

Лала Ислам гызы Велиева

Бакинский государственный университет
доктор философии по физико-математическим наукам, доцент
Lala_Veliyeva@rambler.ru

Фарида Махир гызы Мамедова

Бакинский государственный университет
магистрант
faridamammadlee1@gmail.com

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА НЕЙРОПЕПТИДА MET-CALLATOSTATIN

Ключевые слова: *нейропептиды, структура, конформационный анализ, пептиды, молекулярной механикой*

Spatial structure of the met callatostatin neuropeptide

Summary

In work by the method of molecular mechanics in approximation of atom-atom potential functions is studied the spatial structure and conformational properties of the molecules from allatostatin family, got the name of Met-callatostatin. The researches were based on minimizing of the energy of intramolecular interactions (non-bonded, electrostatic, torsion) in the vicinity of the internal rotation angles corresponding to all combinations of stable conformations of mono-peptide residues forming a molecule. There determined ten energetically stable conformations of molecules, implemented under the conditions of implicitly given aqueous environment, the relative conformational energy of which varies in the range of 0-10 kcal / mol. It was shown that the system of hydrogen bonds, despite a small contribution to the total energy of the molecule is essential for the preservation of a stable structure and restriction of Met-callatostatin .

Key words: *neuropeptides, structure, conformational analysis, peptides, by molecular mechanics*

МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА

Одной из актуальных проблем в современной науке является поиск и целенаправленный синтез соединений, используемых для регуляции численности вредителей сельскохозяйственных культур. К числу таких соединений относятся нейропептиды, синтезируемые нейросекреторными клетками мозга различных видов насекомых, в частности, *Calliphora vomitoria*, *Drosophilla melanogaster*, *Shistocerca gregaria* [1-3]. Нейропептиды ингибируют синтез и выделение ювенильных гормонов в процессе онтогенеза насекомых, участвуют в нейротрансмиссии и регуляции функций нервной системы. Важнейшим аспектом в исследованиях функциональной активности нейропептидов является изучение молекулярных основ механизма их действия и создание эффективных аналогов этих соединений с пролонгированным эффектом действия. Целью настоящего исследования явилось изучение пространственной структуры, конформационных свойств и подвижность боковых цепей молекулы MET-callatostatin.

Исследование пространственного строения молекулы *Met-callatostatin* проводилось на основе поэтапного расчета, включающего независимое изучение конформационных возможностей отдельных участков молекул и их перекрывающихся фрагментов. На рис.1 приведена пространственная структура и линейная последовательность аминокислотных остатков, образующих первичную структуру нейропептида *Met-callatostatin*. Схема разбиения на фрагменты произвольна и согласно результатам многочисленных расчетов не влияет на конечные результаты исследования. Эффективность поэтапного подхода заключается в том, решение полной конформационной задачи сводится к последовательному нахождению геометрических параметров, соответствующих низкоэнергетическим состояниям отдельных фрагментов

исследуемой молекулы. Такие фрагменты очень часто представляют самостоятельный интерес, поскольку могут выполнять физиологические функции всей молекулы. Схема поэтапного расчета молекулы *Met*- callatostatin включает независимое исследование ее три- и пептидных фрагментов. Нулевые приближения для конформационных состояний фрагментов, используемые в минимизационном процессе, были составлены из *R*, *B* форм основной цепи *Pro*, *B*, *R*, *L* и *P* форм аминокислотных остатков *Gly*, *Tyr*, *Asp*, *Phe* и *Met* при различных конформационных состояниях их боковых цепей, соответствующих низкоэнергетическим конформациям метиламидов *N*-ацетил- α -аминокислот. При вращении ароматических групп в боковых цепях *Pro* и *Tyr* используется потенциал торсионной энергии

$$U(X) = \frac{1}{2}U_o(\chi)(1 + \cos 6\chi),$$

максимумы которого при значениях угла $\chi = 0; 60; 120; 180;$

-120 и -60° , отвечают затехненным ориентациям связей $C^\alpha-C^\beta$ и $C^\gamma-C^\delta$. Процедура минимизации энергии проведена методом сопряженных градиентов, позволяющим отбирать "перспективные" для дальнейшего расчета конформации на каждом его этапе. Критерий отбора основан на условии, согласно которому значение минимальной энергии заданной конформации (E) не должно превышать значение энергии ближних взаимодействий всех возможных конформеров (E_{\min}) в пределах выбранного участка молекулы на величину ΔE , т.е. $E - E_{\min} \leq \Delta E$. Величина ΔE выбрана путем анализа энергии ди-, три- и других типов межостаточных взаимодействий в олигопептидах и белках.

