

Structures Cristallines de Dipeptides Aromatiques. II. Dérivés de la Tyrosine

PAR MICHEL COTRAIT ET JEAN-PIERRE BIDEAU

*Laboratoire de Cristallographie et de Physique Cristalline associé au CNRS, Centre de Recherches
Paul Pascal, Université de Bordeaux I, 351 cours de la Libération, 33405 Talence, France*

(Reçu le 24 octobre 1973, accepté le 21 novembre 1973)

The crystal structures of two tyrosine dipeptides, glycyl-L-tyrosine dihydrate (I) and *N*-acetyl-L-tyrosinemethylamide (II) are presented. They crystallize respectively in the space group $P2_12_12_1$ with $a=12.075$, $b=22.405$ and $c=4.850$ Å, $Z=4$ for (I), and in the space group $P4_1$ with $a=b=8.588$ and $c=17.221$ Å, $Z=4$ for (II). The final reliability indices R were 0.037 and 0.041 respectively. The conformations of the tyrosine residue in both compounds are different. However a general study of that residue in different crystal structures shows that the side chain has only three preferential conformations, with $\chi_1 \approx 60, 180$ or 300° and χ_{21} between 60 and 100° (average value of 75°). A short comparison with energy calculations is given.

Introduction

L'étude cristallographique de quelques dipeptides ayant un résidu aromatique phénylalanine (Phe), tyrosine (Tyr), histidine (His) et tryptophane (Trp), a été entreprise en vue de déterminer les conformations préférentielles de ces résidus à l'état cristallin. Le présent article est relatif aux dérivés de la tyrosine. Au début de notre travail, la seule structure connue était celle du dipeptide Gly-L-Tyr.HCl.2H₂O (Smith & Wiebenga, 1953). Nous avons déterminé les structures des dipeptides: glycyl-L-tyrosine dihydrate et *N*-acetyl-L-tyrosine méthyl amide, que nous désignerons conventionnellement par Gly-Tyr et A-Tyr-Ma.

Partie expérimentale

Les cristaux de Gly-Tyr et A-Tyr-Ma ont été obtenus par lente évaporation de solutions dans le méthanol. Les données cristallographiques sont les suivantes:

	Gly-Tyr	A-Tyr-Ma
Formule	$C_{11}H_{14}N_2O_4 \cdot 2H_2O$	$C_{12}H_{16}N_2O_3$
Groupe spatial	$P2_12_12_1$	$P4_1$
Paramètres cristallins	$a=12,075$ Å $b=22,405$ $c=4,850$ $Z=4$	$a=b=8,588$ Å $c=17,221$ $Z=4$
Densité calculée	$d=1,387$ g cm ⁻³	$d=1,239$ g cm ³
Facteur moyen d'agitation thermique (Wilson)	$B_M=2,9$ Å ²	$B_M=3,95$ Å ²

Les intensités de 1600 et 1450 réflexions indépendantes respectivement ont été mesurées sur un diffractomètre automatique à 4 cercles Siemens avec balayage $\theta/2\theta$, pour la radiation $K\alpha$ du cuivre ($\lambda=1,5418$ Å) et un angle de Bragg limité à 70° pour Gly-Tyr et à 65° pour A-Tyr-Ma.

Tableau 1. Coordonnées atomiques ($\times 10^3$ pour les atomes H, $\times 10^4$ pour les autres atomes) et coefficients d'agitation thermique ($\times 10^4$) β_{ij} de Gly-Tyr

