



Doctoral Thesis

Konformationsstudien an kleinen Modellpeptiden und am menschlichen Parathyroidhormon-Fragment 1-34 mittels hochauflösender Kernresonanz

Author(s):

Bundi, Arno

Publication Date:

1977

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000113864> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH 6036

KONFORMATIONSTUDIEN AN KLEINEN MODELLPEPTIDEN UND AM
MENSCHLICHEN PARATHYROIDHORMON-FRAGMENT 1-34 MITTELS
HOCHAUFLOESENDER KERNRESONANZ

ABHANDLUNG

zur Erlangung des
Titels eines Doktors der Naturwissenschaften der
EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZUERICH

vorgelegt von

ARNO BUNDI

Dipl.Phys. ETH, Zürich
geboren am 28. Juli 1947
von Siat/GR

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. K. Wüthrich, Referent
Prof. Dr. R. Schwyzer, Korreferent

1977

ZUSAMMENFASSUNG

Als Hilfsmittel zur Interpretation komplizierterter $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Peptiden und Proteinen wurden, anhand der systematischen Reihe von Tetrapeptiden $\text{H-Gly-Gly-X-Ala-OH}$ die "Random Coil"-Daten der 20 gewöhnlichen Aminosäureresten in D_2O und H_2O bestimmt.

Einerseits zeigten die NMR-Parameter, dass diese Modellpeptide bevorzugt in einer gestreckten flexiblen Form vorliegen, und damit prinzipiell für die Messung von "Random Coil"-Daten geeignet sind. Jedoch zeigten längere Seitenketten die Tendenz, sich in Richtung zum Aminoende zu orientieren. Die damit verbundenen Einflüsse auf die NMR-Parameter wurden bestimmt, und bei der Anwendung der "Random Coil"-Daten berücksichtigt.

Die Untersuchung der labilen NH-Protonen in H_2O führte zu einer neuen empfindlichen Methode zum Erkennen von Wasserstoffbrücken. Eine entscheidende Rolle spielt dabei die ungewöhnliche Verschiebung der NH-Resonanzen zu tiefem Feld mit zunehmendem pH, falls das betreffende NH-Proton an einer Wasserstoffbrücke beteiligt ist. Entdeckt und eingehend untersucht wurde dieser Effekt am Tetrapeptid $\text{H-Gly-Gly-Glu-Ala-OH}$. Es zeigte sich dabei, dass die γ -Carboxylgruppe der Glu-Seitenkette die Tendenz hat mit dem Glu- αNH eine Wasserstoffbrücke auszubilden. Diese Eigenschaft kann bei NMR-Untersuchungen mit Glutaminsäure haltigen Peptiden und Proteinen ausgenutzt werden.

Die eben erwähnten Erkenntnisse wurden zu Konformationsstudien an zwei Polypeptidhormonen angewandt. Bei den untersuchten Hormonen handelt es sich um das menschliche Parathyroidhormon und das bovine Glucagon. Es konnte gezeigt werden, dass beide Hormone in wässriger Lösung im wesentlichen in einer "Random Coil"-Form vorliegen. Die bezüglich ihrer biologischen Funktion sehr verschiedenen Hormone besitzen in ihrer Sequenz ein identisches Fragment von vier Aminosäureresten. Mit Hilfe von ausgewählten synthetischen Fragmenten dieser Polypeptidhormone war es möglich zu zeigen, dass dieses gemeinsame Fragment in den zwei Hormonen

in wässriger Lösung eine ähnliche Konformation annimmt. Dabei handelt es sich um keine der bekannten regelmässigen Sekundärstrukturen, sondern um eine durch ausschliesslich hydrophobe Wechselwirkungen stabilisierte Konformation. Es gelang, diese lokale Struktur weitgehend zu charakterisieren.