# ГЕОМЕТРИЧЕСКИЕ И ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КАРНОЗИНА

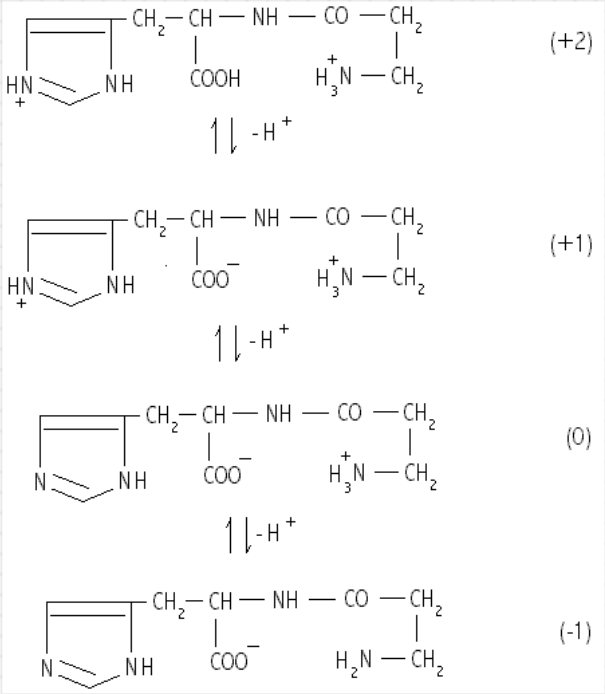
***Клюев С.А.***

**Белгородский государственный университет, г. Белгород.**

***Полуэмпирическим квантово-химическим методом PM3 определены геометрические и энергетические параметры карнозина. Рассмотрено влияние гидратации на геометрию карнозина. Исследована система Zn(II)-карнозин.***

Карнозин относится к дипептидам природного происхождения. Данное соединение является основным источником β-аланина в организме человека. Оно способно образовывать комплексы с ионами металлов (Zn, Mg, Mn, Cu, Co и др.), реагировать с карбонильными соединениями и радикальными частицами, проявляя биологическую активность [1, 2, 3].

Кислотно-основные равновесия в растворе карнозина можно представить следующей схемой [4]:




В водном растворе присутствует $^{1}$N-таутомерная форма имидазольного фрагмента. В твердом карнозине имидазольная группа существует в $^{3}$N -таутомерной форме [5]. В щелочной среде, кроме процесса образования аниона, происходит гидролиз дипептида, что создает трудности для изучения анионной формы карнозина [6].

В образовании комплексов участвуют, главным образом, анионная и незаряженная формы карнозина. С карбонильными соединениями реагирует анионная форма.

В данном сообщении приводятся некоторые результаты расчетов наиболее устойчивых конформаций (конформеров) карнозина, рассматривается влияние гидратации на геометрию карнозина (в рамках супермолекулярного приближения) и возможность существования комплекса цинка с карнозином, в котором лиганд монодентантный. Рассчитанные данные сравниваются с экспериментальными.

Метод расчета - PM3. Успешное завершение оптимизации определялось с помощью тестов. Известно, что полуэмпирические методы занижают величину барьера вращения

пептидной связи. Поэтому использовались различные приемы компенсации. Так как изучаемые системы относились к системам с закрытыми электронными оболочками, то применялся ограниченный метод Хартри-Фока.

На рис.1 показаны конформеры биполярного иона карнозина. Конформеры (А) и (В) характеризуются тесным расположением $^{-}$OOC- и $H_3N^{+}$- групп. В конформере (А) межатомное расстояние между одним из атомов кислорода и ближайшим атомом водорода составило 1.61 Å. Аналогичное расположение заряженных групп имеет место в пептидах по данным рентгеноструктурного анализа и ЯМР-спектроскопии (визуализация выполнялась с использованием программы "RasMol").

Гидратация конформера (**А**) не приводила к значительному изменению его геометрии в пространстве (рассчитывались супермолекулы, содержащие 1-5 молекул воды; расположение молекул воды в кластерах менялось). Расстояние между атомом кислорода и водорода групп $^{-}$OOC- и $H_3N^{+}$ (упомянутых в предыдущем абзаце) несколько увеличилось (от 1.61 Å до 1.69 Å) при переходе от биполярного иона к кластеру, содержащему 5 молекул воды. На рис. 2 показан гидратированный биполярный ион карнозина.

