

УДК 542.8:544.14; 542.8:539.19

**ПРОСТРАНСТВЕННОЕ И ЭЛЕКТРОННОЕ СТРОЕНИЕ
МОНОМЕРНЫХ И ДИМЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ КАРНОЗИНА С ЦИНКОМ**© 2010 С.Д. Демухамедова^{1*}, И.Н. Алиева¹, Н.М. Годжаев^{1,2}¹Институт проблем физики Бакинского государственного университета, Баку, Азербайджан²Университет Кавказ, Баку, Азербайджан

Статья поступила 7 августа 2009 г.

Методом молекулярной механики в потенциалах полуэмпирического поля ММ⁺ и методом квантовой химии в приближении РМЗ рассчитаны геометрические и энергетические параметры молекулы биокарнозина в двух таутомерных формах имидазольного кольца, изучены электронные структуры мономерных и димерных комплексов обеих форм карнозина с цинком.

Ключевые слова: биокарнозин, комплекс карнозина с цинком, квантово-химические расчеты.

ВВЕДЕНИЕ

Карнозин (β -аланин-*L*-гистидин) — природный эндогенный дипептид, содержащийся в высоких концентрациях в различных тканях организма и выполняющий важные биологические функции [1—7]. Он обнаружен в высоких концентрациях в различных тканях организма, в частности, в скелетных и сердечной мышцах и мозге [8, 9]. Карнозин обладает мембранопротекторным действием, оказывает цитотоксический эффект на опухолевые клетки, повышает устойчивость к воздействию ионизирующего облучения. Карнозин оказался селективным ингибитором NO-зависимой активации гуанилатциклазы [10]. В последнее время большое внимание уделяется металлокомплексам карнозина [11], так как было обнаружено, что карнозин способен ослаблять токсическое действие металлов, в частности, цинка и меди [12]. В настоящее время известна способность карнозина образовывать хелатные комплексы с ионами двухвалентных металлов Cu, Co, Zn, Mn, в том числе и с двухвалентным железом [13—17]. Особый интерес вызывают цинковые комплексы *L*-карнозина (*L*-CAZ), нашедшие применение в качестве противоязвенного препарата "Polaprezinc" [13]. Препарат эффективен против *Helicobacter pylori*, смягчает тяжесть повреждений слизистой желудка [17, 18]. ИК и Раман спектроскопические исследования комплексов карнозина с Zn(II), Cu(II) и Co(II) показывают взаимосвязь между колебательными спектрами и структурой исследуемых комплексов [19—21], различные комплексы формируются в зависимости от pH фактора и доступности атомов азота. Было показано, что карнозин с цинком может образовывать димерный и полимерный комплексы. Структура *L*-CAZ была охарактеризована при помощи элементного анализа, инфракрасной спектроскопии, твердофазного ЯМР (¹³C- и ¹⁵N¹-H-Cross-Polarization (CP)/Magic Angle Spinning, MAS) [22]. Полученные данные свидетельствуют о том, что *L*-карнозин образует тетраденатный координационный комплекс с ионом цинка в соотношении 1:1. Однако одновременное связывание четырех координационных участков карнозина с одним ионом цинка в качестве координационного центра невозможно из-за высокохелатного напряжения кольца, что предполагает, что *L*-карнозин находится в полимерном состоянии. По данным твердофазного ¹³C-CP/MAS

