

КВАНТОВОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ ДВУХ ТАУТОМЕРНЫХ ФОРМ КАРНОЗИНА С КОБАЛЬТОМ

Демухамедова С.Д.

Институт физических проблем, Бакинский государственный университет
ул. 3. Халилова, 23, AZ 1148, г. Баку, Азербайджан; e-mail: svetlanabest@mail.ru
Поступила в редакцию: 22.08.2019

Аннотация. В работе методами молекулярной механики ММ⁺ и полуэмпирическим методом квантовой химии PM3 исследовано пространственное и электронное строение комплексов, состоящих из молекулы карнозина с одним ионом кобальта Co(II) или Co(III). Изучено влияние атома кобальта на геометрические и энергетические параметры комплексов в обоих таутомерных формах имидазольного кольца карнозина N¹H и N³H. В изученных комплексах N¹H+Co+H и N³H+Co+H, атом Co(II) соединяется координационной связью с одним из атомов азота имидазольного кольца. Для комплекса карнозина с ионом Co(III) выбрана структура, где атом кобальта имеет координационное число четыре и образует хелатное кольцо из семи связей. Показано энергетическое предпочтение комплексов с таутомерной формой N³H. Более стабилен комплекс карнозина в таутомерной форме N³H с ионом кобальта Co(III), атом азота имидазольного кольца которого является донором электронов. Был исследован также комплекс, состоящий из четырех молекул карнозина, координированный двумя ионами кобальта, соединенными кислородным мостиком и молекулами воды. В процессе связывания каждый атом кобальта образует координационные полости в виде двух шестичленных хелатных колец и имидазольного кольца карнозина, имеющего общую координационную связь с хелатным кольцом. Этот комплекс оказался наиболее энергетически стабильным.

Ключевые слова: карнозин, комплексы, кобальт, квантово-химические расчеты, структура.

Карнозин (β-аланин–L-гистидин) – природный дипептид, выполняющий важные биологические функции, содержится в различных тканях организма. Он синтезируется с помощью фермента карнозин-синтетазы в строго определенных органах, в частности в головном мозге, хрусталиках глаз, сердце, скелетных мышцах, почках, коже и слизистой желудка и играет решающую роль для сохранения оптимальной структуры и функций этих органов [1]. Карнозин является сильным антиоксидантом благодаря его способности защищать клетки и ткани организма от окисления активными формами кислорода. Антиоксидантные свойства карнозина обеспечивают его успешное применение при лечении различных воспалительных процессов, протекающих на фоне повреждения клеточных мембран [2]. Уменьшение с возрастом активности карнозин-синтетазы определяет старение организма, однако карнозин противодействует этому процессу благодаря тому, что защищает клетки и ткани организма от окисления активными формами кислорода. Карнозин не токсичен и при длительном применении не накапливается в органах, поэтому может быть рекомендован пациентам, как натуральное высокоэффективное средство, не имеющее побочных эффектов [3]. В обзоре [4] обсуждаются некоторые доказательства клинических и фундаментальных исследований для использования карнозина в качестве лекарственной терапии для возрастных заболеваний человека. Карнозин демонстрирует стимуляцию микроциркуляции мозга и мышц, оказывает омолаживающий эффект, успешно используется для лечения пациентов после инсульта, предотвращает и уменьшает такие нейродегенеративные патологии, как боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, используется для профилактики и лечения старческого слабоумия [5], защищает сердечные миоциты от перекисного окисления липидов [6], применяется для лечения диабета [7]. Карнозин обладает способностью выступать в качестве лиганда при образовании координационных комплексов с различными атомами металлов, поэтому многие его биохимические свойства зависят от участия определенных катионов металлов. Обзор различных комплексов карнозина с атомами переходных металлов дан в работе Бэран [8]. Интерес к карнозину, его производным и различным комплексам, в которых в качестве лиганда выступает молекула карнозина продолжает возрастать, так как на их основе возможно создание новых лекарственных препаратов широкого спектра действия. Все вышесказанное подтверждает необходимость дальнейшего исследования молекулярного механизма карнозина, его аналогов и их комплексов с различными металлами.

В настоящее время методы молекулярного моделирования приобретают все большую значимость в различных областях научных исследований. Современные вычислительные методы компьютерного моделирования позволяют решать задачи, недоступные экспериментальным методам исследования и широко используются при изучении биохимических процессов, протекающих в живой клетке, в исследованиях биологических молекул и поиске новых лекарств на их основе. Наиболее точными считаются квантовохимические методы расчета, позволяющие найти равновесные геометрические параметры, изучить электронную структуру, поверхность потенциальной энергии, оптические спектры. Ранее нами были изучены пространственные и электронные структуры карнозина в двух его таутомерных формах N¹H и N³H и их комплексы с атомами цинка и меди [9-11]. Карнозин образует также комплексы с кобальтом [12-19] – одним из важнейших микроэлементов, участвующих в кроветворении. Кобальт задействован в процессах образования эритроцитов и гемоглобина. Кроме того, он является основным исходным материалом при синтезе витамина B₁₂

полезной микрофлорой пищеварительного тракта. В наибольших количествах кобальт содержится в поджелудочной железе, что предполагает его участие в образовании инсулина. В последние годы продолжают активно исследовать комплексы кобальта с гистидиновыми лигандами [20, 21]. Особенно надежным союзником врачей за жизнь людей оказался радиоактивный кобальт. Крупницы изотопа кобальт-60, помещенные в медицинские “пушки”, не причиняя вреда организму человека, бомбардируют гамма-лучами внутренние злокачественные опухоли, губительно влияя на быстро размножающиеся больные клетки, приостанавливая их деятельность и тем самым ликвидируя очаги страшной болезни. Так как карнозин образует комплексы с кобальтом, целью нашей работы стало исследование различных возможных комплексов карнозина с ионом этого микроэлемента с возможностью дальнейшего использования таких комплексов в создании лекарственных препаратов нового поколения.

В данной работе методами теоретического моделирования исследованы комплексы известного природного дипептида карнозина в двух его известных таутомерных формах N^1H и N^3H с ионами $Co(II)$ и $Co(III)$. Расчеты проводились с использованием программы HyperChem.8.06. Предварительно геометрические и энергетические параметры комплексов карнозина с атомами кобальта $Co(II)$ и $Co(III)$ рассчитывались в потенциалах полуэмпирического поля MM+ метода молекулярной механики. Оптимизация геометрии проводилась при помощи алгоритма Polak-Ribiere с точностью 0,001 ккал/моль. Полученные координаты равновесных конфигураций ядер были положены в основу расчета полуэмпирическим квантово-химическим методом PM3.

