

# ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА ДИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ КАРНОЗИНА С МЕДЬЮ И ВОДОЙ

С.Д. ДЕМУХАМЕДОВА

Институт физических Проблем  
Бакинский Государственный Университет

Баку / АЗЕРБАЙДЖАН

*svetlanabest@mail.ru*

## РЕЗЮМЕ

Методом молекулярной механики в потенциалах полуэмпирического поля ММ<sup>+</sup> и методом квантовой химии в приближении РМЗ изучена пространственная структура и энергетические характеристики димерных комплексов карнозина с медью в свободном виде и при присоединении молекул воды к атомам меди в двух таутомерных формах имидазольного кольца карнозина.

**Ключевые слова:** карнозин, комплекс карнозина с медью, метод молекулярной механики, квантово-химические расчеты

## SPATIAL STRUCTURE OF THE CARNOSINE DIMERIC COMPLEXES WITH COPPER AND WATER MOLECULES

### ABSTRACT

The geometrical and energy parameters of the carnosine molecule with two forms of imidazole ring and their dimeric complexes with copper and water molecules were calculated by the semiempirical molecular mechanics ММ<sup>+</sup> and quantum chemistry РМЗ methods.

**Key words:** carnosine, complex of carnosine with copper, molecular mechanics method, quantum-chemistry calculations

## Введение

Дипептид карнозин—природный антиоксидант, обладающий свойствами, замедляющими процесс старения. Добавление физиологических концентраций карнозина к стандартным средам увеличивает продолжительность жизни этих клеток *in vitro* и замедляет процессы физиологического старения в них. Особенно высокие концентрации карнозина обнаружены в мышцах и мозге [1]. Известна способность карнозина образовывать хелатные комплексы с ионами двухвалентных металлов Cu, Co, Zn, Mn, Fe [2]. Эта его способность дополнила его функциональную роль возможностью

регулировать концентрацию этих металлов в биологических жидкостях и тканях. Кроме того, карнозин ингибирует катализируемое катионами Cu окисление аскорбиновой кислоты. В обзоре [3] описана структура различных металлокомплексов карнозина. В твердофазном карнозине имидазольная группа существует в N<sup>3</sup>-H-таутомерной форме, а в большинстве комплексов карнозин присутствует в форме как N<sup>1</sup>-H-таутомер. При взаимодействии с ионами металлов карнозин является полидентантным лигандом, несущим шесть потенциальных центров связывания: два атома азота имидазольной группы, одну карбоксильную и одну аминогруппу, а также

пептидную связь. Из приведенных ниже экспериментальных данных следует, что тип образуемых комплексов строго зависит от катиона металла, соотношения металл: лиганд и значения рН раствора. Кристаллический комплекс меди(II) представляет собой димер, в котором каждый ион  $\text{Cu(II)}$  имеет координационное число 5. При этом четырема ближайшими атомами лиганда являются азот концевой аминокислотной группы, амидный азот, карбоксильный кислород первой молекулы дипептида и азот  $\text{N}^3$  имидазольного остатка второй пептидной молекулы димера. Это означает, что каждая молекула карнозина связана с двумя разными центральными атомами  $\text{Cu(II)}$ , а пятым лигандом каждого катиона, завершающим тетрагонально-пирамидальную структуру, является молекула воды. ИК спектр кристаллического комплекса также хорошо согласуется с его структурными характеристиками [4]. В растворе при низких и комнатной температурах димер находится в равновесии с мономером. Когда соотношение карнозин:  $\text{Cu(II)}$  достигает 1:1, четыре координационных положения  $\text{Cu(II)}$  не могут быть заняты одной функциональной группой молекул карнозина и предпочтительно образуется димерный комплекс (по мере уменьшения соотношения лиганд : металл с 1000 : 1 до 1:1 происходит постепенный сдвиг спектра ЭПР от мономера к димеру). При образовании комплексов  $\text{Cu(II)}$ -карнозин координационная сфера атома  $\text{Cu(II)}$  образована N-атомами амина и пептидной связи и одним карбоксильным атомом кислорода глицил-глицина,  $\text{N}^3$ -атомом имидазола и кислородом молекулы воды. Константы стабильности различных комплексов меди в растворах показывают сильное преобладание димерной формы при нейтральных значениях рН. Для димерного комплекса карнозина с

$\text{Cu(II)}$  в растворе предложена структура, сходная со структурой димерного комплекса в твердой фазе, т.е. включающая два экваториальных иона  $\text{Cu(II)}$ , каждый из которых связан с атомом азота аминокислотной группы, диссоциированным атомом азота пептидной связи,  $\text{N}^3$ -атомом имидазола и кислородом карбоксила. Интерес к карнозину и его комплексам не пропадает и за последние годы проведено много работ по изучению структуры карнозина, его аналогов и комплексов с переходными металлами [5-15].

### Методы расчета

Геометрические и энергетические параметры наиболее устойчивых конформаций димерных комплексов карнозина с  $\text{Cu(II)}$  рассчитывались в потенциалах полуэмпирического метода молекулярной механики  $\text{MM}^+$  и полуэмпирического квантовохимического метода  $\text{PM3}$ . Оптимизация геометрии методом  $\text{MM}^+$  проводилась при помощи алгоритма Polak-Ribiere с точностью 0,001 ккал/моль. Полученные координаты равновесных конфигураций ядер были положены в основу расчета пространственной и электронной структур димерных комплексов карнозина с атомами меди  $\text{Cu(II)}$  полуэмпирическим квантово-химическим методом  $\text{PM3}$ , специально параметризованным для соединений, содержащих атомы переходных металлов с учетом всех валентных электронов. Для проведения расчетов была использована демонстрационная версия программы HyperChem.8.03, доступная на сайте корпорации Hypercube (<http://www.hyper.com/>).

### Результаты и их обсуждение

Ранее нами методом молекулярной механики  $\text{MM}^+$  и полуэмпирическим методом квантовой химии  $\text{PM3}$  были изучены структуры изолированной молекулы карнозина в двух ее таутомерных

формах [16], димерные и мономерные комплексы карнозина с цинком [18] и мономерные комплексы карнозина с медью [19]. В настоящей работе при построении теоретической модели димерного комплекса карнозина с медью были использованы нейтральные атомы меди, образующие координационные связи с атомами азота – азотом концевой аминокислотной группы и амидным азотом пептидной группы, с карбоксильным атомом кислорода первой молекулы дипептида и одним из атомов азота имидазольного кольца второй молекулы димера карнозина. Это означает, что каждая молекула карнозина связана с двумя разными центральными атомами Cu(II). Таким образом моделировались изолированные димерные комплексы для обоих

таутомерных форм карнозина. Кроме того, нами были изучены димерные комплексы карнозина с медью и для случая, когда пятым лигандом каждого катиона, завершающим тетрагонально-пирамидальную структуру, является молекула воды. Такая структурная модель для димерного комплекса карнозина с атомом меди общепризнанна и является достаточно устойчивой [3]. На рис.1 приведены устойчивые конформационные состояния димерных комплексов двух таутомерных форм карнозина  $N^1H$  и  $N^3H$  с атомом Cu(II), а на рис.2 приведены устойчивые конформационные состояния димерных комплексов двух таутомерных форм карнозина  $N^1H$  и  $N^3H$  с атомами Cu(II) и молекулами воды, присоединенными к атомам меди.

