

UOT 577.3

β- KAZOMORFİN-4 MOLEKULUNUN FƏZA QURULUŞU**N.A.ƏHMƏDOV, L.N.AGAYEVA, R.M.ABBASLI, L.İ.İSMAYILOVA***Bakı Dövlət Universiteti, Fizika Froblemləri İnstitutu***Namig.49@bk.ru*

Nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə Pro1-Phe2-Pro3-Gly4-NH₂ β-kazomorfin-4 molekuluğunun fəza quruluşu onu əmələ gətirən aminturşu qalıqlarının aşağıenerjili konformasiyaları əsasında tədqiq olunmuşdur. β-kazomorfin-4 molekuluğunun fəza quruluşunu öyrənmək üçün sistemin potensial enerjisi qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin və hidrogen rabitəsi enerjisinin cəmi şəklində seçilmişdir. β-kazomorfin-4 molekuluğunun stabil konformasiyaları yığıcı, onların ikiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətləri, onları stabiləşdirən aminturşu qalıqları arası və daxili qarşılıqlı təsir enerjiləri müəyyən edilmişdir.

Açar sözlər: ekzorfin, kazomorfin, opioid, fəza quruluşu, konformasiya

Qida maddələrindən alınmış bir sıra ekzogen peptidləri opioidəbənzər xassələrə malikdir. İlk dəfə elmə məlum olan ekzorfinlər α-kazeindən və buğda qlütenindən alınmışdır və müəyyən təsirləri öyrənilmişdir. Qida maddələrinin peptid komponentlərinin opioid aktivliyinə malik olmasının kəşfi belə fərziyyə irəli sürməyə əsas verdi ki, bəzi yeməklər mərkəzi əsəb sisteminə opiat dərmanlar kimi təsir göstərməyə qadirdir. Bəzi tədqiqatçılar fərz edirlər ki, insanlar tərəfindən süd və buğda məhsullarının çox istifadə edilməsi onların tərkibində ekzorfinlərin olması nəticəsində olmuşdur. Endogen opioid peptidlərinin və ekzorfinlərin aminturşu qalıqları ardıcılıqlarının müqayisəsi göstərir ki, ekzorfin molekullarının N-tərəf aminturşu qalıqları daha rəngarəngdir. Bu onu göstərir ki, ekzorfinlər opiat reseptorlarının ixtisaslaşdırılmış liqandları deyil və onlar bəzi hallarda müxtəlif mediator və hormonlarla müxtəlif vəziyyətlərdə qarşılıqlı təsirlərdə ola bilərlər. Ekzorfinlərin N- tərəfində ən çox rast gəlinən Tyr-Pro ardıcılığıdır. Endogen opioid peptidlərinin N-tərəfində ən çox rast gəlinən Tyr-Gly-Gly-Phe ardıcılığıdır. Prolin aminturşu qalığının olması molekulu parçalanmaya qarşı daha davamlı edir. Heyvan mənşəli ekzorfinlər arasında ən çox tədqiq olunanı süd zülalının törəmələridir. Ən çox öyrənilənləri inək südünün β-kazeininin hidrolizindən alınan β-kazomorfin-4, -5, -6, -7 –dir.[1-4].

Opioid peptidləri sinfinə aid olan enkefalinlərin, endorfinlərin, endomorfınlərin, dinorfinlərin, neoendorfinlərin quruluş-funksiya əlaqələrini tədqiq

etmişik, indi isə ekzorfinlər sinfinə daxil olan molekulların quruluş-funksiya əlaqələri tədqiq olunur. Bu tədqiqat işi də əvvəlki tədqiqat işlərimizin davamıdır[5-11].

