

AB INITIO ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И КОЛЕБАТЕЛЬНОГО СПЕКТРА МОЛЕКУЛЫ КАРНОЗИНА

¹С.Д. ДЕДУХАМЕДОВА, ¹И.Н. АЛИЕВА, ^{1,3}И. ГАДЖИЕВ, ^{1,2}Н.М. ГОДЖАЕВ

¹Институт физических проблем
Бакинского Государственного Университета
Баку / АЗЕРБАЙДЖАН

²Университет Qafqaz,
Баку / АЗЕРБАЙДЖАН

svetlanabest@mail.ru; iradanur@mail.ru; nifbiophys@yahoo.com

РЕЗЮМЕ

Неэмпирический расчет структуры и колебательного спектра молекулы карнозина был проведен неэмпирическим квантовохимическим ограниченным методом Хартри-Фока с использованием базиса 6-31G по программе Gaussian-98. Рассчитаны геометрические и энергетические параметры молекулы карнозина в двух таутомерных формах имидазольного кольца и исследованы спектральные характеристики колебательного спектра для обеих таутомерных форм карнозина.

Ключевые слова: карнозин, квантово-химические неэмпирические расчеты, колебательный спектр

AB INITIO CALCULATION STRUCTURE AND SPECTRAL ANALISE OF THE VIBRATIONALS SPECTRS OF THE CARNOSINE MOLECULE

ABSTRACT

AB initio calculations of the structure and vibrational spectrum of the carnosine molecule were carried out by the nonempirical restricted Hartree-Fock quantum-chemical method using 6-31G basis sets. The calculations have been performed with Gaussian 98 program. The geometrical and energy parameters of the carnosine molecule with two forms of imidazole ring were calculated. The spectral characteristics of the vibrational spectrum the carnosine molecule with two forms of imidazole ring were investigated.

Key words: carnosine, nonempirical quantum-chemical calculations, vibrational spectrum

ВВЕДЕНИЕ

Молекула карнозина (β -аланил-L-гистидин) является природным дипептидом, выполняющим в организме важные физиологические функции [1-10]. Благодаря своей способности связывать протоны карнозин противодействует процессу старения организма. Антиоксидантные свойства карнозина обеспечивают его успешное применение при лечении различных воспалительных процессов, протекающих на фоне повреждения клеточных мембран. Обладая

мембранопротекторным действием, карнозин оказывает цитотоксический эффект на опухолевые клетки и повышает устойчивость к воздействию ионизирующего облучения [11]. Кроме того он способен образовывать хелатные комплексы с ионами различных переходных металлов и было обнаружено, что карнозин способен ослаблять токсическое действие металлов в организме человека [12-18]. Цинковые комплексы L-карнозина (L-CAZ) используются в качестве противоязвенного препарата «Polaprezinc» [14, 18,19]. ИК и Раман спектроскопические

исследования комплексов карнозина с Zn(II), Cu(II) и Co(II) показывают взаимосвязь между колебательными спектрами и структурой исследуемых комплексов [20-23], различные комплексы формируются в зависимости от рН фактора и доступности атомов азота. Несмотря на наличие большого экспериментального материала, механизм действия карнозина на молекулярном уровне до сих пор окончательно не выяснен. Являясь природным дипептидом, карнозин нетоксичен и поэтому может быть с успехом применен в клинической практике. Все выше сказанное подтверждает необходимость всестороннего исследования карнозина и его комплексов различными экспериментальными и теоретическими методами.

Данная работа посвящена исследованию пространственной и электронной структуры, а также колебательного спектра молекулы карнозина в двух ее известных таутомерных формах N^1H и N^3H .

МЕТОДЫ РАСЧЕТА

Интерпретация экспериментальных данных довольно часто требует теоретического обоснования. Характерной чертой расчетных методов компьютерной химии является то, что для решения одних и тех же задач могут использоваться методы, существенным образом различающиеся по уровню своего теоретического обоснования – от эмпирических методов до квантово-химических, имеющих строгое физическое обоснование. Если эмпирические методы используются в практических целях - для технических расчетов, то квантовохимические методы применяются главным образом в исследовательских целях для определения различных характеристик модельных молекул. В отличие от эксперимента, квантовохимический подход позволяет не

только провести оценку структурных и спектральных параметров, но и явно рассчитать распределение электронной плотности. В зависимости от степени аппроксимации параметров в приближенном решении уравнения Шредингера, квантовохимические расчеты подразделяются на эмпирические – все параметры берутся из экспериментальных или спектроскопических данных, полуэмпирические – часть параметров зануляется, часть заменяется на числовые данные из эксперимента, а оставшиеся интегралы вычисляются и неэмпирические – вычисляются все интегралы, возникающие при решении алгебраических уравнений Рутаана после нулевого дифференциального приближения. Основой неэмпирических расчетов, также как и полуэмпирических является приближение Борна-Оппенгеймера, рассматривая движение электронов в поле неподвижных ядер, т.е. электронная волновая функция определяется путем решения уравнений ССП, в котором каждый электрон рассматривается движущимся независимо от других в некотором самосогласованном поле, образуемом остальными электронами при фиксированной конфигурации ядер. В наиболее известном программном комплексе GAUSSIAN квантовохимический расчет проводится в рамках приближения метода ССП Хартри-Фока - одним из наиболее эффективных приближенных методов решений электронного уравнения Шредингера.

