

*ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ
МОЛЕКУЛ СЕМЕЙСТВА
ГЕМОКИНИНОВ-1 И
КОНФОРМАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ИХ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
ВЗАИМОСВЯЗЕЙ*

Целью настоящей работы является определение пространственного строения и конформационных особенностей молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 крысы/мыши и их отдельных фрагментов, на основе которых могут быть исследованы конформационно-динамические свойства этих тахикининовых молекул.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

1. Установление всех возможных стабильных конформаций молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 крысы/мыши.
2. Определение энергетических вкладов внутримолекулярных взаимодействий, стабилизирующих каждую из оптимальных конформаций молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 крысы/мыши.
3. Выяснение роли межостаточных взаимодействий отдельных аминокислотных остатков молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 крысы/мыши в конформационной стабильности пространственных структур природных нейропептидов.
4. Проведение сравнительной характеристики электронного строения адресных фрагментов молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 крысы/мыши и анализа влияния заместителей в молекулах на изменение энергетических и электронных параметров, а, следовательно, и реакционной способности пептидамидов.
5. Исследование степени конформационной подвижности молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 крысы/мыши и отдельных их биологически активных фрагментов в условиях вакуума и водного окружения.

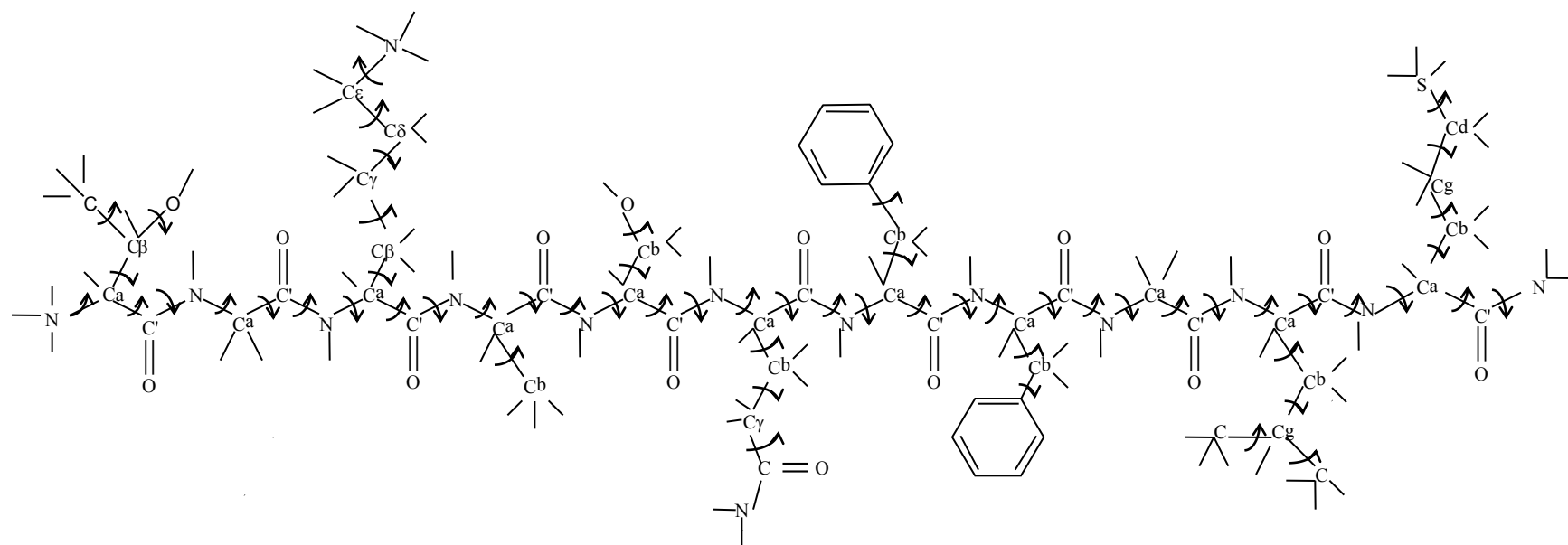


Рис.1. Расчетная атомная модель и переменные двугранные углы молекулы.гемокинина-1 человека.

Thr1-Gly2-Lys3-Ala4-Se5-Gln6-Phe7-Phe8-Gly9-Leu10-Met11-NH2

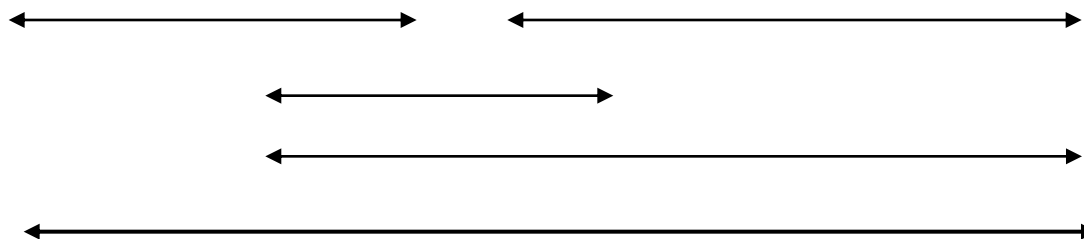


Рис.3. Схема расчета молекулы геокинина-1 человека.

Arg1-Ser2-Arg3-Thr4-Arg5-Gln6-Phe7-Tyr8-Gly9-Leu10-Met11-NH2

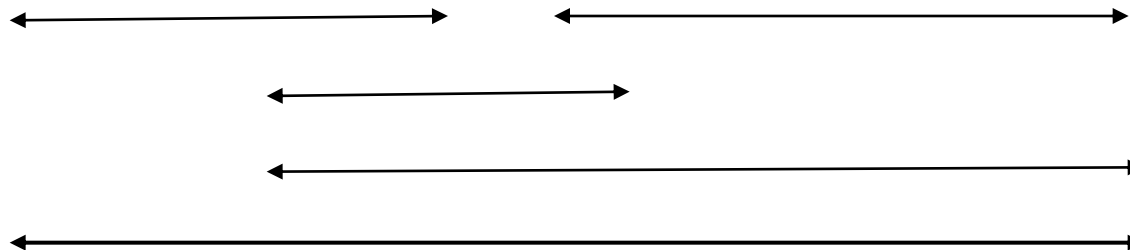


Рис.4. Схема расчета молекулы гекинина-1 мыши/крысы.

Таблица 1. Энергетическое распределение оптимальных конформаций N-концевого пентапептидного фрагмента молекулы гемокинаина 1 человека.

