

Estructura Conformacional de Pequeños Péptidos Conteniendo Prolina Usando Cálculos Cuánticos y de Dinámica Molecular

F. E. HERRERA^{1*} y S. J. SFERCO^{1,2}

¹ DEPARTAMENTO DE FÍSICA, FACULTAD DE BIOQUÍMICA Y CIENCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL, CIUDAD UNIVERSITARIA, PARAJE EL POZO, 3000 SANTA FE, ARGENTINA.

² INTEC (CONICET – UNL), GÜEMES 3450, 3000 SANTA FE, ARGENTINA.
email: herrera367@hotmail.com

RESUMEN: La prolina es un aminoácido con características particulares, debidas principalmente a la restricción conformacional otorgada por el anillo pirrolidínico. En este trabajo, analizamos la estabilidad del aminoácido y su zwitterión en vacío y en medio acuoso. Se analizaron también distintos dipéptidos con y sin prolina en las conformaciones cis y trans (en vacío y en medio acuoso). Finalmente se analizaron tri y tetrapéptidos relacionados con las estructuras PII de colágeno y poliglicina, también en vacío y en medio acuoso. Se utilizaron, para los sistemas en vacío, cálculos UHF utilizando la base gaussiana 3-21G. Para los sistemas en medio acuoso se realizaron simulaciones de dinámica molecular clásica. Para todos los sistemas, se realizaron además, optimizaciones de geometría a través del método de gradientes conjugados. El zwitterión resultó inestable para todas las geometrías estudiadas que incluyeron hasta cuatro moléculas de agua. Se encontró que las repulsiones entre nubes electrónicas de átomos no enlazados son las responsables de que, en dipéptidos sin prolina, la conformación trans sea prácticamente la única que se encuentra experimentalmente, mientras que para dipéptidos con prolina dichas repulsiones están presentes tanto en cis como en trans, explicando por qué se observan ambas experimentalmente. Se encontró también que la poliglicina es estable en vacío, pero se desestabiliza en medio acuoso, mientras que una hebra de colágeno se revela estable tanto en vacío como en medio acuoso.

SUMMARY: Proline is a particular aminoacid because of the conformational restriction of the pyrrolidinic ring. In this work, we analyzed normal proline and zwitterion stability, in vacuum and in aqueous solution. Several dipeptides with and without proline in trans and cis conformation were analyzed (also in vacuum and in aqueous solution). Finally, tri and tetrapeptides related to PII and collagen structures were analyzed, always in vacuum and in solution. We have used UHF calculations using the 3-21G gaussian basis set for the systems in vacuum. For the systems in aqueous solution, classic molecular dynamics simulations were performed. For all systems, geometric optimizations using conjugate gradient method were also performed. Proline's zwitterion becomes unstable for all studied geometries and systems that included up four water molecules. Repulsion among electronic clouds of neighboring, nonbonded atoms were found responsible for the experimentally observed cis and trans conformation: dipeptides without proline appear only with the trans conformation whereas dipeptides with proline may exist in both conformations. It was also found that the polyglycine is stable in vacuum but unstable in aqueous solution, while one collagen's strand reveals to be stable in vacuum as well as in aqueous solution.

Introducción

En este trabajo elegimos estudiar sistemas conteniendo **prolina**, debido a las particularidades que ésta posee. La prolina es un aminoácido, constituido por 17 átomos, y es el único que posee una amina secundaria, debido a que el grupo R (constituido por 3 átomos de carbono) se cierra sobre el nitrógeno, formando un anillo pirrolidínico. Por lo que la prolina tiene restricciones estructurales debidas a la rigidez de este anillo, que le quitan grados de libertad conformacionales.

Los aminoácidos en solución se pueden encontrar en distintas configuraciones: en la configuración zwitteriónica, en la forma protonada y en la forma desprotonada, que dependen del pH de la solución en la que se encuentren. Para comprender el comportamiento de los diferentes aminoácidos en solución, es importante entender la estabilidad de sus zwitteriones en solución acuosa. Por ejemplo, el zwitterión de glicina ya es estable con solamente 2 moléculas de agua⁽¹⁾. Se estudiará en este trabajo la estabilidad del zwitterión de prolina con una mínima cantidad de moléculas de solvente.

