

**Pro-Asp-Asn-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ MOLEKULUNUN
FƏZA QURULUŞU**

**N.M.QOCAYEV, L.N.AĞAYEVA, R.M.ABBASLI,
Ü.Ə.AĞAYEVA, N.A.ƏHMƏDOV**
Bakı Dövlət Universiteti, Fizika Problemləri İnstitutu
Namiq.49@bk.ru

Nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə kardiofəal peptidlər fəsiləsinə mənsub olan Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ heptapeptid molekulunun fəza quruluşu tədqiq edilmişdir. Göstərilmişdir ki, molekulun fəza quruluşu əsas zəncirin 24 formasının konformasiyaları ilə tərənnüm olunur.

Biomolekulların yerinə yetirdikləri funksiyaları başa düşmək üçün, onlara məqsədyönlü təsir etmək üçün və təbii molekulun yalnız müəyyən funksiyasını özündə saxlayan sintetik analoqlarını yaratmaq üçün molekulun üçölçülü fəza quruluşunu tədqiq etmək lazımdır.

Kardiofəal peptidlər müxtəlif amin turşu qalıqları ardıcılıqlarına malikdirlər, onları ümumi bir prinsip birləşdirir ki, orqanizmlərin ürək fəaliyyətinin düzgün rejimini tənzimləyirlər. Bir zox orqanizmlərdən kardiofəal peptidlər ayrılmış, kardiofəal peptidlər sintez edilmiş, onların müxtəlif proseslərdə rolları və bioloji fəallıqları öyrənilmişdir.

Kardiofəal peptidlərin quruluş-funksiya əlaqələri çoxdandır ki tədqiq olunur [1-8]. Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ molekulunu kardiofəal peptidlər fəsiləsinə daxildir və onun fəza quruluşu nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə tədqiq olunmuşdur.

Molekulun fəza quruluşunu öyrənmək üçün sistemin potensial enerjisi qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin və hidrogen rabitəsi enerjisinin cəmi şəklində seçilmişdir. Qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisi Lennard-Cons potensialı ilə Skott və Şeraqanın təklif etdiyi parametrlərlə hesablanmışdır [9]. Molekulun konformasiya imkanları su mühitində öyrənilmişdir [10]. Hidrogen rabitəsinin enerjisi Morze potensialı ilə hesablanmışdır [11]. Torsion qarşılıqlı təsiri hesablamaq üçün potensial funksiyalar, atomlardakı parsial yüklərin qiymətləri, valent bucaqlarının qiymətləri və valent rabitələrinin uzunluqları Momani və Şeraqanın məqalələrindən götürülmüşdür [12]. İkiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətləri beynəlxalq nomenklaturaya uyğundur [13].

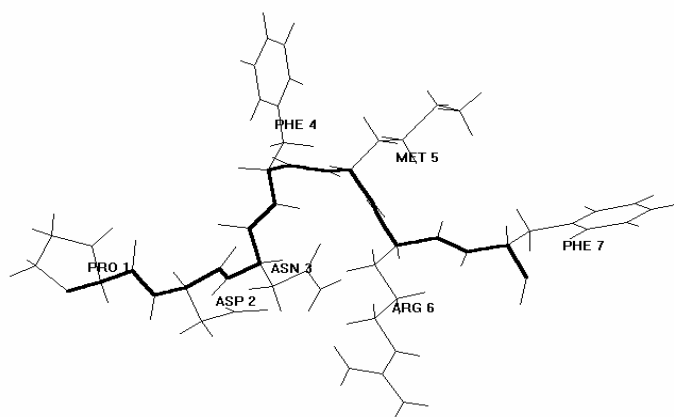
Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ (I) molekulunu fəza quruluşu kardiofəal Ser1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ (II) molekulunun stabil konformasiyaları əsasında hesablanmışdır. Tədqiqatların nəticəsi göstərmişdir ki, heptapeptid II molekulunun fəza quruluşu 0-7.0 kkal/mol enerji intervalına düşən 18 stabil konformasiya ilə tərənnüm olunur. Həmin stabil konformasiyalar I heptapeptid molekulunun fəza quruluşu öyrənildikdə başlangıç konformasiyalar kimi seçilmişdir.