В литературе встречается много работ, посвященных изучению комплексов карнозина с кобальтом II с различной координацией хелатирования. В работе [12] исследовалась скорость комплексообразования в реакции карнозина с $Co(II)$ при образовании семичленной кольцевой системы. Образование комплекса между нейтральной молекулой (в виде цвиттериона) и кобальтом (II) комплекса включало хелатирование через имидазольное кольцо и карбоксильную группу карнозина. Поскольку известно, что кобальт в высоких концентрациях находится в почках и фермент карнозидаза проявляет высокую активность в почках, а субстрат этого фермента карнозин образует комплекс с кобальтом, в работе [13] исследовали способность комплексов карнозина с $Co(II)$ связывать молекулярный кислород. Спектры ЭПР показали, что ион $Co(II)$ (II) и L-карнозин образуют два разных комплекса при смешивании в водном растворе при pH 7,2. Один комплекс имеет координацию N-3 имидазольного кольца с $Co(II)$ и образуется, когда концентрация пептида превышает концентрацию $Co(II)$. Второй комплекс имеет хелатирование трех атомов азота одного карнозина и производит обратимый кислородный носитель путем получения стабильных смешанных хелатов с дополнительным карнозином или гистидином.

В нашей работе исследовались комплексы карнозина $N^1H+Co+H$ и $N^3H+Co+H$, где атом кобальта $Co(II)$ соединяется координационной связью с одним из атомов азота имидазольного кольца. На рисунке 1 представлены расчетные модели комплексов иона кобальта $Co(II)$ с молекулой карнозина с таутомерной формой N^1H (а) и N^3H (б) после оптимизации методом PM3. Комплексообразование карнозина приводит к существенному понижению энергии (табл. 3). При образовании комплекса карнозина $N^1H+Co+H$ полная энергия понижается на 18548,4 ккал/моль по сравнению со свободной молекулой карнозина с таутомерной формой N^1H , а при образовании комплекса $N^3H+Co+H$ полная энергия понижается на 18649,9 ккал/моль по сравнению со свободной молекулой карнозина N^3H . Таким образом, если свободные молекулы карнозина с разной формой имидазольного кольца энергетически не имеют предпочтения, их энергии отличаются всего на 0,1 ккал/моль, то при образовании их комплексов с кобальтом разность энергий между комплексами карнозина $N^1H+Co+H$ и $N^3H+Co+H$ составляет 101,6 ккал/моль, что указывает на существенно большую стабильность комплекса с атомом $Co(II)$ с формой имидазольного кольца N^3H .

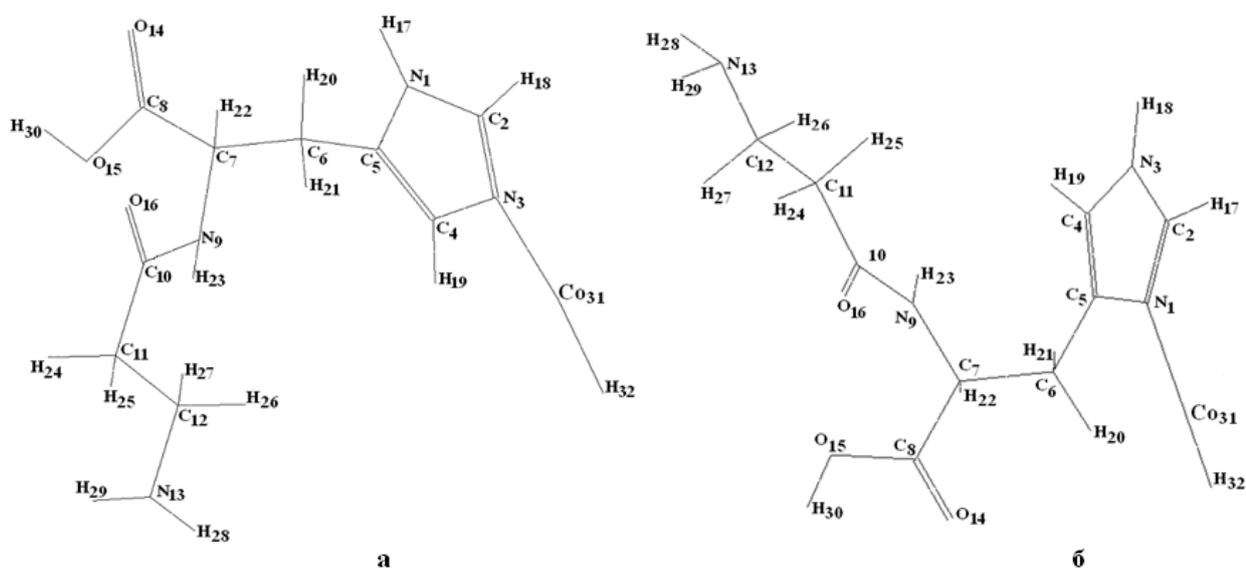


Рисунок 1. Модели комплексов молекулы карнозина в двух таутомерных формах N^1H (а) и N^3H (б) с $Co(II)$ после оптимизации методом PM3

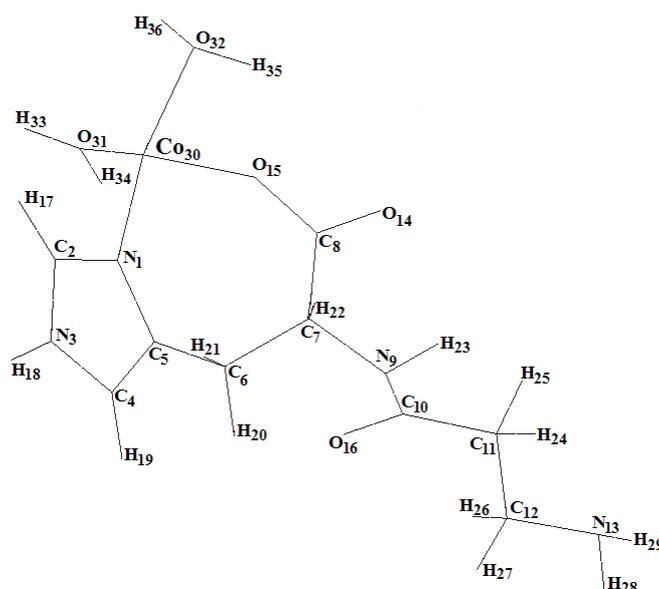


Рисунок 2. Модель комплекса молекулы карнозина в таутомерной форме N^3H с $Co(III)$ после оптимизации методом РМЗ