***Данные $^{13}$C- и $^{1}$H-ЯМР свидетельствуют о преобладании в водной среде конформации с изгибом фрагмента β-аланина в сторону имидазольного цикла [7].***

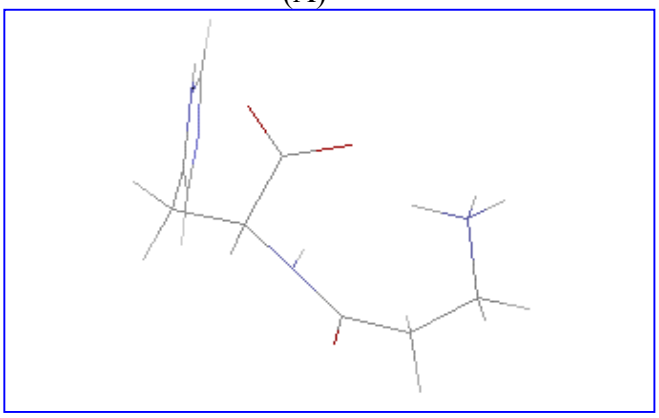
Конформеры аниона карнозина показаны на рис. 3. Удаление одного протона от аминогруппы существенно изменяет геометрию частицы. В конформерах (**А**), (**Б**) и (**В**) депротонированная аминогруппа находится на далеком расстоянии от других групп карнозина, что почти исключает взаимодействие с ними. В конформере (**В**) наблюдается водородная связь между атомом водорода, связанным с $^{1}$N-атомом имидазольного цикла и атомом кислорода пептидной связи. Рассчитанная длина Н-связи составила 1.73 Å. Обычно длина водородной связи колеблется в интервале 1.6 - 2.0 Å.

Ранее отмечалось, что в твердом состоянии для карнозина характерна $^{3}$N-таутомерная форма. Расчеты конформера биполярного иона в указанной форме с расположением групп атомов, сходным с конформером (**А**) $^{1}$N -формы (Рис. 4), дали на 0.18174 эВ большее значение общей энергии. Можно предположить, что устойчивость $^{3}$N-таутомерной формы связана с агрегацией частиц карнозина, что приводит к их сильному взаимодействию друг с другом.

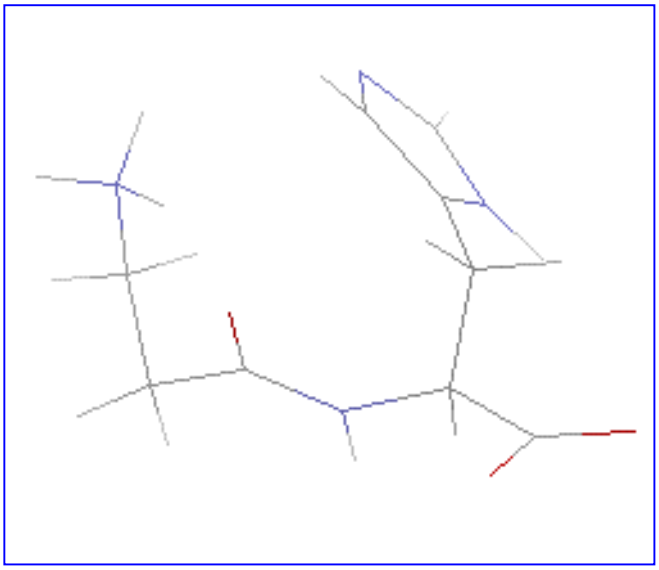
Комплексы цинка с карнозином интенсивно изучались в последние годы благодаря их интересной и важной фармакологической активности. Отмечается [5], что твердофазный комплекс цинка имеет полимерную структуру. Исследование систем Zn(II)-карнозин в водной среде возможно только в очень узком интервале pH (6-7) [8]. Предполагают, что в растворе может существовать комплекс, в котором Zn(II) связан с атомом азота ($^{3}$N) имидазольного цикла (карнозин-монодентантный лиганд), и комплекс, у которого в координационное взаимодействие вовлечены кроме указанного атома азота и азот пептидной связи.

На рис. 5 показан рассчитанный комплекс монодентантного типа. В состав супермолекулы входит семь молекул воды, биполярный ион карнозина в конформации (**А**) и Zn (II) ( $\Delta H$ = - 105.59497 ккал/моль, $E_{total}$ = - 5099.83239 эВ).

(А)



(Б)



(В)

