

**AZƏRBAYCAN RESPUBLUKASI TƏHSİL NAZİRLİYİ  
BAKİ DÖVLƏT UNİVERSİTETİ**

---

*Əlyazması hüququnda*

**ÜLKƏR TEYMUR QIZI AĞAYEVA**

**HEMOKİNİN QRUPUNA MƏNSUB MOLEKULLARIN  
QURULUŞLARI VƏ QURULUŞ-FUNKSİYA ƏLAQƏLƏRİNİN  
KONFORMASİYA ASPEKTLƏRİ**

**2206.01 – Molekulyar fizika**

**Fizika üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim  
olunmuş dissertasiyanın**

**A V T O R E F E R A T I**

**Bakı-2016**

Dissertasiya işi Bakı Dövlət Universiteti nəzdində “Fizika Problemləri”  
Elmi Tədqiqat İnstitutunun “Nəzəri fizika”şöbəsində yerinə yetiril-  
mişdir.

**Elmi məsləhətsi:**

**f.r.e.n., dos. G.Ə.Ağayeva  
f.-r.e.d, prof. N.M.Qocayev**

**Rəsmi opponentlər:**

**Fizika-riyaziyyat elmlər doktoru, professor  
Fizika-riyaziyyat elmlər doktoru, professor**

**E.Ə.Məsimov  
Ə.M.Hacıyev**

**Aparıcı təşkilat:** Azərbaycan Dövlət Pedaqoji Universitetinin  
“Mexanika və molekulyar fizika” kafedrası

Dissertasiya işinin müdafiəsi “\_03\_” \_03\_ 2016 -cı ildə saat  
\_\_\_00-da Bakı Dövlət Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən  
D.02.012 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

**Ünvan:** AZ 1148, Bakı şəhəri Z.Xəlilov, 23

Avtoreferat “\_” \_\_\_\_\_ 2016 -cı ildə göndərilmişdir.

**D.02.012 Dissertasiya Şurasının  
Elmi katibi**

**f.-r.e.n, dos. M.R.Rəcəbov**

## İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

**Mövzunun aktuallığı.** Geniş spektrli fizioloji fəallığa malik və dərman vasitələri kimi istifadə perspektivi olan təbii oliqopeptid molekullarının təsir mexanizmini öyrənmək üçün qarşılıqlı təsirdə olan molekulların üçölçülü quruluşlarını və konformasiya imkanlarını öyrənmək böyük əhəmiyyət kəsb edir. Bu növ təbii oliqopeptid molekulları içərisində yaxın keçmişdə məməlilərdən alınmış hemokininlər xüsusi yer tutur. İnsanın hemokinin-1 (hHK-1) və siçanın/siçovulun hemokinin-1 (m/r HK-1) molekullarından hər biri 11 aminoturşu qalıqından ibarətdir. Hemokininlər quruluşlarına və fizioloji təsirlərinə görə məməlilərin taxikinin ailəsinə mənsubdurlar [Zhang Y, et al., 2000, Zhang Y., et al., 2003, Kurtz M.M. et al., 2002]. Hemokinin molekullarını oxşar quruluşa və eyni fizioloji təsirlərə malik olan digər taxikinin peptid molekulu olan P maddəsinin analoqu adlandırırlar.

Taxikininlər bronxial, iltihab və mədə-bağırsaq xəstəliklərinin, həmçinin miqren, depressiya, epilepsiya və ağrı hissələrinin daşınma patogenezisində mühüm rol oynayırlar. Müəyyən olunmuşdur ki, taxikininlər bu və ya digər dərəcədə müxtəlif növ üç taxikinin reseptorları-  $NK_1$ ,  $NK_2$  və  $NK_3$  ilə qarşılıqlı təsirdə ola bilirlər. Hemokininlərin  $NK_1$  reseptoru ilə qarşılıqlı təsiri üstünlük təşkil edir. P maddəsi molekulu və hemokinin-1 bütün taxikininlərə məxsus olan fizioloji xassələrdən əlavə anticisimlərin fəallığını stimullaşdırır, insanın yaddaş hüceyrələrinin generasiyasını gücləndirir [Bellucci F. et al., 2002], bronx sıxılmalarında iştirak edir, həmçinin dəri mikroorqanizmlərinə qarşı antimikrob fəallığı göstərir [Funahashi H. et al., 2015]. Bu molekullar  $NK_1$  taxikinin reseptorunun selektiv aqonistləridir. Həmçinin, müəyyən olunmuşdur ki, bu oxşar peptid molekulları insan leykemiyasında xərçəng hüceyrələrinin differensiasiyasına eyni dərəcədə əks təsir göstərərək onların ilkin çoxalma mərhələsindəki inkişafını əngəlləyirlər [Camarda V., 2002] [Camarda V., 2002]. Güman edilir ki, belə xassəyə malik olan insanın hemokinin-1 peptid molekulu və onun hHK-1(4-11) fraqmenti xərçəng xəstəliyinin kimyəvi terapiyasında immunmodullaşdırıcı faktorlar kimi istifadə oluna bilər. Həmçinin müəyyən olunmuşdur ki, insanın hemokinin-1 peptid molekulu onun hHK-1(4-11) fraqmenti və siçanın/siçovulun hemokinin-1 peptid molekulları dəniz donuzunun ürək fəaliyyətinə və izlə olunmuş ürək əzələsinin koronar damarlarına təsir göstərir [Long

Y. et al, 2007, Kong Z.Q. et al., 2010]. Nəhayət, məlum olduğu kimi, P maddəsi molekulu və siçanın/siçovulun hemokinin-1 peptid molekulları ağrı hissələrini müxtəlif cür modulyasiya etməklə bu və ya digər şəkildə vazoaaktiv və ağrı kəsicisi təsirlər yaradırlar [Fu C.Y. et al, 2005, 2006, 2007]. Bu səbəbdən, hemokininlərin fəza quruluşlarının təşkil olunma xüsusiyyətləri üzrə tədqiqatlara əsaslanaraq taxikinin reseptorlarının yüksək fəallığa malik aqonist və antoqonistlərinin axtarışı, bir çox xəstəliklərin müalicəsi üçün konkret fizioloji təsiri stimullaşdırma, yaxud məhdudlaşdırma qabiliyyətlərinə malik olan dərmanlar hazırlamağa imkan yaradır [Zhang Y, et al., 2000, Zhang Y., et al., 2003, Kurtz M.M., et al., 2002, Łazarczyk M., et al., 2007, Grassin-Delye S., et al., 2010, Zhao Y.L., et al., 2009 Kong Z.Q., et al., 2010]. Bu neyropeptid molekulları və onların analoqları bir çox xəstəliklərin müalicəsi üçün potensial dərman vasitələridir. Hazırda dünyanın müxtəlif laboratoriyalarında hemokinin-1 molekullarının quruluşları ilə bioloji xassələri arasında korrelyasiya axtarılmışdır [Sunakawa N, , et al. ,2010, Wang W, et al., 2010, Watanabe C, et al. 2010, Fu CY, et al., 2007, et al. 2009, Klassert TE, et al. 2008]. Onu da qeyd etmək lazımdır ki, bu növ tədqiqatlar peptid molekullarının və onların süni analoqlarının konformasiya xüsusiyyətlərini bilmədən aparılır. Lakin, təbii peptid molekullarının fəza quruluşunu və bu quruluşun dəyişmə imkanlarını bilmədən peptid molekulunun reseptorla qarşılıqlı təsiri-nin mexanizmini başvermə səbəblərini düzgün bilmək mümkün deyildir, çünki bioloji proseslərin əsasını qarşılıqlı təsirdə olan molekulların incə sterik uyğunluqları təşkil edir.

