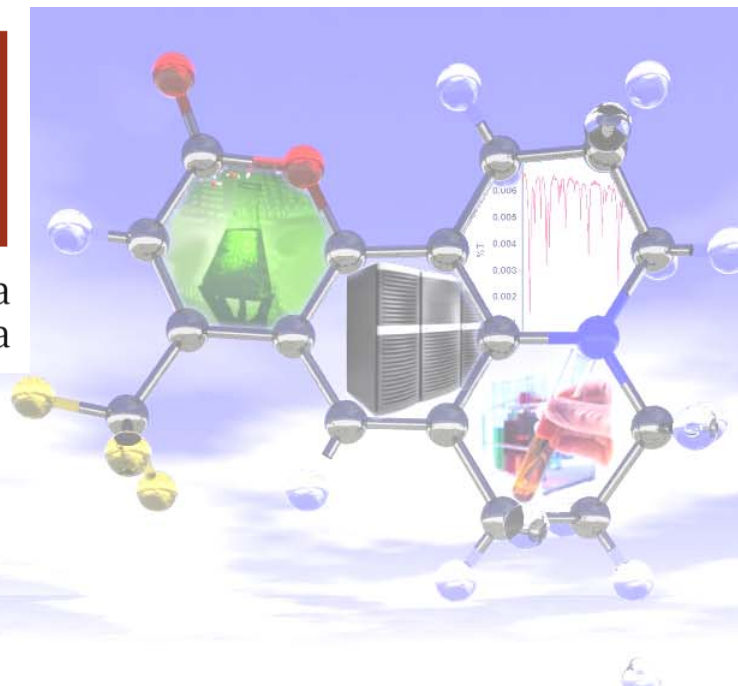




Politechnika
Wrocławska



The influence of N-methylation on conformational properties of peptides with Aib residue.

```
CISAX: IP= 1 NPass= 1 NMax= 1.  
CISAX will form 1 AO SS matrices at one time.  
NMat= 1 NSing= 1.  
Wave Link 914 at Wed Jan 11 21:18:47 2006, MaxMem= 513870912 cpu.  
(/usr/bin/gdv/l1002.exe)  
Closed-shell wavefunction.  
Computing Hessian and forming Z-Vector for PSCF gradient.  
Forming F1 and S1 gradient terms here.
```

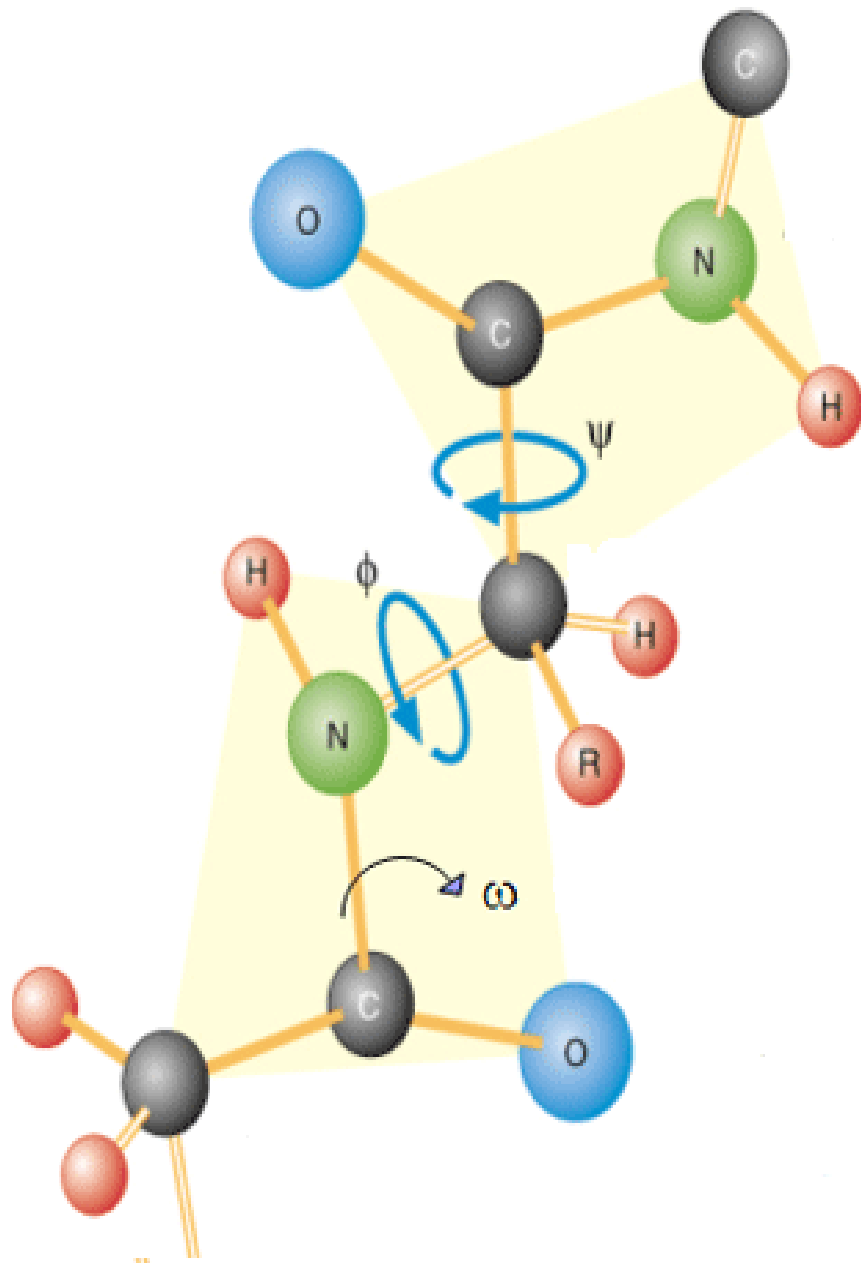
Roksana Wałęsa, Aneta Buczek, Małgorzata Broda



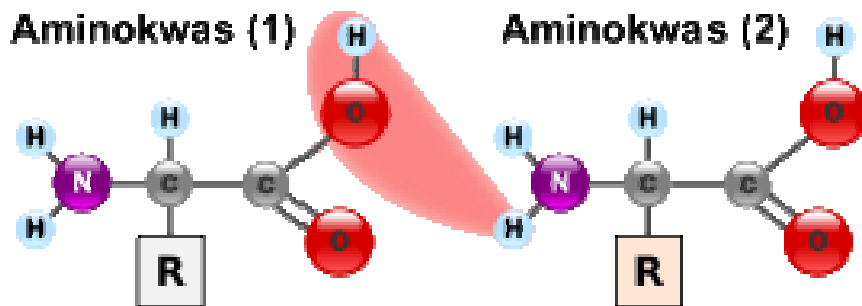
**Konferencja Użytkowników
Komputerów Dużej Moc**

Zakopane, 28 lutego - 1 marca 2013 r.

