

Figura 114. Superposición de la estructura extendida inicial (azul) y de la estructura obtenida tras la minimización energética en agua (fucsia) para cada uno de los péptidos indicados. Los esqueletos peptídicos se representan en forma de cintas.

Como se puede observar en la Figura 114, la minimización partiendo de estructuras extendidas da como resultado estructuras muy similares a las iniciales, salvo en el caso de **10**, que se aleja ligeramente de la conformación de partida. Esto indica que las estructuras extendidas iniciales corresponden a mínimos energéticos, ya sea locales o absolutos (sería necesario hacer una búsqueda del espacio conformacional, por ejemplo mediante un cálculo de Montecarlo, para determinar si también corresponde a un mínimo absoluto).

Si comparamos las cuatro minimizaciones podemos ver que, como es de esperar según los datos de CD, la estructura que más se aleja de la inicial corresponde al péptido sin N-metilaminoácidos. Como ya se ha mencionado, los N-metilaminoácidos favorecen la estructura β y aportan una mayor rigidez al esqueleto peptídico. Esto hace que la molécula sin N-metilaminoácidos sea la que más se aleja de la estructura inicial, seguida del péptido monometilado. Además, la zona de **2** que más se aleja de la estructura inicial es el extremo N-terminal, el extremo opuesto al residuo con el grupo N-metilo que le confiere la rigidez.

5.2.2 Dinámica de dímeros de 2

Los datos obtenidos mediante dicroísmo circular apuntan a la existencia de una especie dimérica. Por este motivo se decidió modelar un dímero, someterlo a una dinámica molecular y observar si es energéticamente estable o, por el contrario, se disocia en un tiempo breve. Nuevamente, el péptido escogido para este estudio es **2**, debido a su bioactividad.

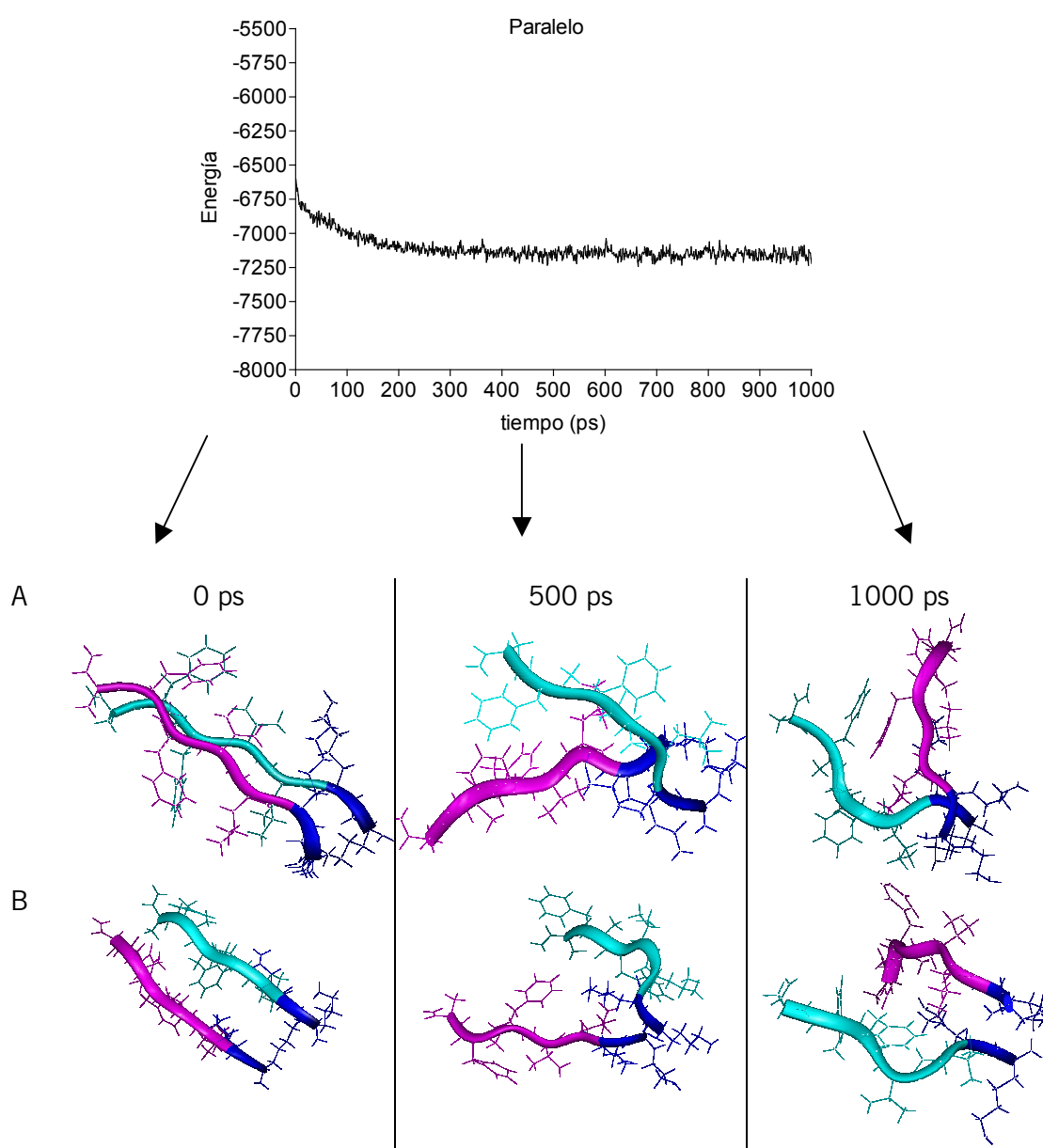


Figura 115. Variación de la energía con el tiempo al someter una estructura paralela de **2** previamente minimizada a una dinámica. Imágenes del dímero desde dos ángulos diferentes (ángulo A y ángulo B) a los tiempos indicados (0, 500 y 1000 ps). En azul oscuro se muestran los residuos hidrofílicos de Lys (el resto de la molécula tiene carácter hidrofóbico).

