

**LEU-ARG-GLY-GLU-PRO-İLE-ARG-PHE-NH₂
MOLEKULUNUN FƏZA QURULUŞU**

**N.M.QOCAYEV, L.N.AĞAYEVA,
R.M.ABBASLI, L.İ.İSMAYILOVA, N.A.ƏHMƏDOV**
Bakı Dövlət Universiteti, Fizika Problemləri İnstitutu
Abbasli_Rena@mail.ru

Nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə kardiofəal peptidlər fəsiləsinə mənsub olan Leu1-Arg2-Gly3-Glu4-Pro5-İle6-Arg7-Phe8-NH₂ oktapeptid molekulunun fəza quruluşu tədqiq edilmişdir. Molekulun potensial enerjisi qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin və hidrogen rabitəsi enerjisinin cəmi kimi götürülmüşdür. Hesablamalar nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, oktapeptid molekulun fəza quruluşu əsas zəncirin doqquz formasının stabil konformasiyaları ilə tərənnüm olunur. Molekulun alçaqenerjili konformasiyalarında əsas və yan zəncirlərin ikiizli fırlanma bucaqlarının qiymətləri təyin edilmişdir.

Kardiofəal peptidlər müxtəlif aminturşu qalıqları ardıcılıqlarına malikdirlər, onları ümumi bir prinsip birləşdirir ki, orqanizmlərin ürək fəaliyyətinin düzgün rejimini tənzimləyirlər. Bir çox orqanizmlərdən kardiofəal peptidlər ayrılmış, kardiofəal peptidlər sintez edilmiş, onların müxtəlif proseslərdə rolları və bioloji fəallıqları öyrənilmişdir [1-3].

Kardiofəal peptidlərin quruluş-funksiya əlaqələri çoxdandır ki, tədqiq olunur [4,5]. Leu1-Arg2-Gly3-Glu4-Pro5-İle6-Arg7-Phe8-NH₂ molekulu da kardiofəal peptidlər fəsiləsinə daxildir. Molekulun fəza quruluşu nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə tədqiq edilmişdir.

Leu1-Arg2-Gly3-Glu4-Pro5-İle6-Arg7-Phe8-NH₂ molekulunun fəza quruluşu onu fraqmentlərə ayırmaqla öyrənilmişdir. İlk mərhələdə N- və C-tərəf tetrapeptid Leu1-Glu4 və Pro5-Phe8 fraqmentlərinin konformasiya imkanları onları əmələ gətirən aminturşularının stabil konformasiyaları əsasında hesablanmışdır. İkinci mərhələdə isə tetrapeptid fraqmentlərin stabil konformasiyaları əsasında oktapeptid molekulun fəza quruluşu öyrənilmişdir.

Leu1-Arg2-Gly3-Glu4-Pro5-İle6-Arg7-Phe8-NH₂ molekulun aminturşu qalıqları ardıcılığından gördüyü kimi molekula müsbət yüklənmiş yan zəncirli Arg2 və Arg7, mənfi yüklənmiş yan zəncirli Glu4, hidrofob və çoxatomlu yan zənciri Leu1, İle6 və Phe8 daxildir. Ona görə də molekulun fəza quruluşunu hesablamaq üçün başlanğıc variantlar seçildikdə həmin aminturşu qalıqları fəzada bir-birinə yaxınlaşa biləcəyi konformasiyalar ilk növbədə götürülmüşdür.

Digər tərəfdən oktapeptid molekulun əsas zəncirinin hər formasında Arg2, Glu4 və Arg7-nin müsbət və mənfi yüklü yan zəncirlərinin fəzada mümkün ola bilən konformasiyaları da hesablanmışdır. Buna görə də oktapeptid molekulun əsas zəncirinin hər bir formasında çoxlu sayda konformasiyalar hesablanmışdır. Ona görə də ilk

mərhələdə oktapeptid molekulun 300-dən çox konformasiyası hesablanmışdır.

