

УДК 547.962:541.63

## ОСОБЕННОСТИ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ СТРУКТУР ФИБРИНОГЕН-СВЯЗЫВАЮЩИХ ПЕПТИДНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Г.А.АГАЕВА

*Бакинский Государственный Университет  
370145, Баку, ул.З.Халилова, 23*

Методом теоретического конформационного анализа исследованы пространственные строения некоторых фибриноген-связывающих пептидных антикоагулянтов и их неактивных аналогов. В результате конформационного анализа были определены низкоэнергетические пространственные структуры исследуемых соединений. Сопоставление стабильных конформаций биологически активных пептидов и их неактивных аналогов позволило выявить определенную аналогию конформационных возможностей фибриноген-связывающих пептидов. На основе полученных результатов были определены структурные характеристики, присущие вероятной конформации ингибирования, и предсказаны искусственные аналоги фибриноген-связывающих пептидов, предпочтительно формирующие похожие структуры.

### ВВЕДЕНИЕ

Как известно, белок плазмы крови фибриноген при участии фермента тромбина превращается в фибрин - нерастворимый волокнистый белок, полимеризация которого приводит к формированию кровяного сгустка. В работе [1] были выделены два фибриноген-связывающих тетрапептида Gly-His-Arg-Pro и Gly-Pro-Arg-Val, имитирующие В и А центры связывания Е домена фибрина, соответственно. Было показано, что оба тетрапептида взаимодействуют с олигомерами фибрина и тонким фибриновым сгустком. Так, тетрапептид Gly-Pro-Arg-Val (GPRV) представляет собой N-концевой фрагмент  $\alpha$ -цепи фибрина и обладает способностью связываться с молекулой фибриногена и ингибировать полимеризацию фибриновых мономеров [2], чем и обусловлен его антикоагулянтный эффект. Еще более сильным антикоагулянтным действием обладает его структурный аналог Gly-Pro-Arg-Pro (GPRP), а два других пептида Ala-Pro-Arg-Pro и Gly-Pro-Gly-Gly [3] оказались неспособными связываться с фибриногеном. Например, добавление тетрапептида Gly-Pro-Arg-Pro приводит к частичной диссоциации олигомеров фибрина и уменьшению степени их сшивок [4], тогда как пептид Gly-Pro-Gly-Gly не влияет на сшивание фибринов. В недавних работах [5,6] были исследованы синтетические структурные амидные аналоги Gly-Pro-Arg-Pro-NH<sub>2</sub> и Gly-His-Arg-Pro-NH<sub>2</sub>, обладающие еще большей ингибиторной активностью, чем природные тетрапептидные последовательности. Данные исследования биологической активности указанных соединений позволяют предполагать, что как их способность связываться с молекулой фибриногена, так и их антикоагулянтное действие обусловлены, главным образом, конформационными особенностями этих молекул.

В настоящей работе мы попытались проанализировать конформационные аспекты биологической активности фибриноген-связывающих тетрапептидов. С этой целью были определены низкоэнергетические конформационные состояния фибриноген-связывающих тетрапептидов Gly-His-Arg-Pro, Gly-Pro-Arg-Val, Gly-Pro-Arg-Pro, их синтетических амидных аналогов и аналогов Ala-Pro-Arg-Pro и Gly-Pro-Gly-Gly, несвязывающих фибриноген. Такой подход позволяет в результате сопоставления стабильных конформеров биологически активных и неактивных тетрапептидов определить структурные характеристики, присущие только конформациям фибриноген-связывающих тетрапептидов- вероятным конформациям ингибирования.

