



УДК 547.962.:541.63

**КОНФОРМАЦИОННЫЕ СОСТОЯНИЯ МОЛЕКУЛЫ БРАДИКИНИНА
В РАСТВОРЕ. РАСЧЕТ СТАБИЛЬНЫХ КОНФОРМАЦИЙ***Галактионов С. Г., Шерман С. А., Шендерович М. Д.,
Никифорович Г. В., Леонова В. И.**Опорный пункт ВНИИ Генетика, Минск;
Институт тепло- и массообмена им. А. В. Лыкова
Академии наук БССР, Минск*

В попарно-аддитивном приближении осуществлен тотальный конформационный анализ молекулы брадикинина; энергия гидратации учитывалась по Хопфингеру [9]. Расчет осуществлен с использованием ранее развитых специализированных алгоритмических средств, в частности процедуры поиска глобального минимума энергии ближних внутримолекулярных взаимодействий [10]. Установлено, что конформационная подвижность пептидного остова молекулы определяется главным образом «гибким» участком $\text{Pro}^3\text{—Gly}^4$. Описаны восемь типов наиболее стабильных конформаций молекулы брадикинина; для четырех из них характерна квазициклизация за счет образования внутримолекулярной ионной связи типа $\text{Arg}^1\text{—NH—C}(\text{NH}_2)_2^+ \dots \text{OOC—Arg}^9$.

Существующий уровень детализации представлений о механизме акта взаимодействия пептидных гормонов со специфическими рецепторами, а также результаты непосредственных структурных исследований не позволяют однозначно решить, в каком смысле следует трактовать понятие «нативная конформация» применительно к пептидным гормонам. Есть основания полагать, что для молекул этого класса соединений характерно несколько (по крайней мере две) сравнимых по стабильности конформаций [1]. С другой стороны, по многим экспериментальным оценкам конформационная подвижность отдельных характерных фрагментов молекулы резко ограничена, и представляется вполне вероятным, что все существенные для проявления биологической активности стабильные конформации молекулы пептидного гормона обладают известными элементами сходства [2, 3].

Таким образом, в задачу конформационного анализа пептидных гормонов входит не установление единственной наиболее стабильной конформации молекулы, а выделение некоторого спектра «нативных» конформаций, близких по структуре и сравнимых по стабильности.

В настоящем сообщении представлены результаты расчета стабильных структур молекулы брадикинина — линейного нонапептида



Систематический конформационный анализ молекулы такой степени сложности до настоящего времени не выполнялся. Предпринимавшиеся ранее попытки расчета стабильных структур окситоцина [4], ангиотензина [5] и некоторых других пептидных гормонов сводились к поиску локального минимума энергии внутримолекулярных взаимодействий в ок-

рестности нескольких конформаций, удовлетворяющих результатам спектроскопических измерений. Но даже при такой постановке задачи не удалось устранить принципиальных разногласий между экспериментальными и расчетными оценками [6].

В отличие от этого наш расчет полностью априорен. Основная трудность задач теоретического конформационного анализа в такой постановке связана с отсутствием численных процедур, позволяющих в обозримый период времени отыскать глобальный минимум энергии внутримолекулярных взаимодействий. Благодаря некоторым особенностям структуры молекулы брадикинина и использованию принципиально новых алгоритмических средств нам удалось преодолеть эту трудность.

Основные модельные представления и расчетные приемы теоретического конформационного анализа в попарно-аддитивном приближении, использованные в настоящей работе, описаны в работе [7], где приведена также использованная нами система потенциалов невалентных взаимодействий. Все основные результаты проверялись расчетом на основе модифицированной системы потенциалов [8]. Эффект присутствия растворителя оценивался по методу Хопфингера [9].

Здесь мы ограничимся лишь кратким описанием алгоритма поиска глобального минимума энергии ближних внутримолекулярных взаимодействий, который был использован в рассматриваемой задаче. Подробное изложение и обоснование этого алгоритма предпринято в работах [7, 10].

Под ближними взаимодействиями подразумеваются взаимодействия в пределах олигомерных фрагментов сложной молекулы, причем в силу взаимного перекрывания таких фрагментов конформации всех остатков молекулы оказываются взаимозависимыми. Таким образом, энергия ближних взаимодействий становится нетривиальной характеристикой конформации молекулы в отличие, например, от величины, получаемой суммированием соответствующих данной конформации энергий отдельных мономерных единиц.

