

**HİLAMBATIN MOLEKULU FRAQMENTLƏRİNİN  
KONFORMASIYA XÜSUSİYYƏTLƏRİ****G.R.SƏFƏRLİ****Bakı Dövlət Universiteti**  
**gunel.safarli89@gmail.com**

*Hilambatin molekulu struktur xüsusiyyətlərinə və funksional təsirinə görə taxikinin neyropeptidlərinə aiddir. Molekulun fraqmentlərinin stabil konformasiyalarının hesablamaları fraqmentlərin stabil konformasiya vəziyyətlərində ikinci quruluşun lokal elementlərini və fraqmentlərin qalıqlarının daha üstün energetik qarşılıqlı oriyentasiyalarını təyin etməyə imkan verir. Fraqmentlərin alınmış stabil konformasiya vəziyyətlərində qalıqların yan zəncirlərinin əlverişli qarşılıqlı təsirləri və hidrogen rabitələri dəqiqləşdirilmişdir. Hesablamalar göstərir ki, C-sonlu pentapeptid molekulun kənar qruplarının atomları arasında hidrogen rabitələrinin yaranması alfa-spiralın əlverişli enerjilərinə malik olan konformasiyalarını əmələ gətirir. İkiüzlü bucaqların qiymətlərinin hesablanması əsasında hilambatin molekulunun fraqmentlərinin energetik əlverişli konformasiya vəziyyətlərinin visual modeli qurulmuşdur.*

**Açar sözlər:** hilambatin, taxikinin, fraqment, konformasiya, molekulyar mexanika metodu.

**Giriş**

Bioloji fəal taxikinin sinfinə mənsub və on iki amin turşusundan ibarət olan hilambatin molekulu və onun fraqmentləri orqanizmdə bir çox mühüm funksiyaları yerinə yetirən və geniş bioloji təsirlərə malik olan peptidlərdir. Bu peptidlər hamar əzələlərin yığılmasında, ürək-damar sisteminin fəaliyyətində və orqanizmin təzyiqinin tənzimlənməsində damar-genişləndirici və təzyiqi salan təsirlərə malikdir. Eyni zamanda onlar immuntənzimləyici kimi iltihaba və şiş hüceyrələrinin artmasına qarşı fəaliyyət göstərir. Taxikininlərdən fərqli olaraq hilambatin molekulu C-tərəfinin sonunda bioloji fəal L-Met-L-Met dipeptidini daşıyır. Hilambatin qan plazmasında qlükozanın və insulinin səviyyəsini xeyli artırır, canlı orqanizmin karbohidrat metabolizminin tənzimləməsində iştirak edir. Hilambatin molekulunun və onun fraqmentlərin aktivliyinin və spesifikliyinin səbəblərinin müəyyənləşdirilməsi, onların fəza quruluşlarının xüsusiyyətlərinin və elektron quruluşunun atom-molekulyar səviyyəsində tədqiqi nəticəsində mümkündür. Peptid molekulalarının fəza quruluşlarının tədqiqi onların təsir mexanizmlərinin izah olunmasında həlledici rol oynamaqla yanaşı effektiv və yan təsirsiz dərmanların hazırlanmasının da əsasını təşkil edir. Məlumdur ki, peptid molekulun hər bir konformasiyası özünəməxsus elektron parametrlərləri ilə xarakterizə olunur.

## Tədqiqat metodu və nəticə

Verilmiş işdə molekulyar mexanika metodu ilə hilambatin molekulunun ayrı-ayrı fraqmentlərinin konformasiya xüsusiyyətləri tədqiq edilmişdir. Peptidlərin stabil konformasiyaları proqram və potensial funksiyalar sisteminin köməyi ilə hesablanmışdır.

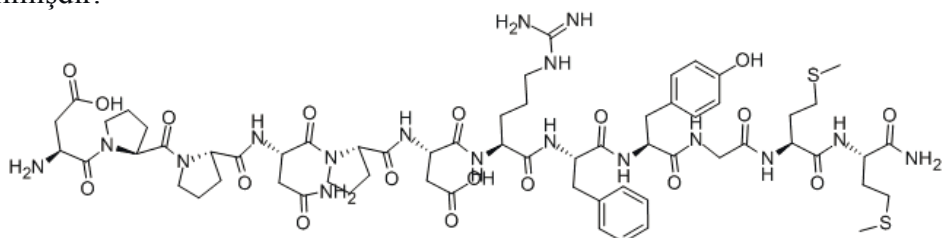
Hilambatin molekulunun fraqmentlərinin stabil konformasiyalarının hesablanmasında qeyri-valent və elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjiləri, hidrogen rabitəsi və torsion potensial nəzərə alınmışdır. Potensial funksiyaların parametrizasiyası polyar mühitdə aparılmışdır. Bu mühit üçün dielektrik nüfuzluğunun qiyməti 10 götürülmüşdür. Hidrogen rabitəsi üçün  $r_0=1,8 \text{ \AA}$  olduqda maksimum enerji  $-1,5 \text{ kkal/mol}$  nəzərdə tutulmuşdur.