Birinci prolin isə əsas zəncirin iki mümkün R və B formalarında götürülmüşdür. Ona görə də Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ molekulunun fəza quruluşunu öyrənmək üçün ilk yaxınlaşmada 36 konformasiya hesablanmışdır. Hesablanmış konformasiyaların nisbi enerjiləri 0-12.0 kkal/mol enerji intervalında dəyişir. 0-7.0 kkal/mol enerji intervalına Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ molekulunun 24 konformasiyası düşür, həmin konformasiyalar, onlara müxtəlif qarşılıqlı təsir enerjilərinin verdikləri paylar, ümumi və nisbi enerjiləri cədvəl 1-də göstərilmişdir. Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ molekulunun fəza quruluşunun hesablanması göstərir ki, stabil konformasiyaların formalaşmasına qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisinin verdiyi pay (-36.1) – (-30.0) kkal/mol, elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisinin verdiyi pay (-0.2) – (5.5) kkal/mol, torsion qarşılıqlı təsir enerjisinin verdiyi pay (2.7) – (4.3) kkal/mol enerji intervalında dəyişir. Molekulu əmələ gətirən aminturşu qalıqlarından görünür ki, molekula müsbət yüklənmiş yan zəncirli arginin, mənfi yüklənmiş asparagin turşusu, polyar yan zəncirli asparagin, aromatik yan zəncirli fenilalanin aminturşuları daxildir. Ona görə də müxtəlif aminturşu qalıqları fəzada yaxınlaşa bilər və konformasiyanı stabilləşdirə bilər. Bu səbəbdən də molekulun stabil konformasiyaları yığılımı çox olmuşdur.

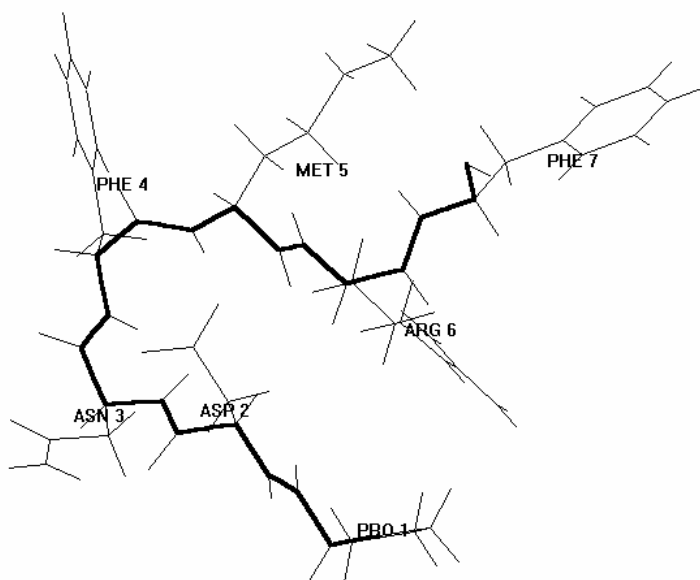
Cədvəl 1

Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ molekulunun stabil konformasiyaları, onlara qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin verdikləri pay, ümumi və nisbi enerjiləri (kkal/mol-la)