## МЕТОД РАСЧЕТА

Исследование пространственных структур тетрапептидов проводилось методом теоретического конформационного анализа с использованием стандартной геометрии. При расчете внутримолекулярной конформационной энергии учитывались энергетические вклады невалентных ( $E_{нев.}$ ), электростатических ( $E_{элс.}$ ), торсионных взаимодействий ( $E_{тор.}$ ) и водородных связей ( $E_{вод.св.}$ ). Параметризация потенциальных функций была аппроксимирована к условиям полярной среды: величина диэлектрической проницаемости принята равной 10 [7], а водородные связи предполагались ослабленными (максимальная энергия при  $r_0=1,8\text{\AA}$  составляла  $-1.5\text{ ккал/моль}$ ). Расчет стабильных конформаций пептидов проводился с помощью программы и системы потенциальных функций, ранее описанных и примененных в работах [7-11].

При обсуждении результатов расчета была использована принятая классификация пептидных структур [7]. Выбор структурных вариантов при расчете конформаций отдельных пептидов осуществлялся на основе известных значений двугранных углов ( $\phi$  и  $\psi$ ) соответствующих низкоэнергетическим областям конформационной карты R,B,L и P для каждого монопептида. Для всех неглициновых монопептидов варианты составлялись из R, B и L областей, а для остатка пролина, благодаря жестко фиксированной связи N-C $\alpha$ , только из R и B областей. Как известно, для остатка предшествующего пролину, стерически разрешена лишь B форма основной цепи [12], что значительно ограничивает его конформационные возможности. Отсчет двугранных углов ( $\phi$  и  $\psi$ ) проводился согласно общепринятой номенклатуре [13].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Конформационный анализ исследуемых пептидов проводился на основе низкоэнергетических структур, составляющих его свободных монопептидов. Расчеты велись применительно к полярной среде и поэтому N-и C-концевые группы молекул брались в ионизированных формах (N $^+$ H $_3$  и COO $^-$ ). Начальные структурные варианты для расчета оптимальных конформаций тетрапептидов составлялись с учетом всех восьми возможных для тетрапептида шейпов. Однако наличие остатка пролина в последовательности некоторых из пептидов ограничивает число рассматриваемых структурных вариантов. На рисунке 1 приведены аминокислотные последовательности фибриноген-связывающих тетрапептидов и их неактивных аналогов. При выборе вариантов боковые цепи остатков пептида варьировались таким образом, чтобы создать максимальное количество, стабилизирующих структуру, межостаточных взаимодействий.

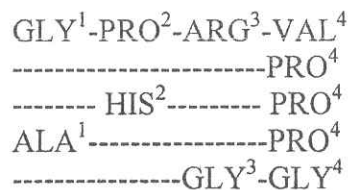


Рис.1.

Аминокислотная последовательность фибриноген-связывающих антикоагулянтных пептидов и их неактивных аналогов.

Для определения оптимальных конформаций тетрапептида Gly-His-Arg-Pro были составлены начальные приближения 16 структурных типов пептидного остова, относящиеся к четырем возможным для данной последовательности шейпам. Расчет вариантов показал существенную дифференциацию как по шейпам, так и по конформациям этой молекулы. Так например, в интервал относительной энергии 0÷5ккал/моль попадают конформации лишь двух шейпов *efe* и *ffe*. Энергетически предпочтительными оказались полусвернутые конформации, принадлежащие шейпу *efe* с фор-

ОСОБЕННОСТИ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ СТРУКТУР  
ФИБРИНОГЕН-СВЯЗЫВАЮЩИХ ПЕПТИДНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

