

ИССЛЕДОВАНИЯ СТРОЕНИЯ И СВОЙСТВ ПЕПТИДНОЙ МОЛЕКУЛЫ CYS-ARG-GLU-LYS-ALA

Аббасова Гюльтекин Джумжуд

*Кандидат физико-математических наук,
доцент кафедры «Оптика и молекулярная физика»
Бакинский Государственный Университет*

Гаджиева Лала Сабир

*Кандидат физико-математических наук,
доцент кафедры «Оптика и молекулярная физика»
Бакинский Государственный Университет*

Сафарли Гюнель Ровшан

*докторант кафедры «Оптика и молекулярная физика»
Бакинский Государственный Университет*

STUDIES OF THE STRUCTURE AND PROPERTIES OF THE PEPTIDE MOLECULE CYS-ARG-GLU-LYS-ALA

G.D.Abbasova,

L.S.Hajiyeva,

G.R.Safarli

АННОТАЦИЯ

Методом молекулярной механики в приближении атом-атомных потенциальных функций изучено влияние замен аминокислотных остатков в первичной структуре пептида CREKA на структуру и конформационные свойства его аналогов.

ABSTRACT

The effect of the amino acid mutation on the spatial structure and conformational properties of the CREKA peptide analogs was investigated by using of the atom-atomic potential functions by the method of molecular mechanics.

Ключевые слова: пептид CREKA, аналог, конформационный анализ, структура, конформационная подвижность.

Key words: peptide CREKA, analog, conformational analysis, structure, conformational flexibility

Введение. Сегодня успехи в теоретическом исследовании строения и свойств пептидных молекул связаны с наличием и доступностью многочисленных вычислительных программ, основанных на различных приближениях методов молекулярной механики, на эмпирических и полуэмпирических приближениях методов квантовой химии и др [1-3]. Результаты, полученные с помощью этих методов, в ряде случаев, не уступают данным экспериментальных исследований. В то же время, они в большинстве случаев являются необходимым дополнением для интерпретации данных эксперимента. К таким методам исследования относится и метод теоретического конформационного анализа, основанный на физической модели атома и использующий полуэмпирические потенциальные функции для описания структуры, конформационных свойств и реакционной способности пептидов и белков [4,5]. В данной работе методом теоретического конформационного анализа исследованы конформационные свойства аналогов пептидной молекулы, обладающей ярко выраженным противоопухолевым эффектом против рака простаты. Пептид, состоящий из пяти аминокислотных остатков Cys1-Arg2-Glu3-Lys4-Ala5 (далее, пептид CREKA), был впервые синтезирован в 2006 году и впоследствии стал объектом пристального внимания различных исследователей благодаря своей уникальной способности накапливаться в высоких концентрациях вблизи опухолевых клеток в различных органах и тканях [6-8]. Ранее нами были исследованы структура и конформационная подвижность молекулы CREKA, изучены динамические особенности основной и боковых цепей аминокислотных остатков, входящих в структуру пептида [9-11]. В литературе описаны многочисленные химические модификации пептида CREKA, осуществленные с целью получения более эффективных аналогов молекулы. В большинстве случаев предпринимались попытки замены остатков в различных положениях пептидных цепей на природные L-аминокислотные остатки и исследовалось влияние таких замен на биологическую активность молекулы. Так, в работе [7] были изучены свойства аналога пептида CREKA, в котором Arg2 был заменен на Pro2 (аналог CREKA) с целью предотвратить воздействие протеаз. Исследования показали, что такой аналог сохраняет свойства природного пептида, в то же время обладает большей устойчивостью по отношению к протеолитическим ферментам. Однако все выполненные химические модификации CREKA в значительной степени носили случайный характер, так как проводились методом проб и ошибок. Поэтому результаты измерений активности противоречивы, трудно поддаются анализу, а сопоставление экспериментальных данных приводит лишь к ориентировочным оценкам корреляции между

структурой и функцией CREKA.

Цель исследования. В данной работе с целью изучения влияния замен аминокислотных остатков на пространственную структуру и конформационные свойства молекулы CREKA, были исследованы 17 модифицированных аналогов природного пептида. Сопоставление стабильных конформаций и анализ результатов исследований по конформационной подвижности позволили выявить общие элементы пространственной организации аналогов CREKA. Полученные результаты могут служить основой для установления взаимосвязи между структурой и функцией CREKA, и как следствие базой для синтеза высокоэффективных аналогов противоопухолевых соединений с пролонгированным эффектом действия.

