مجله شیمی کوانتومی و اسپکتروسکوپی
۹:۳۱ (۱۳۹۸) ۱۷-۲۹
Journal of Quantum Chemistry and Spectroscopy (JQCS)

تحلیل و بررسی کنفورماسیونی دی‌پپتید محافظت شده For-L-Ser-L-Ala-NH_2 با استفاده از محاسبات کوانتومی: مطالعه‌ای به روش DFT

بهزاد چهکندی*، رضوان محمدآبادی، مهدی نکوئی

دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود، دانشکده علوم پایه، گروه شیمی، شاهرود، ایران

تاریخ ثبت اولیه:۱۳۹۸/۰۴/۱۵، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده:۱۳۹۸/۰۵/۲۵ ، تاریخ پذیرش قطعی:۱۳۹۸/۰۷/۱۲

چکیده

در این مطالعه کنفورماسیون‌های مختلف دی‌پپتید For-Ser-Ala-NH_2 با استفاده از روش DFT درسطح محاسباتی B3LYP/6-31G(d) مورد بررسی و تحلیل قرار گرفته است. بدین منظور ۵۴ کنفورماسیون حاصل از تغییر زوایای دووجهی زنجیر جانبی سرین و زنجیر اصلی دی‌پپتید Ser-Ala ($\psi_2,\phi_2,\psi_1,\phi_1$ و χ) را بهینه نموده و با استفاده از محاسبات فرکانس در سطح مشابه ساختارهای پایدار و مقادیر ترمودینامیکی مربوطه بدست آمده‌اند. از بین ۵۴ کنفورماسیون‌های مورد بررسی در این پژوهش، ۳۵ کنفورماسیون یافت شدند و ۱۹ کنفورماسیون یافت نشدند. کنفورمرهایی که یافت نشدند به ساختار هندسی دیگری با سطح انرژی پایین‌تر و پایدارتر مهاجرت نموده‌اند. از بین ۳۵ کنفورماسیون یافت شده $\gamma_L^+\beta_L$ پایدارترین و $\gamma_D^+\beta_L$ ناپایدارترین کنفورماسیون بوده که اختلاف انرژی نسبی بین این دو ۱۴/۶۴ کیلوکالری بر مول است. همچنین از میان ۱۹کنفورماسیون یافت نشده با ساختارهای کلی $\beta_L^i - x$ و $x^i - \beta_L$، مهاجرت به کنفورمر γ_D برای باقیمانده‌های سرین و آلانین، بیشترین مهاجرت بوده است، به عبارتی کنفورمر γ_D باعث پایداری بیشتر ساختار دی‌پپتید می‌شود.

واژه های کلیدی : دی‌پپتید، For-Ser-Ala-NH_2 ، نقشه راماچاندران، زنجیر جانبی، DFT

۱. مقدمه

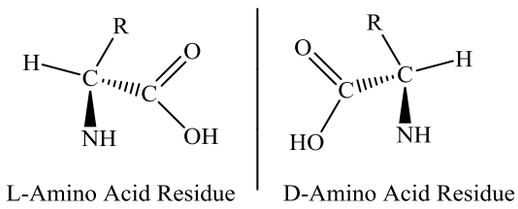
اسیدهای آمینه به هر دو فرم کنفورماسیونی L و D یافت می‌شوند. در شکل ۱ تصویر آینه‌ای انانتیومرهای L و D نمایش داده شده‌اند. این دو مولکول یکسان نیستند و بر هم منطبق نمی‌شوند. اگرچه موجودات زنده از اسیدهای آمینه L برای سنتز پروتئین ها

***عهده دار مکاتبات:** بهزاد چهکندی

نشانی: گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، شاهرود، ایران

تلفن:۰۲۳۳۲۳۹۴۲۸۹ **پست الکترونیک:** E-mail: b.chahkandi@gmail.com

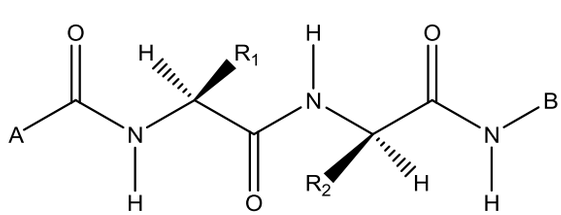
استفاده می‌کنند ولی با ظهور داروهای شامل ایزومرهای D، ازجمله داروی ضد سرطان لوپرولئید استات[1] انانتیومرهای D منافع زیادی برای صنایع دارویی ایجاد کردند. لوپرولئید استات دارویی برای درمان سرطان تخمدان و آندومتریوز[2] است که شامل نوناپپتیدی است که در ساختارش دی‌پپتید D-لوسین-L-لوسین استفاده شده است [۱]. نمونه‌ای دیگر در این زمینه پنی‌سیلین است که به طور گسترده‌ای به عنوان آنتی‌بیوتیک مورد استفاده قرار می‌گیرد و در ساختارش دی‌پپتید D-آلانین-D -آلانین تکرار شده است[۲]. مدل‌های دی‌پپتیدی به طور فزاینده‌ای در مطالعات چین خوردگی پروتئین‌ها[3] مورد استفاده قرار می‌گیرند زیرا آنها کوچک‌ترین واحد ساختمانی ممکن را برای مطالعه کنفورماسیون‌های تری‌آمیدی به نمایش می‌گذارند[۳]. به دلیل اهمیت اساسی چین خوردگی پروتئین در ساختمان ارگانیسم‌های زنده، کمک به درک توالی پروتئین ها، و همچنین تاثیر بسزایی که در شناسایی بیماری‌های ناشی از چین خوردگی نادرست پروتئین‌ها[4] دارد، مطالعات زیادی بر روی آن صورت گرفته است[۴،۵].



شکل ۱. تصویر آینه ای انانتیومرهای L و D اسیدهای آمینه

حجم زیاد کارهایی که بر روی مدل‌های دی‌پپتیدی انجام شده است ارتباط آنها را در روشن نمودن مکانیسم چین خوردگی پروتئین نشان می‌دهد. دی‌پپتید سرین-آلانین (Ser-Ala) ازتشکیل یک پیوند آمیدی بین دو اسیدآمینه سرین و آلانین ایجاد می‌شود. هر دو این اسیدهای آمینه آلیفاتیک بوده، سرین با زنجیر جانبی[5] هیدروکسی متیل (CH_2OH)، یک اسیدآمینه کایرال هیدروفیل و قطبی است در حالی‌که آلانین با زنجیر جانبی متیل (-CH3)، هیدروفوب و غیرقطبی است.

