



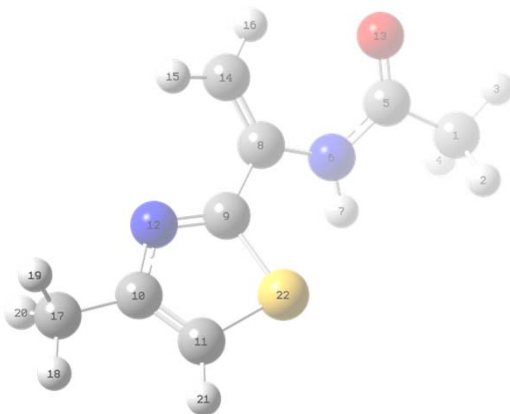
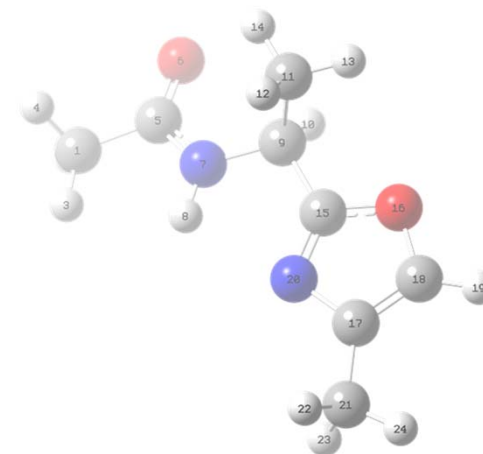
KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Właściwości konformacyjne tiazoloaminokwasów: porównanie z oksazoloaminokwasami



**Monika Staś
Dawid Siodłak**

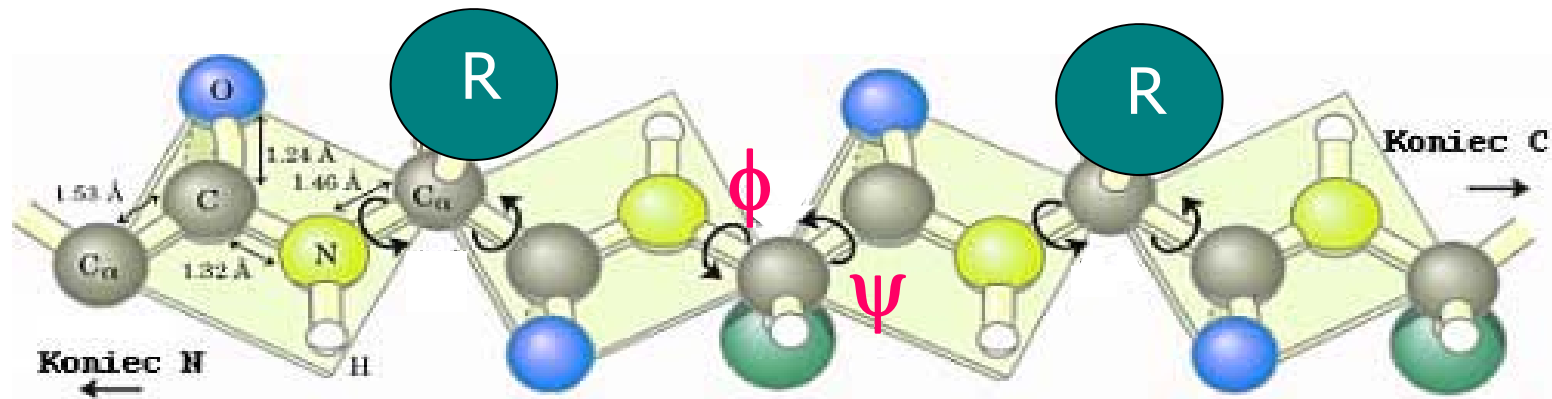
Projekt *Stypendia doktoranckie* – inwestycja w kadrę naukową województwa opolskiego
współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

