

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI TƏHSİL NAZİRLİYİ**

**BAKİ DÖVLƏT UNİVERSİTETİ**

---

*Əlyazması hüququnda*

**GÜLNARA ƏHMƏD qızı HAQVERDİYEVƏ**

**BİOLOJİ AKTİV MOLEKULLARIN  
TƏSİR MEXANİZMİNİN  
KONFORMASİYA-ELEKTRON ASPEKTLƏRİ**

2206.01 – Molekulyar fizika

Fizika üzrə elmlər doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün  
təqdim edilmiş dissertasiyanın

**AVTOREFERATI**

**Bakı – 2018**

Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universitetinin Fizika Problemləri Elmi-Tədqiqat İnstitutunun Nəzəri fizika şöbəsində yerinə yetirilmişdir

**Elmi məsləhətçi:** fizika-riyaziyyat elmləri doktoru,  
professor **Qocayev Niftalı Mehralı o.**

**Rəsmi opponentlər:** – fizika-riyaziyyat elmləri doktoru,  
professor **Hacıyev Əhməd Məhəmməd o.**  
– texnika elmləri doktoru,  
professor **İsmayılov Rasim Şirin o.**  
– fizika-riyaziyyat elmləri doktoru  
**Həsənov Hikmət Qafar o.**

**Aparıcı təşkilat:** **AMEA-nın Radiasiya Problemləri İnstitutu**  
(«Polimerlər və Elektroaktiv Kompozit  
materialların Radiasiya Fizikası» laboratoriyası)

Dissertasiyanın müdafiəsi «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018-ci ildə saat \_\_\_\_  
-da Bakı Dövlət Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən D.02.012  
Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

*Ünvan:* AZ-1148, Bakı şəh., Z.Xəlilov küç. 23, Bakı Dövlət Universiteti, əsas bina, 437 saylı auditoriya.

Dissertasiya işi ilə Bakı Dövlət Universitetinin Elmi Kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018-ci il tarixdə göndərilib.

**D.02.012 Dissertasiya  
Şurasının Elmi katibi:**

**dos. M. R. Rəcəbov**

## İŞİN ÜMUMİ SƏCİYYƏSİ

**Mövzunun aktuallığı.** Peptid molekullarının bioloji aktivliyi bilavasitə onların fəza quruluşu və bu quruluşu xarakterizə edən dinamik və elektron xassələri ilə bağlıdır. Bu səbəbdən, biomolekulların təsir mexanizminin, onlardan hazırlanmış dərman maddələrinin aktivliyinin və seçmə qabiliyyətinin başa düşülməsi quruluş-funksiya tədqiqatlarının molekulyar səviyyədə aparılması yolu ilə mümkündür. Biomolekulların fəza quruluşunun müəyyənləşdirilməsi eləcə də kənar ziyanverici təsirə malik olmayan effektiv dərmanların hazırlanmasının əsasıdır. Bu səbəbdən biomolekulların quruluş məsələsinin həlli molekulyar fizikanın və müasir biotexnologiyanın vacib və aktual problemidir.

Dissertasiya işində tədqiq olunmuş peptid molekullarının dayanıqlı konformasiyalarının stabilliyinin qiymətləndirilməsi nəzəri konformasiya üsulu ilə onların tərkibinə daxil olan amin turşu qalıqlarının  $\varphi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$ ,  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ ... ikiüzlü bucaqlarının dəyişdirilməsi ilə mümkün olmuşdur. Molekulun potensial enerjisi qeyri-valent, elektrostatik, torsion qarşılıqlı təsir və hidrogen rabitələrinin enerjilərinin cəmi kimi hesablanmışdır. Konformasiya enerjisinin minimumunun tapılması üçün qradiyentlər üsulundan istifadə edilmişdir. Hesablamalar konformasiya enerjisinin lokal minimumlarının tapılması üçün universal hesablama proqramından istifadə edilərək personal kompüterlərdə aparılmışdır. Dissertasiya işində molekulların daxili mütəhərriqliyinin dəqiq mikroskopik görüntüsünün modelləşdirilməsi məqsədilə molekulyar dinamika üsulundan istifadə edilmişdir. Kvant-kimyəvi metodların köməyi ilə molekulların elektron quruluşlarının parametrləri təyin edilmişdir. Molekulyar modelləşdirmə üçün HyperChem tətbiqi proqramlar paketinin nümayiş versiyasından istifadə olunmuşdur.

**Dissertasiya işinin məqsədi** bioloji aktiv molekulların – QİÇS-ə qarşı effektiv terapevtik təsir göstərən peptid T-nin, güclü analgetik təsirə malik olan dermorfin, delforfin, kiotorfin, neokiotorfin opioid peptidlərinin, bioloji aktiv əlavələr kimi istifadə olunan opioid H-Trp-Gly-OH və antihipertenziv H-Val-Tyr-OH dipeptid biotənzimləyicilərinin quruluş-funksiya əlaqələrinin konformasiya-elektron aspektlərinin tədqiqidir.

**Tədqiqat məsələləri.** Qoyulmuş məqsədə nail olmaq üçün aşağıdakı konkret məsələlər həll edilmişdir:

1. Bioloji aktiv molekulların – peptid T, dermorfin, delforfin I, delforfin II, kiotorfin, neokiotorfinin və H-Trp-Gly-OH və H-Val-Tyr-OH dipeptid biotənzimləyicilərinin fəza quruluşlarını xarakterizə edən enerji, həndəsi və elektron parametrlərinin təyin edilməsi;

2. Tədqiq olunmuş biomolekulların molekulyar hərəkətlərinin vakuum və su mühitində öyrənilməsi;

3. Tədqiq olunmuş biomolekulların yan zəncirlərinin konformasiya mü-təhərrikliliyinin tədqiqi və funksional aktiv qalıqların onların fəza qurulu-şunun formalaşmasındakı rolunun araşdırılması;

4. Tədqiq olunmuş biomolekulların aminturşu ardıcılıqlarında nöqtəvi əvəzətmələrin onların konformasiya və elektron xassələrinə təsirinin öyrə-nilməsi;

5. Tədqiq olunmuş biomolekulların bioloji aktiv konformasiyalarının kompüterdə modelləşdirilməsi;

6. Tədqiq olunmuş biomolekulların təsir mexanizminin molekulyar əsaslarının araşdırılması;

7. Tədqiq olunmuş biomolekulların spesifik reseptor molekullarına bağlanması üçün farmakofor modellərinin qurulması;

8. Tədqiq olunmuş biomolekulların fəza quruluşlarının stabilləşməsinin əsas kriteriyalarının müəyyənləşdirilməsi.

**Elmi nəticələrin alınmasında müəllifin şəxsi iştirakı.** Müəllifin tədqiqat məsələlərinin qoyulmasında, onların həlli üçün nəzəri yanaşmanın hazırlanmasında, nəzəri hesablamaların aparılmasında, alınmış nəticələrin interpretasiyası və analizində, nəşrlərin mətnlərinin hazırlanmasında, eləcə də elmi jurnalların redaksiyaları ilə yazışmalarında şəxsi payı həlledicidir.

**Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar:**

1. Bioloji aktiv molekulların – peptid T, dermorfin, deltorfin I, deltorfin II, kiotorfin, neokiotorfin, H-Trp-Gly-OH və H-Val-Tyr-OH dipeptid biotən-zimləyicilərinin quruluş-funksiya təşkilinin konformasiya-elektron aspektləri;

2. Peptid biomolekullarının bioloji aktiv quruluşlarının nəzəri yanaşma ilə qiymətləndirilməsinin mümkünlüyü;

3. Tədqiq olunmuş biomolekulların bioloji aktiv konformasiyalarının modelləşdirilməsi;

4. Tədqiq olunmuş biomolekulların spesifik reseptor molekullarına bağlanması üçün farmakofor modellərinin qurulması;

5. Tədqiq olunmuş biomolekulların fəzada stabilləşməsinin əsas kriteriyalarının müəyyənləşdirilməsi;

**Dissertasiya işinin elmi yenilikləri** aşağıdakılardan ibarətdir:

- Bioloji aktiv molekulların – peptid T, dermorfin, deltorfin I, deltorfin II, kiotorfin, neokiotorfin, H-Trp-Gly-OH və H-Val-Tyr-OH dipeptid biotən-zimləyicilərinin fəza quruluşlarını xarakterizə edən enerji, həndəsi və elektron parametrləri təyin edilmişdir;

- Tədqiq olunmuş biomolekulların molekulyar dinamikası və funksional

qalıqlarının konformasiya mütəhərrikliliyi öyrənilmişdir;

- Tədqiq olunmuş biomolekulların bioloji aktiv konformasiyaları model-ləşdirilmişdir;

- Tədqiq olunmuş biomolekulların təsir mexanizminin molekulyar əsasları araşdırılmışdır;

- Tədqiq olunmuş biomolekulların spesifik reseptor molekullarına bağlanması üçün farmakofor modelləri qurulmuşdur;

- Tədqiq olunmuş biomolekulların fəzada stabilləşməsinin əsas krite-riyaları müəyyənləşdirilmişdir

#### **Dissertasiya işinin praktiki əhəmiyyəti:**

- Bioloji aktiv molekulların – peptid T, dermorfin, deltorfin I, deltorfin II, kiotorfin, neokiotorfin, H-Trp-Gly-OH və H-Val-Tyr-OH dipeptid bio-tənzimləyicilərinin təsir mexanizminin molekulyar əsasları araşdırılmışdır;

- Peptid biomolekulların bioloji aktiv quruluşlarının nəzəri yanaşma ilə qiymətləndirilməsinin mümkünlüyü göstərilmişdir;

- Peptid biomolekulların spesifik reseptor molekullarına bağlanması üçün farmakofor modellərinin qurulmasının mümkünlüyü göstərilmişdir;

- Tədqiq olunmuş biomolekulların farmakofor elementlərinin yerləş-məsinin həndəsi xarakteristikaları peptidomimetiklərin dizaynında istifadə olunabilir;

- Aparılmış tədqiqatların nəticələri güclü dərman preparatlarının və yeni bioloji aktiv əlavələrin layihələşdirilməsi və məqsədyönlü sintezi üçün perspektivlər yaradır.

**Dissertasiya işinin aprobasiyası.** Dissertasiya işinin əsas nəticələri «Bioloji fizika və kimyanın aktual məsələləri» XI beynəlxalq elmi-texniki konfransında, БФФХ-2016 (Sevastopol, 2016-cı il), tətbiqi informatika və kommunikasiya texnologiyalarına həsr olunmuş beynəlxalq konfranslarda, AICT (Bakı, 2009, 2013, 2016-cı illər), «Fizikanın aktual problemləri» beşinci beynəlxalq elmi-texniki konfranslarında (Bakı, 1998, 2001, 2006, 2013, 2015-ci illər), «Opto, nanoelektronika və kondensə olunmuş mühit fizikası» mövzusunda respublika elmi-praktik konfranslarında (Bakı, 2007, 2009, 2011, 2013, 2015-ci illər), Rusiya biofiziklərinin V qurultayında (Rostov-na-Donu, 2015-ci il), «Allerqologiya və kliniki immunologiya-fənlərəarası problemlər» beynəlxalq forumda (Kazan, 2010-cu il), «Kimya və kimya mühəndisliyi» 1-ci beynəlxalq konfransda, CCE2013 (Bakı, 2013-cü il), «Biopolimerlərin və hüceyrələrin aktivliyinin fiziki-kimyəvi əsasları» I Simpoziumda (Nijniy Novqorod, 2012-ci il), «İmmunologiya və immun farmakologiyasının müasir problemləri» XI beynəlxalq konqresdə

(Moskva, 2011-ci il), beynəlxalq iştirak ilə «Biotibbi mühəndislik və biotexnologiya» ümumrusiya elmi-praktiki konfransda (Kursk, 2011-ci il), «Allerqologiya və kliniki immunologiya-praktiki sağlamlıq üçün» milli konfransda (Moskva, 2010-cu il), «Kimyəvi biologiya-bionanotexnologiyanın fundamental problemləri» elmi konfransda (Novosibirsk, 2009-cu il), «Rentgen, sinxrotron şüalanma, nanosistemlərin və materialların tədqiqi üçün neytronlar və elektronlar. Nanobioinfo-koqnitiv texnologiyalar» VII Milli konfransında, PCHƏ – НБИК (Moskva, 2009-cu il), «İnsan və dərman» XV Rusiya milli konqresində (Moskva, 2008-ci il), Molekulyar spektroskopiya üzrə XXIX Avropa konqresində (Opatiya, 2008-ci il), «Ekologiya: təbiət və cəmiyyət problemləri» beynəlxalq elmi konfransda (Bakı, 2007-ci il), «İnformasiya texnologiyalarının elm və təhsildə tətbiqi» beynəlxalq konfranslarda (Bakı, 2004, 2007-cü illər), bioloji fizikası üzrə beynəlxalq konfranslarda, ICBP (Kioto, 2001-ci il; Hotenburq, 2004-cü ildə;), Erzurumda fizikanın ənənəvi günlərində (Erzurum, 2005-ci il), Fiziki-kimyəvi biologiya üzrə beynəlxalq konfransda (Moskva, 2004-cü il), «Rabitə və elm» elmi-texniki konfranslarında (Bakı, 2002, 2003-cü illər), Struktur biologiyada kristalloqrafiya və bioinformatika üzrə beynəlxalq simpoziyumda (Banqalor, 2001-ci il), 37-ci yaponiya peptid simpoziyumunda, JPS(Naqoya, 2000-ci il); Atom və molekulyar fizika üzrə III milli simpoziyumunda (Erzurum, 2000-ci il), «Hüceyrə biofizikası» 2-ci respublika elmi konfransında (Bakı, 1999-cu il), Lazer, atom və molekulyar fizika üzrə II milli simpoziyumunda (Ankara, 1998-ci il); Lazer, atom və molekulyar fizika üzrə II beynəlxalq simpoziyumda (İstanbul, 1998-ci il), XIII milli biokimyə konqresində (Antalya, 1996-cı il), XIII milli bioloji konqresində (İstanbul, 1996-cı il), biotexnologiyada müasir istiqamətlərin məsələləri üzrə Avrasiya simpoziyumunda (Tübitak, Ankara, 1995-ci il) məruzə edimişdir.