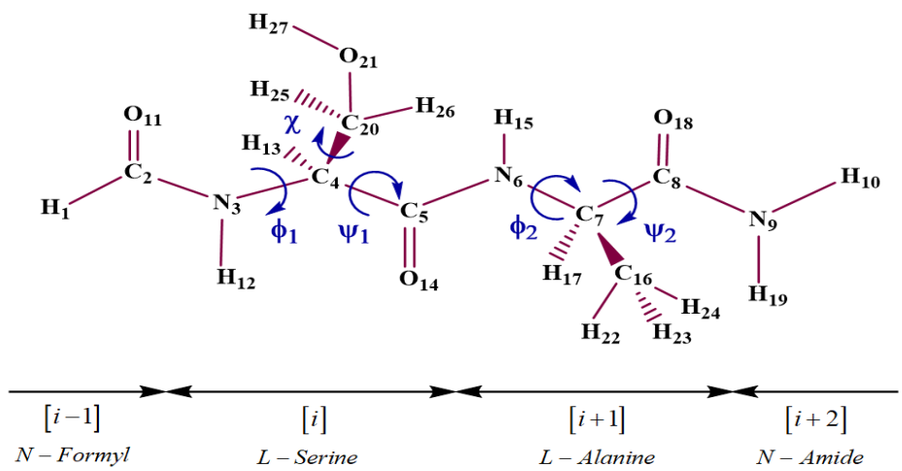
در این بررسی کنفورماسیون‌های مختلف دی‌پپتید HCO–L-Ser –L-Ala-NH_2 مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. ساختار کلی دی پپتید مورد مطالعه در شکل ۲ نشان داده شده است. A و B می‌توانند CH_3 یا H در نظر گرفته شوند که در این تحقیق A و B به صورت H در نظر گرفته شد. گروه های HCO و NH_2 به دو انتهای دی‌پپتید اضافه شده‌اند تا پارامترهای ویژه درونی ساختار اصلی دی پپتید در طول زنجیر اصلی از تغییر حفظ شوند.



شکل ۲. ساختار دی پپتید HCO–L-Ser–L-Ala-NH2

1. Leuprolide acetate
2. Endometriosis
3. Protein folding
4. Misfolded proteins
5. Side chain

در این پژوهش با استفاده از محاسبات آغازین[1] کنفورماسیون‌های مختلف For-Ser-Ala-NH_2 بهینه شده‌اند. در مدل دی‌پپتید مورد مطالعه در همه پیوندهای پپتیدی گروه CO و NH نسبت به هم در موقعیت ترانس قرار دارند. همچنین هر دو کربن آلفا کایرال انانتیومر L هستند که با فرم‌های فیزیولوژی و غالب، هماهنگی دارند (شکل ۳).



شکل ۳. ساختار دی پپتید N-For-Ser-Ala-NH2 باچهار بخش: گروه محافظ پایانه–N، باقیمانده سرین، باقیمانده آلانین و گروه محافظ پایانه–C، که هر کدام به طور مجزا طبق سیستم شماره گذاری استاندارد شماره گذاری شده اند.

در تحلیل و بررسی کنفورماسیونی انجام شده، سعی بر آن بوده که محیط دی‌پپتید در پروتئین تقلید شود. در این مدل با معرفی گروه‌های محافظت کننده فرمیل و NH_2 به ترتیب در انتهای N و C و تشکیل پیوندهای آمیدی، برهمکنش‌های القایی و فضایی بین باقیمانده‌های اسیدهای آمینه مجاور شبیه‌سازی می‌شود.

دی‌پپتید For-Ser-Ala-NH_2 به عنوان یک سیستم دواسیدآمینه‌ای و تری‌آمیدی ممکن است کنفورماسیون‌های خاصی از بتاترن ها[2] ،که یک ساختارمتداول از واحدهای ساختمانی نوع دوم در پروتئین‌های کروی است، را انتخاب کند[۶،۷].

در این پژوهش با استفاده از روش‌های محاسباتی ۵۴ کنفورمر محتمل دی‌پپتید For-Ser-Ala-NH_2 حاصل از چرخش حول زوایای دووجهی زنجیر اصلی[3] دی‌پپتید و زنجیر جانبی باقیمانده سرین، مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین مهاجرت به ساختارهای پایدارتر برای کنفورمرهایی که موجود نیستند، شناسایی شده است تا پایداری و ناپایداری کنفورمرهای مختلف نمایش داده شود.

۲. روش کار

۲-۱. تحلیل و بررسی کنفورماسیونی

گروه‌های N–فرمیل و N–آمید به عنوان محافظت‌کننده به دو انتهای دی‌پپتید Ser-Ala افزوده شده‌اند تا در زنجیره‌های پپتیدی بلندتر رفتار کربن α را تقلید کنند. ساختار For-L-Ser-L-Ala-NH_2 بر اساس سیستم شماره‌گذاری استاندارد، شماره‌گذاری شده

[1]. Ab initio calculations
[2]. β-Turns
[3]. Backbone

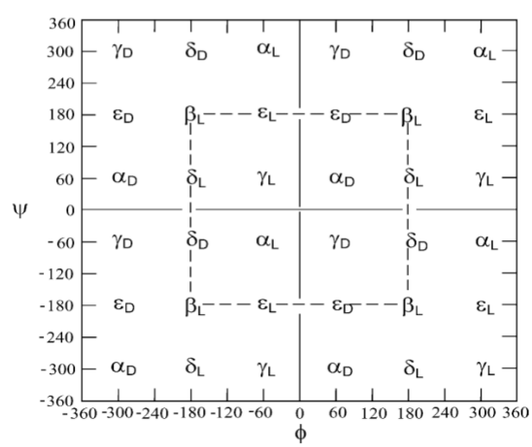
است. دی‌پپتید مورد مطالعه به چهار بخش تقسیم شده است: گروه محافظ پایانه N، باقیمانده سرین، باقیمانده آلانین و گروه محافظ پایانه C که هرکدام جداگانه شماره‌گذاری شده‌اند[۸،۹]. در باقیمانده پپتیدی دو زاویه دووجهی ϕ و ψ در زنجیر اصلی وجود دارند که به ترتیب مربوط به چرخش حول پیوندهای $N-C\alpha$ و $C\alpha-CO$ هستند و زاویه دووجهی مربوط به چرخش حول زنجیر جانبی سرین، با χ نامگذاری شده است. در دی‌پپتید For-L-Ser-L-Ala-NH_2 ارتباط پایداری انرژیتیکی و شکل آن با ۵ زاویه دووجهی شامل $\phi_1,\psi_1,\phi_2,\psi_2$ و χ [۸]،که در شکل ۳ نشان داده شده‌اند، مورد بررسی قرار گرفته است. چرخش حول هر یک از زوایای دووجهی، ساختارهای گوچ منفی (g^-)، گوچ مثبت (g^+) و آنتی(a) را می‌توانند ایجاد کنند. بنابراین $3\times(3^2)=54$ کنفورمر مختلف حاصل از چرخش حول زوایای دو وجهی مورد بررسی قرار خواهد گرفت. بر اساس قواعد IUPAC-IUB [۱۰][1] زوایای چرخشی زنجیر اصلی (ϕ و ψ) و زنجیر جانبی (χ)، بین مقادیر ۱۸۰- و ۱۸۰+ قرار می‌گیرند [۱۱].