Hemokinin-1 molekullarının fəza quruluşlarının öyrənilməsi təbii molekulların daha yüksək farmakoloji xassələrə malik olan, məsələn, bioloji təsir müddəti uzadılmış analoqlarını yaratmağa imkan verir. Peptid molekullarının konformasiya-dinamik xüsusiyyətlərini müəyyən etmənin perspektivli yanaşma üsullarından biri, təbii molekulların hesablanmış kiçikenerjili quruluşlarının müqayisəsi və peptid molekulunun ayrı-ayrı fraqmentlərinin konformasiya mütəhərrikliyi dərəcələrini müəyyən etməkdir. İki taxikinin molekulunun- insanın hemoikinin-1 və siçanın/siçovulun hemokinin-1 peptid molekullarının birgə konformasiya analizi, onların öz bioloji funksiyalarını yerinə yetirmələri üçün zəruri olan strukturları seçmə və qabaqcadan tələb olunan növ bioloji fəallığa malik dərman preparatları yaratmaq

üçün molekulların quruluşlarını məqsədyönlü dəyişmənin səmərəliliyini yüksəltmə imkanı verir.

**Dissertasiya işinin məqsədi.** Təqdim olunan işin məqsədi insanın hemokinin-1, siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının və onların ayrı-ayrı fraqmentlərinin fəza quruluşlarını və konformasiya xüsusiyyətlərini müəyyənləşdirmək, əldə olunan məlumatlara istinad etməklə bu taxikinin molekullarının konformasiya-dinamik xassələrini tədqiq etməkdir.

Qarşıya qoyulan bu məqsədə nail olmaq üçün aşağıdakı məsələlər həll olunmuşdur:

1. İnsanın hemokinin-1 və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının mümkün olan bütün stabil konformasiyalarını müəyyənləşdirmək.
2. İnsanın hemokinin-1 və siçanın/siçovulun hemokinin-1 təbii neyropeptid molekullarının hər bir optimal konformasiyasını stabilləşdirən müxtəlif növ molekul daxili qarşılıqlı təsirlərdən hər birinin enerji payını müəyyən etmək.
3. İnsanın hemokinin-1 və siçanın/siçovulun hemokinin-1 təbii neyropeptid molekullarının fəza quruluşlarının konformasyon stabilliyinə bu molekulları təşkil edən ayrı-ayrı aminturşuların qalıqlararası qarşılıqlı təsirlərinin rolunu müəyyənləşdirmək
4. İnsanın hemokinin-1 və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının bioloji fəal fraqmentlərinin elektron quruluşlarının müqayisəli təhlili, yan zəncirlərin enerji və elektron parametrlərinə, başqa sözlə, peptidamidlərin reaksiya qabiliyyətlərinə təsirlərinin analizi.
5. İnsanın hemokinin-1, siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının və onların bioloji fəal fraqmentlərinin vakuum şəraitində və su əhatəsində konformasyon mütəhərriklik dərəcəsinin tədqiqi.

**İşin elmi yeniliyi.** İlk olaraq molekulyar modelləşdirmə üsulu ilə iki taxikinin molekullarının-insanın hemokinin-1 və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının fəza quruluşlarının formalaşma xüsusiyyətləri tədqiq olunmuş, bu molekulları təşkil edən hər bir aminturşu qalığının molekulların konformasiyasının stabilləşməsindəki rolunu müəyyənləşdirilmiş, insanın hemokinin-1 və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının müxtəlif mühitlərdə konformasiya-dinamik xüsusiyyətləri tədqiq olunmuş, bu molekulların və onların bioloji fəal fraqmentlərinin optimal kiçikenerjili konformasiyalarının qarşılaşdırılması ilə ikinci quruluşun ən dayanıqlı elementləri müəyyənləşdirilmiş,

tədqiq olunan molekulların reaksiya qabiliyyətləri üçün məsul olan bioloji fəal C-uc pentapeptidlərinin elektron quruluşlarının əsas xarakteristikaları hesablanmışdır.

**İşin praktik əhəmiyyəti.** İnsanın hemokinin-1 və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının konformasiya analizindən alınan nəticələr bu molekulların və eyni ailəyə mənsub olan digər taxikinin neyropeptidlərin təsir mexanizmlərinin molekulyar səviyyədə öyrənilməsi üçün vacibdir. Tədqiq olunan molekulların və onların bioloji fəal fraqmentlərinin konformasiya analizindən alınan nəticələrin həmin molekulların bioloji sınaqlarından alınan nəticələrlə müqayisələri bu təbii molekulları təşkil edən hər aminturşu qalığının onların konformasiyalarının stabilliyindəki rollarını müəyyənləşdirmə imkanı verir. Aparılan tədqiqatlardan alınan nəticələr insanın hemokinin-1 və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının arzu edilən farmakoloji xassələrə malik olan yüksək təsirli süni analoqlarının məqsədyönlü arayışı üçün istifadə oluna bilər.

**Tədqiqatın nəticələrinin aprobasiyası.** Dissertasiya işinin əsas nəticələri VI Beynəlxalq AICT/IEEE- İnformasiya və İnformasiya texnologiyalarının tətbiqləri (Gürcüstan, Tbilisi, 2012) konfransında, Kimya və kimya mühəndisliyi üzrə Birinci Beynəlxalq (CCE-2013, Bakı, Azərbaycan) konfransında, Azərbaycan xalqının Ümummilli Lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 90 illiyinə həsr olunmuş Gənc Tədqiqatçıların birinci Beynəlxalq konfransında (Bakı, Azərbaycan, 2013), VII Beynəlxalq AICT/IEEE- İnformasiya və İnformasiya texnologiyalarının tətbiqləri konfransında, VIII Beynəlxalq AICT/IEEE- İnformasiya və İnformasiya texnologiyalarının tətbiqləri (Astana, Qazağıstan, 2014) konfransında, Beynəlxalq “Klinik immunologiya və allerqologiya-Fənnlərarası problemlər” adlı Beynəlxalq Forumda (Kazan, Rusiya, 2014), Azərbaycan xalqının Ümummilli Lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 91 illiyinə həsr olunmuş Gənc Tədqiqatçıların ikinci Beynəlxalq konfransında (Bakı, Azərbaycan, 2014), Azərbaycan xalqının Ümummilli Lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 92 illiyinə həsr olunmuş Gənc Tədqiqatçıların üçüncü Beynəlxalq konfransında (Bakı, Azərbaycan, 2015), IX Beynəlxalq AICT/IEEE- İnformasiya və İnformasiya texnologiyalarının tətbiqləri (Rostov-Don, Rusiya, 2015) konfransında, Biofiziklərin V qurultayında (Rostov-Don, Rusiya, 2015), BDU-nun Fizika Problemləri institutunun

və Qafqaz Universiteti Fizika kafedrasının seminarlarında məruzə edilmişdir.

**Dissertasiya işinin nəticələri** 18 elmi məqalə və tezislərdə Azərbaycanda və xaricdə nəşr edilən məcmuələrdə öz əksini tapmışdır.

**İşin həcmi və quruluşu.** Dissertasiya işi 164 səhifədə yerləşən giriş, 20 şəkil, 45 cədvəl dissertasiya mövzusu üzrə dərc olunmuş məqalələrin siyahısından, 164 sayda istifadə edilmiş ədəbiyyat siyahısından ibarətdir

**İşin qısa məzmunu.** Dissertasiya işinin girişində mövzunun aktuallığı, məqsədi, praktik əhəmiyyəti və yerinə yetirilmiş işlərin yeniliyi əsaslandırılmış, dissertasiyanın həcmi və quruluşu, nəşrlər və aprobasiyası göstərilmişdir.

**Birinci fəsil**də zülal və peptid molekullarının fəza quruluşları haqqındakı təsəvvürlərin inkişafına həsr olunmuş elmi ədəbiyyatların xülasəsi, həmçinin peptid molekullarının quruluş-funksiya əlaqələrinin konformasiya mütəhərrikiyi aspektlərinin öyrənilməsi sahəsindəki son nailiyyətlər şərh olunmuşdur. Zülal və peptid molekullarının fəza quruluşlarının tədqiqinin təcrübi üsulları haqqında məlumatlar verilmişdir. Hazırda geniş istifadə olunan nəzəri modelləşdirmə üsulları olan molekulyar mexanika, molekulyar dinamika və kvant-kimyəvi hesablama üsullarının xüsusiyyətləri müfəssəl təhlil edilmişdir. Hər biri 11 aminturşu qalığından ibarət olan iki oxşar neyropeptid molekullarının – insanın hemokinin-1 və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının quruluş xüsusiyyətlərinə və bioloji xassələrinə aid məqalələrin xülasəsi şərh olunmuşdur.

