

УДК 547.962:541.63

LEU-QALLATOSTATİN 2 MOLEKULUNUN
FƏZA QURULUŞUNUN TƏDQIQI

L.İ.VƏLİYEVƏ, E.Z.ƏLİYEV

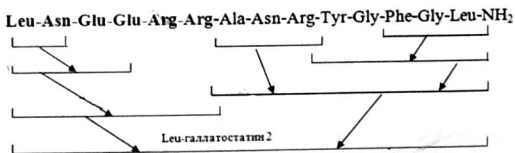
Bakı Dövlət Universiteti

Lala_Velieva@rambler.ru

Allatostatınlar ailəsinə mənsub olan Leu-qallatostatın 2 molekulunun nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə fəza quruluşu tədqiq edilmişdir. Molekul daxili konformasiya enerjisinin ölçülməsi nəticəsində polyar mühitdə molekulun bütün mümkün stabil konformasiya halları kəmiyyətcə qiymətləndirilmişdir.

Açar sözlər: neuropeptid; quruluş; nəzəri konformasiya analizi üsulu.

Müasir elmin aktual problemlərindən biri kənd təsərrüfatı ziyanvericilərini tənzimləmək üçün sintetik birləşmələrin yaradılması təşkil edir. Müxtəlif həşəratların, o cümlədən *Calliphora Vomitoria* [1-3] tarakanının neyrosekretor hüceyrələri tərəfindən sintez olunan neuropeptid molekulaları, qeyd etdiyimiz birləşmələr arasında xüsusi yer tutur. Bu neuropeptidlər həşəratın ontogenez (inkişaf, böyümə) prosesində yuvenil-cavan harmonların sintezini ingibirləşdirərək, yəni qarşısını alaraq, sinir sistemi funksiyasını tənzimləyirlər [7]. Tədqiqat işinin məqsədi Leu-qallatostatın 2 neuropeptid molekulunun fəza quruluşunun və konformasiya xüsusiyyətlərinin öyrənilməsindən ibarətdir. Leu-qallatostatın 2 molekulunun kimyəvi quruluşu (amin turşu ardıcılığı) və hesablama sxemi şəkil 1-də verilmişdir.



Şək. 1. Leu-qallatostatın molekulunun hesablama sxemi

Hesablama üsulu

Leu-qallatostatin 2 molekulunu hesablamaq üçün illərin sınağından çıxmış nəzəri konformasiya analizi üsulundan istifadə edilmişdir. Nəzəri konformasiya analizi üsulunun əsası XX əsrin 50-ci illərində qoyulmuşdur. Bu üsula əsasən ixtiyari biomolekul atomlar sistemi kimi götürülür və bu zaman onun nüvə-elektron quruluşu nəzərə alınmır. Nəzəri konformasiya analizi üsulunda tam enerji aşağıdakı enerjilərin additiv cəmi şəklində ifadə olunur:

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

Nəzəri konformasiya analizi üsulunda istifadə olunan yarımempirik potensial funksiyalar və onların parametrləri [4-6] işlərindən götürülmüşdür, nəticələri şərh etmək üçün standart identifikatorlar sistemindən istifadə olunmuşdur. Hesablamalarda atomları əhatə edən polyar mühit ϵ ilə (təcrübə ilə hesablamalar arasında uyğunluq yaranması üçün $\epsilon=10$ götürülür), Morze potensialında hidrogen rabitəsini xarakterizə edən parametr isə D ilə (onun qiyməti 1,5 kkal/mola bərabərdir) nəzərə alınmışdır.