Zakopane, 2014

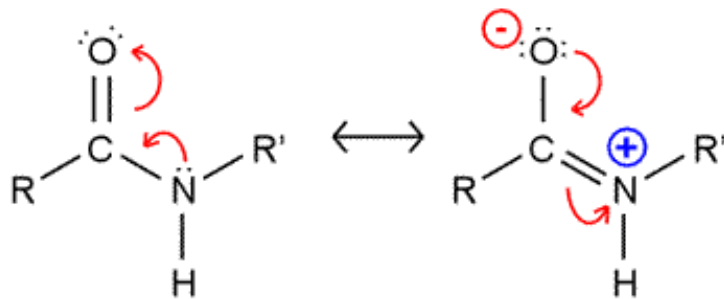


Konformacja peptydów

Kąty torsyjne ψ i ϕ



Łańcuch peptydowy

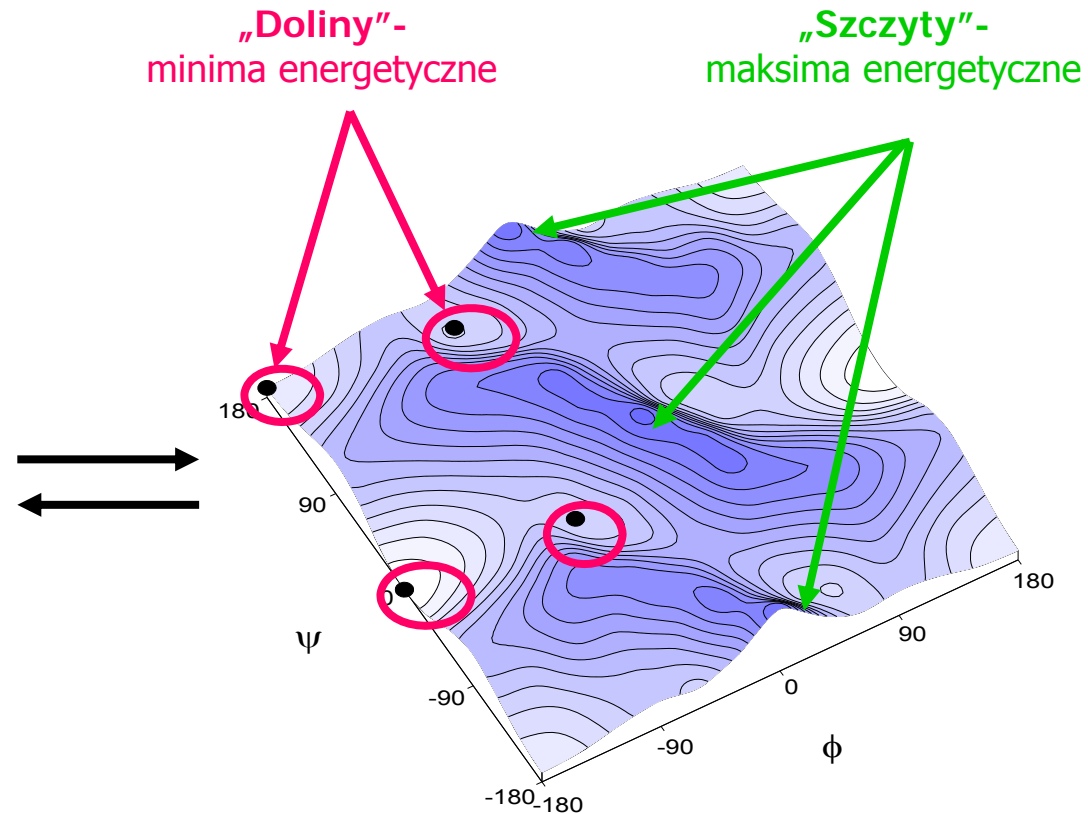
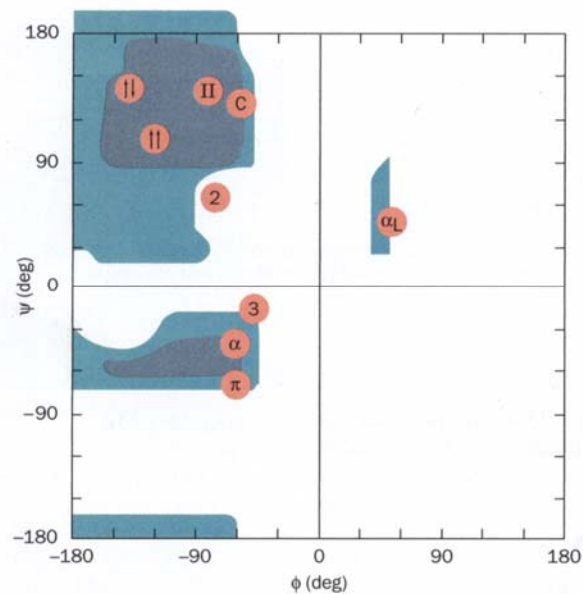


Rezonans amidowy ogranicza liczbę konformacji w białkach – rotacje w łańcuchu głównym są możliwe przy kątach ψ i ϕ .



G.N. Ramachandran

Mapy konformacyjne



Tsai *et al.* J Phys Chem B 2009, 113, 309–318 „Ramachandran Revisited. DFT Energy Surfaces of Diastereomeric Trialanine Peptides in the Gas Phase and Aqueous Solution”

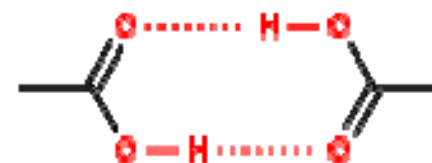
Ramachandran *et al.* J Mol Biol 1963, 7, 95–9 „Stereochemistry of polypeptide chain configurations”

Ramachandran & Sasiskharan Adv Protein Chem 1968, 23, 283–437 „Conformation of polypeptides and proteins”



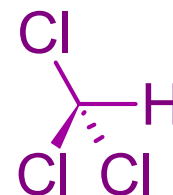
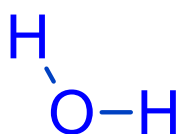
Oddziaływania wpływające na konformację

- Wewnętrzcząsteczkowe wiązania wodorowe,
- Oddziaływania dipolowe,
- Sprężenia π – elektronowe.



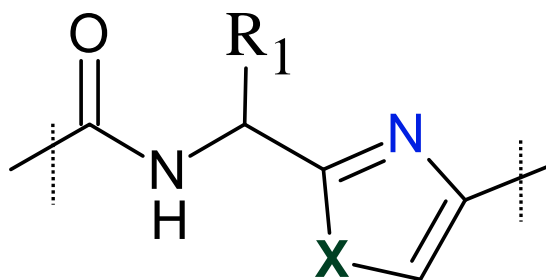
Wpływ środowiska na konformację związku

np. wody, chloroformu.





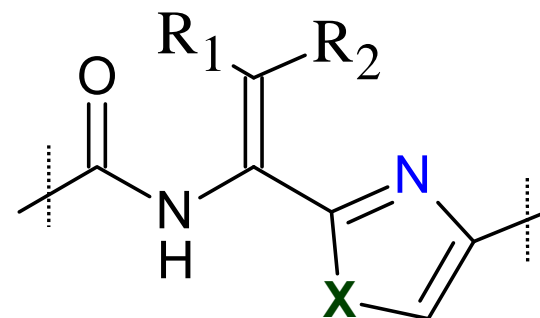
Niestandardowe aminokwasy - przykłady



Aminokwasy z aromatycznym
pierścieniem heterocyklicznym

X = S – Tiazoloaminokwas - Xaa-Tzl

X = O – Oksazoloaminokwas - Xaa-Ozl



Dehydroaminokwasy z aromatycznym
pierścieniem heterocyklicznym

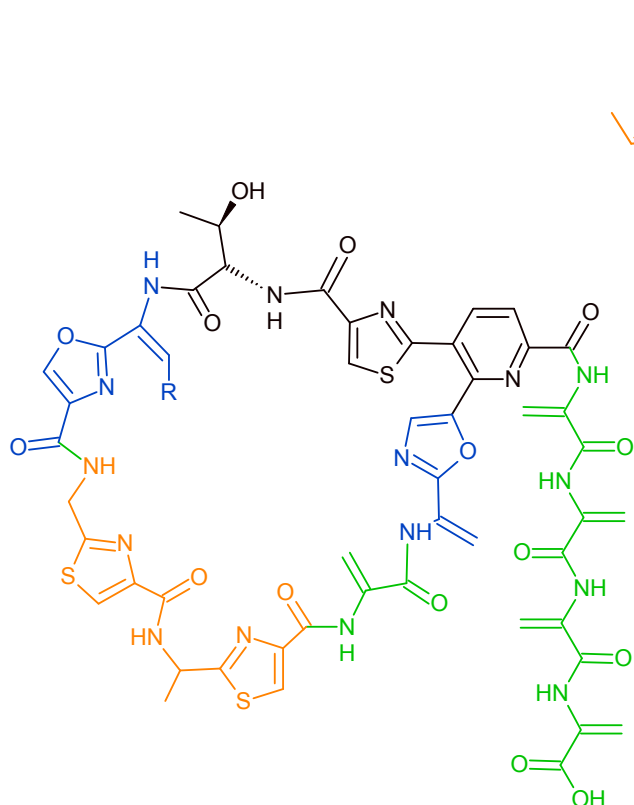
X = S – Tiazolodehydroaminokwas - ΔXaa-Tzl