Otra particularidad de la prolina es que, cuando ésta se encuentra formando parte de un dipéptido en la segunda posición (dipéptido X-Pro, donde X es cualquier aminoácido), hay mayor probabilidad de encontrar a éste dipéptido en la conformación cis⁽²⁾. Por ésta razón, en este trabajo analizaremos diferentes dipéptidos X-Y y X-Pro (X e Y = cualquier aminoácido) en las conformaciones cis y trans, en vacío y en medio acuoso explícito. Si bien existen algunos trabajos que analizan sistemas similares conteniendo prolina^(3, 4, 5), lo que estos autores estudian son análogos de dipéptidos de prolina (un residuo de prolina con terminadores en los extremos: Ace y Nme o –COH y –NH₂) en vacío y en medio acuoso implícito. Estos trabajos pretenden entender otro tipo de comportamiento de estos dipéptidos, como el efecto que ejerce la rugosidad del anillo de pirrolidina en la estabilización del colágeno o la aparición o no de otras conformaciones (diferentes de las cis y trans) en estos dipéptidos análogos.

El colágeno aparece en todos los animales multicelulares y es la proteína más abundante en los vertebrados⁽⁶⁾. Consta de tres hebras entrelazadas, tal que la secuencia de aminoácidos de cada hebra consiste en una repetición de un triplete de

*Autor a quien debe dirigirse la correspondencia
236- ANALES AFA Vol. 16

aminoácidos, de secuencia Gly-X-Y. En donde X es generalmente una prolina e Y es generalmente una hidroxiprolina. Tiene una estructura que es muy similar a la que tiene una cadena única de residuos de prolina y que se conoce como hélice PII de poliprolina. La hélice PII de poliprolina a su vez es idéntica a la hélice PII de poliglicina, por lo que estas tres estructuras, hebra de colágeno, poliprolina y poliglicina están muy relacionadas estructuralmente entre sí. La poliglicina, ha sido estudiada teóricamente a través del estudio en vacío de cuatro estructuras secundarias predeterminadas (dos hélices, estructuras extendidas tipo β y vueltas γ), sin incluir la estructura PII, encontrándose que la estructura de hélice α es el conformero más estable⁽⁷⁾. El colágeno, por su parte, ha sido estudiado cuánticamente a través del análisis de sistemas de análogos de dipéptidos y pentapéptidos en vacío o en medio acuoso con solvente implícito^(8, 9, 10), o clásicamente a través del análisis de diferentes sistemas de péptidos similares al colágeno en vacío así como también en medio acuoso con solvente implícito o explícito⁽¹⁰⁻¹¹⁾. Varios de estos trabajos analizan cómo afectan a la estructura del colágeno diferentes factores inherentes a la prolina como lo es la conformación interna del anillo pirrolidínico. Los resultados difieren dependiendo de si consideran los dipéptidos análogos o el pentapéptido. En particular, para los dipéptidos análogos, encuentran que la estructura PII no corresponde a un mínimo de energía. La inclusión de solvente (de forma implícita) no varía sus conclusiones, excepto en favorecer un poco más la estabilidad de la estructura PII. En cambio en uno de los trabajos, en el cual se estudia la estabilidad del colágeno en el estado nativo (modelando simultáneamente las tres hebras), tanto en medio acuoso (con solvente explícito) como en un medio altamente deshidratado (vacío), se concluye que la presencia explícita de moléculas de agua es esencial para mantener la estructura nativa⁽¹¹⁾.

En este trabajo analizaremos di, tri y tetrapéptidos relacionados con la hélice PII de colágeno y poliglicina, en vacío y en presencia de solvente acuoso explícito, con la intención de ganar en la comprensión de aquellos elementos que contribuyen a la estabilidad de estas estructuras.

Objetivos

- 1 Analizar la estabilidad del zwitterión de prolina con una mínima cantidad de moléculas de solvente.
- 2 Determinar la posible causa de la aparición experimental de la conformación cis en dipéptidos X-Pro y la conformación trans en dipéptidos X-Y.
- 3 Analizar sistemas de polipéptidos relacionados con la hélice PII de poliprolina y colágeno, a fin de comprender la estabilidad de estas estructuras.