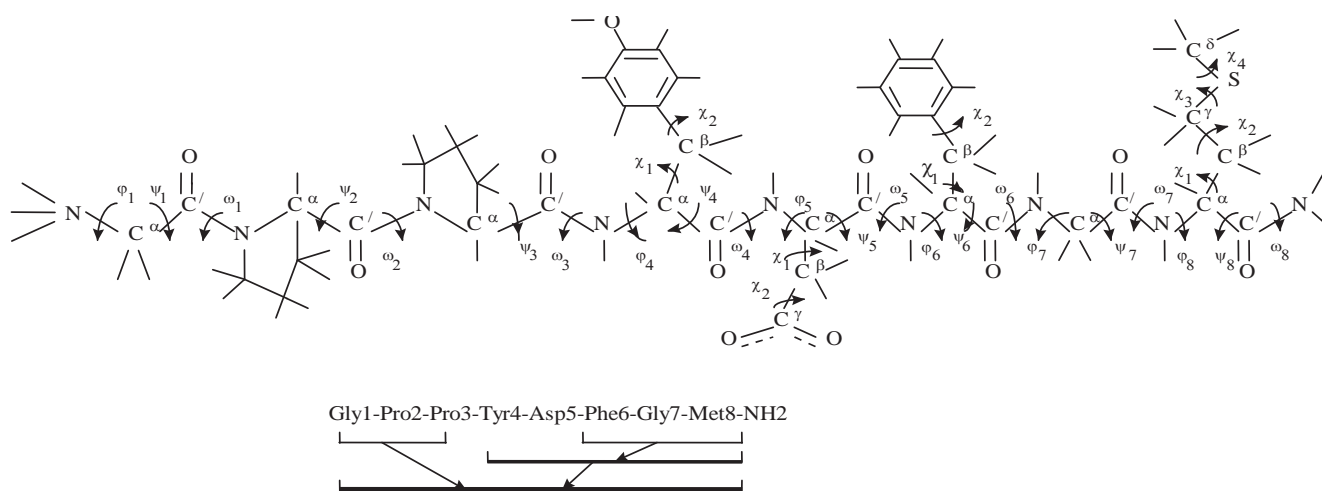


Рис.1 Модель и схема расчета молекулы *Met*-галлатостатина.

Трипептид PHE-GLY-MET-NH₂. Начальные приближения для данного фрагмента, представлены 324 конформационными состояниями, принадлежащими 4 возможным шейпам и 36 формам их пептидного остова. В табл.1 приведены энергетические характеристики более 25 конформаций, полученных после минимизации энергии при варьировании двугранных углов ω , ϕ , ψ и χ . В интервал конформаций с относительной энергией $0 \div 3$ ккал/моль попадают $\sim 49\%$ рассчитанных структурных вариантов (табл.2). Полученные результаты свидетельствуют о высокой конформационной подвижности основной цепи фрагмента при различных положениях их боковых цепей.

Таблица 1. Низкоэнергетические конформации фрагмента *Phe-Gly-Met-NH₂* молекулы *Met*- callatostatin