$$-180 \le \Phi \le +180 \qquad (۱)$$

$$-180 \le \Psi \le +180 \qquad (۲)$$

$$-180 \le \chi \le +180 \qquad (۳)$$

روی نقشه راماچاندران[2] نیز ϕ و ψ بین ۱۸۰- و ۱۸۰+ قرار می‌گیرند که به صورت مربع خط‌چین در شکل ۴ نشان داده شده است. اما برای نمایش گرافیکی کنفورماسیون‌های حاصل از چرخش حول زنجیر جانبی، مقادیر χ، همانطور که قبلاً توسط راماچاندران پیشنهاد شده است [۱۲]، بین ۰ تا ۳۶۰+ قرار می‌گیرد ($0 \le \chi \le +360$).



شکل ٤. نمایش توپولوژیکی نقشه راماچاندران برای آمینواسید محافظت شده P-CO-NH-CHR-CO-NHQ (P و Q می‌توانند H یا CH_3 باشند) که دو سیکل کامل از تغییرات زوایا بین ۳٦۰- تا ۳٦۰+ را نشان می‌دهد. قسمت مرکزی که با خط‌چین مشخص شده است مربوط به قاعده IUPAC است و چهار بخش دیگر که با خطوط پر نمایش داده شده است مربوط به روش متداول تعیین محدوده زوایا هستند. اکثر باقیمانده‌های پپتیدی ۹ کنفورماسیون منحصر به فرد α_D، ε_D، γ_D، δ_L، β_L، δ_D، γ_L، ε_L و α_L را اختیار می‌کنند.

[1]. International Union of Pure and Applied Chemistry -International Union of Biochemistry
[2]. Ramachandran

۲-۲. محاسبات مولکولی

همه ساختارها با استفاده از محاسبات کوانتومی به روش DFT در سطح محاسباتی B3LYP [۱۳]، و با استفاده از سری پایه 6-31G(d) بهینه شده و با استفاده از محاسبات فرکانس در سطح محاسباتی مشابه ضمن بدست آوردن مقادیر ترمودینامیکی، پایدار بودن ساختارهای بررسی شده، مورد تأیید قرار گرفته‌اند. انرژی‌های کل بر حسب هارتری بدست آمده‌اند لذا انرژی‌های نسبی بر حسب کیلوکالری‌برمول ($kCalmol^{-1}$) محاسبه شده‌اند که برای این منظور مقادیر بدست آمده برحسب هارتری در ضریب ۶۲۷/۵۰۹۵ ضرب شده‌اند. همه محاسبات در دمای ۲۹۸/۱۵K و فشار ۱atm و با استفاده از نرم‌افزار گوسین۰۳(G03w) انجام شده است[۱۴].

۳. بررسی نتایج

۳-۱. بررسی کنفورماسیونی زنجیر جانبی

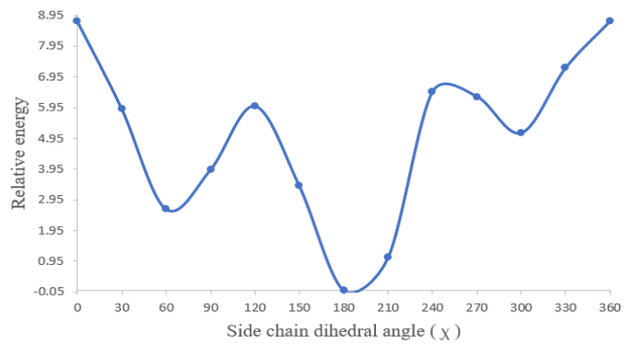
ابتدا زاویه دووجهی زنجیر جانبی (χ) مربوط به باقیمانده سرین را در فواصل ۳۰ درجه از ۰ تا ۳۶۰ درجه تغییر داده و ساختارهای حاصل را با استفاده از روش B3LYP/6-31G(d) بهینه نموده که نتایج آن در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. مقادیر انرژی(E) و انرژی نسبی (ΔE_{rel}) کنفورمرهای مختلف For-L-Ser-L-Ala-NH₂ حاصل از چرخش حول زاویه دووجهی زنجیر جانبی(χ)

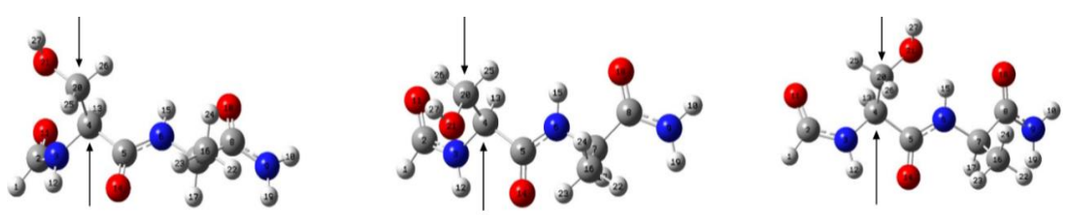
χ	$Energy(Hartree)$	ΔE_{rel} $(kCalmol^{-1})$
0	-739.7392112	8.75
30	-739.7437431	5.91
60	**-739.7489438**	**2.64**
90	-739.7469095	3.92
120	-739.7436117	5.99
150	-739.7477400	3.40
180	**-739.7531551**	**0.00**
210	-739.7514540	1.07
240	-739.7428582	6.46
270	-739.7431223	6.30
300	**-739.7449936**	**5.12**
330	-739.7416234	7.24
360	-739.7392112	8.75

همانطور که نتایج جدول ۱ نشان می‌دهد در بین ساختارهای حاصل از چرخش حول پیوند C-C زنجیر جانبی، کنفورمر آنتی پایدارترین ساختار است. انرژی نسبی سه کنفورمر آنتی $(a\ ,\chi=180°)$، گوچ مثبت $(g^{+},\chi=+60°)$ و گوچ منفی

$\left(g^{-}, \chi = -60°\right)$ به ترتیب ۰، ۲/۶۴ و ۵/۱۲ کیلوکالری برمول هستند. ترتیب پایداری این سه کنفورمر به صورت $a\rangle g^{+}\rangle g^{-}$ است. نمودار تغییرات انرژی نسبی کنفورمرهای مختلف حاصل از چرخش حول زنجیر جانبی در شکل ۵ آورده شده است و ساختارهای سه بعدی کنفورمرهای a، g^{+} و g^{-} در شکل ۶ نشان داده شده است.



