

ŞİSTOSTATİN-5 MOLEKULUNUN FƏZA QURULUŞUNUN  
NƏZƏRİ KONFORMASIYA ANALİZİ ÜSULU İLƏ TƏDQIQIL.İ.VƏLİYEVƏ  
Bakı Dövlət Universiteti

*Allatostatin fəsiləsinə mənsub olan şistostatin-5 molekulunun fəza quruluşu nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə öyrənilmişdir. Molekul daxili konformasiya enerjisinin hesablanması nəticəsində polyar mühitdə molekulun bütün mümkün stabil konformasiya halları kəmiyyətcə qiymətləndirilmişdir.*

## ƏPİFİZ

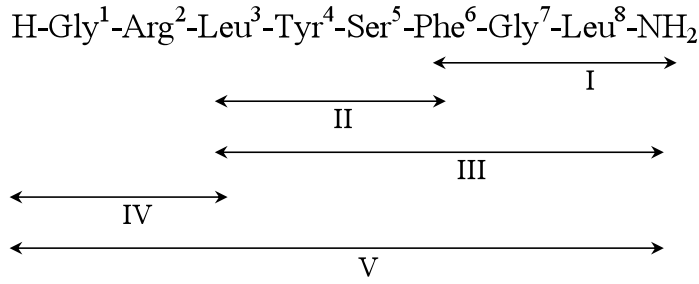
Şistostatin molekulaları bioloji aktiv neyropeptidlər olub allatostatin fəsiləsinin bir qrupunu təşkil edirlər. Onlar *Schistocerca gregaria* səhra çeyirtkəsinin beynindən izolə edildikləri üçün şistostatinlər (qısa Scg-AST) adlandırılmışlar [1]. Şistostatin molekulaları da allatostatin fəsiləsindən olan bütün neyropeptidlər kimi həşəratların beyinlərində yerləşən corpora allata iki endokrin orqanda yuvenil (cavan) hormonların sintezinin qarşısını alırlar [2]. Bu isə həşəratın öz inkişafının ilkin – sürfə mərhələsində məhvinə səbəb olur.

Şistostatin molekulalarının fəaliyyət mexanizmlərini molekulyar səviyyədə izah etmək üçün mütləq onların konformasiya xüsusiyyətləri və fəza quruluşları öyrənilməlidir.

Mənim bu işdə fəza quruluşunu tədqiq etdiyim molekul şistostatin - 5 (Scg-AST-5) neyropeptididir. Bu molekul 8 amin turşu qalığından ibarət olub aşağıdakı xətti ardıcılığa malikdir: H- Gly<sup>1</sup>-Arg<sup>2</sup>-Leu<sup>3</sup>-Tyr<sup>4</sup>-Ser<sup>5</sup>-Phe<sup>6</sup>-Gly<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub>.

Ardıcılıqdan görüldüyü kimi, bu molekulun tərkibinə aromatik halqalı yan zəncirə malik Tyr və Phe amin turşuları, yüklü qrupa malik Arg amin turşusu daxildir. Ardıcılığın 3-cü və 8-ci pozisiyalarında iri yan zənciri olan Leu amin turşusunun durması isə şistostatin - 5 molekulunun kiçik enerjili stabil konformasiya hallarının yaranmasında xüsusi rol oynayırlar.

Şistostatin - 5 molekulunun fəza quruluşu [3, 4] işlərində göstərilirdiyi kimi, kiçik fraqmentlərə bölünməklə öyrənilmişdir (şəkil 1). İlk öncə ayrı-ayrı fraqmentlərin, sonra isə alınan nəticələr əsasında bütöv molekulun fəza quruluşu tədqiq edilmişdir.



Şəkil 1. Şistostatın-5 molekulunun hesablanma sxemi.

## NƏZƏRİ KONFORMASIYA ANALİZİ ÜSULU

Bildiyimiz kimi, konformasiya dedikdə, atomların molekulda rabitələr qırılmamaq şərti ilə bir və ya bir neçə rabitə ətrafında fırlanmasından alınan müxtəlif düzülüşü başa düşülür. İxtiyari ikiüzlü bucaqların dəyişməsi və valent bucaqlarının deformasiyası hesabına müxtəlif konformasiyalar mövcuddur. Molekulların konformasiyalarını, konformasiya çevrilmələrini, bu çevrilmələrin kimyəvi reaksiyaların mexanizmi və sürətlərinə təsirini öyrənən elm isə konformasiya analizi adlanır.

