

UOT 577.3.01; 577.38; 577.3:51-76

PACS: 87.80.-y

**ŞİSTOSTATİN 2 NEYROPEPTİDİNİN N-UCLU FRAQMENTİNİN
KONFORMASIYA XÜSUSİYYƏTLƏRİ****L.İ.VƏLİYEVƏ, E.Z.ƏLİYEV***Bakı Dövlət Universiteti**Lala_Veliyeva@rambler.ru*

Nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə şistostatin 2 neyropeptidinin fəza quruluşu tədqiq edilmiş, onun stabil konformasiyaları tapılmış, həndəsi və enerji parametrləri müəyyən edilmişdir.

Açar sözlər: nəzəri konformasiya analizi üsulu, allatostatin, *Schistocerca gregaria*, şistostatin.

Şistostatin 2 molekulu bioloji fəal neyropeptid olub, *Schistocerca gregaria* səhra çayırtkəsinin beynində yeləşən iki endokrin orqan tərəfindən ifraz edilir (qısa şəkildə Scg-AST2 kimi yazılır) [1]. Bütün şistostatin molekulları kimi, bu neyropeptid də izolə olunduğu həşəratın inkişaf prosesində yuvenil hormonların sintezini ingibirləşdirir və bununla da həşəratın məhvinə səbəb olur [2,3].

Şistostatin 2 molekulunun molekulyar mexanizmlərini molekulyar səviyyədə izah etmək üçün, ilk növbədə, onun fəza quruluşunu və konformasiya xüsusiyyətlərini tədqiq etmək lazımdır.

İşdə hesablanma sxemi şəkil 1-də verilmiş şistostatin 2 molekulunun on amin turşu qalığından ibarət N-uclu fraqmentinin fəza quruluşunun elementləri (həndəsi və enerji parametrləri) nəzərdən keçirilmişdir.

COO-Ala1-Tyr2-Thr3-Tyr4-Val5-Ser6-Glu7-Tyr8-Lys9-Arg10-NH2

Şək. 1. Şistostatin 2 neyropeptidinin ön uclu fraqmentinin ilkin quruluşu və hesablanma sxemi.

Ardıcılıqdan görürük ki, 2-ci, 4-cü və 8-ci yerdə duran aromatik yan zəncirə malik tirozin (Tyr), 7-ci, 9-cu və 10-cu yerdə duran, uyğun olaraq, yüklü yan qrupa malik qlutamin (Glu), lizin (Lys) və arginin (Arg) qalıqları molekulun kiçik enerjili stabil konformasiyalarının yaranmasında xüsusi rol oynayacaqlar.

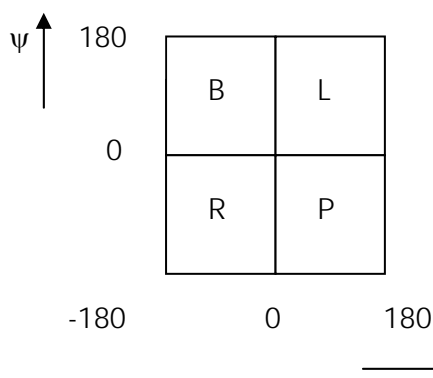
Molekulun fəza quruluşunun konformasiya xüsusiyyətlərini tədqiq etmək üçün nəzəri konformasiya analizi üsulundan istifadə edilmişdir.

NƏZƏRİ KONFORMASIYA ANALİZİ ÜSULU

Nəzəri konformasiya analizi üsulu uzun illərin sınağından müvəfəqiyyətlə çıxmış və əsası XX əsrin 50-ci illərində qoyulmuş nəzəri təhlildir [4-6]. Bu üsula əsasən molekul atomlar sistemi kimi götürülür və onun nüvə-elektron quruluşu nəzərə alınmır. Nəzəri konformasiya analizi üsulunda molekulun tam enerjisi aşağıdakı enerjilərin additiv cəmi şəklində ifadə olunur:

$$E_{\text{tam}} = E_{q/v} + E_{el.st.} + E_{tor} + E_{h.rab.}$$

Bu üsulda istifadə olunan yarımempirik potensial funksiyalar və onların parametrləri [7-9] işlərindən götürülmüşdür. Alınan nəticələri şərh etmək üçün isə standart identifikatorlar sistemindən istifadə olunur [10]. Bu sistemə əsasən konformasiya fəzası şərti olaraq dörd kiçikenerjili oblasta bölünür və hər oblast bir hərflə (B, R, P və L) işarə edilir. B, R, P və L oblastlarında amin turşu qalıqlarının φ və ψ ikiüzlü fırlanma bucaqları aşağıdakı qiymətlərlə xarakterizə olunurlar:



R ($\varphi, \psi = -180^\circ \div 0^\circ$);

B ($\varphi = -180^\circ \div 0^\circ, \psi = 0^\circ \div 180^\circ$);

L ($\varphi, \psi = 0^\circ \div 180^\circ$) və

P ($\varphi = 0^\circ \div 180^\circ, \psi = -180^\circ \div 0^\circ$).

Bunlara peptid zəncirinin formaları deyilir. Formaların fəzada müxtəlif kombinasiyaları nəticəsində iki quruluş tipi yaranır ki, bunları da şeyplər adlandırmaq qəbul edilmişdir.

R-R, R-B, B-L, L-L, B-P, L-P,

P-R, P-B formalarından yaranan şeyp *f* kimi işarə olunur və polipeptid zəncirinin tam bükülmüş quruluş tipini, *B-B, B-R, R-L, L-B, R-P, P-L, P-P, L-P* formalarından yaranan şeyp isə *e* kimi işarə olunur və polipeptid zəncirinin tam açılmış quruluş tipini xarakterizə edir. Bu quruluş tipləri $\theta = \psi_i + \varphi_{i+1}$ bucağının qiymətlər oblastı ilə müəyyən edilir: *e* şeypində θ bucağının qiyməti 0° -yə, *f* şeypində isə 180° -yə yaxın olur. Amin turşu qalıqlarının yan zəncirlərinin konformasiya halları isə χ_i ($i=1, 2$ və ya 3) ilə işarə olunur və $i=1$ olduqda χ bucağı $0^\circ \div 120^\circ$ intervalında, $i=2$ olduqda $-120^\circ \div 120^\circ$ intervalında, $i=3$ olduqda isə $-120^\circ \div 0^\circ$ intervalında qiymətlər alır.

NƏTİCƏLƏRİN TƏHLİLİ

Şistostatin 2 molekulunun 181 atomdan, 61 ikiüzlü fırlanma bucağından ibarət Ala1-Tyr2-Thr3-Tyr4-Val5-Ser6-Glu7-Tyr8-Lys9-Arg10-NH₂ fraqmentinin fəza quruluşunu tədqiq etmək üçün 620 ilkin variant yığılaraq hesaba buraxılmışdır. Tam konformasiya enerjisinin minimizasiyasından sonra 22 kiçik enerjili konformasiya 0-5 kkal/mol nisbi enerji intervalına düşür (cədv.1). Fraqmenti formalaşdırın qalıqların xüsusiyyətlərindən asılı olaraq, bunlar içərisində tam bükük quruluş tipini xarakterizə edən konformasiyaların olmadığını görürük.

Cədvəl 1

Şistostatin 2 neuropeptidinin N uclu fraqmentinin kiçik enerjili konformasiyalarının şeyplərə görə paylanması

№	Şeyp	Nisbi enerji intervalı, kkal/mol						
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6>10
1	effeffeef	1	0	0	0	0	0	141
2	eefeeefee	0	0	0	1	4	2	136
3	fefeeefee	0	0	0	1	0	3	141
4	fffeefee	0	0	0	0	1	1	141
5	feffeeefee	0	0	0	2	0	4	137
6	fffeefeee	0	0	0	2	0	0	141
7	feffefeee	0	0	0	0	2	4	136
8	eefeeeeee	0	0	1	0	1	1	140
9	fefeeeeee	0	0	0	1	0	2	140
10	efffeeeee	0	0	0	2	0	0	141
11	fefeefeeef	0	0	0	0	1	1	139
12	eefeeefeeef	0	0	0	0	2	1	140
13	effeffeef	0	0	0	0	0	2	139

