

Список литературы / References:

1. Dirksen H. Conserved crustacean cardioactive peptide (CCAP) neuronal networks and functions in arthropod evolution. *Recept Advances in Arthropod Endocrinology*, Cambridge, 1998, pp. 302-333.
2. Donini A., Lange A.B. The effects of crustacean cardioactive peptide on locust oviducts are calcium-dependent. *Peptides*, 2002, vol. 23, pp. 683-691.
3. Ломизе А.Л., Попов Е.М. Теоретический конформационный анализ МСД-пептида. *Молекулярная биология*, 1983, т. 17, № 4, с. 1212-1220. [Lomize A.L., Popov E.M. Theoretical conformational analysis of the MSD-peptide. *Molecular biology*, 1983, vol. 17, no. 4, pp. 1212-1220. (In Russ.)]
4. Dulcis D., Levine R.B., Ewer J. Role of the neuropeptide CCAP in Drosophila cardiac function. *Journal of Neurology*, 2005, vol. 64, no. 3, pp. 259-274.
5. Maksimov I.S., Ismailova L.I., Godjaev N.M. A computer program for calculation of conformations of molecular systems. *J. Struc. Chem.*, 1983, vol. 24, pp. 147-148.
6. Попов Е.М. *Белки и пептиды*. М.: Наука, 1995, 73 с. [Popov E.M. *The Proteines and peptides*. Moscow, Nauka, 1995, 73 p. (In Russ.)]
7. *IUPAC-IUB, Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988, 39 p.
8. Momany F.A., McGuire R.F., Burgess A.W., Scheraga H.A. Energy parameters in polypeptides. VII. Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interactions, hydrogen bond interaction and intrinsic torsional potentials for naturally occurring amino acid. *J. Phys. Chem.*, 1975, vol. 29, pp. 2361-2381.
9. Akhmedov N.A., Gadjiyeva Sh.N., Abbasli R.M. Structural organization of Asp-Pro- Lys-Gln-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ molecule. *Cur. Top. in Pept. & Prot. Res.*, 2009, vol. 10, pp. 57-62.
10. Akhmedov N.A., Ismailova L.I., Agayeva L.N., Gocayev N.M. The spatial structure of the cardio active peptide". *Cur. Top. in Pept. & Prot. Res.*, 2010, vol. 11, pp. 87-93.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ АНАЛОГОВ МОЛЕКУЛЫ ГЕМОКИНИНА-1 ЧЕЛОВЕКА

Агаева Г.А.

Бакинский государственный университет
ул. З. Халилова, 23, г. Баку, AZ-1148, Азербайджан
e-mail: gulshen@mail.ru

Аннотация. Методом молекулярной механики были исследованы конформационные свойства аналогов молекулы гемокинина-1 человека, в которых каждый из аминокислотных остатков в свою очередь был замещен глицином. В результате расчетов были определены стабильные структуры всех аналогов в виде ограниченного набора низкоэнергетических конформаций. Было показано, что для этих аналогов также как и для молекулы гемокинина-1 энергетически наиболее предпочтительными оказались конформации, характеризующиеся наличием альфа-спирального сегмента на С-конце молекулы. Были определены величины двугранных углов основной и боковых цепей и оценены энергетические вклады внутри и межостаточных взаимодействий во всех оптимальных конформациях аналогов. Сопоставление геометрических и энергетических параметров стабильных структур пептида и его аналогов позволило выявить важность каждого остатка в пространственной укладке молекулы.

Ключевые слова: гемокинин-1 человека, глицин, аналоги, конформация, теоретический конформационный анализ.

COMPARATIVE CONFORMATIONAL ANALYSIS OF HUMAN HEMOKININ-1 MOLECULE ANALOGS

Agaeva G.A.

