



BDU
1919

BAKİ UNİVERSİTETİNİN
XƏVƏRLƏRİ
ВЕСТНИК **NEWS**
БАКИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА OF BAKU UNIVERSITY

FİZİKA-RİYAZİYYAT
elmləri seriyası

серия
ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИХ НАУК

series of
PHYSICO-MATHEMATICAL SCIENCES

1
2018

UOT 577.3

BAM-20P MOLEKULUNUN YÜKLƏNMİŞ YAN ZƏNCİRLƏRİNİN
KONFORMASIYA İMKANLARI

E.M.HƏSƏNOV*, Z.H.TAĞIYEV**, N.A.ƏHMƏDOV***

AMEA, Fizika İnstitutu, Azərbaycan Tibb Universiteti,**

Bakı Dövlət Universiteti**

Namig.49@bk.ru

Opioidlər sinfinə mənsub olan BAM-20P (Tyr1-Gly2-Gly3-Phe4-Met5-Arg6-Arg7-Val8-Gly9-Arg10-Pro11-Glu12-Trp13-Trp14-Met15-Asp16-Tyr17-Gln18-Lys19-Arg20) molekulunun fəza quruluşu onu fraqmentlərə ayırmaqla nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə tədqiq olunmuş və göstərilmişdir ki, onun fəza quruluşu 0-10.0 kkal/mol enerji intervalına düşən 11 stabil konformasiya ilə təmsil oluna bilər. Molekulun iki aşağıenerjili konformasiyasında molekulun tərkibinə daxil olan, yüklənmiş yan zəncirli aminturşu qalıqları olan Arg6, Arg7, Arg10, Glu12, Asp16, Lys19 və Arg20-nin yan zəncirlərinin konformasiya imkanları onların ikiüzlü fırlanma bucaqları ətrafında konformasiya xəritələri qurulmaqla öyrənilmişdir. Konformasiya xəritələri əsasında hər bir aminturşu qalığının konformasiya mütəhərriklili müəyyən olunmuş, onun reseptorlarla və digər molekullarla qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edəbilmə imkanları göstərilmişdir.

Açar sözlər: opioid peptidləri, BAM-20P, fəza quruluşu, molekul, konformasiya.

Opioid peptidləri sinfinə bənzər peptidlər daxildir və onlar opiat reseptorlarının endogen liqandları olurlar. Onlar morfin, heroin, kokain və başqaları kimi təsir göstərir. Met- və Leu-enkefalinlər, α , β , γ , δ -endorfinlər bu sinfin nümayəndələridir. Pro-enkefalin molekulunun quruluşu müəyyən olunandan sonra bu molekuldan güclü opiat təsirinə malik I,F,B,E, BAM-22P, BAM-20P, BAM-12P molekulları ayrılmışdır [1]. Bu molekullar analgetik effektdən başqa orqanizmin psixoloji və neyroloji statuslarına da təsir göstərir, orqanizmin bir çox vissirial sistemlərinin tənzimlənməsində, həzm sistemlərinin mübadiləsində, ürək-damar sistemlərinə təsirlərdə iştirak edir BAM-12P və BAM-20P molekulları iribunuzlu heyvanların onurğa beynindən ayrılmış və opiat fəallığı metionin-enkefalinin fəallığından 2,4 dəfə, endorfinin fəallığından isə 1,8 dəfə çoxdur [2].

BAM-20P (Tyr1-Gly2-Gly3-Phe4-Met5-Arg6-Arg7-Val8-Gly9-Arg10-Pro11-Glu12-Trp13-Trp14-Met15-Asp16-Tyr17-Gln18-Lys19-Arg20) molekulunun fəza quruluşu molekulunu fraqmentlərə ayırmaqla öyrənilmişdir. Göstərilmişdir ki iyirmi aminturşu qalıqından ibarət BAM-20P molekulunun

fəza quruluşu 0-10 kkal/mol enerji intervalına düşən 11 stabil konformasiya ilə təmsil oluna bilər. Həmin konformasiyalar, onlara müxtəlif qarşılıqlı təsir enerjilərinin verdikləri pay, molekulun fəza quruluşları yığımının formalaşmasında müxtəlif aminturşu qalıqları arasındakı qarşılıqlı təsir enerjilərinin verdikləri pay, aminturşu qalıqlarının fəzədə necə yerləşdikləri əvvəlki tədqiqat işlərində ətraflı qeyd edilmişdir [3-5].