Неэмпирические методы при их корректном использовании дают большую надежность оценки свойств известных и неизвестных химических соединений. Различные неэмпирические квантовохимические методы отличаются как видом, так и количеством функций, входящих в базисный набор. С увеличе-

нием базисного набора точность соответствующего метода, как правило, возрастает, однако резко возрастает время расчета и требования к ресурсам ЭВМ [28]. Все неэмпирические методы в качестве первой стадии включают однодетерминантный расчет по методу МО ЛКАО ССП. В отличие от полуэмпирических методов, в неэмпирических программах типа Gaussian предусмотрена возможность выбора различных атомных орбиталей (базисных наборов). Современные неэмпирические программы содержат базисные наборы орбиталей гауссова типа с различным числом функций, аппроксимирующих АО [27]. В зависимости от размера базиса отличаются и задачи, которые можно решать с привлечением неэмпирических методов. Так в минимальном базисе удовлетворительно воспроизводится лишь геометрия большинства молекулярных структур из нескольких атомов с замкнутыми электронными оболочками. Минимальные базисные наборы включают только атомные орбитали, которые необходимы для размещения электронов нейтрального атома. Самый важный недостаток любого минимального базиса – отсутствие возможности изменения размеров орбиталей в зависимости от строения молекулы. При расчете орбиталь не может быть расширена или сужена, так как значение орбитальной экспоненты фиксировано. В минимальном базисе для всех типов МО применяется один и то же набор АО. Увеличение гибкости АО достигается использованием валентно-расщепленных или биоэкспоненциальных базисных наборов. В этих базисах АО составлены из двух частей – внутренней более компактной и внешней более диффузной. При построении МО в процедуре ССП коэффициенты каждой из орбиталей этих двух типов можно варьировать независимо. Таким

образом, размеры АО, дающих вклад в молекулярную орбиталь, могут изменяться в пределах заданных размерами компактной и диффузной составляющих. В валентно-расщепленных базисных наборах, на компактную и диффузную составляющие разделены только валентные орбитали. В биоэкспоненциальных базисах расщеплены как валентные, так и внутренние орбитали остова, т.е. имеются две разные экспоненты. Среди валентно-расщепленных базисных наборов широкое распространение получил базис 6-31G. Аббревиатура означает, что орбитали остова составлены из шести гауссовых функций, а валентные орбитали разделены на две составляющие – компактную, состоящую из трех гауссовых функций и диффузную, которая представлена одной гауссовой функцией. Базис 6-31G расширенный. Сжатие валентных орбиталей улучшает описание внутренних электронов, но за счет снижения качества валентных орбиталей. Наиболее ощутимо сжатие валентных орбиталей проявляется в тех случаях, когда число примитивных гауссовых функций, описывающих орбитали остова, равно или меньше пяти. В валентно-расщепленном базисе 6-31G учтено сжатие валентных орбиталей [26]. Расширенные базисы позволяют вычислять силовые постоянные в колебательных спектрах молекул, барьеры внутреннего вращения, энергии реакций. Для учета взаимодействия ионов и диполей необходимы базисы, в которых явным образом учитываются поляризационные эффекты, отражающие изменение формы электронной орбитали во внешнем электрическом поле. Неэмпирические методы позволяют на современных ПК проводить исследования молекулярных систем, включающих несколько атомов. При базисе не хуже чем 6-31G*: длины связей определяются с точностью 0.02-

0.02 Å, электронная плотность-10%; длины связей и валентные углы -1%; энергия конформационных переходов (вращения и барьеры инверсии) - <2ккал/моль.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе представлены квантовохимические расчеты геометрических, спектроскопических и энергетических характеристик двух таутомерных форм карнозина. Квантовохимическое исследование молекулы карнозина для двух таутомерных форм ее имидазольного кольца проводилось с использованием неэмпирического расчета по программе Gaussian98, встроенной в универсальный программный пакет ChemOffice. Для получения корректных данных по различным свойствам исследуемых молекул была проведена минимизация энергии с использованием волновой функции для закрытых оболочек по ограниченному (RHF) методу Хартри-Фока, в котором электронная оболочка в молекуле рассматривается как замкнутая. В ограниченном методе Хартри-Фока, который используется в расчетах молекул с замкнутыми оболочками, принимается, что электроны располагаются парами на молекулярных орбиталях. В качестве базисного набора был выбран базис 6-31G. Для расчета зарядового распределения применялась модель Малликена. Оптимизация геометрии производилась самой быстрой процедурой оптимизации Berny. Для оценки минимума энергии метод Berny аналитически вычисляет градиенты энергии и численно приближенную матрицу силовых постоянных, постоянно обновляющуюся в процессе оптимизации.

На рис.1 приведены расчетные модели двух форм молекулы карнозина, полученные после минимизации энергии.

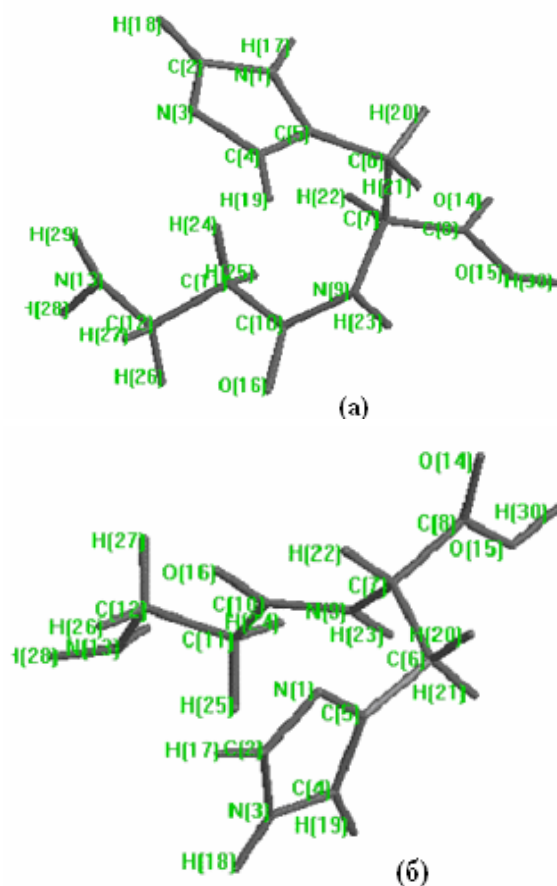


Рис. 1. Модели карнозина N¹H (а) и N³H (б) после оптимизации методом HF/6-31G

В таблицах 1-3 приведены полученные оптимизированные значения геометрических параметров молекулы карнозина и для сравнения приведены имеющиеся экспериментальные данные.

