



UNIwersytet
OPolski

Wpływ heterocyklicznego ugrupowania na natywną konformację naturalnych peptydów

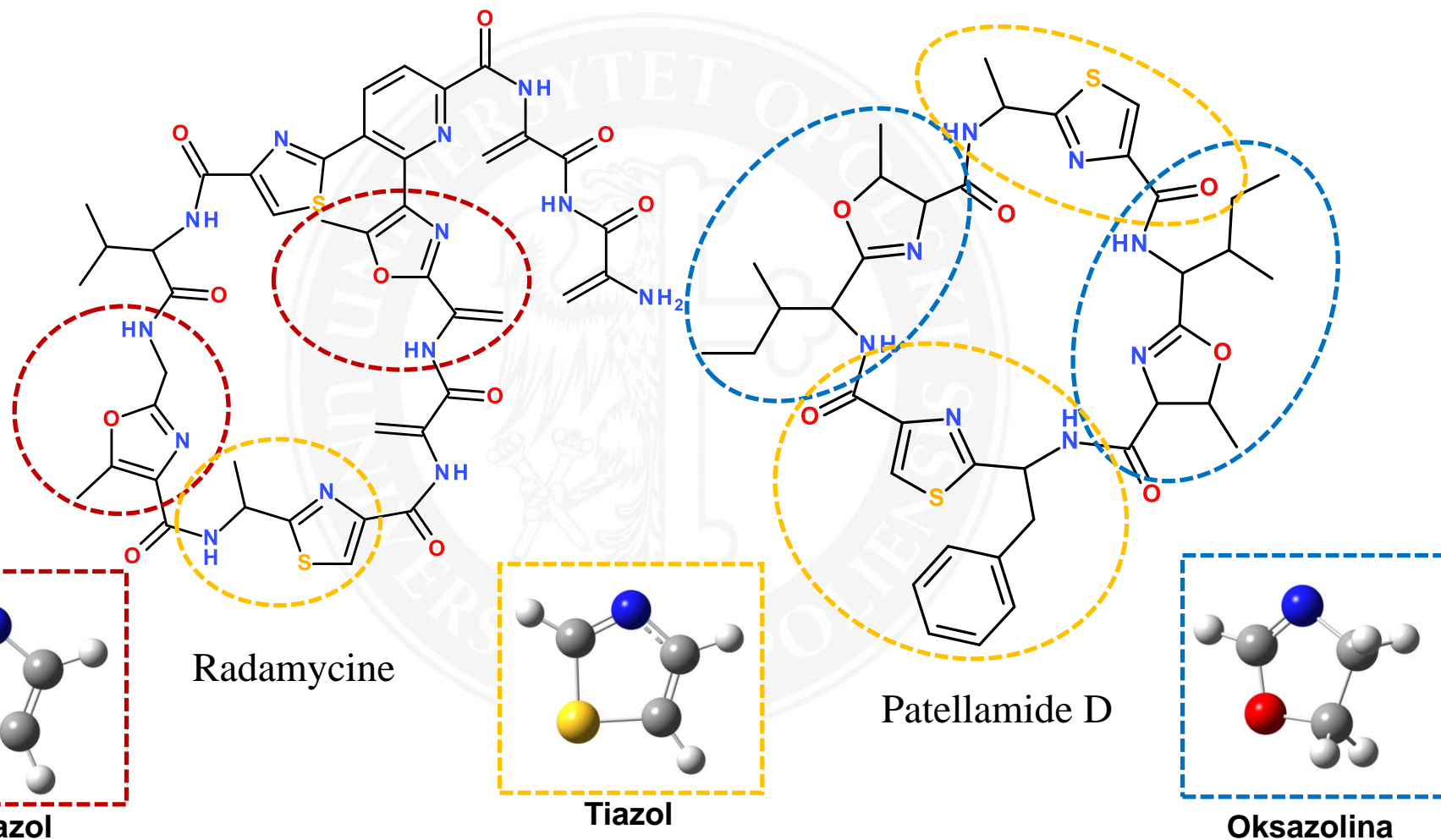
Monika Staś, Dawid Siodłak, Małgorzata Broda

mstas@uni.opole.pl

Zakład Chemii Fizycznej i Modelowania Molekularnego
Wydział Chemii, Uniwersytet Opolski

KUKDM, Zakopane, 8 - 10 Marzec 2017

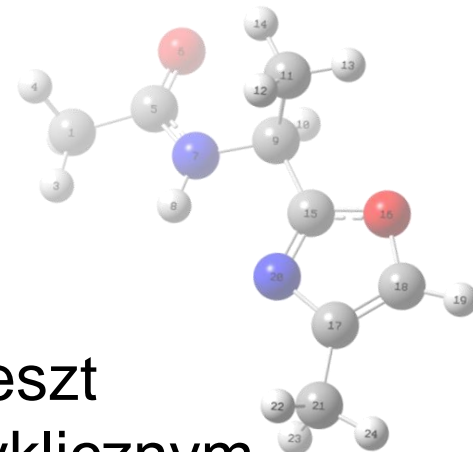
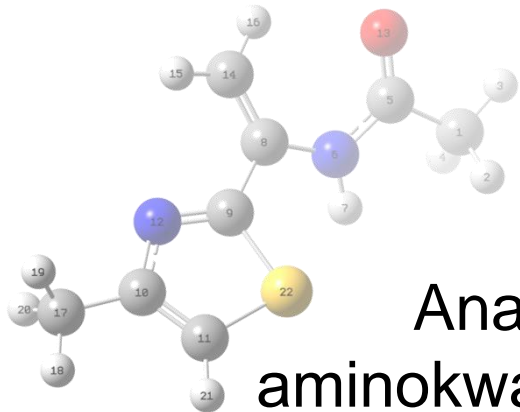
Występowanie aminokwasów z pierścieniem heterocyklicznym