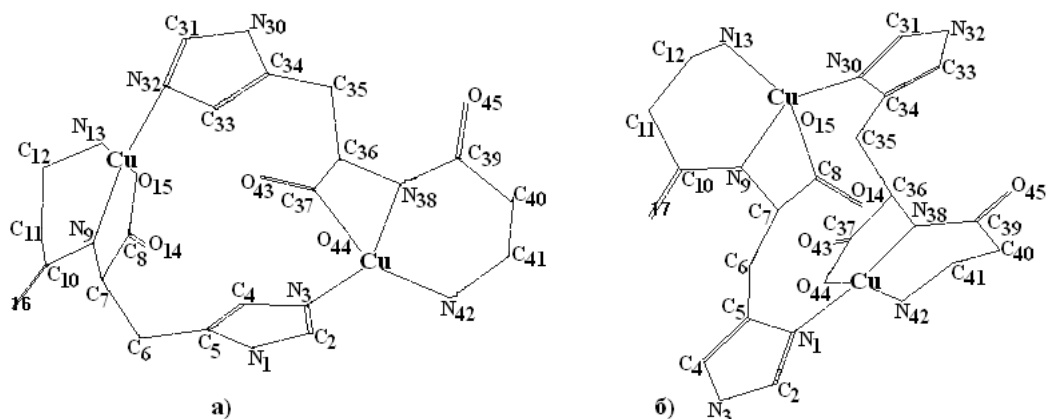


Рис.1. Димерные комплексы карнозина  $N^1H$  (а) и  $N^3H$  (б) с Cu(II)

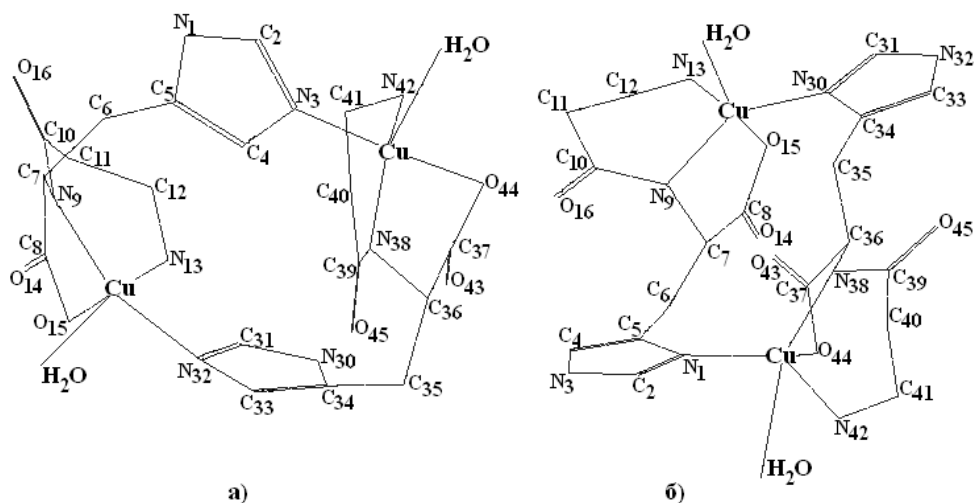


Рис.2. Димерные комплексы карнозина  $N^1H$  (а) и  $N^3H$  (б) с Cu(II) и  $H_2O$

Результаты расчета пространственной структуры 2-х таутомерных форм димерных комплексов карнозина с медью и таких же комплексов при связывании атомов меди с молекулами воды, полученные после оптимизации геометрии изучаемых комплексов методом молекулярной механики ММ+ и дальнейшей оптимизации полуэмпирическим квантомеханическим методом РМЗ, приведены в таблицах 1-3.

Как видно из рис.1 и 2, димерные комплексы карнозина с медью представляют собой свернутые структуры, состоящие из двух мономерных координационных комплексов карнозина с атомом меди.

Как видно из табл.1 оптимизация методом ММ+ дает практически одинаковые длины для аналогичных связей в обоих мономерах обоих димерных комплексов. Добавление молекул воды также оставляет одинаковыми длины связей в обоих мономерах димерных комплексов и не меняет их значения для связей имидазольного кольца. Для связей  $C_7C_8$ ,  $C_7N_9$ ,  $C_8O_{15}$  и соответствующих связей во вторых мономерах в димерах добавление молекул воды приводит к уменьшению их длины на  $0.02\text{Å}$  в обоих комплексах, и одинаковому увеличению на  $0.02\text{Å}$  связей типа  $O_{15}Cu$  и  $N_9Cu$  в обоих мономерах комплекса  $N^1H$ . В комплексе  $N^3H$  длина  $C_7N_9$  при добавлении воды уменьшается на  $0.04\text{Å}$   $C_7N_9$  и становится равной экспериментальной  $1.45\text{Å}$ , остальные связи практически не меняются, кроме незначительного увеличения координационных связей  $N_{13}Cu$  на  $0.02\text{Å}$ ,  $O_{15}Cu$  на  $0.03\text{Å}$ , а связь  $N_9-Cu$  увеличивается неодинаково в разных полостях: в I-ой всего на  $0.01$ , а во II-ой на  $0.04\text{Å}$ . По сравнению со свободным карнозином оптимизация ММ+ незначительно на  $0.02\text{Å}$  увеличивает связь  $C_7-C_8$  в обоих комплексах  $N^1H$  и  $N^3H$ , но добавление

молекул воды возвращает этой связи ее значение.

Оптимизация методом РМЗ приводит к увеличению практически всех длин связей комплексов, кроме связей  $C_5C_6$ ,  $C_7C_8$ ,  $C_7N_9$  и  $C_8O_{15}$  и соответствующих связей во вторых мономерах димерных комплексов, в которых оптимизация методом РМЗ их незначительно уменьшает. В обоих мономерах димеров неизменными остаются длины связей  $C_6C_7$ ,  $C_{11}C_{12}$ .

