

ФИЗИКА

Научная статья
УДК 538.915:539.21
DOI: 10.14258/izvasu(2024)1-01

Кристаллическая и электронная структура галогенидов ацетилхолина

*Кирилл Алексеевич Гордиенко¹, Алексей Болеславович Гордиенко²,
Юрий Николаевич Журавлев³*

¹Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия, gordie-kirill@rambler.ru

²Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия, gordi@kemsu.ru

³Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия, zhur@kemsu.ru

PHYSICS

Original article

Crystal and Electronic Structure of Acetylcholine Halides

Kirill A. Gordienko¹, Aleksei B. Gordienko², Yury N. Zhuravlev³

¹Kemerovo State University, Kemerovo, Russia, gordie-kirill@rambler.ru

²Kemerovo State University, Kemerovo, Russia, gordi@kemsu.ru

³Kemerovo State University, Kemerovo, Russia, zhur@kemsu.ru

В работе с использованием первопринципных методов с учетом дисперсионных взаимодействий исследуются структурные и электронные характеристики биологически активных соединений на примере галогенидов ацетилхолина (ACh-Hal, Hal=Cl, Br). Первоначально для молекулярной формы ACh получена картина распределения электростатического потенциала, анализ которой позволил определить оптимальную геометрию присоединения атомов галогенов в области метильных и метиленовой групп, окружающих атом азота. Это позволило объяснить основные особенности упаковки ACh-Hal в кристаллической фазе (орторомбический ACh-Cl, $P2_12_12_1$, моноклинный ACh-Br, $P2_1$), для которых были получены параметры оптимизированной геометрии и основные характеристики электронной структуры, включая координаты атомов, значения валентных и торсионных углов, зонные структуры, значения ширины запрещенной зоны, полные и проектированные плотности состояний, а также карты распределений электронной плотности.

Ключевые слова: теория функционала плотности, молекулярные кристаллы, галогениды ацетилхолина, зонная структура, плотность состояний

The paper investigates the structural and electronic characteristics of biologically active compounds on the example of acetylcholine halides (ACh-Hal, Hal=Cl, Br) using the first-principle methods with consideration of dispersion interactions. Initially, the electrostatic potential distribution map of the ACh molecular form was obtained and analyzed. It helped determine the optimal attachment geometry of halogen atoms at the area of methyl and methylene groups surrounding the nitrogen atom. Also, it further enabled the explanation of the main features of ACh-Hal packing in the crystalline phase (orthorhombic ACh-Cl, $P2_12_12_1$, monoclinic ACh-Br, $P2_1$). For this case, the optimized geometry parameters and the main characteristics of the electronic structure were obtained, including atom coordinates, valence and torsion angles, energy band structure and gaps, total and projected densities of states, and electron density distribution maps.

Keywords: density functional theory, molecular crystals, acetylcholine halides, band structure, density of states

Для цитирования: Гордиенко К.А., Гордиенко А.Б., Журавлев Ю.Н. Кристаллическая и электронная структура галогенидов ацетилхолина // Известия Алтайского государственного университета. 2024. № 1 (135). С. 11–18. DOI: 10.14258/izvasu(2024)1-01.

Введение

Ацетилхолин, $\text{CH}_3\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_3$, четвертичное аммониевое основание (ACh), является довольно распространенным в природе биологически активным соединением, имеющим достаточно широкий круг физиологического действия [1–5] как активный компонент центральной и периферической нервной системы, оказывающий влияние, в том числе и на процессы формирования памяти и обучение. Как первый нейромедиатор ACh был открыт в опытах [6] по исследованию влияния электрических импульсов на изменение частоты сердечного ритма и до настоящего времени продолжает оставаться объектом исследований в различных областях биохимии, медицины и физиологии [7–13].

К наиболее ранним работам по определению параметров кристаллической структуры ACh-Hal относится [14], где методами рентгеноструктурного анализа исследован ACh-Br и определены пространственная группа симметрии ($P2_1$, $Z=4$), значения постоянных решетки, координаты атомов, построены карты распределения электронной плотности, а также отмечено, что для иона ацетилхолина возможны две структурные формы: протяженная и кольцевая. Дополнительные исследования [15] показали, что ACh-Br следует отнести к моноклинной системе ($P2_1/n$), также с четырьмя формульными единицами. Для ацетилхолина хлорида соответствующие исследования выполнены, в том числе и методами трехмерной дифрактометрии, в работах [16, 17], где показано, что ACh-Cl принадлежит к орторомбической системе ($P2_12_12_1$, $Z=4$) с левосторонней транс-конформацией, и получены близкие значения для остальных кристаллографических параметров. Результаты более поздних исследований ACh-Hal, например [18–23], относятся в основном к изучению особенностей колебательных спектров и их соотношению с экспериментальными данными, что, в отличие от галогенидов холина [24], оставляет открытым ряд вопросов, связанных как с уточнением параметров кристаллической структуры, так и описанием особенностей электронного строения ACh-Hal, которые определяют цель настоящей работы.