Пусть $U_k(\bar{\Phi}_i, \bar{\Phi}_{i+1}, \dots, \bar{\Phi}_{i+k-1})$ — конформационная энергия фрагмента, содержащего k мономерных единиц некоторой последовательности, начиная с i -й; $\bar{\Phi}_j = \{\varphi_j^1, \varphi_j^2, \dots, \varphi_j^m\}$ — совокупности углов внутреннего вращения, соответствующие j -му остатку. Пусть, далее, мы располагаем результатами расчета всех стабильных конформаций сравнительно небольших фрагментов полипептидной цепи, полученных последовательным вычлениением из нее k остатков. Аналогичный расчет необходимо выполнить также для всех фрагментов молекулы, содержащих на одну мономерную единицу меньше. Суммирование энергий атомизации всех k -остаточных фрагментов молекулы, получаемых сдвигом вдоль цепи на один остаток, дает величину, завышенную сравнительно с искомой энергией ближних взаимодействий на сумму их попарных пересечений. Она может быть исключена вычитанием энергий атомизации соответствующих $k-1$ остаточных фрагментов в тех же конформациях. Таким образом, оценка энергии ближних взаимодействий (до взаимодействий $i \leftrightarrow i+k-1$ включительно) для всей молекулы в конформации, заданной с точностью до определенного локального минимума каждой мономерной единицы, может быть получена в виде

$$U_{\text{бл}} = U_k(\bar{\Phi}_1, \dots, \bar{\Phi}_{k-1}) + \sum_{j=2}^{n-k} [U_k(\bar{\Phi}_j, \dots, \bar{\Phi}_{j+k-1}) - U_{k-1}(\bar{\Phi}_j, \dots, \bar{\Phi}_{j+k-2})], \quad (1)$$

причем значения всех U_k, U_{k-1} берутся для стабильных конформаций олигомеров, поостаточно соответствующих друг другу в пересекающейся части с точностью до окрестности локального минимума. Для нахождения глобального минимума $U_{\text{бл}}$ мы можем использовать вариант одного из алгоритмов динамического программирования. Соответствующая чис-

ленная процедура заключается в последовательном вычислении функций

$$\theta_{i+1} = \min_{\bar{\Phi}_{i+1}} [\theta_i(\bar{\Phi}_{i+1}, \dots, \Phi_{i+k}) + U_k(\bar{\Phi}_{i+1}, \dots, \bar{\Phi}_{i+k}) - U_{k-1}(\bar{\Phi}_{i+1}, \dots, \bar{\Phi}_{i+k-1})] \quad (2)$$

и может быть реализована очевидным образом с помощью простой комбинаторной схемы.

На основе данных о близких внутримолекулярных взаимодействиях могут быть также получены некоторые полезные вспомогательные оценки. Введем понятие условного минимума энергии близких взаимодействий, рассчитанного в предположении ограничения подвижности некоторой части остатков окрестностью локальных минимумов, которым соответствуют наборы углов внутреннего вращения $\bar{\Psi}_k, \bar{\Psi}_l$ и т. д. Соответствующая этому минимуму энергия окажется, таким образом, равной

$$E(\bar{\Psi}_k, \bar{\Psi}_l, \dots) = \min_{\substack{\Phi_i \\ i \neq k, l, \dots}} U_{\text{бл}}(\bar{\Phi}_1, \dots, \Phi_i, \dots, \Phi_n), \quad (3)$$

причем минимизация энергии близких взаимодействий предполагается в смысле (2).