1.Hesablama metodu

Pro1-Phe2-Pro3-Gly4-NH₂ β-kazomorfin-4 molekulu dörd aminturşu qalığından, 61 atomdan və 13 ikiüzlü fırlanma bucağından ibarətdir. β-kazomorfin-4 molekulunun fəza quruluşunu öyrənmək üçün sistemin potensial enerjisi qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin və hidrogen rabitəsi enerjisinin cəmi şəklində seçilmişdir. Qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisi Lennard-Cons potensialı ilə Momani və Şeraqanın verdiyi parametrlərlə hesablanmışdır. Molekulun konformasiya imkanları su mühitində öyrənilmişdir. Hidrogen rabitəsinin enerjisi Morze potensialı ilə hesablanmışdır. Torsion qarşılıqlı təsir enerjisini hesablamaq üçün potensial funksiyalar, atomlardakı parsial yüklərin qiymətləri, valent bucaqlarının qiymətləri və valent rabitələrinin uzunluqları. Momani və Şeraqanın məqaləsindən götürülmüşdür. İkiüzlü fırlanma bucaqlarının işarələri və qiymətləri beynəlxalq nomenklaturaya uyğundur [12].

Nəzəri konformasiya analizi üsulunda hesablamaların nəticələrinin təhlil etmək üçün hər bir aminturşu qalığının konformasiya halını xarakterizə etmək üçün $X^{n_{ij}}$ işarəsindən istifadə edilir, burada X-aminturşu qalığının əsas zəncirinin formalarını (R,B,L,P), n-ardıcılıqda aminturşu qalığının neçənci yerdə durduğunu, $ij=11,12,13,21$ və s. simvolları aminturşu qalığının yan zəncirinin vəziyyətini (χ_1, χ_2, χ_3) xarakterizə edir. 1-indeksi ikiüzlü fırlanma bucağının qiymətinin 0°-120° intervalında, 2-indeksi 120°- -120° intervalında, 3-indeksi -120°-0° intervalında dəyişdiyini göstərir. Aminturşu qalığının əsas zəncirinin R-oblastında ikiüzlü fırlanma bucaqları φ və ψ -nin qiymətləri -180°-0° intervalında; B-oblastında φ -nin qiyməti -180°-0° intervalında, ψ -nin qiyməti 0°-180° intervalında; L-oblastında φ və ψ -nin qiymətləri 0°-180° intervalında; P-oblastında φ -nin qiyməti 0°-180° intervalında, ψ -nin qiyməti -180°-0° intervalında dəyişir. Əsas zəncirin forması anlayışı aminturşu qalıqlarının əsas zəncirinin ikiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətlərinin R,B,L,P oblastlarına düşdüyünü müəyyən edir.

Molekulun əsas zənciri e və f şeypi adlanan simvollarla da xarakterizə olunur ki, bunlar da uyğun olaraq $C^{\alpha}_i-C^{\alpha}_{i+1}-C^{\alpha}_{i+2}-C^{\alpha}_{i+3}$ virtual rabitələrinin açılmış və bükülmüş konfigurasiyasına uyğun gəlir. f-şeypini dipeptid fraqmentin R-R, R-B, B-L, L-L, B-P, L-P, P-R, R-B formaları, e-şeypini isə B-B, B-R, L-B, L-P, R-L, R-P, P-L, P-P formaları əmələ gətirir.

2. Hesablamaların nəticələri və onların müzakirəsi

Pro1-Phe2-Pro3-Gly4-NH₂ β-kazomorfin-4 molekulunun fəza quruluşu onu əmələ gətirən uyğun aminturşu qalıqlarının aşağıenerjili konformasiyaları əsasında hesablanmışdır. Məlumdur ki, molekulun aminturşu qalıqları ardıcılığında qlisindən başqa digər aminturşu qalıqları prolin aminturşu qalığından əvvəl gəldikdə onlar üçün əsas zəncirin R formasının konformasiyaları yüksəkenerjili olur. Ona görə də β-kazomorfin-4 molekulunun fəza quruluşunu hesablamaq üçün başlanğıc variantlar seçildikdə Phe2 üçün əsas zəncirin R formasının konformasiyalarına baxılmamışdır. Bu səbəbdən də molekulun fəza quruluşunu öyrənmək üçün başlanğıc variantlar peptid zəncirin eee, eef, fee və fef şeyplərinin əsas zəncirlərinin 16 formasının konformasiyaları əsasında formalaşmışdır.