Шейп	Форма	Интервал относительной энергии (ккал/моль)					
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-10
<i>eeee</i>	BBBBBB RLBBBB				1	1	25 27
<i>efee</i>	BRBBBB RPBBBB		1	1 2	- 1	2 2	24 21
<i>eeefe</i>	BBRBBB RLRBBB					2	25 27
<i>effe</i>	BRRBBB RPRBBB		1	-	1 2	3 4	23 20
<i>eeff</i>	BBRRRR RLRRRR		1	2	1 2	3 2	20 23
<i>efff</i>	BRRRRR RPRRRR	1	- 1	1 1	2 1	2 3	21 21
<i>efef</i>	BRBRRR RPBRRR	1 1	1 1	2 3	2 1	- 2	21 19
<i>eeef</i>	BBBRRR RLBRRR			1	1	2	23 27
<i>feee</i>	RBBBBB BLBBBB				1	-	26 27
<i>ffee</i>	RRBBBB BPBBBB				1 1	3 1	23 25
<i>fefe</i>	RBRBBB BLRBBB					1	26 27
<i>fffe</i>	RRRBBB BPRBBB			1	1	4	21 27
<i>feff</i>	RBRRRR BLRRRR			1	2	1	23 27
<i>ffff</i>	RRRRRR BPRRRR		1	6	1	2	17 27
<i>ffef</i>	RRBRRR BPBRRR			2	1 -	3 2	23 23
<i>feef</i>	RBBRRR BLBRRR				1	- 1	26 26

Таблица 2

Энергетическое распределение конформаций по шейпам С-концевого пентапептида Phe7-Phe8-Gly9-Leu10-Met11-NH2 молекулы гемокинина-1 человека

N	Шейп	Форма основной цепи	Интервал относительной энергии, ккал/моль					Число конформаций
			0÷1	1÷2	2÷3	3÷4	4÷5	
1	fefe	RBRBB	-	-	-	-	-	81
		RRPB	-	-	-	-	-	81
2	feff	BRRR	-	-	-	-	1	80
		RRPR	-	-	-	-	1	80
3	feef	RBBRR	-	-	-	-	-	81
		RRLRR	-	-	-	-	-	81
4	feee	RBBBB	-	-	-	-	-	81
		RRLBB	-	-	-	-	-	81
5	fffe	RRRBB	-	-	-	-	-	81
		BRPB	-	-	-	-	-	81
6	ffff	RRRRR	1	4	5	6	3	62
		BRPR	-	-	-	-	-	81
7	ffee	RBBBB	-	-	-	-	-	81
		RBLBB	-	-	-	-	-	81
8	ffef	RBBRR	-	-	-	1	-	81
		RBLRR	-	-	-	-	-	81
9	eeee	BBBBB	-	-	-	-	-	81
		BRLBB	-	-	-	-	-	81
10	efee	BRBBB	-	-	-	-	-	81
		BBLBB	-	-	-	-	-	81
11	eeff	BRRRR	-	-	-	1	2	78
		BRPR	-	-	-	-	1	80
12	efff	BRRRR	-	-	-	2	3	76
		BRPR	-	-	1	1	4	75
13	effe	BRBBB	-	-	-	-	-	81
		BRPB	-	-	-	-	-	81
14	efef	BRBBR	-	-	-	-	-	81
		BBLRR	-	-	-	-	-	81
15	eeef	BBRRR	-	-	-	2	-	79
		BRLRR	-	-	-	-	-	81
16	eeefe	BBRBB	-	-	-	-	-	81
		BRPB	-	-	-	-	-	81

Таблица 3.

Энергетическое распределение оптимальных конформаций тетрапептида
Ala4-Ser5-Gln6-Phe7 молекулы гемокинина-1 человека

Шейп	Интервал относительной энергии, ккал/моль				Общее число конформаций
	0÷1	1÷2	2÷3	3÷4	
<i>fff</i>	5	6	7	9	293
<i>ffe</i>	2	3	4	5	306
<i>e fe</i>	1	2	4	3	310
<i>fee</i>	-	-	1	3	317
<i>eff</i>	-	-	1	2	317
<i>eee</i>	-	1	2	4	313
<i>eef</i>	-	-	1	3	316
<i>fef</i>	-	-	1	3	316

Таблица 4.

Энергетические параметры стабильных конформаций С-концевого октапептида

Ala4-Ser5-Gln6-Phe7-Phe8-Gly9-Leu10-Met11-NH₂ молекулы

гемокинина-1 человека.

№	Шейп	Конформация	Энергетические вклады, ккал/моль				
			Е _{нев}	Е _{эл}	Е _{торс}	Е _{полн}	Е _{отн}
1	<i>ffffff</i>	R ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-42.1	10.2	5.8	-26.1	0
2	<i>eeffffff</i>	B ₂ B ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-38.0	7.5	5.4	-25.1	1.0
3	<i>effffff</i>	B ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-40.2	8.5	6.8	-24.8	1.3
4	<i>eeeffff</i>	B ₂ B ₂ B ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-37.2	7.4	5.5	-24.3	1.8
5	<i>feffff</i>	R ₂ B ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-38.7	8.1	6.3	-24.3	1.8
6	<i>feeffff</i>	R ₂ B ₂ B ₃₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-35.1	7.6	5.4	22.1	4.0
7	<i>efeffff</i>	B ₂ R ₂ B ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-36.3	8.1	7.7	-20.6	5.5
8	<i>ffeffff</i>	R ₂ R ₂ B ₁₃₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-34.4	6.7	7.3	-20.4	5.7
9	<i>eeeefff</i>	B ₁ B ₂ B ₁₃₁ B ₁ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-34.1	8.4	5.9	-19.8	6.3
10	<i>efeefff</i>	B ₁ R ₂ B ₁₃₁ B ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-34.9	8.2	7.6	-19.1	7.0

Таблица 5.

Энергетические вклады внутри- и межостаточных взаимодействий в низкоэнергетических конформациях С-концевого октапептида молекулы гемокинина-1 в низкоэнергетических конформациях I - $R_2R_2 R_{211} R_2R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 0.0$ ккал/моль), II - $R_1B_2 R_{312} R_2R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 1.8$ ккал/моль)

	Ala ⁴	Ser ⁵	Gln ⁶	Phe ⁷	Phe ⁸	Gly ⁹	Leu ¹⁰	Met ¹¹	
I	1.2	-0.6	-0.5	-0.7	-3.0	0.0	0.1	0.4	Ala ⁴
II	1.2	-1.6	-0.6	-0.1	0.1	0.0	-0.1	0.0	
	I	0.9	-1.0	-0.7	-0.9	-1.5	-0.1	0.0	Ser ⁵
	II	1.1	-1.5	-0.9	-1.8	-1.1	-0.1	0.0	
		I	-0.7	-1.8	-1.0	-1.3	-3.2	-0.1	Gln ⁶
		II	-0.7	-1.8	-1.0	-1.4	-2.4	-0.2	
			I	0.1	-4.1	-1.1	-2.2	-2.9	Phe ⁷
			II	0.1	-4.4	-1.1	-2.0	-3.6	
				I	0.6	0.6	-1.1	-2.4	Phe ⁸
				II	0.4	0.7	-1.1	-2.3	
					I	1.3	-0.7	-0.8	Gly ⁹
					II	1.3	-0.7	-0.8	
						I	-1.0	-3.6	Leu ¹⁰
						II	-1.0	-3.6	
							I	-2.1	Met ¹¹
							II	-2.1	

Таблица 5.