X = O – Oksazolodehydroaminokwas - ΔXaa-Ozl

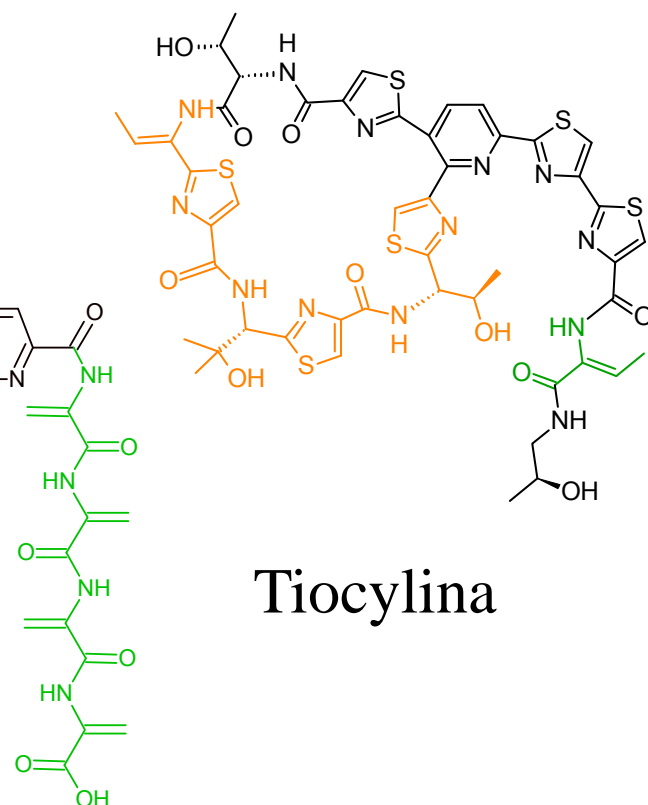


Niestandardowe aminokwasy występujące w naturze

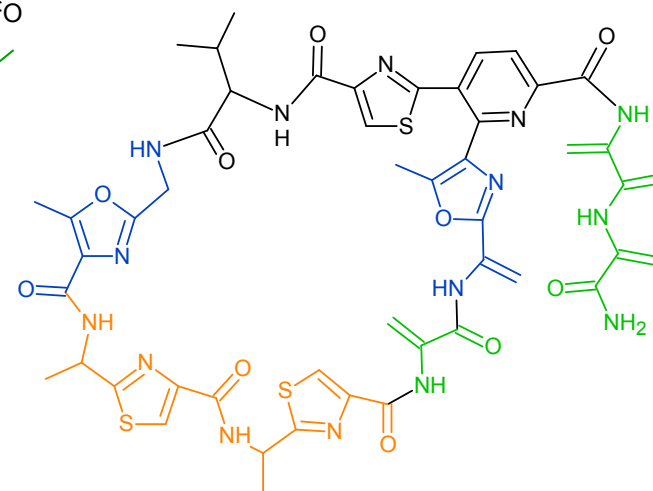
Tiopeptydy



Tioplabina A



Tiocylina

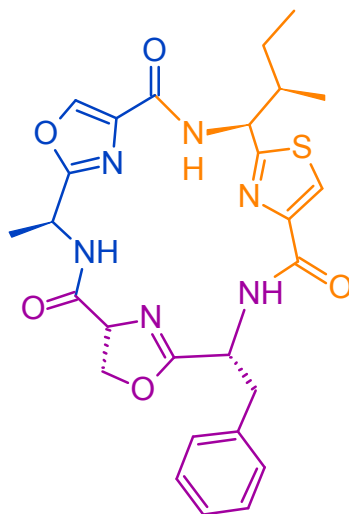


Radamycyna



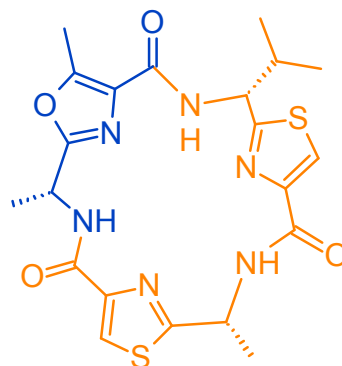
Niestandardowe aminokwasy występujące w naturze