N	Şeyp	Konformasiya	U _{qv}	U _{el}	U _{tor}	U _{üm}	U _{nis}
1	f f f f e f	RR ₁ R ₃₃ R ₂ B ₃₃ R ₂₂ R ₃	-34.0	1.8	2.8	-29.4	1.0
2	e f f f e f	BR ₁ R ₃₃ R ₂ B ₃₃ R ₂₂ R ₃	-31.4	2.5	3.4	-25.5	4.9
3	f f f e e e	RR ₁ R ₃₃ B ₂ B ₂₃ B ₂₁ B ₁	-33.8	4.2	3.2	-26.5	3.9
4	e f f e e e	BR ₁ R ₃₃ B ₂ B ₂₃ B ₂₁ B ₁	-31.2	3.4	3.1	-24.7	5.7
5	f f f e f e	RR ₁ R ₃₃ B ₁ R ₂₂ B ₃₃ B ₂	-33.9	5.1	2.8	-26.1	4.3
6	e f f e f e	BR ₁ R ₃₃ B ₁ R ₂₂ B ₃₃ B ₂	-35.2	4.5	2.7	-28.1	2.3
7	e f f f f f	BR ₁ R ₃₃ R ₂ R ₂₁ R ₃₃ R ₁	-34.6	5.6	3.6	-25.4	5.0
8	f f e f e e	RR ₁ B ₃₃ R ₂ B ₃₃ B ₃₁ B ₃	-31.2	-0.1	4.0	-27.3	3.1
9	e f e f e e	BR ₁ B ₃₃ R ₂ B ₃₃ B ₃₁ B ₃	-32.0	-0.2	3.8	-28.4	2.0
10	e f e f f e	BR ₁ B ₃₃ R ₂ R ₃₃ B ₃₃ B ₃	-32.7	4.3	3.9	-24.6	5.8
11	f e f f e f	RB ₂ R ₃₁ R ₂ B ₃₃ R ₂₂ R ₃	-34.1	2.3	4.1	-27.7	2.7
12	e e f f e f	BB ₂ R ₃₁ R ₂ B ₃₃ R ₂₂ R ₃	-36.1	2.3	3.9	-30.0	0.4
13	f f f e e f	RR ₁ R ₃₃ B ₂ B ₂₁ R ₂₁ R ₃	-35.3	4.9	3.8	-26.7	3.7
14	e f f e e f	BR ₁ R ₃₃ B ₂ B ₂₁ R ₂₁ R ₃	-33.4	4.2	3.5	-25.8	4.6
15	e f f e e e	BR ₁ R ₃₃ B ₂ B ₃₁ B ₂₁ B ₁	-31.3	3.5	3.1	-24.7	5.7
16	f f f e f e	RR ₁ R ₃₃ B ₁ R ₂₂ B ₃₃ B ₂	-34.2	5.2	2.7	-26.4	4.0
17	e f f e f e	BR ₁ R ₃₃ B ₁ R ₂₂ B ₃₃ B ₂	-35.7	4.6	2.7	-28.5	1.9
18	e f f f f f	BR ₁ B ₃₃ R ₂ R ₂₁ R ₃₃ R ₁	-34.5	5.5	3.6	-25.4	5.0
19	f f e f e e	RR ₁ B ₃₃ R ₂ B ₃₃ B ₃₁ B ₃	-32.3	0.5	3.9	-27.8	2.6
20	f e e f e e	BR ₁ B ₃₃ R ₂ B ₃₃ B ₃₁ B ₃	-34.2	-0.1	3.9	-30.4	0
21	f f e f f e	RR ₁ B ₃₃ R ₃ R ₃₃ B ₃₃ B ₁	-32.3	4.0	4.2	-24.0	6.4
22	e f e f f e	BR ₁ B ₃₃ R ₃ R ₃₃ B ₃₃ B ₁	-33.5	4.0	4.2	-25.4	5.0
23	f e e f e e	RB ₂ B ₃₁ R ₂ B ₃₃ B ₃₁ B ₃	-30.0	0.3	3.5	-26.1	3.3
24	e e e f e e	BB ₂ B ₃₁ R ₂ B ₃₃ B ₃₁ B ₃	-32.0	-0.2	3.3	-29.0	1.4



Şəк. 1. Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ molekulunun stabil konformasiyası BR₁B₃₃R₂B₃₃₂B₃₁₂₂B₃ (U_{nis}=0 kkal/mol)