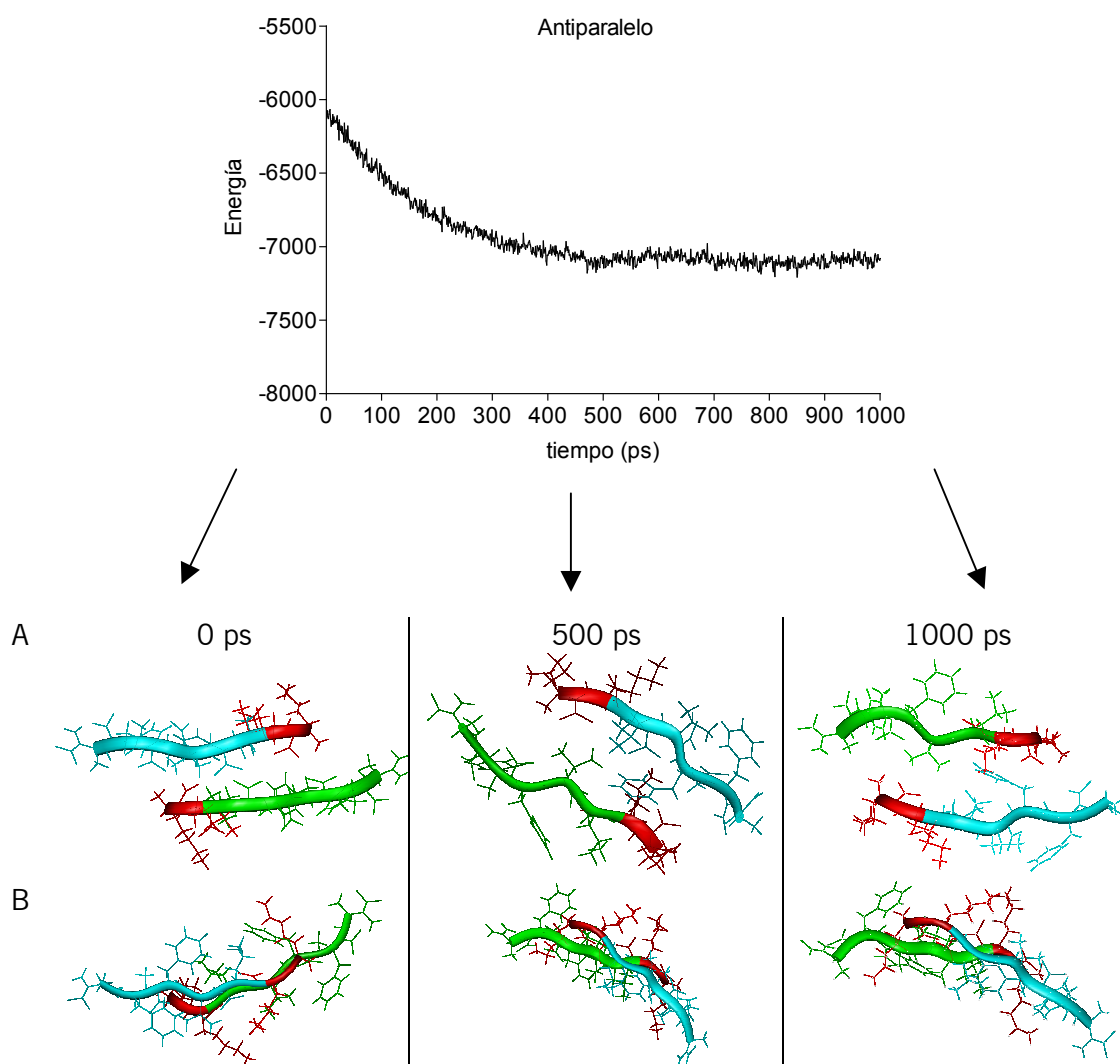


Figura 116. Variación de la energía con el tiempo al someter una estructura anti-paralela de **2** previamente minimizada a una dinámica. Imágenes del dímero desde dos ángulos diferentes (ángulo A y ángulo B) a los tiempos indicados (0, 500 y 1000 ps). En rojo se muestran los residuos hidrofílicos de Lys.

Si intentamos construir un dímero peptídico, existen dos formas relativas de orientar ambas cadenas: de forma paralela o bien anti-paralela. A pesar de que los datos de IR-FT parecen indicar una estructura anti-paralela, estos resultados corresponden a la especie en estado sólido, por lo que no se puede descartar la existencia de dímeros paralelos en disolución.

Por ello se realizaron dos dinámicas en agua a pH 7,4 y 37°C partiendo de una estructura con las cadenas de péptido extendidas y formando puentes de hidrógeno intermoleculares. En la primera dinámica se dispusieron en paralelo (Figura 115), mientras que en la segunda se orientaron en anti-paralelo (Figura 116). Se llevó a cabo una minimización energética del conjunto previamente a la realización de cada dinámica.