

DERMORFINİN TETRAPEPTİD ANALOQLARININ
QURULUŞ-FUNKSIYA ƏLAQƏLƏRİG.Ə.HAQVERDİYEV, N.S.NƏBİYEV,
N.M.QOCAYEV, Ü.T.EMİNZADƏ
Bakı Dövlət Universiteti

Dermorfinin fizioloji fəal hissəsini təşkil edən Tyr1-Gly4 fraqmentinin və onun H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-OH (ARPG) və H-Tyr-D-Arg-Phe-beta-Ala-OH (TDAPA) analoqlarının konformasiya analizi aparılmış, onların fəza quruluşlarını səciyyələndirən konformasiyaların həndəsi, energetik parametrləri təyin edilmiş, stabilizirici qarşılıqlı təsirlər araşdırılmışdır. Analoxların bioloji fəallığı üçün N-uchu dipeptidin müəyyən fəza quruluşuna malik olmasının vacibliyi müəyyən edilmişdir.

Dermorfin molekulu (Tyr-DAla-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH₂) bioloji aktiv peptidlərlə zəngin amfibiya dərisində mövcud olan ən güclü periferial və mərkəzi μ -selektiv opioid aktivliyə malik peptiddir [1]. Bu peptid heyvan hüceyrələrində sintez olunan peptidlərin arasında öz ardıcılığında amin turşusu qalıqının D-konfigurasiyada olması ilə fərqlənir. Dermorfinin quruluş-fəallıq əlaqəsinin tədqiqatları göstərir ki, DAla2 amin turşusu molekulun aktivliyi üçün vacib rol oynayır. Molekulun Tyr1-Gly4 N-uchu tetrapeptid fraqmenti isə onun funksional aktiv hissəsidir. Bu səbəbdən bu fraqmentin bir neçə analoqları sintez olunmuşdur və onların bioloji xassələri öyrənilmişdir. Bunlardan ikinci və dördüncü amin turşularını əvəz etməklə alınan H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-OH (ARPG) və H-Tyr-D-Arg-Phe-beta-Ala-OH (TDAPA) analoqları farmakoloji cəhətdən maraq kəsb edirlər [2,3]. Onlar güclü ağrıkəsicidirlər. Bunu nəzərə alaraq, dermorfin molekulunun Tyr1-Gly4 fraqmentinin konformasiya imkanları bu analoqların konformasiya imkanları ilə müqayisəli şəkildə öyrənilmişdir. Hesablamalar nəzəri konformasiya metodu ilə aparılmışdır. Molekulun potensial enerjisi atomların qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsirlər və hidrogen rabitəsi enerjilərinin cəmi kimi götürülmüşdür [4].

Dermorfinin Tyr1-Gly4 aktiv fraqmentinin hesablama nəticələri 1-3 sayılı cədvəllərdə verilmişdir. Qeyd edək ki, bu fraqmentin tədqiqi onu təşkil edən aminturşuları qalıqlarının dayanaqlı vəziyyətləri əsasında aparılmışdır. Baxılmış şeyplər arasında enerjinin qiymətlərinə görə kəskin diferensasiyanın mövcud olmadığı aşkar edilmişdir (cədvəl 1). Yalnız hər şeypin daxilində əsas zəncirin formalarına görə diferensasiya baş verir. Belə ki, 0÷5 kkal/mol nisbi enerji intervalında 8 şeypə aid olan peptid skeletinin 22 forması realizə olunur. Bu şeyplərin alçaqenerjili nümayəndələrinin enerji xa-