Molekulun fraqmentlərinin kiçik enerjili konformasiyalarının hesablamalarında peptid quruluşların qəbul olmuş klassifikasiyasından istifadə olunmuşdur. Ayrı-ayrı peptidlərin konformasiyalarının hesablanması əsas zəncirin  $\varphi$  və  $\psi$  ikiüzlü bucaqlarının məlum qiymətləri əsasında variantların seçilməsinin nəticəsində həyata keçirilmişdir. Bu ikiüzlü bucaqlar hər bir monopeptid üçün R, B, L və P konformasiya xəritələrinin kiçik enerjili oblastlarına uyğundur.

Tədqiqat zamanı L-Met-L-Met dipeptid molekulunun konformasiya analizi molekulyar mexanika metodu vasitəsi ilə aparılmışdır. Molekulun potensial enerjisi qeyri-valent (Eq.v.), elektrostatik (Eel.), torsion (Etor.) qarşılıqlı təsir və hidrogen rabitələri (Eh.r.) enerjilərinin additive cəmi şəklində seçilmişdir. Qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjisi Lennard-Consun «6-12» potensialı vasitəsi ilə Skott və Şeraqanın təklif etdiyi parametrlərdən istifadə etməklə hesablanmışdır. Elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjisi su mühitini nəzərə almaqla monopol yaxınlaşmada müəyyən edilmişdir.

Hidrogen rabitəsinin enerjisini polyar mühitdə hesablamaq üçün Morze potensialından istifadə olunmuşdur. Konformasiya enerjisinin lokal minimumlarının tapılması üçün universal hesablama proqramından istifadə olunmuşdur. Hər amin turşu qalığının konformasiya vəziyyətini onun əsas zəncirinin  $\varphi$  (N-C $\alpha$  - ətrafında),  $\psi$  (C $\alpha$  -C/ ətrafında) və yan zəncirin  $\chi_1, \chi_2, \dots$  (C $\alpha$  -C $\beta$ , C $\beta$  -C $\gamma$ , ...ətrafında) ikiüzlü bucaqlarının qiymətləri xarakterizə edir. Amin turşu qalığının konformasiyası R( $\varphi=180^\circ$ ,  $\psi=0^\circ$ ), B ( $\varphi=-180^\circ$ ,  $\psi=0^\circ$ ), L ( $\varphi=0^\circ$ ,  $\psi=0^\circ$ ), P( $\varphi=0^\circ$ ,  $\psi=-180^\circ$ ) regionları ilə müəyyən olunur. İşarələrin (R,B,L,P) indeksləri yan zəncirin vəziyyətini xarakterizə edir : 1 rəqəmi  $\sim 0^\circ \div 120^\circ$ , 2 rəqəmi  $\sim 120^\circ \div -120^\circ$ , 3 rəqəmi  $\sim -120^\circ \div 0^\circ$  sahələrinə uyğundur. İkiüzlü fırlanma bucaqlarının qiymətləndirilməsi IUPAC-IUB nomenklaturasına uyğundur. Dipeptidin elektron enerjiləri, bir sıra enerji xarakteristikaları, elektron sıxlığının paylanması, atomların parsial yükləri, elektrostatik potensialı, elektik dipol momentləri biopolimerlərin elektron quruluşlarının hesablanması üçün hazırlanmış AM1 kvantkimyəvi metodun köməyi ilə və HyperChem 8.1 proqramının nümayiş versiyası ilə tədqiq olunmuşdur. Şəkil 1-də hilambatin molekulunun ilkin strukturu təsvir

edilmişdir.



Şək. 1. Hilambatin peptidinin ilkin strukturu.