شکل۵. نمودار تغییرات انرژی نسبی دی‌پپتید For-L-Ser-L-Ala-NH₂ برحسب زاویه دو وجهی زنجیر جانبی (χ) در سطح B3LYP/6-31G(d).



الف) ب) ج)

شکل ٦. ساختارهای سه بعدی بهینه شده کنفورمرهای الف) آنتی(a) ب) گوچ مثبت (g^{+}) ج) گوچ منفی(g^{-}) حاصل از چرخش حول زنجیر جانبی دی‌پپتید For-L-Ser-L-Ala-NH₂ در سطح B3LYP/6-31G(d).

۳-۲. بررسی کنفورماسیونی زنجیر اصلی

در ابتدا زنجیر جانبی سرین را در سه موقعیت آنتی، گوچ مثبت و گوچ منفی قرار داده و زوایای زنجیر اصلی را برای دو باقیمانده سرین و آلانین طوری تغییر می‌دهیم تا کنفورمرهای مختلف مربوط به نقشه‌های راماچاندران طبق شکل ۴ حاصل گردد و سپس با استفاده از محاسبات کوانتومی در سطح B3LYP/6-31G(d) ساختارهای بهینه حاصل از چرخش حول چهار زوایه دووجهی $\psi_2, \phi_2, \psi_1, \phi_1$ را بدست می‌آوریم. بررسی کنفورماسیون‌های مختلف حاصل از تغییر زوایای دووجهی زنجیر اصلی برای دی‌پپتید محافظت شده Ser-Ala (SA)، طی دو مرحله انجام شده است: در مرحله اول زوایای چرخشی باقیمانده پپتیدی سرین (ψ_1, ϕ_1) را برای سه کنفورمر مختلف حاصل از چرخش حول زنجیر جانبی (g^{-}, g^{+}, a)، در موقعیت β_L قرار داده (که به ترتیب با β_L^{a}، β_L^{+} و β_L^{-} نشان داده می‌شوند) و سپس باقیمانده پپتیدی آلانین را طبق شکل۴، در ۹ حالت کنفورماسیونی مختلف (α_D، ε_D، γ_D، δ_L، β_L، δ_D، γ_L، ε_L و α_L) قرار داده و ساختارهای بهینه را بدست می‌آوریم. نتایج حاصل از محاسبات مربوطه در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۲. مقادیر انرژی(E) و زوایای دووجهی ساختارهای بهینه شده کنفورمرهای مختلف For-L-Ser-L-Ala-NH₂ در حالت $\beta_L^i - \chi$ *

$(i=a)$	ϕ_1	ψ_1	ϕ_2	ψ_2	χ	$Energy(Hartree)$
$\beta_L^a\beta_L$	199.99	187.60	196.89	202.59	191.42	-739.7539908
$\beta_L^a\gamma_L$	200.54	186.57	287.18	55.81	190.59	-739.7535868
$\beta_L^a\gamma_D$	198.41	189.10	82.57	287.54	190.80	-739.7568433
$\beta_L^a\delta_L$	199.24	188.33	171.25	36.46	190.23	-739.7497720
$\beta_L^a\delta_D$	199.66	183.52	127.58	343.93	189.96	-739.7533237
$\beta_L^a\alpha_L$	197.93	159.35	295.09	331.78	177.24	-739.7508371
$\beta_L^a\alpha_D$ **	199.53	184.06	130.33	343.17	189.99	-739.7533296
$\beta_L^a\varepsilon_L$	199.31	165.58	302.27	151.91	177.12	-739.7571952
$\beta_L^a\varepsilon_D$ **	199.74	189.21	83.06	287.00	190.30	-739.7568567
$(i=g^+)$	ϕ_1	ψ_1	ϕ_2	ψ_2	χ	$Energy(Hartree)$
$\beta_L^+\beta_L$	200.44	172.92	160.65	194.34	66.82	-739.7492010
$\beta_L^+\gamma_L$	200.87	169.20	288.06	62.42	67.61	-739.7459026
$\beta_L^+\gamma_D$	201.11	170.83	84.00	285.56	67.13	-739.7499554
$\beta_L^+\delta_L$	198.97	175.17	170.62	38.93	68.20	-739.74023325
$\beta_L^+\delta_D$	198.02	172.41	132.50	339.86	70.99	-739.7458780
$\beta_L^+\alpha_L$	197.21	178.78	295.51	338.74	73.85	-739.7477650
$\beta_L^+\alpha_D$ **	197.97	172.32	132.34	340.08	71.08	-739.7458783
$\beta_L^+\varepsilon_L$	202.67	168.18	304.71	154.34	65.55	-739.7502175
$\beta_L^+\varepsilon_D$ **	200.53	171.27	84.10	285.55	67.32	-739.7499514
$(i=g^-)$	ϕ_1	ψ_1	ϕ_2	ψ_2	χ	$Energy(Hartree)$
$\beta_L^-\beta_L$	235.02	148.90	159.15	192.04	-64.69	-739.7450741
$\beta_L^-\gamma_L$ **	279.40	62.91	286.18	49.66	-48.78	-739.7507411
$\beta_L^-\gamma_D$	238.58	135.50	82.21	286.79	-63.67	-739.7464487
$\beta_L^-\delta_L$	238.47	136.05	167.13	37.29	-65.24	-739.7366736
$\beta_L^-\delta_D$ **	303.53	120.73	109.01	343.69	-51.53	-739.7526249
$\beta_L^-\alpha_L$ **	280.03	69.19	294.17	325.92	-48.82	-739.7471790
$\beta_L^-\alpha_D$ **	303.47	120.58	109.22	343.73	-51.50	-739.7526249
$\beta_L^-\varepsilon_L$	236.07	146.80	301.66	151.44	-67.95	-739.7386215
$\beta_L^-\varepsilon_D$ **	239.93	134.20	82.40	286.98	-63.53	-739.7464545