Konformacje peptydów

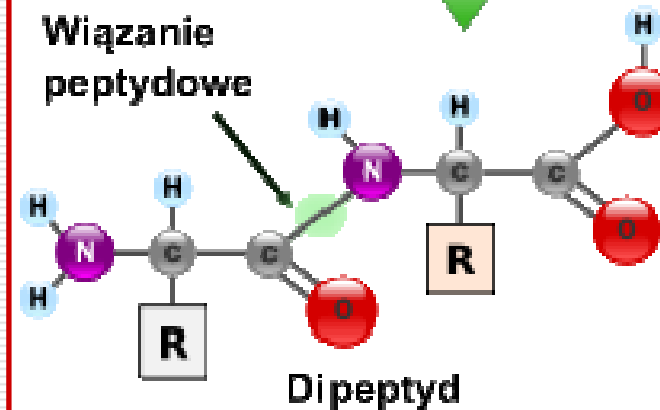


Aminokwas (1)



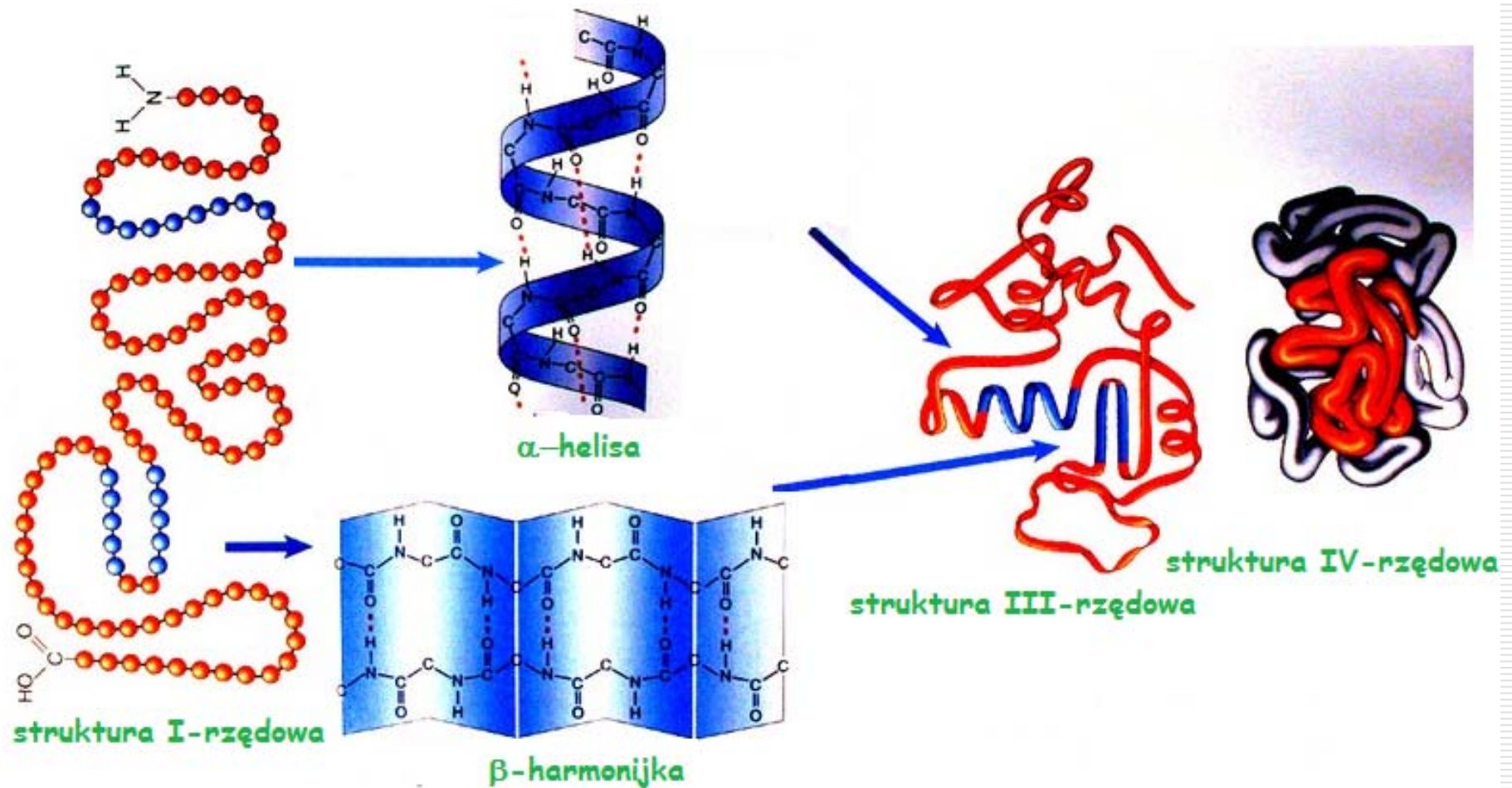
Aminokwas (2)

