



## بررسی نظری ساختارهای چرخشی $\beta$ دی پپتید محافظت شده سرین-آلانیل با استفاده از محاسبات کوانتومی

بهزاد چهکندی\*

<sup>۱</sup> گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

تاریخ ثبت اولیه: ۱۴۰۰/۰۶/۱۵، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۴۰۰/۰۹/۱۱، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۴۰۰/۱۰/۰۳

### چکیده

در این تحقیق با استفاده از محاسبات کوانتومی در فاز گازی در دو سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G(d,p) و M06-2X/6-311+G(d,p)، ساختارهای چرخشی  $\beta$  فرم L دی پپتید محافظت شده سرین-آلانیل بر روی نقشه رامانچاندران مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از بین ۲۴۳ کنفورمر محتمل دی پپتید محافظت شده N-For-ser-ala-NH<sub>2</sub>، ۲۶ کنفورمر ساختار چرخشی  $\beta$  را دارند. نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول‌ها برای بررسی طبیعت پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی ساختارهای چرخشی  $\beta$  مورد استفاده قرار گرفته است. نتایج بدست آمده مشخص می‌کنند که کنفورمر  $\gamma_L^+ \gamma_D$  متعلق به نوع V ساختارهای  $\beta$  به دلیل تشکیل سه پیوند هیدروژنی، پایدارترین ساختار چرخشی  $\beta$  در بین همه ساختارها است. در حالی که ناپایدارترین ساختار چرخشی  $\beta$  ( $\alpha_L^a \gamma_L$ )، متعلق به نوع I، به ترتیب دو و یک پیوند هیدروژنی در دو سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G(d,p) و M06-2X/6-311+G(d,p) را تشکیل می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: دی پپتید، سرین-آلانیل، ساختار چرخشی  $\beta$ ، رامانچاندران، *M06-2X*، *DFT*، *QTAIM*

### ۱. مقدمه

اسیدهای آمینه اجزاء اساسی در ساختار پروتئین‌ها هستند که توسط پیوندهای پپتیدی به یکدیگر متصل می‌شوند و ساختار اصلی پروتئین‌ها را تشکیل می‌دهند. به استثناء اسید آمینه گلیسین بقیه آنها دارای یک مرکز کایرال، کربن آلفا  $C_\alpha$ ، هستند و به دو فرم انانتیومری L و D وجود دارند. دو اسید آمینه که توسط یک پیوند پپتیدی به هم متصل می‌شوند دی پپتید نامیده می‌شود، به طور

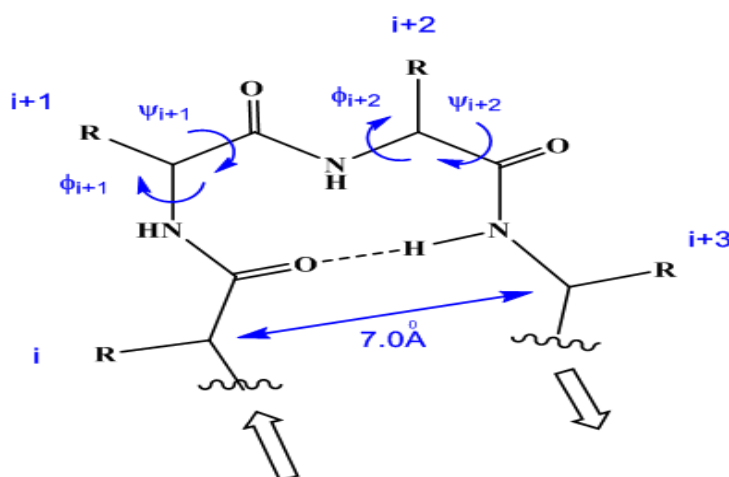
\*عهده دار مکاتبات: بهزاد چهکندی

نشانی: گروه شیمی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

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

تلفن: ۰۲۳۲۳۹۴۲۸۹

مشابه زمانی که چند اسید آمینه به روش مشابه به هم متصل می شوند، ساختار الیگوپپتید و برای اتصال تعداد بیشتری اسید آمینه پلی پپتیدها بوجود می آیند [۱]. از آنجایی که مدل های دی پپتیدی کوچک ترین واحدهای ساختاری ممکن در پروتئین ها هستند، به طور گسترده ای در مورد ساختارهای چرخشی  $\beta$  (برای درک بهتر تاخوردگی<sup>۲</sup> پپتید مورد مطالعه قرار گرفته اند [۲]. خواص عملکردی یک پروتئین در درجه اول به ساختار سه بعدی آن بستگی دارد. این ویژگی ها به طور سنتی بر اساس ساختارهای ثانویه پروتئین<sup>۳</sup> که شامل مارپیچ آلفا<sup>۴</sup> و چرخش ها<sup>۵</sup> هستند، تعیین و مورد بررسی قرار می گیرند. چرخش ها شامل  $n$  باقیمانده<sup>۶</sup> متوالی هستند (که به صورت  $i \rightarrow i+n$  نشان داده می شود)، که فاصله بین  $C_\alpha$  باقیمانده  $i$  و  $i+n$  کمتر از  $7/0$  یا  $7/5$  آنگستروم است [۳، ۴] (شکل ۱)، و از چرخش های  $\gamma$  ( $n=3$ ) [۵، ۶]،  $\beta$  ( $n=4$ )،  $\alpha$  ( $n=5$ ) [۷، ۸]، و  $\pi$  ( $n=6$ ) [۹، ۱۰]، تشکیل شده اند. فاصله محدود کننده بین کربن های  $\alpha$  ژئومتری خاصی را به زنجیر اصلی<sup>۷</sup> اعمال نموده و موجب تاخوردگی آن می شود.



شکل ۱. شمای کلی یک ساختار چرخشی  $\beta$  به همراه فاصله بین کربن های  $\alpha$  باقیمانده های  $i$  و  $i+3$  آن، پیوند هیدروژنی بین مولکولی و زوایای دووجهی  $\phi_{i+1}$ ،  $\psi_{i+1}$ ،  $\phi_{i+2}$  و  $\psi_{i+2}$ .

ساختارهای چرخشی  $\beta$  بیشتر از سایر چرخش ها مورد بررسی و تحلیل قرار گرفته اند که بر اساس مقادیر زوایای دووجهی باقیمانده مرکزی آنها،  $\phi$  و  $\psi$  دسته بندی می شوند. مقادیر زوایای  $\phi$  و  $\psi$  ساختارهای  $\beta$  و انواع آنها در جدول ۱ آورده شده است. از چهار زاویه دووجهی، در سه مورد انحراف  $\pm 30$  درجه از مقادیر ارائه شده در جدول ۱ مجاز است، در حالی که زاویه چهارم می تواند تا  $\pm 45$  درجه منحرف شود [۱۱]. به طور معمول نوع  $I$ ،  $II'$  و  $III'$  و انواع  $VIA1$ ،  $VIA2$ ،  $VIB$  و  $VIII$  کمتر رایج هستند. نوع  $VII$  در جدول ۱ نشان داده نشده است. به طور معمول، هشت نوع مختلف از چرخش  $\beta$  تعریف شده است، در حالی که آنهایی که قابل تعریف نیستند به عنوان نوع  $IV$  طبقه

1.  $\beta$ -turns
2. Protein folding
3. Protein secondary structures
4.  $\alpha$ -Helix
5. Turns
6. Residue
7. Backbone