**Publikasiyalar.** Dissertasiya işinin materialları 73 elmi işdə dərc olunmuşdur.

**Dissertasiyanın quruluşu və həcmi.** Dissertasiya işi giriş, beş fəsil, əsas nəticələr və istifadə edilmiş 272 adlı elmi ədəbiyyatın biblioqrafik siyahısından, 34 şəkil və 64 cədvəldən ibarətdir. Dissertasiyanın tam həcmi 280 səhifədir.

## DİSSERTASIYANIN QISA MƏZMUNU

**Girişdə** mövzusunun aktuallığı və məqsədi, qoyulmuş məqsədə nail olmaq üçün həll edilmiş məsələlər, işin elmi yeniliyi və praktiki əhəmiyyəti, müdafiəyə çıxarılan əsas müddəalar, aprobeasiya və publikasiyası,

eləcə də ayrı-ayrı fəsillərin qısa məzmunu barədə məlumatlar şərh olunmuşdur.

**Birinci fəsil**ə bioloji aktiv molekulların fəza quruluşlarının və quruluş-funksiya əlaqələrinin tədqiqinə istifadə olunan təcrübə və nəzəri üsullara həsr olunmuş işlərin xülasəsi verilmişdir, onların verdiyi məlumat haqqında geniş material toplanmış və təhlil edilmişdir. Aparılmış analiz nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, empirik üsulların köməyi ilə peptid molekulların fəza quruluşları haqqında informasiyanın əldə edilməsi bir sıra səbəblərə görə öz həllindən uzaqdadır. Onlar universal deyil, bioloji aktiv peptidlərin təsir mexanizminin öyrənilməsi üçün vacib olan molekulların fəza quruluşu haqqında kəmiyyətə tam təsviri və dinamik konformasiya xassələri haqqında informasiyanı əldə etməyə imkan vermirlər. Yaranan problemlər nəzəri yanaşmanın çox geniş cəlb olunmasını diktə edir. Belə ki, molekulyar mexanika, kvant kimyəvi və molekulyar dinamika üsulları bu problemlərin həlli üçün daha geniş imkanlar yaradırlar. Bu fəsilə dissertasiya işində istifadə olunmuş metodların, hesablama proqramlarının və hesablama texnikasının təhlili verilmişdir.

Birinci fəslin sonuncu paragrafında yeni dərman maddələrin hazırlanmasında istifadə olunan molekulyar modelləşmənin və molekulyar dizaynın əsas istiqamətlərinə baxılmışdır. Qeyd edilir ki, farmakologiyanın müasir məsələlərindən biri təbabətdə effektiv preparatlar kimi istifadə olunan müəyyən xassələrə malik olan biohədəflərin liqandlarının axtarılıb tapılmasıdır. Bunun üçün virtual skriningdən istifadə olunur ki, bu da ki məlumatlar bazasından istənilən xassəli birləşmələrin seçimini təmin edən hesablama əməliyyatıdır. Virtual skrining biohədəfin fəza quruluşunun və ya ligandın ona komplementar olan fəza quruluşunun biliyinə əsaslanı bilər. Liqandın fəza quruluşunun biliyinə əsaslanan virtual skrining farmakoforların axtarışı, molekulyar oxşarlıq və quruluş-funksiya kəmiyyət münasibətlərini təsvir edən modellər üzərində aparıla bilər. Farmakofor konsepsiyası çərçivəsində molekulyar modelləşdirmə əsasında aparılan tədqiqat işləri daha aktualdır. Bu işlərdə farmakofor modelləri istifadə olunur ki, onlarda spesifik hədəflərin tanınmasını və bioloji cavabın alınmasını təmin edən farmakofor ərazilərinin fəzadakı yerləşməsinin həndəsi parametrləri verilir.

**İkinci fəsil** QİÇS-ə qarşı təsir göstərən farmakoloji preparat olan peptid T-nin quruluş-funksiya tədqiqatlarına həsr olunmuşdur. Bu peptid molekulu (H-Ala1-Ser2-Thr3-Thr4-Thr5-Asn6-Tyr7-Thr8-OH) insan immundefisit virusunu əhatə edən gp 120 qlikoproteidin kiçik seqmentidir və bu virusun T4-limfositlərdə, beyində yüksək konsentrasiyada mövcud olan CD4

antigen reseptorlarına bağlanmasının ingibitoru kimi tanınır. Dissertasiya işində peptid T, onun C-uclu fizioloji aktiv fraqmenti və bir sıra analoqlarının konformasiya profilləri, dinamik xassələri, eləcə də stabil konformasiya vəziyyətlərinin elektron xarakteristikaları öyrənilmişdir. Peptid T-nin fəza quruluşunun tədqiqinə marağın bir səbəbi də var. Bu peptidin inyeksiyalardan sonra yarımyaşama müddəti qısa olduğundan istənilən fizioloji effektin alınması çətinləşir. Bu səbəbdən spesifik reseptorlara bağlanmağa qadir olan və peptidazların deqradasiyasına məruz qalmayan peptid T-nin analoqlarının əldə edilməsi üçün onun fəza quruluşunun tədqiqi zəruridir. Hesablamalar göstərdi ki, 0-5 kkal/mol nisbi enerji intervalına peptid zəncirin sıx bükülmüş kiçik ölçülü konformasiyaları daxildir (cədvəl 1). Bunun nəticəsində bu quruluşlarda çoxlu sayda hidrogen rabitələri formalaşır. Hesablamalar göstərir ki, bu molekulun fəza quruluşu iki tip konformasiya ilə təsvir oluna bilər, qapalı və spiralvari. Birinci konformasiya molekulun N- və C- uclarında yerləşən əks yük daşıyan atom qruplarının elektrostatik qarşılıqlı təsirləri üçün əlverişlidir, ikincisi isə polipeptid skeletinin atomlarının effektiv dispersion kontaktlarını təmin edir. Müəyyən olub ki, bu konformasiyalar molekulun C-uclu fizioloji aktiv pentapeptid fraqmentinin Thr4-Tyr7 seqmentində, müvafiq olaraq,  $\beta$ -dönüşün və spiralın olması ilə xarakterizə olunurlar. Bu konformasiyaların sterik görüntüləri şəkl.1-də təsvir olunmuşdur.

**Cədvəl 1.** Peptid T-nin optimal konformasiyalarının həndəsi parametrləri (dərəcələrdə)

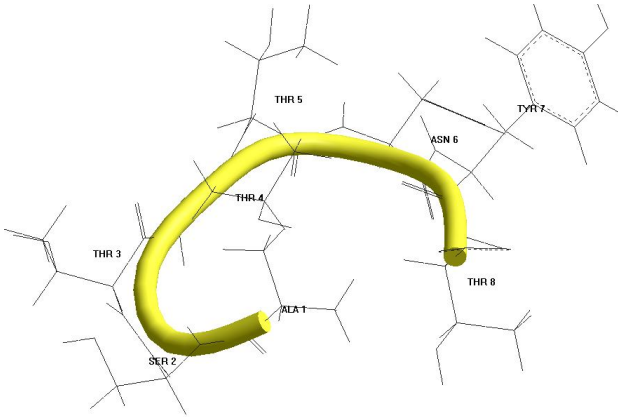
| Aminturşu qalığı | Konformasiya, $E_{nisb.}$ kkal/mol   |  |   |   |   |
|------------------|--|--|---|---|---|
|                  | 0.0  | 1.3  | 2.9   | 3.4   | 3.8   |
| 1                | 2  | 3  | 4   | 5   | 6   |
| Ala1             | $\varphi=-83;$<br>$\psi=167$<br>$\omega=-173;$<br>$\chi_1=176$                 | $\varphi=-66;$<br>$\psi=160;$<br>$\omega=-179;$<br>$\chi_1=179$                | $\varphi=-73;$<br>$\psi=-70;$<br>$\omega=178;$<br>$\chi_1=173$                  | $\varphi=-57;$<br>$\psi=-64;$<br>$\omega=176;$<br>$\chi_1=177$                  | $\varphi=-57;$<br>$\psi=-65;$<br>$\omega=174;$<br>$\chi_1=177$                  |
| Ser2             | $\varphi=-68;$<br>$\psi=-70;$<br>$\omega=172;$<br>$\chi_1=55;$<br>$\chi_2=178$ | $\varphi=-91;$<br>$\psi=156;$<br>$\omega=180;$<br>$\chi_1=58;$<br>$\chi_2=179$ | $\varphi=-97;$<br>$\psi=172;$<br>$\omega=178;$<br>$\chi_1=58;$<br>$\chi_2=-179$ | $\varphi=-90;$<br>$\psi=-43;$<br>$\omega=-177;$<br>$\chi_1=59;$<br>$\chi_2=180$ | $\varphi=-87;$<br>$\psi=-40;$<br>$\omega=-177;$<br>$\chi_1=59;$<br>$\chi_2=180$ |
| Thr3             | $\varphi=-102;$  | $\varphi=-153;$  | $\varphi=-66;$  | $\varphi=-66;$  | $\varphi=-69;$  |



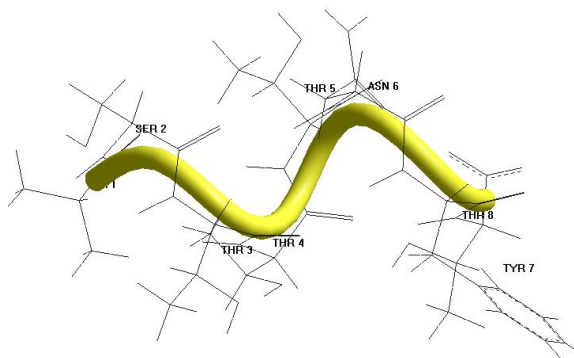
| 1    | 2  | 3   | 4  | 5  | 6   |
|------|--|---|--|--|---|
|      | $\psi=113;$<br>$\omega=180;$<br>$\chi_1=58;$<br>$\chi_2=180;$<br>$\chi_3=175$                    | $\psi=-59;$<br>$\omega=-176;$<br>$\chi_1=-174,$<br>$\chi_2=-179;$<br>$\chi_3=179$             | $\psi=-45;$<br>$\omega=-172;$<br>$\chi_1=57;$<br>$\chi_2=180;$<br>$\chi_3=175$                 | $\psi=-35;$<br>$\omega=-177;$<br>$\chi_1=56;$<br>$\chi_2=180;$<br>$\chi_3=179$                 | $\psi=-33;$<br>$\omega=-176;$<br>$\chi_1=57;$<br>$\chi_2=-179;$<br>$\chi_3=179$               |
| Thr4 | $\phi=-139;$<br>$\psi=171;$<br>$\omega=-178;$<br>$\chi_1=-171;$<br>$\chi_2=177;$<br>$\chi_3=176$ | $\phi=-73;$<br>$\psi=-49;$<br>$\omega=-174;$<br>$\chi_1=56;$<br>$\chi_2=180;$<br>$\chi_3=169$ | $\phi=-76;$<br>$\psi=-63;$<br>$\omega=-169;$<br>$\chi_1=-55;$<br>$\chi_2=180;$<br>$\chi_3=175$ | $\phi=-70;$<br>$\psi=-46;$<br>$\omega=-176;$<br>$\chi_1=56;$<br>$\chi_2=180;$<br>$\chi_3=179$  | $\phi=-75;$<br>$\psi=-49;$<br>$\omega=-174;$<br>$\chi_1=57;$<br>$\chi_2=180;$<br>$\chi_3=179$ |
| Thr5 | $\phi=-82;$<br>$\psi=-73;$<br>$\omega=-174;$<br>$\chi_1=57;$<br>$\chi_2=180;$<br>$\chi_3=177$    | $\phi=-78;$<br>$\psi=-59;$<br>$\omega=-176;$<br>$\chi_1=57;$<br>$\chi_2=180;$<br>$\chi_3=179$ | $\phi=-110;$<br>$\psi=99;$<br>$\omega=-171;$<br>$\chi_1=-51;$<br>$\chi_2=179;$<br>$\chi_3=175$ | $\phi=-74;$<br>$\psi=-30;$<br>$\omega=-119;$<br>$\chi_1=58;$<br>$\chi_2=180;$<br>$\chi_3=180$  | $\phi=-76;$<br>$\psi=-53;$<br>$\omega=-175;$<br>$\chi_1=60;$<br>$\chi_2=180;$<br>$\chi_3=179$ |
| Asn6 | $\phi=-116;$<br>$\psi=-60;$<br>$\omega=-171;$<br>$\chi_1=-167,$<br>$\chi_2=98$                   | $\phi=-108;$<br>$\psi=156;$<br>$\omega=-179;$<br>$\chi_1=-175;$<br>$\chi_2=91$                | $\phi=-108;$<br>$\psi=156;$<br>$\omega=-179;$<br>$\chi_1=-176;$<br>$\chi_2=92$                 | $\phi=-67;$<br>$\psi=-47;$<br>$\omega=-176;$<br>$\chi_1=180;$<br>$\chi_2=90$                   | $\phi=-109;$<br>$\psi=154;$<br>$\omega=-179;$<br>$\chi_1=-175;$<br>$\chi_2=92$                |
| Tyr7 | $\phi=-97;$<br>$\psi=150;$<br>$\omega=-179;$<br>$\chi_1=-57;$<br>$\chi_2=103;$<br>$\chi_3=180$   | $\phi=-130;$<br>$\psi=-59;$<br>$\omega=179;$<br>$\chi_1=-63;$<br>$\chi_2=88;$<br>$\chi_3=180$ | $\phi=-131;$<br>$\psi=-59;$<br>$\omega=178;$<br>$\chi_1=-59;$<br>$\chi_2=89;$<br>$\chi_3=180$  | $\phi=-82;$<br>$\psi=-54;$<br>$\omega=-176;$<br>$\chi_1=-178;$<br>$\chi_2=90;$<br>$\chi_3=180$ | $\phi=-133;$<br>$\psi=-59;$<br>$\omega=179;$<br>$\chi_1=-62;$<br>$\chi_2=89;$<br>$\chi_3=180$ |
| Thr8 | $\phi=-97;$<br>$\psi=151;$<br>$\chi_1=57;$<br>$\chi_2=180;$<br>$\chi_3=178$                      | $\phi=-76;$<br>$\psi=-59;$<br>$\chi_1=-58;$<br>$\chi_2=179,$<br>$\chi_3=178$                  | $\phi=-97;$<br>$\psi=151;$<br>$\chi_1=-57;$<br>$\chi_2=179;$<br>$\chi_3=178$                   | $\phi=-87;$<br>$\psi=-57;$<br>$\chi_1=-54;$<br>$\chi_2=179;$<br>$\chi_3=178$                   | $\phi=-70;$<br>$\psi=-53;$<br>$\chi_1=-57;$<br>$\chi_2=179;$<br>$\chi_3=178$                  |