Birinci fəsil

də həmçinin peptid molekulları quruluşlarının aparılan tədqiqatda istifadə olunan klassifikasiyası, yarıempirik konformasiya analizi hesablamalarında istifadə olunan potensial funksiyalar və onların parametrləri şərh olunmuşdur. Peptid qruplarının və yan zəncirlərin valent bucaqlarının qiymətləri və kimyəvi rabitə uzunluqları, həmçinin torsion potensialları və daxili fırlanma baryerlərinin qiymətləri Momani və onun həmmüəllifləri tərəfindən təklif olunduğu şəkildə götürülmüşdür. Potensial enerjinin minimumunun axtarışı qoşma gradient üsulu ilə həyata keçirilmişdir. Daxili fırlanmanın ikiüzlü bucaqları  $\varphi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$  və  $\chi$  qəbul olunmuş IUPAC-IUB nomenklaturasına uyğun olaraq hesablanmışdır. Hər bir aminturşu qalığının konformasiyası əsas zəncirin  $\varphi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$ , yan zəncirin isə  $\chi$  ikiüzlü bucaqlarının qiymətlər toplusu ilə müəyyən olunur. Əsas

zəncirin  $\varphi$  və  $\psi$  bucaqları konformasiya xəritəsinin kiçikenerjili R ( $\varphi$ ,  $\psi = -180^\circ \div 0^\circ$ ), B ( $\varphi = -180^\circ \div 0^\circ$ ,  $\psi = 0^\circ \div 180^\circ$ ), L ( $\varphi$ ,  $\psi = 0^\circ \div 180^\circ$ ) и P ( $\varphi = 0^\circ \div 180^\circ$ ,  $\psi = -180^\circ \div 0^\circ$ ) oblastlarında qiymətlər alırlar. Aminturşu qalıqlarının formaları  $\varphi$  və  $\psi$  bucaqlarının R, B, L və P oblastlarında yerləşən qiymətləri ilə müəyyən olunur. Dipeptidin əsas zəncirinin bütün formaları iki sinifə bölünür: bükük (f) və açılmış (e) şeypləri.

Dissertasiyada qarşıya qoyulan məsələlər Bakı Dövlət Universiteti nəzdindəki Fizika Problemləri İnstitutu əməkdaşları tərəfindən hazırlanmış universal proqramdan istifadə etməklə yarıempirik konformasiya analizi üsulu və HyperChem v.8.0 proqramlar paketindən istifadə etməklə molekulyar dinamika və kvant-mexaniki hesablama üsulları ilə həll edilmişdir.

**İkinci fəsil**də aminturşu ardıcılığı Thr1-Gly2-Lys3-Ala4-Ser5-Gln6-Phe7-Phe8-Gly9-Leu10-Met11-NH<sub>2</sub> olan insanın hemokinin-1 molekulunun konformasiya analizinin nəticələri şərh olunmuşdur. Dissertasiya işində insanın hemokinin-1 (hHK) molekulunun optimal konformasiyaları nəzəri konformasiya üsulu ilə müəyyən edilmişdir. Bu molekulun konformasiya analizi mərhələli hesablama üsulundan istifadə etməklə uzunluğu tədricən artan fraqmentlərin konformasiyalarını müəyyən etməklə aparılmışdır. Beləliklə insanın hemokinin-1 molekulunun fəza quruluşunun tədqiqi müəyyən sxem əsasında fraqmentar aparılmışdır, yəni hər bir fraqmentin konformasiya analizinin nəticələri sonrakı mərhələdə istifadə olunmuşdur.

Tədqiqatın əvvəlində molekulun C-uclu pentapeptid fraqmenti, sonra bir-birini qarşılıqlı örtən Thr1-Ser5 pentapeptid ilə Ala4-Phe7 tetrapeptid fraqmentlərinin konformasiya analizlərindən alınan nəticələr ardıcıl olaraq C-uclu Ala4-Met11NH<sub>2</sub> oktapeptid fraqmentin və nəhayət insanın hemokinin-1 bütöv molekulunun konformasiyaları müəyyən olunmuşdur.

İnsanın hemokinin-1 molekulunun C-uclu oktapeptid fraqmentinin konformasiya analizi nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, bu fraqmentin kiçikenerjili quruluşlarının sayı azdır. Bundan əlavə, müəyyən olunmuşdur ki, sərbəst halda bu fraqment C-ucunda  $\alpha$ -spiral əmələ gətirməyə daha çox meyillidir. C-uc pentapeptid və C-uc oktapeptidin kiçikenerjili konformasiyalarının müqayisələri nəticəsində onların enerjilərinə görə üstünlük təşkil edən konformasiyalarında müəyyən varisliyin mövcud olması təsbit edilmişdir. Hər iki halda  $\alpha$ -

spiralın uzanmasını təmin edən quruluş üstünlük təşkil edir. Güman etmək olar ki, oktapeptidin reseptora bağlana bilən bioloji aktiv konformasiyası hesablamalar nəticəsində müəyyən olunmuş kiçikenerjili quruluşlar içərisindədir.

Thr1-Met11NH<sub>2</sub> molekulunun optimal konformasiyalarını hesablamalarla müəyyən etmək üçün 182 quruluş variantı tərtib edilmişdir. Bunda əlavə, Ala4 aminturşu qalığı vasitəsilə bir-birini örtən kiçikenerjili fraqmentlər əsasında variantlar tərtib edərək Thr1-Met11NH<sub>2</sub> molekulunun əsas zəncirinin mümkün olan formalarını unutmamaq üçün Ala aminturşu qalığının müxtəlif konformasiya halları və onun yan zəncirinin müxtəlif yönəlmələri nəzərə alınmışdır. Əsas zəncirin tədqiq olunan formaları Thr1-Met11NH<sub>2</sub> molekulunun 96 şeypdən təşkil olunmuşdur. Polyar mühitdə Thr1-Met11NH<sub>2</sub> molekulunun quruluş variantlarının hesablanmasıdan alınan nəticələrə görə bu molekulun stabil konformasiyaları nisbi enerjiləri 0-10 kkal/mol aralığında yerləşən məhdud sayda konformasiyalar toplusundan ibarətdir.

İnsanın hemokinin-1 molekulunun konformasiyalarının enerjiyə görə paylanması əsasən labil və konservativ fraqmentləri təşkil edən aminturşu qalıqları arasındakı qarşılıqlı təsirlərin sayından asılıdır. Maraqlıdır ki, insanın hemokinin-1 molekulunun tetrapeptid və oktapeptid fraqmentlərinin yaxın və orta qarşılıqlı təsirlərə görə üstünlük təşkil edən formalarından ibarət  $\alpha$ -spiral konformasiya bütöv molekulda da üstünlük təşkil edən konformasiyadır. Bu kiçikenerjili konformasiyalarda əmələ gələn hidrogen rabitələri şəbəkəsi həmin quruluşlara əlavə stabillik gətirir. Konformasiyaların əsas zəncirinin konturları tünd xətlərlə göstərilmişdir. Şəkilin aydın və əyani olması üçün proeksiyalarda molekulun yan zəncirlərinin qarşılıqlı yönəlmələri göstərilmişdir.

Tədqiq olunana C-uc fraqmentlərdən hər birinin konformasiya analizi nəticəsində onların ən çox ehtimal olunan konformasiyaların məhdud sayda olduğu və bu quruluşları stabilləşdirən qüvvələr müəyyən edilmişdir. İnsanın hemokinin-1 molekulunun konformasiyon mütəhərriklili N-uc fraqmentdə mövcud olan çoxlu sayda kiçikenerjili quruluşlarla əlaqədardır. Güman etmək olar ki, yerləşdiyi mühitdən asılı olaraq hemokinin-1 molekulu bu və ya digər optimal konformasiyaları reallaşdırır. Aparılan tədqiqatlar həmçinin insanın hemokinin-1 molekulunun konformasiyon

mütəhərriklilik dərəcəsini müəyyənləşdirmişdir. Alınan bu nəticə NMR spektroskopiyaya üsulu ilə alınan nəticə [Ganjiwale A. et al., 2015] ilə təsdiqlənir.