С помощью этих легко вычисляемых величин оказывается, в частности, возможным выявление относительно подвижных и стабильных участков молекулы, а также существенное усовершенствование процедуры поиска наиболее стабильной конформации молекулы. В простейшем случае такая процедура предполагает постепенное удлинение пептидной цепочки с минимизацией U на каждом этапе и выделение по некоторым критериям стабильности $\{U_{\text{мин}} - U_i\}$ конформаций, используемых для дальнейшего генерирования набора структур при очередном удлинении фрагмента. Однако для ограничения круга исследуемых структур в процессе «поостаточного наращивания» с гораздо большим успехом могут быть использованы значения $E(\bar{\Psi}_1, \bar{\Psi}_2, \dots)$ соответствующих условных минимумов. Например, при отборе наиболее стабильных конформаций r -остаточного фрагмента возможен учет влияния каждой из них на стабильность последующего участка цепи. Для этого вместо энергий $U(\bar{\Phi}_1, \dots, \bar{\Phi}_n)$ этого фрагмента будем рассматривать величины

$$E(\bar{\Psi}_1, \dots, \bar{\Psi}_r) = U(\bar{\Phi}_1, \dots, \bar{\Phi}_r) + \min_{\bar{\Phi}_{r+1}, \dots, \bar{\Phi}_n} \sum_{i=r-k-1}^{n-k} [U_k(\bar{\Phi}_i, \dots, \bar{\Phi}_{i+k-1}) - U_{k-1}(\bar{\Phi}_i, \dots, \bar{\Phi}_{i+k-2})]. \quad (4)$$

Второй член (4) определяет минимум энергии близких взаимодействий оставшейся части рассматриваемой молекулы при заданной конформации начального фрагмента.

В соответствии с описанной процедурой нами были рассчитаны стабильные конформации всех моно-, ди- и трипептидов, образующих молекулу брадикинина. На основе такого рода сведений оказалось возможным, обратившись к описанному алгоритму, рассчитать энергию близких взаимодействий (до $i \leftrightarrow i + 2$ включительно) в любой конформации молекулы, а также найти наиболее стабильную по близким взаимодействиям конформацию.

Применение этого алгоритма для отыскания конформации молекулы брадикинина, которой соответствует абсолютный минимум энергии близких взаимодействий, привело к структуре 2, описанной в таблице вместе с семью другими конформациями, образующими группу наиболее стабильных по близким взаимодействиям структур. Для прочих конформаций остова молекулы характерны значения $U_{\text{бл}}$, отличающиеся от абсолютного минимума на величины, заметно превосходящие 10 ккал/моль. Для

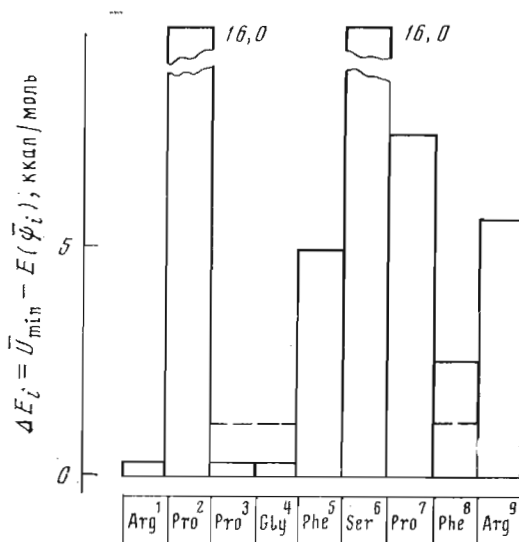


Рис. 1. Сравнительная подвижность отдельных остатков в молекуле брадикинина

характеристики «автономной» стабильности различных участков молекулы сравним величину энергии, соответствующую глобальному минимуму ближних взаимодействий, с условными минимумами, соответствующими второй по стабильности конформации каждого остатка. Иными словами, необходимо рассчитать эффект изменения конформации j -го остатка сравнительно с конформацией глобального минимума:

$$\Delta E_j = \min_{\Phi_j \neq \Phi_j^{\min}} \cdot \min_{\substack{\Phi_i \\ i \neq j}} U_{\text{бл}} - \min_{\Phi_i} U_{\text{бл}}. \quad (5)$$

Как явствует из рис. 1, величина ΔE существенно изменяется вдоль главной валентной цепи молекулы брадикинина: вполне четко выделяются два сравнительно «гибких» участка — остатки Pro³-Gly⁴ и Phe⁸. При этом первый гибкий фрагмент имеет четыре сравнимых по стабильности конформации, причем подвижность обоих остатков строго коррелирована: выгодными оказываются комбинации *BL*, *BH*, *RB*, *RR*, т. е. в случае Ψ_4 от ~ 0 до 180° предпочтительнее конформация *B* третьего пролинового остатка, в случае Ψ_4 от ~ 0 до -180° — конформация *R*.