Nəzəri konformasiya analizi üsulunun əsası XX əsrin 40-cı illərinin sonunda və 50-ci illərinin əvvəllərində Xill, Vestgeymer və Kitayqorodski tərəfindən qoyulmuşdur. Bu üsula əsasən molekula qarşılıqlı təsirdə olan və möhkəm rabitə ilə bağlı atomlar sistemi kimi baxılır. Bu zaman molekulun tam konformasiya enerjisi qeyri-valent ( $E_{q.v.}$ ), elektrostatik ( $E_{el.st.}$ ), valent rabitələr ətrafında fırlanma enerjisinin ( $E_{tor}$ ) və hidrogen rabitələrinin yaranma enerjilərinin ( $E_{h.r.}$ ) additiv cəmi şəklində göstərilir. Nəzəri konformasiya analizi üsulunda istifadə olunan yarıempirik potensial funksiyalar və onların parametrləri [5] işindən götürülmüşdür. Hesablamalarda atomların polyar mühiti  $\epsilon=10$  götürülməklə və Morze potensialında [3, 4] 1,5 kkal/mola bərabər olub hidrogen rabitəsinin dərinliyini xarakterizə edən  $D$  parametri ilə nəzərə alınır. İşdə alınan nəticələri şərh etmək üçün standart identifikatorlar sistemindən istifadə olunur [6]. Bu sistemə əsasən fəza şərti olaraq 4 hissəyə (B, R, P və L) bölünür ki, bunlara da formalar deyilir. Bu formalar isə amin turşularının  $\varphi$  və  $\psi$  ikiüzlü bucaqlarının konformasiya fəzasında aldıkları qiymətlərlə, yəni 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. Bu formaların fəzada müxtəlif kombinasiyaları nəticəsində iki cür quruluş tipi yaranır. Bunlara şeyp deyirlər. *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 bir-birindən  $\theta=\psi_i+\varphi_{i+1}$  bucaq qədər fərqlənirlər və onun qiyməti *e* şeypində

həmişə  $0^\circ$ -yə,  $f$  şəypində isə  $180^\circ$ -yə yaxın olur. Amin turşularının yan zəncirlərinin konformasiya hallarının  $\chi_i$  ( $i=1, 2$  və ya  $3$ ) ilə işarə olunması qəbul olunmuşdur.  $i=1$  olduqda  $\chi$  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. Hesablamalar aparılan zaman ikiüzlü bucaqların qiymətləri standart nomenklaturaya uyğun [6] götürülür.

## NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN ŞƏRHİ

Şistostatin-5 molekulunun fəza quruluşu şəkil 1-də göstərilən sxem üzrə 5 etapla öyrənilmişdir.

*I etap.* Bu etapda Phe<sup>6</sup>-Gly<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> tripeptidinin fəza quruluşu tədqiq olunmuşdur. Hesablamalarımıza bu fraqmentdən başlamağımızın əsas səbəbi onunla bağlıdır ki, allatostatinlər fəsiləsinə daxil olan bütün neyropeptidlərin son uclu tripeptid fraqmenti məhz bu cür xətti ardıcılığa malikdirdər.

Phe<sup>6</sup>-Gly<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> tripeptid fraqmentinin konformasiya enerjisini minimizasiya etmək üçün Phe və Leu amin turşularının R, B, və L, Gly amin turşusunun isə R, B, L və P formalarının müxtəlif kombinasiyalarından ibarət 324 variant hesaba buraxılmışdır. Bunlardan yalnız 76 konformasiya nisbi enerjinin ( $E_{\text{nisbi}}$ )  $0 \div 5$  kkal/mol intervalına düşür ki, bu da hesablanmış bütün konformasiyaların  $\sim 23,5\%$ -ni təşkil edir. Bütün kiçik enerjili konformasiyalar təhlil edilmiş və 1-3 cədvəllərində öz əksini tapmışlar. Müəyyən olunmuşdur ki, Phe<sup>6</sup>-Gly<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> tripeptid fraqmentində qlobal minimumu təmsil edən konformasiya  $fe$  şəypinə mənsub R<sub>1</sub>BR<sub>3</sub> formalı konformasiyadır (cədvəl 3). Bu fraqmentin tam bükülmüş formasını təmsil edən konformasiya isə  $ff$  şəypinə B<sub>1</sub>PR<sub>3</sub> formasına mənsub olub, qlobal konformasiyanın tam enerjisindən çox cüzi ( $0,4$  kkal/mol qədər) fərqlənir. Bu səbəbdən də hər iki şəypə mənsub bu kiçik enerjili konformasiyaların sonrakı etaplarda özlərini büruzə vermələri eyni ehtimallıdır.

