

HUPERCHEM PROQRAM PAKETİ İLƏ PHE-GLY-LEU-NH₂
TRİPEPTİD FRAQMENTİNİN TƏDQIQI

L.İ.VƏLİYEV*, E.Z.ƏLİYEV**

Bakı Dövlət Universiteti

* Nanomaterialların kimyəvi fizikası kafedrası,

** Optika və molekulyar fizika kafedrası

HuperChem proqram paketi ilə bütün allatostatinlər sinfinə mənsub neyropeptidlərin son uclu tripeptid fraqmenti tədqiq edilmişdir: onun həndəsi parametrləri və enerjiləri həm vakuum şəraitində, həm də su mühitində öyrənilmiş; kvant-kimyəvi üsullarla onun elektron quruluşu nəzərdən keçirilmişdir.

GİRİŞ

HuperChem proqram paketinə həm molekulyar dinamika üsulu, həm də yarım-empirik kvant-kimyəvi üsullar daxildir.

Molekulyar dinamika üsulu. Makromolekulun daxili mütəhərrikiyinin modelləşdirilməsində geniş istifadə olunan nəzəri üsullardan biri də molekulyar dinamika üsuludur. Bu üsulun əsasını makromolekulu təşkil edən atomların koordinat və impulslarının faza fəzasında klassik (Nyuton) hərəkət trayektoriyasının hesablanması təşkil edir. Molekulyar dinamikada molekula qarşılıqlı təsirdə olan kiçik hissəciklər sistemi kimi baxılır və atomların klassik hərəkət trayektoriyaları empirik atom-atom potensialının qüvvə sahəsində hesablanır. Bu üsulla makromolekulun daxili mikroskopik istilik hərəkəti subnanodəqiqə intervalında modelləşdirilir. Üsulun əsasını qarşılıqlı təsirdə olan hissəciklər sistemi üçün klassik Nyuton tənliyinin həlli təşkil edir:

$$m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} = \vec{F}_i(\vec{r})$$

burada $i=1,2,\dots,n$ molekulu təşkil edən atomların sayı, \vec{r}_i - i -ci atomun radius-vektoru, m_i - i -ci atomun kütləsi, $\vec{F}_i(\vec{r}) = -\frac{\partial U(\vec{r})}{\partial \vec{r}_i}$ isə i -ci atoma

digər hissəciklər tərəfindən təsir edən qüvvələr cəmidir. Burada $\vec{r} = \{\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_n\}$, $U(\vec{r})$ - atomların yerləşməsindən asılı olan potensial enerjidir.

İlk addımda bütün zərrəciklərin koordinat və sürətlərini verməklə, sonrakı addımlarda zərrəciklərə təsir edən bütün qüvvələri, onların koordinatlarını və sürətlərini hesablamaq olur. Temperatur isə sistemin bir sərbəstlik dərəcəsinə uyğun gələn orta kinetik enerji kimi təyin edilir.

$$T(t) = \frac{1}{3Nk} \sum_{i=1}^n m_i \cdot \bar{v}_i^2, \quad \bar{v}_i = \frac{d\vec{r}_i}{dt}$$

burada N - molekulun sərbəstlik dərəcələrinin sayı, k - Bolsman sabitidir. İzolə olunmuş sistemdə tam impuls və impuls momenti saxlanıldığı üçün $N=3n-6$ şəklində olur. Bundan başqa, bu halda sistemin tam enerjisi saxlanılır, temperatur isə müəyyən vaxt intervalında onun ani $T(t)$ qiymətlərinin orta qiyməti kimi verilir [1-4].

Yarım-empirik kvant-kimyəvi üsullar. Yarım-empirik kvant-kimyəvi üsullar dedikdə Extended Huckel, CNDO, İNDO, MİNDO 3, MNDO, AM1 və s. başa düşülür. Bu üsulların mahiyyətini atom və molekullar üçün Şredingen tənliyinin həlli təşkil edir. Yarım-empirik hesablaşma üsullarının ümumi cəhətləri odur ki, bu üsullarda ancaq valent elektronlar hesablanır və bu hesablamalar zamanı elektron orbitləri üçün optimizasiya olunmamış standart bazis funksiyalarından və təcrübədə əldə edilmiş bəzi parametrlərindən istifadə olunur. Təcrübi parametrlərdən istifadə olunması bəzi kəmiyyətlərin hesablanmasının qarşısını alır və səhv nəticələr yaxınlaşmalar ilə korrelyasiya edilir. Xüsusi ilə qeyd etmək lazımdır ki, burada olan yarım-empirik hesablaşma üsulları Mendeleyev cədvəlində olan bir çox elementləri təhlil etməyə qadir deyil. Bu proqramla yalnız o elementlər təhlil olunur ki, onların parametrləri proqrama əvvəlcədən daxil edilmiş olsun.