Связь  $C_5C_6$  ( $C_{34}C_{35}$ ) уменьшается в  $N^1H$  и  $N^3H$  комплексах соответственно на  $0.02\pm 0.03\text{Å}$ , становится равной экспериментальной длине и не меняется при добавлении молекул воды. Связь  $C_7C_8$  в обоих комплексах в одной полости уменьшается на  $0.04\text{Å}$ , а в другой соответствующая ей связь  $C_{36}C_{37}$  увеличивается на  $0.05\text{Å}$ . При введении молекул воды в комплексе  $N^1H$  длина этой связи почти не меняется, а в комплексе  $N^3H$  в I-ой полости уменьшается на  $0.08\text{Å}$ , а во II-ой увеличивается на  $0.05\text{Å}$ , и в результате длины связей в комплексах  $N^1H$  и  $N^3H$  становятся одинаковыми, но разными для соответствующих связей в двух полостях в пределах одного димерного комплекса. Связь  $C_7N_9$  в I-ом мономере комплекса  $N^1H$  увеличивается, а в комплексе  $N^3H$  уменьшается на  $0.03\text{Å}$ , а во вторых мономерах обоих комплексов аналогичные связи  $C_{36}N_{38}$  не меняются. Введение молекул воды не приводит к изменению их значения. Добавление молекул воды при оптимизации методом ММ+ делает эту длину связи одинаковой в обоих мономерах и соответствующей ее экспериментальной длине в свободном карнозине. Оптимизация методом РМЗ увеличивает ее значение на  $0.03\text{Å}$  в обоих мономерах. Введение воды практически не меняет величины длин связей и характер их изменения.

Оптимизация методом РМЗ приводит не только к увеличению длин координационных связей на  $0.03 \div 0.16 \text{ \AA}$ , но и к неодинаковым длинам аналогичных связей в обоих мономерах внутри одного димерного комплекса, оптимизация снимает симметрию координационных полостей двух мономеров в димере. Различие составляет  $0.06 \div 0.14 \text{ \AA}$ , причем характер изменений одинаков как для комплексов  $\text{N}^3\text{H}$ , так и для  $\text{N}^1\text{H}$ . Только координационная связь  $\text{Cu-N}$ , соединяющая атом меди с имидазольным кольцом соседнего мономера в обоих мономерах димерного комплекса  $\text{N}^1\text{H}$  не меняет своей длины после оптимизации методом РМЗ, но добавление воды увеличивает эту координационную связь на  $0.06 \div 0.08 \text{ \AA}$  и делает ее такого же

порядка, как в комплексе  $\text{N}^3\text{H}$ . Следует отметить, что координационная связь атома меди с молекулой воды, равная  $1.84 \text{ \AA}$  для всех связей  $\text{CuO}$  после оптимизации методом ММ+ при оптимизации методом РМЗ увеличивается для одной полости обоих комплексов ( $\text{CuO}_{59}$ ) на  $0.15 \text{ \AA}$ , а для второй полости ( $\text{CuO}_{60}$ ) в комплексе  $\text{N}^1\text{H}$  на  $0.28 \text{ \AA}$ , а в комплексе  $\text{N}^3\text{H}$  на  $0.70 \text{ \AA}$ .

Метод РМЗ увеличивает на  $0.05 \text{ \AA}$  связь  $\text{N}_9\text{C}_{10}$  в первом мономере и не меняет соответствующую связь  $\text{N}_{38}\text{C}_{39}$  во втором мономере димерного комплекса  $\text{N}^1\text{H}$ , а в димерном комплексе  $\text{N}^3\text{H}$  увеличивает эту связь на  $0.02 \text{ \AA}$  во втором мономере, оставляя практически неизменной ее длину в первом мономере ( $0.1 \text{ \AA} \uparrow$ ).

Таблица 1. Длины связей димерных комплексов карнозина с медью

		[27]	I-ая полость								II-ая полость							
			$\text{N}^1\text{H}+\text{Cu}$		$\text{N}^3\text{H}+\text{Cu}$		$\text{N}^1\text{H}+\text{Cu}+\text{H}_2\text{O}$		$\text{N}^3\text{H}+\text{Cu}+\text{H}_2\text{O}$		$\text{N}^1\text{H}+\text{Cu}$		$\text{N}^3\text{H}+\text{Cu}$		$\text{N}^1\text{H}+\text{Cu}+\text{H}_2\text{O}$		$\text{N}^3\text{H}+\text{Cu}+\text{H}_2\text{O}$	
			Эксп.	ММ+	PM3	ММ+	PM3	ММ+	PM3	ММ+	PM3	ММ+	PM3	ММ+	PM3	ММ+	PM3	ММ+
<b>N1-C5</b>			1.34	1.40	1.35	1.43	1.34	1.39	1.35	1.43	1.34	1.40	1.34	1.39	1.34	1.39	1.34	1.39
<b>N1-C2</b>			1.33	1.40	1.34	1.38	1.34	1.39	1.34	1.37	1.34	1.39	1.33	1.40	1.34	1.38	1.33	1.38
<b>C2-N3</b>			1.34	1.38	1.33	1.38	1.34	1.38	1.33	1.39	1.34	1.38	1.34	1.37	1.34	1.40	1.34	1.39
<b>N3-C4</b>			1.35	1.42	1.34	1.39	1.35	1.42	1.34	1.39	1.34	1.39	1.35	1.43	1.34	1.38	1.35	1.42
<b>C4-C5</b>			1.34	1.39	1.34	1.38	1.34	1.39	1.34	1.39	1.34	1.39	1.34	1.39	1.35	1.42	1.34	1.39
<b>C5-C6</b>	1.50	1.49	1.50	1.48	1.51	1.49	1.50	1.48	1.51	1.48	1.51	1.48	1.51	1.48	1.50	1.48	1.51	1.48
<b>C6-C7</b>	1.54	1.54	1.54	1.54	1.53	1.54	1.54	1.55	1.53	1.53	1.54	1.55	1.54	1.55	1.54	1.55	1.54	1.54
<b>C7-C8</b>	1.52		1.55	1.51	1.54	1.59	1.52	1.52	1.52	1.51	1.54	1.59	1.55	1.52	1.53	1.57	1.53	1.57
<b>C7-N9</b>	1.45	1.45	1.47	1.50	1.49	1.46	1.45	1.49	1.45	1.48	1.48	1.48	1.48	1.49	1.46	1.49	1.45	1.49
<b>N9-C10</b>	1.38	1.33	1.39	1.44	1.40	1.39	1.39	1.42	1.39	1.43	1.40	1.40	1.40	1.42	1.39	1.40	1.39	1.41
<b>C10-C11</b>	1.52	1.50	1.52	1.52	1.53	1.54	1.52	1.52	1.52	1.53	1.52	1.54	1.53	1.52	1.52	1.54	1.52	1.53
<b>C11-C12</b>	1.53	1.49	1.54	1.52	1.54	1.53	1.53	1.52	1.53	1.52	1.53	1.53	1.53	1.51	1.53	1.52	1.53	1.52
<b>C12-N13</b>	1.44	1.47	1.50	1.53	1.50	1.51	1.50	1.53	1.50	1.54	1.50	1.53	1.49	1.52	1.49	1.52	1.50	1.53
<b>N13-Cu</b>			1.87	1.90	1.87	1.90	1.88	1.90	1.88	1.89	1.87	1.93	1.86	1.90	1.88	1.96	1.89	1.96
<b>C8-O15</b>	1.33		1.37	1.35	1.36	1.29	1.35	1.34	1.36	1.36	1.37	1.29	1.21	1.22	1.35	1.30	1.21	1.25
<b>O15-Cu</b>			1.78	1.83	1.79	1.95	1.81	1.84	1.82	1.84	1.79	1.96	1.78	1.83	1.81	1.97	1.81	1.96
<b>N9-Cu</b>			1.83	1.88	1.84	1.95	1.86	1.89	1.85	1.89	1.84	1.95	1.83	1.88	1.86	1.98	1.87	1.99
<b>C8-O14</b>	1.21		1.21	1.22	1.21	1.27	1.21	1.22	1.21	1.21	1.21	1.28	1.21	1.22	1.21	1.27	1.21	1.25
<b>C10-O16</b>	1.21		1.21	1.22	1.21	1.24	1.21	1.23	1.21	1.22	1.21	1.24	1.21	1.23	1.21	1.24	1.21	1.24
<b>Cu-N32</b>			1.84	1.89	1.84	1.91	1.85	1.91	1.85	1.92	1.84	1.91	1.85	1.90	1.85	1.93	1.86	1.94
<b>Cu29-O59</b>							1.85	2.00	1.84	1.99	<b>Cu-O60</b>				1.84	2.12	1.85	2.54
<b>O59-H61</b>							0.94	0.96	0.94	0.96	<b>O60-H63</b>				0.94	0.97	0.94	0.99
<b>O59-H62</b>							0.94	0.96	0.94	0.98	<b>O60-H64</b>				0.94	0.97	0.94	0.95