rakteristikaları cədvəl 2-də verilmişdir. Qeyd edək ki, tetrapeptidin N ucunda yerləşən dipeptidin əsas zənciri bükülü olan quruluşlar daha alçaq enerjilidirlər. Belə ki, 0÷2 kkal/mol nisbi enerji intervalına tetrapeptid fraqmenti üçün mümkün olan 8 şeypdən fee, ffe, fff, fef şeypləri düşürlər. Bu şeyplərin konformasiyalarının mono- və dipeptid enerji payları daha effektivdir. Deməli, peptidin N ucunda yerləşən dipeptid seqmentinin bükülü formaya meyilli olması müşahidə olunur. Tetrapeptidin qlobal konformasiyası L₂LB₁R fee şeypinə aiddir. Bu konformasiyanın fəza quruluşu şəkil 1-də təsvir olunub. Cədvəl 2 -dən görüldüyü kimi, bu struktur o biri şeyplərin strukturlarına nisbətən qeyri-valent qarşılıqlı təsirlərə görə daha əlverişlidir. Bundan əlavə, burada elektrostatik və torsion qarşılıqlı təsir enerjiləri arasında kompromis mövcuddur. Nisbi enerjiyə görə, ikinci yerdə yerləşən struktur L₂PB₁R ffe şeypinə aiddir. Burada güclü Tyr1-Phe3 tripeptid qarşılıqlı təsiri realizə olunur (təqribən -5,7 kkal/mol). Əsas zənciri spiral formada olan B₂PB₃L konformasiyasında effektiv tetrapeptid qarşılıqlı təsiri baş verir (-4,7 kkal/mol). Bu konformasiyanın stabiləşməsində elektrostatik qarşılıqlı təsirlərin rolu böyükdür. Bu şeypə mənsub olan konformasiyalarda molekulun uclarındaki məsafə 3,9 Å-ə bərabərdir. Qeyd edək ki, ümumiyyətlə, fff şeypin konformasiyaları tetrapeptidi təşkil edən amin turşuları onlarda bükülü formada olduğundan kompakt forma alırlar. Cədvəl 1 və 2-dən görünür ki, qalan 4 şeypin, yəni, eff, efe, eee, eef şeyplərinin nisbi enerjiləri 2÷5 kkal/mol intervalında dəyişir. Bu şeyplərin konformasiyaları həm qeyri-valent, həm də elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjilərinə görə uduzurlar və yalnız torsion qarşılıqlı təsir enerjiləri cəhətdən daha əlverişlidirlər. eee, eef şeyplərinin əsas zəncirinin quruluşu fraqmentin uclarının uzaqlaşmasına (~12,5 Å°) səbəb olsa da, onlarda Tyr və Phe aromatik halqalarının fəzada yaxınlaşması (3,4 Å°) müşahidə olunur. Cədvəl 2-də təqdim olunan alçaq enerjili konformasiyaların həndəsi parametrləri cədvəl 3-də göstərilib. Enerji diferensiasiyası çox kəskin olmadığından Tyr1-Gly4 fraqmentinin quruluş-funksiya əlaqələrinin sonrakı təhlili üçün hesablanmış şeyplərə mənsub olan konformasiyalar maraq kəsb edir.

Cədvəl 1

Dermorfinin Tyr1-Gly4 fraqmentinin konformasiyalarının enerji paylanması

Şeyp	Enerji intervalı (kkal/mol)					
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	>5
<i>fee</i>	2	1	1	2	4	10
<i>ffe</i>	2	4	3	6	1	10
<i>fff</i>	2	3	4	2	2	7
<i>fef</i>	1	1	3	4	2	9
<i>eff</i>	-	-	1	-	4	19
<i>efe</i>	-	-	-	4	2	18
<i>eee</i>	-	-	-	1	1	16
<i>eef</i>	-	-	-	-	1	17

Cədvəl 2

Dermorfinin Tyr1-Gly4 fraqmentinin alçaq enerjili konformasiyalarının enerji xarakteristikaları (kkal/mol)

