

## ESTUDIO CONFORMACIONAL DE PEPTIDOS CICLICOS UTILIZANDO UN ANALISIS SISTEMATICO DE LAS CURVAS DE ENERGÍA POTENCIAL

Edgardo J. Saavedra, Miguel A. Zamora, Rodrigo E. Salcedo,  
María A. Alvarez, Sebastián A. Andujar, Fernando D. Suvire,  
Mónica L. Freile, Ricardo D. Enriz

Departamento de Química, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia.  
Universidad Nacional de San Luis, Chacabuco 917, 5700 San Luis, Argentina.  
IMIBIO-SL, Ejército de los Andes 950, 5700 San Luis, Argentina  
E-mail: [saanduja@unsl.edu.ar](mailto:saanduja@unsl.edu.ar)

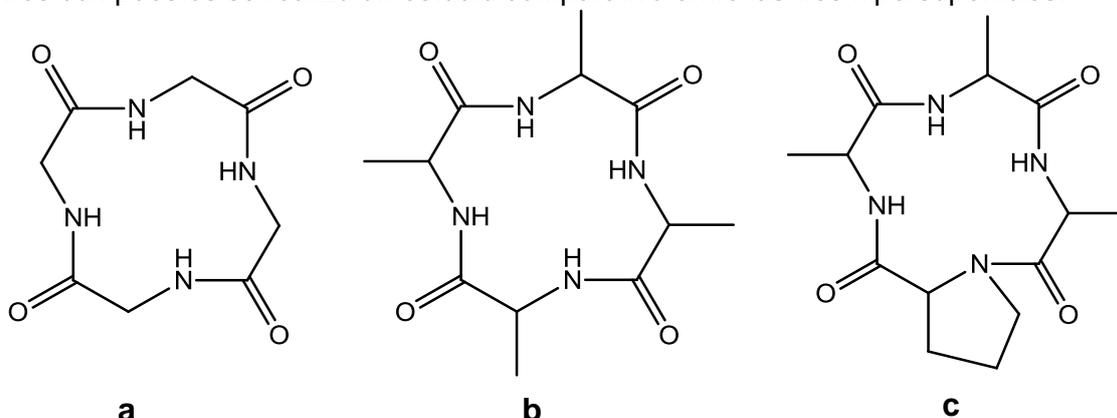
### INTRODUCCIÓN

El estudio conformacional exhaustivo de cualquier molécula flexible con varios grados de libertad es en si mismo una tarea complicada y tediosa. Esta situación es aun más difícil para el caso de compuestos cíclicos debido a la interrelación que existe entre sus ángulos torsionales.

Si bien existen numerosos algoritmos y técnicas (sistemáticas y aleatorias) que permiten realizar estudios conformacionales exhaustivos de péptidos cíclicos, la mayoría de ellos no permiten obtener de una manera simple y directa los puntos críticos (mínimos y TS) de la hipersuperficie de energía potencial conformacional (HSEPC).

Recientemente hemos reportado el estudio conformacional de la hipersuperficie de energía potencial de ciclododecano [1] empleando las curvas de energía potencial de los respectivos ángulos torsionales. Esta metodología permite encontrar los distintos caminos de interconversión conformacional entre las distintas formas preferidas de una molécula cíclica, cabe mencionar que esto es algo muy complejo de realizar en forma sistemática.

El principal objetivo de este trabajo es realizar un estudio conformacional exhaustivo de tetraglicina cíclica (**1**) (ver **figura 1**). Paralelamente se realizó el estudio de dos estructuras peptídicas estructuralmente relacionadas como son tetraalanina cíclica (**2**) y HC-toxina, un tetrapéptido cíclico con importancia biológica [2], de estructura ciclo (D-Pro-L-Ala-D-Ala-L-OEA), donde OEA es sinónimo de 2-amino-9,10-epoxi-8-ácido oxodecanoico. El estudio conformacional de HC-toxina se realizó sin su cadena lateral (OEA), ciclo pro-ala-ala-ala, (**3**) (**figura 1**). Una vez obtenidos los resultados para los tres compuestos se realizó un estudio comparativo entre las tres hipersuperficies.



