

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА МОЛЕКУЛЫ АСТН-(4-10)-PGP Агаева Л.Н., Абдинова А.А., Ахмедова С.Р., Ахмедов Н.Ф., Ахмедов Н.А.

Бакинский государственный университет
Азербайджанский государственный педагогический университет
Азербайджанский технический университет
ул. 3. Халилова, 23, г. Баку, AZ-1148, Азербайджан; e-mail: Namiq.49@bk.ru
Принята в редакцию: 11.07.2019

Аннотация. В качестве пептидов, которые по своей ноотропной и нейропротективной активности не уступали бы семаксу, испытывали различные фрагменты АСТН: АСТН-(7-10)-PGP, АСТН-(4-10)-PGP, АСТН-(6-10)-PGP, АСТН-(5-7)-PGP. Эксперименты на животных показали, что особенно успешным с точки зрения биологических свойств оказался АСТН-(6-9)-PGP. Этот пептид не только проявлял ноотропную и анксиолитическую активности, но также увеличивал жизнеспособность культивируемых клеток глии, полученных из коры больших полушарий мозга крыс с ишемическим повреждением мозга. При исследовании влияния АСТН-(4-10)-PGP на размер некротического очага у крыс оказалось, что данный пептид, как и семакс, уменьшает размер некроза при развитии ишемического инсульта у крыс приблизительно на 50%. Все эти препараты планируется использовать в качестве лекарственных средств. При разных способах введения исходных пептидов образуется разный набор продуктов гидролиза, при этом известно, что образующиеся более короткие пептиды часто имеют собственную биологическую активность. Для нахождения пространственного строения этой пептидной молекулы использовался метод теоретического конформационного анализа, позволяющий рассчитывать трехмерную структуру биомолекул исходя из известной аминокислотной последовательности. Расчет выполнялся в рамках механической модели молекул с учетом невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Невалентные взаимодействия были оценены по потенциалу Леннарда-Джонса. Электростатические взаимодействия рассчитывались в монопольном приближении по закону Кулона с использованием парциальных зарядов на атомах. Конформационные возможности данной молекулы изучены в условиях водного окружения, в связи с чем величина диэлектрической проницаемости принята равной 10. Энергия водородных связей оценивалась с помощью потенциала Морзе. Пространственная структура молекулы АСТН-(4-10)-PGP (Met4-Glu5-His6-Phe7-Arg8-Trp9-Gly10-Pro-Gly-Pro) исследована фрагментарно. На первом этапе изучены конформационные возможности N-концевого трипептидного фрагмента Met4-Glu5-His6 и C-концевого гептапептидного фрагмента Phe7-Arg8-Trp9-Gly10-Pro-Gly-Pro. Расчет показал, что возникает сильная энергетическая дифференциация между формами основной цепи. В широкий энергетический интервал 0-15 ккал/моль попадают конформации 11 форм основной цепи. Показано, что пространственная структура гептапептидной молекулы может быть представлена одиннадцатью низкоэнергетическими формами основной цепи. Найдены низкоэнергетические конформации молекулы, значения двугранных углов основных и боковых цепей аминокислотных остатков, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий.

Ключевые слова: АСТН-(4-10)-PGP, теоретический конформационный анализ, пространственная структура, конформация.

В качестве пептидов, которые по своей ноотропной и нейропротективной активности не уступали бы семаксу, испытывали различные фрагменты АСТН: АСТН-(7-10)-PGP, АСТН-(4-10)-PGP, АСТН-(6-10)-PGP, АСТН-(5-7)-PGP. Эксперименты на животных показали, что особенно успешным с точки зрения биологических свойств оказался АСТН-(6-9)-PGP. Этот пептид не только проявлял ноотропную и анксиолитическую активности, но также увеличивал жизнеспособность культивируемых клеток глии, полученных из коры больших полушарий мозга крыс с ишемическим повреждением мозга. При исследовании влияния АСТН-(4-10)-PGP на размер некротического очага у крыс оказалось, что данный пептид, как и семакс, уменьшает размер некроза при развитии ишемического инсульта у крыс приблизительно на 50%. Все эти препараты планируется использовать в качестве лекарственных средств. При разных способах введения исходных пептидов образуется разный набор продуктов гидролиза, при этом известно, что образующиеся более короткие пептиды часто имеют собственную биологическую активность [1].