мой основной цепи PRBB. В Таблице 1 приведены величины двугранных углов и относительной энергии наиболее оптимальных конформаций тетрапептида Gly-His-Arg-Pro. Как видно этот пептид предпочитительно формирует полусвернутые пространственные структуры. Образованию регулярной  $\alpha$ -спиральной конформации препятствует наличие остатка пролина в четвертой позиции молекулы. Самая низкоэнергетическая конформация PR<sub>21</sub>B<sub>32</sub>B благодаря форме пептидной цепи приводит к сближенности ионизированных противоположно заряженных N- и C-концевых групп молекулы, между атомами которых образуется водородная связь. Эта водородная связь существенно стабилизирует данную структуру. Замещение C-концевой карбоксилатной группы COO<sup>-</sup> на нейтральную амидную группу NH<sub>2</sub> в структурном аналоге Gly-His-Arg-Pro-NH<sub>2</sub> приводит к заметной дестабилизации оптимальных конформаций по сравнению с конформациями природного тетрапептида из-за потери энергетического вклада электростатического взаимодействия между концевыми группами молекулы. Уменьшение величины внутримолекулярной энергии в оптимальных конформациях тетрапептида Gly-His-Arg-Pro-NH<sub>2</sub> однако не нарушает иерархии стабильности структур. Как и в тетрапептиде Gly-His-Arg-Pro, энергетически предпочтительными остаются конформации с различными формами для Gly, но одинаковой формой пептидного остова для C-концевого трипептида RBB.

**Таблица 1.**

Низкоэнергетические структуры молекулы Gly-His-Arg-Pro.

Остаток	Двугр. угол (град.)	Тип структуры пептидного остова				
		PRBB	RRBB	LRBB	B <sub>4</sub> BB	PBBB
Gly	$\phi$	72	-76	61	-87	87
	$\psi$	83	-79	77	88	-88
His	$\phi$	-82	-86	-87	-120	-119
	$\psi$	-45	-42	-52	146	146
	$\chi_1$	179	184	180	176	176
	$\chi_2$	62	72	52	92	91
Arg	$\phi$	-128	-121	-141	-116	-116
	$\psi$	76	82	67	113	113
	$\chi_1$	-60	-59	-56	180	180
	$\chi_2$	178	181	180	179	180
	$\chi_3$	182	181	181	179	179
	$\chi_4$	179	180	179	180	180
Pro	$\psi$	143	139	147	131	132
E <sub>отн</sub> (ккал/мол)		0	1.5	4.2	5.5	5.6

Исследование конформационных возможностей следующего пептида Gly-Pro-Arg-Val проводилось с учетом восьми возможных для тетрапептида шейпов, так как остаток пролина в данной последовательности расположен во второй позиции после остатка глицина и пролин не ограничивает его конформационную свободу, поскольку глицин не имеет боковой цепи. Присутствие в четвертой позиции вместо пролина остатка валина устраняет стерические ограничения, препятствующие реализации конформации  $\psi < 0$  предыдущего остатка и, таким образом, остаток аргинина может быть ориентирован по-разному. Исходя из этого для данного тетрапептида было составлено 48 структурных типов пептидного остова 8 возможных шейпов, учитывающие все формы (B, R, L и P) для глицина и все формы (B, R и L) для аргинина. Расчет структур этого тетрапептида выявил его существенную конформационную гибкость. Почти равновероятными становятся

целый ряд стабильных структур с разнообразными формами пептидного остова остатка аргинина. Так, в интервал относительной энергии 0-1ккал/моль попадают оптимальные конформации 7 структурных типов тетрапептидного лиганда. Величины двугранных углов этих конформаций приведены в Таблице 2. Замена отрицательно заряженной С-концевой группы на нейтральную амидную группу почти на 10ккал/моль дестабилизирует оптимальные структуры природного тетрапептида, но не меняет шкалу конформационной стабильности низкоэнергетических структур.

Таблица 2.

Низкоэнергетические структуры молекулы Gly-Pro-Arg-Val.

Остаток	Двугр. углы (град.)	Тип структуры пептидного остова						
		PRBB	PRRB	RRRB	BRBB	BBBB	PBBB	RRBB
Gly	φ	74	74	-72	-74	-74	73	-78
	ψ	-83	-83	-89	82	81	-83	-87
Pro	ψ	-37	-34	-32	-35	142	150	-37
Arg	φ	-120	-97	-94	-117	-125	-120	-121
	ψ	146	-50	-49	146	147	147	147
	χ <sub>1</sub>	176	182	182	177	175	175	176
	χ <sub>2</sub>	177	181	181	177	175	176	176
	χ <sub>3</sub>	175	178	178	175	175	175	175
	χ <sub>4</sub>	180	181	180	180	180	180	180
Val	φ	-105	-115	-119	-106	-105	-106	-106
	ψ	129	128	132	129	129	129	129
	χ <sub>1</sub>	180	182	183	180	180	180	180
	χ <sub>2</sub>	61	63	63	61	61	61	61
	χ <sub>3</sub>	58	58	59	58	58	58	58
E <sub>отн.</sub> (ккал/моль)		0	0.4	0.4	0.5	1.0	1.0	1.0

Таблица 3.

