

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ И ЭЛЕКТРОННОЙ СТРУКТУРЫ ТРИПЕПТИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ)

Агаева Г.А.<sup>1</sup>, Агаева У.Т.<sup>1</sup>, Годжаев Н.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Бакинский государственный университет

ул. З. Халилова, 23, г. Баку, AZ-1148, Азербайджан

<sup>2</sup>Бакинский инженерный университет

Сумгаитское шоссе, 16 км, г. Баку, AZ-0101, Азербайджан; e-mail: gulshen@mail.ru

Поступила в редакцию: 15.07.2019

**Аннотация.** Методами молекулярной механики и квантово-химических расчетов исследовано пространственное и электронное строение антигипертензивных трипептидов LPP, IPP, VPP, LKP, LQP и LRP. Эти антигипертензивные трипептиды действуют как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Расчет исходных структурных вариантов молекул трипептидов, составленных на основе стабильных конформеров соответствующих монопептидов, выявил ограниченный набор энергетически предпочтительных конформационных состояний молекул в определенном интервале энергии. В результате расчетов были определены величины энергетических вкладов внутримолекулярных взаимодействий в низкоэнергетических конформационных состояниях молекул. Конформационный анализ трипептидов позволил выявить природу сил, стабилизирующих энергетически предпочтительных пространственных структур молекул. На основе полученных результатов были определены энергетические и электронные характеристики оптимальных пространственных структур молекул трипептидов. В результате исследования были также определены энергетически предпочтительные области величин двугранных углов, величины энергетических вкладов межостаточных взаимодействий и водородных связей, а также взаимное расположение остатков и их боковых цепей в низкоэнергетических конформациях трипептидов. На основе полученных параметров были построены молекулярные модели наиболее стабильных конформаций трипептидных ингибиторов, сопоставление которых дает возможность выделить структурные критерии, необходимые для создания лекарственных препаратов пригодных для клинического использования.

**Ключевые слова:** антигипертензивные пептиды, ангиотензин-превращающий фермент, ингибиторы, конформация, метод молекулярной механики, квантово-химический метод.

Как известно, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) играет основополагающую роль в системах кровяного давления. Этот фермент преобразовывает ангиотензин I в ангиотензин II, который способствует развитию гипертонии [1]. Фармацевтические лекарства зачастую приводят к нежелательным побочным эффектам. Необходимо разрабатывать новые, эффективные и безопасные природные замены, чтобы уменьшать применение химических лекарств. В настоящей работе методами молекулярной механики и квантово-химических расчетов исследовано пространственное и электронное строение антигипертензивных трипептидов LPP, IPP, VPP, LKP, LQP и LRP, выделенные из продуктов питания [2-4]. Эти антигипертензивные трипептиды действуют как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Трипептиды Ile-Pro-Pro (IPP), Val-Pro-Pro (VPP) и Leu-Pro-Pro (LPP) называют лактотрипептидами поскольку они вырабатываются пробиотиками *Lactobacillus helveticus* или являются продуктами распада казеина. Рядом исследований показано, что они обладают антигипертензивным эффектом [5-8]. Используют их для получения продукта, снижающего артериальную жесткость, и для получения продукта, улучшающего эластичность кровеносных сосудов. Лактотрипептиды обладают также способностями к связыванию опиоидного рецептора и антимикробными свойствами. Для улучшения эластичности артериальных сосудов индивидууму вводят продукт, включающий Ile-Pro-Pro, Val-Pro-Pro и/или Leu-Pro-Pro, для применения указанных биологически активных пептидов. Исследовано также, что указанные пептиды способны нормализовать эндотелиальные функции, улучшая эластичность кровеносных сосудов и противодействовать жесткости артерий [8]. Эндотелиальная дисфункция играет значительную роль в определении жесткости или эластичности кровеносных сосудов, что, в свою очередь, весьма важно при многих тяжелых заболеваниях, например, ишемической болезни сердца, артериосклерозе, стенокардии, тромбозе коронарных артерий и хроническом заболевании легких. Следовательно, способность повышать эластичность кровеносных сосудов является особенно важным свойством антигипертензивных трипептидов.