Biz öz hesablamalarımızda yarım-empirik üsullardan Hükgelein genişlənmiş üsulundan (Extended Huckel) və CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) üsullarından istifadə etmişik.

Hükgelein genişlənmiş üsulu (Extended Huckel) molekul orbitlərini hesablaşmaq üçün nəzərdə tutulmuşdur. Bu üsulla molekulyar-dinamik hesablamaları həyata keçirmək, yəni molekulun həndəsi ölçülərini optimizasiya etmək mümkün deyildir. **CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) üsulu ilə** sistemin əsas elektron xarakteristikaları öyrənilir, həndəsi parametrlər və tam enerji optimizasiya edilir.

Digər üsullar isə məsələn, İNDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap) üsulu CNDO üsulunun digər variantıdır, MİNDO3 (Modified İNDO, version 3) üsulu İNDO üsulunun 3-cü versiyasıdır, MNDO üsulu MİNDO3 üsulunun daha genişlənmiş variantıdır, AM1 üsulu isə MNDO üsulunun daha yaxşı variantıdır [6-10].

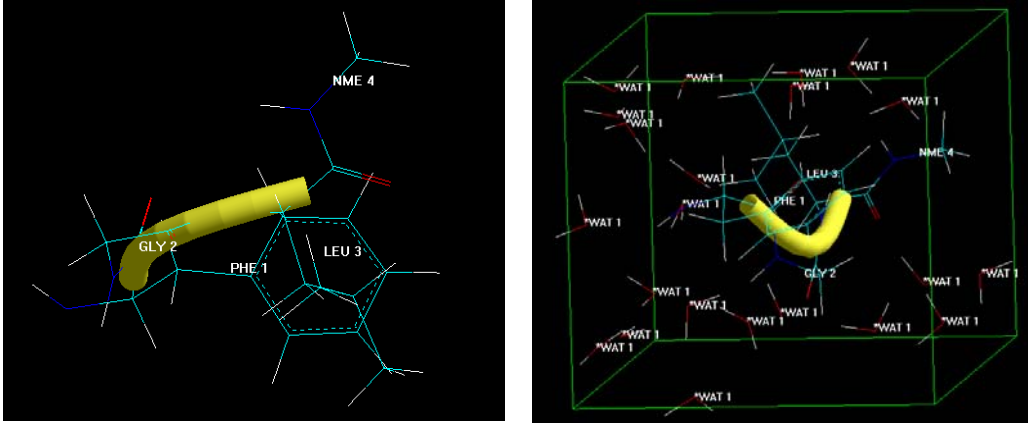
PHE-GLY-LEU-NH₂ TRIPEPTİD FRAQMENTİ

Phe-Gly-Leu-NH₂ tripeptid fraqmenti allatostatinlər sinfinə mənsub bütün neyropeptidlərin son uclu fraqmenti olmaqla yanaşı, həm də bioloji aktiv fraqmentdir. Məhz bu fraqment sinir hüceyrələri səthində olan müxtəlif reseptorlara uyğunlaşmaqla, mənsub olduqları neyropeptidin fəaliyyətini artırır və yuvenil hormonların sintezini ingibirləşdirir [11].

HESABLAMALARIN TƏHLİLİ

Hesablamalara bahlamazdan öncə, Phe-Gly-Leu-NH₂ tripeptid fraqmenti molekulyar dinamika üsulu ilə yığılmış, onun ikiüzlü bucaqları molekulyar mexanika üsulunun Polak-Ribiyere (Conjugate gradient) alqoritmi ilə optimizasiya olunmuş və bu fraqmentin Ən dayanıqlı kiçik-

nerjili quruluşu alınmışdır. yalnız bundan sonra o, 3 pikosaniyə ərzində əvvəlcə vakuüm şəraitində, sonra su mühitində relaksasiya edilmiş və onun enerjilərinin temperaturdan asılı olaraq dəyişmələri nəzərdən keçirilmişdir. Hesablamaların nəticələri cədvəlləşdirilmiş və əyanilik üçün şəkillər vasitəsilə verilmişdir.



