

Diss. ETH ex. B

Diss. ETH No. 12752

ASPECTS AND PROSPECTS  
OF  
HIGH-RESOLUTION  
NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE

DISSERTATION

for the degree of

DOCTOR OF NATURAL SCIENCES

submitted to the

EIDGENÖSSISCHE TECHNISCHE HOCHSCHULE  
ZÜRICH

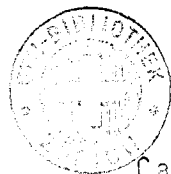
presented by

THOMAS SCHULTE-HERBRÜGGEN

Dr med.

born December 14, 1960

citizen of Germany



Cat E

accepted on the recommendation of  
Prof. Dr. Richard R. ERNST, examiner  
Prof. Dr. Christian GRIESINGER, co-examiner

Zürich, 1998

## Abstract

The present study contributes aspects and prospects of high-resolution NMR in three loosely connected parts:

*Gramicidin-A*, a linear pentadecapeptide forming simplest ion channels in lipids, is studied in two different environments: As a cesium-complex in organic solvents it is confirmed to form a double-stranded dimer of two intertwined right-handed antiparallel helices. In the SDS-micellar complex mimicking a membrane yet allowing for high-resolution spectra to be recorded, gramicidin assumes the conformation of a head-to-head dimer of two single-stranded, right-handed helices in agreement with ARSENEV. The four tryptophans (Trp) of gramicidin-A are known to play a role in its ion conductance as well as in anchoring the channel in the membrane. Standard NMR relaxation parameters recorded at  $^{13}\text{C}$  natural abundance give similar order parameters for the Trp internal motion ( $\chi_1$ - $\chi_2$ ) in both types of structures. On the NMR timescale Trp-motility thus looks similar at the interface to SDS-micelles and to organic solvents (given the errors by natural abundance data). Explorative MD simulation (CHARMM-22) on the SDS-complexed form *in vacuo* is consistent with GAUSSIAN  $\chi_1$ - $\chi_2$ -axial fluctuations on the subnanosecond timescale. Potential energy maps by the CHARMM-22 forcefield roughly sketch favourable Trp-sidechain conformations.

*Planar mixing*, a new kind of pulse sequence derived by symmetry-induced coherence transfer selection rules, is designed to give utmost cross-peak-multiplet simplicity in correlation spectra of weakly coupled spin systems. Avoiding overlap of multiplet components makes structurally valuable  $J$  coupling constants extractable with particular ease. There are two variants of planar mixing: By preserving coherence order

zero-quantum planar mixing selects the antiecho part of the spectrum, while the two-quantum variant retains the echo part. In general, this selection entails sacrificing pure phases. As later shown by others, planar mixing may enhance sensitivity in the heteronuclear case, where it has proven a useful building block. In contrast to isotropic mixing, to which it relates, planar mixing also allows for monitoring spin waves through a chain of linearly coupled spins.

*Novel concepts of optimisation* have been introduced in a collaborative approach to get utmost sensitivity in coherent ensemble spectroscopy. The general question how to maximise transfer from coherent signals observed in one dimension to those detected in another one (by spin Hamiltonian-generated unitary transformation) relates to many other fields. In mathematics the utmost transfer amplitude is termed  $C$ -numerical radius, and it has been an open problem how to determine its value in the general case. Our operator-gradient-based computer algorithm is the first one to find the maximum transfer amplitudes and their propagators. The theoretical framework is so general that it invites further impact of optimal control techniques to optimisation problems in coherent ensemble spectroscopy.