	x	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{23}	β_{13}	β_{12}
N(1)	-291 (2)	552 (1)	-1598 (5)	32	16	278	-13	-14	1
C(2)	639 (2)	783 (1)	92 (7)	38	18	254	-19	-35	-1
C(3)	1638 (2)	876 (1)	-1757 (6)	37	14	270	-8	-13	-1
O(4)	1550 (2)	909 (1)	-4253 (4)	45	34	204	8	-37	-11
N(5)	2599 (2)	929 (1)	-407 (5)	36	17	180	-1	-13	-1
C(6)	3638 (2)	1012 (1)	-1894 (6)	33	13	214	-11	2	2
C(7)	4594 (2)	779 (1)	-161 (7)	41	12	260	-21	-15	5
O(8)	5563 (2)	865 (1)	-1111 (4)	32	22	304	6	17	5
O(9)	4384 (2)	514 (1)	2028 (5)	47	20	300	45	3	13
C(13)	3809 (2)	1660 (1)	-2875 (7)	48	14	250	15	-7	7
C(14)	3785 (2)	2126 (1)	-665 (7)	45	10	301	13	9	4
C(15)	4742 (2)	2315 (1)	685 (7)	35	13	404	-8	42	-1
C(16)	4724 (2)	2764 (1)	2653 (8)	36	13	444	-13	17	-6
C(17)	3734 (2)	3038 (1)	3328 (7)	46	12	307	3	29	-1
C(18)	2772 (2)	2850 (1)	2080 (8)	39	19	531	-55	-13	13
C(19)	2802 (2)	2401 (1)	94 (8)	38	20	458	-49	-68	9
O(20)	3760 (2)	3497 (1)	5183 (5)	43	15	442	-41	29	-2
O(21)	1693 (2)	3941 (1)	6082 (5)	40	29	332	-32	25	12
O(22)	-1727 (2)	160 (1)	2519 (6)	68	30	663	-52	237	-24

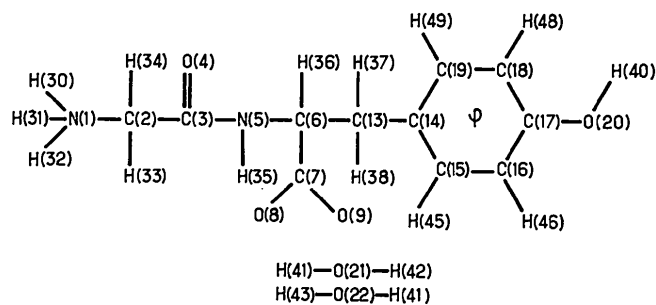
Tableau 1 (suite)

	x	y	z
H(30)	-491 (21)	806 (11)	-3246 (61)
H(31)	-19 (21)	174 (10)	-2181 (73)
H(32)	-1004 (19)	504 (12)	-454 (64)
H(33)	806 (20)	497 (11)	1532 (60)
H(34)	403 (21)	1181 (11)	952 (62)
H(35)	2627 (21)	897 (11)	1318 (62)
H(36)	3688 (20)	719 (11)	-3672 (59)
H(37)	4551 (21)	1658 (11)	-4003 (63)
H(38)	3256 (20)	1740 (11)	-4089 (62)
H(45)	5453 (21)	2110 (11)	216 (66)
H(46)	5392 (21)	2900 (11)	3749 (60)
H(48)	2127 (21)	3061 (11)	2534 (67)
H(49)	2129 (21)	2253 (11)	-971 (62)
H(40)	3126 (20)	3619 (11)	5337 (65)
H(41)	1212 (20)	3986 (12)	4673 (63)
H(42)	1382 (20)	3980 (12)	7495 (61)
H(43)	-1158 (20)	120 (11)	2664 (64)
H(44)	-2208 (20)	217 (11)	3587 (62)

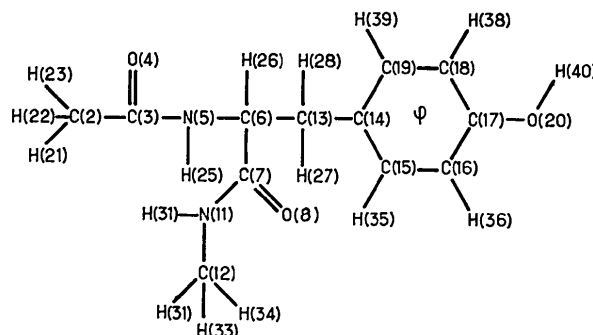
Les structures ont été déterminées en utilisant simultanément les méthodes d'addition symbolique (Karle & Karle, 1963) et de la multiresolution (Germain, Main & Woolfson, 1971). L'affinement des structures par la méthode des moindres carrés avec des facteurs d'agitation thermique isotropes puis anisotropes pour les atomes de carbone, d'azote et d'oxygène et le facteur d'agitation thermique moyen B_M déterminé par la méthode de Wilson pour les atomes d'hydrogène, conduit à un facteur R égal à 0,037 pour Gly-Tyr et 0,041 pour A-Tyr-Ma.* Les coordonnées atomiques et facteurs d'agitation thermique β_{ij} sont rassemblés dans les Tableaux 1 et 2; les projections des structures sont représentées sur les Figs. 1 et 2. La numérotation atomique suivante a été adoptée.