* E-mail: svetlanabest@mail.ru

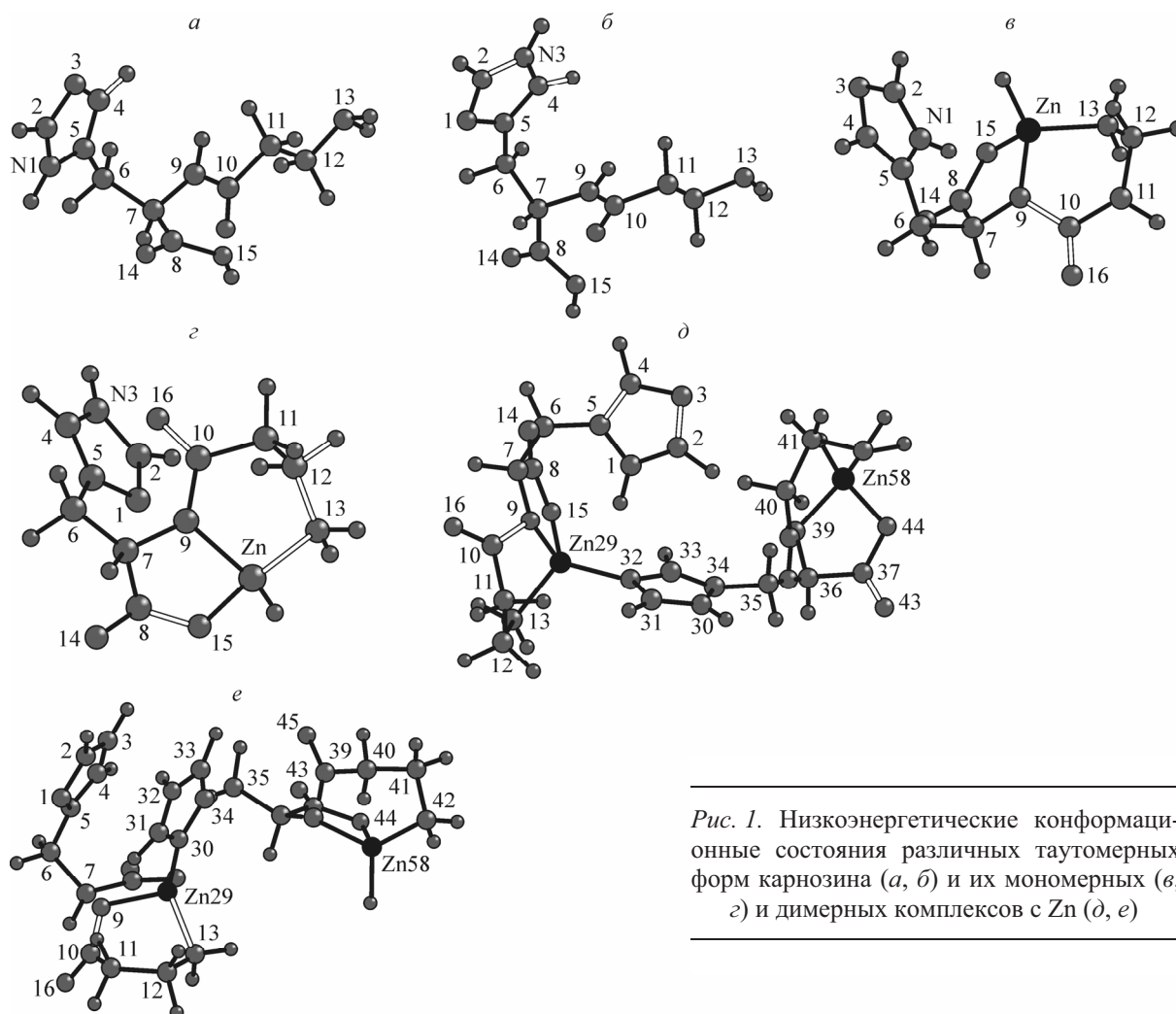


Рис. 1. Низкоэнергетические конформационные состояния различных таутомерных форм карнозина (*a*, *b*) и их мономерных (*в*, *г*) и димерных комплексов с Zn (*д*, *е*)

ЯМР при комплексообразовании происходит валентная изомеризация имидазольного кольца (рис. 1). При сопоставлении поглощения имидазольных атомов углерода у различных образцов было установлено, что *L*-CAZ имеет форму N^1H , отличную от формы N^3H свободного кристаллического карнозина [23, 24]. Несмотря на наличие большого экспериментального материала, механизм действия карнозина на молекулярном уровне до сих пор окончательно не выяснен.

Данная работа посвящена исследованию пространственной и электронной структуры молекулы карнозина в двух ее известных таутомерных формах N^1H и N^3H (рис. 1, *a* и *б* соответственно), а также мономерных и димерных комплексов этих двух таутомерных форм с цинком.

МЕТОДЫ РАСЧЕТА

Геометрические и энергетические параметры наиболее устойчивых конформаций карнозина и комплексы карнозина с цинком рассчитывали в потенциалах полуэмпирического метода молекулярной механики MM^+ путем поиска минимума конформационной энергии с учетом всех видов невалентных взаимодействий атомов — невалентных, электростатических, торсионных и энергии образования водородных связей. При построении теоретической модели комплекса карнозина с цинком был использован нейтральный атом цинка, образующий координационные связи с атомами O15, N9 и N13 молекулы карнозина. Оптимизацию геометрии проводили при помощи алгоритма Polak-Ribiere с точностью 0,001 ккал/моль. Полученные координаты равновесных конфигураций ядер были положены в основу расчета электронной структуры карнозина и его координационных мономерных и димерных комплексов с цинком полуэмпири-

ческим квантово-химическим методом РМ3, параметризованным для соединений, содержащих атомы переходных металлов с учетом всех валентных электронов. Для проведения расчетов использовали демонстрационную версию программы HyperChem.8.03, доступную на сайте корпорации Hypercube (<http://www.hyper.com/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 приведены устойчивые конформационные состояния двух таутомерных форм карнозина N^1H и N^3H (*a, б*) и их мономерных (*в, г*) и димерных комплексов с Zn (*д, е*).

Значения валентных и торсионных углов вращения для оптимизированных структур как изолированных молекул, так и их комплексов с цинком обобщены в табл. 1 и 2. Длины валентных связей принимают стандартные значения, согласующиеся с экспериментальными данными [27]. Незначительная деформация валентных связей при комплексообразовании в сторону их увеличения характерна лишь для связей C7—C8 (1,52 → 1,56 Å), C7—N9 (1,45 → 1,48 Å), C12—N13 (1,44 → 1,50 Å) и C8—O15 (1,33 → 1,36 Å). В координационной полости 5- и 6-членные хелатные кольца согнуты под углом ~115°, формируя структуру *кресла*. Валентные углы N9—Zn—O15 и N9—Zn—N13 в мономерных и димерных комплексах принимают значения, близкие к прямому углу. Полученные результаты находятся в удовлетворительном согласии с результатами экспериментальных исследований [27], однако небольшое различие в величине торсионного угла N9—C10—C11—C12 объясняется тем, что в основу расчетов нами была взята одна из низкоэнергетических конформаций свободного карнозина в растворе, в то время как в работе [27] приведены данные для кристаллической структуры карнозина.