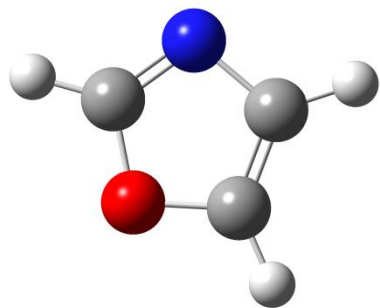
Jin Z., Muscarine, imidazole, oxazole, and thiazole alkaloids, *Nat Prod Rep* 2011, 28, 1143–1191

Bagley M.C. *et al.*, Thiopeptide Antibiotics, *Chem Rev* 2005, 105, 685-714

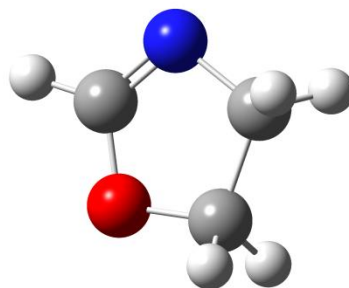
Cel pracy



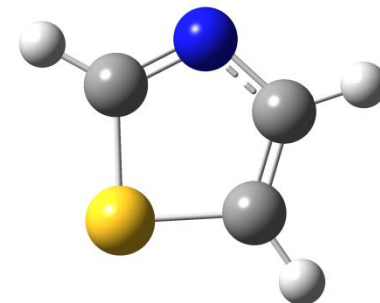
Analiza konformacyjna wybranych reszt aminokwasowych z pierścieniem heterocyklicznym (oksazolinowym, oksazolowym, tiazolowym) z zastosowanie metod obliczeniowych.



**Oksazol
(Ozl)**

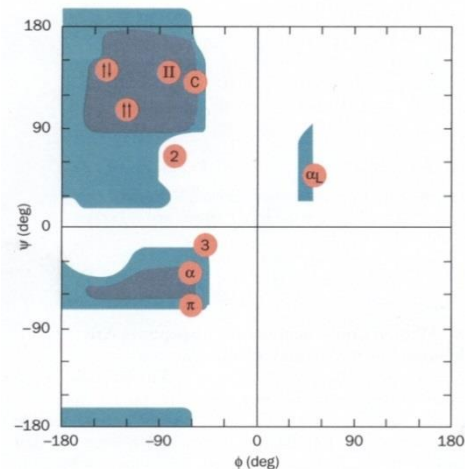


**Oksazolina
(Ozn)**



**Tiazol
(Tzl)**

Właściwości konformacyjne peptydów



Mapy i minima:
M06-2X/6-311++G(d,p)
SMD

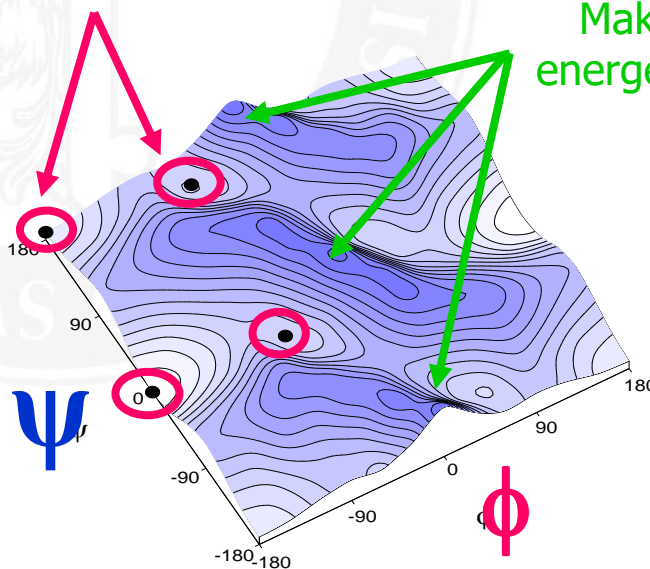
Wpływ rozpuszczalnika (CHCl_3 oraz H_2O)

