



## بررسی انرژی نسبی زنجیر جانبی دی پپتید محافظت شده $\text{HCO-Cys-Ala-NH}_2$ با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی در فاز گازی

بهزاد چهکندی، مهدی محسنی\*

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

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۴/۴/۱۳، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۴/۵/۱۲، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۴/۶/۱۱

### چکیده

در این تحقیق مقادیر انرژی نسبی زوایای دو وجهی زنجیر جانبی، در صورت بندی‌های انواع L و D دی پپتید محافظت شده سیستین - آلانین در فاز گازی با استفاده از محاسبات مکانیک کوانتومی در سطح B3LYP و سری پایه 6-31G(d) با استفاده از نرم افزار گوسین ۲۰۰۹ تعیین گردید. ساختارهای پایدار در حالت‌های متفاوت از زنجیر جانبی بدست آمده‌اند. بدین ترتیب که ساختارهای بهینه حاصل از چرخش زاویه دو وجهی زنجیر جانبی، در فواصل ۳۰ درجه ای از ۰ تا ۳۶۰ درجه حاصل شده است.

واژه‌های کلیدی: انرژی، زوایای دو وجهی، صورتبندی آمینواسیدها، دی پپتید

### ۱. مقدمه

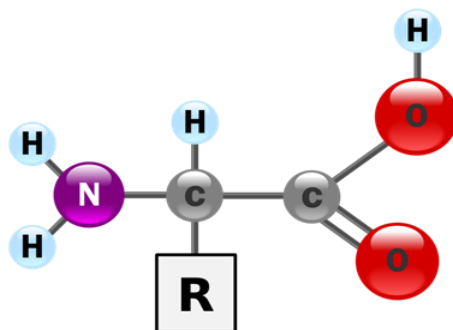
#### ۱-۱. ساختمان اسیدهای آمینه

اسیدهای آمینه در سلول‌های زنده دارای اعمال و فعالیت‌های زیستی بسیار گوناگون و متنوعی می‌باشند. تمامی اسیدهای آمینه از نظر ساختمانی خصوصیات و ویژگی‌های مشترکی را دارا هستند. اسیدهای آمینه از اتم کربن (C)، اتم هیدروژن (H)، گروه آمین ( $-\text{NH}_2$ )، گروه کربوکسیل ( $-\text{COOH}$ ) و گروه جانبی که می‌تواند بسیار متنوع باشد (R) تشکیل شده‌اند. در تصویر ۱ ساختمان عمومی یک اسید آمینه نمایش داده شده است و گروه‌های مختلفی را در اطراف اتم کربن مرکزی می‌توان مشاهده نمود [۱].

\*عهده‌دار مکاتبات: بهزاد چهکندی

نشانی: گروه شیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شاهرود

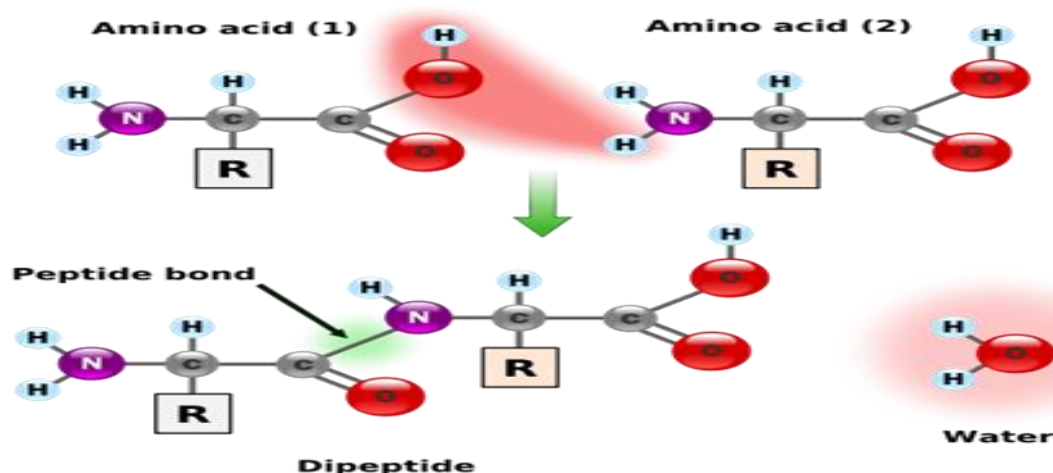
تلفن: ۰۹۱۵۵۱۳۸۳۴۹ پست الکترونیک: E-mail: bchahkandi@gmail.com