Baku State University
Z. Khalilov St., 33, Baku, AZ-1148, Azerbaijan
e-mail: gulshen@mail.ru

Abstract. By molecular mechanics method have been investigated the conformational properties of human hemokinin-1 (hHK-1) analogs, in which each amino acid of molecule is replaced in turn by glycine. Conformational analysis indicated that the spatial structure of these analogues can be described by set of low-energy conformations. It is shown that monosubstituted analogs as well as native molecule forms energetically favored conformations with alpha helical segment at C-terminate end. Calculations produced the values of all dihedral angles of the backbones and side chains and also energy contributions of intra- and inter-residue interactions energy of preferred conformations of analogs. The comparison of the geometry and energy parameters of stable conformations of native peptide and its analogs permit to determine the important residues for spatial folding of molecule.

Key words: human hemokinin-1, glycine, analog, conformation, theoretical conformational analysis.

Гемокинин1 человека является продуктом сравнительно недавно клонированного препротахикининового гена (ТАС-4). По своему структурному строению и функциональным свойствам гемокинин 1 человека

относится к семейству тахикининов [1, 2] Тахикинины обладают широким спектром физиологической активности: сокращение гладкой мускулатуры кишечника, бронхов, зрачков глаз, активация поведенческих и гормональных процессов, высвобождение других активных веществ и перенос болевых ощущений [3-8]. Известно, что гемокинин 1 человека также как и все тахикинины в той или иной мере может взаимодействовать с тремя различными типами тахикининовых рецепторов NK₁, NK₂ и NK₃, но является селективным агонистом NK₁ рецепторов [9-11]. Гемокинин1 человека (hNK-1) состоит из 11 остатков с аминокислотной последовательностью: Thr¹-Gly²-Lys³-Ala⁴-Ser⁵-Gln⁶-Phe⁷-Phe⁸-Gly⁹-Leu¹⁰-Met¹¹NH₂. Молекулу гемокинина1 называют аналогом вещества P, другого тахикинина, обладающего большим структурным сходством и одинаковыми физиологическими воздействиями. Обе молекулы являются селективными агонистами NK₁ тахикининового рецептора. Рядом исследований было показано, что молекула гемокинина-1 человека и его усеченный фрагмент hNK-1(4-11) помимо общих присущих тахикинину биологических свойств, проявляют и другие физиологические воздействия. Эти родственные пептиды одинаково подавляют размножение и видоизменения раковых клеток при лейкемии человека [3, 4]. Было показано, что оба пептида в той или иной мере обладают анальгезирующими эффектами, по-разному модулируя болевые ощущения [5]. Поиск высокоактивных агонистов или антагонистов тахикининовых рецепторов на основе исследования особенностей пространственной организации гемокинина-1 позволит создать аналоги, способные стимулировать или блокировать конкретное физиологическое воздействие в лечении ряда заболеваний [6-10]. Для того, чтобы соотнести однозначным образом набор рассчитанных низкоэнергетических конформаций природного пептида со спектром его известных функций, требуется привлечение синтетических аналогов, причём не любых, а обладающих вполне определёнными биологическими свойствами. Эти аналоги должны представлять собой такие химические модификации природной последовательности, по возможности минимальные, которые бы моделировали избирательно то или иное характерное свойство исходного пептида. Одним из направлений такого пути исследования является химическая модификация молекул с последующим изучением биологической активности полученных соединений. Однако, замена в последовательности только одного аминокислотного остатка может множеством различных способов сказаться на измеряемых характеристиках физиологической активности. Поэтому, для оценки влияния электронного и стерического аспектов молекулярного строения на эффективность специфического взаимодействия знание конформационных особенностей природного пептида и его синтетических аналогов необходимо. Тем самым, исходя из знания конформационных возможностей природного пептида и каждой его пептидной единицы (замещаемого или внедряемого аминокислотного остатка), можно целенаправленно с помощью конкретных замен в последовательности молекулы воздействовать на конформационную подвижность пептидной молекулы. Таким способом можно одинаково моделировать как конформационную ограниченность, так и конформационную подвижность. Замещение какого-либо аминокислотного остатка в последовательности пептида глицином, у которого нет боковой цепи, позволяет выявить роль каждого из замещаемых остатков в формировании предпочтительной структуры на любом участке или всей молекулы. Такой подход позволяет провести в дальнейшем более целенаправленную модификацию новых более эффективных аналогов молекулы. С этой целью в настоящей статье приведены результаты исследования конформационных особенностей глицин-монозашенных аналогов молекулы гемокинина-1 человека методом молекулярной механики применительно к полярной среде и среде, моделирующей мембранное окружение.

