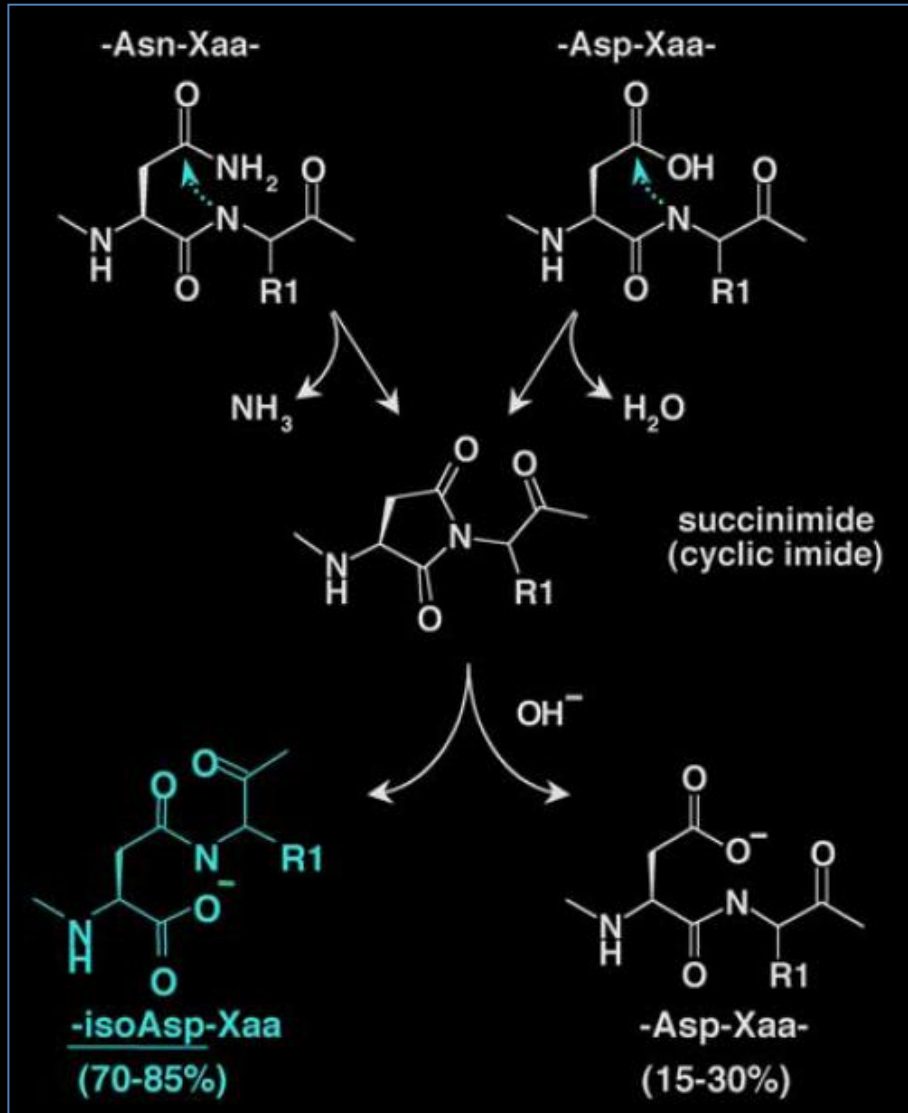


Применение методов квантовой
молекулярной динамики для
моделирования биомолекулярных систем
в водном окружении

Калиман И.А., Немухин А.В.

Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова

Амилоидная гипотеза возникновения болезни Альцгеймера



Деградация пептидов



Увеличение синтеза
амилоид- β белков

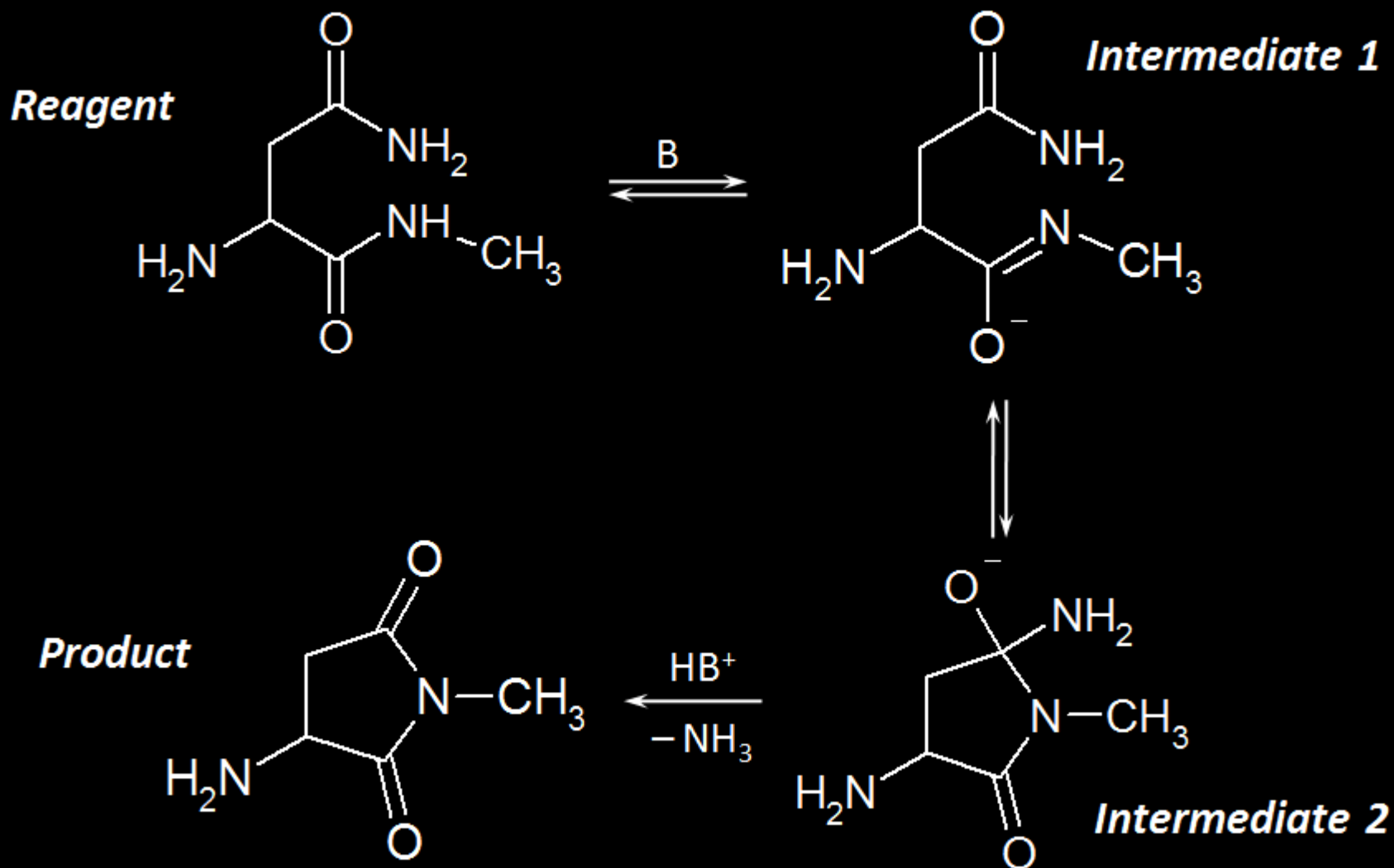


Формирование
образований в мозгу



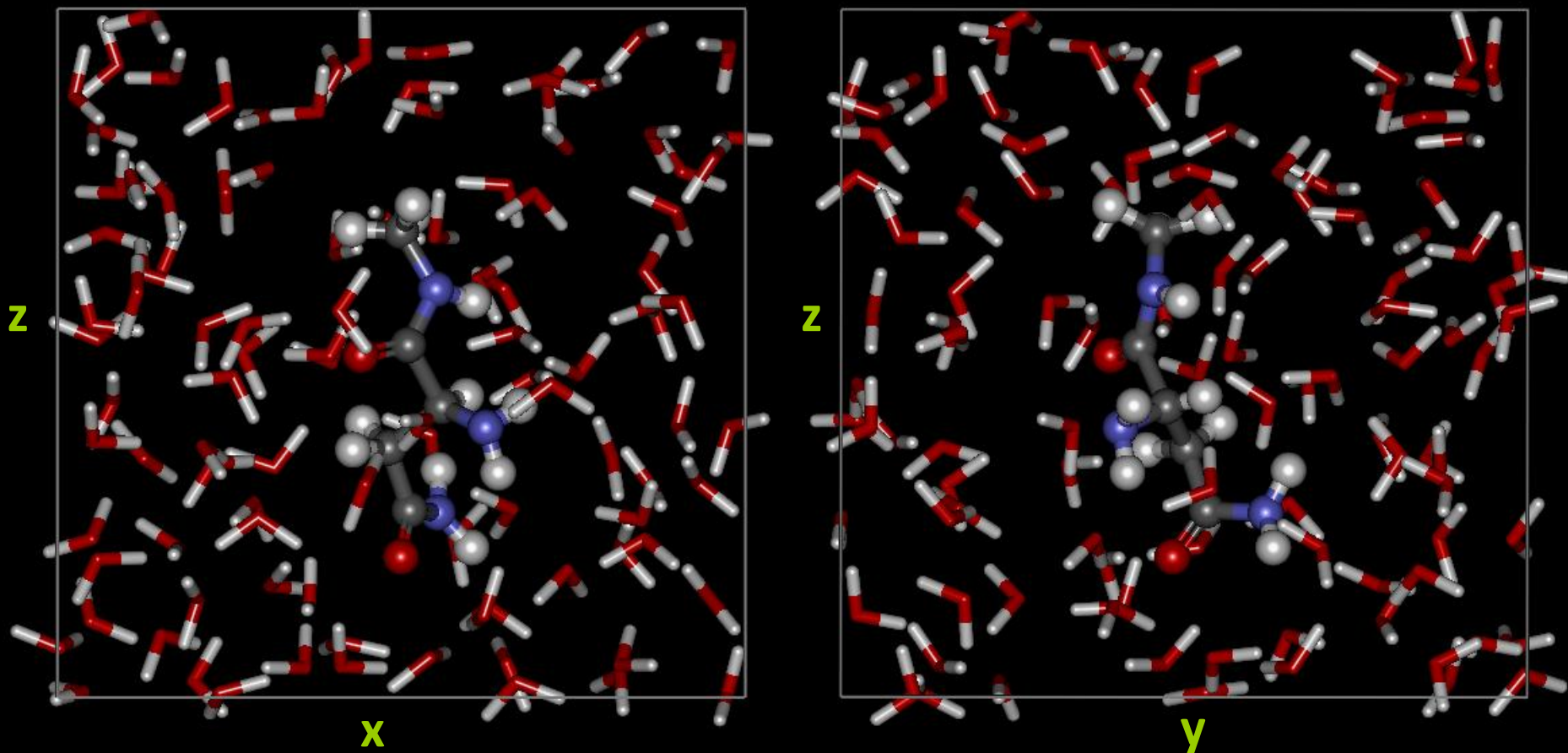
Болезнь Альцгеймера

Механизм реакции образования циклического имида



Моделирование реакции изомеризации аспарагина

- Метод теории функционала плотности (BLYP), плоские волны
- Молекулярная динамика (300К), метод метадинамики*

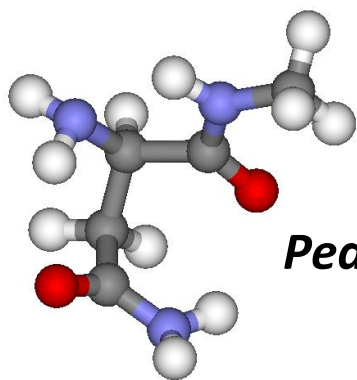


* Laio and Parrinello // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2002, 99, 12562–12566.

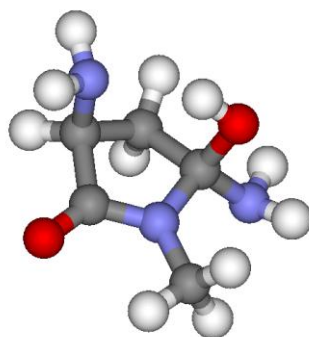
Проверка корректности описания системы ИСПОЛЬЗУЕМЫМ МЕТОДОМ

Энергии сравниваемых конфигураций (ккал/моль)