Для нахождения пространственного строения пептидной молекулы использовался метод теоретического конформационного анализа, позволяющий рассчитывать трехмерную структуру биомолекул исходя из известной аминокислотной последовательности. Расчет выполнялся в рамках механической модели молекул с учетом невалентных, электростатических, торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Невалентные взаимодействия были оценены по потенциалу Леннарда-Джонса. Электростатические взаимодействия рассчитывались в монопольном приближении по закону Кулона с использованием парциальных зарядов на атомах. Конформационные возможности данной молекулы изучены в условиях водного окружения, в связи с

чем величина диэлектрической проницаемости принята равной 10. Энергия водородных связей оценивалась с помощью потенциала Морзе.

При изложении результатов расчета использована классификация пептидных структур по конформациям, формам основной цепи и шейпам пептидного скелета. Конформационные состояния полностью определяются значениями двугранных углов основной и боковых цепей всех аминокислотных остатков, входящих в данную молекулу. Формы основной цепи фрагмента образуются сочетаниями форм R,B,L остатков в данной последовательности. Формы основной цепи дипептида могут быть разделены на два класса – свернутые (f) и развернутые (e) формы, которые названы шейпами. Все конформации группируются по формам основной цепи, а формы – по шейпам. Для обозначения конформационных состояний остатков использованы идентификаторы типа X_{ij} , где X определяет низкоэнергетические области конформационной карты $\varphi - \psi : R(\varphi, \psi = -180^\circ - 0^\circ)$, $B(\varphi = -180^\circ - 0^\circ, \psi = 0^\circ - 180^\circ)$, $L(\varphi, \psi = 0^\circ - 180^\circ)$ и $P(\varphi = 0^\circ - 180^\circ, \psi = -180^\circ - 0^\circ)$; $ij \dots = 11 \dots, 12 \dots, 13 \dots, 21 \dots$ определяет положение боковой цепи ($\chi_1, \chi_2 \dots$), причем индекс 1 соответствует значению угла в пределах от 0 до 120° , 2 – от 120° до -120° , и 3 – от -120° до 0° . Обозначения и отсчеты углов вращения соответствуют номенклатуре IUPAC-IUB [2].

Пространственная структура молекулы АСТН-(4-10)-PGP (Met4-Glu5-His6-Phe7-Arg8-Trp9-Gly10-Pro-Gly-Pro) исследована фрагментарно и является продолжением наших исследований в этой области. [2-3]. На первом этапе изучены конформационные возможности N-концевого трипептидного фрагмента Met4-Glu5-His6 и C-концевого гептапептидного фрагмента Phe7-Arg8-Trp9-Gly10-Pro-Gly-Pro.

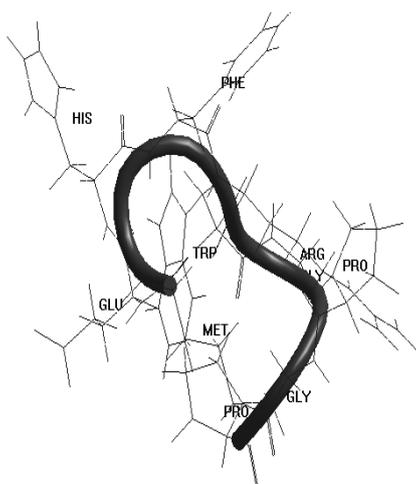
Конформационный анализ трипептидного фрагмента Met4-Glu5-His6 проведен на основе низкоэнергетических конформаций метиламида N-ацетил-L-метионина, метиламида N-ацетил-L-глутаминовой кислоты и метиламида N-ацетил-L-гистидина. Из рассмотренных свыше 200 структурных вариантов трипептидной молекулы, некоторые оказались стерически запрещенными, относительная энергия остальных дифференцировалась от 0 до 10 ккал/моль. Результаты расчета показывают, что происходит энергетическая дифференциация по конформациям и по формам основной цепи. В энергетический интервал 0-4 ккал/моль попадают конформации четырех форм основной цепи. Конформации этих четырех форм основной цепи были выбраны как начальные варианты для расчета пространственной структуры всей молекулы АСТН (4-10). Трехмерная структура C-концевого гептапептидного фрагмента Phe7-Arg8-Trp9-Gly10-Pro-Gly-Pro тоже рассчитана фрагментарно. Как отмечено выше фрагмент АСТН (7-10)-PGP также является отдельной функционирующей молекулой, для которой нами были исследована ее пространственная структура [3]. Показано, что этот фрагмент имеет восемь низкоэнергетических форм основной цепи, относительная энергия которых изменяется в энергетическом интервале 0-10 ккал/моль. Эти конформации, вклады невалентных, электростатических и торсионных энергий, их общая и относительная энергии приведены в таблице 1.