Metodología

Los cálculos cuánticos de la estructura electrónica para cada geometría fija de los núcleos en vacío, fueron

realizados mediante el método ab-initio Unrestricted Hartree-Fock (UHF), utilizando una base gaussiana 3-21G. Los estudios en medio acuoso se realizaron mediante simulaciones de Dinámica Molecular clásica utilizando el campo de fuerzas AMBER⁽¹²⁾. Para todos los sistemas, las geometrías fueron optimizadas utilizando un criterio de minimización de energía total, implementado a través del método de gradientes conjugados. Los resultados cuánticos se presentan a través de un análisis electrónico, gráficamente a través del estudio sistemático de las densidades de carga en dos dimensiones, así como análisis energéticos y estructurales. Los resultados clásicos incluyendo solvente son presentados a través de análisis energéticos. Todos estos cálculos fueron llevados a cabo utilizándose el software HyperChem versión 6.0.

Desarrollo y resultados

Prolina con moléculas de solvente

Prolina + 2 H₂O: Se obtuvo el perfil energético (Fig. 1) del acercamiento de dos moléculas de agua (A1 y A2); A1 se acerca por uno de sus H al N de la prolina en la dirección de protonación; A2 se acerca por su O al protón del OH de la prolina en la misma dirección de la desprotonación. Esta gráfica muestra un mínimo, lo que indica que existe una distancia para la cual el sistema se estabiliza formando enlaces de hidrógeno. Esta geometría de mínima energía fue optimizada, permitiendo la libre relajación de todos los átomos obteniéndose una nueva geometría correspondiente a un nuevo mínimo de energía del sistema compuesto, donde la distancia de separación de cada agua a la prolina es distinta, así como su orientación a la misma.

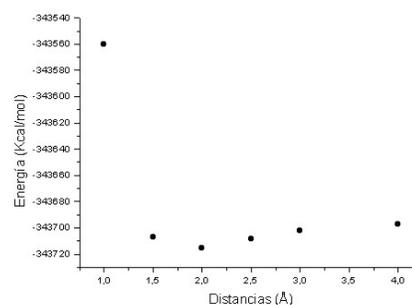


Figura 1: Energía vs. distancia del acercamiento de dos moléculas de agua a la prolina (la distancia de acercamiento es la misma para ambas moléculas de agua); manteniéndose rígidas las posiciones de los átomos de todas las moléculas. Se observa un mínimo de energía para una distancia de 2 Å

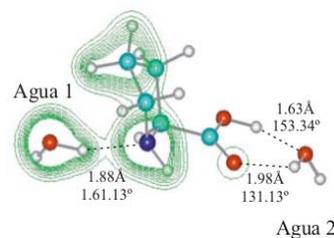


Figura 2: Densidad de carga del sistema completo Pro + 2 H₂O optimizado. Se muestra el plano conteniendo al hidrógeno y el oxígeno del agua 1 y al nitrógeno de la prolina.

Como resultado hubo alejamiento y rotación de las aguas con formación de enlaces de hidrógeno que se pueden apreciar en las gráficas de densidades de carga en 2D (Fig. 2).

Zwitterión + 2 H₂O: Se estudió este sistema para diferentes distancias, acercando las moléculas de agua, en las direcciones de protonación y desprotonación. Una molécula de agua se acerca por uno de sus hidrógenos a un oxígeno de la prolina, y la otra se acerca por su oxígeno al hidrógeno adicional del nitrógeno en el zwitterión. El perfil energético (Fig. 3) vuelve a mostrar un mínimo, lo que indica que existe una distancia para la cual el sistema se estabiliza.

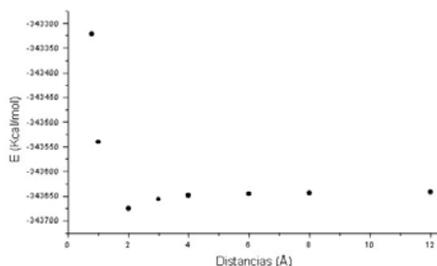


Figura 3: Energía vs. distancia del acercamiento de dos moléculas de agua al zwitterión (la distancia de acercamiento es la misma para ambas moléculas de agua); manteniéndose rígidas las posiciones de los átomos de todas las moléculas. Se observa un mínimo de energía para una distancia de 2Å.

Al igual que para el sistema prolina más dos aguas, se optimizó la geometría del sistema de energía mínima. Los resultados muestran que el zwitterión se desestabilizó a través de una transferencia intramolecular (Fig. 4), obteniéndose una prolina neutra, formando enlaces de hidrógeno con ambas aguas.

