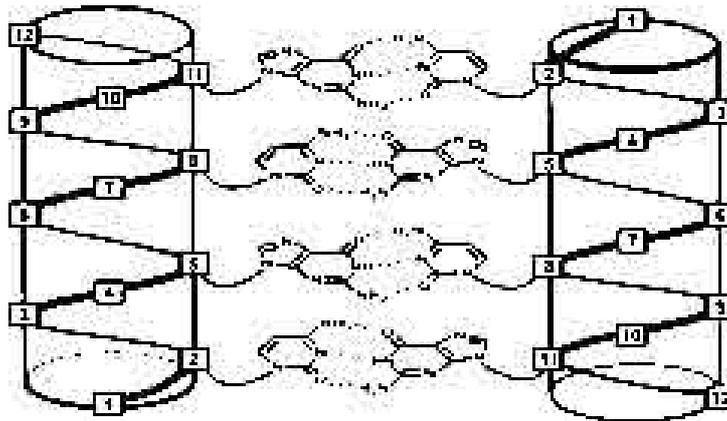


Abb. 1.2: Idealisierte Organisation von β -Peptid-Helices durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Nucleobasen Guanin und Cytosin.

Dazu sollten erstmals β -Aminosäuren mit Nucleobasen in der Seitenkette in jede dritte Position von β -Peptiden eingebaut und die Struktur sowie das Assoziationsverhalten der erhaltenen neuartigen Oligomere untersucht werden (Abb. 1.2). Die nicht durch Nucleo- β -aminosäuren besetzten Oligomerpositionen sollten mit β -Aminosäuren gefüllt werden, die eine helicale Sekundärstruktur garantieren.

Neben Helices sollten auch weitere Sekundärstrukturelemente mittels Basenpaarung organisiert werden können. In unserer Arbeitsgruppe synthetisierte Harald W. Schmitt β -Peptide, die die Nucleobasen Adenin und Thymin in jeder Seitenkette (mit Ausnahme der C-terminalen Seitenkette) tragen.^[12] Diese Oligomere bilden höhere Aggregate mit einer Faltblatt-ähnlichen Struktur. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob entsprechende Guanin und Cytosin enthaltende Nucleo- β -aminosäure-Oligomere in diskrete Duplexe (Abb. 1.3) organisiert werden können, oder ob sich ebenfalls höhere Aggregate formen. Verglichen mit einer zweizähligen Adenin-Thymin-Paarung können Guanin und Cytosin ein stabileres dreizähliges Nucleobasenpaar bilden (Abb. 1.4).

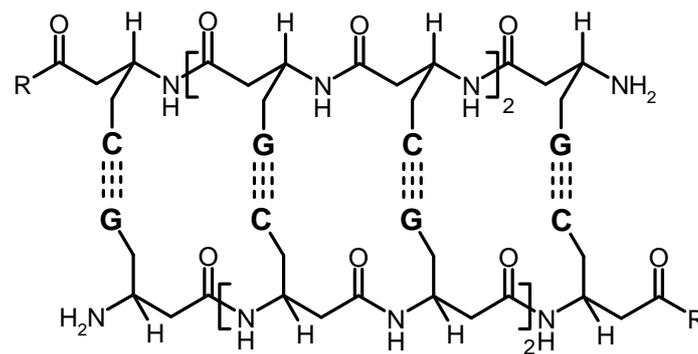


Abb. 1.3: Faltblatt-ähnliche Doppelstränge von Nucleo- β -aminosäure-Oligomeren.

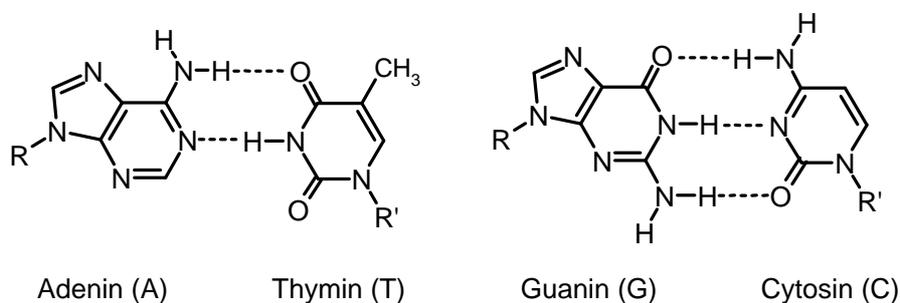


Abb. 1.4: Wechselseitige Erkennung der kanonischen Nucleobasen durch Wasserstoffbrückenbindungen im Watson-Crick-Modus.

Für die vorliegende Arbeit ergaben sich somit folgende Teilaufgaben:

- Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu Guaninyl- und Cytosinyl- β -aminosäuren.
- Synthese von Nucleobasen-funktionalisierten β -Peptid-Helices und Untersuchung deren Assoziationsverhaltens (vgl. Abb. 1.2).
- Synthese und Strukturuntersuchung von Oligomeren, in denen eine Guaninyl- oder Cytosinyl- β -aminosäure direkt auf eine weitere folgt (Abb. 1.3).

