

ZUR SEKUNDÄR- UND TERTIÄR-STRUKTUR DER ACTINOMYCINE, I

Helmut Lackner

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen

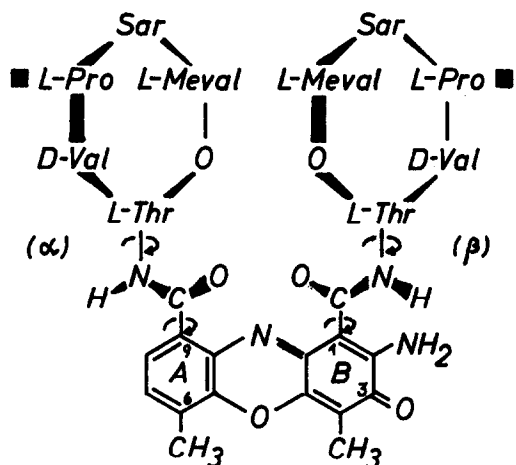
(Received in Germany 20 May 1970; received in UK for publication 10 June 1970)

Bei der Konstitutionsaufklärung ¹⁾ und Synthese ²⁾ von Actinomycinen (1) blieben zahlreiche Fragen zur Topologie eines Actinomycinmoleküls offen.

Zu klären war vor allem die Konformation der beiden Pentapeptidlacton-Gruppen, die, falls sich die Konformation der monomeren Cyclopeptide bei der durch die Actinocinbrücke erzwungenen "Dimerisierung" nicht unterschiedlich ändert, in iso-Actinomycinen (1a) gleich sein sollte. Wieweit dies für aniso-Actinomycine (1b) gilt, hängt davon ab, ob in den verschiedenartigen Peptid-lactongruppen - und damit letztlich in allen Actinomycinen - eine einheitliche Grundkonformation der Peptidgerüste vorliegt, die durch Variation der Seitenketten (z.B. Val → aIle, Leu, Ala; Pro → Hypro etc.^{1,3)}) nur unwesentlich beeinflusst wird. Das ist anzunehmen, da die Variationsbreite der eingebauten Aminosäuren klein ist und wahrscheinlich alle nativen Actinomycine ⁴⁾ eine charakteristische Konfigurationssequenz (LDL-L bzw. LD--L ^{1,2)}) zeigen. Außerdem mißlingt bei Synthesen die Lactonringschluß-Reaktion, sobald sich die normale Gerüstkonformation infolge Umkehr eines Chiralitätszentrums (z.B. D → L-Val) oder Änderung der Aminosäureanzahl nicht mehr einstellen kann ²⁾. Damit würde die Grundkonformation ebenso zum spezifischen Merkmal für Actinomycine wie das nur innerhalb enger Grenzen modifizierbare Konstitutionsschema ¹⁾.

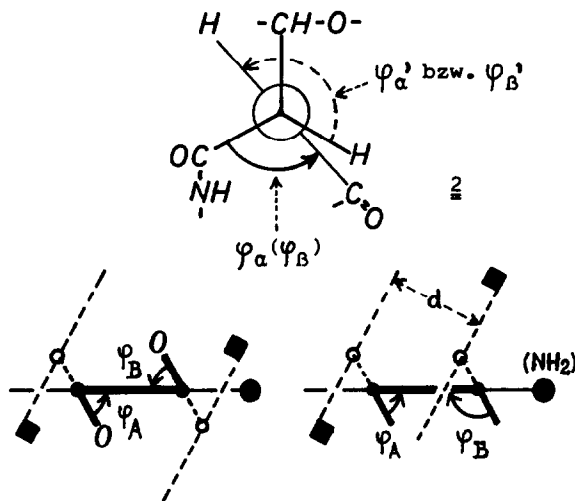
Ob beim Übergang vom monomeren zum assoziierten Peptidlacton in Lösung bzw. zum dimeren in Actinomycinen - oder auch bei deren Komplexierung mit DNS ⁵⁾ oder Assoziation - die Konformation der Ringgerüste erhalten bleibt oder sich z.B. durch interanulares Umspringen von ringstabilisierenden Wasserstoffbrücken (NH_{Val}.....O=C_{Sar} ⁶⁾) ändert, ist noch zu klären.

Die Beantwortung all dieser die Sekundärstruktur eines Actinomycins betreffenden Fragen setzt voraus, daß die Peptidlactongruppen wie zu erwarten ⁶⁾ in



1a: Actinomycin C₁(D)

1b: D-alle statt D-Val in β (Act. C₂)



3 (vgl. 1 von oben)

4

jeweils nur einer bevorzugten Konformation vorliegen.