Энергетические параметры стабильных конформаций молекулы
гемокинина-1 человека.

№	Конформация	Энергетические вклады, ккал/моль				
		Е _{нев}	Е _{эл}	Е _{торс}	Е _{полн}	Е _{отн}
1.	B ₁₂₂ R R ₂₂₂₂₂ R ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-66.3	15.5	8.7	-42.1	0
2.	B ₁₂₂ P R ₂₂₂₂₂ R ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-66.0	15.7	8.7	-41.6	0.5
3.	B ₁₂₂ B R ₂₂₂₂₂ R ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-62.5	15.7	8.4	-39.8	2.3
4.	B ₁₂₂ L R ₂₂₂₂₂ R ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₂₂₂ R ₃₂₂₂	-62.9	15.1	8.2	-39.6	2.5
5.	B ₃₂₂ RB ₂₂₂₂₂ R ₁ B ₂ R ₃₁₂ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-60.7	14.6	6.8	-39.3	2.8
6.	R ₁₂₂ RR ₂₂₂₂₂ R ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-62.3	16.3	8.0	-38.0	3.1
7.	B ₁₂₂ R R ₂₂₂₂₂ R ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ BR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-60.3	15.2	8.1	-37.0	4.1
8.	B ₁₂₂ R R ₂₂₂₂₂ R ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ LR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-60.1	16.1	8.0	-36.0	6.1
9.	R ₁₂₂ BR ₂₂₂₂₂ R ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-59.3	15.5	8.2	-35.6	6.5
10.	R ₁₂₂ LR ₂₂₂₂₂ R ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-59.6	15.9	8.2	-35.5	6.6
11.	B ₁₂₂ R R ₂₂₂₂₂ R ₂ B ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-59.1	15.1	8.5	-35.5	6.6
12.	R ₃₂₂ PB ₂₂₂₂₂ R ₁ B ₂ R ₃₁₂ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-56.2	14.4	7.1	-34.7	7.4
13.	R ₁₂₂ PR ₂₂₂₂₂ R ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-58.3	15.7	8.6	-34.0	8.1
14.	B ₃₂₂ BB ₂₂₂₂₂ R ₁ B ₂ R ₃₁₂ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-55.0	14.3	6.7	-33.9	8.2
15.	B ₃₂₂ PB ₂₂₂₂₂ R ₁ B ₂ R ₃₁₂ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-54.7	14.2	6.7	-33.8	8.3
16.	R ₃₂₂ RB ₂₂₂₂₂ R ₁ B ₂ R ₃₁₂ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-55.2	16.1	6.6	-33.6	8.5
17.	B ₁₂₂ P R ₂₂₂₂₂ R ₂ R ₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₃ LR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-56.9	16.0	8.2	-32.8	9.3
18.	B ₃₂₂ LB ₂₂₂₂₂ R ₁ B ₂ R ₃₁₂ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-53.7	14.5	6.7	-32.6	9.5
19.	R ₃₂₂ BB ₂₂₂₂₂ R ₁ B ₂ R ₃₁₂ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-54.2	15.0	6.5	-32.6	9.5
20.	R ₃₂₂ LB ₂₂₂₂₂ R ₁ B ₂ R ₃₁₂ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-54.1	15.0	6.5	-32.5	9.6

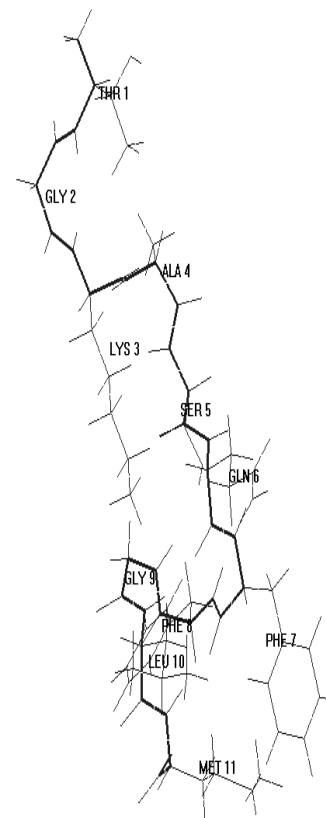
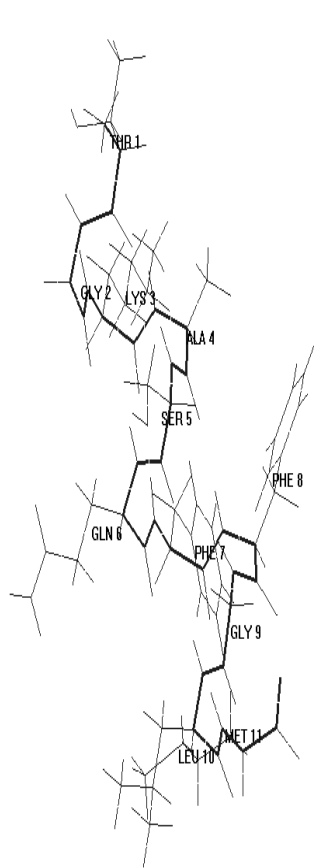


Рис.5. Проекция двух самых низкоэнергетических конформаций молекулы гемокинина 1 человека.

Таблица 6.

Энергетические вклады внутри- и межостаточных взаимодействий в
низкоэнергетических конформациях:

I – $B_{122}R R_{22222} R_2R_2R_{211}R_2R_3RR_{2122}R_{3222}$ ($E_{отн} = 0$ ккал/моль),

II – $B_{322}RB_{22222} R_1B_2 R_{312}R_2R_3RR_{2122}R_{3222}$ ($E_{отн} = 2.8$ ккал/моль)

молекулы гемокинина-1 человека.

