

## СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГЛИПРОЛИНОВЫХ АНАЛОГОВ

Исмаилова Л.И., Аббаслы Р.М., Ахмедов Н.А.

Бакинский государственный университет, Институт физических проблем  
ул. 3. Халилова, 23, г. Баку, AZ1148, Азербайджан; e-mail: lara.ismailova.52@mail.ru

Поступила в редакцию: 11.06.2020

**Аннотация.** Семейство глипролинов – коротких пептидов, аминокислотные последовательности которых содержат остатки глицина и пролина относится к регуляторным пептидам. В настоящее время их механизмы действия мало изучены. Важной задачей также является создание синтетических аналогов глипролинов, молекулы которых отличаются высокой стабильностью и эффективностью. Актуальным представляется проведение структурно-функциональных исследований глипролинов и их синтетических аналогов на модельных системах с помощью теоретических методов исследования. С помощью метода теоретического конформационного анализа было исследовано пространственное строение и конформационные возможности природной молекулы Pro-Gly-Pro-Gly и его аналогов Pro-Gly-Pro-Arg, Pro-Gly-Pro-Leu, Pro-Gly-Pro-Val и Pro-Gly-Pro-Phe. Эти молекулы участвуют в жизненно важных процессах в живых организмах и используются в качестве лекарственных препаратов. Потенциальная энергия каждой из этих молекул рассматривалась как сумма невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Найденны низкоэнергетические конформации тетрапептидных молекул, значения двугранных углов основной и боковых цепей, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий. Расчет показал, что низкоэнергетическими для данных молекул являются свернутые и полусвернутые формы основной цепи. Такие формы сближают участки основной цепи и боковые цепи аминокислот, входящих в эти молекулы, и приводят к их эффективным взаимодействиям.

**Ключевые слова:** конформация, пептид, пространственная структура, молекула

Регуляторные пептиды контролируют все биохимические процессы в живом организме. Среди них класс глипролинов, коротких пептидных молекул, состоящих из аминокислотных остатков глицина и пролина, привлекает внимание ученых, так как они являются источниками фармацевтических препаратов, которые производит сам организм. Глипролины – это нейрохимические молекулы психотропного действия, регулируют систему свертывания крови, влияют на работу иммунной и нервной систем [1, 2]. Создание новых лекарственных препаратов на основе глипролинов – современное направление фармакологии. Понять механизмы действия этих биомолекул можно, если решить задачу их структурно-функциональной организации.

Создание синтетических аналогов глипролинов, молекулы которых отличаются высокой стабильностью и эффективностью, является важной задачей молекулярной биофизики. Целью данной работы является определение трехмерной структуры глипролиновой тетрапептидной молекулы с аминокислотной последовательностью Pro-Gly-Pro-Gly и её аналогов Pro-Gly-Pro-Arg, Pro-Gly-Pro-Leu, Pro-Gly-Pro-Val и Pro-Gly-Pro-Phe. Аналоги природного тетрапептида Pro-Gly-Pro-Gly были получены путем замены C-концевого Gly на аминокислоты Arg, Leu, Val и Phe. Следует отметить, что боковая цепь аминокислоты Pro жесткая, у Gly она отсутствует, боковая цепь Arg – длинная, лабильная, несет положительный заряд, Leu и Val имеют объемные боковые цепи, а боковая цепь Phe имеет ароматическое кольцо.

Компьютерное моделирование, основанное на использовании метода теоретического конформационного анализа и программ, позволяющих получать графическое изображение пространственной структуры молекулы, было выполнено для данных молекул. Метод теоретического конформационного анализа дает возможность рассчитывать трехмерную структуру пептидных молекул исходя из известной аминокислотной последовательности [3]. В расчетах использовалась разработанная специальная классификация (конформация, форма основной цепи, шейп). Формы остатков определялись областями В, R, L и P двугранных углов основной цепи  $\phi$ - $\psi$ . При расчете рассматривались развернутые формы дипептидной молекулы (BB, BR, LB, LR, RL, PL, PP- шейп e) и свернутые формы основной цепи (RB, RR, BL, LL, PR, PB- шейп f). Для глицина начальные приближения формировались из низкоэнергетических конформаций (R форма –  $\phi = -90^\circ$ ;  $\psi = -90^\circ$ ; B форма –  $\phi = -90^\circ$ ;  $\psi = 100^\circ$ ; L форма –  $\phi, \psi = 90^\circ$  и P форма основной цепи –  $\phi = 90^\circ$ ;  $\psi = -90^\circ$ ). Для аминокислоты пролин учитывались два положения (B форма –  $\psi = 130^\circ$  и R форма –  $\psi = -50^\circ$ ). Для аминокислотного остатка Gly рассматривались R, B L и P формы основной цепи, а для Arg, Leu, Val и Phe только B и R формы. Положения боковой цепи Arg и Leu определялись четырьмя двугранными углами  $\chi^1, \chi^2, \chi^3, \chi^4$ , для боковой цепи Val – тремя  $\chi^1, \chi^2, \chi^3$ , а для боковой цепи Phe – двумя углами  $\chi^1, \chi^2$ .