شکل ۱. ساختار عمومی یک  $\alpha$ -آمینو اسید

اسیدهای آمینه به صورت منومرهای در ساختمان زنجیره‌های پلی‌پپتیدی پروتئین‌ها شرکت می‌نمایند. به علت حضور عوامل آمینو و کربوکسی، آمینواسیدها هم اسیدی و هم بازی‌اند. آمینواسیدهای حاصل از هیدرولیز پروتئین‌ها،  $\alpha$ -آمینواسیدها هستند. یعنی گروه آمینو روی کربن، مجاور گروه کربونیل، قرار می‌گیرد. اسیدهای آمینه ویژگی‌های ساختمانی مشترکی با یکدیگر دارند و ۲۰ نوع اسید آمینه‌ای که در تشکیل پروتئین‌ها مشارکت دارند همگی از نوع  $\alpha$ -آمینواسید هستند. وقتی در چهار طرف یک اتم کربن گروه‌های شیمیایی مختلفی قرار بگیرد، کربن نامتقارن ایجاد می‌شود. کربن‌های نامتقارن در اسیدهای آمینه نیز همانند کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها وجود دارند. نحوه قرارگیری چهار گروه مختلف بر روی اتم کربن دو نوع ایزومری فضایی به وجود می‌آورد. این دو نوع از ایزومری فضایی پروتئین‌ها از نظر اپتیکی نیز با هم متفاوتند و نور پلاریزه را در  $(PH=V)$  به سمت چپ یا راست منحرف می‌سازند. بنابراین اسیدهای آمینه‌ای که نور را به سمت چپ هدایت می‌کنند را چپ گردان ( $L$ ) می‌نامند و آنهایی که نور را به سمت راست منحرف می‌کنند دارای ایزومری فضایی راست گردان ( $D$ ) می‌نامند. اما نکته بسیار مهمی که باید به آن توجه داشت این است که فقط اسیدهای آمینه‌ای که ایزومری فضایی چپ گردان ( $L$ ) می‌باشند توانایی به کارگیری در سنتز پروتئین‌ها را داشته و ارزش حیاتی دارند به عبارت دیگر تمامی ۲۰ نوع اسیدهای آمینه‌ای که در ساختمان پروتئین‌ها وجود دارند از نوع  $\alpha$ - $L$ -اسید آمینه هستند. پس می‌توان گفت که تمامی اسیدهای آمینه طبیعی از نوع  $\alpha$ - $L$ -اسید آمینه می‌باشند [۲].

عوامل شیمیایی  $\alpha$ -آمینو و  $\alpha$ -کربوکسیل و همچنین عوامل شیمیایی موجود بر روی ریشه‌های جانبی اسیدهای آمینه هر یک متناسب با خواص خود در واکنش‌های شیمیایی شرکت می‌نمایند. عامل کربوکسیل در یونیزاسیون و تشکیل مشتقات استری، آمیدی و اسید انیدرید و عامل آمین در واکنش‌های یونیزاسیون، آسیلاسیون، استری شدن و عامل تیوالکل ( $-SH$ ) در واکنش‌های اکسیداسیون و آلکیلاسیون و گروه‌های هیدروکسیل ( $-OH$ ) در واکنش‌های استری شدن شرکت می‌نمایند، اما مهم‌ترین واکنش‌های شیمیایی اسیدهای آمینه تشکیل پیوندهای پپتیدی است. پیوندهای پپتیدی با از دست دادن یک مولکول آب مابین عوامل  $\alpha$ -آمینو از یک اسید آمینه و  $\alpha$ -کربوکسیل از اسید آمینه دوم ایجاد می‌شوند.



