

**NOQİSTATİN MOLEKULUNUN FƏZA QURULUŞUNUN
MOLEKULYAR DİNAMİKA ÜSULU İLƏ TƏDQIQI**

L.İ.VƏLİYEV, E.Z.ƏLİYEV

Bakı Dövlət Universiteti

Lala_Velieva@rambler.ru

Noqistatin molekulunun fəza quruluşu molekulyar dinamika üsulu ilə həm vakuum şəraitində, həm də su mühitində tədqiq edilmiş və onun enerji parametrləri tapılmışdır. Hesablamalar vakuumda və su mühitində aparılmış, alınan nəticələr isə müqayisəli surətdə təhlil edilmişdir.

Açar sözlər: konformasiya, molekulyar dinamika, neyropeptid

Noqistatin molekulu bütün peptid təbiətli molekullar kimi, ixtiyarı mühit daxilində müxtəlif təsirlər nəticəsində öz quruluşunu asanlıqla dəyişə bilər. Peptid molekullarının bu dəyişmə mexanizmini araşdırmaq üçün tədqiqatçılar bir çox nəzəri və eksperimental üsullardan istifadə edirlər. Nəzəri və eksperimental üsullarla alınan nəticələr üst-üstə düşdükdə və ya bu üsullar bir-birini tamamladıqda, bu nəticələrin dürüstlüyü haqqında söhbət gedə bilər [1,2]. Bildiyimiz kimi hər bir üsul müəyyən qüsurlara malikdir. Lakin buna baxmayaraq, son illər nəzəri hesablamalara əsaslanan kompüter proqramlarına daha çox üstünlük verilir [3,5]. Çünki bu tip hesablamalar bizlərə molekulun dinamikasını vizual izləməyə geniş imkanlar açır. Noqistatin molekulunun tədqiqində biz molekulyar dinamika üsulundan istifadə etmişik [4].

Molekulyar dinamika üsulu

Molekulyar dinamika üsulu son illər çox tez-tez istifadə olunan nəzəri konformasiya analizi üsuluna nisbətən daha geniş imkanlara malikdir:

- a) burada molekul daxili enerji hesablanan zaman suyun təsiri tam dolğunluğu ilə nəzərə alınır;
- b) molekulun potensial enerjisinin hesablanması istilik enerjisinin dəyişməsi hesabına yerinə yetirilir;
- c) optimizasiya olunan molekulun hər pikosaniyə vaxtda fəzada bükülərək nativ quruluşu yaratdığını əyani görmək olur;
- d) enerji parametrləri üçün alınan nəticələri qrafiki vermək imkanı yaranır.

Hesablamalar Allinjerin laboratoriyasında yaradılmış “Hyper.chem” universal proqramı ilə aparılmışdır [4]. Enerji funksiyası və potensial funksiyanın parametrləri Levit tərəfindən 1983-cü ildə təklif edilmişdir. Potensial funksiyanı hesablamaq üçün bu funksiyalarda aşağıdakı dəyişikliklər aparılmışdır [5, 6]:

- 1) Böyük qeyri-polyar yan zəncirlərə malik olan amin turşularının (məs: Val, Leu, Phe, Tyr və s.) atomları arasındakı Van-der-vaals qarşılıqlı təsiri artırılmış;
- 2) Polyar yan zəncirlərə malik olan amin turşularının (məs.: Asp, Gly, Arg, və s.) atomları arasında isə Van-der-vaals qarşılıqlı təsiri azaldılmışdır.

Bu potensial funksiya ilk dəfə 1983-cü ildə 1850 su molekulu ilə əhatə olunmuş pankreatit pripsin inhibitoru (PTİ) zülalında aprobeziya edilmişdir. Hesablamaların doğruluğu PTİ zülalı üçün alınan nəticələrin eksperiment nəticələri ilə üst-üstə düşməsilə müəyyən olunmuşdur. Bu proqramda ayrı-ayrı atomların su molekulu tərəfindən tutula bilən oblastı Lee və Riçart alqoritmi ilə hesablanır. Bu zaman su molekulu atomlarının radiusu oksigen atomu üçün 1,4 Å, hidrogen atomu üçün isə 1 Å götürülür. Su molekulunun digər atomlar tərəfindən tutulma oblastı ayrı-ayrı atomların (1,0 Å(H), 1,4 Å(O), 1,65 Å(N), 1,8 Å(C) və 1,85 Å (S)) mümkün oblastlarının toplanması nəticəsində tapılmışdır. Beləliklə, peptid molekulunun nativ konformasiyası atomların müxtəlif dayanıqlı hallarının tapılması və potensial enerjinin ən kiçik qiymətinin seçilməsi ilə müəyyən edilir.