**Üçüncü fəsilə** siçanın/siçovulun aminturşu ardıcılığı Arg1-Ser2-Arg3-Thr4-Arg5-Gln6-Phe7-Tyr8-Gly9-Leu10-Met11-NH<sub>2</sub> olan hemokinin-1 molekulunun konformasiya analizinin nəticələri şərh olunmuşdur. Arg1-Ser2-Arg3-Thr4-Arg5 pentapeptidi konformasiyalarının enerjiyə görə paylanması həmin fraqmentin quruluşunun güclü diferensiasiyasından xəbər verir. Bu pentapeptidin ən çox sayda və bu səbəbdən də ən ehtimal olunan konformasiyaları *efff* şeyplərinin konformasiyalarıdır. Arg1-Ser2-Arg3-Thr4-Arg5 pentapeptidinin optimal konformasiyalarının hesablama yolu ilə müəyyənləşdirilməsi nəticəsində təsbit olunmuşdur ki, bu fraqmentin bükülmüş və yarıbükülmüş kip quruluşları enerjilərinə görə daha optimal konformasiyalardır. Onu da qeyd etmək lazımdır ki, Arg1-Ser2-Arg3-Thr4-Arg5 pentapeptidində insanın hemokinin-1 molekulunun N-uc pentapeptidində müşahidə olunan konformasiya labilliyi mövcud deyildir. C-uc oktapeptidin struktur variantlarını tərtib edərək konformasiya halları, həmçinin Phe7 və Tyr8-in yan zəncirlərinin yönəlmələri Thr4-Phe7 tetrapeptidi və Phe7-Met11NH<sub>2</sub> pentapeptidinin hesablamalarından alınan nəticələrə istinadən müəyyənləşdirilmişdir.

Beləliklə, hesablamalar üçün C-uc oktapeptidin 300 struktur variantı tərtib olunmuşdur. Oktapeptidin tərtib olunmuş struktur variantlarının enerjilərini minimallaşdırmaqla müəyyən olunmuşdur ki, siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekulunun C-uc oktapeptidinin R<sub>1</sub>R<sub>22</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>RR<sub>21</sub>R<sub>32</sub>  $\alpha$ -spiral konformasiyası bütün enerji paylarına görə də ən əlverişli konformasiyadır.  $\alpha$ -spiral quruluşda peptid zənciri nizamlı quruluşa malik olduğundan, bir qayda olaraq, di- və tripeptid qarşılıqlı təsirlərlə yanaşı çox effektiv tetra və pentapeptid qarşılıqlı təsirlər də yaranır. Hər iki hemokinin-1 molekullarının C-uc oktapeptidlərinin aminturşu ardıcılıqlarını müqayisə etməklə onların kifayət qədər oxşar olduqları görünür. Siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekulunun C-uc oktapeptidinin konformasiya analizi nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, bu fraqmentin konformasiyon məhdudluğu insanın hemokinin-1 molekulunun analoji fraqmentinin konformasiyon məhdudluğu kimidir. Thr4 və Arg5 aminturşu qalıqları vasirəçiliyi ilə bir-biri ilə örtüşən pentapeptid- və oktapeptid fraqmentlərinin

kiçikenerjili konformasiyaları əsasında siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekulunun ilkin variantları tərtib olunmuşdur. Fraqmentlərin orta qörtülən hissəsindəki aminturşular arasındakı önəmli qarşılıqlı təsirlərin nəzərdən qaçırılmaması üçün hesablamalar zamanı onların müxtəlif konformasiyaları və yan zəncirlərinin mümkün olan bütün yönəlmələri nəzərə alınmışdır. Deyilənlər nəzərə alınmaqla 180 quruluş variantı tərtib edilmişdir.  $\alpha$ -spiral quruluşda peptid zənciri nizamlı olduğundan, bir qayda olaraq, di- və tripeptid qarşılıqlı təsirləri ilə yanaşı çox effekti tetra- və pentapeptid qarşılıqlı təsirlər də yaranır. Hər iki homokininin C-uc aminturşu ardıcılıqlarını müqayisəsi onların kifayət qədər oxşar olduqlarını göstərir. Siçanın/siçovulun C-uc oktapeptid fraqmentinin konformasiya analizi nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, bu fraqmentin konformasyon məhdudluğu insanın hemokinin-1 molekulunun uyğun fraqmentinin konformasyon məhdudluğu kimidir. Thr4 və Arg5 aminturşu qalıqları vasitəsilə bir-birini örtən pentapeptid və oktapeptid fraqmentlərinin kiçikenerjili optimal konformasiyaları bütöv molekulun ilkin variantlarını tərtib etmək üçün istifadə olunmuşdur. Molekul daxilində mövcud olan önəmli qalıqlararası qarşılıqlı təsirlərin hesablamalardan kənar qalmamaları üçün tərtib olunan ilkin variantlardamüxtəlif konformasiyalar və bir-birini örtən fraqmentlərdəki yan zəncirlərin mümkün olan müxtəlif olunmuşdur. Siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekulunun konformasiya analizi nəticəsində onun kiçikenerjili konformasiyalarının enerji parametrləri təyin olunmuşdur İnsanın hemokinin-1 molekulundan fərqli olaraq, siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekulunu enerjisinə görə daha stabil olan  $B_{3222}R_1R_{2222}R_1 R_{2222} R_{211} R_2R_2RR_{2122}R_{3222}$  spiral qlobal konformasiya reallaşdırır. Bu konformasiyanın nisbi enerjisi, bundan sonrakı konformasiyanın nisbi enerjisindən ancaq 2,8 kkal/mol qədər fərqlənir. Növbəti (ikinci)  $B_{2222}R_1B_{3322} R_3B_{3222} R_{331} R_2R_3RR_{2122}R_{3222}$  konformasiya *efefeffff* şeypinə daxildir və daha çox açılmış N-uc hissəsi nisbətən çox açılmış vəziyyətdədir. Siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekulunun qlobal konformasiyası əsasən di-, tri-, tetra- və pentapeptid qarşılıqlı təsirlər vasitəsilə stabilləşir. Bu qarşılıqlı təsir enerjilərinin yekun qiymətləri, uyğun olaraq: -15,2; -5,8; -18,1 и -15,3 kkal/mol olmuşdur. Məlum olmuşdur ki,  $\alpha$ -spiral konformasiyada yeni meydana gələn qalıqlararası təsirlər əsasən tetra- və pentapeptid qarşılıqlı təsirlərdir. Siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekulunun ən kiçikenerjili konformasiyaları molekulun C-ucunun kifayət qədər uzun

olan bölgəsində  $\alpha$ -spiral quruluşu malikdirlər. Maraqlıdır ki, siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekulunun kiçik fraqmentlərdə yaxın və orta qarşılıqlı təsirlərə görə ən yaxşı formalardan tərtib olunmuş  $\alpha$ -spiral konformasiyaları bütöv molekulda da ən əlverişli quruluşlardır.

Aparılan tədqiqatlar siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekulunun konformasyon mütəhərriklik dərəcəsini müəyyən etmişdir. Hər iki hemokinin molekulunu üçün xarakterik xüsusiyyət onların hər ikisinin nisbətən konservativ C-ucularından fərqli olaraq N-ucularını labildirlər.

Beləliklə, hemokinin-1 molekullarının nəzəri konformasiya analizləri nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, bu peptid molekullarının fəza quruluşu C-ucunda  $\alpha$ -spiral formalaşan kiçikenerjili konformasiyalar toplusundan ibarətdir. Belə qənaətə gəlmək olar ki, hemokininlərin quruluş oxşarlıqları müəyyən mənada onların konformasyon xüsusiyyətlərinin oxşarlıqlarını müəyyən edir. Bu neuropeptidlərin aminturşu ardıcılığına görə az qala identik olan C-uc fraqmentlərində identik konformasiyalar formalaşır. Konformasyon müxtəliflik yalnız N-uc fraqmentlərdə müşahidə olunur. Buradan belə nəticəyə gəlmək olar ki, quruluşca konservativ olan C-uc fraqmentlər nisbətən konformasyon sərt fəza formalarına malikdirlər. Güman etmək olar ki, məhz molekulların C-uc fraqmentlərində mövcud olan belə quruluş formaları onların reseptorla birləşməsi üçün zəruridir. Konformasiya analizindən alınan nəticələrə görə hər iki molekulun bu hissələrində  $\alpha$ -spiral formalaşır. Güman etmək olar ki, hemokinin-1 molekullarının N-uc fraqmentinin konformasyon labilliyi konformasyon sərt C-uc fraqmentin reseptorla birləşməsinə zəmin yaradan fəza quruluşunu reallaşdırmaq üçün vacibdir.