В димерном комплексе четвертая координационная связь цинка соединена с атомом азота имидазольного кольца второго мономера: с атомом N3 для димера N^1H и атомом N1 для димера N^3H . Как и в случае мономерного комплекса, валентные углы координационной полости N9—Zn—O15, N13—Zn—N9 и N38—Zn—O44, N42—Zn—N38 близки к прямому углу. Валентные углы N13—Zn—N32 (для димера карнозина N^1H с Zn) и N13—Zn—N30 (для димера карнозина N^3H с Zn), связывающие два мономерных комплекса, принимают значения, близкие

Т а б л и ц а 1

Валентные углы (град.) в двух таутомерных формах карнозина и его мономерных и димерных комплексах с цинком после оптимизации методом ММ+

Угол	Карнозин		Мономерный комплекс с Zn		Димерный комплекс с Zn		[27]
	N^1H	N^3H	N^1H+Zn	N^3H+Zn	N^1H+Zn	N^3H+Zn	
C5C6C7	111	111	112	113	113	113	114,1
C6C7N9	109	109	110	118	112	110	107,7
C7N9C10	122	122	115	125	118	118	123,1
N9C10C11	115	115	119	116	115	115	115,7
C10C11C12	114	114	121	114	119	119	113,2
C11C12N13	110	111	109	110	114	113	111,0
C7C8O15	111	111	119	119	119	119	—
C8O15Zn			109	109	109	109	—
N9ZnO15			93	90	92	92	—
C7N9Zn			107	110	109	109	—
C8C7N9			110	108	109	109	—
C12N13Zn			104	109	111	109	—
N13ZnN9			103	107	103	102	—
ZnN9C10			111	119	112	112	—
N13ZnN32 (N13ZnN30)					116	116	—
N9ZnN32 (N9ZnN30)					113	112	—

Т а б л и ц а 2

Торсионные углы (град.) двух таутомерных форм карнозина и его мономерных и димерных комплексах с цинком после оптимизации методом MM+

Угол	Карнозин		Мономерный комплекс с Zn		Димерный комплекс с Zn		[27]
	N ¹ H	N ³ H	N ¹ H+Zn	N ³ H+Zn	N ¹ H+Zn	N ³ H+Zn	
C6C7N9C10	138,8	135,6	128,3	9,8	106,0	118,2	141,4
C7N9C10C11	178,9	179,6	171,3	-156,1	169,1	173,8	174,8
N9C10C11C12	178,2	177,6	-36,3	55,5	-72,2	-66,6	130,5
C10C11C12N13	179,7	179,2	-32,7	-82,8	24,7	9,6	-178,7
C11C12N13Zn			68,5	48,1	33,4	45,2	—
C12N13ZnN9			-49,3	-4,9	-15,1	-53,1	—
C12N13ZnO15			-149,6	94,6	-150,6	-151,8	—
C7N9ZnN13			-134,3	137,3	-119,6	-125,2	—
C10N9ZnO15			111,3	-137,6	129,8	122,8	—
C8O15ZnN13			117,2	-121,7	109,6	110,8	—
C6C7N9Zn			-107,2	-144,2	124,7	-113,7	—
O15ZnN32C31 (O15ZnN30C31)					158,1	152,8	—
N9ZnN32C31 (N9ZnN30C31)					52,2	48,6	—
N13ZnN32C31 (N13ZnN30C31)					-66,1	-68,5	—

к 116°. Сохраняется также структура *кресла* для координационной полости, характерная для мономерного комплекса.

На основе данных о геометрических параметрах комплексов карнозина с цинком были проведены расчеты их электронной структуры полуэмпирическим методом PM3. В табл. 3 при-

Т а б л и ц а 3

Парциальные заряды (в единицах заряда электрона) на атомах двух таутомерных форм карнозина и его мономерных и димерных комплексах с цинком

Атом	Карнозин	Карнозин	Карнозин	Карнозин	Димер карнозина		Димер карнозина				
	N ¹ H	N ³ H	N ¹ H+Zn	N ³ H+Zn	N ¹ H+Zn		N ³ H+Zn				
N1	0,440	-0,064	0,431	-0,085	0,409	N30	0,460	N1	-0,077	N30	0,378
C2	-0,309	-0,311	-0,260	-0,324	-0,327	C31	-0,425	C2	-0,364	C31	-0,386
N3	-0,078	0,428	-0,074	0,430	-0,083	N32	0,339	N3	0,426	N32	0,465
C4	-0,146	-0,375	-0,099	-0,353	-0,146	C33	-0,226	C4	-0,348	C33	-0,341
C5	-0,361	-0,129	-0,314	-0,126	-0,268	C34	-0,280	C5	-0,109	C34	-0,186
C6	-0,006	-0,028	0,022	-0,026	0,005	C35	-0,007	C6	-0,006	C35	-0,032
C7	-0,060	-0,061	-0,139	-0,127	-0,097	C36	-0,150	C7	-0,100	C36	-0,113
C8	0,359	0,359	0,402	0,421	0,386	C37	0,394	C8	0,394	C37	0,417
N9	-0,026	-0,027	0,099	0,241	-0,186	N38	0,076	N9	-0,052	N38	0,061
C10	0,250	0,243	0,219	0,201	0,259	C39	0,225	C10	0,240	C39	0,231
C11	-0,134	-0,134	-0,144	-0,133	-0,139	C40	-0,141	C11	-0,145	C40	-0,144
C12	-0,081	-0,082	-0,157	-0,178	-0,146	C41	-0,167	C12	-0,145	C41	-0,167
N13	-0,041	-0,046	0,468	0,483	0,426	N42	0,471	N13	0,423	N42	0,471
O14	-0,386	-0,383	-0,339	-0,359	-0,385	O43	-0,340	O14	-0,382	O43	-0,300
O15	-0,269	-0,274	-0,297	-0,306	-0,375	O44	-0,280	O15	-0,369	O44	-0,320
O16	-0,382	-0,372	-0,330	-0,308	-0,394	O45	-0,382	O16	-0,377	O45	-0,351
Zn			-0,432	-0,442	-0,283	Zn58	-0,398	Zn29	-0,282	Zn58	-0,426