Wiązanie peptydowe

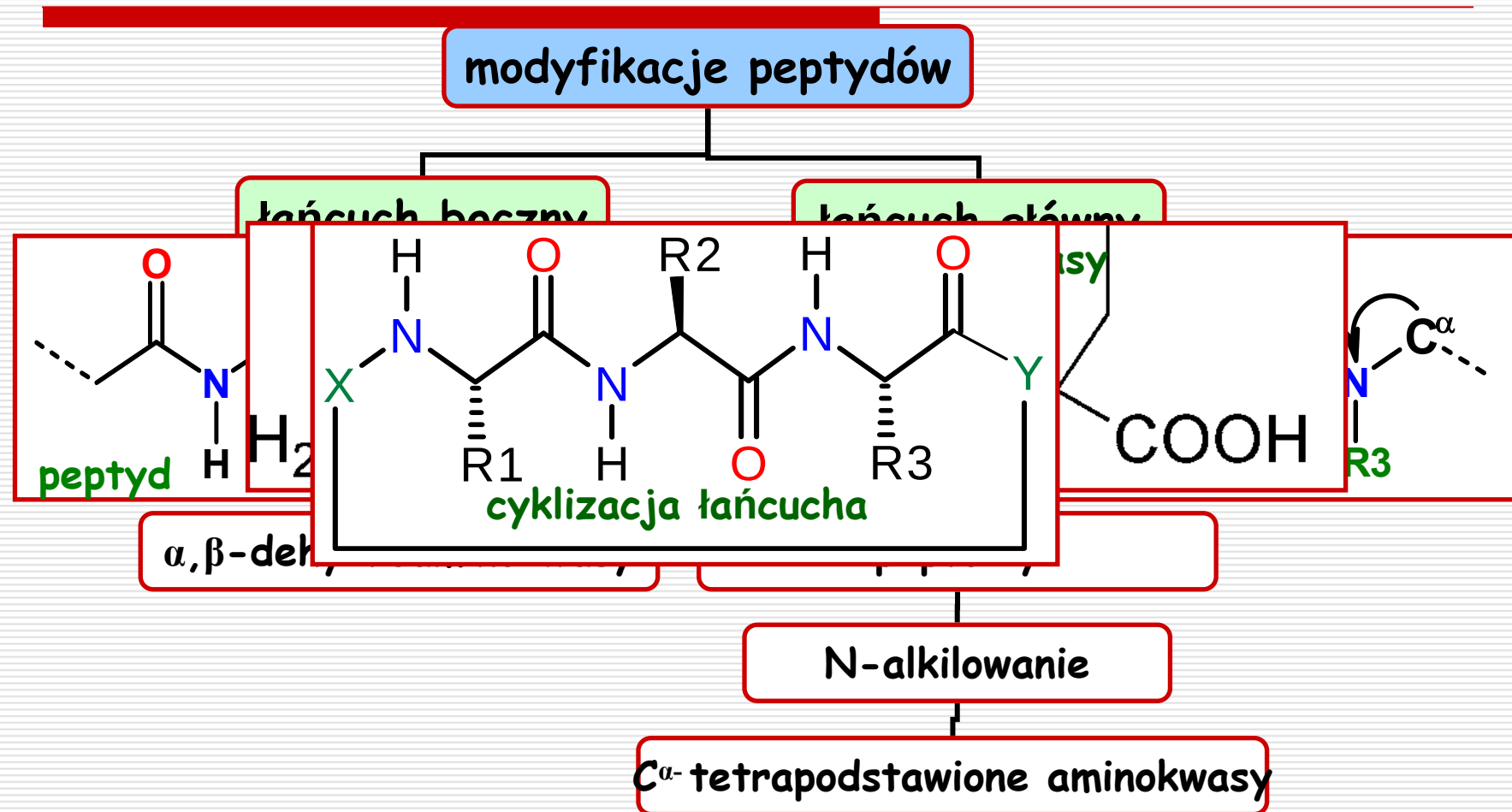


Dipeptyd

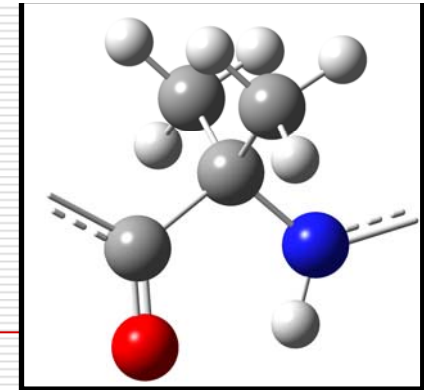
Budowa białek



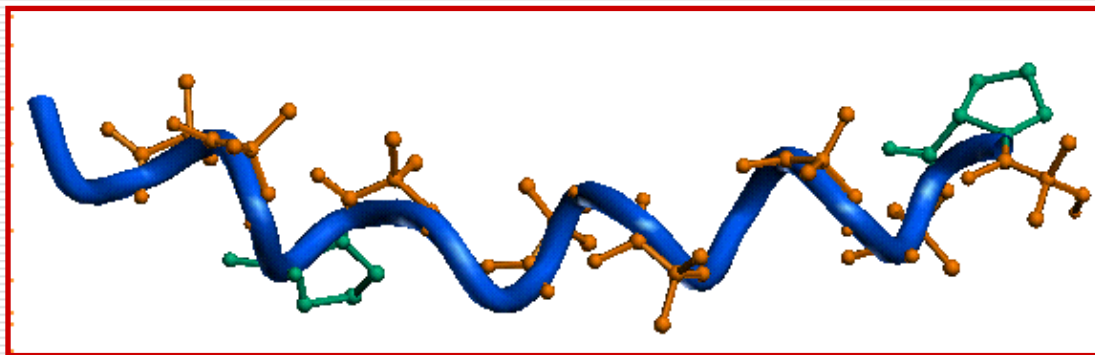
Modyfikacje peptydów



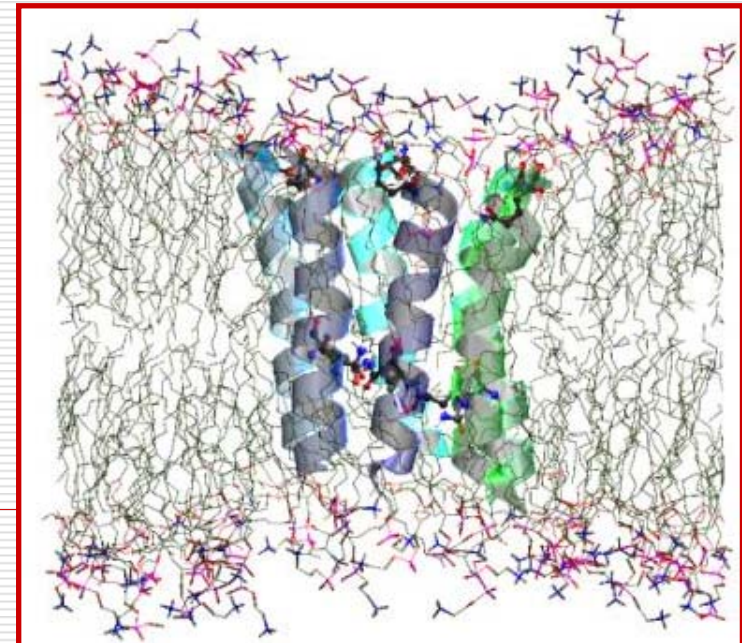
Aktywność biologiczna peptydów zawierających resztę Aib