**Dördüncü fəsildə** insanın və siçan/siçovulun hemokinin-1 molekullarının konformasyon-dinamik xüsusiyyətlərinin nəzəri modelləşdirilməsindən və onların C-uc bioloji aktiv pentapeptid fraqmentlərinin elektron quruluşlarının tədqiqindən alınan nəticələr şərh olunmuşdur. Məlum olduğu kimi, peptid liqandın hüceyrənin reseptoru ilə məhsuldar komplementar qarşılıqlı təsirinin baş verməsi üçün qarşılıqlı təsirdə olan molekulların ciddi quruluş uyğunluğu olmalıdır. Qarşılıqlı təsirdə olan molekulların belə quruluş uyğunluğu onların konformasyon mütəhərriklikləri, başqa sözlə, onların enerji baxımından əlverişli olan fəza quruluşlarının konformasyon-dinamik xüsusiyyətləri ilə əlaqədardır. Bundan əlavə, məlum olduğu kimi, bioloji aktiv molekullar bu və ya digər dərəcədə malik olduqları reaksiya

qabiliyyətləri onların birbaşa reseptorla təsirdə olan ünvan adlanan müəyyən fraqmentinin elektron quruluşu ilə əlaqədardır. Molekulyar quruluşun elektron və sterik aspektlərinin reseptorla spesifik qarşılıqlı təsirində oynadığı rolları müəyyənləşdirmək üçün peptid molekulunun və onun bioloji aktiv fraqmentlərinin konformasiya xüsusiyyətlərindən əlavə molekulun konformasyon-dinamik davranışını və ikinci quruluş elementlərinin müxtəlif mühitlərdəki dayanıqlılığını bilmək lazımdır. Beləliklə, təbii peptid molekulunun və onun hər peptid vahidinin konformasiya halları haqqındakı məlumatlara əsaslanaraq peptid molekulunun enerji baxımından əlverişli quruluşunun konformasyon davranışının zamandan və temperaturdan asılılıqlarını tədqiq etmək olar. Aparılan tədqiqatlar nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, hemokinin-1 neyropeptidləri dayanıqlı fəza quruluşu elementlərinə malikdir və bu quruluş elementləri taxikinin reseptorları ilə birləşmək üçün vacib olan konformasiyaları əmələ gətirmə işində həlledici rol oynayırlar. Bu sahədə alınan nəticələr insanın hemokinin-1 molekulunun təsir mexanizmini öyrənmək və bu ailədən olan neyropeptidlərin daha güclü təsirə malik analoglarının sintezi işlərində faydalı ola bilər. İnsanın hemokinin-1 molekulunun enerji baxımından ən əlverişli konformasiyasının vakuumda və su mühitində MD modelləşməsi zamanı daxili fırlanma bucaqlarının mümkün olan dəyişmə qiymətləri cədvəl 1 və 2-də verilmişdir.

Hesablamalardan alınan nəticələrə görə, molekulyar hərəkətin vakuumda modelləşdirilməsi müddətində insanın hemokinin-1 molekulunun üstünlük təşkil edən konformasiyasında aminturşu qalıqlarının nəzərə çarpacaq flütuasiyaları əsasən molekulun N-uc hissəsində baş verir. Flütuasiya ən çox Gly<sup>2</sup> aminturşu qalığının φ və ψ bucaqlarında müşahidə olunur. Burada həmin bucaqların ciddi dəyişmələri nəticəsində konformasiyanın R bölgəsindən B bölgəsinə keçid baş verir ki, bu da Gly<sup>2</sup>-nin konformasiya halının dəyişməsi deməkdir. Cədvəl 3-dən görüldüyü kimi, oxşar mənzərə insanın hemokinin-1 molekulunun su mühitində modelləşdirilməsi zamanı da müşahidə olunur. Qeyd etmək lazımdır ki, Gly<sup>2</sup>-nin konformasiya halının global konformasiya ətrafında belə dəyişmə meylli nəzəri konformasiya analizi zamanı da müşahidə olunmuşdur. Orada yalnız Gly<sup>2</sup>-nin konformasiya hallarının müxtəlifliyi ilə fərqlənən və stabilliklərinə görə bir birinə yaxın olan bir neçə konformasiya alınmışdır. Bunlardan əlavə, insanın hemokinin-1 molekulunun

vakuumda və su mühitində modelləşdirilməsi zamanı Ser<sup>5</sup>-in əsas zəncirinin kifayət qədər yüksək mütəhərrikliliyi müşahidə olunmuşdur. Ser<sup>5</sup> aminturşu qalığı da ikinci mövqedə yerləşən qlisin kimi zəncirin həmin bölgəsində α-spiralı burmaqla konformasiya xəritəsinin B bölgəsinə keçir.

Cədvəl 1

İnsanın hemokinin-1 molekulunun enerji baxımından ən əlverişli konformasiyasının vakuumda (üst sətir) və su mühitində (alt sətir) MD modelləşməsi zamanı daxili fırlanma bucaqlarının mümkün olan dəyişmə qiymətləri (dərəcələrlə)

| Aminturşu qalığı  | Optimallaşdırmaya qədər və sonra əsas zəncirin bucaqları |                        |                            | Optimallaşdırmaya qədər və sonra yan zəncirin bucaqları |                      |                |                |                |
|-------------------|--|------------------------|----------------------------|---|----------------------|----------------|----------------|----------------|
|                   | φ  | ψ                      | ω                          | χ <sub>1</sub>  | χ <sub>2</sub>       | χ <sub>3</sub> | χ <sub>4</sub> | χ <sub>5</sub> |
| Thr <sup>1</sup>  | -170 → -170<br>-170 → -170                               | 170 → 170<br>170 → 168 | 185 → 185<br>185 → 168     | 55 → 56<br>55 → 54                                      | 64 (+2)<br>64 (+2)   | 80<br>80       | -              | -              |
| Gly <sup>2</sup>  | -65 → -60<br>-65 → -113                                  | -35 → -40<br>-35 → 39  | -186 → -186<br>-186 → -188 |   |                      |                |                |                |
| Lys <sup>3</sup>  | -50 → -50<br>-50 → -51                                   | -55 → -55<br>-55 → -56 | -174 → -174<br>-174 → -177 | 181 → 180<br>181 → 178                                  | 60 (-2)<br>60 (-2)   | 180<br>180     | 180<br>180     | 180<br>180     |
| Ala <sup>4</sup>  | -65 → -65<br>-65 → -66                                   | -55 → -55<br>-55 → -55 | -177 → -177<br>-177 → -178 | 180   | -                    |                |                |                |
| Ser <sup>5</sup>  | -50 → -150<br>-50 → -150                                 | -40 → 150<br>-40 → 150 | -173 → -173<br>-173 → -173 | -56 → -56<br>-56 → -56                                  | 180 (+2)<br>180 (+2) |                |                |                |
| Gln <sup>6</sup>  | -77 → -77<br>-77 → -76                                   | -55 → -55<br>-55 → -54 | -168 → -169<br>-168 → -170 | 179 → 183<br>182 → 179                                  | 62 (+2)<br>178 (-2)  | 86<br>92       |                |                |
| Phe <sup>7</sup>  | -67 → -68<br>-67 → -67                                   | -56 → -56<br>-56 → -54 | 184 → 184<br>184 → 184     | 178 → 178<br>178 → 178                                  | 90<br>90             |                |                |                |
| Phe <sup>8</sup>  | -71 → -71<br>-71 → -70                                   | -32 → -32<br>-32 → -32 | -184 → -184<br>-184 → -184 | -68 → -68<br>-68 → -67                                  | 89<br>90             |                |                |                |
| Gly <sup>9</sup>  | -63 → -60<br>-63 → -59                                   | -40 → -64<br>-40 → -64 | -179 → -179<br>-179 → -178 |   |                      |                |                |                |
| Leu <sup>10</sup> | -82 → -82<br>-82 → -81                                   | -64 → -64<br>-64 → -65 | -175 → -175<br>-175 → -175 | 175 → 175<br>175 → 177                                  | 64<br>64             | 60<br>60       | 58<br>58       |                |
| Met <sup>11</sup> | -92 → -92<br>-92 → -92                                   | -52 → -52<br>-52 → -52 | -181 → -181<br>-181 → -181 | -59 → -59<br>-59 → -56                                  | 180<br>180           | 180<br>181     | 180<br>180     |                |