* $(i=a, g^+, g^-)$, ** NOT FOUND (N/F)

بر اساس نتایج جدول ۲ از بین ۲۷ کنفورمر مورد مطالعه بر روی نقشه راماچاندران طبق شکل ۴، با ساختار کلی $\beta_L^i - x$ $\left(i = a, g^+, g^-\right)$، ۱۸ ساختار یافت شدند (FOUND) و ۹ ساختار یافت نشدند (NOT FOUND, N/F) که به نواحی دیگری از نقشه راماچاندران مهاجرت[1] کرده‌اند. از بین ۲۷ کنفورمر مذکور کنفورمر $\beta_L^a \varepsilon_L$ بیشترین پایداری ترمودینامیکی را دارد. از بین ۹ ساختاری که به نواحی دیگر مهاجرت کرده‌اند در ۵ مورد، کنفورماسیون‌های α_D و ε_D باقیمانده آلانین، به ترتیب به δ_D و γ_D مهاجرت کرده‌اند در صورتیکه باقیمانده سرین کنفورماسیون اولیه β_L خود را حفظ نموده است. از ۴ ساختار باقیمانده، $\left(i = g^-\right)$، که تحت مهاجرت قرار گرفته‌اند در ۲ مورد کنفورماسیون β_L سرین به γ_L تبدیل شده است در حالیکه آلانین کنفورماسیون اولیه خود را حفظ کرده است که شامل $\beta_L\gamma_L$ و $\beta_L\alpha_L$ بوده و به ترتیب به کنفورماسیون‌های $\gamma_L\gamma_L$ و $\gamma_L\alpha_L$ مهاجرت کرده‌اند.

برای ۲ مورد دیگر کنفورماسیون هر دو باقیمانده سرین و آلانین در دی‌پپتید محافظت شده L-Ser-L-Ala تغییر کرده‌اند که شامل $\beta_L\delta_D$ و $\beta_L\alpha_D$ هستند و هر دو به ناحیه مربوط به کنفورمر $\varepsilon_L\gamma_D$ در نقشه راماچاندران مهاجرت کرده‌اند که در شکل ۷ نشان داده شده‌اند.

Initial Conformations			Initial Conformations		
$\beta_L\gamma_D$	$\beta_L\delta_D$	$\beta_L\alpha_L$	$\gamma_D\beta_L$	$\delta_D\beta_L$	$\alpha_L\beta_L$
$\beta_L\varepsilon_D$	$\beta_L\beta_L$	$\beta_L\varepsilon_L$	$\varepsilon_D\beta_L$	$\beta_L\beta_L$	$\varepsilon_L\beta_L$
$\beta_L\alpha_D$	$\beta_L\delta_L$	$\beta_L\gamma_L$	$\alpha_D\beta_L$	$\delta_L\beta_L$	$\gamma_L\beta_L$
Final Conformations for anti (a)			Final Conformations for anti (a)		
$\beta_L\gamma_D$	$\beta_L\delta_D$	$\beta_L\alpha_L$	$\gamma_D\beta_L$	$\delta_D\beta_L$	$\alpha_L\beta_L$
$\boldsymbol{\beta_L\gamma_D}^*$	$\beta_L\beta_L$	$\beta_L\varepsilon_L$	$\varepsilon_D\beta_L$	$\beta_L\beta_L$	$\boldsymbol{\beta_L\beta_L}^*$
$\boldsymbol{\beta_L\delta_D}^*$	$\beta_L\delta_L$	$\beta_L\gamma_L$	$\alpha_D\beta_L$	$\boldsymbol{\beta_L\beta_L}^*$	$\boldsymbol{\gamma_L\gamma_D}^*$
Final Conformations for gauche + (g^+)			Final Conformations for gauche + (g^+)		
$\beta_L\gamma_D$	$\beta_L\delta_D$	$\beta_L\alpha_L$	$\gamma_D\beta_L$	$\delta_D\beta_L$	$\boldsymbol{\gamma_L\beta_L}^*$
$\boldsymbol{\beta_L\gamma_D}^*$	$\beta_L\beta_L$	$\beta_L\varepsilon_L$	$\boldsymbol{\gamma_D\beta_L}^*$	$\beta_L\beta_L$	$\boldsymbol{\beta_L\beta_L}^*$
$\boldsymbol{\beta_L\delta_D}^*$	$\beta_L\delta_L$	$\beta_L\gamma_L$	$\alpha_D\beta_L$	$\boldsymbol{\gamma_L\beta_L}^*$	$\gamma_L\beta_L$
Final Conformations for gauche − (g^-)			Final Conformations for gauche − (g^-)		
$\beta_L\gamma_D$	$\boldsymbol{\varepsilon_L\gamma_D}^{*\prime}$	$\boldsymbol{\gamma_L\alpha_L}^*$	$\gamma_D\beta_L$	$\boldsymbol{\alpha_L\beta_L}^*$	$\alpha_L\beta_L$
$\boldsymbol{\beta_L\gamma_D}^*$	$\beta_L\beta_L$	$\beta_L\varepsilon_L$	$\boldsymbol{\gamma_D\beta_L}^*$	$\beta_L\beta_L$	$\varepsilon_L\beta_L$
$\boldsymbol{\varepsilon_L\gamma_D}^{*\prime}$	$\beta_L\delta_L$	$\boldsymbol{\gamma_L\gamma_L}^*$	$\alpha_D\beta_L$	$\boldsymbol{\gamma_L\beta_L}^*$	$\gamma_L\beta_L$

شکل ۷. کنفورماسیون‌های اولیه[2] و نهایی دی‌پپتید محافظت شده For-L-Ser-L-Ala-NH₂ برای سه کنفورماسیون مختلف زنجیر جانبی $\left(a, g^+, g^-\right)$ بدست آمده از محاسبات کوانتومی به روش B3LYP/6-31G(d). ۳۵ کنفورماسیون ذاتاً پایدار بدست آمده است و ۱۹ کنفورماسیون به ساختارهای پایدارتر مهاجرت نموده‌اند. بالاوند * مربوط به کنفورماسیون‌هایی است که ضمن مهاجرت به ساختار جدید در آن‌ها باقیمانده‌های Ser یا Ala کنفورماسیون اولیه خود را حفظ نموده و *′ به مواردی که هر دو باقیمانده دچار تغییر کنفورماسیونی شده‌اند، اشاره دارد.