بندی می شوند [۱۲]. چرخش های  $\beta$  با یک پیوند هیدروژنی<sup>۱</sup> بین گروه های N-H و C=O باقیمانده های  $i$  و  $i+3$  مشخص می شوند [۱۳] (شکل ۱ را ببینید). در حالی که تاخوردگی یک پپتید در ساختارهای چرخشی  $\beta$  یک فرآیند چند وجهی بوده و تا حدی تحت تأثیر برهمکنش های محلی است، پیوندهای هیدروژنی بین رشته ای می توانند موجب پایداری بیشتر این ساختارها شوند [۱۴]. اگرچه چرخش های  $\beta$  بیشتر در تتراپپتیدها ایجاد می شوند ولی تری پپتیدها و دی پپتیدها هم می توانند آنها را تشکیل دهند [۱۵]، و خواص شیمیایی این پپتیدها می تواند به طور قابل توجهی متفاوت باشند [۱۶]. در حالیکه باقیمانده های انتهایی ساختارهای  $\beta$  ایجاد شده در دی پپتیدها و تتراپپتیدها در اثر ایجاد پیوندهای هیدروژنی پایداری بیشتری کسب می کنند، فاصله بین کربن های  $\alpha$  اسیدهای آمینه انتهایی دی پپتیدها کوتاه تر از تتراپپتیدها است [۲]. در سال های اخیر مطالعات نظری گسترده ای با استفاده از روش های محاسباتی بر روی ساختارهای چرخشی  $\beta$  دی پپتیدها انجام گرفته است [۱۷-۱۹]. به عنوان مثال مطالعات انجام گرفته بر روی دی پپتید آلانین-گلايسین نشان می دهد کنفورماسیون ارجح ساختار چرخشی  $\beta$  آن متعلق به نوع I است که با یافته های تجربی و نظری در توافق است [۱۷]. همچنین مطالعات صورت گرفته بر روی دی پپتید محافظت شده والین-آلانین نشان می دهد از بین ۴۷ ساختار چرخشی  $\beta$  بدست آمده، پایدارترین کنفورمر متعلق به نوع III' است [۱۹].

جدول ۱. دسته بندی ساختارهای چرخشی  $\beta$  و زوایای دووجهی آنها شامل  $\varphi_{i+1}$ ،  $\psi_{i+1}$ ،  $\varphi_{i+2}$  و  $\psi_{i+2}$ .

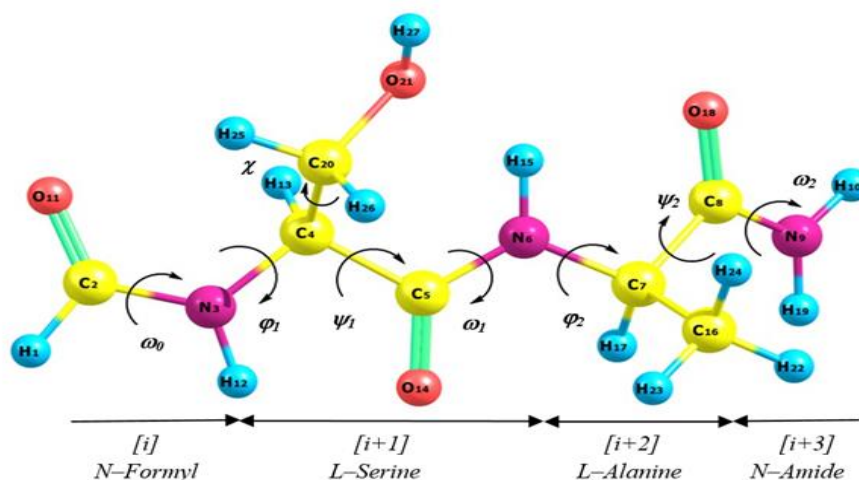
$\beta$ -turn type	Backbone Torsional Angle Values*			
	$\varphi_{i+1}$	$\psi_{i+1}$	$\varphi_{i+2}$	$\psi_{i+2}$
I	-60	-30	-90	0
I'	60	30	90	0
II	-60	120	80	0
II'	60	-120	-80	0
III	-60	-30	-60	-30
III'	60	30	60	30
IV	-61	10	-53	17
V	-80	80	80	-80
V'	80	-80	-80	80
VIa1	-60	120	-90	0
VIa2	-120	120	-60	0
VIb	-135	135	-75	160
VIII	-60	-30	-120	120

\* انحراف از مقادیر فوق برای سه زاویه چرخشی تا  $\pm 30^\circ$  و زاویه چهارم تا  $\pm 45^\circ$  قابل قبول است [۱۱].

در این تحقیق با استفاده از محاسبات کوانتومی و روش تئوری تابعیت چگالی (DFT)<sup>۲</sup>، ساختارهای چرخشی  $\beta$  محتمل فرم L دی پپتید محافظت شده سرین-آلانین، (HCO-L-ser-L-ala-NH<sub>2</sub>)، بر روی نقشه رامانچاندران تعیین و مورد بررسی قرار گرفته اند. ساختار

1. Hydrogen bond
2. Density Functional Theory

سه بعدی دی‌پپتید محافظت شده  $\text{HCO-L-ser-L-ala-NH}_2$  و کنفورماسیون‌های محتمل بر روی نقشه راماجاندران [۲۰، ۲۱]، برای یک اسید آمینه محافظت شده در پایانه های C- و N- به ترتیب در شکل‌های ۲ و ۳ نشان داده شده‌اند.



شکل ۲. دی‌پپتید محافظت شده سرین-آلانیلین ( $\text{N-For-ser-ala-NH}_2$ ). دی‌پپتید محافظت شده سرین-آلانیلین به چهار بخش تقسیم‌بندی شده است: گروه محافظت پایانه N- ( $\text{For=HCO}$ )، باقیمانده سرین، باقیمانده آلانیلین و گروه محافظت پایانه C- ( $\text{NH}_2$ ). تعیین زوایای دووجهی و شماره‌گذاری اتم‌های دی‌پپتید بر اساس یک سیستم شماره‌گذاری استاندارد صورت گرفته است.

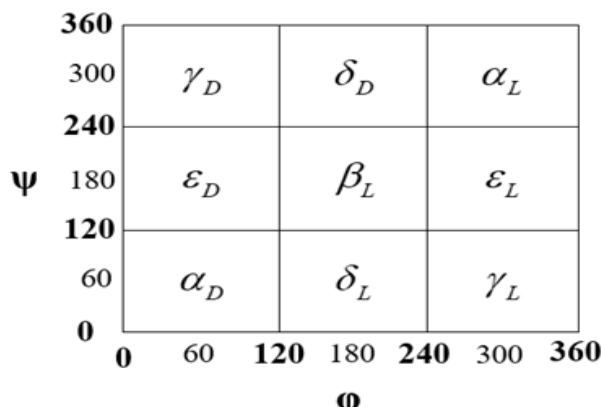
## ۲. روش‌های محاسباتی

حفاظت از اسیدهای آمینه یک موضوع ضروری برای کنترل واکنش جفت شدن آنها است. لذا ابتدا در دو پایانه C- و N- دی-پپتید  $\text{L-ser-L-ala}$  به ترتیب گروه‌های محافظ  $\text{NH}_2$  و  $\text{HCO}$  را اضافه نموده که ضمن تشکیل یک پیوند آمینه ویژه، اثرات فضایی باقی مانده‌های اسید آمینه مجاور و محیط دی‌پپتید را در پروتئین تقلید می‌کند. همانطور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، ساختار دی‌پپتید مورد مطالعه به چهار بخش شامل گروه محافظ پایانه N، باقیمانده سرین، باقیمانده آلانیلین و گروه محافظ پایانه C تقسیم شده و طبق یک روش استاندارد شماره‌گذاری شده است [۲۲، ۲۳]. ساختار سه بعدی دی‌پپتید توسط زوایای چرخشی  $\phi$ ،  $\psi$ ،  $\omega$  و  $\chi$  توصیف می‌شود. زوایای دووجهی  $\phi$ ،  $\psi$  و  $\omega$  وضعیت زنجیر اصلی را مشخص می‌کنند در حالی که  $\chi$  کنفورماسیون‌های حاصل از چرخش حول زنجیر جانبی را تعیین می‌کند. در دی‌پپتید مورد مطالعه در این تحقیق، همه پیوندهای پپتیدی نسبت به هم در موقعیت ترانس قرار دارند ( $\omega = 180^\circ$ ) و زوایای  $\phi$ ،  $\psi$  و  $\omega$  به ترتیب مربوط به چرخش حول پیوندهای  $\text{NH-C}\alpha$ ،  $\text{C}\alpha\text{-CO}$  و  $\text{CO-NH}$  هستند. بر اساس تحلیل کنفورماسیونی چند بعدی (MDCA) [۲۴-۲۶] و مقادیر زوایای  $\phi$  و  $\psi$  برای هر باقیمانده پپتیدی ۹ ساختار کنفورماسیونی پایدار بر روی نقشه راماجاندران پیش‌بینی می‌شود [۲۷]، پس برای دی‌پپتید سرین-آلانیلین  $9 \times 9 = 81$  ساختار کنفورماسیونی حاصل از تغییر زوایای دووجهی زنجیر اصلی وجود دارند. همچنین با توجه به وجود سه ساختار پایدار حاصل از چرخش حول زنجیر جانبی شامل گویج منفی (g-)، آنتی (a) و گویج مثبت (g+) برای دی‌پپتید مورد مطالعه [۲۸]،  $3 \times 9 \times 9 = 243$

### 1. Multi Dimensional Conformational Analysis

(JQCS)

ساختار محتمل خواهیم داشت. از بین ۲۴۳ ساختار محتمل برای دی‌پتید سرین-آلانین، ساختارهای چرخشی  $\beta$  مورد مطالعه قرار می‌گیرند (جدول ۱ را ببینید).