Таблица 1. Оптимизированные значения длин связей (Å) в двух таутомерных формах карнозина

N ¹ H		N ³ H		Эксп. [24]
R(1,2)	1.3642	R(1,2)	1.3456	
R(1,5)	1.386	R(1,5)	1.3992	
R(1,17)	0.9907	R(2,3)	1.3941	
R(2,3)	1.3012	R(2,17)	1.0929	
R(2,18)	1.0643	R(3,4)	1.4011	
R(3,4)	1.386	R(3,18)	0.9867	
R(4,5)	1.3584	R(4,5)	1.3881	
R(4,19)	1.0644	R(4,19)	1.0891	
R(5,6)	1.4898	R(5,6)	1.4809	1.49
R(6,7)	1.5534	R(6,7)	1.5399	1.54

R(6,20)	1.0865	R(6,20)	1.1092	
R(6,21)	1.0819	R(6,21)	1.1097	
R(7,8)	1.509	R(7,8)	1.53	
R(7,9)	1.4432	R(7,9)	1.4786	1.45
R(7,22)	1.0772	R(7,22)	1.122	
R(8,14)	1.2094	R(8,14)	1.2155	
R(8,15)	1.349	R(8,15)	1.3557	
R(9,10)	1.3661	R(9,10)	1.4156	1.33
R(9,23)	0.9966	R(9,23)	0.997	
R(10,11)	1.5072	R(10,11)	1.5181	1.50
R(10,16)	1.2284	R(10,16)	1.2217	
R(11,12)	1.5274	R(11,12)	1.5246	1.49
R(11,24)	1.0849	R(11,24)	1.11	
R(11,25)	1.0852	R(11,25)	1.11	
R(12,13)	1.4555	R(12,13)	1.4806	1.47
R(12,26)	1.0805	R(12,26)	1.1086	
R(12,27)	1.0851	R(12,27)	1.1118	
R(13,28)	0.9944	R(13,28)	0.9979	
R(13,29)	0.9959	R(13,29)	0.999	
R(15,30)	0.9548	R(15,30)	0.9525	

Таблица 2. Оптимизированные значения валентных углов (град) в двух таутомерных формах карнозина

N1H		N3H		Эксп.[24]
A(2,1,5)	107.5539	A(2,1,5)	108.7526	
A(2,1,17)	125.9591	A(1,2,3)	107.8557	
A(5,1,17)	126.4368	A(1,2,17)	125.3409	
A(1,2,3)	110.9096	A(3,2,17)	126.803	
A(1,2,18)	123.2072	A(2,3,4)	109.0492	
A(3,2,18)	125.8823	A(2,3,18)	126.0214	
A(2,3,4)	106.3504	A(4,3,18)	124.929	
A(3,4,5)	110.0745	A(3,4,5)	105.6769	
A(3,4,19)	121.4331	A(3,4,19)	124.1443	
A(5,4,19)	128.4919	A(5,4,19)	130.1763	
A(1,5,4)	105.1108	A(1,5,4)	108.6649	
A(1,5,6)	122.5216	A(1,5,6)	122.6694	
A(4,5,6)	132.3425	A(4,5,6)	128.6608	
A(5,6,7)	112.649	A(5,6,7)	111.9163	114.1
A(5,6,20)	109.9154	A(5,6,20)	109.4698	
A(5,6,21)	109.7459	A(5,6,21)	109.3103	
A(7,6,20)	109.0109	A(7,6,20)	108.9048	
A(7,6,21)	108.2748	A(7,6,21)	111.0559	
A(20,6,21)	107.0758	A(20,6,21)	106.0013	
A(6,7,8)	108.8064	A(6,7,8)	108.6174	
A(6,7,9)	112.269	A(6,7,9)	112.273	107.7
A(6,7,22)	109.4953	A(6,7,22)	109.4318	
A(8,7,9)	110.0624	A(8,7,9)	109.1435	
A(8,7,22)	106.0495	A(8,7,22)	108.0127	
A(9,7,22)	109.9601	A(9,7,22)	109.2671	
A(7,8,14)	125.015	A(7,8,14)	128.2118	
A(7,8,15)	112.2837	A(7,8,15)	116.3836	
A(14,8,15)	122.6275	A(14,8,15)	115.3997	

