

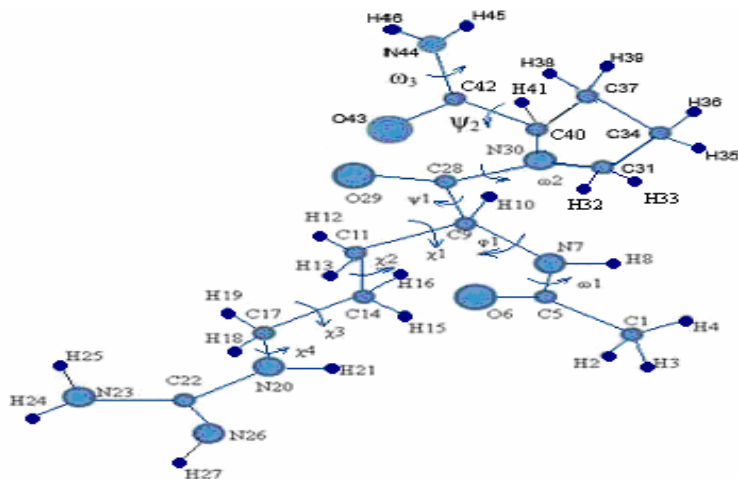
ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОНФОРМАЦИОННЫХ СОСТОЯНИЙ ДИПЕПТИДОВ С L- И D-СТЕРЕОИЗОМЕРАМИ АМИНОКИСЛОТ НА ИХ ЭЛЕКТРОННУЮ СТРУКТУРУ

С. Д. Демухамедова, И. Н. Алиева, Н. М. Годжаев*
Бакинский Государственный Университет, *Университет Гавказ

В последние годы большое внимание уделяется синтезу аналогов природных пептидов, в которых L-аминокислотные остатки в различных положениях пептидной цепи заменяются на их D-стереоизомеры. Однако в литературе, в основном, проводятся работы, посвященные исследованиям конформационной подвижности молекул на примере модифицированных дипептидов для L-аминокислот.

В данной работе приведены результаты квантово-химических расчетов для дипептидов с L- и D- стереоизомерами аргинина и пролина в различных конформационных состояниях, рассчитанных методом теоретического конформационного анализа. Известно, что именно электронное строение аминокислотных остатков оказывает существенное влияние на характер взаимодействий, а следовательно и на функциональные свойства биологически активных пептидных молекул. В работе были изучены электронно-конформационные состояния дипептидов L-Arg-L-Pro и D-Arg-L-Pro, характеризующихся различной устойчивостью к действию аминопептидаз в составе нейропептидов семейства галатостатинов. После предварительно проведенного теоретического конформационного анализа для расчетов электронной структуры были выбраны шесть низкоэнергетических состояний для дипептида L-аргинин-Lпролин и три низкоэнергетических конформации для дипептида D-аргинин-L-пролин. С целью уменьшения влияния краевых эффектов от сильно полярных концевых групп N-конец дипептидов модифицировался ацетилом (ACE), а C-конец N-метиламином (NME) с образованием двух дополнительных пептидных связей. Эффекты влияния этих замен на эффективные атомные заряды были ранее подробно исследованы в [1].

Расчеты электронной структуры проводились полуэмпирическими методами квантовой химии CNDO/2, CNDO/M и MINDO/3 с помощью комплекса сервисных программ LEV [2,3]. Расчетные модели собирались по координатам атомов аминокислотных остатков в дипептидах в соответствии с результатами теоретического конформационного анализа.



Были рассчитаны величины парциальных зарядов на атомах, дипольные моменты отдельных связей и полные дипольные моменты молекул, электронные, ядерные и полные энергии для всех исследованных конформаций дипептидов.

Согласно результатам расчетов, распределение зарядов на атомах дипептидов в зависимости от конформа-

ционных перестроек мало изменяются. Существенные различия касаются, в основном, зарядов на атомах пептидных групп, причем разброс их значений по абсолютной величине на атомах пептидной группы, соединяющей остатки аргинина и пролина в дипептиде L-Arg-L-Pro больше, чем в D-Arg-L-Pro. Максимальное перераспределение зарядов, наблюдаемое на атомах пептидной группы составляет 0.03–0.02 ед.электронного заряда. В таблице 1 приведены величины парциальных зарядов и пределы их изменения (в единицах заряда электрона) на некоторых атомах дипептидов L-Arg-L-Pro и D-Arg-L-Pro. Серым цветом выделены атомы пептидной связи, соединяющей остатки аргинина и пролина.

Таблица 1.