Фрагмент	Конформация	Шейп	Энергетические вклады, ккал/моль				
			Е _{нев.}	Е _{эл.}	Е _{торс}	Е _{полн.}	Е _{отн.}
<i>Phe-Gly-Met-NH₂</i>	<i>B₂RB₃</i>	<i>ef</i>	-9.08	1.67	1.13	-6.27	0
	<i>R₂PR₃</i>		-9.22	1.69	1.50	-6.02	0.25
	<i>R₃PB₃</i>		-7.74	1.61	0.97	-5.16	1.11
	<i>B₃RR₃</i>		-7.86	1.92	1.27	-4.68	1.59
	<i>R₂LL₂</i>		-7.63	2.05	1.59	-3.99	2.28
	<i>L₂RB₁</i>		-8.07	2.01	2.18	-3.88	2.39
	<i>B₃PR₃</i>	<i>ff</i>	-8.33	1.50	1.22	-5.62	0.65
	<i>B₃PB₃</i>		-8.48	1.41	1.55	-5.53	0.74
	<i>R₂RB₃</i>		-8.16	1.81	1.09	-5.26	1.01
	<i>R₃RR₂</i>		-8.36	1.95	1.30	-5.11	1.16
	<i>L₃PB₂</i>		-7.70	1.53	1.61	-4.54	1.73
	<i>L₃PR₃</i>		-7.22	1.45	1.28	-4.50	1.77
	<i>R₂BL₃</i>		-7.30	1.65	1.45	-4.19	2.08
	<i>B₂LL₂</i>	-7.31	1.55	2.30	-3.45	2.82	
	<i>R₃LB₁</i>	<i>ee</i>	-9.01	1.97	1.26	-5.78	0.49
	<i>B₃BB₃</i>		-8.02	1.58	1.40	-5.04	1.23
	<i>L₃BB₁</i>		-8.49	1.67	1.80	-5.02	1.25
	<i>B₃BB₁</i>		-7.73	1.55	1.62	-4.56	1.71
	<i>L₃BR₃</i>		-7.78	1.74	1.60	-4.45	1.82
	<i>R₃LR₁</i>		-6.77	2.20	1.22	-3.35	2.92
	<i>B₂LB₂</i>	<i>fe</i>	-8.74	1.57	1.81	-5.36	0.91
	<i>R₂BB₂</i>		-8.01	1.64	1.06	-5.31	0.96
	<i>R₂BR₂</i>		-7.66	1.63	0.89	-5.14	1.13
	<i>B₂LR₂</i>		-8.35	1.66	1.56	-5.13	1.14
<i>L₃LB₂</i>	-6.78		1.88	1.50	-3.41	2.86	

Низкоэнергетические конформации фрагмента принадлежат в основном шейпам *ef* и *ff*, в которых *R* и *B* формы основной цепи остатков *Phe* и *Met* распределены приблизительно одинаковым образом. Они стабилизированы энергетически выгодными контактами атомов боковых цепей *Phe* и *Met* при значениях углов вращения $\chi_1=60,180$ и -117° и $\chi_2 \approx 90^\circ$ (*Phe*) и $\chi_1 \sim -60^\circ$, $\chi_2, \chi_3, \chi_4 \approx 180^\circ$ (*Met*). Наименьшую потенциальную энергию имеет конформация с *B-R-B* формой основной цепи, которая наиболее компактна вследствие взаимного расположения пептидного скелета и боковых цепей *Phe* и *Met*. Энергетическая дифференциация среди конформеров со свернутыми формами основной цепи (*R-R-R*, *R-R-B*), принадлежащими шейпу *ff*, меньше, чем у рассмотренных выше, что обусловлено отсутствием существенных взаимодействий между боковыми цепями *Phe* и *Met*. Это приводит к увеличению дисперсионной и электростатической энергии на $\sim 1,2$ ккал/моль. В табл.3 приведены вклады межостаточных взаимодействий в полную энергию в наиболее предпочтительных конформациях трипептида *Phe-Gly-Met-NH₂*.

Таблица 2. Энергетическое распределение конформаций фрагмента *Phe-Gly-Met-NH₂* молекулы *Met*- callatostatin

	Шейп	Интервал энергии E _{отн.} (ккал/моль)					
		0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	> 5
1	<i>ff</i>	5	20	11	8	5	5
2	<i>ef</i>	4	9	11	6	12	6
3	<i>ee</i>	1	8	10	6	3	15
4	<i>fe</i>	2	6	10	9	6	18

Таблица 3. Вклады межостаточных взаимодействий (ккал/моль) в полную энергию наиболее предпочтительных конформаций трипептида *Phe-Gly-Met-NH₂*.