* Les facteurs de structure sont déposés à la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30299 8 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester, CH1 1NZ, Angleterre.

Pour Gly-Tyr:



et pour A-Tyr-Ma:



Description de la structure

Distances et angles

Les distances et angles interatomiques sont rassemblés dans le Tableau 3. Les écarts-type moyens valent 0,004 Å et 0,4° pour Gly-Tyr, 0,003 Å et 0,3° pour A-Tyr-Ma.

Plans moyens

(1) Le groupement peptidique CH-CONH-C $_{\alpha}$ est

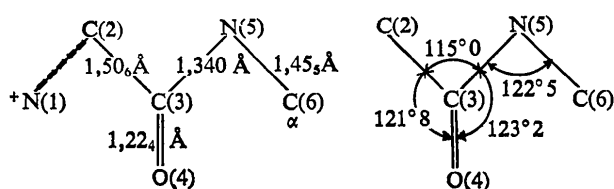
Tableau 2. Coordonnées atomiques ($\times 10^3$ pour les atomes H, $\times 10^4$ pour les autres atomes) et coefficients d'agitation thermique ($\times 10^4$) β_{ij} de A-Tyr-Ma

	X	y	z	β_{11}	β_{22}	β_{33}	β_{12}	β_{13}	β_{23}
C(2)	-1543 (3)	866 (3)	2545 (2)	144	163	38	5	16	-46
C(3)	-1994 (2)	1401 (2)	3340 (1)	94	114	30	26	-5	-3
O(4)	-2819 (2)	602 (2)	3768 (1)	154	126	41	29	22	11
N(5)	-1444 (2)	2803 (2)	3555 (1)	117	123	23	-19	8	-7
C(6)	-1664 (2)	3488 (2)	4318 (1)	113	121	21	-2	-1	-4
C(7)	-2915 (2)	4761 (2)	4340 (1)	107	135	27	-6	-1	-14
O(8)	-3171 (2)	5417 (2)	4965 (1)	159	227	28	92	-8	-45
N(11)	-3590 (2)	5153 (2)	3686 (1)	178	140	29	63	-37	-22
C(12)	-4778 (3)	6361 (3)	3646 (2)	210	182	55	131	-73	-30
C(13)	-130 (2)	4204 (3)	4616 (2)	117	128	33	11	-27	-14
C(14)	1217 (2)	3079 (2)	4673 (1)	111	123	28	12	-18	-6
C(15)	2375 (3)	3061 (3)	4108 (1)	139	145	28	16	-6	17
C(16)	3670 (3)	2117 (3)	4172 (1)	129	159	26	20	1	10
C(17)	3820 (3)	1140 (3)	4809 (1)	119	146	28	15	-12	12
C(18)	2665 (3)	1112 (3)	5366 (1)	138	185	32	28	2	54
C(19)	1381 (3)	2086 (3)	5298 (1)	116	183	30	14	-5	4
O(20)	5090 (2)	206 (2)	4902	143	218	36	167	17	52

Tableau 2 (suite)

	x	y	z
H(21)	-194 (2)	166 (2)	206 (1)
H(22)	-40 (2)	73 (2)	252 (1)
H(23)	-186 (3)	-11 (3)	246 (1)
H(25)	-80 (3)	332 (2)	321 (1)
H(26)	-204 (2)	265 (2)	467 (1)
H(31)	-366 (2)	452 (2)	329 (1)
H(32)	-527 (2)	627 (2)	309 (1)
H(33)	-440 (2)	734 (2)	377 (1)
H(34)	-557 (2)	623 (2)	412 (1)
H(28)	-26 (2)	472 (2)	518 (1)
H(29)	21 (2)	504 (2)	426 (1)
H(35)	228 (2)	383 (2)	363 (1)
H(36)	444 (3)	214 (3)	376 (1)
H(38)	275 (2)	44 (2)	579 (1)
H(39)	72 (2)	213 (2)	575 (1)
H(40)	572 (2)	28 (3)	453 (1)

plan; les valeurs moyennes des longueurs et angles de liaison sont les suivantes.



L'atome d'azote N(1) du groupement NH_3^+ dans Gly-Tyr est situé en dehors du plan moyen: son écart au plan est de 0,42 Å; l'angle dièdre N(1)-C(2)-C(3)-O(4) correspond à l'angle ψ ($\psi = -162^\circ$).