В таблице 2 показано распределение зарядов на атомах комплексов таутомерных форм карнозина N^1H и N^3H с атомом кобальта $Co(III)$, координированного с атомом водорода в единицах заряда. В комплексе $N^1H+Co(III)+H$ при оптимизации методом РМЗ наибольшее перераспределение зарядов наблюдается в имидазольном кольце карнозина. Самое сильное изменение происходит на атоме $N1(-0,121)$, на который перетекает электронная плотность с близлежащих атомов $C2(0,072)$ и $C5(0,079)$. Также сильное изменение в зарядовом распределении наблюдается на атомах $Co(-0,06)$, и $O15(-0,04)$. В комплексе $N^3H+Co(III)+H$ оптимизация методом РМЗ также приводит к значительному перераспределению зарядов на атомах имидазольного кольца. Наибольшее изменение затрагивает атом азота $N3(-0,171)$, на который перетекает электронная плотность с близлежащих атомов кольца $C2(0,126)$ и $C4(0,109)$. Атом $N1(0,065)$ отдал электронную плотность атому $Co(-0,053)$. Следует отметить значительное изменение заряда на атомах цепи $C6(-0,140)$ и $C7(0,115)$, происходящее, по-видимому, в результате полученной конфигурации структуры комплекса, при которой атом кобальта подходит довольно близко к атомам $C6$ цепочки и взаимодействует с атомом водорода $H20$, соединенного с атомом $C6$.

Механизм образования комплексов карнозина с ионом $Co(III)$ рассматривается в работе [14], в которой с помощью рентгеноструктурного исследования определена кристаллическая структура пептидного комплекса карнозин- $Co(III)$ и молекулы воды, состоящего из двух пятичленных хелатов вокруг кобальта и координирующегося через атом азота N пептидной группы, атом кислорода O карбоксильной группы и атом азота N имидазольного кольца, однако аминогруппа не координирована с кобальтом. В работе [15] комплексы карнозина с кобальтом (III) охарактеризованы основе спектров ^{13}C ЯМР, УФ и видимого поглощения и кругового дихроизма - карнозин координируется с ионом кобальта III в виде квадридентатного лиганда. С помощью спектров кругового дихроизма исследован механизм расщепления пептидной связи карнозина, индуцированный комплексами $Co(III)$ -амин [16], образуя свободную молекулу β -аланила и катионный фрагмент $Co(III)$ – гистидин. В работах Torregiani [17-19] исследуются комплексы карнозина с кобальтом с помощью ИК- и КР-спектроскопии. Исследуя комплексы $Co(II)$ -карнозин получена информация о кислородном мостике [17], но при увеличении концентрации кобальта в системе $Co(II) / \text{Карнозин} \sim 2:1$ кислород связывается в меньшей степени. В координационных центрах каждый ион $Co(II)$ в комплексах связан с одним атомом кислорода и четырьмя атомами азота: N^1 и N^3 имидазольных колец двух молекул карнозина, азотом пептидной группы и концевым атомом азота аминной группы. На основе ИК и КР спектров предложены структуры комплексов карнозина с $Co(II)$ и $Co(III)$ [18].

В наших расчетах для комплекса, образованного карнозином с атомом $Co(III)$ была выбрана структура, предложенная в работе [18], где атом кобальта имеет координационное число четыре и образует хелатное кольцо из семи связей. Две из четырех координационных связей $Co(III)$ соединяются с атомом азота N^1 имидазольного кольца и атомом кислорода пептидной группы карнозина, а две оставшиеся свободными координационные связи соединяются с молекулами воды. На рисунке 2 приведена расчетная модель комплекса молекулы карнозина в таутомерной форме N^3H после оптимизации методом РМЗ с ионом $Co(III)$. Как видим, образованное семичленное хелатное кольцо имеет общую связь с имидазольным кольцом $N1-C5$. Атом $Co(III)$ координируется с атомом N^1 имидазольного кольца карнозина таутомерной формы N^3H и атомом кислорода $O15$ карбоксильной группы.

Таблица 1. Геометрические параметры комплекса карнозина с CoIII

Длины связей					
N1-Co30	1,82	N1-C2	1,36	N9-C10	1,44
N1-C5	1,41	C2-N3	1,34	C10-C11	1,52
C5-C6	1,49	N3-C4	1,40	C11-C12	1,52
C6-C7	1,54	C4-C5	1,39	C12-N13	1,48
C7-C8	1,55	Co30-O31	2,06	C8-O14	1,23
C8-O15	1,31	Co30-O32	1,94	C10-O16	1,22
O15-Co30	1,95	C7-N9	1,49		
Валентные углы					
N1-C2-N3	106,782	N 1-C5-C6	125,347	C7-C8- O14	124,365
C2-N3-C4	109,353	C5-C6-C7	112,871	N9-C10- O16	120,058
N3-C4-C5	107,198	C6-C7- C8	113,856	C11-C10- O16	123,766
C4-C5-N1	106,569	C7-C8-O15	120,344	N1-Co30-O31	104,125
C5-N1-C2	110,095	C8-O15-Co30	142,797	O15-Co30- O31	93,7109
C4-C5-C6	128,081	O15-Co30-N1	100,32	N1-Co30- O32	168,048
C6-C7-N9	111,808	Co30- N1-C5	135,825	O15-Co30- O32	71,4406
C8-C7-N9	111,617	C10-C11-C12	111,955	O31-Co30- O32	85,3762
C7-N9-C10	122,486	C11-C12- N13	110,265		
N9-C10-C11	116,054	O15-C8- O14	115,231		

В таблице 1 приведены геометрические параметры – длины связей и валентные углы комплекса карнозина таутомерной формы N³H с ионом кобальта Co(III), полученные после оптимизации методом PM3. В образующемся семичленном хелатном кольце длины координационных связей N1-Co = 1,82 Å и Co-O15 = 1,95 Å. С молекулами воды длины координационных связей Co-O ~ 2,0 Å. Остальные длины связи координационной полости N1-C5 = 1,41 Å, C5-C6 = 1,49 Å, C6-C7 и C7-C8 = 1,54 Å, O15-C8 = 1,31 Å. Все связи O-H = 0,96 Å, N-H = 1,0 Å, C-H ~ 1,1 Å.

В таблице 2 показано распределение зарядов на атомах комплекса карнозина в таутомерной форме N³H с атомом кобальта CoIII и двумя молекулами воды в единицах заряда. Наибольшее изменение зарядового распределения при оптимизации методом PM3 наблюдается на атоме кобальта CoIII (0,318), который отдает свою электронную плотность атомам кислорода и атому азота N1, соединенным с кобальтом координационными связями: O15 (-0,3), O31 (-0,18), O32 (-0,1) и N1 (-0,1). На атом N3 (-0,08) перетекает электронная плотность с атомов имидазольного кольца C2 (0,11), C4 (0,041) и C5 (0,046). Перераспределение зарядов наблюдается также в карбонильной группе C8 (0,065) и O14 (0,065).