Проведем анализ валентных углов, полученных после оптимизации методом ММ+. Если сравнивать комплексы  $\text{N}^1\text{H}$  и  $\text{N}^3\text{H}$  друг с другом, то как видно из таблицы 2, валентные углы в них почти одинаковые. Различия наблюдаются только

для валентных углов  $\text{CuN}_9\text{C}_{10}(\text{Cu-N}_{38}-\text{C}_{39})$  – они как бы симметрично поменялись местами в этих комплексах – значение угла в одной полости для  $\text{N}^1\text{H}$  соответствует значению соответствующего угла во второй полости комплекса  $\text{N}^3\text{H}$ . Такое

же зеркальное изменение наблюдается и для углов  $C_7N_9C_{10}(C_{36}-N_{38}-C_{39})$ ,  $O_{15}C_8C_7$  ( $O_{44}C_{37}C_{36}$ ) и углов, связывающих в димере две координационные полости  $C_9C_7C_6$  ( $C_{38}C_{36}C_{35}$ ) и  $C_8C_7C_6$  ( $C_{37}C_{36}C_{35}$  - этот угол оказался больше на  $8.7^\circ$ ). Валентные углы двух мономеров внутри одного димера после оптимизации методом ММ+ не сильно отличаются в обоих комплексах ( $N^1H$  и  $N^3H$ ). В комплексе  $N^1H$  угол  $C_7N_9Cu$  больше соответствующего ему угла  $C_{36}N_{38}C_{39}$  во второй полости на  $9.6^\circ$ , угол  $N_9CuN_{32}$  больше угла  $N_{38}CuN_{32}$  на  $4.7^\circ$ , а углы  $C_7C_6C_5$  и  $C_{36}C_{35}C_{34}$ , связывающие два мономера отличаются на  $5.4^\circ$ . В комплексе  $N^3H$  углы  $N_9C_{10}C_{11}$  и  $C_{10}C_{11}C_{12}$  меньше соответствующих им углов  $N_{38}C_{39}C_{40}$  и  $C_{39}C_{40}C_{41}$  во второй полости на  $5.3^\circ$ . Угол  $CuN_{38}C_{39}$  по сравнению с аналогичным углом второго мономера  $CuN_9C_{10}$  в комплексе  $N^1H$  уменьшается на  $10.5^\circ$ , а в комплексе  $N^3H$  увеличивается на  $11.5^\circ$ ; угол  $C_{36}N_{38}C_{39}$  по сравнению с углом  $C_7N_9C_{10}$  уменьшается на  $11.1^\circ$  в комплексе  $N^1H$  и увеличивается на  $5.2^\circ$  в комплексе  $N^3H$ . Угол  $C_{37}C_{36}C_{35}$  в комплексе  $N^1H$  больше соответствующего ему угла  $C_8C_7C_6$  на  $8.7^\circ$ , а в комплексе  $N^3H$  меньше на  $4.1^\circ$ . Угол  $C_{38}C_{36}C_{35}$  в комплексе  $N^1H$  больше аналогичного угла первого мономера  $C_9C_7C_6$  на  $5.5^\circ$ , а в комплексе  $N^3H$  меньше на  $6.5^\circ$ .

Добавление молекул воды больше всего влияет на изменение валентного угла  $N_{13}CuO_{15}$  (и соответствующего угла во второй полости  $N_{42}CuO_{44}$ ) в обоих комп-

лексах. Если без воды этот угол был одинаковым в обеих полостях обоих комплексов и равным  $115^\circ$ , то при связывании  $Cu$  с  $H_2O$  он раскрывается в комплексе  $N^1H$  на  $38.4^\circ$  в первой полости и на  $51.4^\circ$  во второй. Дальнейшая оптимизация этого угла методом РМЗ еще больше раскрывает его в первой полости, делая практически развернутым ( $174^\circ$ ) и уменьшает во второй полости ( $102^\circ$ ), добавление воды не меняет его в первой полости и немного увеличивает во второй ( $114^\circ$ ). Для  $N^3H$  добавление молекул воды также в первой полости увеличивает этот угол на  $56.8^\circ$ , делая его развернутым ( $171^\circ$ ), зато во второй полости соответствующий угол уменьшается на  $21.6^\circ$  и становится равным  $92.3^\circ$ , близким к прямому. Остальные углы меняются не так сильно. Угол  $Cu-N_9-C_{10}$  увеличивается в комплексе  $N^1H$  в первой полости на  $5.0^\circ$  (на  $8.9^\circ$  в комплексе  $N^3H$ ) и на  $15.4^\circ$  во второй полости (всего на  $1.4^\circ$  в комплексе  $N^3H$ ). Также в комплексе  $N^1H$  уменьшаются углы  $\angle N_{13}CuN_9$  на  $8.0^\circ$ ,  $\angle N_9-Cu-O_{15}$  на  $10.2^\circ$ ,  $\angle N_{13}CuN_{32}$  на  $10.6^\circ$  (на  $18.7^\circ$  во второй полости),  $\angle O_{15}CuN_{32}$  на  $12.6^\circ$  (на  $25.3^\circ$  во второй),  $\angle N_9CuN_{32}$  на  $6.5^\circ$  в первой полости (на  $3.5^\circ$  во второй), а  $\angle CuO_{15}C_8$  увеличивается на  $6.5^\circ$ . Аналогичная картина наблюдается и для комплекса  $N^3H$ , различие наблюдается только для угла  $N_9CuN_{32}$ , который увеличивается на  $6.8^\circ$  в первой полости и на  $5.1^\circ$  уменьшается во второй. Проведем анализ валентных углов димеров карнозина +Cu после оптимизации методом РМЗ.