ведены значения парциальных зарядов на атомах двух таутомерных форм имидазольного кольца карнозина и их мономерных и димерных комплексов с цинком. Как видно, образование координационного комплекса карнозина с цинком приводит к сильному перераспределению электронной плотности для обоих таутомерных форм карнозина. Существенное изменение парциального заряда при образовании мономерных комплексов с изменением знака наблюдается на атомах N13 и N9, а также на атоме O15. Изменения выявлены также для зарядов на атомах C7 5-членного и C12 6-членного хелатных колец, не связанных координационными связями с Zn. Это говорит о том, что влияние цинка распространяется на всю координационную полость. Необходимо отметить, что при образовании цинкового комплекса карнозина присоединение цинка к карнозину по донорно-акцепторному типу приводит к изменению заряда цинка, рассчитанного по Малликену. При этом электронная плотность с атомов азота (в основном с N13), которые образуют с цинком координационные связи, перемещается на вакантные p -орбитали атома цинка (см. табл. 3), атомы азота становятся положительными, а атом цинка приобретает формальный отрицательный заряд в полученном комплексе. Отрицательными становятся заряды на атомах C12 и C7, связанных химическими связями с атомами азота N13 и N9 соответственно. В димерном комплексе карнозина с цинком в образовании координационной полости участвуют все четыре координационные связи цинка. При этом отрицательный заряд на атоме цинка, находящемся в срединной полости, значительно уменьшается. Одновременно наибольшее перераспределение электронной плотности происходит на атоме азота N9, который в димерном комплексе карнозина N^1H опять становится отрицательным и на атоме кислорода O15. Также незначительно понижается положительный заряд на атоме N13.

Все эти изменения также отражаются на коэффициентах заселенности орбиталей атомов, входящих в координационную полость комплексов карнозина с цинком. Анализ заселенностей представляет собой процедуру разделения электронной плотности между атомными орбиталями (АО), основанную на значениях коэффициентов АО в молекулярных орбиталях и приближении равномерного распределения плотности перекрывания (приближение Малликена). Так как в валентном приближении учитывается ограниченное число атомных орбиталей атомов N ($2s2p_x2p_y2p_z$), O ($2s2p_x2p_y2p_z$), C ($2s2p_xp_y2p_z$) и поскольку координационная связь с атомом цинка при образовании комплексов образуется в основном благодаря присутствию неподеленных электронов у атомов азота и кислорода, существенное изменение электронной структуры должно происходить именно на атомах азота и кислорода, имеющих неспаренные электроны и образующих координационные связи с цинком. В работе был проведен подробный анализ заселенностей атомных орбиталей в исследуемых комплексах. Было установлено, что при образовании мономерного цинкового комплекса карнозина в обеих таутомерных формах N^1H и N^3H основные изменения происходят на атомах N9 и N13, образующих координационные связи с цинком, играющим роль акцептора электронной плотности. При образовании мономерных комплексов карнозина N^3H и N^1H с цинком электронная плотность на p -орбиталях цинка распределена неравномерно, наиболее заселенной оказывается p_z -орбиталь (0,74 и 0,62 соответственно). При образовании димерных комплексов у срединного комплекса все три p -орбитали атома цинка становятся равноправными в обоих комплексах, электронная плотность на них становится одинаковой, а электронная плотность с p_z -орбитали цинка переходит в основном на p_x - и p_y -орбитали атома N9 и p_x - и p_z -орбитали атома N13.

Суммарная заселенность атомных орбиталей на атомах азота при образовании мономерных комплексов значительно уменьшается. На атоме N13 величина парциального заряда уменьшается на $\sim 0,5$ единиц заряда электрона в обоих комплексах, а на атоме N9 — на 0,14 и 0,28 для таутомерных форм N^1H и N^3H . На атоме O15, также образующем координационную связь с цинком, при образовании мономерного комплекса суммарная заселенность в обеих формах увеличивается лишь на 0,03: в форме N^3H никаких изменений не происходит, в форме N^1H происходит обмен электронами между собственными p -орбиталями.

Таким образом, мы можем предположить, что при образовании мономерного комплекса карнозина N^3H с цинком в образовавшихся хелатных кольцах происходит перераспределение электронной плотности согласно схеме, представленной на рис. 2, а. Основная электронная

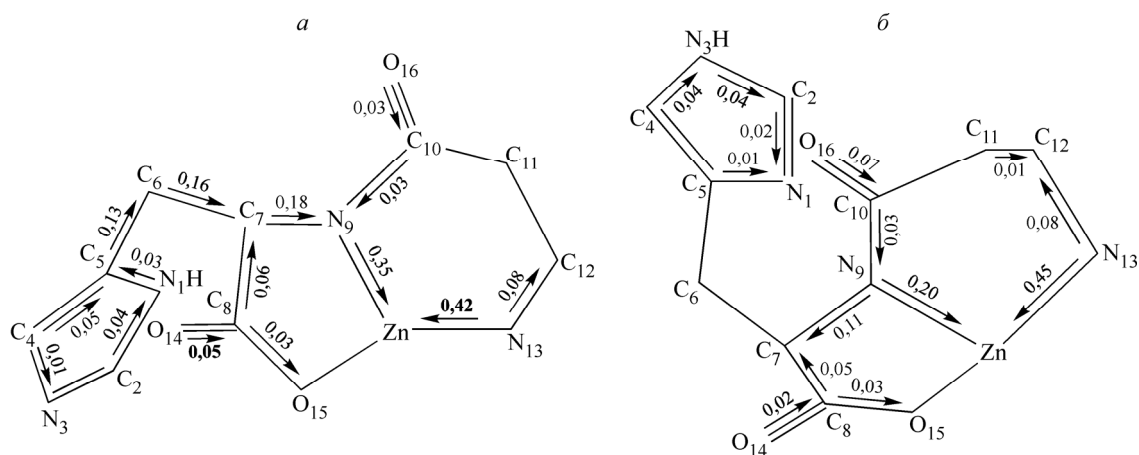


Рис. 2. Схема, иллюстрирующая перераспределение заселенности атомных орбиталей при образовании мономерного комплекса карнозина с цинком: для таутомерной формы карнозина N¹H — а, для таутомерной форма карнозина N³H — б