Жесткость N-концевого трипептида предсказывается уже локальными стерическими условиями каждого остатка; в случае центрального фрагмента Phe⁵-Ser⁶-Pro⁷ ограничение конформационной подвижности менее очевидно. Особенно неожиданным результатом является высокое значение ΔE , соответствующее остатку Pro⁷.

Сравним результаты расчета энергии ближних взаимодействий различных фрагментов молекулы брадикинина с данными, полученными с помощью другой процедуры — поостаточного наращивания пептидной цепочки в направлении от N-конца к C-концу. Их совместное рассмотрение позволит, в частности, сопоставить вклады ближних и дальних взаимодействий в различных конформациях N-концевых фрагментов и целой молекулы.

Для ограничения круга исследуемых структур в процессе «поостаточного наращивания» могут быть использованы значения $E(\bar{\Psi}_1, \dots, \bar{\Psi}_r)$ соответствующих условных минимумов.

Как показывает опыт, таким образом удается примерно вдвое сократить число рассматриваемых на каждом этапе конформаций.

На уровне тетрапептидного фрагмента * все конформации почти равноправны с точки зрения близких взаимодействий рассматриваемого типа. Разница между двумя крайними значениями U менее 2,5 ккал/моль, что, очевидно, дает в пересчете на один остаток весьма незначительную величину. Никаких тенденций к выделению предпочтительной конформации или группы конформаций на уровне тетрапептида еще не намечается. Не наблюдается также какой-либо закономерности, связывающей вклады дальних и близких взаимодействий в различных конформациях фрагмента.

Введение пятого остатка (фенилаланина) несколько изменяет картину; примерно четверть конформаций заметно выделяется по стабильности в смысле близких взаимодействий.

Еще больших размеров (> 10 ккал/моль) достигает разброс величин U у гексапептида Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser (согласно принятой схеме расчета, пирролидиновое кольцо остатка Pro⁷ относится к C-концевой пептидной группе остатка Ser⁶). Стерические условия трипептидной диницы Phe-Ser таковы, что остаток фенилаланина имеет лишь две сравнимые по стабильности конформации — B и L , причем конформация бокового радикала остатка Phe⁵ всегда одинакова: $\chi_1 \sim 180^\circ$; $\chi_2 \sim 90^\circ$. В этой конформации циклы остатков фенилаланина и пролина располагаются друг под другом, образуя прочную «сандвичевую» структуру.

Все наиболее предпочтительные структуры N-концевого гексапептида предполагают именно эти две конформации остатка Phe⁵. В интервале 0—7 ккал/моль нет ни одной структуры с иной конформацией этого остатка.

Фрагмент, содержащий семь аминокислотных остатков, отличался от только что рассмотренного лишь одной пептидной группой, и никаких изменений в иерархии структур, сформировавшейся на предыдущем этапе, не произошло. Введение остатка Phe⁸ не оказало существенного влияния на конформацию N-концевого фрагмента; этот результат можно было предвидеть уже на основании данных о близких взаимодействиях. На уровне октапептида весьма значительно варьируют относительные вклады энергии близких и дальних взаимодействий. Присоединение последнего остатка Arg⁹ радикально изменило иерархию стабильностей, намечившуюся на уровне октапептида, как раз за счет близких взаимодействий. Поскольку введение этого остатка связано с появлением новых ионогенных групп, были выполнены два варианта расчета — для случая ионизированных и неионизированных гуанидиновых групп обоих остатков аргинина.

Расчет, выполненный в предположении электронейтральности этих групп, показал, что энергия взаимодействия бокового радикала остатка Arg⁹ с остатками 1—6 достигает значительной абсолютной величины (~ 8 ккал/моль), однако для основных групп стабильных конформаций этот вклад оказался примерно равным. Энергии взаимодействия остатка Arg⁹ с ближайшими соседями различались довольно значительно, благодаря чему ряд конформаций, весьма стабильных на уровне октапептида (в том числе и наиболее стабильная конформация), оказались дискриминированными в случае целой молекулы. Можно предположить, таким образом, что в сравнительно небольшой молекуле брадикинина роль «дальних» невалентных взаимодействий в стабилизации функционально важных конформаций относительно невелика. В самом деле, группы наиболее стабильных конформаций, определенных тремя способами — по величине близких взаимодействий, а также с помощью «алгоритма поостаточного наращивания» на основе величин U и $E_r(\bar{\Psi}_1, \dots, \bar{\Psi}_r)$ N-концевого фрагмента, — практически совпадают друг с другом. Речь идет в сущности обо всех комбинациях конформаций выделенных ранее «гибких» фрагментов —

* Здесь и далее имеются в виду метиламиды соответствующих N-концевых фрагментов.