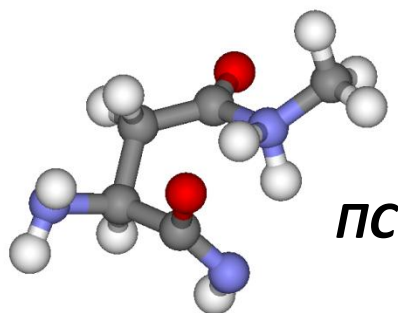
	Реагент	ПС	Интермедиат	Продукт
GPW-GTH-BLYP/TZV2P/280Ry	0.0	55.1	19.9	6.4
ALLe-B3LYP/6-311++G(d,p)	0.0	55.4	16.7	7.7



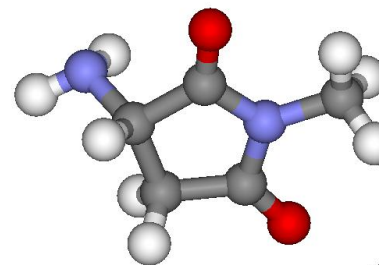
Реагент



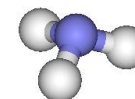
Интермедиат



ПС

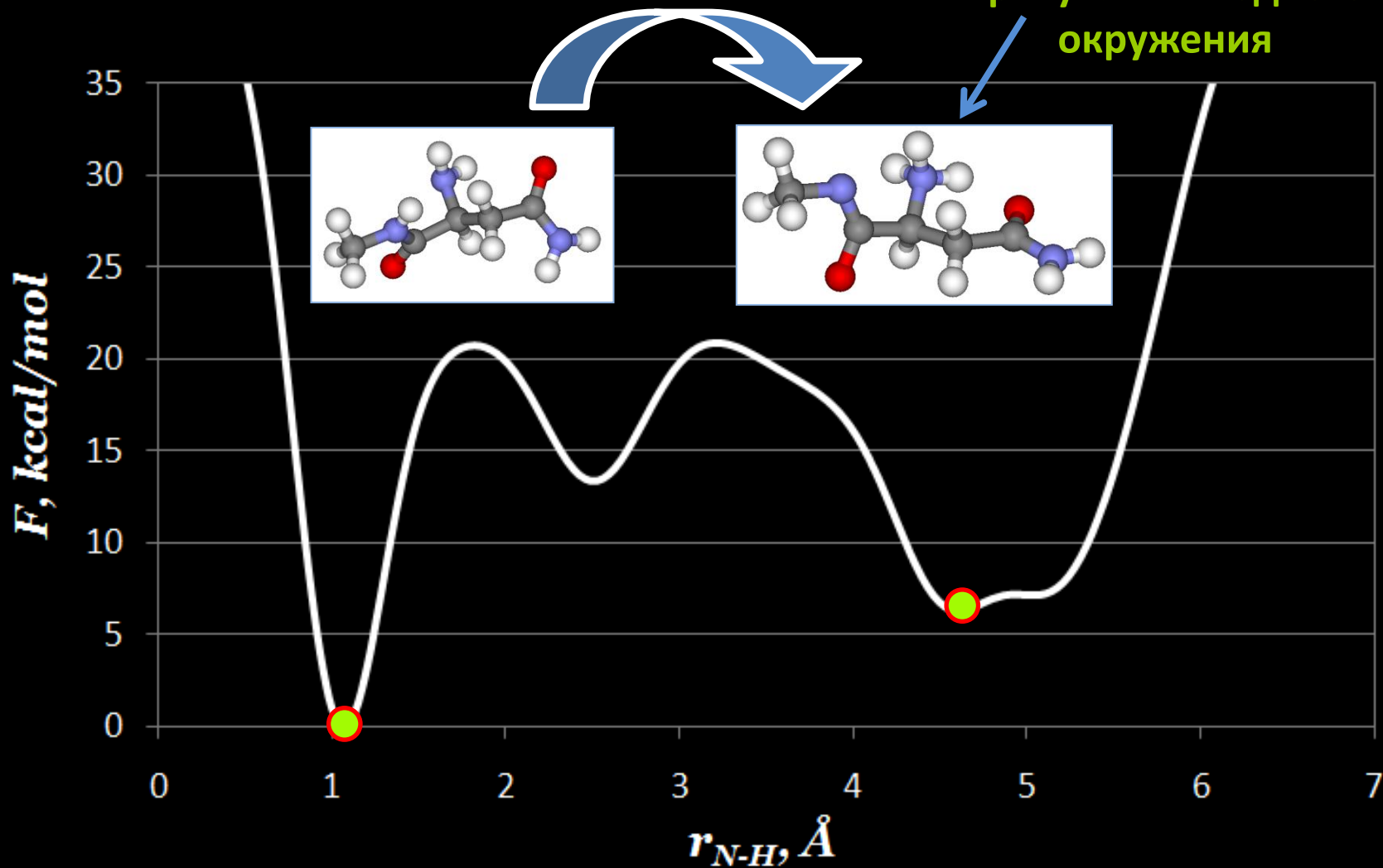


Продукт