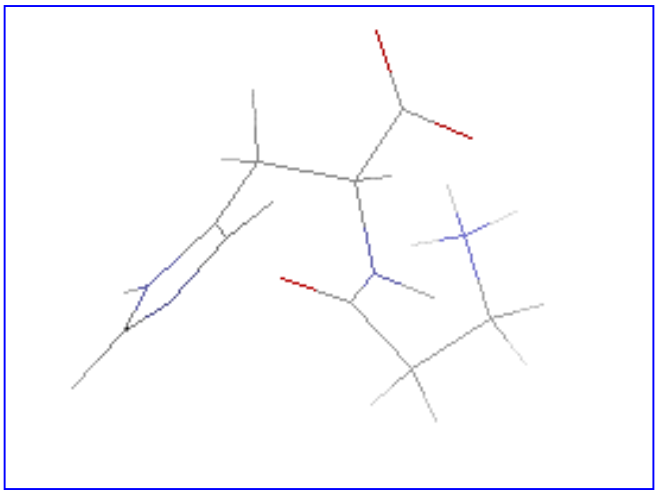


*Рис. 1. (**А**) конформер с изгибом фрагмента β-аланина в сторону имидазольного цикла и депротонированной карбоксильной группы, $E_{total}$ = -2811.49837 эВ; (**Б**) конформер с изгибом фрагмента β-аланина в сторону имидазольного цикла от депротонированной карбоксильной группы, $E_{total}$ = -2810.79659 эВ; (**В**) конформер с изгибом фрагмента β-аланина в сторону депротонированной карбоксильной группы от имидазольного цикла, $E_{total}$ = -2811.48477эВ.*

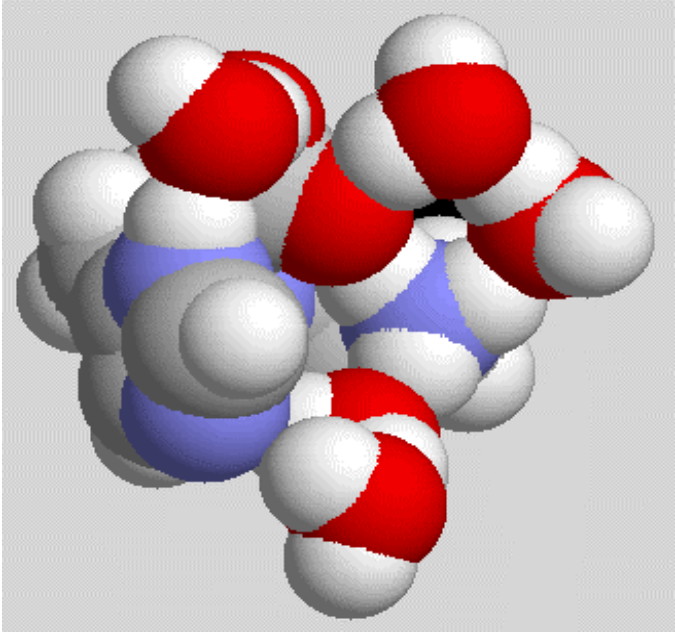
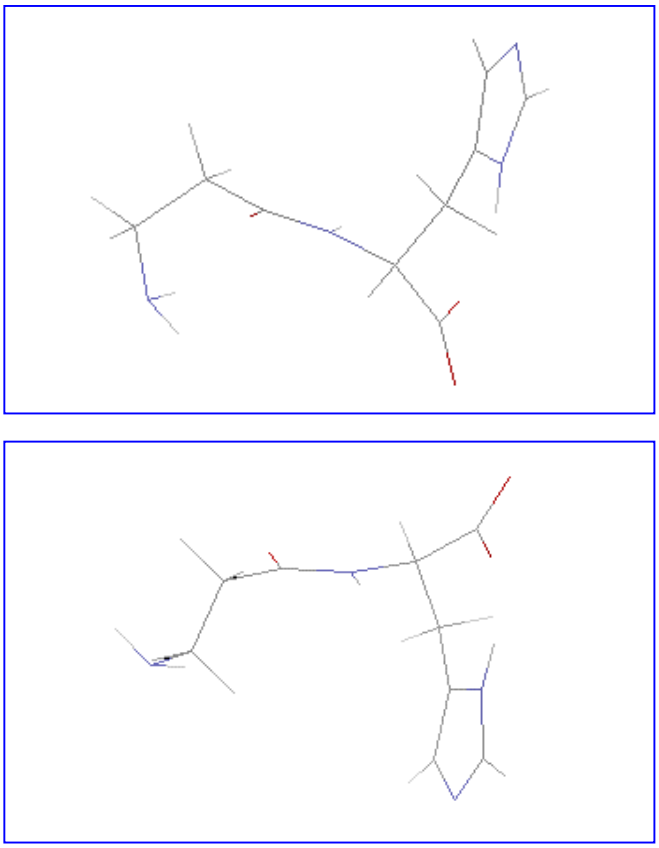
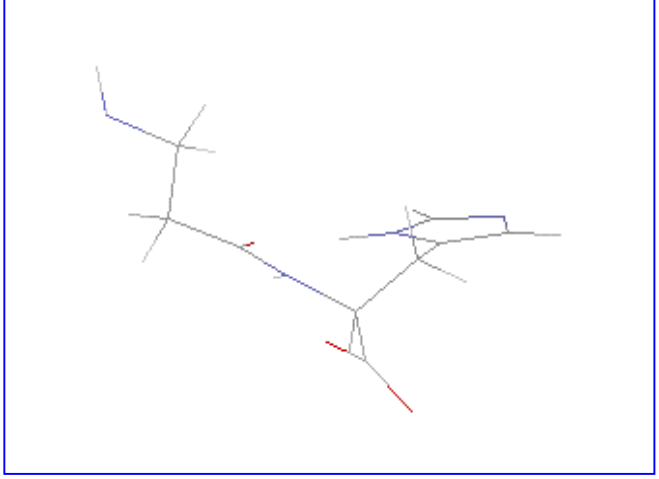