شکل ۳. نمایش توپولوژیکی نقشه رامانچاندرا برای یک اسید آمینه محافظت شده در پایانه‌های N و C با فرم کلی PCO-NH-CHR-CO-NHQ (P و Q می‌توانند گروه‌های H و CH<sub>3</sub> باشند) [۲۳].

همه ساختارها با استفاده از محاسبات کوانتومی به روش DFT در سطوح B3LYP و M06-2X و سری پایه 6-311+G(d,p) بهینه شده و با استفاده از محاسبات فرکانس در سطوح محاسباتی مشابه، مقادیر ترمودینامیکی از جمله انرژی و انرژی آزاد گیبس نسبی ساختارهای چرخشی  $\beta$  نسبت به پایدارترین ساختار بدست آورده شده‌اند. همچنین با استفاده از نظریه کوانتومی اتم‌ها در مولکول‌ها (QTAIM) [۲۹]، برهمکنش‌های بین مولکولی شامل پیوندهای هیدروژنی بین مولکولی تعیین و مورد بررسی قرار گرفته‌اند. همه محاسبات کوانتومی با استفاده از نرم‌افزار Gaussian09 [۳۰]، در فاز گازی، دمای ۲۹۸/۱۵ کلوین و فشار ۱ اتمسفر انجام شده‌اند. همچنین محاسبات AIM<sup>۲</sup> با استفاده از نرم‌افزار AIMAll [۳۱] صورت گرفته‌اند.

### ۳. نتایج و بحث

ساختارهای چرخشی  $\beta$  بر اساس زوایای دووجهی  $\phi_{i+1}$ ،  $\psi_{i+1}$ ،  $\phi_{i+2}$  و  $\psi_{i+2}$  تعریف می‌شوند (شکل ۱ و جدول ۱ را ببینید). بر اساس محاسبات انجام شده از بین همه ۲۴۳ کنفورمر محتمل دی‌پتید محافظت شده سرین-آلانین، ۲۶ کنفورمر به عنوان ساختار چرخشی  $\beta$  شناسایی شده‌اند. انرژی‌های نسبی، انرژی‌های آزاد گیبس نسبی، زوایای دووجهی و نوع ۲۶ ساختارهای چرخشی  $\beta$  مورد مطالعه در جدول ۲ آورده شده است. نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که ساختارهای چرخشی  $\beta$  نوع V و I به ترتیب بیشترین و کمترین پایداری را دارند، به عبارتی کمترین و بیشترین مقادیر انرژی و انرژی‌های نسبی را دارا هستند. همانطور که مقادیر جدول ۲ نشان می‌دهد کنفورمرهای V و به ترتیب پایدارترین و ناپایدارترین ساختارهای  $\beta$  هستند. مقادیر انرژی و انرژی آزاد گیبس نسبی

1. Quantum Theory of Atoms In Molecules  
2. Atoms In Molecules

کنفورمر  $\alpha_L^a \gamma_L$  در سطوح محاسباتی B3LYP و M06-2X به ترتیب (۱۴/۸۹) و (۱۶/۹۱) و (۱۲/۸۹) و (۱۴/۶۳) کیلوکالری برمول هستند. مقادیر داخل پرانتز انرژی‌های آزاد گیبس نسبی هستند.

جدول ۲. دسته‌بندی ساختارهای چرخشی  $\beta$ ، مقادیر انرژی‌های نسبی (برحسب کیلوکالری برمول) و زوایای دووجهی چرخشی دی‌پیتید محافظت شده سرین-آلانین در دو سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G(d,p) و M06-2X/6-311+G(d,p)

$\beta$ -turn type	Conformer	B3LYP/6-311+G(d,p)					M06-2X/6-311+G(d,p)				
		$\phi_i$	$\psi_i$	$\phi_{i+1}$	$\psi_{i+1}$	$\Delta E (\Delta G)$	$\phi_i$	$\psi_i$	$\phi_{i+1}$	$\psi_{i+1}$	$\Delta E (\Delta G)$
I	$\alpha_L^a \gamma_L$	-69.62	-40.25	-71.89	62.86	16.91(14.89)	-60.11	-44.58	-76.01	53.42	14.63(12.89)
	$\alpha_L^- \gamma_L$	-78.07	-19.38	-71.25	59.80	11.49(10.03)	-71.82	-21.91	-74.18	55.67	9.39(8.37)
I'	$\alpha_D^a \gamma_D$	59.99	38.12	82.58	-76.14	6.72(6.22)	55.90	42.15	83.92	-76.77	5.01(4.99)
	$\alpha_D^+ \gamma_D$	45.09	59.33	82.31	-78.19	8.79(8.42)	45.51	54.59	82.35	-81.41	6.60(6.84)
	$\alpha_D^- \gamma_D$	60.47	40.75	81.50	-75.68	9.71(8.59)	57.82	41.41	83.06	-76.70	6.65(6.13)
II'	$\epsilon_D^a \alpha_L$	53.91	144.12	-65.20	-18.87	10.81(10.69)	52.23	-144.64	-63.75	-19.19	7.23(7.82)
	$\epsilon_D^a \gamma_L$	70.60	-177.15	-72.70	59.71	10.52(9.58)	65.50	-173.93	-65.34	59.82	10.02(8.65)
	$\epsilon_D^a \delta_L$	72.00	-161.37	169.40	39.93	14.53(12.82)	62.75	-160.41	170.61	38.72	12.21(11.07)
III	$\alpha_L^a \alpha_L$	-59.51	-37.68	-64.46	-21.02	16.09(14.60)	-57.04	-37.16	-61.30	-23.29	12.86(12.09)
	$\alpha_L^+ \alpha_L$	-75.86	-5.89	-65.46	-25.88	9.61(8.53)	-68.30	-14.18	-62.32	-26.59	6.21(5.87)
	$\alpha_L^- \alpha_L$	-66.05	-23.22	-63.60	-25.05	9.80(9.19)	-65.56	-23.07	-60.81	-26.01	6.35(6.28)
V	$\gamma_L^a \gamma_D$	-81.02	63.00	81.46	-74.32	3.25(2.95)	-84.22	65.76	83.43	-68.72	3.00(2.79)
	$\gamma_L^+ \gamma_D$	-80.30	74.37	80.24	-74.03	0.00(0.00)	-83.07	71.65	83.18	-68.12	0.00(0.00)
	$\gamma_L^- \gamma_D$	-80.78	64.08	80.61	-73.30	5.91(5.17)	-84.09	64.65	83.12	-69.83	5.11(4.46)
V'	$\gamma_D^a \gamma_L$	72.55	-65.9	-72.15	51.55	12.30(11.06)	74.91	-70.50	-75.37	50.62	10.87(9.84)
	$\gamma_D^+ \gamma_L$	57.11	-38.14	-72.96	54.22	14.38(12.64)	59.45	-42.04	-75.87	52.17	13.79(12.23)
	$\gamma_D^- \gamma_L$	73.95	-55.14	-71.41	54.84	10.85(9.57)	78.47	-55.17	-74.22	52.26	9.48(8.72)
VIa2	$\beta_L^a \gamma_L$	-159.46	-173.43	-72.82	55.81	6.33(4.95)	-159.98	-177.57	-75.56	54.74	5.37(4.54)
	$\beta_L^a \delta_L$	-160.76	-171.67	171.25	36.46	8.58(7.16)	-162.57	171.89	-75.04	60.22	8.81(7.76)
	$\beta_L^+ \gamma_L$	-71.13	169.20	-71.94	62.42	10.95(9.37)	-164.29	177.58	-161.87	28.63	7.67(6.78)
	$\beta_L^+ \delta_L$	-161.03	175.17	170.62	38.93	14.21(11.36)	-159.73	179.94	175.34	58.25	9.86(9.39)
	$\beta_L^- \delta_L$	-121.53	136.05	167.13	37.29	16.49(13.21)	-126.00	138.57	172.45	56.42	14.21(12.27)
	$\beta_L^a \alpha_L$	-162.07	159.35	-64.91	-28.22	8.00(7.03)	-161.06	158.26	-60.19	-30.03	5.37(4.87)
VIII	$\beta_L^+ \alpha_L$	-162.79	178.78	-64.49	-21.26	9.72(8.90)	-164.73	-178.50	-61.78	-23.60	6.49(6.07)
	$\alpha_L^a \beta_L$	-68.60	-36.07	166.61	-162.49	15.48(12.02)	-56.16	-40.92	169.93	-162.47	13.02(10.68)
	$\alpha_L^- \beta_L$	-73.76	-19.51	164.56	-163.52	9.93(7.42)	-67.20	-23.28	168.50	-164.86	7.38(5.83)