Методы расчета. Исследование пространственного строения и конформационной подвижности аналогов пептида CREKA проводилось методом теоретического конформационного анализа по методике, подробно изложенной в работах [4,5]. При конформационном расчете использовали полуэмпирические потенциальные функции, описывающие невалентные электростатические взаимодействия атомов, торсионную энергию и энергию образования водородных связей [5]. Потенциальные функции были аппроксимированы к условиям водной среды, величина диэлектрической проницаемости принята равной 10, а водородные связи предполагались ослабленными (максимальная энергия при $r_0 = 1.8 \text{ \AA}$ составляла 1.5 ккал/моль) [12]. Величины барьеров вращения вокруг одинарных связей взяты из работы [13]. В качестве начальных приближений при минимизации стартовых структур пептидов использованы значения двугранных углов, соответствующие низкоэнергетическим состояниям монопептидов [4,5]. Минимизацию энергии проводили методом сопряженных градиентов при фиксированных значениях длин связей и валентных углов [14]. К числу варьируемых параметров относятся двугранные углы основной (ϕ , ψ , ω) и боковых цепей (χ_1 , χ_2 , χ_3, \dots) составляющих молекулу аминокислотных остатков. Отсчет двугранных углов проводили согласно общепринятой номенклатуре [15]. Набор полученных структур анализировали на основе данных относительной конформационной энергии $E_{\text{отн}}$, расстояний между C^α -атомами основной цепи и параметров внутримолекулярных водородных связей.

Результаты исследования. В табл.1 приведена последовательность аминокислотных остатков природного пептида CREKA и его 17 модифицированных аналогов. Исследования проводились на основе поэтапного расчета низкоэнергетических конформационных состояний отдельных фрагментов с использованием программы и техники расчетов, описанных в работах [16-17]. В линейной последовательности пептида CREKA последовательно было проведено ряд замен: остаток Cys1 заменялся на аланин или серин; аргинин во втором положении-на пролин или лизин; Glu3 на аспарагиновую кислоту; Lys4 на положительно заряженную аминокислоту аргинин; а Ala5 был заменен в ряде аналогов на неполярную аминокислоту валин (табл.1).

Таблица 1

ПЕПТИД CREKA И ЕГО АНАЛОГИ

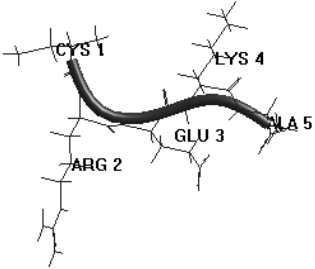
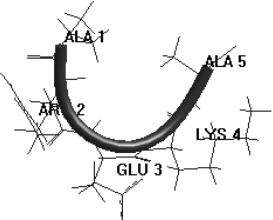
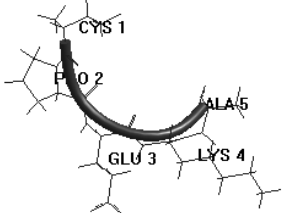
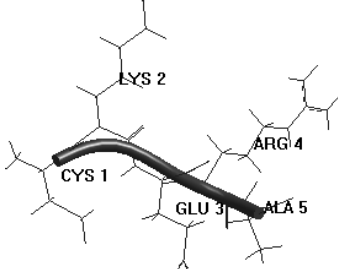
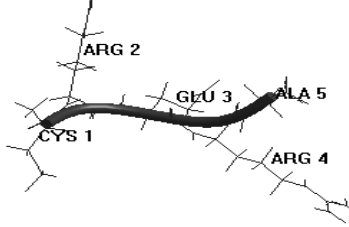
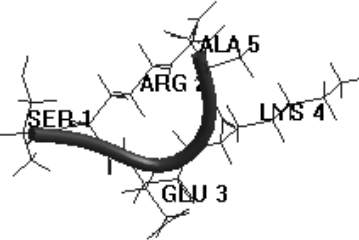
Пептид CREKA и его аналоги	Аминокислотная последовательность
CREKA	Cys1-Arg2-Glu3-Lys4-Ala5
AREKA	Ala1-Arg2-Glu3-Lys4-Ala5
СРЕКА	Cys1-Pro2-Glu3-Lys4-Ala5
СКЕРА	Cys1-Lys2-Glu3-Arg4-Ala5
CRERA	Cys1-Arg2-Glu3-Arg4-Ala5
SREKA	Ser1-Arg2-Glu3-Lys4-Ala5
СКЕКА	Cys1-Lys2-Glu3-Lys4-Ala5
CRDKA	Cys1-Arg2-Asp3-Lys4-Ala5
CREKV	Cys1-Arg2-Glu3-Lys4-Val5
SKEKA	Ser1-Lys2-Glu3-Lys4-Ala5
SRDKA	Ser1-Arg2-Asp3-Lys4-Ala5
SRERA	Ser1-Arg2-Glu3-Arg4-Ala5
SREKV	Ser1-Arg2-Glu3-Lys4-Val5
CKDKA	Cys1-Lys2-Asp3-Lys4-Ala5
СКЕКВ	Cys1-Lys2-Glu3-Lys4-Val5
CRDRA	Cys1-Arg2-Asp3-Arg4-Ala5
CRDKV	Cys1-Arg2-Asp3-Lys4-Val5
CRERV	Cys1-Arg2-Glu3-Arg4-Val5