Таблица 2. Валентные углы (град) димерных комплексов карнозина с медью

	I-ая полость								II-ая полость							
	N <sup>1</sup> H+Cu		N <sup>3</sup> H+Cu		N <sup>1</sup> H+Cu+H <sub>2</sub> O		N <sup>3</sup> H+Cu+H <sub>2</sub> O		N <sup>1</sup> H+Cu		N <sup>3</sup> H+Cu		N <sup>1</sup> H+Cu+H <sub>2</sub> O		N <sup>3</sup> H+Cu+H <sub>2</sub> O	
	ММ+	РМЗ	ММ+	РМЗ	ММ+	РМЗ	ММ+	РМЗ	ММ+	РМЗ	ММ+	РМЗ	ММ+	РМЗ	ММ+	РМЗ
$C_8C_7N_9$	107.3	106.7	109.1	111.0	103.4	104.9	104.0	106.7	109.2	111.9	107.8	105.3	106.2	105.7	104.3	107.9
$C_7N_9Cu$	110.4	110.8	103.4	93.5	114.7	106.9	111.2	99.9	100.8	86.9	108.5	108.4	115.2	98.3	116.6	98.2
$CuN_9C_{10}$	116.9	127.9	105.0	128.0	121.9	130.3	113.9	119.3	106.4	124.7	116.4	130.0	121.8	131.6	117.8	125.3
$C_7N_9C_{10}$	<b>118.2</b>	<b>116.2</b>	<b>110.9</b>	<b>126.6</b>	<b>120.3</b>	<b>119.0</b>	<b>121.7</b>	<b>127.9</b>	<b>107.1</b>	<b>125.1</b>	<b>116.1</b>	<b>119.3</b>	<b>120.7</b>	<b>117.1</b>	<b>121.5</b>	<b>115.6</b>
$N_9C_{10}C_{11}$	115.8	118.9	116.0	115.6	118.3	118.3	114.0	113.6	115.8	114.9	121.3	119.9	119.6	120.8	113.6	117.4
$C_{10}C_{11}C_{12}$	111.4	112.9	116.7	114.1	113.6	111.1	112.2	112.1	111.9	112.2	122.0	114.2	116.4	118.4	111.4	109.2
$C_{11}C_{12}N_{13}$	108.2	111.4	107.4	115.6	106.7	114.3	108.5	114.0	107.8	113.8	108.7	112.7	106.3	113.2	108.8	112.5
$C_{12}N_{13}Cu$	109.9	123.0	104.4	100.0	111.1	127.7	112.6	123.5	109.4	122.2	104.9	123.7	108.9	117.4	111.2	126.3

<b>N<sub>13</sub>CuO<sub>15</sub></b>	<b>114.8</b>	<b>174.5</b>	<b>114.3</b>	<b>104.1</b>	<b>153.2</b>	<b>174.4</b>	<b>171.1</b>	<b>174.4</b>	<b>115.2</b>	<b>102.8</b>	<b>113.9</b>	<b>165.1</b>	<b>166.6</b>	<b>114.5</b>	<b>92.3</b>	<b>112.3</b>	
N <sub>13</sub> CuN <sub>9</sub>	110.6	91.2	106.1	97.3	102.6	92.1	96.7	85.2	110.1	95.3	107.6	91.9	103.6	89.1	84.3	93.4	
N <sub>9</sub> CuO <sub>15</sub>	93.4	90.9	95.1	94.6	83.2	89.1	83.8	91.4	94.7	92.8	93.6	90.7	87.0	95.4	84.5	94.9	
CuO <sub>15</sub> C <sub>8</sub>	110.5	110.3	108.6	86.3	116.7	107.6	115.7	106.7	108.4	87.1	109.4	109.6	115.8	86.5	116.3	88.4	
O <sub>15</sub> C <sub>8</sub> C <sub>7</sub>	117.6	120.4	115.6	122.0	114.2	120.6	112.5	116.1	113.4	121.8	117.4	119.3	115.6	117.3	115.4	117.3	
N <sub>13</sub> CuN <sub>32</sub>	111.2	93.5	113.5	119.9	100.6	90.4	94.4	96.1	112.8	124.5	114.9	94.2	94.1	110.5	162.9	120.2	
O <sub>15</sub> CuN <sub>32</sub>	113.6	85.1	112.0	115.0	103.0	86.1	92.9	89.4	115.0	116.7	107.3	84.5	89.7	125.9	89.4	114.9	
<b>N<sub>9</sub>CuN<sub>32</sub></b>	<b>112.0</b>	<b>170.5</b>	<b>114.2</b>	<b>121.6</b>	<b>105.5</b>	<b>154.2</b>	<b>121.0</b>	<b>140.9</b>	<b>107.3</b>	<b>118.6</b>	<b>117.9</b>	<b>172.4</b>	<b>110.8</b>	<b>114.0</b>	<b>112.8</b>	<b>116.4</b>	
CuN <sub>32</sub> C <sub>31</sub>	127.9	150.1	125.3	122.6	127.9	119.8	125.9	125.9	126.4	128.8	122.7	127.5	129.5	123.1	126.8	124.3	
CuN <sub>32</sub> C <sub>33</sub>	128.7	90.6	130.5	131.9	129.0	123.9	129.8	127.2	129.6	124.9	133.8	124.4	127.9	130.5	129.3	130.2	
C <sub>8</sub> C <sub>7</sub> C <sub>6</sub>	115.7	113.3	117.4	108.7	110.8	110.2	119.7	114.0	124.4	114.1	113.3	107.6	113.2	113.5	113.4	109.4	
C <sub>9</sub> C <sub>7</sub> C <sub>6</sub>	113.4	112.7	119.3	119.8	113.7	118.9	121.0	116.2	118.9	117.6	112.8	114.9	116.6	116.6	114.1	117.1	
<b>C<sub>7</sub>C<sub>6</sub>C<sub>5</sub></b>	<b>115.1</b>	<b>115.8</b>	<b>112.8</b>	<b>113.6</b>	<b>112.6</b>	<b>116.5</b>	<b>109.3</b>	<b>109.1</b>	<b>109.7</b>	<b>108.1</b>	<b>111.8</b>	<b>114.7</b>	<b>114.9</b>	<b>109.4</b>	<b>113.6</b>	<b>114.7</b>	
C <sub>6</sub> C <sub>5</sub> C <sub>4</sub>	129.2	129.8	123.0	125.8	127.4	130.2	125.8	126.0	128.0	124.3	124.7	126.2	128.4	128.6	125.3	124.1	
C <sub>6</sub> C <sub>5</sub> N <sub>1</sub>	124.3	124.3	127.5	126.2	125.9	123.9	124.3	124.0	125.0	129.8	126.0	124.1	124.9	122.0	125.5	127.2	
N13-Cu-O59					85.0	95.8	87.5	100.5	N42-Cu-O60					87.1	84.8	81.6	75.9
O15-Cu-O59					80.9	89.3	85.0	76.4	O44-Cu-O60					83.4	72.5	124.4	74.7
<b>N9-Cu-O59</b>					<b>157.3</b>	<b>101.7</b>	<b>125.5</b>	<b>109.1</b>	<b>N38-Cu-O60</b>					<b>97.2</b>	<b>162.6</b>	<b>148.1</b>	<b>160.4</b>
N32-Cu-O59					93.8	103.6	112.7	109.1	N3-Cu-O60					150.8	83.4	83.4	83.2
Cu-O59-H61					103.9	100.2	104.4	100.3	Cu-O60-H63					104.2	161.8	104.0	40.3
Cu-O59-H62					104.9	100.7	104.5	94.2	Cu-O60-H64					104.8	88.4	104.2	71.5
H61-O59-H62					104.6	108.3	103.9	108.4	H63-O60-H64					104.4	108.5	103.8	107.6

