

UOT 577.3

KAZOKSİN B MOLEKULUNUN NƏZƏRİ KONFORMASIYA ANALİZİ**L.N.AGAYEVA, Ş.N.HACIYEVA, N.F.ƏHMƏDOV, N.A.ƏHMƏDOV***Bakı Dövlət Universiteti, Fizika Froblemləri İnstitutu**leylanamig@mail.ru*

Nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə Tyr1-Pro2-Tyr3-Tyr4 kazoksın B molekulunun fəza quruluşu onu əmələ gətirən aminturşu qalıqlarının aşağıenerjili konformasiyaları əsasında tədqiq olunmuşdur. Kazoksın B molekulunun fəza quruluşunu öyrənmək üçün sistemin potensial enerjisi qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin və hidrogen rabitəsi enerjisinin cəmi şəklində seçilmişdir. Kazoksın B molekulunun stabil konformasiyaları yığıcı, onların ikiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətləri, onları stabilləşdirən aminturşu qalıqları arası və daxili qarşılıqlı təsir enerjiləri müəyyən edilmişdir. Göstərmişdir ki, bu molekulun üçölçülü fəza quruluşu 0- 5.0 kkal/mol enerji intervalına düşən 15 aşağıenerjili konformasiya ilə tərənnüm oluna bilər.

Açar sözlər: ekzorfin, kazoksın, 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 molekulalarının 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 alınam β -kazomorfin-4, -5, -6, -7 –dir [1-4].

Opioid peptidləri sinfinə aid olan enkefalinlərin, endorfinlərin, endomorfınların, 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].

Hesablama metodu

Tyr1-Pro2-Tyr3-Tyr4 kazoksin B molekulu dörd aminturşu qalığından, 80 atomdan və 19 ikiüzlü fırlanma bucağından ibarətdir. Kazoksin B 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 nəticələrini təhlil etmək üçün hər bir aminturşu qalığının konformasiya halını xarakterizə etmək üçün X_{ij}^n 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 $0^\circ-120^\circ$ intervalında, 2-indeksi $120^\circ-120^\circ$ intervalında, 3-indeksi $-120^\circ-0^\circ$ intervalında dəyişdiyini göstərir. Aminturşu qalığının əsas zəncirinin R-oblastında ikiüzlü fırlanma bucaqları φ və ψ -nin qiymətləri $-180^\circ-0^\circ$ intervalında; B-oblastında φ -nin qiyməti $-180^\circ-0^\circ$ intervalında, ψ -nin qiyməti $0^\circ-180^\circ$ intervalında; L-oblastında φ və ψ -nin qiymətləri $0^\circ-180^\circ$ intervalında; P-oblastında φ -nin qiyməti $0^\circ-180^\circ$ intervalında, ψ -nin qiyməti $-180^\circ-0^\circ$ intervalında dəyişir. Əsas zəncirin forma 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 $C_i^\alpha-C_{i+1}^\alpha-C_{i+2}^\alpha-C_{i+3}^\alpha$ 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.

Hesablamaların nəticələri və onların müzakirəsi

Tyr1-Pro2-Tyr3-Tyr4 kazoksin B molekulunun fəza quruluşu onu əmələ gətirən uyğun aminturşu qalıqlarının aşağıenerjili konformasiyaları əsasında hesablanmışdır. Məlumdur ki, molekulun aminturşu qalıqları ardıcılığında qli-

sindən başqa digər aminturşu qalıqları prolin aminturşu qalığından əvvəl gəl-dikdə onlar üçün əsas zəncirin R formasının konformasiyaları yüksəkenerjili olur. Ona görə də kazoksin B molekulunun fəza quruluşunu hesablamaq üçün başlanğıc variantlar seçildikdə Tyr1 aminturşu qalığı üçün əsas zəncirin R formasının konformasiyalarına baxılmamışdır. Bu səbəbdən də molekulun fəza quruluşunu öyrənmək üçün başlanğıc variantlar peptid zəncirin eee, eef, efe və eff şeyplərinin əsas zəncirlərinin səkkiz formalarının konformasiyaları əsasında seçilmişdir.

