

AMEA Botanika İnstitutunun Hesablama struktur biologiyası laboratoriyasının əməkdaşı Məsməliyeva Rəfiqə Çingiz qızının 20.04.2014 tarixindən 20.05.2014 tarixinədək Azərbaycan Respublikasının Prezidenti Yanında Elmin İnkişafı fondunun EIF-Mob-3-2013-6(12)-14/08/3 grantı ilə Böyük Britaniya Kembric şəhəri Tibbi araşdırmalar mərkəzi Molekulyar Biologiya institutunun Struktur araşdırmaları şöbəsinin Hesablama kristalloqrafiyası laboratoriyasında keçdiyi qısa müddətli təcrübəkeçmə kursu haqqında

HESABAT

Təcrübəkeçmə kursu Hesablama kristalloqrafiyası laboratoriyasında keçmişdir. Kurs ərzində struktur biologiyasının müasir problemləri laboratoriya əməkdaşlarının iştirakı ilə laboratoriya müdiri Q.N.Mürşüdovla müzakirə olunmuşdur. Təcrübəkeçmə kursu “Zülal siniflərinin müqayisəli üçölçülü analizi” mövzusunda tədqiqat işinin həyata keçirilməsi üçün lazım olan metodlarla tanış olmaq və həmin mövzuda layihəni həyata keçirməyə həsr edilmişdir.

Layihədə qarşıya qoyulan əsas məsələ, zülal siniflərinin sistemli analizi idi. Layihədə qarşıya iki əsas məqsəd qoyulmuş və yerinə yetirilmişdir:

1) Zülal siniflərinin üçölçülü quruluşlarının analizi üçün statistik üsulların inkişafı və tətbiqi;

2) bir neçə sinfin analizi və aparılan hesablamaların zülalların bioloji xassələri ilə qarşılıqlı analizi və bu analizlər nəticəsində alınmış informasiyanın toplanması;

Qarşıya qoyulan məqsədə uyğun olaraq, yüksək rezolyusiya əmsalı ilə saflaşdırılmış zülal sinifləri seçilmişdir (33 zülal sinfi) və bu siniflərdən bir neçəsi analiz olunmuşdur. Layihə müddəti ərzində bir-birinə oxşar olan zülalların fəza quruluşundakı dəyişikliklər (və ya variasiyalar) analiz olunmuş və hesablanmışdır. Fəza quruluşlarının dəyişkənlikləri üç müxtəlif üsulla hesablanmışdır:

1. eyni sinfə daxil olan zülalların superpozisiyası (bir neçə quruluşun eyni bir fəzaya yerləşdirilməklər müqayisəsi) və bir-birinə uyğun gələn atomlarda variasiyaların analizi;
2. əsas zəncirdə dönmə bucaqlarının (ϕ/ψ) variasiyalarının analizi;

3. zülalda əsas zəncirə daxil olan atomlar arasındakı məsafələrin (və ya rabitələrin uzunluqlarının) variasiyalarının analizi.

Baxmayaraq ki, 1-ci üsul geniş istifadə olunur, bu üsul domen yerdəyişmələrinə kifayət qədər həssasdır. 2-ci və 3-cü üsullar domenlərin hərəkətinə həssas olmasa da, onların analizi o qədər də asan deyil, ona görə ki, dönmə bucaqları və atomlararası məsafələr qeyri-evkliddirlər. Bu hesablamaların hər üçünün aparılması və alınmış nəticələrin analizi müxtəlif siniflərdə müxtəlif dəyişkənliklərin mövcud olduğunu göstərmişdir.

Təcrübəkeçmə kursu ərzində hesablamaların aparılması üçün statistik metodlar öyrənilmiş və çoxsaylı zülal quruluşlarının analizinə tətbiq edilmək məqsədilə sadələşdirilmiş və yaxşılaşdırılmışdır. Statistik metodlar R proqramlaşdırma dilində yazılmış proqramın məqsədinə uyğun olaraq sadələşdirilmişdir və bunun nəticəsində proqramın yerinə yetirilmə sürəti 2-3 dəfə artmışdır. Tədqiqat işində mürəkkəb struktur düzləndirmənin nəticəsində molekulun fleksibl (quruluşu dəyişikliyə uğrayan) və rigid (quruluşu dəyişikliyə uğramayan) hissələrini izləmək üçün, PyMol, RasMol, Jmol üçölçülü quruluşların vizualizasiyası proqramlarından istifadə olunmuşdur. Buradan rigid sahələri müəyyən etdikdən sonra atomlar arasındakı məsafələrin daha böyük kənarçıxmaların müşahidə olunduğu hissələrin ikinci quruluş səviyyəsinin hansı quruluş elementinə aid olduğunu DSSP metodu vasitəsilə müəyyən edib, vizualizasiyadan görünən rigid sahələrlə üst-üstə düşüb-düşmədiyini yoxlamaq mümkündür. Analizlər zamanı statistik yanaşmalarda bioloji verilənlərin mürəkkəbliyini nəzərə alan sadələşdirmələr tətbiq edilmişdir. Oxşar zülallar arasındakı fərqlər zülalların ikinci quruluş səviyyəsinin motiflərinin quruluşunu daha yaxşı başa düşməyə baxış yaradır. Eyni sinfə daxil olan zülalların superpozisiyası və bir-birinə uyğun gələn atomlarda variasiyaların analizi geniş istifadə olunan metod olmasına baxmayaraq, bu metod domen yerdəyişmələrinə həssas olduğundan tədqiqat işinin məqsədinə uyğun olaraq, bu metod kifayət etmədi. Buna görə də, əsas zəncirdə dönmə bucaqlarının (ϕ/ψ) variasiyalarının analizi və atomlar arasındakı məsafələrin (və ya rabitələrin uzunluqlarının) variasiyalarının analizi aparıldı. Lakin dönmə bucaqları və interatomik məsafələr qeyri-evklid olduqlarına görə onların hesablanması elə də asan deyildir.