„Doliny”-
 Minima energetyczne

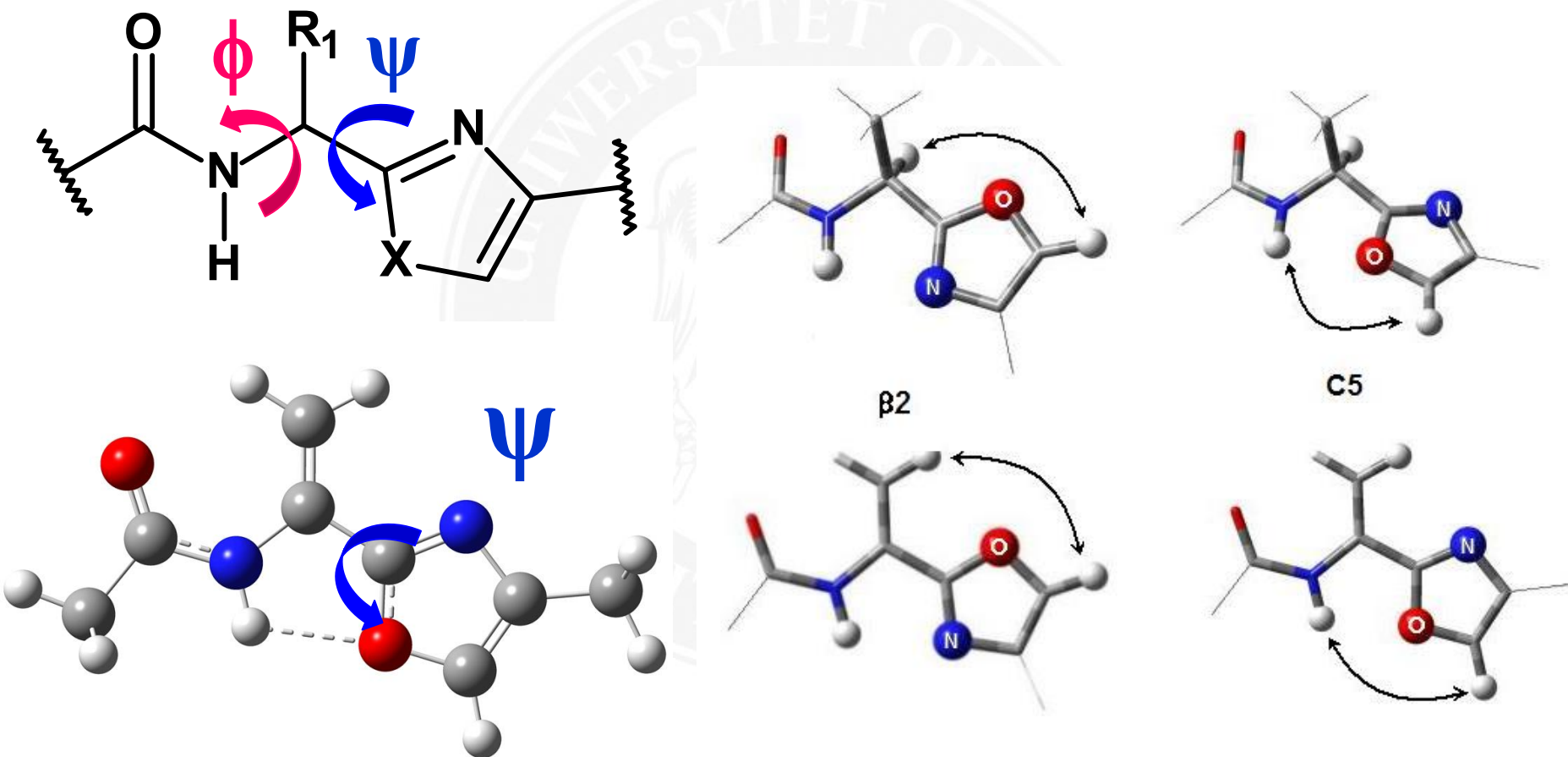
„Szczyty”-
 Maksima energetyczne

	C5	β	αD	C5
120°				
	β2	C7_{eq}	αL	α'
0°				
	α'	αR	C7_{ax}	β2
-120°				
	C5	αD	β	C5
-120°				
		ϕ		
	-120°	0°	120°	

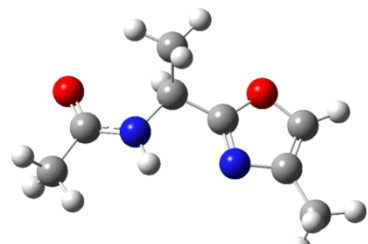
Nomenklatura Scarsdala



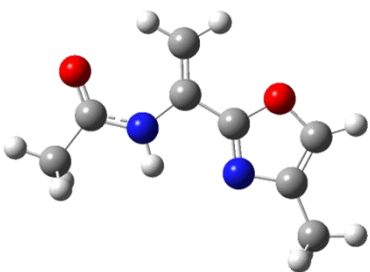
Ułożenie pierścienia heterocyklicznego



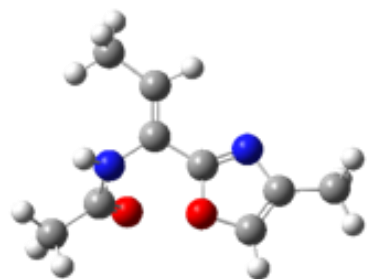
Modelowe związki do obliczeń



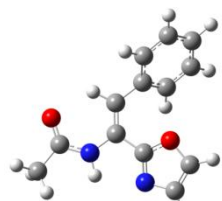
Ac-L-Ala-Ozl(4-Me)



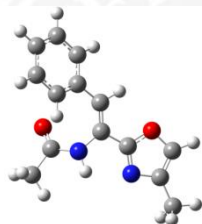
Ac-ΔAla-Ozl(4-Me)



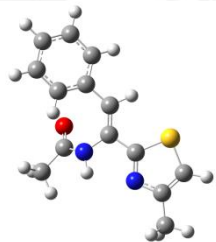
Ac-(Z)-ΔAbu-Ozl(4-Me)



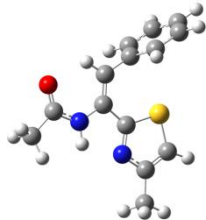
Ac-(E)-ΔPhe-Ozl(4-Me)



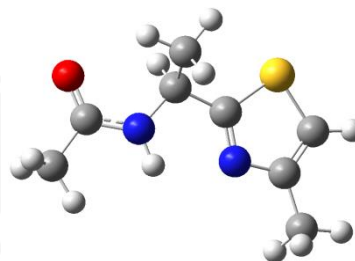
Ac-(Z)-ΔPhe-Ozl(4-Me)