Ранее методом молекулярной механики было проведено исследование пространственной организации молекулы гемокинина-1 человека на основе фрагментарного анализа [15]. При расчете учитывались невалентные и электростатические взаимодействия, водородные связи и торсионные вклады. Полярность среды была учтена путем введения определенной величины диэлектрической постоянной растворителя ($\epsilon=10$). Геометрия аминокислот и система идентификаторов конформаций были взяты из работ [11,12]. Для учета среды, имитирующей мембранное окружение, величина диэлектрической проницаемости бралась равной 4, а энергия водородных связей и электростатических взаимодействий оценивались в полной мере. Длины связей и валентные углы пептидной группы и боковых цепей, а также торсионные потенциалы и величины барьеров вращения соответствуют значениям, предложенным Момани и др. [10]. Используемая в данном исследовании классификация пептидных структур и потенциальные функции расчетной схемы полуэмпирического конформационного анализа и их параметризация описаны в работах [13-15]. Поиск минимумов потенциальной энергии осуществлялся методом сопряженных градиентов [12]. Отсчет двугранных углов вращения φ , ψ , ω и χ^i проведен согласно общепринятой номенклатуре IUPAC-IUB [11].

Результаты исследования показали, что N-концевая пентапептидная последовательность пептида является относительно подвижным участком и способным образовывать различные бета- и гамма-изгибы, благодаря наличию в цепи остатка глицина в позиции 2. Исследование конформационных особенностей биологически активного C-концевого октапептида гемокинина-1: Ala⁴-Ser⁵-Gln⁶-Phe⁷-Phe⁸-Gly⁹-Leu¹⁰-Met¹¹NH₂ проводилось на основе стабильных конформаций перекрывающихся по двум остаткам тетрапептида Asp⁴-Phe⁷ и C-концевого пентапептида Phe⁷-Met¹¹NH₂. Расчет показал, что для октапептида энергетически предпочтительными оказались α -спиральные конформации, а все остальные низкоэнергетические конформации формируют α -спираль на C-конце молекулы. Иными словами чем длинее α -спираль на C-конце пептида, тем стабильнее структура октапептида. Сопоставление низкоэнергетических конформаций C-концевого пентапептида и C-концевого октапептида обнаруживает некоторую преемственность энергетически предпочтительных структур. В обоих случаях предпочтение отдается структурам, ведущим к удлинению α -спирали. Если учесть, что C-концевой

октапептид гемокинина-1 человека обладает биологической активностью, то вероятно среди этих структур находится биологически активная конформация, способная связываться с рецептором. Эти конформации отличаются в основном энергией дисперсионных взаимодействий, т.е. в конечном счете, плотностью упаковки. Практически самые низкоэнергетические конформации октапептида отличаются друг от друга относительной стабильностью N-концевого тетрапептидного участка фрагмента. Расчет конформаций октапептида позволяет сделать заключение, что этот C-концевой фрагмент гемокинина-1 обладает заметной конформационной ограниченностью.