Thr ¹	Gly ²	Lys ³	Ala ⁴	Ser ⁵	Gln ⁶	Phe ⁷	Phe ⁸	Gly ⁹	Leu ¹⁰	Met ¹¹	
0.7	-1.4	0.3	-2.0	-2.2	-0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	Thr ¹
0.4	-1.7	-0.1	-2.1	-0.2	-0.1	-0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	
I	1.2	0.5	-1.1	-1.9	-1.9	-0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	Gly ²
II	1.3	-0.8	-0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	
	I	2.7	-1.3	-1.0	-1.6	-2.4	-0.4	0.0	0.1	0.4	Lys ³
	II	2.3	-1.2	-1.4	-4.7	-0.3	0.0	0.1	-0.1	0.3	
		I	1.4	0.0	-1.0	-1.4	-2.8	-0.4	0.0	0.0	Ala ⁴
		II	1.1	-1.1	-0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			I	0.9	-0.8	-0.7	-0.7	-1.0	-0.1	0.0	Ser ⁵
			II	1.1	-1.1	-0.9	-2.2	-1.5	-0.1	0.0	
				I	-0.7	-1.9	-0.9	-1.2	-3.2	-0.2	Gln ⁶
				II	-0.7	-1.9	-0.9	-1.2	-3.2	-0.2	
					I	0.1	-4.3	-1.1	-2.1	-3.1	Phe ⁷
					II	0.1	-4.3	-1.1	-2.1	-3.1	
						I	0.3	0.7	-1.1	-2.4	Phe ⁸
						II	0.3	0.7	-1.1	-2.4	
							I	1.7	-0.7	-0.8	Gly ⁹
							II	1.7	-0.7	-0.8	
								I	-1.0	-3.6	Leu ¹⁰
								II	-1.0	-3.6	
									I	-2.2	Met ¹¹
									II	-2.2	

Таблица 8.

Энергетическое распределение оптимальных конформаций пентапептида Arg1-Ser2-Arg3-Thr4-Arg5 молекулы гемокинина-1 мыши/крысы.

Шейп	Форма	Интервал относительной энергии (ккал/моль)					
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-10
<i>eeee</i>	BBBBB						21
<i>efee</i>	BRBBB						23
<i>eeef</i>	BBRBB						31
<i>effe</i>	BRRBB						30
<i>eeff</i>	BBRRR						25
<i>efff</i>	BRRRR	2	4	6	2	3	19
<i>efef</i>	BRBRR	1	2	3	4	2	22
<i>eeef</i>	BBBRR						18
<i>feee</i>	RBBBB						11
<i>ffee</i>	RRBBB						9
<i>fefe</i>	RBRBB				1	1	17
<i>fffe</i>	RRRBB						32
<i>feff</i>	RBRRR						27
<i>ffff</i>	RRRRR				2	4	25
<i>ffef</i>	RRBRR						14
<i>feef</i>	RBBRR					2	16

Таблица 9.

Энергетическое распределение конформаций по шейпам С-концевого пентапептида Phe7-Tyr8-Gly9-Leu10-Met11-NH2 молекулы гемокина-1 мыши/крысы.

№	Шейп	Форма основной цепи	Интервал относительной энергии, ккал/моль					Общее число конформаций
			0÷1	1÷2	2÷3	3÷4	4÷5	
1	<i>fefe</i>	RBRBB RRPBB						162
2	<i>feff</i>	RBRRR RRPRR				1	1	160
3	<i>feef</i>	RBBRR RRLRR						162
4	<i>feee</i>	RBBBB RRLBB						162
5	<i>fffe</i>	RRRBB RBPBB						162
6	<i>ffff</i>	RRRRR RBPRR	2	4	3	5	10	138
7	<i>ffee</i>	RRBBB RBLBB						162
8	<i>ffef</i>	RRBRR RBLRR				1	1	160
9	<i>eeee</i>	BBBBB BRLBB						162
10	<i>efee</i>	BRBBB BBLBB						162
11	<i>eeff</i>	BBRRR BRPRR				3	3 1	151
12	<i>efff</i>	BRRRR BBPRR		1	2	2	2 2	153

Таблица 10.

Энергетическое распределение оптимальных конформаций тетрапептида
Thr4-Arg5-Gln6-Phe7 молекулы гемокиина-1 мышцы/крысы

Шейп	Интервал относительной энергии, ккал/моль				Общее число конформаций
	0÷1	1÷2	2÷3	3÷4	
<i>fff</i>	1	4	4	5	337
<i>ffe</i>	-	-	1	2	357
<i>efe</i>	1	2	3	5	348
<i>fee</i>	-	-	1	3	356
<i>eff</i>	-	-	-	1	359
<i>eee</i>	1	1	2	3	354
<i>eef</i>	1	2	4	6	357
<i>fef</i>	-	1	1	3	355

Таблица 11.

Энергетические параметры низкоэнергетических конформаций
октапептида Thr4-Arg5-Gln6-Phe7-Tyr8-Gly9-Leu10-Met11-NH₂ молекулы
гемокинина-1 мышцы/крысы.

№	Шейп	Форма	Энергетические вклады, ккал/моль				
			Е _{нев}	Е _{эл}	Е _{торс}	Е _{полн}	Е _{отн}
1	<i>ffffff</i>	R ₁ R ₂₂ R ₂ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-43.1	9.8	5.8	-27.5	0
2	<i>efffff</i>	B ₁ R ₂₂ R ₂ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-41.3	8.2	6.8	-26.4	1.1
3	<i>feffff</i>	R ₁ B ₂₂ R ₂ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-43.1	9.2	7.4	-26.4	1.1
4	<i>eeffff</i>	B ₁ B ₂₂ R ₂ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-43.0	9.1	7.7	-26.2	1.3
5	<i>efeffff</i>	B ₂ R ₃₂ B ₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-39.6	8.9	7.5	-23.2	4.2
6	<i>eeeffff</i>	B ₂ B ₂₂ B ₃ R ₃ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-36.8	9.0	5.3	-22.5	5.0
7	<i>eeeefff</i>	B ₁ B ₂₂ B ₃ B ₃ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-34.0	8.5	4.5	-21.0	6.5
8	<i>efeefff</i>	B ₁ R ₃₂ B ₁ B ₁ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-36.4	8.5	5.9	-22.0	5.5
9	<i>eeeefff</i>	B ₂ B ₂₂ B ₃ B ₃ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-33.1	8.7	4.6	-19.9	7.6
10.	<i>efeefff</i>	B ₂ B ₃₂ B ₁ B ₁ R ₃ RR ₂₁ R ₃₂	-34.9	8.7	6.6	-19.7	7.8

Таблица 12.

