

УДК 501, 004.942, 615.91

DOI: [10.26102/2310-6018/2020.28.1.028](https://doi.org/10.26102/2310-6018/2020.28.1.028)

Моделирование процесса межмолекулярного взаимодействия для подбора антидотов, нейтрализующих токсическое воздействие на компоненты клеточной мембраны

И.М. Ажмухамедов, Л.И. Жарких

Астраханский государственный университет, Астрахань, Российская Федерация

Резюме: Изучение воздействия токсикантов на живой организм для подбора эффективных антидотов обычно проводят в режиме *in vivo* или, по крайней мере, *in vitro*, что является весьма трудоемким и затратным. Кроме того, такие исследования далеко не всегда возможны исходя из этических соображений. Проведение экспериментов на живых существах в подавляющем большинстве стран весьма жестко законодательно регламентировано. Для исключения или, по крайней мере, резкого уменьшения количества экспериментов *in vivo* целесообразно использование аппарата математического моделирования. Исходя из этого в работе описаны основные этапы математического моделирования процесса межмолекулярного взаимодействия молекул клеточной мембраны с токсикантами и антидотами к ним. Основная идея работы заключается в изучении процесса образования устойчивых связей молекул токсикантов и антидотов с молекулами компонентов клеточной мембраны путем выявления активных центров данного взаимодействия. Для этого построены специальные алгоритмы описания структуры конгломерата двух молекул, анализа и оценки образования водородной связи между ними. При этом комплексно используются аппараты системного анализа, квантово-химических расчетов и модульного программирования для расчета свойств отдельных молекул и конгломерата в целом. Вся полученная информация сохраняется в специально спроектированных базах данных. Для более наглядного представления результатов предложена оригинальная схема отображения сигнатур блокированных активных центров клеточной мембраны для рассматриваемых антидотов. Изложенная в статье методика компьютерного моделирования позволяет вести целенаправленный поиск антидотов к заданному токсиканту, путем создания ранжированного по степени эффективности антидотов списка.

Ключевые слова: активные центры межмолекулярного взаимодействия, сигнатура активных центров компонентов клеточной мембраны, идентификация мембраны клеток различных органов живых организмов, блокированные антидотом активные центры токсического воздействия.

Для цитирования: Ажмухамедов И.М., Жарких Л.И. Моделирование процесса межмолекулярного взаимодействия для подбора антидотов, нейтрализующих токсическое воздействие на компоненты клеточной мембраны. *Моделирование, оптимизация и информационные технологии*. 2020;8(1). Доступно по: https://moit.vivt.ru/wp-content/uploads/2020/02/AzhmukhamedovZharkikh_1_20_1.pdf DOI: 10.26102/2310-6018/2020.28.1.028

Modeling of the process of intermolecular interaction for the selection of antidotes neutralizing the toxic impact on the components of the cellular membrane

I.M. Azhmukhamedov, L.I. Zharkikh

Astrakhan State University, Astrakhan, Russian Federation

Abstract. To study the effects of toxicants on a living organism and the selection of effective antidotes, studies are usually carried out in vivo or at least in vitro, which is a very laborious and costly process. In addition, such studies are not always possible because of ethical considerations. Experiments on living creatures in the most countries are very strictly regulated by law. To eliminate or at least drastically reduce the number of in vivo experiments, it is necessary to use a special apparatus of mathematical modeling. Based on this, the mathematical modeling's technique of the intermolecular interactions process of cell membrane molecules with toxicants and antidotes to them is proposed in the paper. The main idea of the work is to study the formation's process of stable bonds of toxicants' molecules and antidotes with molecules of the cell membrane components, by identifying the active centers of this interaction. It uses specially created algorithms for constructing the structure of a conglomerate of two molecules, analysis and evaluation of the formation of a hydrogen bond between them. For this purpose, systems analysis, quantum chemical calculations, and modular programming are used to calculate the properties of individual molecules and the conglomerate as a whole. All received information is stored in specially designed databases. For a more visual presentation of the results, an original scheme for displaying the signatures of blocked active centers of the cell membrane for the antidotes in question has been proposed. The method of computer modeling outlined in the article allows a targeted search for antidotes to a given toxicant by creating a list ranked by the degree of effectiveness of antidotes.

Keywords: active centers of intermolecular interaction, the signature of the active centers of the components of the cell membrane, identification of the cell membrane of various organs of living organisms, active centers of toxic effects blocked by the antidote.

For citation: Azhmukhamedov I.M., Zharkikh L.I. Modeling of the process of intermolecular interaction for the selection of antidotes neutralizing the toxic impact on the components of the cellular membrane. *Modeling, optimization and information technology*. 2020;8(1). Available by: https://moit.vivt.ru/wp-content/uploads/2020/02/AzhmukhamedovZharkikh_1_20_1.pdf DOI: 10.26102/2310-6018/2020.28.1.028 (In Russ.).

1. Введение

Любой живой организм в процессе своей жизнедеятельности часто сталкивается с воздействием токсикантов. Для нейтрализации такого воздействия необходимо использовать antidotes (противоядия).