Cədvəl 2

Siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekulunun enerji baxımından ən əlverişli konformasiyasının vakuumda (üst sətir) və su mühitində (alt sətir) MD modelləşməsi zamanı daxili fırlanma bucaqlarının mümkün olan dəyişmə qiymətləri (dərəcələrlə)

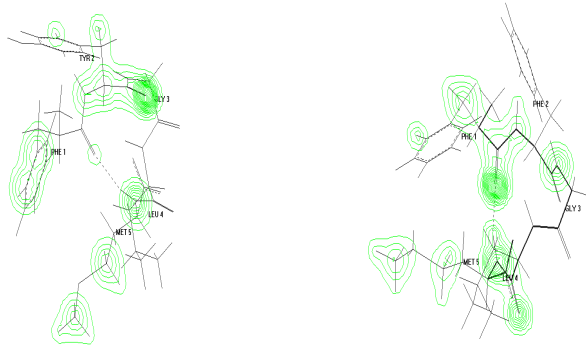
| Aminturşu qalığı  | Optimallaşdırmaya qədər və sonra əsas zəncirin bucaqları |                        |                            | Optimallaşdırmaya qədər və sonra Yan zəncirin bucaqları |            |            |            |
|-------------------|--|------------------------|----------------------------|---|------------|------------|------------|
|                   | $\varphi$  | $\psi$                 | $\omega$                   | $\chi_1$  | $\chi_2$   | $\chi_3$   | $\chi_4$   |
| Arg <sup>1</sup>  | -34 → -34<br>-34 → -35                                   | 171 → 172<br>171 → 172 | 182 → 181<br>182 → 182     | -62 → -62<br>-62 → -62                                  | 182        | 180        | 180        |
| Ser <sup>2</sup>  | -80 → -79<br>-80 → -80                                   | -40 → 145<br>-40 → 140 | -181 → -178<br>-181 → -181 | 58 →<br>58 →  | 180        |            |            |
| Arg <sup>3</sup>  | -64 → -59<br>-64 → -64                                   | -39 → -34<br>-39 → 143 | -177 → -176<br>-177 → -170 | 180(+2)<br>-  | 177        | 180        | 180        |
| Thr <sup>4</sup>  | -115 → -68<br>-115 → -69                                 | -50 → -42<br>-50 → -42 | -183 → -184<br>-183 → -181 | 57<br>57  | 180        | 180        |            |
| Arg <sup>5</sup>  | -62 → -61<br>-62 → -61                                   | -42 → -42<br>-42 → -42 | -176 → -176<br>-176 → -175 | 180 → 188<br>180  | 178<br>90  | 179        | 180        |
| Gln <sup>6</sup>  | -70 → -70<br>-70 → -70                                   | -51 → -49<br>-51 → -51 | -174 → -174<br>-174 → -174 | 179 (-2)<br>182   | 62<br>62   | 86<br>86   |            |
| Phe <sup>7</sup>  | -63 → -63<br>-63 → -63                                   | -43 → -43<br>-43 → -43 | 179 → 179<br>179 → 180     | 179<br>179  | 90<br>90   |            |            |
| Tyr <sup>8</sup>  | -74 → -74<br>-74 → -74                                   | -32 → -33<br>-32 → -32 | -186 → -187<br>-186 → -186 | 178 → -67<br>178 → 178                                  | 90<br>90   | 180<br>180 |            |
| Gly <sup>9</sup>  | -61 → -62<br>-61 → -61                                   | -38 → -38<br>-38 → -38 | -180 → -180<br>-180 → -180 |   |            |            |            |
| Leu <sup>10</sup> | -81 → -80<br>-81 → -80                                   | -62 → -63<br>-62 → -62 | -174 → -174<br>-174 → -173 | 175<br>175  | 64<br>64   | 59<br>60   | 57<br>58   |
| Met <sup>11</sup> | -94 → -94<br>-94 → -94                                   | -55 → -55<br>-55 → -55 | -180 → -179<br>-180 → -180 | -59<br>-59  | 180<br>180 | 181<br>180 | 180<br>180 |

Hemokininlərin N-uc hissəsinin aminturşu ardıcılıqlarının müxtəlif olmalarına baxmayaraq vakuumda və su mühitində modelləşdirmə zamanı siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekulunun qlobal konformasiyasında Ser2-nin kifayət qədər böyük mütəhərrikiyi müşahidə olunur. Belə mütəhərriklilik nəticəsində  $\varphi$  və  $\psi$  bucaqları dəyişərək Ser2 aminturşusunu B bölgəsinə keçirir. Hər iki mühitdəki modelləşmə prosesində baş verən keçid prosesi tam stabildir. Bu stabillik öz əksini enerji parametrlərində tapır. Su mühitindəki modelləşdirmə zamanı Arg3 aminturşu qalığının da müəyyən dəyişməsi baş verir. Bu dəyişmə, yan zəncirinin kifayət qədər böyük olmasına baxmayaraq Arg3 aminturşu qalığının konformasiya mütəhərrikiyini təsdiq edir. Qeyd etmək lazımdır ki, Arg3-ün belə mütəhərrikiyi

qalıqlararası qarşılıqlı təsirlərin yox olmasına gətirmir. Bunun səbəbi odur ki, Arg3-ün molekuldan kənara doğru yönələn müsbət yüklü yan zənciri su molekulı ilə qarşılıqlı təsirdə olmağa qadirdir.

Aparılan hesablamalar nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, hər iki molekulun C-uclu fraqmentləri optimallaşdırmaya qədər və optimallaşdırmadan sonra peptid zəncirinin bükük xarakterini qoruyur. Bu fraqmentlərdə peptid zəncirinin CO və NH-qrupları arasında əmələ gələn hidrogen rabitələri neyropeptidlərin molekul daxili enerjilərinin dəyişməsinə baxmayaraq molekulyar dinamika prosesi müddərində qurulurlar. Hesablamalar nəticəsində əldə edilmiş bütün bu məlumatlar belə bir fikir söyləməyə imkan verir: hemokinin-1 molekulunun fəza quruluşlarının dayanıqlı elementləri mövcuddur və bu elementlər həmin molekulun taxikininlərin reseptorları ilə birləşə bilmələri üçün zəruri olan konformasiyaların əmələ gəlmələrini təmin edir. Alınan nəticələr insanın hemokinin-1 molekulunun təsir mexanizmini tədqiq zamanı və bu sinif neyropeptidlərin yeni daha effektiv analoglarının sintezi işində faydalı ola bilər. Məlum olduğu kimi, kimyəvi reaksiya tərkibinə həm polyar, həm də qeyri-polyar radikallar daxil olan peptid molekulunun quruluş-funksiya əlaqələrinin və bu səbəbdən də elektron quruluşunun müəyyənləşdirilməsi üçün mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Polyar qrupların peptid molekulunda elektrik yükündən, elektrostatik sahədən və konformasiya dəyişikliklərindən asılı olaraq icra etdikləri flüktuasiyalar molekulun quruluşu və birləşmə xassələri üçün mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Müəyyən olunmuşdur ki, konformasiya dəyişiklikləri zamanı atom yüklərinin flüktuasiyaları elektron yükünün bir neçə 0,1-lərinə qədər ola bilər. Bu effekt elektron-konformasiya qarşılıqlı təsirinin başvermə təzahürlərindən biri olmaqla bərabər funksional qruplar arasındakı qarşılıqlı təsir enerjisində və molekulun reaksiyaya girmə qabiliyyətinə ciddi təsir göstərə bilər. Hər iki molekulun ünvan pentapeptidlərinin, başqa sözlə, molekulun birbaşa reseptorla qarşılıqlı təsirdə olan ən kiçik hissələrinin elektron quruluşu kvant kimyasının CNDO yarımempirik üsulu ilə tədqiq edilmişdir. Bu üsul quruluş dəyişikliklərinin molekulun və onun istənilən hissəsinin elektron sıxlığı paylanmasına yekun təsirini kəmiyyətcə hesablamağa imkan verir. Molekulun elektron quruluşları HyperChem 8.0 proqramlar paketindən istifadə etməklə müəyyənləşdirilmişdir. Bu paket molekulun kvant-kimyəvi hesablamalarını CNDO üsulu ilə yerinə yetirmə imkanı verir.