A(7,9,10)	128.832	A(7,9,10)	124.033	123.1
A(7,9,23)	116.7338	A(7,9,23)	115.994	
A(10,9,23)	114.4319	A(10,9,23)	117.9485	
A(9,10,11)	118.9255	A(9,10,11)	115.4957	115.7
A(9,10,16)	119.285	A(9,10,16)	119.2058	
A(11,10,16)	121.7873	A(11,10,16)	125.2525	
A(10,11,12)	112.6415	A(10,11,12)	112.2027	113.2
A(10,11,24)	109.415	A(10,11,24)	108.4367	
A(10,11,25)	109.9853	A(10,11,25)	109.8981	
A(12,11,24)	109.3666	A(12,11,24)	110.3899	
A(12,11,25)	108.4601	A(12,11,25)	109.8849	
A(24,11,25)	106.798	A(24,11,25)	105.8215	
A(11,12,13)	109.6051	A(11,12,13)	109.9215	111.0
A(11,12,26)	109.3143	A(11,12,26)	110.087	
A(11,12,27)	109.5286	A(11,12,27)	109.9338	
A(13,12,26)	108.6661	A(13,12,26)	107.703	
A(13,12,27)	113.1533	A(13,12,27)	113.0586	
A(26,12,27)	106.4732	A(26,12,27)	106.0275	
A(12,13,28)	116.0678	A(12,13,28)	109.1567	
A(12,13,29)	116.0145	A(12,13,29)	109.68	
A(28,13,29)	112.6534	A(28,13,29)	109.0034	
A(8,15,30)	114.764	A(8,15,30)	109.6231	

Таблица 3. Оптимизированные значения торсионных углов (град) в двух таутомерных формах карнозина

N1H		N3H		Эксп. [24]
D(5,1,2,3)	-0.2925	D(5,1,2,3)	0.2188	
D(5,1,2,18)	179.388	D(5,1,2,17)	-179.5952	
D(17,1,2,3)	-177.8443	D(2,1,5,4)	-0.278	
D(17,1,2,18)	1.8363	D(2,1,5,6)	-179.5408	
D(2,1,5,4)	0.2225	D(1,2,3,4)	-0.0822	
D(2,1,5,6)	178.6085	D(1,2,3,18)	-179.843	
D(17,1,5,4)	177.7593	D(17,2,3,4)	179.7283	
D(17,1,5,6)	-3.8547	D(17,2,3,18)	-0.0325	
D(1,2,3,4)	0.2325	D(2,3,4,5)	-0.0868	
D(18,2,3,4)	-179.4376	D(2,3,4,19)	179.3815	
D(2,3,4,5)	-0.0863	D(18,3,4,5)	179.6772	
D(2,3,4,19)	-179.8342	D(18,3,4,19)	-0.8545	
D(3,4,5,1)	-0.0876	D(3,4,5,1)	0.2187	
D(3,4,5,6)	-178.2462	D(3,4,5,6)	179.4239	
D(19,4,5,1)	179.6376	D(19,4,5,1)	-179.2054	
D(19,4,5,6)	1.4789	D(19,4,5,6)	-0.0001	
D(1,5,6,7)	-83.1098	D(1,5,6,7)	-82.0931	
D(1,5,6,20)	38.6659	D(1,5,6,20)	38.7474	
D(1,5,6,21)	156.1741	D(1,5,6,21)	154.4488	
D(4,5,6,7)	94.7819	D(4,5,6,7)	98.8013	
D(4,5,6,20)	-143.4425	D(4,5,6,20)	-140.3582	
D(4,5,6,21)	-25.9343	D(4,5,6,21)	-24.6568	
D(5,6,7,8)	166.671	D(5,6,7,8)	167.2484	
D(5,6,7,9)	-71.2524	D(5,6,7,9)	-71.9597	141.4
D(5,6,7,22)	51.1789	D(5,6,7,22)	49.5476	
D(20,6,7,8)	44.3844	D(20,6,7,8)	46.0808	
D(20,6,7,9)	166.461	D(20,6,7,9)	166.8727	
D(20,6,7,22)	-71.1077	D(20,6,7,22)	-71.62	
D(21,6,7,8)	-71.7738	D(21,6,7,8)	-70.283	
D(21,6,7,9)	50.3028	D(21,6,7,9)	50.5089	

D(21,6,7,22)	172.7341	D(21,6,7,22)	172.0162	
D(6,7,8,14)	-99.908	D(6,7,8,14)	-110.0182	
D(6,7,8,15)	77.0275	D(6,7,8,15)	69.1317	
D(9,7,8,14)	136.6865	D(9,7,8,14)	127.2777	
D(9,7,8,15)	-46.3779	D(9,7,8,15)	-53.5724	
D(22,7,8,14)	17.7906	D(22,7,8,14)	8.5815	
D(22,7,8,15)	-165.2739	D(22,7,8,15)	-172.2686	
D(6,7,9,10)	109.7392	D(6,7,9,10)	121.2361	
D(6,7,9,23)	-70.8427	D(6,7,9,23)	-42.1994	
D(8,7,9,10)	-128.9012	D(8,7,9,10)	-118.2758	
D(8,7,9,23)	50.5169	D(8,7,9,23)	78.2887	
D(22,7,9,10)	-12.4284	D(22,7,9,10)	-0.3653	
D(22,7,9,23)	166.9898	D(22,7,9,23)	-163.8008	
D(7,8,15,30)	179.8634	D(7,8,15,30)	179.8961	
D(14,8,15,30)	-3.1165	D(14,8,15,30)	-0.8434	
D(7,9,10,11)	0.1856	D(7,9,10,11)	-173.6017	174.8
D(7,9,10,16)	179.6578	D(7,9,10,16)	8.7348	
D(23,9,10,11)	-179.2436	D(23,9,10,11)	-10.4649	
D(23,9,10,16)	0.2285	D(23,9,10,16)	171.8716	
D(9,10,11,12)	-177.5679	D(9,10,11,12)	170.8162	130.5
D(9,10,11,24)	-55.6991	D(9,10,11,24)	-66.9937	
D(9,10,11,25)	61.3167	D(9,10,11,25)	48.2396	
D(16,10,11,12)	2.9737	D(16,10,11,12)	-11.6813	
D(16,10,11,24)	124.8425	D(16,10,11,24)	110.5088	
D(16,10,11,25)	-118.1417	D(16,10,11,25)	-134.258	
D(10,11,12,13)	179.6639	D(10,11,12,13)	-176.7683	-178.7
D(10,11,12,26)	-61.3338	D(10,11,12,26)	-58.284	
D(10,11,12,27)	54.9696	D(10,11,12,27)	58.161	
D(24,11,12,13)	57.7678	D(24,11,12,13)	62.1591	
D(24,11,12,26)	176.7701	D(24,11,12,26)	-179.3566	
D(24,11,12,27)	-66.9265	D(24,11,12,27)	-62.9116	
D(25,11,12,13)	-58.3544	D(25,11,12,13)	-54.1842	
D(25,11,12,26)	60.6479	D(25,11,12,26)	64.3001	
D(25,11,12,27)	176.9513	D(25,11,12,27)	-179.2549	
D(11,12,13,28)	148.0281	D(11,12,13,28)	175.0556	
D(11,12,13,29)	-76.2579	D(11,12,13,29)	-65.5812	
D(26,12,13,28)	28.6267	D(26,12,13,28)	55.1119	
D(26,12,13,29)	164.3407	D(26,12,13,29)	174.4752	
D(27,12,13,28)	-89.4073	D(27,12,13,28)	-61.6873	
D(27,12,13,29)	46.3067	D(27,12,13,29)	57.6759	