BAM-20P molekulunun aşağıenerjili konformasiyaları yığımı, onlara qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin verdikləri pay və nisbi enerjiləri cədvəl 1-də göstərilmişdir. Cədvəl 2-də molekulun iki stabil konformasiyalarında ikiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətləri beynəlxalq nomenklaturaya uyğun verilmiş [6], şəkil 1-də isə həmin konformasiyalarda ikiüzlü fırlanma bucaqlarına uyğun aminturşu qalıqlarının fəzədə yerləşməsi göstərilmişdir. BAM-20P molekulunun aminturşu ardıcılığından görüldüyü kimi onun tərkibinə yan zənciri yüklənmiş altı aminturşu qalığı daxildir. Onlardan dördü - altıncı, yeddinci, onuncu və iyirminci yerdə gələn arginin aminturşu qalığı, biri on altıncı yerdə gələn asparagin turşu qalığı, birisi isə on doqquzuncu yerdə gələn lizin aminturşu qalığıdır. Məlum olduğu kimi arginin və lizin aminturşu qalıqlarının yan zənciri: müsbət yüklənmiş və çoxatomludur, asparagin aminturşu qalığının yan zənciri isə mənfi yüklənmişdir, ona görə də bu aminturşu qalıqlarının molekulun formalaşmış fəza quruluşunda konformasiya mütəhərrikliliyinə öyrənilməsi böyük maraq kəsb edir. Bunun nəticəsində həmin aminturşu qalıqlarının BAM-20P molekulunun fəza quruluşunun formalaşmasında rollarını və onların digər molekullarla qarşılıqlı təsirlərdə iştirak etmə imkanlarını müəyyən etmək olur.

Yüklənmiş aminturşu qalıqlarının yan zəncirlərinin konformasiya imkanları molekulun iki stabil

$B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{3222}R_2BL_{22}RR_{32}B_3R_2R_{12}R_2R_2B_{211}B_{22}R_{33}$

($E_{nis.}=0.0$ kkal/mol)

$B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}R_2B_2R_{33}R_1R_2B_{211}B_{32}R_{33}$

($E_{nis.}=2.7$ kkal/mol)

konformasiyalarında öyrənilmişdir. Aminturşu qalıqlarının yan zəncirlərinin ikiüzlü fırlanma bucaqları ətrafında konformasiya xəritələri əvvəlcə 30° dərəcə addımla aşağıenerjili oblastlarda isə 5° addımla qurulmuşdur. Hər bir aminturşu qalığının yan zəncirinin torsion potensialın 60° , 180° və -60° minimumları ətrafında mümkün ola bilən fırlanma imkanları cədvəl 3 və 4-də verilmişdir.

BAM 20P molekulunun aşağıenerjili konformasiyaları, onlara qeyri-valent (U_{qv}), elektrostatik (U_{el}), torsion (U_{tor}) qarşı təsir enerjilərinin verdikləri pay və nisbi enerjiləri (U_{nis})

Qrup	Nö	Konformasiya	E_{qv}	E_{el}	E_{tor}	E_{nis}
A	1	$B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{3222}R_{22}BL_{22}RR_{32}B_3R_2R_{12}R_2R_2B_{211}B_{22}R_{33}$	-92.8	10.7	12.8	0.0
	2	$B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{3222}R_{22}BL_{22}RR_{32}B_3R_1R_{32}R_2R_2B_{211}R_{32}R_{32}$	-97.7	24.5	11.4	7.5
	3	$B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{3222}R_{22}BL_{22}RR_{32}B_3B_1R_{21}R_2B_{211}B_{32}R_{33}$	-94.3	22.6	10.4	8.0
B	4	$B_{131}BPPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}R_2R_2R_{33}R_{12}B_{211}B_{32}R_{33}$	-99.8	15.7	17.5	2.7
	5	$B_{131}BPPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}R_2R_2R_{33}R_2R_2R_{33}R_{12}R_{32}$	-98.0	20.0	16.7	8.0
	6	$B_{131}BPPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}R_2R_2R_{33}R_2B_2B_2B_{311}B_{31}B_{32}$	-98.3	20.9	16.8	8.7
	7	$B_{131}BPPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}R_2R_2R_{33}R_2R_2R_{33}R_{12}R_{32}$	-102.2	23.9	17.9	8.8
	8	$B_{131}BPPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}R_2R_2R_{33}R_2R_2R_{33}R_{12}R_{32}$	-101.1	21.4	19.4	8.9
C	9	$B_{131}BPPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}R_2R_2R_{33}R_2B_2R_2R_{33}R_{311}R_{31}R_{32}$	-96.6	19.9	16.7	9.0
	10	$B_{131}BPPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}B_3R_1R_{32}R_2R_2R_{33}R_{311}B_{32}R_{33}$	-91.9	21.6	15.9	9.8
	11	$B_{131}PRR_{33}B_{222}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}B_3R_1R_{32}B_2B_2B_{311}B_{31}B_{32}$	-93.8	22.2	10.7	8.4