Cədvəl 2-dən görürük ki, fraqmentin qlobal minimumunu təmsil edən konformasiya peptid zəncirinin yaribükük tipinə aid effeffeef şeypinin $BR_2R_1B_2RBL_2B_2R_3L_3$ formalı konformasiyasıdır. Bu konformasiyanın stabilləşməsində qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisinin (-47.57 kkal/mol) rolu böyükdür. Məhz qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisinin qiymətinə görə bu konformasiya digər konformasiyadan enerji cəhətcə əlverişli hesab edilir. Qlobal konformasiyadan tam enerjisinin qiymətinə görə 2.24 kkal/mol qədər fərqlənən digər kiçikenerjili konformasiya isə eefeeeeee şeypinin $BB_3R_1B_1BBB_3B_2B_3B_3$ formalı konformasiyasıdır. Bu konformasiya peptid zəncirinin açıq quruluş tipini xarakterizə etdiyi üçün bizim maraq dairəmizdə deyil.

Cədvəl 3-də fraqmentin kiçik enerjili konformasiyalarının hidrogen rabitələrinin uzunluqları, enerjiləri və rabitənin yaranmasında iştirak edən atomlar haqqında məlumat verilir. Hidrogen rabitələrinin yaranma enerjilərinin digər qarşılıqlı təsir enerjilərindən qat-qat kiçik olmasına baxmayaraq, onların optimal konformasiyaların formalaşmasında rolu çox böyükdür. Bundan başqa, hidrogen rabitələrinin yaranması neuropeptidi təşkil edən qa-

lıqların xüsusiyyətlərindən də asılıdır. Belə ki, məsələn, treonin (Thr) amin turşusu tipik polyar və neytral yan zəncirə malik olduğu üçün o, hidrogen rabitələri yaratmaq qabiliyyətinə malikdir (Thr (CO)...Thr (NH) və Thr (NH)... Tyr (CO)). Eyni sözü serin (Ser) amin turşusu haqqında da söyləmək olar. Onun hidrosil qrupları hidrogen rabitələrinin yaranmasında fəal iştirak edirlər (Val (NH)...Ser (CO) və Ser (NH)...Glu (CO)). Fraqmentdə daha çox rast gəlinən tirozin (Tyr) amin turşularının neytral polyar yan zəncirinin yaratdığı hidrogen rabitələri isə daha möhkəm olur. Ona görə də bu fraqmentin stabil kiçik enerjili konformasiyasının yaranmasında hidrogen rabitələrinin rolu önəmlidir.

Cədvəl 2

Şistostatin 2 neuropeptidinin N uclu fraqmentinin kiçikenerjili konformasiya hallarının enerji xarakteristikaları