Hilambatin fraqmentlərinin konformasiya tədqiqatları fraqmentə daxil olan sərbəst monopeptidlərin kiçik enerjili strukturları əsasında aparılmışdır. Nəzəri hesablama tədqiqatı iki amin turşu qalığından ibarət olan L-Met-L-Met dipeptidinin polyar mühiti üçün (dielektrik sabiti =10) ən stabil konformasiyaları müəyyən edilmişdir. Tədqiqat zamanı hər forma üçün amin turşu qalıqlarının  $\chi_1$  bucağının  $60^\circ$ ,  $180^\circ$  və  $-60^\circ$  qiymətlərinin kombinasiyalarına uyğun yan zəncirlərinin müxtəlif vəziyyətləri nəzərə alınmışdır. Dipeptid molekulu hesablanmış konformasiyalarının nisbi enerjiləri 0-10,5 kkal/mol enerji intervalına düşür. Həmin konformasiyaların içərisində 0-3 kkal/mol enerji intervalına düşən konformasiyalar, onlara qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir enerjilərinin verdikləri pay, nisbi enerjiləri cədvəl 1-də göstərilmişdir. Dipeptid fraqmentin mümkün olan fəza quruluşlarını nəzərə almaqla molekulu 100-ə yaxın konformasiyası hesablanmışdır. Nəticədə müəyyən olunmuşdur ki, şeyplər arasında enerjiyə görə diferensiasiya çox cüzdür.

Cədvəl 1

**L-Met-L-Met dipetidinin optimal konformasiyalarının qarşılıqlı təsir qüvvələrinin enerjiləri**

Şeyp	Konformasiya	Enerji payları, kkal/mol				
		$E_{\text{qeyri-valent}}$	$E_{\text{el}}$	$E_{\text{tors}}$	$E_{\text{ümumi}}$	$E_{\text{nisbi}}$
f	R22R32	-6.8	1.5	0.6	-4.6	0
	R12R32	-5.0	0.9	0.6	-3.8	0.8
	R31R31	-4.9	1.3	0.1	-3.6	1.0
	R32R12	-5.6	1.5	0.2	-3.0	1.6
	B21L32	-4.3	0.9	1.6	-2.2	2.4
e	B21B21	-5.9	0.8	0.6	-4.3	0.3
	B33B32	-5.3	0.9	0.5	-3.9	0.7
	B22B32	-5.1	0.8	0.5	-3.7	0.8
	B22B22	-5.0	0.9	0.5	-3.5	1.1
	L23B23	-4.3	0.9	1.0	-2.3	2.3
	L21B12	-4.4	1.4	0.9	-2.0	2.6

Göründüyü kimi, verilmiş dipeptid peptid zəncirin hər iki şeypini eyniylə stabil olaraq formalaşdırır. Bu şeyplər e-açılmış, f- bükülmüş şeyplərdir. Phe-Tyr-Gly-Met-Met C-sonlu pentapeptidinin konformasiyalarının hesablamaları göstərir ki, fraqmentin ən kiçik enerjili konformasiyaları sağ  $\alpha$ -spiralı for-

malaşdırır. Bu  $\alpha$ -spiralı peptid zəncirin birinci amin turşu qalığının elektromənfi azot atomu ilə beşinci amin turşu qalığının karboksil qrupunun oksigen atomu arasında yaranan molekul daxili qarşılıqlı təsirləri stabilləşdirir. Cədvəl 2.-də hilambatin molekulunun C-sonlu pentapeptid fraqmentinin optimal konformasiyalarının molekul daxili qarşılıqlı təsirlərinin enerji payları təsvir edilmişdir.

Cədvəl 2

**Hilambatin molekulunun C-sonlu pentapeptid fraqmentinin optimal konformasiyalarının molekul daxili qarşılıqlı təsir qüvvələrinin enerjiləri**

№	Konformasiya	Enerji payları, kkal/mol				
		$E_{qey-valent}$	$E_{el}$	$E_{tors}$	$E_{ümumi}$	$E_{nisbi}$
1	R2R3RR21R32	-22,9	4,0	3,0	-16,6	0
2	B2R2RR21R32	-22,7	4,5	4,8	-13,4	3,2
3	R2B2PB22B22	-18,3	3,7	2,3	-12,4	4,2
4	B2B3BB21B21	-15,8	3,7	1,6	-10,5	6,1
5	B2B3RB21B21	-15,7	4,0	1,4	-10,3	6,3
6	B2B1BB21R22	-16,8	3,8	3,1	-9,9	6,7
7	R2B1PL32B32	-15,6	3,8	2,2	-9,7	6,9
8	R2B1LB22R22	-14,5	4,0	1,5	-9,0	7,6
9	B2B2 LR22B22	-14,2	3,9	1,4	-8,8	7,8
10	B2B2PL22B32	-13,3	4,0	1,8	-7,7	8,9
11	R2B1BR21B12	-16,8	4,1	2,6	-7,0	9,6
12	R2B1BB22B22	-15,4	3,7	5,5	-6,1	10,5