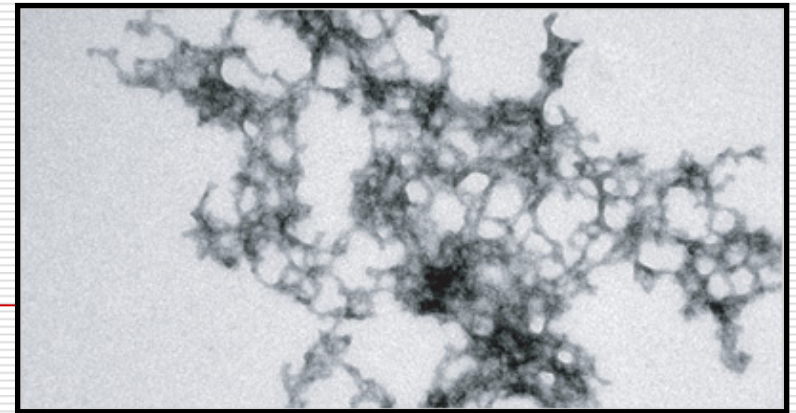
- ❑ Achiralna reszta Aib (kwas α -aminoizomastowy) należy do grupy aminokwasów niebiałkowych;
- ❑ powszechnie występujący element metabolitów pochodzenia grzybiczego i bakteryjnego;
- ❑ Peptaibiotyki - peptydy pochodzenia grzybiczego o udowodnionej aktywności antybiotycznej zawierające co najmniej jedną resztę Aib;



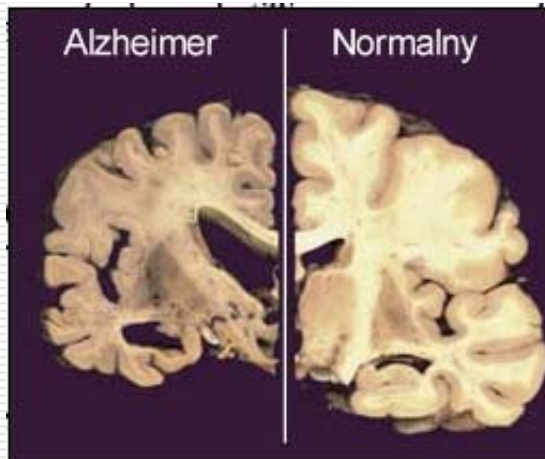
alametocyna



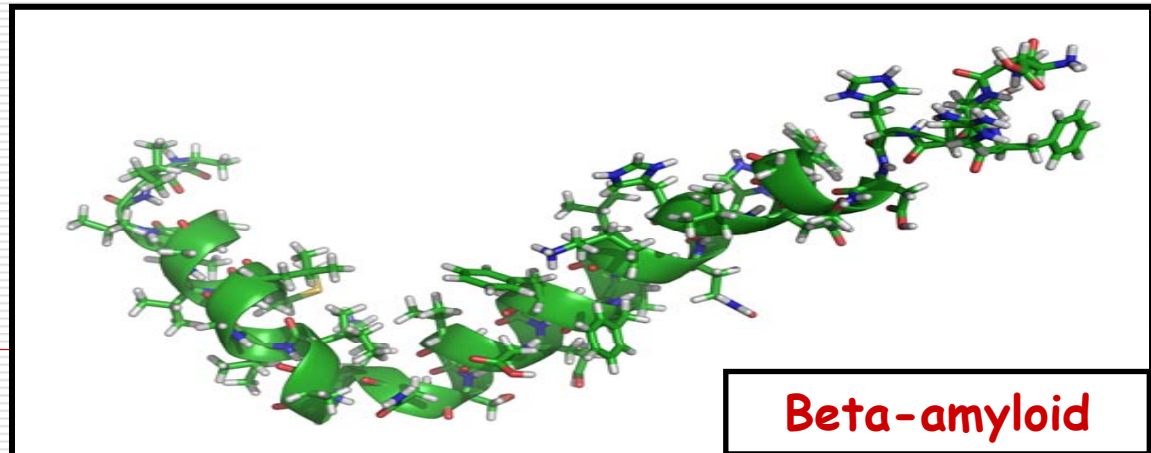
Choroba Alzheimera



- postępująca, degeneracyjna choroba ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzująca się występowaniem otępienia
- nazwa pochodzi od nazwiska niemieckiego psychiatry i neuropatologa **Aloisa Alzheimera**, który opisał tę chorobę w 1906 r



- podczas choroby dochodzi do **zaniku kory mózgowej**
- **na poziomie mikroskopowym** stwierdza się obecność blaszek starczych zbudowanych z **beta-amyloidu**

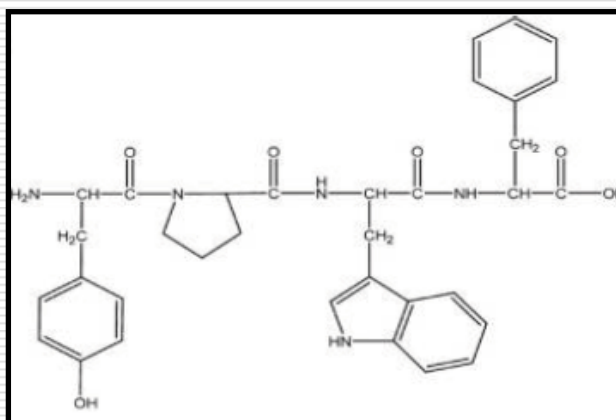


Analogi endomorfina jako potencjalne inhibitory oligomeryzacji blaszek amyloidowych

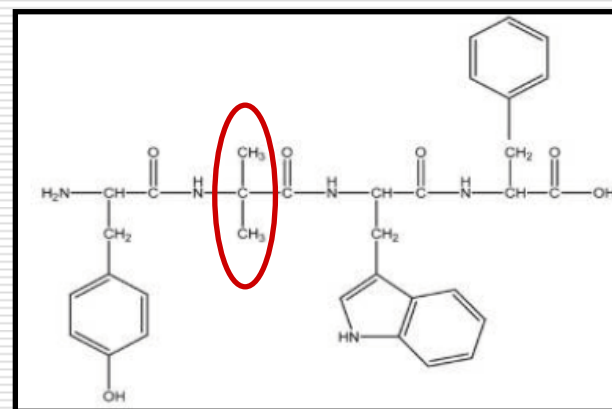
- wykorzystanie reszt aminokwasowych wywołujących konformację β -zgięcia takich jak prolina, (Z)- Δ Phe czy kwas α -aminobutanowy (Aib) poprzez ich włączenie w postaci krótkich sekwencji peptydowych do amyloidogennego łańcucha polipeptydowego hamuje oligomeryzację fibryli amyloidu ($A\beta$)