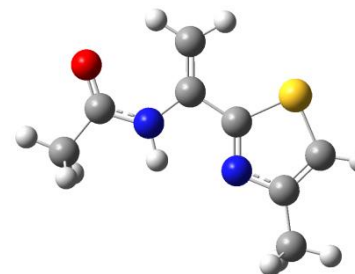
Ac-(Z)-ΔPhe-Tzl(4-Me)



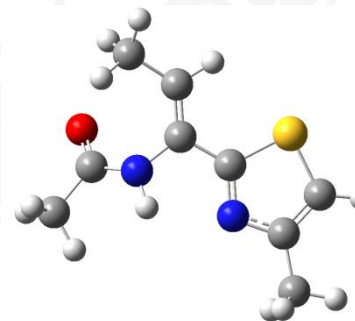
Ac-(E)-ΔPhe-Tzl(4-Me)



Ac-L-Ala-Tzl(4-Me)

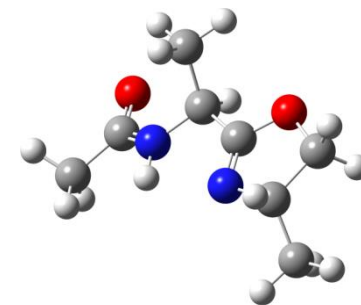


Ac-ΔAla-Tzl(4-Me)

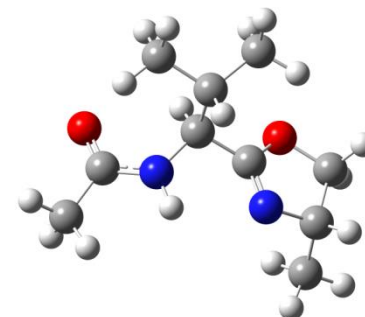


Ac-(Z)-ΔAbu-Tzl(4-Me)

Otrzymane pochodne



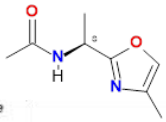
Ac-L-Ala-Ozn(4S-Me)



Ac-L-Val-Ozn(4S-Me)

Mapy konformacyjne

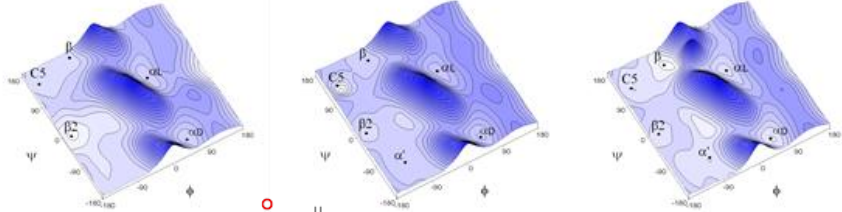
Ac-L-Ala-Ozl(4-Me)



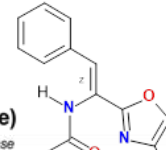
Gas phase

Chloroform

Water



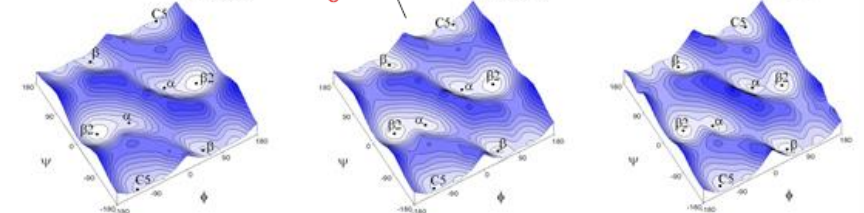
Ac-(Z)-ΔPhe-Ozl(4-Me)



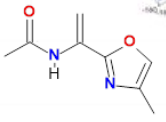
Gas phase

Chloroform

Water



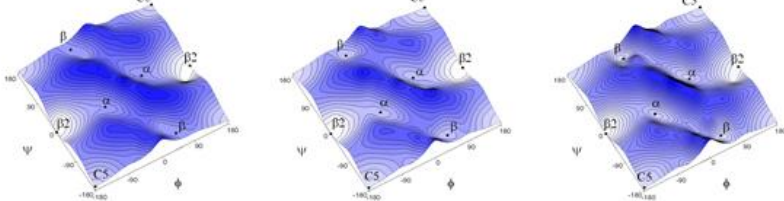
Ac-ΔAla-Ozl(4-Me)



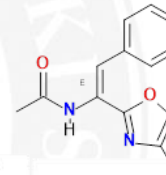
Gas phase

Chloroform

Water



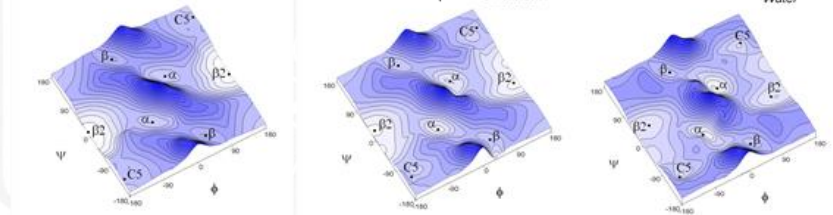
Ac-(E)-ΔPhe-Ozl(4-Me)