Энергетические вклады внутри- и межостаточных взаимодействий в низкоэнергетических конформациях С-концевого октапептида молекулы гемокинина-1 в низкоэнергетических конформациях: I - $R_2R_2R_{211}R_2R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 0.0$ ккал/моль), II- $R_1B_{22}R_2R_2R_3RR_{21}R_{32}$ ($E_{отн} = 1.1$ ккал/моль)

	Thr ⁴	Arg ⁵	Gln ⁶	Phe ⁷	Tyr ⁸	Gly ⁹	Leu ¹⁰	Met ¹¹	
I	1.6	0.6	-0.7	-0.9	-2.1	0.0	0.1	0.4	Thr ⁴
II	1.5	-0.4	-0.6	-0.1	-0.3	0.0	-0.1	0.2	
	I	-0.2	-1.5	-0.8	-1.2	-1.2	-0.1	0.3	Arg ⁵
	II	0.3	-1.2	-1.9	-4.6	-1.2	-0.1	0.5	
		I	-0.7	-1.8	-1.0	-1.2	-3.0	-0.1	Gln ⁶
		II	-0.7	-1.9	-0.8	-1.0	-3.3	-0.1	
			I	0.0	-3.3	-1.0	-2.1	-3.9	Phe ⁷
			II	0.1	-3.3	-1.0	-1.6	-3.2	
				I	1.5	-0.1	-1.1	-2.5	Tyr ⁸
				II	1.3	0.2	-1.1	-2.5	
					I	1.2	-0.7	-0.8	Gly ⁹
					II	1.2	-0.7	-0.8	
						I	-1.0	-3.7	Leu ¹⁰
						II	-1.0	-3.7	
							I	-2.2	Met ¹¹
							II	-2.2	

Таблица 13.

Энергетические параметры низкоэнергетических конформаций молекулы гемокинина-1
мышы/крысы.

№	Конформация	Энергетические вклады, ккал/моль				
		Е _{нев}	Е _{эл}	Е _{торс}	Е _{полн}	Е _{отн}
1.	B ₃₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₂ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-72.3	21.1	7.1	-44.2	0
2.	B ₂₂₂₂ R ₁ B ₃₃₂₂ R ₃ B ₃₂₂₂ R ₃₃₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-66.6	19.4	5.9	-41.4	2.8
3.	B ₃₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₂ PR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-67.4	19.8	7.0	-40.6	3.6
4.	B ₂₂₂₂ B ₁ R ₃₃₂₂ R ₃ B ₃₂₂₂ R ₃₃₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-71.6	24.0	7.4	-40.2	4.0
5.	B ₃₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₂ PR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-67.6	20.0	7.5	-40.2	4.0
6.	R ₃₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₂ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-68.6	21.1	7.4	-40.1	4.2
7.	B ₃₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ B ₁ R ₂₂₂₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₂ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-65.0	20.9	6.5	-37.5	6.7
8.	R ₃₂₂₂ R ₁ B ₂₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₂ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-67.7	22.7	7.6	-37.4	6.8
9.	R ₃₂₂₂ B ₁ R ₂₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₂ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-65.7	20.8	7.9	-37.0	7.2
10.	B ₂₂₂₂ R ₁ B ₃₃₂₂ R ₃ R ₃₂₂₂ R ₃₃₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-69.5	24.7	8.3	-36.6	7.6
11.	B ₃₂₂₂ B ₁ B ₂₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₂ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-66.4	22.2	7.9	-36.2	8.0
12.	R ₂₂₂₂ B ₁ B ₃₃₂₂ R ₃ R ₃₂₂₂ R ₃₃₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-65.6	22.0	7.9	-35.8	8.4
13.	B ₃₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ B ₁ B ₂₂₂₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₂ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-66.4	22.4	8.4	-35.6	8.6
14.	B ₂₂₂₂ R ₁ B ₃₃₂₂ B ₃ R ₃₂₂₂ R ₃₃₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-66.2	22.2	8.4	-35.6	8.6
15.	B ₃₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₂ BR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-65.2	22.1	7.9	-35.2	9.0
16.	B ₂₂₂₂ R ₁ R ₃₃₂₂ R ₃ B ₃₂₂₂ R ₃₃₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-65.3	22.3	8.0	-35.0	9.2
17.	R ₃₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₂ PR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-65.1	22.0	8.1	-35.0	9.2
18.	B ₂₂₂₂ L ₁ B ₃₃₂₂ R ₃ R ₃₂₂₂ R ₃₃₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-64.4	21.1	8.3	-35.0	9.2
19.	B ₃₂₂₂ L ₁ R ₂₂₂₂ R ₁ R ₂₂₂₂ R ₂₁₁ R ₂ R ₂ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-63.3	20.3	8.1	-34.9	9.3
20.	B ₂₂₂₂ R ₁ B ₃₃₂₂ B ₃ B ₃₂₂₂ R ₃₃₁ R ₂ R ₃ RR ₂₁₂₂ R ₃₂₂₂	-63.7	23.8	5.8	-34.2	2010.0

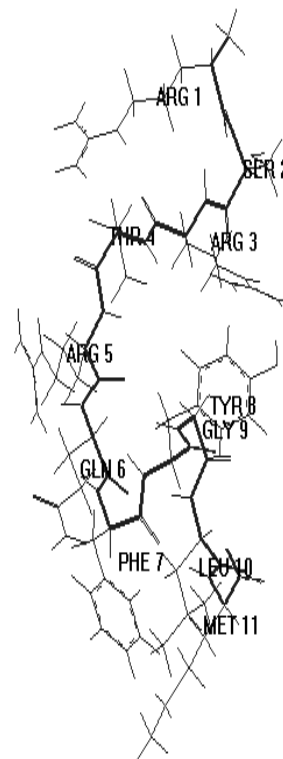
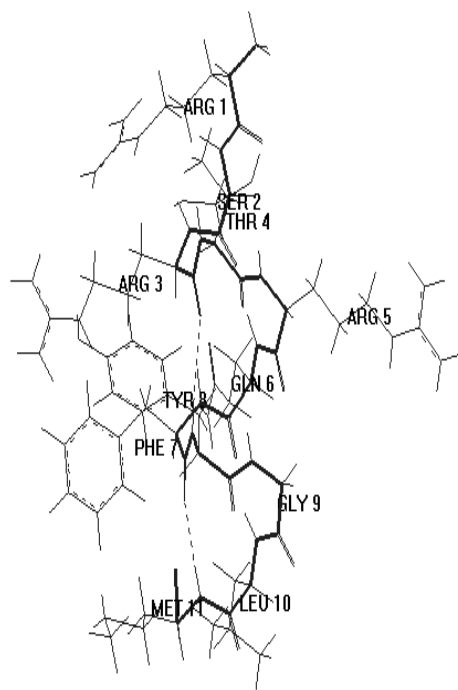


Рис.6. Проекции двух энергетически предпочтительных конформаций молекулы гемокинина-1 мыши.

Таблица 14.

