

HELICOSTATİN 2 NEYROPEPTİDİNİN FƏZA QURULUŞUNUN TƏDQIQI

L.İ.VƏLİYEV, E.Z.ƏLİYEV

*Bakı Dövlət Universiteti**Lala_Veliyeva@rambler.ru*

Nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə helicostatin2 neyropeptidinin fəza quruluşu tədqiq edilmiş, onun stabil konformasiyaları tapılmış, həndəsi və enerji parametrləri müəyyən edilmişdir.

Helicostatin 2 molekulu allatostatinlər sinfindən olan bütün neyropeptidlər kimi, mənsub olduqları həşəratın - «Helicoverpa armigera» kəpənəyinin beyində yerləşən «corpora allata» 2 endokrin orqanda yuvenil (cavan) hormonların sintezini ingibirləşdirir. Bu işə, bildiyimiz kimi, həmin həşəratın inkişafının ilkin mərhələsində məhvi deməkdir [1-5].

Helicostatin 2 neyropeptidinin fəza quruluşunu tədqiq etmək üçün nəzəri konformasiya analizi üsulundan istifadə edilmişdir.

NƏZƏRİ KONFORMASIYA ANALİZİ ÜSULU

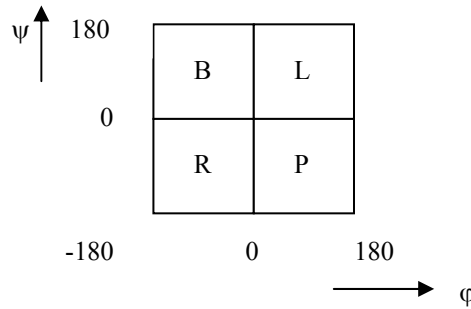
Hesablamalar uzun illərin sınağından müvəffəqiyyətlə çıxmış və əsası XX əsrin 50-ci illərinin əvvəllərində qoyulmuş nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə aparılmışdır. Bu üsula görə molekul atomlar sistemi kimi götürülür və onun nüvə-elektron quruluşu nəzərə alınmır. Nəzəri konformasiya analizi üsulunda molekulun tam enerjisi aşağıdakı enerjilərin additiv cəmi şəklində ifadə olunur:

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

Burada istifadə olunan yarımempirik potensial funksiyalar və onların parametrləri [6, 7] işlərindən götürülmüşdür. Bundan başqa, nəticələri şərh etmək üçün standart identifikatorlar sistemindən istifadə olunmuşdur [8]. Bu sistemə əsasən fəza şərti olaraq 4 konformasiya oblastına bölünür və hər bir oblast bir hərflə (B, R, P və L ilə) işarə olunur (şəkil 1).

Bu oblastlarda amin turşularının φ və ψ ikiüzlü bucaqları 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 ($\varphi = 0^\circ \div 180^\circ, \psi = -180^\circ \div 0^\circ$) ilə xarakterizə olunurlar ki, bunlara da amin turşularının formaları deyilir. Bu formaların fəzada müxtəlif kombinasiyaları nəticəsində iki cür quruluş tipi yaranır. Bunlara isə şeyp deyilir. R-R, R-B, B-L, L-L, B-P, L-P, P-R, P-B formalarından yaranan şeyplər 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 şeyplər isə e kimi işarə olunur və polipeptid zəncirinin tam açılmış quruluş tipini xarakterizə edir. Bu quruluş tipləri $\theta = \varphi_i + \varphi_{i+1}$ bucağının qiymətlər oblastı ilə xarakterizə olunur və θ bucağının qiyməti e

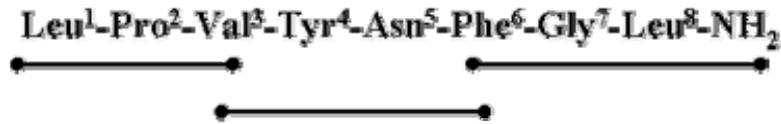
şeypində həmişə 0° -yə, f şeypində isə 180° -yə yaxın olur. Amin turşularının yan zəncirlərinin konformasiya hallarının χ_i ($i=1, 2$ və ya 3) ilə işarə olunması qəbul olunmuşdur. $i=1$ olduqda χ bucağı $0^\circ \div 120^\circ$ intervalında, $i=2$ olduqda $-120^\circ \div 120^\circ$ intervalında, $i=3$ olduqda isə $-120^\circ \div 0^\circ$ intervalında qiymətlər alır.



