

ŞİSTOSTATİN MOLEKULLARININ C- UCLU
PENTAPEPTİD FRAQMENTLƏRİNİN MÜQAYİSƏLİ TƏHLİLİ

Ü.T.AĞAYEVA, L.İ.VƏLİYEVA
Bakı Dövlət Universiteti
Eminzade_U@rambler.ru

Nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə şistostatın molekullarının pentapeptid fraqmentlərinin kiçik enerjili konformasiyaları hesablanmışdır. Bu fraqment üçün kiçikenerjili konformasiyalar toplusu hesablama yolu ilə müəyyənləşdirilmiş, konformasiyaların enerjiləri, həndəsi parametrləri müəyyən olunmuşdur. Molekulun müxtəlif konformasiyaları üçün alınan nəticələr müqayisəli təhlil edilmişdir.

GİRİŞ

XX əsrin sonlarında ingilis tədqiqatçıları bəzi həşəratların sinir hüceyrələrindən və döş qanqlıyalarından bir sıra neyropeptidlər almışlar. Müəyyən olunmuşdur ki, bu neyropeptidlər müəyyən konsentrasiyalarda yuvenil hormonların sintezini ingibirləşdirir və bununla da, məxsus olduğu həşəratın inkişafının ilkin, yəni süfrə mərhələsində məhvinə səbəb olur [1, 2]. Tədqiqatlar nəticəsində onların fəaliyyət mexanizmləri öyrənilmiş və C-uculu fraqmentlərin eyni olması müəyyən edilmişdir. Qeyd olunanlar bu neyropeptidlərin bir sinfin nümayəndələri olduğu və eyni bir gəndən əmələ gəldiyini güman etməyə imkan verir.

Bu səbəbdən hesablamaları məhz C-uculu fraqmentlərin öyrənilməsindən başlamışdır. Tədqiq olunan molekullar *Schistocerca gregaria* (qısa şəkildə *Ast*) səhra çayırtkəsinin beynindən izolə edilmişlər və onların son uculu pentapeptid fraqmentləri aşağıdakı amin turşuları ardıcılığından ibarətdir.

Tədqiqat işində uzun illərin sınağından müvəffəqiyyətlə çıxmış nəzəri konformasiya analizi üsulundan istifadə edilmişdir.

Nəzəri konformasiya analizi üsulu

Kiçik peptid molekullarının fəza quruluşunun nəzəri hesablanması müxtəlif fiziki yaxınlaşma və modellər əsasında həyata keçir ki, bunlar içərisində ən geniş yayılmışı Born-Oppenqeymer yaxınlaşmasıdır. Bu yaxınlaşmaya görə atomlar sisteminin enerjisini koordinat və parametrlərdən asılı yarıempirik potensial funksiyalar vasitəsilə vermək olar. Həmçinin bu modelə əsasən qəbul edilir ki, belə potensiallar valent rabitəsi ilə bağlı olmayan cüt qarşılıqlı təsirlərin additiv cəmidir.

Məhz bu yaxınlaşma nəzəri konformasiya analizi üsulunun əsasını təşkil edir [3-5]. Nəzəri konformasiya analizi üsuluna ədəbiyyatda atom-atom potensial funksiyalar üsulu da deyirlər. Bu üsul Qermans-Ferrum alqoritmi əsasında hazırlanmış proqramla həyata keçir. Nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə ikiüzlü bucaqlar, hidrogen rabitələri və enerjilər haqqında məlumat əldə etmək olar. Burada molekullar atomlardan ibarət sistem kimi qəbul edilir, lakin atomun nüvə-elektron quruluşu nəzərə alınmur. Belə modelə mexaniki model deyilir. Mexaniki modelə əsasən molekullar daxili qarşılıqlı təsir enerjisi aşağıdakı kimi hesablanır:

$$E_{\text{ümumi}} = E_{q.v.} + E_{el.st.} + E_{tor} + E_{h.r.}$$

Burada $E_{q.v.}$ - qeyri-valent və ya Van-der-Vaals qarşılıqlı təsir enerjisi, $E_{el.st.}$ - elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisi, E_{tor} – torsion və ya valent rabitələr ətrafında fırlanma enerjisi, $E_{h.r.}$ - hidrogen rabitələrinin yaranma enerjisidir.