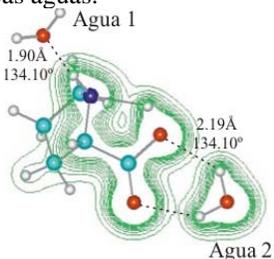


Figura 4: Densidad de carga del sistema completo optimizado (zwitterión + 2 H₂O). Se muestra un plano conteniendo al hidrógeno y el oxígeno del agua 2 y a un oxígeno de la prolina

Prolina + H₃O⁺ + OH: Se partió de una geometría donde se coloca a cada ión en una dirección y a una distancia de la prolina correspondiente a los mínimos hallados anteriormente. Se optimizó la geometría de este sistema, y los resultados muestran que hubo movimientos atómicos inter e intramoleculares, quedando la prolina neutra unida por puentes de hidrógeno a dos moléculas de agua (Fig. 5). Para llegar a este resultado, la prolina debió protonarse en el nitrógeno con un protón del hidronio (quedando éste como agua) y desprotonarse en el grupo carboxilo (formándose agua con el grupo oxidrilo), a la vez que debió moverse internamente un H del N

(rompiendo su enlace con el N) hacia el O más cercano (formando un nuevo enlace). El proceso puede interpretarse como que la prolina pasó por un intermediario zwitteriónico, que inmediatamente se desestabilizó para formar la prolina neutra similar a la obtenida con el zwitterión + 2 H₂O.

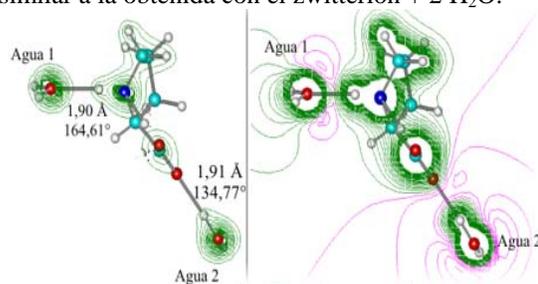


Figura 5: Densidad de carga de la optimización del sistema completo (Pro + H₃O⁺ + OH). Se visualizan 2 planos que contienen O del agua 1, H del N y N de la prolina.

Prolina + 4 H₂O: Se realizó una simulación de dinámica molecular clásica de la prolina con moléculas explícitas de agua (campo de fuerzas AMBER). Luego se realizó una optimización de geometría cuántica (ab-initio) de la prolina y las 4 moléculas de agua más cercanas a ella (Fig. 6).

Se obtuvo una prolina neutra + 4 H₂O unidas por cuatro enlaces de hidrógeno. Las moléculas de agua reacomodaron sus geometrías de forma de maximizar el número de enlaces de hidrógeno.

Todos estos estudios concluyen que la prolina forma enlaces de hidrógeno con moléculas de agua y que, al menos para las geometrías estudiadas, no es posible estabilizar al zwitterión de la prolina en presencia de dos aguas, como sí fue encontrado en el caso de la glicina. El zwitterión de prolina reacomoda su geometría dando una prolina neutra.

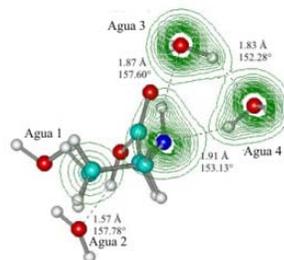


Figura 6: Densidad de carga del sistema completo optimizado (Pro + 4 H₂O). Se muestra un plano conteniendo al N de la prolina y a los oxígenos de las aguas 3 y 4.

Dipéptidos en vacío

Se analizaron distintos sistemas de dipéptidos X-Y y X-Pro, a través del estudio de las densidades de carga. Se eligieron dos sistemas representativos para mostrar sus densidades de carga, uno para cada tipo de dipéptido.

Dipéptido Glicina-Alanina (representativo de los dipéptidos X-Y): para este sistema se obtuvo que en la conformación cis (Fig. 7, izquierda), posee una gran cantidad de densidad de carga electrónica en una zona en donde no hay enlace químico: la zona entre los dos carbonos α. En cambio en la conformación trans (Fig. 7, derecha), la carga está más espacialmente distribuida, y por lo tanto su energía total será menor.