Низкоэнергетические структуры молекулы Gly-Pro-Arg-Pro.

Остаток	Двугр. Углы (град.)	Тип структуры пептидного остова			
		PRBB	RRBB	BRBB	LRBB
Gly	φ	31	-88	-83	84
	ψ	-82	-88	82	88
Pro	ψ	-47	-49	-51	-51
Arg	φ	-119	-120	-125	-127
	ψ	88	92	86	83
	χ <sub>1</sub>	-62	-61	-62	-62
	χ <sub>2</sub>	181	181	181	181
	χ <sub>3</sub>	180	180	179	179
	χ <sub>4</sub>	180	180	180	180
Pro	ψ	134	133	135	137
E <sub>отн.</sub> (ккал/моль)		0.0	1.0	6.5	6.9

Конформационный анализ высокоактивного пептидного лиганда Gly-Pro-Arg-Pro выявил существенную энергетическую дифференциацию его оптимальных

пространственных структур. Этот тетрапептид отличается от предыдущего лишь наличием остатка пролина в позиции 4, который ограничивает конформационные возможности остатка аргинина. В Таблице 3 приведены величины двугранных углов и относительной энергии стабильных конформаций тетрапептида. Так, в интервал относительной энергии  $0 \div 6$  ккал/моль попадают только две низкоэнергетические конформации двух шейпов *efe* и *ffe* с формами пептидного остова PRBB и RRBB. Эти конформации стабилизируются образованием двух водородных связей. Первая водородная связь образуется между атомами противоположно заряженных ионогенных N- и C-концевых групп. Наличие этой водородной связи свидетельствует о формировании стабильной квазициклической пространственной структуры тетрапептида, поскольку атомы, участвующие в образовании водородных связей, сближаются на расстояние  $\leq 2 \text{ \AA}$ . Вторая водородная связь в этих конформациях образуется между атомом азота гуанидиновой группы боковой цепи остатка аргинина и атомом карбонильного кислорода остатка Pro<sup>2</sup>. Эта водородная связь фиксирует положительно заряженную боковую цепь остатка аргинина относительно пептидного остова и способствует его четкой ориентации в окружающей среде. На Рис.2 приведена атомная модель этого тетрапептида, а на Рис.3 показан ход пептидного остова в стабильной конформации PRB<sub>32</sub>B, где пунктирной линией показаны две вышеуказанные водородные связи. По всей видимости основная роль боковой цепи аргинина заключается во взаимодействии с молекулами окружающей среды или местом связывания фибриногена. Расчет стабильных конформаций синтетического аналога Gly-Pro-Arg-Pro-NH<sub>2</sub> показал, что замена C-концевой карбоксилатной группы на амидную группу не нарушает иерархию низкоэнергетических структур данного аналога. Но в результате такой замены почти на 8 ккал/моль дестабилизируются оптимальные конформации по сравнению с конформациями исходного тетрапептидного лиганда.