Методы исследований

Расчеты электронной структуры выполнялись в рамках теории функционала плотности [25, 26] в градиентном приближении [27] (PBE) для описания эффектов электронного обмена и корреляций. Оптимизация геометрии и расчет электронной

For citation: Gordienko K.A., Gordienko A.B., Zhuravlev Yu.N. Crystal and Electronic Structure of Acetylcholine Halides. *Izvestiya of Altai State University*. 2024. No 1 (135). P. 11–18. (In Russ.). DOI: 10.14258/izvasu(2024)1-01.

структуры молекулярных ACh и ACh-Hal выполнялись с использованием программного комплекса NWChem [28] в полноэлектронном гауссовом базисе 6-311G**, для кристаллических фаз применялся пакет CRYSTAL-17 [29] с полноэлектронным гауссовым базисом для атомов водорода, углерода, азота, кислорода и псевдопотенциальным базисом HAYWLC-31G [30, 31] для хлора и брома. Для вычисления интегралов по зоне Бриллюэна использовалась k -сетка Монхорста-Пака [32] с размерностью $2 \times 2 \times 2$. Дисперсионные взаимодействия во всех случаях учитывались в рамках полуэмпирической схемы DFT+D3 [33, 34].

Структурные параметры, которые использовались как начальные для оптимизации геометрии кристаллов, для ACh-Cl взяты из [20, 35] ($P2_12_12_1$, $a=9,890 \text{ \AA}$, $b=5,324 \text{ \AA}$, $c=6,302 \text{ \AA}$, $Z=4$), а также из [15] для ACh-Br ($P2_1$, $a=10,966$, $b=13,729$, $c=7,159$, $\beta=108,18^\circ$).

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 приведены структура молекулярно-го комплекса ACh-Hal, рис. 1(а), и фрагмент кристаллической структуры (ACh-Cl), рис. 1(в). Для объяснения наблюдаемой координации атомов в кристаллах ACh-Hal рассмотрена простая электростатическая модель взаимодействия на основе исследования карты распределения электростатического потенциала (МЕР) катиона ACh^+ , рисунок 1(б). Как видно, наиболее оптимальными положениями для присоединения галогена являются области в окрестности двух метильных и метиленовой групп ACh, где наблюдается характерный для концевых атомов водорода дефицит электронного заряда (на рис. 1(б) выделен синим цветом), более значительный, чем для других аналогичных областей. Для проверки устойчивости предполагаемой конфигурации ACh-Hal были выполнены расчеты оптимальной геометрии молекулярного ACh-Hal с размещением атомов галогенов в указанных позициях. Начальная геометрия оценивалась методом силового поля, а оптимизированные значения для основных параметров, определяющих относительное расположение основных структурных единиц, приведены в таблице 1 вместе с соответствующими кристаллическими данными (в случае ACh-Br показаны значения для ближайшей к атому брома молекулы ACh). Как видно, значения длин связей Hal — H и Hal — N в молекуле близки к аналогичным в кристалле и имеют одинаковый характер изменений. Все молекулярные параметры по величине меньше кристаллических, что является отражением хорошо из-

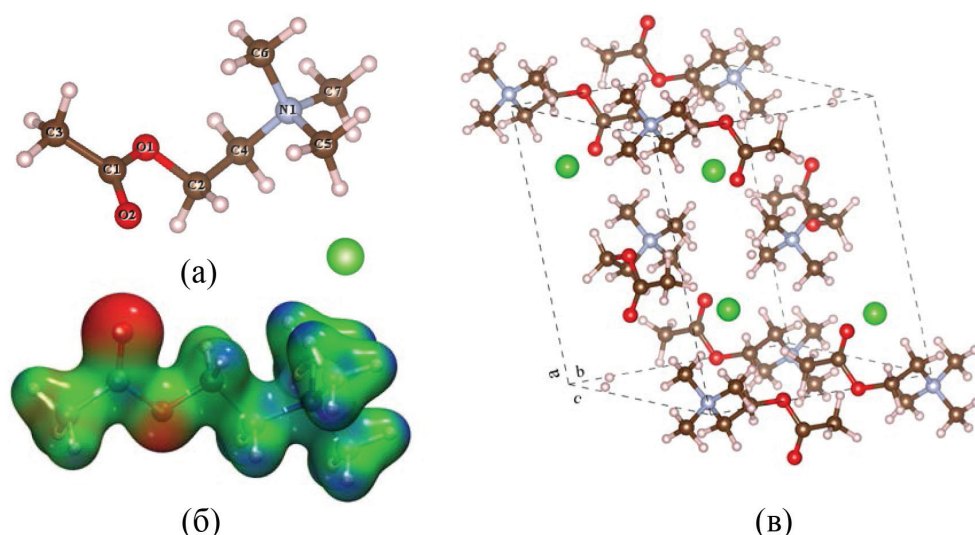


Рис. 1. Молекулярный комплекс ACh-Hal (а), электростатический потенциал ACh (б), кристаллическая структура ACh-Cl (в)

вестного эффекта уменьшения длин связей, которое может достигать 10–15 % при образовании кристалла. В таблице 2 приведены оптимизированные параметры решетки ACh-Hal, которые в целом находятся в хорошем согласии с соответствующими экспериментальными данными и расчетами других авторов,

а отличия, в среднем составляющие порядка 1.6 %, могут быть связаны с как с собственной точностью метода расчета (DFT, PBE+D3), так и с влиянием температурных эффектов, которые в настоящей работе не учитывались.