Как видно из таблицы 2, N-концевой тетрапептидный фрагмент молекулы представлен шестью шейпами: fff - шейп 4, eee – 3, fee – 3, eef шейп - одной конформацией. C-концевой гептапептидный фрагмент представлен 5 шейпами пептидного скелета. Центральная часть молекулы Phe4-Gly7 является конформационно лабильной, представлена 5 шейпами пептидного скелета. C-концевой трипептидный фрагмент Pro-Gly-Pro является конформационно жестким и представлен только свернутым шейпом ff. На основе четырех форм основной цепи N-концевого трипептидного фрагмента и восьми форм C-концевого гептапептидного фрагмента формировались начальные конформации декапептидной молекулы АСТН-(4-10)-PGP. Были рассчитаны несколько сот конформаций, часть из них оказались стерически невозможными, относительная энергия остальных конформаций изменялась в энергетическом интервале 0-30 ккал/моль. Расчет показал, что возникает сильная энергетическая дифференциация между формами основной цепи. В широкий энергетический интервал 0-15 ккал/моль попадают конформации 11 форм основной цепи. Невалентные взаимодействия конформаций, представленные в таблице 2, изменяются в широком энергетическом интервале (-52,1)-(-36,2) ккал/моль, электростатические взаимодействия 0,9-5,9 ккал/моль, торсионные взаимодействия 4,3-6,6 ккал/моль.

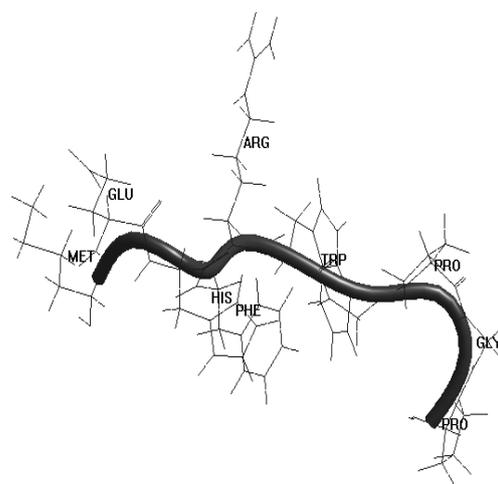
В таблице 3 показана энергия внутри- и межостаточных взаимодействий в низкоэнергетических конформациях, а численные значения геометрических параметров этих конформаций приведены в таблице 4. Расположение атомов в низкоэнергетических конформациях показано на рисунке 1 (a, b, c).

Таблица 1. Энергетические вклады невалентных ($U_{нев}$) электростатических ($U_{эл}$), торсионных ($U_{тор}$) взаимодействий, общая ($U_{общ}$) и относительная ($U_{отн}$) энергии оптимальных конформаций молекулы АСТН-(7-10)-PGP