Şəx. 1. Phe-Gly-Leu-NH₂ tripeptid fraqmentinin vakuüm şəraitində və su mühitində görünüşləri

Fəza ölçüləri (eni, uzunluğu, hündürlüyü) X=7, 83 E, Y=6,35 E, Z=13, 43 E olan Phe-Gly-Leu-NH₂ tripeptid fraqmentini su mühitində tədqiq etmək üçün o, öz ölçülərindən bütün istiqamətlərdə 3E böyük olan və içərisində bir-birindən 2,3 E məsafədə yerləşmiş 48 su molekulu olan xəyali kuba salınır. Bu hesablamalarda tam enerjinin qiymətinə fraqmentin su molekulları ilə qarşılıqlı təsirləri də nəzərə alındığı üçün alınan nəticələr vakuüm şəraitində əldə edilən nəticələrdən kəskin fərqli olur (cədvəl 1).

Cədvəl 1-dən görürük ki, Phe-Gly-Leu-NH₂ tripeptid fraqmenti özünün minimum enerjisini vakuüm şəraitində də 2,8 pikosaniyədə, su mühitində də 2,8 pikosaniyədə alır. Bu o deməkdir ki, məhz bu pikosaniyələrə uyğun gələn konformasiyalar fraqmentin bioloji aktivliyinin biruzə verildiyi konformasiyalardır.

Cədvəl 1

Phe-Gly-Leu-NH₂ tripeptid fraqmentinin vakuümdə və su mühitində tam enerjiləri və temperaturları

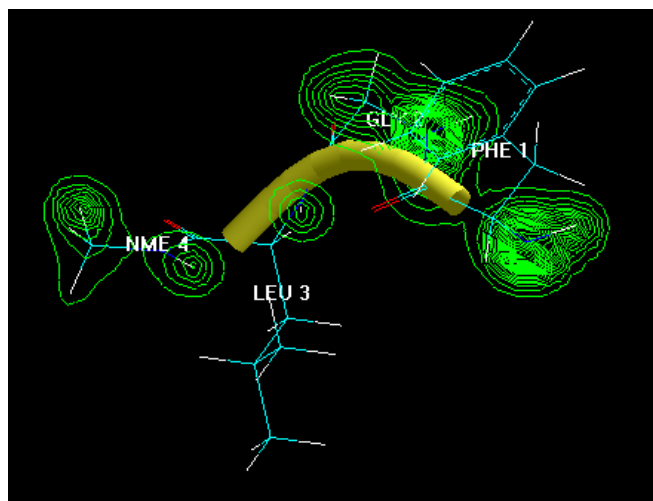
Vakuüm			Su mühiti		
vaxt	E _{tam} (kkal/mol)	Temperatur, dər.	vaxt	E _{tam} (kkal/mol)	Temperatur, dər.
0,100	41,99563	333,2964	0,100	66,56898	366,5738
0,200	44,47769	317,7118	0,200	56,96605	270,213
0,300	29,34714	194,4141	0,300	49,7252	222,0364
0,400	16,77877	434,0639	0,400	37,75508	133,0967
0,500	19,0024	210,2949	0,500	31,82929	375,5717
0,600	15,1987	234,4847	0,600	27,36359	426,587

0,700	9,96928	360,6488	0,700	19,15438	358,5115
0,800	-7,9984	268,881	0,800	21,00664	361,9217
0,900	-17,96868	325,1036	0,900	28,58777	287,3292
1,000	-27,27404	346,2926	1,000	18,28725	333,7532
1,100	-38,07125	261,6829	1,100	20,39084	362,0229
1,200	-20,62116	374,8254	1,200	16,46103	414,806
1,300	-32,92173	214,2454	1,300	26,03981	415,9914
1,500	-17,5723	348,4527	1,400	35,15272	339,193
1,600	-28,72771	267,4619	1,500	21,28938	383,6685
1,700	-25,30913	324,9264	1,600	25,72723	418,8085
1,800	-38,22851	263,3952	1,700	21,71381	316,8445
1,900	-27,54627	165,1646	1,800	23,09461	253,4132
2,000	-34,69398	256,1903	1,900	17,24208	283,7461
2,100	-40,49892	288,3507	2,000	22,1409	460,4085
2,200	-31,54549	365,4079	2,100	1,33141	326,3462
2,300	-27,25665	331,1953	2,200	-10,41484	212,7824
2,400	-40,63592	302,2696	2,209	-9,91463	355,6995
2,500	-38,71354	270,4826	2,300	-6,82829	219,4723
2,600	-40,47313	307,464	2,400	-5,36536	247,1098
2,700	-41,91699	300,7563	2,500	-15,21422	290,8005
2,800	-42,31614	276,6471	2,600	-25,27113	216,5108
2,900	-41,08625	299,8723	2,700	-26,46002	218,9104
3,000	-31,47136	216,2228	2,800	-38,4054	356,9411