Bu sistemə əsasən fəza şərti olaraq 4 konformasiya oblastına bölünür və hər kiçik oblast bir hərf ilə (B , R , P və L ilə) işarə olunur. Bu oblastlarda amin turşularının φ və ψ ikiüzlü bucaqları aşağıdakı qiymətləri alır: R (φ , $\psi = -180^\circ \div 0^\circ$); B ($\varphi = -180^\circ \div 0^\circ$, $\psi = 0^\circ \div 180^\circ$); L (φ , $\psi = 0^\circ \div 180^\circ$) və P ($\varphi = 0^\circ \div 180^\circ$, $\psi = -180^\circ \div 0^\circ$). Bunlar formalar adlanır. Bu formalar isə fəzada iki cür quruluş tipi yaradır ki, bunlar da şeyplər adlanır. $R-R$, $R-B$, $B-L$, $L-L$, $B-P$, $L-R$, $P-R$, $P-B$ formalarından yaranan şeyplər ingilis sözü "folding" in ilk hərfi olan f ilə işarə olunur (ingiliscə "folding" – bükülmüş deməkdir) və polipeptid zəncirinin tam bükülmüş quruluş tipini, $B-B$, $B-R$, $R-L$, $L-B$, $R-P$, $P-L$, $P-P$, $L-P$ formalarından yaranan şeyplər isə "extended" sözünün ilk hərfi olan e ilə işarə olunur (ingiliscə "extended" - açılmış deməkdir) və polipeptid zəncirinin tam açılmış quruluş tipini xarakterizə edir. Bu quruluş tipləri $\theta = \psi_i + \varphi_{i+1}$ bucağının qiymətlər oblastı ilə xarakterizə olunur və θ bucağının qiyməti e şeypində həmişə 0° -yə, f şeypində isə 180° -yə yaxın olur. Amin turşularının yan zəncirlərinin konformasiya hallarının χ_i ($i=1, 2$ və ya 3) ilə işarə olunması qəbul olunmuşdur. $i=1$ olduqda χ bucağı $0^\circ \div 120^\circ$ intervalında, $i=2$ olduqda $-120^\circ \div 120^\circ$ intervalında, $i=3$ olduqda $-120^\circ \div 0^\circ$ intervalında qiymətlər alır.

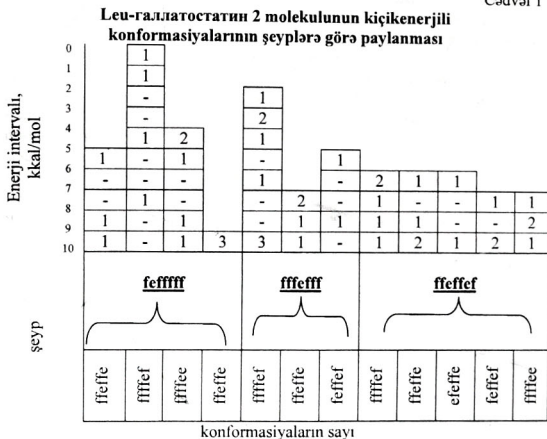
Hesablamalar apararkən ikiüzlü bucaqların qiymətləri standart nomenklaturaya uyğun götürülür.

Hesablamaların nəticələri

Leu-галлатостатин 2 molekulunun fəza quruluşunu və konformasiya xüsusiyyətlərini tədqiq etmək üçün şəki 1-də verilmiş sxem əsasında mərhələli hesablama aparılmışdır. Hesablamaların mərhələli aparılması əsla son nəticəyə təsir görsətmir. Əksinə, hər mərhələdə lazımsız quruluşları aradan götürməyə imkan verir. Ayrı-ayrı fraqmentlər üçün alınan nəticələr üzərində durmadan birbaşa bütöv molekulun nəticələrinə keçmək istərdim.

Leu-gallatostatini 2 molekulunu hesaba buraxmaq üçün 38 C-uculu, 17 N-uculu konformasiyaların Ala⁷ amin turşusunun bir-birini örtən hissələri nəticəsində 285 variant yığılmışdır. Bunlardan yalnız 47 konformasiya $\Delta E_{\text{om}} \leq 10$ kkal/mol şərtini ödəyir. Alınmış quruluşların enerjiləri arasındakı kəskin fərqə baxmayaraq, onlar Leu-gallatostatini 2 molekulunun Leu¹-Arg⁶ və Ala⁷-Leu¹⁴ fraqmentlərinin enerji cəhətcə bütün sərfəli hallarını özündə əks etdirir (cədvəl 1).