BAM-20P molekulunun aşağı enerjili konformasiyalarının həndəsi parametrləri (dərəcələrlə verilmişdir)

Aminturşu qalığı	$E_{nis} = 0.0$ ккал/мол	$E_{nis} = 2.7$ ккал/мол
Tyr 1	-173, 154, 176, -177, 75, 0	-93, 158, -179, 50, -98
Gly 2	80, -83, 180	-86, 92, 75
Gly 3	-67, -42, -176	90, -60, 179
Phe 4	-84, -52, 180, 180, 74	-139, 148, -179, 180, 71
Met 5	-148, 126, 174, -75, -60, 180, 180	-73, 109, -179, 174, 58, -179, 180
Arg 6	-96, -55, 177, -64, 180, 179, 180	-164, 170, 170, 64, -175, -178, 179
Arg 7	-131, 134, 180, 183, 177, 180, 180	-117, 126, -176, -179, 178, 180, 180
Val 8	-100, -60, -172, 180, 181, 179	-109, 109, 168, 179, -179, 179
Gly 9	-71, 101, 182	-61, 117, 198
Arg 10	58, 84, 175, 183, 180, 178, 180	58, 84, 175, 183, 180, 178, 180
Pro 11	-53, 180	-53, 180
Glu 12	-103, -63, 181, -60, 180, 90	-103, -63, 164, -60, 180, 90
Trp 13	-143, 163, 182, -61, 92	-114, -60, 163, 174, 72
Trp 14	-61, -35, 189, 180, 90	-155, 136, 181, 186, 92
Met 15	-58, -36, 185, 65, 187, 181, 180	-134, -65, 186, -61, -60, 178, 179
Asp 16	-90, -31, 186, 180, 90	-109, 152, 183, 56, 97
Tyr 17	-80, -62, 178, 179, 83, 0	-84, -41, 197, 175, 83, 0
Gln 18	-94, 107, 180, 181, 65, 71	-72, 129, 177, 185, 68, 74
Lys 19	-96, 124, 178, 180, 60, 180, 90, 179	-79, -63, 178, -60, 174, 180, 176, 179
Arg 20	-125, -50, -61, -66, 183, 183	-133, -52, -60, 180, 179, 180

Qeyd: ikiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətləri $\phi, \psi, \omega, \chi_1, \chi_2, \dots$ ardıcılığı ilə verilmişdir.

Arg6 və Arg7-nin yan zəncirləri ətrafında qurulmuş konformasiya xəritə-rələrinin təhlili onların konformasiya dinamikalarının müxtəlif olduqlarını göstərmişdir. Arg6-nin χ_1 ikiüzlü bucağı torsion potensialın -60° qiyməti ətrafında $25^\circ, 180^\circ$ qiyməti ətrafında isə 50° fırlanma sərbəstliyinə malikdir (cədvəl 3). Arg7-də isə həmin bucaqlar ətrafında yalnız 10° konformasiya sərbəstliyi mümkündür. Arg6-nun χ_2 bucağı torsion potensialın 180° qiyməti ətrafında 150° -dən -30° -yə qədər dəyişə bilər. Arg6-nun χ_3 bucağının $60^\circ, 180^\circ$ və -90° qiymətləri ətrafında 40° dəyişəbilmək, χ_4 bucağının 180° qiyməti ətrafında 40° dəyişəbilmək imkanı var. Arg7-nin yan zəncirinin $\chi_2 - \chi_4$ bucaqlarının 180° qiyməti ətrafında yalnız $\pm 5^\circ$ dəyişəbilmək imkanı olur (cədvəl 3). Göründüyü kimi Arg6-nun yan zənciri Arg7-nin yan zəncirinə nisbətən daha çox mütəhərrikdir. Bu məlumatlar göstərir ki, Arg6-nun molekullararası qarşılıqlı təsirdə və ətraf mühitin molekulları ilə qarşılıqlı təsirdə iştirak etmə imkanları var. Arg6-nun belə imkanının olması onun iki pentapeptid spiralvari quruluşları döndərən Met5-Arg6 dipeptid hissəsində yerləşməsidir. Bu vəziyyətdə onun yan zənciri molekuldan ətraf mühitə doğru yönəlmiş olur. Arg7 aminturşu

qalığında başlayaraq spiralvari quruluş formalaşdığına görə onun yan zəncirinin konformasiya imkanları kəskin məhdudlaşmış olur.