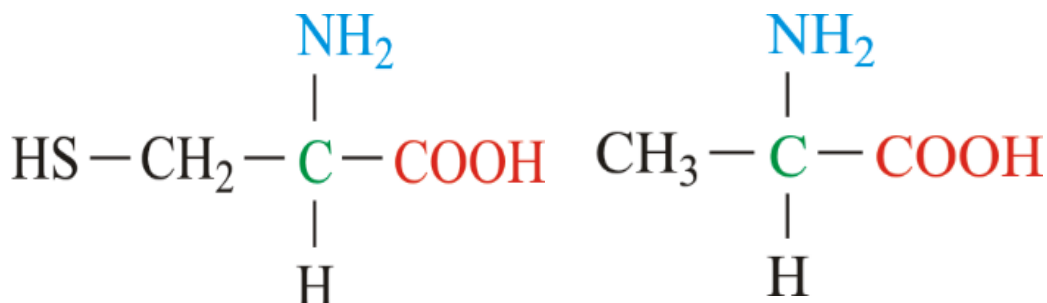
شکل ۲. واکنش تشکیل پیوند پپتیدی

واکنش فوق به خودی خود در جهت ایجاد پیوند پپتیدی، پیشرفته قابل ملاحظه‌ای ندارد زیرا ثابت تعادل واکنش بیشتر در جهت هیدرولیز پیوند پپتیدی عمل می‌نماید. در عمل برای انجام این واکنش باید قبلاً عامل کربوکسیل را فعال نمود و این عمل از نظر شیمیایی با ایجاد مشتق کلرواسید انجام پذیر است، اما در واکنش‌های بیوشیمیایی سلولی فعال شدن عامل کربوکسیل در اثر اتصال با یک مولکول آدنین تری فسفات (ATP) و ایجاد مشتق آمینوآسیل آدنیلات انجام می‌گیرد [۳].  $\alpha$ -L- آمینو اسید مونومرهای پپتیدها می‌باشند و در اثر پلیمر شدن توسط پیوندهای پپتیدی استخوان‌بندی اصلی ساختمان پروتئین‌ها را ایجاد می‌نمایند. هر گاه دو اسید آمینه به یکدیگر متصل شوند ماده‌ای به نام دی‌پپتید را به وجود می‌آورند. از اتصال سه، چهار و پنج اسید آمینه به هم به ترتیب، تری پپتید، تترا پپتید و پنتا پپتید ایجاد می‌شود. به عبارتی از ترکیب چند اسید آمینه با یکدیگر الیگو پپتیدها ساخته می‌شوند [۴].

در اواخر دهه ۱۹۳۰، لینوس پاولینگ و رابرت کوری با استفاده از روش کریستالوگرافی اشعه X، ساختار دقیق آمینو اسیدها و پپتیدها را مورد بررسی قرار دادند. هدف آنها از این مطالعات، تعیین فاصله پیوند بین اتم‌ها و زوایای پیوند بود تا با استفاده از این اطلاعات بتوانند کونفورماسیون (آرایش فضایی گروه‌های متصل به یک اتم می‌توانند حول یک پیوند بچرخند) پروتئین‌ها را پیشگویی کنند. یکی از یافته‌های ارزشمند این دو محقق آن بود که واحد پپتیدی محکم و مسطح است. هیدروژن گروه آمینی در این پیوند همیشه در موقعیت Trans نسبت به اکسیژن گروه کربونیل قرار می‌گیرد. پیوند میان اتم کربن گروه کربونیل و اتم نیتروژن دارای آزادی چرخش نیست و تقریباً مانند یک پیوند دوگانه عمل می‌کند. طول این پیوند، کوتاه و در حدود ۱/۳۲ آنگستروم بوده و میانگین طول پیوند ساده C-N (۱/۴۹ آنگستروم) و پیوند دوگانه C=N (۱/۲۷ آنگستروم) است و به همین دلیل، خصوصیات یک پیوند دوگانه نسبی را نشان می‌دهد. پیوند میان کربن  $\alpha$  و کربن گروه کربونیل از نوع پیوند ساده بوده و طول آن ۱/۵۱ آنگستروم است. همچنین پیوند بین کربن  $\alpha$  در اسید آمینه دوم و نیتروژن نیز از نوع پیوند ساده (۱/۴۶ آنگستروم) است. بنابراین درجه آزادی چرخش حول این پیوندها زیاد بوده و اتم‌هایی که در پیوند پپتیدی درگیر شده‌اند، روی یک خط قرار نمی‌گیرند ولی در یک صفحه هستند [۵].

سیستین دارای فرمول مولکولی  $C_3H_7NO_2S$  و آلانین با فرمول مولکولی  $C_3H_7NO_2$  می‌باشد. جرم مولکولی این دو آمینو اسید به ترتیب ۸۹ و ۱۲۱ گرم بر مول است. هر دو این آمینو اسیدها جزو اسیدهای آمینه غیر ضروری بدن محسوب می‌شوند. گروه R در آلانین گروه  $CH_3$  و در

سیستین گروه  $\text{CH}_2\text{-SH}$  می‌باشد. از همین رو آلانین یک اسید آمینه غیر قطبی به شمار می‌رود. در شکل ۳ ساختار باز این آمینواسیدها نشان داده شده است.