*Рис. 2. Гидратированный биполярный ион карнозина (5 молекул воды).*

(А)

(Б)





(В)

*Рис. 3. (**А**) конформер с изгибом фрагмента β-аланина в сторону депротонированной карбоксильной группы от имидазольного цикла, $E_{total}$ = -2799.50407 эВ; (**Б**) конформер с изгибом фрагмента β-аланина в сторону имидазольного цикла от депротонированной карбоксильной группы, $E_{total}$ = -2799.52518 эВ; (**В**) конформер с изгибом фрагмента β-аланина от имидазольного цикла и депротонированной карбоксильной группы, $E_{total}$ = -2799.13527 эВ.*

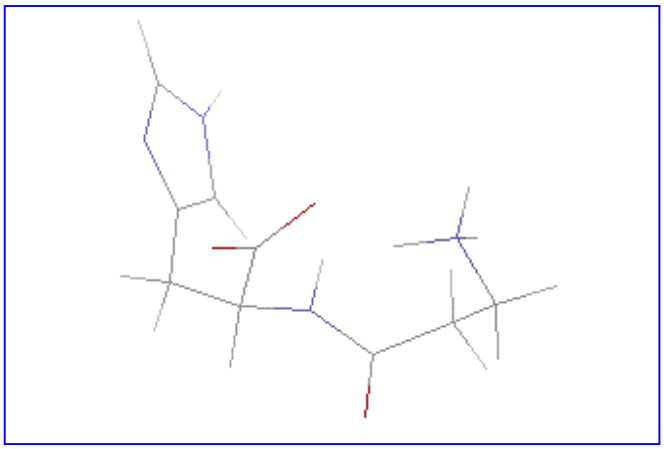


*Рис. 4. Конформер с изгибом фрагмента β-аланина в сторону имидазольного цикла и депротонированной карбоксильной группы.*

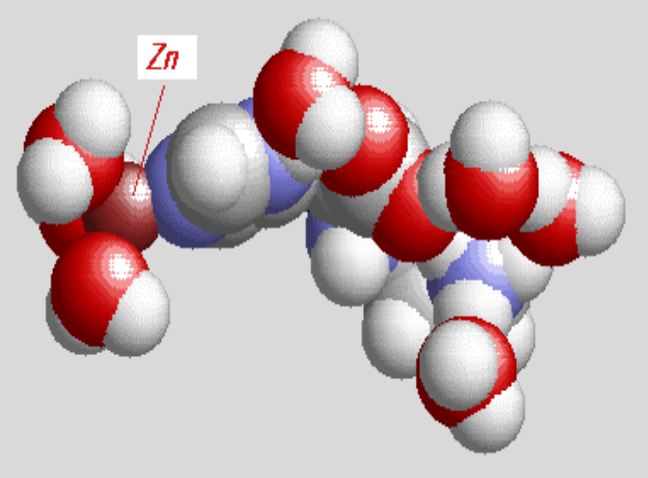



*Рис. 5. Комплекс Zn(II) с карнозином*

**Литература**


1. *Babizhayev M.A., Seguin M.C., Gueyne J., Evstigneeva R.P., Ageyeva E.A., Zheltukhina G.A.//*Biochem. J. 1994. V. 304, P.509.
2. *Wang A.M., Dong J.* // Basic Med. Sci. Clin. 1995. V. 15. P. 73.
3. *Scriver C.R., Gibson K.M.* in The Metabolic and Molecular Basis of Inherited disease, 7th ed., V. 1. Mc. Graw Hill, N.Y, P. 1349.
4. *Кантор Ч., Шимпел П.* Биофизическая химия. М.: Мир, 1984. Т. 1. С. 50.
5. *Бэран Э.Х.*// Биохимия. 2000. Т. 65. В. 7. С. 928.
6. *Daniele P.C., Amico P., Ostacoli G.//*Inorg. Chim. Acta. 1982. V. 66. P. 65.
7. *Gaggelli E., Valensin G.//*J. Chem. Soc. Perkin Transact. 1990. V. 2. P. 401.
8. *Farkas E., Sovago I., Gergely A.* //J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1983. P. 1545.