<i>PHE</i>	<i>GLY</i>	<i>MET</i>	
0,02	-0,96	-2,14	<i>PHE</i>
-0,15	-0,72	-2,76	
0,03	-0,29	-2,96	
0,88	-0,36	-1,86	
	1,34	-1,02	<i>GLY</i>
	1,20	-0,75	
	1,34	-1,72	
	1,29	-0,75	
		0,00	<i>MET</i>
		0,14	
		0,46	
		0,17	

Примечание: В строках 1-4 приведены данные для конформации B_2RB_3 ($E_{отн.} = 0$ ккал/моль), R_2PR_3 ($E_{отн.} = 0,25$ ккал/моль), R_3LB_1 ($E_{отн.} = 0,49$ ккал/моль), B_3PR_3 ($E_{отн.} = 0,65$ ккал/моль), соответственно.

Допустимые значения двугранных углов основной и боковых цепей исследуемого фрагмента для низкоэнергетических представителей всех четырех шейпов представлены в табл.4.

Таблица 4. Двугранные углы (град) низкоэнергетических конформаций C- концевое трипептидного фрагмента *Met* - callatostatin.

Остаток	Конформация	Основная цепь			Боковая цепь			
		φ	ψ	ω	χ_1	χ_2	χ_3	χ_4
<i>Phe</i>	I B ₂₃	-103	98	181	177	-117		
	II B ₂₃	-67	102	181	180	-105		
	III B ₃₁	-86	153	180	-54	125		
	IV B ₃₁	-91	-55	180	-58	116		
<i>Gly</i>	I R	-77	-73	174				
	II L	71	42	178				
	III P	79	-65	181				
	IV L	79	64	182				
<i>Met</i>	I B ₃₂₂₂	-125	143	181	-61	181	180	180
	II B ₂₂₂	-138	135	178	185	176	180	180
	III R ₃₂₂₂	-109	-51	177	-62	181	180	180
	IV B ₁₂₂₂	-155	163	182	57	179	181	181

Примечание: I, II, III, IV-низкоэнергетические конформации шейпов *ef*, *fe*, *ff* и *ee*

Низкоэнергетические представители всех форм и шейпов исследуемого фрагмента с относительной энергией 0-3 ккал/моль включены в последующую схему расчета.

Пентапептид TYR-ASP-PHE-GLY-MET-NH₂. Начальные приближения для данного фрагмента составлены из стабильных конформаций трипептида *Phe-Gly-Met-NH₂* и монопептидов *Tyr* и *Asp*. Для минимизации полной конформационной энергии фрагмента составлен 441 структурный вариант, принадлежащий 16 шейпам и 72 формам основной цепи. Конформационные особенности фрагмента обусловлены объемными боковыми цепями остатков *Tyr⁴*, *Phe⁶*, *Met⁸* и заряженной боковой цепью аспарагиновой кислоты *Asp⁵*. Поэтому наибольшее количество низкоэнергетических конформаций (~20) с относительной энергией 0-5 ккал/моль характеризуется структурой свернутого типа (табл.5), обозначенного шейпами *ffff* и *efff* их пептидного остова. Полностью свернутые структуры на 3 ккал/моль уступают самой низкоэнергетической конформации фрагмента, принадлежащей шейпу *ffee*. Наибольший вклад в общую потенциальную энергию вносят невалентные взаимодействия атомов основной цепи *Asp⁵* и боковой цепи *Tyr⁴* (-3,4 ккал/моль), а также дисперсионные взаимодействия ароматических колец *Tyr⁴* и *Phe⁶* (-2,8 ккал/моль). Полусвернутые формы основной цепи, представленные шейпом *eeff*, характеризуются 8 конформационными состояниями с относительной энергией 0-5 ккал/моль. Отличительная особенность структур этого типа – выгодные дисперсионные взаимодействия аминокислотных остатков *Tyr⁴* и *Phe⁶*, обусловленные параллельным расположением их ароматических колец, расстояние между C атомами которых составляет ~2,6Å. Этот фактор обеспечивает максимальный вклад от энергии их дисперсионных взаимодействий, равный -4,7ккал/моль. Полностью вытянутые структуры фрагмента, принадлежащие шейпу *eeee*, также как и структуры других шейпов энергетически менее предпочтительны. Однако выводы о их роли в формировании пространственной организации молекулы *Met callatostatin* можно сделать на основе конформационного анализа всей молекулы. Поэтому низкоэнергетические представители всех рассмотренных форм и шейпов основной цепи были включены в дальнейшие расчеты.