0-5 kkal/mol nisbi enerji intervalına  $\alpha$ -spiral strukturlardan başqa, iki tip stabil di- və tripeptid qalıqlararası qarşılıqlı təsirlər əmələ gətirən konformasiyalar düşür. Molekulun pentapeptid fraqmentinin bütün kiçik enerjili konformasiyalarında enerji payının əsasını qeyri-valent qarşılıqlı təsir enerjiləri təşkil edir. Elektrostatik qarşılıqlı təsir enerjiləri isə hidrofob qalıqların üstünlük təşkil etməsinə görə nisbi enerjiyə o qədər də böyük pay vermir. Tirozin və fenilalanin yan zəncirləri böyük olduğundan, fraqmentin effektiv konformasiyalarını əmələ gətirir.

**ƏDƏBİYYAT**

- Güllner H.G, Harris V, Yajima H, Unger R.H. Hylambatin, a structurally unique tachykinin: effects on insulin and glucagon secretion. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 1984, v.272(2), p.304-309.
- Inoue A, Fukuyasu T, Nakata Y, Yajima H, Nomizu M, Inagaki Y, Asano K, Segawa T., Structure-activity relationship of hylambatin and its fragments as studied in the guinea-pig ileum. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1988, v.40(1), p.72-73.
- Popov E.M. Quantitative approach to conformations of proteins, *Int. J. Quant. Chem.*, 1979, v.16, p. 707-737.
- Максумов И.С., Исмаилова Л.И., Годжаев Н.М. Программа полумпирического расчета конформаций молекулярных комплексов на ЭВМ, *Журнал структурной химии*, т.24, №4, 1983, с. 147-148.
- IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature Abbreviations and symbols for description of conformation of polypeptide chains, *Pure Appl. Chem.*, 1974, v. 40, p. 291-306.

6. Pople J.A., Segal G.A., Approximate self-consistent molecular orbital theory. II. Calculations with complete neglect of differential overlap, J.Chem.Phys., 1965, v.43, p.136–149.

## **СТРУКТУРНЫЕ И КОНФОРМАЦИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФРАГМЕНТОВ МОЛЕКУЛЫ ГИЛАМБАТИНА**

**Г.Р.САФАРЛИ**

### **РЕЗЮМЕ**

Молекула гиламбатина по своим структурным особенностям и функциональным действиям относится к тахикининовым нейропептидам. Расчет стабильных конформационных состояний фрагментов молекулы позволил определить локальные элементы вторичной структуры энергетически предпочтительную взаимную ориентацию остатков в стабильных конформационных состояниях фрагментов. В полученных стабильных конформационных состояниях фрагментов были уточнены и энергетически оценены взаимовыгодные взаимодействия боковых цепей остатков и водородные связи. Расчет показал, что С-концевой пентапептид молекулы энергетически предпочтительно формирует алфа-спиральную конформацию, стабилизированную образованием водородных связей между атомами концевых групп. На основе рассчитанных значений двугранных углов были построены визуальные модели энергетически предпочтительных конформационных состояний исследуемых участков молекулы гиламбатина.

**Ключевые слова:** гиламбатин, тахикинин, фрагмент, конформация, метод молекулярной механики.

## **THE STRUCTURAL AND CONFORMATIONAL PARTICULARITIES OF FRAGMENTS OF HYLAMBATIN MOLECULE**

**G.R.SAFARLI**

### **SUMMARY**

The molecule hylambatin on its structured particularities and physiologic functions pertains to tachykinin neuropeptides. The molecule hylambatin on its structured particularities and physiologic functions pertains to tachykinin neuropeptides. The spatial structure and conformational properties of some fragments of hylambatin tachykinin peptide have been investigated by molecular mechanics method. It is known that this molecule has different dipeptide segment L-Met-L-Met at the C-terminus in change from tachykinins. As results of given investigation were determined the conformational properties of some dipeptide, tripeptide, tetrapeptide and pentapeptide fragments of hylambatin. The calculation of stable conformational states of fragments of the molecule has allowed to define the local elements of the secondary structure and energy preferred mutual orientation of residues in stable structures. Calculations showed that C-terminal pentapeptide of hylambatin molecule preferentially adopt the alpha-helical conformation, stabilized by hydrogen bonds between the end groups of molecule. On the base of calculated values of dihedral angles of stable conformations of fragments have been constructed their molecular models.

**Keywords:** hylambatin, tachykinin, fragment, conformation, molecular mechanics method.