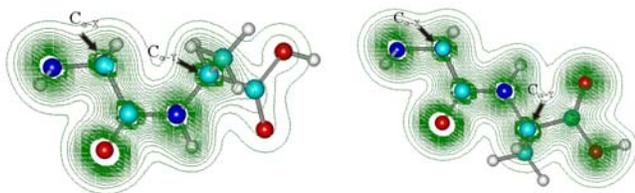


Figura 7: Densidad de carga en 2D del sistema Gly-Ala en la conformación *cis* (izq) y *trans* (der). Curvas de nivel sobre el plano de los 2 C_{α} y el C' , la curva más externa tiene un valor de $0,02 e/a_0^2$

Dipéptido Alanina-Prolina (representativo de los dipéptidos X-Pro): para este sistema se obtuvo que en ambas conformaciones, se encuentra una cantidad de carga electrónica similar en una zona en donde no hay enlace químico. En la conformación *cis*, ocurre entre los dos carbonos α (Fig. 8, izquierda), pero en la conformación *trans* ocurre entre el carbono α del aminoácido X y el carbono δ de la prolina (Fig. 8, derecha).

Estos resultados indican que para los dipéptidos X-Pro, las dos conformaciones tienen energías comparables, ya que en ambas conformaciones la energía interna del sistema se ve aumentada por la repulsión entre las nubes electrónicas cercanas. Mientras que para los dipéptidos X-Y, tal repulsión se ve disminuida en la conformación *trans*, haciéndola por lo tanto más estable que la conformación *cis*. Los resultados concuerdan con los experimentales, ya que se pueden encontrar con mayor probabilidad a dipéptidos X-Pro en la conformación *cis* que a los X-Y

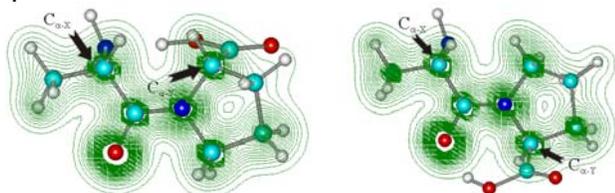


Figura 8: Densidad de carga en 2D del sistema Ala-Pro en la conformación *cis* (izq) y *trans* (der). Curvas de nivel sobre el plano de los 2 C_{α} y el C' , la curva más externa tiene un valor de $0,02 e/a_0^2$

Dipéptidos en medio acuoso

Para el análisis de los dipéptidos, se realizó el siguiente esquema de cálculo: (1) Se los colocó dentro de una caja con moléculas explícitas de agua. (2) Se les realizaron a cada uno una dinámica molecular a 300 K durante 1500 ps, utilizando el campo de fuerzas AMBER. (3) Se les realizó una optimización de geometría posterior a la dinámica. (4) Se analizaron las estructuras finales junto con las moléculas de aguas más cercanas.

Las Figs. 9 y 10 resumen estos resultados. En la Fig. 9, se muestra un gráfico de barras de las energías de los dipéptidos aislados de las aguas en las condiciones finales, pero manteniendo rígidas sus geometrías, en las

conformaciones *cis* y *trans* (energía del dipéptido aislado manteniendo la geometría que poseía dentro del sistema acuoso). En dicho gráfico se puede observar que para los sistemas X-Y analizados, siempre la energía del dipéptido en la conformación *cis* es mayor a la de la conformación *trans*. Mientras que para los dipéptidos X-Pro, se observa que en algunos casos (dipéptidos Ser-Pro y Gly-Pro) la energía de la conformación *trans* es mayor que la de la conformación *cis*. En el caso del dipéptido Ala-Pro, se obtuvo que las energías de las dos conformaciones son prácticamente iguales, siendo levemente mayor la de la conformación *cis*. Estos resultados confirman nuevamente que los dipéptidos X-Pro tienen mayor probabilidad de encontrarse en la conformación *cis* que los dipéptidos X-Y.

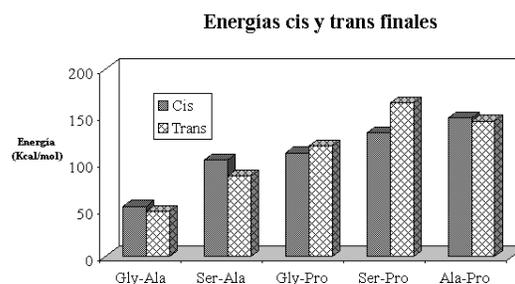


Figura 9: Gráfico de barras de todos los sistemas analizados en sus condiciones finales y en las conformaciones *cis* y *trans*. Se muestra la energía que posee el dipéptido aislado de las aguas pero manteniendo rígida su geometría.