شکل ۳. ساختار باز دو آمینو اسید

## ۲. روش محاسباتی

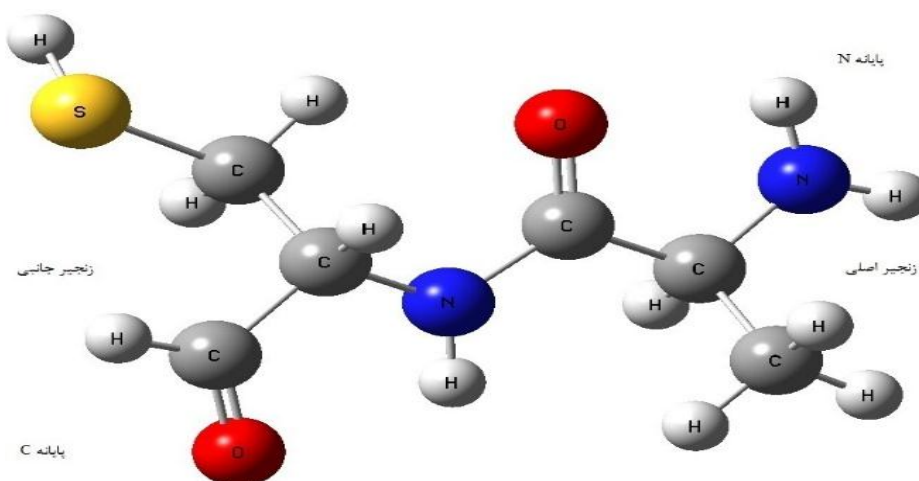
محاسبات با استفاده از برنامه گوسین ۲۰۰۹ در روش DFT و با بهره‌گیری از سطح تنوری B3LYP در سری پایه \*6-31G انجام شده است [۶]. نمودار مربوط به انرژی زوایای زنجیر جانبی در صورتبندی دی پتید، با استفاده از نرم افزار Excel رسم شده است. در انجام این محاسبات زاویه دو وجهی زنجیر جانبی دی پتید، از آمینو اسید سیستین، از ۰ درجه تا ۳۶۰ درجه به فاصله‌های ۳۰ درجه، فریز و در نهایت در زوایای مذکور بهینه‌سازی بر آنها صورت پذیرفت. نتایج حاصله از تجزیه و تحلیل خروجی محاسبات از فایل‌های نرم افزار گوسین بدست آمده است.

## ۳. بحث و نتیجه گیری

Cysteine آمینواسیدی با یک زنجیره‌ی جانبی است که تصور ما بر این است که این زنجیره می‌تواند به دلیل ایجاد ممانعت فضایی بر پایداری انرژی و توابع ترمودینامیکی ترکیب تاثیر بگذارد. در این مطالعه به تعیین پایدارترین حالت برای ترکیب مورد نظر در سطوح مختلف کوانتومی می‌پردازیم و پایدارترین صورتبندی‌های حاصل از تغییر زاویه زنجیر جانبی را مشخص می‌کنیم.

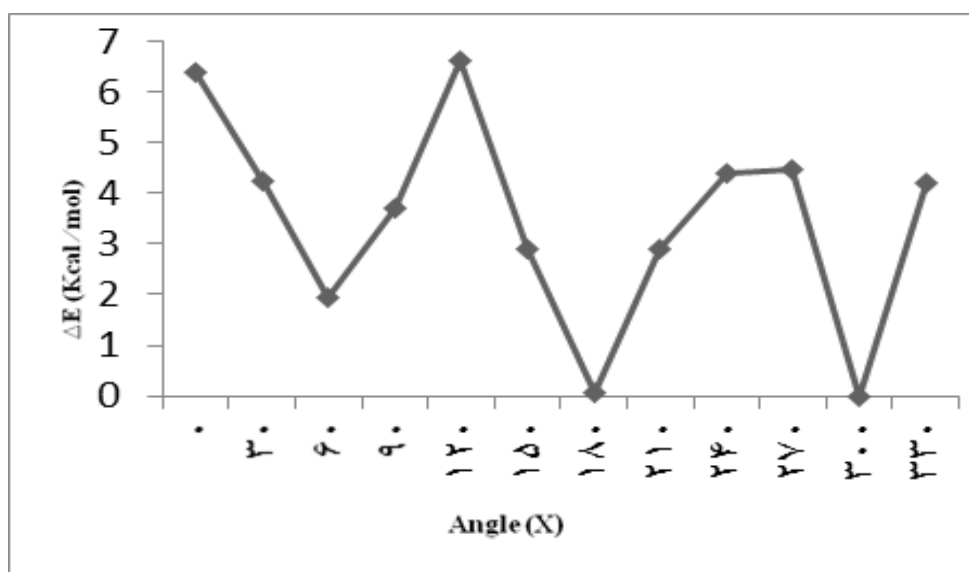
### ۳-۱. تعیین کنفورماسیون‌های حاصل از چرخش زنجیر جانبی در دی پتید $\text{HCO-L-Cys-L-Ala-NH}_2$