*II etap.* Bu etapda Leu<sup>3</sup>-Tyr<sup>4</sup>-Ser<sup>5</sup>-Phe<sup>6</sup>-NH<sub>2</sub> tetrapeptid fraqmentinin fəza quruluşunu öyrənmək üçün bu amin turşularının R, B, və L formalarının müxtəlif kombinasiyalarından istifadə edilmiş (burada yan zəncirin  $\chi_1$ ,  $\chi_2$  və s. ikiüzlü bucaqlarının  $60^\circ$ ,  $180^\circ$  və  $-60^\circ$  qiymətlərinin ayrı-ayrılıqda hər biri nəzərə alınmışdır. Təkcə aromatik halqaya malik Tyr və Phe amin turşularında  $\chi_2=90^\circ$  götürülmüşdür) və 1215 konformasiya hesablanmışdır. Bundan 126 konformasiyanın ( $\sim 10,4\%$ )  $0 \div 5$  kkal/mol nisbi enerji intervalına düşdüyünü görürük (cədvəl 1). Bu fraqmentin qlobal minimumuna uyğun konformasiya  $eef$  şəypinə B<sub>3</sub>B<sub>3</sub>R<sub>1</sub>R<sub>1</sub> formasına mənsubdur. Tam enerjisi qlobal konformasiyanın tam enerjisindən  $0,2$  kkal/mol qədər kiçik olan konformasiya isə  $eff$  şəypinə B<sub>3</sub>R<sub>3</sub>R<sub>1</sub>B<sub>3</sub> formasına mənsub konformasiyadır (cədvəl 3).

*III etap.* Bu etapda Phe<sup>6</sup>-Gly<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> tripeptid və Leu<sup>3</sup>-Tyr<sup>4</sup>-Ser<sup>5</sup>-Phe<sup>6</sup>-NH<sub>2</sub> tetrapeptid fraqmentləri hər iki fraqment üçün ortaq olan Phe amin turşusunun eyni formalı konformasiyaları əsasında birləşdirilərək

Leu<sup>3</sup>-Tyr<sup>4</sup>-Ser<sup>5</sup>-Phe<sup>6</sup>-Gly<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> qeksapeptidinin fəza quruluşu öyrənilmişdir. Bundan ötrü 371 konformasiya hesablanmışdır. Bunlardan ancaq 27 konformasiya 0÷5 kkal/mol nisbi enerji intervalına düşür (cədvəl 1). Bu isə hesablanmış konformasiyaların ~7,3%-ni təşkil edir.

Phe<sup>6</sup>-Gly<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> tripeptidində qlobal minimumu təmsil edən konformasiyanın *fe* şəypinə, Leu<sup>3</sup>-Tyr<sup>4</sup>-Ser<sup>5</sup>-Phe<sup>6</sup>-NH<sub>2</sub> tetrapeptidində isə *ee* şəypinə mənsub olmasına baxmayaraq (cədvəl 1-2), bu iki fraqmentin birləşməsindən alınan Leu<sup>3</sup>-Tyr<sup>4</sup>-Ser<sup>5</sup>-Phe<sup>6</sup>-Gly<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> qeksapeptidində qlobal konformasiyanın bizim ehtimal etdiyimiz *eeff* şəypinə yox, *ffff* şəypinə mənsub olduğunu görürük. Bu ona görə baş verir ki, iki fraqment birləşən zaman məhz *ffff* şəypinə mənsub konformasiyada *eeff* şəypindən fərqli hidrogen rabitələri yaranır (Tyr(O)...Gly(H), Tyr(O)...NH<sub>2</sub>(H) və Ser(O)...NH<sub>2</sub>(H) arasında). Hidrogen rabitələri enerjisinin tam enerjiyə verdiyi payım o qədər də çox olmasına baxmayaraq (cədvəl 2), bu rabitələr kiçik enerjili stabil konformasiyanın yaranmasında çox mühüm rol oynayır və onun daha dayanıqlı olmasına səbəb olur.