Cədvəl 1



Nəticələrin təhlili nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, Leu-qallatostatini 2 molekulunun fəzada formalaşmasında uzaq qarşılıqlı təsirlər xüsusi rol oynayır və onlar fraqmentlər üçün alınan qarşılıqlı təsirləri dağıtır. Beləliklə, nativ – təbii quruluşun alınması üçün yaxın, orta və uzaq qarşılıqlı təsirlərin mərhələli öyrənilməsinə ön plana çıxarılır. Bu cür konformasiyanın formalaşmasında amin turşularının yan zəncirlərinin rolunun mühüm əhəmiyyət kəsb etməsi müəyyən edilmişdir. Məhz yan zəncirlərin oriyentasiyası konformasiya enerjisinin minimizasiya prosesinə böyük təsir göstərərək, qlobal minimumu (nativ quruluşu yaxın kiçikenerjili konformasiyanı) tapmağa kömək edir. Ona görə də tədqiqatın əsasını konformasiya enerjisi ətrafında φ - ψ və χ_1 - χ_{i+1} qiymətləri üçün bir neçə konformasiya xəritələrinin qurulması ilə lokal mini-

mumun tapılması təşkil edir. Bunlar fraqmentləri birləşdirən zaman destabilizə edən kontaktları aradan götürməyə və enerjinin minimizasiya prosesi üçün az sayda dəyişənlərdən istifadə etməyə kömək edir.

Alınan nəticələr 1 və 2 cədvəllərində verilmişdir. Məqalənin əvvəlində qeyd etdiyimiz kimi, bunu, həmçinin cədvəl 2-dən aydın görmək olur ki, Leu¹-Arg⁶ və Ala⁷-Leu¹⁴ fraqmentlərinin birləşməsindən yaranan bütün konformasiyalar enerji cəhətcə sərfəli deyildir. Alınan bütün konformasiyaları şərti olaraq 4 qrupa bölmək olar.

I qrupa, tərkibində 3 tənzimlənen hissə olan konformasiyalar daxil edilmişdir. Bunlar Arg⁶ və Arg⁹ amin turşu qalıqları ilə bir-birindən ayrılan 2 hissədə α -spiral quruluşun əmələ gəlməsi ilə xarakterizə olunan konformasiyalardır. Təhlil nəticəsində, yəni Arg⁶ və Arg⁹ amin turşu qalıqlarının yan zəncirlərinin qalıqlararası qarşılıqlı təsirləri nəzərdən keçirilən zaman məlum olur ki, onların yan zəncirləri kompakt quruluşun daxilinə yox, məhz kənarına yönəlmişdir. Bu isə quruluşun stabilləşməsində onların rolunun çox az olduğunu göstəricisidir. I qrupda *ffffefefffff* və *ffffeefefffff* şeypləri ilə xarakterizə olunan 4 konformasiya bir-birindən Ala və Arg amin turşu qalıqlarının peptid zəncirinin müxtəlif oriyentasiyalarına görə fərqlənirlər. Leu-qallatostatin 2 molekulunun enerji cəhətcə ən yaxşı konformasiyası (nativ quruluşa yaxın konformasiya) da məhz bu qrupa daxildir (R₂R₁₁R₃R₂B₃R₂RB₁₁R₂B₃PB₂PB₂₁ formalı konformasiya; E_{tam} = -36.94 kkal/mol).