Энергетические вклады внутри- и межостаточных взаимодействий в низкоэнергетических конформациях: I -B₂₂R₃₃R₃R₃R₁R₃R₂RR₂₁R₃₂ (E_{отн} = 0 ккал/моль), II – B₁₂R₃₃B₃R₁B₂R₂R₂RR₂₁R₃₂ (E_{отн} = 2.8 ккал/моль) молекулы гемокина-1 мыши /крысы.

	Arg ₁	Ser ₂	Arg ³	Thr ⁴	Arg ⁵	Gln ⁶	Phe ⁷	Tyr ⁸	Gly ⁹	Leu ¹⁰	Met ¹¹	
	1.6 1.2	-1.3 -1.6	2.8 -1.4	-3.6 -5.0	0.2 3.1	0.0 -0.3	0.0 0.0	0.0 -0.3	0.0 0.1	0.0 0.0	0.3 0.3	Arg ¹
I II	0.6 0.6	-0.8 -2.3	-1.3 -0.7	-2.2 -0.1	-2.4 0.0	-0.1 0.0	0.0 -0.7	-0.3 0.0	0.0 0.0	0.0 0.0	0.0 0.0	Ser ²
	I II	-0.1 -0.5	-1.2 -0.8	0.9 1.3	-1.0 -0.4	-2.4 -0.2	-1.0 -3.0	0.0 -1.3	0.1 -0.5	0.5 0.2		Arg ³
		I II	0.1 -1.0	-0.8 -2.1	-0.8 -0.3	-0.7 -0.0	-1.7 -0.6	-0.1 -0.1	0.0 0.0	0.0 0.0		Thr ⁴
			I II	-0.1 -0.2	-1.8 -1.7	-0.9 -1.6	-1.1 -2.9	-1.7 -1.8	-0.1 -0.0	0.2 0.4		Arg ⁵
				I II	-1.0 0.3	-1.6 -0.3	-1.0 -1.1	-1.4 -1.6	-3.6 -2.1	-0.1 -0.1		Gln ⁶
					I II	0.1 0.0	-3.7 -1.0	-1.1 -1.0	-2.3 -2.1	-4.0 -4.7		Phe ⁷
						I II	1.2 1.0	0.0 -0.4	-1.2 -1.2	-2.7 -3.1		Tyr ⁸
							I II	1.2 1.2	-0.7 -0.7	-0.8 -0.8		Gly ⁹
								I II	-1.0 -1.0	-3.8 -3.6		Leu ¹⁰
									I II	-2.3 -2.3		Met ¹¹

Таблица 15.

Допустимые изменения величин (в градусах) двугранных углов энергетически самой предпочтительной конформации молекулы гемокинина-1 человека при моделировании MD в вакууме (верхняя строка) и водном окружении (нижняя строка)

Остаток	Углы основной цепи до и после оптимизации			Углы боковых цепей до и после оптимизации				
	φ	ψ	ω	χ_1	χ_2	χ_3	χ_4	χ_5
Thr ¹	-170 → -170	170 → 170	185 → 185	55 → 56	64 (+2)	80	-	-
	-170 → -170	170 → 168	185 → 168	55 → 54	64 (+2)	80	-	-
Gly ²	-65 → -60	-35 → -40	-186 → -186					
	-65 → -113	-35 → 39	-186 → -188					
Lys ³	-50 → -50	-55 → -55	-174 → -174	181 → 180	60 (-2)	180	180	180
	-50 → -51	-55 → -56	-174 → -177	181 → 178	60 (-2)	180	180	180
Ala ⁴	-65 → -65	-55 → -55	-177 → -177	180	-			
	-65 → -66	-55 → -55	-177 → -178					
Ser ⁵	-50 → -150	-40 → 150	-173 → -173	-56 → -56	180 (+2)			
	-50 → -150	-40 → 150	-173 → -173	-56 → -56	180 (+2)			
Gln ⁶	-77 → -77	-55 → -55	-168 → -169	179 → 183	62 (+2)	86		
	-77 → -76	-55 → -54	-168 → -170	182 → 179	178 (-2)	92		
Phe ⁷	-67 → -68	-56 → -56	184 → 184	178 → 178	90			
	-67 → -67	-56 → -54	184 → 184	178 → 178	90			
Phe ⁸	-71 → -71	-32 → -32	-184 → -184	-68 → -68	89			
	-71 → -70	-32 → -32	-184 → -184	-68 → -67	90			
Gly ⁹	-63 → -60	-40 → -64	-179 → -179					
	-63 → -59	-40 → -64	-179 → -178					
Leu ¹⁰	-82 → -82	-64 → -64	-175 → -175	175 → 175	64	60	58	
	-82 → -81	-64 → -65	-175 → -175	175 → 177	64	60	58	
Met ¹¹	-92 → -92	-52 → -52	-181 → -181	-59 → -59	180	180	180	
	-92 → -92	-52 → -52	-181 → -181	-59 → -56	180	181	180	

Таблица 16.

Допустимые изменения величин (в градусах) двугранных углов энергетически самой предпочтительной конформации молекулы гемокинина-1 мыши/крысы при моделировании MD в вакууме (верхняя строка) и водном окружении (нижняя строка)

Остаток	Углы основной цепи до и после оптимизации			Углы боковых цепей до и после оптимизации			
	φ	ψ	ω	χ ₁	χ ₂	χ ₃	χ ₄
Arg ¹	-34→ -34 -34→ -35	171 →172 171→ 172	182 →181 182 → 182	-62→-62 -62 →-62	182	180	180
Ser ²	-80→ -79 -80→ -80	-40 →145 -40→140	-181→ -178 -181 → -181	58→ 58→	180		
Arg ³	-64→ -59 -64→ -64	-39 → -34 -39→ 143	-177 → -176 -177→ -170	180(+2) -	177	180	180
Thr ⁴	-115→-68 -115→-69	-50 →-42 -50 → -42	-183 → -184 -183 → -181	57 57	180	180	
Arg ⁵	-62 → -61 -62 → -61	-42 → -42 -42 → -42	-176 → -176 -176 → -175	180→ 188 180	178 90	179	180
Gln ⁶	-70→ -70 -70 →-70	-51→ -49 -51 → -51	-174 → -174 -174→ -174	179 (-2) 182	62 62	86 86	
Phe ⁷	-63→ -63 -63→ -63	-43→ -43 -43→ -43	179 → 179 179 → 180	179 179	90 90		
Tyr ⁸	-74 → -74 -74 → -74	-32 →-33 -32 → -32	-186 → -187 -186 → -186	178 → -67 178 → 178	90 90	180 180	
Gly ⁹	-61 → -62 -61→ -61	-38→ -38 -38 → -38	-180 →-180 -180 →-180				
Leu ¹⁰	-81→ -80 -81→ -80	-62 → -63 -62→ -62	-174 → -174 -174 → -173	175 175	64 64	59 60	57 58
Met ¹¹	-94→ -94 -94 → -94	-55→ -55 -55→ -55	-180 →-179 -180→-180	-59 -59	180 180	181 180	180 180

Величины атомных парциальных зарядов (в ед.заряда электрона)остатков в глобальной конформации С-концевого пентапептида Phe1-Phe2-Gly3-Leu4-Met5NH₂ гемокинина-1 человека.