Peptid T molekulun funksional qruplarının hərəkətliyini qiymətləndir-

mək məqsədi ilə onun xarakterik konformasiyaları üçün hər bir amin turşusu qalığının bütöv molekul sahəsində  $\phi$ - $\chi_1$ ,  $\chi_1$ - $\chi_2$ ,  $\chi_2$ - $\chi_3$ ,  $\chi_1$ - $\chi_3$  potensial səthlərinin kəsişmələrini təsvir edən bir sıra konformasiya xəritələri qurulmuşdur. Müəyyən olmuşdur ki, yuxarıda tədqiq olunan iki tip konformasiyanın peptid skeletinin sərt konfigurasiyasına baxmayaraq, peptid T nəfəs alan bir qlobulanı xatırladır ki, onun fizioloji aktiv C-uclu pentapeptid fraqmentinin qalıqları müəyyən konformasiya sərbəstliyinə sahibdirlər. Müəyyən olmuşdur ki, hidrosil qruplarını yönəldən ikiüzlü bucaqlar yüksək dinamikaya malikdirlər ki, bu da ki həm amin turşu qalıqları arasında, həm də ki, peptid atomları və məhlul atomları arasında hidrogen rabitələrinin formalaşmasına imkan yaradır. Hidrosil qruplarının konformasiya sərbəstliyi molekulun periferiyasında yerləşmələri ilə izah oluna bilər ki, bu da OH-qruplarının CD4 reseptorlara bağlanmasına şərait yaradır. Konformasiya xəritələrinin analizi göstərir, spiral və qapalı konformasiyaların peptid skeletinin fərqliliyinə görə onların fırlanma sərbəstliyi gözə çarpan qədər fərqlənir. Belə güman etmək olar ki, fizioloji mühitdə bu quruluşlar arasında konformasiya tarazlığı molekulda çoxlu sayda hidrogen rabitələrinin olması ilə təmin oluna bilər. Peptid quruluşunun konkret tipinin reallaşması reseptorla qarşılıqlı təsirin şəraitindən və molekulun fəaliyyət göstərdiyi ətraf mühitin polyarlığından asılı ola bilər. Molekulyar dinamikanın tədqiqi göstərir ki, tədqiq olunan molekulun N-uclu hissəsi dinamikaya malikdir, spiral və ya  $\beta$ -dönüş ilə xarakterizə olunan fizioloji aktiv C-uclu Thr4-Thr8 fraqmentinin quruluşu modelləşdirmənin ilkin mərhələsindən fərqlənmir.



(a)



(b)

**Şək. 1.** Peptid T-nin xarakterik konformasiyaları

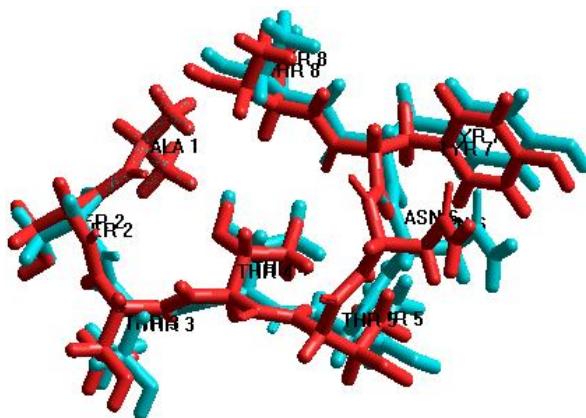
Müəyyən edilmişdir ki, peptid T-nin xarakterik konformasiyalarının hər birisi elektron sıxlığının spesifik paylanması ilə xarakterizə olunur. Qapalı konformasiyada Thr4 qalığı OH qrupu daşıyan başqa qalıqlardan fərqli olaraq molekulun mərkəzinə yönələrək, qapalı dövrü deformasiya edir və onun N- və C-uclu hissələrinə fəzada yaxınlaşmış olur. Nəticədə Thr4, Thr8 qalıqlarının hidrosil və molekulun uc hissəsindəki karboksil qruplarındakı elektromənfə atomların və molekulun fəzada yaxınlaşmış hissələrinin hidrogen atomlarının yük dəyişmələri və elektron sıxlığının spesifik paylanması müşahidə olunur.

Aşkar olunmuşdur ki, peptid T-nin konformasiya fərqliliyi onun molekulyar xassəsi olan dipol momentinə təsir edir - qapalı konformasiyada molekulun yük daşıyan uc hissələrinin fəzada yaxınlaşmış vəziyyətdə olduğu üçün onun dipol momenti daha kiçik qiymət alır, bu da molekulun daha stabil vəziyyətdə olmasından xəbər verir.

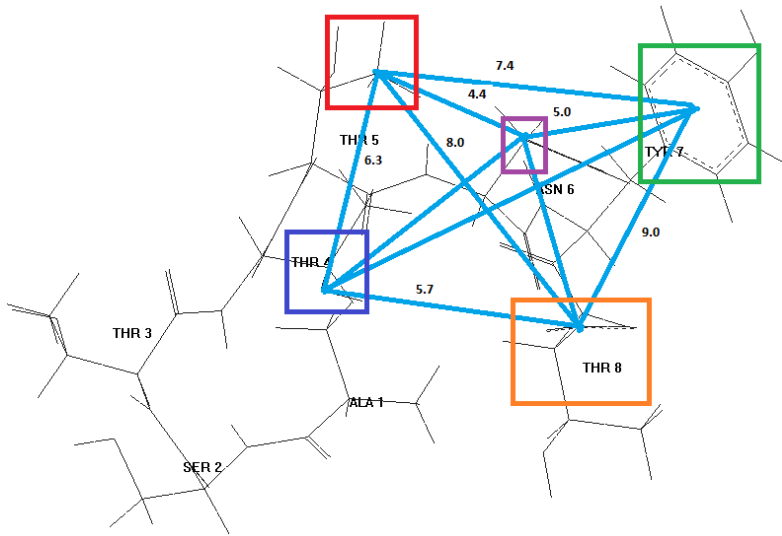
Peptid T-nin quruluş-funksiya əlaqələrinin tədqiqi üçün onun bir sıra analoqlarının konformasiya profilləri öyrənilmişdir. Bu tədqiqatların məqsədi amin turşu qalıqlarının peptid T-nin və onun fizioloji aktiv Thr4-Thr8 fraqmentinin fəzada formalaşmasındakı stabilləşdirici rolunu müəyyən etmək və eləcə də molekulun bioloji aktiv konformasiyasını qiymətləndirmək idi. Peptid T-nin qlisinlə əvəz edilmiş analoqlarının tədqiqi amin turşusu qalıqlarının molekulun fəzada formalaşmasındakı stabilləşdirici rolunu müəyyən etməyə imkan verdi. Peptid T-nin bioloji aktiv konformasiyasını qiymətləndirmək üçün onun bir sıra bioloji testlər keçmiş analoqlarının konformasiya profilləri hesablanmışdır. Bu məqsəd

ilə [D-Ala1]- peptid T amid, [D-Ala1, D-Thr8]-peptid T amid, [D-Ala1, D-Asn6]-пептид Т амид, [D-Ala1, D-Tyr7]-peptid T amid analoqlarının konformasiya profilləri seçilmişdir. Peptid T-nin və onun tədqiq olunmuş analoqlarının hesablama nəticələrinin müqayisəsi əsasında onun bioloji aktivliyi üçün vacib olan quruluş kriteriyaları aşkar edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, fizioloji aktiv pentapeptidə daxil olan Thr4, Asn6, Tyr7, Thr8 amin turşusu qalıqları buradakı nizamlı quruluşun və eləcə də molekulun bütövlükdə fəzada formalaşmasında əsas rol oynayırlar. Belə ki, bu fraqmentdə aparılan modifikasiyalar əsas zəncirin bucaqlarının dəyişməsinə səbəb olaraq molekulun qapalı quruluşunun və onun fizioloji aktiv konformasiyasında  $\beta$ -dönüşün dağılmasına gətirib çıxarır. Müəyyən olmuşdur ki, beşinci pozisiyada əvəzetmə nəticəsində aktivliyin azalması konformasiya faktoru ilə izah oluna bilməz və yalnız Thr5 qalığında lokallaşan vacib kimyəvi qrupun itirilməsi ilə izah oluna bilər. Aparılmış quruluş-funksiya tədqiqatlarının əsasında demək olar ki, peptidin T-nin C-uculu petapeptid hissəsində  $\beta$ -dönüşün formalaşmasının enerji üstünlüyü onun spesifik CD4 reseptorlara bağlanması üçün zəruridir, peptid T-nin qapalı quruluşu onun bioloji aktiv konformasiyası kimi qiymətləndirilə bilər.

Alınmış nəticələr əsasında peptid T-nin bioloji aktiv konformasiyası və onun CD4 reseptoruna bağlanması üçün farmakofor modelləşdirilmişdir (şək. 2). Bu modelin əsas farmakofor elementləri Tyr7 qalığının aromatik halqası, Asn6 qalığının yan zəncirindəki  $\text{NH}_2$  amid qrupu, Thr5 qalığının yan zəncirindəki  $\text{CH}_3$  alkoqol qrupu, Thr4 qalığının CO karbonil qrupu və son



(a)



(b)

**Şək. 2.** Peptid T-nin və onun bioloji aktiv [D-Ala1]-peptid T amid analoqunun, müvafiq olaraq, qırmızı və mavi rəng ilə təsvir olunmuş bioloji aktiv konformasiyalarının superimpozisiyası (a) və onların CD4 reseptora bağlanması üçün təklif olunan farmakofor modeli (b)

Thr8 qalığının karboksil qrupudur. Qeyd olunmuş atom qrupları donor və akseptor rolunda, bu qalıqların digər atomları isə reseptor ilə hidrofob qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edə bilər. Təqdim olunmuş şəkildə farmakofor ərazilərinin mərkəzlərinin arasındakı məsafələr Å-də verilmişdir. Təklif olunmuş farmakofor modeli əsasında oxşar həndəsi parametrləri olan peptid molekulların axtarışı aparıla bilər. Alınmış nəticələr HIV-sə qarşı effektiv təsir göstərən davamlı farmakoloji preparatların hazırlanmasında istifadə oluna bilər.

**Üçüncü fəsil** dermorfinin (H-Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser-NH<sub>2</sub>)-Phyllomedusa ailəsinə aid olan Cənubi Amerika qurbağalarının dərisindən alınmış endogen xətti peptidin quruluş-funksiya münasibətlərinin tədqiqinə həsr olunmuşdur. Bu peptid əsasən  $\mu$ -reseptora və müəyyən dərəcədə isə  $\delta$ -reseptorlara bağlanmağa qadirdir. Dermorfin morfindən 30-40 dəfə güclüdür və mərkəzi və periferik sinir sisteminə effektiv analgetik təsir edərək orqanizmin müxtəlif fizioloji funksiyalarında iştirak edir. Hesablamalar nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, dermorfinin optimal konformasiyalarında onun Tyr1-DAla2 dipeptid seqmentinin əsas zənciri

bükülü quruluşa, fizioloji aktiv Tyr1-Cly4 fraqmenti isə bükülü və ya yaribükülü quruluşa malikdir. Dermorfinin optimal konformasiyalarının həndəsi parametrləri cədvəl 2-də təqdim olunmuşdur. Bu peptidin iki optimal konformasiyasında onun Gly4-Pro5 seqmentində  $\beta$ -dönüş və Gly4 qalığının amid protonunun məhluldan ekranlaşması aşkar olunmuşdur. Molekulun dayanaqlı vəziyyətinə bu ardıcılığın N- və C-uclu dipeptid seqmentlərinin bükülü quruluşu ilə xarakterizə olunan konformasiya da cavab verir.

Konformasiya xəritələri göstərir ki, optimal quruluşlarda qalıqların yan zəncirlərinin fırlanma imkanları müxtəlifdir, konformasiya tarazlığı yalnız hidrogen rabitələrinin formalaşması nəticəsində mümkün olur. Müəyyən olunmuşdur ki, Phe3 və Tyr5 qalıqlarının yan zəncirlərinin aromatik halqalarının digər aminturşu qalıqlarının atomları ilə effektiv stabilləşdirici qarşılıqlı təsirlərdə olması səbəbindən onların dinamik imkanları məhduddur; Tyr1 və Ser7 qalıqlarının isə molekulun səthində yerləşməsi səbəbindən onların yan zəncirləri ətraf mühitə yönəlmiş və konformasiya sərbəstliyinə malikdirlər. Dermorfin molekulunun molekulyar dinamikası tədqiq olunmuşdur və fizioloji temperaturda lokal minimumlar ətrafında mümkün konformasiya halları təyin edilmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, molekulyar dinamikanın simulyasiyası müddətində molekulun N-uclu tetrapeptid fraqmenti konformasiya sərtliyi nümayiş etdirir, birinci və dördüncü qalıqların C <sup>$\alpha$</sup> -atomları arasında məsafə 7Å-dən böyük qiymət almır. Molelləşdirmə prosesinin sonuna çatdıqda molekulun bu hissəsinin bükülü quruluşu dəyişməz qalır və modelləşdirmənin ilkin mərhələsindən fərqlənmir. Belə güman etmək olar ki, bu fraqmentin konformasiya sərtliyi dermorfin molekulunun funksional aktivliyində müəyyən rol oynayır.

Dermorfinin elektron quruluşunun tədqiqi göstərir ki, molekulun optimal konformasiyaları elektron sıxlığının spesifik paylanması ilə xarakterizə olunurlar. Müəyyən olunmuşdur ki, bu quruluşlarda elektrofil reagentin təsirinə məruz qalan elektron sıxlığı yüksək olan zonalar mövcuddur. Qeyd etmək lazımdır ki, kiçik enerjili konformasiya keçidləri müəyyən atom qruplarında yük sıxlığının 18%-dən çox olmayan fluktuasiyası ilə nəticələnir. Dermorfinin tədqiq olunmuş optimal quruluşlarının konformasiya xüsusiyyətlərinə baxmayaraq onlarda  $\alpha$ -amin qrupundakı, tirozin və fenilalanin qalıqlarındakı atomların yüklərinin paylanması oxşardır, bu da ki bu quruluşlarda qeyd olunan qruparın fəzada oxşar vəziyyətlərdə yerləşməsi ilə izah olunur.