Для обеспечения эффективности исследований в данном направлении их желательно проводить в режиме in vivo (на (или внутри) живой ткани при живом организме) или, по крайней мере, in vitro (при использовании части живого организма). Проведение такого рода экспериментальных исследований является весьма трудоемким, требует наличия дорогостоящего специфического оборудования и специальных реактивов. Кроме того, такие исследования далеко не всегда возможны исходя из этических соображений: проведение экспериментов на живых существах в подавляющем большинстве стран весьма жестко законодательно регламентировано. Для исключения или, по крайней мере, резкого уменьшения количества экспериментов in vivo представляется целесообразным использование аппарата математического моделирования, специального математического и программного обеспечения, систем анализа, оптимизации, принятия решений и обработки информации, описывающей процесс с целью подбора соответствующих antidotes.

Имеется достаточно большое количество работ в данном направлении, например [7, 10, 23-25]. Разработано соответствующее программное обеспечение, позволяющее рассчитывать некоторые характеристики отдельных молекул [26]. Имеется ряд работ, в которых данная проблема исследовалась с точки зрения химии [12], биологии [16], медицины [15, 19-20], вопросам математического моделирования взаимодействия отдельных веществ посвящено достаточно большое количество работ [1-3].

Однако, описание общей методологии математического моделирования воздействия токсиканта на биологическую клетку и, основанной на этом методике подбора веществ (антидотов), нейтрализующих данное воздействие, на сегодняшний день отсутствует.

2. Постановка задачи

Исходя из этого, целью данной работы явилась разработка методологии моделирования с применением системного подхода для целенаправленного поиска антидотов.

Основная идея работы состоит в следующем. Воздействие токсиканта на клетку живого организма заключается в образовании устойчивых связей с определенными атомами молекул компонентов клеточной мембраны (ККМ). Совокупность таких атомов, по которым осуществляется взаимодействие будем называть активными центрами [17]. Для целенаправленного подбора антидотов необходимо прежде всего выявить эти активные центры, затем подобрать в качестве антидота такое вещество, которое бы их блокировало, не давая возможности токсиканту вступить в реакцию с молекулами компонентов клеточной мембраны.

3. Этапы моделирования

Исследование включает в себя следующие этапы:

1. Провести анализ и классификацию молекул, составляющих клеточную мембрану (КМ), дать их описание. Выделить основные компоненты, образующие данные молекулы. Разработать структуру базы данных, содержащую следующую информацию о таких компонентах: тип ККМ, к которому относится данный элемент; структурная и брутто-формулы каждой молекулы; сведения об органе живого организма, к которому относится рассматриваемая клетка. В этой же базе целесообразно хранить данные о молекулах токсикантов и антидотов.

2. Предложить унифицированное описание состава и структуры ККМ, токсикантов и антидотов в виде z-матриц и комплекса энергетических параметров, характеризующих каждую молекулу. Разработать алгоритм получения такого описания и структуру базы данных для его хранения.

3. Разработать методику выявления активных центров взаимодействия двух молекул, основанную на анализе информации, полученной в результате системной обработки следующих данных: энергетических характеристик каждой из молекул; полученной с помощью специального алгоритма интегрированной z-матрицы, описывающей конгломерат взаимодействующих молекул; энергетических и геометрических характеристик, полученного конгломерата. Разработать структуру базы данных для сохранения полученных результатов.

4. Предложить способ визуализации полученных результатов и алгоритм их сохранения в базе данных.

5. Разработать методику подбора антидотов к рассматриваемому токсиканту.

3.1. Анализ и классификация молекул, составляющих КМ

Основываясь на результатах многочисленных исследований можно утверждать, что в качестве компонентов клеточных мембран живых существ выступают молекулы белков, липидов и углеводов.

Белки широко исследуются, в том числе и с использованием технологии компьютерного моделирования, большинство этих исследований посвящено изучению

структуры существующих белков и синтезу новых белковых соединений. Исследования белков с целью выявления в их структуре активных центров, которые могли бы участвовать в образовании потенциальных связей молекул белка с молекулами токсиканта и антидота на сегодняшний день в доступной научной литературе отсутствует. При этом, поиск активных центров в белках, входящих в состав клеточных мембран может быть сведен к поиску активных центров в 20 основных аминокислотах, образующих всё многообразие белков.

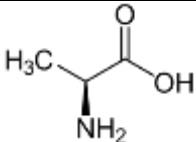
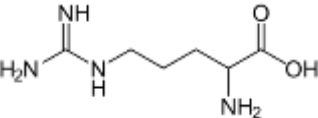
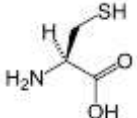
Следующим компонентом клеточных мембран являются липиды – обширная группа природных органических соединений, включающая в себя жиры и жироподобные вещества. В состав клеточных мембран входят триглицериды (простые липиды), активные центры которых определяются наличием атомов углерода (С), водорода (Н) и кислорода (О). Наличие активных центров в фосфолипидах, также входящих в структуру клеточных мембран, обусловлено помимо перечисленных атомов, присутствием дополнительных атомов фосфора (Р) и азота (N).

Ещё одним компонентом, входящим в состав клеточной мембраны являются углеводы, которые представляют собой углеводородные соединения. Углеводы по количеству, входящих в них моносахаридов принято подразделять на следующие классы [14]: моносахариды, дисахариды и полисахариды. Класс моносахаридов составляют молекулы глюкозы, фруктозы, рибозы и дезоксирибозы.

