

**BİOMOLEKULLARIN FƏZA QURULUŞUNUN TƏDQIQINDƏ
İSTİFADƏ OLUNAN ÜSULLAR****L.İ.VƏLİYEVA, O.G.GÜLƏHMƏDOV***Bakı Dövlət Universiteti
Lala_Veliyeva@rambler.ru*

İşdə biomolekulların fəza quruluşunun tədqiqində istifadə olunan təcrübi və nəzəri hesablama üsullarının bir sıra aspektləri nəzərdən keçirilmişdir.

Açar sözlər: spektroskopik üsullar, quruluşun tədqiqi, konformasiya, nəzəri konformasiya analizi üsulu, molekulyar dinamika üsulu

Bioloji fəal molekullar dedikdə, zülal və kiçik peptid molekulları, onların təşkil olunduqları amin turşuları nəzərdə tutulur. Məlumdur ki, bu molekulların funksional aktivliklərindəki müxtəlifliklər onların fəza quruluşlarının müxtəlifliyi ilə birbaşa əlaqədardır. Bu da öz növbəsində biomolekulların birinci quruluşundan, yəni zülal və kiçik peptid molekullarının təşkil olunduğu amin turşuları ardıcılığından asılıdır.

Ümumiyyətlə, aminturşu qalıqlarından ibarət molekullar ətraf mühitə qarşı çox həssasdırlar. Buna görə də onlar fəzada bir konformasiya vəziyyətində olurlar və mühitin təsiri nəticəsində bir konformasiya halından digərinə asanlıqla keçirlər. Başqa sözlə desək, biomolekullar kiçikenerjili konformasiya halları toplusundan ibarət olur ki, bu kiçikenerjili konformasiya hallarının tapılması onların bioloji aktivliyinin spesifikliyinin izah edilməsi yolunda atılan əsas addımdır.

Biomolekullarının fəza quruluşları əsasən iki növ üsullarla - təcrübi və nəzəri üsullarla tədqiq olunur [3,4]. Biz öz hesablamalarımızda nəzəri hesablama üsullarına xüsusi yer veririk və onların biomolekulların tədqiqində rolunu yüksək qiymətləndiririk. Onu qeyd etmək lazımdır ki, təcrübi üsulların çoxunda alınan nəticələr ortalanmış, birqiymətli olmayan nəticələr verir. Çünki təcrübədə biomolekulun olduğu real mühiti yaratmaq həmişə mümkün olmur.

Bu baxımdan son illər nəzəri hesablama üsullarına daha çox üstünlük verilir.

Təcrübi tədqiqat üsulları

Biomolekulların konformasiya hallarının mühitdə öyrənilməsi üçün istifadə edilən təcrübi üsullara aşağıdakıları misal göstərmək olar: infraqırmızı spektroskopiya (İQ), nüvə maqnit rezonansı üsulu (NMR), elektron paramaqnit rezonansı üsulu (EPR), rentgen quruluş analiz (RQA) üsulu və fırlanma dixroizmi (FD) üsulu.

Spektroskopik üsullar ilə biomolekulların kimyəvi quruluşu və tərkibi haqqında geniş məlumat əldə etmək mümkündür [9,11]. Belə ki, mühitdə İQ-spektrlər vasitəsilə 1) bütün amid rabitələrinin *sis*- və *trans*-konfiqurasiyalarını tam aydınlığı ilə bir-birindən ayırmaq mümkün olur; 2) disulfid rabitələrinin mövcudluğunu müəyyənləşdirmək olur; 3) yan zəncirin hidrogen rabitələri yaratmaq imkanları haqqında geniş məlumat almaq olur.

NMR üsulu ilə bir sıra neyropeptid təbiətli molekulların fəza quruluşları, o cümlədən temperaturun müxtəlif qiymətlərində onların əsas və yan zəncirlərinin pH fizioloji tərkibi müəyyən edilmiş, dinamik xarakteristikaları, fəzada yerləşmələrinin müxtəlif oriyentasiyaları barədə məlumat əldə edilmişdir [1].

Biomolekulların tədqiqi üçün istifadə edilən üsullar içərisində rentgenquruluş analiz (RQA) üsuluna daha çox üstünlük verilir. RQA-tədqiq olunan nümunədən səpilmiş rentgen şüalarının fəzada paylanmasına və intensivliyinə əsasən maddələrin quruluşunu öyrənən üsuldur. Qeyd etmək lazımdır ki, bu üsul zülal molekullarının tədqiqində bir sıra nəticələrin alınması üçün effektiv üsul hesab edilsə də, zülallardan fərqli olaraq peptid molekullarının daha çox mütəhərriqliyi hesabına, RQA üsulu ilə aydın fiksə olunmuş quruluşları almaq mümkün olmamışdır. Bu da öz növbəsində, bioloji fəal quruluşun seçilməsini, yəni konkret bioloji funksiyanı yerinə yetirməyə cavabdeh olan quruluşun tapılmasını çətinləşdirir.