**Cədvəl 1.** Sxemdə göstərilən fraqmentlərin və bütöv Scg-AST-5 molekulunun kiçik enerjili konformasiyalarının şəyplərə görə paylanması

şeyp	Nisbi enerji intervalı ( $E_{nisbi}$ ), kkal/mol				
	0 ÷ 1	1 ÷ 2	2 ÷ 3	3 ÷ 4	4 ÷ 5
I. Phe <sup>6</sup> -Gly <sup>7</sup> -Leu <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub>					
<i>fe</i>	6	9	-	7	6
<i>ef</i>	2	2	4	5	4
<i>ff</i>	1	-	6	5	2
<i>ee</i>	4	-	6	3	4
II. Leu <sup>3</sup> -Tyr <sup>4</sup> -Ser <sup>5</sup> -Phe <sup>6</sup> -NH <sub>2</sub>					
<i>eee</i>	-	1	2	1	3
<i>ee</i> <i>f</i>	1	1	4	11	17
<i>eff</i>	1	1	5	5	20
<i>fee</i>	-	2	6	1	6
<i>fef</i>	-	-	2	5	14
<i>efe</i>	-	-	2	2	12
III. Leu <sup>3</sup> -Tyr <sup>4</sup> -Ser <sup>5</sup> -Phe <sup>6</sup> -Gly <sup>7</sup> -Leu <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub>					
<i>ffff</i>	-	-	-	-	1
<i>eff</i> <i>f</i>	1	1	1	1	1
<i>ee</i> <i>ff</i>	-	1	1	-	2
<i>ee</i> <i>eff</i>	-	-	-	-	1
<i>ee</i> <i>fee</i>	-	-	-	1	3
<i>ee</i> <i>ffe</i>	-	1	-	1	1
<i>ee</i> <i>fef</i>	1	1	1	3	1
<i>fe</i> <i>ff</i>	-	1	1	-	1
<i>fe</i> <i>fee</i>	-	-	-	-	1
IV. Gly <sup>1</sup> -Arg <sup>2</sup> -Leu <sup>3</sup> -NH <sub>2</sub>					
<i>ef</i>	3	2	2	1	-
<i>fe</i>	-	-	7	1	1
<i>ff</i>	-	3	4	1	-

şəyp	Nisbi enerji intervalı ( $E_{\text{nisbi}}$ ), kkal/mol				
	0 ÷ 1	1 ÷ 2	2 ÷ 3	3 ÷ 4	4 ÷ 5
<i>ee</i>	-	5	6	-	-
Gly <sup>1</sup> -Arg <sup>2</sup> -Leu <sup>3</sup> -Tyr <sup>4</sup> -Ser <sup>5</sup> -Phe <sup>6</sup> -Gly <sup>7</sup> -Leu <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub> (Scg-AST-5)					
<i>ffeefef</i>	1	1	-	1	-
<i>feefef</i>	-	-	1	1	2
<i>eeefef</i>	1	-	2	2	3
<i>efeffff</i>	-	1	2	-	1
<i>effefff</i>	-	-	1	1	2
<i>eeefee</i>	-	-	1	2	1
<i>feefee</i>	-	1	-	-	2
<i>eeeffff</i>	-	-	1	1	1

**Cədvəl 2.** Ayrı-ayrı fraqmentlərin və bütöv Scg-AST-5 molekulunun bir neçə kiçik enerjili konformasiyalarının hidrogen rabitələri