[1]. Migration
[2]. Initial conformations

جدول۳. مقادیر انرژی(E) و زوایای دووجهی ساختارهای بهینه شده کنفورمرهای مختلف For-L-Ser-L-Ala-NH₂ در حالت $x^i - \beta_L$ *

$(i=a)$	ϕ_1	ψ_1	ϕ_2	ψ_2	χ	$Energy\,(Hartree)$
$\beta_L^a\beta_L$	199.99	187.60	196.89	202.59	191.42	-739.7539908
$\gamma_L^a\beta_L$ **	278.67	62.85	81.38*	285.59	180.33	-739.7587352
$\gamma_D^a\beta_L$	73.53	287.06	153.31	201.93	190.94	-739.7420916
$\delta_L^a\beta_L$ **	200.15	188.16	162.73	201.99	191.30	-739.7540054
$\delta_D^a\beta_L$	206.13	295.52	153.19	187.67	176.46	-739.7403719
$\alpha_L^a\beta_L$	291.40	323.93	166.61	197.51	183.82	-739.7376675
$\alpha_D^a\beta_L$	61.75	32.66	154.46	191.94	192.18	-739.7522938
$\varepsilon_L^a\beta_L$ **	199.73	187.93	162.80	202.15	191.30	-739.7540061
$\varepsilon_D^a\beta_L$	72.67	193.60	162.00	198.11	201.04	-739.7471311
$(i=g^+)$	ϕ_1	ψ_1	ϕ_2	ψ_2	χ	$Energy\,(Hartree)$
$\beta_L^+\beta_L$	200.44	172.92	160.65	194.34	66.82	-739.7492010
$\gamma_L^+\beta_L$	276.13	78.00	159.29	197.24	55.54	-739.7593146
$\gamma_D^+\beta_L$	57.64	327.97	155.61	206.53	69.38	-739.7359904
$\delta_L^+\beta_L$ **	246.71	11.17	158.32	192.66	52.44	-739.7510546
$\delta_D^+\beta_L$	239.11	275.41	154.04	192.79	54.52	-739.7466960
$\alpha_L^+\beta_L$ **	246.65	11.15	158.39	192.69	52.44	-739.7510546
$\alpha_D^+\beta_L$	41.99	56.30	149.20	189.61	62.34	-739.7486041
$\varepsilon_L^+\beta_L$ **	201.01	173.06	160.44	193.55	66.98	-739.7492017
$\varepsilon_D^+\beta_L$ **	39.37	245.79	165.40	202.30	64.18	-739.7391453
$(i=g^-)$	ϕ_1	ψ_1	ϕ_2	ψ_2	χ	$Energy\,(Hartree)$
$\beta_L^-\beta_L$	235.02	148.90	159.15	192.04	-64.69	-739.7450741
$\gamma_L^-\beta_L$	275.54	60.24	154.69	201.43	-49.26	-739.7477055
$\gamma_D^-\beta_L$	75.86	297.95	154.54	201.08	-60.52	-739.7439125
$\delta_L^-\beta_L$ **	245.08	12.32	158.54	192.32	-56.43	-739.7462008
$\delta_D^-\beta_L$ **	286.30	340.62	164.32	196.57	-52.26	-739.7471374
$\alpha_L^-\beta_L$	286.24	340.49	164.56	196.48	-52.29	-739.7471351
$\alpha_D^-\beta_L$	61.52	35.90	153.35	191.98	-58.78	-739.7458161
$\varepsilon_L^-\beta_L$	300.94	121.08	154.38	190.96	-52.20	-739.7458440
$\varepsilon_D^-\beta_L$ **	75.39	298.08	154.18	201.61	-61.00	-739.7439388

* $(i=a, g^+, g^-)$, ** NOT FOUND (N/F)

در مرحله بعدی برای هر یک از سه کنفورمر زنجیر جانبی (g^-, g^+, a)، به صورت جداگانه، زوایای دووجهی باقیمانده پپتیدی آلانین (ψ_2, ϕ_2) را در موقعیت β_L قرار داده و سپس باقیمانده پپتیدی سرین را طبق جدول شکل۴، در ۹ حالت کنفورماسیونی مختلف (α_D، ε_D، γ_D، δ_L، β_L، δ_D، γ_L، ε_L و α_L) قرار داده و ساختارهای بهینه را بدست می‌آوریم. نتایج حاصل از محاسبات مربوطه در جدول ۳ نشان داده شده است.

همانطور که نتایج جدول۳ نشان می‌دهد، از بین ۲۷ کنفورمر مورد مطالعه بر روی نقشه های راماچاندران با ساختار کلی $x^i - \beta_L \left(i = a, g^+, g^-\right)$، ۱۷ ساختار یافت شدند و۱۰ساختار یافت نشدند، به عبارتی به نواحی کنفورماسیونی دیگری بر روی نقشه راماچاندران مهاجرت کرده‌اند. از بین ۲۷ کنفورمر با ساختار $x^i - \beta_L$، $\gamma_L^+\beta_L$ کنفورماسیونی با کمترین سطح انرژی و به عبارت دیگر بیشترین پایداری ترمودینامیکی را دارد. از بین ۱۰ کنفورمری که به نواحی دیگر بر روی نقشه راماچاندران مهاجرت کرده‌اند در۹ مورد باقیمانده آلانین کنفورماسیون اولیه،(β_L)، خود را حفظ کرده و فقط در یک مورد آلانین به کنفورماسیون دیگری مهاجرت نموده است که در مورد اخیر کنفورماسیون باقیمانده سرین در حالت اولیه خود باقیمانده است.

در ۱۰ کنفورمری که تحت مهاجرت قرار گرفته‌اند، کنفورماسیون‌های δ_L و α_L به ترتیب در ۲ و ۱ مورد به کنفورماسیون γ_L تبدیل شده‌اند. همچنین کنفورماسیون δ_L در یک مورد نیز به کنفورماسیون β_L مهاجرت کرده است. در ۲ مورد نیز کنفورماسیون-های ε_L و ε_D به ترتیب به β_L و γ_D تغییر نموده‌اند و در یک مورد δ_D به α_L مهاجرت کرده است. در همه موارد اشاره شده در این بخش کنفورماسیون آلانین حفظ شده است فقط در یک مورد کنفورماسیون هر دو باقیمانده پپتیدی دچار تغییر شده‌اند که مربوط به کنفورماسیون $\gamma_L\beta_L$ در حالت آنتی است که به $\gamma_L\gamma_D$ تغییر یافته است و به طور کامل در شکل ۷ آورده شده‌اند.