Трипептид LRP (Leu-Arg-Pro) с потенциальной АПФ ингибиторной активностью был выделен из белковой молекулы бычьего лактоферрина. Результаты биологических исследований показали, что LRP, помимо антигипертензивного действия, обладает противоокислительной и противовоспалительной активностью [7]. LKP (Leu-Lys-Pro), выделенный из белка яичного белка овотрансферрина, также является ингибитором АПФ [2, 8]. Применение LKP в лечении гипертонии снижало среднее кровяное давление на ~ 19 и ~ 30 мм рт.ст. и изменение артериального давления сопровождалось сохранением вазорелаксации, зависящей от оксида азота, и снижением уровней ангиотензина II в плазме. Биоинформационный анализ последовательностей белков хлебных злаков

обнаружил также трипептид с известной АПФ ингибиторной активностью LQP (Leu-Gln-Pro) [7, 8]. Ингибиторная активность этих пептидов обуславливается низкой молекулярной массой и аминокислотной последовательностью. Большинство пептидных ингибиторов АПФ содержат в С-концевой части последовательности остаток пролина. Поскольку осуществление и эффективность биологического действия молекулы пептида, так или иначе, связаны с его структурной комплементарностью с взаимодействующими молекулами, то для выяснения механизма функционального действия пептидной молекулы необходимо знание пространственного строения и конформационных особенностей пептида. В свою очередь пространственное и электронное строение молекулы также тесно взаимосвязаны: при изменении положения ядра меняется электронное строение. Замещение одних атомных групп на другие меняет электронное распределение и геометрические параметры, в результате меняется характер взаимодействия и функциональные свойства молекулы. Флуктуации отдельных атомных групп в пределах пептидной молекулы в зависимости от заряда, электростатического поля или конформационного изменения играют важную роль в определении структуры и связывающих свойств молекулы. Электронная структура пептидной молекулы является ключом для продуктивного пептид-рецепторного взаимодействия.

В данной работе расчет стабильных конформаций пептидов проводился с помощью программы и системы потенциальных функций, ранее описанных и примененных в работе [9]. При обсуждении результатов расчета была использована принятая классификация пептидных структур [9]. Конформационное состояние каждого остатка определялось значениями двугранных углов  $\varphi$ ,  $\psi$  и  $\omega$  основной цепи и  $\chi^i$ , боковых цепей. Введено понятие формы остатка, которое характеризует область (R, B, L или P) значений углов  $\varphi$  и  $\psi$ . Углы  $\varphi$  и  $\psi$  основной цепи в конформациях находятся из низкоэнергетических областей стерической карты: R ( $\varphi, \psi = -180^\circ \div 0^\circ$ ), B ( $\varphi = -180^\circ \div 0^\circ, \psi = 0^\circ \div 180^\circ$ ), L ( $\varphi, \psi = 0^\circ \div 180^\circ$ ) и P ( $\varphi = 0^\circ \div 180^\circ, \psi = -180^\circ \div 0^\circ$ ). Выбор структурных вариантов при расчете конформаций отдельных трипептидов осуществлялся на основе известных значений двугранных углов ( $\varphi$  и  $\psi$ ) соответствующих низкоэнергетическим областям конформационной карты R, B и L для каждого монопептида, а для монопептида пролина конформации выбирались из двух B и R областей [9]. Отсчет двугранных углов вращения  $\varphi$ ,  $\psi$ ,  $\omega$  и  $\chi^i$  проведен согласно общепринятой номенклатуре IUPAC-IUB [10]. Расчет стабильных конформаций пептидов проводился с помощью программы [11]. Поиск минимумов потенциальной энергии осуществлялся методом сопряженных градиентов [11]. Электронное строение молекул трипептидов изучалось с помощью полуэмпирического метода квантовой химии AM1, позволяющего количественно оценить суммарное влияние структурных изменений на распределение электронной плотности молекулы в целом и в любой ее части. Расчеты электронной структуры проводились с использованием комплекса сервисных программ HyperChem v. 8.0, позволяющего проводить квантово-химические расчеты молекул методом AM1.