Результаты конформационного анализа всей молекулы гемокинина-1 выявили ограниченный набор его низкоэнергетических структур. Как оказалось в свободном состоянии оптимальные конформации молекулы пептида отдают предпочтение формированию α -спирали на C-конце. Данное исследование выявило степень конформационной подвижности молекулы гемокинина-1 человека. В таблице 1 приведены геометрические параметры- величины двугранных углов основной и боковых цепей- двух энергетически наиболее предпочтительных структур молекулы гемокинина-1 человека. Так в результате расчетов были определены энергетически предпочтительные области величин двугранных углов и взаимное расположение остатков в низкоэнергетических структурах с относительной конформационной энергией, $E_{отн}$, в интервале 0-10 ккал/моль. Проведённое исследование показало, что этот пептид в условиях полярной среды не реализует одно единственное пространственное строение, а формирует ограниченный набор низкоэнергетических конформаций с относительно конформационно ограниченным C-концевым октапептидом и лабильным N-концом, что подтверждается результатами структурного исследования гемокинина-1 человека в работе [16].

Как показали расчеты в условиях, имитирующих мембранное окружение, возникает заметная дифференциация с еще большим энергетическим разрывом в пользу полностью альфа-спиральной конформации октапептида. Согласно биологическим тестам, именно C-концевые фрагменты гемокинина-1 являются ответственными за связывание с рецепторами. Для изучения структурно-функциональных взаимосвязей этой молекулы, знание ее конформационного поведения в различных средах совершенно необходимо, но, тем не менее, только этих данных для установления конкретной зависимости между пространственным строением молекулы и взаимодействием с одним типом рецепторов явно не достаточно.

Таблица 1 – Величины двугранных углов (град) аминокислотных остатков молекулы гемокинина-1 человека в двух энергетически предпочтительных конформациях I - ($E_{отн} = 0.0$ ккал/моль), II - ($E_{отн} = 2.8$ ккал/моль)

Остаток	Конформация	Основная цепь			Боковая цепь				
		φ	ψ	ω	χ_1	χ_2	χ_3	χ_4	χ_5
Thr ¹	I	-35	160	185	55	184	180	-	-
	II	-44	124	177	-59	181	183	-	-
Gly ²	I	-65	-35	-186	-	-	-	-	-
	II	-76	-57	177	-	-	-	-	-
Lys ³	I	-50	-55	-174	181	178	180	180	180
	II	-105	98	179	180	178	180	180	180
Ala ⁴	I	-65	-55	-177	180	-	-	-	-
	II	-93	-56	182	182	-	-	-	-
Ser ⁵	I	-50	-40	-172	-56	180	-	-	-
	II	-103	140	173	-61	180	-	-	-
Gln ⁶	I	-77	-55	-169	179	62	86	-	-
	II	-77	-55	-169	179	62	86	-	-
Phe ⁷	I	-68	-56	184	178	90	-	-	-
	II	-68	-56	184	178	90	-	-	-
Phe ⁸	I	-71	-32	-184	-68	89	-	-	-
	II	-71	-32	-183	-68	89	-	-	-
Gly ⁹	I	-64	-40	-179	-	-	-	-	-
	II	-64	-40	-179	-	-	-	-	-
Leu ¹⁰	I	-82	-64	-175	175	64	60	57	-
	II	-82	-64	-175	175	64	60	57	-
Met ¹¹ NH ₂	I	-92	-52	-181	-59	180	181	179	-
	II	-91	-52	181	-59	180	181	179	-

Исследование монозамещенных глицином аналогов дает возможность конкретно вычислить энергетический вклад того или иного остатка в стабилизацию элементов вторичной структуры молекулы. Поиск оптимальных конформационных состояний аналогов молекулы проводился в поле стабильных конформационных состояний природной молекулы, что позволило более конкретно оценить конформационные изменения, вносимые заменой каждого остатка на глицин. Проведенное теоретическое исследование конформационных особенностей глицин-монозамещенных аналогов выявило конформационные аспекты их