به طور کلی می‌توان بیان نمود از بین ۵۴ کنفورماسیون‌های مورد بررسی ۳۵ کنفورماسیون یافت شدند و ۱۹ کنفورماسیون یافت نشدند و عمدتاً به کنفورماسیون‌های پایدارتری مهاجرت نموده‌اند. از بین این ۵۴ کنفورمر سه کنفورماسیون پایدارتر عبارتند از $\gamma_L^+\beta_L$، $\gamma_L^a\beta_L$ و $\beta_L^a\varepsilon_L$ که ترتیب پایداری آنها به صورت $\gamma_L^+\beta_L > \gamma_L^a\beta_L > \beta_L^a\varepsilon_L$ است. (جداول ۲ و ۳). همانطور که توضیح داده شد کنفورماسیون $\gamma_L^a\beta_L$ به $\gamma_L^a\gamma_D$ مهاجرت نموده است.

انرژی‌های نسبی (ΔE_{rel}) کنفورماسیون‌های مختلف دی‌پپتید For-Ser-Ala-NH_2 با استفاده از محاسبات کوانتومی در سطح B3LYP/6-31G(d) در جدول ۴ آورده شده‌اند. انرژی‌های نسبی در مقایسه با پایدارترین کنفورماسیون $\gamma_L^+\beta_L$ محاسبه شده‌اند.

همانطور که نتایج جدول ۴ و شکل ۷ نشان می‌دهند برای حالت $\beta_L^i - x$ ساختارهای α_D و ε_D برای هیچ یک از کنفورماسیون‌های زنجیر جانبی یافت نشدند و برای حالت $x^i - \beta_L$ نیز هیچ کدام از کنفورماسیون‌های δ_L یافت نشدند و به کنفورماسیون‌های پایدارتر مهاجرت کردند. همچنین در بین ۳۵ کنفورمر یافت شده $\gamma_L^+\beta_L$ پایدارترین و $\gamma_D^+\beta_L$ ناپایدارترین کنفورماسیون بوده که انرژی و انرژی نسبی آنها به ترتیب ۷۳۹/۷۵۹۳۱۴۶- ، ۷۳۹/۷۵۳۹۹۰۴- هارتری و ۰ ، ۱۴/۶۴ کیلوکالری بر مول هستند (جدول ۴).

جدول٤. انرژی‌های نسبی ΔE_{rel} $\left(kCalmol^{-1}\right)$ کنفورمرهای مختلف For-L-Ser-L-Ala-NH₂

$BB[i](Ser)$	SC	$BB[i+1](Ala)$								
		β_L	γ_L	γ_D	δ_L	δ_D	α_L	α_D	ε_L	ε_D
β_L	a	3.34	3.59	1.55	5.99	3.76	5.32	Not found	1.33	Not found
β_L	g^+	6.35	8.42	5.87	11.97	8.43	7.25	Not found	5.71	Not found
β_L	g^-	8.95	Not found	8.07	14.21	Not found	Not found	Not found	12.99	Not found
$BB[i](Ala)$	SC	$BB[i+1](Ser)$								
		β_L	γ_L	γ_D	δ_L	δ_D	α_L	α_D	ε_L	ε_D
β_L	a	3.34	Not found	10.81	Not found	11.89	13.58	4.41	Not found	7.65
β_L	g^+	6.35	**0.00**	14.64	Not found	7.92	Not found	6.72	Not found	Not found
β_L	g^-	8.94	7.28	9.66	Not found	Not found	7.64	8.47	8.45	Not found

انرژی نسبی کنفورماسیون‌هایی که یافت نشده‌اند (Not found) و به کنفورماسیون‌های پایدارتر مهاجرت کرده‌اند، به شرح زیر است:

$\beta_L^a\alpha_D$ =3.76, $\beta_L^a\varepsilon_D$ =1.54, $\beta_L^+\alpha_D$ =8.43, $\beta_L^+\varepsilon_D$ =5.88, $\beta_L^-\gamma_L$ =5.38, $\beta_L^-\delta_D$ =4.20, $\beta_L^-\alpha_L$ =7.62, $\beta_L^-\alpha_D$ =4.20, $\beta_L^-\varepsilon_D$ =8.07
$\gamma_L^a\beta_L$ =0.36, $\delta_L^a\beta_L$ =3.33, $\varepsilon_L^a\beta_L$ =3.33, $\delta_L^+\beta_L$ =5.18, $\alpha_L^+\beta_L$ =5.18, $\varepsilon_L^+\beta_L$ =6.35, $\varepsilon_D^+\beta_L$ =12.66, $\delta_L^-\beta_L$ =8.23, $\delta_D^-\beta_L$ =7.64,
$\varepsilon_D^-\beta_L$ =9.65

٤. نتیجه گیری

آنالیز کنفورماسیونی دی‌پپتید محافظت‌شده For-L-Ser-L-Ala-NH₂ با استفاده از محاسبات کوانتومی در سطح B3LYP/6-31G(d) انجام شده است نتایج محاسبات نشان می‌دهد:

۱- از بین ۵۴ کنفورماسیون‌های ناشی از چرخش حول زوایای دووجهی زنجیر جانبی سرین و زنجیر اصلی ۳۵ کنفورماسیون یافت شدند و ۱۹ کنفورماسیون یافت نشدند و عمدتاً به کنفورماسیون‌های پایدارتری مهاجرت نموده‌اند.

۲- از بین ۵۴ کنفورمر مورد مطالعه سه کنفورماسیون پایدارتر عبارتند از $\gamma_L^+\beta_L$، $\gamma_L^a\beta_L$ و $\beta_L^a\varepsilon_L$ که ترتیب پایداری آنها به صورت $\gamma_L^+\beta_L > \gamma_L^a\beta_L > \beta_L^a\varepsilon_L$ است.

۳- همچنین در بین ۳۵ کنفورمر یافت شده $\gamma_L^+\beta_L$ پایدارترین و $\gamma_D^+\beta_L$ ناپایدارترین کنفورماسیون‌ها با انرژی نسبی به ترتیب ۰ و ۱۴/۶۴ کیلوکالری بر مول هستند.