Şəк. 2. Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ molekulunun stabil konformasiyası BB₂R₃₁R₂B₃₃₂R₂₂₂₂R₃ (U_{nis}=0.4 kkal/mol)

Cədvəl 1-dən görüldüyü kimi, heptapeptid molekulun hər hansı bir hissəsi sərt konformasiya yığılmasına malik olmur. 0-1.0 kkal/mol enerji intervalına düşən üç konformasiyada aminturşu qalıqları daxilində və arasındakı qarşılıqlı təsir enerjiləri cədvəl 2-də, həmin konformasiyalarda əsas və yan zəncirin ikiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətləri cədvəl

3-də verilmişdir. Cədvəl 3-dəki ikiüzlü fırlanma bucaqlarına uyğun olaraq atomların fəzada yerləşmələri isə şəkil 1-də göstərilmişdir.

Ser1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ (II) molekulunun qlobal konformasiyası BR₁B₃₃R₂B₃₃₂B₃₁₂₂B-dir. Konformasiyanın stabilləşməsinə qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisi (-34.2) kkal/mol qədər, elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisi (-0.1) kkal/mol qədər, torsion qarşılıqlı təsir enerjisi 3.9 kkal/mol qədər pay verir (cədvəl 1). Qlobal konformasiyada prolin amin turşusunun əsas zəncirindəki oksigen atomu ilə arginin yan zəncirindəki hidrogen atomu arasında və asparaginin əsas zəncirindəki oksigen atomu ilə arginin yan zəncirindəki hidrogen atomu hidrogen rabitəsi yaranmışdır. Qlobal konformasiyanın stabilləşməsinə Pro1-in digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsiri (-12.0) kkal/mol qədər, Asp2-nin digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsiri (-5.9) kkal/mol qədər, Asn3-ün digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsiri (-6.8) kkal/mol qədər, Phe4-ün digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsiri (-6.2) kkal/mol qədər pay verir (cədvəl 2).

BB₁R₃₁R₂B₃₃₂R₂₂₂₂R₃ konformasiyanın nisbi enerjisi qlobal konformasiyadan 0,4 kkal/mol qədər çoxdur. Bu konformasiyada yalnız Asn3-Phe4-Met5 aminturşu qalıqlarının fəzada yerləşməsi qlobal konformasiyada olduğu kimidir, üçüncü aminturşu qalığı asparaginin yan zənciri birinci aminturşu qalığı prolinin əsas zənciri ilə hidrogen rabitəsi yaradır.

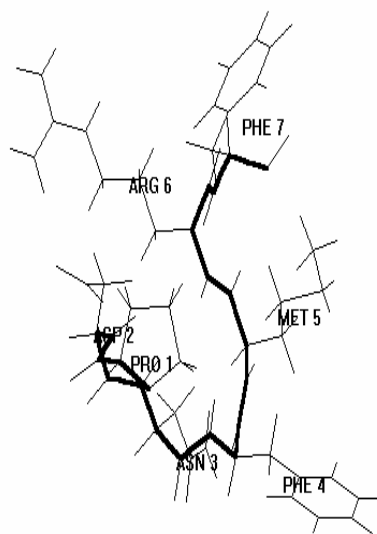
Nisbi enerjisi 1.0 kkal/mol olan BR₁R₃₃R₂B₃₃₂R₂₂₂₂R₃ konformasiyası 0.4 kkal/mol nisbi enerjili konformasiyadan yalnız ikinci aminturşu qalığı asparagin turşusunun əsas zəncirinin formasına görə fərqlənir. Ona görə də bu konformasiyaların cədvəl 2-də göstərilmiş qarşılıqlı təsir enerjiləri eynidir.

