

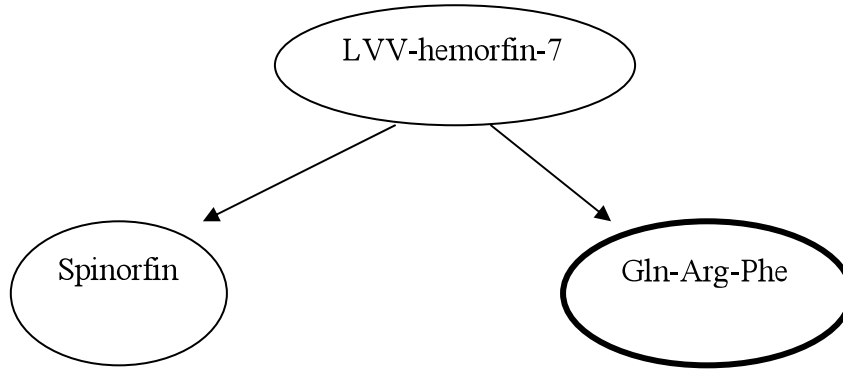
LVV-HEMORFIN-7 PEPTİDİN C-TƏRƏFLİ TRIPEPTİDİNİN
KONFORMASIYA XASSƏLƏRİƏ.M.NƏBİYEV^a, G.Ə.HAQVERDİYEV^b^a*Azərbaycan Kooperasiya Universiteti*^b*Fizika Problemləri Tədqiqat İnstitutu, Bakı Dövlət Universiteti**HagverdiGulnara@mail.ru*

Təqdim olunmuş işdə molekulyar mexanika üsulu ilə LVV-hemorfin-7 peptidin C-tərəfli tripeptidinin konformasiya xassələri araşdırılmışdır. Müəyyən olunmuşdur ki, bu ardıcılığın fəza quruluşu əsas zəncirin 4 tipi ilə təsvir oluna bilər. Tripeptidin stabil konformasiyalarının həndəsi, energetik parametrləri və onların bu dayanıqlı vəziyyətini xarakterizə edən qarşılıqlı təsir enerjilərinin qiymətləri hesablanmışdır. Alınmış nəticələrin LVV-hemorfin-7 peptidin tədqiqinin vacib mərhələsi olduğu vurğulanır.

Hemorfinlər endogen peptidlər olaraq, «qeyri-klassik», başqa sözlə desək tipik olmayan opioid peptidlər sinfinə aiddirlər [1]. Onlar orqanizmdə hemoqlobin qan zülalının beta-, qamma-, delta- və ya epsilon-zəncirlərinin ardıcıl fermentativ hidrolizi nəticəsində əmələ gəlirlər. Laboratoriyalarda hemorfinlər öküzlərinin ardıcıl fermentativ təmizlənməsi yolu ilə əldə edilirdi. Son zamanlar bu peptidlər beyində, plazmada, onurğa sümüyünün iliyində müstəqil şəkildə aşkar olunmuşdur ki, onların quruluşları, əldə edilmə mexanizmləri, bioloji aktivliyi bir çox alimlərin marağına səbəb olaraq geniş tədqiq olunur. Müəyyən olunmuşdur ki, hemorfinlər bir sıra fizioloji funksiya yerinə yetirirlər. Ağrı kəsicisi təsirdən başqa, onlar iltihaba qarşı effektiv təsir göstərirlər, ürək-damar sisteminin fəaliyyətinin tənzimlənməsində və orqanizmin təzyiqinin yuxarı həddinin qərarlaşmasında böyük rol oynayırlar. Ümumiyyətlə, hemorfinlər bir sıra bioloji aktiv molekulların fəaliyyətlərinin tənzimləyicisi rolunu oynayırlar. Belə ki, hemorfinlər enkefalini parçalayan fermentləri ingibirləşdirirlər. Bu keyfiyyət onların analgetik effekt göstərdiyini təsdiqləyir. Bundan başqa, onlar angiotenzinin AT4 reseptoru ilə bağlanma və ona identik olan insulin-tənzimləyici ainopeptidazanın katalitik aktivliyini ingibirləşdirmə qabiliyyətini nümayiş etdirirlər.

