

## LVV-HEMORFİN-4 PEPTİDİNİN FƏZA QURULUŞU

**Ə. M. Nəbiyev, G. Ə. Haqverdiyeva, N. M. Qocayev**

*Fizika Problemləri İnstitutu, Bakı Dövlət Universiteti, Z.Xəlilov 23, AZ-1148*

*E-mail: HagverdiGulnara@mail.ru*

Təqdim olunmuş işdə nəzəri konformasiya metodunun köməyi ilə LVV-hemorfin-4 peptidinin fəza quruluşu tədqiq olunmuşdur. Bu peptid 7 amin turşu qalığından ibarətdir (Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr) və beta-hemoqlobinin konservativ ardıcılığına uyğundur. O, ilk dəfə gamışın onurğa sümüyündən (ing.«spinal cord») təmizlənib ayrılmışdır və bu səbəbdən spinorfin kimi də adlandırılır [1]. LVV-hemorfin-4 müxtəlif enkefalin-parçalayan fermentləri inqibirləşdirmə xüsusiyyətinə malik olduğundan ağrının tənzimlənməsində iştirak edir. Bundan başqa o, iltihaba qarşı güclü effekt göstərir [2]. Hesablamalarda fraqmentar bölmə üsulundan istifadə edilmişdir. Belə ki, bu peptid onu təşkil edən Leu monopeptidinin və VV- hemorfin-4 peptidinin [3] enerji cəhətdən optimal vəziyyətləri əsasında tədqiq olunmuşdur. Nəticədə müəyyən olunmuşdur ki, LVV-hemorfin-4 fəzada bir sıra kiçik enerjili vəziyyətdə ola bilər. Cədvəldə peptidin 0÷6 kkal/mol nisbi enerji intervalına düşən əsas zəncirin müxtəlif formalarına aid olan optimal konformasiyalar verilmişdir. Onlar hesablanmış ümumi konformasiyaların 20% təşkil edir. Molekulun kompaktlığı haqqında məlumat almaq üçün cədvəlin son sütununa nəzər salmaq olar, burada peptidin N və C- uclarındakı ağır atomlar arasında olan məsafələr verilmişdir. Molekulun stabil konformasiyalarında hemorfin-4 peptidinin ardıcılığına uyğun gələn N-uclu tetrapeptidin əsas zənciri bükülü quruluşdadır, Pro-Trp seqmentindən başlayaraq peptid zəncirinin istiqaməti dəyişir. Bu tip konformasiyalarda Tyr və Trp qalıqlarının C<sup>α</sup> atomları arasındakı məsafənin 0,70 Å qiymətinə yaxın olması Tyr-Pro-Trp-Thr polipeptid zəncirində β-dönüşün əmələ gəlməsini göstərir. Dönüş nəticəsində halqa daşıyan tirozin və triptofan amin turşu qalıqları fəzada mərkəzi vəziyyət almış olur və bu səbəbdən onların yan zəncirləri bir biri ilə və başqa qalıqlar ilə effektiv qeyri-valent qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edirlər. Belə ki, Leu-Tyr, Tyr-Pro, Pro-Trp, Trp-Thr, Tyr-Trp, Tyr-Thr qarşılıqlı təsirlərin bu konformasiyaların stabilləşməsində rolu önəmlidir. Fərz etmək olar ki, məhz bu amin turşuları peptidin fəaliyyətində müəyyən rol oynayırlar. Bu fikir bioloji testlərin nəticələri ilə təstiqlənir: tirozin