Определение пространственного строения гипотензивных трипептидных молекул LPP, IPP, VPP, LKP, LQP и LRP проводилось путем минимизации потенциальной энергии выбранных конформационных состояний, исходя из особенностей, составляющих их аминокислотных остатков. При составлении структурных вариантов трипептидов ориентации боковых цепей остатков брались с учетом возможных межостаточных взаимодействий, образуемых данными остатками в конформационных состояниях. В трипептидах LPP, IPP и VPP имеются два сопряженных остатков пролина, которые ограничивают конформационные возможности предыдущих остатков. Остатки пролина, как известно [12], обладают конформационным своеобразием, благодаря циклическому строению основной цепи. Остатки пролина ограничивают конформационные возможности предыдущего остатка, для которого реализуется только B форма основной цепи. Поэтому для рассматриваемых трипептидов стерически допустим только один структурный тип: *ee* и одна форма основной цепи BBB. Пептиды LKP, LQP и LRP содержат один остаток пролина и поэтому для них стерически допустимо два структурных типа для пептидного остова – *ee* и *fe*.

В результате минимизации энергии составленных структурных вариантов были найдены низкоэнергетические конформации трипептидных молекул LPP, IPP, VPP, LKP, LQP и LRP. Для каждой из рассчитанных конформаций трипептидов определены вклады всех видов энергий внутримолекулярных взаимодействий. В таблице 1 приведены энергетические параметры наиболее стабильных конформаций для каждого из трипептидов. Как следует из таблицы 1 энергетически наиболее предпочтительными для каждого трипептида оказались конформации одного структурного типа с формой основной цепи BBB. Все низкоэнергетические конформации трипептидов формируют бета-изгиб пептидного остова молекулы. Эти конформации отличаются в основном энергетическим вкладом электростатических и дисперсионных взаимодействий, т.е. в конечном счете, плотностью упаковки пептидной цепи. Самые низкоэнергетические конформации трипептидов отличаются структурной особенностью и ориентацией боковой цепи второго аминокислотного остатка. Структурный анализ трипептидов позволяет сделать заключение, что благодаря наличию двух сопряженных остатков пролина молекулы трипептидов LPP, IPP и VPP обладают существенной конформационной ограниченностью. Благодаря наличию изгиба пептидной цепи, полученную двумя остатками пролина, стабильные конформации трипептидов LPP, IPP и VPP характеризуется образованием эффективных ди- и трипептидных межостаточных взаимодействий. Для трипептида LPP самой низкоэнергетической оказалась  $B_{21}BB$  конформация. В предпочтительной конформации этого трипептида все остатки вовлечены в эффективные взаимодействия. Самой низкоэнергетической структурой трипептида IPP является  $B_{12}BB$  конформация.

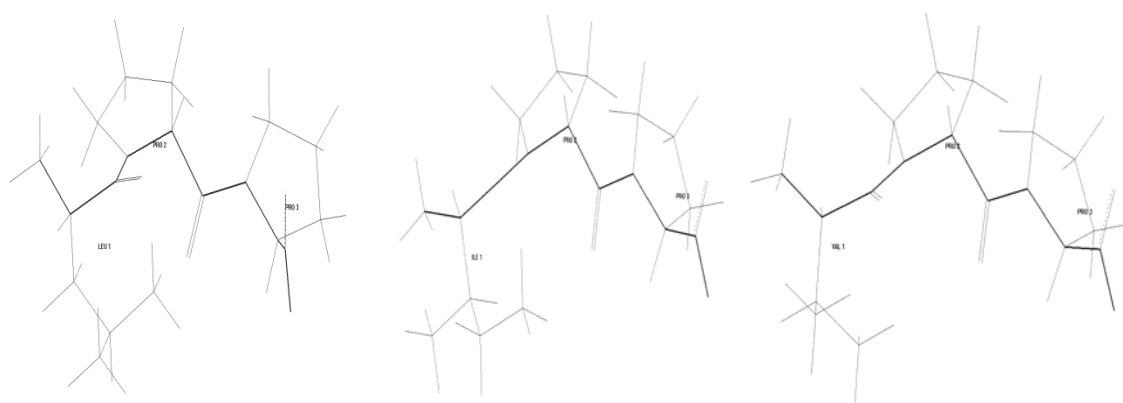
**Таблица 1.** Энергетические параметры внутримолекулярных взаимодействий в предпочтительных конформациях молекул IPP, VPP, LPP, LKP, LRP и LQP