Следующий класс – дисахаридов образуется в результате синтеза двух молекул первого класса, причем как одинаковых, так и различных. Самый сложный класс полисахаридов включает в себя более двух молекул первого класса в различных комбинациях. Активные центры углеводов, входящих в состав клеточных мембран, определяются наличием активных центров в 4 моносахаридах.

Таким образом, для описания мембран живых организмов с целью дальнейшего выявления потенциальных активных центров межмолекулярных взаимодействий предлагается следующий способ кодирования состава и структуры клеточной мембраны в виде списка входящих в нее компонент с указанием структурной и брутто- формул молекул. «Список» представляет собой набор параметров, первый из которых имеет тип «Текст» и отражает название структурного элемента компонента клеточной мембраны (например, аминокислота – Метионин). Второй элемент списка отражает структуру молекулы и имеет тип «OLE объект», а третий - брутто-формулу и имеет тип «Текст». Пример такого описания приведен в Таблице 1.

Таблица 1 – Пример кодирования состава и структуры клеточной мембраны

Название молекулы	Аланин	Аргинин	Цистеин
Структурная формула				
Брутто-формула	C3H7NO2	C6H14N4O2		C3H7NO2S

Предложенная схема кодирования позволяет удобно сохранять сведения о мембранах клеток различных живых организмов в базе данных «СКМ» (Структура Клеточных Мембран). Кроме данных из Таблицы 1 в БД «СКМ» целесообразно хранить информацию о типе ККМ, к которому относится данный элемент, а также сведения об органе живого организма, к которому относится рассматриваемая клетка. В этой же базе целесообразно хранить данные о молекулах токсикантов и антидотов.

Несмотря на то, что компоненты клеточной мембраны имеют различную природу, для решения задачи подбора антидотов необходимо унифицировать описание молекул ККМ, токсиканта и антидота с целью дальнейшего изучения процесса их взаимодействия с использованием различных программных комплексов.

3.2. Методика унифицированного описания состава и структуры молекул

Существует несколько подходов к описанию структуры молекул: представление молекулы в виде графов [9], химическое описание в виде: брутто-формулы, рациональной, эмпирической, структурной формул, формулы Маркуша, простейшего описания и т. д.

При изучении молекулы *in silico* (термин, обозначающий компьютерное моделирование (симуляцию) эксперимента, чаще всего биологического) часто используют программы для квантово-химических расчетов (КХР), которые ориентированы на описание геометрической структуры молекулы в декартовых координатах или в виде *Z*-матриц. Поскольку при поиске активных центров необходимо моделировать молекулярные взаимодействия, предпочтительнее выбрать тип описания молекулы в виде *Z*-матрицы. Описание процесса их построения подробно приведено в работе [6].

Каждая строка *Z*-матрицы определяет лишь тип и положение атома в молекуле.

При этом первый атом A^1 задается только своим символическим кодом.

Второй атом A^2 считается расположенным на оси координат, проходящей через первый и второй атомы. Поэтому для него достаточно определить только расстояние до первого атома – $\rho(A^1, A^2)$. Положение третьего атома A^3 определяется заданием: расстояния от него до второго атома – $\rho(A^2, A^3)$ и угла, образованного третьим, вторым и первым атомом – $\angle A^3 A^2 A^1$ (нумерация начинается с описываемого атома).

Для однозначного определения положения любого из следующих атомов A^n необходимо задание трех величин: расстояния $\rho(A^n, A^k)$ от A^n до любого из описанных ранее атомов A^k , где $k=1 \dots (n-1)$; угла, образованного описываемым атомом A^n , атомом A^k и любым другим из ранее описанных атомов – A^m , где $m=1 \dots (n-1)$ и $n \neq m$, $\angle A^n A^k A^m$; двугранного угла, который образуется прямой, проведенной между атомом A^n и описываемым атомом, и плоскостью, образованной атомами A^k , A^m и любым другим из описанных ранее атомов A^s , где $s=1 \dots (n-1)$ и $s \neq n \neq m$, $\angle(A^n A^k; A^k A^m A^s)$.

Вся эта информация сводится в *Z*-матрицу, структура которой приведена на Рисунке 1.

$$\begin{array}{ccccccc}
 A^1 & & & & & & \\
 A^2 & A^1 & \rho(A^1, A^2) & & & & \\
 A^3 & A^2 & \rho(A^3, A^2) & A^1 & \angle A^3 A^2 A^1 & & \\
 \dots & & & & & & \\
 A^n & A^k & \rho(A^n, A^k) & A^m & \angle A^n A^k A^m & A^s & \angle(A^n A^k; A^k A^m A^s)
 \end{array}$$

Рисунок 1 – Общая структура *Z*-матрицы
 Figure 1 – General structure of the *Z*-matrix

Задать начальную геометрию (длины связей, валентные и двугранные углы) для поиска минимума энергии можно с использованием экспериментальных данных, справочников химических величин или результатов, полученных в предыдущих расчетах другими методами.

В качестве примера на Рисунке 2 приведена Z-матрица, описывающая геометрическую структуру молекулы фосфолипида (одного из основных липидных компонентов клеточной мембраны).

Аналогично составляются Z-матрицы молекул аминокислот, липидных и углеводных молекул, а также молекул токсиканта и антидота.