Cədvəl 1

**Leu1-Arg2-Gly3-Glu4-Pro5-İle6-Arg7-Phe8-NH₂
molekulunun konformasiyalarının enerjiləri**

№	Konformasiya	Ümumi
1	R ₃₂ .R ₃₃ R B ₃₁ R R ₃₂ R ₃₁ .R ₂	-32.5
2	R ₃₂ R ₃₃ R B ₃₁ B B ₃₂ B ₃₃ B ₃	-15.6
3	R ₃₂ R ₃₃ R B ₃₁ B B ₃₂ R ₂₁ R ₃	-14.9
4	R ₃₂ R ₃₃ R B ₃₁ B R ₃₂ R ₃₁ R ₃	-16.6
5	R ₃₂ R ₃₃ R B ₃₁ B R ₃₂ B ₃₃ B ₃	-14.4
6	B ₂₁ B ₂₂ B B ₃₂ R R ₃₂ R ₃₁ R ₂	-30.4
7	B ₂₁ B ₂₂ B B ₃₂ B B ₃₂ B ₂₁ B ₃	-20.7
8	R ₃₂ R ₃₃ R B ₃₂ R R ₃₂ R ₃₁ R ₂	-32.5
9	B ₂₁ B ₂₂ B B ₃₂ B B ₃₂ R ₂₂ R ₃	-21.9
10	B ₂₁ B ₂₂ B B ₃₂ B R ₃₂ R ₂₂ R ₂	-23.4
11	B ₂₁ B ₂₂ B B ₃₂ B R ₃₂ B ₃₂ B ₁	-22.3
12	R ₃₂ B ₃₃ P B ₂₂ B B ₃₂ B ₁₂ B ₃	-12.5
13	R ₃₂ B ₃₃ P B ₁₂ B B ₃₂ R ₁₂ R ₃	-14.6
14	R ₃₂ B ₃₃ P B ₁₂ B R ₃₂ R ₁₂ R ₃	-7.9
15	R ₃₂ B ₃₃ P B ₂₁ B R ₃₂ B ₁₂ R ₃	-10.6
16	B ₂₁ B ₂₂ L B ₃₁ R R ₃₂ R ₃₁ R ₃	-11.9
17	B ₂₁ B ₂₂ L B ₃₁ B R ₃₂ B ₁₂ B ₃	-16.7
18	B ₂₁ B ₂₂ L B ₂₁ B B ₃₂ R ₁₂ R ₃	-14.3
19	B ₂₁ B ₂₂ L B ₁₂ B R ₃₂ R ₃₁ R ₃	-11.2
20	B ₂₁ B ₂₂ L B ₂₁ B B ₃₂ B ₁₂ B ₃	-22.4
21	R ₃₂ R ₃₃ L B ₁₂ B R ₃₂ B ₃₃ B ₃	-14.4
22	R ₃₂ R ₃₃ L B ₁₃ B R ₃₂ R ₁₂ R ₃	-13.5
23	R ₃₂ R ₃₃ L B ₁₂ B B ₃₂ R ₂₁ R ₃	-20.9
24	R ₃₂ R ₃₃ L B ₁₂ B B ₃₂ B ₁₂ B ₃	-25.5