Таблица 1

Оптимизированные координационные параметры атомов галогенов в ACh-Hal (Å)

Связь	Молекула		Кристалл	
	ACh-Cl	ACh-Br	ACh-Cl	ACh-Br
Hal — H (CH ₃)	2.32	2.46	2.64	2.87
Hal — H (CH ₂)	2.32	2.48	2.77	3.01
Hal — H (CH ₂)	2.43	2.56	2.55	2.79
Hal — N	3.53	3.69	3.88	4.16

Таблица 2

Постоянные решетки ACh-Hal

	<i>a</i> , Å	<i>b</i> , Å	<i>c</i> , Å	β , °
ACh-Cl (<i>P2₁2₁2₁</i>)				
Наст. расчет	9.765	15.217	6.274	90.00
[20, 35]	9.890	15.324	6.302	90.00
[36]	9.930	15.260	6.280	90.00
[17]	10.070	15.511	6.380	90.00
ACh-Br (<i>P2₁</i>)				
Наст. расчет	10.883	13.304	7.077	109.21
[13]	11.100	13.670	7.180	110.00
[15]	10.996	13.729	7.159	108.18

На рисунке 2 показаны зонные структуры ACh-Hal в интервале энергий -4.0–8.0 эВ относительно вершины валентной зоны, энергия которой принята за ноль. Как видно, электронная структура в ва-

лентной области представлена группой зон сильно локализованных молекулярных состояний катиона ACh⁺ с очень малой дисперсией, которым на картине полной плотности состояний соответству-

ют практически бесструктурные пики. Галогениды ацетилхолина являются диэлектриками с близкими значениями ширины запрещенной зоны, составляющей 4.734 эВ (прямая) в ACh-Cl и 4.405 эВ (непрямая) в ACh-Br, которые близки к значениям разности энергий $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ молекулярных комплексов, равных 3.28 и 3.02 эВ соответственно для хлорида и бромиды, что дает оценку влияния кристаллического поля порядка 1.5 эВ.

Наиболее интересной особенностью области свободных состояний ACh-Hal в интервале энергий до 8.0 эВ является очень узкая энергетическая полоса состояний, отделенная промежутком порядка 2.0 эВ от непрерывного спектра. Отметим, что указанная осо-

бенность, которая также наблюдается, например, на энергетических спектрах ионно-молекулярных кристаллов азидов или нитратов металлов (MeN_3 , MeNO_3), указывает на возможность присутствия эффектов, обусловленных сильным электрон-дырочным взаимодействием, и экситонный характер возбужденных состояний в ACh-Hal. Детали распределения атомных состояний позволяет получить проектированная плотность состояний, рисунок 2(в), анализ которой показывает, что самая верхняя валентная зона шириной порядка 0.4 эВ практически полностью построена из р-состояний атомов галогенов, а следующая за ней узкая полоса формируется также практически полностью р-состояниями атомов кислорода,