Hesablamanın əvvəlində enerjinin yüksək olmasına baxmayaraq, 3 pikosaniyə bəş edir ki, fraqmenti təşkil edən atomların istilik hərəkətləri və su molekullarının qarşılıqlı təsirlər nəticəsində öz minimum qiymətlərini alsınlar. Lakin hesablama vaxtı bir qədər uzadıldıqda biz əks nəticə almış oluruq, yəni enerji qiymətlərinin yüksəldiyinin şahidi oluruq. Bu, su mühitində özünü daha çox biruzə verir. Ona görə də biz bir sıra hesablamaların nəticələrinə əsasən bu qənaətə gəlmişik ki, 3 pikosaniyə ixtiyari peptid təbiətli molekulların stabilləşməsi üçün kifayətdir.

İndi isə bu fraqmentin həndəsi parametrlərini və enerjilərini yarım-empirik üsullarla nəzərdən keçirək. Hesablamalar nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, bizim istifadə etdiyimiz yarım-empirik üsulların hər ikisində yüklər əsasən Phe amin turşusu ətrafında paylanmış olur (şəkil 2).

Hər iki üsulda müvafiq dalğa funksiyalarının hesablanması nəticəsində Phe-Gly-Leu-NH₂ tripeptid fraqmentində elektronların sayının 137, elektron orbitlərinin sayının 127 olduğu müəyyən edilmiş, hər bir atomun yükləri və fəza koordinatları qiymətləndirilmişdir (cədvəl 2).



Şək. 2. Phe-Gly-Leu-NH₂ tripeptid fraqmentində yüklərin paylanması.

Cədvəl 2-dən aydın olur ki, hər iki üsulla atomların koordinatları üçün eyni, yüklər üçün isə müxtəlif qiymətlər alınmasına baxmayaraq, yüklərin şəkil 2-yə uyğun olaraq Phe amin turşuları ətrafında daha çox cəmləndiyinin şahidi oluruq. CNDO üsulu ilə Phe-Gly-Leu-NH₂ tripeptid fraqmentinin enerji parametrləri üçün aşağıdakı nəticələr alınmışdır:

Tam enerji = -157222.8 kkal/mol;
 Rabitə enerjisi = -14921.9 kkal/mol;
 İzolə olunmuş atomun enerjisi = -142300.9 kkal/mol;
 Elektron enerjisi = -908665.9 kkal/mol;
 Daxili qarşılıqlı təsirlər = 7514443.1 kkal/mol.

Cədvəl 2

Phe-Gly-Leu-NH₂ tripeptid fraqmentinin yarım-empirik üsullarla tapılmış yükləri və koordinatları

a/t-κ1 atom		Koordinatlar (E)			Hükkelin genişlənmiş üsulu	CNDO üsulu
№	adı	X	Y	Z	Yüklər	
Phe						
1	N	0.00	1.33	0.00	-1.16	-0.19
3	C ^α	-0.38	1.82	1.18	0.36	0.43
5	C	-2.03	2.44	0.82	1.09	0.37
6	O	-3.07	1.98	1.29	-1.12	-0.37
7	C ^β	0.14	2.88	1.89	-0.02	0.02
10	C ^γ	-0.49	3.45	3.15	0.07	0.03
11	C ^δ	0.18	4.43	3.88	-0.05	-0.01
13	C ^δ	-1.74	2.99	3.56	-0.08	-0.03
15	C ^ε	-0.40	4.95	5.04	-0.02	0.01
17	C ^ε	-2.32	3.51	4.71	-0.02	0.01
19	C ^ζ	-1.66	4.49	5.46	-0.04	-0.01
Gly						
21	N	-2.00	3.48	-0.01	-0.24	-0.19