Таблица 4. Энергетические параметры по данным метода HF/6-31G

	Карнозин N ³ H	Карнозин N ¹ H
Полная энергия	-791.00917 A.U.	-791.00141 A.U.
Энергия отталкивания ядер	1114.36 Hartrees	1130.14 Hartrees
Дипольный момент (D)	7.06	4.75

В таблице 4 приведены полученные энергетические параметры, а в таблице 5 - распределение зарядов на атомах обеих таутомерных форм карнозина. Энергия отталкивания ядер приведена в атомной

единице энергии системы единиц Хартри, удобной для решения квантовомеханических задач.

Таблица 5. Распределение зарядов на атомах (в ед. заряда)

Атом	N ¹ H	N ³ H	Атом	N ¹ H	N ³ H	Атом	N ¹ H	N ³ H
1	-0.934	-0.539	11	-0.407	-0.388	21	0.220	0.179
2	0.338	0.366	12	-0.074	-0.075	22	0.241	0.305
3	-0.528	-0.906	13	-0.876	-0.874	23	0.409	0.394
4	-0.074	0.133	14	-0.536	-0.532	24	0.199	0.169
5	0.2997	0.073	15	-0.739	-0.752	25	0.205	0.212
6	-0.306	-0.308	16	-0.615	-0.623	26	0.185	0.196
7	-0.001	-0.021	17	0.394	0.238	27	0.175	0.157
8	0.774	0.766	18	0.237	0.393	28	0.330	0.330
9	-0.912	-0.901	19	0.230	0.238	29	0.322	0.319
10	0.794	0.791	20	0.196	0.214	30	0.453	0.445

При любых расчетах различных свойств молекул важным этапом является сравнение полученных теоретических результатов с экспериментальными данными. Ввиду того, что при любых теоретических расчетах всегда используются модели реальных объектов, то полного согласия теоретических расчетов с экспериментом добиться в принципе невозможно. Такое сопоставление может быть либо качественным, либо полуколичественным. Проведенные расчеты показали, что геометрические параметры молекулы - длины связей, валентные и торсионные углы карнозина, полученные расчетом по методу Хартри-Фока с использованием базиса 6-31G довольно хорошо соответствуют экспериментальным значениям.

В оптических спектрах молекул содержится вся информация, которую можно получить, решая соответствующее уравнение Шредингера. Поэтому результаты теоретических расчетов молекулярных спектров дают наилучшую базу для конт-

роля качества всех важнейших этапов квантовохимических вычислений путем сопоставления их с реальными спектрами [25]. В соответствии с исходными положениями квантовой механики переходы между различными уровнями энергии атомов и молекул сопровождаются поглощением или испусканием электромагнитного излучения, частота которого определяется разностью энергий системы в этих состояниях $\nu=(E_2-E_1)/h$. В зависимости от того, с каким видом движения связан соответствующий переход, различают переходы между электронными, колебательными и вращательными уровнями энергии. Колебательные переходы, связанные с колебательным движением ядер, наблюдаются в инфракрасном диапазоне спектра.

Следует заметить, что вычисленные в рамках метода Хартри-Фока частоты нормальных колебаний довольно плохо согласуются с экспериментальными частотами поглощения. Ошибка может составлять 100 см^{-1} и более. Основная причина отклонений – негармонический характер колебаний вблизи минимума поверхности потенциальной энергии. Тем не менее, такой расчет очень полезен, так как позволяет проанализировать структуру спектра и понять причину изменений в нем при изменении химической природы молекулы [28]. Интегральная интенсивность ИК-полос поглощения пропорциональна квадрату производной дипольного момента молекулы по нормальной координате $(\partial\mu/\partial Q)^2$. Происхождение зависимости дипольного момента от Q связано как со смещением атомов, несущих заряд, так и с изменением самих зарядов или заселенностей АО.

Перед началом расчета колебательных спектров молекулярная структура должна быть оптимизирована. Наличие отри-

цательных частот в рассчитанном спектре является признаком несоответствия геометрии минимуму потенциальной энергии. Точность расчета колебательного спектра молекулы зависит как от соответствия геометрии модели реальной структуре молекулы, так и от выбранного метода расчета энергии. Для неэмпирических методов точность расчета возрастает с расширением базиса.