همچنین سه ساختار  $\beta$  پایدارتر نوع V در بین ۲۶ ساختار، به ترتیب  $\gamma_L^+ \gamma_D$ ،  $\gamma_L^a \gamma_D$  و  $\gamma_L^- \gamma_D$  هستند. مقادیر انرژی و انرژی آزاد گیبس نسبی کنفورمرهای  $\gamma_L^- \gamma_D$  و  $\gamma_L^a \gamma_D$  در سطوح محاسباتی B3LYP و M06-2X به ترتیب (۲/۹۵) و (۳/۲۵)، (۵/۷۱) و (۵/۹۱) و (۲/۷۹) و (۳/۰۰)، (۴/۴۶) و (۵/۱۱) هستند.

تشکیل پیوند هیدروژنی درون مولکولی بین اتم اکسیژن گروه کربونیل اولین باقیمانده آمینواسیدی، (i)، و اتم هیدروژن گروه آمین چهارمین باقیمانده آمینواسیدی، (i+3)، منجر به پایداری ساختارهای  $\beta$  می‌شود [۱۳]. برای بررسی

برهمکنش‌های پیوند هیدروژنی در ساختارهای  $\beta$  محاسبات AIM بر اساس نظریه بَدِر<sup>۱</sup> [۲۹] شامل تحلیل توپولوژیکی خواص نقاط بحرانی پیوندی (BCPs) صورت گرفته است. دانسیته الکترونی کل،  $\rho(r)$ ، و لاپلاسیان،  $\nabla^2\rho(r)$ ، آن در نقاط بحرانی طبیعت پیوند هیدروژنی را تعیین می‌کند. برای برهمکنش‌های کووالانسی  $\rho(r) > 0.1au$  و  $\nabla^2\rho(r) < 0$  در مورد برهمکنش‌های غیر کووالانسی شامل واندروالسی و پیوند هیدروژنی.  $\rho(r) = 0.001 - 0.01au$  و  $\nabla^2\rho(r) > 0$  هستند [۳۲-۳۴]. برای برهمکنش پیوند هیدروژنی مقادیر دانسیته الکترونی کل و لاپلاسیان به صورت  $\rho(r) = 0.02 - 0.034au$ ،  $\nabla^2\rho(r) = 0.024 - 0.139au$  گزارش شده‌اند [۳۵]. همچنین انرژی برهمکنش پیوند هیدروژنی ( $E_{HB}$ ) از رابطه  $E_{HB} = \frac{1}{2}V(rBCP)$  بدست می‌آید که در این رابطه  $V(rBCP)$  انرژی پتانسیل الکترونی در نقطه بحرانی است. مقادیر طول پیوند هیدروژنی  $(r)$ ،  $\rho(r)$ ،  $\nabla^2\rho(r)$  و  $E_{HB}$  ساختارهای  $\beta$  مختلف دی‌پتید محافظت شده L-ser-L-ala در جدول ۳ آورده شده است. نتایج محاسبات نشان می‌دهد پیوند هیدروژنی  $O_{11}\cdots H_{19} - N_9$  در کنفورمرهای  $\alpha_L^- \alpha_L$  و  $\alpha_L^+ \alpha_L$ ،  $\alpha_L^a \alpha_L$ ،  $\epsilon_D^a \alpha_L$  تشکیل می‌شود و انرژی پیوندی آن در سطوح محاسباتی B3LYP و M06-2X به ترتیب (۳/۵۹، ۴/۷۵، ۳/۶۶، ۴/۹۴) و (۳/۲۲، ۳/۷۵، ۲/۸۰، ۳/۳۹) کیلوکالری برمول است و فاصله پیوندی آن  $(O_{11}\cdots H_{19})$  برای این کنفورمرها در سطوح محاسباتی B3LYP و M06-2X به ترتیب در محدوده ۲/۲۰-۲/۰۷ و ۲/۱۷-۲/۰۶ آنگستروم قرار دارد. در ساختارهای  $\beta$  مورد مطالعه انواع دیگری از پیوندهای هیدروژنی نیز مانند  $O_{21}\cdots H_{19} - N_9$ ،  $O_{14}\cdots H_{12} - N_3$ ،  $O_{21}\cdots H_{12} - N_3$ ،  $O_{11}\cdots H_{15} - N_6$ ،  $O_{21}\cdots H_{15} - N_6$ ،  $N_3\cdots H_{15} - N_6$ ،  $O_{14}\cdots H_{27} - O_{21}$ ،  $O_{14}\cdots H_{19} - N_{19}$  و  $O_{18}\cdots H_{15} - N_6$  تشکیل می‌شوند. البته نتایج بدست آمده از دو سطح محاسباتی در برخی موارد اختلافات کمی دارند، به عنوان مثال در سطح محاسباتی B3LYP تشکیل پیوندهای هیدروژنی  $N_3\cdots H_{15} - N_6$  و  $O_{14}\cdots H_{12} - N_3$  به ترتیب برای کنفورمرهای  $(\alpha_L^- \alpha_L, \alpha_L^+ \alpha_L, \alpha_L^a \alpha_L, \alpha_L^- \gamma_L)$  و  $(\beta_L^+ \gamma_L, \beta_L^a \delta_L, \beta_L^a \alpha_L)$  مشاهده می‌شود در حالی که در سطح محاسباتی M06-2X این پیوندها دیده نمی‌شوند.

1. Bader  
2. Bonding Critical Points

جدول ۳. پارامترهای توپولوژیکی (برحسب واحدهای اتمی (a.u.) و انرژی پیوند هیدروژنی درون مولکولی ساختارهای چرخشی  $\beta$  (برحسب کیلوکالری بر مول) دی پپتید محافظت شده سرین-آلانین در دو سطح محاسباتی B3LYP/6-311+G(d,p) و M06-2X/6-311+G(d,p).