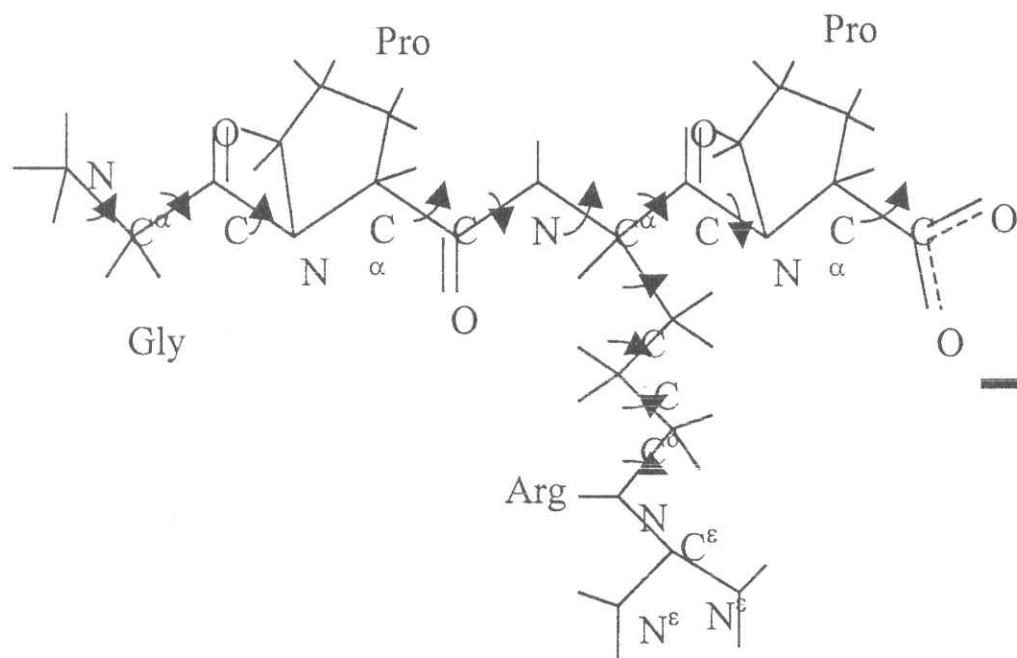


Рис.2.

Атомная расчетная модель и переменные двугранные фибриногенсвязывающего тетрапептидного лиганда Gly-Pro-Arg-Pro.

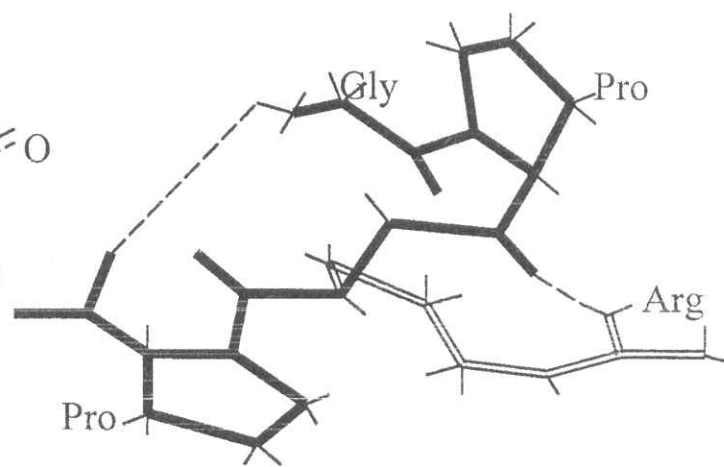


Рис.3.

Ход пептидной цепи в квазициклической конформации тетрапептида Gly-Pro-Arg-Pro. (Жирной линией показан пептидный остов тетрапептида, двойной линией – боковая цепь аргинина, тонкой линией – водороды, пунктирной – две водородные связи, стабилизирующие данную конформацию).

Итак, расчет стабильных структур фибриноген-связывающих тетрапептидных лигандов выявил определенную аналогию их конформационных возможностей. Энергетически предпочтительными для этих пептидов оказались структуры,

формирующие одинаковый тип пептидного остова - PRBB, а с учетом эквивалентности R $\leftrightarrow$ V первого остатка наблюдается близкое совпадение иерархий стабильных конформаций этих соединений. Практически можно заключить, что все стабильные структуры фибриноген-связывающих тетрапептидов реализуются в XRBB-подобных конформационных состояниях пептидного остова.