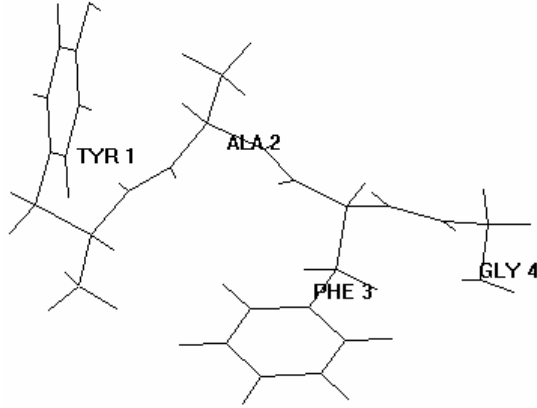
Şeyp	Qarşılıqlı təsir enerjiləri							Enerji payları			E _{nisbi}
	Σmono	1-2	2-3	3-4	1-3	2-4	1-4	E _{q/v}	E _{el}	E _{tors}	
<i>fee</i>	2.6	-2.9	-1.9	-2.6	-3.1	-0.2	-0.5	-12.5	3.9	1.8	0
<i>ffe</i>	4.1	-2.0	-1.0	-2.7	-5.7	-0.2	-1.6	-11.4	2.4	3.0	0.7
<i>fff</i>	3.4	-3.2	-1.9	-0.6	-2.6	-0.5	-4.7	-12.2	2.3	3.9	0.7
<i>fef</i>	2.5	-3.0	-1.9	-1.2	-3.2	-0.3	-0.4	-7.2	4.1	2.4	1.0
<i>eff</i>	6.2	-2.6	-2.2	0.0	-3.5	-0.4	-3.2	-10.1	4.4	1.3	2.3
<i>efe</i>	6.3	-2.3	-0.9	-1.8	-3.5	-0.2	-2.6	-9.4	4.3	1.8	3.4
<i>eee</i>	5.8	-2.1	-1.3	-2.0	-3.4	-0.3	-0.5	-8.4	4.7	0.8	3.8
<i>eef</i>	5.8	-2.1	-1.3	-1.1	-3.4	-0.4	-0.5	-7.6	4.7	0.8	4.7

Cədvəl 3

Dermorfinin Tyr1-Gly4 fraqmentinin alçaq enerjili konformasiyalarının həndəsi parametrləri (dərəcə)

Şeyp	E _{nis}	Tyr	DAla	Phe	Gly
<i>fee</i>	0.0	58,177,78, 180,140,178	95,180,54,181	-145,60,94,168,177	-78,-72,180
<i>ffe</i>	0.7	63,179,78, 180,124,188	78,178,-60,170	-107,66,89,170,180	-77,-79,180
<i>fff</i>	0.7	-72,177,83, 180,149,185	77,179,-66,166	-129,-59,88,130,190	71,76,180
<i>fef</i>	1.0	58,178,75, 180,143,180	94,181,52,180	-144,55,90,161,179	83,72,180
<i>eff</i>	2.3	-110,179,87, 180,-64,175	80,180,-80,181	-143,-60,90,-61,180	-91,-90,180
<i>efe</i>	3.4	-110,176,86, 179,-69,171	73,180,-80,175	-119,60,90,160,179	-91,-90,180
<i>eee</i>	3.8	-114,181,91, 180,-59,178	101,181,65,175	-111,63,88,162,179	-89,88,180
<i>eef</i>	4.7	-113,181,91, 180,-59,178	101,181,66,175	-111,62,88,160,179	89,88,180

* İkiüzlü bucaqlar $\varphi, \chi_1, \chi_2, \dots, \psi, \omega$ ardıcılığında verilmişdir.



Şəkil 1. Dermorfinin Tyr1-Gly4 fraqmentinin qlobal konformasiyasının təsviri.

Dermorfinin Tyr1-Gly4 fraqmentinin iki sintez olunmuş və bioloji cəhətdən öyrənilmiş ARPG və TDAPA analoglarının konformasiya analizi təbii fraqmentin müəyyən olunmuş alçaq enerjili konformasiyalarının həndəsi parametrləri (cədvəl 3) üzərində qurulmuşdu.