Рассмотрим изменения, происходящие в димерном комплексе N<sup>II</sup>N при присоединении молекулы воды. В 1-ом мономере димерного комплекса в координационной полости валентные углы практически не меняются. Наибольшие изменения наблюдаются для угла CuN<sub>9</sub>C<sub>7</sub>, уменьшающегося на 3.9° и угла CuN<sub>13</sub>C<sub>12</sub>, увеличивающегося на 4.7°. Сильно меняются при введении молекулы воды углы присоединения имидазольного кольца к атому меди ( $\angle$  CuN<sub>32</sub>C<sub>31</sub> уменьшается на 37.3°, а  $\angle$  CuN<sub>32</sub>C<sub>33</sub> увеличивается на 33.3°), а угол наклона имидазольного кольца к координационной плоскости  $\angle$  N<sub>9</sub>CuN<sub>32</sub> уменьшается на 16.3°. Во второй координационной полости при присоединении молекулы воды происходят незначительные изменения валентных углов: уменьшаются  $\angle$  C<sub>37</sub>C<sub>36</sub>N<sub>38</sub> и  $\angle$  N<sub>38</sub>CuN<sub>42</sub> на 6.2°, а  $\angle$  C<sub>36</sub>C<sub>37</sub>O<sub>44</sub> на 4.5°; увеличиваются  $\angle$  CuN<sub>38</sub>C<sub>39</sub> на 6.9°,  $\angle$  CuN<sub>38</sub>C<sub>36</sub> на 11.4°,  $\angle$  N<sub>38</sub>C<sub>39</sub>C<sub>40</sub> на 5.9°,  $\angle$  C<sub>39</sub>C<sub>40</sub>C<sub>41</sub> на 6.2°,  $\angle$  N<sub>38</sub>CuO<sub>44</sub> на 2.6°. Оставшиеся два угла II координационной полости не меняются. В отличие от первой полости при введении молекул воды незначительно меняются углы присоединения имидазольного кольца к атому меди:  $\angle$  CuN<sub>3</sub>C<sub>2</sub>

уменьшается всего на 5.7°,  $\angle$  CuN<sub>3</sub>C<sub>4</sub> увеличивается на 5.6°, а угол наклона имидазольного кольца ко второй координационной полости уменьшается всего на 4.6°. Зато наблюдается очень сильное различие в углах присоединения молекулы воды к обоим полостям. Самое сильное различие имеет угол наклона молекулы воды к общей для двух хелатных колец координационной связи-60.9° ( $\angle$  O<sub>59</sub>CuN<sub>9</sub>=101.7°, а  $\angle$  O<sub>60</sub>CuN<sub>38</sub>=162.6°). Угол наклона молекулы воды к имидазольному кольцу для двух мономеров димерного комплекса отличается на 20.2° ( $\angle$  O<sub>50</sub>CuN<sub>32</sub>=103.6°, а  $\angle$  O<sub>60</sub>CuN<sub>3</sub>=83.4°). Угол наклона молекулы воды к координационной связи CuO для двух мономеров димерного комплекса отличается на 16.8° ( $\angle$  O<sub>59</sub>CuO<sub>15</sub>=89.3°, а  $\angle$  O<sub>60</sub>CuO<sub>44</sub>=72.5°), а к координационной связи CuN на 11.0° ( $\angle$  O<sub>59</sub>CuN<sub>13</sub>=95.8°, а  $\angle$  O<sub>60</sub>CuN<sub>42</sub>=84.8°). Сравнение двух полостей друг с другом показывает, что самое большое различие в значениях валентных углов на 23.2° наблюдается для  $\angle$  Cu<sub>29</sub>O<sub>15</sub>C<sub>8</sub>=110.3° и соответствующего ему  $\angle$  Cu<sub>58</sub>O<sub>44</sub>C<sub>37</sub>=87.1° во второй полости, а также на 20.9° для  $\angle$  C<sub>7</sub>N<sub>9</sub>Cu=110.8° и аналогичного  $\angle$  C<sub>36</sub>N<sub>38</sub>Cu=86.9° во второй по-

лости. Рассмотрим димерный комплекс N<sup>3</sup>H. Здесь также при присоединении молекулы воды почти все валентные углы в I координационной полости меняются незначительно. Наибольшие изменения на 23.5° и 12.1° соответственно наблюдаются для  $\angle\text{CuN}_{13}\text{C}_{12}$  и  $\angle\text{N}_{13}\text{CuN}_9$ . Во II-ой координационной полости больше всего меняются  $\angle\text{C}_{36}\text{N}_{38}\text{Cu}$  на 10.2° и  $\angle\text{CuO}_{44}\text{C}_{37}$  на 21.2°. Незначительно меняются и валентные углы присоединения имидазольного кольца к атому меди. В I-ой полости  $\angle\text{Cu-N}_{30}\text{-C}_{31}$  увеличивается на 3.4°, а  $\angle\text{CuN}_{30}\text{C}_{34}$  уменьшается на 4.7°, во II-ой полости соответствующие углы  $\angle\text{CuN}_1\text{C}_2$  уменьшается всего на 3.2°, а угол  $\text{CuN}_1\text{C}_5$  увеличивается на 5.8°. Угол наклона имидазольного кольца к I-ой координационной плоскости  $\angle\text{N}_9\text{CuN}_{32}$  увеличивается на 19.3°, а во II-ой координационной полости соответствующий  $\angle\text{N}_{38}\text{CuN}_1$  уменьшается на 56.0°. Сравнение двух мономеров в димерном комплексе N<sup>3</sup>H друг с другом показывает, что самое большое различие на 23.7°, аналогично димеру N<sup>1</sup>H, наблюдается в значениях валентных углов  $\angle\text{CuN}_{13}\text{C}_{12}=100.0^\circ$  и соответствующего ему  $\angle\text{CuN}_{42}\text{C}_{41}=123.7^\circ$ , а также на 23.3° для углов  $\angle\text{CuO}_{15}\text{C}_8=86.3^\circ$  и  $\angle\text{CuO}_{44}\text{C}_{37}=109.6^\circ$ . Проведенный анализ показывает, что молекула воды, присоединяясь к атому меди, имеет наклон к