После получения оптимизированных геометрических и энергетических параметров нами был проведен спектральный анализ для обоих таутомерных форм молекулы карнозина. ИК спектроскопия дает информацию о колебаниях атомов и об участии в этих колебаниях валентных связей и валентных углов. Программа выдает частоты нормальных колебаний и смещения атомов, по которым можно оценить формы нормальных колебаний.

Значения частот нормальных колебаний, полученные методом Хартри-Фока неплохо описывают экспериментальный спектр за исключением высокочастотной области спектра, где должны наблюдаться валентные колебания СН связей. Сложность в проведении расчетов колебательных спектров заключается в том, что метод Хартри-Фока описывает разные области спектра с неодинаковой точностью. Это предполагает либо ограничить область исследования спектра, либо вводить корректирующие или масштабирующие множители. Особенно плохо описывается область валентных колебаний. По-видимому для этой области спектра необходимо ввести корректирующий множитель. Такой прием является общепринятым в практике теоретических расчетов ИК спектров молекул и им довольно часто пользуются. Обычно для частот валентных колебаний хорошее согласие с экспериментом дает введение корректирующего множителя

0,9, но также есть практика введения для частот валентных колебаний связи С-С множителя 0,96 и 0,89, а для валентных колебаний связи С-Н множителя 1.03 или 1,07. Проблема выбора удачного метода и базиса расчета ИК спектров даже с учетом масштабирования является достаточно сложной. Рекомендованные масштабирующие множители одинаковые для всех частот не всегда обеспечивают хорошее согласование рассчитанного спектра с экспериментальным.

Анализ нормальных колебаний был проведен с целью дать теоретическую ин-

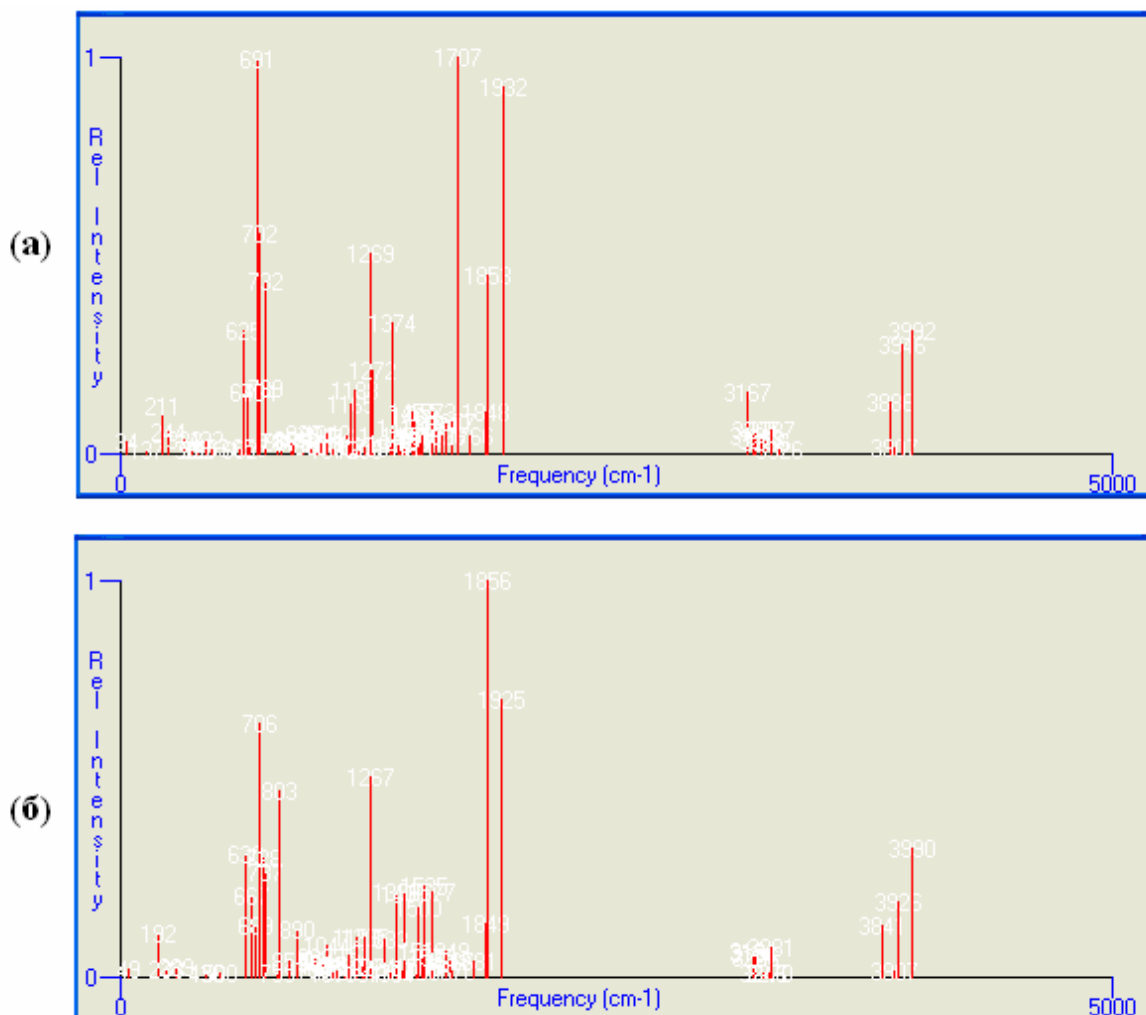
терпретацию колебательному спектру карнозина и главное определить по спектру проявление различия в таутомерных формах молекулы. В таблице 6 приведены теоретические значения частот нормальных колебаний и интенсивности соответствующих полос поглощения для наиболее интенсивных полос обеих форм карнозина, а также дана теоретическая интерпретация его колебательного спектра по приведенным смещениям атомов, участвующих в данных нормальных колебаниях.