Molekulyar çəkisi ən böyük olan LVV-hemorfin-7 peptidi 10 amin turşu qalığından ibarətdir (Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln-Arg-Phe). Onun tərkibinə hemorfin sinfinə mənsub olan bir sıra kiçik peptidlər daxildir. Bu səbəbdən LVV-hemorfin-7 peptidin konformasiya imkanlarının tədqiqi hemorfinlərin quruluş-funksiya əlaqələrinin müəyyənəlməsi üçün, onların bioloji fəaliyyət mexanizminin atom səviyyəsində öyrənilməsi üçün vacibdir. Bu peptidin ardıcılığını spinorfin adlanan LVV-hemorfin-4 peptidi və Gln-Arg-Phe tripeptid fraqmentləri təşkil

edir (Şəkil) və bu səbəbdən onun fəza guruluşunun tədqiqi bu fragmentlərin dayanıqlı vəziyyətləri əsasında aparılmışdı. Spinorfinin konformasiya imkanlarını [2] işində tədqiq etmişik. Burada isə molekulun C-tərəfli Gln-Arg-Phe tripeptidin nəticələri təqdim olunub.



Şəkil. LVV-hemorfin-7 peptidin tərkib hissələri.

Gln-Arg-Phe tripeptidin konformasiya xassələrinin araşdırılması nəzəri konformasiya metodunun köməyi ilə aparılmışdır. Konformasiya enerjisinin lokal minimumlarının tapılması üçün universal hesablama programından istifadə edilmişdir [3]. Molekulun potensial enerjisi qeyri-valent ($E_{q.v.}$), elektrostatik (E_{el}), torsion (E_{tor}) qarşılıqlı təsir və hidrogen rabitələri ($E_{h.r.}$) enerjilərinin additiv cəmi şəklində seçilmişdir. Qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisi Lennard-Conson «6-12» potensialı ilə Skott və Şeraqanın təklif etdiyi parametrlərdən istifadə edilməklə hesablanmışdır [4]. Elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisi su mühitini nəzərə almaqla monopol yaxınlaşmada hesablanmışdır. Atomların parsial yüklərinin qiyməti, valent rabitələrinin uzunluqları, valent bucaqlarının qiyməti, ikiüzlü fırlanma bucaqları ətrafında torsion qarşılıqlı təsirləri hesablamaq üçün analitik ifadələr və potensial cəpərlərin hündürlükləri Momani və Şeraqanın məqaləsindən götürülmüşdür [5]. Su mühitində hidrogen rabitəsinin enerjisini hesablamaq üçün Morze potensialından istifadə edilmişdir [6]. Hesablamalarda peptid molekulunun əsas zəncirinin forma və şeyplərini təsvir edən identifikatorlar sistemindən istifadə edilmişdir [7]. Hər bir amin turşusu qalığının konformasiya vəziyyətini onun əsas zəncirinin φ ($N-C^\alpha$ - ətrafında), ψ ($C^\alpha-C'$ ətrafında) və yan zəncirin χ_1, χ_2, \dots ($C^\alpha-C^\beta$, $C^\beta-C^\gamma$, ...ətrafında) olan ikiüzlü bucaqlarının qiymətləri xarakterizə edir. Amin turşusu qalığının konformasiyasını $R(\varphi, \psi = 180^\circ \div 0^\circ)$, $B(\varphi = -180^\circ - 0^\circ, \psi = 0^\circ - 180^\circ)$, $L(\varphi, \psi = 0^\circ - 180^\circ)$, $P(\varphi = 0^\circ - 180^\circ, \psi = -180^\circ - 0^\circ)$ oblastları ilə müəyyən edirlər. İkiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətləri İUPAC-İUB nomenklaturasına [8] uyğundur.

Verilmiş ardıcılıqdakı amin turşusu qalıqlarının formalarının kombinasiyası fragmentin əsas zəncirinin formasını müəyyənləşdirir. Belə ki, iki amin turşusundan ibarət olan fragment üçün əsas zəncirin iki tip forması mümkündür: bükük və açıq. Onlar, müvafiq olaraq, f və e şeypləri vasitəsilə təsvir olunur. f-şeypinə RR, RB, LL, LP, PR, PB, BL

və BP, e-şeypinə isə BB, BR, RL, RP, PL, PP, LB və LR formaları daxildir. Daha uzun fragmentə keçdikdə isə biz bu işarələrdən istifadə edib əsas zəncirin gedişini asanlıqla təsvir edə bilərik.