Расчет выполнялся в рамках механической модели молекул с учётом невалентных ( $E_{нв}$ ), электростатических ( $E_{эл}$ ), торсионных взаимодействий ( $E_{тор}$ ) и энергии водородных связей ( $E_{вс}$ ). Невалентные взаимодействия были оценены по потенциалу Леннарда-Джонса. Электростатические взаимодействия рассчитывались в монополярном приближении по закону Кулона с использованием парциальных зарядов на атомах. Конформационные возможности каждой молекулы изучены в условиях водного окружения, в связи с чем величина диэлектрической проницаемости принята равной 10. Энергия водородных связей оценивалась с помощью потенциала Морзе.

Конформационное состояние каждого аминокислотного остатка обозначалось через  $X_{ij}$ , где  $X$  характеризует форму основной цепи остатка (R, B, L, P), а символы  $ij = 11\dots, 12\dots, 13\dots, 21\dots$ , и т.д. отвечают положениям боковой цепи ( $\chi^1, \chi^2, \dots$ ); индекс 1 соответствует значениям углов области  $0-120^\circ$ , индекс 2 – области  $120^\circ - (-120^\circ)$ , а индекс 3 – области  $(-120^\circ)-0^\circ$ . Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют принятой международной номенклатуре [4]. Для нахождения пространственного строения данных пептидных молекул использовалась специально разработанная программа [5]. Расчеты трехмерной структуры пептидных молекул позволяют определить геометрические и энергетические параметры пептидов, значения двугранных углов основной цепи и боковых цепей аминокислот, входящих в молекулу, а также энергетические вклады внутримолекулярных взаимодействий. Данная работа является продолжением исследований пространственного строения пептидных молекул [6-10]. Расчеты трехмерной структуры пептидных молекул позволяют определить геометрические и энергетические параметры пептидов, значения двугранных углов основной цепи и боковых цепей аминокислот, входящих в молекулу, а также энергетические вклады внутримолекулярных взаимодействий.

**Молекула Pro-Gly-Pro-Gly.** Определение пространственной структуры тетрапептида Pro-Gly-Pro-Gly мы начали с выяснения конформационных возможностей дипептидной молекулы Pro-Gly, затем трипептида Pro-Gly-Pro и, наконец, всей тетрапептидной молекулы. Глипролины Pro-Gly, Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Gly являются природными молекулами. Расчет дипептидной молекулы Pro-Gly выполнялся на основе стабильных

конформаций монопептидов N-ацетил-L-пролина и N-ацетил-L-глицина. Для аминокислоты пролин учитывались R и B формы основной цепи. Остаток глицина в расчетах имел четыре формы основной цепи R, B, L, P. Так же для глицина в расчетах были включены граничные начальные приближения углов  $\phi, \psi$ . Для дипептида Pro-Gly, содержащего 27 атомов и 6 переменных двугранных углов, возможны 8 форм основной цепи. Конформационные свойства дипептидной молекулы определяются углами только основной цепи остатков пролина и глицина:  $\phi, \psi, \omega$ . Всего для дипептида Pro-Gly было составлено 20 начальных приближений.

Для каждой конформации рассчитывались вклады невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий, а также вклады внутримолекулярных монопептидных и дипептидных взаимодействий. Самой низкой энергией обладают конформации со свернутой формой основной цепи RB и RR.