Таблица 2. Заряды на атомах комплексов карнозина с кобальтом

Atom	N1H+CoII+H			N3H+CoII+H			N3H+CoIII+2H2O		
	до PM3	после PM3	Δ	до PM3	после PM3	Δ	до PM3	после PM3	Δ
Co	-0,145	-0,206	-0,061	-0,159	-0,212	-0,053	-0,592	-0,274	0,318
C 2	-0,417	-0,345	0,072	-0,416	-0,290	0,126	-0,548	-0,438	0,110
N 3	0,331	0,326	-0,005	0,478	0,307	-0,171	0,471	0,391	-0,080
C 4	-0,250	-0,263	-0,013	-0,321	-0,212	0,109	-0,313	-0,272	0,041
C 5	-0,295	-0,216	0,079	-0,225	-0,209	0,016	-0,280	-0,234	0,046
C 6	-0,017	-0,025	-0,008	-0,018	-0,158	-0,140	0,005	-0,002	-0,007
C 7	-0,056	-0,049	0,007	-0,060	0,055	0,115	-0,050	-0,076	-0,026
C 8	0,360	0,353	-0,007	0,359	0,362	0,003	0,287	0,377	0,090
N 9	-0,041	-0,044	-0,003	-0,038	-0,056	-0,018	-0,023	-0,048	-0,025
C 10	0,246	0,250	0,004	0,240	0,238	-0,004	0,250	0,261	0,011
C 11	-0,134	-0,122	0,012	-0,133	-0,125	0,008	-0,140	-0,132	0,009
C 12	-0,083	-0,096	-0,013	-0,082	-0,097	-0,015	-0,082	-0,095	-0,013
N 13	-0,039	-0,034	0,005	-0,047	-0,038	0,009	-0,042	-0,035	0,007
O 14	-0,383	-0,379	0,004	-0,372	-0,387	-0,015	-0,397	-0,462	0,065
O 15	-0,266	-0,307	-0,041	-0,272	-0,262	0,010	-0,214	-0,506	-0,296
O 16	-0,367	-0,363	0,004	-0,362	-0,344	0,018	-0,380	-0,372	0,008
N 1	0,482	0,362	-0,121	0,339	0,274	0,065	0,539	0,433	-0,106
O 31							-0,052	-0,235	-0,183
O 32							-0,093	-0,193	-0,100

Таблица 3. Энергетические параметры карнозина и его комплексов с кобальтом

Карнозин и его комплексы с Zn	Энергетические параметры, ккал/моль				μ , D
	$E_{\text{полн.}}^*$	$E_{\text{эл.}}$	$E_{\text{от.}}$	$E_{\text{св.}}$	
Карнозин N ¹ H	-64839,5	-402729,6	337890,1	-2976,7	2,6
Карнозин N ³ H	-64839,6	-403028,3	338188,7	-2976,8	5,8
Карнозин N ¹ H с CoII+H до PM3	-83352,7	-480413,4	397060,65	-3256,3	9,6
Карнозин N ¹ H с CoII+H после PM3	-83387,9	-475758,3	392370,4	-3291,5	7,8
Карнозин N ³ H с CoII+H до PM3	-83357,7	-485152,2	401794,5	-3261,2	11,9
Карнозин N ³ H с CoII+H после PM3	-83489,5	-495544,7	412055,2	-3393,0	8,0
Карнозин N ³ H с CoIII до PM3	-97612,0	-617490,5	519878,6	-3567,5	11,8
Карнозин N ³ H с CoIII после PM3	-97753,6	-608966,1	511212,5	-3709,1	9,0
4carn+2CoII+2O+2H2O до PM3	-325621,2	-5050967,3	4725346,1	-13203,7	9,5
4carn+2CoII+2O+2H2O после PM3	-326073,7	-4992408,9	4666335,2	-13656,2	6,3

В таблице 3 приведены энергетические параметры карнозина и его комплексов с кобальтом, исследованных нами, после оптимизации методом PM3. Как видно из таблицы 3, при образовании комплекса карнозина N³H с атомом трехвалентного кобальта Co(III) энергия комплекса понижается еще на 14264,1 ккал/моль и приводит к образованию более устойчивого комплекса. По сравнению со свободной молекулой карнозина N³H энергия при образовании этого комплекса понижается на 32914,0 ккал/моль. Образование координационных комплексов карнозина приводит к перераспределению электронной плотности в обоих таутомерных формах карнозина. В комплексе карнозина с Co(III) согласно результатам проведенного расчета донором электронов в комплексе карнозина с таутомерной формой N³H является атом кобальта CoIII. Влияние кобальта распространяется на все атомы хелатного кольца.

Нами был исследован также комплекс карнозина с кобальтом (II), состоящий из четырех молекул карнозина (две молекулы карнозина с таутомерной формой N¹H и две – с таутомерной формой N³H), координированный двумя атомами кобальта, соединенными кислородным мостиком O16-O17. На рисунке 3 представлена модель этого комплекса после оптимизации методом PM3. В процессе связывания каждый атом кобальта образует замкнутые координационные полости в виде трех соединенных общими связями колец – двух шестичленных и имидазольного кольца молекулы карнозина в таутомерной форме N³H. На рисунке 4 на модели комплекса, для наглядности представленного без молекул водорода, показаны длины связей комплекса, полученные после оптимизации методом PM3.