زوایای پیچشی مجاز زنجیر جانبی با استفاده از سیستم مختصات داخلی ماتریس Z به کار رفته در دی پتید مورد مطالعه، در شکل ۴ نمایش داده شده است. دی پتید مورد مطالعه به چهار بخش گروه محافظ پایانه N، زنجیر اصلی شامل شده از باقیمانده آلانین و باقیمانده سیستین، و گروه محافظ پایانه C، تقسیم بندی شده است که هر کدام به‌طور مجزا مشخص شده‌اند [۷].



شکل ۴. مدل دی پپتید L با بخش‌های مجزا

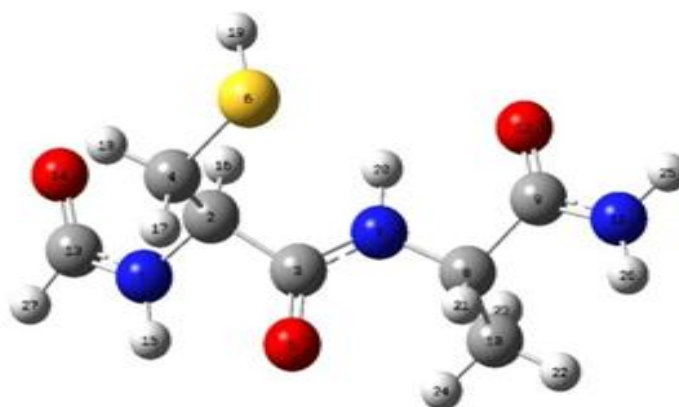
ابتدا ساختار اصلی بهینه سازی شد و سپس ساختارهای حاصل از فریز زنجیر جانبی بهینه، و انرژی آن با ساختار اصلی مقایسه گردید که نتایج حاصله در جدول ۱ درج شده است. مقادیر انرژی و انرژی نسبی صورتبندی‌های بهینه شده در جدول و نمودار تغییرات انرژی در سطح B3LYP برای مقایسه بهتر نشان داده شده است. پایین‌ترین مقدار انرژی در چاه پتانسیل، پایدارترین صورتبندی را نشان می‌دهد که پایین‌ترین میزان انرژی مربوط به زاویه ۳۰۰ یا ۶۰- درجه می‌باشد.

نمودار ۱. منحنی تغییرات انرژی ( $\Delta E$ ) بر حسب تغییرات زنجیر جانبی در سطح B3LYP/6-31G (d)

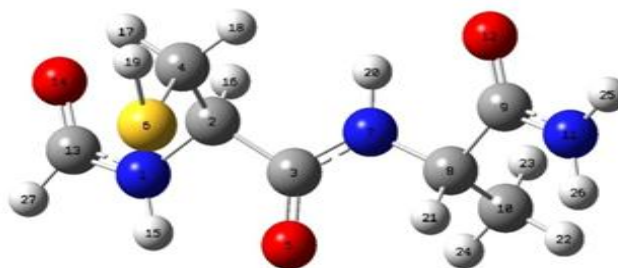
با توجه به نتایج از نمودار و جدول ۱، پایدارترین صورتبندی‌ها با قرارگیری زنجیر جانبی در سه حالت آنتی، گویچ مثبت و گویچ منفی، حاصل می‌شود.

