

HELİKOSTATİN MOLEKULLARININ FƏZA QURULUŞLARININ FORMALAŞMASINDA YAN ZƏNCİRLƏRİN ROLU

Lalə VƏLİYEVA

Bakı Dövlət Universiteti,
Nanomaterialların kimyəvi fizikası kafedrası

Bakı / AZƏRBAYCAN

Lala_Veliyeva@rambler.ru

XÜLASƏ

Nəzəri konformasiya analizi üsulu vasitəsilə helikostatin neuropeptidlərinin amin turşu qalıqlarının yan zəncirlərinin konformasiya mütəhərrikliliyi nəzərdən keçirilmiş və molekulların fəzada stabilləşməsində onların rolu müəyyən edilmişdir.

Açar sözlər: Konformasiya, helikostatin, neuropeptid

ROLE OF THE SIDE SHAINS AT THE FORMATION OF THE SPATIAL STRUCTURES OF HELICOSTATIN MOLECULES

ABSTRACT

The conformational flexibilities of the amino acids side chains of the neuropeptides from helicostatins family and its role at the stabilization of the molecules spatial structure have been established on the base of the theoretical conformational analysis method.

Key words: Conformation, helicostatin, neuropeptide

Giriş

İnsanların katastrofik artımı, bununla əlaqədar bir milyarda yaxın insanın aclıqdan əziyyət çəkmələri və ekoloji problemlə üz-üzə qaldığımız bir zamanda kənd təsərrüfatı məhsulları ziyanvericilərinin məhvi ön plana çəkilir. Bu baxımdan mənim fəza quruluşunu tədqiq etdiyim helikostatin neuropeptidləri bir çox alimlərin marağı dairəsini təşkil edir.

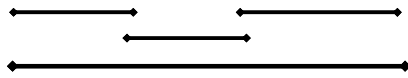
Helikostatinlər allatostatinlər ailəsinə mənsub neuropeptidlər olmaqla yanaşı, həşəratların neyrosekretor hüceyrələri tərəfindən ifraz edilən birləşmələrdir. Bir qrup ingilis bioloqlarının təcrübələri nəticəsində müəyyən edilib ki, bu neuropeptidlərin konsentrasiyası qanda lazımi səviyyədən

çox olduqda, onların izolə edildikləri həşəratlarda öz-özünü məhv etmə mexanizmi işə düşür. Başqa sözlə dedək, onlar yuvenil hormonların sintezini ingibirləşdirməklə, həşəratların ətraf mühitə, o cümlədən, kənd təsərrüfatı məhsullarına ziyan vermədən məhvinə səbəb olurlar [1-4]. Buna görə də bu neuropeptidlərin fəza quruluşlarının molekulyar səviyyədə tədqiqi, onların stabil konformasiyalarının stabilləşməsində təşkil olunduqları amin turşu qalıqlarının yan zəncirlərinin rolunun müəyyən edilməsi ən vacib şərtlərdən biri sayılır.

“Helicoverpa armigera” kəpənəyinin beyin hüceyrələrindən izolə edilmiş helikostatin neuropeptidlərinin amin turşu ardıcılığı və hesablama sxemi şəkil 1-də təsvir olunmuşdur.

Val¹-Glu²-Arg³-Tyr⁴-Ala⁵-Phe⁶-Gly⁷-Leu⁸-NH₂ - *helicostatin 1*

Leu¹-Pro²-Val³-Tyr⁴-Asn⁵-Phe⁶-Gly⁷-Leu⁸-NH₂ - *helicostatin 2*



Şəkil 1. Helikostatin bioolekullarının ilkin quruluşları və hesablama sxemi.