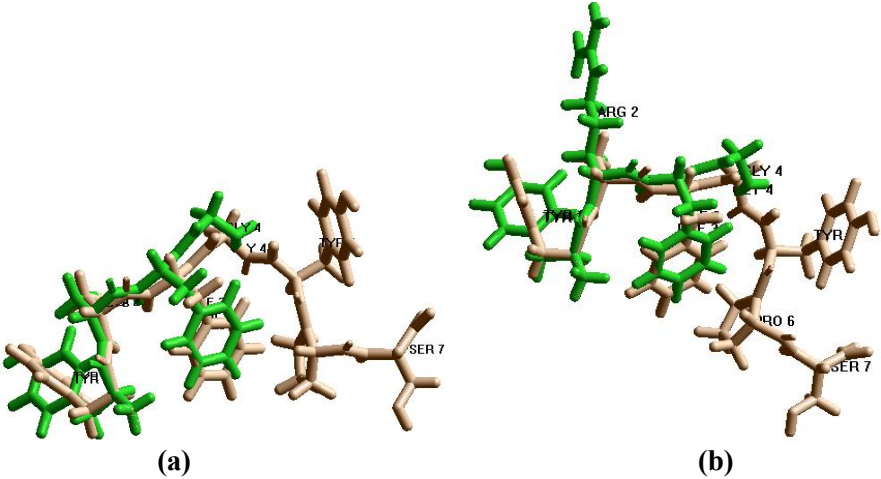
**Cədvəl 2.** Dermorfinin optimal konformasiyalarının həndəsi parametrləri (dərəcələrdə)

| Aminturşu qalığı | Konformasiya, $E_{\text{nisb.}}$ kkal/mol |                                   |                                   |                                   |                                   |
|------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                  | 0.0                                       | 0.4                               | 0.5                               | 0.7                               | 0.9                               |
| Tyr1             | 66, 179,<br>80, 180,<br>128, -173         | 58, 177,<br>78, 180,<br>141, 179  | 58, 177, 78,<br>180, 141,<br>179  | 58, 180,<br>75, 180,<br>112, 180  | -73, 63,<br>87, 180,<br>164, 178  |
| DAla2            | 76, 178,<br>-64, 167                      | 95, 179,<br>54, -179              | 95, 179,<br>54, -179              | 80, 179,<br>-70, 178              | 82, 179,<br>48, 179               |
| Phe3             | -114, 63,<br>86, 162,<br>175              | -146, 59,<br>94, 169,<br>179      | -146, 59,<br>94, 167,<br>177      | -138, -61,<br>90, -63,<br>-178    | -142, 61,<br>87, 168,<br>179      |
| Gly4             | 73, 76,<br>178                            | -77, -71,<br>-179                 | -79, -72,<br>180                  | -96, -96,<br>-178                 | -80, -76,<br>180                  |
| Tyr5             | 51, -172,<br>71, 180,<br>71, -178         | -132, 65,<br>91, 180,<br>151, 173 | -117, 55,<br>83, 180,<br>142, 174 | -134, 64,<br>91, 180,<br>155, 175 | -115, 54,<br>83, 180,<br>142, 175 |
| Pro6             | -62, 182                                  | 99, -177                          | -66, -175                         | 100, -177                         | -67, -175                         |
| Ser7             | -107, -60,<br>180, -61,<br>-179           | -97, 54,<br>180, -53,<br>180      | -115, -60,<br>180, -60,<br>180    | -97, 54,<br>180, -53,<br>180      | -115, -60,<br>180, -59,<br>180    |

*Qeyd:* İkiüzlü bucaqlar  $\varphi$ ,  $\chi_1$ ,  $\chi_2$ ,  $\chi_3$ ,  $\psi$ ,  $\omega$  sıralığında verilmişlər

Hesablamalar nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, dermorfin molekulunun və onun güclü ağrıkəsici təsirə malik olan (1-4)dermorfin və [D-Arg2](1-4)dermorfin analoqlarının optimal konformasiyaları onların N-üclü dipeptid seqmentinin əsas zəncirinin bükülü quruluşda olması ilə xarakterizə olunurlar, bu da ki müvafiq kimyəvi rabitənin ekranlaşmasını təmin edərək peptidazların dağıdıcı təsirindən qoruyur. Dermorfinin digər analoqunun - [D-Arg2,  $\beta$ -Ala4] (1-4) dermorfinin optimal quruluşunda bu dipeptidin əsas zənciri açıq vəziyyətdə olsa da həmin kimyəvi rabitənin qorunması  $\beta$ -alaninin olması səbəbindən fəza quruluşunun sərtlənməsi ilə izah olunur. Görünür, belə bir minimal struktur tələb bu peptidin və onun tədqiq olunmuş analoqlarının aktivliyi üçün əhəmiyyət kəsb edir. Dermorfinin bioloji aktiv konformasiyası onun və aktiv analoqlarının konformasiya profillərini müqayisə edərək qiymətləndirilmişdir. Nəticədə bu molekullar üçün 0,09-

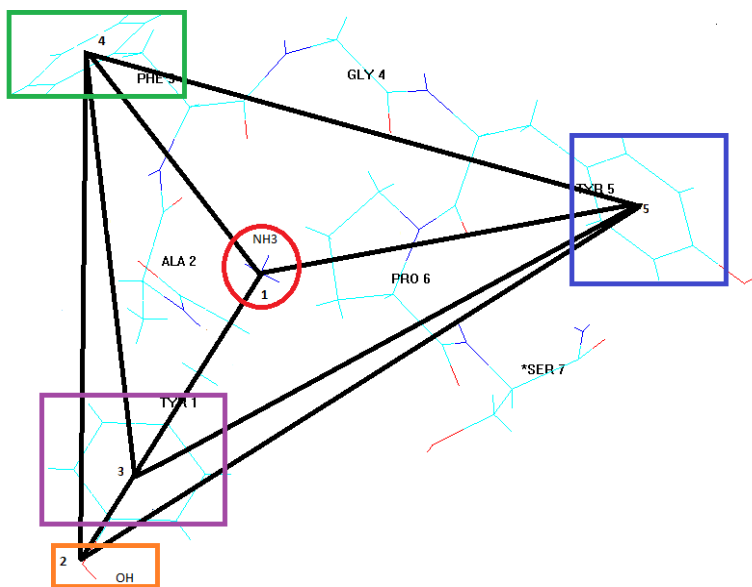
1,35 Å ortokvadratik kənarçıxmalara riayət edən oxşar konformasiyalar aşkar olunmuşdur. Üst-üstə qoyulmuş cüt konformasiyaların vizual yoxlanması göstərdi ki, 0,8 Å-dən az kənarçıxmalara uyğun olan konformasiyalar oxşar sayıla bilər. Müəyyən olunmuşdur ki,  $\alpha$ -aminqrupunun, tirozin və fenilalanin qalıqlarının yan zəncirlərinin fəzada yerləşməsi dermorfinin və onun aktiv analoqlarının oxşar konformasiyalarında eynidir və bu səbəbdən onlar bioaktiv sayıla bilər (şək. 3).



**Şək. 3.** Dermorfinin və onun (1-4) dermorfin (a), [D-Arg2] (1-4)dermorfin (b) aktiv analoqlarının bioloji aktiv konformasiyalarının superimpozisiyası

Alınmış nəticələrin və quruluş-funksiya əlaqələrinin tədqiqatları əsasında dermorfinin opiat reseptorlarla qarşılıqlı təsiri üçün farmakofor modeli təklif olunmuşdur (şək. 4). Bu modelə görə beş farmakofor elementlər ilə tutulmuş müvafiq nömrələr ilə şəkildə qeyd olunan ərazilər var. Farmakofor 1 elementini  $\alpha$ -amin qrupu, daha dəqiq desək, protonlaşdırılmış nitrogen atomu təqdim edir. O, opiat reseptorunun mənfii yüklənmiş qalığı ilə elektrostatik qarşılıqlı təsirdə iştirak edir. Farmakofor 2 elementini Tyr1 qalığının yan zəncirindəki hidroksil qrupu təqdim edir. O, elektron sıxlığının donoru rolunda iştirak edir və yükün daşınmasını və hidrogen bağının formalaşmasını təmin edir. Farmakofor 1 və 3 elementlərini, müvafiq olaraq, hidrofob qarşılıqlı təsirlərdə iştirak edən Tyr1 qalığının fenol halqası və Phe3 qalığının aromatik halqası təqdim edirlər. Farmakofor 5 elementini Tyr5 qalığının fenol halqası təqdim edir ki, o da hidrofob qarşılıqlı təsirdə və hidrogen rabitəsinin formalaşmasında iştirak edir və bu





**Şəkl.4.** Dermorfinin opiat reseptorlara bağlanması üçün təklif olunan farmakofor modeli

da öz növbəsində liqandın seçmə qabiliyyətinə təsir edir. Qeyd edək ki, farmakoforun 1 və 2 elementləri afin, 3 və 4 elementləri aqonist, 5 elementi antoqonist əraziləridir. Təqdim olunmuş modeldə 1 və 2 farmakofor ərazilərin mərkəzləri kimi, müvafiq olaraq, protonlaşdırılmış nitrogen atomu və Tyrl qalığının yan zəncirinin hidroksil qrupunun oksigen atomu götürülmüşdür. 3-5 farmakofor ərazilərin mərkəzlərinə müvafiq farmakofor ərazilərini tutan quruluş fraqmentlərinin kütlə mərkəzləri kimi baxılmışdır. Bu farmakofor ərazilərinin dermorfin molekulunda nisbi yerləşməsi distansiyalar, müstəvi və ikiüzlü bucaqlar ilə təyin olunur (cədvəl 3).

Qeyd edək ki,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$ ,  $R_{34}$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{45}$  – farmakofor ərazilərin mərkəzləri arasında olan məsafələrdi;  $\alpha_{121}$ ,  $\alpha_{131}$ ,  $\alpha_{141}$ ,  $\alpha_{151}$  – «farmakofor 1 ərazisinin mərkəzi – farmakofor 2-5 ərazilərinin mərkəzləri – farmakofor 1 ərazisindəki hidrogen atomu» müstəvi bucaqlardı;  $\alpha_{232}$ ,  $\alpha_{242}$ ,  $\alpha_{252}$  – «farmakofor 2 ərazisinin mərkəzi – farmakofor 3-5 ərazilərinin mərkəzləri – farmakofor 2 ərazisindəki hidrogen atomu» müstəvi bucaqlardı;  $\alpha_{343}$ ,  $\alpha_{353}$  – «farmakofor 3 ərazisinin mərkəzi – farmakofor 4-5 ərazilərinin mərkəzləri – farmakofor 3 ərazisinin mərkəzinə yaxın olan atom» müstəvi

**Cədvəl 3.** Dermorfinin farmakofor ərazilərinin yerləşməsinin  
həndəsi xarakteristikaları

| Distansiya      | Å-də | Bucaqlar       | Dərəcələrdə | İkiüzlü bucaqlar | Dərəcələrdə |
|-----------------|------|----------------|-------------|------------------|-------------|
| R <sub>12</sub> | 7.8  | $\alpha_{121}$ | 6.1         | $\beta_{2211}$   | -101.3      |
| R <sub>13</sub> | 5.9  | $\alpha_{131}$ | 7.5         | $\beta_{3311}$   | 50.4        |
| R <sub>14</sub> | 6.2  | $\alpha_{141}$ | 9.3         | $\beta_{4411}$   | -140.3      |
| R <sub>15</sub> | 8.4  | $\alpha_{151}$ | 4.9         | $\beta_{5511}$   | -136.3      |
| R <sub>23</sub> | 2.4  | $\alpha_{232}$ | 10.2        | $\beta_{3322}$   | 180.0       |
| R <sub>24</sub> | 10.4 | $\alpha_{242}$ | 2.9         | $\beta_{4422}$   | -134.8      |
| R <sub>25</sub> | 13.6 | $\alpha_{252}$ | 4.0         | $\beta_{5522}$   | -7.5        |
| R <sub>34</sub> | 8.2  | $\alpha_{343}$ | 7.6         | $\beta_{4433}$   | 64.0        |
| R <sub>35</sub> | 12.9 | $\alpha_{353}$ | 5.0         | $\beta_{5533}$   | 143.5       |
| R <sub>45</sub> | 13.7 | $\alpha_{454}$ | 5.4         | $\beta_{5544}$   | -79.4       |

bucaqlardı;  $\alpha_{454}$  – «farmakofor 4 ərazisinin mərkəzi – farmakofor 5 ərazisinin mərkəzi – farmakofor 4 ərazisinin mərkəzinə yaxın olan atom» müstəvi bucaqlar;  $\beta_{2211}$ ,  $\beta_{3311}$ ,  $\beta_{4411}$ ,  $\beta_{5511}$  – «farmakofor 2-5 ərazilərinin mərkəzi – bu mərkəzlərə yaxın olan atom – farmakofor 1 ərazisinin mərkəzi – farmakofor 1 ərazisindəki hidrogen atomu» ikiüzlü bucaqlardı;  $\beta_{3322}$ ,  $\beta_{4422}$ ,  $\beta_{5522}$  – «farmakofor 3-5 ərazilərinin mərkəzi – bu mərkəzlərə yaxın olan atom – farmakofor 2 ərazisinin mərkəzi – farmakofor 2 ərazisindəki hidrogen atomu» ikiüzlü bucaqlardı;  $\beta_{4433}$ ,  $\beta_{5533}$  – «farmakofor 4-5 ərazilərinin mərkəzi – bu mərkəzlərə yaxın olan atom – farmakofor 3 ərazisinin mərkəzi – farmakofor 3 ərazisinin mərkəzinə yaxın olan atom» ikiüzlü bucaqlar;  $\beta_{5544}$  – «farmakofor 5 ərazisinin mərkəzi – farmakofor 5 ərazisinin mərkəzinə yaxın olan atom – farmakofor 4 ərazisinin mərkəzi – farmakofor 4 ərazisinin mərkəzinə yaxın olan atom» ikiüzlü bucaq. Təklif olunmuş farmakofor modeli opiat reseptorlara bağlanmağa qadir liqandların tapılması və bunun əsasında effektiv analgetik təsirə malik, alkoqol və narkotik asılılığa qarşı müalicəvi təsirə malik olan farmakoloji preparatların hazırlanması üçün istifadə oluna bilər.