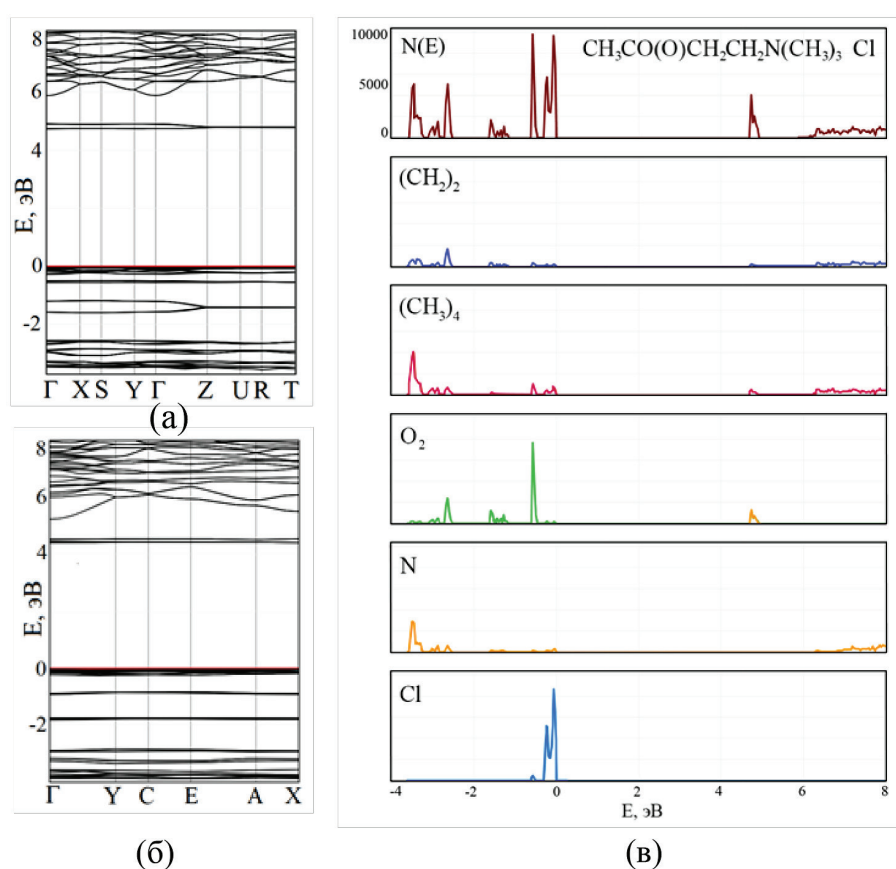


Рис. 2. Зонная структура ACh-Cl (а), ACh-Br (б), полная и проектированная плотность состояний ACh-Cl (в)

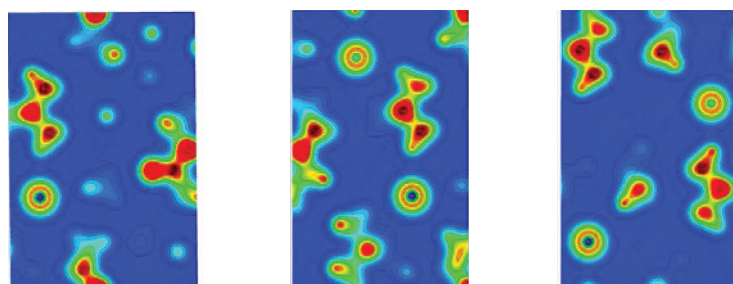


Рис. 3. Распределение электронной плотности в ACh-Cl

входящими в гидроксильные группы, которые также дают вклады с заметными значениями на глубине 1.5 и 2.5 эВ. В области ниже -3.0 эВ основными являются вклады атомов азота и суммарные атомов углерода и водорода, входящие в состав метильной и метиленовой групп. Состояния зоны проводимости являются смешанными с примерно одинаковыми вкладами всех атомов ацетилхолин катиона, при этом область непрерывного спектра формируется молекулярными состояниями групп CH₂ и CH₃ с участием состояний атомов азота.

На рисунке 3 показано распределение электронной плотности ACh-Cl в плоскости, проходящей через атомы хлора. Как видно, электронный заряд полностью локализован на атомах галогенов, имеющих практически сферическую форму, а также в области молекулярных катионов, что указывает на преимущественно ионный характер связи в галогенидах ацетилхолина. На рисунке 3 также можно наблюдать детали формирования ковалентных связей, что проявляется, в частности, в форме электронных облаков групп CH₂ и CH₃, а также водородных связей типа Hal-H — C, что проявляется как слабая деформация сферического заряда атома галогена в виде заметной

перетяжки общего контура плотности, объединяющего его с катионом.

Заключение

В настоящей работе в рамках теории функционала плотности с учетом дисперсионных взаимодействий по схеме DFT+D3 впервые выполнены расчеты структурных и электронных характеристик кристаллических галогенидов ацетилхолина. Определена оптимальная геометрия расположения атомов галогенов, которая обеспечивает стабильность наблюдаемых кристаллических структур ACh-Hal и хорошее согласие экспериментальных и расчетных значений основных кристаллографических параметров. Анализ электронной структуры ACh-Hal показал, что данные соединения являются диэлектриками с широкой запрещенной зоны 4.734 (хлорид), 4.405 эВ (бромид) и сложной структурой электронных состояний, а по типу химической связи относятся к преимущественно ионным кристаллам. Полученные данные могут служить основой для дальнейшего прогнозирования свойств биологически активных соединений, а также целенаправленного поиска их аналогов с близкими характеристиками.