Weitere Probleme resultieren aus der sterisch behinderten Drehbarkeit der Peptidringe um die Actinocinyl-C1(C9)-C=O - und die Threonin-N-C2-bindungen (1) - beide Amidbindungen werden als transplanar angenommen -, die zu zahlreichen Rotationsisomeren führt. Allein das Verdrehen der Actinocinylbindungen (3, 4) gibt neben den 4 sterisch ungünstigen syn- bzw. anti-peri-planaren Grenzformen ($\varphi_A, \varphi_B = 0$ oder 180°) 4 im Vorzeichen von φ_A, φ_B [$--$ (3), $++$, $-+$ (4), $+-$]⁷⁾ verschiedene Strukturtypen. Durch Drehen der Peptidringe um die N-C2_{Thr}-Bindungen (2)(NH-CH-Torsionswinkel $\varphi'_\alpha, \varphi'_\beta$ ⁸⁾) entstehen weitere Rotamere. Die exzenterartig wirkenden Drehachsen-Paare (3,4: $\odot \cdots \bullet$) ermöglichen dabei außerdem eine weitgehende, für die Bildung von Komplexen, Assoziaten und Einschlußverbindungen wichtige Änderung des gegenseitigen Peptidringabstandes d (4).

Molekülmodelle zeigen, daß ein freies Durchdrehen der Peptidlactone (1) sowie deren zur Chromophorebene planparallele (V, Abb.1) bzw. bei $\varphi_A, \varphi_B = 0$ oder 180° quasi-koplanare Einstellung unwahrscheinlich ist. Ein Actinomycinmolekül wie 1 (N-C2_{Thr}-Bindungen in der Peptidringebene⁶⁾) könnte dann - φ_A, φ_B -Änderungen vernachlässigt - in 4 rotationsisomeren Grundstrukturen (I - IV, Abb.1) vorliegen, die formal durch Verdrehen der α - bzw. β -Peptidebene um $\pm \varphi_\alpha$ und φ_β gegen die des Chromophors entstehen. Die Ringseiten und die Stellung der

Peptide zueinander sind durch f (face) und b (back) bezeichnet, die Rechteckmarkierungen deuten einen aus der Ebene ragenden Molekülteil (z.B. C3-C5_{Pro}⁶⁾) an. Bei $\Phi_\alpha, \Phi_\beta \neq 90^\circ$ geben I-IV im Prinzip wiederum je 4 Substrukturen (z.B. IIa-d), von denen die a- und b-Formen mit planparallelen Peptidringebenen sterisch begünstigt sind. Unter Berücksichtigung der Vorzeichen von φ_A, φ_B (vgl. oben) ergeben sich daraus weiter verfeinerte Unterstrukturen (z.B. 3,4).

Eine Peptidkonformation, bei der die N-C₂_{Thr}-Bindung fast senkrecht auf der Ringrückseite (b) steht⁶⁾, führt zu einer Actinomycinstruktur mit oberhalb des Chromophors liegend angeordneten Peptidringen (VI). Auch deren Rotationsisomere wie z.B. VIIa,b und VIIIa,b lassen sich durch formales Aufrichten der Peptidebenen um 90° (VI) in die fb-, ff-, bb- und bf-Strukturen I-IV(a-d) und de-