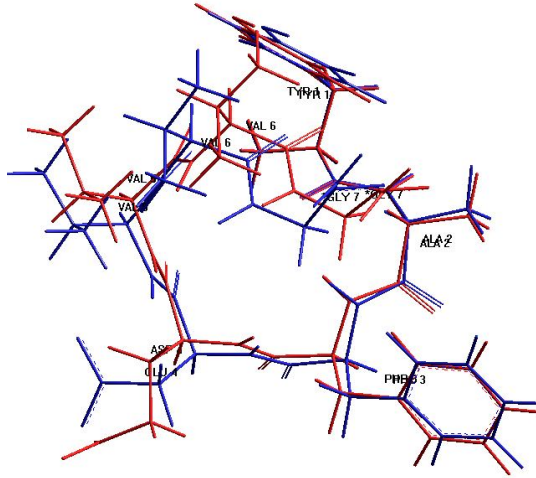
**Dördüncü fəsildə** deltorfin I (H-Tyr-D-Ala-Phe-Asp-Val-Val-Gly-NH<sub>2</sub>) və deltorfin II (H-Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH<sub>2</sub>) Phyllomedusa ailəsinə aid olan qurbağaların dərisindən alınmış opioid peptidlərin tədqiqinin nəticələri təqdim olunmuşdur. Onlar, müvafiq olaraq,  $\delta 1$ - və  $\delta 2$ -opiat reseptorlara bağlanaraq mərkəzi və periferik sinir sistemlərinə təsir

edirlər. Bu peptidlərin ardıcılığında fizioloji əhəmiyyətli olan ağrıkəsici təsirə malik oxşar N-uclu tetrapeptid Tyr-D-Ala-Phe-Xaa (Xaa- Asp deltorfin I-də, Glu deltorfin II -də) mövcuddur.

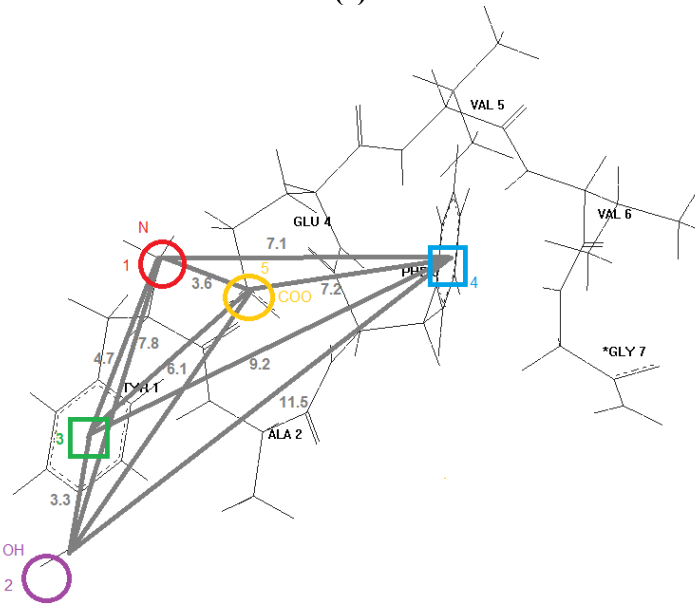
Alınmış nəticələr bu molekulların N-uclu Tyr-D-Ala-Phe-Asp/Glu fizioloji aktiv tetrapeptid hissəsinin konformasiya sərtliyini və Tyr1, Phe3 qalıqlarının yan zəncirlərinin farmakofor qruplarının  $\delta$ -reseptorlara bağlanmaq üçün əlverişli olan labilliyini nümayiş etdirirlər. Müəyyən olunmuşdur ki, tədqiq olunmuş peptidlərin optimal konformasiyalarının əsas zənciri yaribükülü formadadır, bunların arasında qarmaqvari quruluşlar daha üstüdürlər. Bu konformasiyalarda Val5 amin turşudan başlayaraq peptid zəncirinin dönməsi müşahidə olunur, bu da ki deltorfin molekulların spiral quruluşa malik olan N-uclu fizioloji aktiv Tyr-D-Ala-Phe-Asp/Glu fraqmentinin və dartılmış vəziyyətdə olan C-uclu Val-Val-Gly tripeptid fraqmentinin yaxınlaşmasını təmin edir və molekulların kompaktlığına səbəb olur. Belə nəticəyə gəlmək olar ki, deltorfinlərin analgetik effektivə onların N-uclu tetrapeptidinin protonlaşmış nitrogen atomu və mənfi yük daşıyan Asp/Glu qalıqlarının yan zəncirlərindəki oksigen atomları arasında duz körpülərinin əmələ gəlməsini təmin edən sərt quruluşları cavabdehdir. Müəyyən olunmuşdur ki, deltorfinlərin fəza quruluşlarının stabilliyi farmakofor qrupların:  $\alpha$ -amin qrupunun, Tyr1 qalığının fenol halqasının, Phe3 qalığının aromatik halqasının və Asp/Glu qalıqlarının mənfi yük daşıyan qruplarının fəzada yerləşməsi və elektron sıxlığının spesifik paylanması ilə xarakterizə olunur. Belə güman etmək olar ki, deltorfinlərin reseptorlara bağlanma mexanizmi onların ionizə olunmuş funksional qruplarının iştirakı ilə hidrogen rabitəsinin formalaşması yolu ilə baş verir. Şək. 5-də deltorfin I və deltorphin II-nin bioloji aktiv konformasiyalarının superimpozisiyası və onların  $\delta$ -reseptorlara bağlanması üçün təklif olunan farmakofor modeli təsvir olunmuşdur (farmakofor ərazilərinin mərkəzlərinin arasındakı məsafələr  $\text{Å}$ -də verilmişdir).

Alınmış nəticələr göstərir ki, deltorfinlərin optimal quruluşları dermorfinin optimal quruluşları kimi Tyr1-DAla2 dipeptid seqmentinin əsas zəncirinin bükülü formada olması ilə xarakterizə olunur. Belə güman etmək olar ki, bu minimal quruluş kriteriyası tədqiq olunmuş molekulların analgetik effekt göstərməsi üçün vacibdir.

Bu fəslin sonrakı paragrafi öküzü beynindən alınmış analgetik effektə malik olan dipeptidin – kiotorfinin (H-Tyr-Arg-OH) quruluş-funksiya tədqiqatlarına həsr olunmuşdur. O, enkefalin-parçalayan fermentləri ingibirləşdirərək Met-enkefalinin mərkəzi sinir sistemində ayrılmasını təmin edir. Bu dipeptid ürək ağrısı keçirtdikdə ürək-damar və onurğa-beyin fəaliyyətini



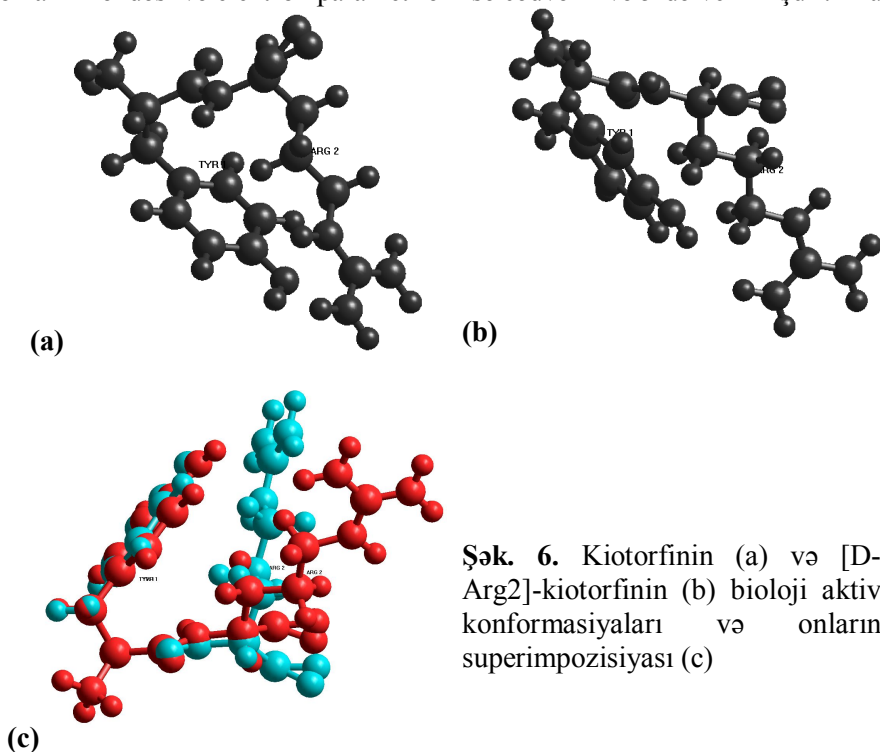
(a)



(b)

**Şək. 5.** Deltorfin I (qırmızı rəng) və deltorfin II (mavi rəng) peptidlərinin bioloji aktiv konformasiyalarının superimpozisiyası (a) və onların  $\delta$ -reseptora bağlanması üçün təklif olunan farmakofor modeli (b)

yaxşılaşdırır. Məlumdur ki, kiotorfinin [D-Arg2]-analoqunun ağrıkəsici effekti daha güclüdür. Kiotorfinin quruluş-funksiya əlaqəsinin tədqiq etmək və onun sintetik analoqunun təbii peptiddən daha aktiv olmasının səbəbini başa düşmək üçün hər iki molekulların fəza quruluşları tədqiq edilmiş və onları xarakterizə edən həndəsi, enerji və elektron parametrlərinin müqayisəli analizi aparılmışdır, bu molekulların və onların hissələrinin vakuumda və su mühitində dinamikası öyrənilmişdir. Alınmış nəticələr belə qənaətə gəlmək imkanı verir ki, L-Arg-ni D-Arg-lə əvəz etdikdə molekulun konformasiya imkanları məhdudlaşır və onun əsas zənciri yalnız bükülü quruluşa malik olan konformasiyaları reallaşır. Bu quruluşlar əsas və yan zəncirlərin atomlarının effektiv dispersion kontaktlarını və molekulun əks yük dayanaqlı vəziyyət almasını təmin edir və nəticədə onun aktivliyinə təsir daşıyan qrupların maksimal yaxınlaşmasını təmin edir, xüsusi ilə analoqun bükülü quruluşu daha kompakt olması ilə xarakterizə olunur. Şək. 6-da kiotorfinin və onun aktiv analoqunun bioloji aktiv konformasiyaları və onların superimpozisiyası təsvir olunmuşdur, onların həndəsi və elektron parametrləri isə cədvəl 4 və 5-də verilmişdir. Bu



**Şək. 6.** Kiotorfinin (a) və [D-Arg2]-kiotorfinin (b) bioloji aktiv konformasiyaları və onların superimpozisiyası (c)

**Cədvəl 4.** Kiotorfinin və [D-Arg2]-kiotorfinin bioloji aktiv konformasiyalarının həndəsi parametrləri

| Aminturşu qalığı | Kiotorfin   | [D-Arg2]-kiotorfin  |
|------------------|---|---|
| Tyr              | $\varphi=-109$ ; $\psi=134$ ;<br>$\omega=182$ ; $\chi_1=-176$ ;<br>$\chi_2=63$ ; $\chi_3=179$ | $\varphi=-107$ ; $\psi=130$ ;<br>$\omega=-179$ ; $\chi_1=180$ ;<br>$\chi_2=71$ ; $\chi_3=179$ |
| Arg              | $\varphi=44$ ; $\psi=68$ ;<br>$\chi_1=-67$ ; $\chi_2=-179$ ;<br>$\chi_3=177$ ; $\chi_4=179$   | $\varphi=142$ ; $\psi=31$ ;<br>$\chi_1=-60$ ; $\chi_2=178$ ;<br>$\chi_3=-178$ ; $\chi_4=180$  |

**Cədvəl 5.** Kiotorfinin və [D-Arg2]-kiotorfinin bioloji aktiv konformasiyalarının elektron parametrləri

| Molekul            | Tam enerji (kkal/mol) | Bağlanma enerjisi (kkal/mol) | İzolə olunmuş atom enerjisi (kkal/mol) | Elektron enerjisi (kkal/mol) | Nüvə qarşılıqlı təsirlər enerjisi (kkal/mol) | Dipol momenti (Db) |
|--------------------|-----------------------|------------------------------|--|------------------------------|--|--------------------|
| Kiotorfin          | –<br>104869           | –<br>4272                    | –<br>100596                            | –<br>813883                  | 709015                                       | 36                 |
| [D-Arg2]-kiotorfin | –<br>105192           | –<br>4596                    | –<br>100596                            | –<br>812510                  | 707318                                       | 33                 |

cür əvəzetmə arcininin yan zəncirində və molekulların sonluqlarında elektron sıxlığının paylanması dəyişməsinə səbəb olaraq, analoq molekulun daha dayanıqlı vəziyyət almasını təmin edir və nəticədə onun aktivliyinə təsir göstərir. Kiotorfinin və onun aktiv analoqu olan [D-Arg2]-kiotorfinin konformasiya-elektron və dinamik xassələrinin müqayisəsi belə qənaətə gəlməyə imkan verir ki, bükülü konformasiyalar analitik təsirə cavabdehirlər.

Molekulyar dinamikanın imitasiyası göstərir ki, argininin qvanidin qrupundakı müsbət yüklənmiş atomlar müəyyən sayda su molekulları ilə bağlanaraq, peptid molekullarının bütövlükdə hərəkətini çətinləşdirirlər. Güman etmək olar ki, Met-enkefalin-dağıdıcı fermenti ingibirləşdirmək üçün argininin yan zənciri su molekullardan qoparaq molekullarası kontaktlarda substrat rolunda iştirak edir. Hesablamaların və bioloji testlərin

nəticələrinin müqayisəsi belə qənaətə gəlməyə imkan verir ki, kiotorfinin məhz bükülü konformasiyaları analgetik təsirə cavabdehdir.