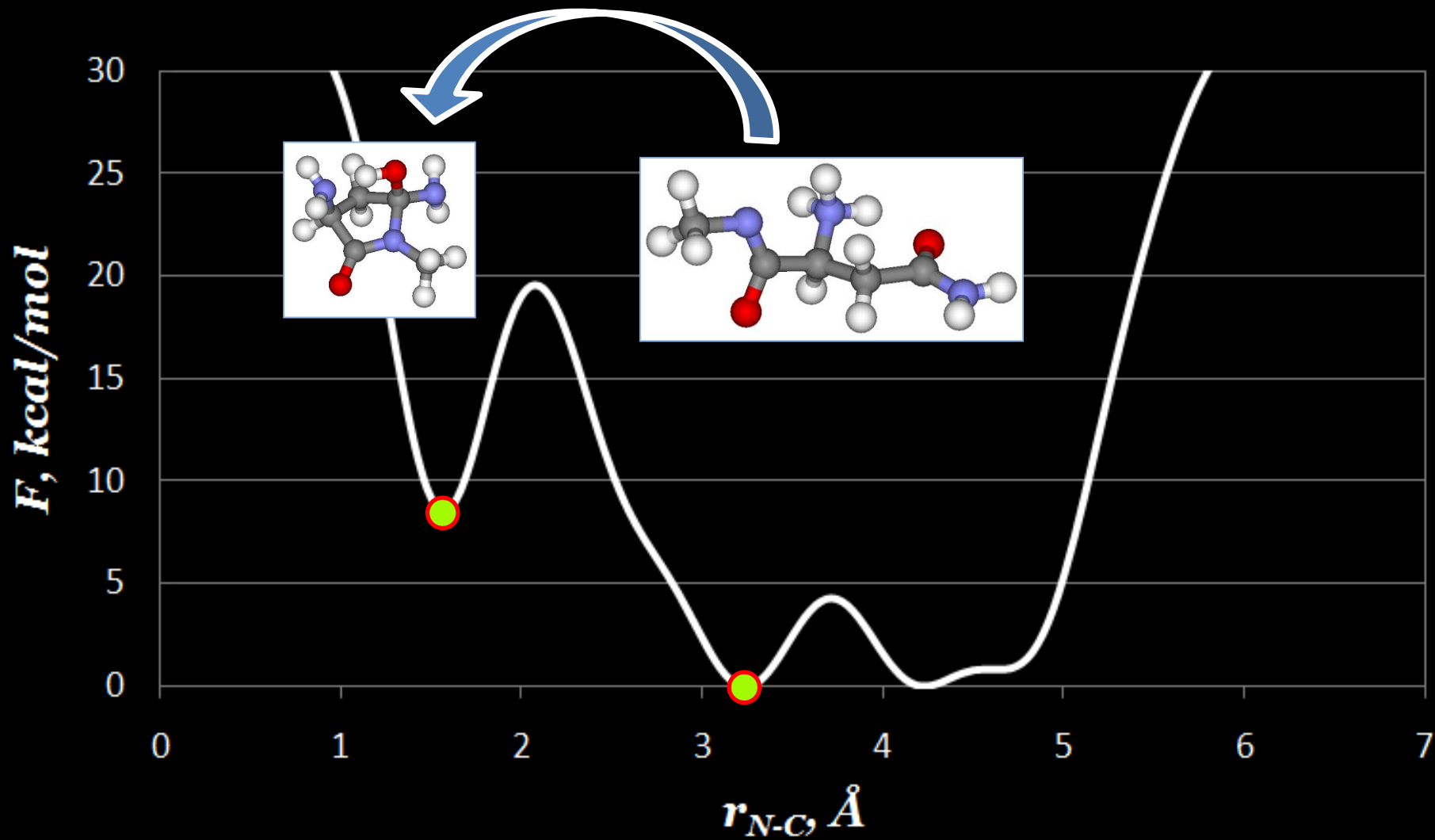


Стадия депротонирования

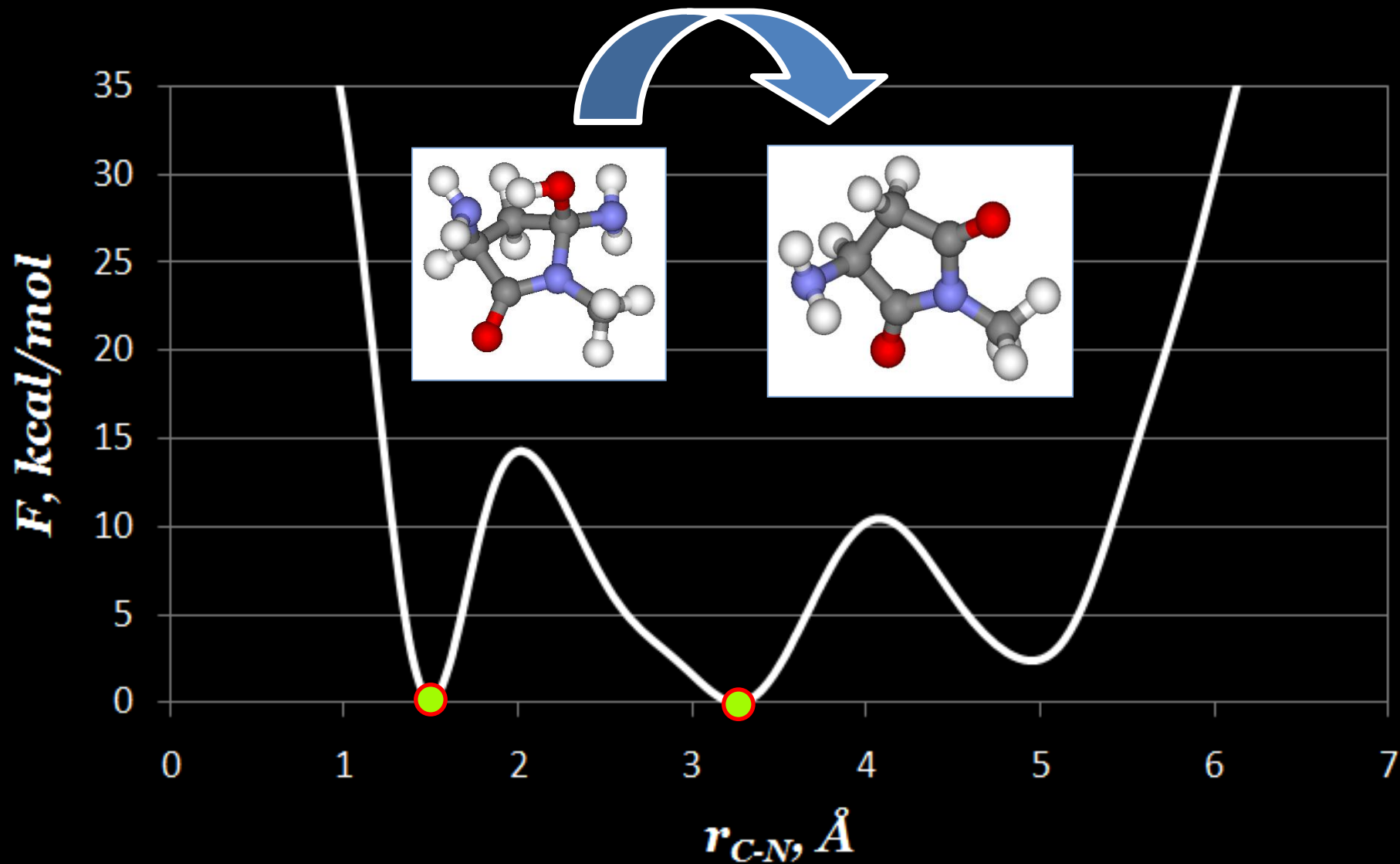
Стабилен только в
присутствии водного
окружения