Nəzəri konformasiya analizi üsulunda molekulun konformasiya halını xarakterizə etmək üçün xüsusi işarələmələrdən istifadə edirlər ki, bura forma və şeyp anlayışları daxildir [6, 7]. Əsas zəncirin forması molekulu təşkil edən ayrı-ayrı amin turşu qalıqlarının formaları ilə xarakterizə edilirlər. Qalıqların formaları isə əsas zəncirin φ , ψ ikiüzlü bucaqlarının konkret qiymətləri ilə deyil, bu bucaqların R ($\varphi = -180^\circ \div 0$; $\psi = -180^\circ \div 0^\circ$), B ($\varphi = -180^\circ \div 0$; $\psi = 0^\circ \div 180^\circ$), L ($\varphi = 0^\circ \div 180$; $\psi = 0^\circ \div 180^\circ$), P ($\varphi = 0^\circ \div 180$; $\psi = -180^\circ \div 0^\circ$) kimi işarə edilmiş oblastlarda qiymətləri ilə xarakterizə olunurlar.

Əsas zəncirin forması konformasiyaya nisbətən daha ümumi anlayış olub, konformasiyalar toplusundan ibarətdir.

Əsas zəncirin mümkün formaları 2 cür qruplaşır ki, buna da şeyplər deyilir və onlar uyğun olaraq e və f hərfləri ilə işarə edilir. e (B-B, B-R, L-B, L-R, R-L, R-P, P-L, P-P) və f (R-R, R-B, B-L, L-L, B-P, L-P, P-R, P-B) ingilis sözlərinin I hərfləri olub, uyğun olaraq «ekstentiq» - tam açılmış və «foldinq» - tam bükülmüş formalar deməkdir.

Göründüyü kimi, bütün konformasiyalar əsas zəncirin formalarına görə, formalar isə şeyplərə görə qruplaşır. n sayda qalıqda ibarət fraqmentin şeyplərinin sayı 2^{n-1} qədər, hər şeypdə formaların sayı isə R, B, L və P-lərin kombinasiyaları ilə müəyyən edilir.

Alınan nəticələr və onların müzakirəsi

Şistostatin 1 və 2 neyropeptidlərinin C-uclu pentapeptid fraqmenti şistostatin [3-8] neyropeptidlərinin C-uclu pentapeptid fraqmentinin birinci quruluşunda ikinci yerdə duran Asn və Ser amin turşularına görə, şistostatin [3-8] neyropeptidlərinin C-uclu pentapeptid fraqmenti isə şistostatin-9 və şistostatin-10 neyropeptidlərinin C-uclu pentapeptid fraqmentindən ardıcılıqda birinci yerdə duran Tyr və Phe amin turşularına görə bir-birindən fərqlənirlər (şəkil 1). Bu fraqmentlərin fəza quruluşlarını tədqiq etmək üçün onların bütün mümkün konformasiya halları nəzərdən keçirilmiş və hər bir fraqment üçün təqribən 1650 variant tərtib olunaraq hesablanmışdır. Hesablanan konformasiyalar içərisində 0-5 kkal/mol nisbi enerji intervalına birinci fraqmentdən 252 konformasiya, ikinci

Ast 1, Ast 2 : Tyr – Asn – Phe – Gly – Leu – NH₂



Ast 3 - Ast 8 : Tyr – Ser – Phe – Gly – Leu – NH₂



Ast 9, Ast10 : Phe – Ser – Phe – Gly – Leu – NH₂

Şəkil 1. Şistostatin molekullarının C- uclu pentapeptid fraqmentlərinin aminturşu ardıcılığı.

fraqmentdən 274 konformasiya, üçüncüdən isə 284 konformasiya uyğun gəlib. Hər üç fraqment üçün eyni şeypdən olan kiçikenerjili konformasiyalar haqqında ətraflı məlumat cədvəl 1-4-də verilmişdir. Cədvəl 1-də tədqiq etdiyimiz pentapeptid fraqmentlərinin şeyplərə görə paylanması, cədvəl 2-də onların enerji parametrləri

ləri, cədvəl 3-də hər bir fraqmentə məxsus qlobal minimumu təmsil edən konformasiyanın həndəsi parametrləri, cədvəl 4-də isə bu konformasiyaların hidrogen rabitələri haqqında məlumatlar verilmişdir. Cədvəl 2-dən görüldüyü kimi, Asn amin turşusu Ser amin turşusu ilə əvəz olunduqda qlobal konformasiya ffff şeypindən efff şeypinə keçir.