Hesablanmış konformasiyalardan əsas zəncirin hər bir formasının yalnız ən stabil konformasiyası seçilmiş və onların ümumi enerjiləri cədvəl 1-də göstərilmişdir. Əsas zəncirin bəzi formalarının konformasiyaları sterik cəhətdən mümkün olmamışdır, ona görə də onlar cədvəl 1-də göstərilməmişdir. Hesablamaların ikinci mərhələsində cədvəl 1-də göstərilmiş konformasiyalar yenidən kiçik addımlarla hesablanmışdır. Hesablamaların nəticələri göstərir ki, şeyplərin, əsas zəncirin formalarının və konformasiyaların enerjilərinə görə kəskin diferensiasiya gedir. 0-10.0 kkal/mol enerji intervalına oktapeptid molekulun 2 konformasiyası, 0-16 kkal/mol enerji intervalına isə 9 konformasiyası düşür. Həmin konformasiyalar, onlara qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin verdikləri pay, ümumi və nisbi enerjiləri cədvəl 2-də göstərilmişdir. Cədvəl 1-də göstərilən qalan konformasiyalar yüksək-enerjili olmuşdur. Cədvəl 2-dən görüldüyü kimi bu konformasiyalara geyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisinin verdiyi pay (-45.9) – (-27.0) kkal/mol enerji intervalında, elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisi (-1.9) – (-2.0) kkal/mol enerji intervalında, torsion qarşılıqlı təsir enerjisi 3.4 - 6.9 kkal/mol enerji intervalında dəyişir.

Leu1-Arg2-Gly3-Glu4-Pro5-İle6-Arg7-Phe8-NH₂ molekulunun stabil konformasiyaları, onlara qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin verdikləri pay, ümumi və nisbi enerjiləri

No	Konformasiya	U _{q.v}	U _{el.}	U _{tor.}	U _{üm.}	U _{nis.}
1	R ₂₂ R ₃₃₂₂ RB ₃₂ RR ₃₂ R ₃₁₂₂ R ₂	-45.9	0.4	6.9	-38.6	0
2	B ₂₁ B ₂₂₂₂ BB ₃₂ RR ₃₂ R ₃₁₂₂ R ₃	-37.5	-1.9	5.9	-33.5	5.1
3	B ₂₁ B ₂₂₂₂ BB ₃₂ BR ₃₂ R ₂₂₂₂ R ₃	-31.2	0.9	3.3	-26.9	11.7
4	R ₂₁ R ₃₃₂₂ LB ₁₂ BB ₃₂ B ₁₂₂₂ B ₂	-31.1	0.4	4.2	-26.6	12.0
5	B ₂₁ B ₂₂₂₂ BB ₃₂ BR ₃₂ B ₃₂₂₂ B ₃	-30.0	0.6	3.5	-25.9	12.7
6	B ₂₁ B ₂₂₂₂ BB ₃₂ BB ₃₂ R ₂₂₂₂ R ₃	-29.2	0.7	3.4	-25.2	13.4
7	R ₂₁ R ₃₃₂₂ LB ₁₂ BB ₃₂ R ₁₂₂₂ R ₂	-30.2	2.0	4.9	-23.4	15.2
8	B ₂₁ B ₂₂₂₂ LB ₂₁ BB ₃₂ B ₁₂₂₂ B ₃	-29.4	1.0	5.4	-23.0	15.6
9	B ₂₁ B ₂₂₂₂ BB ₃₂ BB ₃₂ B ₂₁₂₂ B ₃	-27.0	0.4	3.8	-22.8	15.8

Leu1-Phe8-NH₂ molekulunun iki ən stabil konformasiyasında aminturşu qalıqları arasında və daxilində qarşılıqlı təsir enerjiləri cədvəl 3-də, həndəsi parametrləri cədvəl 4-də, konformasiyalarda atomların fəza yerləşmələri isə şəkil 1-də göstərilmişdir. İkiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətləri beynəlxalq nomenklaturaya uyğundur [6]. Molekulun ən stabil konformasiyası R₃₂R₃₃₂₂RB₃₂RR₃₂R₃₁₂₂R₂-dir. Bu konformasiyaya qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisi (-45.9) kkal/mol, elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisi 0.4 kkal/mol qədər pay verir.