II qrupa daxil olan konformasiyalarda 3 α -spiral quruluşa malik konformasiyalar daxil edilmişdir. Bu hissələr isə bir-birindən Arg⁶ və Gly¹¹ amin turşu qalıqları ilə ayrılırlar. Bildiyimiz kimi, digər amin turşu qalıqlarından fərqli olaraq Gly (qlisin) yan zəncirə malik olmadığı üçün α -spiral hissə 2 növ oriyentasiya ilə xarakterizə oluna bilər. Bu da öz növbəsində bu qrupa daxil olan konformasiyaların I qrupa daxil olan konformasiyalardan az reaksiya qabiliyyətli olmasına dəlalət edir.

III qrupa daxil olan konformasiyalar tərkibində 1 α -spiral quruluş olan (N-ucda) konformasiyalardır. IV qrupa daxil edilmiş konformasiyalar isə orta quruluşu olmayan konformasiyalardır.

III qrupun konformasiyaları C-ucda hissənin çoxlu sayda konformasiya halları ilə xarakterizə olunmasına baxmayaraq, onlar içərisində yalnız 2-sinin tam enerjisi enerji cəhətcə labüddür.

Bu 2 qrupa daxil olan konformasiyaların təhlili nəticəsində onların çox kiçik reaksiya qabiliyyətli olmaları və nativ quruluşun malik olduğu xüsusiyyətləri özündə əks etdirmədikləri aşkar edilmişdir.

Leu-qallatostatin molekulunun kiçikenerjili konformasiyalarının enerji parametrləri

Qruplara görə bölgü	Ş e y p	Konformasiya	Enerji göstəriciləri (kcal/mol)				
			E _{q.v.}	E _{el.st.}	E _{tor.}	E _{lam.}	E _{nəsb.}
I	ffff efce	R ₁ R ₂ B ₃ R ₂ RB ₁₁ R ₂ B ₃ PB ₂ PB ₂₁	-65.60	4.15	24.51	-36.94	0.0
		R ₁ R ₃ B ₁ R ₂ RB ₁₁ R ₂ B ₃ PB ₂ PB ₂₁	-65.29	3.12	26.43		1.2
I	ffff eefe	R ₂ R ₁₁ R ₃ R ₂ L ₃ BL ₁₁ R ₂ B ₃ PB ₂ PB ₂₁	-65.45	4.21	29.10	-32.14	4.6
		R ₃ R ₂ R ₃ L ₂ RB ₂₁ R ₂ B ₃ PR ₂ RR ₂₁	-63.47	2.98	28.75	-31.74	5.2
II	ffft e ffft	R ₂ R ₁₁ R ₃ R ₂ B ₁ R ₂ RR ₁₁ R ₂ R ₃ PB ₂ PB ₃₂	-65.42	3.77	27.21	-34.44	2.3
		R ₂ R ₁₁ R ₃ R ₂ B ₁ R ₂ RR ₁₁ R ₂ R ₃ PB ₂ PB ₃₁	-65.42	3.12	28.96	-33.34	3.6
		R ₂ R ₃₁ R ₃ R ₃ B ₃ R ₂ RR ₁₁ R ₂ R ₃ PB ₂ PB ₃₂	-65.71	3.56	29.01	-33.14	3.8
		R ₂ R ₃₁ R ₃ R ₃ B ₃ R ₂ RR ₁₁ R ₂ R ₃ PB ₂ PB ₃₁	-64.37	2.11	29.52	-32.74	4.2
III	ffft efftfe	R ₂ R ₁₁ R ₃ R ₂ B ₃ R ₂ RR ₂₂ B ₃ B ₁ PR ₁ PR ₃₂	-60.84	2.60	28.00	-30.24	6.7
		R ₁₁ R ₃ R ₂ B ₃ R ₂ RR ₂₁ B ₃ B ₁ PR ₁ PR ₃₂	-64.63	4.27	30.62	-29.74	7.2
IV	ffeffeffef e	R ₂ R ₁₁ B ₁ R ₂ B ₁ L ₃ BL ₂₂ L ₁ B ₁ PR ₁ PR ₃₁	-60.08	2.70	28.64	-28.74	8.2
		R ₂ R ₁₁ B ₁ R ₂ B ₁ L ₃ RR ₂₂ B ₃ B ₁ PR ₁ PB ₂₁	-59.99	2.74	29.41	-27.84	9.1
		R ₂ R ₁₁ B ₁ R ₂ B ₁ L ₃ RR ₃₂ B ₃ B ₁ PR ₁ PR ₃₂	-59.67	3.05	29.28	27.34	9.6
		B ₂ R ₃₁ B ₃ R ₂ B ₃ L ₃ RR ₂₂ B ₃ B ₁ PR ₁ PB ₂₁	-61.25	2.98	31.13	-27.14	9.8
		R ₂ R ₁₁ B ₁ R ₂ B ₁ L ₃ RR ₃₂ B ₃ B ₁ PR ₁ PB ₃₂	-60.54	3.11	30.39	-27.04	9.9