ARPG-nın hesablama nəticələri cədvəl 4-də verilib. ARPG-nın konformasiya xassələrinin tədqiqi üçün birinci mərhələdə DArg monopeptidinin əsas zənciri tam açıq vəziyyətdə götürülmüşdür. Yəni χ_1 - χ_4 bucaqlarına 180° qiyməti verilmişdir. Hesablamanın axırncı mərhələsində qeyd olunmuş bucaqlar bütün mümkün olan torsion minimum ətrafında dəyişdirilmişdir. Beləliklə, bu analog üçün 8 şeypə aid olan 90° -a yaxın konformasiya təhlil olunmuşdur. Hesablamaların nəticələri göstərir ki, təbii fraqmentə nisbətən nəinki şeyplərin, hətta hər şeypin daxilində əsas zəncirin formaları və nəhayət, konformasiyaları arasında kəskin diferensasiya mövcuddur. Belə ki, əgər təbii peptid üçün $0\div 3$ kkal/mol nisbi enerjili intervalına 8 şeypdən 5-nin konformasiyaları düşürsə, bu analog üçün yalnız 3-nün düşür. Cədvəl 4-dən görüldüyü kimi, bu analogun HTyr-DArg-Phe hissəsinin əsas zənciri spiralvari quruluşa malik olan quruluşlar daha alçaq enerjilidir: fff ($E_{\text{nisbi}}=0.0$ kkal/mol) və ffe ($E_{\text{nisbi}}=0.5$ kkal/mol). Bu konformasiyalarda tetrapeptid analogunun uçları fəzada yaxınlaşmış olur, tirozin və fenilalanin amin turşularının aromatik halqaları isə bir qədər aralı yerləşirlər. Qlobal konformasiyanın fəza quruluşu şəkil 2-də təsvir olunub, onun həndəsi parametrləri isə cədvəl 5-də verilib. Fee və fef şeyplərinə aid olan konformasiyalar qlobal konformasiyaya 3 kkal/mol uduzsalar da, onların da realizə olmaq ehtimalı var. Müəyyən olunmuşdur ki, Arg amin turşusunun təbii peptid zəncirinə daxil olması fee, fef, ffe, fff şeyplərində stabilləşdirici dispersion və elektrostatik qarşılıqlı təsirlərin yaranmasına səbəb olur. Qeyd edək ki, bu analogun enerjisi Arg amin turşusunun kənar zəncirinin vəziyyətinə çox həssasdır - onun tam açıq vəziyyəti bir çox konformasiyalarda daha əlverişlidir, yalnız fee və ffe şeyplərin konformasiyalarında χ_1 bucağı 60° ətrafındadır.

Cədvəl 4

ARPG -nın konformasiyalarının enerjili xarakteristikaları (kkal/mol)

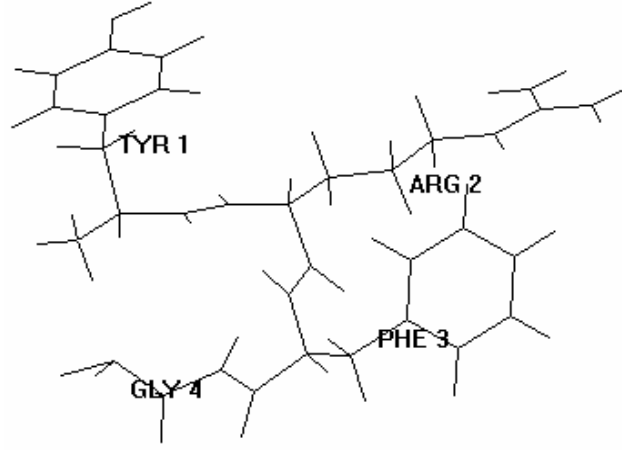
Şeyp	Qarşılıqlı təsir enerjiləri							Enerji payları			E_{nisbi}
	Σ_{mono}	1-2	2-3	3-4	1-3	2-4	1-4	$E_{q/v}$	E_{el}	E_{tors}	
fee	2.2	-2.8	-2.5	-2.2	-3.1	-2.4	-2.4	-17.3	4.2	2.1	2.2
ffe	6.3	-2.0	-1.5	-1.2	-3.2	-3.2	-9.0	-17.4	1.7	3.0	0.5
fff	3.9	0.3	-4.2	-0.1	-1.9	-2.5	-11.1	-14.4	-1.5	2.6	0.0
fef	3.1	-1.1	-1.9	-0.7	-1.3	-8.2	-2.2	-13.5	1.1	2.1	3.1
eff	7.4	0.3	-5.1	-0.1	-3.4	-2.4	-5.0	-11.9	3.7	1.6	6.6
efe	6.9	0.2	-5.1	-0.2	-3.3	-2.3	-3.7	-12.2	4.8	1.6	7.5
eee	6.1	0.4	-2.2	-1.5	-3.0	-7.7	-2.3	-13.7	3.6	1.5	4.6
eef	6.1	0.7	-3.3	-1.1	-3.4	-8.3	-2.2	-12.4	0.9	2.3	4.1

Cədvəl 5

ARPG – və TDAPA- analoqlarının global konformasiyalarının
həndəsi parametrləri (dərəcə ilə)

Şeyp	Tyr	DArg	Phe	Gly
fff	78,63,87,180, 163,182	75,171,181,181, 180,-74,180	-133,-58,91, -57,169	-93,-90
eff	Tyr	DArg	Phe	betaAla
	-110,179,87,180,-66,174	78,178,180,180, 180,-77,179	-139,-59,92, -61,180	-91,-90,90

* İkiüzlü bucaqlar $\varphi, \chi_1, \chi_2, \dots, \psi, \omega$ ardıcılığında verilmişdir.