**Şək. 1.** İnsanın hemokinin-1 və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının aktiv fraqmentlərinin enerji baxımından əlverişli konformasiyalarında elektron buludu sıxlıqlarının paylanması.

Həm birinci, həm də ikinci pentapeptidamiddə ən böyük mənfəi yükə Leu10-un karbonil qrupunun oksigen atomları ( $q_1 = -0,402972$  e.v.,  $q_2 = -0,407014$  e.v.) malikdirlər. Cədvəl 4.7 və 4.8-də, uyğun olaraq insanın hemokinin-1 molekulunun C-uc pentapeptidinin Phe7-Phe8-Gly9-Leu10-Met11-NH<sub>2</sub> və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekulunun C-uc Phe7-Tyr8-Gly9-Leu10-Met11-NH<sub>2</sub> fraqmentlərinin qlobal konformasiyalarının elektron xarakteristikaları verilmişdir. Tədqiq olunan pentapeptidamidlərin peptid qruplarının yük xarakteristikaları və onların atomlarının elektron sıxlıqlarının analizi göstərir ki, karbonil qrupunun oksigen atomları pentapeptidamid molekulunun digər atomlarına nəzərən daha böyük elektrondonor qabiliyyətinə malikdirlər. Çox ehtimal ki, pentapeptidlərin böyükyüklü peptid qruplarına malik olması onların reaksiya qabiliyyətlərində, başqa sözlə, bioloji aktivliklərində mühüm rol oynayır.

Beləliklə, insanın və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının konformasyon-dinamik tədqiqləri enerji baxımından üstün konformasiyalar həddlərində  $\alpha$ -spiral quruluşun dayanıqlılıq dərəcəsinə müəyyən etmə imkanı verir. Hər iki mühitdə molekulyar dinamika modelləşdirilməsi zamanı konformasiyaların heç birində  $\alpha$ -spiral seqmentlərdə hidrogen rabitələri sisteminin mövcud olaraq qalması faktı da deyilənləri təsdiq edir. İnsanın və siçanın/siçovulun hemokinin-1 neyropeptid molekullarının konformasiya xüsusiyyətlərinin müqayisəsi

bu biotənziqləyicilərin reseptorla birləşməsi üçün zəruri olan qurulu kriteriyalarını müəyyən edir.

Dissertasiya işində alınan nəticələr insanın və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının C-uc fraqmentlərində  $\alpha$ -spiral quruluşun və N-uc fraqmentlərində ləbil quruluşun mövcud olması faktı NMR üsulu ilə aparılan təcrübə tədqiqatların [Ganjiwale A. et al., 2015] nəticələri ilə, həmçinin hemokininlərin canlı orqanizmlərin müxtəlif orqanlarına təsiri üzrə aparılan sınaqlarla təsdiq olunmuşdur.

## NƏTİCƏLƏR

1. Mərhələli yaxınlaşmadan istifadə etməklə nəzəri konformasiya üsulu ilə funksional aktiv insanın və siçanın/siçovulun hemokinin-1 neyropeptid molekullarının C-uc oktapeptid fraqmentləri sərt  $\alpha$ -spiral quruluşa, N-uc pentapeptid fraqmentləri isə ləbil quruluşa malik kiçikenerjili konformasiyaları müəyyən olunmuşdur.
2. İnsanın və siçanın/siçovulun hemokinin-1 xətti peptid molekullarının tədqiqi nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, bu molekulların N-uc fraqmentlərin konformasiya ləbilliyinə nisbətən sərt quruluşa malik C-uc fraqmentlərinin reseptorlarla birləşməsinə konformasyon uyğunluq imkanı yaradan faktor kimi baxmaq olar.
3. İnsanın və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının tərkibinə daxil olan aminturşu qalıqlarının qalıqlararası qarşılıqlı təsir enerjiləri paylarının hesablama yolu ilə kiçikenerjili konformasiyalarının stabiləşməsində və  $\alpha$ -spiral quruluşun formalaşmasında hər aminturşu qalığının funksional rolu müəyyən edilmişdir.
4. İnsanın və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının vakuumda və su mühitində molekulyar dinamika üsulu ilə modelləşdirilməsi nəticəsində yan zəncirlərin konformasiya dəyişiklikləri və molekulların ikinci quruluş elementlərinin dayanıqlılıqları müəyyənləşdirilmişdir.
5. İnsanın və siçanın/siçovulun hemokinin-1 molekullarının bioloji aktiv fraqmentlərinin elektron quruluşları tədqiq edilərək onların müqayisəli təhlili aparılmış və yan zəncirlərin enerji və elektron quruluşu parametrlərinə, başqa sözlə, pentapeptidamidlərin reaksiyagirmə qabiliyyətlərinə təsirləri öyrənilmişdir.

**Dissertasiyanın əsas hissəsi aşağıdakı əsərlərdə dərc edilmişdir:**

1. Агаева У.Т., Агаева Г.А., Годжаев Н.М. Компьютерное моделирование конформационного поведения октапептидного фрагмента молекулы гемокинина-1 человека // Journal of Qafqaz University, 2012, №32 с. 105-111
2. Агаева У.Т., Агаева Г.А., Годжаев Н.М. Конформационные особенности N-концевого домена молекулы гемокинина 1 человека // Journal of Qafqaz University, 2012, № 33, с. 46-52
3. Aгаeva U.T., Aгаeva G.A., Godjaev N.M. Computer Determination of Preferred Conformations of Human Hemokinin-1 / Application of Information and Communication Technologies AICT 2012 VI International Conference (17-19 october 2012) materiallar, Tbilisi, 2012, p. 402-404
4. Aгаeva U.T., Godjaev N.M, Gasimov B.M. Computer Modeling of Hemokinins using Molecular Dynamics Method: Hemokinin-1 (human) / Application of Information and Communication Technologies AICT 2012 VI International Conference (17-19 october 2012), materiallar, Tbilisi, 2012 p. 512-514
5. Агаева У.Т., Агаева Г.А., Годжаев Н.М. Пространственное строение молекулы гемокинина-1 человека. // Bakı Universitetinin xəbərləri fizika-riyaziyyat seriyası, 2012, №3, s. 120-129
6. Aгаeva U.T., Aгаeva G.A., Godjaev N.M. Molecular mechanics and dynamics study of the spatial structur of human hemokinin-1 / I Beynəlxalq kimya mühəndisliyi konfransı (17-21 aprel 2013). Konfransın materialları, Bakı, 2013, s. 765-769
7. Aгаeva U.T., Aгаeva G.A. Conformational particularities of mouse/rat hemokinin-1 molecule / I Beynəlxalq kimya mühəndisliyi konfransı (17-21 aprel 2013). Konfransın materialları, Bakı, 2013 s. 760-764
8. Агаева Г.А., Агаева У.Т. Особенности пространственного строения молекулы гемокинина-1 человека / Azərbaycan Xalqının Ümummilli Lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 90-cı il dönümünə həsr olunmuş Gənc tədqiqatçıların I Beynəlxalq Elmi Konfransı. Konfransın materialları, 26-27 Aprel 2013, Bakı, s. 284
9. Aгаeva U.T., Aгаeva G.A., Godjaeva N.M. Computer Study of Spatial and Electronic Structure of the C-terminal Pentapeptides of Hemokinin-1 Molecules // Application of Information and Communication Technologies AICT 2013 VII International Conference, (23-25 october 2013), Materiallar, Bakı 2013, p. 452-455