və triptofan amin turşu qalıqlarını alanin ilə əvəz etdikdə hemorfin peptidlərinin reseptorlarla bağlanma qabiliyyətləri 10 dəfə azalır, bu da ki əvəz edilmiş amin turşularının funksional vacibliyindən xəbər verir. Demək olar ki, peptidin hesablanmış konformasiyalarının enerji differensiyasını məhz Tyr-Pro-Trp-Thr fraqmentinin quruluşu diktə edir. LVV-hemorfin-4 ardıcılığında qeyri-polyar, hidrofob yan zəncirə malik olan Leu, Val, Pro, Trp amin turşusu qalıqları var. Onlar ətraf su molekulları ilə hidrogen rabitələr qura bilmir və peptid zəncirində yaxın qonşu qalıqlar ilə qeyri-valent qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edirlər. Dipeptid kontaktlarının molekulun stabilləşməsində önəmli olması məhz bununla izah oluna bilər. Məsələn, optimal quruluşlarda Tyr-Pro və Trp-Thr dipeptid qarşılıqlı təsirlərin qiymətləri müvafiq olaraq -4.7÷-5.3 kkal/mol və -2.9÷-4.8 kkal/mol intervallarında dəyişir. Molekulun stabil konformasiyalarında oxşar seqmentlər eyni qüvvələr ilə stabilləşirlər. Bu onunla izah olunur ki, tədqiq olunmuş peptidin stabil konformasiyalarının 70% oxşar quruluşlar əmələ gətirir. Məsələn, 1-ci və 4-cü konformasiyalar molekulun N-ucundan başlayaraq spiralvari quruluşa malikdirlər və yalnız Trp-Thr dipeptid fraqmentinin əsas zəncirinin formasına görə fərqlənirlər. Bu quruluşlarda N-uclu qalığın və tirozinin yaxınlaşması baş verir və onlar arasında qarşılıqlı təsir enerjisi qlobal konformasiyada -2.8, konformasiya 4-də isə -3.5 kkal/mol qiymət alır. Nəticədə NH<sub>3</sub> amin qrupunun H atomları və tirozinin əsas zəncirinin oksigen atomu arasında konformasiya 1-də 2.47, konformasiya 4-də isə 2.49 Å uzunluğunda hidrogen rabitələri yaranır. Konformasiyalar 2 və 3 də bir birindən yalnız qeyd olunan dipeptidin quruluşuna görə fəqlənirlər, onların peptid zəncirinin Val-Val-Tyr seqmentində dönüş mövcuddur və nəticədə Leu-Pro qarşılıqlı təsir enerjisi hər iki konformasiyada effektivdir və müvafiq olaraq -3.2 və -3.3 kkal/mol qiymətlərlər alır. Bu konformasiyalarda NH<sub>3</sub> amin qrupunun H atomları və leysin əsas zəncirinin oksigen atomu arasında 2.49 və 2.16 Å uzunluğunda hidrogen rabitəsi yaranır. Konformasiyalar 1 və 2, konformasiyalar 3 və 4 isə biri birindən Leu-Val C-uclu dipeptidin əsas zəncirinin gedişinə görə fərqlənirlər, Val<sup>3</sup>-dən başlayaraq isə onların polipeptid zənciri fəzada demək olar ki eyni vəziyyət alır. Bu səbəbdən, 1 və 2 konformasiyalarda Pro-Trp qarşılıqlı təsir enerjisi -2.0