Şeyp	Konformasiya	Enerji payları (kkal/mol)				
		$E_{q/val}$	$E_{cl,st}$	E_{tor}	E_{tam}	E_{nisbi}
effeffeef	$BR_2R_1B_2RBL_2B_2R_3L_3$	-47.57	5.59	3.43	-38.55	0.00
	$LR_1R_2B_1RRB_3B_1R_2L_3$	-43.36	6.41	3.64	-33.31	5.24
eefeeefee	$BB_1R_1B_1BBR_2B_2B_3B_3$	-45.44	5.72	4.94	-34.78	3.77
	$LB_2R_1B_2BBR_1B_2B_3B_3$	-43.57	5.97	3.56	-34.05	4.05
fefeefee	$RB_2R_2B_2BBR_1B_1B_1B_3$	-43.36	4.95	3.08	-35.33	3.22
	$BL_3R_1B_1BBR_1B_2B_3B_3$	-42.06	5.41	3.46	-33.20	5.35
fffeefee	$RR_1R_1B_1BBR_1B_1B_1B_3$	-42.07	5.24	2.88	-33.96	4.59
feffefee	$RB_1R_2R_1BBR_1B_2B_3B_3$	-44.76	5.26	4.34	-35.16	3.39
fffeefeee	$RR_1R_2B_2BRB_3B_1B_1B_3$	-43.92	5.97	2.87	-35.08	3.47
feffefeee	$RB_1R_2R_2BBL_2B_2B_3B_3$	-43.63	5.29	4.08	-34.26	4.25
	$BL_3R_1R_3BRB_3B_1B_2B_3$	-41.60	6.20	2.80	-32.60	5.95
eefeefeee	$BB_1R_1B_1BBB_3B_2B_3B_3$	-43.03	5.06	3.73	-34.25	4.30
	$BB_3R_1B_1BBB_3B_2B_3B_3$	-45.22	5.56	3.35	-36.31	2.24
fefeefeee	$BL_3R_1B_1BBB_3B_2B_3B_3$	-43.67	5.18	3.67	-34.82	3.73
	$RB_1R_1B_2BBB_3B_2B_3B_3$	-42.11	5.61	4.03	-33	5.55
efffeefeee	$LR_1R_3R_1BBB_3B_2B_3B_3$	-44.54	5.73	4.18	-34.63	3.92
fefeefeeef	$RB_3R_1B_2BRB_3B_1R_2L_3$	-43.80	7.32	3.77	-32.72	5.83
	$BL_3R_1B_3BRB_3B_1R_2L_3$	-44.21	6.86	3.53	-33.82	4.73
eefeefeeef	$BB_1R_1B_1BRB_3B_1R_2L_3$	-44.33	6.54	3.47	-34.32	4.23
	$BB_3R_1B_1BRB_3B_1R_2L_3$	-43.20	6.80	2.88	-33.5	5.05
	$BB_1R_1B_2BBL_2B_2R_3L_3$	-42.76	4.96	4.0	-33.80	4.75

Cədvəl 4-də molekulun kiçik enerjili konformasiya hallarının formalaşmasında qalıqlararası qarşılıqlı təsir enerjilərinin qiymətləri verilmişdir. Hidrogen rabitələrinin yaranma enerjiləri kimi, molekulun qalıqlararası qarşılıqlı təsir enerjilərinin də rolu böyükdür. Cədvəl 4-dən görürük ki, şistostatin 1 neuropeptidinin N fraqmentinin formalaşmasında Arg10 qalığı ilə Tyr8 qalığı arasındakı qarşılıqlı təsir enerjisinin qiymətləri maksimal olub, hər üç

konformasiyada təqribən -13 kkal/mol tərtibindədir. Lakin Tyr8 qalığının özünün ümumi enerjiyə verdiyi pay hər üç konformasiya üçün qənaətbəxş hesab olunmur (3.25 kkal/mol, 3.21 kkal/mol və 3.37 kkal/mol). Digər qalıqlarla müqayisədə effeffeef şeypində lizin ilə serin arasında yaranan qarşılıqlı təsir enerjisinin də yüksək olduğunu (-3.73 kkal/mol) görürük.