Alkaloidy



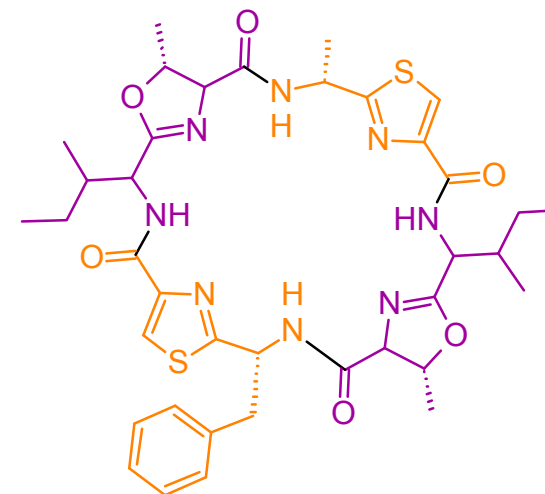
Raocylamid

Oscillatoria raoi



Dendroamid A

*Stigonema
denderoideum*

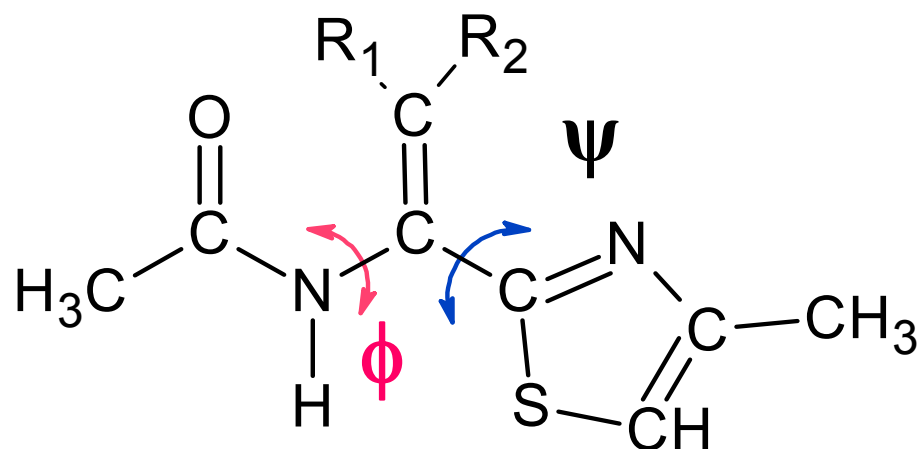


Patellamid D

Prochloron didemni



Cel badań i metodyka



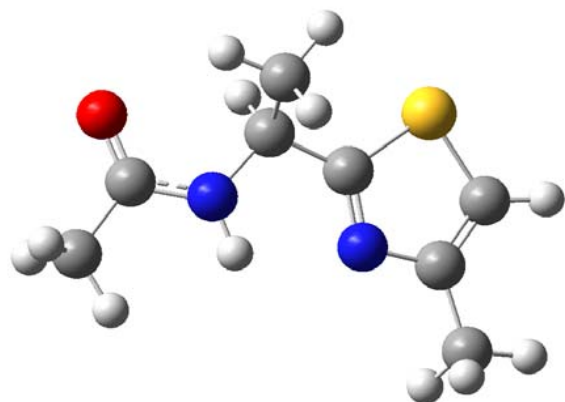
Metoda
obliczeniowa
M062X /6-311++G(d,p)
Próżnia, woda, chloroform

Cel:

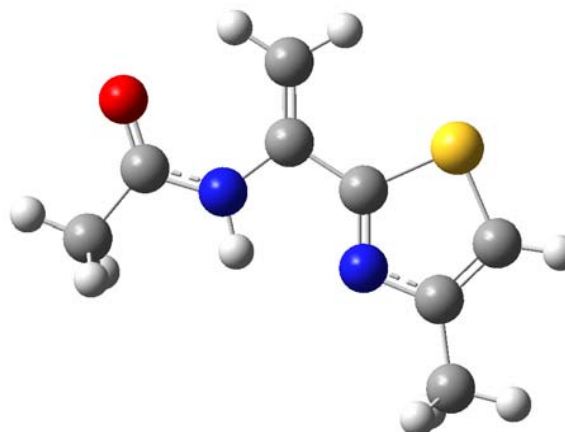
Określenie właściwości konformacyjnych aminokwasów posiadających pierścienie tiazolowy w miejscu wiązania amidowego od strony C-końca oraz porównanie z właściwościami oksazoloaminokwasów.



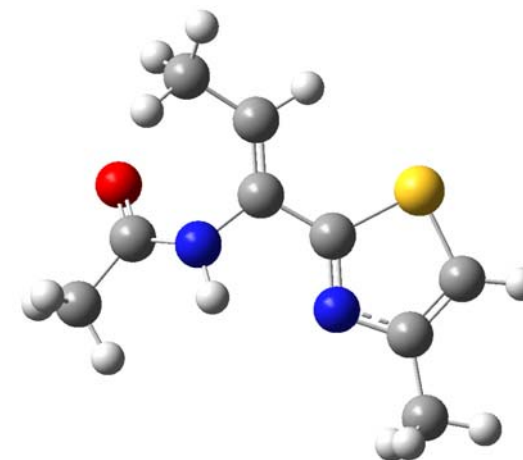
Modele do obliczeń - Tiazoloaminokwasy



Ac-L-Ala-Tzl-4-Me

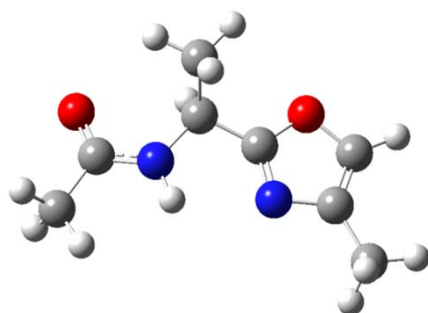


Ac- Δ Ala-Tzl-4-Me

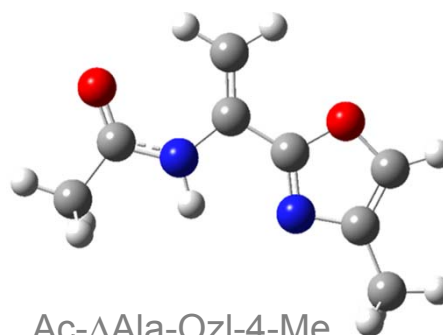


Ac-(Z)- Δ Abu-Tzl-4-Me

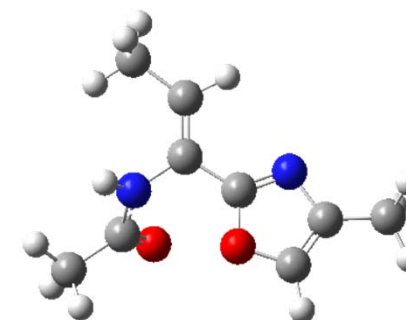
- Oksazoloaminokwasy



Ac-L-Ala-Ozl-4-Me



Ac- Δ Ala-Ozl-4-Me



Ac-(Z)- Δ Abu-Ozl-4-Me



Conformational Properties of Oxazole-Amino Acids: Effect of the Intramolecular N–H···N Hydrogen Bond