-Endomorfin I jest tetrapeptydem, składającym się z 4 reszt aminokwasowych promujących konformację β -zgięcia

w testach *in vitro* wykazano, że analog EM-1 zawierający resztę Aib hamuje powstawanie toksycznych oligomerów oraz wzrost fibryli $A\beta$

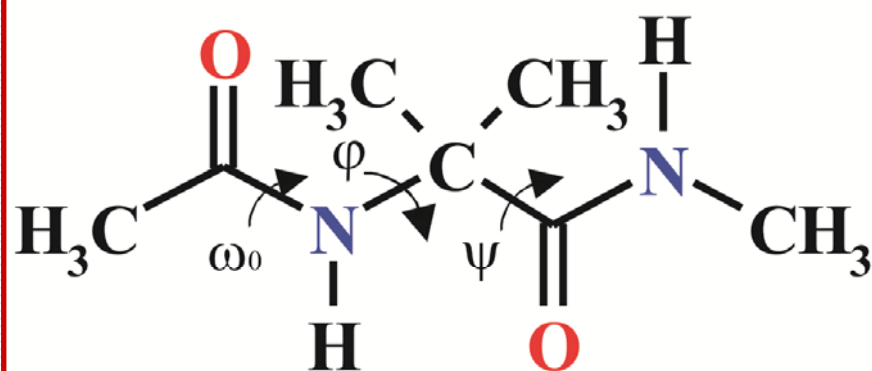


endomorfina I(-Tyr-Pro-Trp-Phe-)

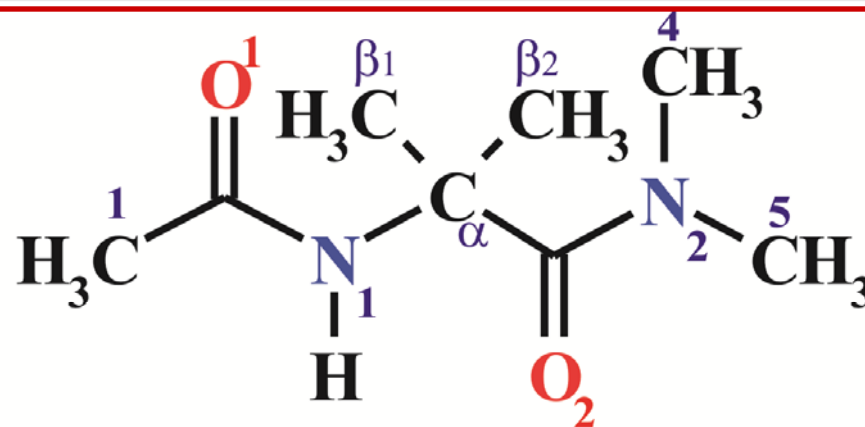


analog EM-1 (-Tyr-Aib-Trp-Phe-)

Badane modele



Ac-Aib-NHMe (1)



Ac-Aib-NMe₂ (2)

Techniczne aspekty wykonywanych obliczeń



- obliczenia wykonywane za pomocą programu **Gaussian 09** w Akademickim Centrum Komputerowym CYFRONET AGH oraz Wrocławskim Centrum Sieciowo-Superkomputerowym

- stosowane metody obliczeniowe:

-B3LYP/6-31++G(d,p)

-MP2/6-31++G(d,p)

-M06-2X/6-31++G(d,p)

- wpływ rozpuszczalnika (**wody, chloroformu**) modelowany metodami:

- **PCM**

- **SMD**



Wyniki: Ac-Aib-NHMe

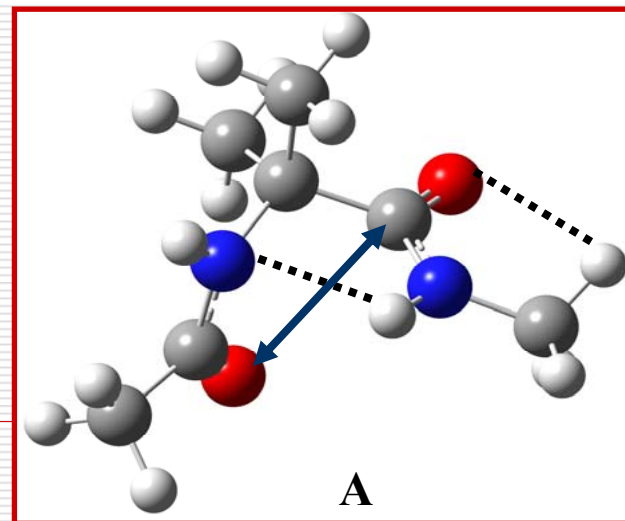
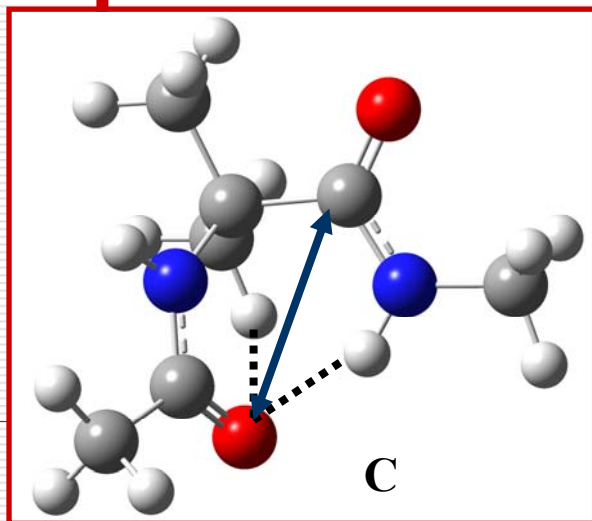
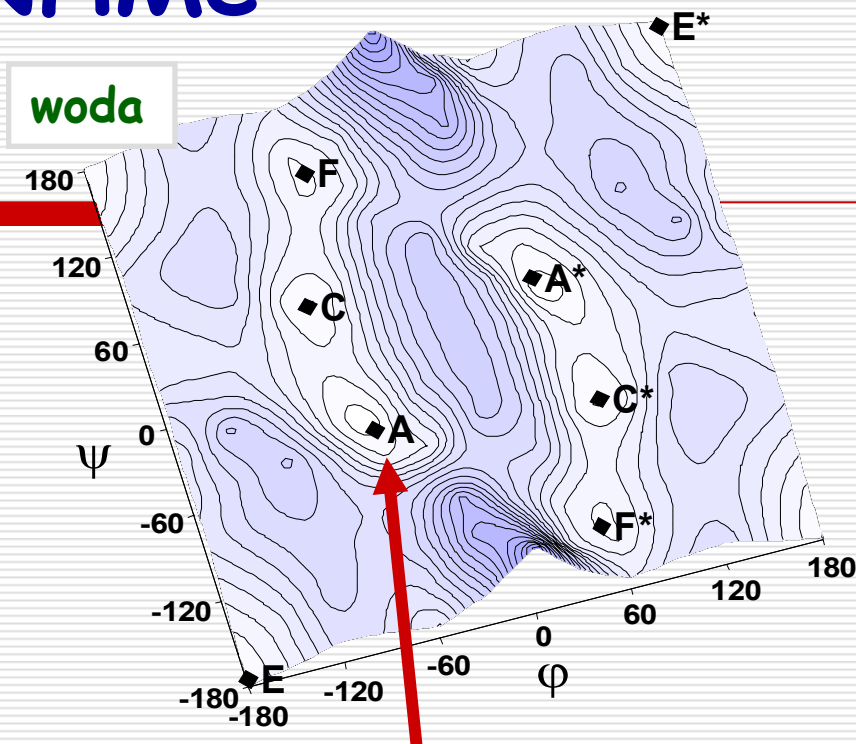
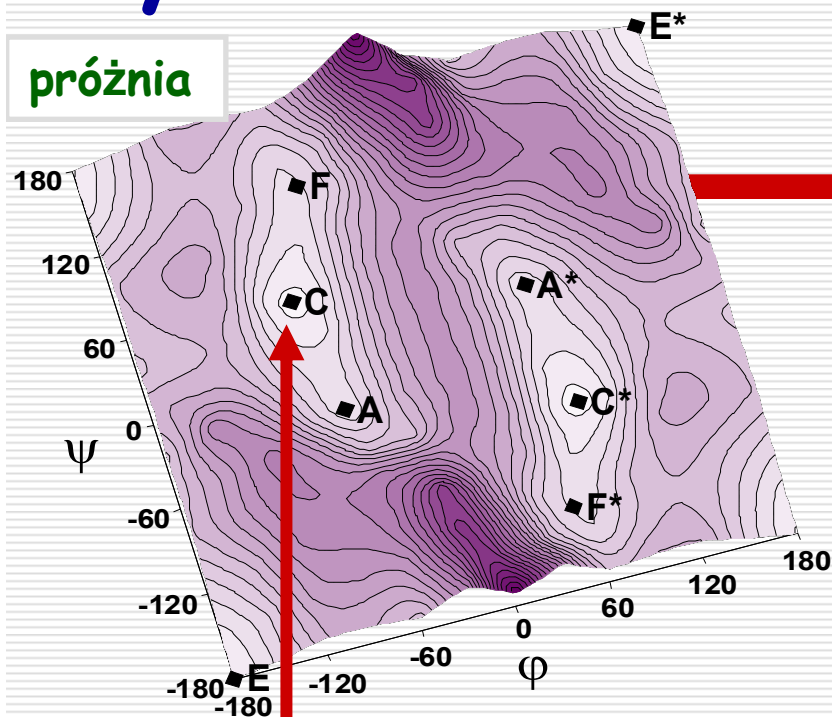
faza gazowa

konformer	ϕ [°]	ψ [°]	ΔE [kcal/mol]	konformer	ϕ [°]	ψ [°]	ΔE [kcal/mol]	konformer	ϕ [°]	ψ [°]	ΔE [kcal/mol]
MO62X				B3LYP				MP2			
C	-75.2	57.0	0.00	C	-73.0	55.2	0.00	C	-74.3	54.3	0.00
E	-180.0	-179.9	0.41	E	-180.0	-180.0	0.42	E	-180.0	-179.9	1.31
F	-51.6	128.9	1.67	F	-57.4	126.4	2.59	F	-50.2	131.3	1.38
A	-65.0	-25.9	1.79	A	-69.3	-21.6	2.61	A	-63.7	-31.0	1.44

woda

konformer	ϕ [°]	ψ [°]	ΔE [kcal/mol]	konformer	ϕ [°]	ψ [°]	ΔE [kcal/mol]
MO62X/PCM				B3LYP/PCM			
A	-59.5	-36.1	0.00	A	-62.9	-33.8	0.00
F	-53.3	138	1.19	C	-73.8	53.5	0.48
C	-76.3	54.1	1.38	F	-180.0	180.0	0.49
E	-180.0	-179.8	1.55	E	-56.7	139.2	1.04