Таким образом, алгоритм получения Z-матрицы для различных молекул выглядит следующим образом:

Алгоритм 1

1. Получить структурную формулу данной молекулы из БД «СКМ».
2. Пользуясь структурной формулой с помощью специального графического интерфейса (например, в программе ChemOffice [22]) описать геометрию рассматриваемой молекулы.
3. Полученное геометрическое описание передать на вход программы КХР (типа Gamess [26]), рассчитывающую оптимизированную по потенциальной энергии структуру молекулы и описывающую эту структуру в виде Z-матрицы. При этом на выходе также выдаются, например, такие характеристики рассматриваемой молекулы, как межъядерные расстояния; молекулярные орбитали; компоненты энергии и т.п.
4. Сохранить всю полученную на предыдущем шаге информацию в базе данных «ZM» (Z-Матрицы).

Следующим этапом исследования является разработка методики выявления активных центров межмолекулярного взаимодействия, опирающаяся на предложенное выше унифицированное описание структуры молекул в виде Z-матрицы.

C1									
O2	1	1.4249518							
C3	1	1.5433315	2	109.0015596					
O4	3	1.4250250	1	106.8942286	2	58.4656036			
C5	3	1.5465360	1	114.4585733	2	-67.9748914			
O6	5	1.4128653	3	113.6194863	1	76.0714530			
C7	2	1.3483708	1	119.3427592	3	-178.2554533			
C8	4	1.3675097	3	119.7474488	1	157.8525154			
C9	6	1.3715703	5	120.4123489	3	-105.1183336			
O10	7	1.3236596	2	118.5513784	1	-1.1309256			
O11	7	1.2199572	2	115.9781435	1	-179.5790338			
P12	10	1.7548249	7	129.4068373	2	170.9697184			
O13	8	1.2123123	4	108.0684016	3	-177.6726791			
C14	8	1.5008601	4	124.6095022	3	2.0252576			
C15	9	1.4998996	6	112.4989040	5	172.4269469			
O16	12	1.6511825	10	97.6269508	7	149.1234321			
O17	9	1.2154999	6	119.4655257	5	-8.7508508			
O18	12	1.6565942	10	102.7521503	7	46.5611811			
O19	12	1.4335891	10	113.2747330	7	-85.6288961			
H20	1	1.1067610	2	109.9192399	7	61.8375150			
H21	1	1.1066923	2	109.7460934	7	-57.3440167			
H22	3	1.1206916	1	106.1401315	2	175.0712688			

H23	5	1.1073173	3	109.5210182	1	-52.1677675
H24	5	1.1115870	3	109.5166244	1	-170.7408945
H25	14	1.0974919	8	111.0134838	4	168.5717976
H26	14	1.1030739	8	111.0859725	4	48.4215391
H27	14	1.0983228	8	110.8348576	4	-71.7984025
H28	15	1.0972311	9	111.0656013	6	158.9140988
H29	15	1.0977549	9	112.1675005	6	37.7055769
H30	15	1.0994464	9	109.5510854	6	-81.8937572
H31	16	0.9448079	12	117.1487806	10	-68.5004255
H32	18	0.9455653	12	119.0747132	10	-54.7431868

Рисунок 2 – Пример Z-матрицы, описывающей молекулу фосфолипида
 Figure 2 – An example of a Z-matrix describing a phospholipid molecule

3.3. Методика выявления активных центров межмолекулярного взаимодействия

Для выявления активных центров молекулярного взаимодействия будем рассматривать образование водородной связи между атомами комплементарных молекул, т.е. таких молекул, для которых образование водородной связи пространственно и химически возможно. Энергия водородной связи принимает значение, находящееся в интервале между энергиями ковалентной связи и ван-дер-ваальсовых сил. Поэтому этой энергии достаточно, чтобы вызвать ассоциацию молекул.

Опираясь на унифицированное описание молекул компонентов клеточных мембран, токсиканта и антидота в виде Z-матриц, введем следующие условные обозначения. Наиболее устойчивая структура молекулы соответствует минимуму потенциальной энергии связей между ее атомами. Z-матрицы, соответствующие наиболее устойчивому структурному состоянию молекул обозначим через:

$$\begin{aligned}
 B &= \{B^1, B^2, B^3, \dots, B^s\}, \\
 L &= \{L^1, L^2, L^3, \dots, L^d\}, \\
 U &= \{U^1, U^2, U^3, \dots, U^k\}, \\
 A &= \{A^1, A^2, A^3, \dots, A^q\}, \\
 T &= \{T^1, T^2, T^3, \dots, T^m\},
 \end{aligned}$$

где B, L, U, A, T – множества молекул белкового, липидного и углеводного компонентов клеточной мембраны, антидотов и токсикантов соответственно.

Для унификации описания взаимодействий различных компонентов клеточных мембран с молекулами токсикантов и антидотов введем для них общее обозначение – R :

$$R = B \cup L \cup U, \quad R = \{R^1, R^2, R^3 \dots R^l\}, \quad \text{где } l = s + d + k.$$

Далее необходимо составить множество атомов, входящих в состав каждого из компонентов клеточной мембраны (обозначим такие множества АК) и множество атомов рассматриваемого токсиканта (обозначим его АТ). При этом название атомов должны соответствовать их обозначениям в Z-матрицах компонента КМ.