Molekulun qlobal konformasiyası BR₁B₃₃R₂B₃₃₂B₃₁₂₂B₃-də aminturşu qalıqlarının yan zəncirlərinin ikiüzlü fırlanma bucaqları ətrafında konformasiya xəritələri qurularaq onların konformasiya mütəhərriqliyi öyrənilmişdir. Konformasiya xəritələrinin təhlili göstərir ki, Asp2-nin yan zənciri tam konformasiya sərbəstliyinə malikdir və istənilən reseptorla asanlıqla birləşə bilər. Asn3-in yan zənciri χ^1 bucağı yalnız (-60°) qiyməti ətrafında, χ^2 bucağı üçün yan zəncirin 90° və (-90°) qiymətləri ətrafında alçaqenerjili olur. Phe4 ün yan zəncirinin χ^1 bucağı üçün 180° və (-60°) qiymətləri alçaqenerjili, 60° qiyməti isə yüksəkenerjilidir, χ^2 bucağı isə 90° ətrafında konformasiya sərbəstliyinə malik olur. Met5-in yan zəncirinin χ^1 bucağının 180° və (-60°) qiymətləri, χ^2 bucağının isə 60°, 180° və (-60°) qiymətləri alçaqenerjilidir. Altıncı arginin yan zəncirinin χ^1 , χ^2 , χ^3 bucaqları kifayət qədər konformasiya sərbəstliyinə malikdir. χ^4 bucağı isə yalnız 180° vəziyyətində ola bilər. Yeddinci fenilalanin yan zənciri demək olar ki, tam konformasiya sərbəstliyinə malikdir və istənilən molekulla əlverişli qarşılıqlı təsir yaratmağa qadirdir.

Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ heptapeptidinin fəza quruluşunun tədqiqi göstərir ki, molekul elə fəza quruluşları yığılmasına malik olur ki, o müxtəlif fizioloji funksiyaları yerinə yetirə bilər.

Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ molekulunun
 BR₁B₃₃R₂B₃₃₂B₃₁₂₂B₃ (U_{nis}=0 kkal/mol, 1-ci sətir), BB₂R₃₁R₂B₃₃₂R₂₂₂₂R₃
 (U_{nis}=0.4 kkal/mol, 2-ci sətir), BR₁R₃₃R₂B₃₃₂R₂₂₂₂R₃
 (U_{nis}=1,0 kkal/mol, 3-cü sətir) konformasiyalarında aminturşu
 qalıqları arasında və daxilində qarşılıqlı təsir enerjiləri

Pro1	Asp2	Asn3	Phe4	Met5	Arg6	Phe7
-2.3	-2.6	-3.1	-0.2	0	-1.4	-2.4
-2.2	-2.7	-3.9	-0.1	-0.1	-0.1	-2.1
-1.1	-2.1	-1.5	-1.7	-1.1	-2.3	-2.3
	2.0	-0.8	-0.3	-0.2	-4.6	0.2
	2.6	-0.3	-0.3	-2.2	-7.3	0.1
	1.9	-0.3	-0.6	-1.1	-6.8	0.2
		0.7	-1.1	-0.8	-4.9	0.1
		0.2	-1.1	-1.2	-0.5	0
		0.6	-0.7	-0.7	-0.7	0
			0	-3.5	-2.7	0
			0	-4.1	-0.3	0
			-0.1	-3.9	-0.4	0
				0.2	-1.9	-0.6
				0.3	-0.7	-0.8
				0.1	-0.2	-0.6
					0.1	-2.7
					0.1	-1.2
					0	-1.1
						-1.5
						-5.9
						-6.0



Şəx. 3. Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ molekulunun
 stabil konformasiyası BR₁R₃₃R₂B₃₃₂R₂₂₂₂R₃ (U_{nis}=1.0 kkal/mol)

Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ molekulunun stabil konformasiyalarının həndəsi parametrləri (ikiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətləri $\varphi, \psi, \omega, \chi^1, \chi^2$, ardıcılıığı ilə dərəcələrlə verilmişdir).