Hesablama üsulu

Helikostatin neyropeptidlərinin amin turşu qalıqlarının yan zəncirlərinin mütəhərrikliyi tədqiq edilməmişdən öncə, onların fəza quruluşları nəzəri konformasiya və molekulyar dinamika üsulları ilə nəzərdən keçirilmiş, alınan nəticələr [5-7] işlərində ətraflı şəkildə təhlil olunmuşdur. Həmin işlərdə müxtəlif atom-atom qarşılıqlı təsirlərini – elektrostatik, qeyri-valent (bura -OH, -NH və -SH funksional qruplarının hidrogen atomlarının mütəhərrikliyi ilə əlaqədar yaranan hidrogen rabitələri də aiddir) və torsion qarşılıqlı təsirləri təsvir edən potensial

funksiyaların parametrləri də öz əksini tapmışdır [8-10].

Val, Glu, Arg, Tyr, Ala, Phe, Leu və Asn amin turşu qalıqlarının əsas zəncirin N-C^α(φ), C^α-C'(ψ) və yan zəncirlərin C^α-C^β(χ₁), C^β-C^γ(χ₂), C^γ-C^δ(χ₃) və s. rabitələri ətrafında ikiüzlü bucaqlarının sterik icazə verilən dəyişməli nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə hesablanmış kiçikenerjili konformasiyalar üzərində konformasiya xəritələrinin qurulması hesabına müəyyən edilmişdir. Bunun üçün helicostatin molekullarının əsas zəncirləri hər hansı bir konformasiya şəypində atomların koordinatlarına uyğun olaraq fiksə edilmiş, onların lokal minimuma uyğun gələn φ, ψ və χ bucaqları isə bütöv molekulun enerji sahəsində hərəkət etdirilmişdir (cədvəl 1). Hesablamlar nəticəsində alınan nəticələr isə bir sıra kompüter proqram paketləri vasitəsilə işlənmişdir.

Cədvəl 1. Helikostatin neyropeptidlərinin kiçikenerjili konformasiyalarında əsas və yan zəncirlərinin amin turşu qalıqlarının ikiüzlü bucaqları

Neyropeptid	şeyp	Konformasiya	İkiüzlü bucaqlar*	Amin turşu qalıqları							
				Val ¹ (Leu ¹)	Glu ² (Pro ²)	Arg ³ (Val ³)	Tyr ⁴	Ala ⁵ (Asn ⁵)	Phe ⁶	Gly ⁷	Leu ⁸
Helikostatin 1	e ^f f ^f f ^f	BR ₁ R ₃ B ₁ RR ₁ BL ₃	φ	-115	-100	-109	-132	-126	-120	-111	97
			ψ	148	-87	-58	150	-143	-66	-90	38
			χ ¹	178	180	-69	188	181	182	-	-63
			χ ²	181	90	182	90	-	93	-	180
			χ ³ , χ ⁴	180	-	180	180	-	-	-	181
	e ^f e ^f f ^e f	BR ₁ R ₁ L ₃ PR ₂ PR ₂	φ	-112	-86	-112	58	59	-111	93	-109
			ψ	135	-43	-47	79	60	-58	-88	-59
			χ ¹	180	178	62	-80	-66	180	-	181
			χ ²	183	92	179	99	-	89	-	181
			χ ³ , χ ⁴	180	-	178	181	-	-	-	180
Helikostatin 2	f ^e e ^f f ^f f	R ₂ RLB ₃ PR ₁ RB ₁	φ	-120	-	58	-128	-	-100	-99	-119
			ψ	158	134	82	155	-	-36	105	157
			χ ¹	63	-	183	-65	-	178	-	63
			χ ²	179	-	182	90	89	90	-	181
			χ ³ , χ ⁴	180	-	180	180	-	-	-	180
	e ^f e ^f f ^e f	B ₃ BLB ₁ LL ₁ RR ₃	φ	-110	-	63	-115	-	48	-86	-113
			ψ	-79	128	93	161	-	41	112	-69
			χ ¹	-73	-	179	60	-	67	-	-60
			χ ²	180	-	178	93	90	89	-	180
			χ ³ , χ ⁴	180	-	175	184	-	-	-	179

*Qeyd: ω ikiüzlü bucağı həmişə 180° ətrafında qiymət alır.