Для трипептидной молекулы Pro-Gly-Pro из 16 рассчитанных форм основной цепи самой низко энергетической является RRR, которая имеет свернутый ход основной цепи. В глобальной конформации RRR ( $\Delta E_{\text{отн}} = 0$  ккал/моль) энергия невалентных взаимодействий составляет -4,3 ккал/моль, электростатических -3,7 ккал/моль и торсионных 0,7 ккал/моль. При этом основной стабилизирующий вклад вносят ди- и трипептидные взаимодействия. Всего 1,1 ккал/моль проигрывает конформация с полусвернутой формой основной цепи RPR.

Начальные приближения тетрапептидной молекулы Pro-Gly-Pro-Gly были составлены на основе проведенного расчета конформационных возможностей дипептида Pro-Gly. Молекула тетрапептида насчитывает 48 атомов и 11 переменных двугранных углов основной цепи. В общем случае для тетрапептидной молекулы возможны 32 формы основной цепи. В нашем случае общее число форм основной цепи, включая граничные конформации для остатков Gly, составило свыше 200 начальных приближений. Проведенный теоретический конформационный анализ тетрапептидной молекулы обнаружил 30 низкоэнергетических конформаций, попадающих в энергетический интервал  $0-4$  ккал/моль. Самыми низкоэнергетическими оказались конформации со свернутой основной цепью RRRR, RRRB, BPRR, RRBP и с полусвернутой основной цепью BRRB, BRBP и BRBB. Энергетические параметры низкоэнергетических конформаций тетрапептидного глипролина Pro-Gly-Pro-Gly представлены в таблице 1.

Самой низкоэнергетической конформацией оказалась форма основной цепи RRRR (шейп fff), которая имеет свернутый ход основной цепи. В глобальной конформации RRRR ( $E_{\text{отн}} = 0$  ккал/моль) энергия невалентных взаимодействий составляет -7,3 ккал/моль, электростатических -2,6 ккал/моль и торсионных 1,3 ккал/моль. При этом основной стабилизирующий вклад вносят ди-, три- и тетрапептидные взаимодействия аминокислотных остатков. Ход основной цепи представлен на рисунке 1.

Для природной тетрапептидной молекулы Pro-Gly-Pro-Gly были рассчитаны 4 аналога, которые получаются заменой C-концевого Gly на аминокислоты Arg, Leu, Val и Phe. Результаты расчета представлены в таблице 1.

**Молекула Pro-Gly-Pro-Arg.** Известно что молекула Pro-Gly-Pro-Arg применяется в качестве средства для лечения тромбообразований, она снижает повышенный уровень глюкозы в крови при инсулинзависимом диабете. Молекула Pro-Gly-Pro-Arg содержит 75 атомов и 15 переменных двугранных углов. Боковая цепь аргинина представляет собой длинную, объемную и положительно заряженную цепь, конформационные возможности которой задаются четырьмя углами  $\chi^1, \chi^2, \chi^3$  и  $\chi^4$ . Аминокислоту аргинин называют аминокислотой кардиологии и иммунологии.

Для тетрапептида самыми низкоэнергетическими оказались конформации с формой основной цепи RRBR, RRBV, RRRL имеющие полусвернутую основную цепь ffe (табл. 1). Расчет показал, что глобальной конформацией молекулы является RRBR<sub>3222</sub> (ffe) ( $E_{\text{отн}} = 0$  ккал/моль). Ход основной цепи конформации представлен на рисунке 2. Из рисунка видно, что боковая цепь аргинина направлена в растворитель и может взаимодействовать с рецептором. Всего 2,8 ккал/моль проигрывает глобальной конформации молекулы полностью свернутая структура BPRB<sub>3222</sub> (fff).

Таблица 1. Энергетические параметры низкоэнергетических конформаций тетрапептидного глипролина Pro-Gly-Pro-Gly и его аналогов