Amin turşusu	$BR_1B_{33}R_2B_{332}B_{3122}B_3$	$BB_2R_{31}R_2B_{332}R_{2222}R_3$	$BR_1R_{33}R_2B_{332}R_{2222}R_3$
Pro1	-60 88 -179	-60 73 -179	-60 -66 176
Asp2	-72 -37 -177 60 122	-83 124 177 175 75	-91 -45 174 58 129
Asn3	-81 136 179 -58 -65	-135 -62 166 -60 97	-132 -72 178 -69 -66
Phe4	-100 -56 175 178 61	-95 -54 172 173 63	-108 -61 173 174 68
Met5	-125 145 -178 -70 -64 176 180	-135 150 -179 -67 -63 174 180	-137 133 180 -69 -63 175 180
Arg6	-104 121 -176 -78 63 165 176	-81 -55 179 177 173 173 -178	-94 -57 -179 175 173 172 -179
Phe7	-114 141 180 -56 89	-101 -54 180 -57 102	-96 -52 179 -57 100
Φ nisbi	0	0.4	1.0

ƏDƏBİYYAT

1. Исманлова Л.И., Ахмедов Н.А., Ахмедова С.Р. // Биофизика, 1997, т.42, Вып.4, с.796-799.
2. Исманлова Л.И., Ахмедов Н.А., Ахмедова С.Р. // Биофизика, 1997, т.42, Вып.4, с.800-805.
3. Akhmedov N.A., Tagiyev Z.H., Hasanov E.M., Akverdieva G.A. J. Molecular Structure, 2003, v.646, p.75-80.
4. Ахмедов Н.А., Исмаилова А.И., Аббаслы Р.М., Ахмедов Н.Ф., Годжаев Н.М. Биоорган. химия, 2005, т.31, №1, с.31-38.
5. Исманлова Л.И., Ахмедов Н.А., Аббаслы Р.М., Годжаев Н.М. Биоорган.химия, 2005, т.31, №2, с.140-146.
6. Яһмядов N., Abbaslı R., Яһмядова S., İsmayılova L. Qafqaz Universiteti Jurnalı, 2006, №17, s.112-115.
7. Насијева Ş., Яһмядов N., Abbaslı R. Qafqaz Universiteti Jurnalı, 2007, №9, s.95-99.
8. Исманлова Л.И., Ахмедов Н.А., Аббаслы Р.М. //Биофизика, 2008,т.53,вып.1,с.14-21.
9. Skott R.A., Sheraga H.A. // Chem. Phys., 1966, v.45, p.2091.
10. Липкин Г.М., Архипова С.Ф., Попов Е.М. //Журнал структурной химии, 1970, т.11, с.121-126.
11. Попов Е.М., Дашевский В.Г., Липкин Г.М., Архипова С.Ф. // Молекулярная биология 1968, т.2, с.612-620.
12. Momany F.A., Mc Guire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A. // J. Phys.Chem., 1975, v.79, p.2361-2381.
13. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature // Biochem. et Biophys. Acta, 1971, v.229, p. 1-17.

**ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ
Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂**

Н.М.ГОДЖАЕВ, Л.Н.АГАЕВА, Р.М.АББАСЛЫ, У.А.АГАЕВА, Н.А.АХМЕДОВ

РЕЗЮМЕ

Методом теоретического конформационного анализа исследована пространственная структура гептапептидной молекулы Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂, принадлежащей семейству кардиоактивных пептидов. Показано, что пространственная структура молекулы может быть представлена 24 формами основной цепи.

**SPATIAL STRUCTURE OF
Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ MOLEKULE**

**N.M.GOCAYEV, L.N.AGAYEVA, R.M.ABBASLI,
U.A.AGAYEVA, N.A.AKHMEDOV**

SUMMARY

The spatial structure of two cardiactive peptide Pro1-Asp2-Asn3-Phe4-Met5-Arg6-Phe7-NH₂ are investigated using theoretical conformational analysis. It is revealed that spatial structure heptapeptid molecule can exist in 24 stable backbone forms.