Например, для Z-матрицы фосфолипида, которая имеет вид, приведенный на Рисунке 2, множество атомов, входящих в данный ККМ будет иметь следующий вид: $\{C1; O2; C3; O4; C5; O6 \dots N32\}$.

Для каждого i -го компонента множества АТ, составим декартово произведение:

$$P_i = AK_i \times AT.$$

В образовании водородной связи определяющую роль играет электроотрицательность участвующих в связи атомов – способность оттягивать на себя электроны химической связи от атома – партнера, участвующего в этой связи [21]. Таких атомов всего 7: фтор (F), кислород (O), азот (N), хлор (Cl), бром (Br), йод (I) и сера (S) [8]. Обозначим данное множество химических элементов через НВ (Hydrogen Bond), т. е.:

$$HB = \{ "F", "O", "N", "Cl", "Br", "I", "S" \}.$$

Назовем множеством потенциально возможных активных центров (ПАЦ) такое множество пар атомов, которое удовлетворяет следующим условиям:

$$ПАЦ = \{ (ak_i; at_i) : (Name ak_i = "H" \wedge Name at_i \in HB) \vee (Name at_i = "H" \wedge Name ak_i \in HB) \},$$

где $ak_i = (Name ak_i; Num ak_i)$; $at_i = (Name at_i; Num at_i)$, $Name ak_i$ – символ химического элемента атома ККМ ak_i ; $Name at_i$ – символ химического элемента атома токсиканта at_i ; $Num ak_i$ – номер атома ККМ ak_i ; $Num at_i$ – номер атома токсиканта at_i .

При этом мощность данного множества обозначим $N_{ПАЦ}$.

Множество полученных пар является входной информацией для алгоритма трансформации структуры Z-матрицы токсиканта к новому базису по принципу рекуррентного перерасчета координат (Алгоритм «Трансформация Z-матрицы реагента»). Данный алгоритм предусматривает преобразование структуры Z-матрицы токсиканта к новому базису, началом координат которого служит атом, образующий потенциально возможную активную связь с атомом ККМ at_i ($i = 1, \dots, N_{ПАЦ}$). Алгоритм включает в себя выполнение следующей последовательности шагов:

1. Получить из БД ZM Z-матрицу токсиканта.
2. Выбираем атом токсиканта, входящий в первую пару ПАЦ.
3. Перенумеровать атомы, начиная с выбранного в пункте 2 атома.
4. Описать структуру Z-матрицы в новых координатах.
5. После приведения к новому базису Z-матрицы токсиканта необходимо выполнить алгоритм «Формирования интегральной Z-матрицы». Интегральная Z-матрица представляет собой суперпозицию Z-матрицы компонента КМ с приведенной к новому базису Z-матрицей токсиканта. При этом нулевой элемент токсиканта в новой матрице получает номер, следующий за номером последнего элемента в Z-матрице компонента мембраны. Указанный алгоритм предусматривает выполнение следующих действий:

- Сформировать файл.txt, содержащий две Z-матрицы, расположенные последовательно, сначала Z-матрица молекулы ККМ, затем токсиканта.
- Перенумеровать все атомы по порядку следования, дополняя обозначения координат, использованных в Z-матрице ККМ.
- Преобразовать начальные координаты в Z-матрице токсиканта, с учетом образования водородной связи с молекулой ККМ.

6. Перейти к следующей паре элементов из множества ПАЦ, пока множество не будет исчерпано.

После формирования интегральных матриц, необходимо проверить выполнение условий образования водородной связи, приводящей к появлению устойчивого конгломерата, для каждой пары атомов из ПАЦ.

На данном этапе целесообразно использование специализированных программ (типа Gamess), на вход которых подается специальным образом сформированный файл, содержащий полученную на предыдущем шаге интегральную Z-матрицу и управляющие команды для проведения расчетов. При этом к данному конгломерату применяется известная схема нахождения оптимизированной структуры молекулы, основанная на КХР свойств отдельной молекулы [5, 11, 13]. В результате получается «оптимизированная» по минимуму потенциальной энергии Z-матрица конгломерата, состоящего из молекулы ККМ и молекулы токсиканта, а также совокупность энергетических характеристик, присущих полученной системе.

Полученные данные совместно с информацией из БД ZM об энергетических характеристиках каждой из молекул конгломерата подаются на вход программы для расчета основных характеристик молекулярного взаимодействия (РОХМВ).

Алгоритм анализа данных, заложенный в программу РОХМВ, позволяет сделать вывод о наличии или отсутствии водородной связи между рассматриваемой парой атомов ККМ и токсиканта. Для этого используются следующие правила:

1. Расстояние ρ между атомами рассматриваемой пары из множества ПАЦ, между которыми предполагается образование водородной связи, не должно превышать допустимую величину водородной связи для данных атомов. Это расстояние должно быть меньше, чем сумма радиусов этих атомов [4].
2. Значение энергии адсорбции $\Delta E_{адс}$ должно быть строго меньше нуля, т.е. при образовании связи энергия должна только выделяться. Эта величина находится как разность между полной энергией конгломерата и суммой полных энергий молекул ее образующих:

$$\Delta E_{адс} = E_{общ} - (E_1 + E_2).$$

3. Сумма зарядов атомов молекул, входящих в конгломерат, должна быть отлична от нуля, поскольку это характеризует образование водородной связи между молекулами и, тем самым, подтверждает возможность того, что атомы из рассматриваемой пары являются активными центрами.