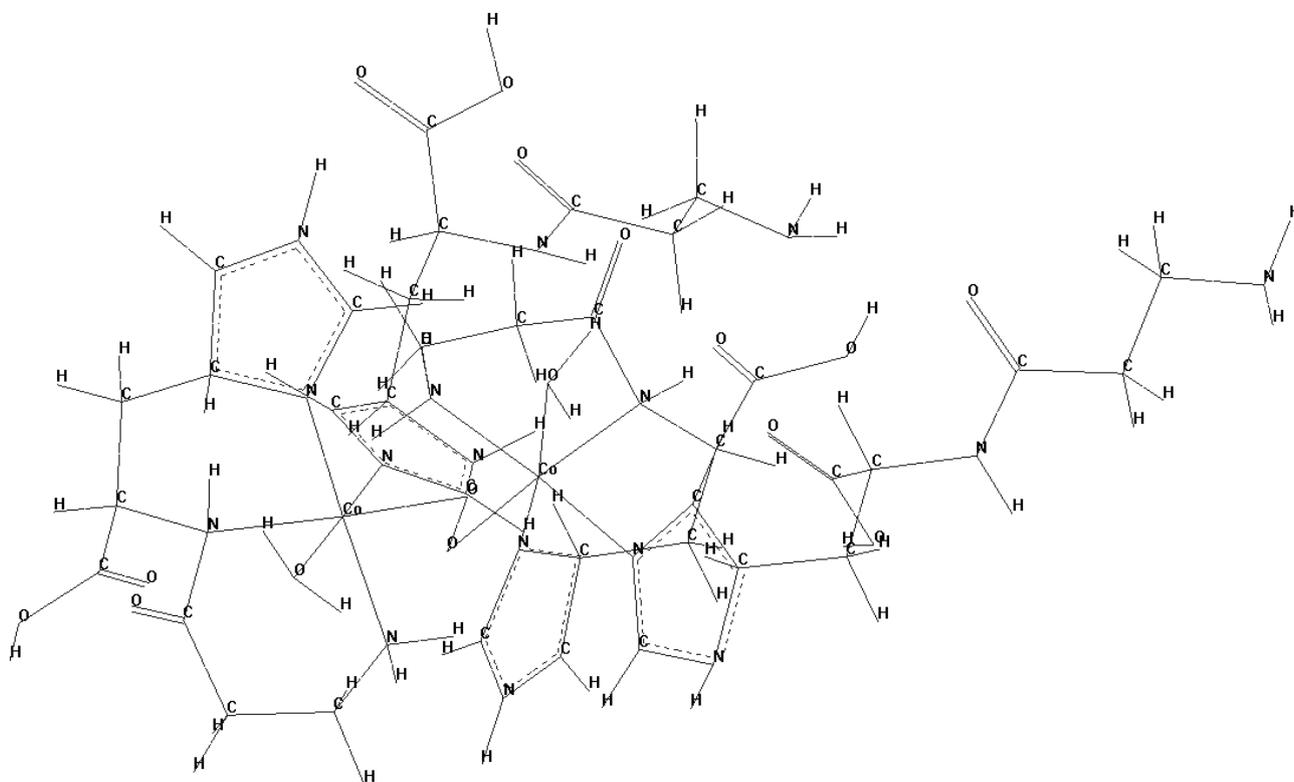


Рисунок 3. Модель комплекса 4-х молекул карнозина с двумя ионами Co (II), кислородами и молекулами воды после оптимизации методом PM3

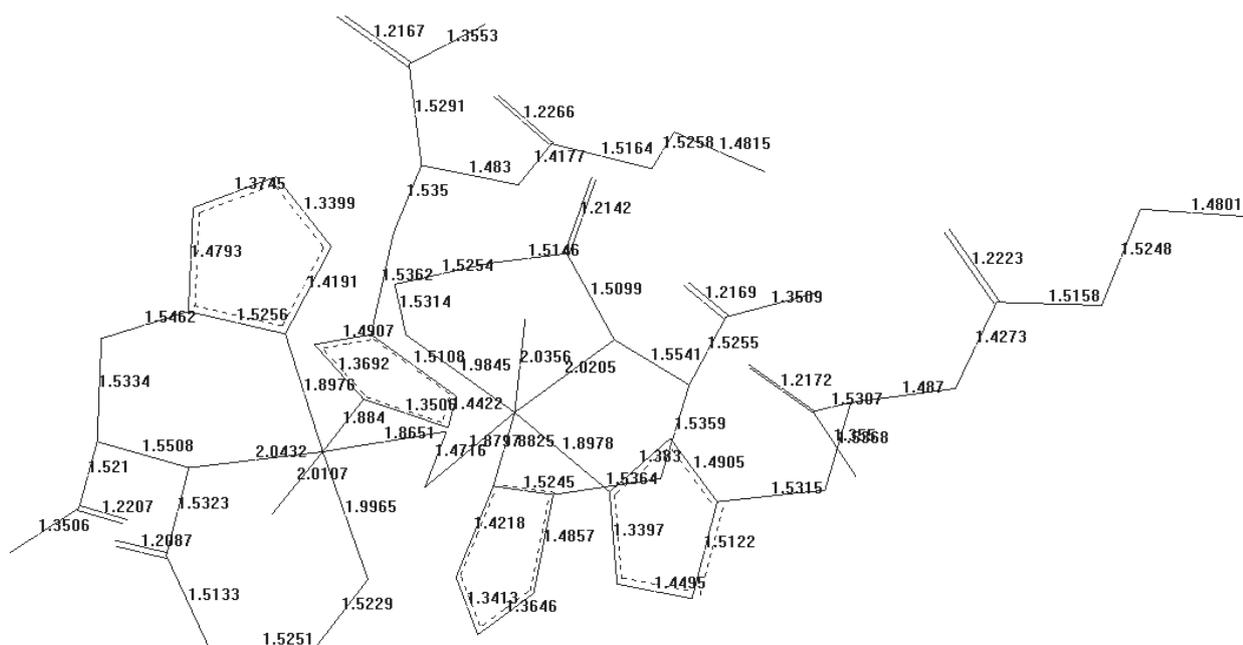


Рисунок 4. Длины связей молекулы карнозина, состоящей из 4-х молекул карнозина с двумя ионами $\text{Co}(\text{II})$, кислородами и молекулами воды после оптимизации методом PM3 (атомы водорода не показаны).

На рисунке 5 показан активный центр комплекса, на котором хорошо видны координационные полости, образованные хелатированием четырех молекул карнозина двумя атомами кобальта.

Молекулы карнозина с таутомерной формой N^1H соединяются с кобальтами только через атом N^3 своего имидазольного кольца. Таким образом, каждый атом кобальта координируется с тремя атомами азота молекулы карнозина N^3H и с одним атомом азота N^3 молекулы карнозина N^1H . Также каждый атом кобальта координируется с молекулой воды и атомом кислорода мостика, соединяющего два атома кобальта. Атом $\text{Co}18$ образует координационные связи с атомами азота имидазольных колец двух молекул карнозина $\text{N}35$ и $\text{N}43$, а $\text{Co}33$ связывается с атомами $\text{N}21$ и $\text{N}31$ имидазольных колец двух других молекул карнозина. $\text{Co}18$ и $\text{Co}33$ связываются с молекулами воды через атомы кислорода $\text{O}48$ и $\text{O}51$. Координационные полости имеют общие связи $\text{Co}18\text{-N}2$ и $\text{N}35\text{-C}36$ в одной полости и $\text{Co}33\text{-N}66$ и $\text{N}21\text{-C}20$ в другой.