En la Fig. 10 se muestra un gráfico de barras de las energías totales (energía del sistema final completo, dipéptidos más aguas), para cada sistema en las dos conformaciones analizadas. En dicho gráfico se puede observar que la energía total del sistema no depende de la conformación del dipéptido. Por ejemplo, para el sistema Gly-Ala, la menor energía total se obtiene para el sistema en la conformación *cis* (Fig. 10), a pesar de que la energía del dipéptido es menor en *trans* (Fig. 9) y de que la ganancia energética por interacción con el solvente sea mayor en *trans*. La disminución de la energía total es debida básicamente al reacomodamiento de las aguas y formación de enlaces de hidrógeno. Realizando el mismo análisis para los otros sistemas, nos permite concluir que la presencia del solvente no favorece la estabilidad de una conformación particular con respecto a la otra.

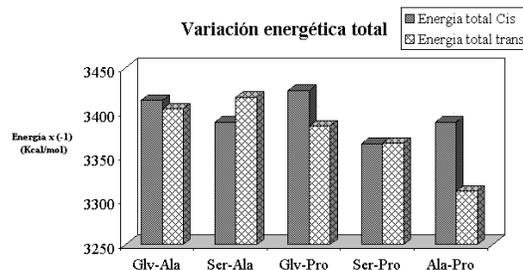


Figura 10: Gráfico de barras de las energías totales (dipéptido más moléculas de agua) de todos los sistemas analizados. Se grafica el módulo de la energía, por lo que las barras de mayor longitud son las que indican la menor energía

Polipéptidos en vacío y en medio acuoso

Poliglicina: para estudiar a la poliglicina, se analizaron di, tri y tetrapéptidos de glicina. A todos los sistemas se les realizaron optimizaciones de geometría a partir de estructuras de partida con ángulos diedros similares a los de la hélice PII, pero no iguales, de forma tal de analizar si los sistemas se acercan o se alejan de dicha estructura PII.

Los valores de los ángulos ψ , ω y ϕ para la hélice PII son : $\psi = 150^\circ$, $\omega = 180^\circ$ y $\phi = -79^\circ$; y los valores de los mismos ángulos pero en las estructuras de partida fueron: $\psi = 180^\circ$, $\omega = 180^\circ$ y $\phi = -60^\circ$.

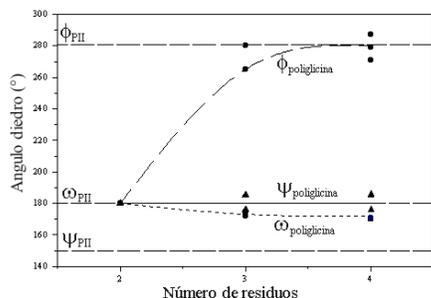


Figura 11: Gráfica de los ángulos ω , ϕ y ψ vs el número de residuos. Para facilitar la visualización de la evolución, los valores promedio de los ángulos en cada sistema son ajustados con una curva. Se pueden ver también los valores ideales de la estructura PII.

En la Fig. 11, se pueden observar resultados para todos los sistemas de la poliglicina en vacío. En ella se observan los ángulos ω , ϕ y ψ vs el número de glicinas en el sistema. Para cada sistema se muestran todos los valores obtenidos de los ángulos diedros característicos y las curvas unen los promedios de cada sistema y de cada ángulo; los ángulos diedros de la estructura PII se incluyen como referencia. De la observación de dicha grafica, podemos afirmar que, la hélice a la que tiende el sistema a medida que se aumenta el número de residuos con las condiciones iniciales impuestas y después de la optimización de geometría, es una hélice con giro izquierdo con valores de los ángulos diedros similares a los de la hélice de poliglicina II. Dado que, al aumentar el número de residuos de glicina obtenemos una estructura similar a la estructura de la poliglicina PII, concluimos que esta estructura es estable aún en vacío.

Para analizar a la poliglicina en medio acuoso, se realizó el mismo esquema de cálculo utilizado con los dipéptidos. El resultado obtenido se resume en la Fig. 12, en donde se puede observar que el sistema se desestabilizó, perdiendo cualquier convergencia con la estructura PII, a diferencia de cómo se había obtenido en vacío. Esto indica que la estructura de poliglicina PII es inestable en medio acuoso, tal como indican los resultados experimentales⁽⁶⁾.