плотность на атом цинка, играющего роль акцептора электронной плотности, переходит с атомов азота N13 (0,45) и N9 (0,20), являющихся донорами электронной плотности. Причем в этом перераспределении участвуют атомные орбитали p_x (0,31) и p_z (0,22), а также s -орбиталь (0,24) атома N13 и p_y -орбиталь атома N9. При образовании димерного комплекса электронная плотность на атоме цинка уменьшается по сравнению с мономерным комплексом на 0,16 в комплексе N³H и 0,14 в комплексе N¹H вследствие понижения заселенности на p_z -орбиталях цинка (рис. 3). Также наблюдается значительное понижение заселенности атомов азота имидазольных колец, присоединенных к мономерным комплексам и соединенных координационной связью с атомом Zn в димерном комплексе, причем это понижение происходит в основном на s -орбиталях атомов азота.

Если сравнивать заселенность атомных орбиталей димерных комплексов карнозина с заселенностями соответствующих орбиталей молекул свободного карнозина, то следует отметить, что происходит очень сильное уменьшение суммарной заселенности на атоме N13 хелатного кольца и, следовательно, основное перетекание электронной плотности при образовании димеров из молекул свободного карнозина происходит с атома N13 и N30 (N32) на атом Zn и через него дальше на атом N9. Суммарная заселенность атома N9 в димерном комплексе N³H остается такой же, как в свободном карнозине.

При сравнении димерных комплексов с мономерными следует отметить, что заселенность на атоме Zn уже уменьшается, и именно с цинка часть электронной плотности, которую он получает от атомов азота имидазольного кольца, переходит в основном на амидный атом N9, а также атомы N13 и O15 хелатных колец (см. рис. 3, в и з).

В табл. 4 приведены параметры, характеризующие электронную структуру исследуемых соединений. Различие в структуре двух таутомерных форм свободного карнозина отражается на величинах полной энергии и дипольного момента. Обе формы свободного карнозина почти равноправны по энергии. Полученные результаты свидетельствуют, что у мономерного комплекса энергетически более выгодна структура карнозина N³H, но из-за сильного напряжения хелатных колец реализация мономерного комплекса с цинком затруднена. При образовании димерных комплексов у координационной полости, находящейся в середине образованного комплекса, все четыре координационные связи цинка заняты, что снижает напряжение, особенно у 6-членного хелатного цикла вследствие увеличения значений валентных углов C12N13Zn и C11C12N13 (см. табл. 1). Разница в дипольных моментах димерных комплексов в 5,9D (см. табл. 4) свидетельствует о том, что димерный комплекс N³H+Zn более полярен, следовательно, характер межмолекулярного взаимодействия с окружающей средой и способность к полимеризации у этих комплексов отличаются. Выигрыш в полной и электронной энергии