| №                        | Конформация (шейп)         | Е нв  | Е эл | Е торс | Е общ | Е отн |
|--------------------------|----------------------------|-------|------|--------|-------|-------|
| Молекула Pro-Gly-Pro-Gly |                            |       |      |        |       |       |
| 1                        | RRRR <sub>3222</sub> (fff) | -7,3  | -2,6 | 1,3    | -8,7  | 0,0   |
| 2                        | RRRP (ffe)                 | -5,9  | -2,3 | 1,3    | -7,0  | 1,7   |
| 3                        | RPRB (eff)                 | -4,9  | -3,7 | 1,8    | -6,8  | 1,9   |
| 4                        | BRBP (eff)                 | -4,6  | -3,1 | 2,1    | -5,6  | 3,1   |
| 5                        | BPRP (ffe)                 | -4,4  | -3,2 | 0,1    | -6,7  | 2,0   |
| 6                        | RLRB (eef)                 | -3,5  | -3,2 | 1,4    | -5,2  | 3,5   |
| Молекула Pro-Gly-Pro-Arg |                            |       |      |        |       |       |
| 1                        | RRBR <sub>3222</sub> (ffe) | -10,0 | -4,1 | 1,1    | -13,0 | 0,0   |
| 2                        | RRBB <sub>3322</sub> (ffe) | -9,2  | -4,1 | 1,3    | -12,0 | 1,0   |
| 3                        | RRRL <sub>3322</sub> (ffe) | -12,4 | -2,8 | 2,3    | -12,9 | 0,1   |
| 4                        | BRBR <sub>3322</sub> (efe) | -9,0  | -3,5 | 2,0    | -10,5 | 2,5   |
| 5                        | BPRB <sub>3222</sub> (fff) | -8,3  | -3,3 | 1,3    | -10,2 | 2,8   |
| 6                        | RPRR <sub>3122</sub> (eff) | -10,9 | -1,5 | 2,2    | -10,3 | 2,7   |
| Молекула Pro-Gly-Pro-Leu |                            |       |      |        |       |       |
| 1                        | RRRR <sub>3222</sub> (fff) | -14,7 | -3,7 | 2,0    | -15,4 | 0,0   |
| 2                        | BPRR <sub>3222</sub> (fff) | -12,9 | -3,1 | 1,1    | -15,0 | 0,4   |
| 3                        | RRBR <sub>3222</sub> (ffe) | -9,5  | -2,7 | 1,2    | -11,0 | 4,4   |
| 4                        | RPRB <sub>3222</sub> (eff) | -13,3 | -3,1 | 2,2    | -14,2 | 1,2   |
| 5                        | RPBL <sub>3222</sub> (eff) | -9,0  | -3,1 | 1,9    | -10,3 | 5,1   |
| Молекула Pro-Gly-Pro-Val |                            |       |      |        |       |       |
| 1                        | RRRR <sub>322</sub> (fff)  | -13,7 | -3,7 | 2,0    | -14,4 | 0,0   |
| 2                        | BPRB <sub>322</sub> (fff)  | -11,4 | -3,4 | 1,8    | -13,0 | 1,4   |
| 3                        | RRRL <sub>122</sub> (ffe)  | -10,0 | -2,4 | 2,1    | -10,3 | 4,1   |
| 4                        | RPRB <sub>322</sub> (eff)  | -10,7 | -3,1 | 2,6    | -11,4 | 3,0   |
| 5                        | BRRB <sub>122</sub> (eff)  | -9,0  | -3,1 | 1,9    | -10,3 | 5,1   |
| Молекула Pro-Gly-Pro-Phe |                            |       |      |        |       |       |
| 1                        | RRRR <sub>31</sub> (fff)   | -14,4 | -2,5 | 2,3    | -14,7 | 0,0   |
| 2                        | BRRR <sub>21</sub> (eff)   | -11,8 | -2,7 | 2,1    | -12,5 | 2,2   |
| 3                        | BRRR <sub>31</sub> (eff)   | -12,4 | -2,6 | 2,0    | -13,0 | 1,7   |
| 4                        | BRRB <sub>31</sub> (eff)   | -12,1 | -2,4 | 2,1    | -12,4 | 2,3   |
| 5                        | RRRB <sub>31</sub> (fff)   | -12,4 | -2,2 | 2,0    | -12,5 | 2,2   |
| 6                        | RRBB <sub>31</sub> (ffe)   | -10,0 | -2,6 | 1,1    | -11,5 | 3,5   |

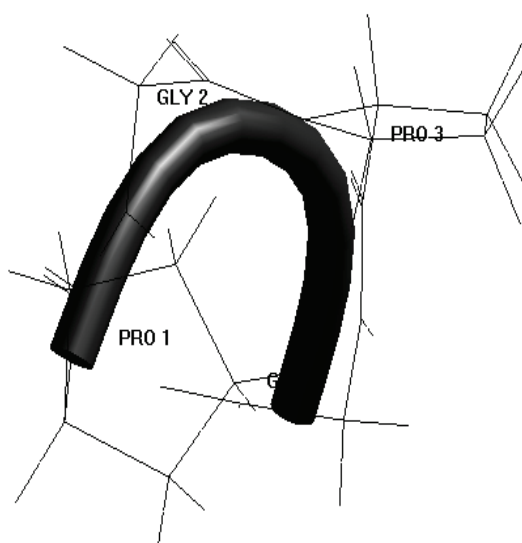


Рисунок 1. Низкоэнергетическая пространственная структура RR RR тетрапептидной молекулы Pro-Gly-Pro-Gly