Şəkil 2. ARPG-nin global konformasiyasının təsviri.

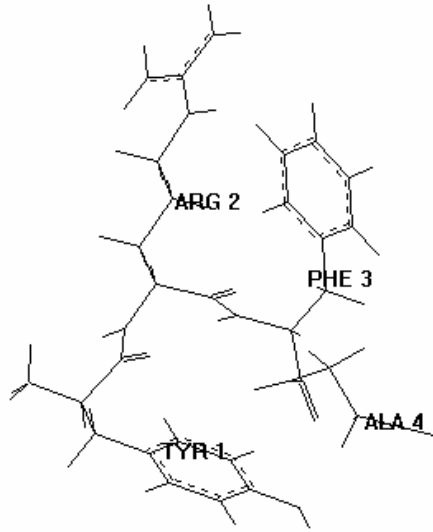
TDAPA-analoqu ARPG analoqundan onunla fərqlənir ki, burada Gly β -alanin amin turşusu qalığı ilə əvəz edilib. Onu da qeyd edək ki, β -alanin qeyri- standart amin turşu qalığıdır. O, təbiətdə yalnız pantenon turşusu adlanan birləşmənin tərkibinə daxildir. Biz həmin birləşməni vitamin B₃ kimi tanıyıyıq. Orqanizmdə bu turşunun bioloji rolu koferment A-nın tərkibində metabolizmdə iştirak etməkdir. Hesablamalar göstərir ki, bu analoqun Tyr-DArg dipeptid seqmentinin e şeypinə malik olan quruluşları (tetrapeptidin əsas zəncirinin tam açıq vəziyyətində olan konformasiyaları istisna etməklə) enerji cəhətdən daha stabil vəziyyətlərə uyğundurlar (cədvəl 6). Qalan konformasiyaların enerjiləri 6 kkal/mol və daha çox qiymət alır. Bu da onunla izah olunur ki, onlarda β Ala-nin CH₂ qrupu ekranlaşdırıcı rol oynayır və bir çox dispersiya əlaqələrinin zəifləməsinə səbəb olur. Bu səbəbdən aparılmış modifikasiya tetrapeptidin N-uculu dipeptidinin bükülü formada olan quruluşlarını qeyri-mümkün edir. Təbii peptidə nəzərə alınaraq bu analoqun alçaq enerjili konformasiyaları daha effektiv qarşılıqlı təsirlər ilə xarakterizə olunurlar. Məluz eff, efe və eef şeyplərində Arg-nin müsbət yük daşıyan yan zənciri bu molekulun mənfi yük daşıyan C ucu ilə əlverişli qarşılıqlı təsirə girir və bu da

stabil vəziyyətlərin yaranmasına səbəb olur. Bu analoqun qlobal konformasiyasının təsviri şəkil 3-də, həndəsi parametrləri isə cədvəl 5-də verilmişdir.

Cədvəl 6

TDAPA-nin konformasiyalarının enerjisi xarakteristikaları (kkal/mol)

Şeyp	Qarşılıqlı təsir enerjiləri							Enerji payları			E _{nis}
	Σ _{mono}	1-2	2-3	3-4	1-3	2-4	1-4	E _{q/v}	E _{el}	E _{tors}	
<i>fee</i>	-1.2	-2.8	-2.5	22.6	-3.1	-2.2	-2.5	7.0	1.5	2.5	*
<i>ffe</i>	1.0	-2.0	-1.5	-0.2	-3.2	-3.5	26.6	21.2	-4.1	4.2	*
<i>fff</i>	0.7	0.3	-4.2	-0.5	-1.9	-2.8	0.8	-5.2	-2.5	4.1	6.3
<i>fef</i>	-0.3	-1.1	-1.9	-1.4	-1.3	1678.0	-2.6	1673.2	-3.7	2.3	*
<i>eff</i>	4.3	0.3	-5.1	-0.5	-3.4	-2.6	-6.0	-13.9	0.8	3.1	0.0
<i>efe</i>	3.8	0.2	-5.1	-0.6	-3.3	-2.4	-3.8	-12.9	1.7	3.1	2.0
<i>eee</i>	2.9	0.4	-2.2	36.2	-2.9	-8.7	-2.6	23.2	-0.1	3.0	*
<i>eef</i>	3.0	0.7	-3.3	-1.5	-3.4	-6.4	-2.1	-13.0	0.0	3.7	0.7



Şəkil 3. TDAPA-nin qlobal konformasiyasının təsviri.