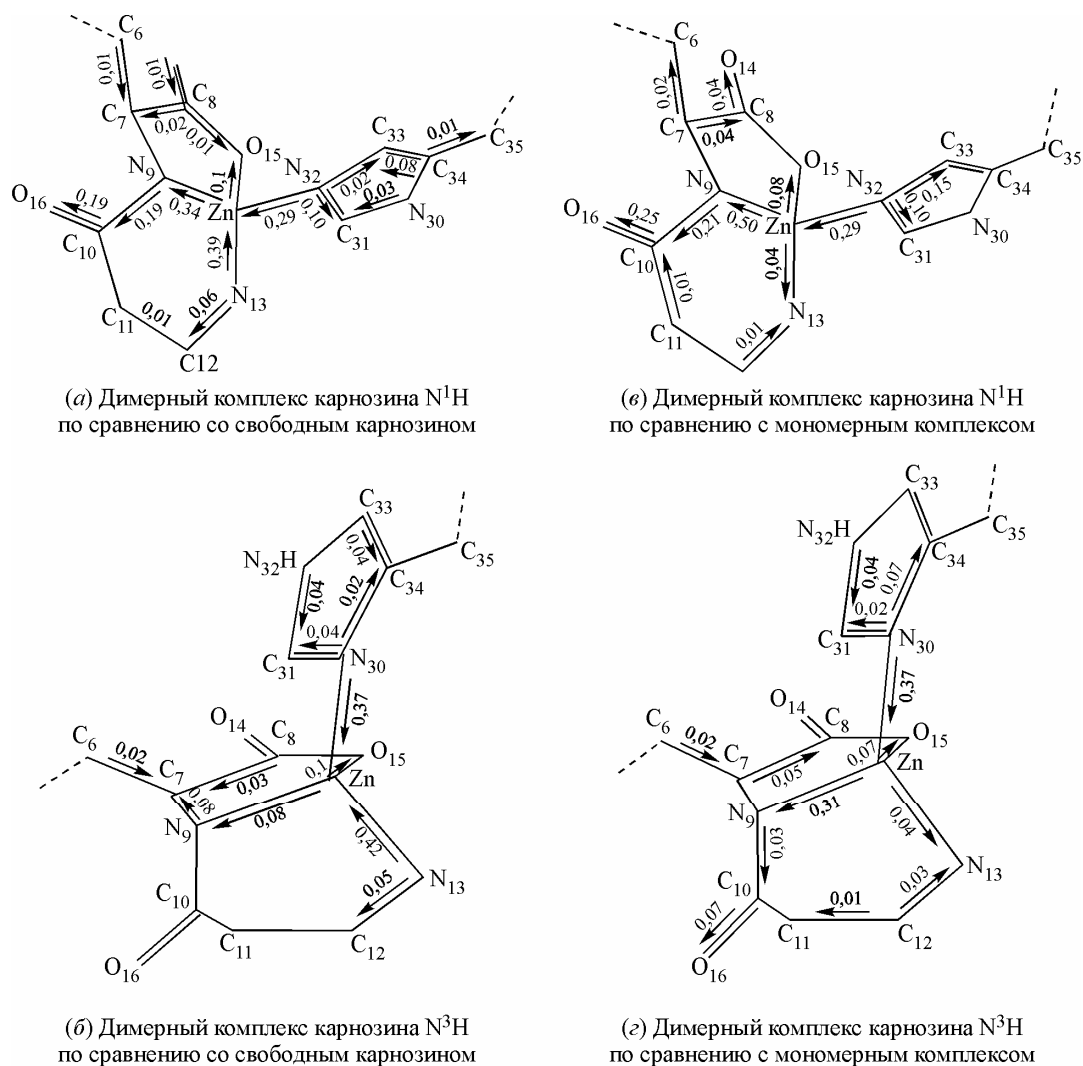


Рис. 3. Схема, иллюстрирующая перераспределение заселенности атомных орбиталей при образовании димерных комплексов карнозина с цинком

Т а б л и ц а 4

Энергетические характеристики двух таутомерных форм карнозина и его мономерных и димерных комплексов с цинком

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 Zn	-65031,8	-421131,8	356099,9	-2838,9	10,6
Карнозин N ³ H с Zn	-65057,3	-431151,0	366093,6	-2864,4	11,3
Димер карнозина N ¹ H с Zn	-129783,2	-1225173,3	1095390,1	-5698,8	13,6
Димер карнозина N ³ H с Zn	-129765,0	-1247666,9	1117901,8	-5680,6	19,5

Примечание. $E_{\text{полн}}$ — полная энергия; $E_{\text{эл}}$ — электронная энергия; $E_{\text{от}}$ — энергия отталкивания атомных остовов; $E_{\text{св}}$ — энергия связывания; μ — дипольный момент.

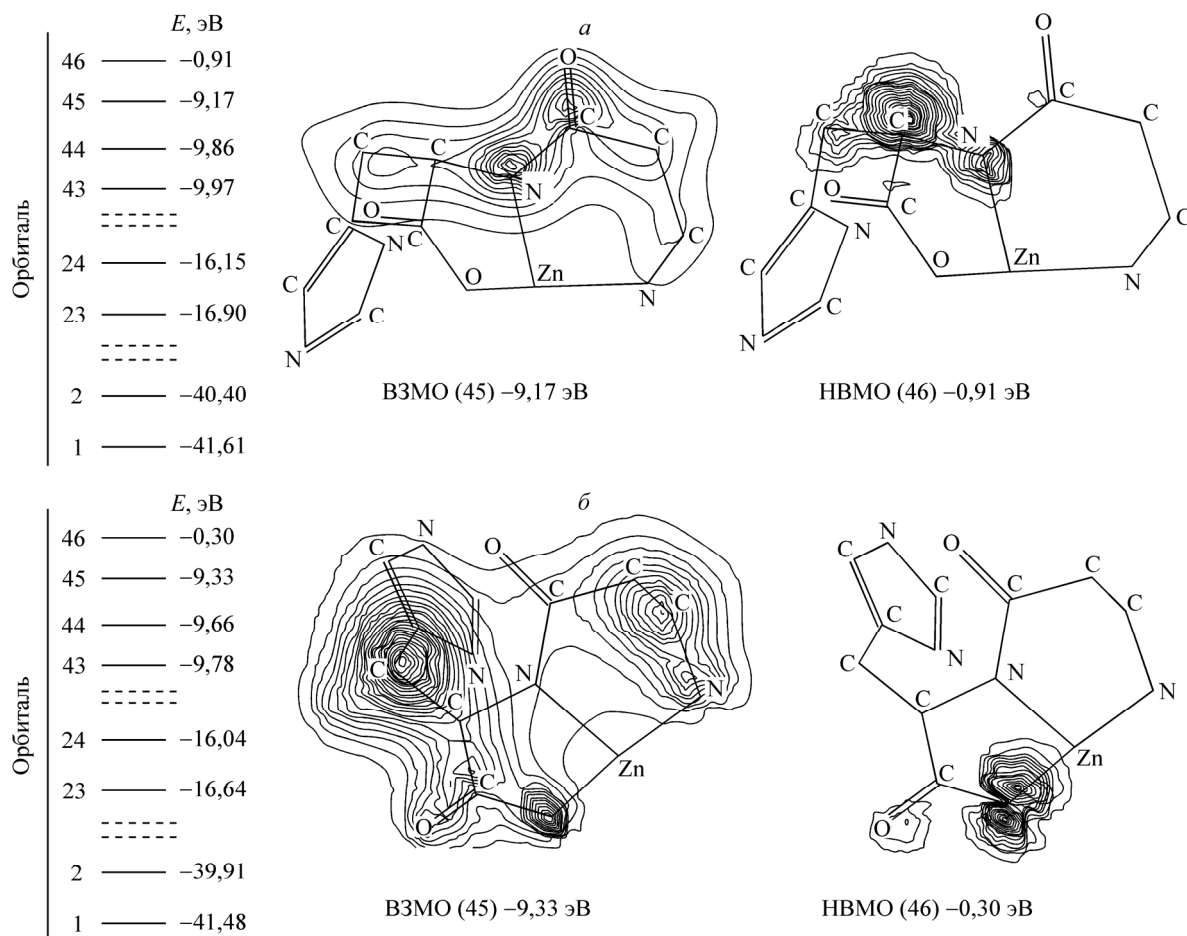


Рис. 4. Энергетические диаграммы и графическое изображение ВЗМО и НВМО в мономерных комплексах карнозина N^1H (а) и N^3H (б) с цинком по данным метода РМЗ

при образовании димерных комплексов по сравнению с мономерными составляет соответственно 64751,4 и 804041,5 ккал/моль для комплекса карнозина N^1H с Zn и 64207,7 и 816515,9 ккал/моль для комплекса карнозина N^3H с Zn. Это может объяснить предрасположенность существования комплексов карнозина с цинком в димерной форме.