**Figura 1. a)** tetraglicina cíclica; **b)** tetraalanina cíclica; **c)** ciclo pro-ala-ala-ala.

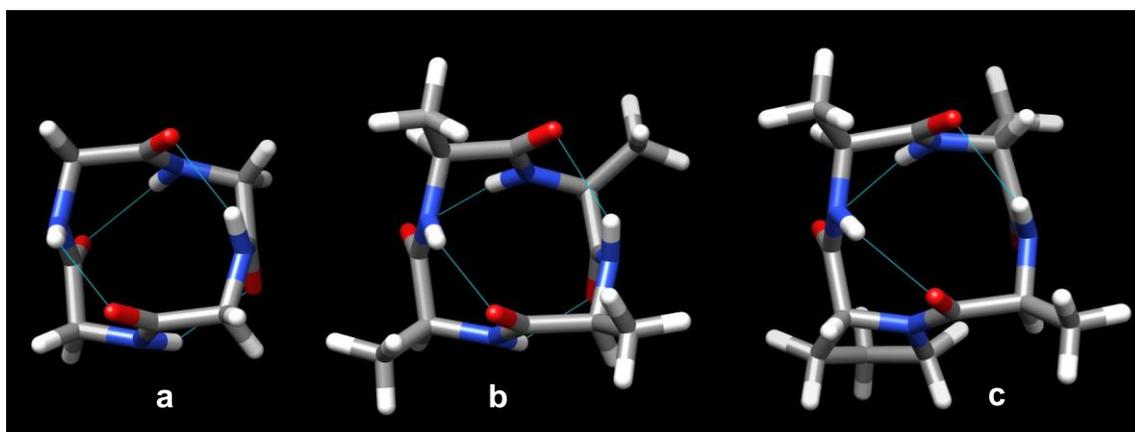
## MÉTODOS DE CÁLCULO

En el presente trabajo reportamos la exploración de la HSEPC de estos péptidos cíclicos empleando curvas de energía potencial para el análisis de las distintas pseudo rotaciones que presentan estos compuestos cíclicos.

Todos los cálculos exploratorios de las curvas se realizaron mediante cálculos PM6, mientras que todos los puntos críticos se confirmaron mediante cálculos RHF/6-31G (d). Para el análisis de las distintas energías relativas se realizaron cálculos puntuales utilizando bases flexibles y extendidas

## RESULTADOS Y CONCLUSIONES

En un primer paso se realizó el estudio conformacional para las distintas formas (isómeros configuracionales) de tetraglicina cíclica obteniéndose un número total de 128 conformeros. Nuestros estudios indicaron que el mínimo global es la conformación  $T_uT_dT_uT_d$ , la cual se ve estabilizada por 4 puentes de hidrógeno intramoleculares (**figura 2**). Este conformero es altamente preferido energéticamente ya que el mínimo local de mínima energía posee 6,52 kcal/mol por encima del mínimo global, a un nivel de cálculo RHF/6-31G (d).



**Figura 2.** Vista espacial de mínimos globales. **a)** tetraglicina cíclica; **b)** tetraalanina cíclica; **c)** ciclo Pro-Ala-Ala-Ala.

Nuestro estudio indica que el mínimo global del compuesto **1** se encuentra conectado solamente con tres conformeros. Estos son los conformeros  $T_dT_uT_dC_u$ ,  $T_uT_uT_dT_u$  y  $T_dT_dT_uT_d$ . Los cálculos RHF/6-31G (d) predicen que esta interconversión conformacional requiere 26 Kcal/mol.

El estudio conformacional de la molécula **3** indica que el mínimo global para este compuesto posee un ordenamiento espacial muy similar a aquel obtenido tanto para **1** como para **2** (ver **figura 2**). Si bien el comportamiento conformacional general es similar al obtenido para los compuestos **1** y **2**, las barreras de energías para las interconversiones son significativamente mayores para el compuesto **3**. En este caso encontramos 244 conformaciones, siendo la energía relativa del primer mínimo local (conformero  $T_uT_dT_uC_d$ ) de 3,64 Kcal/mol, a un nivel de cálculo RHF/6-31G (d). El estudio sistemático predice que el mínimo global del compuesto **3** está interconectado con 5 conformeros mientras que la energía requerida para estas interconversiones es de 28,18 Kcal/mol.

Del análisis fue posible analizar los distintos caminos de interconversión conformacional del compuesto **3**. Cabe señalar que para un compuesto de interés biológico, como es el caso de esta molécula, es de gran importancia no sólo conocer

la estructura del mínimo global, sino también su flexibilidad molecular, para lo cual es muy importante determinar los distintos puntos críticos de su HSEPC.

Nuestros estudios mostraron que el análisis sistemático de las curvas de energía potencial del mínimo global permite obtener las distintas interconversiones conformacionales de la forma preferida de cada molécula. Siendo este un proceso relativamente simple y con un aceptable costo de tiempo de cálculo. Los resultados obtenidos muestran que este tipo de metodología empleando curvas de energía potencial, resulta muy apropiado para la exploración de la HSEPC de moléculas cíclicas flexibles, las cuales son sumamente difíciles de estudiar por métodos convencionales como son QST3 y QST2.

## REFERENCIAS

- [1] Saavedra, E.J., Andujar, S.A., Suvire, F.D., Zamora, M.A., Freile, M.L., Enriz, R.D. (2012) Multistep conformational interconversion mechanism of cyclododecane. A simple and fast analysis using potential energy curves. *International Journal of Quantum Chemistry* vol 112, Issue 11, 2382-2391.
- [2] Walton J.D. Molecules of Interest HC-toxin. *Phytochemistry*. 2006, 1406-1413.