На следующем этапе были рассмотрены конформационные особенности двух тетрапептидных сегментов Ala-Pro-Arg-Pro и Gly-Pro-Gly-Gly, несвязывающих фибриноген. В тетрапептиде Ala-Pro-Arg-Pro в первой позиции вместо остатка глицина расположен остаток аланина, у которого имеется боковая цепь. В таком случае последующий остаток пролина реально ограничивает его конформационные возможности и для аланина становится возможной лишь одна В форма пептидного остова. Так что в целом для тетрапептида Ala-Pro-Arg-Pro были рассмотрены конформации только двух форм пептидного остова - BRBB и BBBB. Расчет начальных приближений показал, что энергетически предпочтительными для данного сегмента являются конформации с формой пептидного остова BRBB. Оказалось, что самая низкоэнергетическая конформация с формой BRBB на 6,3ккал/моль предпочтительнее оптимальной конформации с формой BBBB. Если для фибриноген-связывающих тетрапептидов энергетически предпочтительными являются конформации с одинаковой формой пептидного остова PRBB, то, как видим из-за наличия остатка аланина в фибриноген-несвязывающем тетрапептиде Ala-Pro-Arg-Pro, Р-форма в первой позиции не реализуется. По всей видимости, отсутствие ингибиторной активности данного пептида обусловлено именно конформационной особенностью первого остатка, то есть в данном случае существенна определенная ориентация N-концевой аминогруппы.

Во втором тетрапептидном сегменте Gly-Pro-Gly-Gly в первой позиции расположен остаток глицина, но зато вместо остатков аргинина и пролина расположены два остатка глицина. Это позволит оценить роль остатка аргинина при формировании оптимальных конформаций предыдущих тетрапептидов. Расчет конформаций сегмента Gly-Pro-Gly-Gly показал, что в интервал относительной энергии 0-4ккал/моль попадают лишь три его оптимальные конформации с формами пептидной цепи PRRR, RRRR и RBPR. Как видим, наличие трех конформационно гибких остатков глицина в тетрапептиде не приводит, однако, к существенной конформационной лабильности всего пептида. В отличие от стабильных конформаций фибриноген-связывающих тетрапептидов в данном неактивном аналоге энергетически более предпочтительны свернутые формы остатка в третьей позиции. Отсутствие остатка аргинина в данном соединении, вероятно, объясняет потерю его ингибиторной активности.

Сопоставление энергетически предпочтительных конформаций фибриноген-связывающих и фибриноген-несвязывающих тетрапептидов определило характерные структурные требования, вероятно необходимые для связывания с фибриногеном. Это, во-первых, обязательное наличие остатка глицина в первой позиции, который способен формировать Р-состояние пептидного остова, что, по-видимому, необходимо для своеобразной ориентации N-концевой аминогруппы. Во-вторых, это реализация остатком аргинина конформационного В-состояния. Видимо, потенциальная ингибиторная активность таких соединений обусловлена ограничением конформационной подвижности остатка аргинина и определенной ориентацией его бокового радикала.

На основе полученных результатов можно поставить конкретные цели: во-первых, теоретически до синтеза и биологических испытаний предложить такие аналоги фибриноген-связывающих пептидных лигандов, конформационные возможности которых моделировали бы структуру самой оптимальной формы пептидов и для которых были бы маловероятными образование других структур, во-вторых, произвести такие модификации в предложенных аналогах, которые по возможности были бы минимальными и не касались ни одной функциональной или заряженной группы исходного соединения.

ОСОБЕННОСТИ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ СТРУКТУР  
ФИБРИНОГЕН-СВЯЗЫВАЮЩИХ ПЕПТИДНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Используя количественную конформационную теорию, метод обратной структурной задачи [11] и знание конформационных свойств аминокислотных остатков, их N-метилированных и D-изомеров, были предложены следующие аналоги фибриноген-связывающих тетрапептидов: Gly-Val-Arg-Pro, DAla-His-Arg-Pro и Gly-Pro-Arg-MeN-Val, способные предпочтительно моделировать конформации с формой пептидной цепи PRBB. Воздействия предложенных аминокислотных замен на конформационные возможности поддаются априорной оценке на уровне формы основной цепи и шейпа без расчета.