Bu fəslin son paraqrafında neokiotorfinin fəza quruluşunun konformasiya-elektron xassələrinin tədqiqinin nəticələri verilmiş, onun quruluş-funksional əlaqələrinin müəyyən aspektlərinə baxılmışdır. Bu peptid N-Thr-Ser-Lys-Tyr-Arg-ON aminturşu ardıcılığına malikdir və hemoqlobinin  $\alpha$ -zəncirinin 137-141 fraqmentinə uyğundur. O, analgetik təsirdən başqa antibakterial aktivliyə də malikdir, heyvanların qış yuxusunu tənzimləyir,  $\text{Ca}^{2+}$  ion cərəyan axınının potensial asılılığını artırır. Bununla yanaşı bu peptid insan orqanizminə xoşagəlməz təsirlər göstərir: son təcrübələr göstərir ki, neokiotorfin və onun 1-4 fraqmenti insan orqanizmində L929 adlanan karsinoma hüceyrələrinin artmasında iştirak edir. Bu səbəbdən neokiotorfinin konformasiya xassələrinin tədqiqi onun selektiv təsirə malik olan və xoşagəlməz kənar təsiri olmayan analoqlarının məqsədyönlü sintezinin əsasını təşkil edir. Hesablamalar nəticəsində aşkar olunmuşdur ki, spiral və spiralvari (molekulun N- və ya C-ucularında başlayaraq spirallaşan) konformasiyalar yığıcı neokiotorfin molekulunun daha stabil vəziyyətlərinə cavab verir. Bu onunla izah olunur ki, belə quruluşlarda lizin və arginin amin turşuları qalıqlarının müsbət yük daşıyan yan zəncirləri fəzada uzaqlaşmış, molekulun C-ucunda yerləşən mənfi yük daşıyan karboksil atom qrupu isə onlara nəzərən mərkəzi vəziyyət alır, tərkibində hidrosil qrupları olan qalıqlar isə molekulun periferiyasında yerləşərək ətrafdakı su məhlulunun atomları ilə əlverişli hidrogen rabitələrinin yaranmasında iştirak etmək imkanı əldə edirlər. Beləliklə neokiotorfinin C-uculu mənfi yüklənmiş karboksil qrupu müsbət yüklənmiş lizin və arginin qalıqları tərəfindən ekranlaşmış vəziyyətdədir. Neokiotorfinin molekulyar dinamikasının tədqiqi nəticəsində aşkar olmuşdur ki, onun N-uculu tripeptid Thr1-Lys3 fraqmenti labildir, C-uculu Tyr4-Arg5 dipeptid hissəsinin əsas zənciri bükülü formadadır, bu da ki müvafiq kimyəvi rabitəni amin peptidazaların dağıdıcı təsirindən qoruyur. Simulyasiya müddətində Ser2 və Lys3 qalıqlarının yan zəncirləri fəzada yaxınlaşır. Atomlararası distansiyaların hesablamaları göstərir ki, nəticədə Ser2 qalığının yan zəncirinin  $\text{O}^Y$  atomu və Lys3 qalığının əsas zəncirinin NH qrupunun  $2\text{Å}$  qədər yaxınlaşması baş verir. Molekulun C-uculu Tyr4-Arg5 dipeptid fraqmentinin peptid skeletinin bucaqlarında cüzi dəyişmələr baş verir, yan zəncirlər isə müəyyən dinamika nümayiş etdirirlər (cədvəl 6 və 7). Tyr4 qalığının yan zənciri Arg5-dən fərqli olaraq daha labildir, bu da onun molekulun səthində yerləşməsi ilə izah olunur.

Hesablamalar göstərir ki, argininin D-izomerləşməsi bu peptidin konformasiya imkanlarını məhdudlaşdırır. Modifikasiya edilmiş ardıcillıq üçün təbii molekulun yalnız əsas zənciri bükülü quruluşda olan qlobal konformasiyası mümkün olur (şək. 7). Əvəz etmə nəticəsində bu quruluşu stabilləşdirən əsas qüvvələr qorunub saxlanır. Belə fikrə gəlmək olar ki, qlobal

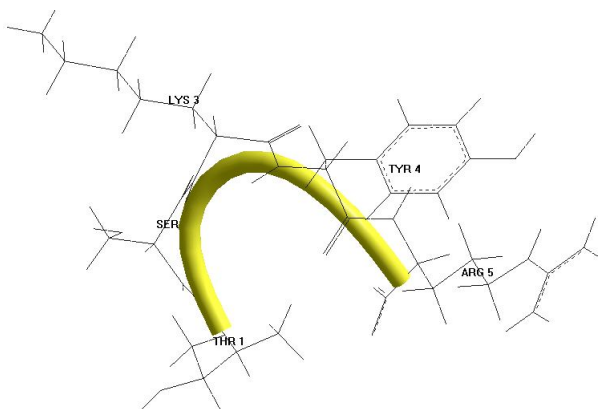
**Cədvəl 6.** Neokiotorfinin əsas zəncirinin molekulyar dinamika müddətində dəyişmə sərhədləri

| Aminturşu qalığı | Əsas zəncirin ikiüzlü bucaqları |           |            |
|------------------|---------------------------------|-----------|------------|
|                  | $\varphi$                       | $\psi$    | $\omega$   |
| Thr1             | -24 - -64                       | -54 - -84 | 170 - -175 |
| Ser2             | -64 - -108                      | -41 - -78 | 175 - -165 |
| Lys3             | -85 - -120                      | -44 - -80 | 179 - -159 |
| Tyr4             | -105 - -108                     | 132 - 137 | 175 - -175 |
| Arg5             | 40 - 44                         | 62 - 72   |            |

**Cədvəl 7.** Neokiotorfinin yan zəncirlərinin molekulyar dinamika müddətinə dəyişmə sərhədləri

| Aminturşu qalığı | Yan zəncirlərin ikiüzlü bucaqları |            |            |            |            |
|------------------|-----------------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                  | $\chi_1$                          | $\chi_2$   | $\chi_3$   | $\chi_4$   | $\chi_5$   |
| Thr1             | 35-75                             | 164 - -164 | 179 - -169 |            |            |
| Ser2             | 56-96                             | 180 - -165 |            |            |            |
| Lys3             | -55 - -85                         | 172 - -168 | 179 - -178 | 172 - -162 | 172 - -178 |
| Tyr4             | 180 - -175                        | 59 - 64    | 174 - 180  |            |            |
| Arg5             | -60 - -79                         | 179 - -170 | 175 - 180  | 175 - 180  |            |





**Şək. 7.** Neokiotorinin bioloji aktiv konformasiyası konformasiya həm neokiotorfinin, həm də ki onun aktiv analoqu olan [D-Arg5]-neokiotorfinin bioloji aktiv konformasiyasını modelləşdirir, onların C-uclu dipeptid hissəsinin konformasiya sərtliyi isə bu molekulların funksional aktivliyi üçün vacib olmasından xəbər verir.

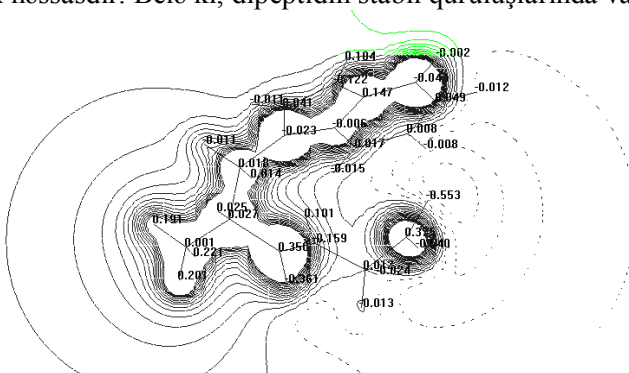
**Beşinci fəsildə** bioloji aktiv əlavələr olan H-Trp-Gly-OH opioid və H-Val-Tyr-OH antihipertenziv dipeptid biotənzimləyicilərinin tədqiqatlarının nəticələri təqdim olunmuşdur.

Müəyyən olunmuşdur ki, H-Trp-Gly-OH molekulu üçün əsas zəncirin bükülü və açıq formada olan konformasiyaları energetik cəhətdən mümkündür ki, onlarda son uclu amin kationu və triptofanın əsas zəncirindəki karbon atomuna peptid bağ ilə birləşmiş oksigen atomu arasında hidrogen rabitəsi əmələ gəlir (cədvəl 8). Triptofanın indol halqasının molekulun əsas zəncirinin üstündə sallaq vəziyyətdə olması onun yan zəncirinin funksional qrupunun atomlarının və molekulun uclarında yerləşən  $\text{COO}^-$  и  $\text{NH}_3^+$  ionogen qruplarının yaxınlaşmasına səbəb olur, bu da ki reseptor ilə qarşılıqlı təsir üçün önəmlidir. Əsas zəncirin bükülü və açıq formada olan optimal konformasiyalarında elektrostatik potensial paylanması analizində elektron sıxlığının, müsbət və mənfi yüklərin paylanması spesifikliyi aşkar olunmuşdur (şək. 8). Peptid zəncirin bükülməsi nəticəsində triptofanın yan zəncirindəki atomlarının yük paylanması dəyişməsi müşahidə olunur, bu da ki müsbət yükün sürüşməsinə təsir edərək nəticədə dipol momentin 2 Db azalmasına səbəb olur. Alınmış nəticələr göstərir ki, bükülü quruluş elektron parametrlərinə görə daha əlverişlidir.

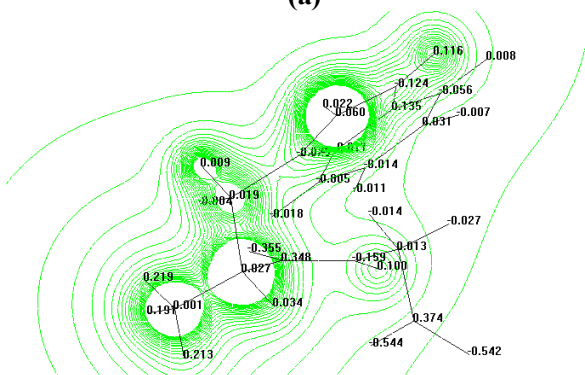
**Cədvəl 8.** H-Trp-Gly-OH dipeptidinin açıq və bükülü formada olan optimal konformasiyalarının həndəsi parametrləri

|     |  |  |
|-----|--|--|
| Trp | $\varphi=177; \psi=151; \omega=177;$<br>$\chi_1=180; \chi_2=74;$ | $\varphi=177; \psi=149; \omega=179;$<br>$\chi_1=-179; \chi_2=98$ |
| Gly | $\varphi=-91; \psi=99$   | $\varphi=89; \psi=-86$   |

Məlumdur ki, H-Val-Tyr-OH dipeptid molekulu anqiotenzindəyişdirici (ACE) fermenti ingibirləşdirməyə *in vitro* qadirdir. Bu səbəbdən bu molekul bioloji aktiv əlavə kimi arterial təzyiğin profilaktikası və müalicəsi üçün istifadə oluna bilər. Hesablamalar göstərir ki (cədvəl 9), bu molekulun quruluş təşkili bükülü və açılmış konformasiyalarının mümkünlüyünü istisna etmir. Bu molekulun enerjisi onu təşkil edən qalıqların oriyentasiyasına çox həssasdır. Belə ki, dipeptidin stabil quruluşlarında valin və



(a)



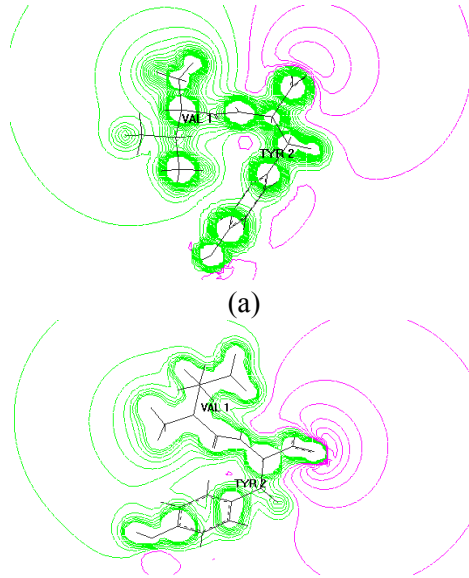
(b)

**Şək. 8.** H-Trp-Gly-OH dipeptidin əsas zəncirinin açıq (a) və bükülü (b) formada olan optimal konformasiyalarında elektrostatik potensialının 2-D paylanması təsviri

**Cədvəl 9.** H-Val-Tyr-OH dipeptidinin əsas zənciri bükülü və açıq olan optimal konformasiyalarının həndəsi parametrləri (dərəcələrdə)

|     |  |   |
|-----|--|---|
| Val | $\varphi = -153; \psi = -57; \omega = -178;$<br>$\chi_1 = 179; \chi_2 = -177; \chi_3 = -179$ | $\varphi = -80; \psi = 147; \omega = -179;$<br>$\chi_1 = 61; \chi_2 = 176; \chi_3 = -179$ |
| Tyr | $\varphi = -118; \psi = -54; \chi_1 = -53;$<br>$\chi_2 = 110; \chi_3 = 180$                  | $\varphi = -142; \psi = 148; \chi_1 = -58;$<br>$\chi_2 = 87; \chi_3 = 180$                |

tirozin qalıqlarının yan zəncirləri paralel vəziyyətlərdə yerləşir, bu da ki onların daha effektiv qarşılıqlı təsirlərinə səbəb olur. H-Val-Tyr-OH dipeptid molekulunun bükülü konformasiyasının elektron quruluşu daha dayanıqlı vəziyyətə cavab verir. Konformasiya fərqliliyi bu molekulun elektron parametrlərində əks olunur (şək. 9, cədvəl 10). Müəyyən olunmuşdur ki, bu dipeptidin bioloji aktivliyi ilə korrelyasiya olan elektron quruluşunun indeksi tirozin qalığının hidroksil qrupundakı hidrogen atomunun yüküdür. Güman etmək olar ki, reseptor ilə qarşılıqlı təsir bu qalığın hidroksil qrupunun iştirakı ilə hidrogen rabitəsinin qurulması yolu ilə baş verir.



(b)

**Şək. 9.** H-Val-Tyr-OH dipeptidinin əsas zənciri bükülü (a) və açıq (b) olan optimal quruluşlarında elektrostatik potensialın paylanması 2D-konturları

Belə nəticəyə gəlmək olar ki, tədqiq olunmuş dipeptid molekulların konkret quruluşunun reallaşması elektron effektlərinə həssas olan ferment-substrat qarşılıqlı təsirin spesifikasiyası ilə müəyyənləşə bilər. Dipeptid biotənzimləyicilərin elektron-konformasiya xassələrinin öyrənilməsi onların quruluş-funksiya qarşılıqlı təsirlərinin tədqiqində və bunun əsasında yeni bioloji aktiv əlavələrin məqsədyönlü sintezində istifadə oluna bilər.