Şək. 1.

HESABLAMALAR VƏ NƏTİCƏLƏRİN TƏHLİLİ

Helicostatin 2 neyropeptidi 8 amin turşusundan ibarət olub, aşağıdakı xətti ardıcılığa malikdir:



Şək. 2. Helicostatin 2 neyropeptidinin amin turşuları ardıcılığı və hesablama sxemi.

Şəkil 2-dən görürük ki, helicostatin 2 neyropeptidinin fəza quruluşunu tədqiq etmək üçün o, 3 fraqmentə bölünür: $\text{Leu}^1\text{-Pro}^2\text{-Val}^3\text{-NH}_2$ və $\text{Phe}^6\text{-Gly}^7\text{-Leu}^8\text{-NH}_2$ tripeptidlərinə və $\text{Val}^3\text{-Tyr}^4\text{-Asn}^5\text{-Phe}^6\text{-NH}_2$ tetrapeptidinə. $\text{Phe}^6\text{-Gly}^7\text{-Leu}^8\text{-NH}_2$ fraqmenti allatostatinlər sinfinə mənsub bütün neyropeptidlərin C-uclu fraqmenti olduğu üçün, bu fraqment bir daha hesablanmamışdır. Onun həndəsi və enerji parametrləri allatostatinlər sinfindən olan digər molekulların hesablanmış konformasiyalarından götürülmüşdür.

Leu¹-Pro²-Val³-NH₂ tripeptid fraqmenti. Bu fraqmenti tədqiq etmək üçün 54 ilkin variant hesaba buraxılmışdır. Bu zaman fraqmentin fəzada tuta biləcəyi bütün mümkün kombinasiyalar nəzərə alınmışdır. Fraqmentin amin turşuları ardıcılığında ikinci yerdə Pro yerləşdiyi üçün, alınan nəticələr arasında tam bükülmüş formaya uyğun, yəni *ff* şeypinə mənsub konformasiyalar alınmamışdır (cədvəl 1) [9].

Hesablamalardan aydın olur ki, qlobal minimuma uyğun konformasiya B₃RB formalı konformasiya olub, *ef* şeypinə aiddir. Onun tam enerjisi -11.09 kkal/mol-a bərabərdir (cədvəl 2).

Cədvəl 1-dən görürük ki, hesablanmış 54 konformasiyadan 0÷3 kkal/mol nisbi enerji intervalına yalnız 9 konformasiya düşür. Məhz bu 9 konformasiyadan bütöv molekulun fəza quruluşu tədqiq edilən zaman istifadə olunmuşdur.

Val³-Tyr⁴-Asn⁵-Phe⁶-NH₂ tetrapeptid fraqmenti. Bu fraqmenti tədqiq etmək üçün, fraqmenti təşkil edən amin turşularının fəzada tuta biləcəyi bütün mümkün vəziyyətlər nəzərə alınmaqla 729 variant hesaba buraxılmışdır. Hesablanmış variantlardan yalnız 102-si 0÷4 kkal/mol nisbi enerji intervalına düşür (cədvəl 1).