общей для двух хелатных колец координационной связи N<sub>9</sub>Cu для двух мономеров ( $\angle\text{N}_9\text{CuO}_{59}$  и  $\angle\text{N}_{38}\text{CuO}_{44}$ ) после оптимизации методом ММ+ в димерном комплексе N<sup>1</sup>H соответственно 157.3° и 97.2°, а в димерном комплексе N<sup>3</sup>H 125.5° и 148.1°. После оптимизации методом РМЗ один из углов увеличивается, а другой уменьшается и соответствующие углы приобретают в димерном комплексе N<sup>1</sup>H значения 101.7° и 162.6°, а в димерном комплексе N<sup>3</sup>H - 109.1° и 160.4°. Оптимизация угла N<sub>13</sub>CuN<sub>9</sub> во всех случаях уменьшают его приблизительно до 110°, приближая к прямому, а угол N<sub>9</sub>CuO<sub>15</sub> всегда близок к прямому. Угол N<sub>13</sub>CuO<sub>15</sub> в обоих димерных комплексах порядка 115° и оптимизация методом РМЗ в обоих комплексах в одной координационной полости увеличивает его, приближая к развернутому, а в другой уменьшает до 105°. Добавление молекул воды после оптимизации методом ММ+ делает его в обоих полостях димерного комплекса N<sup>1</sup>H равным 160°, а в димерном комплексе N<sup>3</sup>H равными 170° и 92°. Оптимизация методом РМЗ делает этот угол в обоих димерных комплексах похожим, т.е. равным по 175° в первых координационных полостях обоих комплексов и по 114° и 112° во вторых.

Таблица 3. Торсионные углы (град) димерного комплекса карнозина с медью и водой

	Димер карнозина N <sup>1</sup> H с Cu				Димер карнозина N <sup>3</sup> H с Cu			
	N <sup>1</sup> H+Cu		N <sup>1</sup> H+Cu+H <sub>2</sub> O		N <sup>3</sup> H+Cu		N <sup>3</sup> H+Cu+2H <sub>2</sub> O	
	до РМЗ	после РМЗ	до РМЗ	после РМЗ	до РМЗ	после РМЗ	до РМЗ	после РМЗ
C6-C7-N9-C10	102.1	80.2	107.3	65.4	-55.7	-2.3	-36.3	-32.4
C6-C7-N9-Cu	-119.6	-123.1	-92.1	-94.6	-167.8	-146.8	-175.3	-172.2
C6-C7-C8-C15	120.6	129.9	107.4	116.5	161.9	107.9	163.1	165.7
C7-C8-O15-Cu	1.1	-10.0	-4.6	-11.1	-2.6	50.3	-1.0	-6.6
C8-O15-Cu-N9	4.0	8.8	17.0	23.8	-13.3	-50.4	-17.0	-17.7
C8-O15-Cu-N13	118.63	121.5	121.5	-78.4	-123.6	-149.1	-110.9	-70.3
O15-Cu-N9-C7	-8.2	-6.0	-26.5	-31.3	24.8	40.1	31.7	35.8
O15-Cu-N13-C12	-99.0	-74.4	-119.4	109.8	142.5	140.7	80.2	33.7
N9-Cu-N13-C12	5.1	38.3	-19.4	7.8	39.0	44.1	-17.8	-19.1
Cu-N13-C12-C11	-46.5	-58.9	63.6	25.2	-70.1	-82.5	-45.3	-33.3



N13-C12-C11-C10	83.2	57.1	-78.1	-56.7	39.6	61.9	76.5	55.5
C12-C11-C10-N9	-63.9	-48.2	35.7	53.3	38.8	-0.8	-27.0	-12.5
C11-C10-N9-C7	150.0	-170.4	171.9	-169.7	-176.6	-157.2	179.8	169.4
C11-C10-N9-Cu	14.4	37.5	12.8	-15.1	-65.6	-24.6	-42.5	-57.4
C10-N9-Cu-O15	130.7	147.3	133.7	171.8	-91.5	-103.6	-110.4	-108.5
C10-N9-Cu-N13	12.5	-27.6	-19.7	-13.6	25.6	1.3	60.7	67.0
C7-N9-Cu-N13	-126.4	179.1	-179.9	143.3	141.9	144.9	-157.2	-148.7
O15-Cu-N32-C31	-177.7	-22.4	-4.5	58.9	52.6	54.3	66.1	51.9
O15-Cu-N32-C33	10.4	110.2	178.5	-158.8	-127.0	-124.6	-115.6	-124.6
N9-Cu-N32-C31	83.0	-88.3	-90.9	-20.9	159.3	167.2	150.7	143.3
O9-Cu-N32-C33	-93.9	44.3	92.0	121.3	-20.2	-11.7	-31.0	-33.2
N13-Cu-N32-C31	111.2	152.3	162.7	-116.6	-78.8	-71.0	-108.8	-126.8
N13-Cu-N32-C33	141.8	-75.1	-14.4	25.6	101.7	110.1	69.5	56.7

Таблица 4. Энергетические характеристики 2-х таутомерных форм карнозина и его мономерных и димерных комплексов с медью и водой

Карнозин и его комплексы с Cu и H <sub>2</sub> O	Энергетические параметры, ккал/моль				$\mu$ , D
	Е <sub>полн.</sub> *	Е <sub>эл.</sub>	Е <sub>отп.</sub>	Е <sub>св.</sub>	
Карнозин N <sup>1</sup> H	-64839.5	-402729.6	337890.1	-2976.7	2.6
Карнозин N <sup>1</sup> H+Cu (метод ММ+)	-91764.3	-534844.9	443080.6	-2995.0	11.6
Карнозин N <sup>1</sup> H+Cu (метод РМЗ)	-91898.4	-531950.1	440051.7	-3129.1	10.4
Димер карнозина N <sup>1</sup> H+Cu (метод ММ+)	-182865.8	-1551294.6	1368428.7	-5930.1	5.5
Димер карнозина N <sup>1</sup> H+Cu (метод РМЗ)	-183040.1	-1561247.8	1378207.7	-6104.4	11.9
Димер карнозина N <sup>1</sup> H+Cu+H <sub>2</sub> O (метод ММ+)	-197863.8	-1853401.2	1655537.4	-6377.2	11.8
Димер карнозина N <sup>1</sup> H+Cu+H <sub>2</sub> O (метод РМЗ)	-198047.2	-1858345.9	1660298.7	-6560.5	11.5
Карнозин N <sup>3</sup> H	-64839.6	-403028.3	338188.7	-2976.8	5.8
Карнозин N <sup>3</sup> H +Cu (метод ММ+)	-91768.5	-519277.0	427508.5	-2999.2	5.6
Карнозин N <sup>3</sup> H+Cu (метод РМЗ)	-91895.4	-512405.26	420509.8	-3126.1	8.6
Димер карнозина N <sup>3</sup> H+Cu (метод ММ+)	-182881.1	-1621303.6	1438422.4	-5945.4	4.8
Димер карнозина N <sup>3</sup> H+Cu (метод РМЗ)	-183051.8	-1617468.0	1434416.2	-6116.1	8.3
Димер карнозина N <sup>3</sup> H+H <sub>2</sub> O+Cu (метод ММ+)	-197843.8	-1876825.8	1678982.0	-6357.2	18.0
Димер карнозина N <sup>3</sup> H+H <sub>2</sub> O+Cu (метод РМЗ)	-198030.0	-1860576.5	1662546.5	-6543.4	18.2