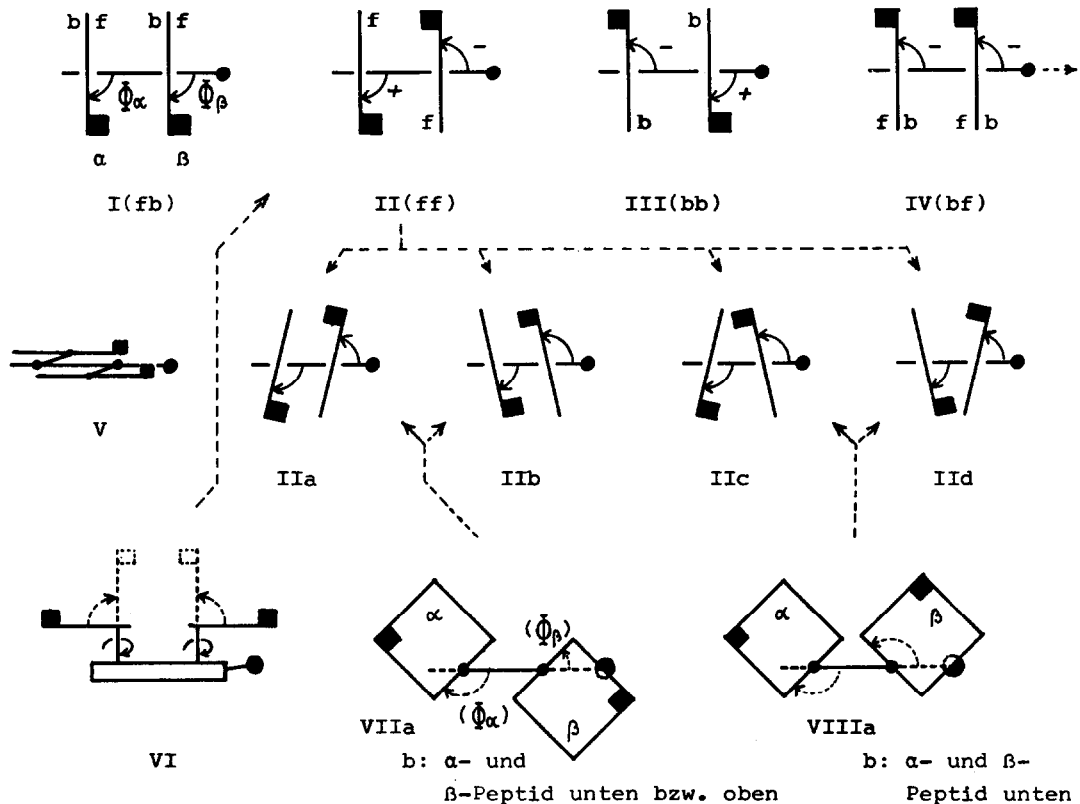


Abb.1. Rotationsisomere Actinomycine, schematisch (—■ Peptidringebenen, —● Chromophorebene im Schnitt; □● Chromophorebene).

ren 4 planparallele (V) bzw. quasi-koplanare Grenzformen überführen und so klassifizieren. Für Actinomycine mit anderer Sekundärstruktur gilt ähnliches.

Alle durch die Einstellung der Peptidlactonringe zueinander und in Bezug auf die Chromophorebene bestimmten Actinomycin-Strukturen - und so auch die der Assoziat- und Komplexe von Actinomycinen und monomeren Pentapeptidlactonen - bezeichnen wir als Tertiärstrukturen. Die Struktur nach 1 z.B. könnte man wie folgt zunehmend genau beschreiben: ff; a; φ_A, φ_B : - , -sc -sc , -60° -60° ; Φ_α, Φ_β : $+120^\circ -60^\circ$ (anstatt ff, a); $\varphi_\alpha, \varphi_\beta$: -ac -ac (anti-clinal) oder Winkelangabe. Genaue $\varphi_\alpha, \varphi_\beta$ -Werte ersetzen, wenn φ_A, φ_B und die Sekundärstruktur bekannt sind, Φ_α bzw. Φ_β ; damit liegt die Tertiärstruktur dann fest. Für viele Untersuchungen reicht aber bereits deren ungefähre Kenntnis aus.

Bei der Assoziat- und Komplexbildung der freien Pentapeptidlactone ergeben sich 3 Tertiärstruktur-Typen: ff, bb und bf = fb. Durch hier mögliches Drehen eines Partners um eine senkrecht durch die Ringebenen gelegte Achse entstehen daraus weitere, jeweils "rotationsisomere" Substrukturen.

Als einseitig fixierte Cyclopeptid-Dimere mit vierfacher behinderter Rotationsmöglichkeit und veränderlichem Peptidabstand sind die Actinomycine einzigartige Studienobjekte zur Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen ringförmigen Peptiden, insbesondere, da sie synthetisch noch zweckentsprechend variiert werden können.

Herrn Prof. Dr. Dr.e.h. H. Brockmann danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit.

REFERENCES

- 1) H. Brockmann, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe [Wien] 18, 1 (1960).
- 2) H. Brockmann und H. Lackner, Chem. Ber. 101, 1312 (1968).
- 3) H. Brockmann und J.H. Manegold, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 343, 86 (1965).
- 4) Bisher wurden 23 Actinomycine kristallisiert isoliert.
- 5) W. Müller und D.M. Crothers, J. Mol. Biol. 35, 251 (1968).
- 6) Vgl. eine folg. Mittel.: H. Lackner: Zur Sekundär- und Tertiärstruktur von Actinomycinen, II - Konformation und NMR-Spektren der Pentapeptid-Lactone.
- 7) Die Vorzeichenbestimmung basiert auf den Sequenzregeln von R.S. Cahn, C.K. Ingold und V. Prelog, Angew. Chem. 78, 413 (1966).
- 8) In 2 sind die NH-CH-Torsionswinkel bezeichnet, da sie später ⁶⁾ anhand von NMR-Spektren diskutiert werden. Nach den Sequenzregeln ⁷⁾ wird die Partialkonformation der N-C2(Thr)-Bindungen von φ_α und φ_β bestimmt.