$\beta$ -turn type	Conformer	$O_{14} \dots H_{19} - N_{19}$				$N_3 \dots H_{15} - N_6$				$O_{14} \dots H_{27} - O_{21}$				
		<i>r</i>	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$E_{HB}$	<i>r</i>	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$E_{HB}$	<i>r</i>	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$E_{HB}$	
I	$\alpha_L^+ \gamma_L$	B3LYP	1.96	0.027	0.084	7.04	2.36	0.016	0.064	3.72	*	*	*	*
		M06-2X	2.04	0.020	0.080	4.60	*	*	*	*	*	*	*	*
	$\alpha_L^- \gamma_L$	B3LYP	1.95	0.027	0.086	7.31	2.27	0.018	0.066	4.24	*	*	*	*
		M06-2X	2.00	0.022	0.089	5.34	*	*	*	*	*	*	*	*
I'	$\alpha_D^+ \gamma_D$	B3LYP	2.14	0.018	0.059	4.72	*	*	*	*	2.00	0.026	0.083	7.01
		M06-2X	2.18	0.016	0.058	3.37	*	*	*	*	2.08	0.021	0.080	5.34
	$\alpha_D^+ \gamma_D$	B3LYP	2.18	0.017	0.055	4.35	*	*	*	*	2.17	0.018	0.061	4.78
		M06-2X	2.21	0.015	0.054	3.15	*	*	*	*	2.33	0.013	0.048	3.07
	$\alpha_D^- \gamma_D$	B3LYP	2.11	0.019	0.062	5.02	*	*	*	*	*	*	*	*
		M06-2X	2.17	0.016	0.058	3.35	*	*	*	*	*	*	*	*
			$O_{14} \dots H_{19} - N_{19}$				$O_{21} \dots H_{15} - N_6$				$O_{14} \dots H_{27} - N_3$			
II'	$\varepsilon_D^+ \alpha_L$	B3LYP	*	*	*	*	1.98	0.027	0.086	7.54	2.20	0.014	0.048	3.59
		M06-2X	*	*	*	*	2.01	0.023	0.095	5.73	2.13	0.015	0.062	3.22
	$\varepsilon_D^+ \gamma_L$	B3LYP	1.95	0.028	0.088	7.39	1.97	0.028	0.086	7.68	*	*	*	*
		M06-2X	1.91	0.027	0.111	7.11	2.01	0.023	0.092	5.61	*	*	*	*
	$\varepsilon_D^+ \delta_L$	B3LYP	*	*	*	*	2.01	0.026	0.080	7.04	*	*	*	*
		M06-2X	*	*	*	*	2.03	0.022	0.090	5.38	*	*	*	*
			$O_{11} \dots H_{19} - N_9$				$N_3 \dots H_{15} - N_6$				$O_{21} \dots H_{12} - N_3$			
III	$\alpha_L^+ \alpha_L$	B3LYP	2.08	0.018	0.061	4.75	*	*	*	*	*	*	*	*
		M06-2X	2.06	0.017	0.071	3.75	*	*	*	*	*	*	*	*
	$\alpha_L^+ \alpha_L$	B3LYP	2.20	0.015	0.047	3.66	2.32	0.017	0.064	3.92	*	*	*	*
		M06-2X	2.17	0.014	0.054	2.80	*	*	*	*	*	*	*	*
	$\alpha_L^- \alpha_L$	B3LYP	2.07	0.019	0.062	4.94	2.35	0.015	0.062	3.63	2.32	0.017	0.073	4.66
		M06-2X	2.10	0.016	0.065	3.39	*	*	*	*	*	*	*	*
			$O_{14} \dots H_{19} - N_{19}$				$O_{11} \dots H_{15} - N_6$				$O_{14} \dots H_{27} - O_{21}$			
V	$\gamma_L^+ \gamma_D$	B3LYP	2.05	0.022	0.070	5.83	2.02	0.025	0.081	6.69	2.02	0.025	0.081	6.70
		M06-2X	2.07	0.020	0.077	4.56	2.06	0.020	0.077	4.51	2.13	0.019	0.073	4.78
	$\gamma_L^+ \gamma_D$	B3LYP	2.06	0.022	0.069	5.79	2.04	0.023	0.071	5.96	2.05	0.024	0.076	6.38
		M06-2X	2.08	0.019	0.075	4.41	2.06	0.020	0.077	4.54	2.12	0.020	0.073	4.84
	$\gamma_L^- \gamma_D$	B3LYP	2.03	0.024	0.074	6.20	1.91	0.030	0.093	7.97	*	*	*	*
		M06-2X	2.06	0.020	0.078	4.63	1.97	0.024	0.095	5.91	*	*	*	*
			$O_{14} \dots H_{19} - N_{19}$				$O_{11} \dots H_{15} - N_6$							
V'	$\gamma_D^+ \gamma_L$	B3LYP	1.92	0.029	0.093	7.87	1.97	0.027	0.083	7.08	*	*	*	*
		M06-2X	1.96	0.024	0.097	6.02	2.03	0.021	0.083	5.01	*	*	*	*
	$\gamma_D^+ \gamma_L$	B3LYP	1.91	0.030	0.094	8.00	1.81	0.037	0.118	10.02	*	*	*	*
		M06-2X	1.95	0.025	0.100	6.24	1.84	0.032	0.121	8.56	*	*	*	*
	$\gamma_D^- \gamma_L$	B3LYP	1.93	0.029	0.092	7.78	1.88	0.032	0.100	8.64	*	*	*	*
		M06-2X	1.96	0.024	0.098	6.01	1.93	0.026	0.102	6.56	*	*	*	*



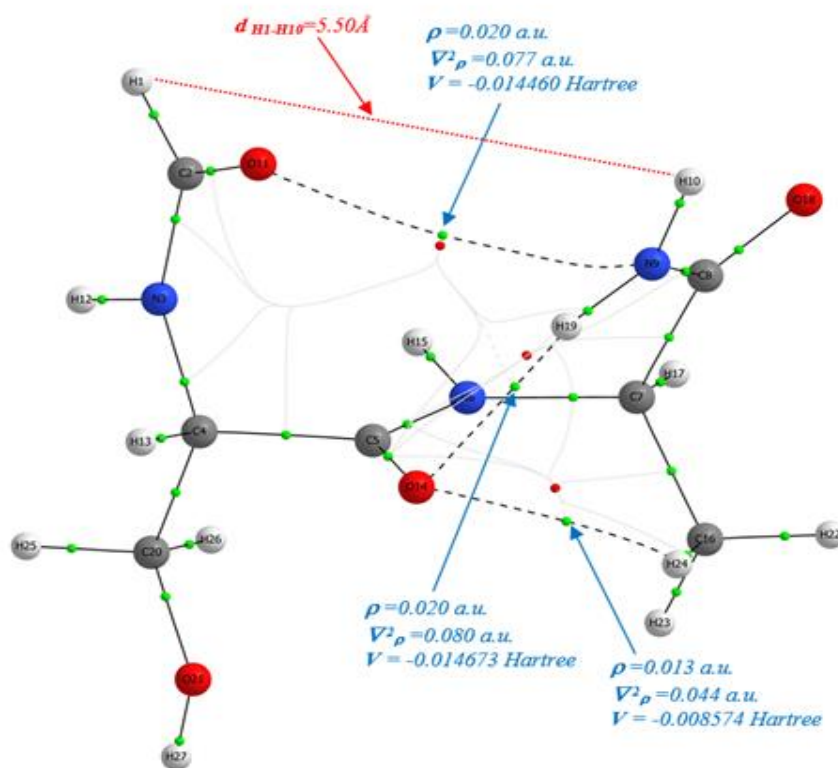
$\beta$ -turn type	Conformer	Topological parameters	$O_{14} \dots H_{19} - N_{19}$				$O_{14} \dots H_{12} - N_3$				$O_{21} \dots H_{15} - N_6$				
			$r$	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$E_{HB}$	$r$	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$E_{HB}$	$r$	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$E_{HB}$	
VIa2	$\beta_L^a \gamma_L$	B3LYP	1.96	0.027	0.086	7.28	2.08	0.024	0.091	6.44	1.95	0.029	0.091	7.82	
		M06-2X	1.98	0.023	0.093	5.68	2.12	0.022	0.104	5.67	2.00	0.023	0.096	5.74	
	$\beta_L^+ \gamma_L$	B3LYP	1.97	0.026	0.084	6.99	2.16	0.021	0.085	5.53	*	*	*	*	
		M06-2X	2.01	0.022	0.088	5.23	*	*	*	*	*	*	*	*	
	$\beta_L^+ \delta_L$	B3LYP	*	*	*	*	2.13	0.022	0.087	5.80	*	*	*	*	
		M06-2X	*	*	*	*	2.12	0.022	0.104	5.64	*	*	*	*	
	$\beta_L^- \delta_L$	B3LYP	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
		M06-2X	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
	$\beta_L^a \delta_L$	B3LYP	*	*	*	*	2.11	0.023	0.088	6.12	2.02	0.026	0.080	6.93	
				$O_{21} \dots H_{15} - N_6$				$O_{14} \dots H_{12} - N_3$				$O_{21} \dots H_{15} - N_6$			
	$\beta_L^a \delta_L$	M06-2X	2.30	0.011	0.043	2.35	*	*	*	*	2.22	0.018	0.067	4.07	
	$\beta_L^a \alpha_L$	B3LYP	2.13	0.019	0.056	5.08	2.17	0.021	0.083	5.46	*	*	*	*	
		M06-2X	2.13	0.016	0.063	3.52	*	*	*	*	2.44	0.013	0.050	3.10	
	$\beta_L^+ \alpha_L$	B3LYP	2.13	0.019	0.055	4.89	2.11	0.022	0.089	6.02	*	*	*	*	
M06-2X		2.12	0.016	0.064	3.52	2.11	0.022	0.089	6.02	*	*	*	*		
			$O_{18} \dots H_{15} - N_6$												
VIII	$\alpha_L^a \beta_L$	B3LYP	2.19	0.020	0.085	5.34	*	*	*	*	*	*	*		
		M06-2X	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		
	$\alpha_L^- \beta_L$	B3LYP	2.20	0.020	0.085	5.25	*	*	*	*	*	*	*		
		M06-2X	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*		