## Zusammenfassung

Vorliegende Arbeit gibt Einblicke und Perspektiven der hochaufgelösten Kernresonanz anhand dreier, lose zusammenhängender Teile:

*Gramicidin-A*, ein lineares Pentadekapeptid, bildet einfachste Ionenkanäle in Lipiden. Hier werden zwei Konformationstypen untersucht: Als Cäsium-Komplex in organischen Lösungsmitteln bestätigt sich die Dimerstruktur einer rechtsgängigen, antiparallelen Doppelhelix. In SDS-Mizellen hingegen bildet Gramicidin ein Dimer aus zwei einzelsträngigen Helizes Kopf an Kopf – in Übereinstimmung mit ARSENIJEV. Die vier Tryptophane (Trp) des Gramicidin-A spielen bekanntlich eine Rolle sowohl für die Ionenleitfähigkeit als auch für die Verankerung des Kanals in der Membran. Standard  $^{13}\text{C}$  NMR-Relaxationsdaten bei natürlicher Häufigkeit ergeben für beide Strukturtypen ähnliche Ordnungsparameter der internen Seitenkettenbewegung in  $\chi_1$ - $\chi_2$ . Auf der NMR-Zeitskala sieht diese Trp-Beweglichkeit an der Kontaktfläche zu SDS-Mizellen ähnlich aus wie zum Lösungsmittel des Cäsium-Komplexes (Methanol/Chloroform), soweit sich das mit den Fehlermargen aufgrund natürlicher Häufigkeit sagen lässt. MD Probesimulationen (CHAMM-22) mit der SDS-Form im Vakuum sind verträglich mit der Annahme GAUSS' scher Fluktuationen um die beiden Achsen  $\chi_1$ - $\chi_2$  im Subnanosekunden-Zeitbereich.  $\chi_1$ - $\chi_2$  Energiepotentiale (mithilfe des CHARMm-22 Kraftfeldes) erlauben einen groben Überblick über energetisch günstige Trp-Seitenkettenkonformationen.

*Planares Mischen* ist eine neue Methode, die – ausgehend von Symmetrie-Auswahlregeln – den Kohärenz-Transfer so einschränkt, daß einfachste Multipllett-Strukturen in den Kreuzsignalen von Korrelationspektren schwach gekoppelter Spin-Systeme entstehen. Vermeidet man

auf diese Weise Multiplett-Überlappungen, so lassen sich strukturell wertvolle  $J$  Kopplungskonstanten besonders einfach ablesen. Beim Planaren Mischen gibt es zwei unterschiedliche Formen: 0-Quanten-Planares Mischen erhält die Kohärenzordnung und wählt mithin den Antiechoanteil eines Korrelationsspektrums aus, während 2-Quanten-Planares Mischen das Echo ergibt. Mit dieser Selektion muss man im allgemeinen allerdings auf reine Phasen verzichten. Wie von anderen Gruppen gezeigt, lässt sich Planares Mischen zur Empfindlichkeitssteigerung im heteronuklearen Kohärenztransfer einsetzen, wo es sich inzwischen als nützlicher Baustein etabliert hat. Planares Mischen erlaubt im Gegensatz zum verwandten Isotropen Mischen, Spinwellen durch lineare Spinketten zu verfolgen.

*Neuartige Optimierungskonzepte*, in einer Zusammenarbeit entwickelt, zielen auf größtmögliche Empfindlichkeit kohärenter Ensemble-Spektroskopie. Die allgemeine Frage, wie man kohärente Signale von einer Beobachtungsdimension (unitär durch geeignete Spin-Hamilton-Operatoren) in die nächste überträgt, ist zu Problemen in vielen anderen Gebieten verwandt. In der Mathematik entspricht der ‘ $C$ -numerical range’ genau der maximalen Transferamplitude, und es war bislang ein offenes Problem, diesen Wert im allgemeinen Falle zu bestimmen. Mit unserem Operator-Gradienten-Algorithmus findet man erstmals die maximalen Transferamplituden und die dazugehörigen Propagatoren. Die theoretische Einbettung ist so allgemein, daß künftig weitere kontrolltheoretische Lösungsansätze für Optimierungsprobleme in der kohärenten Ensemblespektroskopie zu erwarten sind.