şəyp	hidrogen rabitələri	məsafə (Å)	$E_{\text{h.r.}}$ (kkal/mol)
Phe <sup>6</sup> -Gly <sup>7</sup> -Leu <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub>			
<i>fe</i>	Phe (O)...Leu(H)	2.07	-1.03
	Leu(O)...NH <sub>2</sub> (H)	2.52	-0.33
<i>ff</i>	Phe (H)...Phe (O)	2.52	-0.12
	Phe (O)...Leu(H)	2.86	-1.12
	Leu(O)...NH <sub>2</sub> (H)	2.03	-0.32
Leu <sup>3</sup> -Tyr <sup>4</sup> -Ser <sup>5</sup> -Phe <sup>6</sup> -NH <sub>2</sub>			
<i>Eef</i>	Tyr(H)...Tyr(O)	2.37	-0.49
	Ser(H)...Ser(O <sup>γ</sup> )	2.49	-0.35
	Ser(O <sup>γ</sup> )...Phe(H)	2.32	-0.54
	Phe(O)...NH <sub>2</sub> (H)	2.52	-0.33
<i>eff</i>	Ser(H)...Ser(O <sup>γ</sup> )	2.66	-0.22
	Ser(O <sup>γ</sup> )...Phe(H)	2.15	-0.86
	Phe(H)...Phe(O)	2.63	-0.24
	Phe(O)...NH <sub>2</sub> (H)	2.52	-0.33
Leu <sup>3</sup> -Tyr <sup>4</sup> -Ser <sup>5</sup> -Phe <sup>6</sup> -Gly <sup>7</sup> -Leu <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub>			
<i>effff</i>	Tyr(O)...Gly(H)	2.73	-0.18
	Tyr(O)...NH <sub>2</sub> (H)	2.14	-0.89
	Ser(H)...Ser(O <sup>γ</sup> )	2.49	-0.35
	Ser(O <sup>γ</sup> )...Phe(H)	2.37	-0.49
	Ser(O)...NH <sub>2</sub> (H)	2.92	-0.10
	Phe(O)...Leu(H)	2.01	-1.17
<i>eeffe</i>	Tyr(H)...Tyr(O)	2.37	-0.49
	Ser(H)...Ser(O <sup>γ</sup> )	2.50	-0.35
	Ser(O <sup>γ</sup> )...Phe(H)	2.42	-0.43
	Phe(O)...Leu(H)	2.05	-1.09
	Leu(H)...Leu(O)	2.77	-0.16
Gly <sup>1</sup> -Arg <sup>2</sup> -Leu <sup>3</sup> -NH <sub>2</sub>			
<i>ef</i>	Leu(H)...Leu(O)	2.71	-0.19
	Leu(O)...NH <sub>2</sub> (H)	2.52	-0.33

şeyp	hidrogen rabitələri	məsafə (Å)	E <sub>h.r.</sub> (kkal/mol)
<i>ff</i>	Gly(H)...Leu(O)	2.70	-0.19
	Leu(H)...Leu(O)	2.03	-0.48
	Leu(O)...NH <sub>2</sub> (H)	2.52	-0.33
Gly <sup>1</sup> -Arg <sup>2</sup> -Leu <sup>3</sup> -Tyr <sup>4</sup> -Ser <sup>5</sup> -Phe <sup>6</sup> -Gly <sup>7</sup> -Leu <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub> (Scg-AST-5)			
<i>ffefef</i>	Gly(H)...Tyr(O)	1.98	-1.23
	Arg(O)...Tyr(H)	2.66	-0.22
	Tyr(O)...NH <sub>2</sub> (H)	2.26	-0.66
	Ser(H)...Ser(O)	2.49	-0.35
	Ser(O)...Phe(H)	2.39	-0.47
	Ser(O)...NH <sub>2</sub> (H)	2.83	-0.13
	Phe(O)...Leu(H)	1.98	-1.24
	Leu(O)...NH <sub>2</sub> (H)	2.52	-0.33
<i>efefff</i>	Arg(O)...Tyr(H)	2.76	-0.17
	Tyr(O)...Gly(H)	2.66	-0.22
	Ser(H)...Ser(O)	2.52	-0.33
	Ser(O)...Phe(H)	2.31	-0.58
	Phe(O)...Leu(H)	2.11	-0.95
	Leu(O)...NH <sub>2</sub> (H)	2.52	-0.33

*IV etap.* Bu etapda şistostatin-5 molekulunun ön uclu Gly<sup>1</sup>-Arg<sup>2</sup>-Leu<sup>3</sup>NH<sub>2</sub> tripeptid fraqmenti tədqiq edilmişdir. Hesaba 324 variant buraxılmışdır ki, bunlardan yalnız 36 konformasiya 0÷5 kkal/mol nisbi enerji intervalına düşür (cədvəl 1). Bu fraqmentdə qlobal minimumu xarakterizə edən konformasiya LR<sub>2</sub>B<sub>3</sub> formasına *ef* şeypinə mənsub konformasiyadır. Gly<sup>1</sup>-Arg<sup>2</sup>-Leu<sup>3</sup>NH<sub>2</sub> tripeptidində birinci yerdə Gly amin turşusunun durması *ef* şeypi ilə birgə digər şeyplərə də mənsub konformasiyaların sonuncu etapda stabil konformasiyanın yaranmasında iştirak etməsi eyni ehtimallıdır. Çünki Gly amin turşusu yeganə amin turşudur ki, o yan zəncirə malik deyil. Buna görə də o, fəzada ixtiyari istiqamətdə fırlanma qabiliyyətinə malikdir.