Wyniki: Ac-Aib-NHMe



Wyniki: Ac-Aib-NMe₂

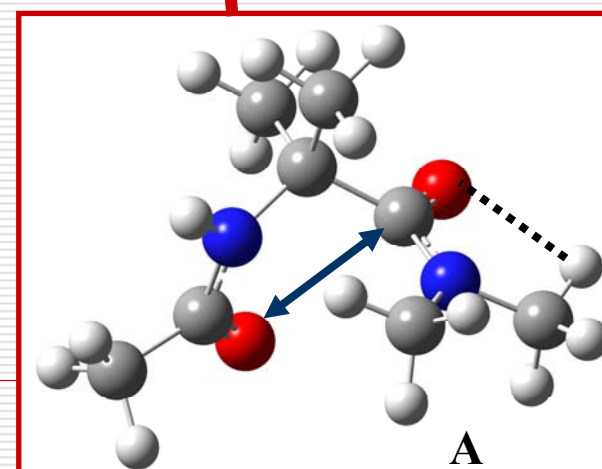
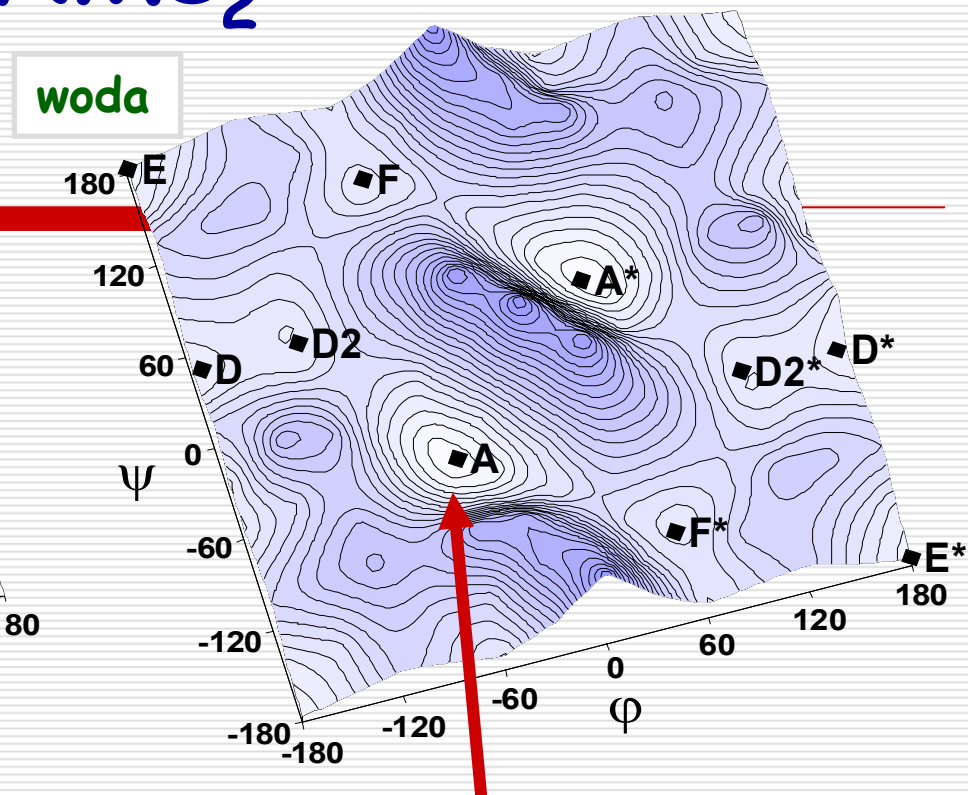
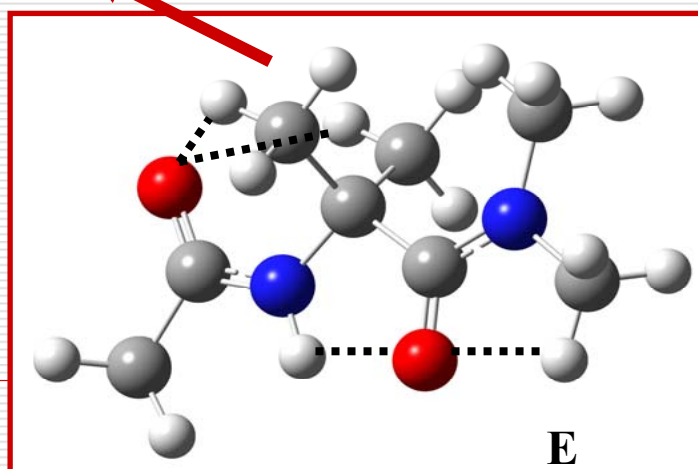
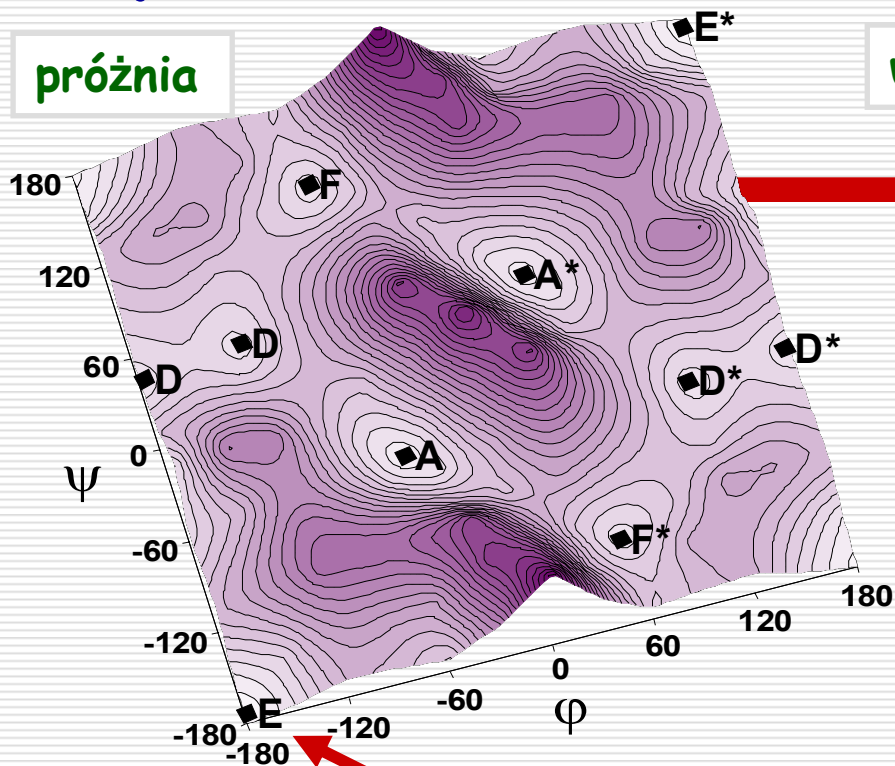
faza gazowa

konformer	ϕ [°]	ψ [°]	ΔE [kcal/mol]	konformer	ϕ [°]	ψ [°]	ΔE [kcal/mol]	konformer	ϕ [°]	ψ [°]	ΔE [kcal/mol]
M062X				B3LYP				MP2			
E	-180.0	180.0	0.00	E	-178.7	-174.1	0.00	E	-180.0	180.0	0.00
A	-52.4	-45.2	3.00	A	-48.3	-45.8	1.05	A	-47.7	-50.6	0.04
D	-176.8	42.6	3.18	D	-177.5	40.7	2.08	F	-52.1	134.5	1.07
D₂	-118.5	52.7	3.75	F	-54.2	131.9	2.18	D	-178.1	36.7	1.44
C	-61.1	126.6	3.78	D₂	-118.5	46.5	2.31	D₂	-119.0	41.2	2.29