β-kazomorfin-4 molekulunun fəza quruluşunun öyrənilməsi göstərir ki, əsas zəncirin formalarının və konformasiyaların enerjilərinə görə diferensiasiya gedir. Hesablanmış konformasiyalar arasından əsas zəncirin hər bir formasının ən aşağıenerjili konformasiyası seçilmiş, onlara qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin verdikləri pay, ümumi və nisbi enerjiləri cədvəl 1-də göstərilmişdir. Cədvəl 1-dən görüldüyü kimi, qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisinin ümumi enerjiyə verdiyi pay (-10.3) – (-5.4) kkal/mol, elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisinin verdiyi pay (-3.2) – (-2.4) kkal/mol, torsion qarşılıqlı təsir enerjisinin verdiyi pay (0.8) - (2.1) kkal/mol intervalında olmuşdur. Cədvəl 1-də göstərilən konformasiyaların nisbi enerjiləri isə 0 - 5.0 kkal/mol enerji intervalında dəyişir.

Cədvəl 1

β-kazomorfin-4 molekulunun aşağıenerjili konformasiyaları, onlara qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin verdikləri pay, ümumi və nisbi enerjiləri

No	Şeyp	Konformasiya	U _{qv}	U _{el}	U _{tor}	U _{üm}	U _{nis}
1	fef	R B ₃ R R	-10.3	-2.7	1.0	-12.0	0
2		R B ₂ B L	-8.9	-3.0	1.5	-10.3	1.7
3		B L ₃ R R	-9.2	-2.6	1.7	-10.1	1.9
4		B L ₂ B L	-7.6	-2.6	1.9	-8.3	3.7
5	fee	R B ₁ R L	-9.4	-2.8	0.8	-11.3	0.7
6		R B ₁ B B	-6.7	-3.1	0.9	-8.9	3.1
7		B L ₃ R L	-7.6	-2.6	1.5	-8.7	3.3
8		B L ₃ B B	-5.4	-3.0	1.4	-7.0	5.0
9	eef	B B ₃ R R	-9.0	-2.8	1.2	-10.6	1.4
10		R L ₃ R R	-10.1	-2.4	2.1	-10.3	1.7
11		B B ₂ B L	-8.5	-2.9	1.5	-9.9	2.1
12		R L ₂ B L	-8.2	-2.5	1.7	-9.0	3.0
13	eee	B B ₁ R L	-7.5	-2.8	0.9	-9.4	2.6
14		R L ₂ R L	-8.1	-2.4	1.5	-9.0	3.0
15		B B ₁ B B	-5.4	-3.2	1.2	-7.4	4.6
16		R L ₃ B B	-6.4	-2.8	1.8	-7.3	4.7

β -kazomorfin-4 molekulunun hər bir şeypinin ən aşağıenerjili konformasiyalarında aminturşu qalıqları daxilində və arasında qarşılıqlı təsir enerjiləri cədvəl 2-də, onların həndəsi parametrləri isə cədvəl 3-də göstərilmişdir.

β -kazomorfin-4 molekulunun ən stabil konformasiyası fef şeypinin R B₃ R R konformasiyasıdır. Bu konformasiyaya qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisinin verdiyi pay ən çoxdur, elektrostatik və torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinə görə isə əlverişlidir (cədvəl 1). Konformasiyanın stabilləşməsinə Pro1-in digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsir enerjisi (-4.5) kkal/mol, Phe2-nin digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsir enerjisi (-5.6) kkal/mol, Pro3-ün digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsir enerjisi (-1.3) kkal/mol pay verir (cədvəl 2). fef şeypinin üç konformasiyasının nisbi enerjisi 2.0 kkal/mol-dan azdır. fee şeypinin ən stabil konformasiyası R B₁ R L –dir, onun nisbi enerjisi 0.7 kkal/mol-dur. Onun stabilləşməsinə Pro1-in digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsir enerjisi (-6.4) kkal/mol, Phe2-nin digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsir enerjisi (-5.8) kkal/mol, Pro3-ün digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsir enerjisi (-1.4) kkal/mol pay verir (cədvəl 2). Bu şeypin digər konformasiyalarının nisbi enerjiləri 3 kkal/mol-dan çoxdur.