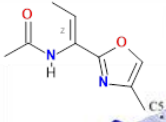
Gas phase

Chloroform

Water



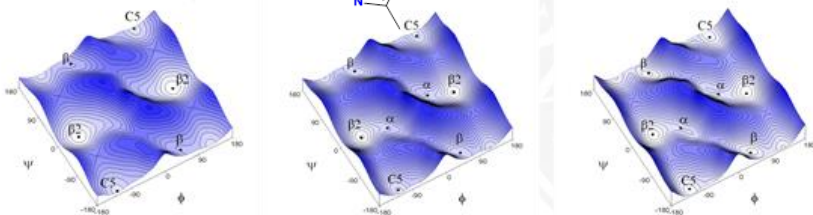
Ac-(Z)-ΔAbu-Ozl(4-Me)



Gas phase

Chloroform

Water

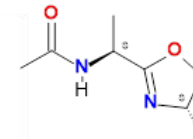
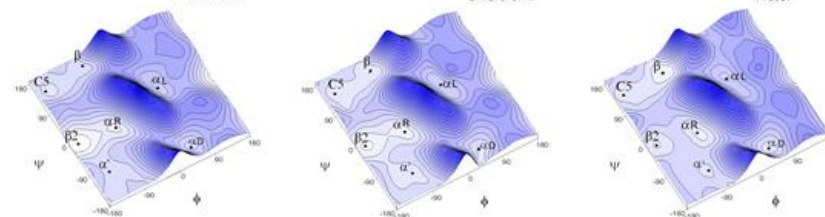


Ac-L-Ala-Ozn(4-Me)