**Таблица 4.**

Энергетические параметры в оптимальной структуре (PRBB)  
фибриноген-связывающих пептидов и их теоретически предсказанных аналогов.

Пептидные лиганды и их аналоги	Межостаточные взаимодействия (ккал/моль), 1,2,3 и 4 номера остатков в последовательности						Энергетические вклады (ккал/моль)			
	1-2	2-3	3-4	1-3	2-4	1-4	E <sub>нцв</sub>	E <sub>элс</sub>	E <sub>тор</sub>	E <sub>обш</sub>
Gly <sup>1</sup> -Pro <sup>2</sup> -Arg <sup>3</sup> -Val <sup>4</sup>	-2.9	-1.0	-12.7	1.4	-0.4	-4.0	-7.2	-9.8	1.5	-15.5
Gly-His-Arg-Pro	-1.5	-4.4	-4.8	1.8	-0.4	-13.7	-14.5	-4.7	3.3	-16.0
Gly-Pro-Arg-Pro	-3.6	-4.4	-5.1	1.6	-1.3	-14.7	-12.6	-9.5	3.8	-18.3
Gly-Val-Arg-Pro	-1.6	-5.1	-5.0	2.4	-1.4	-11.9	-13.1	-3.8	2.7	-14.3
Dala-His-Arg-Pro	-1.6	-4.3	-2.7	1.8	-0.7	-8.8	-13.9	0.8	2.3	-10.8
Gly-Pro-Arg-MeN Val	-2.7	-0.8	-8.2	1.6	-1.0	-4.2	2.9	-7.2	0.8	-3.4

В первом из предложенных аналогов замена остатка пролина на валин обусловлена их структурной адекватностью, т.е. размеры этих остатков сопоставимы, а относительно жесткая фиксация боковой цепи валина около пептидного остова уподобляет его пролину. Расчет оптимальных конформаций данного аналога определил иерархию его стабильных конформаций, которая сопоставима с конформационными возможностями природного тетрапептида. В Таблице 4 представлены энергетические параметры фибриноген-связывающих тетрапептидов и теоретически предсказанных аналогов только для одной энергетически предпочтительной структуры PRBB. Как видно из Таблицы 4, при замене остатка пролин на валин дестабилизируются некоторые вклады межостаточных взаимодействий в этой конформации, но она является для этого пептида также энергетически предпочтительной.

Во втором предлагаемом аналоге была произведена замена первого остатка на D-изомер остатка аланина, для которого низкоэнергетическими являются L, P и R конформационные состояния, в отличие от L-аланина. Поэтому для аналога DAla-His-Arg-Pro самой предпочтительной структурой является конформация с формой пептидного остова PRBB. Сопоставление энергетических вкладов оптимальной конформации природного тетрапептида Gly-His-Arg-Pro с аналогом DAla-His-Arg-Pro выявило, однако, существенное уменьшение стабильности структуры при замене остатка глицина на DAla.

Известно, что введение в пептидную цепь N-метилированных L-аминокислот заметно ограничивает конформационные возможности не только самого остатка, но и предшествующего ему остатка. Для этих остатков разрешенными становятся только B и L состояния и из набора низкоэнергетических конформаций пептида автоматически исключаются все структурные варианты с R состоянием двух остатков. Для третьего аналога Gly-Pro-Arg-MeN-Val, в котором произведена замена четвертого остатка на N-метилированный валин, наиболее оптимальной структурой оказалась конформация с формой цепи PRBB, но она почти на 15 ккал/моль дестабилизирована. Следует отметить, что все конформации теоретически модифицированных аналогов пептидов дестабилизированы.