энергетической стабильности. В таблице 2 приведены суммарные энергетические вклады всех взаимодействий каждого из заменяемых остатков в двух наиболее предпочтительных конформациях. По-видимому, в зависимости от того в какой позиции произведена замена остатка на глицин в молекуле гемокинина-1 могут стабилизироваться или дестабилизироваться предпочтительные межостаточные взаимодействия в оптимальных конформациях. Результаты исследования показали, что замена остатка Lys³ на Gly по-разному влияют на относительную стабильность рассмотренных конформаций. Из-за наличия у остатка лизина длинной положительно заряженной боковой цепи в предпочтительных конформациях образовывались некоторые дестабилизирующие электростатические взаимодействия, которые исчезли после замещения лизина нейтральным глицином. Такая замена привела к некоторому повышению стабильности отдельных конформаций. При внедрении Gly в линейную последовательность гемокинина-1 вместо Ser⁵ конформации нейропептида дестабилизируются незначительно. Этого следовало ожидать, поскольку остаток Ser не имеет громоздкой боковой цепи. Суммарный вклад межостаточных взаимодействий, образуемых остатком Ser во всех конформациях практически одинаков. В α -спиральной конформации потери в энергии межостаточных взаимодействий, происходящие в результате замещения Ser, восполняются образованием новых контактов с основной цепью остатка Gly. Результаты исследования позволяют предположить, что аналоги с замещениями на глицин в середине молекулы имеет лишь локальное нарушение α -спиральной структуры молекулы и приводит к формированию β -изгиба пептидной цепи. Как видно, такая замена не нарушает формирование α -спирали на С-концевом пентапептиде молекулы. Замещения остатков Phe⁷ и Phe⁸ на Gly приводит к существенной потере стабильности предпочтительных структур молекулы, поскольку, благодаря своей объёмной боковой цепи остатки Phe образуют большое число эффективных взаимодействий во всех конформациях. Можно сказать, что благодаря структурообразующей роли Phe⁷ и Phe⁸ формируется α -спиральный виток на С-концевом участке нейрокинина А. Об этом свидетельствуют также величины суммарных энергетических вкладов межостаточных взаимодействий, которые формируются остатками фенилаланинов в этих конформациях. Энергии этих вкладов равны соответственно: -16,2 ккал/моль и -13,4 ккал/моль. Как видно, наибольший вклад имеет место в α -спиральной конформации молекулы. Такое большое снижение стабильности не восполняется заменой на остаток Gly.

Таблица 2 – Суммарные энергетические вклады всех взаимодействий каждого остатка молекулы гемокинина-1 человека и его монозамещенных аналогов в двух энергетически предпочтительных конформациях