Стабильные конформации молекулы брадикинина

Остаток	Углы внутреннего вращения	Конформеры							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Arg ¹	φ	-171	-171	-169	-170	-171	-169	-171	-168
	ψ	128	109	127	128	119	113	96	104
	χ ₁	-167	-166	-167	-163	-174	-171	-173	-171
	χ ₂	-168	-175	-159	-159	178	172	-178	-146
	χ ₃	173	177	171	174	155	166	178	171
	χ ₄	-90	-89	-89	-87	-100	-92	-91	-87
Pro ²	ψ	146	134	123	121	140	136	127	134
Pro ³	ψ	112	127	141	136	-38	-38	-35	-30
Gly ⁴	φ	53	63	87	93	-104	-104	-68	-74
	ψ	42	34	-71	-69	55	54	-60	-63
Phe ⁵	φ	-161	-154	-143	-147	-148	-151	-130	-116
	ψ	143	146	146	147	147	144	134	131
	χ ₁	-170	-174	176	174	176	164	170	167
	χ ₂	81	82	79	79	81	80	80	79
Ser ⁶	φ	-171	-131	-124	-121	-128	-141	-102	-91
	ψ	136	105	131	129	134	120	126	125
	χ ₁	179	176	-179	176	176	173	177	172
	χ ₂	-156	-124	-136	-111	-158	-115	-153	-126
Pro ⁷	ψ	-32	-44	-32	-50	-31	-47	-34	-49
Phe ⁸	φ	-132	-146	-127	-158	-135	-148	-126	-147
	ψ	123	-51	124	-56	119	-52	120	-75
	χ ₁	-53	-60	-45	-62	-52	-60	-48	-60
	χ ₂	99	98	96	98	98	99	99	98
Arg ⁹	φ	-135	-134	-137	-143	-136	-135	-135	-137
	ψ	-39	-32	-37	-22	-39	-35	-39	-40
	χ ₁	-69	-67	-70	-74	-70	-68	-70	-69
	χ ₂	155	147	157	153	162	147	159	147
	χ ₃	-74	-86	-79	-85	-73	-84	-72	-82
	χ ₄	104	99	105	98	107	99	107	100
Общая энергия, ккал/моль		2,2	0,9	4,3	0,0	9,1	5,7	4,4	1,5
Вклад ближних внутримолекулярных взаимодействий, ккал/моль		-27,7	-32,2	-26,3	-30,8	-27,4	-31,9	-22,5	-27,0
Вклад энергии гидратации, ккал/моль		-20,7	-19,3	-21,1	-17,4	-22,1	-18,9	-22,0	-20,1

Pro³-Gly⁴ и Phe⁸. Здесь следует отметить, что при использовании «алгоритма поостаточного наращивания» исключение наименее стабильных структур началось лишь на уровне гептапептида (до этого рассчитывались все конформации N-концевых фрагментов).

Дополнительным фактором стабилизации ряда структур, описанных в таблице, оказались электростатические взаимодействия между гуанидиновой группой остатка Arg¹ и C-концевым карбоксилем. Гуанидиновая группа бокового радикала Arg⁹ во всех конформациях располагается аналогичным образом по другую сторону карбоксила, так что вклад соответствующих электростатических взаимодействий оказывается примерно одинаковым — 12—15 ккал/моль. Очень близки для всех конформаций (что уже менее тривиально) также величины электростатического отталкивания двух гуанидиновых групп: они колеблются в пределах 8—10 ккал/моль. Взаимодействие Arg¹-NHС(NH₂)₂⁺...⁻OOC-Arg⁹ в группе структур с конформацией типа *R* у остатка Phe⁸ составляет 8—10 ккал/моль, в группе с конформацией типа *B* — 14—20 ккал/моль, т. е. несколько больше, чем аналогичного типа взаимодействия внутри остатка. Это объясняется, очевидно, тем, что в последнем случае взаимное перемещение карбоксила и гуанидиновой группы испытывает большие кин-