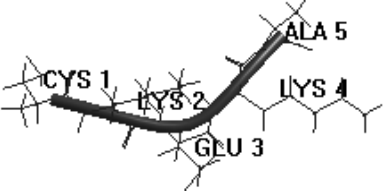
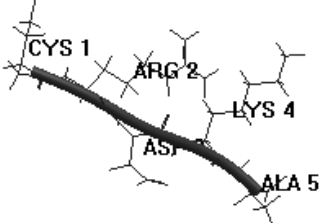
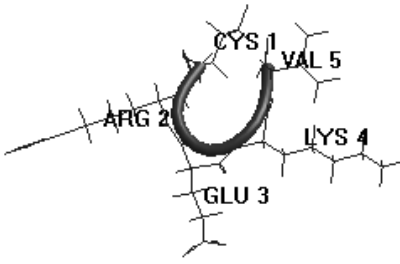
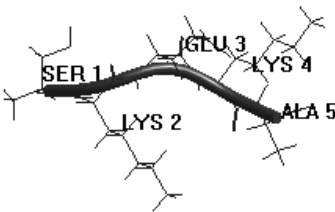
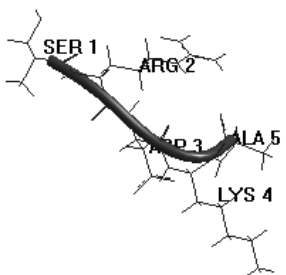
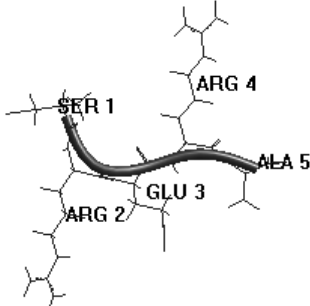
В табл.2 приведены низкоэнергетические конформационные состояния пептида CREKA и его аналогов, рассчитанные методом теоретического конформационного анализа. Таблица включает минимизированные значения полной конформационной энергии ($E_{\text{полн}}$), вклады от отдельных видов взаимодействий-невалентных ($E_{\text{нев}}$), электростатических ($E_{\text{эл}}$) и торсионных ($E_{\text{торс}}$), а также относительную конформационную энергию

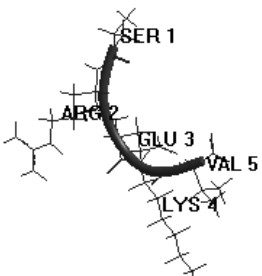
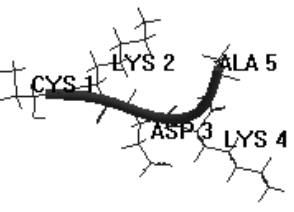
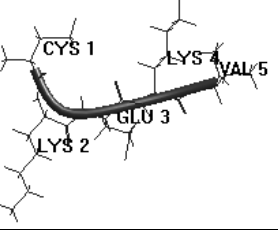
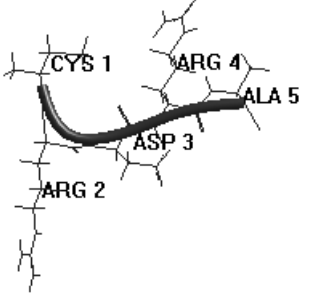
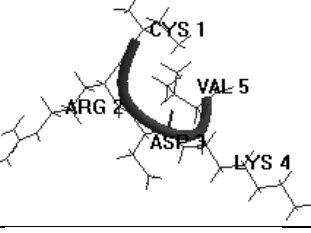
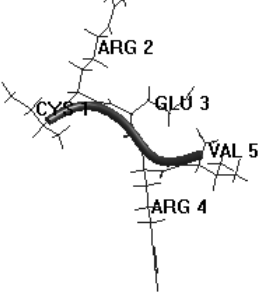
рассчитанных структур ($E_{отн}$). Здесь же приведены расстояния между C^α -атомами аминокислотных остатков, входящих в структуру пептида CREKA и его 17 аналогов.