جدول ۱. مقادیر انرژی (E) و انرژی نسبی ( $\Delta E$ ) در سطح B3LYP/6-31G(d) نسبت به تغییرات زنجیر جانبی

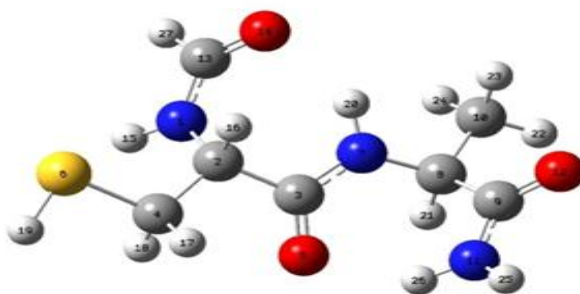
Angles	$E(\text{hartree})$	$\Delta E (\text{kcal/mol})$
۰	-۱۰۶۲/۸۵۲۷۳۷	۶/۳۷
۳۰	-۱۰۶۲/۷۵۶۱۵۷	۴/۲۲
۶۰	-۱۰۶۲/۷۵۹۸۰۹	۱/۹۳
۹۰	-۱۰۶۲/۷۵۷۰۳۱	۳/۶۸
۱۲۰	-۱۰۶۲/۷۵۲۳۴۷	۶/۶۱
۱۵۰	-۱۰۶۲/۷۵۵۷۲۱	۲/۸۸
۱۸۰	-۱۰۶۲/۷۶۲۷۸۴	-/۰۶
۲۱۰	-۱۰۶۲/۷۵۸۲۹۹	۲/۸۸
۲۴۰	-۱۰۶۲/۷۵۵۹۲۰	۴/۳۷
۲۷۰	-۱۰۶۲/۷۵۵۷۴۷	۴/۴۸
۳۰۰	-۱۰۶۲/۷۶۲۸۹۴	-/۰۰
۳۳۰	-۱۰۶۲/۷۵۶۲۱۸	۴/۱۸
۳۶۰	-۱۰۶۲/۸۵۲۷۳۷	۶/۳۷



شماي ۱



شماي ۲

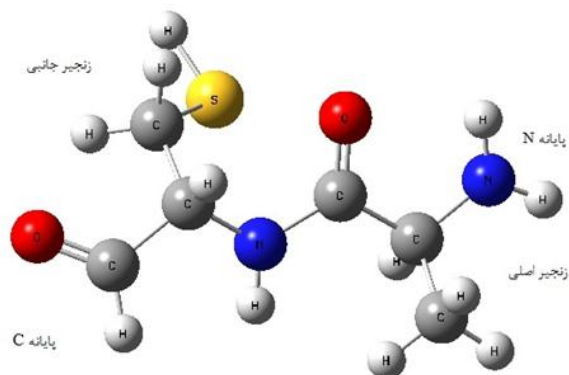


شماي ۳

شکل ۵. سه ساختار بهینه برای چرخش زنجیر جانبی تصاویر به ترتیب گوی منفی، گوی مثبت و آنتی

### ۲-۳. تعیین کنفورمسیون‌های حاصل از چرخش زنجیر جانبی در دی پپتید $\text{HCO-D-Cys-L-Ala-NH}_2$

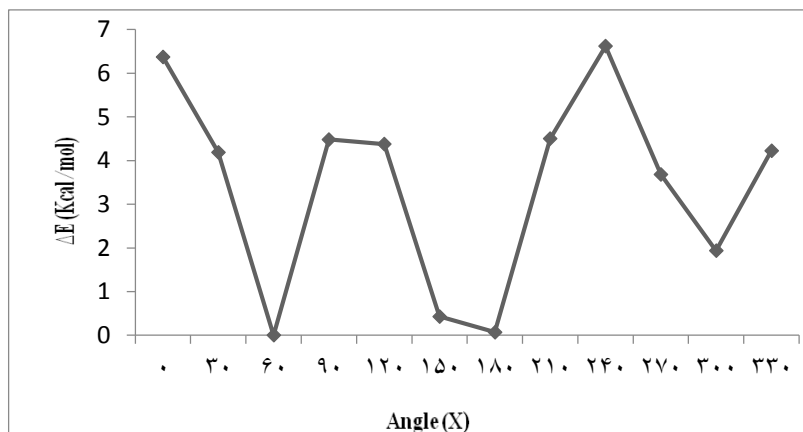
زوایای پیچشی مجاز زنجیر جانبی با استفاده از سیستم مختصات داخلی ماتریس Z به کار رفته در دی پپتید مورد مطالعه، در شکل ۶ نمایش داده شده است. در این بخش نیز، دی پپتید مورد مطالعه به چهار بخش گروه محافظ پایانه N، زنجیر اصلی شامل شده از باقیمانده آلانین و باقیمانده سیستین، و گروه محافظ پایانه C، تقسیم بندی شده است که هر کدام به طور مجزا مشخص شده‌اند [۸].