Таблица 6. Теоретические частоты и интенсивности и интерпретация ИК спектра двух таутомерных форм молекулы карнозина

N3H			N1H		
ν	I	Смещения ядер	ν	I	Смещения ядер
212	45.5	28,29(0.5)	192	49.3	28,29(0,5)
626	117.5	30(0,9)23	630	138.4	30(0,9),21,22 (0,12)
648	59.9	30(0.55),24,25(0,34),10(0.18),7,14,8,28,29	667	90.6	30(-0,65),6,7,8(0,2),14,15,22
692	376.7	29,28(0.64),23,13,27	690	58.6	30(0,54),23(0,3),6,7,8,9,10(0,17)
702	210.1	23(0.56),17,30(0,3),18,19,25,29(0,1)			
704	58.9	23(0.53),19,18,17(0.36),3,4,(0,12)	707	281.8	29,28(0,63),13,17(0,17)
733	164.4	18(0,87),3(0,11),17(0,18)	729	133.5	17(0,86),18
739	63.9	17,18(0.43),30,20,21(0.3),1,8(0,2),2,5,6(0,1)	737	116.7	18(0,63),17,19(0,4),1,2,3,4(0,2)
			804	208.4	23(0,7),24,25,26,27(0,2)
			890	53.1	24,27,25,26 (0,5)
1166	47.5	19(0,7),2,3,4,(0,2),17(0,4),18(0,2),21(0,1)			
1188	60.5	12(0,3),13(0,2),7(0,1),27,26,29,2,21,22(0,2)	1193	45.1	19(0,34)4,11,12,13,26,24,25,26,27,28
1270	190.7	30(0,7),15(0,12),24,25,26(0,3),28,29,21	1267	224.3	30(0,9),7,8(0,1),15(0,2),21,26
1272	79.4	30,25(0.44), 26,24(0,36),28,29(0,2)23,20			
1375	124.9	25,23(0,6),24,27(0,3),10,9(0,15),20 деф.амид..			
			1397	96.8	25(0,7),27(0,3),26,22,28,29,30
1475	41.0	22(0,56),17,19,30 (0,3),20,21(0,2) СН деформ.	1440	94.4	24(0,65),10,12(0,1),23,22,26,27,28,29
			1501	77.1	22(0,6),30(-0,5),8(0,2),21,23,24
			1535	103.4	26,27(0,4)23,24(0,3),10(0,2),21,22,28,29,30
			1577	96.1	26,27(0,4),24,25(0,3),11,12(0,1),23
1707	377.2	23(0,81),9,10(0,2), 21,22(0,3)NH амид			
1854	171.2	10(0,42),23(0,52),28,29(0,3),22(0,2)гр. CONH	1849	60.4	29(-0,53), 29(0,46),13(0,6) NH ₂
1933	349.6	8(0,46),30(0,42),14(0,22),22(0,22) группа COOH	1856	440.1	10(0,38),16(0,2)C=O, 23(0,5),28,29(0,2),24,25
			1925	310.2	C=O:8(0,62),14(0,4),30(0,4),22(0,3)
3167	60.0	27(0,7), 26(0,15)-CH			
3887	49.2	23(0,92)-NH-амид	3841	57.5	23(0,6) NH, 9(0,06) as
3947	104.6	18(0,92)-NH-имидазол	3926	83.8	17(0,92), 1(0,07) NHимида. as
3993	118.0	30(0,92) - OH	3990	145.2	30(0,94), 15(0,06) OH

На рис. 2 приведены теоретически построенные ИК-спектры рассчитанных таутомерных моделей карнозина и, как видим, наблюдается довольно значительное различие в спектрах этих моделей. Следовательно, по колебатель-

ному спектру карнозина можно судить о присутствии в экспериментальном образце определенной таутомерной формы или их смеси с преобладанием одной из форм.



в N3H, произошло перераспределение интенсивностей. В высокочастотной области спектра таутомерной формы N3H появляется более интенсивная полоса 3167 см⁻¹, в то время как в форме N1H наблюдается полоса 3281 см⁻¹. Перераспределение интенсивностей связано, по-видимому, с изменением соотношения вкладов амплитуд колебаний отдельных ядер в формы нормальных колебаний этих таутомеров.