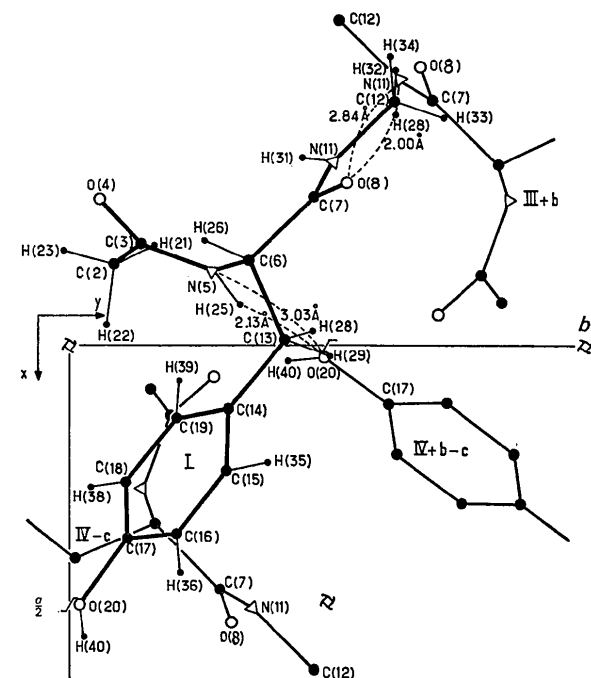


Fig. 2. Projection de la structure A-Tyr-Ma le long de l'axe z.

(2) Les groupements $\text{C}_\alpha\text{-COO}^-$ pour Gly-Tyr et $\text{C}_\alpha\text{-CO-NH-(CH}_3\text{)}$ pour A-Tyr-Ma sont plans. Les distances C-O du carboxylate ne sont pas égales par suite de l'effet des liaisons hydrogène intermoléculaires.

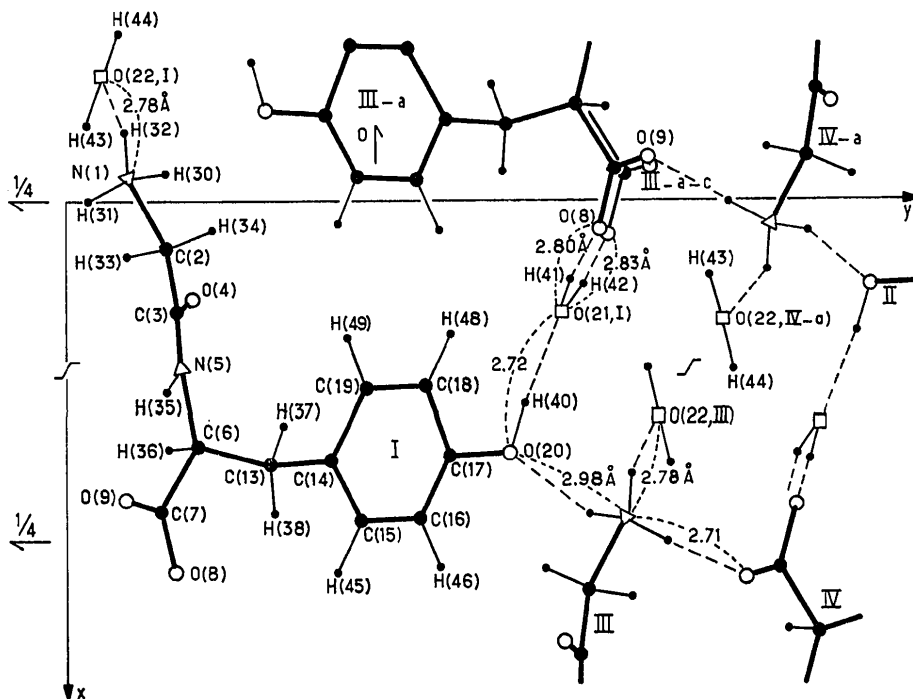


Fig. 1. Projection de la structure Gly-Tyr le long de l'axe z.