Библиографический список

1. Deakynе С.А., Meot-Ner M. Ionic Hydrogen Bonds in Bioenergetics. 4. Interaction Energies of Acetylcholine with Aromatic and Polar Molecules // *Journal of the American Chemical Society*. 1999. Vol. 121 (7). P. 1546–1557. DOI: 10.1021/ja982549s
2. Maltsev V.A., Lakatta E.G. A Novel Quantitative Explanation for the Autonomic Modulation of Cardiac Pacemaker Cell Automaticity via a Dynamic System of Sarcolemmal and Intracellular Proteins // *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*. 2010. Vol. 298 (6). P. H2010–H2023. DOI: 10.1152/ajpheart.00783.2009
3. Van Borren M.M.G.J., Verkerk A.O., Wilders R., Hajji N., Zegers J.G., Bourier J., *et al.* Effects of Muscarinic Receptor Stimulation on Ca²⁺ Transient, cAMP Production and Pacemaker Frequency of Rabbit Sinoatrial Node Cells // *Basic Research in Cardiology*. 2009. Vol. 105 (1). P. 73–87. DOI: 10.1007/s00395-009-0048-9
4. Verkerk A.O., Remme C.A., Zebrafish: A Novel Research Tool for Cardiac (Patho)Electrophysiology and Ion Channel Disorders // *Frontiers in Physiology*. 2012. Vol. 3 (255). P. 1–9. DOI: 10.3389/fphys.2012.00255
5. Tarasova O.L., Ivanov V.I., Luzgarev S.V., Lavryashina M.B., Anan'ev V.A. Choline Intake Effects on Psychophysiological Indicators of Students in the Pre-exam Period // *Foods and Raw Materials*. 2021. Vol. 9 (2). P. 397–405. DOI: 10.21603/2308-4057-2021-2-397-405
6. Loewi O. Quantitative and Qualitative Studies on the Sympathetic Substance // *Pflügers Archiv — European Journal of Physiology*. 1936. Vol. 237. P. 504–517. (In Ger.).
7. Sletten D.M., Nickander K.K., Low P.A.. Stability of Acetylcholine Chloride Solution in Autonomic Testing // *Journal of the Neurological Sciences*. 2005. Vol. 234 (1–2). P. 1–3. DOI: 10.1016/j.jns.2005.02.007
8. de Almeida Neves P.A.A., Silva E.N., Beirao P.S.L. Microcalorimetric Study of Acetylcholine and Acetylthiocholine Hydrolysis by Acetylcholinesterase // *Advances in Enzyme Research*. 2017. Vol. 5. P. 1–12. DOI: 10.4236/aer.2017.51001
9. Drudi F.M., Lima C., Freitas L., Yogi M., Nascimento H., Belfort R. Acetylcholine Chloride 1% Usage for Intraoperative Cataract Surgery Miosis // *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2017. Vol. 76 (5). P. 247–249. DOI: 10.5935/0034-7280.20170051
10. Chapple-McGruder T., Leider J.P., Beck A.J., Castrucci B.C., Harper E., Sellers K., *et al.* Examining State Health Agency Epidemiologists and Their Training Needs // *Annals of Epidemiology*. 2017. Vol. 27 (2). P. 83–88. DOI: 10.1016/j.annepidem.2016.11.007
11. Fedotova M.V., Kruchinin S.E., Chuev G.N. Hydration Features of the Neurotransmitter Acetylcholine // *Journal of Molecular Liquids*. 2020. Vol. 304. P. 112757 (1–8). DOI: 10.1016/j.molliq.2020.112757
12. Chen Q., Yang L.-P., Li D.-H., Zhai J., Jiang W., Xie X. Potentiometric Determination of the Neurotransmitter Acetylcholine with Ion-selective Electrodes Containing Oxatub[4]arenes as the Ionophore. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2021. Vol. 326. P. 28836 (1–8). DOI: 10.1016/j.snb.2020.128836