Kazoksin B molekulunun fəza quruluşunun öyrənilməsi göstərir ki, əsas zəncirin formalarının və konformasiyaların enerjilərinə görə diferensiasiya gedir. Hesablanmış bir neçə yüz konformasiyalardan yalnız on beşinin nisbi enerjisi 5.0 kkal/mol-dan kiçik olmuşdur. Həmin konformasiyalar, 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 (-14.4) – (-10.0) kkal/mol, elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisinin verdiyi pay (-2.2) – (-1.0) kkal/mol, torsion qarşılıqlı təsir enerjisinin verdiyi pay (1.3) - (2.9) kkal/mol intervalında olmuşdur.

Cədvəl 1

Kazoksin B molekulunun aşağıenerjili konformasiyaları, onlara qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin verdikləri pay, ümumi və nisbi enerjiləri

№	Şeyp	Konformasiya	U_{qv}	U_{el}	U_{tor}	$U_{üm}$	U_{nis}
1	Eff	$B_3 R R_2 R_3$	-14.4	-2.0	1.8	-14.6	0
2		$B_3 R R_1 R_2$	-13.3	-2.0	1.6	-13.7	0.9
3		$B_3 R R_3 R_3$	-12.9	-2.2	1.6	-13.5	1.1
4		$B_3 R R_3 R_2$	-11.5	-2.2	1.4	-12.2	1.3
5		$B_3 R R_2 R_2$	-10.6	-2.1	1.5	-11.2	3.4
6		$B_3 R R_3 R_1$	-10.0	-1.5	1.3	-10.2	4.4
7	Efe	$B_3 R B_1 B_3$	-13.5	-0.4	2.8	-11.1	3.5
8		$B_3 R B_3 B_3$	-11.9	-0.5	1.8	-10.6	4.0
9		$B_3 R B_1 B_2$	-12.7	-0.4	2.9	-10.3	4.3
10		$B_3 R B_2 B_3$	-11.8	-0.4	2.0	-10.2	4.4
11		$B_3 R B_1 B_1$	-11.9	-0.5	2.6	-9.9	4.7
12	Eef	$B_2 B R_1 R_1$	-14.1	1.0	2.4	-10.7	3.9
13		$B_1 B R_2 R_3$	-12.4	0.7	1.8	-9.8	4.8
14	Eee	$B_1 B B_1 B_3$	-12.5	0.4	1.8	-10.3	4.3
15		$B_1 B B_2 B_3$	-12.3	0.7	1.8	-9.8	4.8

Kazoksin B 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, həmin konformasiyalarda atomların fəzada yerləşməsi isə şəkil 1-də göstərilmişdir.