Таким образом, проверяется выполнение следующих условий:

- 1) $\rho \leq r_{ak_i} + r_{at_i}$, где r_{ak_i} , r_{at_i} - радиусы атомов рассматриваемой пары $(ak_i; at_i)$
- 2) $\Delta E_{адс} < 0$.
- 3) $\sum_{i=1}^N q_i \neq 0$, $\sum_{j=1}^M q_j \neq 0$.

Если хотя бы одно из условий не выполняется, то необходимо перейти к рассмотрению конгломерата, соответствующего следующей паре из ПАЦ.

Если все условия выполняются, то мы делаем вывод о том, что атом ККМ ak_i из рассматриваемой пары $(ak_i; at_i)$ является активным центром для данного токсиканта. Соответствующая информация об этом атоме заносится в базу данных активных центров клеточных мембран (БД АЦКМ).

Таким образом, запись в БД АЦКМ будет иметь вид:

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{Название ККМ; название реагента (токсиканта или антидота);} \\ \text{название атома } ak_i \text{ – активного центра} \end{array} \right\}.$$

Например, запись может выглядеть следующим образом:

{Метионин; Сероводород; O6 }.

Множество записей, соответствующих токсиканту и антидоту обозначим АЦКМ-Т и АЦКМ-АД. После осуществления записи в БД необходимо перейти к рассмотрению конгломерата, соответствующего следующей паре из ПАЦ, до тех пор, пока все множество ПАЦ не будет исчерпано. Данные, хранящиеся в БД АЦКМ удобно анализировать, используя графическое представление активных центров.

3.4. Способ визуализации полученных результатов

Введем понятие сигнатуры активных центров компонентов клеточной мембраны (САЦ ККМ), под которой будем понимать набор атомов, обеспечивающий идентификацию АЦ ККМ при воздействии конкретного токсиканта. Поскольку структурная формула молекулы не отражает данную информацию, необходимо ввести новый способ иллюстрации структуры молекул:

1. Изобразить молекулу ККМ в виде схемы, отражающей все атомы и связи между ними (учитывая двойные связи и циклы).
2. Каждому атому приписать порядковый номер, соответствующий его номеру в записи Z-матрицы. Номер указывается в произвольном месте рядом с наименованием атома в виде индекса.
3. Изобразить множество активных центров данного ККМ в виде направленных на них стрелок.

Такая схема позволяет не только наглядно изображать активные центры молекул, но и позволяет эффективно с ними работать при поиске антидотов к данному токсиканту. Пример иллюстрации САЦ при взаимодействии белка КМ с сероводородом представлен на Рисунке 3.

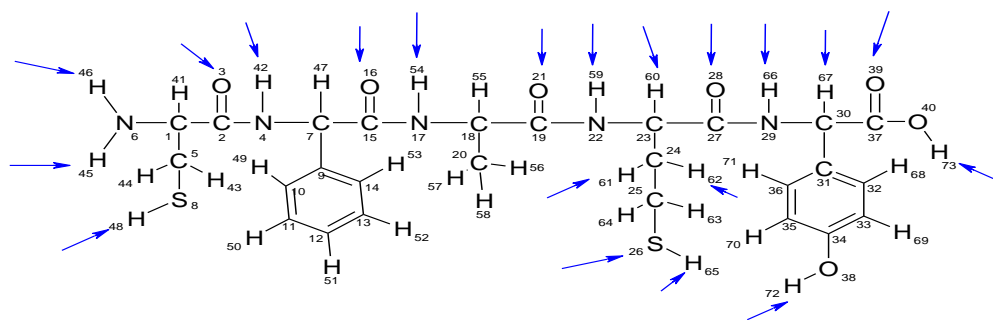


Рисунок 3 – Пример схемы САЦ при взаимодействии белка с сероводородом
 Figure 3 – An example of the SAC scheme for the interaction of protein with hydrogen sulfide

После анализа схем, иллюстрирующих САЦ ККМ можно перейти к рассмотрению методики подбора антидотов к токсиканту.

3.5. Методика подбора антидотов к рассматриваемому токсиканту

Идея данного этапа заключается в следующем: необходимо блокировать как можно большее число обнаруженных на предыдущем этапе активных центров КМ,

путем воздействия на мембрану каким-либо нейтральным веществом, который и будет выступать в качестве антитодата.