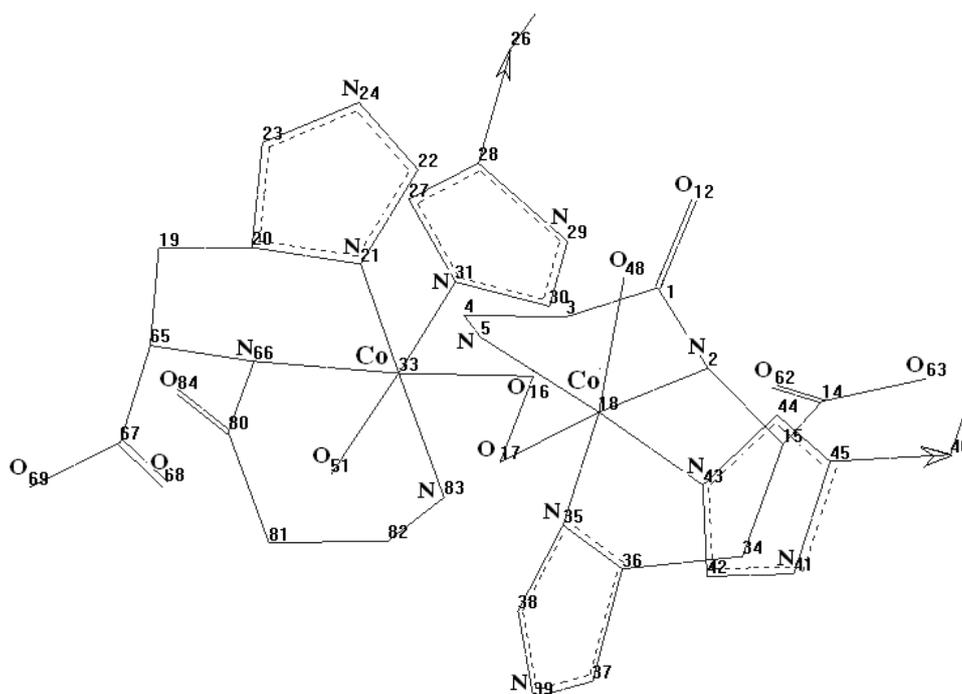


Рисунок 5. Активный центр комплекса 4-х молекул карнозина с двумя ионами $\text{Co}(\text{II})$, кислородами и молекулами воды после оптимизации методом PM3 (атомы водорода не показаны)

Таблица 4. Распределение зарядов на атомах комплекса 4карнозина+2CoII+2O₂+2H₂O

Атом	До PM3	После PM3	Атом	До PM3	После PM3	ΔPM3
Co18	-0,241	-0,241	Co 33	-0,285	-0,240	-
O 17	-0,400	-0,337	O 16	-0,324	-0,249	-0,088
O 48	-0,152	-0,249	O 51	-0,159	-0,278	-0,029
N 2	0,298	0,236	N 66	0,324	0,192	-0,044
C 1	0,145	0,202	C 80	0,165	0,201	-
O 12	-0,254	-0,278	O 84	-0,245	-0,253	0,025
C 3	-0,135	-0,125	C 81	-0,121	-0,114	0,011
C 4	-0,187	-0,176	C 82	-0,203	-0,186	-0,010
N 5	0,326	0,363	N 83	0,315	0,341	-0,022
C 15	-0,138	-0,101	C 65	-0,154	-0,107	-
C 34	-0,238	-0,143	C 19	-0,231	-0,153	-0,010
C 36	0,073	0,089	C 20	0,074	0,094	-
N 35	0,081	-0,118	N 21	0,102	-0,128	-0,010
C 37	-0,725	-0,740	C 23	-0,793	-0,807	-0,067
N 39	0,544	0,720	N 24	0,549	0,668	-0,052
C 38	-0,480	-0,550	C 22	-0,429	-0,456	0,094
C 14	0,346	0,360	C 67	0,367	0,385	0,025
O 62	-0,341	-0,377	O 68	-0,332	-0,375	-
O 63	-0,277	-0,290	O 69	-0,299	-0,293	-
N 43	0,364	0,539	N 31	0,405	0,538	-
C 42	-0,380	-0,487	C 30	-0,508	-0,603	-0,116
N 41	0,072	0,023	N 29	0,146	0,022	-
C 45	0,099	0,038	C 28	0,090	0,044	-
C 44	-0,812	-0,799	C 27	-0,740	-0,708	0,091

Как видим, длины координационных связей в координационной полости хелатируемой атомом кобальта Co33 равны: Co33-N21 = 1,8976 Å, Co33-N66 = 2,0432 Å, Co33-N83 = 1,9965 Å, с другим карнозином Co33-N31 = 1,884 Å, с молекулой воды Co33-O = 2,0107 Å и с атомом кислорода кислородного мостика Co33-O16 = 1,8651 Å. Длины координационных связей в координационной полости, хелатируемой другим атомом кобальта Co18: Co18-N35 = 1,8825 Å, Co18-N2 = 2,0205 Å, Co18-N5 = 1,9845 Å, со вторым карнозином Co33-N43 = 1,8978 Å, с молекулой воды Co33-O48 = 2,0356 Å и с кислородным мостиком Co-O17 = 1,8797 Å. Длина кислородного мостика, соединяющего два атома кобальта O16-O17 = 1,4716 Å.

В таблице 5 представлено распределение парциальных зарядов на атомах комплекса из 4-х молекул карнозина с двумя молекулами кобальта, воды и кислорода.

Наибольшая разница в значениях парциальных зарядов соответствующих атомов в двух координационных полостях наблюдается для атомов углеродов, находящихся между двумя атомами азота имидазольных колец молекул карнозина в таутомерной форме N¹H (0,116) – это атомы C42 и C30 и в таутомерной форме N³H (0,094) – это атомы C38 и C22, для атомов кислорода в мостике (0,088) – это атомы O16 и O17 и в атомах углеродов и азотов имидазольных колец молекул карнозина таутомерной формы N³H – это атомы углерода C37 и C23 (0,067) и азоты азота N37 и N24 (0,052).

В таблице 5 приведена заселенность атомных орбиталей атомов координационных связей комплекса из 4-х молекул карнозина с двумя атомами кобальта, воды и кислорода.