№	Атом	I	№	Атом	I	№	Атом	I
1.	N	-0.004821	31.	CD1	-0.019356	61.	HD1	0.024617
2.	H	0.209064	32.	HD1	-0.032633	62.	HD1	0.111894
3.	H	0.207971	33.	CD2	-0.006644	63.	CD2	-0.010798
4.	H	0.208858	34.	HD2	0.014519	64.	HD2	0.001741
5.	CA	0.029990	35.	CE1	0.010811	65.	HD2	0.013565
6.	HA	0.055653	36.	HE1	-0.010010	66.	HD2	-0.014017
7.	CB	0.011560	37.	CE2	0.018180	67.	C	0.382078
8.	HB	0.004000	38.	HE2	0.005507	68.	O	-0.402972
9.	HB	0.001392	39.	CQ	-0.001636	69.	N	-0.215825
10.	CQ	0.028875	40.	HQ	-0.000612	70.	H	0.105039
11.	CD1	-0.015630	41.	C	0.335435	71.	CA	0.038411
12.	HD1	-0.007516	42.	O	-0.287998	72.	HA	-0.021870
13.	CD2	0.000464	43.	N	-0.196903	73.	CB	0.011413
14.	HD2	-0.007032	44.	H	0.068939	74.	HB	-0.010105
15.	CE1	0.022849	45.	CA	0.048101	75.	HB	0.006087
16.	HE1	0.013019	46.	HA	0.026132	76.	CG	0.065346
17.	CE2	0.025868	47.	H	0.000319	77.	HG	0.001032
18.	HE2	0.018362	48.	C	0.343318	78.	HG	-0.016193
19.	CQ	0.019105	49.	O	-0.325079	79.	S	-0.133501
20.	HQ	0.015450	50.	N	-0.192895	80.	CD1	0.012688
21.	C	0.339525	51.	H	0.073067	81.	HD1	-0.007269
22.	O	-0.274352	52.	CA	0.056090	82.	HD1	0.000756
23.	N	-0.202724	53.	HA	0.011271	83.	HD1	-0.013775
24.	H	0.084857	54.	CB	0.013587	84.	C	0.383796
25.	CA	0.075547	55.	HB	-0.032099	85.	O	-0.537264
26.	HA	0.056871	56.	HB	-0.027890	86.	N	-0.571944
27.	CB	0.002432	57.	CG	0.053145	87.	H	0.163111
28.	HB	-0.007469	58.	HG	-0.030157	88.	H	0.179030
29.	HB	0.028701	59.	CD1	-0.106044			
30.	CG	0.036533	60.	HD1	-0.002868			25

Величины атомных парциальных зарядов (в ед.заряда электрона) остатков в глобальной конформации С-концевого пентапептида Phe1-Tyr2-Gly3-Leu4-Met5NH₂ гемокинина-1 мыши/крысы.

№	Атом	I	№	Атом	I	№	Атом	I
1.	N	-0.004219	31.	CD1	0.002485	61.	HD1	-0.003856
2.	H	0.209001	32.	HD1	-0.033215	62.	HD1	0.032207
3.	H	0.207824	33.	CD2	0.014594	63.	HD1	0.115549
4.	H	0.209983	34.	HD2	0.020652	64.	CD2	-0.010613
5.	CA	0.030130	35.	CE1	-0.057142	65.	HD2	0.001465
6.	HA	0.054381	36.	HE1	-0.002302	66.	HD2	0.012981
7.	CB	0.010112	37.	CE2	-0.036752	67.	HD2	-0.014361
8.	HB	0.003259	38.	HE2	0.021107	68.	C	0.385907
9.	HB	0.003466	39.	CQ	0.180390	69.	O	-0.407014
10.	CQ	0.029513	40.	O	-0.246690	70.	N	-0.213656
11.	CD1	-0.002008	41.	H	0.143760	71.	H	0.098264
12.	HD1	-0.008037	42.	C	0.332063	72.	CA	0.037673
13.	CD2	-0.001579	43.	O	-0.284702	73.	HA	-0.021157
14.	HD2	-0.002497	44.	N	-0.197672	74.	CB	0.011379
15.	CE1	0.020162	45.	H	0.067263	75.	HB	-0.008888
16.	HE1	0.010606	46.	CA	0.048348	76.	HB	0.006219
17.	CE2	0.024671	47.	HA	0.024018	77.	CG	0.065884
18.	HE2	0.019289	48.	H	-0.000934	78.	HG	-0.000022
19.	CQ	0.018720	49.	C	0.344168	79.	HG	-0.014042
20.	HQ	0.015404	50.	O	-0.326229	80.	S	-0.133316
21.	C	0.339113	51.	N	-0.193125	81.	CD1	0.012496
22.	O	-0.278703	52.	H	0.075165	82.	HD1	-0.007761
23.	N	-0.202376	53.	CA	0.056554	83.	HD1	-0.000206
24.	H	0.086852	54.	HA	0.010580	84.	HD1	-0.013440
25.	CA	0.073901	55.	CB	0.012565	85.	C	0.384437
26.	HA	0.060611	56.	HB	-0.031004	86.	O	-0.537129
27.	CB	0.009030	57.	HB	-0.024632	87.	N	-0.573638
28.	HB	-0.012464	58.	CG	0.053071	88.	H	0.174110
29.	HB	0.028875	59.	HG	-0.029938	89.	H	0.185022
30.	CG	0.011770	60.	CD1	-0.112617			