Таблица 2

НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ КОНФОРМАЦИОННЫЕ СОСТОЯНИЯ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ВКЛАДЫ (ККАЛ/МОЛЬ) ПЕПТИДА CREKA И ЕГО АНАЛОГОВ

Пептид	Пространственная структура	$E_{нев}$	$E_{эл}$	$E_{торс}$	$E_{полн}$	$E_{отн}$	Расстояние между C^α -атомами, Å	
CREKA [9-11]		-16.0	2.8	1.9	-11.3	3.2	Cys1-Glu3 Cys1-Lys4 Cys1-Ala5 Arg2-Lys4 Arg2-Ala5 Glu3-Ala5	6.1 7.4 11.1 6.6 9.7 6.1
1. AREKA		-16.2	1.8	6.2	-11.8	2.7	Ala1-Glu3 Ala1-Lys4 Ala1-Ala5 Arg2-Lys4 Arg2-Ala5 Glu3-Ala5	6.1 7.9 11.4 7.1 9.9 6.1
2. СРЕКА		-14.5	1.5	3.5	-9.5	5.0	Cys1-Glu3 Cys1-Lys4 Cys1-Ala5 Pro2-Lys4 Pro2-Ala5 Glu3-Ala5	4.5 6.6 10.1 3.4 5.9 6.4
3. СКЕРА		-17.5	6.1	4.4	-7.1	7.4	Cys1-Glu3 Cys1-Arg4 Cys1-Ala5 Lys2-Arg4 Lys2-Ala5 Glu3-Ala5	6.1 8.7 9.8 7.4 8.2 8.0
4. СРЕРА		-16.8	0.4	1.9	-14.5	0.0	Cys1-Glu3 Cys1-Arg4 Cys1-Ala5 Arg2-Arg4 Arg2-Ala5 Glu3-Ala5	4.7 7.6 11.5 6.3 9.8 7.8
5. SREKA		-15.2	2.2	2.7	-10.3	4.2	Ser1-Glu3 Ser1-Lys4 Ser1-Ala5 Arg2-Lys4 Arg2-Ala5 Glu3-Ala5	5.8 5.7 9.7 5.5 8.1 6.3

6. CKEKA		-16.3	8.6	2.8	-4.9	9.6	Cys1-Glu3 Cys1-Lys4 Cys1-Ala5 Glu3-Ala5 Lys2-Lys4 Lys2-Ala5	6.6 8.9 12.0 5.5 5.7 8.5
7. CRDKA		-15.7	4.9	2.5	-5.3	9.2	Cys1-Asp3 Cys1-Lys4 Cys1-Ala5 Arg2-Lys4 Arg2-Ala5 Arg3-Ala5	6.9 10.1 10.4 6.6 7.5 7.0
8. CREKV		-14.7	3.0	3.0	-8.7	5.8	Cys1-Glu3 Cys1-Lys4 Cys1-Val5 Arg2-Lys4 Arg2-Val5 Glu3-Val5	6.0 5.4 6.2 5.7 7.4 6.6
9. SKEKA		-15.8	9.4	2.3	-4.1	10.4	Ser1-Glu3 Ser1-Lys4 Ser1-Ala5 Lys2-Lys4 Lys2-Ala5 Glu3-Ala5	6.6 7.7 10.0 5.9 8.4 5.9
10. SRDKA		-16.5	5.4	1.2	-10.0	4.5	Ser1-Asp3 Ser1-Lys4 Ser1-Ala5 Arg2-Lys4 Arg2-Ala5 Asp3-Ala5	6.8 10.4 13.4 7.1 10.4 6.8
11. SRERA		-17.0	4.4	1.8	-10.8	3.7	Ser1-Glu3 Ser1-Arg4 Ser1-Ala5 Arg2-Arg4 Arg2-Ala5 Glu3-Ala5	6.0 6.2 11.9 6.3 10.3 6.6