Cədvəl 3

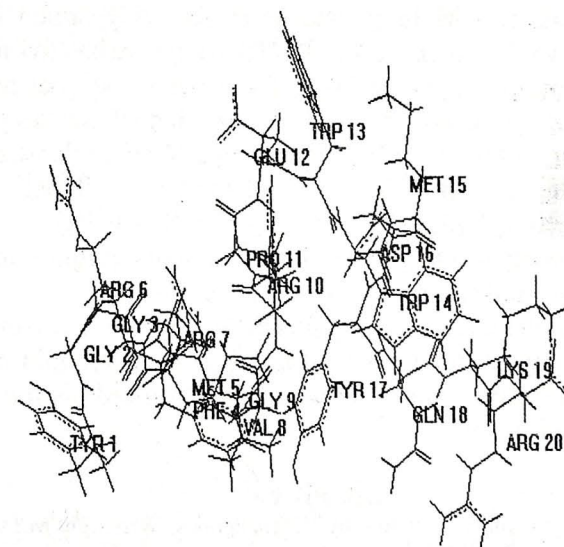
BAM-20P molekulunun qlobal konformasiyasında aminturşu qalıqlarının yan zəncirlərinin $\chi_1, \chi_2, \chi_3, \chi_4$ bucaqları ətrafında fırlanma imkanları (dərəcələrlə)

Aminturşu qalığı	χ_1	χ_2	χ_3	χ_4
Arg6	-80 -55 150 -200	150 -210	170 -210 55 -95 -85 -45	170 -210
Arg7	175 185 -70 -60	175 -185	175 -185	175 -185
Arg10	175 -215 -90 -50	150 -210 50 -100 -65 -55	150 190 -90 -60	170 -200 -95 -85
Glu12	-75 -45	-100 -50	0 -360	-
Asp16	170 -210	60-150 -120 -30	-	-
Lys19	175 -185 -70 -30	50-100 150 -210 -95 -55	150 -210 -70 -50 50 -70	80 -100 170 -210 -70 -50
Arg20	-70 -50 175 -195	-85 -55 170 -200	180 -210 55 -85 -85 -55	170 -190

Arg10-nun yan zəncirinin ikiüzlü fırlanma bucaqları ətrafında qurulan konformasiya xəritələri göstərir ki, χ_1, χ_3, χ_4 bucaqları 180° və -60° qiymətləri ətrafında, χ_2 bucağının $180^\circ, 60^\circ$ və -60° qiymətləri ətrafında böyük aşağı-enerjili oblastlar mövcuddur (cədvəl 3). Arg6-nın yan zənciri böyük konformasiya mütəhərriklərinə malikdir, ətraf mühitə doğru yönəlmişdir və asanlıqla digər molekullarla qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edə bilər. Glu12 aminturşu qalığının yan zəncirinin ikiüzlü fırlanma bucaqları ətrafında konformasiya xəritələrinin qurulması göstərir ki, χ_1 bucağının -60° qiyməti ətrafında $\pm 15^\circ$ intervalında fırlanma mümkündür, yan zəncir molekulun N-tərəfinə doğru yönəlmişdir. χ_2 bucağının -60° qiyməti ətrafında -40° -dən $+10^\circ$ -yə qədər meyil etmə mümkündür. χ_2 - χ_3 fırlanma bucaqları ətrafında quruluş konformasiya xəritəsi göstərir ki, χ_2 bucağının -60° qiymətində yan zəncirin karboksil qrupu 0° -dən 360° -yə qədər tam konformasiya sərbəstliyinə malikdir. Molekulun tam enerjisi Glu12-nin yan zəncirinin χ_1 və χ_2 fırlanma bucaqlarına çox həssasdır, ona görə də bu aminturşu qalığının yan zəncirinin digər molekullarla qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edə bilməsi ehtimalı azdır.

BAM-20P molekulunun nisbi enerjisi 2.7 kkal/mol olan konformasiyasında aminturşu qalıqlarının yan zəncirlərinin $\chi_1, \chi_2, \chi_3, \chi_4$ bucaqları ətrafında fırlanma imkanları (dərəcələrlə)