Атом	CNDO/2	CNDO/m	MINDO/3
------	--------	--------	---------

	L-Arg-L-Pro	D-Arg-L-Pro	L-Arg-L-Pro	D-Arg-L-Pro	L-Arg-L-Pro	D-Arg-L-Pro
O₆	-0.360÷ -0.374	0.365 ÷ -0.374	-0.610÷ -0.647	-0.621÷ -0.649	-0.573÷ -0.597	-0.587÷ -0.593
N₇	-0.198÷ -0.207	-0.207 ÷ -0.219	-0.605÷ -0.632	-0.634÷ -0.685	-0.178÷ -0.212	-0.192÷ -0.233
O₂₉	-0.304÷ -0.338	-0.315 ÷ -0.328	-0.567÷ -0.612	-0.586÷ -0.615	-0.531÷ -0.584	-0.553÷ -0.581
N₃₀	-0.165÷ -0.184	-0.166÷ -0.174	-0.519÷ -0.549	-0.515÷ -0.531	-0.185÷ -0.226	-0.196÷ -0.217
O₄₃	-0.346÷ -0.367	-0.347 ÷ -0.372	-0.574÷ -0.623	-0.579÷ -0.635	-0.547÷ -0.592	-0.546÷ -0.600
N₄₄	-0.241÷ -0.246	-0.239÷ -0.248	-0.701÷ -0.721	-0.694÷ -0.724	-0.204÷ -0.218	-0.194÷ -0.222

Дипольный момент сильно влияет на электрические и оптические свойства молекул. Благодаря свойству аддитивности, дипольный момент молекулы можно представить как сумму дипольных моментов отдельных валентных связей. Согласно результатам нашего расчета выявлена наибольшая чувствительность дипольных моментов связей и особенно пептидных групп (в пределах порядка 0.2D) к изменению пространственной конфигурации соответствующего дипептида. В таблице 2 приведены дипольные моменты связей (в дебаях) и пределы их изменения для некоторых связей 4-ой конформации L-Arg-L-Pro и 3-ей конформации D-Arg-L-Pro, имеющих схожее строение основной цепи.

Таблица 2.

Связь	CNDO/2			CNDO/m			MINDO/3		
	L-Arg-L-Pro	D-Arg-L-Pro	Δ	L-Arg-L-Pro	D-Arg-L-Pro	Δ	L-Arg-L-Pro	D-Arg-L-Pro	Δ
C5O6	-2.128	-2.180	0.052	-3.602	-3.712	0.109	-3.383	-3.506	0.123
C5N7	+0.076	+0.130	0.054	-0.729	-0.635	0.094	+0.009	+0.107	0.098
N7C9	+0.780	+0.925	0.145	+2.016	+2.217	0.201	+0.976	+1.154	0.178
C9C11	+0.130	+0.242	0.112	+0.539	+0.512	0.027	+0.407	+0.349	0.058
C11C14	-0.160	-0.044	0.116	-0.324	-0.138	0.186	-0.213	-0.072	0.041
C14C17	-0.112	-0.083	0.029	-0.310	-0.207	0.103	-0.031	+0.008	0.039
C9C28	+0.067	-0.037	0.030	-0.203	-0.283	0.080	+0.030	-0.027	0.003
C28O29	-1.799	-1.936	0.137	-3.352	-3.632	0.280	-3.137	-3.430	0.293
C28N30	-0.042	+0.116	0.074	-0.836	-0.518	0.318	-0.359	-0.012	0.347
C42O43	-2.165	-2.196	0.031	-3.678	-3.754	0.386	-3.498	-3.542	0.044
C42N44	+0.091	+0.137	0.046	-0.858	-0.746	0.112	+0.038	+0.153	0.115

Видно, что для всех пептидных групп в дипептиде D-Arg-L-Pro дипольные моменты для связей CO имеют сравнительно большую по абсолютному значению величину, а для связей CN - менее отрицательное значение. Методы CNDO/m и MINDO/3 оказались значительно более чувствительны к изменениям зарядового распределения на атомах и изменениям дипольных моментов связей в зависимости от конформационных перестроек цепей дипептидов.

Нами также было проведено сканирование вдоль пептидной связи C-N, соединяющей L-пролин с соответствующим L- или D-аргинином. Получены значения энергии связи, соответствующие каждому шагу итерации. Был сделан вывод, что дипептид D-Arg-L-Pro менее устойчив, быстрее распадается на отдельные фрагменты и на разрыв связи C₂₈N₃₀ требуется энергии меньше, чем для разрыва ее в дипептиде L-Arg-L-Pro.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] К.В. Шайтан, А.Б. Рубин, Молекуляр. биология **14**, 1323 (1980); **16**, 1004 (1982).
- [2] Л.А. Грибов, С.П. Муштакова, Квантовая химия, М.: Гардарики, 390 с, 1999.
- [3] L.A. Gribov, Light elucidation of vibrations, The description of the program and instruction to the user, ООО «INLAN», 1995.