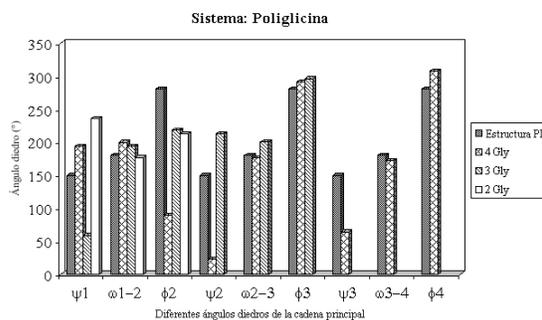


Figura 12: Gráfico de barras de los ángulos diedros ω , ϕ y ψ característicos de la cadena polipeptídica de todos los sistemas de poliglicinas analizados en medio acuoso. Se debe comparar a cada ángulo con el correspondiente en la estructura PII.

Colágeno: para estudiar al colágeno, se analizaron di y tripéptidos que intentan simular los enlaces entre residuos de una hebra de colágeno. Los sistemas analizados fueron: Gly-Pro, Pro-Pro, Gly-Pro-Pro y Gly-Pro-Gly. A estos sistemas se los estudio en vacío y en medio acuoso, de forma idéntica a como se analizaron los sistemas de poliglicinas. Los ángulos diedros ψ , ω y ϕ resultantes, se compararon con los ángulos diedros de una hebra de colágeno hallada experimentalmente, mediante difracción de rayos X, obtenida del banco de datos PDB⁽¹³⁾.

Las Figs. 13 y 14 resumen los resultados obtenidos para el colágeno en vacío y en medio acuoso respectivamente.

Para el caso en vacío (Fig. 13), comparando los resultados de los ángulos diedros característicos de los distintos sistemas estudiados, comparándolos entre sí y con el resultado experimental, se puede observar que los dos sistemas de tripéptidos (Gly-Pro-Pro y Gly-Pro-Gly) tienen estructuras similares a la del colágeno. Se puede observar que a medida que se aumenta el número de residuos en el sistema a analizar éste se acerca más a la estructura obtenida experimentalmente. Además, dado que las estructuras iniciales eran parecidas a la estructura del colágeno experimental, concluimos que esta estructura sería estable aún en vacío.

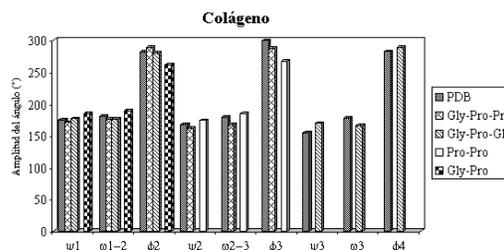


Figura 13: Gráfico de barras (para todos los sistemas del colágeno analizados en vacío) de los ángulos diedros ω , ϕ y ψ . Se deben comparar cada sistema con la estructura obtenida del PDB, observándose como los sistemas analizados se aproximan a dicha estructura

Para el caso en medio acuoso con solvente explícito (Fig. 14), podemos observar que a medida que avanzamos desde el N-terminal al C-terminal los ángulos se van pareciendo cada vez más a los del colágeno, y que todos los ángulos guardan mayor relación con la estructura del PDB que cuando se analizó al sistema en vacío.

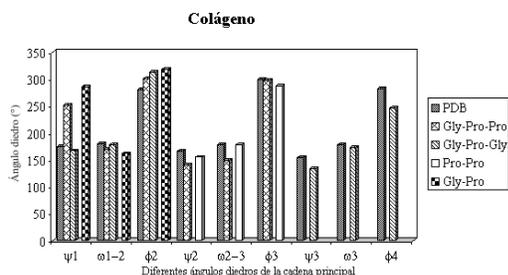


Figura 14: Grafico de barras de los distintos valores de los ángulos diedros ω , ϕ y ψ característicos de la cadena polipeptídica de todos los sistemas de colágeno analizados en medio acuoso. Se debe comparar, para cada ángulo, la estructura del PDB con cada sistema

Estos resultados, obtenidos para dipéptidos y tripéptidos contenidos en las hebras de colágeno, estarían indicando que *cada hebra* ya sería básicamente estable en vacío y que el medio acuoso ayuda a estabilizar aún más su estructura. Dado que el colágeno naturalmente esta compuesto por tres cadenas polipeptídicas, cada una con una secuencia similar a la analizada, y de que ya se obtiene una estructura similar a la del colágeno para una hebra aislada, se puede inferir que las interacciones intrahebras serían en buena medida las responsables de la estabilización del colágeno, mientras que las interacciones interhebras y con el medio acuoso, contribuyen a estabilizarlo aún más.