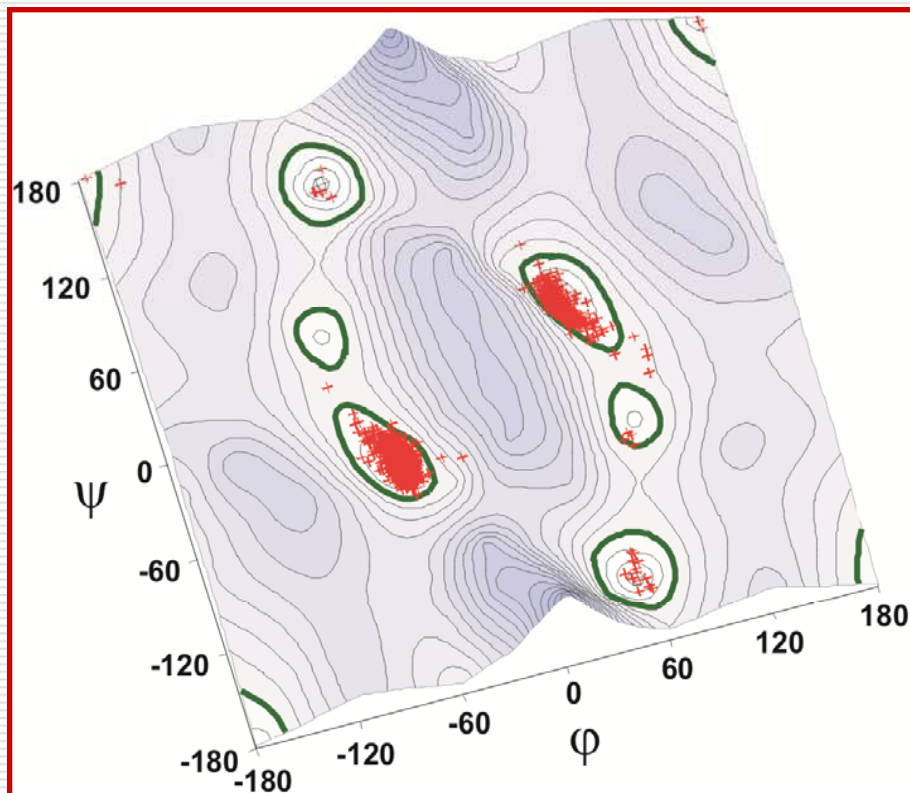
woda

konformer	ϕ [°]	ψ [°]	ΔE [kcal/mol]	konformer	ϕ [°]	ψ [°]	ΔE [kcal/mol]
M062X/PCM				B3LYP/PCM			
A	-49.4	-44.6	0.00	A	-53.9	-45.0	0.00
E	-180.0	179.4	2.50	E	-180.0	-180.0	0.74
D	-175.2	43.9	3.29	D	-175.1	44.6	2.36
D₂	-118.5	43.0	3.82	D₂	-121.2	46.0	3.56
F	-54.4	131.5	4.08	F	-57.5	130.1	3.89

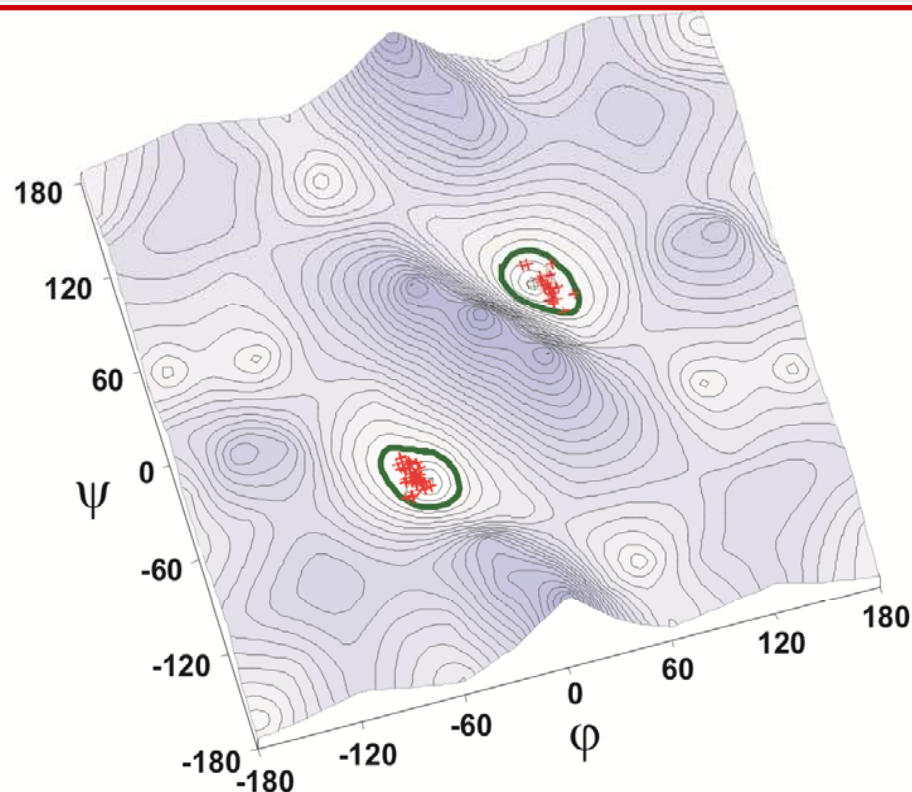
Wyniki: Ac-Aib-NMe₂



Porównanie z danymi eksperymentalnymi



Ac-Aib-NHMe (1)



Ac-Aib-NMe₂ (2)

swoboda

konformacyjna: 15%

4%

Wnioski

- ❑ wyniki obliczeń w fazie gazowej wskazują, że najbardziej preferowanymi konformacjami dla Ac-Aib-NHMe oraz Ac-Aib-NMe_2 są konformacje stabilizowane wewnątrzcząsteczkowymi wiązaniami wodorowymi typu C_5 oraz C_7 .
- ❑ polarny rozpuszczalnik – woda promuje konformacje helikalne (A) ($\phi, \psi = -54^\circ, 45^\circ$), co jest zgodne z danymi eksperymentalnymi.
- ❑ obecność dodatkowej grupy metylowej na C-końcu w peptydzie Ac-Aib-NMe_2 znacznie ogranicza swobodę konformacyjną peptydu
- ❑ efekt steryczny pomiędzy C-końcową grupą metylową oraz atomem tlenu grupy karbonylowej C=O^1 powoduje wypiętrzenie map Ramachandrana w rejonie ($\phi, \psi = 0^\circ, 0^\circ$), co skutkuje zanikiem konformacji C_7 oraz pojawieniem się dwóch dodatkowych konformacji D dla peptydu Ac-Aib-NMe_2



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Dziękuję za uwagę!

Roksana Wałęsa jest stypendystką projektu "Stypendia doktoranckie - inwestycja w kadre naukową województwa opolskiego,,