10. Агаева У.Т. Молекулярное моделирование конформационного поведения молекулы гемокинина-1 мыши / II International Scientific Conference of Young Reseachers Proceedings (18-19 aprel 2014) Materiallar, Bakı, p.64-65
11. Агаева У.Т., Агаева Г.А., Годжаев Н.М. Структурно-функциональные взаимосвязи молекулы гемокинина-1 человека / Труды Международного форума Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» 14-17 мая, 2014, Казань, с. 10-11
12. Aгаeva U.T., Aгаeva G.A., Godjaev N.M. Computer Simulation of Conformational Behaviour of Human and Rat/Mouse Hemokinin-1 / Application of Information and Communication Technologies AICT, (15-17 october 2014), Materiallar, Astana, Kazakhstan, 2014, p. 464-466
13. Агаева У.Т. Конформационная динамика молекулы гемокинина 1 человека / III International Scientific Conference of Young Researchers, Qafqaz Universiteti, 17-18 aprel 2015, Baku, p.63-64
14. Aгаeva U.T., Aгаeva G.A., Godjaev N.M. Molecular Dynamics Simulation of Spatial Structure of Rat/Mouse Hemokinin-1 / Application of Information and Communication Technologies AICT (14-16 october 2015), konfransın materialları, Rostov-on-Don, Russia, 2015, p. 524-526
15. Агаева У.Т., Агаева Г.А., Годжаев Н.М. Конформационная динамика молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы. / V Съезд Биофизиков России, Южный Федеральный Университет, Материалы докладов, Том 1, 4-10 октября, Ростов-на-Дону, 2015, с. 62.
16. Агаева У.Т. Конформационный анализ N-концевых пентапептидов молекул гемокинина-1 человека и молекулы гемокинина-1 мыши/крысы / Fizika problemləri İnstitutunun yaradılmasının 10 illiyinə həsr olunmuş “Opto-, nanoelektronika, kondensə olunmuş mühit və yüksək enerjilər fizikası, 18-19 dekabr 2015, Bakı, 2015, s. 320-322
17. У.Т.Агаева, Г.А.Агаева, Н.М.Годжаев Моделирование конформационной подвижности молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы // Journal of Qafqaz University, Chemistry and Biology, 2015, Vol. 3, №2, p. 93-106
18. Aгаeva G.A., Godjaev N.M. The Spatial Organization of the Human Hemokinin-1 and Mouse/Rat Hemokinin-1 molecules // Journal Biophysics, 2015, Vol. 60, Issu. 3, pp. 365-377

## ULKER TEYMUR QIZI AGAYEVA

### The structure of the molecules from hemokinin-1 family and conformational aspects of their structure-function relationships.

#### ABSTRACT

The conformational particularities and dynamics of the two mammalian tachykinin peptides, human hemokinin-1 (hHK-1) and rat/mouse hemokinin-1 (r/mHK-1), were studied in present work. Human hemokinin-1 and rat/mouse hemokinin-1 consist of 11 amino acid residues with sequence identified as Thr<sup>1</sup>-Gly<sup>2</sup>-Lys<sup>3</sup>-Ala<sup>4</sup>-Ser<sup>5</sup>-Gln<sup>6</sup>-Phe<sup>7</sup>-Phe<sup>6</sup>-Gly<sup>9</sup>-Leu<sup>10</sup>-Met<sup>11</sup>-NH<sub>2</sub> and Arg<sup>1</sup>-Ser<sup>2</sup>-Arg<sup>3</sup>-Thr<sup>4</sup>-Arg<sup>5</sup>-Gln<sup>6</sup>-Phe<sup>7</sup>-Tyr<sup>8</sup>-Gly<sup>9</sup>-Leu<sup>10</sup>-Met<sup>11</sup>-NH<sub>2</sub> accordingly. A large amount of reports suggests that these peptides are involved in nociception and neuroimmunomodulation, and in the development of different diseases such as bronchial asthma, inflammatory bowel syndrome and psychiatric disorders, but also human hemokinin-1 and their fragment hHK-1 (4–11) could act as immunomodulatory factors in cancer chemotherapy of leukemia cells.

The conformational particularities of the human hemokinin-1 and rat/mouse hemokinin-1 have been investigated in vacuum and in polar medium by means of molecular mechanics and molecular dynamics methods. In addition for minimal active C-terminal pentapeptide fragments of both molecules are determined the electronic structures of the stable conformations and values of dipole moments by quantum chemical calculations.

The preferable values of the dihedral angles of backbone and side chains of the all residues in optimal conformational states of molecules were calculated by molecular mechanics. The energy contributions of the interactions between residues indicated the role of the each residue in the formation of the stable spatial structures of two hemokinin-1 molecules. The comparative conformational analysis results of the two hemokinin-1 molecules by means of molecular mechanics and molecular dynamics methods have shown that the preferred conformations of these molecules are not fully disordered structures in solvent, but each of these conformations contains a stable helical segment at the C-terminal part of molecules.

## АГАЕВА УЛЬКЕР ТЕЙМУР КЫЗЫ

### Строение молекул из семейства гомокинин-1 и конформационные аспекты их структурно-функциональных взаимосвязей

#### РЕЗЮМЕ

В настоящей работе были изучены конформационные особенности и динамика двух тахикининовых пептидов, гомокинина-1 человека (hHK-1) и гомокинина мыши/крысы (r/mHK-1). Молекулы гомокинина-1 человека и гомокинина мыши/крысы состоят из 11 аминокислотных остатков с последовательностью идентифицированной как Thr<sup>1</sup>-Gly<sup>2</sup>-Lys<sup>3</sup>-Ala<sup>4</sup>-Ser<sup>5</sup>-Gln<sup>6</sup>-Phe<sup>7</sup>-Phe<sup>6</sup>-Gly<sup>9</sup>-Leu<sup>10</sup>-Met<sup>11</sup>-NH<sub>2</sub> и Arg<sup>1</sup>-Ser<sup>2</sup>-Arg<sup>3</sup>-Thr<sup>4</sup>-Arg<sup>5</sup>-Gln<sup>6</sup>-Phe<sup>7</sup>-Tyr<sup>8</sup>-Gly<sup>9</sup>-Leu<sup>10</sup>-Met<sup>11</sup>-NH<sub>2</sub> соответственно. Многочисленные биологические исследования показали, что эти пептиды вовлечены в процессы переноса боли и нейроиммунотуляции, а также участвуют в разработке лечения таких болезней, как например, бронхиальная астма, воспалительный синдром кишки и психиатрических расстройств, но помимо этого, молекула гомокинина-1 человека и его фрагмент hHK-1 (4-11) могут действовать как иммуномодулирующие показатели при химиотерапии раковых клеток при лейкемии. Знание конформационных особенностей биологически активных пептидов позволяет проводить более рациональное исследование механизма действия и структурно-функциональных взаимосвязей этих молекул.

Конформационные особенности двух пептидов, гомокинина-1 человека и гомокинина мыши/крысы, исследованы в вакууме и в полярной среде посредством методов молекулярной механики и молекулярной динамики. Кроме того для биологически активных C-концевых пентапептидных фрагментов обеих молекул были определены электронные структуры стабильных конформаций и величины дипольных моментов с помощью квантово-химических расчетов. Предпочтительные величины двугранных углов основных и боковых цепей всех остатков в оптимальных конформационных состояниях молекул были вычислены методом молекулярной механики. Рассчитанные величины энергетических вкладов межостаточных взаимодействий выявили структурообразующую роль каждого остатка при формировании стабильных пространственных структур обеих молекул. Сопоставление результатов конформационного анализа двух молекул гомокининов-1, проводимых посредством методов молекулярной механики и молекулярной динамики показали, что предпочтительные конформации этих молекул не являются полностью разупорядоченными структурами в растворителе, но каждая из этих конформаций образует стабильный альфа-спиральный сегмент в C-концевой части молекул.

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ  
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
БАКИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

---

*На правах рукописи*

**АГАЕВА УЛЬКЕР ТЕЙМУР КЫЗЫ**

**СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛ СЕМЕЙСТВА  
ГЕМОКИНИНОВ-1 И КОНФОРМАЦИОННЫЕ  
АСПЕКТЫ ИХ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ВЗАИМОСВЯЗЕЙ**

**2206.01–Молекулярная физика**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

*диссертации на соискание ученой степени  
доктора философии по физике*

**Кағыз formatı 60x84 1/16. Sayı 100.**

---

**«Bakı Universiteti», Bakı, AZ 1148, Z. Xəlilov 23**

**БАКУ-2016**