Nəticələr və onların şərhı

Hər iki neyropeptidin son uclu pentapeptid fraqmentləri yalnız bir amin turşusuna görə fərqləndikləri (helikostatin 1-də 5-ci yerdə Ala amin turşusu, helikostatin 2-də isə Asn durur), tripeptid fraqmentlərinin isə identik olduğu üçün, bu neyropeptidlərin məhz pentapeptid fraqmentləri nəzəri hesablamalara əsasən ən fəal qrup hesab olunur [5-7]. Nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə alınmış nəticələrə görə bu fraqment, həmçinin, əsas və yan zəncirlərin amin turşu qalıqlarının tri-, tetra- və pentapeptid qrupları daxilində effektiv qarşılıqlı təsirlərlə stabilləşən kompakt quruluşla da xarakterizə olunur. Bu cür quruluşların stabilləşməsində NH(Leu⁸) – OC(Tyr⁴) peptid hissəsində karbonil qrupun oksigen atomları və amid qrupun hidrogen atomları arasında yaranan hidrogen rabitələrinin rolu daha böyükdür. Belə rabitə bir sıra neyropeptidlərin α -spiral konformasiyalarının C-uclu fraqmentləri üçün xarakterikdir. Ona görə də helikostatin molekullarının stabilləşməsində məhz pentapeptid fraqmentinin rolu nəzərdən keçirilmişdir. Baxılan konformasiyalarda ϕ , ψ və χ ikiüzlü bucaqları aldıkları kiçikənjili qiymətlərin yaxın ətrafında $0,5^\circ$ addımı ilə fırladılmışdır. Bu zaman əlbəttə ki, neyropeptidlərin ixtiyari konformasiya halının əvvəlki konformasiya halı üçün alınmış nəticədən 1 kkal/mol həddini aşmaması qəbul edilir ($\Delta E = E - E_{\min} \leq 1$ kkal/mol).

Hesablamaların nəticələrinə görə müəyyən edilmişdir ki, helikostatin 2 neyropeptidinin bütün quruluşlarında Asn⁵ amin turşusunun yan zənciri daha az konformasiya mütəhərrikliliyinə malikdir. Bu vəziyyətdə χ_1 və χ_2 bucaqlarının optimal qiymətlərdən ($\chi_1=60^\circ$, $\chi_2=90^\circ$) kənara çıxmaları çox da böyük olmayıb, təqribən $\pm 4^\circ$ ətrafında dəyişir.

Neyropeptidlərin stabilləşməsinə ən çox pay verən isə Tyr⁴ və Phe⁶ amin turşu qa-

lıqlarlarının yan zəncirlərinin atomları arasında yaranan qeyri-valent qarşılıqlı təsirləri təşkil edir. Tyr⁴ və Phe⁶ amin turşu qalıqlarının aromatic qruplarının yerləşməsindən asılı olaraq potensial enerjinin dəyişməsinin və bu amin turşu qalıqlarının ϕ , ψ və χ ikiüzlü bucaqlarının müxtəlif kombinasiyaları əsasında qurulan konformasiya xəritələrinin təhlili nəticəsində müəyyən olundu ki, Tyr⁴ üçün χ_1 bucağının qiyməti ilkin qiymətdən $\pm 12^\circ$, Phe⁶ üçün isə $\pm 7^\circ$ -dən böyük olmur. Lakin χ_2 bucağı üçün bu qiymət geniş intervalda dəyişmək imkanına malikdir ($\sim \pm 25^\circ \div 50^\circ$). Alınan nəticələrin təhlili göstərdi ki, Tyr⁴ və Phe⁶ amin turşu qalıqlarlarının yan zəncirlərinin aromatic qruplarının bir-biri ilə qarşılıqlı vəziyyəti parallel olduğu zaman, quruluşların stabilləşməsi üçün bu amin turşu qalıqlarının verdiyi enerji payı maksimal olub, -7,8 kkal/mola bərabərdir. Tyr⁴ amin turşusunun yan zəncirinin χ_3 bucağı isə $0 \div 90^\circ$ intervalında ixtiyari qiymət ala bildiyi üçün, o ətraf mühitin molekulları tərəfindən daha asanlıqla zəbt edilə bilər.