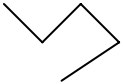


Gln-Arg-Phe tripeptidi molekulun sonluğunu təşkil edir və bu səbəbdən hesablamalarda onun C-ucunu mənfi yüklənmiş formada nəzərə almışıq. Tripeptidin konformasiyaları onu təşkil edən mono-peptidlərin stabil vəziyyətləri üzərində qurulmuşdu, onlar R,B,L formalarda baxılmışdır. Bu formaların kombinasiyaları əsasında fragmentin 4 mümkün şeypi təhlil olunmuşdur: ee, ef, fe və ff. Bu şeyplərin sxematik təsvirləri və onlara uyğun gələn əsas zəncirin formaları cədvəl 1-də göstərilmişdir. Hər forma üçün amin turşusu qalıqlarının χ_1 və χ_2 bucaqlarının 60, 180, -60° qiymətlərinin kombinasiyalarına uyğun yan zəncirlərinin müxtəlif vəziyyətlərinə baxılmışdır. Beləliklə, Gln-Arg-Phe fragmenti üçün 500-ə yaxın konformasiyalar hesablanmışdır. Tripeptidin fəza quruluşu 4 şeyp ilə təsvir olunur, buna baxmayaraq, hesablanmış konformasiyaların enerji diferensiasiyası müşahidə olunur, onların yalnız 5% -i 0-3 kkal/mol nisbi enerji intervalına düşür (cədvəl 2). Bu onunla izah olunur, ki tripeptidin enerjisi amin turşularının əsas zəncirlərinin formasına, həmçinin yan zəncirlərinin vəziyyətlərinə çox həssasdır. Məsələn, müəyyən olunmuşdur ki, ee şeypi istisna etməklə amin turşusu L formada olan konformasiyalar enerji cəhətdən əlverişli olurlar. Müqayisə üçün hər şeypin amin turşusunun L-formada olan konformasiyaların ən kiçik enerjili nümayəndələrinin nisbi enerjilərinə nəzər salaq: ee-şeyp - LBR (3.3 kkal/mol), ef-şeyp - BBL (7.2 kkal/mol), fe-şeyp - RRL (5.8 kkal/mol), ff-şeyp - BLL (8.5 kkal/mol). Hesablama nəticəsində müəyyənlanmış stabil quruluşların enerji parametrləri- amin turşusu qalıqları arasında təsir enerjiləri, onlarda qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərin verdikləri pay, nisbi enerjiləri cədvəl 3-də verilmişdir. Cədvəlin son sütünündə hər konformasiya üçün fragmentin N-və C-uclarında yerləşən ağır atomlar arasındakı məsafə verilib. Bu quruluşların həndəsi parametrləri Cədvəl 4-də verilmişdir.

Qeyd etmək olar ki, əsas zənciri tam bükülü və yarım bükülü olan şeyplər (ff, ef və fe şeyplər) ee şeypə nəzərən daha əlverişlidir. Onu da qeyd etmək ki, tripeptidin ən dayanıqlı üç konformasiyaları məhz bu şeyplərə aiddirlər: ff-şeyp (0.0 kkal/mol), ef-şeyp (0.1 kkal/mol) və fe-şeyp (0.6 kkal/mol). Cədvəl 4-dən görüldüyü kimi, bu konformasiyalar ee şeypin əlverişli konformasiyalarına nəzərən fəzada daha kompakt quruluşlara malikdirlər, onlarda fragmentin N-və C-uclarında yerləşən ağır atomlar arasındakı məsafə daha qısadır. ff və fe şeyplərin stabil konformasiyalarında Gln və Arg amin turşuları qalıqlarının yan zəncirləri fəzada yaxınlaşıb effektiv qarşılıqlı təsir edirlər və Gln amin turşusu qalığının O^{δ} atomu və Arg amin turşusu qalığının H^{ϵ} arasında -1.0 kkal/mol enerjiyə və -2.0 Å uzunluğa malik olan hidrogen rabitəsi yaranır. ef şeypin stabil konformasiyalarında isə molekulun C-ucundakı qalığın bükülü olması səbəbindən tripeptidin Gln amin turşusunun yan zənciri C-ucdakı mənfi yüklənmiş COO^{\cdot} grup ilə fəzada effektiv qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edir ki, bu da Gln amin turşusu qalığının $H1^{\epsilon}$ və $H2^{\epsilon}$ atomları və COO^{\cdot} grupun O atomları arasında -0.96 və 0.18 kkal/mol enerjiyə və -2.10 və -2.73 Å uzunluğa malik olan hidrogen rabitələrin yaranmasına səbəb olur. Bundan əlavə, ff və fe şeyplərin əlverişli