FD spektrləri vasitəsilə isə kiçik peptid təbiətli molekulların konformasiya dəyişikliklərini, yəni bir konformasiya halından digər hala keçməsinə təhlil etmək mümkündür.

Nəzəri hesablama üsulları

Nəzəri hesablama üsulları dedikdə son illər biomolekulların tədqiqində geniş istifadə olunan nəzəri konformasiya analizi üsulu və molekulyar dinamika üsullarını misal çəkmək olar [2,5].

Nəzəri konformasiya analizi üsulunun əsası XX əsrin 50-ci illərində qoyulmuşdur. Burada istifadə olunan yarımempirik potensial funksiyalar və onların parametrləri [6,7,8] işlərindən götürülmüşdür, nəticələri şərh etmək üçün isə standart identifikatorlar sistemindən istifadə olunmuşdur [10].

Nəzəri konformasiya analizi üsuluna əsasən ixtiyari biomolekul aomlar sistemi kimi götürülür və bu zaman onun nüvə-elektron quruluşu nəzərə alınmır. Həm nəzəri konformasiya analizi üsulunda, həm də molekulyar dinamika üsulunda tam enerji aşağıdakı enerjilərin additiv cəmi şəklində ifadə olunur:

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

Burada $E_{q,v}$ - qeyri-valent, və ya Van –der-Vals qarşılıqlı təsir enerjisidir; onu hesablamaq üçün Lennard-Consun "6-12" $\rightarrow E_{q,v} = -A_{ij}r_{ij}^{-6} + B_{ij}r_{ij}^{-12}$ potensialından istifadə edilir (potensialdakı A və B parametrləri eksperimentdən tapılan qiymətlərdir. r_{ij} - i və j atomları arasında məsafədir);

$E_{el,st}$ - elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisini təmsil edir; onun qiyməti Kulon qanunu ilə hesablanır: $E_{el,st} = \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$ (q_i, q_j - nöqtəvi yüklər, r_{ij} - i və j atomları arasındakı məsafə, ϵ -dielektrik nüfuzluğu adlanır və H_2O (su) mühiti üçün $\epsilon=10$ götürüldükdə təcrübi nəticələr nəzəri hesablamaların nəticələri ilə üst-üstə düşür);

E_{tor} - torsion və ya valent rabitələr ətrafında fırlanma enerjisidir və onu hesablamaq üçün $E_{tor} = \frac{1}{2}E_0(1 - \cos n\varphi)$ düsturundan istifadə edilir (E_0 - potensial çəpərin hündürlüyü, φ -ikiüzlü bucaq, n-isə molekulun simmetriya elementinə uyğun olan parametrdir. Məsələn, 3-cü tərtib simmetriya oxuna malik molekul üçün $n=3$ olur);

$E_{h,r}$ - hidrogen rabitələrinin yaranma enerjisidir. Bu enerjini hesablamaq üçün əsasən $E_{h,r} = D(1 - e^{-n\Delta r})^2 - D$ Morze potensialından istifadə olunur (D -dissosiasiya enerjisidir və onun qiyməti 1.5 kkal/mol tərtibindədir, $\Delta r = r - r_0$, r-hidrogen rabitələri arasındakı məsafə, $r_0 = 1.8 \text{ \AA}$ (NH...OC) - hidrogen rabitələrinin tarazlıq məsafəsi, n isə empirik parametrdir ($n=3(\text{A}^\circ)^{-1}$).

Hesablamalar apararkən ikiüzlü bucaqların qiymətləri standart nomenklaturaya uyğun götürülür.