13. Bodur O.C., Hasanoğlu Özkan E., Çolak Ö., Arslan H., Sarı N., Dişli A., *et al.* Preparation of Acetylcholine Biosensor for the Diagnosis of Alzheimer's Disease // *Journal of Molecular Structure*. 2021. Vol. 1223. P. 129168 (1–8). DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129168
14. Sörum H. The Crystal and Molecular Structure of Acetyl Choline Bromide // *Acta Chemica Scandinavica*. 1959. Vol. 13. P. 345–359. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.13-0345
15. Svinning T., Sörum H. A Reinvestigation of the Crystal Structure of Acetylcholine Bromide // *Acta Crystallographica Section B — Structural Science, Crystal Engineering and Materials*. 1975. Vol. B31. P. 1581–1586. DOI: 10.1107/S0567740875005729
16. Allen K.W. Crystal Data of Acetylcholine Chloride // *Acta Crystallographica*. 1962. Vol. 15. P. 1052. DOI: 10.1107/S0365110X62002741
17. Herdtklotz J.K., Sass R.L. The Crystal Structure of Acetylcholine Chloride: A New Conformation for Cetylcholine // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1970. Vol. 40 (3). P. 583–588. DOI: 10.1016/0006-291X(70)90942-3
18. Derreumaux P., Wilson K.J., Vergoten G., Peticolas W.L. Conformational Studies of Neuroactive Ligands. 1. Force Field and Vibrational Spectra of Crystalline Acetylcholine // *Journal of Physical Chemistry*. 1989. Vol. 93. P. 1338–1350. DOI: 10.1021/j100341a033
19. Karakaya M., Uçun F. Spectral Analysis of Acetylcholine Halides by Density Functional Calculations // *Journal of Structural Chemistry*. 2013. Vol. 54 (2). P. 321–331. DOI: 10.1134/S0022476613020078
20. Pawlukojc A., Hetmanczyk L. INS, DFT and Temperature Dependent IR Studies of Dynamical Properties of Acetylcholine Chloride // *Vibrational Spectroscopy*. 2016. Vol. 82. P. 73–83. DOI: 10.1016/j.vibspec.2015.11.008
21. Świt P., Pollap A., Orzeł J. Spectroscopic Determination of Acetylcholine (ACh): A Representative Review // *Topics in Current Chemistry*. 2023. Vol. 381 (16). P. 1–34. DOI: 10.1007/s41061-023-00426-9
22. Allaa H.M. Spectroscopic Methods for Determination of Acetylcholine in Sagebrush Plant // *Journal of Global Scientific Research*. 2023. Vol. 8 (1). P. 2825–2835. DOI: 10.5281/jgsr.2023.7520720
23. Suzuki K., Katayama K., Sumii Y., Nakagita T., Suno R., Tsujimoto H., Iwata S., Kobayashi T., Shibata N. Kandori H. Vibrational Analysis of Acetylcholine Binding to the M₂ Receptor // *RSC Advances*. 2021. Vol. 11. P. 12559–12567. DOI: 10.1039/d1ra01030a
24. Zhuravlev Y., Gordienko K., Dyagilev D., Luzgarev S., Ivanova S., Prosekov A. Structural, Electronic, and Vibrational Properties of Choline Halides // *Materials Chemistry and Physics*. 2020. Vol. 246. P. 122787 (1–10). DOI: 10.1016/j.matchemphys.2020.122787
25. Hohenberg P., Kohn W. Inhomogeneous Electron Gas // *Physical Review*. 1965. Vol. 136 (3B) P. B864–B871. DOI: 10.1103/PhysRev.136.B864
26. Kohn W., Sham L.J. Self-consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects // *Physical Review*. 1965. Vol. 140 (4A). P. A1133–A1138. DOI: 10.1103/PhysRev.140.A1133
27. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple // *Physical Review Letters*. 1997. Vol. 77 (18). P. 3865–3868. DOI: 10.1103/PhysRevLett.77.3865
28. Valiev M., Bylaska E.J., Govind N., Kowalski K., Straatsma T.P., van Dam H.J.J., Wang D., Nieplocha J., Apra E., Windus T.L., de Jong W.A. NWChem: a Comprehensive and Scalable Open-source Solution for Large Scale Molecular Simulations // *Computer Physics Communications*. 2010. Vol. 181 (9). P. 1477–1489. DOI: 10.1016/j.cpc.2010.04.018
29. Dovesi R., Saunders V.R., Roetti C., Orlando R., Zicovich-Wilson C.M., Pascale F., *et al.* CRYSTAL17 User's Manual. Torino: Universita di Torino; 2017. P. 1–461.
30. Wadt W.R., Hay P.J. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for Main Group Elements Na to Bi // *Journal of Chemical Physics*. 1985. Vol. 82 (1). P. 284–298. DOI: 10.1063/1.448800
31. Hay P.J., Wadt W.R. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for Transition Metal Atoms Sc to Hg // *Journal of Chemical Physics*. 1985. Vol. 82 (1). P. 270–283. DOI: 10.1063/1.448799
32. Monkhorst H.J., Pack J.D. Special Points for Brillouin-zone Integrations // *Physical Review B*. 1976. Vol. 13 (12). P. 5188–5192. DOI: 10.1103/PhysRevB.13.5188
33. Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H–Pu // *Journal of Chemical Physics*. 2010. Vol. 132. P. 154104 (1–19). DOI: 10.1063/1.3382344
34. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory // *Journal of Computational Chemistry*. 2011. Vol. 32 (7). P. 1456–1465. DOI: 10.1002/jcc.21759
35. Frydenvang K., Jensen B. Conformational Analysis of Acetylcholine and Related Esters // *Acta Crystallographica. Section B: Structural Science*. 1996. Vol. B52 (1). P. 184–193. DOI: 10.1107/S0108768195007567
36. Al-Badr A.A., El-Obeid H.A. Acetylcholine Chloride: Physical profile // *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*. 2005. Vol. 31. P. 1–19. DOI: 10.1016/S0099-5428(04)31001-4

References

1. Deakyne C.A., Meot-Ner M. Ionic Hydrogen Bonds in Bioenergetics. 4. Interaction Energies of Acetylcholine with Aromatic and Polar Molecules. *Journal of the American Chemical Society*. 1999. Vol. 121 (7). P. 1546–1557. DOI: 10.1021/ja982549s