به طور مشابه برای کنفورمرهای  $\alpha_L^- \alpha_L$  و  $(\alpha_L^a \beta_L, \alpha_L^- \beta_L)$  به ترتیب پیوندهای هیدروژنی  $O_{21} \dots H_{12} - N_3$ ، و  $O_{18} \dots H_{15} - N_6$  فقط در سطح محاسباتی B3LYP مشاهده می‌شوند، در حالی که، در ساختارهای  $\beta_L^a \delta_L$  و  $\beta_L^a \alpha_L$  به ترتیب پیوندهای  $O_{21} \dots H_{15} - N_6$  و  $O_{21} \dots H_{19} - N_{19}$  تنها در سطح محاسباتی M06-2X مشاهده می‌شوند (جدول ۳ و شکل ۳ را ببینید).

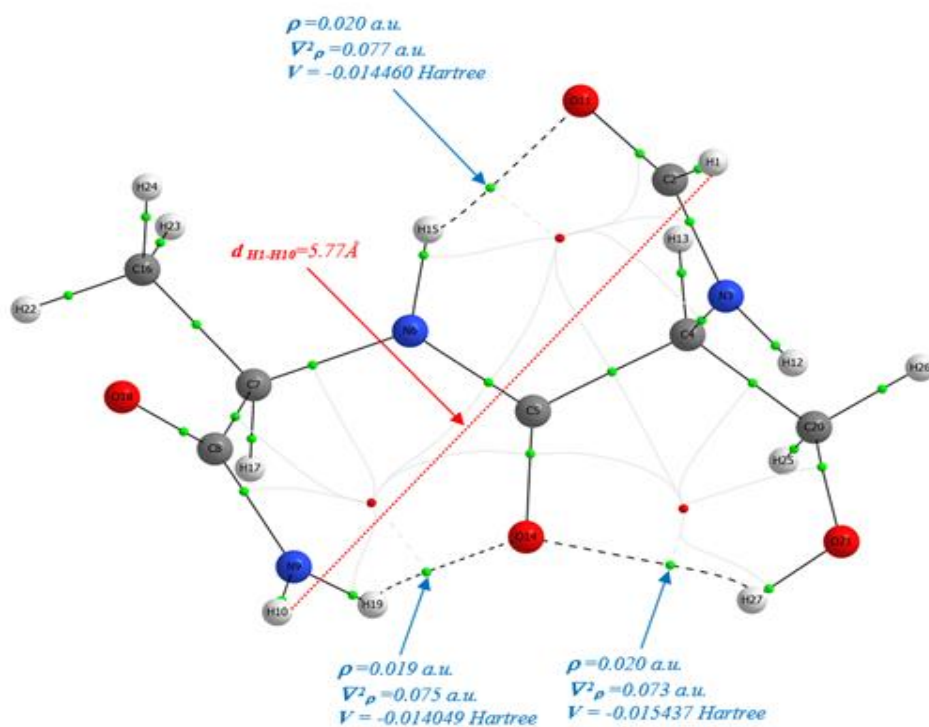
بر اساس مقادیر  $\rho(r)$ ،  $\nabla^2 \rho(r)$  و  $E_{HB}$  می‌توان پیوند هیدروژنی را به ضعیف یا متوسط تقسیم‌بندی کرد [۳۶]. به عنوان مثال مقادیر  $\rho(r)$ ،  $\nabla^2 \rho(r)$  و  $E_{HB}$  برای پیوند  $O_{14} \dots H_{19} - N_{19}$  در سطوح محاسباتی B3LYP و M06-2X به ترتیب در محدوده‌های  $(\rho(r), \nabla^2 \rho(r), E_{HB})$   $(0.017-0.030 \text{ a.u.}, 0.094-0.055 \text{ a.u.}, 4.35-8.00 \text{ kcalmol}^{-1})$  و  $(0.015-0.027 \text{ a.u.}, 0.015-0.111 \text{ a.u.}, 0.54-1.11 \text{ kcalmol}^{-1})$  قرار می‌گیرند. نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد مقادیر  $\rho(r)$ ،  $\nabla^2 \rho(r)$  و  $E_{HB}$  پیوندهای هیدروژنی موجود در ساختارهای  $\beta$  مورد مطالعه، برای دو سطح محاسباتی B3LYP و M06-2X به ترتیب در محدوده‌های  $(\rho(r), \nabla^2 \rho(r), E_{HB})$   $(0.014-0.037 \text{ a.u.}, 0.014-0.037 \text{ a.u.}, 0.118-0.118 \text{ kcalmol}^{-1}, 0.047-0.047 \text{ kcalmol}^{-1}, 1.02-3.59)$  و  $(\rho(r), \nabla^2 \rho(r), E_{HB})$   $(0.011-0.032 \text{ a.u.}, 0.011-0.032 \text{ a.u.}, 2.80-5.56 \text{ kcalmol}^{-1})$  قرار می‌گیرند. مقادیر بدست آمده در هر دو سطح محاسباتی نشان می‌دهند پیوند هیدروژنی  $O_{11} \dots H_{15} - N_6$  برای کنفورمر  $\gamma_D^+ \gamma_L$  بیشترین مقدار انرژی پیوندی را دارد، در حالی که برای ساختار  $\epsilon_D^a \alpha_L$  در سطح محاسباتی B3LYP پیوند هیدروژنی  $O_{11} \dots H_{19} - N_9$  کمترین مقدار انرژی پیوندی را داراست و در سطح محاسباتی M06-2X کمترین میزان انرژی برای این پیوند در کنفورمر  $\alpha_L^+ \alpha_L$  مشاهده می‌شود. کنفورمر  $\gamma_D^+ \gamma_L$  متعلق به نوع  $V$  ساختارهای  $\beta$  به دلیل تشکیل سه پیوند هیدروژنی، پایدارترین ساختار چرخشی  $\beta$  در بین همه ساختارها است که مقادیر انرژی پیوندی آنها در دو سطح محاسباتی B3LYP و M06-2X به ترتیب  $(5.79, 5.96, 6.38)$  و  $(4.41, 4.41, 4.41)$  است.