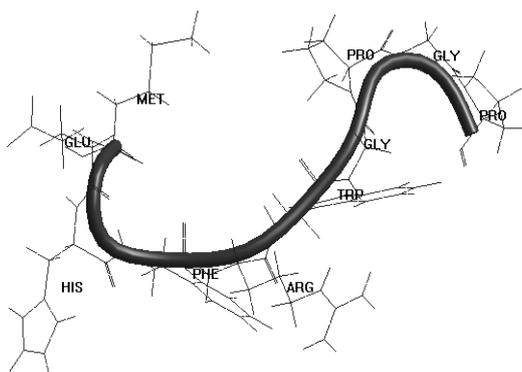
№	Шейп	Конформация	Энергия				
			$U_{нев}$	$U_{эл}$	$U_{тор}$	$U_{общ}$	$U_{отн}$
1	fеffff	R ₂ B ₃₃₂₂ R ₃₃ RBPR	-23,1	1,0	3,2	-18,9	0
2	еfееff	B ₁ R ₃₁₂₂ B ₂₃ BRRR	-23,1	0,7	3,6	-18,8	0,1
3	fееееff	R ₂ B ₂₁₂₂ B ₁₃ BBPR	-21,0	0,4	3,5	-17,1	1,8
4	ffееff	R ₂ R ₃₃₂₂ B ₁₁ BBPR	-20,3	0,5	3,1	-16,8	2,1
5	еееееff	B ₂ B ₂₁₂₂ B ₁₁ BBPR	-20,7	0,4	4,1	-16,3	2,6
6	ffffее	R ₂ R ₃₃₂₂ R ₂₁ RBPR	-19,3	0,5	2,8	-16,0	2,9
7	еfffff	B ₁ R ₃₁₂₂ R ₃₃ RBPR	-21,4	0,4	5,4	-15,5	3,3
8	еeffef	B ₂ B ₂₃₂₂ R ₁₁ RRPR	-17,3	0,1	5,5	-11,6	7,3



1.a)



1.b)



1.c)

Рисунок 1. Низкоэнергетические конформации молекулы АСТН-(4-10)-PGP (a, b, c)

Таблица 2. Энергетические вклады невалентных ($U_{нев}$), электростатических ($U_{эл}$), торсионных ($U_{тор}$) взаимодействий, общая ($U_{общ}$) и относительная ($U_{отн}$) энергии оптимальных конформаций молекулы АСТН-(4-10)-PGP

№	Шейп	Конформации	$U_{нев}$	$U_{эл}$	$U_{тор}$	$U_{общ}$	$U_{отн}$
1	ffffeffff	R ₂₁₂₂ R ₁₂ R ₃₁ R ₂ B ₃₃₂₂ R ₃₃ RBPR	-52,1	5,2	6,6	-40,4	0
2	eeefeffff	B ₂₁₂₂ B ₃₃ B ₃₁ R ₂ B ₃₃₂₂ R ₃₃ RBPR	-43,5	5,9	4,8	-328	7,6
3	fffefefff	R ₂₁₂₂ R ₁₂ R ₃₁ B ₁ R ₃₁₂₂ B ₂₃ BRRR	-43,6	0,9	6,4	-36,3	4,1
4	eeeefeeff	B ₂₁₂₂ B ₃₃ B ₃₁ B ₁ R ₃₁₂₂ B ₂₃ BRRR	-40,0	2,6	4,4	-32,9	7,5
5	feefeffff	R ₂₁₂₂ B ₁₂ B ₁₁ B ₁ R ₃₁₂₂ B ₂₃ BRRR	-39,7	2,4	5,1	-32,3	8,1
6	effefefff	B ₁₂₂₂ R ₁₂ R ₃₁ B ₁ R ₃₁₂₂ B ₂₃ BRRR	-38,0	4,9	6,6	-26,5	13,9
7	ffffeeeff	R ₂₁₂₂ R ₁₂ R ₃₁ R ₂ B ₂₁₂₂ B ₁₃ BBPR	-45,3	4,4	6,2	-34,7	5,7
8	eeeeeeeff	B ₂₁₂₂ B ₃₃ B ₃₁ R ₂ B ₂₁₂₂ B ₁₃ BBPR	-37,8	5,4	4,4	-28,0	12,4
9	feeeeeeff	R ₂₁₂₂ B ₁₂ B ₁₁ R ₂ B ₂₁₂₂ B ₁₃ BBPR	-36,2	4,3	5,1	-29,9	13,5
10	feeffefff	R ₂₁₂₂ B ₁₂ B ₁₁ R ₂ R ₃₃₂₂ B ₁₁ BBPR	-39,2	4,2	4,3	-30,8	9,6
11	fffeeeeff	R ₂₁₂₂ R ₁₂ R ₃₁ B ₂ B ₂₁₂₂ B ₁₁ BBPR	-40,0	4,6	5,2	-29,8	10,6