Cədvəl 2

β -kazomorfin-4 molekulunun aşağıenerjili R B₃ R R ($U_{nis}=0$ kkal/mol, 1-ci sətir), R B₁ R L ($U_{nis}=0.7$ kkal/mol, 2-ci sətir), B B₃ R R ($U_{nis}=1.4$ kkal/mol, 3-cü sətir) B B₁ R L ($U_{nis}=2.6$ kkal/mol, 4-cü sətir) konformasiyalarında aminturşu qalıqları daxilində və arasında qarşılıqlı təsir enerjiləri

Pro1	Phe2	Pro3	Gly4	
-2.4	-1.4	-0.5	-0.1	Pro1
-2.1	-3.6	-0.6	-0.1	
-2.4	-2.7	-0.5	-0.1	
-2.1	-4.1	-0.6	-0.2	
	0	-3.7	-1.9	Phe2
	0.1	-3.7	-1.9	
	0	-3.3	-2.5	
	0	-3.3	-2.4	
		0.3	-1.3	Pro3
		0.3	-1.4	
		0.3	-1.4	
		0.3	-1.4	
			0.7	Gly4
			0.7	
			0.8	
			0.8	

β -kazomorfin-4 molekulunun aşağıenerjili konformasiyalarının həndəsi parametrləri

Amin turşusu	R B ₃ R R	R B ₁ R L	B B ₃ R R	B B ₁ R L
Pro1	-60 -51 -178	-60 -52 180	-60 137 -177	-60 -132 -178
Phe2	-103 149 177 -62 90	-109 148 177 -59 88	-103 148 177 -63 95	-113 148 .178 60 87
Pro3	-60 -55 177	-60 -57 180	-60 -55 176	-60 -62 180
Gly4	-70 -51 178	67 64 180	-70 -51 179	71 61 179
U _{nis}	0	0.7	1.4	2.6

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

Molekula aromatik yan zəncirli Phe aminturşu qalığı daxil olduğundan bir çox konformasiyalarda onun yan zənciri ilə molekulun əsas zəncirinin atomları arasında əlverişli qarşılıqlı təsir yaranır və buna görə də əsas zəncirin bir çox formaları aşağıenerjili konformasiya ilə təmsil olunmuşdur.

eeə şeypinin əsas zəncirinin dörd formasının nisbi enerjiləri (1.4) – (3.0) kkal/mol enerji intervalında dəyişir. Şeypin ən stabil konformasiyası nisbi enerjisi 1.4 kkal/mol olan B B₃ R R -dir. O, qlobal konformasiyadan yalnız Pro1-in əsas zəncirinin formasına görə fərqlənir. eee şeypinin əsas zəncirinin dörd formasının konformasiyalarının nisbi enerjiləri (2.6) – (4.7) intervalında dəyişir. Şeypin ən stabil konformasiyası B B₁ R L-dir. Bu konformasiya fee şeypinin ən stabil konformasiyasından yalnız əsas zəncirin formasına görə fərqlənir (cədvəl 1).

β -kazomorfin-4 molekulunun fəza quruluşunun öyrənilməsi göstərir ki, molekul elə fəza quruluşları yığımına malik olur ki, o müxtəlif bioloji funksiyaları yerinə yetirə bilər və müxtəlif reseptor molekulları ilə əlaqəyə girə bilər. β -kazomorfin-4 molekulunun fəza quruluşunun öyrənilməsindən alınan nəticələr β -kazomorfin-5, -6, -7 molekullarının fəza quruluşlarının tədqiqində istifadə oluna bilər.