Cədvəl 3

**Şistostatin 2 neuropeptidinin N uclu fraqmentinin
kiçik enerjili konformasiyalarının hidrogen rabitələri**

Şeyplər	Forma	Hidrogen rabitələri	Rab.uzun. (Å)	E _{h.rab.}
effeffeef	<i>BR₂R₁B₂RBL₂B₂R₃L₃</i>	Ala (NH)...Ala (CO)	2.79	-0.15
		Tyr (NH)...Thr (CO)	2.44	-0.41
		Thr (CO)...Thr (NH)	2.47	-0.38
		Thr (NH)...Tyr (CO)	2.57	-0.28
		Val (NH)...Ser (CO)	2.79	-0.15
		Ser (NH)...Glu (CO)	2.77	-0.16
		Glu (CO)...Arg (NH)	2.67	-0.21
		Glu (CO)...Arg (NH)	2.23	-0.71
		Arg (CO)...Arg(NH)	2.52	-0.33
		Arg(CO)... Arg(NH)	2.52	-0.33
	<i>LR₁R₂B₁RRB₃B₁R₂L₃</i>	Ala (NH)...Ala (CO)	2.83	-0.13
		Ala (NH)...Tyr (CO)	2.30	-0.59
		Thr (CO)...Tyr (NH)	2.75	-0.17
		Thr (NH)... Tyr (CO)	2.56	-0.29
		Glu (NH)...Glu (CO)	2.36	-0.31
		Arg (CO)... Arg(NH)	2.52	-0.33
Arg(CO)... Arg(NH)	2.52	-0.33		
feffeffeef	<i>RB₃R₁B₂BRB₃B₁R₂L₃</i>	Tyr (NH)...Thr (CO)	2.44	-0.41
		Thr (CO)...Thr (NH)	2.63	-0.24
		Thr (NH)...Tyr (CO)	2.78	-0.16
		Tyr (NH)...Val (CO)	2.65	-0.22
		Glu (CH)...Glu (CO)	2.35	-0.52
		Arg (CO)...Arg (NH)	2.52	-0.33
		Arg (CO)... Arg (NH)	2.52	-0.33
effeffeef	<i>BR₂R₁B₁RRB₃B₁R₂L₃</i>	Ala (CO)...Tyr (CH)	2.47	-0.38
		Ala (NH)...Ala (CO)	2.81	-0.14
		Tyr (NH)...Thr (CO)	2.42	-0.43
		Thr (CO)...Thr (NH)	2.79	-0.15
		Thr (NH)...Tyr (CO)	2.82	-0.14
		Glu (CH)...Glu (CO)	2.33	-0.55
		Arg (CO)...Arg (NH)	2.52	-0.33
		Arg (CO)... Arg (NH)	2.52	-0.33
		Arg (CO)... Arg (NH)	2.52	-0.33

Hesablamalar nəticəsində 10 amin turşusundan ibarət fraqmentin kiçik enerjili konformasiyalarından şistostatin 2 neuropeptidinin hesablanmasında istifadə olunacaqdır.

**Şistostatin 2 neuropeptidinin N uclu fraqmentinin kiçikenerjili
konformasiyalarının qalıqlarası qarşılıqlı təsir enerjiləri**

N	Ala	Tyr	Thr	Tyr	Val	Ser	Glu	Tyr	Lys	Arg	
1.	1.03	-1.45	-0.32	-0.97	-1.44	-0.02	-0.01	-0.20	-0.01	0.11	Ala
2.	1.10	-2.15	-0.17	-0.02	-1.11	-1.69	-0.15	-0.30	-0.02	0.10	
3.	1.00	-1.00	-0.32	-1.20	-1.91	-0.32	-0.01	-0.03	-0.77	0.02	
		1.02	-1.85	-1.01	-0.23	0.01	0.01	0.34	0.03	-0.32	Tyr
		1.02	-1.87	-1.91	-4.29	-0.83	0.01	0.53	0.06	-0.38	
		0.90	-1.83	-1.20	-0.13	0.02	0.01	0.28	0.02	-0.20	
			-0.11	-2.30	-0.35	-0.01	0.0	-0.45	-0.02	-0.51	Thr
			1.08	-2.04	-0.82	-0.19	0.01	0.0	0.0	0.02	
			-0.15	-1.62	-0.24	0.0	0.0	-0.01	0.0	0.01	
				0.83	-1.62	-0.48	-1.27	-3.40	-2.72	-3.14	Tyr
				1.04	-1.59	-0.40	0.01	0.34	0.05	-0.24	
				0.89	-2.31	-1.96	0.01	0.33	-0.64	-0.24	
					0.38	-2.31	-0.64	0.02	0.0	-0.13	Val
					2.30	-1.84	-1.11	-1.39	-1.73	0.09	
					1.60	-1.93	-1.46	-2.37	-0.08	0.05	
						0.48	-1.72	-0.31	-0.03	-0.05	Ser
						0.48	-1.64	-0.31	-0.03	-0.06	
						0.51	-1.69	-2.40	-3.73	0.11	
							0.83	-0.16	-3.11	0.01	Glu
							0.64	-2.62	-0.23	0.15	
							0.65	-1.20	-1.48	0.04	
								3.25	-1.34	-13.32	Tyr
								3.21	-0.92	-12.33	
								3.37	-0.72	-12.90	
									0.93	-0.44	Lys
									0.72	-2.28	
									0.77	-2.28	
										1.81	Arg
										1.19	
										1.16	