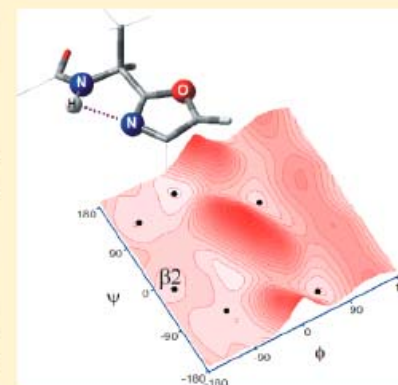
Dawid Siodlak,^{*,†} Monika Staś,[†] Małgorzata A. Broda,[†] Maciej Bujak,[†] and Tadeusz Lis[‡]

[†]Faculty of Chemistry, University of Opole, Oleska 48, 45-052 Opole, Poland

[‡]Faculty of Chemistry, University of Wrocław, F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław, Poland

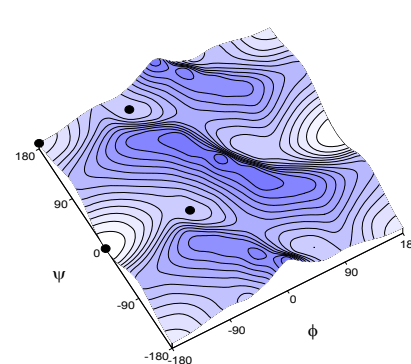
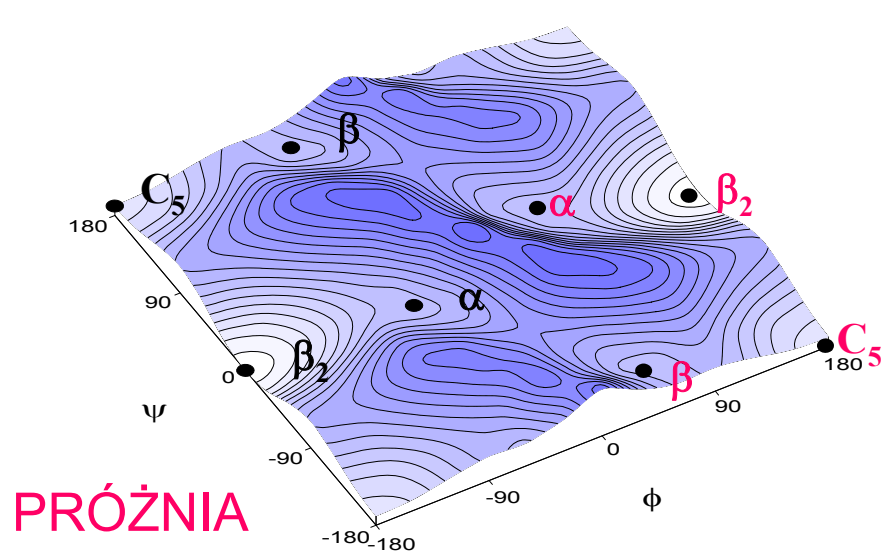
Supporting Information

ABSTRACT: Oxazole ring occurs in numerous natural peptides, but conformational properties of the amino acid residue containing the oxazole ring in place of the C-terminal amide bond are poorly recognized. A series of model compounds constituted by the oxazole-amino acids occurring in nature, that is, oxazole-alanine (L-Ala-Ozl), oxazole-dehydroalanine (Δ Ala-Ozl), and oxazole-dehydrobutyrine ((Z)- Δ Abu-Ozl), was investigated using theoretical calculations supported by FTIR and NMR spectra and single-crystal X-ray diffraction. It was found that the main feature of the studied oxazole-amino acids is the stable conformation $\beta 2$ with the torsion angles φ and ψ of -150° , -10° for L-Ala-Ozl, -180° , 0° for Δ Ala-Ozl, and -120° , 0° for (Z)- Δ Abu-Ozl, respectively. The conformation $\beta 2$ is stabilized by the intramolecular N–H···N hydrogen bond and predominates in the low polar environment. In the case of the oxazole-dehydroamino acids, the π -electron conjugation that is spread on the oxazole ring and $C^\alpha=C^\beta$ double bond is an additional stabilizing interaction. The tendency to adopt the conformation $\beta 2$ clearly decreases with increasing the polarity of environment, but still the oxazole-dehydroamino acids are considered to be more rigid and resistant to conformational changes.

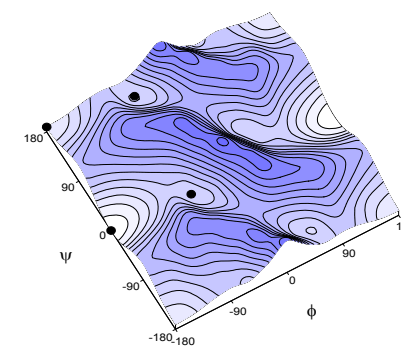




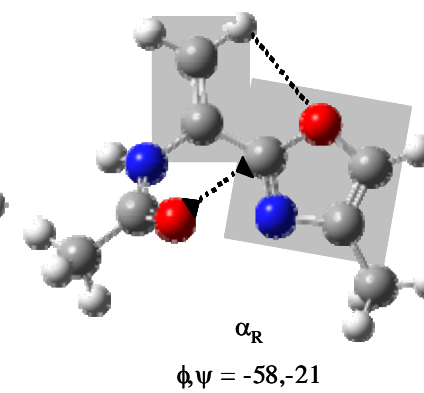
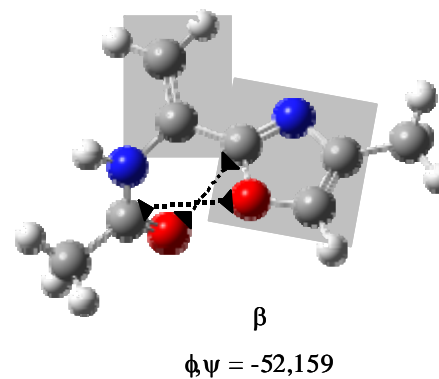
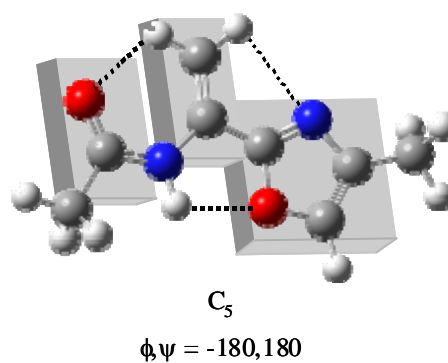
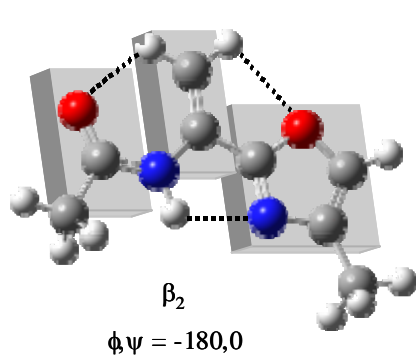
Wyniki obliczeń na przykładzie oksazolodehydroalaniny