Hesablamaların nəticələri və təhlili

Noqistatin molekulu Glu1-Gln2-Lys3-Gln4-Leu5-Glu6 amin turşuları ardıcılığından ibarət biomolekul olub, bir çox həyati proseslərin gedişində mühüm rol oynayır. Ona görə də onun fəza quruluşu böyük maraq kəsb edir. Noqistatin molekulunun fəza quruluşunu molekulyar dinamika üsulu ilə tədqiq etmək üçün proqrama ikiüzlü bucaqların ilkin qiymətləri kimi nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə tapılmış kiçikenerjili konformasiyaların qiymətləri götürülmüşdür [8].

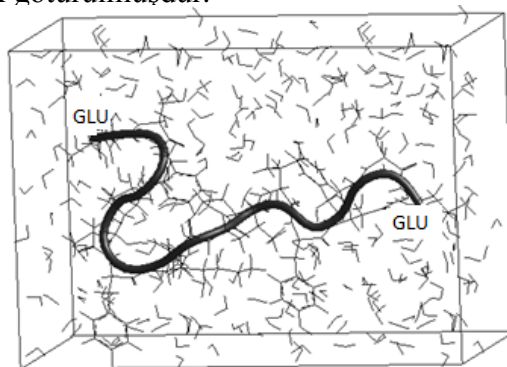
İlk öncə Noqistatin molekulunun həndəsi parametrləri optimizasiya edilmişdir. Hesablamardan aydın olur ki, 2 tsikdən və 2 addımdan sonra Noqistatin molekulu özünün fəzada ilk dayanıqlı halını almış olur. Dayanıqlı hal alındıqdan sonra Noqistatin molekulu əvvəlcə vakuumba, sonra isə su mühitində hesaba buraxılmışdır. İlk temperatur 270 K götürülmüş və temperaturun dəyişməsi 270÷300 K intervalında aparılmışdır. Amplitudun və atomlarının hərəkət sürətlərinin hesablanması, başqa sözlə desək seçmə dinamikası 30 pikosaniyə vaxtda istilik enerjisinin dəyişməsi hesabına gedir. Bu isə enerjinin ~ 15000 qiyməti deməkdir [7]. Optimizasiya zamanı potensial və tam enerjilərin necə dəyişdiyini cədvəl 1-də öz əksini tapmışdır.

Cədvəl 1

**Noqistatin molekulunun vakuumda enerji parametrlərinin
30 pikosaniyə ərzində dəyişmə qiymətləri**

Pikosaniyə	E_{POT} (kkal/mol)	E_{TAM} (kkal/mol)
1	157,268	387,119
5	37,0655	142,4366
10	43,6753	140,3409
15	35,0064	128,4184
20	-2,95726	111,988
25	-27,6278	69,3122
30	-40,9872	41,1085

Cədvəl 1-dən aydın olur ki, bu müddət ərzində həm potensial enerji, həm də tam enerji özünün ən minimal qiymətini 30-cu pikosaniyədə ($E_{ROT}=-40,9872$ kkal/mol, $E_{tam}=41.1085$ kkal/mol) almış olur. Bildiyimiz kimi, bioloji sistemlərdə bütün həyati proseslər su mühitində baş verdiyi üçün, Noqistatin molekulu su mühitində də optimizasiya edilmişdir. Əvvəlcə Noqistatin molekulunun həndəsi ölçüləri – eni, uzunluğu və hündürlüyü müəyyən edilmiş ($X=12.372\text{Å}$, $Y=7.952\text{Å}$, $Z=13.206\text{Å}$), sonra molekul ölçülərindən 5Å böyük olan hipotetik kuba (kubun ölçüləri : $X=17\text{Å}$, $Y=13\text{Å}$, $Z=18\text{Å}$) salınmışdır (şəkil1). Bu zaman həmin kubun içərisinə maksimum 132 su molekulu yerləşdirmək mümkün olmuşdur. Su molekulları ilə Noqistatin molekulu arasındakı minimal məsafə 2.3Å götürülmüşdür.