۴/۵۴، ۴/۸۴) کیلوکالری برمول هستند و فاصله اتم‌های O و H در دو سطح محاسباتی یاد شده به ترتیب (۲/۰۵، ۲/۰۴، ۲/۰۶) و (۲/۰۸، ۲/۰۶، ۲/۱۲) آنگستروم هستند (جداول ۲ و ۳ را ببینید). همچنین ناپایدارترین ساختار چرخشی  $\beta(\alpha_L^a \gamma_L)$ ، متعلق به نوع I، به ترتیب دو و یک پیوند هیدروژنی در دو سطح محاسباتی B3LYP و M06-2X با مقادیر انرژی (۳/۷۲، ۷/۰۴) و (۴/۶۰ کیلوکالری-برمول و فاصله پیوندی (۱/۹۶، ۲/۳۶) و (۲/۰۴ آنگستروم را تشکیل می‌دهد. ساختارهای  $\gamma_L^+ \gamma_D$  و  $\alpha_L^a \gamma_L$  به همراه مقادیر توپولوژیکی مربوطه که با استفاده از محاسبات AIM در سطح M06-2X بدست آمده‌اند، در شکل ۴ نشان داده شده است. فاصله بین اتم‌های H<sub>10</sub> و H<sub>11</sub> (d<sub>H1-H10</sub>) گروه‌های محافظت‌کننده HCO و NH<sub>2</sub> در ساختارهای  $\beta$  کمتر از ۷Å است به غیر از ساختارهای متعلق به انواع VIa1، VIa2 و VIb که  $d_{H1-H10} > 7\text{Å}$  است [۳۷]. مقدار d<sub>H1-H10</sub> برای کنفورمرهای  $\gamma_L^+ \gamma_D$  و  $\alpha_L^a \gamma_L$  به ترتیب ۵/۸۷Å و ۶/۰۸Å است (شکل ۴). محدوده مقادیر d<sub>H1-H10</sub> در دو سطح محاسباتی B3LYP و M06-2X به ترتیب از (II- $\alpha_L^a \gamma_L$ ) ۵/۰۳Å تا (VIa2- $\beta_L^+ \delta_L$ ) ۹/۲۵Å و (I- $\alpha_D^+ \gamma_D$ ) ۴/۸۳Å تا (VIa2- $\beta_L^+ \delta_L$ ) ۹/۲۵Å است.

مقادیر  $\rho(r)$ ،  $\nabla^2 \rho(r)$  و  $V(rBCP)$  سه پیوند هیدروژنی مرسوم شامل  $O_{14} \dots H_{19} - N_{19}$ ،  $O_{21} - O_{14} \dots H_{27}$  و  $O_{11} \dots H_{15} - N_6$  و دو پیوند هیدروژنی غیر معمول  $C_2 - O_{11} \dots N_9$  و  $C_{16} - O_{14} \dots H_{24}$  برای کنفورمرهای  $\gamma_L^+ \gamma_D$  و  $\alpha_L^a \gamma_L$  در شکل ۴ نشان داده شده است. همانطور که در شکل ۴-الف مشاهده می‌شود مقادیر  $V(rBCP)$  پیوندهای  $O_{14} \dots H_{19} - N_{19}$ ،  $O_{14} \dots H_{27} - O_{21}$  و  $N_9 \dots O_{11} - C_2$  در نقطه بحرانی برای کنفورمر  $\alpha_L^a \gamma_L$  به ترتیب -۰/۰۱۴۶۷۳، -۰/۰۰۱۹۸۰ و -۰/۰۰۸۵۷۴ هارتری هستند، بنابراین انرژی پیوند هیدروژنی برای آن‌ها به ترتیب ۴/۶۰، ۰/۶۲ و ۲/۶۹ کیلوکالری برمول هستند. همچنین برای کنفورمر  $\gamma_L^+ \gamma_D$  مقادیر  $V(rBCP)$  و E<sub>HB</sub> پیوندهای  $O_{14} \dots H_{19} - N_{19}$ ،  $O_{21} - O_{14} \dots H_{27}$  و  $O_{11} \dots H_{15} - N_6$  به ترتیب -۰/۰۱۴۰۴۹، -۰/۰۱۵۴۳۷، -۰/۰۱۴۴۶۰ هارتری و ۴/۵۴، ۴/۸۴، ۴/۴۱ کیلوکالری برمول هستند (شکل ۴-ب). نتایج بدست آمده نشان می‌دهند کنفورمر  $\gamma_L^+ \gamma_D$  به عنوان پایدارترین کنفورمر در محدوده ساختارهای چرخشی  $\beta$  قرار می‌گیرد، پس می‌توان گفت دی‌پپتید HCO-L-ser-L-ala-NH<sub>2</sub> کنفورماسیونی مطابق با ساختار  $\beta$  را اختیار می‌کند.



(الف)



(ب)

شکل ۴. دانسیته الکترونی، لاپلاسیان و انرژی پتانسیل الکترونی (بر حسب واحدهای اتمی a.u.) برای دو ساختار چرخشی  $\beta$  دی پپتید محافظت شده سرین-آلانین در سطح محاسباتی (M06-2X/6-311+G(d,p). الف)  $\alpha_L^a \gamma_L$  (ب)  $\gamma_L^+ \gamma_D$  (نقاط سبز، نقاط بحرانی پیوندی را نشان می دهند)

## ۴. نتیجه گیری

در این تحقیق محاسبات کوانتومی به روش DFT در دو سطح محاسباتی B3LYP و M06-2X و با استفاده از سری پایه 6-311+G(d,p) بر روی ساختارهای  $\beta$  دی پپتید HCO-L-ser-L-ala-NH<sub>2</sub> انجام شده است. از بین ۲۶ ساختار چرخشی  $\beta$  بدست آمده هدف کنفورمرهای  $\gamma_L^+ \gamma_D$  و  $\alpha_L^a \gamma_L$  به ترتیب پایدارترین و ناپایدارترین ساختارها هستند. محاسبات AIM تشکیل یک حلقه ۱۰ عضوی را به دلیل ایجاد پیوند هیدروژنی بین اتم‌های اکسیژن و هیدروژن گروه‌های کربونیل و آمین باقیمانده‌های  $i$  و  $i+3$  در کنفورمرهای  $\alpha_L^- \alpha_L$  و  $\alpha_L^+ \alpha_L$ ،  $\alpha_L^a \alpha_L$ ،  $\epsilon_D^a \alpha_L$  را نشان می‌دهد. مقادیر انرژی پیوندهای هیدروژنی این کنفورمرها در سطوح محاسباتی B3LYP و M06-2X به ترتیب ۳/۵۹، ۴/۷۵، ۳/۶۶، ۴/۹۴ و ۳/۲۲، ۳/۷۵، ۲/۸۰، ۳/۳۹ کیلوکالری بر مول هستند. کنفورمر  $\gamma_L^+ \gamma_D$  (ساختار  $\beta$  نوع V)، با ایجاد سه پیوند هیدروژنی بین مولکولی با مقادیر انرژی پیوندی (۵/۷۹، ۵/۹۶، ۶/۳۸) و (۴/۵۴، ۴/۴۱)، ۴/۸۴ کیلوکالری بر مول به ترتیب در دو سطح محاسباتی B3LYP و M06-2X، بیشترین پایداری را دارد. در حالی که کنفورمر  $\alpha_L^a \gamma_L$  (ساختار  $\beta$  نوع I)، ناپایدارترین ساختار است و در سطوح محاسباتی B3LYP و M06-2X به ترتیب ایجاد دو و یک پیوند هیدروژنی بین مولکولی با مقادیر انرژی پیوندی (۷/۰۴، ۳/۷۲) و ۴/۶۰ کیلوکالری بر مول را نشان می‌دهد.

## ۵. مراجع

- [1] Mondal, S., Chowdhuri, D.S., Ghosh, S., Misra, A. and Dalai, S., 2007. Conformational study on dipeptides containing phenylalanine: A DFT approach. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 810(1-3), pp.81-89.
- [2] Perczel, A., McAllister, M.A., Csaszar, P. and Csizmadia, I.G., 1993. Peptide models 6. New. beta.-turn conformations from ab initio calculations confirmed by x-ray data of proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 115(11), pp.4849-4858.
- [3] Fuchs, P.F. and Alix, A.J., 2005. High accuracy prediction of  $\beta$ -turns and their types using propensities and multiple alignments. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 59(4), pp.828-839.
- [4] Bornot, A. and de Brevern, A.G., 2006. Protein beta-turn assignments. *Bioinformation*, 1(5), p.153.
- [5] Matthews, B.W., 1972. The  $\gamma$  turn. Evidence for a new folded conformation in proteins. *Macromolecules*, 5(6), pp.818-819.
- [6] Milner-White, E.J., 1990. Situations of gamma-turns in proteins: Their relation to alpha-helices, beta-sheets and ligand binding sites. *Journal of molecular biology*, 216(2), pp.385-397.
- [7] Nataraj, D.V., Srinivasan, N., Sowdhamini, R. and Ramakrishnan, C., 1995.  $\alpha$ -Turns in protein structure. *Current Science*, 69(5), pp.434-447.
- [8] Pavone, V., Gaeta, G., Lombardi, A., Natri, F., Maglio, O., Isernia, C. and Saviano, M., 1996. Discovering protein secondary structures: Classification and description of isolated  $\alpha$ -turns. *Biopolymers*, 38(6), pp.705-721.
- [9] Dasgupta, B. and Chakrabarti, P., 2008. pi-Turns: types, systematics and the context of their occurrence in protein structures. *BMC structural biology*, 8(1), pp.1-14.
- [10] Rajashankar, K.R. and Ramakumar, S., 1996.  $\pi$ -Turns in proteins and peptides: Classification, conformation, occurrence, hydration and sequence. *Protein science*, 5(5), pp.932-946.