h НК-1 и его аналоги	Суммарные энергетические вклады моно- и межостаточных взаимодействий (ккал/моль) каждого остатка в двух энергетически предпочтительных конформациях I - ($E_{отн} = 0.0$ ккал/моль), II - ($E_{отн} = 2.8$ ккал/моль).										
	Thr ¹	Gly ²	Lys ³	Ala ⁴	Ser ⁵	Gln ⁶	Phe ⁷	Phe ⁸	Gly ⁹	Leu ¹⁰	Met ¹¹
h НК-1	1.5	-5.4	-4.8	-14.1	-10.9	-13.6	-16.2	-13.4	-5.5	-12.2	-12.5
	0.3	-5.4	-8.9	-12.1	-11.3	-8.9	-11.7	-11.9	-7.3	-11.0	-13.5
[Gly1]	4.0	-5.4	-6.4	-10.5	-10.7	-13.8	-15.2	-12.0	-5.6	-12.2	-13.2
	3.7	-5.4	-8.1	-8.7	-8.4	-8.7	-11.6	-11.2	-7.4	-11.0	-13.8
[Gly2]	3.7	-5.4	-4.4	-14.3	-11.2	-13.2	-16.4	-13.6	-5.5	-11.5	-12.8
	3.6	-5.4	-8.6	10.4	-12.5	-8.9	-11.7	-11.8	-7.3	-11.0	-13.5
[Gly3]	-3.3	-5.0	-6.8	-13.8	-11.0	-12.8	-16.1	-13.3	-5.6	-12.2	-13.5
	-4.9	-4.8	-9.0	-11.8	-12.1	-8.7	-11.5	-11.3	-5.2	-11.5	-13.7
[Gly4]	3.1	-5.2	-2.6	-6.7	-10.3	-13.7	-16.9	-14.0	-6.5	-12.1	-12.6
	0.7	-5.1	-6.7	-6.3	-10.6	-9.0	-11.7	-10.6	-7.0	-10.9	-13.5
[Gly5]	2.0	-5.4	-5.0	-11.8	-4.6	-12.9	-15.6	-12.2	-5.1	-12.2	-12.6
	0.2	-5.4	-9.0	-11.1	-9.0	-8.9	-11.4	-8.9	-7.3	-10.0	-13.5
[Gly6]	1.8	-5.4	-4.1	-13.7	-10.8	-7.0	-14.9	-13.4	-4.6	-10.7	-12.6
	0.4	-5.4	-9.0	-12.2	-12.0	-4.6	-10.5	-12.2	-6.9	-10.3	-13.5
[Gly7]	2.7	-5.4	-4.7	-13.9	-10.9	-13.4	-9.5	-11.4	-5.6	-11.8	-11.0
	0.4	-5.4	-8.9	-12.2	-12.3	-9.0	-7.2	-11.1	-6.5	-10.9	-11.9
[Gly8]	2.9	-5.4	-4.7	-14.0	-9.8	-13.3	-15.1	-6.9	-5.3	-11.9	-12.3
	0.4	-5.4	-7.8	-11.4	-11.1	-10.7	-10.7	-7.3	-5.6	-13.0	-11.6
[Gly9]	0.0	-5.4	-4.6	-14.2	-10.2	-14.5	-14.2	-13.4	-5.5	-12.0	-12.2
	0.0	-5.4	-6.4	-12.1	-12.3	-10.3	-11.9	-11.4	-7.3	-11.6	-13.3
[Gly10]	1.5	-5.4	-4.8	-14.2	-11.0	-13.2	-15.9	-13.5	-5.2	-6.9	-10.8
	0.3	-5.4	-8.9	-12.1	-12.3	-8.8	-11.5	-11.8	-7.1	-6.3	-11.8
[Gly11]	-0.2	-5.4	-5.2	-14.1	-10.9	-13.7	-15.0	-13.2	-5.5	-10.6	-8.8
	0.3	-5.4	-9.2	-12.1	-12.3	-9.4	-10.5	-11.6	-7.3	-9.6	-10.4

Можно заключить, что замены на глицин, производимые на С-конце гемокинина-1 являются нежелательными, поскольку это приводит к некоторой дестабилизации альфа-спиральной структуры, необходимой для связывания с рецептором, а в N-концевой части пептида замены на глицин могут не влиять на

селективность к NK1 рецептору. Как показал конформационный анализ монозамещенных аналогов гемокинина-1 α -спиральный сегмент на С-конце молекулы оказался энергетически предпочтительным в стабильных конформациях исследуемых молекул. Полученные результаты данного исследования могут быть полезными в исследовании структурно-функциональных взаимосвязей и при целенаправленном синтезе эффективных аналогов молекулы гемокинина-1 человека.