\* Примечание: Е<sub>полн.</sub>—полная энергия; Е<sub>эл.</sub>— электронная энергия; Е<sub>отп.</sub>—энергия отталкивания атомных орбиталей; Е<sub>св.</sub>—энергия связывания;  $\mu$  —дипольный момент

В таблице 4 приведены для сравнения энергетические параметры ранее нами изученных [16-19] молекул свободного карнозина и его мономерных комплексов с атомом меди для обоих таутомерных форм имидазольного кольца, а также исследуемых в данной работе димерных комплексов карнозина с медью. Как видно из таблицы, образование димерных комплексов оказывается энергетически очень выгодно. Полная энергия при таком комплексообразовании по сравнению с образованием мономерных

комплексов понижается практически вдвое (на 91101.5 и 91111.6 ккал/моль соответственно для комплексов N<sup>1</sup>H и N<sup>3</sup>H при оптимизации методом молекулярной механики ММ+ и на 91141.7 и 91898.4 ккал/моль при оптимизации методом РМЗ). Оптимизация методом квантовой химии РМЗ дополнительно понижает энергию димерных комплексов на 40.3 и 44.8 ккал/моль соответственно. Как следует из экспериментальных данных, димерный комплекс очень устойчив [3], а наши расчеты подтверждают этот

факт энергетической выгодностью таких димерных комплексов. При добавлении в димерные комплексы молекул воды наблюдается дальнейшее существенное понижение энергии (соответственно для комплексов  $N^1H$  и  $N^3H$  на 13998.0 и 14962.7 ккал/моль при оптимизации методом молекулярной механики ММ+ и еще на 15007.1 и 14978.2 ккал/моль при оптимизации методом РМЗ). Оптимизация методом квантовой химии РМЗ дополнительно понижает энергию димерных комплексов с водой по сравнению с оптимизацией методом молекулярной механики ММ+ соответственно на 183.4 и 186.2 ккал/моль. Действительно, в процессе расчетов мы наблюдали, как напряженные перекрученные структуры различных конформеров замкнутых димерных комплексов карнозина с медью сразу раскрываются при введении молекул воды в качестве пятого лиганда атомов меди.

Сравнение энергетических характеристик таутомерных форм  $N^1H$  и  $N^3H$  показывает, что энергетические различия для свободного карнозина незначительны и составляют всего 0,1 ккал/моль с предпочтительностью образования таутомерной формы  $N^3H$ . В мономерных комплексах эти различия составляют после оптимизации методом ММ+ 4.2 ккал/моль с предпочтительностью образования мономерного комплекса с формой имидазольного кольца  $N^3H$ , а после оптимизации методом РМЗ-3.0 ккал/моль в пользу формы имидазольного кольца  $N^1H$ . В димерных комплексах карнозина с атомами меди  $Cu$  энергетические различия таутомерных форм значительно увеличиваются и составляют 14.3 ккал/моль после оптимизации методом ММ+ в пользу формы  $N^1H$  и 11.7 ккал/моль после оптимизации методом РМЗ в пользу таутомерной формы  $N^3H$ . Добавление молекул воды  $H_2O$  в качест-

ве пятого лиганда атомов меди приводит к тому, что эта величина составляет уже 20.0 ккал/моль после оптимизации методом ММ+ и 17.2 ккал/моль после оптимизации методом РМЗ с большей энергетической стабильностью опять же формы  $N^1H$ . Сравнение величин дипольных моментов изученных димерных комплексов показывает образование обычно более компактных структур для таутомерной формы  $N^1H$ .

Таким образом наши теоретические расчеты доказали энергетическое предпочтение для образования именно димерных комплексов карнозина с атомами меди и особенно устойчивыми оказались такие димерные комплексы, где пятым лигандом каждого атома меди является молекула воды. Показано, что практически во всех случаях таутомерная форма карнозина  $N^1H$  формирует более стабильную и компактную структуру.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. S.D.Marchis, R.C.Melcangi and et al. // *Neurosci. Lett.*, 1997, v.23, p.737-740
1. R.E.Viola, C.R.Hartzel and et al. // *J. Inorg. Biochem.*, 1979, v.10, p.293-307
2. E.J.Baran // *Biochemistry (Mosc.)*(2000), v. 65, N 7, pp. 789-97
3. E.J.Baran, B. S. Parajon-Costa, T. Rojo et al. // *J. Inorg. Biochem.*, 1995, v.58, p.279-289
4. E.J.Baran // *Journal of Chemical Research*, 2002, v.3, p.134-135.
5. H.Podsiadly // *Journal of Solution Chemistry*, 2008, v.37, p.9
6. A.Torreggiani, S. Bonora, G. Fini // *Biopolymers*, 2000, v.57, N 6, p.352-364
7. A.Torreggiani, A. Trincherо, M. Tamba, G. Fini. // *Ital J Biochem.*, 2003, v.52, N 2, p.87-97
8. A.Torreggiani, P. Taddei, A. Tinti, G. Fini // *J. Molec. Structure*, 2002, v. 641, N 1, p.61-70
9. M.K.Saha, U. Mukhopadhyay, I. Bernal // *J.Chem.Soc. Dalton Trans*, 2004, p.1466-147
10. C.C.Wagner, E.J. Baran. // *J. Raman Spectroscopy*, 2008, v. 39, N 4, p.474-477
11. L.Schroder, C.H.J. Schmitz, P. Bachert. // *J. Inorganic Biochemistry*, 2008, v. 102, N 2, p.174-183

12. A.Torreggiani, P. Taddei, G. Fini. // *Biopolymers*, 2002, v. 67, N 1, pp. 70-81
13. M.Tamba, A.Torreggiani, G. Fini // *Spectroscopy of Biological Molecules: New Directions / Eds by J. Greve, G. J. Puppels and C. Otto, Kluwer Academic Publishers, 1999, p.71-72*
14. A.Torreggiani, M.Tamba, G.Fini // *Biopolymers: Biospectroscopy*, 2000, v.57, p.149-159
15. Н.М.Годжаев, С.Д.Демухамедова, И.Н.Алиева // *Journal of Qafqaz University*, 2007, v.21, p.614-618
16. С.Д.Демухамедова, И.Н.Алиева, Н.М.Годжаев, Н.С.Набиев // *J. of Qafqaz University*, 2008, v.23, p.62-71
17. С.Д.Демухамедова, И.Н.Алиева, Н.М.Годжаев, Н.С.Набиев // *J. of Qafqaz University*, 2009, v.25, p.114-126
18. И.Н.Алиева, С.Д.Демухамедова, Н.М.Годжаев // *Вестник Бакинского Университета (серия физ-мат. наук)*, 2009, № 3, с.163-173