**Cədvəl 10.** H-Val-Tyr-OH dipeptidinin əsas zənciri bükülü və açıq olan optimal quruluşlarında fərqlənən atom yükləri

| <b>Atomlar</b>        | <b>Bükülü konformasiya</b> | <b>Dartılmış konformasiya</b> |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------------|
| 2H (NH <sub>3</sub> ) | 0.247813                   | 0.237651                      |
| 3H (NH <sub>3</sub> ) | 0.239509                   | 0.247073                      |
| C (CO) Val            | 0.262896                   | 0.271420                      |
| O (CO) Val            | -0.320516                  | -0.388686                     |
| HA Val                | 0.162724                   | 0.141488                      |
| CB Val                | -0.133569                  | -0.129438                     |
| HB Val                | 0.111983                   | 0.088591                      |
| CG1 Val               | -0.206504                  | -0.230031                     |
| IHG1 Val              | 0.125010                   | 0.044290                      |
| IHG3 Val              | 0.087419                   | 0.131973                      |
| 2HG2 Val              | 0.091313                   | 0.132914                      |
| 3HG2 Val              | 0.045620                   | 0.088218                      |
| N (NH) Tyr            | -0.309697                  | -0.283673                     |
| H (NH) Tyr            | 0.213594                   | 0.250234                      |
| HA Tyr                | 0.130631                   | 0.124411                      |
| CD1 Tyr               | -0.109431                  | -0.119973                     |
| CD2 Tyr               | -0.084340                  | -0.068728                     |
| CG2 Tyr               | -0.108820                  | -0.085314                     |
| CE1 Tyr               | -0.240574                  | -0.262834                     |
| HE1 Tyr               | 0.122898                   | 0.106283                      |

|                       |           |           |
|-----------------------|-----------|-----------|
| CE2 Tyr               | -0.158187 | -0.146927 |
| O (COO <sup>-</sup> ) | -0.513488 | -0.563327 |
| O (COO <sup>-</sup> ) | -0.571865 | -0.515517 |

Aparılmış tədqiqatlarla əldə olunmuş biliklər əsasında **ümumiləşdirilmiş nəticələr** əldə edilmişdir. Belə ki, bioloji aktiv molekulların fizioloji fəaliyyəti üçün önəmli olan quruluş kriteriyaları müəyyənləşdirilmişdir: bioloji aktiv molekulların fəzada stabillşməsinin vacib şərtlərindən biri onların fizioloji fəaliyyəti üçün önəmli olan fraqmentin müəyyən nizamlı quruluşa malik olması, digərləri isə farmakofor qrupların müəyyən dərəcədə dinamik imkana malik olması və konformasiya-elektron münasibətlərində iştirak etməsidir. Bioloji molekulların təsirlərinin uzadılması və gücləndirilməsi onların bioloji aktiv konformasiyalarında müəyyən kimyəvi rabitənin, yaxud kimyəvi qrupun ətraf mühitin və fermentlərin dağıdıcı təsirlərindən qorunub saxlanılması ilə təmin oluna bilər. Biomolekulların bioloji aktiv quruluşlarının nəzəri yanaşma ilə qiymətləndirilməsinin mümkünlüyü göstərilmişdir. Təklif edilmiş farmakofor modelləri peptidomimetiklərin dizaynında, güclü dərman preparatlarının və yeni bioloji aktiv əlavələrin hazırlanmasında istifadə oluna bilər. Tədqiq olunmuş biomolekulların quruluş-funksiya təşkilinin konformasiya-elektron aspektləri onların fizioloji təsir mexanizminin molekulyar səviyyədə başa düşülməsinin əsasıdır və seçmə təsirə malik olan analoqlarının məqsədyönlü sintezi və farmakoloji tətbiqi üçün perspektivlər yaradır.

## ƏSAS NƏTİCƏLƏR

1. Molekulyar mexanika, molekulyar dinamika və kvant-kimyəvi metodlar vasitəsilə bioloji aktiv molekulların – peptid T, dermorfin, deltorfin I, deltorfin II, kiotorfin, neokiotorfin, H-Trp-Gly-OH və H-Val-Tyr-OH dipeptid biotənzimləyicilərinin optimal vəziyyətlərinin enerji, həndəsi və elektron xarakteristikaları müəyyən olunmuşdur;
2. Peptid T molekulunun fizioloji C-uclu pentapeptid fraqmentində β-dönüş olan qapalı quruluşu bioaktiv konformasiya kimi qiymətləndirilmişdir;
3. Dermorfin molekulunun bioloji aktiv konformasiyasını onun N-uclu fi-

zioloji aktiv tetrapeptid fraqmentinin peptid skeletinin spiral və ya yaribükülü forması ilə xarakterizə olunan quruluşu modelləşdirir;

4. Deltorfin I və deltorfin II molekullarının bioloji aktiv konformasiyalarını onların protonlaşdırılmış nitrogen atomu və mənfi yük daşıyan Asp və Glu qalıqlarının oksigen atomları arasında yaranan duz körpüləri ilə stabilləşən qarmaqvarı quruluşlar modelləşdirir;
5. Kiotorfin və [D-Arg2]-kiotorfin molekullarının bükülü konformasiyaları onların analgetik təsirinə cavabdehirlər, bu təsirin mexanizmi argininin yan zəncirinin Met-enkefalin dağıdıcı fermenti ingibirləşdirməsində substrat rolunda iştirakından ibarətdir;
6. Neokiotorfin molekulunun bioloji aktiv konformasiyasında mənfi yüklənmiş karboksil qrupu müsbət yüklənmiş lizin və arginin qalıqları tərəfindən ekranlaşmış vəziyyətdədir, molekulun C-uclu dipeptid hissəsinin əsas zənciri bükülü quruluşa malikdir;
7. Opioid H-Trp-Gly-OH dipeptid molekulunun bioloji aktiv konformasiyası son uclu amin kationu və triptofanın əsas zəncirindəki karbon atomuna peptid bağ ilə birləşmiş oksigen atomu arasında hidrogen rabitəsinin formalaşması ilə xarakterizə olunur;
8. Antihipertenziv H-Val-Tyr-OH dipeptid molekulun bükülü konformasiyasının elektron quruluşu dayanaqlı vəziyyətə cavab verir; bu dipeptidin bioloji aktivliyi ilə korrelyasiya olan elektron quruluşunun indeksi tirozin qalığının hidrosil qrupundakı hidrogen atomunun yüküdür;
9. Tədqiq olunmuş biomolekulların spesifik reseptor molekullarına bağlanması üçün farmakofor modelləri təklif olunmuşdur;
10. Bioloji aktiv molekulların fəzada stabilləşməsinin vacib şərtləri onların fizioloji aktiv fraqmentlərinin nizamlı quruluşa malik olması, farmakofor qrupların dinamikliyi və konformasiya-elektron münasibətlərində iştirak etməsidir;
11. Bioloji aktiv molekulların təsirlərinin uzadılması və gücləndirilməsi onların fəza quruluşunu sərtləşdirməklə və müəyyən kimyəvi rabitələrin və ya kimyəvi qrupların ətraf mühitin və fermentlərin metabolizm proseslərindəki dağıdıcı təsirindən ekranlaşdırmaqla təmin oluna bilər.

## **DİSSERTASIYA İŞİNİN MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP**

## OLUNMUŞ ELMİ ƏSƏRLƏRİN SİYAHISI

1. Akverdieva G.A., Akyuz S. Godjajev N.M. The structural investigation and structure-function relationship of peptide T // International Centre for theoretical physics, IC/96/103, June 1996, Miramare-Trieste, p.1-14.
2. Akverdieva G.A., Godjajev N.M., Akyuz S. A Molecular Mechanics Conformational Study of Peptide T // Journal of Molecular Structure, 1997, vol.403, p.95-110 (IF 1.602).
3. Akverdieva G.A. Role of physiological active fragments in spatial formation of some peptides // Istanbul. Üniv. Fen. Fak. Astronomi ve Fizik Derg., 2000, vol. 62, p.39-43.
4. Ахвердиева Г.А. Исследование пространственного строения пептида Т и конформационных возможностей его боковых цепей // Вестник БГУ, серия физ.-мат. наук, 2000, №2, с.45-50.
5. Haqverdiyeva G.Ə., Nəbiyev N.S., Qocayev N.M. // Dermorfin molekulunun konformasiya imkanlarının tədqiqi. Elmi əsərlər-fundamental elmlər, 2002, № 4, s. 31-34.
6. Ахвердиева Г.А. Набиев Н.С., Годжаев Н.М. Квантовомеханические расчеты электронных параметров пептида Т // Bakı Universitetinin xəbərləri, fizika-riyaziyyat elmləri seriyası, 2002, №2, s.46-51.
7. Akverdieva G.A., Godjajev N.M., Akyuz S. Conformational dynamics of peptide T molecule // Journal of Molecular Structure, 2002, vol. 609, p.115-128 (IF 1.602).
8. Ахвердиева Г.А., Набиев Н.С. Исследование структурно-динамических свойств киоторфина и его биологически активного аналога // Elmi əsərlər-fundamental elmlər, № 2, cild II (6), 2003, s.94-104.
9. Haqverdiyeva G.Ə. Neokiotorfinin quruluş tədqiqatları // Journal of Qafqaz University, 14 Fall, 2004, p.7-14.
10. Ахвердиева Г.А., Годжаев Н.М., Набиев Н.С. Конформационные исследования киоторфина и его биологически активного аналога // Биофизика, 2005, т.50, №1, с.5-12 (IF 0.16869)
11. Haqverdiyeva G.Ə. Nəbiyev N.S., Qocayev N.M, Eminzadə Ü.T. Dermorfinin tetrapeptid analoqlarının quruluş-funksiya əlaqələri // Bakı Universitetinin xəbərləri, fizika-riyaziyyat elmləri seriyası, 2005, №3,

s. 197-203.

12. Haqverdiyeva G.Ə. Dermorfin, deltorfin-I və deltorfin- II peptidlərinin fizioloji aktiv mərkəzlərinin konformasiya xüsusiyyətləri // Journal of Qafqaz University, 2007, No. 19, p.51-54.
13. Ахвердиева Г.А. Пространственная структура и конформационные характеристики пептида Т // Российский аллергологический журнал, 2008, №1, приложение 1, с.22-23.
14. Ахвердиева Г.А. Годжаев Н.М. Конформационные исследования глицин-замещенных аналогов пептида Т // Journal of Qafqaz University, 2008, No.21, p.38-46.
15. Akverdieva G.A., Godjajev N.M., Akyuz S. Comparative conformational analysis of peptide T analogs // Journal of Molecular Structure, 2009, v.917, p.21-26 (IF 1.602).
16. Ахвердиева Г.А. Годжаев Н.М. Конформационные исследования D-замещенных аналогов пептида Т // Journal of Qafqaz University, 2009, No.27, p.10-14.
17. Akverdieva G.A., Godjajev N.M., Akyuz S., Akyuz T. Dogan N.E. Molecular Mechanics Studies of Antihypertensive Val-Tyr Dipeptide // Asian Journal of Chemistry, 2010, Vol. 22, No.1, p.311-318 (IF 0.247).
18. Haqverdiyeva G. Ə. Dermorfinin quruluş-dinamik xassələri // Journal of Qafqaz University, No. 32, 2011, p.7-12.
19. Ахвердиева Г.А. Сравнительный анализ динамических свойств киоторфина и его биологически активного аналога // Российский аллергологический журнал, 2011, №4, вып. 1, с.35-37.
20. Ахвердиева Г.А. Структурно-функциональные отношения опиоидных пептидов // Российский аллергологический журнал, 2012, № 1, вып. 1, с.18-20.
21. Ахвердиева Г.А. Структурные исследования кристаллина // Journal of Qafqaz University, 2013, vol. 1, No. 2, p.131-136.
22. Haqverdiyeva G.Ə. Bioloji aktiv molekulların quruluş-funksiya münasibətləri // Journal of Qafqaz University, 2014, vol.1, No.2, p.166-172.
23. Akverdieva G.A. Insights into bioactive conformation of dermorphin // Azerbaijan Journal of Physics, vol. XXII, No. 2, Section: En, July,



2016, p.12-20.

24. Akverdieva G.A. Insights into spatial structure of deltorphins // Journal of Qafqaz University, 2016, vol.4, No. 1, p.13-20.
25. Akverdieva G.A., Akyuz S. The theoretical conformational analysis of peptide T/Euroasian Symposium on Current Trends in Biotechnology, Tubitak, Ankara, October 29- November 6, 1995, PM-22.
26. Akyuz S. Godjayeve N.M., Akverdieva G.A. Structure-function investigation and structure-function relationship of peptid T / XIII. Ulusal Biyokimya Konqresi, Özet Kitabı, Antalya, 26-30 Mart 1996, C-238.
27. Akyüz S., Gocayev N.M., Akverdieva G.A. Peptide T'-nin yapısının və yapı-fonksiyon ilişkisinin incelenmesi / XIII Ulusal Biyoloji kongresi, Poster Özetleri, İstanbul, 17-20 Eylül, 1996, s.95
28. Akverdieva G.A., Akyuz S. Conformational flexibility of the functional groups of peptide T / International Symposium on Lazer, Atomic and Molecular Physics, Abstract Book, Istanbul, 16-20 September, 1997, PM-20.
29. Ахвердиева Г.А. Исследование пространственного строения пептида Т и конформационной динамики его функциональных групп / «Fizikanın Aktual Problemləri» I Respublika Elmi Konfransın materialları, Bakı, 1998, s. 202-203.
30. Akverdieva G.A., Structure-functional relationship of peptides T / II Ulusal Atom və Molekül Fiziği Sempozyumu, Poster Özetleri, Ankara, 9-11 Eylül, 1998, P-6.
31. Akverdieva G.A., Godjayeve N.M., Akyuz S. The structural investigation of analogues of peptide T / II Ulusal Atom və Molekül Fiziği Sempozyumu, Poster Özetleri, Ankara, 9-11 Eylül, 1998, P-8.
32. Akverdieva G.A. Conformational analysis of peptide T, a competitor of the HIV / Second International Symposium on Mathematical and Computational Applications, Abstracts, Baku, 1-3 September, 1999, p.86-87.
33. Akverdieva G.A. Conformational aspects of function of peptide T / Hüseyrə biofizikası. İkinci Respublika Elmi Konfransının Əsərləri, Bakı, 27-28 Dekabr 1999, 1M-02, s. 18.
34. Akverdieva G.A. Structural Research of Active Center of Peptides / III Ulusal Atom və Molekül Fiziği Sempozyumu (AMF 2000), Bildiri

Özetleri, Erzurum, 25-27 Mayıs, 2000, P16, s.88.