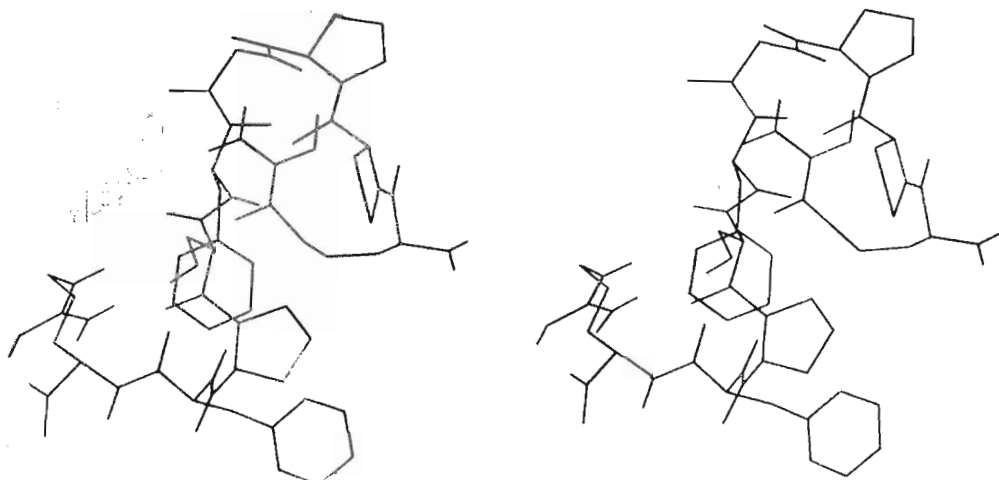


Рис. 2. Стереорисунок молекулы брадикинина в конформации 7

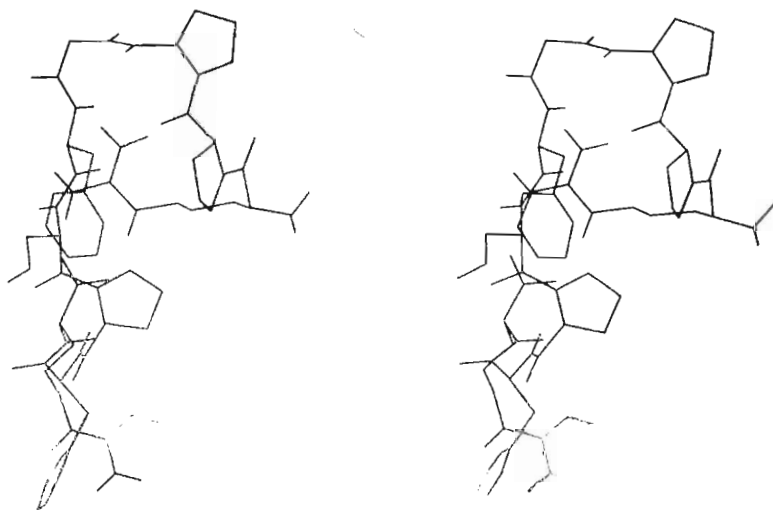


Рис. 3. Стереорисунок молекулы брадикинина в конформации 4

тические ограничения. Описанное расположение заряженных групп определяется уже невалентными взаимодействиями, и эффект ионизации гуанидиновых групп практически не изменяет соответствующих конформаций (смещение по отдельным углам внутреннего вращения не превосходит $10-20^\circ$).

Заключительным этапом расчета явилось включение эффекта гидратации. В силу того что производные энергии гидратации, вычисляемой по Холфингеру, не являются непрерывной функцией углов внутреннего вращения, процедуры локального поиска были построены таким образом, что соответствующий вклад начинал учитываться лишь после завершения минимизации энергии невалентных и электростатических взаимодействий. Влияние этой добавки на заключительном этапе процедуры локального поиска также оказывалось малосущественным с точки зрения изменения конформации, которой соответствует минимум энергии невалентных и электростатических взаимодействий (максимально 5°), однако наблюда-

дось заметное различие абсолютных величин энергии гидратации между структурами, образующими внутримолекулярную ионную связь, и структурами, ее лишенными. Соответствующая разница составляла 2—4 ккал/моль — очевидно, в пользу последнего типа структур.