0 - 5.0 kkal/mol enerji intervalına eff şeypinin altı konformasiyası, efe

şeypinin beş konformasiyası, eef və eee şeyplərinin iki konformasiyası düşür. eef şeypinin altı konformasiyasından dördünün nisbi enerjisi 1.3 kkal/mol-dan kiçikdir. Kazoksin B molekulunun ən stabil konformasiyası eff şeypinin B₃ R R₂ R₃ konformasiyasıdır. Bu konformasiya qeyri-valent və elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjilərinə görə əlverişlidir, qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisinin verdiyi pay isə ən çoxdur (cədvəl 1). Konformasiyanın stabilləşməsinə Tyr1-in digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsir enerjisi (-16.4) kkal/mol, Tyr3-Tyr4 aminturşu qalıqları arasındakı qarşılıqlı təsir enerjisi (-4.7) kkal/mol pay verir (cədvəl 2). Bu konformasiyada Tyr1 aminturşu qalığının N-H atomu ilə Tyr4 aminturşu qalığının C=O atomu arasında hidrogen rabitəsi yaranır. Cədvəl 1-də göstərilən efe şeypinin beş konformasiyasının nisbi enerjisi 3.5 – 4.7 kkal/mol enerji intervalında dəyişir. Bu şeypin ən stabil konformasiyası nisbi enerjisi 3.5 kkal/mol olan B₃ R B₁ B₃ -dir. Bu konformasiyada qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisinin ümumi enerjiyə verdiyi pay qlobal konformasiyadakına nisbətən (0.9) kkal/mol qədər, elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisinin verdiyi pay (1.6) kkal/mol qədər, torsion qarşılıqlı təsir enerjisinin verdiyi pay (1.0) kkal/mol qədər azdır. Konformasiyanın stabilləşməsinə Tyr1-in digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsir enerjisi (-16.1) kkal/mol, Pro2-nin Tyr3-Tyr4 aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsir enerjisi (-2.5) kkal/mol, Tyr3-Tyr4 aminturşu qalıqları arasındakı qarşılıqlı təsir enerjisi (-2.0) kkal/mol pay verir (cədvəl 2). eef şeypinin yalnız iki konformasiyasının nisbi enerjisi (5.0) kkal/mol-dan kiçikdir. Şeypin ən stabil konformasiyası B₂ B R₁ R₁-dir, onun nisbi enerjisi 3.9 kkal/mol-dur. Bu konformasiya qeyri-valent qarşılıqlı təsire görə yalnız qlobal konformasiyadan 0.3 kkal/mol qədər geri qalır, elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisinə görə ən əlverişsizdir (cədvəl 1). Konformasiyanın stabilləşməsinə Tyr1-in digər aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsir enerjisi (-10.6) kkal/mol, Pro2-nin Tyr3-Tyr4 aminturşu qalıqları ilə qarşılıqlı təsir enerjisi (-5.2) kkal/mol, Tyr3-Tyr4 aminturşu qalıqları arasındakı qarşılıqlı təsir enerjisi (-3.7) kkal/mol pay verir (cədvəl 2). eee şeypinin yalnız iki konformasiyasının nisbi enerjisi (5.0) kkal/mol-dan kiçikdir. Şeypin ən stabil konformasiyası B₁ B R₁ R₃-dür, onun nisbi enerjisi 4.3 kkal/mol-dur. Bu konformasiya yalnız di- və tripeptid qarşılıqlı təsir enerjiləri hesabına stabilləşir.

Cədvəl 2

Kazoksin B molekulunun aşağıenerjili B₃ R R₂ R₃ (U_{nis}=0 kkal/mol, 1-ci sətr), B₃ R B₁ B₃ (U_{nis}=3.5 kkal/mol, 2-ci sətr), B₂ B R₁ R₁ (U_{nis}=3.9 kkal/mol, 3-cü sətr), B₁ B B₁ B₃ (U_{nis}=4.3 kkal/mol, 4-cü sətr)

konformasiyalarında aminturşu qalıqları daxilində və arasında qarşılıqlı təsir enerjiləri

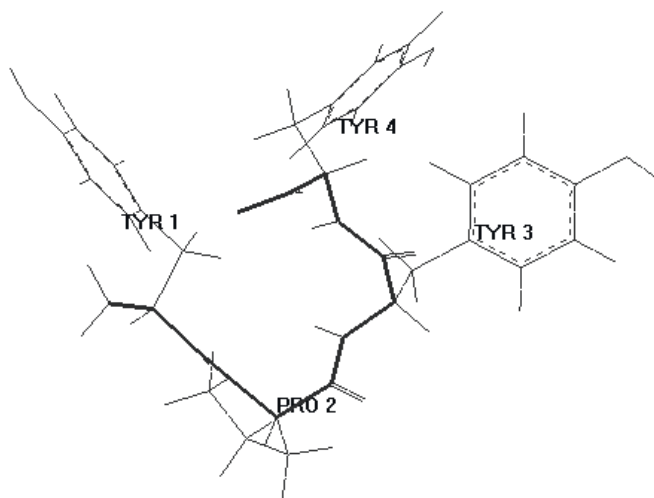
Tyr1	Pro2	Tyr3	Tyr4	
3.0	-3.8	-2.1	-10.5	Tyr1
2.9	-3.9	-8.6	-3.6	
1.9	-5.3	-1.6	-3.6	
1.7	-4.9	-4.6	-2.4	
	0.2	-0.5	-0.7	Pro2
	0.2	-1.5	-1.0	
	0.4	-0.3	-4.9	
	0.7	-0.2	-2.8	
		0.9	-4.7	Tyr3
		1.8	-2.0	
		1.4	-3.7	
		1.4	-2.4	
			1.8	Tyr4
			1.7	
			2.5	
			1.3	