Таблица 3. Энергия внутри- и межостаточных взаимодействий (ккал/моль) в конформациях молекулы АСТН (4-10)-PGP: R₂₁₂₂R₁₂R₃₁R₂B₃₃₂₂R₃₃RBPR ($U_{отн.}=0$ ккал/моль, первая строка), R₂₁₂₂R₁₂R₃₁B₁R₃₁₂₂B₂₃BRRR ($U_{отн.}=-4.1$ ккал/моль), R₂₁₂₂R₁₂R₃₁R₂B₂₁₂₂B₁₃BBPR ($U_{отн.}=5.7$ ккал/моль)

Met4	Glu5	His6	Phe7	Arg8	Trp9	Gly10	Pro11	Gly12	Pro13	
0,8	-3,3	-3.5	-3.3	-3.1	-0.2	0	-0.7	-0.6	-0.2	Met4
0,6	-3,3	-3.4	-2.9	0.9	0	0	0	0	-0.1	
0,6	-3,3	-3.5	-3.4	-3.3	-0.1	0	0	0	-0.1	
	3,8	-1.9	-0.9	-4.0	-1.9	0.1	0.2	-0.1	0.2	Glu5
	3,8	-2.3	-0.5	-6.9	0.2	0	0	0	0.2	
	3,8	-1.8	-0.9	-4.1	-0.9	0.1	0	0	0.4	
		0,3	-1.1	-1.1	-2.6	0	0	0	0	His6
		0,2	-1.3	-3.8	0	0	0	0	0	
		0,3	-1.1	-1.1	-1.1	0	0	0	0	
			-0,2	-4.9	-1.6	0	-0.1	0	0	Phe7
			-0,2	-3.5	-2.8	-1.1	-0.2	0	-0.1	
			-0,3	-4.7	-2.0	0	0	0	0	
				0,1	-1.1	-0.3	-3.3	-0.3	-0.4	Arg8
				0,2	-1.7	-0.2	0	0	-0.2	
				0,1	-2.2	-0.2	0	0	-0.2	
					-0,6	-0.3	-1.6	-0.2	-0.8	Trp9
					-0,5	-2.7	-3.1	-0.4	-1.3	
					-0,8	-1.2	-2.9	-0.2	-0.6	
						1,4	-3.2	-0.7	-2.3	Gly10
						1,2	-0.4	-0.8	-1.9	
						1,2	-0.7	-0.7	-2.9	
							0,2	1.0	-1.4	Pro11
							0,3	-0.6	-1.2	
							0,3	1.1	-1.4	
								1,3	-4.0	Gly12
								1,3	-3.2	
								1,3	-4.1	
									-0,5	Pro13
									-0,6	
									-0,5	

Глобальной конформацией молекулы АСТН-(4-10)-PGP является R₂₁₂₂R₁₂R₁₃R₂B₃₃₂₂R₃₃RBPR шейпа ffffeffff. В этой конформации вклад невалентных взаимодействий составляет -52,1 ккал/моль, торсионных взаимодействий 6,6 ккал/моль (табл. 2). Она, благодаря невалентным взаимодействиям, стала глобальной. N-концевой тетрапептидный фрагмент Met4-Glu5-His6-Phe7 и C-концевой пентапептидный фрагмент Trp9-Gly10-Pro11-Gly12-Pro13 свернуты в виде спирали, их друг от друга отделяет Arg8, который находится в В форме основной цепи. Боковая цепь Arg8 направлена к N-концу молекулы и эффективно взаимодействует с предыдущими остатками, вклад которых составляет -13,1 ккал/моль, а с остальными остатками взаимодействия составляет -5,4 ккал/моль (табл. 3, рис. 1 а). В глобальной конформации N-концевой участок молекулы образует две водородные связи между атомами основной цепи первого и пятого остатков и второго и пятого остатков.

Второй низкоэнергетической конформацией молекулы АСТН-(4-10) PGP является R₂₁₂₂R₁₂R₃₁R₃₁V₁B₃₁₂₂B₂₃BRRR шейпа ffffeefff с относительной энергией 4,1 ккал/моль. В этой конформации вклад невалентных взаимодействий составляет -43,6 ккал/моль, электростатических взаимодействий – (0,9) ккал/моль, торсионных взаимодействий – 6,4 ккал/моль (табл. 2). Она, благодаря электростатическим взаимодействиям стала низкоэнергетической, электростатическое отталкивание наименьшее. При изменении среды относительная энергия этой конформации может резко измениться. В этой конформации боковая цепь Arg8 повернута к N-концу и взаимодействия Arg8 с предыдущими остатками составляет -14,2 ккал/моль. Образуется водородная связь между атомами основной цепи первого и пятого аминокислотных остатков.