Список литературы / References:

1. Zhang Y., Lu L., Furlonger C., Wu G.E., Paige C.J. Hemokinin is a hematopoietic-specific tachykinin that regulates B lymphopoiesis. *Nat. Immunol.*, 2000, vol. 1, pp. 392-397.
2. Zhang Y., Paige C.J. T-cell developmental blockage by tachykinin antagonists and the role of hemokinin 1 in T lymphopoiesis. *Blood*, 2003, vol. 102, pp. 2165-2172.
3. Kurtz M.M., Wang R., Clements M.K., Cascieri M.A., Austin C.P., Cunningham B.R., Chicchi G.G., Liu Q. Identification, localization and receptor characterization of novel mammalian substance P-like peptides. *Gene*, 2002, vol. 296, pp. 205-212.
4. Almeida T.A., Rojo J., Nieto P.M., Pinto F.M., Hernandez M., Martin J.D., Candenas M.L. Tachykinins and Tachykinin Receptors: Structure and activity relationships. *Current Medical Chemistry*, 2004, vol. 11, pp. 2045-2081.
5. Bellucci F., Carini F., Catalani C., Cucchi P., Lecci A., Meini S., Patacchini R., Quartara L., Ricci R., Tramontana M., Giuliani S., Maggi C.A. Pharmacological profile of the novel mammalian tachykinin, hemokinin 1. *Br. J. Pharmacol.*, 2002, vol. 135, pp. 266-274.
6. Zhao Y.-L., Tao Y., Fu C.Y., Kong Z.Q., Chen Q., Wang R. Human hemokinin-1 and human hemokinin-1 (4-11), mammalian tachykinin peptides, suppress proliferation and induce differentiation in HL-60 cells. *Peptides*, 2009, vol. 30, no. 8, pp. 1514-1522.
7. Kong Z.Q., Yang W.L., Tao Y., Shi X.M., Fu C.Y., Zhao R.F., Wang R. Effects of rat/mouse hemokinin-1, human hemokinin-1 and human hemokinin-1(4-11), mammalian tachykinin peptides, on rate and perfusion pressure in the isolated guinea pig heart. *Neuropeptides*, 2010, vol. 44, no. 5, pp. 437-444.
8. Klassert T.E., Pinto F., Hernández M., Candenas M.L., Hernández M.C., Abreu J., Almeida T.A. Differential expression of neurokinin B and hemokinin-1 in human immune cells. *J. Neuroimmunol.*, 2008, 196, 27-34.
9. Camarda V., Rizzi A., Calo G., Guerrini R., Salvadori S., Regoli D. Pharmacological profile of hemokinin 1: a novel member of the tachykinin family. *Life Sci*, 2002, vol. 71, no. 4, pp. 363-370.
10. Momany F., McGuire R., Burgess A., Scheraga H. Energy parameters in polypeptides. Geometric parameters, partial atomic charges, non bonded interaction for naturally occurring amino acid. *J. Phys. Chem.*, 1975, vol. 79, pp. 2361-2381.
11. IUPAC-IUB, *Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1988, 39 p.
12. 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., Godjaev N.M. The program for semiempirical calculation of conformations of the molecular complexes. *J. Struct. Khim.*, 1983, vol. 24, no. 4, pp. 147-148. (In Russ.)]
13. Липкинд Г.М., Попов Е.М. Конформационные состояния аминокислотных остатков в белках. Боковые цепи. *Молекулярная биология*, 1971, т. 5, № 5, с. 667-669. [Lipkind G.M., Arkhipova S.F., Popov E.M. Theoretical conformational analysis of methylamides of N-acetyl-L-serine and N-acetyl-L-asparagine. *Int. J. Pept. Prot. Res.*, 1973, vol. 5, pp. 381-397. (In Russ.)]
14. Popov E.M. Quantative approach to conformations. *Int. J. Quantum Chem.*, 1979, vol. 16, pp.707-737.
15. Agaeva G.A., Agaeva U.T., Godjaev N.M. The spatial organization of human hemokinin-1 and mouse/rat hemokinin-1 molecules. *Biophysics (Russian)*, 2015, vol. 60, pp. 365-377.
16. Ganjiwale A., Cowsik S.M. Membrane-induced structure of novel human tachykinin hemokinin-1 (hHK1). *Biopolymer*, 2015, vol. 103, no. 12, pp. 702-710.