Tableau 3. Distances (Å) et angles (°) interatomiques avec écarts-type ($\times 10^3$)

	Gly-Tyr	A-Tyr-Ma
N(1)—C(2)	1,484 (4)	
C(2)—C(3)	1,517 (4)	1,496 (3)
C(3)—O(4)	1,217 (3)	1,231 (2)
C(3)—N(5)	1,337 (3)	1,344 (2)
N(5)—C(6)	1,459 (3)	1,452 (3)
C(6)—C(7)	1,520 (4)	1,532 (3)
C(7)—O(8)	1,271 (3)	COO ⁻
C(7)—O(9)	1,243 (3)	
C(7)—O(8)		{ 1,233 (3)
C(7)—N(11)		
N(11)—C(12)		{ 1,455 (4)
C(6)—C(13)	1,514 (4)	1,540 (3)
C(13)—C(14)	1,496 (4)	1,510 (3)
C(14)—C(15)	1,393 (4)	1,391 (3)
C(15)—C(16)	1,386 (4)	1,380 (3)
C(16)—C(17)	1,383 (4)	1,385 (3)
C(17)—C(18)	1,376 (4)	1,381 (3)
C(18)—C(19)	1,392 (4)	1,388 (3)
C(14)—C(19)	1,388 (4)	1,369 (3)
C(17)—O(20)	1,366 (4)	1,380 (3)
N(1)—C(2)—C(3)	108,8 (4)	
C(2)—C(3)—O(4)	121,8 (4)	121,7 (3)
O(4)—C(3)—N(5)	123,8 (4)	122,4 (3)
C(2)—C(3)—N(5)	114,3 (4)	115,8 (3)
C(3)—N(5)—C(6)	121,0 (4)	124,5 (3)
N(5)—C(6)—C(7)	109,6 (4)	113,7 (3)
C(7)—C(6)—C(13)	113,1 (4)	107,8 (3)
N(5)—C(6)—C(13)	112,9 (4)	110,6 (3)
C(6)—C(13)—C(14)	115,6 (4)	115,0 (3)
C(6)—C(7)—O(8)	116,5 (4)	C _α -COO ⁻
C(6)—C(7)—O(9)	118,8 (4)	
O(8)—C(7)—O(9)	124,6 (4)	
C(6)—C(7)—N(11)		{ 118,2 (3)
C(6)—C(7)—C(10)		
N(11)—C(7)—O(8)		{ 123,7 (3)
C(7)—N(11)—C(12)		{ 122,2 (4)
C(13)—C(14)—C(15)	122,1 (4)	120,7 (3)
C(13)—C(14)—C(19)	121,2 (4)	121,6 (3)
C(15)—C(14)—C(19)	116,7 (4)	117,7 (3)
C(14)—C(15)—C(16)	122,0 (4)	121,8 (3)
C(15)—C(16)—C(17)	119,9 (4)	119,6 (3)
C(16)—C(17)—O(20)	118,0 (4)	121,5 (3)
C(16)—C(17)—C(18)	119,3 (4)	119,6 (3)
C(18)—C(17)—O(20)	122,6 (4)	118,9 (3)
C(17)—C(18)—C(19)	120,2 (4)	120,0 (3)
C(18)—C(19)—C(14)	121,7 (4)	121,3 (34)
-CONH-CH ₃		
		{ 118,2 (3)
		{ 118,1 (3)
		{ 123,7 (3)
		{ 122,2 (4)

(3) Le noyau phénol est plan, l'hydrogène H(40) du groupe -OH étant situé dans ce plan.

Interactions moléculaires

Le nombre et la force des liaisons hydrogène intermoléculaires dans le cristal sont plus importants pour le zwitterion Gly-Tyr dont la densité est élevée ($d = 1,387 \text{ g cm}^{-3}$) que pour la molécule neutre A-Tyr-Ma ($d = 1,239 \text{ g cm}^{-3}$). Les principales liaisons intermoléculaires sont les suivantes.

(1) Gly-Tyr

Une liaison hydrogène interpeptidique $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$ assez faible s'établit entre molécules superposées suivant l'axe z:

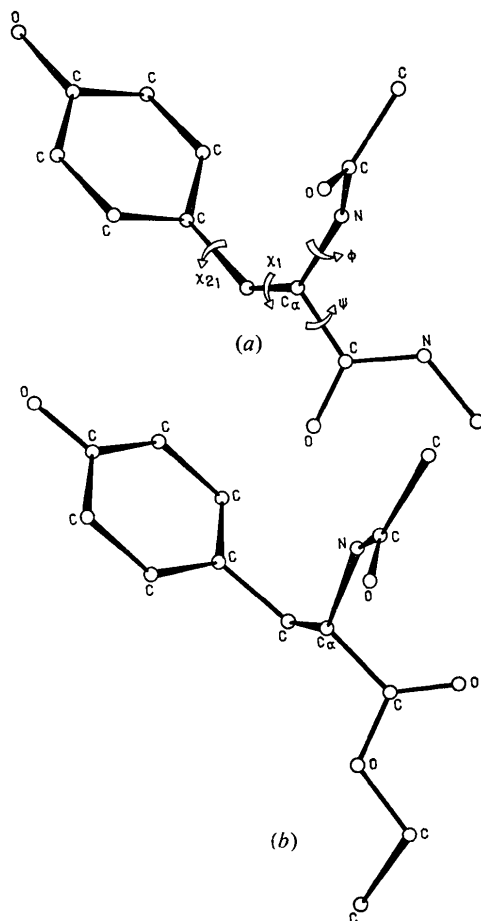
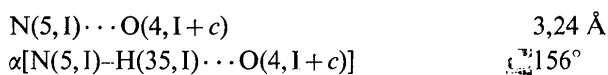
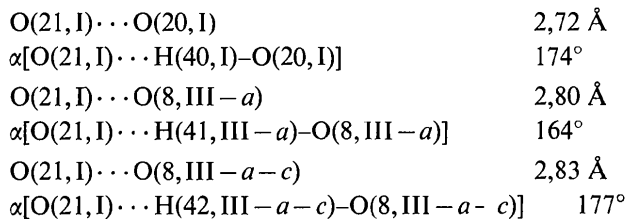


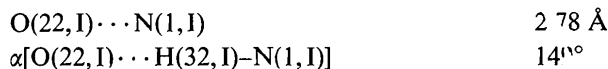
Fig. 3. Projection sur le plan peptidique terminal de: (a) A-L-Tyr-Ma, (b) A-L-Tyr-EE.



La molécule d'eau $W(1)$ assure un pont hydrogène entre le groupement -OH phénolique et les groupements -COO⁻ appartenant à deux molécules superposées suivant z:



La molécule d'eau $W(2)$ est liée simplement au groupement NH_3^+ , par l'intermédiaire de son atome d'oxygène O(22).



Le groupement NH_3^+ est en outre lié à un groupement carboxylate COO^- et à l'hydroxyle $-\text{OH}$ phénolique par des liaisons hydrogènes inégaux:

$\text{N}(1, \text{I}) \cdots \text{O}(9, \text{II} - c - b)$	2,71 Å
$\alpha[\text{N}(1, \text{I}) - \text{H}(31, \text{I}) \cdots \text{O}(9, \text{II} - c - b)]$	173°
$\text{N}(1, \text{I}) \cdots \text{O}(20, \text{III} - a - c)$	2,98 Å
$\alpha[\text{N}(1, \text{I}) - \text{H}(30, \text{I}) \cdots \text{O}(20, \text{III} - a - c)]$	149

(2) A-Tyr-Ma

La cohésion cristalline est essentiellement assurée par deux liaisons hydrogène intermoléculaires. D'une part, une liaison $\text{NH} \cdots \text{O}=\text{C}$ de force moyenne entre les groupes peptidiques:

$\text{O}(8, \text{I}) \cdots \text{N}(11, \text{III} + b)$	2,84 Å
$\alpha[\text{O}(8, \text{I}) \cdots \text{H}(31, \text{III} + b) - \text{N}(11, \text{III} + b)]$	157°

d'autre part une liaison plus faible entre l'oxygène phénolique et le groupement NH peptidique:

$\text{N}(5, \text{I}) \cdots \text{O}(20, \text{IV} - b + c)$	3,03 Å
$\alpha[\text{N}(5, \text{I}) - \text{H}(25, \text{I}) \cdots \text{O}(20, \text{IV} - b + c)]$	172°.

Conformations moléculaires: discussion

Les conformations du résidu tyrosine dans les dipeptides Gly-L-Tyr et A-Tyr-Ma sont définies par les angles dièdres $\varphi[\text{C}(3) - \text{N}(5) - \text{C}(6) - \text{C}(7)]$, $\psi[\text{N}(5) - \text{C}(6) - \text{C}(7) - \text{O}(8)]$ pour la chaîne principale, $\chi_1[\text{N}(5) - \text{C}(6) - \text{C}(13) - \text{C}(14)]$, $\chi_{2_1}[\text{C}(6) - \text{C}(13) - \text{C}(14) - \text{C}(15)]$ pour la chaîne latérale.