۴- از بین ۲۷ کنفورماسیون‌های مورد مطالعه با ساختار کلی $\beta_L^i - x$، ۹ ساختار یافت نشدند و به نواحی دیگری روی نقشه راماچاندران مهاجرت کرده‌اند که در ۷ مورد، به ترتیب با حفظ کنفورماسیون اولیه سرین یا آلانین، کنفورماسیون‌های α_D و ε_D به ترتیب به δ_D و γ_D و β_L به γ_L مهاجرت کرده‌اند و در ۲ مورد دیگر کنفورماسیون هر دو باقیمانده سرین و آلانین تغییر کرده‌اند که شامل $\beta_L\delta_D$ و $\beta_L\alpha_D$ هستند و هر دو به ناحیه مربوط به کنفورمر $\varepsilon_L\gamma_D$ در نقشه راماچاندران مهاجرت کرده‌اند.

۵- از بین ۲۷ کنفورمر با ساختار $x^i - \beta_L$، ۱۰ کنفورمر به نواحی دیگر بر روی نقشه راماچاندران مهاجرت کرده‌اند که در ۹ مورد با حفظ کنفورماسیون آلانین، کنفورماسیون‌های δ_L و α_L به γ_L، کنفورماسیون δ_L به β_L و کنفورماسیون‌های ε_L و ε_D به ترتیب به β_L و γ_D تغییر نموده‌اند و در یک مورد δ_D به α_L مهاجرت کرده‌اند. فقط در مهاجرت $\gamma_L^a\beta_L$ به $\gamma_L^a\gamma_D$ کنفورماسیون هر دو باقیمانده پپتیدی دچار تغییر شده‌اند.

۵. مراجع

[1] Sahai, M.A., Motiwala, S.S., Chass, G.A., Pai, E.F., Penke, B. and Csizmadia, I.G., 2003. An ab initio exploratory study of the full conformational space of MeCO-l-threonine-NH-Me. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, *666*, pp.251-267.

[2] Daniel, R.A. and Errington, J., 2003. Control of cell morphogenesis in bacteria: two distinct ways to make a rod-shaped cell. *Cell*, *113*(6), pp.767-776.

[3] Perczel, A., McAllister, M.A., Csaszar, P. and Csizmadia, I.G., 1993. Peptide models 6. New. beta.-turn conformations from ab initio calculations confirmed by x-ray data of proteins. *Journal of the American Chemical Society*, *115*(11), pp.4849-4858.

[4] Tartaglia, G.G., Pechmann, S., Dobson, C.M. and Vendruscolo, M., 2007. Life on the edge: a link between gene expression levels and aggregation rates of human proteins. *Trends in biochemical sciences*, *32*(5), pp.204-206.

[5] Dobson, C.M., 2001. The structural basis of protein folding and its links with human disease. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *356*(1406), pp.133-145.

[6] Venkatachalam, C.M., 1968. Stereochemical criteria for polypeptides and proteins. V. Conformation of a system of three linked peptide units. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*, *6*(10), pp.1425-1436.

[7] Chun, C.P., Connor, A.A. and Chass, G.A., 2005. Ab initio conformational analysis of N-and C-terminally-protected valyl-alanine dipeptide model. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, *729*(3), pp.177-184.

[8] Brijbassi, S.U., Sahai, M.A., Setiadi, D.H., Chass, G.A., Penke, B. and Csizmadia, I.G., 2003. An ab initio exploratory study on the conformational features of the dipeptide MeCO-Ala-Ala-NH-Me in its four different configurations: determination of the behaviour of d-enantiomer amino acids within a peptide chain. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, *666*, pp.291-301.

[9] Chass, G.A., Sahai, M.A., Law, J.M., Lovas, S., Farkas, Ö., Perczel, A., Rivail, J.L. and Csizmadia, I.G., 2002. Toward a computed peptide structure database: The role of a universal atomic numbering system of amino acids in peptides and internal hierarchy of database. *International journal of quantum chemistry*, *90*(2), pp.933-968.

[10 IUPAC, I., 1970. Commission on biochemical nomenclature. *Biochemistry*, *9*, p.3471.

[11] Farkas, Ö., Perczel, A., Marcoccia, J.F., Hollósi, M. and Csizmadia, I.G., 1995. Peptide models XIII. Side-chain conformational energy surface E= E (χ1, χ2) of N-formyl-l-serinamide (For-l-Ser-NH2) in its γL or C7eq backbone conformation. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, *331*(1-2), pp.27-36.

[12] Ramachandran, G.T. and Sasisekharan, V., 1968. Conformation of polypeptides and proteins. In *Advances in protein chemistry* (Vol. 23, pp. 283-437). Academic Press.

[13] Becke, A.D. and Johnson, E.R., 2005. Exchange-hole dipole moment and the dispersion interaction. *The Journal of chemical physics*, *122*(15), p.154104.

[14] Gaussian09, R.A., 2009. 1, mj frisch, gw trucks, hb schlegel, ge scuseria, ma robb, jr cheeseman, g. Scalmani, v. Barone, b. Mennucci, ga petersson et al., gaussian. *Inc., Wallingford CT*, *121*, pp.150-166.

Conformational analysis of For-L-Ser-L-Ala-NH_2 protected dipeptide using quantum calculations: A DFT study

Behzad Chahkandi*[/], Rezvan Mohammadabadi, Mehdi Nekoei

Department of Chemistry, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran

Submited: 06 July 2019, Revised: 16 August 2019, Accepted: 04 October 2019

Abstract

In this study conformational analysis of HCO-Ser-Ala-NH_2 dipeptide were performed using DFT method at the B3LYP/6-31G(d) level of theory. For this purpose 54 conformations of serine-alanine protected dipeptide that derived from varying the backbone and sidechain dihedral angles ($\psi_1, \phi_1, \psi_2, \phi_2$ and χ), were optimized. Then by using frequency calculations at the same level of calculations the stable conformers and thermodynamic values were obtained. Of the 54 considered conformations in this research, 35 conformations were found and 19 conformers were not found. Those that were not found have converged to a different geometry of lower energy and greater stability. Among 35 found conformers the $\gamma_L^+\beta_L$ and $\gamma_D^+\beta_L$ have the lowest and highest relative energy respectively, therefore are the most stable and unstable conformers respectively. The relative energy of $\gamma_D^+\beta_L$ is 14.64 kcalmol^{-1}. The migration pattern show that of the 19 not found conformers with $\beta_L^i - x$ and $x^i - \beta_L$ general structures, migration to γ_D is more favorable.

Keywords: *Copper complexes, Tripodal amine ligands, DFT, Charge transfer(CT).*

***Corresponding author :** Behzad Chahkandi

Adress: Department of Chemistry, Shahrood Branch, Islamic Azad University, Shahrood, Iran.

Tel: 02332394289 **E-mail:** b.chahkandi@gmail.com