**Cədvəl 3.** Ayrı-ayrı fraqmentlərin və bütöv Scg-AST-5 molekulun bir neçə kiçik enerjili konformasiyalarının enerji parametrləri

Şeyp	forma	Enerji parametrləri (kkal/mol)				
		E <sub>q.v.</sub>	E <sub>el.st.</sub>	E <sub>tor</sub>	E <sub>tam</sub>	E <sub>nisbi</sub>
Phe <sup>6</sup> -Gly <sup>7</sup> -Leu <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub>						
<i>fe</i>	R <sub>1</sub> BR <sub>3</sub> *	-11.85	1.41	0.98	-9.45	0.0
<i>ff</i>	B <sub>1</sub> PR <sub>3</sub>	-11.51	1.17	1.29	-9.05	0.4
Leu <sup>3</sup> -Tyr <sup>4</sup> -Ser <sup>5</sup> -Phe <sup>6</sup> -NH <sub>2</sub>						
<i>ef</i>	B <sub>3</sub> B <sub>3</sub> R <sub>1</sub> R <sub>1</sub>	-20.02	2.56	2.73	-14.73	0.0
<i>eff</i>	B <sub>3</sub> R <sub>3</sub> R <sub>1</sub> B <sub>3</sub>	-19.73	2.70	2.32	-14.71	0.2
Leu <sup>3</sup> -Tyr <sup>4</sup> -Ser <sup>5</sup> -Phe <sup>6</sup> -Gly <sup>7</sup> -Leu <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub>						
<i>effff</i>	B <sub>3</sub> R <sub>3</sub> R <sub>1</sub> B <sub>3</sub> PR <sub>3</sub>	-30.88	4.07	2.87	-23.94	0.0

\* formanın altındakı rəqəm yan zəncirdəki ikiüzlü bucağın qiymətini göstərir

Şeyp	forma	Enerji parametrləri (kkal/mol)				
		$E_{q.v.}$	$E_{el.st.}$	$E_{tor}$	$E_{tam}$	$E_{nisbi}$
<i>eefef</i>	$B_3B_3R_1R_1PR_3$	-29.02	3.60	2.48	-22.94	1.0
Gly <sup>1</sup> -Arg <sup>2</sup> -Leu <sup>3</sup> -NH <sub>2</sub>						
<i>ef</i>	LR <sub>2</sub> B <sub>3</sub>	-12.15	1.87	1.20	-9.08	0.0
<i>ff</i>	PR <sub>3</sub> B <sub>3</sub>	-11.23	2.01	1.17	-8.05	1.03
Gly <sup>1</sup> -Arg <sup>2</sup> -Leu <sup>3</sup> -Tyr <sup>4</sup> -Ser <sup>5</sup> -Phe <sup>6</sup> -Gly <sup>7</sup> -Leu <sup>8</sup> -NH <sub>2</sub> (Scg-AST-5)						
<i>ffeefef</i>	PR <sub>3</sub> B <sub>3</sub> B <sub>3</sub> R <sub>1</sub> R <sub>1</sub> PR <sub>3</sub>	-42.83	6.02	4.28	-32.53	0.0
<i>efeffff</i>	LR <sub>2</sub> B <sub>3</sub> R <sub>3</sub> R <sub>1</sub> B <sub>3</sub> PR <sub>3</sub>	-42.18	5.25	4.57	-32.37	0.16

*V etap.* Bu etapda isə Gly<sup>1</sup>-Arg<sup>2</sup>-Leu<sup>3</sup>-NH<sub>2</sub> tripeptidi ilə Leu<sup>3</sup>-Tyr<sup>4</sup>-Ser<sup>5</sup>-Phe<sup>6</sup>-Gly<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> qeksapeptidi birləşdirilərək şistostatın-5 molekulunun fəza quruluşu öyrənilmişdir.

Gly<sup>1</sup>-Arg<sup>2</sup>-Leu<sup>3</sup>-NH<sub>2</sub> fraqmentində qlobal minimumu təmsil edən konformasiya *ef* şeypinə mənsubdur. Ona görə ehtimal etmək olardı ki, Gly<sup>1</sup>-Arg<sup>2</sup>-Leu<sup>3</sup>-NH<sub>2</sub> tripeptidi ilə Leu<sup>3</sup>-Tyr<sup>4</sup>-Ser<sup>5</sup>-Phe<sup>6</sup>-Gly<sup>7</sup>-Leu<sup>8</sup>-NH<sub>2</sub> qeksapeptidi birləşən zaman bütöv molekulun kiçik enerjili konformasiyası mütləq *efeffff* şeypinə mənsub olmalıdır. Ancaq nəticədə hesablamalardan görürük ki, şistostatın-5 molekulunda kiçik enerjili konformasiya PR<sub>3</sub>B<sub>3</sub>B<sub>3</sub>R<sub>1</sub>R<sub>1</sub>PR<sub>3</sub> formalı *ffeefef* şeypinə mənsub konformasiyadır. *efeffff* şeypinə mənsub konformasiyanın tam enerjisi isə qlobal konformasiyanın tam enerjisindən çox cüzi, 0,16 kkal/mol qədər fərqlənir (cədvəl 3).