Cədvəl 3

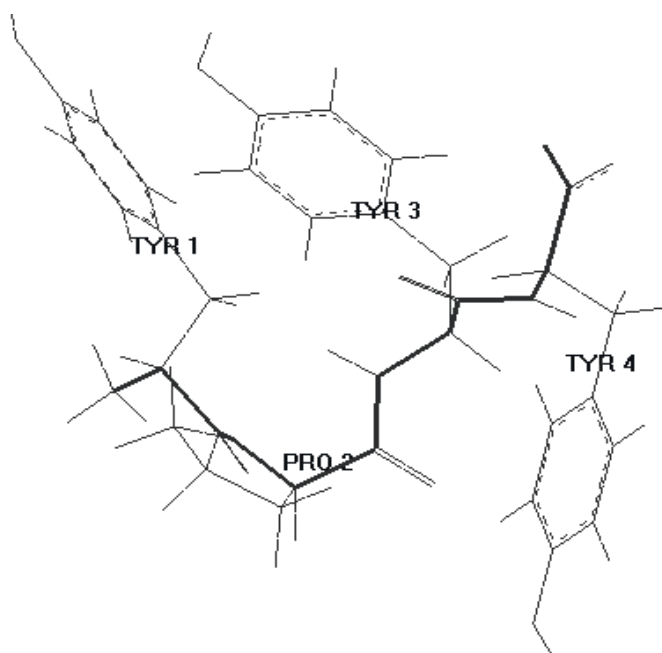
Kazoksin B molekulunun aşağıenerjili konformasiyalarının həndəsi parametrləri

Amin turşusu	B ₃ R R ₂ R ₃	B ₃ R B ₁ B ₃	B ₂ B R ₁ R ₁	B ₁ B B ₁ B ₃
Tyr1	-81 156 176 -70 103 0	-82 145 169 -77 112 0	-66 124 178 177 76 0	-69 159 173 66 90 0
Pro2	-60 -42 180	-60 -41 177	-60 142 179	-60 97 180
Tyr3	-85 -55 -176 - 173 94 0	-86 142 -179 63 83 0	-61 -36 176 65 83 0	-95 149 180 67 84 0
Tyr4	-89 -62 - -57 94 0	-94 140 - -60 91 0	-80 -32 - 60 81 0	-133 140 - -57 91 0
U _{nis}	0	3.5	3.9	4.3

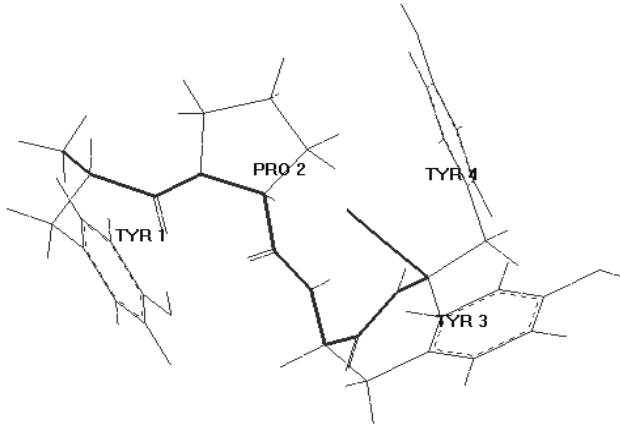
Qeyd: ikiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətləri $\phi, \psi, \omega, \chi_1, \chi_2, \dots$ ardıcılığı ilə verilmişdir.