Chloroform



Woda





Minima energetyczne badanych tiazoloaminokwasów

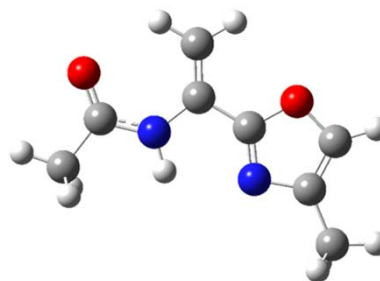
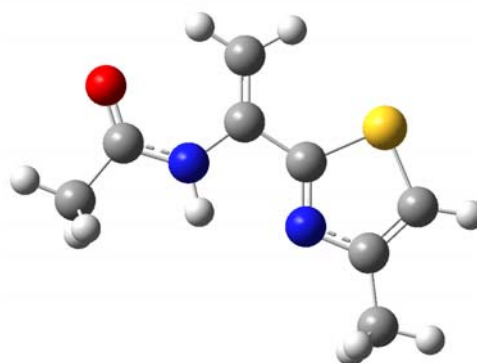
Ac- Δ Ala-Tzl(4-Me)				Ac-(Z)- Δ Abu-Tzl(4-Me)				Ac-L-Ala-Tzl(4-Me)			
Conformer ^a	φ	ψ	ΔE	Conformer ^a	φ	ψ	ΔE	Conformer ^a	φ	ψ	ΔE
<i>Gas Phase</i>				<i>Gas Phase</i>				<i>Gas Phase</i>			
$\beta 2$	-180	0	0,00	$\beta 2$	-127	-3	0,00	$\beta 2$	-161	-7	0,00
C5	-161	-157	4,88	C5	-123	-164	2,00	αR	91	-176	1,84
β	-63	163	6,64	β	-69	169	4,14	αL	57	37	3,46
α	-47	-32	6,84					αD	65	-158	3,48
<i>Chloroform</i>				<i>Chloroform</i>				<i>Chloroform</i>			
$\beta 2$	-180	0	0,00	$\beta 2$	-125	3	0,00	β	-84,0	173	0,00
C5	-150	-157	3,26	C5	122	162	0,30	$\beta 2$	-160	-8	0,45
β	-61	159	3,79	β	-66	163	1,63	αD	65	-155	1,73
α	50	32	4,13	α	-53	-29	2,30	αL	57	43	2,02
								C5	-152	78	2,05
<i>Water</i>				<i>Water</i>				<i>Water</i>			
$\beta 2$	-180	0	0,00	C5	-119	-161	0,00	β	-67	154	0,00
α	53	33	0,79	$\beta 2$	-122	14	0,20	αR	-66	-153	0,01
β	-56	151	0,87	α	54	33	0,74	αD	61	-147	1,62
C5	-138	-154	1,48	β	-61	154	0,94	$\beta 2$	-158	-9	1,74
								C5	-152	67	1,93
								αL	59	40	2,11



Tiazoloaminokwasy

– wyniki obliczeń teoretycznych dla Ac- Δ Ala-Tzl-4-Me

Ac- Δ Ala-Tzl(4-Me)			
Conformer ^a	φ	ψ	ΔE
<i>Gas Phase</i>			
$\beta 2$	-180	0	0,00
C5	-161	-157	4,88
β	-63	163	6,64
α	-47	-32	6,84
<i>Chloroform</i>			
$\beta 2$	-180	0	0,00
C5	-150	-157	3,26
β	-61	159	3,79
α	50	32	4,13
<i>Water</i>			
$\beta 2$	-180	0	0,00
α	53	33	0,79
β	-56	151	0,87
C5	-138	-154	1,48



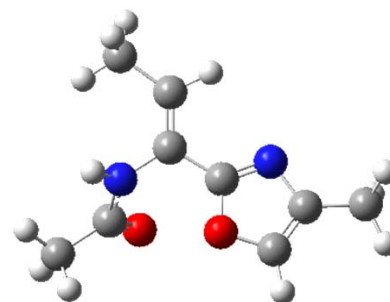
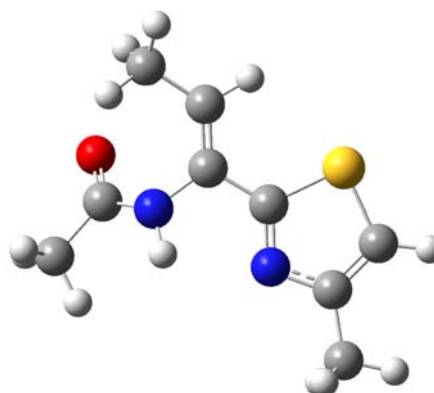
Ac- Δ Ala-Ozl(4-Me)			
Conformer ^a	φ	ψ	ΔE
<i>Próżnia</i>			
$\beta 2$	-180.0	0.0	0.00
C5	-179.9	-180.0	2.73
β	-50.6	159.0	6.62
α	-57.8	-15.0	6.78
<i>Chloroform</i>			
$\beta 2$	-180.0	0.0	0.00
C5	-179.8	-179.9	2.03
β	-49.6	154.1	3.57
α	-56.8	-21.1	4.11
<i>Woda</i>			
$\beta 2$	-180.0	-0.1	0.00
β	-47.0	147.9	0.58
C5	-179.8	-179.9	1.00
α	-58.8	-20.9	1.23