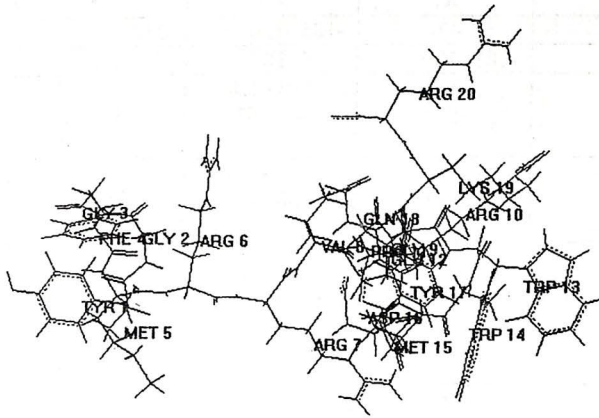
Aminturşu qalığı	χ_1	χ_2	χ_3	χ_4
Arg6	55 -70	-185 -150	-210 -170	150 -190
Arg7	-185 -180	175 -185	175 -185	175 -215
Arg10	180 -215 -65 -55	150 -210 -75 -55 55 -95	150 -210 60 -90 -70 -50	170 -190 85 -95 -95 -85
Glu12	-100 -50 175 -185	150 -210 50 -70 -70 -50	-75 -65 90 -150	-
Asp16	40 -90	70 130 -110 -50	-	-
Lys19	-100 -50	115 -215 50 -75 -95 -55	170 -220 50 -100 -95 -55	145 -210 55 -95 -95 -55
Arg20	-95 -45 165 -215 30 -60	145 -215 -95 -85 55 -65	145 -215 -95 -55 55 -95	170 -190



Şəkl. 1. a) $B_{211}PRR_{21}B_{332}R_{3222}R_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}B_3R_2R_{12}R_2R_2B_{211}B_{22}R_{33}$

Asp16 aminturşu qalığının yan zənciri çox az konformasiya mütəhərriklərinə malikdir, χ_1 bucağının 180° qiyməti ətrafında yalnız -10° -dən $+30^\circ$ -yə qədər fırlanma mümkündür. χ_2 bucağının 90° qiyməti ətrafında isə -30° -dən $+60^\circ$ intervalında fırlanma sərbəst mövcud olur.

Müsbət yüklənmiş Lys19-un yan zəncirinin ikiüzlü bucaqları ətrafında qurulmuş konformasiya xəritəsi göstərir ki, onun yan zənciri konformasiya sərbəstliyinə malik deyil, χ_1 bucağının 180° qiyməti ətrafında yalnız 5° -yə qədər meylectmə mümkündür (cədvəl 3). Lys19-un yan zənciri molekulun C-tərəfinə baxır və onunla effektiv elektrostatik qarşılıqlı təsir yaradır.



Şək. 1. b) $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}R_2B_2R_{33}R_1R_2B_{211}B_{32}R_{33}$

Arg20-nin yan zəncirinin χ_1 bucağının iki vəziyyətində iki oblastda - 175° -dən 195° -yə və -70° -dən -50° -yə konformasiya sərbəstliyi mövcuddur ki, bu onun yan zəncirinin molekulun N- və C- tərəfinə çevrilməsinə imkan yaradır (cədvəl 3). Fərz etmək olar ki, Arg20-nin müsbət yüklənmiş yan zənciri reseptorlarla və digər molekullarla asanlıqla qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edə bilər.

Tədqiq olunan BAM-20P molekulunun ikinci aşağıenerjili $B_{131}BPB_{21}B_{212}B_{1222}B_{2222}R_2BL_{22}RR_{32}R_2B_2R_{33}R_1R_2B_{211}B_{32}R_{33}$ ($E_{nis.}=2.7$ kkal/mol) konformasiyasında yüklənmiş aminturşu qalıqlarının yan zəncirlərinin konformasiya imkanları cədvəl 4-də göstərilmişdir.

BAM-20P molekulunun iki aşağıenerjili konformasiyasında yüklənmiş yan zəncirli aminturşu qalıqlarının konformasiya sərbəstliyinin tədqiqi onların reseptorlarla və müxtəlif molekullarla qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edə bilmə imkanları müəyyən edilmişdir.

ƏDƏBİYYAT

1. Kupruszewski G. Chemical Structure of Neuropeptides. Wiss.Beitt.M.Luther-Univ. Hille Wittenberg. 1988, No.32, P.218-240.
2. Смагин В.Г., Виноградов В.Ф., Булгаков С.А. Лиганды опиатных рецепторов. Гастроэнтерологические аспекты. М.: Наука, 1983.
3. Hasanov E.M., Tagiyev Z.H., Akverdieva G.A., Akhmedov N.A., Spatial Structure of Hexadecapeptide Fragment of BAM-20P Molecule. Fizika. 2003, 9, No.1, p.64-67.
4. Akhmedov N.A., Tagiyev Z.H., Hasanov E.M., Akverdieva G.A. Theoretical Conformational Analysis of the Bovine Adrenal Medulla 12 Residue Peptide Molecule. Journal of Molecular Structure, 2003, No. 646, p.75-80.