Используя для расчета интенсивности ИК-полос поглощения полуэмпирические методы квантовой химии получаем результаты, находящиеся в полуколичественном согласии с экспериментом, т.е. квантовохимический расчет позволяет определить, какие линии должны быть интенсивными, какие - слабыми, а какие экспериментально наблюдать невозможно. Неэмпирические методы позволяют получить более точные результаты по сравнению с полуэмпирическими расчетами при вычислении интенсивности ИК-линий поглощения. Однако расчеты интенсивностей линий в ИК-спектрах поглощения сложных молекул показывают, что в минимальном базисе достаточно точных результатов получить не удастся. Для достижения количественного согласия с экспериментом базис необходимо расширять, причем необходимо включать в него поляризационные орбитали. Такой эффект будет сильнее выражен для деформационных орбиталей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Babizhayev M.A., Seguin M.C., Gueyne J., Evstigneeva, R. P., Ageyeva, E. A., Zheltukhina, G. A. (1994) *Biochem. J.*, **304**, 509-516.
2. А.А. Болдырев В кн.: Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. /Из-во МГУ: Москва.-1998.- С.252-260.
3. А.А. Boldyrev In: Free Radicals, Nitric Oxide and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects /Eds. A. Tomasi et al. - IOS Press, 2002.- P.157-173.
4. А.А. Boldyrev In: Free Radicals, Nitric Oxide and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects /Eds. A. Tomasi et al. - IOS Press, 2002. - P. 206-221.
5. А.А. Boldyrev In: Molec. Therapeut. Aspects of RedOx Bioch./Eds. T. Bahorun and A. Gurib-Fakim. -OICA, 2003. -P. 59-68.
6. G.I.Klebanov, Y.O.Teselkin and I.V.Babenkova, "Effect of carnosine and its components on free-radical reactions," *Membr.Cell Biol.* 1998, 12, pp. 89-99.
7. A.R.Hipkiss, "Carnosine, a protective, anti-aging peptide?" *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1998, vol.30, pp. 863-868.
8. Л.С. Козина, А.В. Арутюнян, С.Л. Стволинский, М.С. Степанова, М.Г. Маклецова, В.Х. Хавинсон, "Регуляторные пептиды защищают нейроны мозга от гипоксии в экспериментах in vivo," *Доклады Академии Наук*, 2008, т. 418, 3, с. 419-422.
9. C. Renner, A. Seyffarth, S. Garcia de Arriba, J.n Meixensberger, R. Gebhardt, F. Gaunitz, "Carnosine Inhibits Growth of Cells Isolated from Human Glioblastoma Multiforme," *Int J Pept Res Ther.*, 2008, vol. 14, pp. 127-135.
10. P.J. Quinn, A.A. Boldyrev and V.E. Formazuyk, "Carnosine: its properties, functions and potential therapeutic applications," *Mol Aspects Med.*, 1992, vol. 13, pp. 379-444.
11. И.С. Северина, О.Г. Бусыгина и Н.В. Пятакова, "Карнозин как регулятор растворимой гуанилатциклазы," *Биохимия*, 2000, т. 65, №7, с. 921-927.
12. Э.Х. Бэран, "Металлокомплексы карнозина," *Биохимия*, 2000, т. 65, №7, с. 928-937.
13. П.К. Тромби, М.С. Хорнинг и Л.Дж. Блейкмор, "Взаимодействие карнозина с цинком и медью: участие в нейромодуляции и нейропротекции," *Биохимия*, 2000, т.65, 7, с. 949-960.
14. Т. Матсукура и Х. Танака "Применение комплекса L-карнозина с цинком в медицине," *Биохимия*, 2000, т. 65, №7. с. 961-968.
15. R.E. Viola, C.R. Hartzell and J.J. Villafranca, "Stereoscopic studies on the copper(II) complexes of carnosine," *J.Inorg.Biochem.*, 1979, vol. 10, pp. 281-292.
16. R.E. Viola, C.R. Hartzell and J.J. Villafranca, "Copper(II) complexes of carnosine, glycyglycine, and glycyglycine imidazole mixture," *J.Inorg. Biochem.*, 1979, vol.10, pp. 293-307.
17. Chiu-Luan Hsieh, Yi-Chun Ho, Hsi-Huai Lai, Gow-Chin Yen, " Inhibitory Effect of Carnosine

- and Anserine on DNA Oxidative Damage Induced by Fe²⁺, Cu²⁺ and H₂O₂ in Lymphocytes," *Journal of Food and Drug Analysis*, 2002, vol. 10, 1, pp. 47-54.
18. Д. Миллер, А. О'Дауд, "Действие цинкового комплекса карнозина на гладкие мышцы сосудов опосредовано через гистаминовые рецепторы Н₁ и Н₂-типа," *Биохимия*, 2000, т. 65, № 7, с. 938-948.
 19. A. Torreggiani, S. Bonora, G. Fini, "Raman and IR spectroscopic investigation of zinc(II)-carnosine complexes," *Biopolymers*, 2001, vol. 57, 6, pp. 352-364.
 20. A. Torreggiani, A. Trincherо, M. Tamba, G. Fini, "Vibrational characterisation and biological activity of carnosine and its metal complexes," *Ital.J Biochem.*, 2003, vol. 52, 2, pp. 87-97.
 21. A. Torreggiani, P. Taddei, A. Tinti, G. Fini, "Vibrational study on the cobalt binding mode of Carnosine," *Journal of Molecular Structure*, 2002, vol. 641, 1, pp. 61-70.
 22. C.C. Wagner, E.J. Baran, "Vibrational spectra of polaprezinc, a polymeric Zn(II) complex of carnosine," *Journal of Raman Spectroscopy* 2008, vol. 39, 4, pp. 474-477.
 23. L. Schroder, C.H.J. Schmitz, P. Bachert, "Carnosine as molecular probe for sensitive detection of Cu(II) ions using localized ¹H NMR spectroscopy," *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2008 102 (2), pp. 174-183.
 24. H. Itoh, T. Yamane, T. Ashida, M. Kakudo, "Carnosine (β-alanyl-L-histidine)," *Acta Crystallogr.* 1977, vol. B33, pp. 2959-2961.
 25. Л.А.Грибов, С.П.Муштакова. Квантовая химия. -М.:ГАРДАРИКИ, 1999, -390с.
 26. Г.И.Кобзев. Применение неэмпирических и полуэмпирических методов в квантово-химических расчетах. Оренбург, 2004. -146с.
 27. Т.Кларк. Компьютерная химия. -М.:Мир, 1990. -382с.
 28. М.Е.Соловьев, М.М.Соловьев. Компьютерная химия. М.:СОЛОН-Пресс, 2005. -536с.