Leu1-Arg2-Gly3-Glu4-Pro5-İle6-Arg7-Phe8-NH₂ molekulunun R₂₂R₃₃₂₂RB₃₂RR₃₂R₃₁₂₂R₂ (U_{nis}=0 kkal/mol 1-ci sətir), B₁B₂₂₂₂BB₃₂RR₃₂R₂₁₂₂R₃ (U_{nis}=5.1 kkal/mol 2-ci sətir) konformasiyalarında aminturşu qalıqları arasında və daxilində qarşılıqlı təsir enerjiləri

Leu1	Arg2	Gly3	Glu4	Pro5	Ile6	Arg7	Phe8	
2.5	-2.6	-1.1	-6.6	-0.1	-0.1	-1.3	-1.7	
1.2	-0.5	-0.6	-1.8	0	-0.1	1.3	0.1	Leu1
	-0.6	0.3	-4.6	-0.2	-0.2	2.1	-4.5	
	-1.5	0.8	-13.4	0	0	-0.1	-0.1	Arg2
		1.2	-0.5	-0.7	0	-0.1	-0.2	
		1.2	-0.1	-0.5	0	0	-0.1	Glu3
			3.6	-2.5	-2.0	-13.6	-2.2	
			3.6	-3.4	-2.1	-12.9	-2.2	Glu4
				0.2	-1.1	-1.0	-2.0	
				0.2	-1.4	-1.0	-2.1	Pro5
					2.5	-4.1	-1.4	
					2.4	-3.9	-1.6	Ile6
						0.8	-1.5	
						0.8	-1.4	Arg7
							-2.8	
							2.8	Phe8

Leu1-Arg2-Gly3-Glu4-Pro5-İle6-Arg7-Phe8-NH₂ molekulunun stabil konformasiyalarının həndəsi parametrləri (ikiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətləri $\varphi, \psi, \omega, \chi^1, \chi^2$ ardıcılığı ilə dərəcələrlə verilmişdir)

Amin turşusu	R ₂₂ R ₃₃₂₂ R _{B32} R _{R32} R _{S122} R ₂	B ₂₁ B ₂₂₂₂ B _{B32} R _{R32} R _{S122} R ₃
Leu1	-45 -64 177 -171 173 -168	-81 143 -179 -178 64 180
Arg2	-73 -37 177 -60 -61 -178 180	-120 117 174 178 -178 -177 180
Gly3	-60 -37 -176	-86 113 177
Glu4	-88 122 175 -61 179 78	-106 142 177 -60 180 90
Pro5	-60 -35 -177	-60 -40 -177
İle6	-65 -53 -179 -64 -176 174 -173	-63 -53 -178 -65 -175 173 -172
Arg7	-67 -47 175 -84 64 176 179	-63 -44 -178 -87 60 175 -178
Phe8	-61 -42 180 -178 90	-61 -43 180 -178 90
U _{msbi}	0	5.1

Qlobal konformasiyada molekulun N-tərəf və C-tərəf tetrapeptid fraqmentləri fəzada spiralvari fırlanmışlar. Bu iki spiralvari hissəni bir-birindən əsas zəncirin B formasında olan Glu4 ayırır. Bu konformasiyanın stabilləşməsinə Leu1-Glu4 (-6.6) kkal/mol, Arg2-Glu4 (-4.6) kkal/mol, Arg2-Phe8 (-4.5) kkal/mol, Glu4-Pro5 (-2.5) kkal/mol, Glu4-Arg7 (-13.6) kkal/mol, Glu4-Phe8 (-2.2) kkal/mol, İle6-Arg7 (-4.1) kkal/mol gədər pay verir.

Oktapeptid molekulun aminturşu qalıqları ardıcılığından görüldüyü kimi molekula hidrofob yan zəncirli leysin, izoleysin, həlqəvi yan zəncirli fenilalanin, mənfə yüklənmiş yan zəncirli qlutamin turşusu, müsbət yüklənmiş yan zəncirli arginin daxildir. Ona görə də qeyd olunan aminturşu qalıqlarının yan zəncirlərinin stabil konformasiyalarda hansı konformasiya sərbəstliklərinə malik olduqlarını bilmək əhəmiyyət kəsb edir. Aminturşu qalıqlarının konformasiya imkanlarını bilməklə onların reseptor molekulları ilə müxtəlif qarşılıqlı təsirlərlə iştirak edə biləcəkləri haqqında mülahizələr söyləmək olar.