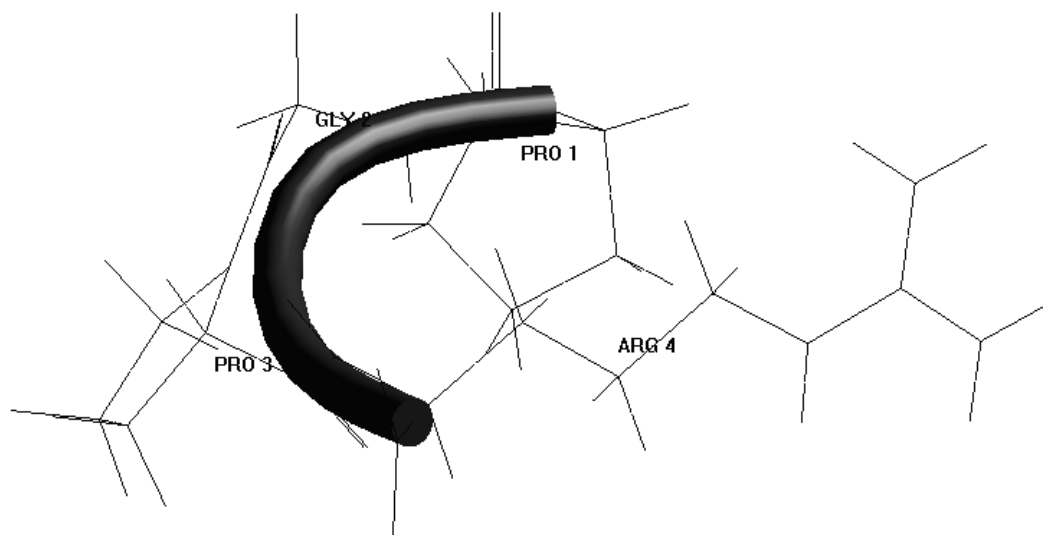


Рисунок 2. Низкоэнергетическая пространственная структура RRBR тетрапептидной молекулы Pro-Gly-Pro-Arg

**Молекула Pro-Gly-Pro-Leu.** В данной молекуле С-концевой остаток Gly заменен на аминокислоту Leu. Добавление лейцина предотвращает риск возникновения диабета, нормализует уровень триглицеридов обладает способностью снижать уровень глюкозы в крови. Коррекция нарушений противосвертывающей и инсулярной систем организма регулируется глипролином Pro-Gly-Pro- Leu. Для аминокислот учитывались все возможные формы основной цепи. Тетрапептид включал в себя 60 атомов и 15 переменных двугранных углов.

Расчет выявил, что для тетрапептидной молекулы Pro-Gly-Pro- Leu в энергетический интервал 0-4 ккал/моль попадают конформации свернутого шейпа (fff) RRRR и BPRR, полусвернутого (eff) BPRB. Расчет показал, что глобальной конформацией молекулы является RRRR<sub>3222</sub> (fff). Она представлена на рисунке 3. Низкоэнергетические конформации тетрапептида Pro-Gly-Pro- Leu представлены в таблице 1.

**Молекула Pro-Gly-Pro- Val.** В данной тетрапептидной молекуле остаток Val присоединен к С-концу молекулы. Известно, что тетрапептид Pro-Gly-Pro-Val снижает концентрацию общего холестерина в организме. Расчет тетрапептида проводился на основе низкоэнергетических конформаций трипептида Pro-Gly-Pro и конформаций монопептида N-ацетил-L-валина. Следует отметить, что валин имеет объемную боковую цепь, имеющую две метильные группы. Было составлено свыше 150 начальных приближений. Конформации тетрапептида принадлежат восьми шейпам. Низкоэнергетические конформации принадлежат пяти формам основной цепи (табл. 1).