23	C ^α	-3.21	4.13	-0.45	0.21	0.05
26	C	-3.88	3.31	-1.55	1.02	0.34
27	O	-3.85	3.69	-2.72	-1.17	-0.35
Leu						
28	N	-4.48	2.18	-1.17	-0.21	-0.21
30	C ^α	-5.09	1.28	-2.13	0.28	0.06
32	C	-6.61	1.42	-2.12	1.04	0.34
33	O	-7.21	1.78	-3.14	-1.16	-0.35
34	C ^β	-4.77	-0.17	-1.80	0.02	0.01
37	C ^γ	-5.43	-1.08	-2.83	0.06	0.04
39	C ^δ	-4.91	-0.74	-4.22	-0.08	-0.01
43	C ^δ	-5.10	-2.53	-2.50	-0.07	-0.01
NH ₂						
47	N	-7.23	1.16	-0.90	-0.29	-0.19
49	H	-8.67	1.28	-0.83	0.16	0.09

Aldığımız nəticələr əsasında sonda onu tövsiyə etmək istərdik ki, son uclu tripeptid fraqmenti Phe-Gly-Leu-NH₂ kimi olan bütün neyro-peptidlərin sintetik analoqları yaradılan zaman bizim aldığımız kiçik-nerjili konformasiyalardan istifadə edilməsi tərəfimizdən daha məqsədə-uyğun hesab edilir.

ƏDƏBİYYAT

1. McCammon J.A., Harvey S.C., Dynamics of proteins and nucleic acids, Cambridge: Cambridge University Press, 1987.
2. N.K. Balabaev, A.S. Lemak, Molecular dynamics simulation of ferredoxin in different electronic states. In: Laser Spectroscopy of Biomolecules, E.I. Korppi-Tommola, Ed., Proc. SPIE 1921, 375-385 (1993).
3. Карплус М., Мак-Каммон Дж.Э. Динамика белковой структуры. В мире науки. 1986 №6 С.4-15
4. Brooks B.R., Bruccoleri R.E., Olafson B.D., States D.J., Swaminathan S., Karplus M. CHARMM: A program for macromolecular energy minimization, and dynamics calculations. J/Comput. Chemistry. 1983. V.4. No.2. P.187-217.
5. W. J. Hehre, R. F. Stewart, and J. A. Pople, J. Chem. Phys., 51, 2657 (1969); J. B. Collins, P. V. Schleyer, J. S. Binkley, and J. A. Pople, J. Chem. Phys., 64, 5142 (1976); R. F. Stewart, J. Chem. Phys., 52, 431 (1970).
6. J. S. Binkley, J. A. Pople, and W. J. Hehre, J. Am. Chem. Soc., 102, 939 (1980); M. S. Gordon, J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Pietro, and W. J. Hehre, J. Am. Chem. Soc., 104, 2797 (1982); W. J. Pietro, M. M. Francl, W. J. Hehre, D. J. Defrees, J. A. Pople, and J. S. Binkley, J. Am. Chem. Soc., 104, 5039 (1982).
7. W. J. Hehre, R. Ditchfield, and J. A. Pople, J. Chem. Phys., 56, 2257 (1972); P. C. Hariharan and J. A. Pople, Theor. Chim. Acta, 28, 213 (1973); M. S. Gordon, Chem. Phys. Lett., 76, 163 (1980).
8. R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, and J. A. Pople, J. Chem. Phys., 72, 650 (1980); A. D. McLean and G. S. Chandler, J. Chem. Phys., 72, 5639 (1980).
9. T.H. Dunning and P.J. Hay, in Modern Theoretical Chemistry, Plenum, New York, 1976.
10. Кларк Т., Компьютерная химия, М., "Мир" (1990).
11. Audsley, N., R. J. Weaver, et al. (2000). "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* 30(8-9): 681-689.

**ИЗУЧЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОГО СТРОЕНИЯ ТРИПЕПТИДНОГО
ФРАГМЕНТА PHE-GLY-LEU-NH₂ С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММНОЙ
ПАКЕТЫ HYPER.CHEM**

Л.И.ВЕЛИЕВА, Э.З.АЛИЕВ

РЕЗЮМЕ

С помощью программного пакета Hyper.Chem изучены геометрические и энергетические параметры трипептидного фрагмента молекул аллатостатинов, а также с помощью квантово-химических методов рассмотрены электронные структуры этого фрагмента.

**STUDY OF SPATIAL STRUCTURE OF THE THREE PEPTIDE SEGMENT
PHE-GLY-LEU-NH₂ OF THE HYPERCHEM PROGRAM**

L.I.VELIYEVA, E.Z.ALIYEV

SUMMARY

The energetic parameters of the three peptide segment of allatostatins molecules was studied with apply the HyperChem program and the electron structure of this segment was investigated by quantum-chemical methods.