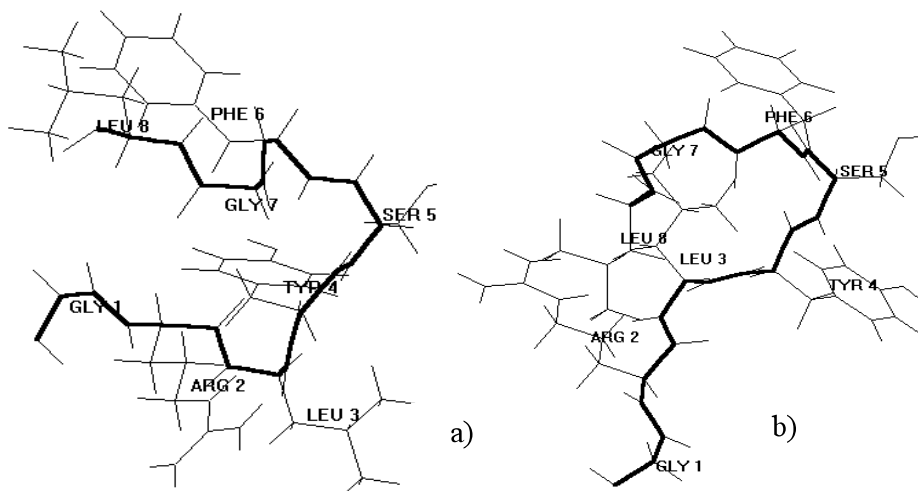
Şistostatın-5 molekulunun fəza quruluşunu tədqiq etmək üçün hesaba 453 konformasiya buraxılmışdır. Lakin bunlardan yalnız 33-ü (0÷5) kkal/mol nisbi enerji intervalına düşür (cədvəl 1) və bu konformasiyaların demək olar ki, əksəriyyəti son uclu tripeptid fraqmentində bükülmüş forma ilə xarakterizə olunurlar (*ffeefef*, *feeefef*, *eeeefef*, *efeffff*, *effefff* və *eeeffff* şeypləri). Bu fakt şistostatın 5 molekulunun son uclu fraqmentinin qeyri-mütəhərrik olduğuna dəlalət edir.

Cədvəl 4-də şistostatın-5 molekulunun qlobal minimumunu xarakterizə edən və ehtimal edilən konformasiyaların ikiüzlü bucaqlarının qiymətləri, şəkil 2-də isə onların fəzadakı görünüşləri verilmişdir.

**Cədvəl 4.** Şistostatın-5 molekulunun kiçik enerjili konformasiyalarının amin turşularının əsas və yan zəncirinin ikiüzlü bucaqları

Amin turşuları	İkiüzlü bucaqlar (dərəcə)	
Gly <sup>1</sup>	$\varphi=66, \psi=57, \omega=180$	$\varphi=79, \psi=85, \omega=189$
Arg <sup>2</sup>	$\varphi=-129, \psi=-66, \omega=183,$ $\chi_1=-62, \chi_2=180, \chi_3=180$	$\varphi=-104, \psi=-66, \omega=183,$ $\chi_1=182, \chi_2=183, \chi_3=178$
Leu <sup>3</sup>	$\varphi=-99, \psi=86, \omega=183,$ $\chi_1=-52, \chi_2=177, \chi_3=186$	$\varphi=-109, \psi=131, \omega=177,$ $\chi_1=-54, \chi_2=174, \chi_3=185$
Tyr <sup>4</sup>	$\varphi=-151, \psi=169, \omega=176,$ $\chi_1=-67, \chi_2=93, \chi_3=180$	$\varphi=-121, \psi=-56, \omega=176,$ $\chi_1=-62, \chi_2=102, \chi_3=179$