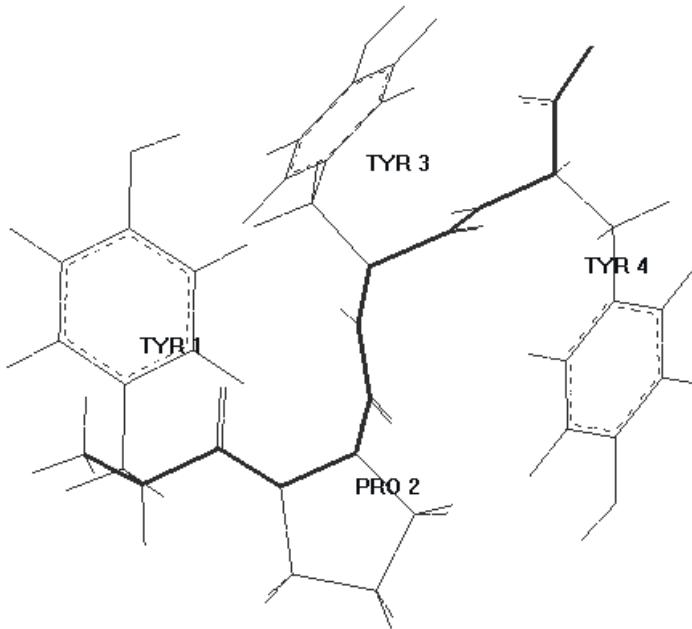
a) $B_3 R R_2 R_3$



b) $B_3 R B_1 B_3$



c) B₂ B R₁ R₁



d) B₁ B B₁ B₃

Şəkl. 1. Kazoksin B molekulunun aşağıenerjili konformasiyaları

Kazoksin B molekulunun fəza quruluşunun öyrənilməsi göstərir ki, molekul elə fəza quruluşları yığımina malik olur ki, o müxtəlif bioloji funksiyaları yerinə yetirə bilər və müxtəlif reseptor molekulları ilə əlaqəyə girə bilər. Kazoksin B molekulunun fəza quruluşunun öyrənilməsindən alınan nəticələr kazoksin A, C molekullarının fəza quruluşlarının tədqiqində istifadə oluna bilər.

ӘДӘБИҲАТ

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. Экзорфины: 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 физиологических наук*, 2004, т. 35, №1, с. 83-101.
4. Siennkiewicz-Szlapka E., Jarmolowska B., Krawczuk S., Kostyara E. Contents of agonistic and antagonistic opioid peptides in different cheese varieties. *Int.Dairy J.* 2009, v. 19, №4, p. 258-263.
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, p. 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, вып. 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, v .8,p. 66-70.
10. Hasanov E.M., Akhmedov N.A. Spatial Structure of Peptide BAM-20P. *International Journal of Innovative Science and Research Technology ISSN: 24,№ 2156-2165*, 2018, v. 3, p. 72-76.
11. Akhmedov N.A., Abbasli R.M., Agayeva L.N., Ismailova L.I. Three-dimensional structure of exorpin B5 molecule. *Conference proceedings Modern Trends In Physics*. 2019, p. 201-204.
12. IUPAC-IUB. *Quantities, Units and Symbols in Physical Chemistry*, Blackwell Scientific, Oxford, 1993.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МОЛЕКУЛЫ КАЗОКСИНА В

Л.Н.АГАЕВА, Ш.Н.ГАДЖИЕВА, Н.Ф.АХМЕДОВ, Н.А.АХМЕДОВ

РЕЗЮМЕ

Методом теоретического конформационного анализа исследована пространственная структура молекулы казоксина В- Tyr1-Pro2-Tyr3-Tyr4. 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 15 низкоэнергетическими конформациями, попадающими в энергетический интервал 0-5,0 ккал/моль.

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

THEORETICAL CONFORMATIONAL ANALYSIS CASOXIN B MOLECULES

L.N.AGAYEVA, Şh.N.GADJİYEVA, N.F.AKHMEDOV, N.A.AKHMEDOV

SUMMARY

By the method of theoretical conformational analysis, the spatial structure of the casoxin B- Tyr1-Pro2-Tyr3-Tyr4 molecule was investigated. 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 molecule, values of dihedral angles of the main and side chains of amino acid residues included in the molecule were found, the energy of intra- and interstate interactions was estimated. It has been shown that the three-dimensional structure of this molecule can be represented by 15 low-energy conformations falling within the energy range of 0-5.0 kcal/mol.

Keywords: exorphine, casoxin, opioid, structure, conformation