Beləliklə, analoqların stabil quruluşları təbii peptidin yalnız müəyyən alçaq enerjili konformasiyalarına uyğundur. Bu onu göstərir ki, yuxarıda göstərilən analoqlar təbii peptid fraqmentinin funksiyalarını selektiv olaraq yerinə yetirə bilərlər. Belə nəticəyə gəlmək olar ki, Tyr-DArg əlaqəsinin yalnız müəyyən quruluşu tədqiq olunmuş analoqların fəza quruluşu üçün və müvafiq fəaliyyəti üçün mühümdür. Doğrudan da, bioloji tədqiqatlar göstərir ki, üçüncü və dördüncü yerdə yerləşən amin turşu qalıqları arasındakı əlaqədən fərqli olaraq, Tyr1-DArg2 əlaqəsi peptidazalara aid olan amino-peptidazaların dağıdıcı təsirinə məruz qalır [5]. Analoqların güclü və uzunçəkən ağrıkəsici effekti məhz bununla izah oluna bilər.

Alınmış nəticələr həm elmi, həm də böyük praktiki əhəmiyyət kəsb

edirlər – onlar dermorfin molekulunun struktur-funksional əlaqələrinin araşdırılmasında və yeni dərman preparatlarının hazırlanmasında istifadə oluna bilərlər.

ƏDƏBİYYAT

1. Nagvi T., Raghubir R., Hag W., Tripathi A., Patnaik G.K., Mathur K.B. Neuropeptides, 1998, V.32, №4, 333-338
2. Sato T., Takahashi N., Tan-No K., Kisari K., Sakurada T., Sakurada S. Methods Find Exp. Clin. Pharmacol, 1998, V.20, №7, 581-586
3. Yoshiharu Deguchi, Yusaku Miyakawa, Shinobu Sakurada, Yu Naito, Kazuhiro Morimoto, Sumio Ohtsuki, Ken-ichi Hosoya and Tetsuya Terasaki Journal of Neurochemistry, Vol. 84, No. 5, 2003 1154-1161
4. Godjayev N., Akyuz S., Akverdieva G. Journal of Molecular Structure 403 (1997) 95-110
5. Chaki K., Sakurada S., Sakurada T., Kisara K., Suzuki K. Life Sci 1990, 46 (23) 1671-1678

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЕТРАПЕПТИДНЫХ АНАЛОГОВ ДЕРМОРФИНА

Г.А.АХВЕРДИЕВА, Н.С.НАБИЕВ,
Н.М.ГОДЖАЕВ, У.Т.ЭМИНЗАДЕ

АННОТАЦИЯ

Исследовано пространственное строение и конформационные особенности, важные для функциональной активности тетрапептида Tyr1-Gly4 дерморфина и его аналогов H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-OH (ARPG) and H-Tyr-D-Arg-Phe-beta-Ala-OH (TDAPA). Определены геометрические, энергетические параметры, а также силы, стабилизирующие предпочтительные конформации данных тетрапептидов. Установлено, что каждому аналогу присуща вполне определенная форма основной цепи N-концевого дипептидного сегмента.

STRUCTURE-FUNCTIONAL RELATIONSHIP OF THE DERMORPHIN TETRAPEPTID ANALOGUES

G.A.HAGVERDIEVA, N.S.NABIYEV,
N.M.GOJAYEV, U.T.EMINZADE

ABSTRACT

The spatial structure and the conformational peculiarities, which are important for the functional activity of the Tyr1-Gly4 dermorphin tetrapeptide and its analogs H-Tyr-D-Arg-Phe-Gly-OH (ARPG) and H-Tyr-D-Arg-Phe-beta-Ala-OH (TDAPA) were investigated. The geometrical, energy parameters and stabilizing interactions of the preferential conformations for these tetrapeptides are determined. It is established, that for each analog the backbone form of the N-terminal dipeptide segment is quite definite.