При этом была выдвинута гипотеза о том, что наиболее эффективными в качестве антитодатов будут такие вещества, в структуре которых имеются такие же активные группы, как и в структуре токсиканта. Подбор антитодатов включает в себя выполнение следующих основных шагов:

1. Из перечня веществ, влияние которых на организм человека в достаточной степени изучено, выбираем вещество, не оказывающее сильно выраженного негативного воздействия. При этом желательно, чтобы данное вещество содержало такие же активные группы, как и токсикант.
2. Моделируем взаимодействие выбранного вещества с элементами КМ аналогично тому, как это было сделано при рассмотрении взаимодействия ККМ с токсикантом. При этом результаты также заносятся в базу данных АЦКМ, где в качестве имени реагента указывается название антитодата. В результате получим множество АЦКМ-АД активных центров взаимодействия КМ и потенциального антитодата.
3. Сравниваем два множества: АЦКМ-Т и АЦКМ-АД с целью нахождения общих активных центров (ОАЦ) для каждой из категорий элементов в отдельности. Т.е. находим количество совпадающих активных центров для белковых ККМ (ОАЦБ); для углеводных ККМ (ОАЦУ) и для липидных ККМ (ОАЦЛ):

$$\begin{aligned} \text{ОАЦ}_B &= \{ \text{АЦКМ}_B - T \} \cap \{ \text{АЦКМ}_B - АД \}, \\ \text{ОАЦ}_U &= \{ \text{АЦКМ}_U - T \} \cap \{ \text{АЦКМ}_U - АД \}, \\ \text{ОАЦ}_L &= \{ \text{АЦКМ}_L - T \} \cap \{ \text{АЦКМ}_L - АД \}, \\ \text{ОАЦ} &= \text{ОАЦ}_B \cup \text{ОАЦ}_L \cup \text{ОАЦ}_U, \end{aligned}$$

где $\{ \text{АЦКМ}_B - T \}$, $\{ \text{АЦКМ}_U - T \}$, $\{ \text{АЦКМ}_L - T \}$ – множество активных центров белкового, углеводного, липидного компонентов клеточной мембраны при воздействии данным токсикантом соответственно; $\{ \text{АЦКМ}_B - АД \}$, $\{ \text{АЦКМ}_U - АД \}$, $\{ \text{АЦКМ}_L - АД \}$ – множество активных центров белкового, углеводного, липидного компонентов клеточной мембраны при воздействии данным антитодатом соответственно.

4. На схеме, полученной на основе способа, описанного в пункте 3.4, активные центры, заблокированные антитодатом, обозначим кружочками. Пример такого обозначения приведен на Рисунке 4.

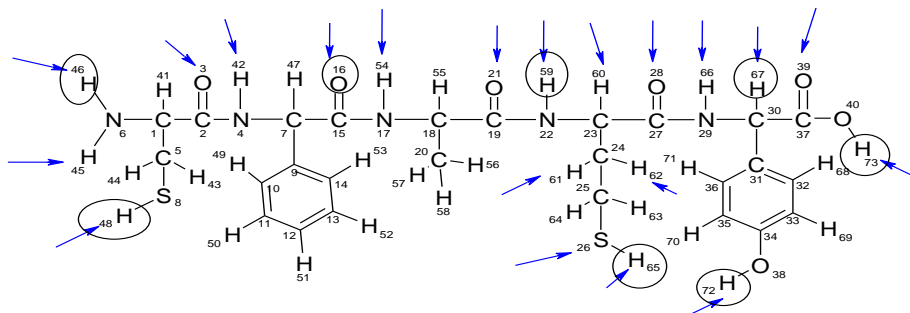


Рисунок 4 – Пример схемы блокирования антитодатом активных центров КМ
 Figure 4 – An example of an antidote blocking pattern of active sites of CM

5. Эффективность применения выбранного вещества в качестве антитодата может быть оценена по следующей формуле:

$$\Xi = \alpha_1 \cdot |\text{ОАЦ}_B| + \alpha_2 \cdot |\text{ОАЦ}_Y| + \alpha_3 \cdot |\text{ОАЦ}_L|,$$

где $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ – весовые коэффициенты, отражающие значимость блокирования активных центров белковых, углеводных и липидных компонент КМ соответственно; $|\text{ОАЦ}_B|, |\text{ОАЦ}_Y|, |\text{ОАЦ}_L|$ – мощности множества общих активных центров по белковой, углеводной и липидной компоненте КМ соответственно.

6. После перебора различных вариантов веществ для использования их в качестве антидотов производится их ранжирование по коэффициенту эффективности применения по отношению к данной КМ при воздействии рассматриваемого токсиканта.

Таким образом, предложенная методика позволяет получить ранжированный по степени эффективности перечень потенциальных антидотов к заданному токсиканту, а также схемы блокирования активных центров молекулами антидотов. На основе этих данных исследователь имеет возможность выбрать наиболее подходящее вещество для дальнейшего исследования (например, на наличие побочных эффектов, безвредность, натуральность, быстрое действие и т. п.).

4. Заключение

Таким образом, использование предложенной в работе методики математического моделирования позволяет: изучать воздействие токсикантов на ККМ; схематически изображать активные центры межмолекулярного воздействия; схематически изображать заблокированные рассматриваемым антидотом активные центры токсического воздействия; подбирать антидоты к воздействию токсикантов на ККМ.

5. Перспективы дальнейшего исследования

Полученные результаты являются весьма обнадеживающими и позволяют в дальнейшем перейти к поиску антидотов для широкого круга токсикантов при их воздействии на различные клетки живых организмов, включая растения.

Продолжением исследований будет разработка структуры, алгоритма работы и программного обеспечения, реализующего систему поддержки принятия решений (СППР) по подбору антидотов к воздействию токсиканта на компоненты клеточных мембран. А также проведение апробации предложенной методологии на конкретных примерах.