- [11] Richardson, J.S., 1981. The anatomy and taxonomy of protein structure. *Advances in protein chemistry*, 34, pp.167-339.
- [12] de Brevern, A.G., 2016. Extension of the classical classification of  $\beta$ -turns. *Scientific reports*, 6(1), pp.1-15.
- [13] Venkatachalam, C.M., 1968. Stereochemical criteria for polypeptides and proteins. V. Conformation of a system of three linked peptide units. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*, 6(10), pp.1425-1436.
- [14] Metrano, A.J., Abascal, N.C., Mercado, B.Q., Paulson, E.K., Hurlley, A.E. and Miller, S.J., 2017. Diversity of secondary structure in catalytic peptides with  $\beta$ -turn-biased sequences. *Journal of the American Chemical Society*, 139(1), pp.492-516.
- [15] Boussard, G. and Marraud, M., 1985. . beta.-Turns in model dipeptides. An infrared quantitative analysis with NMR correlation. *Journal of the American Chemical Society*, 107(7), pp.1825-1828.
- [16] Rainaldi, M., Moretto, V., Crisma, M., Peggion, E., Mammi, S., Toniolo, C. and Cavicchioni, G., 2002. Peptoid residues and  $\beta$ - turn formation. *Journal of peptide science: an official publication of the European Peptide Society*, 8(6), pp.241-252.
- [17] Möhle, K., Gußmann, M. and Hofmann, H.J., 1997. Structural and energetic relations between  $\beta$  turns. *Journal of computational chemistry*, 18(11), pp.1415-1430.
- [18] Perczel, A., Jákli, I., McAllister, M.A. and Csizmadia, I.G., 2003. Relative Stability of Major Types of  $\beta$ - Turns as a Function of Amino Acid Composition: A Study Based on Ab Initio Energetic and Natural Abundance Data. *Chemistry–A European Journal*, 9(11), pp.2551-2566.
- [19] Chun, C.P., Connor, A.A. and Chass, G.A., 2005. Ab initio conformational analysis of N-and C-terminally-protected valyl-alanine dipeptide model. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 729(3), pp.177-184.
- [20] Ramachandhan, G.N., 1968. Need for nonplanar peptide units in polypeptide chains. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*, 6(10), pp.1494-1496.
- [21] Ramachandhan, G.N., Ramakrishnan, C. and Sasisekharan, V., 1963. Stereochemistry of polypeptide chain configurations. *Journal of Molecular Biology*, 7, pp.95-99.
- [22] Brijbassi, S.U., Sahai, M.A., Setiadi, D.H., Chass, G.A., Penke, B. and Csizmadia, I.G., 2003. An ab initio exploratory study on the conformational features of the dipeptide MeCO-Ala-Ala-NH-Me in its four different configurations: determination of the behaviour of d-enantiomer amino acids within a peptide chain. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 666, pp.291-301.
- [23] Chass, G.A., Sahai, M.A., Law, J.M., Lovas, S., Farkas, Ö., Perczel, A., Rivail, J.L. and Csizmadia, I.G., 2002. Toward a computed peptide structure database: The role of a universal atomic numbering system of amino acids in peptides and internal hierarchy of database. *International journal of quantum chemistry*, 90(2), pp.933-968.
- [25] Bottoni, A., Duran, M., Lluch, J.M. and Peterson, M.R., 1989. Practical Applications of New Theoretical Concepts in Organic Chemistry. In *New Theoretical Concepts for Understanding Organic Reactions* (pp. 373-385). Springer, Dordrecht.
- [26] Bertrán, J., Bertrán, J. and Csizmadia, I.G. eds., 1989. *New Theoretical Concepts for Understanding Organic Reactions* (No. 267). Springer Science & Business Media.
- [27] Perczel, A., Angyan, J.G., Kajtar, M., Viviani, W., Rivail, J.L., Marcoccia, J.F. and Csizmadia, I.G., 1991. Peptide models. 1. Topology of selected peptide conformational potential energy surfaces (glycine and alanine derivatives). *Journal of the American chemical society*, 113(16), pp.6256-6265.
- [28] Chahkandi, B. and Chahkandi, M., 2020. A reconnaissance DFT study of the full conformational analysis of N- formyl- L- serine- L- alanine- NH<sub>2</sub> dipeptide. *Journal of Molecular Modeling*, 26(6), pp.1-12.
- [29] Bader, R.F., 2006. Comment on: Revisiting the variational nature of the quantum theory of atoms in molecules. *Chemical physics letters*, 426(1-3), pp.226-228.

- [30] Frisch, M.J., Trucks, G.W., Schlegel, H.B., Scuseria, G.E., Robb, M.A., Cheeseman, J.R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. and Nakatsuji, H., 2009. Gaussian 09, Revision D. 01, Gaussian, Inc., Wallingford CT. *See also: URL: <http://www.gaussian.com>.*
- [31] Keith, T.A., AIMAll (Version 10.05.04), TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2010.
- [32] Espinosa, E., Molins, E. and Lecomte, C., 1998. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. *Chemical physics letters*, 285(3-4), pp.170-173.
- [33] Bader, R.F. and Essén, H., 1984. The characterization of atomic interactions. *The Journal of chemical physics*, 80(5), pp.1943-1960.
- [34] Babu, K., Ganesh, V., Gadre, S.R. and Ghermani, N.E., 2004. Tailoring approach for exploring electron densities and electrostatic potentials of molecular crystals. *Theoretical Chemistry Accounts*, 111(2), pp.255-263.
- [35] Parthasarathi, R., Subramanian, V. and Sathyamurthy, N.J.T.J.P.C.A., 2006. Hydrogen bonding without borders: an atoms-in-molecules perspective. *The Journal of Physical Chemistry A*, 110(10), pp.3349-3351.
- [36] Koch, U. and Popelier, P.L., 1995. Characterization of CHO hydrogen bonds on the basis of the charge density. *The Journal of Physical Chemistry*, 99(24), pp.9747-9754.
- [37] Chou, K.C. and Blinn, J.R., 1997. Classification and prediction of  $\beta$ -turn types. *Journal of protein chemistry*, 16(6), pp.575-595.

## Theoretical investigation of $\beta$ -turn structures of serine-alanine protected dipeptide using quantum calculations

Behzad Chahkandi\*<sup>1</sup>

*Department of Chemistry, Faculty of Science, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran*

Submitted: 06 September 2021, Revised: 02 December 2021, Accepted: 24 December 2021

### Abstract

In this research the  $\beta$ -turn structures of L form of serine-alanine protected dipeptide on Ramachandran map were investigated using quantum calculations at the B3LYP/6-311+G(d,p) and M06-2X/6-311+G(d,p) levels of theory in gas phase. Amongst of 243 possible conformers of N-For-ser-ala-NH<sub>2</sub> protected dipeptide, 26 of the found conformers having  $\beta$ -turn structures. The quantum theory of atoms in molecules were carried out to characterize the nature of the intramolecular hydrogen bonding in  $\beta$ -turn structures. The obtained results reveal that the  $\gamma_L^+\gamma_D$  conformer of type V because of including of three HBs is the most stable one between all  $\beta$ -turn structures. However, the most unstable ( $\alpha_L^a\gamma_L$ )  $\beta$ -turn conformer of type I bears two and one HBs at the B3LYP and M06-2X levels of theory, respectively.

**Keywords:** *Dipeptide model, Serine-Alanine,  $\beta$ -turn, Ramachandran, QAIM, DFT, M06-2X.*

---

\*Corresponding author : Behzad Chahkandi

Address: Department of Chemistry, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.

Tel: 02332394289

E-mail: b.chahkandi@gmail.com