Таблица 5. Энергетическое распределение конформаций пента- и трипептидных фрагментов молекулы *Met*- callatostatin.

№	Шейп	Интервал энергии E _{отн.} (ккал/моль)					
		0 - 1	1 - 2	2 - 3	3 - 4	4 - 5	5 - 10
<i>Tyr⁴-Asp⁵-Phe⁶-Gly⁷-Met⁸-NH₂</i>							
1.	<i>efff</i>	-	-	-	1	4	28
2.	<i>ffff</i>	-	-	2	6	8	14
3.	<i>eeff</i>	-	1	-	2	5	37
4.	<i>feff</i>	-	-	-	-	-	34
5.	<i>efee</i>	-	-	1	-	1	11
6.	<i>ffee</i>	1	-	1	1	2	6
7.	<i>eeee</i>	-	-	-	2	2	12
8.	<i>feee</i>	-	-	-	1	1	9
9.	<i>efef</i>	-	-	-	-	-	4
10.	<i>ffef</i>	-	-	-	1	1	1
11.	<i>eefe</i>	-	-	-	-	3	20
12.	<i>fefe</i>	-	-	-	-	1	17
13.	<i>eeef</i>	-	-	-	-	1	7
14.	<i>feef</i>	-	-	-	-	-	8
15.	<i>effe</i>	-	-	-	-	-	4
16.	<i>fffe</i>	-	-	-	-	2	4
<i>Gly¹-Pro²-Pro³</i>							
1.	<i>fe</i>	4	-	-	-	-	-
2.	<i>ee</i>	2	-	2	-	-	-

Трипептид *GLY-PRO-PRO*. Пролин представлен двумя формами основной цепи *R* и *B*, а у концевой остатка *Gly* *R* и *L* формы эквивалентны *B* и *P* формам соответственно, поэтому исходный набор структурных вариантов, принадлежащих 4 шейпам и 16 формам основной цепи трипептида, включал 12 конформаций для фрагмента *Gly¹-Pro²-Pro³*. Полученные результаты обобщены в таб.5. Как видно из результатов расчета энергетически выгодными являются полусвернутые формы основной цепи, представленные шейпом *fe*.

Таким образом, различие в пространственной организации исследуемых фрагментов связано не с геометрией предпочтительных структур, а с их конформационными особенностями.

Met- callatostatin. Результаты фрагментарного анализа были положены в основу расчета структуры всей молекулы *Met*- callatostatin. На рис.2-4 и в табл.6-8 приведено энергетическое распределение конформации молекул *Met*- callatostatin, его геометрические параметры и величины энергетических вкладов в конформационную энергию от невалентных (включая водородные связи), электростатических и торсионных взаимодействий.

Таблица 6. Низкоэнергетические конформации молекул *Met*- callatostatin

Шейп	Конформация	Энергетические вклады (ккал/моль)				
		E _{нев.} [*]	E _{эл.}	E _{то} pc	E _{полн.}	E _{отн.}
<i>fefefff</i>	PBRB ₁ R ₁ B ₃ PR ₃₂₂₂ ^{**}	-31.2	-1.1	3.8	-28.5	0.3
	RBRB ₁ R ₁ B ₃ PR ₃₂₂₂	-31.2	-0.7	4.5	-27.4	1.3
	PBRB ₃ R ₁ R ₃ RR ₂₂₂₂	-28.7	-0.4	2.3	-26.9	1.9
	PBRB ₃ R ₂ B ₃ PR ₃₂₂₂	-27.6	-0.7	1.7	-26.6	2.1

Таблица 7. Двугранные углы (град), соответствующие низкоэнергетическим конформациям молекулы *Met- callatostatin*