№	Пептид	Конформация	Энергетические вклады, ккал/моль				
			$E_{нев}$	$E_{эл}$	$E_{торс}$	$E_{полн}$	$E_{отн}$
1.	IPP	$B_{12}BB$	-2,9	-4,2	1,7	-5,4	0
2.	VPP	$B_2BB$	-1,3	-2,8	1,0	-3,1	0
3.	LPP	$B_{21}BB$	-4,7	-3,6	1,4	-6,9	0
1.	LKP	$B_{32}B_{23}B$	-11,5	-1,1	3,8	-8,8	0
2.	LRP	$B_{21}B_{23}B$	-10,7	-3,5	3,7	-10,6	0
3.	LQP	$B_{21}B_{312}B$	-10,3	-1,6	1,6	-10,3	0

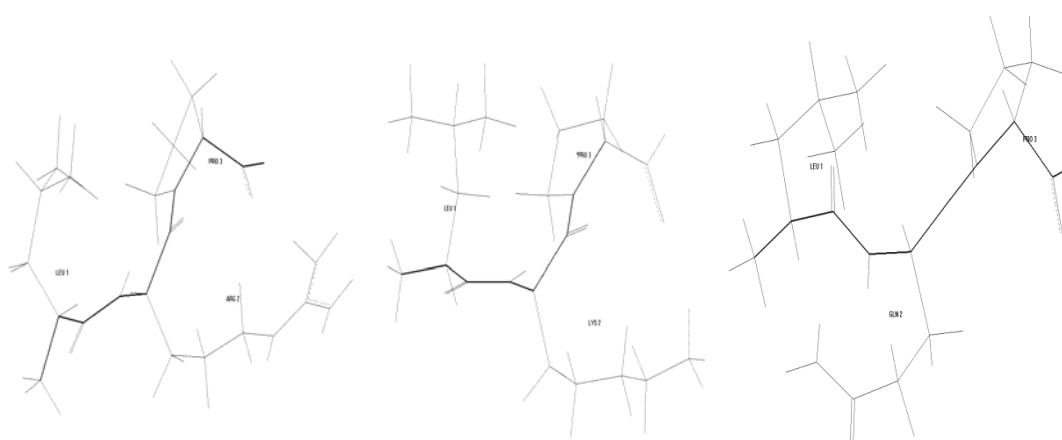
Эта конформация превосходит следующую по стабильности конформацию  $B_{22}BB$  лишь на 0,5 ккал/моль. Энергетически предпочтительной структурой для трипептида VPP оказалась конформация  $B_2BB$ . К тому же все низкоэнергетические конформации формируют изгиб пептидного остова. Образование системы дисперсионных и электростатических взаимодействий между пептидными звеньями цепи придает изгибной структуре особую прочность. Молекулярные модели энергетически предпочтительных конформации молекул трипептидов LPP, IPP и VPP, построенные на основе рассчитанных величин двугранных углов, представлены на рисунке 1. Низкоэнергетические конформации трипептидов отличаются в основном энергией дисперсионных и электростатических взаимодействий, т.е. в конечном счете, плотностью упаковки пептидной цепи. Практически самые низкоэнергетические конформации трипептидов отличаются друг от друга положением N-концевого остатка. Расчет конформаций антигипертензивных трипептидов позволяет сделать заключение, что молекулы обладают существенной конформационной ограниченностью. В таблице 2 представлены величины двугранных углов (град) аминокислотных остатков молекул IPP, VPP, LPP, LKP, LQP и LRP в низкоэнергетических конформациях, На рисунке 2 приведены молекулярные модели энергетически предпочтительной конформации молекул трипептидов LKP, LQP и LRP.