konformasiyalarında Gln amin turşusunun əsas zəncirinin H atomu COO' qrupu ilə hidrogen rabitəsi yaradır. Bu tip rabitə ee şəypin konformasiyalarında da müşahidə olunur. Molekulun stabil konformasiyalarındakı hidrogen rabitələrinin parametrləri Cədvəl 5 -də verilmişdir. LVV-hemorfin-7 peptidinin tədqiqatı üçün Gln-Arg-Phe tripeptidin 4 şəypinə aid olan RRR, BRR, RBB, BBB formalarında olan enerji cəhətdən ən əlverişli konformasiyaların seçilməsi nəzərdə tutulur. Gln L formasında olduğuna baxmayaraq ee şəypin LBR formasına aid olan nisbi enerjisi 3.3 kkal/mol olan konformasiya da LVV-hemorfin-7 peptidinin hesablamalarında istifadə olunacaq.

Cədvəl 1

Gln-Arg-Phe fraqmenti üçün hesablanmış konformasiyaların əsas zəncirinin formaları

ee-şeyp	ef-şeyp	fe-şeyp	ff-şeyp
			
BBB BRL RLR LBR LRL	BRR BBL RLL LRR LBL	RBB RRL BLR LLR	RRR RBL BLL LLL

Cədvəl 2

Gln-Arg-Phe fraqmenti üçün hesablanmış konformasiyaların enerji paylanması

Şeyp	Enerji intervalı (kkal/mol)				
	0-1	1-2	2-3	3-4	> 5
ff	1	2	3	2	100
ef	1	5	1	6	122
fe	3	2	3	8	92
ee	-	-	2	3	130

Cədvəl 3

Gln-Arg-Phe fraqmentin optimal konformasiyalarının enerji parametrləri (kkal/ mol)

Şeyp	Konformasiya	Qarşılıqlı təsir enerjiləri			Enerji payları			E_{nis}	d (Å)
		Gln Arg	Arg Phe	Gln Phe	$E_{q.v.}$	E_{elst}	E_{tors}		
ff	RRR	-5.5	-6.8	-2.0	-14.2	0.9	0.9	0.0	5.2
ef	BRR	-0.8	-8.7	-4.3	-14.5	1.0	1.2	0.1	9.1
fe	RBB	-5.7	-5.2	-3.5	-14.4	1.2	1.5	0.6	9.4
ee	BBB	-0.6	-7.6	-3.3	-11.0	0.3	0.7	2.3	12.2
	LBR	-1.0	-7.9	-3.1	-11.1	0.9	1.1	3.3	10.6

Cədvəl 4

**Gln-Arg-Phe tripeptidinin optimal konformasiyalarının
həndəsi parametrləri**

Amin turşusu	İkiüzlü bucaqlar	Konformasiya				
		$E_{nis} = 0.0$ kkal/mol	$E_{nis} = 0.1$ kkal/mol	$E_{nis} = 0.6$ kkal/mol	$E_{nis} = 2.3$ kkal/mol	$E_{nis} = 3.3$ kkal/mol
Gln	ω	179.856	179.565	182.336	180.203	179.741
	φ	-93.756	-150.228	-106.130	-100.860	53.946
	χ_1	181.029	62.000	182.101	-60.266	-59.478
	χ_2	185.202	179.679	182.922	180.341	180.411
	χ_3	95.239	93.009	92.348	90.814	96.243
	ψ	-57.096	158.800	-57.600	141.073	60.308
Arg	ω	184.183	179.019	187.835	180.931	178.733
	φ	-112.203	-102.576	-112.995	-120.220	-115.143
	χ_1	-51.883	188.706	-53.893	180.402	181.537
	χ_2	179.922	182.386	180.990	179.674	178.418
	χ_3	185.396	181.222	183.488	179.667	178.747
	ψ	181.034	181.884	181.277	180.005	179.938
Phe	ω	180.043	171.298	181.861	177.246	183.943
	φ	-138.370	-130.306	-112.969	-115.933	-137.717
	χ_1	-56.984	-61.674	-54.416	-58.694	-54.139
	χ_2	91.402	96.510	87.424	92.989	88.789
	χ_3	-57.105	-59.477	149.340	149.851	-56.366
	ψ					