Dans le Tableau 4 sont rassemblées les valeurs de ces angles conformément aux nouvelles conventions (IUPAC-IUB, 1970) pour les deux dipeptides étudiés, le dipeptide Gly-L-Tyr.HCl, le *N*-acétyl-L-tyrosine éthyl ester ou A-Tyr-EE (Pieret, Durant, Germain & Koch, 1972), l'aminoacide-L-Tyr (Mostad, Nissen &

Rømming, 1972) et son chlorhydrate (Srinivasan, 1959), la L-tyrosine éthyl ester ou Tyr-EE (Pieret, Durant, Griffé, Germain & Debaerdemaeker, 1970).

La conformation de la chaîne principale (φ, ψ) dépend essentiellement des liaisons hydrogène existant dans le cristal. En ce qui concerne la chaîne latérale, l'angle χ_1 est proche d'une des 3 valeurs: 60, 180 et 300°, l'angle χ_{2_1} est compris entre 60 et 100° (valeur moyenne 75°), ce qui correspond à 3 conformations préférentielles pour la chaîne latérale du résidu tyrosine. Les résultats cristallographiques sont en bon accord avec un calcul conformationnel récent par des méthodes semi-empiriques (Ponnuswarny & Sasisekharan, 1971). Le calcul par la méthode quantique *PCILO* (Maugret, Pullman & Perahia, 1971) par contre prévoit deux conformations préférentielles avec $\chi_1 = 180^\circ$ et $\chi_{2_1} = 60$ ou 300° pour le résidu tyrosine dans le *N*-acétyl-L-tyrosine méthylamide.

On peut noter l'identité des angles ψ_1, χ_1 et χ_{2_1} dans L-Tyr.HCl et Gly-L-Tyr.HCl. Les conformations des molécules A-Tyr-Ma et A-Tyr-EE représentées sur la Fig. 3 diffèrent seulement par la valeur de l'angle ψ , respectivement -3 et 164° , les chaînes latérales ayant même conformation.

Dans le précédent article, nous avons aussi souligné l'identité conformationnelle des chaînes latérales de certains dipeptides ayant un résidu Phe ou Tyr, par exemple L-Ala-L-Phe et Gly-L-Tyr.2H₂O bien que le degré de protonation et d'environnement moléculaire soit différent dans les deux cas.

Références

- GERMAIN, N. G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* A **27**, 368-376.
 IUPAC-IUB (1970). *J. Mol. Biol.* **52**, 1-17.
 KARLE, I. L. & KARLE, J. (1963). *Acta Cryst.* **16**, 969-975.
 MAUGRET, B., PULLMAN, B. & PERAHIA, D. (1971). *Biopolymers*, **10**, 107-128.
 MOSTAD, A., NISSEN, H. M. & RØMMING, C. (1972). *Acta Chem. Scand.* **26**, 3819-3823.
 PIERET, A. F., DURANT, F., GERMAIN, G. & KOCH, M. (1972). *Cryst. Struct. Commun.* **1**, 75-78.
 PIERET, A. F. & DURANT, F., GRIFFÉ, M., GERMAIN, G. & DEBAERDEMAEKER, T. (1970). *Acta Cryst.* B **26**, 2117-2124.
 PONNUSWARNY, P. K. & SASISEKHARAN, V. (1971). *Int. J. Prot. Res.* **III**, 9-18.
 SMITH, D. W. & WIEBENGA, E. M. (1953). *Acta Cryst.* **6**, 531-539.
 SRINIVASAN, R. (1959). *Proc. Indian Acad. Sci.* A **50**, 19-27.

Tableau 4. Valeurs des angles conformationnels

Composés	φ	ψ	χ_1	χ_{2_1}	ψ'
L-Tyr		-166°	290°	86°	
Tyr.HCl		149	185	64	
Gly-Tyr.HCl.2H ₂ O	-46°	148	188	65	-173°
{ Gly-Tyr.2H ₂ O	-155	-174	57	90	-162
{ A-Tyr-Ma	-80	-3	301	101	
{ A-Tyr-EE	-105	164	297	63	
{ Tyr-EE		139	180	70	