**Таблица 2.** Величины двугранных углов (град) аминокислотных остатков молекул IPP, VPP, LPP, LKP, LRP и LQP в низкоэнергетических конформациях I –  $B_{12}BB$  ( $E_{отн} = 0$  ккал/моль), II –  $B_2BB$  ( $E_{отн} = 0$  ккал/моль), III –  $B_{21}BB$  ( $E_{отн} = 0$  ккал/моль), IV –  $B_{21}B_{23}B$  ( $E_{отн} = 0$  ккал/моль), V –  $B_{21}B_{23}B$  ( $E_{отн} = 0$  ккал/моль), VI –  $B_{21}B_{312}B$  ( $E_{отн} = 0$  ккал/моль)

Пептид	Конформация	Основная цепь			Боковая цепь				
		$\varphi$	$\psi$	$\omega$	$\chi_1$	$\chi_2$	$\chi_3$	$\chi_4$	$\chi_5$
IPP	I	-80	150	186	59	188	170	185	-
VPP	II	-66	117	181	180	185	177	-	-
LPP	III	-76	98	173	174	58	178	174	-
LKP	IV	-60	146	177	181	70	179	176	-
LRP	V	-70	141	178	178	70	180	178	-
LQP	IV	-71	114	182	175	60	179	175	-
IPP	I	-60	163	177	-	-	-	-	-
VPP	II	-60	160	178	-	-	-	-	-
LPP	III	-60	162	177	-	-	-	-	-
LKP	IV	-121	92	164	187	-63	189	179	178
LRP	V	-120	92	167	188	-80	190	180	-
LQP	IV	-105	149	176	-68	69	-112	-	-
IPP	I	-60	140	180	-	-	-	-	-
VPP	II	-60	139	180	-	-	-	-	-
LPP	III	-60	142	180	-	-	-	-	-
LKP	IV	-60	83	180	-	-	-	-	-
LRP	V	-60	167	180	-	-	-	-	-
LQP	IV	-60	149	176	-	-	-	-	-