Cədvəl 1

Kiçikenerjili konformasiyaların seçplərə görə paylanması

şeyp	0÷1	1÷2	2÷3	3÷4	4÷5
Leu¹-Pro²-Val³-NH₂ tripeptidi					
<i>ef</i>	2	2	3	2	5
<i>ee</i>	-	1	1	3	4
Val³-Tyr⁴-Asn⁵-Phe⁶-NH₂ tetrapeptidi					
<i>eef</i>	2	-	5	1	3
<i>eee</i>	5	-	6	14	2
<i>efe</i>	2	2	4	8	4
<i>eff</i>	2	-	8	2	1
<i>fee</i>	1	1	2	8	3
<i>ffe</i>	-	2	5	10	4
<i>fef</i>	1	1	4	3	2
<i>fff</i>	2	-	1	-	3
Helicostatin 2					
<i>eefeefe</i>	-	-	-	-	3
<i>efeefe</i>	-	2	-	3	1
<i>eeeefff</i>	-	-	-	-	4
<i>eefefff</i>	1	-	5	-	1
<i>efefff</i>	2	2	1	-	2
<i>efefeef</i>	-	-	2	-	2
<i>eeeeeef</i>	-	1	-	-	1
<i>efeeeff</i>	-	-	1	2	1
<i>efffeff</i>	-	-	-	1	-
<i>eeefee</i>	-	-	-	-	2
<i>efeefee</i>	-	1	-	1	-
<i>efefeee</i>	-	-	-	-	3
<i>eeeffee</i>	-	-	-	1	1
<i>eeefeff</i>	-	-	-	-	2
<i>eeefefe</i>	-	-	-	-	4
<i>efefefe</i>	-	2	1	-	1
<i>efefeef</i>	-	-	1	1	-

Bu fraqmentin tərkibində olan Phe, Tyr və Asn amin turşularının yan zəncirləri həmişə zülal qlobulasının daxilində yerləşdiyi və hidrogen rabitələrinin yaranmasında fəal iştirak etdikləri üçün [10], qlobal minimumu xarakterizə edən konformasiyanın ehtimal edildiyi kimi *eff* şeypinə malik olduğunun şahidi oluruq (cədvəl 2). Cədvəldən görürük ki, bu şeypdən olan ən kiçikenerjili konformasiya BR₁R₂R₁ formalı olub, -14.09 kkal/mol tam enerjiyə malikdir.

Bu fraqmentin kiçikenerjili konformasiyalarının stabilləşməsində qeyri-valent qarşılıqlı təsirlərin rolu əvəzolunmazdır. Bütöv molekulun fəza quruluşunun

tədqiqində 0÷4 kkal/mol nisbi enerji intervalına düşən bütün konformasiyalardan istifadə edilmişdir.

Helicostatin 2 neyropeptidi. Bu molekulun fəza quruluşunu tədqiq etmək üçün hər bir fraqmentə mənsub kiçikenerjili konformasiyaların kombinasiyasından istifadə edilərək 960 ilkin variant hesablanmışdır. (Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi üçüncü Phe⁶-Gly⁷-Leu⁸-NH₂ fraqmentinin nəticələri allatostatinlər ailəsinə mənsub digər neyropeptidlərin nəticələrindən götürülmüşdür [11, 12]). Hesablanmış konformasiyalardan 59-u 0÷5 kkal/mol nisbi enerji intervalına düşür (cədvəl 1). Qlobal minimuma malik konformasiya *efeffff* şəypinə mənsubdur (cədvəl 2). Onun tam enerjisi -32.12 kkal/mola-a, qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisi -38.81 kkal/mol-a, elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisi 2.55 kkal/mol-a, torsion qarşılıqlı təsir enerjisi isə 3.23 kkal/mol-a bərabərdir. Bu konformasiyadan ~ 0,5 kkal/mol qədər fərqlənən konformasiya isə *efeefff* şəypinə malikdir (cədvəl 2).

Cədvəl 2

Kiçikenerjili konformasiyaların enerji parametrləri

Fraqment və ya molekul	Konformasiya	Şeyp	Enerji parametrləri, kkal/mol			
			E _{q.v.}	E _{el.}	E _{tor.}	E _{tam}
Leu ¹ -Pro ² -Val ³	<i>B₃RB</i>	<i>ef</i>	-10..53	-1.64	1.8	-11.09
	<i>B₃RR</i>		-9.88	-1.45	0.84	-10..50
	<i>B₂BB</i>	<i>ee</i>	-9.27	-1.72	1.49	-9.50
	<i>B₃BB</i>		-8.22	-1.69	0.99	-8.91
Val ³ -Tyr ⁴ -Asn ⁵ -Phe ⁶	<i>BR₁R₂R₁</i>	<i>eff</i>	-17.49	2.06	1.34	-14.09
	<i>BR₂R₂R₂</i>		-18.06	2.06	2.27	-13.73
	<i>BL₂R₁B₁</i>	<i>fef</i>	-16.83	2.14	1.38	-13.30
	<i>RR₁R₂R₁</i>	<i>fff</i>	-17.33	2.24	1.49	-13.61
	<i>RL₂R₁B₁</i>	<i>eef</i>	-16.82	2.29	1.34	-13.19
Helicostatin 2	<i>B₂RBR₁R₁B₁PR₃</i>	<i>efeffff</i>	-38.81	2.55	4.15	-32.12
	<i>B₃RBB₁R₃B₁PR₃</i>	<i>efeefff</i>	-37.55	2.67	3.23	-31.64
	<i>B₃RBR₂B₂R₁BB₃</i>	<i>efefefe</i>	-37.21	2.91	3.22	-31.08