ƏDƏBİYYAT

1. Чеснокова Е.А., Сарычева Н.Ю., Дубынин В.А., Каменский А.А. Опиоидные пептиды, получаемые с пищей и их влияние на нервную систему. Успехи физиологических наук, 2015, т. 46, №1, с. 22-46.
2. Дубынин В.А. Экзอร์фины: возможное биологическое и клиническое значение. Психиатрия. 2010, т.45, №3, с. 65-73.
3. Дубынин В.А., Ивлева Ю.А., Каменский А.А. Нейротропная активность опиоидных пептидов пищевого происхождения β -казоморфинов//Успехи физиол. наук. 2004, т.35, №1, с. 83-101.
4. Дубынин В.А., Каменский А.А. Бета-казоморфины и их роль в регуляции поведения. М.: КМК, 2010. 304 с.
5. Ахмедов Н.А. Теоретический конформационный анализ молекул β -казоморфина, валмуцептина и морфицептина. Молекулярная Биология, 1989, т. 23, с. 240-248.
6. Ахмедов Н.А., Годжаев Н.М., Сулейманова Е.В., Попов Е.М. Структурная организация молекул [Met] энкефалина и эндорфинов. Биоорганическая химия, 1990, т. 16, с. 649-667.

7. Akhmedov N.A., Agayeva L.N., Ismailova L.I., Godjaev N.M. The spatial structure of the cardio active peptides. *Current Topics in Peptide and Protein Research*. 2010, v. 11, pp. 87-93.
8. Гаджиева Ш.Н., Ахмедов Н.А., Масимов Э.А., Годжаев Н.М. Пространственная структура молекулы Thr-Pro-Ala-Glu-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂, *Биофизика*, 2013, т. 58, в. 4, с. 587-590.
9. Akhmedov N.A., Ismailova L.I., Abbasli R.M. et al. Spatial Structure of Octarphin molecule. *IOSR.J.Applied Physics (IOSR-JAP)*. 2016, 8, 66-70.
10. Hasanov E.M., Akhmedov N.A. Spatial Structure of Peptide BAM-20P. *International Journal of Innovative Science and Research Technology* ISSN No:-2456-2165, 2018, v. 3, pp. 72-76.
11. Akhmedov N.A., Abbasli R.M., Agayeva L.N., Ismailova L.I. Three-dimensional structure of exorphin B5 molecule. *Conference proceedings Modern Trends In Physics*. 2019, 201-204.
12. IUPAC-IUB, *Quantity Units and Symbols in Physical Chemistry*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988, v. 39.

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ β-КАЗОМОРФИНА-4

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

РЕЗЮМЕ

Методом теоретического конформационного анализа исследована пространственная структура молекулы β-казоморфина-4. Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Найдены низкоэнергетические конформации молекулы, значения двугранных углов основных и боковых цепей аминокислотных остатков, входящих в состав молекулы, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий. Было показано, что трехмерная структура этой молекулы может быть представлена 11 низкоэнергетическими конформациями, попадающими в энергетический интервал 0-5,0 ккал/моль.

Ключевые слова: экзорфин, казоморфин, опиоид, структура, конформация

SPATIAL STRUCTURE OF β-CASOMORPHIN-4 MOLECULE

N.A.AKHMEDOV, L.N.AGAYEVA, R.M.ABBASLI, L.I.ISMAILOVA

SUMMARY

By the method of the theoretical conformational analysis the conformational capabilities of the β-casomorphin-4 (Pro1-Phe2-Pro3-Gly4-NH₂) molecule were studied. The potential function of the system is chosen as the sum of non-valent, electrostatic and torsion interactions and the energy of hydrogen bonds. Low-energy conformations of the β-casomorphin-4 molecule, the values of the dihedral angles of the main and side chains of amino acid residues that make up the molecules are founded; the energy of intra- and inter-residual interactions is estimated. It is shown that the spatial structure of the casomorphin-4 molecule can be represented by 16 conformations.

Key words: exorphin, casomorphin, opioid, structure, conformation