Tədqiqat işi zamanı aparılan statistik analizlər sadələşdirilmiş və bu da nəticələrin analizini asanlaşdırmışdır. Statistik analizlərin aparılmasında geniş imkanlara malik olduğu üçün tədqiqat işi üçün R proqramlaşdırma dili seçilmişdir. Zülalların əsas zəncirində atomların koordinatlarının analizi edilməsi və fəza quruluşların öyrənilməsi üçün üçölçülü quruluşlarla iş üçün nəzərdə tutulmuş "bio3d"¹ kitabxanasından istifadə olunmuşdur. Atomlar arasında məsafələrin

hesablanması, toplanması və müqayisəsi üçün “Distance”² kitabxanasından istifadə olunmuşdur.

Dönmə bucaqlarının analizindən alınan nəticələrin – kənarçıxmalar və onların variasiyalarının qrafik təsvirləri R proqramlaşdırma dili vasitəsilə alınmışdır.

Əsas zəncirin N (Azot), Ca (Karbon-alfa), C (Karbon), O (Oksigen) atomlarının arasındakı məsafələrin analizindən alınan nəticələrin qrafik təsviri R proqramlaşdırma dili vasitəsilə alınmışdır, eləcə də “bio3d” və “Distance” kitabxanalarından istifadə olunmuşdur. “bio3d” kitabxanasından pdb formatlı faylların oxunması üçün istifadə olunmuşdur. “Distance” kitabxanası atomlar arasındakı məsafələrin hesablanması və matrisə yığılması üçün istifadə olunmuşdur. Sonra da bu matrislər variasiyaların hesablanması üçün R dilində yazılan proqrama daxil edilmişdir. Analizlər nəticəsində Lizosimlərin daxil olduğu birinci sinif üçün 8 A° orta kvadratik kənarçıxma alınmışdır.

Layihə müddətində alınan nəticələr:

1. Zülalların Verilənlər Bankından kifayət qədər nümayəndələri olan siniflər götürülmüşdür və bu siniflərin konformasiya analizi aparılmışdır.
2. Eyni bir zülal sinfinə daxil olan nümayəndələrin əsas zəncirinin atomlarının koordinatları analiz edilmiş və belə bu nəticəyə gəlinmişdir ki, daxili koordinatların dəyişiklikləri (və ya variasiyaları) zülal sinfində olan nümayəndələrin konformasiya dəyişikliklərini göstərir.
3. Eyni bir zülal sinfinə daxil olan nümayəndələrinin, mürəkkəb superpozisiya aparmaqla, rigid (quruluşu dəyişikliyə uğramayan) və fleksibl (quruluşu dəyişikliyə uğrayan) hissələr müəyyən edilmişdir.
4. Zülal sinfində əsas zəncirin atomları arasında məsafələrin dəyişiklikləri analiz etmək üçün R proqramları yazılıb və bu proqramlar bir sinfə (Lysozyme) tətbiq olunmuşdur.
5. Atomlar arasındakı məsafələrin dəyişikliyi (variasiyaları) konformasiya dəyişikliyinə zülalın hansı sinfində daha az və daha çox olduğunu göstərir.
6. Atomlar arasındakı məsafələrin daha çox olduğu hissələr superpozisiyanın nəticəsində alınan rigid hissələrə uyğun gələn məlum olmuşdur.
7. I sinfin (Lysozyme) müqayisəli üçölçülü analizi nəticəsində müəyyən olunmuşdur ki, konformasiya fərqləri nəzərəçarpan həddə Helix-Loop-Helix motifində (“zəncir-ilgək-zəncir”), loop (ilgək) sahələrdədir. Bu da bu hissələrdə yüklü amin turşuların toplanması ilə əlaqədardır.

Təcrübəkeçmə kursu gələcəkdə də davam etdirilməsi nəzərdə tutulmuş tədqiqat layihəsinin əsasının qoyulmasına və bu istiqamətdə bilik və təcrübə əldə edilməsinə xidmət etmişdir. Təcrübəkeçmə kursu layihə rəhbəri Məsməliyeva Rəfiqə Çingiz qızınının çalışdığı Hesablama Struktur Biologiyası laboratoriyasında zülalların müqayisəli analizinə aid tədqiqat işlərini aparılması və davam etdirməsi üçün bilik və

təcrübələr əldə etməsinə səbəb olmuşdur. İşlərin nəticələri gələcək məqalələrdə işıqlandırılması gözlənilir.

İstinadlar:

1. Grant, Rodrigues, ElSawy, McCammon, Caves Bio3d: an R package for the comparative analysis of protein structures // (2006) Bioinformatics 22, 2695-2696
<http://bioinformatics.oxfordjournals.org/content/22/21/2695.abstract>
2. Borg, I. and Groenen, P. Modern Multidimensional Scaling. Theory and Applications. // (1997) Springer.
<http://cran.r-project.org/web/packages/Distance/index.html>

Məsələliyə və Cəmiyyətə

23.06.2014