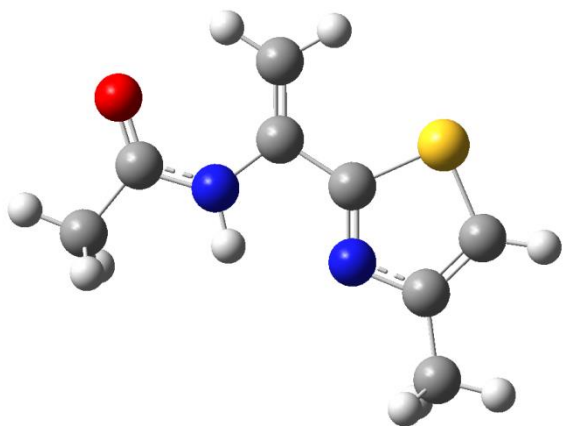
Gas phase

Chloroform

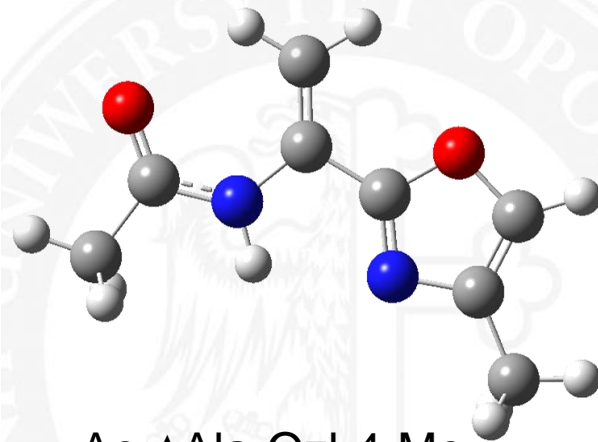
Water



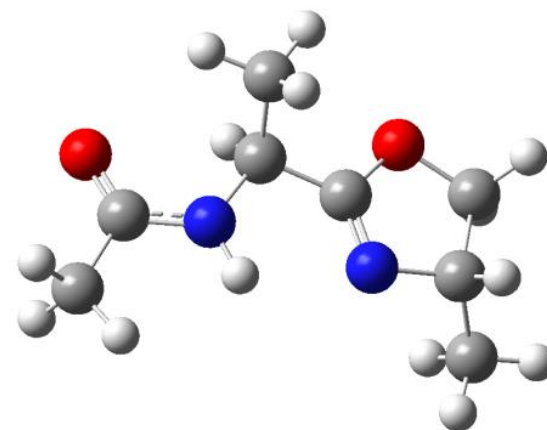
Konformacja oksazoloaminokwasów



Ac- Δ Ala-Tzl-4-Me



Ac- Δ Ala-Ozl-4-Me



(S)-Ac-L-Ala-Ozn-4-Me

Próżnia



Próżnia



Próżnia



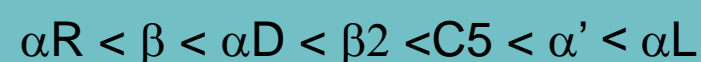
Woda



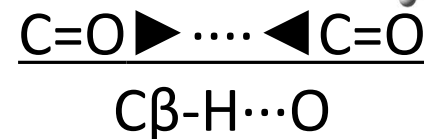
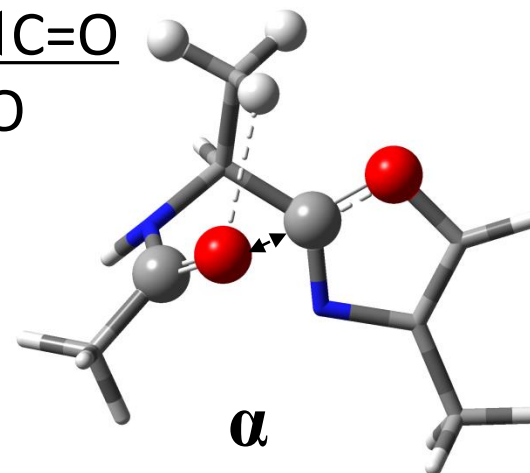
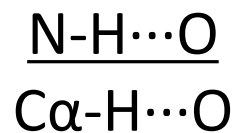