12. SREKV		-13.5	1.6	4.1	-7.9	6.6	Ser1-Glu3 Ser1-Lys4 Ser1-Val5 Arg2-Lys4 Arg2-Val5 Glu3-Val5	6.9 9.3 10.6 5.7 7.6 6.2
13. CKDKA		-9.1	11.0	4.1	-6.0	8.5	Cys1-Asp3 Cys1-Lys4 Cys1-Ala5 Lys2-Lys4 Lys2-Ala5 Asp3-Ala5	6.7 10.9 12.9 7.5 9.6 6.9
14. CKEKV		-15.8	11.5	2.2	-2.2	12.3	Cys1-Glu3 Cys1-Lys4 Cys1-Val5 Lys2-Lys4 Lys2-Val5 Glu3-Val5	6.7 10.2 12.5 7.0 9.9 6.5
15. CRDRA		-13.6	1.8	3.0	-9.8	4.7	Cys1-Asp3 Cys1-Arg4 Cys1-Ala5 Arg2-Arg4 Arg2-Ala5 Asp3-Ala5	6.2 8.0 10.9 7.1 9.9 6.4
16. CRDKV		-16.6	5.8	1.4	-9.4	5.1	Cys1-Asp3 Cys1-Lys4 Cys1-Val5 Arg2-Lys4 Arg2-Val5 Asp3-Val5	6.1 7.8 11.7 7.1 10.5 6.8
17. CRERV		-14.3	2.2	1.7	-10.5	4.0	Cys1-Glu3 Cys1-Arg4 Cys1-Val5 Arg2-Arg4 Arg2-Val5 Glu3-Val5	6.0 7.3 10.8 6.6 9.6 6.0

Заклучение. Как следует из результатов расчета, наименьшим значением полной конформационной энергии обладает аналог CRERA с $E_{\text{полн}} = -14.5$ ккал/моль. Аналог CRERA, который содержит остаток лизина вместо аргинина в четвертом положении пептидной цепи ($\text{Lys4} \rightarrow \text{Arg4}$), характеризуется наличием фрагмента Cys1-Glu3

со свернутой структурой во всех низкоэнергетических конформационных состояниях. Основной вклад в стабилизацию структуры пептида вносят невалентные взаимодействия, а также водородные связи между атомами боковых цепей Arg2 и Glu3. Такой же поворот пептидной цепи на участке Cys1-Glu3 характерен для аналога CREKA, в котором выполнена замена одной из полярных аминокислот на неполярную Arg2→Pro2 ($E_{отн}=5.0$ ккал/моль). Известно, что пролин, у которого нет подвижного бокового радикала, благодаря жестко фиксированной связи N-C α , ограничивает подвижность предшествующего ему остатка. Поэтому во всех конформациях этого аналога с низким значением энергии расстояние между C α -атомами первого и третьего остатков не превышает 4.8 Å. В аналоге с наиболее компактной пространственной структурой с заменой Ala5→Val5 (аналог CREKV с $E_{отн}=5.8$ ккал/моль) C α -атомы концевых аминокислотных остатков сближены на расстояние, равное 6.2-6.6 Å во всех низкоэнергетических структурах.