Leu⁸ amin turşu qalığının yan zəncirinin konformasiya mütəhərrikliliyinin tədqiqi nəticəsində molekulun, peptid gövdəsinin quruluşundan asılı olaraq, dinamik dəyişmək imkanına malik olduğu müəyyən edildi. Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi, α -spiral tipli konformasiyalarda (C-uclu pentapeptid fraqmentinin ffff şəypində) Leu⁸ amin turşusunun yan zənciri ilə Tyr⁴ amin turşusunun yan zənciri arasında qeyri-valent qarşılıqlı təsirlərinin yarandığını görürük. Leu⁸ amin turşu qalığının yan zəncirinin χ_1 bucağından fərqli olaraq, χ_2 - χ_4 bucaqları təqribən $\pm 35^\circ$ ətrafında dəyişmək imkanına malikdir. ϕ bucağının qiymətinin isə onun optimal qiymətindən fərqi $+9^\circ$ -dən çox olmur.

Hesablamalar nəticəsində əldə olunmuş nəticələrdən gələcəkdə ekoloji təmiz və daha uzun müddətli təsirə malik insektisid-

lərin – kənd təsərrüfatı ziyanvericilərini məhvi üçün preparatların yaradılmasında istifadə ediləcəyi nəzərdə tutulur.

ƏDƏBİYYAT

1. Dayev, M., H. Duve, et al (1999). "Characterisation of the helicostatin peptide precursor gene from *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae)". *Insect Biochemistry and molecular Biology* 29(12): 1119-1127.
2. Stay B., Fairbairn S., Yu C.G. (1996). "Role of allatostatins in the regulation of juvenile hormone synthesis". *Arch. Insect. Biochem. Physiol.* 32(3-4): 287-297
3. Ding Q., Donly B.C., Tobe S.S., Bendena W.G. (1995). "Comparision of the allatostatin neuro-peptide precursors in the distantly related cockroaches *Periplaneta Americana* and *Diploptera Punctata*". *Eur. J. Biochem.* 234(3): 737-746.
4. Randall S. Hewes and Paul H. Taghert (2001). *Neuropeptides and Neuropeptide Receptors in the Helicoverpa armigera Genome*. *Genome Res.* June; 11(6): 1126–1142.
5. Velieva L.İ., Aliyev E.Z. "Spatial structure and conformational peculiarities of the helicostatin 2 neuropeptide". BDU-nun 90 illiyinə həsr olunmuş Beynəlxalq Elmi konfrans, 2009, səh.184.
6. Велиева Л.Т., Алиев Э.З. «Пространственная организация и конформационная подвижность нейропептидов семейства хеликостатинов». *Milli Aviasiya Akademiyasının Elmi əsərləri*, 2009, 2(2), səh.118-120.
7. Велиева Л.И., Алиева И.Н., Алиев Д.И., Годжаев Н.М. *Известия АН Азерб. (серия физ-мат наук)*, 2000, т.20, №2, с.99-105.
8. Momany F.A., McGuire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A. "Energy parameters in polypeptides: Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interaction for naturally occurring amino acid" // *Phys. Chem.*, 1975, v.79, p.2361-2381
9. Попов Е.М. В кн. «Структурная организация белков». М. Наука, 1989, 352 сс.
10. Максумов И.С., Исмаилова Л.И., Годжаев Н.М. *Ж. Структурная химия*, 1983, т.24, №4, с. 147-148.