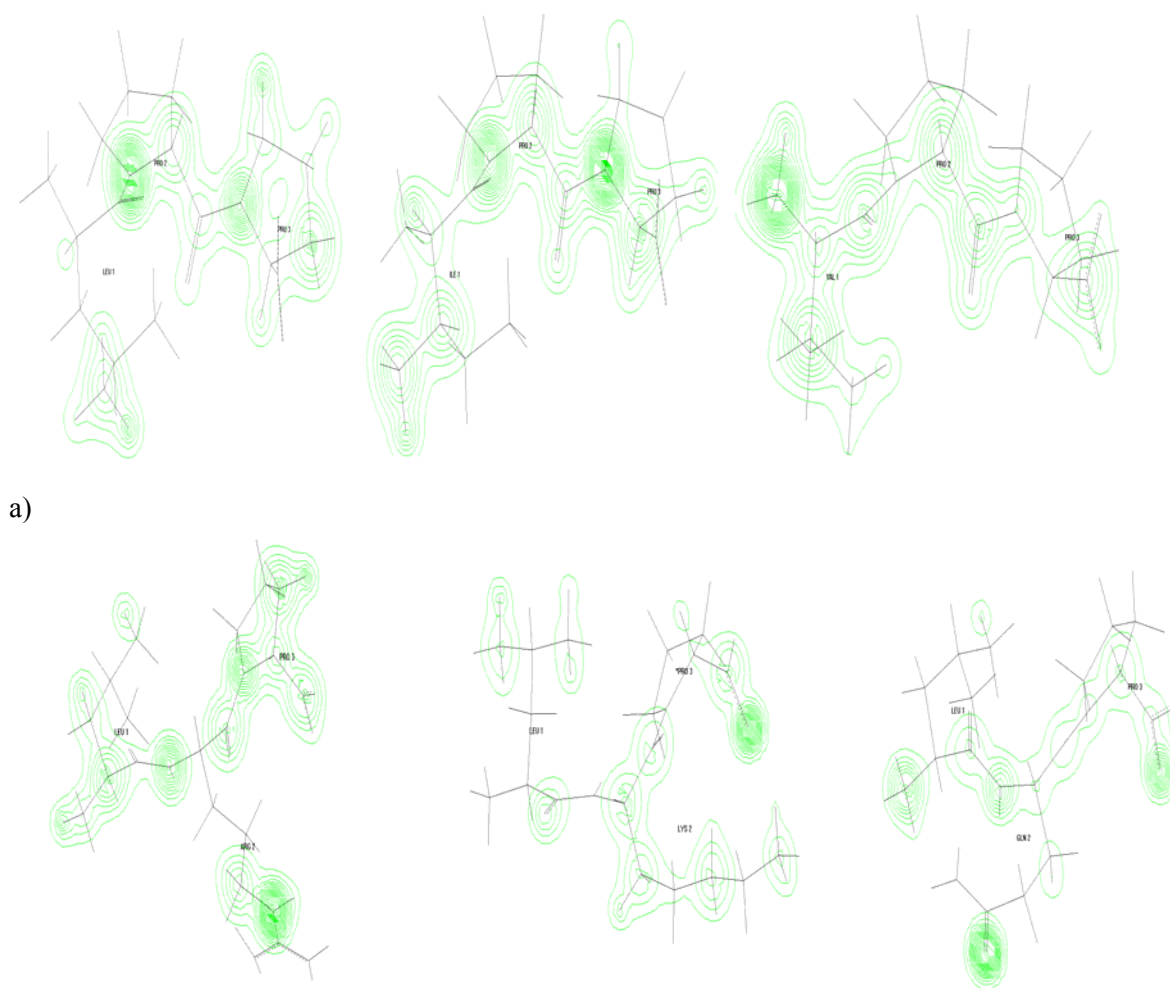
**Рисунок 1.** Молекулярные модели энергетически наиболее предпочтительных пространственных структур трипептидных ингибиторов АПФ: LPP (Leu-Pro-Pro); IPP (Ile-Pro-Pro); VPP (Val-Pro-Pro) соответственно. Ширной линией указан пептидный остов молекул



**Рисунок 2.** Молекулярные модели энергетически наиболее предпочтительных пространственных структур трипептидных ингибиторов АПФ: LRP (Leu-Arg-Pro); LKP (Leu-Lys-Pro); LQP (Leu-Gln-Pro) соответственно. Ширной линией указан пептидный остов молекул

**Таблица 3.** Электронные характеристики в энергетически предпочтительной конформации молекул IPP, VPP и LPP, LKP, LRP и LQP

Пептид	Полная энергия	Энергия связывания	Энергия изолированных атомов	Электронная энергия	Энергия взаимодействия ядер	Суммарный дипольный момент (Debay)
IPP	-99555,7	-4720,3	-94,835,4	-786398,1	686842,4	3,9
VPP	-95998,4	-4474,8	-91523,7	-724156,6	628158,1	3,7
LPP	-99515,5	-4680,1	-94835,4	-795246,6	695731,0	4,7
LKP	-109194,9	-5328,8	-103866,1	-908392,7	799197,8	12,0
LRP	-118774,1	-5572,5	-113201,6	-998493,7	879719,7	20,2
LQP	-112108,9	-5053,5	-107055,5	-886981,4	774872,4	4,6



a)

б)

**Рисунок 3.** Распределения электронной плотности в энергетически наиболее предпочтительных пространственных структурах трипептидных ингибиторов АПФ: а) LPP (Leu-Pro-Pro); IPP (Ile-Pro-Pro); VPP (Val-Pro-Pro), б) LRP (Leu-Arg-Pro); LKP (Leu-Lys-Pro); LQP (Leu-Gln-Pro) соответственно