Стадия циклизации



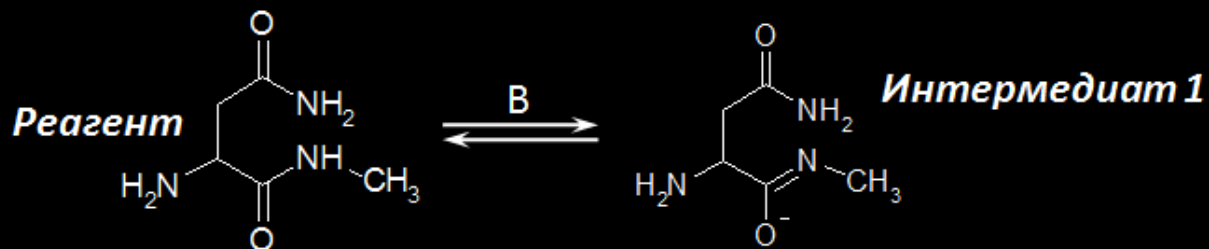
Стадия деаминирования



Обобщение результатов моделирования

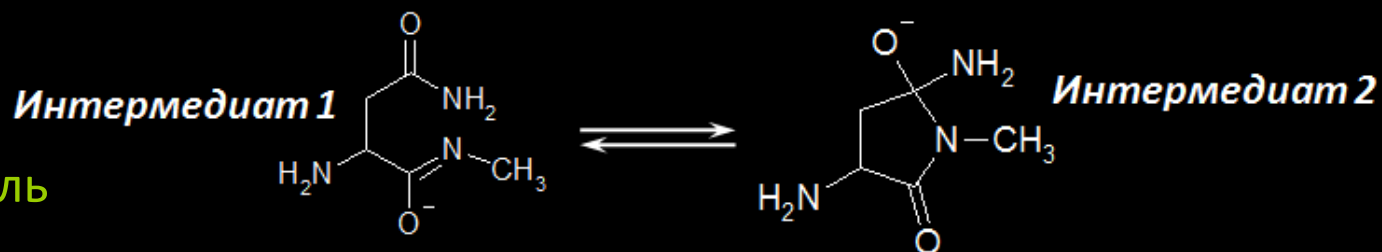
Стадия депротонирования

$E_a \approx 20$ ккал/моль



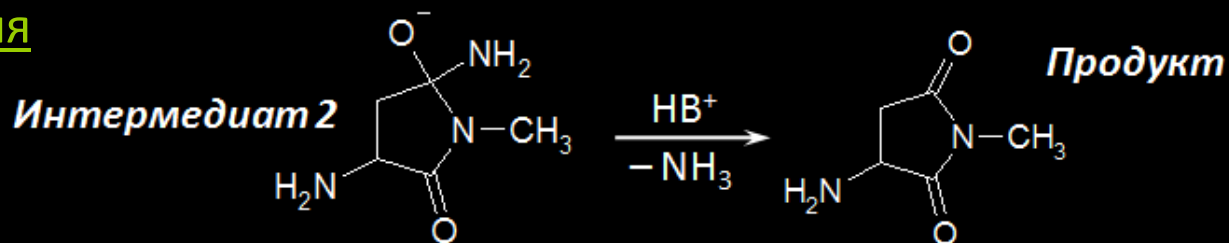
Стадия циклизации

$E_a \approx 20$ ккал/моль



Стадия деаминирования

$E_a \approx 15$ ккал/моль



Экспериментальное значение* $E_a = 21.2$ ккал/моль

Выводы

Величина барьера энергии Гиббса для стадий депротонирования, циклизации и деаминирования составляет 20, 20 и 15 ккал/моль соответственно, что хорошо согласуется с экспериментальным значением $E_a = 21.2$ ккал/моль.

Скорость лимитирующей стадией механизма образования циклического имида из остатков аспарагина является стадия депротонирования или циклизации.

При моделировании реакции изомеризации аспарагина, чрезвычайно важным является учет водного окружения. Показано, что без явного учета растворителя не удастся зафиксировать один из интермедиатов, а энергетический барьер реакции возрастает более чем в два раза.

Благодарности

проф., д.х.н. Немухин А.В.
д.х.н. Григоренко Б.Л.



Суперкомпьютерный центр Московского
Государственного Университета им. Ломоносова

Спасибо за внимание!