Как видно, энергетически более выгодной (на 18,2 ккал/моль) становится реализация димерного комплекса карнозина с цинком с таутомерной формой N^1H , что обеспечивается эффективным экранированием атомных остовов электронным облаком, в результате отталкивание атомных остовов ослабляется на 22511,7 ккал/моль. Из всех молекулярных орбиталей особую роль играют верхняя заполненная молекулярная орбиталь (ВЗМО), характеризующая донорные свойства молекул, и нижняя свободная (вакантная) молекулярная орбиталь (НВМО), характеризующая акцепторные свойства молекулы. Энергия ионизации, которая соответствует отрицательным значениям энергии ВЗМО, равна 9,17 и 9,33 эВ в мономерных комплексах карнозина N^1H с Zn и карнозина N^3H с Zn соответственно (по теореме Купманса энергия ВЗМО молекулы приблизительно равна потенциалу ионизации, взятому с обратным знаком). Разность энергий первой вакантной орбитали и энергии ВЗМО интерпретируется как первая энергия возмущения и равна 8,26 эВ для мономерного комплекса карнозина N^1H с Zn и 9,03 эВ для карнозина N^3H с Zn (рис. 4). Чем меньше по абсолютному значению энергия ионизации, тем более реакционноспособен комплекс. Анализ орбитальных энергий мономерных комплексов карнозина с цинком показывает, что энергия ионизации этих комплексов и сродство к электрону незначительно

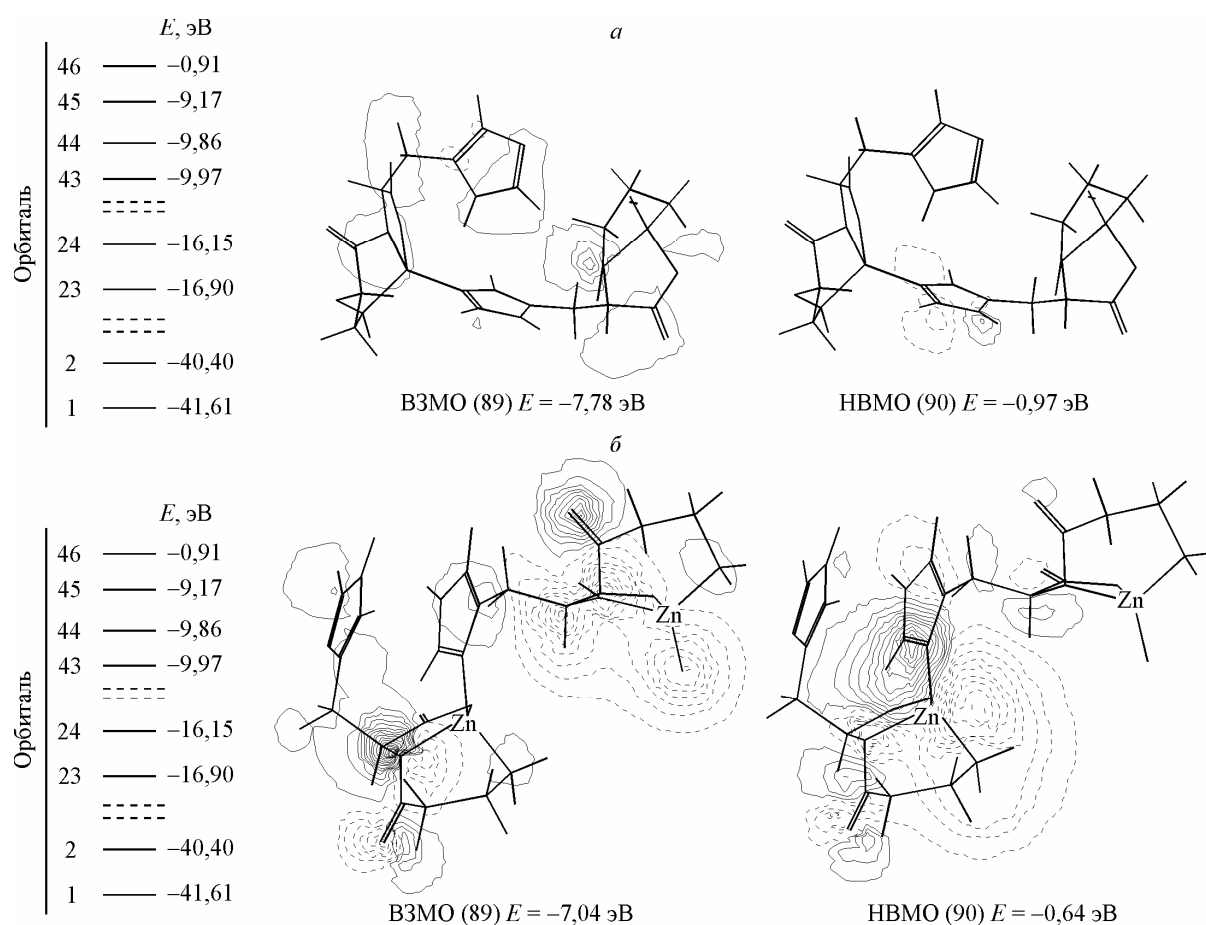


Рис. 5. Энергетические диаграммы и графическое изображение ВЗМО и НВМО в димерных комплексах карнозина N¹H (а) и N³H (б) с цинком по данным метода РМЗ