Глобальной конформацией является RRRR<sub>322</sub> (fff), которая имеет полностью свернутую форму основной цепи. Основной вклад в энергию этой конформации вносят невалентные взаимодействия -13,7 ккал/моль, вклад

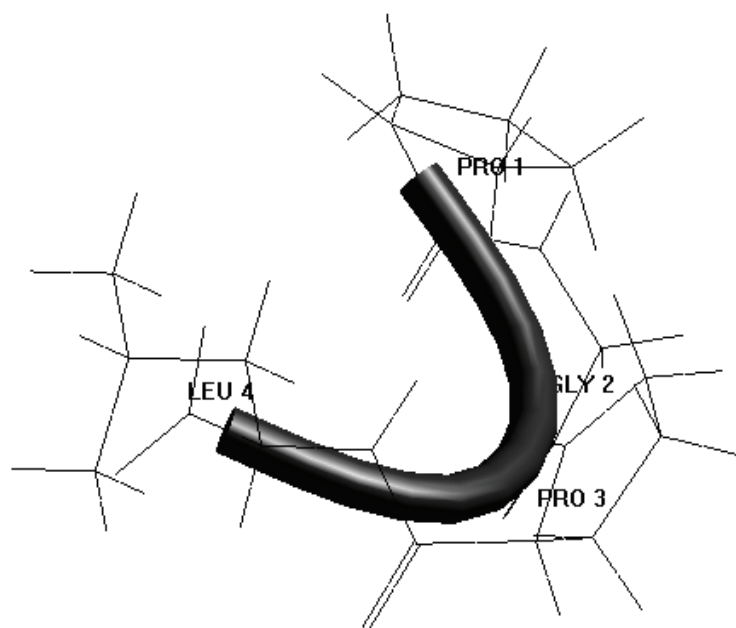


Рисунок 3. Низкоэнергетическая пространственная структура RRRR<sub>3222</sub> тетрапептидной молекулы Pro-Gly-Pro- Leu

электростатических взаимодействий составляет  $-3,7$  ккал/моль, а торсионных взаимодействий  $2,0$  ккал/моль. Низкую энергию имеют конформации с полусвернутой формой основной цепи *eff*. Она определяется наличием межостаточных ди-, три- и тетрапептидных взаимодействий. Полностью развернутые формы основной цепи проигрывают свыше  $4,0$  ккал/моль.

**Молекула Pro-Gly-Pro-Phe.** С-концевой остаток Phe в этой молекуле присоединен к трипептиду Pro-Gly-Pro. Расчет тетрапептида проводился на основе низкоэнергетических конформаций трипептида Pro-Gly-Pro и конформаций монопептида N-ацетил-L-фенилаланина. Специфика аминокислотной последовательности данной пептидной молекулы состоит в том, что ароматическая боковая цепь аминокислоты Phe является лабильной объемной, глицин практически не имеет боковой цепи, а пролин имеет жесткую боковую цепь. Тетрапептид включал в себя 61 атом и 13 переменных двугранных углов основной и боковых цепей всех аминокислот, входящих в него. Все конформации были проминимизированы по энергии, оценены их геометрические и энергетические параметры. Низкоэнергетические конформации принадлежат шести формам основной цепи (табл. 1). Глобальной конформацией является RRRR<sub>31</sub> (fff), которая имеет полностью свернутую форму основной цепи. Конформации полусвернутого шейра (*eff*) так же являются низкоэнергетическими. Низкая энергия этих конформаций обусловлена наличием всех возможных для тетрапептидной молекулы взаимодействий.

Проведенный расчет пространственной структуры тетрапептидных молекул позволил определить четкие количественные энергетические и геометрические характеристики. Полученные результаты могут быть использованы для изучения пространственного строения пентапептидных и гексапептидных молекул, а также могут быть использованы для конструирования новых аналогов глипролинов.

Проведенный расчет показал, что у самых низкоэнергетических пространственных структур аналогов молекулы Pro-Gly-Pro-Gly боковые цепи аминокислотных остатков Arg, Leu, Val и Phe принимают положения, наиболее выгодные с точки зрения межмолекулярных взаимодействий с окружающей средой. Теоретический конформационный анализ аналогов привел к таким структурным организациям тетрапептидных молекул, которые не исключают реализацию ими целого ряда разнообразных функций, требующих строго специфических взаимодействий с различными рецепторами.