Molekulyar dinamika üsulu. Makmolekulların daxili mütəhərriqliyinin modelləşdirilməsində geniş istifadə olunan nəzəri üsullardan biri də molekulyar dinamika üsuludur [7,12]. Bu üsulun əsasını makromolekulu təşkil edən atomların koordinat və impulslarının faza fəzasında klassik (nyuton) hərəkət trayektoriyasının hesablanması təşkil edir [13]. Molekulyar dinamika üsulunda biomolekula qarşılıqlı təsirdə olan kiçik hissəciklər sistemi kimi baxılır və atomların klassik hərəkət trayektoriyaları empirik atom-atom potensialının qüvvə sahəsində hesablanır. Bu üsulla makromolekulun daxili mikroskopik istilik hərəkəti subnanodəqiqə intervalında modelləşdirilir. Ətraf mühitlə enerji mübadiləsi effektlərini nəzərə almaq və sistemin temperaturunu sabit saxlamaq məqsədilə xüsusi alqoritmdən - Berendsen termostatından istifadə olunur. Temperaturun tarazlıq qiymətindən kənara çıxmaları Landau-Teller tənliyi vasitəsilə korreksiya edilir.

Molekulyar dinamika üsulunda tədqiq edilən molekulun konformasiya mütəhərriqliyinə ətraf mühitin təsiri sistemə su molekullarının daxil edilməsi və sərhəd şərtlərinin qoyulması ilə həyata keçirilir. Bu üsulla ilk addımda bütün zərrəciklərin koordinat və sürətlərini verməklə, sonrakı addımlarda zərrəciklərə təsir edən bütün qüvvələri, onların koordinatlarını və sürətlərini hesablamaq mümkün olur.

Deyilənləri ümumiləşdirərək o nəticəyə gəlmək olar ki, nəzəri komformasiya və molekulyar dinamika üsullarının təcürbi üsullarla müqayisədə bir sıra üstünlüklərinə baxınayaraq, biomolekulların fəza quruluşlarını tədqiq etmək üçün, həm təcürbi yolla tapılmış qiymətlərdən, həm də nəzəri hesablamalardan birgə istifadə edilərsə, tədqiq edəcəyimiz molekulun molekul daxili qarşılıqlı təsir enerjisinin minimum qiymətinə uyğun gələn dayanıqlı halını – konformasiyasını daha dəqiq müəyyənənləşdirmək mümkün olar.

ƏDƏBİYYAT

1. Лундин А.Г., Федин Э.И. ЯМР-спектроскопия. М.: Наука, 1986, 224 с.
2. Полозов Р.В. Метод полуэмпирического силового поля в конформационном анализе биополимеров. М.: Наука, 1981, 120 с.
3. Попов Е.М. Структурная организация белков. М.: Наука, 1989, 352 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. Мн.: Наука и техника, 1989, с.62-63
6. Allinger N.L., Burkert U. Molecular Mechanics. A.C.S. Monograph, 1982, N.177, American Chemical Society, Washington, DC.
7. Allinger N.L., Zhou X., Bergsman J. Molecular mechanics parameters. J. of Mol. Struc. (Theochem.), 1994, v.312, p.69-83
8. Gelin B.R., Karplus M. Side-Chain torsion potentials. Biochem. Soc. Trans., 1979, v.18, N.7, p.1156-1268
9. Havel H.A. Spectroscopic methods for determining Protein Structure in Solution. Ed. VCH Publishers, 1996, 250 pp.
10. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature. J. Biol. Chem., 1983, v.260, p.14-42
11. Jones C., Mulloy B., Thomas A.H. Spectroscopic methods and analysis. Eds., Humana Press, Totowa, NJ, 1993, 395 pp.
12. Levitt M. Protein folding by Restrained Energy Minimization and Molecular Dynamics. J. Mol. Biol., 1983, v.170, p.723-764
13. Mc Guire R.F., Momany F.A., Scheraga H.A. Energy parameters in polypeptides. An empirical hydrogen bond potential function based on molecular orbital calculations. J. Phys. Chem., 1972, v.76, N.3, p.375-393

МЕТОДЫ ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ИЗУЧЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ БИМОЛЕКУЛ

Л.И.ВЕЛИЕВА, О.Г.ГУЛЕХМЕДОВ

РЕЗЮМЕ

В работе был рассмотрен некоторые аспекты экспериментальных и теоретических методов, используемых при изучении пространственной структуры биомолекул.

Ключевые слова: спектроскопические методы, конформация, теоретический конформационный анализ, структура, метод молекулярной динамики

METHODS USED IN THE STUDY OF THE SPATIAL STRUCTURE OF BIOMOLECULES

L.I.VELIYEVA, O.G.GULEXMEDOV

SUMMARY

In this paper, some aspects of experimental and theoretical methods used in the study of the spatial structure of biomolecules were considered.

Keywords: spectroscopic methods, conformation, theoretical conformational analysis, structure, molecular dynamics method

Redaksiyaya daxil oldu: 09.10.2019-cu il

Çapa imzalandı: 28.12.2019-cu il