отличаются на 0,16 и 0,77 эВ в пользу большей реакционной способности мономерного комплекса карнозина N¹H с Zn. При сравнении орбитальных энергий димерных комплексов карнозина с цинком видно, что энергии ионизации и возмущения в димерных комплексах карнозина N¹H с Zn равны 7,78 и 6,81 эВ, а карнозина N³H с Zn равна 7,04 и 6,40 эВ (рис. 5). Следовательно, энергия ионизации и сродство к электрону у димерного комплекса карнозина N³H с Zn соответственно на 0,74 и 0,64 эВ меньше, и он оказывается незначительно более реакционноспособным. Это связано, по-видимому, с более ярким проявлением общего распределения электронного облака при сравнении энергетических параметров.

Таким образом, в результате расчетов установлено, что за преимущественную реализацию димерных комплексов свидетельствуют снятие напряжения 6-членного хелатного кольца, энергия ионизации комплексов и разность энергий ВЗМО и НВМО. У димерных комплексов значительно меньше энергия, следовательно, они более устойчивы, комплексообразование димерных комплексов энергетически выгоднее мономерных, и димерные комплексы быстрее полимеризуются, так как имеют более близкий уровень НВМО. Полученные результаты будут использованы для теоретического моделирования структуры полимерного комплекса карнозина с цинком.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болдырев А.А. В кн.: Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. – М.: Из-во МГУ, 1998. – С. 252 – 260.
2. Boldyrev A.A. In: Free Radicals, Nitric Oxide and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects / Eds. A. Tomasi et al. – IOS Press, 2002. – P. 157 – 173.

3. *Boldyrev A.A.* In: *Free Radicals, Nitric Oxide and Inflammation: Molecular, Biochemical, and Clinical Aspects* / Eds. A. Tomasi et al. – IOS Press, 2002. – P. 206 – 221.
4. *Boldyrev A.A.* In: *Molec. Therapeut. Aspects of RedOx Bioch.* / Eds. T. Bahorun, A. Gurib-Fakim. – OICA, 2003. – P. 59 – 68.
5. *Klebanov G.I., Teselkin Y.O., Babenkova I.V.* // *Membr. Cell Biol.* – 1998. – **12**. – P. 89.
6. *Hipkiss A.R.* // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 1998. – **30**. – P. 863.
7. *Roberts P.R., Black K.W., Santamauro J.T., Zaloga G.P.* // *Nutrition.* – 1998. – **14**. – P. 266.
8. *Quinn P.J., Boldyrev A.A., Formazyuk V.E.* // *Mol. Aspects Med.* – 1992. – **13**. – P. 379.
9. *Bonfanti L., Peretto P., De Marchis S., Fasolo A.* // *Prog. Neurobiol.* – 1999. – **59**. – P. 333.
10. *Северина И.С., Бусыгина О.Г., Пятакова Н.В.* // *Биохимия.* – 2000. – **65**, № 7. – С. 921.
11. *Бэран Э.Х.* // *Биохимия.* – С. 928.
12. *Katayama S., Ohshita J., Sugaya K.* // *Int. J. Mol. Med.* – 1998. – **2**. – P. 675.
13. *Матсукура Т., Танака Х.* // *Биохимия.* – 2000. – **65**, № 7. – С. 961.
14. *Viola R.E., Hartzell C.R., Villafranca J.J.* // *J. Inorg. Biochem.* – 1979. – **10**. – P. 281.
15. *Viola R.E., Hartzell C.R., Villafranca J.J.* // *J. Inorg. Biochem.* – 1979. – **10**. – P. 293.
16. *Vladimirov Y.A.* *Proc. Intern. Symp. Natural Antioxidants Molecular Mechanisms and Health Effects* / Eds. L. Parcker, M.G. Traber, W. Xin. – Champaign, Illinois: AOCS Press, 1996. – P. 125.
17. *Boldyrev A.A., Stvolinsky S.L., Tyulina O.V., Okoshelev V.B. et al.* // *Cell Mol. Neurobiol.* – 1997. – **17**. – P. 259.
18. *Миллер Д., О'Дауд А.* // *Биохимия.* – 2000. – **65**, № 7. – С. 938.
19. *Torreggiani A., Bonora S., Fini G.* // *Biopolymers.* – 2001. – **57**, N 6. – P. 352.
20. *Torreggiani A., Trincherо A., Tamba M., Fini G.* // *Ital. J. Biochem.* – 2003. – **52**, N 2. – P. 87.
21. *Torreggiani A., Taddei P., Tinti A., Fini G.* // *J. Molec. Struct.* – 2002. – **641**, N 1. – P. 61.
22. *Chapman R.A., Miller D.J.* // *J. Physiol.* – 1974. – **242**. – P. 615.
23. *Miller D.J., Lamont C., O'Dowd J.J.* In *Calcium Sensitising: a Novel Inotropic Mechanism*, ch.5 / Eds. D.G. Allen, J. Lee. – Oxford: Publ. Oxford Univ. Press. – 1993. – P. 117.
24. *Gajda T., Henry B., Delpuech J.J.* // *J. Chem. Soc. Perkin Transact.* – 1994. – P. 1545.
25. *Клюев С.А.* // *Биофизика.* – 2006. – **51**, № 4. – С. 669.
26. *Snoek L., Simons J., Vaden T. et al.* <http://oxford.academia.edu/documents/0000/0890/Carnosines.pdf>
27. *Itoh H., Yamane T., Ashida T., Kakudo M.* // *Acta Crystallogr.* – 1977. – **B33**. – P. 2959.