Şək. 1. Noqistatin molekulunun qlobal konformasiyasının su mühitində optimizasiyadan sonrakı fəza quruluşları.

Su mühiti üçün alınan nəticələr cədvəl 2-də verilmişdir.

Cədvəl 2

**Noqistatin molekulunun enerji parametrlərinin su mühitində
30 pikosaniyə ərzində dəyişmə qiymətləri**

Pikosaniyə	E_{POT} (kkal/mol)	E_{TAM} (kkal/mol)
1	-889,148	-325,987
5	-967,571	-645,053
10	-1050,83	-719,626
15	-1068,96	-749,895
20	-1095,52	-771,575
25	-1142,7	-823,168
29	-1177,31	-892,333
30	-1190,02	-888,361

Cədvəldən aydın görünür ki, su mühitində Noqistatin molekulunun tam və potensial enerjiləri öz qlobal minimum qiymətini, uyğun olaraq, 29-cu və 30-cu pikosaniyədə alır ($E_{\text{ROT}(29)}=-1177,31$ kkal/mol, $E_{\text{tam}(29)}=-892,333$ kkal/mol, $E_{\text{ROT}(30)}=-1190,02$ kkal/mol, $E_{\text{tam}(30)}=-888,361$ kkal/mol). Beləliklə, alınmış nəticələrə əsaslanaraq söyləyə bilərik ki, su mühitində su molekulları ilə Noqistatin molekulu atomları arasında hidrogen rabitələrinin əmələ gəlməsi hesabına bu peptid özünün elə dayanıqlı halını – quruluşunu alır ki, bu quruluşu heç bir xarici təsir nəticəsində dəyişmək mümkün olmur.

ƏDƏBİYYAT

1. Попов Е.М. Структурная организация белков. М.: Наука, 1989, 352 с
2. Попов Е.М. Белки и пептиды. М.: Наука, 1995, т.24, с.5
3. Momany F.A., Mc Guire R.E., Burgess A.W., Scheraga H.A., J.Phys.Chem., 1975, v.179, no11, p.1371-1378
4. Allinger N.L., Yuli Y., MM2 program, QCPE 395, Quantum Chemistry Program Exchange, Indiana Univ., Indiana, 1982
5. White Kuddock J., Edgington P., CHEMMIN program in computer aided molecular design, in: Ricards W.G. (Ed), IBC Technical Services, 1989
6. MACROMODEL, W.C.Still, Columbia University, NY
7. Quanta/ CHARMM, Molekular Simulations, Warmshurst, Mass., USA
8. Abbasov S.H., Vəliyeva L.İ. Noqistatin molekulunun fəzaquruluşunun konformasiya analizi üsulu ilə tədqiqi. Azərbaycan Texniki Universitetinin Elmi əsərlər kitabı (fundamental elmlər), № 2, cild II(6), s.115-118, 2003.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ МОЛЕКУЛЫ НОГИСТАТИН МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Л.И.ВЕЛИЕВА, Э.З.АЛИЕВ

РЕЗЮМЕ

С помощью метода молекулярной динамики изучена пространственная структура молекулы Ногистатин в вакууме и в водном окружении, найдены энергетические параметры. Результаты, полученные в вакууме и в водном окружении, были сопоставлены.

STUDY OF THE SPATIAL STRUCTURE OF MOLECULE NOCISTATIN BY THE METHOD OF MOLECULAR DYNAMICS

L.I.VALIYEVA, E.Z.ALIYEV

SUMMARY

By the method of molecular dynamics is studied spatial structure of molecule Nocistatin in the vacuum and in water solution, the energy parameters have been found. The results tinned in the vacuum and in water solution were matched.