Cədvəl 1

Pentapeptid fraqmentlərinin kiçik enerjili konformasiyalarının şeyplərə görə paylanması

Şeyp	Nisbi enerji intervalı E_{nisbi} (kkal/mol)				
	0÷1	1÷2	2÷3	3÷4	4÷5
Tyr-Asn-Phe-Gly-Leu-NH ₂					
efff	1	1	5	6	14
ffff	5	2	7	16	12
eeff	1	0	4	4	4
Tyr-Ser-Phe-Gly-Leu-NH ₂					
efff	1	8	6	12	8
ffff	1	6	8	11	14
eeff	1	0	2	4	6
Phe-Ser-Phe-Gly-Leu-NH ₂					
efff	1	8	3	8	10
ffff	2	6	5	13	12
eeff	0	0	2	6	7

Lakin Tyr amin turşusu Phe amin turşusu ilə əvəz edildikdə, qlobal konformasiyanın nə şeypi, nə də forması dəyişmişdir. Bu onunla izah edilir ki, Asn amin turşusunun amid qrupu, Ser amin turşusunun isə hidroksil qrupları hidrogen rabitələrinin yaranmasında iştirak edir (cədvəl 4). Tyr və Phe amin turşuları isə birbirindən yalnız yan zəncirdəki OH qrupla fərqləndikləri üçün, praktik olaraq kiçikenerjili konformasiyaların əksəriyyəti üçün eyni nəticələr alınmışdır.

Cədvəl 2

Pentapeptid fraqmentlərinin kiçik enerjili konformasiyalarının enerjiləri

Şeyp	Forma	$E_{q.v.}$	$E_{el.st}$	E_{tor}	E_{tam}	E_{nisbi}
Tyr-Asn-Phe-Gly-Leu-NH ₂						
efff	B ₃ R ₂ B ₃ PR ₃	-24.50	2.89	1.68	-19.93	0.82
ffff	R ₁ R ₁ B ₁ PR ₃	-24.99	2.42	1.82	-20.75	0
	R ₃ R ₁ B ₃ PR ₃	-23.98	2.28	1.88	-19.88	0.87
eeff	B ₂ B ₂ B ₂ PR ₃	-24.86	2.75	2.21	-19.89	0.86
Tyr-Ser-Phe-Gly-Leu-NH ₂						
efff	B ₃ R ₁ B ₂ PR ₃	-24.29	3.20	2.03	-19.06	1.69
ffff	R ₂ R ₁ B ₂ PR ₃	-23.70	3.30	2.12	-18.29	2.46
	R ₁ R ₁ B ₂ PR ₃	-23.48	3.34	2.14	-18.01	2.74
eeff	B ₂ B ₁ B ₃ PR ₃	-24.45	3.38	2.53	-18.54	2.21
Phe-Ser-Phe-Gly-Leu-NH ₂						
efff	B ₃ R ₁ B ₂ PR ₃	-23.76	3.08	2.03	-18.66	2.09
ffff	R ₂ R ₁ B ₂ PR ₃	-22.08	3.24	2.15	-18.19	2.56
	R ₂ R ₃ B ₁ PR ₃	-22.15	3.45	1.54	-17.10	3.65
eeff	B ₂ B ₁ B ₃ PR ₃	-22.15	3.41	2.10	-16.64	4.11

Cədvəl 1-dən göründüyü kimi, efff, ffff və eeff şeyplərinə uyğun gələn kiçik-enerjili konformasiyaların sayı hər üç pentapeptid üçün təqribən eynidir. Birinci pentapeptiddə bu say 81, ikincidə – 88, üçüncüdə – 83-dür. İkinci və üçüncü pentapeptidlərdə global konformasiyanın şeypinin efff ilə əvəz olunmasına baxmayaraq, yenə də ən çox kiçikenerjili konformasiyaların ffff şeypinə aid olduğunu və onların tam enerjilərinin bir-birindən o qədər də çox fərqlənmədiklərini görürük (cədvəl 2).

Cədvəl 3
Pentapeptid fraqmentlərinin kiçik enerjili konformasiyalarının həndəsi parametrləri

Şeyp	Forma	Amin turşu	İkiüzlü bucaqlar				
			φ	ψ	ω	$\chi_1 - \chi_4$	
Tyr-Asn-Phe-Gly-Leu-NH ₂							
ffff	B ₃ B ₂ B ₃ PR ₃	Tyr	-99	-34	180	61	88
		Asn	-98	-40	180	49	173
		Phe	-116	160	174	61	77
		Gly	78	-72	181		
		Leu	-102	-58	177	-52	175 185 180
Tyr-Ser-Phe-Gly-Leu-NH ₂							
efff	B ₃ R ₁ B ₂ PR ₃	Tyr	-120	150	180	59	90
		Ser	-98	-77	182	57	179
		Phe	-90	149	183	151	87
		Gly	79	-65	182		
		Leu	-94	-51	173	-53	176 185 180
Phe-Ser-Phe-Gly-Leu-NH ₂							
efff	B ₃ R ₁ B ₂ PR ₃	Phe	-120	150	180	58	90
		Ser	-99	-77	182	57	179
		Phe	-91	149	183	181	87
		Gly	79	-65	182		
		Leu	-94	-51	173	-53	176 185 180

Cədvəl 4
Pentapeptid fraqmentlərinin kiçik enerjili konformasiyalarının hidrogen rabitələri