Conclusiones

Se analizaron diferentes sistemas (prolina y zwitterión más moléculas de solvente) encontrándose que el zwitterión no es estable en todas las geometrías estudiadas, que incluyen hasta cuatro moléculas de agua.

Se encontró que los sistemas X-Y tienen una muy diferente distribución espacial de la densidad de carga entre las conformaciones cis y trans, mientras que en los sistemas X-Pro, la distribución espacial de la densidad de carga, y por lo tanto la repulsión interelectrónica, es comparable entre las dos conformaciones. Esto explicaría porque los dipéptidos X-Y aparecen con más frecuencia en trans, mientras que los X-Pro se pueden encontrar tanto en cis como en trans

Al analizar la superficie de energía potencial del sistema Gly-Pro, se encontró que la estructura de menor energía corresponde a la conformación con valores iniciales de los ángulos diedro ω , ψ y ϕ de g+, trans, g-.

Se encontró que en medio acuoso ocurre una mayor estabilización de los dipéptidos analizados, tanto para la conformación cis como para la trans, pero no favoreciendo ninguna de ellas en particular.

La poliglicina en vacío adopta una estructura muy similar a la PII, aumentando la convergencia hacia esta estructura a medida que se aumenta el número de residuos. En medio acuoso, en cambio, se desestabiliza perdiendo similitud con la estructura PII, en acuerdo con el resultado experimental.

La hebra de colágeno estudiada cuánticamente en

vacío posee ya una estructura similar a la hallada experimentalmente en medio acuoso, aumentando esta convergencia luego de simulaciones de dinámica molecular clásica incluyendo moléculas explícitas de agua. Esto indicaría que las interacciones intrahebras ya estabilizan la estructura de una hebra de colágeno, mientras que las interacciones interhebras y las interacciones de éstas con las moléculas del solvente aumentarían aún más esta estabilidad.

Agradecimientos

El presente trabajo fue realizado con fondos del proyecto CAI+D 19-131/02 de la Universidad Nacional del Litoral.

Referencias

- Jensen, J. H. y Gordon, M. S. J. Am. Chem. Soc., **117**, 8159-8170 (1995).
- Stewart, D. E.; Sarkar, A. y Wampler, J. E. J. Mol. Biology, **214**, 253-260 (1990).
- Benzi, C.; Improta, R.; Scalmani, G.; Barone, V. J. Comp. Chem., **23**, 341-350 (2001).
- Improta, R.; Benzi, C.; Barone, V. J. Am. Chem. Soc., **123**, 12568-12577 (2002).
- Baldoni, H. A.; Rodriguez, A. M.; Zamora, M. A.; Zamarbide, G. N.; Enriz, R.D.; Farkas, O.; Császár, P.; Torday, L. L.; Sosa, C. P.; Jákl, I.; Perzel, A.; Papp, J. G.; Hollosi, M. y Csizmadia, I. G. J. Mol. Structure, **465**, 79-91 (1999).
- Voet, D. y Voet, J. G. "Biochemistry, Second Edition". John Wiley (1995).
- Improta, R.; Barone, V.; Kudin, K. N. y Scuseria, G. J. Am. Chem. Soc., **123**, 3311-3322 (2001).
- Improta, R.; Benzi, C.; Barone, V. J. Am. Chem. Soc., **123**, 12568-12577 (2001).
- Benzi, C.; Improta, R.; Scalmani, G.; Barone, V. J. Comp. Chem., **23**, 341-350 (2001).
- Improta, R.; Mele, F.; Crescenzi, O.; Benzi, C.; Barone, V. J. Am. Chem. Soc., **123**, 7857-7865 (2002).
- Mogilner, I. G.; Ruderman, G.; Grigera, J.R. J. Mol. Graphics and Modelling, **21**, 209-213 (2002).
- Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I.; Gould, I. R.; Merz, K. M.; Ferguson, D. M.; Spellmeyer, D. C.; Fox, T.; Caldwell, J. W. y Kollman, P. A. J. Am. Chem. Soc., **117**, 5479-5197 (1995).
- Protein Data Bank (PDB), <http://www.rcsb.org>