Tiazoloaminokwasy

– wyniki obliczeń teoretycznych dla Ac-(Z)- Δ Abu-Tzl-4-Me

Ac-(Z)- Δ Abu-Tzl(4-Me)			
Conformer ^a	φ	ψ	ΔE
<i>Gas Phase</i>			
$\beta 2$	-127	-3	0,00
C5	-123	-164	2,00
β	-69	169	4,14
<i>Chloroform</i>			
$\beta 2$	-125	3	0,00
C5	122	162	0,30
β	-66	163	1,63
α	-53	-29	2,30
<i>Water</i>			
C5	-119	-161	0,00
$\beta 2$	-122	14	0,20
α	54	33	0,74
β	-61	154	0,94



Ac-(Z)- Δ Abu-Ozl(4-Me)			
Conformer ^a	φ	ψ	ΔE
<i>Próżnia</i>			
$\beta 2$	-126.1	-1.4	0.00
C5	-124.6	-176.9	2.34
β	-52.8	161.9	4.95
<i>Chloroform</i>			
$\beta 2$	-124.8	0.8	0.00
C5	-122.7	-169.3	1.42
β	-52.2	157.5	2.05
α	-62.8	-14.7	2.50
<i>Woda</i>			
$\beta 2$	-122.0	6.9	0.00
β	-49.3	151.8	0.99
C5	-122.0	-164.6	1.19
α	-60.8	-17.5	1.63



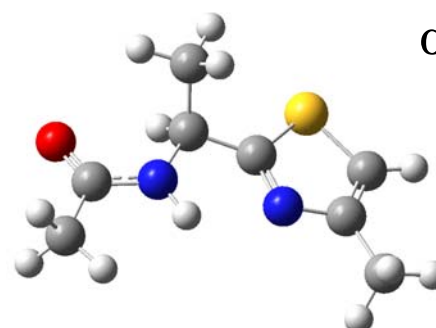
Tiazoloaminokwasy

– wyniki obliczeń teoretycznych dla Ac-L-Ala-Tzl-4-Me

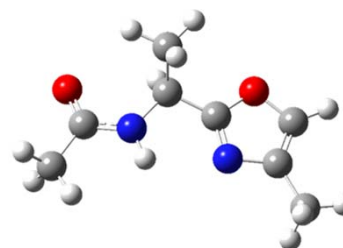
C5?

α_R ?

Ac-L-Ala-Tzl(4-Me)			
Conformer ^a	φ	ψ	ΔE
<i>Gas Phase</i>			
β_2	-161	-7	0,00
α_R	91	-176	1,84
α_L	57	37	3,46
α_D	65	-158	3,48
<i>Chloroform</i>			
β	-84,0	173	0,00
β_2	-160	-8	0,45
α_D	65	-155	1,73
α_L	57	43	2,02
C5	-152	78	2,05
<i>Water</i>			
β	-67	154	0,00
α_R	-66	-153	0,01
α_D	61	-147	1,62
β_2	-158	-9	1,74
C5	-152	67	1,93
α_L	59	40	2,11



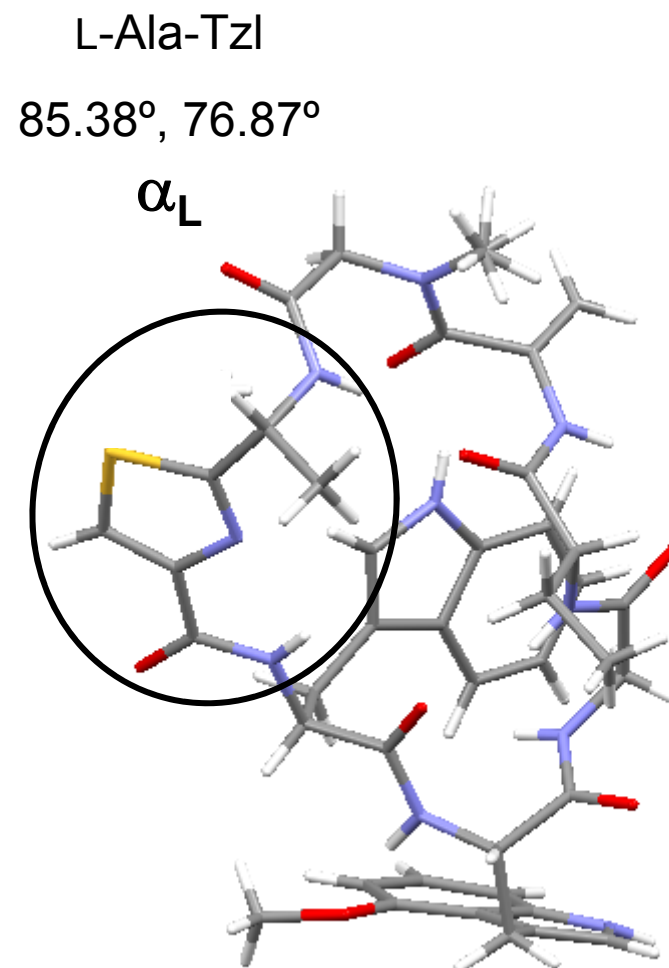
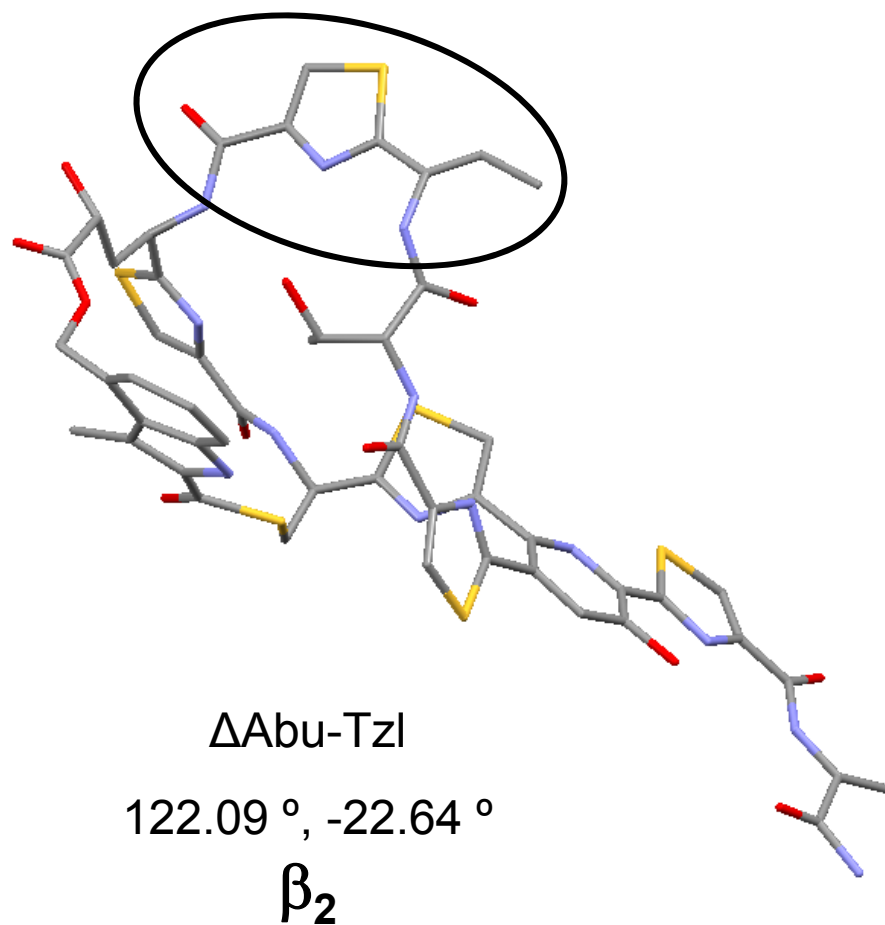
α_R ?