Общая заселенность атома кобальта равна 9,23 электрона у каждого атома кобальта. Как видно из таблицы 5, у атомов кобальта наблюдается повышенная заселенность на d-орбиталях и наибольшее изменение заселенностей в процессе оптимизации также приходится на d-орбитали атома CoII. В первой координационной полости на атоме Co18 заселенность уменьшается в основном на орбиталях Dz2 и Dxy ~ 0,23 и увеличивается на орбиталях Dyz ~ 0,23, на Dxz и Dx2 ~ 0,12. Во второй координационной полости на атоме Co33 наоборот, заселенность в процессе оптимизации увеличивается на орбиталях Dz2 и Dxy ~ 0,12 и уменьшается на орбиталях Dxz (0,04↓), Dyz (0,11↓) и Dx2 (0,08↓). Распределение и изменение в процессе оптимизации заселенностей атомных орбиталей на других атомах координационных связей наглядно представлено в таблице 5.

Исследованный нами комплекс, состоящий из 4-х молекул карнозина с двумя атомами CoII, молекулами воды и кислородным мостиком оказался наиболее энергетически стабильным среди изученных нами комплексов карнозина с кобальтом. При образовании этого комплекса энергия комплекса значительно понижается по сравнению со свободными молекулами карнозина ~ 261234 ккал/моль (таблица 3). При сравнении этого комплекса с комплексами, образованными одной молекулой карнозина с таутомерными формами N¹H и N³H с атомом CoII и молекулой водорода энергия понижается на 242685,8 ккал/моль и 242584,2 ккал/моль соответственно.

Таблица 5. Заселенности атомных орбиталей атомов координационных связей комплекса карнозина+2CoII+2O₂+2H₂O (верхняя строчка – до, нижняя строчка – после оптимизации)

Атом		Орбиталь					Атом		Орбиталь				
		s	P _x	P _y	P _z				s	P _x	P _y	P _z	
Co 18	MM+	0,11	0,41	0,40	0,43		Co33	0,11	0,42	0,47	0,39		
	PM3	0,09	0,41	0,43	0,39			0,09	0,39	0,44	0,40		
	Δ	-0,02	0,00	0,03	-0,04			-0,02	-0,03	-0,03	0,01		
		Dz2	Dxz	Dyz	Dx2	Dxy		Dz2 Co	Dxz	Dyz	Dx2	Dxy	
	MM+	1,78	1,60	1,24	1,77	1,48		1,08	1,97	1,84	1,26	1,75	
	PM3	1,56	1,72	1,47	1,91	1,25		1,20	1,93	1,73	1,18	1,87	
	Δ	0,22↓	0,12↑	0,23↑	0,14↑	0,23↓		0,12↑	0,04↓	0,11↓	0,08↓	0,12↑	
		s	P _x	P _y	P _z			s	P _x	P _y	P _z		
N 2	MM+	1,31	1,26	1,08	1,05		N66	1,30	1,36	0,99	1,03		
	PM3	1,36	1,17	1,18	1,05			1,38	1,35	1,01	1,06		
	Δ	0,05	-0,09	0,10	-			0,08	0,01	0,02	0,03		
N 5	MM+	1,28	1,21	1,01	1,17		N83	1,29	1,12	1,24	1,03		
	PM3	1,28	1,24	1,09	1,02			1,29	1,07	1,25	1,04		
	Δ	-	0,03	0,08	-0,15			-	-0,05	0,01	0,01		
O 17 O-O	MM+	1,84	1,46	1,36	1,73		O16	1,84	1,35	1,42	1,71		
	PM3	1,84	1,63	1,66	1,20			1,84	1,48	1,77	1,16		
	Δ	-	0,17	0,30	-0,53			-	0,13	0,35	-0,56		
N 35 имид. связью	MM+	1,30	1,25	1,14	1,22		N21	1,29	1,39	1,10	1,11		
	PM3	1,45	1,17	1,14	1,36			1,41	1,36	1,08	1,27		
	Δ	0,15	-0,08	-	0,14			0,12	-0,03	-0,02	0,16		
N 43 имид. атомом	MM+	1,30	1,18	1,01	1,15		N31	1,29	0,96	1,22	1,12		
	PM3	1,28	1,09	1,00	1,09			1,26	0,99	1,07	1,14		
	Δ	-0,02	-0,09	-0,01	-0,06			-0,03	0,03	-0,15	0,02		
O 48 H20	MM+	1,67	1,43	1,57	1,47		O51	1,67	1,50	1,26	1,73		
	PM3	1,71	1,68	1,37	1,50			1,70	1,51	1,52	1,55		
	Δ	0,04	0,25	0,20	0,03			0,03	0,01	0,26	-0,18		

Таким образом, проведенное нами исследование показывает, что образование исследованных нами комплексов карнозина с кобальтом приводит к перераспределению электронной плотности. Атом кобальта является донором электронной плотности в комплексах и при образовании хелатных колец его влияние распространяется на все атомы образующихся координационных колец.

Полученные результаты могут быть полезными при моделировании других возможных комплексов карнозина с кобальтом и для синтеза новых лекарственных препаратов на основе комплексов карнозина с атомами кобальта.

Список литературы / References:

1. Болдырев А.А. *Карнозин*. М.: Изд-во МГУ, 1998, 320 с. [Boldyrev A.A. *Carnosine*. Moscow: Publishing house of the Moscow State University, 1998, 320 p. (In Russ.)]
2. Болдырев А.А. Проблемы и перспективы исследования биологической роли карнозина. *Биохимия*, 2000, т. 65, № 7, с. 884-890. [Boldyrev A.A. Problemy i perspektivy issledovaniya biologicheskoi roli karnozina. *Biokhimiya*, 2000, vol. 65, no. 7, pp. 884-890. (In Russ.)]
3. Boldyrev A.A., Aldini G., Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiological Reviews*, 2013, vol. 93, no. 4, pp. 1803-1845. DOI: 10.1152/physrev.00039.2012.
4. Cararo J.H., Streck E.L., Schuck P.F., Ferreira G.da C. Carnosine and Related Peptides: Therapeutic Potential in Age-Related Disorders. *Aging and Disease*, 2015, vol. 6, no. 5, pp. 369-379. DOI: 10.14336/AD.2015.0616.
5. Kawahara M., Tanaka K.-I., Kato-Negishi M. Zinc, Carnosine, and Neurodegenerative Diseases. *Nutrients*, 2018, vol. 10, no. 2, p. 147. DOI: 10.3390/nu10020147.
6. Zhao J., Posa D.K., Kumar V., Hoetker D., Kumar A., Ganesan S., Riggs D.W., Bhatnagar A., Wempe M.F., Baba S.P. Carnosine protects cardiac myocytes against lipid peroxidation products. *Amino Acids*, 2019, vol. 51, no. 1, pp. 123-138.
7. Peters V., Lanthaler B., Amberger A., Fleming T., Forsberg E., Hecker M., Wagner A.H., Yue W.W., Hoffmann G.F., Nawroth P., Zschocke J., Schmitt C.P. Carnosine metabolism in diabetes is altered by reactive metabolites. *Amino Acids*, 2015, vol. 47 no. 11, pp. 2367-2376. DOI: 10.1007/s00726-015-2024-z.
8. Бэран Э.Х. Металлокомплексы карнозина. *Биохимия*, 2000, т. 65, № 7, с. 928-937. [Baran E.J. Metal complexes of carnosine. *Biochemistry (Moscow)*, 2000, vol. 65, no. 7, pp. 789-797. Translated from *Biokhimiya*, 2000, vol. 65, no. 7, pp. 928-937]