Замена цистеина Cys1 на любую другую аминокислоту (аналоги AREKA, SREKA, SRDKA, SRERA и SREKV) приводит к формированию конформаций, полная энергия которых варьирует в пределах значений 2.7-5.6 ккал/моль. Так, например, аналог AREKA ($E_{отн}=2.7$ ккал/моль), в котором выполнена замена Cys1→Ala1, может реализовывать в условиях невяно заданного водного окружения 7 конформационных состояний, относительная энергия которых лежит в интервале 0-5 ккал/моль. Конформация с минимальным значением полной энергии характеризуется полу свернутой структурой, которая энергетически более предпочтительна по сравнению с полностью свернутыми (или полностью развернутыми) конформациями на ~3-5 ккал/моль (табл.2). Наибольший вклад в стабилизацию структуры вносят невалентные взаимодействия, энергия которых составляет -16.2 ккал/моль. Сопоставление полученных данных с результатами расчетов природного пептида CREKA [9-11] показало, что замена полярной аминокислоты Cys1 на неполярную Ala1 существенно не повлияла на конформационную подвижность пептида. Низкоэнергетические конформационные состояния стабилизированы, как и в природном пептиде, водородными связями между положительно заряженной NH $_2$ -группой Arg2 и COO-группой остатка Glu3. Аналогичная ситуация выявлена для аналога SRDKA ($E_{отн}=4.5$ ккал/моль), который содержит две замены-в первом (Cys1→Ser1) и третьем положениях (Glu3→Asp3) пептидной цепи. Несмотря на наличие большого числа энергетически выгодных контактов между валентно несвязанными атомами во всех низкоэнергетических конформационных состояниях, вклад от энергии электростатических взаимодействий варьирует в пределах 3.8-8.4 ккал/моль, а относительная энергия глобальной конформации составляет 4.5 ккал/моль. Аналог SRERA ($E_{отн}=3.7$ ккал/моль) также содержит две замены в последовательности аминокислотных остатков Cys1→Ser1 и Lys4→Arg4. Аналог характеризуется вытянутой структурой основной цепи, в которой боковые цепи Arg2 и Arg4 ориентированы в противоположные стороны. Конформационные состояния пептида SREKV, который в дополнение к замене Cys1→Ser1 содержит остаток валина вместо аланина в пятом положении цепи (Ala5→Val5) на 5.6 ккал/моль отличаются от конформации с минимальным значением энергии. Эти конформации относятся как к развернутым, так и свернутым типам структур, с расстоянием между C α -атомами Ser1 и Val5, равным 10.6 Å. Таким образом, замена в первом и последнем положении пептидной цепи полярной аминокислоты на неполярную, также как замена аланина на валин не оказывает существенного влияния на структуру пептидов.

Диаметрально противоположная картина наблюдается в случае, когда происходит моно-и ди-замещения аргинина во втором положении пептидной цепи. Как следует из результатов расчета, относительная конформационная энергия таких аналогов (SKERA, SKEKA, SKDKA и SKEKV) варьирует в пределах 7.4-12.3 ккал/моль. Так, например, в аналоге SKERA ($E_{отн}=7.4$ ккал/моль) замена аминокислотных остатков в двух положениях пептидной цепи Arg2→Lys4 и Lys4→Arg4 приводит к резкому увеличению энергии электростатических взаимодействий на 3.3 ккал/моль во всех рассчитанных структурах. Относительная энергия аналогов варьирует в интервале значений 0-5 ккал/моль. Резкое увеличение электростатических наталкиваний между объемными боковыми цепями Lys2, Glu3 и Lys4 наблюдается и в случае замены Arg2 на Lys2 в аналоге SKEKA ($E_{отн}=9.6$ ккал/моль). Аналог SKDKA ($E_{отн}=8.5$ ккал/моль) с заменами Arg2→Lys2 и Glu3→Asp3 формирует структуры, которые энергетически менее предпочтительны по сравнению с природным соединением как с точки зрения невалентных, электростатических так и торсионных взаимодействий. Наконец, аналог SKEKV с Arg2→Lys2 и Ala5→Val5 обладает наибольшей относительной энергией по сравнению с природным пептидом и другими аналогами ($E_{отн}=12.3$ ккал/моль). Причиной является большое число электростатических наталкиваний атомов в боковых цепях Lys2 и Lys4. Аналог не содержит устойчивых элементов в своей структуре.

В аналоге CRDRA ($E_{отн}=4.7$ ккал/моль) выполнены две замены-глутаминовая кислота заменена на аспарагиновую кислоту (Glu3→Asp3) и лизин замен на аргинин (Lys4→Arg4). Низкоэнергетические конформации характеризуются вытянутой структурой, а в глобальной конформации расстояние между C α -атомами Cys1 и Ala5 равно 10.9 Å. В аналоге CRDKV ($E_{отн}=5.1$ ккал/моль) в результате замены Glu3→Asp3 и Ala5→Val5 происходит уменьшение вкладов от электростатических взаимодействий.