Cədvəl 5

**Gln-Arg-Phe tripeptidin optimal konformasiyalarında
hidrogen rabitələrin parametrləri**

Konformasiya	Hidrogen rabitəsi	Uzunluğu (Å)	Enerjisi (kkal/mol)
$E_{nisb} = 0.0$ kkal/mol	Gln O ^ε ... H ^ε Arg	2.09	-1.00
	Phe NH ... COO ⁻	2.54	-0.31
$E_{nisb} = 0.1$ kkal/mol	Gln H1 ^ε ... COO ⁻	2.10	-.96
	Gln H2 ^ε ... COO ⁻	2.73	-0.18
	Phe NH ... COO ⁻	2.61	-0.25
$E_{nisb} = 0.6$ kkal/mol	Gln O ^ε ... H ^ε Arg	2.08	-1.02
	Phe NH ... COO ⁻	2.59	-0.27
$E_{nisb} = 2.3$ kkal/mol	Phe NH ... COO ⁻	2.56	-0.30
$E_{nisb} = 3.3$ kkal/mol	Phe NH .. COO ⁻	2.54	-0.31

ӘДӘБИҮҮАТ

1. Nyberg F., Sanderson K., Glamsta E.-L. Biopolymers, Issue 2, 43 (1997)147-156.
2. Nəbiyev Ə.M., Haqverdiyeva G., Journal of Qafqaz University, N.19, 2007, p.87-94.
3. Maksumov I.S., Ismailova L.I., Qodjayev N.M. J.struct. Khim, 24(1983)147-148, (in Russian).
4. Scott R.A., Scheraga H.A., J.Chem. Phys., 1966, v. 45, p. 2091-2101).
5. Momany F.A., Mc.Cuire R.F., Bugress A.W., Scheraga H.A., J.Phys. Chem., 1975, v.79, p.2361-2381, т.2, с. 612-620.
6. Попов Е.М., Дашевский В.Г., Липкинд Г.М., Архипова С.Ф. Молекулярная биология, 1968, т.2, с. 612-620.
7. Akhmedov N.A., Akverdieva G.A., Godjayev N.M., Popov E.M. Int. J.Peptides and Proteins Res, 1986, v.27, p.95-111.
8. IUPAC-IUB. Quantiti, Units and Symbols in Physical Chemistry, Blackwell Scientific, Oxford,1988, 39.

КОНФОРМАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА С-КОНЦЕВОГО ТРИПЕПТИДА LVV-ГЕМОРФИН-7 ПЕПТИДА

А.М.НАБИЕВ, Г.А.АХВЕРДИЕВА

РЕЗЮМЕ

В представленной работе изучены конформационные свойства С-концевого трипептида LVV-геморфин-7. Выявлено, что пространственное строение данной последовательности может быть описано 4 типами основной цепи. Вычислены геометрические, энергетические параметры и значения сил, характеризующих стабильные конформационные состояния трипептида. Отмечается важность полученных результатов в исследовании пептида LVV-геморфин-7.

CONFORMATIONAL PROPERTIES OF THE C-TERMINAL TRIPEPTIDE OF LVV-HEMORPHIN-7 PEPTIDE

A.M.NABIYEV, G.A.AKVERDIYEVA

SUMMARY

In this work the conformational properties of the C- terminal tripeptide of LVV-hemorphin-7 are investigated by molecular mechanics. The geometrical, energy parameters and stabilizing forces for stabile conformational states of this tripeptide are determined. The received results are important for the investigation of the LVV-hemorphin-7 peptide.