9. Demukhamedova S.D., Alieva I.N., Godjayevev N.M. Spatial and electronic structure of monomeric and dimeric complexes of carnosine with zinc. *J. Struct. Chem.*, 2010, vol. 51, no. 5, pp. 824-832. DOI: 10.1007/s10947-010-0127-7.
10. Demukhamedova S.D., Alieva I.N., Gajiyev Z.I. Quantum chemistry investigation of the carnosine polymer complex with zinc. *Fizika*, 2010, vol. XVI, no. 2, pp.597-600.
11. Демухамедова С.Д., Алиева И.Н., Гаджиев З.И., Годжаев Н.М. Ab initio исследование структуры и колебательного спектра молекулы карнозина. *Journal of Qafqaz University*, 2009, № 27, с. 15-25. [Demukhamedova S.D., Alieva I.N. Hadjiev Z.I., Godjayevev N.M. Ab initio issledovanie strukturi i kolebatelnogo spectra molekuli karnozina. *Journal of Qafqaz University*, 2009, no. 27, pp. 15-25. (In Russ.)]
12. Kustin K., Pasternack R.F. The Reaction of L-Carnosine with Cobalt. *Journal of the American Chemical Society*, 1968, vol. 90, p. 11.
13. Brown C.E., Antholine W.E. Multiple forms of the cobalt(II)-carnosine complex. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1979, vol. 88, no. 2, pp. 529-536. DOI: 10.1016/0006-291X(79)92080-1.
14. Ken-ichi O., Takaji Y., Hiroshi K., Tomoharu A., Jinsai H. Unusual Coordination Mode of Carnosine (β -Alanyl-L-histidine) in a Cobalt(III) Complex. *Chemistry Letters*, 1988, pp. 335-338. DOI: 10.1246/cl.1988.335.
15. Tomoharu A., Hiroshi K., Masato U., Norio K., Takaji Y. Metal Complexes of Peptides. IV. Cobalt(III) Complexes with β -Alanyl-L-histidine (Carnosine) Functioning as a Quadridentate Ligand. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1989, vol. 62, no. 11, pp. 3464-3468. DOI: 10.1246/bcsj.62.3464.
16. Saha M.K., Mukhopadhyay U., Bernal I. Cleavage of the peptide bond of β -alanyl-L-histidine (carnosine) induced by a Co^{III} -amine complexes: reaction, structure and mechanism. *Dalton Trans.*, 2004, no. 9, pp. 1466-1473. DOI: 10.1039/B402571G.
17. Torreggiani A., Taddei P., Fini G. Characterization of dioxygenated cobalt(II)-carnosine complexes by Raman and IR spectroscopy. *Biopolymers*, 2002, vol. 67, no. 1, pp. 70-81. DOI: 10.1002/bip.10025.
18. Torreggiani A., Taddei P., Tintib A., Finib G. Vibrational study on the cobalt binding mode of Carnosine. *Journal of Molecular Structure*, 2002, vol. 641, no. 1, pp. 61-70
19. Torreggiani A., Trincherio A., Tamba M., Fini G. Vibrational characterisation and biological activity of carnosine and its metal complexes. *Ital. J. Biochem.*, 2003, vol. 52, no. 2, pp. 87-97.
20. Tidjani-Rahmouni N., Djebbar S., Benali-Baitich O. Synthesis, spectroscopic and electrochemical characterization of mixed cobalt complexes with aminoacids and isonitrosoacetophenone. Biological activities. *Mediterranean Journal of Chemistry*, 2012, vol. 2, no. 2, pp. 424-437. DOI: 10.13171/mjc.2.2.2012.12.11.22.
21. Alabdali A.J., Al-Amery M.H. A. Synthesis, Thermal Study and Biological Activity of Cobalt (II) and Copper (II) Mixed Ligand Complexes Using (*N*-4-Methoxy Phenyl) Amino Phenyl Acetonitrile and Histidine Ligands. *J. Pharm. Sci. & Res.*, 2019, vol. 11, no. 1, pp. 155-158.

QUANTUM-CHEMICAL STUDY OF COMPLEXES OF TWO TAUTOMERIC FORMS OF CARNOSINE WITH COBALT

Demukhamedova S.D.

Institute for Physical Problems, Baku State University
Z. Khalilov str., 23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan, e-mail: svetlanabest@mail.ru

Abstract. The spatial and electronic structures of complexes consisting of a carnosine molecule with one cobalt ion $\text{Co}(\text{II})$ or $\text{Co}(\text{III})$ were investigated using the molecular mechanics MM^+ and the semi-empirical method of quantum chemistry PM3. The impact of the cobalt atom on the geometric and energy parameters of the complexes in both tautomeric forms of the imidazole ring of carnosine N^1H and N^3H was studied. In the studied complexes $\text{N}^1\text{H}+\text{Co}+\text{H}$ and $\text{N}^3\text{H}+\text{Co}+\text{H}$, the $\text{Co}(\text{II})$ atom is joined by a coordination bond with one of the nitrogen atoms of the imidazole ring. For the complex of carnosine with $\text{Co}(\text{III})$ ion a structure was chosen where the cobalt atom has a coordination number of four and forms a chelate ring of seven bonds. The energy preference of complexes with the tautomeric form of N^3H is shown. The carnosine complex in the tautomeric form of N^3H with the cobalt ion $\text{Co}(\text{III})$ is more stable, the nitrogen atom of the imidazole ring of which is an electron donor. A complex consisting of four carnosine molecules, coordinated by two cobalt ions connected by an oxygen bridge and water molecules, was also investigated. In the process of binding, each cobalt atom forms coordination cavities in the form of two six-membered chelate rings and an imidazole carnosine ring, which has a common coordination bond with the chelate ring. This complex turned out to be the most energy stable.

Key words: carnosine, complexes, cobalt, quantum chemical calculations, structure.