Qlobal konformasiyada Leu1, Arg2, Glu4, İle6, Arg7, Phe8-in yan zəncirlərinin ikiüzlü fırlanma bucaqları ətrafında konformasiya xəritələri qurulmuşdur. Leu1-in yan zəncirinin χ^1 - χ^2 ikiüzlü fırlanma bucaqları ətrafında qurulmuş konformasiya xəritəsi göstərir ki, Leu1-in yan zənciri konformasiya sərbəstliyinə malik deyil, o yalnız müəyyən vəziyyətdə digər molekularda qarşılıqlı təsirdə iştirak edə bilər.

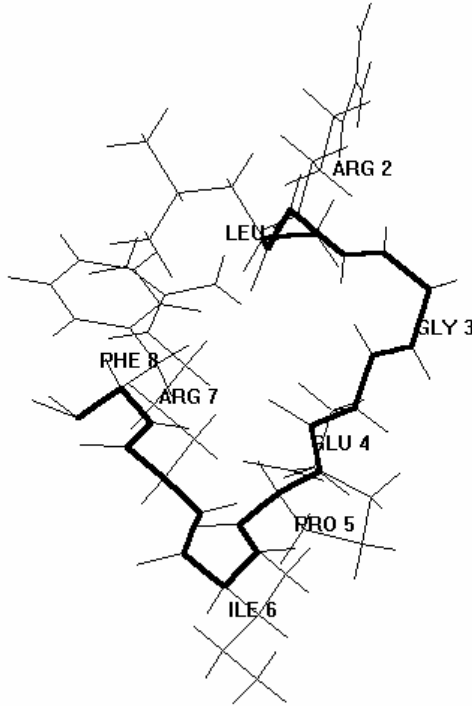
Arg2-nin yan zəncirinin χ^1 - χ^2 , χ^2 - χ^3 , χ^3 - χ^4 ikiüzlü fırlanma bucaqları ətrafında qurulmuş konformasiya xəritələri göstərir ki, onun yan zənciri molekuldan mühitə doğru yönəlmişdir, böyük konformasiya sərbəstliyinə malikdir və reseptorlarla asanlıqla qarşılıqlı təsirlərlə iştirak edə bilər.

Glu4-ün yan zənciri χ^1 bucağının (-60°) qiyməti ətrafında yalnız enerji

cəhətdən əlverişli olmuşdur. İle6-nun yan zənciri yalnız müəyyən bir vəziyyətdə ola bilər, heç bir konformasiya sərbəstliyinə malik deyil. Arg7-nin yan zəncirinin χ^1 - χ^2 , χ^2 - χ^3 , χ^3 - χ^4 ikiüzlü fırlanma bucaqları ətrafında qurulmuş konformasiya xəritələri göstərir ki, onun yan zənciri mühitə doğru yönəlmişdir və heç bir konformasiya sərbəstliyinə malik deyil.

Phe8-in yan zəncirinin χ^1 - χ^2 bucaqları ətrafında qurulmuş konformasiya xəritəsi göstərir ki, onun yan zənciri fəzada yalnız $\chi^1=180^\circ$ qiyməti ətrafında alçaq-enerji olur. Onun digər vəziyyətləri yüksəkenerjili olmuşdur və reseptor molekulları ilə qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edə bilməz.

Leu1-Arg2-Gly3-Glu4-Pro5-İle6-Arg7-Phe8-NH₂ molekulunun ikinci stabil konformasiyası nisbi enerjisi 5.1 kkal/mol olan B₂₁B₂₂₂₂BB₃₂RR₃₂R₃₁₂₂R₃-dür. Konformasiyanın stabilləşməsinə qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisi (-1.9) kkal/mol, torsion qarşılıqlı təsir enerjisi 5.9 kkal/mol qədər pay verir. Göründüyü kimi, bu konformasiya elektrostatik qarşılıqlı təsire görə ən əlverişlidir. Molekulun N-tərəf tetrapeptid fraqmenti əsas zəncirin açılmış formasında, C-tərəf tetrapeptid fraqmentin əsas zənciri spiralvari yığılmış formadadır.