Qeyd: 1-ci sırada BR₂R₁B₂RBL₂B₂R₃L₃, 2-ci sırada RB₃R₁B₂BRB₃B₁R₂L₃, 3-cü sırada isə BR₂R₁B₁RRB₃B₁R₂L₃ formalı konformasiyaların nəticələri verilib.

ƏDƏBİYYAT

1. Veelaert D, Devreese B, Schoofs L, Van Beeumen J. Isolation and characterization of eight myoinhibiting peptides from the desert locust, *Schistocerca gregaria*: new members of the cockroach allatostatin family // *Mol. Cell Endocrinol.*, 1996, v.122, №2, p.183-190.
2. Xie Y, Kai ZP, Tobe SS, Deng XL, Ling Y, Wu XQ, Huang J, Zhang L, Yang XL. Design, synthesis and biological activity of peptidomimetic analogs of insect allatostatins // *Peptides*. 2011, v.32, №3, p.581-6.
3. Audsley N, Weaver RJ. Neuropeptides associated with the regulation of feeding in insects. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 2008, Aug 19.
4. Stay B., Fairbairn S., Yu C.G. Role of allatostatins in the regulation of juvenile hormone synthesis // *Arch. Insect. Biochem. Physiol.*, 1996, v.32, №3-4, p.287-297.
5. Полозов Р.В. Метод полуэмпирического силового поля в конформационном

- анализе биополимеров, М.: Наука, 1981, 120 с.
6. Чипенс Г.И., Полевая Л.К., Веретинникова Н.И., Крикис А.Ю. Структура и функции низкомолекулярных пептидов. Рига: Зинатне, 1980, 328 с.
 7. Шерман С.А., Андрианов А.М., Ахрем А.А. Конформационный анализ и установление пространственной структуры белковых молекул. Мн.: Наука и техника, 1989, с.62-63.
 8. Momany F.A., McGuire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A. Energy parameters in polypeptides: Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interaction for naturally occurring amino acid // Phys. Chem., 1975, v.79, p.2361-2381.
 9. Попов Е.М. Quantitative approach to conformations of proteins //Int. J. Quantum Chem., 1979, 16, p.707-737.
 10. Попов Е.М. Структурная организация белков. М.: Наука, 1989, 352 с.
 11. IUPAC-IUB Commision on Biochemical Nomenclature Abbreviations and Symbols for Description of Conformation of Polypeptide Chains //Pure Applied Chem., 1974, v.40, p.291-308.

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ N-КОНЦЕВОГО ФРАГМЕНТА ШИСТОСТАТИНА 2

Л.И.ВЕЛИЕВА, Э.З.АЛИЕВ

РЕЗЮМЕ

Методом теоретического конформационного анализа изучено пространственное строение нейропептида шистостатина 2; найдены стабильные конформации молекулы; рассчитаны геометрические и энергетические параметры.

Ключевые слова: теоретический конформационный анализ, аллатостатин, *Schistocerca gregaria*, шистостатин

CONFORMATIONAL FEATURES OF THE N-TERMINAL FRAGMENT SHISTOSTATIN 2

L.I.VALIYEVA, E.Z.ALIYEV

SUMMARY

The spatial structure of the shistostatins 2 neuropeptide has been studied by the theoretical conformational analysis method. The stable conformations of the molecule were found. The geometrical and energy parameters were calculated.

Keywords: theoretical conformational analysis, allatostatins, *Schistocerca gregaria*, shistostatins.

Redaksiyaya daxil oldu: 12.07.2011-ci il.

Çapa imzalandı: 03.10.2011-ci il.