35. Akverdieva G.A. Structural investigation of active center of peptide T. / 37<sup>th</sup> Japanese Peptide Symposium, JPS, October, Nagoya, 2000, P-61, p.91.
36. Agayeva G.A., Akverdieva G.A., Conformational aspects of the biological activity of some endogenous peptides / The 4-th International Conference on Biological Physics-ICBP, Kyoto, July 30-August 3, 2001, L85, p.45.
37. Ахвердиева Г.А., Набиев Н.С. Молекулярный механизм биологического разнообразия киоторфина / Fizikanın aktual problemləri. II Respublika Elmi Konfransı. Məruzələrin Tezisləri, Bakı, 30-31 oktyabr 2001, s.109.
38. Ахвердиева Г.А., Аббасова Н.А. Взаимосвязь между биологической и структурным сходством эндогенных опиоидных пептидов / Fizikanın aktual problemləri. II Respublika Elmi Konfransı, Məruzələrin Tezisləri, Bakı, 30-31 oktyabr 2001, s.101.
39. Agayeva G.A., Akverdieva G.A., Relationship between biological activity and structure of endogenous opioid peptides / International Symposium on crystallography and bioinformatics in structural biology. Abstracts. India, 22-25 November, 2001, s.1-5.
40. Ахвердиева Г.А. Структурные исследования киоторфина и неокиоторфина / Yeni Azərbaycan partiyasının 10-illik yüбилəyinə həsr olunmuş «Rabitə və elm» adlı elmi-texniki konfransın materialları, 2002, Bakı, s.146-147
41. Ахвердиева Г.А. Структурно-функциональная взаимосвязь N-концевого тетрапептида дерморфина и его синтетических аналогов / Rabitə nazirliyinin yaranmasının 85 illiyinə həsr olunmuş respublika elmi-texniki konfransının materialları, Bakı, 2003, s. 139-140.
42. Haqverdiyeva G.Ə., Səmədova D.M. Neokiotorfin molekulunun fəza quruluşunun tədqiqi / «Fizikanın Aktual Problemləri» III Respublika Elmi Konfransın materialları, Bakı, fevral 2004, s.106-107.
43. Ахвердиева Г.А. Конформационное исследование неокиоторфина вычислительными методами / «Elm və təhsildə informasiya-kommunikasiya texnologiyalarının tətbiqi» beynəlxalq konfrans. Tezislər, Bakı, 16-17 sentyabr 2004 il, s. 168-169.

44. Ахвердиева Г.А., Керимли Н.Н. Конформационные характеристики физиологически активных фрагментов дерморфинов и дельторфинов I и II / «Elm və təhsildə informasiya-kommunikasiya texnologiyalarının tətbiqi» beynəlxalq konfrans. Tezislər, Bakı, 16-17 sentyabr 2004 il, s. 169-170.
45. Ахвердиева Г.А., Годжаев Н.М. Структурные исследования биологически активных фрагментов дерморфина и дельторфинов I и II / Международная конференция по физико-химической биологии, посвященная 70-летию со дня рождения академика Ю.А.Овчинникова. Тезисы докладов и стендовых сообщений, Москва, 4-7 октября 2004 г., с. 34.
46. Akverdieva G.A. Molecular mechanics study of [D-Arg2]-dermorphin tetrapeptide analogues / 5-th International Conference on Biological Physics (ICBP 2004), Gothenburg, Sweden, August 23-27, 2004, B05-158, p.89.
47. Akverdieva G.A., Eminzade U.T. A proposed bioactive conformation of deltorphins I and II / Geneksel Erzerum Fizik Gunleri-II, Erzerum, 25-28 Mayıs 2005, SB57, p.74.
48. Ахвердиева Г.А. Предполагаемая биоактивная конформация опиоидных пептидов дельторфина I и дельторфина II / «Fizikanın aktual problemləri» IV Respublika Elmi Konfransın materialları, Bakı, İyul, 2006, s. 88-89.
49. Haqverdiyeva G.Ə., Nacıyeva L.S. Dermorfinin konformasiya dinamikası // Elm və təhsildə informasiya-kommunikasiya texnologiyalarının tətbiqi» II Beynəlxalq konfrans. Materiallar, Bakı, 1-3 noyabr, 2007 il, s.407-409.
50. Akverdieva G.A. Spatial structure and dynamics of deltorphin I and deltorphin II. / Akademik Həsən Əliyevin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş «Ekologiya: təbiət və cəmiyyət problemləri» Beynəlxalq Elmi Konfransın materialları. Bakı, 8-9 noyabr, 2007 il, s. 377.
51. Ахвердиева Г.А. Конформационные исследования D-замещенных аналогов пептида Т / «Fizikanın müasir problemləri» I Respublika Elmi konfransın materialları. Bakı, 6-8 dekabr, 2007-ci il, s. 107-109.
52. Ахвердиева Г.А., Набиев А.М., Годжаев Н.М. Теоретический подход к разработке анальгетических средств / Сборник материалов

XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 14-18 апреля 2008 г., Москва, с.379

53. Akverdieva G.A., Godjayevev N.M., Akyuz S., Dogan N.E., Akyuz T. Molecular Mechanics Study of Antihypertensive Val-Tyr Dipeptide / XXIX European Congress on Molecular Spectroscopy (EUCMOS 2008), August 31<sup>st</sup>- September 5<sup>th</sup> 2008, Opatija, Croatia, P9-1, p.298.
54. Ахвердиева Г.А. Электронные характеристики пептида Т / VII Национальная Конференция «Рентгеновское, синхротронное излучения, нейтроны и электроны для исследования наносистем и материалов. Нано-био-инфо-когнитивные технологии» (РСНЭ – НБИК), Москва, 2009, с.468.
55. Ахвердиева Г.А. Структурно-функциональная организация опиоидных пептидов / Bakı Dövlət Universitetinin 90 illik yubileyinə həsr olunmuş Beynəlxalq elmi konfransın materialları, Bakı, 30-31 oktyabr 2009 il, s.169-171.
56. Akverdieva G.A. Computer modelling of spatial structure of the opioid peptides / The 3<sup>rd</sup> International Conference on Application of Information and Communication Technologies, AICT 2009, Conference Proceedings, Baku, 14-16 October 2009, 978-1-4244-4740-4/09/
57. Haqverdiyeva G.Ə. Opioid peptidlərinin fəza quruluşlarının kompüter modelləşdirilməsi / «Fizikanın müasir problemləri» III Respublika konfransının materialları, Bakı, 17-18 dekabr, 2009-cu il, s. 140-142.
58. Ахвердиева Г.А. Структурные исследования антигипертензивного дипептида Val-Tyr / Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Биомедицинская инженерия и биотехнология», Курск, 7-8 июня, 2011 г., с.17-20.
59. Haqverdiyeva G.Ə. Val-Tyr antihipertenziv dipeptidinin konformasiya-elektron xassələri / «Opto, nanoelektronika və kondensə olunmuş mühit fizikası» mövzusunda V respublika konfransının materialları, Bakı, 16-17 dekabr, 2011-ci il, s.155-157.
60. Ахвердиева Г.А. Структурно-функциональная организация нетипичных опиоидных пептидов / Материалы докладов IV съезда биофизиков России, Нижний Новгород, 20-26 августа 2012 г., с.29.
61. Akverdieva G.A. Application of quantum chemistry combined with

molecular mechanics in investigation of peptide T / I International chemistry and chemical engineering conference, CCE2013. Conference Proceedings, Baku, 17-21 April 2013, p. 827-833.

62. Haqverdiyeva G.Ə., Hacıyeva L.S. Kristallin molekulunun quruluş tədqiqatları. / Gənc tədqiqatçıların I Beynəlxalq elmi konfransı. Materiallar, 25-26 Aprel 2013, Bakı, s. 259-260.
63. Akverdiyeva G.A., Application of computer programs in investigation of spatial structure of biomolecules / VII International Conference on Application of Information and Communication Technologies, AICT 2013. Conference Proceedings, Baku, 23-25 October, 2013, p. 444-447.
64. Akverdiyeva G.A. Theoretical Study of peptide T / Akademik B.M. Əskərovun 80 illik yubileyinə həsr olunmuş «Fizikanın aktual problemləri» Beynəlxalq elmi konfransının materialları, Bakı, 6 dekabr, 2013-cü il, s.192-194.
65. Haqverdiyeva G.Ə. Kristallinin konformasiya və elektron xassələri / «Fizikanın müasir problemləri». Opto, nanoelektronika, kondensə olunmuş mühit və yüksək enerjilər fizikası. VII Respublika konfransı. Materiallar. Bakı, 20-21 dekabr, 2013 il, s.205-207.
66. Haqverdiyeva G.Ə. Bioloji aktiv molekulların quruluş-funksiya aspektlərinin nəzəri tədqiqatları / «Fizikanın müasir problemləri». Opto, nanoelektronika, kondensə olunmuş mühit və yüksək enerjilər fizikası. VII Respublika konfransı. Materiallar. Bakı, 20-21 dekabr, 2013-cü il, s. 269-273.
67. Ахвердиева Г.А. Конформационно-электронные исследования пептида Т – ингибитора репродукции ВИЧ / Труды Международного форума «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы», Казань, 14-17 мая, 2014 г., с.22-23.
68. Ахвердиева Г.А. Структурно-функциональная взаимосвязь дельторфинов. / V съезд Биофизиков России, Материалы докладов, том 2, Ростов-на-Дону, 4-10 октября, 2015 г., с.204.
69. Ахвердиева Г.А. Электронно-конформационные свойства дерморфина / BDU-nun Fizika Problemləri İnstitutunun yaradılmasının 10 illiyinə həsr olunmuş «Opto, nanoelektronika, kondensə olunmuş mühit və yüksək enerjilər fizikası» Beynəlxalq konfransın materialları, Bakı, 25-26 dekabr, 2015-ci il, s.313-314.

70. Ахвердиева Г.А. Теоретический подход к решению проблемы структура-функция дельторфинов / BDU-nun Fizika Problemləri İnstitutunun yaradılmasının 10 illiyinə həsr olunmuş «Opto, nanoelektronika, kondensə olunmuş mühit və yüksək enerjilər fizikası» Beynəlxalq konfransın materialları, Bakı, 25-26 dekabr, 2015 il, s. 315-316.
71. Ахвердиева Г.А. Оценка биологически активной конформации дерморфина / «Fizikanın aktual problemləri» Respublika elmi konfransının materialları, Bakı, 17 dekabr, 2015-ci il, s. 260-263.
72. Ахвердиева Г.А. Исследование пространственной структуры неокиторфина / Материалы XI международной научно-технической конференции «Актуальные вопросы биологической физики и химии, БФФХ-2016», Севастополь, 25-29 апреля 2016 г., с.200-203.
73. Akverdieva G.A. Computer modeling of spatial structure of dermorphin / 10<sup>th</sup> IEEE International Conference on Application of Information and Communication Technologies, AICT 2016. Conference Proceedings, Baku, 12-14 October, 2016, p.328-332.

Гюльнара Ахмед кызы Ахвердиева

## КОНФОРМАЦИОННО-ЭЛЕКТРОННЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ

### Резюме

Методами молекулярной механики, молекулярной динамики, квантовой химии с применением современных компьютерных программ изучены конформационные возможности, электронная структура, динамические свойства и конформационно-электронные аспекты структурно-функциональной организации биологически активных молекул – пептида T, проявляющего терапевтический эффект против ВИЧ, опиоидных пептидов дерморфина, дельторфина I, дельторфина II, киоторфина, неокиоторфина, биорегуляторов – опиоидного дипептида H-Trp-Gly-OH и антигипертензивного дипептида H-Val-Tyr-OH.

Полученные данные свидетельствуют о том, что необходимым условием пространственной стабилизации биологически активных молекул является наличие регулярной структуры фрагмента, играющего важную роль в их физиологической деятельности, а также конформационная свобода фармакофорных групп и их участие в конформационно-электронных отношениях. Сделан вывод, что усиление и пролонгирование активности биологических молекул может быть обеспечено экранированием определенных химических связей или химических групп, защищающем их от разрушающего влияния окружающей среды и расщепляющего действия ферментов.

На основе результатов расчета и данных структурно-функциональных исследований смоделированы биологически активные конформации исследованных пептидных молекул, предложены модели фармакофоров для их связывания со специфическими рецепторными молекулами. Геометрические характеристики расположения фармакофорных элементов в исследованных биомолекулах могут быть использованы для дизайна пептидомиметиков. Результаты проведенного исследования создают перспективы для проектирования и целенаправленного синтеза устойчивых лекарственных препаратов и новых биологически активных добавок.

**Gulnara Ahmad Akverdieva**

**CONFORMATIONAL-ELECTRONIC ASPECTS  
OF MECHANISM ACTION  
OF BIOLOGICALLY ACTIVE MOLECULES**

**Abstract**

By molecular mechanics, molecular dynamics, quantum chemistry methods with application of modern computer programs the conformational possibilities, electronic structure, dynamical properties and the conformational-electronic aspects of structure-functional relationships of the biologically active molecules – peptide T, showing therapeutic effect against a HIV, of dermorphin, deltorphin I, deltorphin II, kyotorphin, neokyotorphin opioid peptides, of bioregulators-opioid dipeptide H-Trp-Gly-OH and anti-hypertensive dipeptide H-Val-Tyr-OH have been investigated.

The received results indicate that necessary conditions for the spatial stabilization of the biology active molecules are the presence of a distinct regular structure of the fragment, which plays an important role in their physiological activity, the conformational freedom and participation in the conformation-electronic relationships of their pharmacophore groups. The conclusion is drawn that strengthening and prolongation of activity of biological molecules can be provided by shielding of certain chemical bonds or the chemical groups, protecting them from destroying influence of environment and splitting action of enzymes.

On the basis of calculation results and the data of structure-activity relationships studies the biological active conformations of investigated molecules are simulated, the models of pharmacophore for their interaction with specific receptors are offered. An estimation of the arrangement of pharmacophore elements in investigated molecules can be used for design of peptidomimetics. The results of research create prospects for purposeful synthesis of steady medical products and new biologically active additives.



Çapa imzalanmışdır: 03.04.2018;  
Formatı: 60×84 1/16; Tirajı: 100 nüsxə

---

.AZ 1148, Bakı ş., Z. Xəlilov, 23  
«Bakı Universiteti» nəşriyyatının mətbəəsi





**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ  
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**БАКИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

---

*На правах рукописи*

**ГЮЛЬНАРА АХМЕД ГЫЗЫ АХВЕРДИЕВА**

**КОНФОРМАЦИОННО-ЭЛЕКТРОННЫЕ  
АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ**

2206.01 – Молекулярная физика

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора наук по физике

**БАКУ – 2018**