Аминокислота	Ф о р м а		
	PBRB ₁ R ₁ B ₃ PR ₃₂₂₂	RBRR ₁ R ₁ R ₃ PR ₃₂₂₂	PBRR ₁ R ₁ R ₃ RR ₂₂₂₂
<i>Gly</i> ¹	φ=138 ψ=-72 ω=181	φ=-70 ψ=-73 ω=175	φ=137 ψ=-72 ω=180
<i>Pro</i> ² (<i>Нуп</i> ²)	ψ=164 ω=175	ψ=161 ω=179 χ=-86	ψ=162 ω=175
<i>Pro</i> ³ (<i>Нуп</i> ³)	ψ=-42 ω=179	ψ=-45 ω=177	ψ=-54 ω=180 χ=154
<i>Tyr</i> ⁴	φ=-121 ψ=160 ω=183 χ ₁ =51 χ ₂ =94	φ=-118 ψ=161 ω=182 χ ₁ =51 χ ₂ =94	φ=101 ψ=-38 ω=177 χ ₁ =59 χ ₂ =87
<i>Asp</i> ⁵	φ=-91 ψ=-32 ω=191 χ ₁ =61 χ ₂ =97	φ=-89 ψ=-31 ω=193 χ ₁ =61 χ ₂ =97	φ=-93 ψ=-30 ω=174 χ ₁ =61 χ ₂ =95
<i>Phe</i> ⁶	φ=-70 ψ=145 ω=189 χ ₁ =-57 χ ₂ =101	φ=-69 ψ=145 ω=189 χ ₁ =-57 χ ₂ =101	φ=-75 ψ=-48 ω=178 χ ₁ =-56 χ ₂ =99
<i>Gly</i> ⁷	φ=70 ψ=-72 ω=181	φ=71 ψ=-74 ω=180	φ=-67 ψ=-57 ω=180
<i>Met</i> ⁸	φ=-116 ψ=-51 ω=174 χ ₁ =62 χ ₂ =181 χ ₃ =180	φ=-117 ψ=-52 ω=174 χ ₁ =62 χ ₂ =181 χ ₃ =180	φ=-101 ψ=-52 ω=178 χ ₁ =184 χ ₂ =177 χ ₃ =180

Анализ вкладов межстаточных взаимодействий (табл.8) показал, что центром дисперсионной стабилизации в низкоэнергетических конформациях *Met-* галлатостатина является остаток *Phe*⁶. Суммарная энергия взаимодействий *Phe*⁶ с *Tyr*⁴, *Asp*⁵ и *Met*⁸ составляет -6.4, -7.1, -4.9 ккал/моль. Эти расчеты показывают что, все низкоэнергетические конформации молекулы представлены свернутой формой пептапептного фрагмента. Поэтому пространственная ориентации фрагмента играет важную роль для проявления биологической активности молекулы.

Таблица 8. Вклады межстаточных взаимодействий (ккал/моль) в полную энергию наиболее предпочтительных конформаций молекулы *Met- callatostatin*

<i>GLY</i> ¹	<i>PRO</i> ²	<i>PRO</i> ³	<i>TYR</i> ⁴	<i>ASP</i> ⁵	<i>PHE</i> ⁶	<i>GLY</i> ⁷	<i>MET</i> ⁸	
1.37	-3.17	-0.45	-0.11	-0.04	-0.01	0.00	-0.01	
1.35	-0.43	-0.50	-0.08	-0.06	-0.02	0.01	0.00	<i>GLY</i> ¹
1.36	-3.25	-0.29	-0.09	-0.08	0.00	0.00	0.00	
	0.76	-3.53	-2.63	-0.21	-0.04	0.00	-1.39	
	0.74	-4.48	-3.49	0.78	0.11	-0.09	-2.66	<i>PRO</i> ²
	0.73	-0.30	-2.12	-0.43	-1.28	0.01	0.01	
		0.21	-2.03	-0.17	-0.02	0.00	0.01	
		0.24	-2.51	-0.18	-0.02	0.00	0.01	<i>PRO</i> ³
		0.94	-3.05	0.13	-1.75	-1.20	-0.33	
			-0.04	-1.99	-2.45	-0.25	-1.25	
			0.11	-2.06	-3.08	-0.24	-0.97	<i>TYR</i> ⁴
			0.04	-3.29	-1.81	-0.95	-1.71	
				-0.83	-2.57	-0.47	-1.16	
				-0.82	-2.46	-0.47	-1.09	<i>ASP</i> ⁵
				-0.81	-2.31	-0.88	-1.50	
					0.60	-0.33	-1.39	
					0.62	-0.34	-1.51	<i>PHE</i> ⁶
					0.14	-0.23	-0.83	
						1.30	-0.70	
						1.29	-0.68	<i>GLY</i> ⁷
						1.34	-0.55	
							0.14	
							0.14	<i>MET</i> ⁸
							0.23	