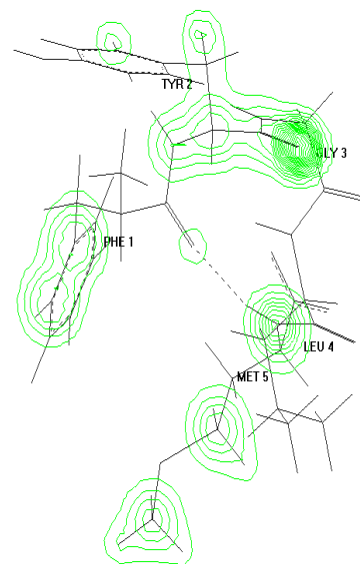
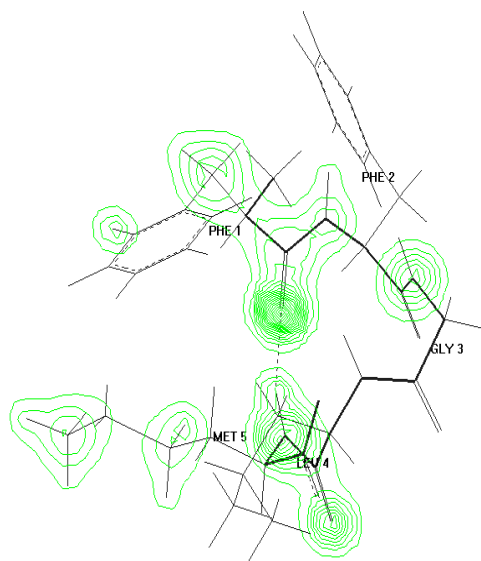


Рис. 7. Распределение электронной плотности в энергетически предпочтительных конформациях адресных пентапептидаов гемокинаина-1 человека и гемокинаина-1 мыши/крысы

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

1. Методом теоретического конформационного анализа на основе поэтапного подхода определены низкоэнергетические конформационные состояния функционально активных нейропептидных молекул - гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы, характеризующихся конформационно жесткой α -спиральной структурой С-концевого октапептида и лабильным N-концевым пентапептидным фрагментом гемокининов-1.

2. Исследования пространственного строения линейных пептидов- гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы свидетельствуют, что конформационно лабильные N-концевые участки молекул могут рассматриваться в качестве фактора ответственного за поддержание относительно жесткого С-концевого фрагмента гемокининов-1 в конформации, стерически предрасположенной к связыванию с рецептором.

3. На основе исследования вкладов энергий межостаточных взаимодействий в стабилизацию низкоэнергетических конформаций гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы выявлена функциональная роль отдельных остатков в формировании α -спиральной структуры в исследуемых молекулах.

4. На основе теоретического моделирования конформационной динамики молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы в условиях вакуума и водного окружения были определены степень конформационной подвижности боковых цепей и устойчивости элементов вторичной структуры молекул.

5. Проведена сравнительная характеристика электронного строения адресных фрагментов молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 крысы/мыши и влияния заместителя в молекулах на изменение энергетических и электронных параметров, а, следовательно, и реакционной способности пентапептидамидов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ СТАТЕЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- Агаева У.Т., Агаева Г.А., Годжаев Н.М. Компьютерное моделирование конформационного поведения октапептидного фрагмента молекулы гемокина-1 человека // Journal of Qafqaz University, 2012, № 32 с. 105-111
- Агаева У.Т., Агаева Г.А., Годжаев Н.М. Конформационные особенности N-концевого домена молекулы гемокина 1 человека // Journal of Qafqaz University, 2012, № 33, с. 46-52
- Agaeva U.T., Agaeva G.A., Godjaev N.M. Computer Determination of Preferred Conformations of Human Hemokinin-1 / Application of Information and Communication Technologies AICT 2012 VI International Conference, 17-19 october 2012, Tbilisi, p. 402-404
- Agaeva U.T., Godjaev N.M., Gasimov B.M. Computer Modeling of Hemokinins using Molecular Dynamics Method: Hemokinin-1 (human) / Application of Information and Communication Technologies AICT 2012 VI International Conference, 17-19 october 2012, Tbilisi, p. 402-404
- Агаева У.Т., Агаева Г.А., Годжаев Н.М. Пространственное строение молекулы гемокина -1 человека. // “Bakı Universitetinin xəbərləri” fizika-riyaziyyat seriyası, 2012, № 3, s. 120-129
- Agaeva U.T., Agaeva G.A., Godjaev N.M. Molekulyar mechanics and dynamics study of the spatial structure of human hemokinin-1 // I Beynəlxalq kimya mühəndisliyi konfransı, 17-21 aprel 2013, s. 765-769
- Agaeva U.T., Agaeva G.A. Conformational particularities of mouse/rat hemokinin-1 molecule // I Beynəlxalq kimya mühəndisliyi konfransı, 17-21 aprel 2013, s. 760-764
- Агаева Г.А., Агаева У.Т. Особенности пространственного строения молекулы гемокина-1 человека / Azərbaycan Xalqının Ümummilli Lideri Heydər Əliyevin anadan olmasının 90-cı ildönümünə həsr olunmuş Gənc tədqiqatçıların I Beynəlxalq Elmi Konfransı, materiallar, 26-27 Aprel 2013, Bakı, s. 284
- Agaeva U.T., Agaeva G.A., Godjaeva N.M. Computer Study of Spatial and Electronic Structure of the C-terminal Pentapeptides of Hemokinin-1 Molecules // Application of Information and Communication Technologies AICT 2013 VII International Conference, 23-25 october 2013, p. 452-455

- Агаева У.Т. Молекулярное моделирование конформационного поведения молекулы гемокинина-1 мыши / II International Scientific Conference of Young Researchers Proceedings, 18-19 april 2014, Baki p.64-65
- Агаева У.Т., Агаева Г.А., Годжаев Н.М. Структурно-функциональные взаимосвязи молекулы гемокинина-1 человека / Труды Международного форума «Клиническая иммунология и аллергология –междисциплинарные проблемы» 14-17 мая, 2014, Казань, с. 10-11
- Agaeva U.T., Agaeva G.A., Godjaev N.M. Computer Simulation of Conformational Behaviour of Human and Rat/Mouse Hemokinin-1 // Application of Information and Communication Technologies AICT 2014, 15-17 october 2014, Astana, Kazakhstan, p. 464-466
- Агаева У.Т. Конформационная динамика молекулы гемокинина 1 человека / III International Scientific Conference of Young Researchers, Qafqaz University, 17-18 april 2015, Baku, p.63-64
- Агаева Г.А., Агаева У.Т., Годжаев Н.М. Особенности пространственной организации молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы // Журнал «Биофизика» Том 60, Вып.3, Май-июнь 2015 г, с. 457-470
- Agaeva U.T., Agaeva G.A., Godjaev N.M. Molecular Dynamics Simulation of Spatial Structure of Rat/Mouse Hemokinin-1 // Application of Information and Communication Technologies AICT 2015, 14-16 october 2015, Rostov-on-Don, Russia, p. 524-526
- Агаева У.Т., Агаева Г.А., Годжаев Н.М. Конформационная динамика молекул гемокинина-1 человека и гемокинина-1 мыши/крысы. / V Съезд Биофизиков России, Южный Федеральный Университет, Материалы докладов, Том 1, 4-10 октября, Ростов-на-Дону, 2015, с. 62.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!