Amin turşuları	İkiüzlü bucaqlar (dərəcə)	
Ser <sup>5</sup>	$\varphi = -66, \psi = -52, \omega = 171,$ $\chi_1 = 56, \chi_2 = 179$	$\varphi = -96, \psi = -63, \omega = 181,$ $\chi_1 = 58, \chi_2 = 178$
Phe <sup>6</sup>	$\varphi = -61, \psi = -29, \omega = 176,$ $\chi_1 = 62, \chi_2 = 79$	$\varphi = -108, \psi = 155, \omega = 180,$ $\chi_1 = -46, \chi_2 = 141$
Gly <sup>7</sup>	$\varphi = 80, \psi = -77, \omega = 183$	$\varphi = 77, \psi = -68, \omega = 178$
Leu <sup>8</sup>	$\varphi = -104, \psi = -60, \omega = 179,$ $\chi_1 = 52, \chi_2 = 177, \chi_3 = 186$	$\varphi = -100, \psi = -57, \omega = 181,$ $\chi_1 = -53, \chi_2 = 175, \chi_3 = 186$
E <sub>nisbi</sub>	0,0 kkal/mol	0,16 kkal/mol



Şəkil 2. Şistostatin-5 molekulunun: a) *ffeefef*, b) *efeffff* seypələrinə uyğun konformasiyaların fəza quruluşları

Hesablamaların dəqiq təhlili nəticəsində şistostatin-5 molekulunun ancaq qlobal konformasiyasında  $\beta$ -büküyün (Tyr<sup>4</sup>-Gly<sup>7</sup> hissəsində) mövcudluğu müəyyən olunmuşdur. Bu isə allatostatinlər fəsiləsindən olan bir çox molekullar üçün xas olan xüsusiyyətdir. Bundan başqa, şəkil 2-dən görürük ki, qlobal konformasiyada Gly<sup>1</sup> amin turşusu ilə Leu<sup>8</sup> amin turşularının digər konformasiyalardan fərqli olaraq bir-birlərinə yaxınlaşmaları və Gly(H)...Tyr(O), Arg(O)...Tyr(H) və Ser(O)...Phe(H) arasında hidrogen rabitələrinin əmələ gəlməsi (cədvəl 2) nəticəsində daha kompakt quruluş yaranır. Aldığımız bu və digər nəticələr əsasında məhz bu quruluşun daha dayanıqlı və nativ quruluşa yaxın olduğu fikrini söyləyə bilərik.

Hesablamaların nəticələrini ümumiləşdirərək demək istərdim ki, allatostatinlər fəsiləsindən olan bir çox molekullar kimi şistostatin-5 molekulunun da fəza quruluşunun öyrənilməsi böyük maraq kəsb edir. Belə ki, bu nəticələrdən istifadə etməklə xalq təsərrüfatında həşəratları məhv etmək üçün təsir müddəti daha uzun olan və ekoloji təmiz insektisidlər yaradıla bilər.

## ӘДӘБИҢҢАТ

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, N.2, p.183-190.
2. Stay B., Fairbairn S., Yu C.G. "Role of allatostatins in the regulation of juvenile hormone synthesis" //Arch. Insect. Biochem. Physiol., 1996, v.32, N.3-4, p.287-297
3. Попов Е.М. "Quantitative approach to conformations of proteins" //Int. J. Quantum Chem., 1979, 16, p.707-737
4. Попов Е.М. "Структурная организация белков" М., Наука, 1989, 352с.
5. 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
6. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature Abbreviations and Symbols for Description of Conformation of Polypeptide Chains //Pure Applied Chem., 1974, v.40, p.291-308

### ИЗУЧЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ МОЛЕКУЛЫ ШИСТОСТАТИН-5 МЕТОДОМ ТЕОРЕТИЧЕСКОГО КОНФОРМАЦИОННОГО АНАЛИЗА

Л.И.ВЕЛИЕВА

#### АННОТАЦИЯ

Методом теоретического конформационного анализа изучена пространственная структура молекулы шистостатина-5, принадлежащего семейству аллатостатинов. На основе расчёта величины внутримолекулярной конформационной энергии проведена количественная оценка стабильности возможных конформационных состояний молекулы в условиях полярной среды.

### STUDY OF SPATIAL STRUCTURE OF MOLECULE SHISTOSTATIN-5 OF THE METHOD THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS

L.I.VELIYEVA

#### ABSTRACT

The spatial structure of the shistostatin-5 molecule from allatostatin family has been established by theoretical conformational analysis method. On the basis of the intramolecular conformational energy calculation the quantitative evaluation of the possible conformational states of the molecule in water solution has been carried out.