Энергетически невыгодными являются замены глутаминовой кислоты Glu3→Asp3 (аналог CRDKA с $E_{отн}=9.2$ ккал/моль) как по энергии невалентных, так и электростатических взаимодействий. В отличие от всех предыдущих аналогов аналог SKEKA ($E_{отн}=10.4$ ккал/моль) с заменами Cys1→Ser1 и Arg2→Lys2 содержит во всех

низкоэнергетических состояниях относительно стабильный фрагмент Glu3-Ala5, на котором C^α-атомы 3-го и 5-го аминокислотного остатка сближены на расстояние 4.8 Å. Аналог CRERV (E_{отн}=4.0 ккал/моль) с заменами Lys4→Arg4 и Ala5→Val5 формирует структуры, которые энергетически менее предпочтительны по сравнению с природным соединением как с точки зрения невалентных, электростатических так и торсионных взаимодействий.

Список литературы:

- [1] У.Буркерт, Н.Аллинггер. Молекулярная механика. М.: Мир, 1986. 364 с.
- [2] **Г.И.Кобзев.** Применение неэмпирических и полуэмпирических методов в квантово-химических расчетах, **2004, 150 с.**
- [3] Дж.Сигал. Полуэмпирические методы расчета электронной структуры, М.: Мир, 1980 т.1, 327 с., т.2., 371с.
- [4] E.M. Popov. Quantitative approach to conformations of proteins // *Int.J.Quantum Chem.*, 1979, v.16, p.707-737
- [5] Е.М. Попов. Структурная организация белков // М. Наука, 1989, 352 с.
- [6] **D.Simberg, T.Duza, J.H.Park, M.Essler, J.Pilch, L.Zhang, A.M.Derfus, M.Yang, R.M. Hoffman, S.Bhatia, M.J.Sailor, E.Ruoslahti. Biomimetic amplification of nanoparticle homing to tumors // PNAS, January 16, 2007, v. 104, No.3, p. 932-936**
- [7] Z.A.Flores-Ortega, A.I.Jimnez, M.I.Calaza, C.Cativuela, R.Nussinov, E.Ruoslahti, C.Alemn. In Silico Molecular Engineering for a Targeted Replacement in a Tumor-Homing Peptide // *J. Phys. Chem. B*, No. 11, 2009
- [8] **S.M.Steiert, J.Talmadge, A.Derfus, S.Barry. Targeted nanoparticles for detecting and treating cancer // Drug Development Res., 2006, v. 7, p.70-93**
- [9] И.Н.Алиева, Г.Д.Аббасова., Н.М.Годжаев. Конформационная динамика боковых цепей молекулы CREKA // *Bakı Universitetinin Xəbərləri (fizika-riyaziyyat elmləri seriyası)*, 2007, №4, s.166-174
- [10] Н.М.Годжаев, Г.Д. Аббасова, И.Н.Алиева. Исследование пространственного строения нового противоопухолевого лекарственного препарата—молекулы CREKA // *J. Qafqaz University*, 2008, No.21, p.30-37
- [11] И.Н.Алиева, Г.Д.Аббасова., Н.М.Годжаев. Конформационно-динамические свойства молекулы CREKA // *Application of Information and Communication Technologies (AICT)*, International Conference, 2009, p.148-152 (<http://ieeexplore.ieee.org>)
- [12] Г.М.Липкинд, С.Ф.Архипова, Е.М.Попов. Теоретическое исследование конформаций N-ацетил L-аланина в различных средах // *Журнал структурной химии*. 1970, т. 11, с. 121-126.
- [13] F.A.Momany, R.F.McGuire, A.W.Burgess, H.A.Scheraga. Energy parameters in polypeptides:Geometric parameters, partial atomic charges, non-bonded interaction for naturally occurring amino acid // *Phys. Chem.*, 1975, v.79, p.2361-2381
- [14] И.С.Максумов, Л.И.Исмаилова, Н.М.Годжаев. Программа полуэмпирического расчёта конформаций молекулярных комплексов на ЭВМ // *Журнал структурной химии*, 1983, т. 24, с.147-148
- [15] IUPAC-IUB, *Quantity, Units and Symbols in Physical Chemistry*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, v.39, 1988
- [16] Алиева И.Н., Велиева Л.И., Алиев Д.И., Годжаев Н.М. “Пространственная структура и конформационная подвижность нейропептидов семейства галлатостатинов” // *Ж. Биофизика (Москва, изд-во “Наука”)*, 2005, т.50, №2, с.197-202
- [17] I.N.Alieva, L.I.Velieva, M.A.Musayev,N.M.Gojayev..Conformational features of the allatostatin III neuropeptide from the cockroach *Diploptera Punctata* // *Journal of Protein and Peptide Letters (PPL)*, Bentham Science Publishers Ltd., 2006, v.13, p.1007-1015