2. Maltsev V.A., Lakatta E.G. A Novel Quantitative Explanation for the Autonomic Modulation of Cardiac Pacemaker Cell Automaticity via a Dynamic System of Sarcolemmal and Intracellular Proteins. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*. 2010. Vol. 298 (6). P. H2010–H2023. DOI: 10.1152/ajpheart.00783.2009
3. Van Borren M.M.G.J., Verkerk A.O., Wilders R., Hajji N., Zegers J.G., Bourier J., et al. Effects of Muscarinic Receptor Stimulation on Ca^{2+} Transient, cAMP Production and Pacemaker Frequency of Rabbit Sinoatrial Node Cells. *Basic Research in Cardiology*. 2009. Vol. 105 (1). P. 73–87. DOI: 10.1007/s00395-009-0048-9
4. Verkerk A.O., Remme C.A., Zebrafish: A Novel Research Tool for Cardiac (Patho)Electrophysiology and Ion Channel Disorders. *Frontiers in Physiology*. 2012. Vol. 3 (255). P. 1–9 DOI: 10.3389/fphys.2012.00255
5. Tarasova O.L., Ivanov V.I., Luzgarev S.V., Lavryashina M.B., Anan'ev V.A. Choline Intake Effects on Psychophysiological Indicators of Students in the Pre-exam Period. *Foods and Raw Materials*. 2021. Vol. 9 (2). P. 397–405. DOI: 10.21603/2308-4057-2021-2-397-405
6. Loewi O. Quantitative and Qualitative Studies on the Sympathetic Substance. *Pflügers Archiv — European Journal of Physiology*. 1936. Vol. 237. P. 504–517. (In Ger.)
7. Sletten D.M., Nickander K.K., Low P.A. Stability of Acetylcholine Chloride Solution in Autonomic Testing. *Journal of the Neurological Sciences*. 2005. Vol. 234 (1–2). P. 1–3. DOI: 10.1016/j.jns.2005.02.007
8. de Almeida Neves P.A.A., Silva E.N., Beirao P.S.L. Microcalorimetric Study of Acetylcholine and Acetylthiocholine Hydrolysis by Acetylcholinesterase. *Advances in Enzyme Research*. 2017. Vol. 5. P. 1–12. DOI: 10.4236/aer.2017.51001
9. Drudi F.M., Lima C., Freitas L., Yogi M., Nascimento H., Belfort R. Acetylcholine Chloride 1% Usage for Intraoperative Cataract Surgery Miosis. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2017. Vol. 76 (5). P. 247–249. DOI: 10.5935/0034-7280.20170051
10. Chapple-McGruder T., Leider J.P., Beck A.J., Castrucci B.C., Harper E., Sellers K., et al. Examining State Health Agency Epidemiologists and Their Training Needs. *Annals of Epidemiology*. 2017. Vol. 27 (2). P. 83–88. DOI: 10.1016/j.annepidem.2016.11.007
11. Fedotova M.V., Kruchinin S.E., Chuev G.N. Hydration Features of the Neurotransmitter Acetylcholine. *Journal of Molecular Liquids*. 2020. Vol. 304. P. 112757 (1–8). DOI: 10.1016/j.molliq.2020.112757
12. Chen Q., Yang L.-P., Li D.-H., Zhai J., Jiang W., Xie X. Potentiometric Determination of the Neurotransmitter Acetylcholine with Ion-selective Electrodes Containing Oxatub[4]arenes as the Ionophore. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2021. Vol. 326. P. 28836 (1–8). DOI: 10.1016/j.snb.2020.128836
13. Bodur O.C., Hasanoğlu Özkan E., Çolak Ö., Arslan H., Sarı N., Dişli A., et al. Preparation of Acetylcholine Biosensor for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Journal of Molecular Structure*. 2021. Vol. 1223. P. 129168 (1–8). DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129168
14. Sörum H. The Crystal and Molecular Structure of Acetyl Choline Bromide. *Acta Chemica Scandinavica*. 1959. Vol. 13. P. 345–359. DOI: 10.3891/acta.chem.scand.13-0345
15. Svinning T., Sörum H. A Reinvestigation of the Crystal Structure of Acetylcholine Bromide. *Acta Crystallographica Section B — Structural Science, Crystal Engineering and Materials*. 1975. Vol. B31. P. 1581–1586. DOI: 10.1107/S0567740875005729
16. Allen K.W. Crystal Data of Acetylcholine Chloride. *Acta Crystallographica*. 1962. Vol. 15. P. 1052. DOI:10.1107/S0365110X62002741
17. Herdklotz J.K., Sass R.L. The Crystal Structure of Acetylcholine Chloride: A New Conformation for Cetylcholine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1970. Vol. 40 (3). P. 583–588. DOI: 10.1016/0006-291X(70)90942-3
18. Derreumaux P., Wilson K.J., Vergoten G., Peticolas W.L. Conformational Studies of Neuroactive Ligands. 1. Force Field and Vibrational Spectra of Crystalline Acetylcholine. *Journal of Physical Chemistry*. 1989. Vol. 93. P. 1338–1350. DOI: 10.1021/j100341a033
19. Karakaya M., Uçun F. Spectral Analysis of Acetylcholine Halides by Density Functional Calculations. *Journal of Structural Chemistry*. 2013. Vol. 54 (2). P. 321–331. DOI: 10.1134/S0022476613020078
20. Pawlukojc A., Hetmanczyk L. INS, DFT and Temperature Dependent IR Studies of Dynamical Properties of Acetylcholine Chloride. *Vibrational Spectroscopy*. 2016. Vol. 82. P. 73–43. DOI: 10.1016/j.vibspec.2015.11.008
21. Świt P., Pollap A., Orzeł J. Spectroscopic Determination of Acetylcholine (ACh): A Representative Review. *Topics in Current Chemistry*. 2023. Vol. 381 (16). P. 1–34. DOI: 10.1007/s41061-023-00426-9
22. Allaa H.M. Spectroscopic Methods for Determination of Acetylcholine in Sagebrush Plant. *Journal of Global Scientific Research*. 2023. Vol. 8 (1). P. 2825–2835. DOI: 10.5281/jgsr.2023.7520720
23. Suzuki K., Katayama K., Sumii Y., Nakagita T., Suno R., Tsujimoto H., Iwata S., Kobayashi T., Shibata N., Kandori H. Vibrational Analysis of Acetylcholine Binding to the M_2 Receptor. *RSC Advances*. 2021. Vol. 11. P. 12559–12567. DOI: 10.1039/d1ra01030a
24. Zhuravlev Y., Gordienko K., Dyagilev D., Luzgarev S., Ivanova S., Prosekov A. Structural, Electronic, and Vibrational Properties of Choline Halides. *Materials Chemistry and Physics*. 2020. Vol. 246. P. 122787 (1–10). DOI: 10.1016/j.matchemphys.2020.122787
25. Hohenberg P., Kohn W. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*. 1965. Vol. 136 (3B). P. B864–B871. DOI: 10.1103/PhysRev.136.B864
26. Kohn W., Sham L.J. Self-consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review*. 1965. Vol. 140 (4A). P. A1133–A1138. DOI: 10.1103/PhysRev.140.A1133
27. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Physical Review Letters*. 1997. Vol. 77 (18). P. 3865–3868. DOI: 10.1103/PhysRevLett.77.3865