При расчете электронной структуры молекул трипептидов суммарный заряд системы брался равным нулю, для каждого трипептида учитывалось число электронов, количество заселенных уровней и исходное число орбиталей. На рисунке 3 приведены распределения электронной плотности в энергетически предпочтительной конформации каждого из трипептидов. Расчеты показывают высокую электронную плотность вблизи атомов кислорода карбонильной группы, расположенной в пептидной цепи между двумя остатками Pro и самые большие отрицательные заряды в трипептидах сконцентрированы на атомах кислорода карбонильной группы и атомах азота аминогруппы. По всей видимости наличие в трипептидах высокозаряженных пептидных групп может играть существенную роль в их реакционной способности, т.е. биологической активности. В таблице 3 приведены электронные характеристики и величины дипольного момента энергетически предпочтительной конформации соответствующей молекулы трипептида. Анализ зарядовых характеристик и электронной плотности на атомах пептидных групп молекул трипептидов позволяет сделать вывод, что большей электронодонорной способностью обладают атомы кислорода карбонильной группы по сравнению с ее другими атомами, т.е. наличие высокозаряженных пептидных групп играет существенную роль в реакционной способности молекулы. На рисунке 3 (а и б) приведены распределения электронной плотности в энергетически предпочтительной конформации каждого из трипептидов. В настоящее время известно, что если в молекуле пептида отсутствуют другие координационно-активные заместители, то в качестве акцептора протона при образовании комплексов выступает карбонильный кислород. Связь C=O пептидной группы является эффективным акцептором протонов, обладает высокой химической активностью и способностью к образованию межмолекулярных комплексов. Сравнение рассчитанных величин дипольных моментов исследуемых молекул LPP, IPP и VPP, согласно таблицы 3, показывает, что более высоким дипольным моментом обладает молекула трипептида LPP, а меньшее значение у трипептида VPP, что вероятно связано с различиями природного строения боковой цепи N-концевого остатка. Как видно из таблицы 3 среди трипептидов LKP, LQP и LRP высоким дипольным моментом обладает молекула трипептида LRP, благодаря длинной положительно заряженной боковой цепи остатка аргинина.

Таким образом, результаты конформационного анализа антигипертензивных трипептидов LPP, IPP, VPP, LKP, LQP и LRP выявили для них одинаковую развернутую форму пептидного остова низкоэнергетических структур. Расчет показал, что данные структурно похожие трипептиды формируют практически идентичные пространственные конформации, различающиеся лишь ориентацией боковых цепей отдельных остатков. Полученные величины энергетических и электронных параметров наиболее стабильных конформаций трипептидов дают представление о предпочтительной пространственной структуре молекул. В результате расчетов были определены и сопоставлены величины энергетических вкладов внутримолекулярных взаимодействий в низкоэнергетических конформационных состояниях молекул. Полученные характеристики пространственной и электронной структуры антигипертензивных трипептидных молекул могут способствовать целенаправленному поиску эффективных аналогов молекул в качестве лекарственных препаратов для стимулирования или блокирования конкретного физиологического воздействия в лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Предполагается, что среди рассчитанных низкоэнергетических структур находится биологически активная конформация трипептидов, способная участвовать в процессе ингибирования АПФ.