#### Список литературы / References

1. Мартынова К.В., Андреева Л.А., Климова П.А. и др. Структурно-функциональные исследования глицин и пролин содержащих пептидов, являющихся нейропротекторами. *Биорг. хим.*, 2009, т. 35, № 2, с. 165-171. [Martynova K.V., Andreeva L.A., Klimova P.A. et al. Structure-functional investigation of the glycin and prolin containing peptides, which are neuroprotectors. *Bioorg.chim.*, 2009, vol. 35, no. 2, pp. 165-171. (In Russ.)]
2. Falalyeyeva T.M., Samonina G.E., Beregovaya T.V. et al. Effects of glyprolines PGP, PG and GP on homeostasis of gastric mucosa in rats with experimental ethanol-induced gastric ulcers. *Bull Exp Biol Med*, 2010, vol. 149, no. 6, pp. 699-701.
3. Попов Е.М. *Белки и пептиды*. М.: Наука, 1995, с. 49-52. [Popov E.M. *Proteins and peptides*. Moscow: Science, 1995, pp. 49-52. (In Russ.)]
4. IUPAC-IUB, *Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry*, 1988, vol. 39, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
5. Максумов И.С., Исмаилова Л.И., Годжаев Н.М. Программа полуэмпирического расчета конформаций молекулярных комплексов на ЭВМ. *Журнал структурной химии*, 1983, т. 24, № 4, с. 147-148. [Maksumov I.S., Ismailova L.I., Godjajev N.M. Program of the semi-empirical calculation of the conformations of the molecular complexes on the IBM. *Journal of structural chemistry*, 1983, vol. 24, no. 4, pp. 147-148. (In Russ.)]
6. Ismailova L.I., Abbasli R.M., Akhmedov N.A. Use of Informational Technologies in Study of the spatial structure of glyprolines, AICT 2012, VI International Conference "Application of Information and Communication Technologies", Tbilisi, Georgia, 2012, pp. 389-392.
7. Akhmedov N.A., Ismailova L.I., Abbasli R.M., Agayeva L.N., Akhmedova S.R. Spatial structure of Octarphin Molecule. *IOSR Journal of Applied Physics*, 2016, vol. 8, pp. 66-70.
8. Ismailova L.I., Abbasli R.M., Akhmedov N.A. Use of Informational Technologies in Study of the spatial structure of glyprolines, AICT 2012, VI International Conference "Application of Information and Communication Technologies", Tbilisi, Georgia, 2012, pp.389-392.
9. Akhmedov N.A., Gadjeva Sh.N., Abbasli R.M. Structural organization of Asp-Pro- Lys-Gln-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH<sub>2</sub> molecule. *Current Topics in Peptide Protein Research*, 2009, vol. 10, pp. 57-62.
10. Akhmedov N.A., Ismailova L.I., Agayeva L.N., Godjajev N.M. The spatial structure of the cardio active peptides. *Current Topics in Peptide Protein Research*, 2010, vol. 11, pp. 87-93.

## STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE GLYPROLINE ANALOGUES

Ismailova L.I., Abbasli R.M., Akhmedov N.A.

Baku State University, Institute for Physical Problems

Z. Khalilov Str. 23, Baku, AZ1148, Azerbaijan; e-mail: lara.ismailova.52@mail.ru

**Abstract.** A family of glyprolines, short peptides whose amino acid sequences contain glycine and proline residues, is regulatory peptides. At present, the mechanisms of action of glyprolines are poorly understood. An important task is also the creation of synthetic analogues of glyprolines, the molecules of which are distinguished by high stability and efficiency. It seems relevant to carry out structural and functional studies of glyprolines and their synthetic analogues on model systems using theoretical research methods. The spatial structure and the conformational properties of the natural glyproline tetrapeptide molecule Pro-Gly-Pro-Gly and its analogues Pro-Gly-Pro-Arg, Pro-Gly-Pro-Leu, Pro-Gly-Pro-Val, Pro-Gly-Pro-Phe were investigated using theoretical conformational analysis method. Using this glyproline peptides of the human body, you can create new and effective drugs. The potential energy of the molecule was estimated as the sum of non-valent, electrostatic, torsion interactions and the energy of hydrogen bonds. The low-energy conformations were found for glyproline analogues, the values of structure the dihedral angles of the main and side chains, and the energy of intra-and inter-residue interactions was estimated. It is revealed that low energy conformations of these molecules have the folded and half folded types of backbone. These forms bring part of the backbone and the side chains of the amino acids together, and they result in convenient interactions.

**Key words:** *conformation, peptide, spatial structure, molecule.*