Расположение атомов N-концевого тетрапептидного фрагмента и C-концевого трипептидного фрагмента в пространстве почти такие же, как и в глобальной конформации. Они отличаются конформацией центральной части молекулы Arg8-Trp9-Gly10 (табл. 2, рис. 1 б).

Третьей низкоэнергетической конформацией исследуемой молекулы является R₂₁₂₂ R₁₂R₃₁R₂B₂₁₂₂B₁₃BPR шейпа ffffeefff, относительная энергия которой равна 5,7 ккал/моль. Эта конформация от глобальной отличается конформацией Trp9-Gly10. В глобальной конформации они образуют свернутую форму основной цепи, а здесь – развернутую форму. Поэтому, взаимодействия между аминокислотными остатками N-концевой части молекулы остаются почти такими же, как и в глобальной конформации (табл. 2, рис. 1 с).

Таким образом, пространственную структуру молекулы АСТН (4-10)-PGP можно представить тремя структурными типами и можно предположить, что молекула свои физиологические функции осуществляет в этих структурах. На основе этих структур можно придумать её синтетические аналоги.

Теоретический конформационный анализ декапептидной молекулы АСТН-(4-10)-PGP привел к такой структурной организации молекулы, которая не исключает реализацию молекулой целого ряда функций, требующих строго специфических взаимодействий с различными рецепторами.

Таблица 4. Геометрические параметры (град.) оптимальных конформаций молекулы АСТН (4-10) –PGP

Остаток	Конформации								
	fffeffff			fffeefff			fffeefff		
Met1	-63	-51	178	-64	-45	176	-64	-49	177
	178	58	180	-178	59	-178	-178	59	179
		179			180			179	
Glu2	-62	-36	-173	-65	-38	-170	-63	-37	-174
	68	-176	90	68	-176	90	68	177	90
His3	-70	-39	-176	-73	-46	-176	-69	-38	-174
	-58	92		-58	92		-58	91	
Phe4	-91	-50	177	-107	139	178	-92	150	178
	-164	83		-178	89		-168	85	
Arg5	-102	116	-177	-113	-63	-176	-102	113	179
	-54	-63	-174	-75	79	172	-57	-63	-172
		179			-177			-188	
Trp6	-99	-56	174	-156	149	-179	-158	150	178
	-60	94		180	74		48	-86	
Gly7	-65	-67	176	-85	122	-176	-90	122	178
Pro8	-60	122	180	-60	-53	179	-60	115	-179
Gly9	133	-79	167	-83	-79	-176	127	-76	169
Pro10	-60	-51	179	-60	-56	-178	-60	-51	179
U _{отн.}		0			4,1			5,7	

Список литературы / References:

1. Шевченко К.В., Дулов С.А., Андреева Л.А., Нагаев И.Ю., Шевченко В.П., Радилев А.С., Мясоедов Н.Ф. Устойчивость His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro к действию лейцинаминопептидазы, карбоксиеотеидазы Y и ферментным системам назальной слизи, крови и плазмы крови крыс. *Биоорганическая химия*, 2016, т. 42, № 2, с. 171-181. [Shevchenko K.V., Dulov S., Andreeva L.A., Nagaev I.Yu., Shevchenko V.P., Radilov A.S., Myasoedov N.F. Stability of His-Phe-Arg-Trp-Pro-Gly-Pro to Leucine Aminopeptidase, Carboxypeptidase Y, Nasal Slime, Blood and Plasma of Rats. *Journal of Bioorganic Chemistry*, 2016, vol. 42, no. 2, pp. 171-181. (In Russ.)]
2. Akhmedov N.A., Tagiyev Z.H., Hasanov E.M., Akverdieva G.A. Theoretical conformational analysis of the bovine adrenal medulla 12 residue peptide molecule. *J. Molecular Structure*, 2003, vol. 646, pp. 75-80.
3. Akhmedov N.A., Ismailova L.I., Agayeva L.N., Gocayev N.M. The spatial structure of the cardio active peptides. *Peptid and Protein Research*, 2010, vol. 11, pp. 87-93.
4. Гаджиева Ш.Н., Ахмедов Н.А., Масимов Э.А., Годжаев Н.М. Пространственная структура молекулы Thr-Pro-Ala-Glu-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂. *Биофизика*, 2013, т. 58, вып. 4, с. 587-590. [Gadjieva Sh.N., Akhmedov N.A., Masimov E.A., Godjaev N.M. Spatial Structure of Thr-Pro-Ala-Glu-Asp-Phe-Met-Arg-Phe-NH₂. *Biophysics*, 2013, vol. 58, pp. 587-590 (In Russ.)]
5. Akverdieva G.A., Akhmedov N.A., Godjajev N.M. Insights into bioactive conformation of melanotropins. *AJP, Fizika*, 2017, vol. 22, no. 4, Section: En, pp. 6-12.
6. Hasanov E.M., Akhmedov N.A. Spatial Structure of Peptide BAM-20P. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 2018, vol.3, iss. 3, pp. 72-76.
7. IUPAC-IUB, Quantiby, Units and Sybbols in Physical Chemistry. *Blackwell Scientific Publications*, 1988, vol. 39.

SPATIAL STRUCTURE OF ACTH-(4-10)-PGP MOLECULE

Agayeva L.N., Abdinova A.A., Akhmedova S.R., Akhmedov N.F., Akhmedov N.A.

Baku State University

Azerbaijan State Pedagogical University

Azerbaijan Technical University

Z. Khalilov st., 23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan, e-mail: Namiq.49@bk.ru

Abstract. As peptides, which by their nootropic and neuroprotective activity would not be inferior to Semax, different fragments of ACTH were tested: ACTH-(7-10)-PGP, ACTH-(4-10)-PGP, ACTH-(6-10)-PGP, ACTH-(5-7)-PGP. The animal experiments have shown that ACTH-(6-9)-PGP has proven to be particularly successful in terms of biological properties. This peptide not only showed nootropic and anxiolytic activity, but also increased the viability of cultured glial cells obtained from the cerebral cortex of rats with ischemic brain damage. When studying the effect of ACTH-(4-10)-PGP on the size of the necrotic focus in rats, it turned out that this peptide, like Semax, reduces the size of necrosis during the development of ischemic stroke in rats by approximately 50%. All these drugs are planned to be used as medicines. With different ways of introducing the original peptides, a different set of hydrolysis products is formed, while it is known that the resulting shorter peptides often have their own biological activity. To find the spatial structure of this peptide molecule, we used the theoretical conformational analysis method, which allows us to calculate the three-dimensional structure of biomolecules based on the known amino acid sequence. The calculation was carried out within the framework of the mechanical model of molecules, taking into account the non-valent, electrostatic, torsion interactions and the energy of hydrogen bonds. The non-valent interactions were assessed by Lennard-Jones potential. Electrostatic interactions were calculated in a monopole approximation according to the Coulomb law using partial charges on atoms. The conformational capabilities of this molecule are studied under the conditions of the water environment, in connection with which the value of the dielectric constant is assumed to be 10. The energy of hydrogen bonds was estimated using Morse potential. The spatial structure of the ACTH-(4-10)-PGP molecule (Met4-Glu5-His6-Phe7-Arg8-Trp9-Gly10-Pro-Gly-Pro) has been studied fragmentarily. At the first stage, the conformational capabilities of the N-terminal tripeptide fragment Met4-Glu5-His6 and the C-terminal heptapeptide fragment Phe7-Arg8-Trp9-Gly10-Pro-Gly-Pro were studied. The calculation showed that there is a strong energy differentiation between the forms of the main chain. The conformations of 11 forms of the main chain fall into a wide energy range of 0-15 kcal/mol. It is shown that the spatial structure of the heptapeptide molecule can be represented by eleven low-energy forms of the main chain. The low-energy conformations of the molecule, the values of the dihedral angles of the main and side chains of amino acid residues are found, the energy of intra- and inter-residual interactions is estimated.

Key words: ACTH-(4-10)-PGP, theoretical conformational analysis, spatial structure, conformation.