Ac-L-Ala-Ozl(4-Me)			
Conformer ^a	φ	ψ	ΔE
<i>Próżnia</i>			
β_2	-160.5	-6.4	0.00
C5	-158.8	140.3	2.41
β	-66.9	164.8	3.10
α_L	56.3	31.5	3.56
α_D	53.6	-149.8	3.41
<i>Chloroform</i>			
β_2	-159.2	-8.3	0.00
β	-63.5	149.8	1.10
α_R	-122.6	-116.9	1.20
C5	-152.1	132.3	1.71
α_D	53.7	-145.8	2.03
α_L	53.9	47.2	2.39
<i>Woda</i>			
β	-57.1	143.2	0.00
α_D	51.9	-141.1	0.76
α_R	-89.9	-115.8	1.13
β_2	-158.3	-8.7	1.14
α_L	52.6	57.1	1.47
C5	-152.2	124.5	1.47



Baza krystalograficzna





Wnioski

- Największą tendencję (spośród badanych związków) do przyjmowania konformacji $\beta 2$ ma tiazolodehydroalanina.
- Zawada sferyczna osłabia tendencję do przyjmowania konformacji $\beta 2$ – tiazolodehydrobutyryna.
- Tiazoloaminokwasy mają większą tendencję do przyjmowania konformacji β niż oksazoloaminokwasy.
- Zmiana atomu tlenu na siarkę w pierścieniu heterocyklicznym spowodowało zmiany w tendencji do przyjmowania danej konformacji zwłaszcza w środowisku polarnym.

Badania mają na celu oszacowanie konformacji związków wchodzących w skład makrocyclicznych peptydów mogących stać się lekami.



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Dziękuję za uwagę

Projekt Stypendia doktoranckie – inwestycja w kadre naukowe województwa opolskiego współfinansowany ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego



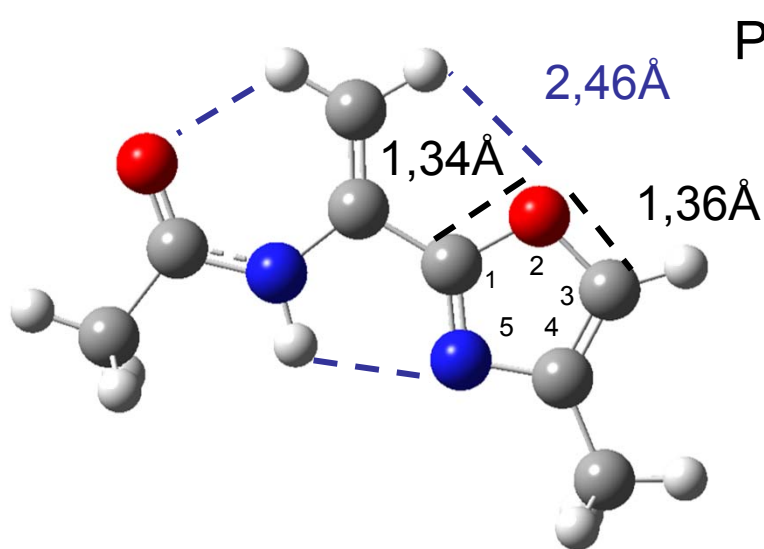
KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY





Oksazoloaminokwasy a tiazoloaminokwasy



Kąty w pierścieniu od N:

1) 114°C

2) 104°C (C-O-C)

3) 108°C

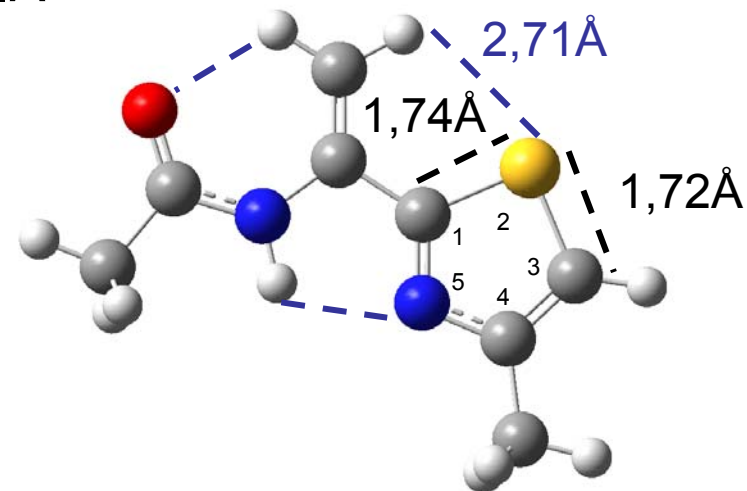
4) 107°C

5) 105°C

8^{O}

3,5

-elektroujemność



Kąty w pierścieniu od N:

1) 114°C

2) 88°C (C-S-C)

3) 110°C

4) 114°C

5) 112°C

16^{S}

2,5

-elektroujemność