*Примечание. Приведены данные для глобальных конформаций молекулы.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что боковые цепи аминокислотных остатков *Met*- callatostatin играют важную роль в стабилизации низкоэнергетических конформаций нейропептидов. На основе изучения методом молекулярной динамики конформационной подвижности аминокислотных остатков в структуре нейропептида установлено, что остатки с заряженными боковыми цепями (Asp, Arg) экранированы от окружающей среды и играют решающую роль в образовании более компактных структур в условиях водного окружения.

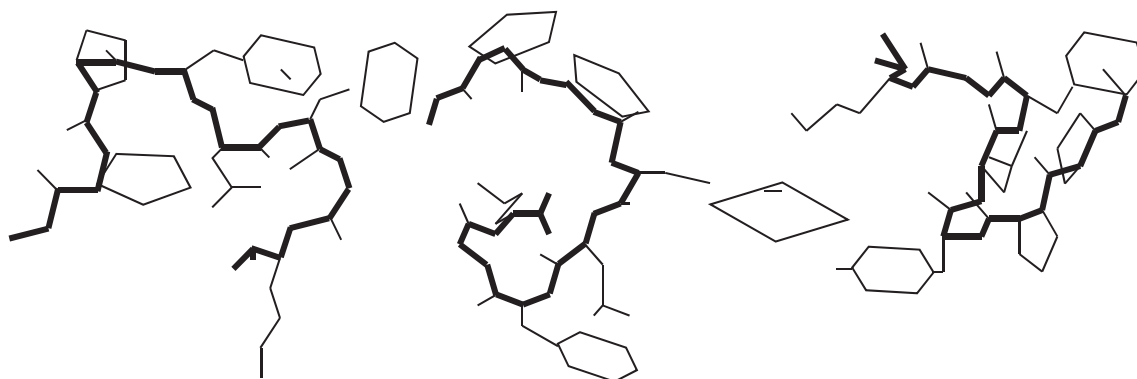


Рис. 4. Низкоэнергетические структуры молекулы *Met*-callatostatin в оптимизированных конформациях на основе координат атомов.

Литература

1. Duve H., Johnsen A.H., Scott A.G., Thorpe A. "Isolation, identification and functional significance of [Hyp²]Met-callatostatin and des Gly-Pro Met-callatostatin, two further post-translational modifications of the blowfly neuropeptide Met-callatostatin". Regul. Pept., 1995, v.57, N.3, p.237-245
2. Duve H., Johnsen A.H., Scott A.G., Yu C.G., Yagi K.J. "Callatostatins: Neuropeptides from the blowfly *Calliphora vomitoria* with sequence homology to cockroach allatostatins". Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1993, v.90, p.2456-2460
3. Momany F.A., McGuire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A. Energy parameters in polypeptides: Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interaction for naturally occurring amino acid // Phys. Chem., 1975, v.79, p.2361-2381
4. IUPAC-IUB Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry, Blackwell Scientific Publications, Oxford, v. 39, 1988
5. Липкинд Г.М., Архипова С.Ф., Попов Е.М. "Теоретическое исследование конформаций N-ацетил-L-аланина в различных средах". Ж. Структ. химии, 1970, т.11, с.121-126.
6. Полозов Р.В. Метод полуэмпирического силового поля в конформационном анализе биополимеров, М., "Наука", 1981, 120 с.
7. Попов Е.М. Структурная организация белков, М., "Наука", 1989, 352 с.
8. Попов Е.М. Белки и пептиды, М. "Наука", 1995, т.1, с.5-73
9. Попов Е.М., Ахмедов Н.А. " Теоретический конформационный анализ пептидов мозга". Биоорг. химия, 1980, т.6, №11, с.1620-1631
10. Рубина А.Б. Современные методы биофизических исследований, М., "Высшая школа", 1988, с.29, 226-258

Рецензент: проф. Н.Годжаев

Göndərilib: 22.02.2021

Qəbul edilib: 25.02.2021