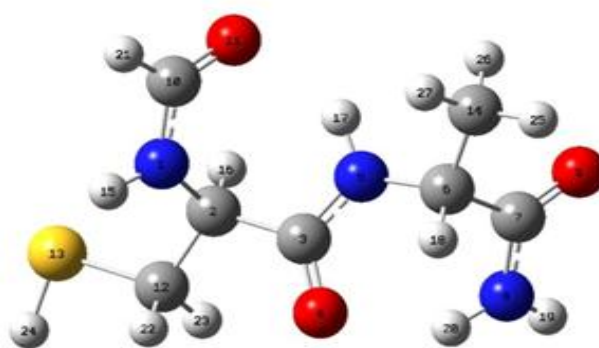
شکل ۶. مدل دی پپتید D با بخش‌های مجزا

در این صورتبندی نیز پس از فریز کردن زنجیر جانبی به فواصل ۳۰ درجه از ۰ تا ۳۶۰ درجه، حالت‌های پایدار طبق اعداد بدست آمده از جدول ۲ و نمودار ۲ مشخص گردید.

نمودار ۲. منحنی تغییرات انرژی ( $\Delta E$ ) بر حسب تغییرات زنجیر جانبی در سطح B3LYP/6-31G (d)

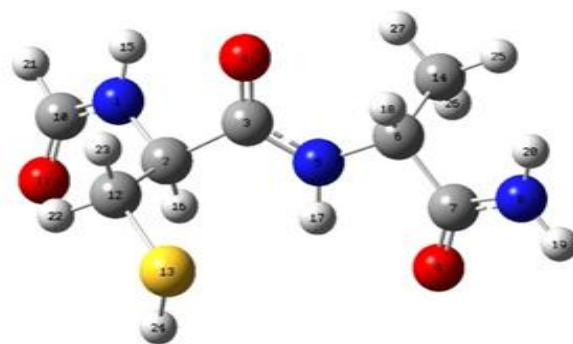


همانند صورتبندی L، صورتبندی D نیز ۳ چاه پتانسیل انرژی نسبی را در زوایای ۶۰، ۱۸۰ و ۳۰۰ درجه نشان می‌دهد. انرژی‌های مربوط به چاه پتانسیل انرژی در جدول ۲، صورتبندی حاصل از چرخش زنجیر جانبی در زاویه ۶۰ را به عنوان پایدارترین صورتبندی نشان می‌دهد. سه ساختار بهینه حاصل از محاسبات انجام شده در شکل ۷ نمایش داده شده است که این بار نیز مربوط به ساختارهای گویچ مثبت، گویچ منفی و آنتی می‌باشد.

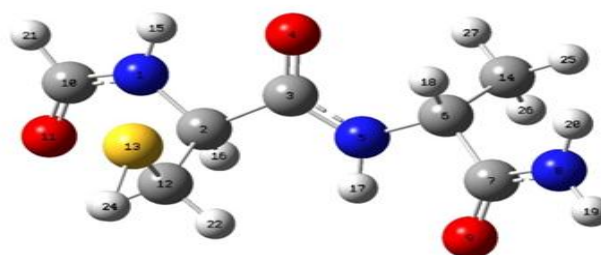


شماي ۱





شماي ۲



شماي ۳

شکل ۷. سه ساختار بهینه برای چرخش زنجیر جانبی تصاویر به ترتیب گوی منفی، گوی مثبت و آنتی

Angles	$E$ (Hartree)	$\Delta E$ (kcal/mol)
۰	-۱۰۶۲/۷۵۲۷۳۶	۶/۳۷
۳۰	-۱۰۶۲/۷۵۶۲۲۱	۴/۱۸
۶۰	-۱۰۶۲/۷۶۲۸۹۴	۰/۰۰
۹۰	-۱۰۶۲/۷۵۵۷۴۷	۴/۴۸
۱۲۰	-۱۰۶۲/۷۵۵۹۱۹	۴/۳۷
۱۵۰	-۱۰۶۲/۷۶۲۲۱۲	۰/۴۲
۱۸۰	-۱۰۶۲/۷۶۲۸۸۳	۰/۰۷
۲۱۰	-۱۰۶۲/۷۵۵۷۲۱	۴/۵۰