Şəkil 1. Leu1-Arg2-Gly3-Glu4-Pro5-İle6-Arg7-Phe8-NH₂ molekulunun R₂₂R₃₃₂₂RB₃₂RR₃₂R₃₁₂₂R₂ (U_{nis.}=0 kkal/mol) konformasiyası.

Belə vəziyyət mənfi yüklənmiş Glu4-ün yan zənciri eyni zamanda həm müsbət yan zəncirli Arg2 ilə (-12.9 kkal/mol) əlverişli qarşılıqlı təsirdə olur (cədvəl 3). Bu da konformasiyanın elektrostatik qarşılıqlı təsire görə ən əlverişli olmasına səbəb olmuşdur. Oktapeptid molekulun bu stabil konformasiyasında da molekulu əmələ gətirən aminturşu qalıqlarının yan zəncirlərinin konformasiya sərbəstlikləri

öyrənilmişdir. Yan zəncirlərin ikiüzlü fırlanma bucaqları ətrafında qurulmuş konformasiya xəritələri göstərir ki, Leu1, Arg2, Phe8-in yan zəncirləri konformasiya sərbəstliklərinə malik olur, Glu4, Ile6 və Arg7-nin yan zəncirləri isə fəzada yalnız müəyyən bir vəziyyətdə ola bilərlər.

ƏDƏBİYYAT

1. Wasielewvski O., Skoneeszna M.J.Comp.Physiol. [B], 2008, v.178, №7, p.877-885.
2. Fort T.J., Brezina V., Miller M.W. J.Neurophysiol, 2007, v.98, №5, p.2887-2902.
3. Int. J,Cardiol 2007, №1, p.809.
4. Исмаилова Л.И., Аббаслы Р.М., Ахмедов Н.А. Биофизика, 2007, т.52, в.6, с.1141-1147.
5. Исмаилова Л.И., Аббаслы Р.М., Ахмедов Н.А. Биофизика, 2008, т.53, в.1, с.14-21.
6. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature/Biochem. Et Biophysz.Acta, 1971, v.229, p.1-17.

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ LEU-ARG-GLY-GLU-PRO-ILE-ARG-PHE-NH₂

Н.М.ГОДЖАЕВ, Л.Н.АГАЕВА,
Р.М.АББАСЛЫ, Л.И.ИСМАИЛОВА, Н.А.АХМЕДОВ

РЕЗЮМЕ

Методом теоретического конформационного анализа исследована пространственная структура молекулы Leu1-Arg2-Gly3-Glu4-Pro5-Ile6-Arg7-Phe8-NH₂, принадлежащей семейству кардиоактивных пептидов. Показано, что трехмерная структура молекулы может быть представлена девятью стабильными формами основной цепи. В результате расчетов определены геометрические параметры и оценены энергетические вклады внутри и межостаточных взаимодействий во всех оптимальных конформациях пептида.

SPATIAL STRUCTURE OF LEU-ARG-GLY-GLU-PRO-ILE-ARG-PHE-NH₂ MOLECULE

N.M.GODJAYEV, L.N.AGHAYEVA,
R.M.ABBASLI, L.I.ISMAYILOVA, N.A.AHMADOV

SUMMARY

Conformational behaviour of cardioactive octapeptide Leu1-Arg2-Gly3-Glu4-Pro5-Ile6-Arg7-Phe8-NH₂ was investigated by theoretical conformational analysis. Possible structure of the cardioactive octapeptide under physiological conditions may be described by a set of low-energy conformations belonging to 9 different forms of the backbone. Calculations yielded the geometrical parameters and intra- and interresidue interaction energies in low-energy conformations of cardioactive octapeptide.