Таким образом, расчет и сопоставление стабильных структур фибриноген-связывающих тетрапептидных лигандов и их неактивных аналогов позволили

определить характерные особенности оптимальной пространственной структуры, вероятно обладающей ингибиторной активностью. Полученные результаты структурного исследования фибриноген-связывающих тетрапептидов могут служить основой для целенаправленной модификации и синтеза новых потенциально активных пептидов-ингибиторов.

1. S.D.Lewis, P.P.Shields, J.A.Shafer, *J.Biol.Chem.*, **260** (1985) 10192.
2. G.Schindlauer, M.D.Bale, J.D. Ferry, *Biopolymers*, **25** (1986) 1315.
3. E.Komandoor, J.V. Dobson, C.S.Greenberg, *Biochim.et biophys.acta: Protein Struct. and Mol. Enzymol.*, (P36) 872 N3 (1986) 3261.
4. A.Shimizu, J.D. Ferry, *Biophys.J.*, **53** (1988) 311.
5. K.P.Pratt, H.C.F.Cote, D.W.Chung, R.E.Stenkamp, E.W.Davie, *Proc.Natl.,Acad. Sci.USA*, **97** (1997) 7176.
6. S.Everse, G.Spraggon, L.Veerapandian, R.Doolittle, *Biochemistry*, **38** (1999) 2941.
7. Г.М. Липкин, С.Ф.Архипова, Е.М.Попов, *Молек. биол.*, **4** (1970) 331.
8. Е.М.Попов, *Int. J.Quant. Chem.*, **16** (1979) 707.
9. Н.М.Годжаев, И.С.Максумов, Л.И.Исмаилова, *Ж.Структ.хим.*, **24** (1983) 147.
10. Г.А.Агаева, Н.А.Ахмедов, Е.М.Попов, *Молек.биол.*, **21** № 1 (1987) 164.
11. Е.М.Попов, Г.А.Агаева, Н.А.Ахмедов, *Молек.биол.*, **21** № 1 (1987) 182.
12. P.R.Schimmel, P.J.Flory, *J.Mol.Biol.*, **34** (1968) 105.
13. IUPAC-IUB, Commission on Biochemical Nomenclature, *Biochim. Biophys.Acta*, **121** (1971) 121.

#### FİBRİNOGEN-BAĞLAYIJI PEPTİD ANTİKOAQULYANTLARININ

#### FƏZA QURULUŞLARININ XUSÜSIYYƏTLƏRİ

G.Ə.AĞAYEVA

Bəzi fibrinogen-bağlayıji peptid antikoagulyantlarının və onların qeyri-aktiv analoqlarının fəza quruluşları nəzəri konformasiya analizi üsulu ilə tədqiq olunmuşdur. Hesablamalar nəticəsində bu tetrapeptidlərin bütün stabil fəza quruluşları müəyyən edilmişdir. Bu tetrapeptidlərinin kiçik enerjili konformasiyalarının müqayisəsi nəticəsində fibrinogen-bağlayıji peptidlərinin konformasiya imkanlarının müəyyən analogiyası aşkarlanmışdır. Alınmış nəticələr əsasında ən optimal aktiv konformasiyanın quruluş xarakteristikaları tapılmışdır və oxşar quruluşları formalaşdıran bu peptidlərin süni analoqları təklif olunmuşdur.

#### THE SPATIAL STRUCTURE PECULIARITIES

#### of the FIBRINOGEN-BINDING PEPTIDE ANTICOAGULANTS

G.A.AGAYEVA

The spatial structures of some fibrinogen-binding peptide anticoagulants and its nonactive analogs have been investigated by theoretical conformational analysis. It is determined all stable spatial structures of these peptides. Comparison of the lowest energy structures of the biologically active and nonactive tetrapeptides permitted to found the analogy of its conformational possibilities. On the basis the obtained results have been determined the structural characteristics of the possible inhibitory conformation and predicted the synthetic analogs of the fibrinogen-binding peptides favourable forming the same structure.

Редактор: Ч.Каджар