В таблице содержится описание восьми типов наиболее стабильных типов структур; здесь представлены все характерные конформации остова молекулы. Как уже отмечалось, боковой радикал остова Phe^5 может рассматриваться как практически неподвижный, но в ряде структур допускается значительное варьирование конформаций боковых радикалов остатков Ser^6 и Arg^9 . Все структуры, описанные в таблице, имеют конформацию бокового радикала Phe^8 $\chi_1 \sim -60^\circ$, $\chi_2 \sim 90^\circ$; изменение конформации этого остатка ($\chi_1 \sim 180^\circ$, $\chi_2 \sim 90^\circ$) приводит к понижению стабильности на 1—2 ккал/моль.

Две характерные стабильные конформации молекулы брадикинина (структуры 4 и 7) представлены на стереорисунках 2 и 3.

Результаты предпринятого расчета указывают, таким образом, на существование по крайней мере нескольких сравнимых по стабильности конформаций молекулы брадикинина. Следует иметь в виду, что в силу различных факторов неопределенности, присущих использовавшимся методам расчета [7], погрешности оценки величин U в нашем случае составляют по меньшей мере 2—3 ккал/моль. Таким образом, приведенные результаты следует рассматривать как выделение спектра наиболее стабильных конформаций молекулы брадикинина, но не как основу для количественного установления равновесного распределения по отдельным формам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferreira A. T., Hampe O. G., Paiva A. C. M. (1969) *Biochemistry*, 8, 3483—3487.
2. Smith Y. C. P., Deslauriers R., Saito H., Walter R., Garrigon-Lagrange C., McGregor H., Sarantakis D. (1973) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 222, 597—627.
3. Deslauriers R., Paiva A. C. M., Schaumburg K., Smith Y. C. P. (1975) *Biochemistry*, 14, 878—886.
4. Kotelchuck D., Scheraga H. A., Walter R. (1972) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 69, 3629—3633.
5. Printz M. P., Nemethy G., Bleich H. (1972) *Nature New Biol.*, 237, 135—140.
6. Marshall G. R., Bosshard H. E., Vine V. H., Glickson J. D. (1973) *Nature New Biol.*, 245, 125—127.
7. Галактионов С. Г., Никифорович Г. В., Перельман Т. Л. (1974) Диффузия в сложных молекулярных структурах, с. 82—106, «Наука и техника», Минск.
8. Розина К. А., Шендерович М. Д., Никифорович Г. В., Шерман С. А., Галактионов С. Г. (1975) в сб. Исследования плазмохимических процессов и плазменных устройств (под ред. Ясько О. И.), с. 118—128, ИТМО, Минск.
9. Hopfinger A. J. (1971) *Macromolecules*, 4, 731—736.
10. Галактионов С. Г., Перельман Т. Л., Розина К. А., Цейтин В. М. (1974) *Инж.-физ. ж.*, 26, 1098—1104.

Поступила в редакцию
21.III.1977

CONFORMATIONAL STATES OF BRADYKININ IN SOLUTION. CALCULATION OF STABLE CONFORMATIONS

GALAKTIONOV S. G., SHERMAN S. A., SHENDEROVICH M. D.,
NIKIFOROVICH G. V., LEONOVA V. I.

VNI Genetika, Minsk Branch, and A. V. Lytkov Institute of Heat and Mass Transfer, Academy of Sciences of the Byelorussian SSR, Minsk

The complete conformational analysis has been performed for bradykinin. The hydration energy has been taken into account. Computation was based on the algorithms previously developed, in particular on procedure for searching the global energy minimum of near-neighbor intramolecular interactions. Conformational mobility of the peptide backbone was shown to arise primarily because of flexibility of the $\text{Pro}^3\text{-Gly}^4$ fragment. For bradykinin molecule the most stable conformations of eight types were described, four of them possess a pseudo-cyclic structure formed via intramolecular ionic bond of $\text{Arg}^1\text{-NH-C}(\text{NH}_2)_2^+ \dots \text{-OOC-Arg}^9$ type.