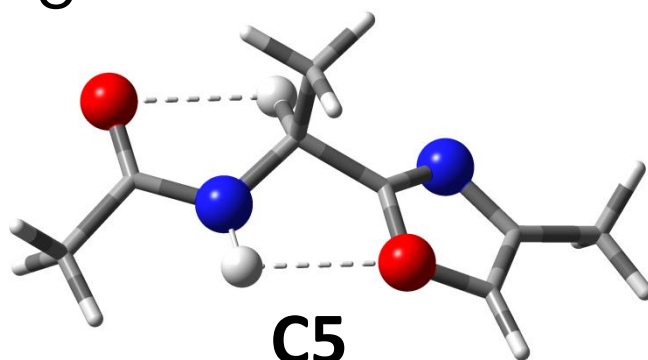
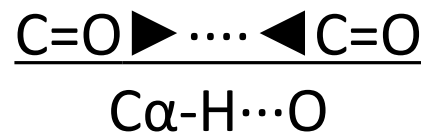
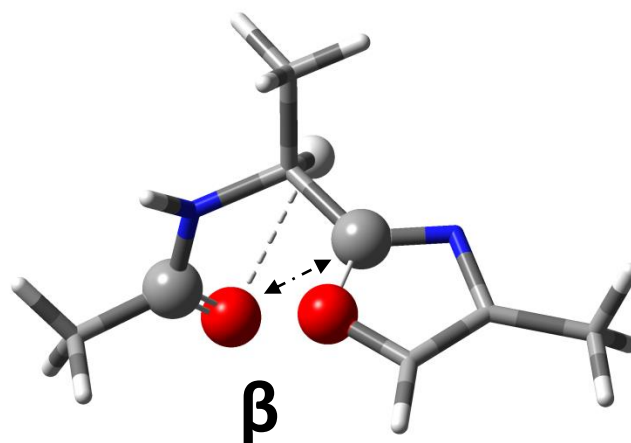
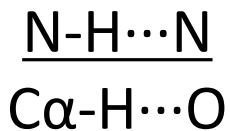
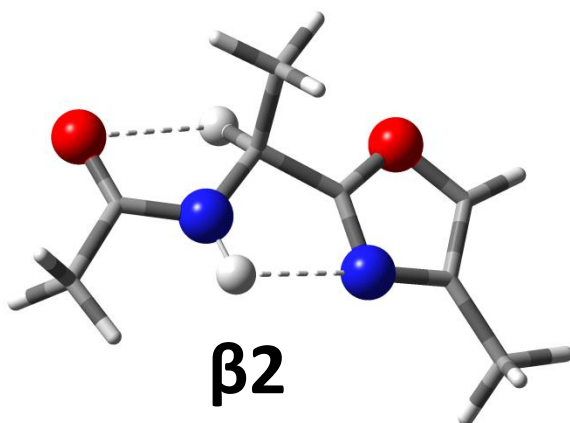
Woda



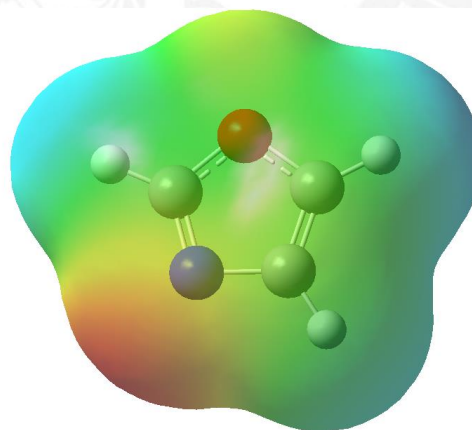
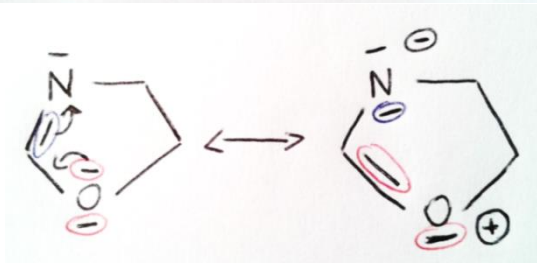
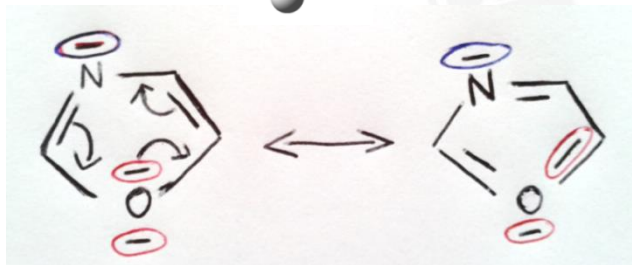
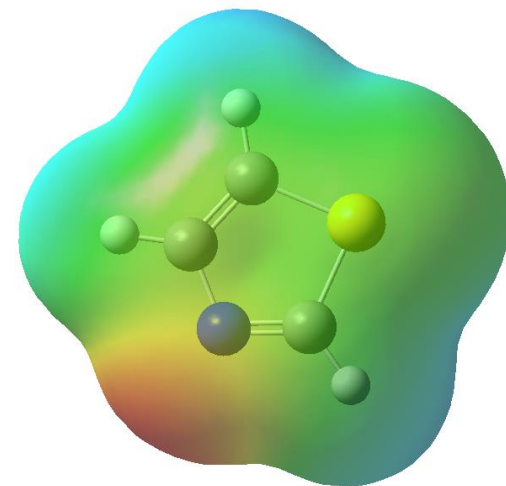
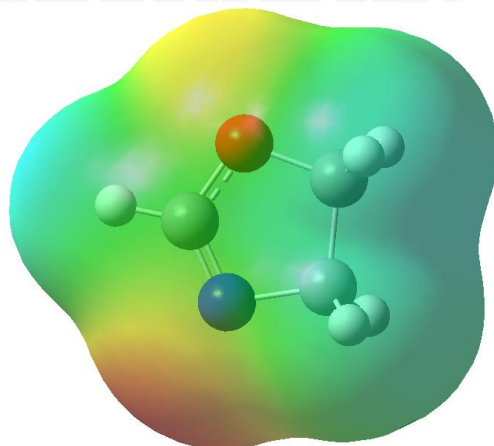
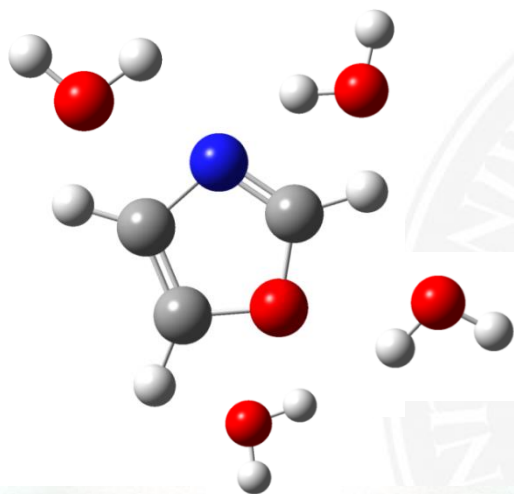
Woda



Oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe



Oddziaływanie pierścienia oksazolowego z cząsteczką wody

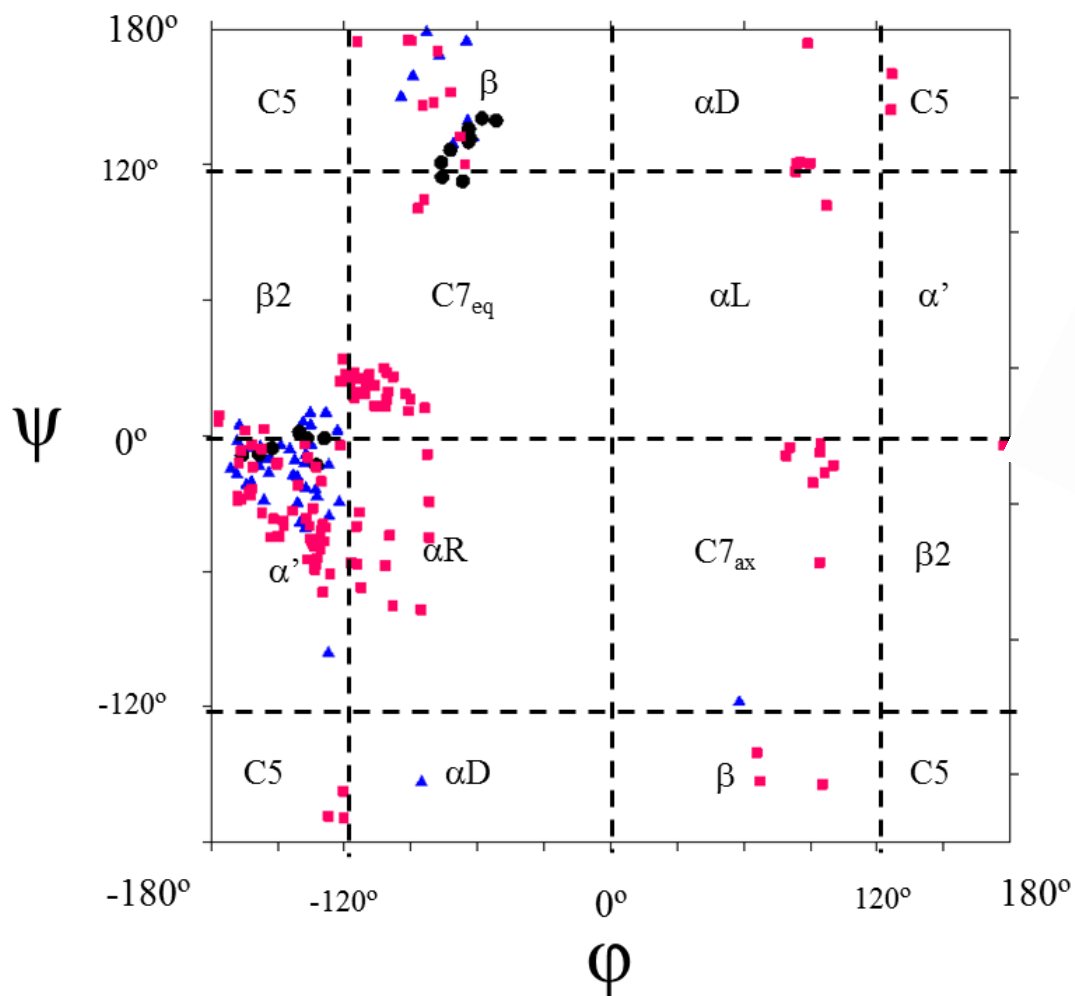


M06-2X
B3LYP
SMD/PCM

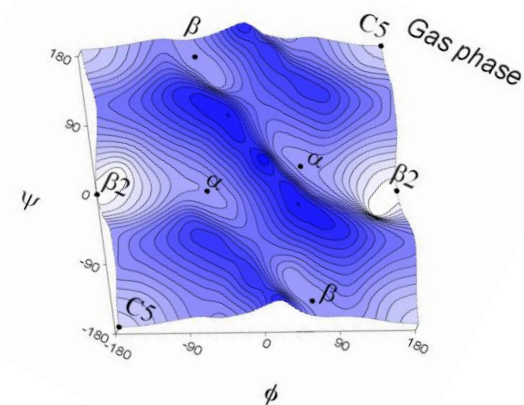
Wnioski

- Charakterystyka wiązania wodorowego pomiędzy pierścieniem heterocyklicznym i wodą:
 - Struktura i moc wiązania wodorowego zależy od rozkładu ładunków w pierścieniu
 - Wiązanie wodorowe wzmacnia aromatyczność pierścienia
 - Najsilniejsze pomiędzy atomem azotu i wodą
- Wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe wpływa na konformację tiazolo-, oksazolo i oksazolino-aminokwasów

Cambridge Data Base



Ac- Δ Ala-Ozl(4-Me)



-  Ozl
-  Ozn
-  Tzl

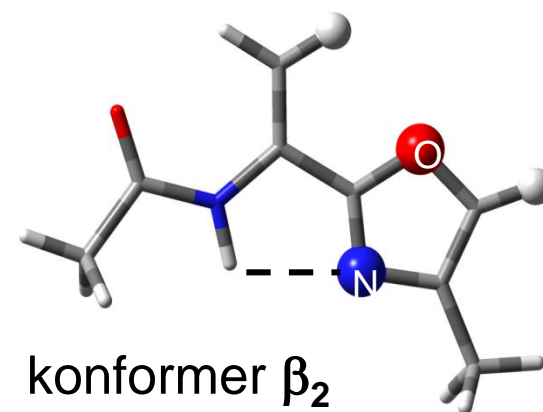
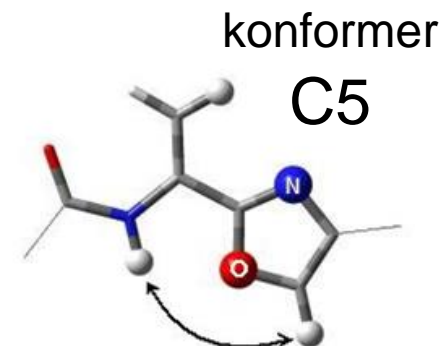
Podsumowanie

Konformacja β_2 jest charakterystyczną cechą aminokwasów z pierścieniem heterocyklicznym:

- Konformacja β_2 jest stabilizowana przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe typu **N-H...N**
- Typ konformacji zależy od reszty aminokwasowej i rodzaju pierścienia;
- Konformacja β_2 jest bardziej stabilna dla dehydroaminokwasów;
- Tendencja przyjmowania tej konformacji zmniejsza się wraz ze wzrostem polarności rozpuszczalnika;

Wyniki obliczeń zostały potwierdzone eksperymentalnie.

Tiazolo-, oksazolo- oraz oksazolino-aminokwasy mają podobny (ale nie identyczny) profil konformacyjny.



Granty i czas obliczeń

**Praca została wykonana z wykorzystaniem
Infrastruktury PL-Grid
na klasterze ZEUS i Prometheus**

Wszystkie obliczenia prowadzone były przy użyciu programu Gaussian 09, wersja C.01.

Wykonanie wszystkich obliczeń wymagało ok. **180 000 godzin CPU** oraz max. 0.211 GB.

W tym celu zostały złożone wnioski o 3 granty: oksazole, oksazoliny i dPheOzl(1-3).

Publikacje

Wyniki badań opublikowane z wykorzystaniem infrastruktury ACK Cyfronet:

1. Dawid Siodłak, Maciej Bujak, Monika Staś; *“Intra- and intermolecular forces dependent main chain conformations of esters of α,β -dehydroamino acids”* J. Mol. Struct., (2013); 1047, 229-236. (IF: 1,599)
2. Dawid Siodłak, Monika Staś, Małgorzata Anna Broda, Maciej Bujak, Tadeusz Lis; *„Conformational Properties of Oxazole-Amino Acids: Effect of the Intramolecular N-H \cdots N Hydrogen Bond”* J. Phys. Chem. B (2014); 118; 2340-2350; (IF: 3,302)
3. Monika Staś, Małgorzata A. Broda, Dawid Siodłak; *“Conformational properties of oxazoline-amino acids”* J. Mol. Struct., (2016); 1109, 192-200. (IF: 1,602)
4. Monika Staś, Maciej Bujak, Małgorzata A. Broda, Dawid Siodłak; *„Conformational preferences and synthesis of isomers Z and E of oxazole-dehydrophenylalanine”* Biopolymers: Peptide Science (2016); 106; 283-294; (IF: 2,248)

Badania dodatkowe:

5. Tao Yang, Beni B. Dangi, Aaron M. Thomas, Ralf I. Kaiser, Bing-Jian Sun, Monika Staś, Agnes H. H. Chang *„Gas-Phase Synthesis of the Elusive Trisilicontetrahydride Species (Si_3H_4)”* J. Phys. Chem. Lett. (2017) 8; 131-136; (IF: 8,449)

PODZIĘKOWANIA



Grant dla „Młodych Naukowców”
Wydział Chemii Uniwersytetu Opolskiego
2015-2016

Dziękuję za
uwagę

mstas@uni.opole.pl