Şeyp	Forma	Hidrogen rabitəsi	Rabitənin uzunluğu (Å)	Rabitənin enerjisi (kcal/mol)
Tyr-Asn-Phe-Gly-Leu-NH ₂				
ffff	R ₁ R ₁ B ₁ PR ₃	Tyr (C/O)..... Leu (NH)	2.20	-0.78
		Asn (NH)..... Asn (C/O)	1.81	-1.50
		Asn (C/O)..... Phe (NH)	1.81	-1.45
		Phe (NH)..... Phe (C/O)	2.62	-0.25
		Phe (C/O)..... Leu(NH)	2.08	-1.02
efff	B ₃ R ₁ B ₂ PR ₃	Tyr (NH)..... Tyr (C/O)	2.61	-0.25
		Tyr (C/O)..... Leu (NH)	2.49	-0.36
		Ser (NH)..... Ser (OH)	2.52	-0.32
		Ser (OH)..... Phe (NH)	1.93	-1.35
		Ser (C/O)..... Leu (NH)	2.29	-0.61
Phe (C/O)..... Gly (NH)	2.04	-1.10		
effff	B ₃ R ₁ B ₂ PR ₃	Phe (NH)..... Phe (C/O)	2.58	-0.27
		Phe (C/O)..... Leu (NH)	2.48	-0.36
		Ser (NH)..... Ser (OH)	2.52	-0.32
		Ser (OH)..... Phe (NH)	1.93	-1.35
		Ser (C/O)..... Leu (NH)	2.29	-0.60
Phe (C/O)..... Leu (NH)	2.04	-1.10		

Qeyd etmək lazımdır ki, kiçikenerjili konformasiyaların stabilləşməsində qeyri-valent qarşılıqlı təsirlərlə yanaşı hidrogen rabitələrinin də rolu vardır (cədvəl 2, 4). Hər üç pentapeptiddə üçüncü amin turşu ilə sonuncu amin turşu arasında yaranan hidrogen rabitələri onların bükülməsinə və beləliklə də daha dayanıqlı quruluşun yaranmasına səbəb olur. Bu fraqmentlər üçün alınan nəticələr neuropeptidlərin konformasiya analizi zamanı nəzərə alınacaqdır.

ƏDƏBİYYAT

1. Audsley N., Weaver R.J. Neuropeptides associated with the regulation of feeding in insects // *Gen. Comp. Endocrinol.*: 2008, Aug 19, p. 119-123.
2. Elliott K.L., Chan K.K., Teesch L., Clor O., Stay B. Identification of Phe-Gly-Leu-amid type allatostatin-7 in *Reticulitermes flavipes*: Its localization in tissues and relation to juvenile hormone synthesis. *Peptides*: 2008, Jul.5, p. 907-915.
3. Полозов Р.В. Метод полуэмпирического силового поля в конформационном анализе биополимеров. М.: Наука, 1981, 120 с.
4. Чипенс Г.И., Полевая Л.К., Веретинникова Н.И., Крикис А.Ю. Структура и функции низкомолекулярных пептидов. Рига: Зинатне, 1980, 328 с.
5. Шерман С.А., Андрианов А.М., Ахрем А.А. Конформационный анализ и установление пространственной структуры белковых молекул. М.: Наука и техника, 1989, с.62-63.
6. Велиева.Л.И., Алиева И.Н., Алиев Дж.И., Годжаев Н.М. Пространственная организация и конформационная подвижность нейропептидов семейства галлатостатинов // Журнал «Биофизика» РАН, 2005, т. 50, №2, с. 197-214.
7. Əliyeva İ.N., Vəliyeva L.İ., Musayev M.A., Qocayev N.M. Conformational features of the Dippu_Ast8 neuropeptide from the cockroach *Diploptera Punctata* // *Protein and Peptide Letters*, 2006, v. 13, №10, p. 1007-1015.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ С-КОНЦЕВОГО ПЕНТАПЕПТИДНЫХ ФРАГМЕНТОВ МОЛЕКУЛ ШИСТОСТАТИНОВ

У.Т.АГАЕВА, Л.И.ВЕЛИЕВА

РЕЗЮМЕ

Методом теоретического конформационного анализа исследованы низкоэнергетические конформационные состояния пентапептидного фрагмента молекулы шистостатина. Установлены геометрические параметры, энергетические вклады различных видов энергии в стабилизацию рассчитанных структур.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE C-TERMINAL PENTAPEPTIDE FRAGMENTS OF THE SHISTOSTATINE MOLECULES

U.T.AGAYEVA, L.I.VALIYEVA

SUMMARY

The article investigates low energy conformational state of the pentapeptide fragments of the shistostatine molecules by the method of theoretical conformational analysis. Geometrical parameters and energy contributions of different types have been determined.