* Qeyd: hidrogen rabitaları enerjiyə qeyri-valent enerjilərdə (E_{q.v.}) nəzərə alınmışdır.

ƏDƏBİYYAT

1. Duve, H., Johnsen, A.H., Scott, A.G., Yu, C.G., Yagi, K.J., Tobe S.S., and Thorpe, A. 1993: Callatostatins: Neuropeptides from the Blowfly *Calliphora Vomitoria* with Sequence Homology to Cockroach Allatostatins. *Proc.Natl.Acad.Sci. USA*, 90, pp. 2456- 2460.
2. Duve, H., Johnsen, A.H., Maestro, J.L., Scott, A.G. East, P.D., Thorpe, A. 1996: Identification of the Dipteran Leu-callatostatin Peptide Family: The pattern of precursor processing revealed by isolation studies in *Calliphora vomitoria*. *Regul.Pept.*, 67, pp. 11-19
3. Duve, H., Thorpe, A. 1994: Distribution and Functional Significance of Leu-callatostatins in the Blowfly *Calliphora Vomitoria*. *Cell Tissue Res.*, 276. pp. 367-379
4. Momany F.A., McGuire R.F., Burgess, A.W., Scheraga, H.A. 1975: Energy Parameters in Polypeptides: VII. Geometric Parameters Partial Atomic Charges, Nonbonded Interaction for Naturally Occurring Amino Acid. *J.Phys.Chem.*, 79, pp. 2361-2381.
5. Popov, E.M. 1989: The Structural Organization of Proteins (in Russian), Nauka, Moscow: 352 p.
6. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature Abbreviations and Symbols for Description of Conformation of Polypeptide Chains. 1974: *Pure Appl. Chem.*, 40, pp. 291-308
7. Hayes T.K., Guan X.C., Johnson V., Strey A., Tobe S.S. 1995: Juvenile-Hormone Binding Components of Locust Fat-body". *Arch. Insect Biochem. and Phys.*, v.28, No3, pp. 291-309

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ LEU-CALLATOSTATIN 2

Л.И.ВЕЛИЕВА, Э.З.АЛИЕВ

РЕЗЮМЕ

В работе изучена пространственная структура молекулы Leu-callatostatin 2. На основе расчёта величины внутримолекулярной конформационной энергии проведена количественная оценка стабильности возможных конформационных состояний молекул в условиях полярной среды.

Ключевые слова: нейропептид, структура, теоретический конформационный анализ.

SPATIAL STRUCTURE OF MOLECULES LEU-CALLATOSTATIN 2

L.I. VALIYEVA, E.Z. ALIYEV

SUMMARY

In this paper, the spatial structure of the Leu-callatostatin 2 molecule was studied. Based on the calculation of the intramolecular conformational energy, a quantitative assessment of the stability of possible conformational states of the molecules in a polar environment was made.

Keywords: neuropeptide, theoretical conformational analysis; structure.

Redaksiyaya daxil oldu: 13.02.2019-cu il
Çapa imzalandı: 08.04.2019-cu il