2 Assoziation von α -Helices

In β -Faltblatt-Strukturen treten Wasserstoffbrückenbindungen *zwischen benachbarten* Polypeptidabschnitten auf (Abb. 2.1 A).^[13] Demgegenüber werden Wasserstoffbrückenbindungen in einer α -Helix *innerhalb eines* Polypeptidabschnitts zwischen der C=O-Gruppe des Bausteins n und der N-H-Gruppe des Bausteins n + 4 ausgebildet (Abb. 2.1 B).^[13] Die α -Helix ist rechtsgängig mit 3.6 Aminosäureresten je Windung.^[13] Im Folgenden soll ein Überblick über natürliche und künstliche Systeme gegeben werden, die auf der Assoziation von α -Helices beruhen und Vorbilder für die Organisation von β -Peptid-Helices darstellen.

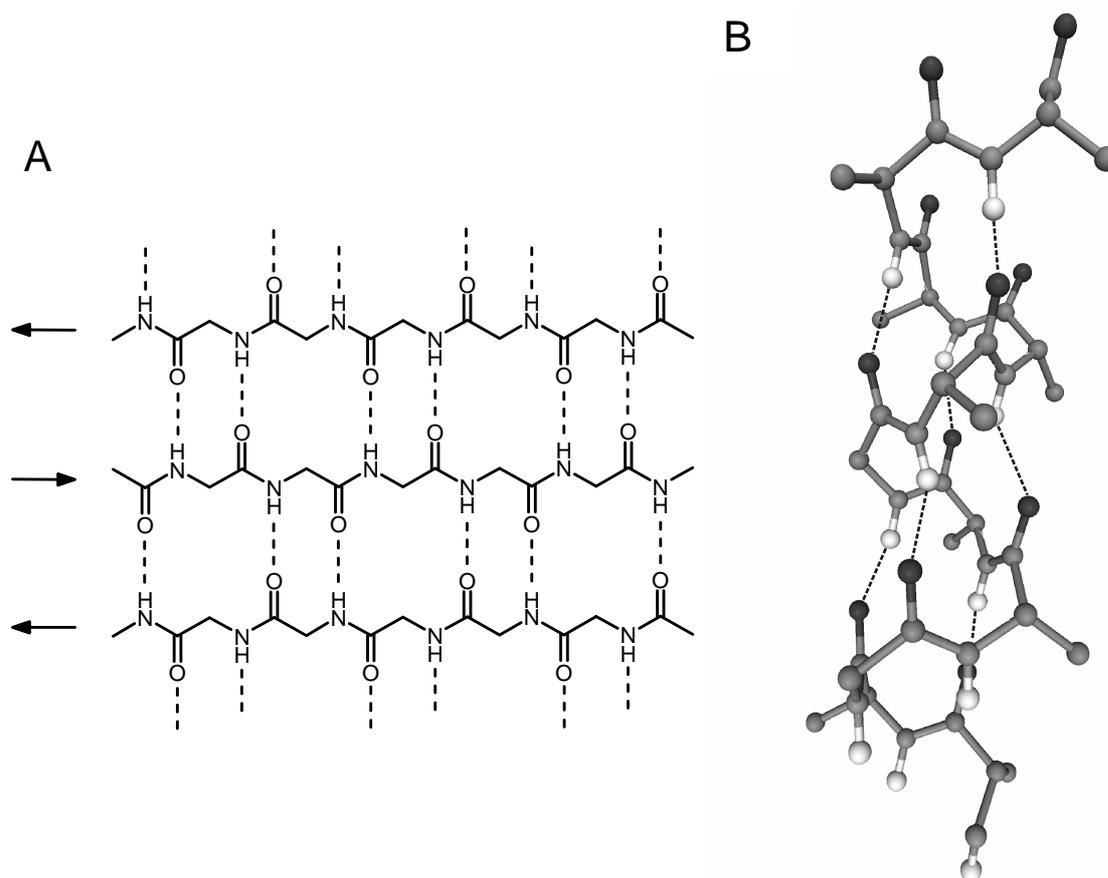


Abb. 2.1 A: Idealisierte Darstellung einer Faltblattstruktur. Eine antiparallele Anordnung der Ketten wird häufiger angetroffen als eine parallele.^[14] **B:** α -Helicaler Ausschnitt aus dem Vier-Helix-Bündel der Abbildung 1.1.^[4] Gestrichelte Linien deuten die Wasserstoffbrückenbindungen an, die mit dem Rückgrat 13-gliedrige Ringe schließen. Zugunsten der Übersichtlichkeit wurden die Seitenketten nicht vollständig dargestellt.