#### Список литературы / References:

1. Raia J.J.Jr., Barone J.A., Byerly W.G., Lacy C.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: a comparative review. *Ann. Pharmacother*, 1990, vol. 24, pp. 506-525.
2. Yamamoto N. Antihypertensive peptides derived from food proteins. *Peptide Science*, 1997, vol. 43, pp. 129-134.
3. Jakala P., Jauhiainen T., Korpela R., Vapaatalo H., Milk protein-derived bioactive tripeptides Ile-Pro-Pro and Val-Pro-Pro protect endothelial function *in vitro* in hypertensive rats. *Journal of Functional Foods*, 2009, vol. 1, iss. 3, pp. 266-273.
4. FitzGerald R.J., Murray B.A., Walsh D.J. Hypotensive peptides from milk proteins. Review. *J. Nutr.*, 2004, vol. 134, pp. 980-988.
5. Foltz M., Cerstiaens A., van Meensel A., Mols R., van der Pijl P.C., Duchateau G.S.M.J.E., Augustijns P. The angiotensin converting enzyme inhibitory tripeptides Ile-Pro-Pro and Val-Pro-Pro show increasing permeabilities with increasing physiological relevance of absorption models. *Peptides*, 2008, vol. 29, pp. 1312-1320.
6. Hirota, T., Ohki K., Kawagishi R., Kajimoto Y., Mizuno S., Nakamura Y. and Kitakaze M. Casein hydrolysate containing the antihypertensive tripeptides Val-Pro-Pro and Ile-Pro-Pro improves vascular endothelial function independent of blood pressure-lowering effects: contribution of the inhibitory action of angiotensin-converting enzyme. *Hypertens Res.*, 2007, vol. 30, pp. 489-496.
7. Miyoshi S., Ishikawa H., Kanako T., Fukui F., Tanaka H., Maruyama S. Structures and activity of angiotensin-converting enzyme inhibitors in an  $\alpha$ -zein hydrolysate. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1991, vol. 55, pp. 1313-1318.
8. Nakamura Y., Yamamoto N., Sakai K., Okubo A., Yamazaki S., Takano T. Purification and characterization of angiotensin-converting enzyme inhibitors from sour milk. *Journal of Dairy Science*, 1995, vol. 78, pp. 777-783
9. Агаева Г.А., Агаева У.Т., Годжаев Н.М. Особенности пространственной организации молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы. *Биофизика*, 2015, т. 60, вып. 3, с. 457-470. [Agaeva G.A., Agaeva U.T., Godzhaev N.M. Features of the spatial organization of human hemokinin-1 molecules and mouse/rat hemokinin-1 molecules. *Biophysics*, 2015, vol. 60, iss. 3, pp. 457-470. (In Russ.)]
10. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature Abbreviations and symbols for description of conformation of polypeptide chains. *Pure Appl. Chem.*, 1974, vol. 40, pp. 291-308.
11. Максумов И.С., Исмаилова Л.И., Годжаев Н.М. Программа полумпирического расчета конформаций молекулярных комплексов на ЭВМ. *Журнал структурной химии*, 1983, т. 24, № 4, с. 147-148. [Maksumov I.S., Ismailova L.I., Godzhaev N.M. The program of semi-empirical calculation of conformations of molecular complexes on a computer. *Journal of Structural Chemistry*, 1983, vol. 24, no. 4, pp. 147-148. (In Russ.)]
12. Schimmel P.R., Flory P.J. Conformational energies and conformational statistics of copolypeptides containing L-proline. *J. Mol. Biol.*, 1968, vol. 34, pp. 105-111.

**COMPARATIVE ANALYSIS OF SPATIAL AND ELECTRONIC STRUCTURE OF TRIPEPTIDE INHIBITORS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME (ACE)****Agueva G.A.<sup>1</sup>, Agueva U.T.<sup>1</sup>, Godjaev N.M.<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup> Baku State University*Z. Khalilov str., 23, Baku, Az1148, Azerbaijan*<sup>2</sup> Baku Engineering University*Sumqait Road, 16 km, Baku, Az010, 1 Azerbaijan; e-mail: gulshen@mail.ru*

**Abstract.** By means of molecular mechanics and quantum-chemical calculations have been investigated of the spatial and electronic structures of antihypertensive tripeptide molecules. LPP, IPP, VPP, LKP, LQP and LRP tripeptides act as angiotensin-converting enzyme ACE inhibitors in vitro. The conformational study of molecules was carried out on base the low-energy conformations of its mono-peptides. The calculation show the values of all intermolecular interactions between residues of optimal conformations in molecules. On the basis of obtained results have been determined the energy and electronic characteristics of these tripeptides. Theoretical conformational analysis permit to found the forces, stabilized the energy preferable spatial structures of molecules. As a result of this study were are also determined energy preferred areas of the values of dihedral angles of the backbone and side chains, values energy contributions of inter-residues interactions and hydrogen bonds, as well as orientations of the side chains in the lowest energy conformations. On base got geometry parameters were built molecular models the most stable conformations of tripeptide inhibitors, which collation enables to select the structured criteria required for making medicinal preparation suitable to clinical use.

**Key words:** *antihypertensive tripeptide, angiotensin converting enzyme (ACE), conformation, inhibitor, molecular mechanics method, quantum-chemical method.*