kkal/mol, Trp-Thr qarşılıqlı təsir enerjisi müvafiq olaraq -4.8 və -4.6 kkal/mol qiymət alır, 3 və 4 konformasiyalarda Pro-Trp qarşılıqlı təsir enerjisi müvafiq olaraq -4.2 və -4.3 kkal/mol qiymət alır, Trp-Thr qarşılıqlı təsir enerjisi isə hər iki konformasiyada -2.9 kkal/mol qiymət alır. Qeyd olunmuş konforasiyalardan fərqli olaraq 5-ci konformasiyanın Pro-Trp-Thr C-uculu tripeptid fraqmenti fəzada özünə məxsus bir quruluşdadır. Bu konformasiyada Tyr-Pro, Tyr-Trp və Pro-Thr qarşılıqlı təsirlər optimal konformasiyalar sırasında maksimal qiymətə malikdirlər: -5.3, -3.8 və -1.9 kkal/mol. Əsas zəncirin tipindən asılı olaraq leysin L və ya B formada ola bilər. LVV-hemorfin-4 peptidinin Leu-Val dipeptid fraqmentinin əsas zənciri açıq olan konformasiyalarında leysin L və B formaları izoenerqetikdirlər və onlar arasında olan enerji baryeri 0-5 kkal/mol enerji intervalında dəyişir. Leysin L formada olduqda bu quruluşlarda leysin kənar zənciri eyni ehtimalla molekulun N- və ya C-ucuna yönələ bilər,  $\chi_1$  bucağının  $60^0$  qiyməti isə onlar üçün qeyri-mümkündür. Molekulun Leu-Val dipeptid fraqmentinin əsas zənciri bükülü olan konformasiyalarında Leu amin turşusu üçün L forma qeyri-mümkündür. Bu onunla izah olunur, ki leysin hidrofob, qeyri-polyar amin turşusu olduğundan peptid molekulunun üzərində deyil, içərisində yerləşməyə və molekul daxili qeyri-valent qarşılıqlı təsirlər qurmağa meyllidir və qeyd etdiyimiz tip konformasiyalarda leysin məhz R forması fəzada mümkün olur. Hesablamalar göstərir ki, bu quruluşlarda leysin kənar zənciri eyni ehtimalla molekulun N- və ya C-ucuna yönələ bilər. Beləliklə, leysin L və ya R forma aldıqda  $\chi_1$  üçün  $60^0$  qiyməti qeyri-mümkün olur və bu bucağ  $180$  və  $-60^0$  qiymət olaraq başqa qalıqlar ilə effektiv qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edir. Leu amin turşusu 1-4 konformasiyalarda Val<sup>1</sup>, Tyr və Pro ilə effektiv qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edir, 5-ci konformasiyada isə bu qalıq əlavə olaraq Trp və Thr qalıqları ilə də qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edir. Valin amin turşusunun C<sup>γ</sup>-metil qruplarının əsas zəncirlə qarşılıqlı təsirdə olduğundan bu qalıqın sərbəstliyi peptidin tərkibində də bir qədər məhduddur. N-uculu tripeptid seqmentdə yerləşən valin amin turşuları yalnız yaxın dipeptid qarşılıqlı təsirlərdə effektiv iştirak edirlər: Val-Val (-2.2 ÷ -2.3 kkal/mol), Leu-Val<sup>2</sup> (-1.3 ÷ -2.3 kkal/mol), Val<sup>3</sup>-Tyr (-1.7 ÷ -1.8 kkal/mol) və peptidin başqa amin turşu qalıqları ilə effektiv kontaktlar yaratmırlar. Molekulun optimal quruluşlarının oxşarlığı onlar arasında konformasiya keçidlərinin mümkünliyindən xəbər verir. Alınan nəticələr hemorfinlərin quruluş-funksiya əlaqələrinin araşdırılmasında istifadə oluna bilər.

**Cədvəl.** LVV-hemorfin-4 peptidinin optimal konformasiyalarının enerji parametrləri (kkal/mol)

№	Əsas zəncirin forması	E <sub>nis</sub>	E <sub>q.val</sub>	E <sub>elst.</sub>	E <sub>tors.</sub>	d (Å)
1	RRRBRBB	0.0	-27.7	5.7	1.8	11.5
2	BRRBRBB	0.1	-28.2	6.1	2.0	13.7
3	BRRBRBL	0.3	-29.	5.5	3.8	11.8
4	RRRBRBL	0.5	-27.3	5.1	2.5	9.1
5	BRRBBRR	0.6	-29.9	6.6	3.7	8.5

## ƏDƏBİYYAT

- [1] Y.Yamamoto, H. Ono, A.Ueda, M. Shimamura, K Nishimura, T. Hazato, Curr. Protein Pept. Sci. **3**, 587 (2002).
- [2] T.S. Liang, J.L. Gao, O. Fatemi, M. Lavigne, T.L. Leto, P.M. Murphy. J. Immunol. **167**, 6609 (2001).
- [3] N.M. Qocayev, Ə.M. Nəbiyev, G.A. Hagverdiyeva, Journal of Qafqaz University **17**, 63 (2006).