۲۴۰	-۱۰۶۲/۷۵۲۳۴۷	۶/۶۱
۲۷۰	-۱۰۶۲/۷۵۷۰۳۱	۳/۶۷
۳۰۰	-۱۰۶۲/۷۵۹۸۰۹	۱/۹۳
۳۳۰	-۱۰۶۲/۷۵۶۱۵۶	۴/۲۲
۳۶۰	-۱۰۶۲/۷۵۲۷۳۶	۶/۳۷

جدول ۲. مقادیر انرژی (E) و انرژی نسبی ( $\Delta E$ ) در سطح B3LYP/6-31G(d) نسبت به تغییرات زنجیر جانبی

#### ۴. نتیجه گیری

نتایج محاسبات برای کنفورماسیون‌های مختلف حاصل از چرخش زنجیر جانبی آمینواسید سیستین در ترکیب HCO - L- Cys -L- Ala - NH<sub>2</sub> در سطوح تئوری B3LYP در سری پایه 6-31G(d) سه مینیم در ۱۸۰، ۶۰ و -۶۰ درجه نشان داد، که به ترتیب، آنتی (a)، گویج مثبت ( $g^+$ )، و گویج منفی ( $g^-$ ) نامیده می‌شوند که ترتیب پایداری این سه کنفورمر  $g^- > a > g^+$  می‌باشد. پایدارترین صورتبندی، صورتبندی حاصل از زاویه ۳۰۰ یا ۶۰ درجه می‌باشد. در حالی که نتایج محاسبات برای کنفورماسیون‌های مختلف حاصل از چرخش اولین زنجیر جانبی آمینواسید سیستین در ترکیب HCO - D- Cys -D- Ala -NH<sub>2</sub> در سطوح تئوری B3LYP در سری پایه 6-31G(d) سه مینیم در ۱۸۰، ۶۰ و -۶۰ نشان داد که ترتیب پایداری این سه کنفورمر  $a > g^- > g^+$  می‌باشد. این تحقیق اساس و پایه پیدا کردن فرم‌های مختلف پلی پپتیدها و پروتئین‌ها و شناسایی ساختار فضایی آنها و نیز بررسی توابع ترمودینامیکی این مولکول‌های زیستی می‌باشد.

#### ۵. منابع

- [۱] بوید. مورسون، شیمی آلی ۳، مترجم: دکتر علی سیدی اصفهانی و دکتر عیسی یآوری و دکتر احمد میر شکرایی، نشر نوبهار، ص ۱۴۵۵ (۱۹۹۲).
- [۲] کاکس. نلسون، اصول بیوشیمی لنینجر - مترجم: رضا محمدی، نشر آبیژ، تهران، ص ۱۷۸. (۱۳۸۶)
- [3] A.G. Chasse, A.M. Rodriguez, A. Perczel, M.L. Mak, E. Deretey, C.P. Soad,
- [4] A.M. Tarditi, M.W. Klipfel, A.M. Rodrigue, F.D. Suvire, G.A. Chasse, D. Farkas, A. Perczel, R.D. Enriz. *J.Mol.Struct.(theochem)*. 545 (2002) 29.
- [5] C.V. Alsenoy, L. Schafer, Y.N. Scardale, *J.chem.Phys.* 76 (1982) 1439.
- [6] J.M. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski, J.A. Montgomery, T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, G. Scalmani, N. Rega, V. Barone, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Harat Chain, J.B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.I. Austin, S. Dapprich, D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, R. Cammi, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, H.P. Harat Chian, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, J.V. Ortiz, M.A. Al-Laham, P.Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K.B. Raghavachari, J. Cioslowski, A.G. Baboul, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi,

R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challcombe, P.M. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzales, E.S. Replogel, J.A. Pople, *Gaussian 2003. Revision B.04*, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, (2009)

[7] E. Aysen, Ozel, Gulshen Agaeva, Serda Kecel, Sevim Akyuz, Sefa Celik, *Journal of Molecular Structure*. 993 (2011) 349.

[8] A.E. Ozel, S. Celik, S. Akyuz, S. Kecel, G. Agaeva *Journal of Molecular Structure* 993 (2011) 341.