Helicostatin 2 neyropeptidinin həndəsi parametrlərinin – ikiüzlü bucaqlarının, C^α atomları arasındakı məsafələrin təhlili nəticəsində müəyyən edilib ki, lokal minimumun yaxın ətrafında yerləşən bütün konformasiyaların C-uclu fraqmentində spiral quruluş alınır. Bu nəticə bir çox aparıcı təşkilatların alimləri tərəfindən eksperiment ilə əldə etdikləri nəticələrlə tam uyğunluq təşkil edir. Ona görə də helicostatin 2 neyropeptidinin məhz son uclu fraqmenti funksional fəal olmaqla yanaşı, sinir hüceyrələri səthində olan müxtəlif reseptorlara uyğunlaşmaq qabiliyyətinə malikdirlər.

ƏDƏBİYYAT

1. Audsley, N., R. J. Weaver, et al. Juvenile hormone biosynthesis by corpora allata of larval tomato moth, *Lacanobia oleracea*, and regulation by *Manduca sexta* allatostatin and allatotropin. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2000, v.30, p.681-689.
2. Garside, C. S., R. J. Nachman, et al. Injection of Dip-allatostatin or Dip-allatostatin pseudo-peptides into mated female *Diptera punctata* inhibits endogenous rates of JH biosynthesis and basal oocyte growth. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2000, v.30, p.703-710.
3. Lenz, C., M. Williamson, et al. Molecular cloning and genomic organization of a second probable allatostatin receptor from *Drosophila melanogaster*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2000, v.273, p.571-577.
4. Randall S. Hewes and Paul H. Taghert. Neuropeptides and Neuropeptide Receptors in the *Drosophila melanogaster* Genome. *Genome Res.* 2001, v.11, p.1126-1142.
5. Davey, M., H. Duve, et al. Characterisation of the helicostatin peptide precursor gene from *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae). *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 1999, v.29, p.1119-1127.
6. 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.
7. Popov E.M. Quantitative approach to conformations of proteins. *Int. J. Quantum Chem.*, 1979, v.16, p.707-737.
8. IUPAC-IUB Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry, Blackwell Scientific Publications, Oxford, v. 39, 1988, 245 p.
9. Попов Е.М. Структурная организация белков, М.: Наука, 1989, 352с.
10. Vliyeva L.İ., Əliyeva İ.N. Molekulların quruluş və xassələri (amin turşuları, peptidlər və zülallar). *Ləman nəşriyyat Poliqrəfiya MMC*, 2006, 94 s.
11. Alieva I.N., Velieva L.I., Aliev D.I., Godjaev N.M. Spatial organization and conformational peculiarities of the callatostatin family of neuropeptides. *Journal of Peptide Sciences*, 2002, v.8, p.385-397
12. Годжаев Н.М., Велиева Л.И. Пространственная структура молекулы соматостатин. *Journal of Qafqaz University*, 2007, №19, p.3-9.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ НЕЙРОПЕПТИДА ХЕЛИГОСТАТИН 2

Л.И.ВЕЛИЕВА, Э.З.АЛИЕВ

РЕЗЮМЕ

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

THE STUDY OF SPATIAL STRUCTURE OF THE HELICOSTATIN 2 NEUROPEPTIDE

L.I.VALIYEVA, E.Z. ALIYEV

SUMMARY

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