28. Valiev M., Bylaska E.J., Govind N., Kowalski K., Straatsma T.P., van Dam H.J.J., Wang D., Nieplocha J., Apra E., Windus T.L., de Jong W.A. NWChem: a Comprehensive and Scalable Open-source Solution for Large Scale Molecular Simulations. *Computer Physics Communications*. 2010. Vol. 181 (9). P. 1477–1489. DOI: 10.1016/j.cpc.2010.04.018
29. Dovesi R., Saunders V.R., Roetti C., Orlando R., Zicovich-Wilson C.M., Pascale F., et al. *CRYSTAL17 User's Manual*. Torino: Universita di Torino, 2017. P. 1–461.
30. Wadt W.R., Hay P.J. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for Main Group Elements Na to Bi. *Journal of Chemical Physics*. 1985. Vol. 82 (1). P. 284–298. DOI: 10.1063/1.448800
31. Hay P.J., Wadt W.R. Ab Initio Effective Core Potentials for Molecular Calculations. Potentials for Transition Metal Atoms Sc to Hg. *Journal of Chemical Physics*. 1985. Vol. 82 (1). P. 270–283. DOI: 10.1063/1.448799
32. Monkhorst H.J., Pack J.D. Special Points for Brillouin-zone Integrations. *Physical Review B*. 1976. Vol. 13 (12). P. 5188–5192. DOI: 10.1103/PhysRevB.13.5188
33. Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H. A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu. *Journal of Chemical Physics*. 2010. Vol. 132. P. 154104 (1–19). DOI: 10.1063/1.3382344
34. Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L. Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory. *Journal of Computational Chemistry*. 2011. Vol. 32 (7). P. 1456–1465. DOI: 10.1002/jcc.21759
35. Frydenvang K., Jensen B. Conformational Analysis of Acetylcholine and Related Esters. *Acta Crystallographica. Section B: Structural Science*. 1996. Vol. B52 (1). P. 184–193. DOI: 10.1107/S0108768195007567
36. Al-Badr A.A., El-Obeid H.A. Acetylcholine Chloride: Physical profile. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*. 2005. Vol. 31. P. 1–19. DOI: 10.1016/S0099-5428(04)31001-4

Информация об авторах

К.А. Гордиенко, аспирант кафедры теоретической физики, Институт фундаментальных наук, Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия;

А.Б. Гордиенко, доктор физико-математических наук, профессор кафедры теоретической физики, Институт фундаментальных наук, Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия;

Ю.Н. Журавлев, доктор физико-математических наук, профессор кафедры общей и экспериментальной физики, Институт фундаментальных наук, Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия.

Information about the authors

K.A. Gordienko, Postgraduate Student of the Theoretical Physics Department, Institute of Fundamental Science, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia;

A.B. Gordienko, Doctor of Sciences in Physics and Mathematics, Professor of the Theoretical Physics Department, Institute of Fundamental Science, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia;

Yu.N. Zhuravlev, Doctor of Sciences in Physics and Mathematics, Professor of the General and Experimental Physics Department, Institute of Fundamental Science, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.