При формировании исходного списка потенциальных антидотов представляется целесообразным в дальнейшем разработать специальное ПО для установления степени сходства двух молекул между собой (молекул токсиканта и антидота) по определенным параметрам, отвечающим требованиям решаемой задачи. Данное ПО может быть реализовано с использованием нейронных сетей и базироваться на методах машинного обучения. Также с помощью предложенной методики может быть поставлена и решена задача блокирования активных центров токсиканта с целью предотвращения его взаимодействия с молекулами КМ. В дальнейшем представляется целесообразным рассмотреть применимость предложенного подхода к решению задач взаимодействия молекул неорганических веществ, например, с целью подбора эффективных сорбентов для очистки окружающей среды от токсического воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абилова З.З., Жарких Л.И., Алыков Н.М. Математическое моделирование воздействия левомецетина на п-ацетилгалактозамин. *Экологические системы и приборы*. 2016;1:32-37.
2. Абилова З.З., Жарких Л.И., Алыков Н.М. Математическое моделирование процессов воздействия левомецетина на структурные компоненты клеточной мембраны. *Экологические системы и приборы*. 2016;5:15-26.
3. Абилова З.З., Рамазанова К.И., Жарких Л.И., Алыков Н.М. Математическое моделирование воздействия флутамида и левомецетина на фосфолипид. *Экологические системы и приборы*. 2015;5:21-27.
4. Аликберова Л.Ю., Савинкина Е.В., Давыдова М.Н. Основы строения вещества. Методическое пособие. М.: МИТХТ. 2004. [Электронный ресурс]. URL: <http://alhimik.ru/stroenie> (Дата обращения .2019).
5. Бейдер Р. Атомы в молекулах. Квантовая теория. М.: Мир. 2001:532.
6. Жарких Л.И., Ажмухамедов И.М. Алгоритм определения активных центров межмолекулярного взаимодействия. *Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии*. 2018;1(41):144-151.
7. Затолокина М.А., Польской В.С., Зуева С.В., и др. Математическое моделирование и прогнозирование – как методы научного познания в медицине и биологии. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;124:539-543.
8. Зацепина Г.Н. Свойства и структура воды. М.: МГУ. 1974:168.
9. Зефилов Н.С., Кучанов С.И. (ред.) Применение теории графов в химии. Новосибирск: Наука. 1988:306.
10. Колпак Е.П., Горбунова Е.А., Балыкина Ю.Е., Гасратова Н.А. Математическая модель одиночной популяции на билокальном ареале. *Молодой ученый*. 2014;1:28-33.
11. Кук Д. Квантовая теория молекулярных систем. Единый подход. Пер с англ. М.: Интеллект. 2012:256.
12. Ларькина М.С., Сапрыкина Э.В., Кадырова Т.В., Ермилова Т.В., Пешкина Р.В. Антиоксидантная активность экстракта василька шероховатого при токсическом поражении печени крыс. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2011;8:25-28.
13. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Теория строения молекул. М.: Высшая школа. 1979:408.
14. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение. 1987:816.
15. Походенько-Чудакова И.О., Вилькицкая К.В. Макроскопические изменения после хирургического лечения п. alveolaris inferior, первично подвергнутого токсическому воздействию. *Вятский медицинский вестник*. 2013;4:17-19.
16. Рыжко И.В., Мишанькин Б.Н., Цураева Р.И., Щербанюк А.И., Анисимов Б.И. Инфекционно-токсическая модель чумы мышей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009;3:46-50.
17. Страйер Л. Биохимия. Пер. с англ. М.: Мир. 1984;1:232.
18. Тризно Н.Н., Галимзянов Х.М., Никулина Д.М., Спиридонова В.А., Голубкина Е.В., Дюкарева О.С., Тризно М.Н. Изменения гемостазиологического профиля крыс при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа и возможности их коррекции. *Астраханский медицинский журнал*. 2017;12(2):75-81.
19. Тризно Н.Н., Голубкина Е.В., Тризно М.Н., Дюкарева О.С. Состояние системы гемостаза у крыс после хронической интоксикации сероводородсодержащим газом. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4:75.
20. Усов К.И., Гуськова Т.А., Юшков Г.Г. Роль пиридоксина гидрохлорида в развитии

- толерантности организма животных к токсическому действию изониазида. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):51-57.
21. Энциклопедия Кругосвет [Электронный ресурс]. URL: https://www.krugosvet.ru/enc/nauka_i_tehnika/himiya/vodorodnaya_svyaz.html (Дата обращения: 09.12.2019).
 22. ChemOffice Professional [Electronic resource]. URL: <https://www.perkinelmer.com/Product/chemoffice-professional-chemofficepro> (accessed 09.12.2019).
 23. Kleandrova V.V., Luan F., González-Díaz H., Ruso J. M., Melo A., SpeckPlanche A., Cordeiro M.N. Computational ecotoxicology: simultaneous prediction of ecotoxic effects of nanoparticles under different experimental conditions. *Environment International*. 2014;73:288-294.
 24. Luan F., Kleandrova V. ., González-Díaz H., Ruso J.M., Melo A., Speck-Planche A., Cordeiro M.N.D.S. Computer-aided nanotoxicology: assessing cytotoxicity of nanoparticles under diverse experimental conditions by using a novel QSTR perturbation approach. *Nanoscale*. 2014;6(18):10623-10630.
 25. Singh K.P., Gupta S., Ghorbanzadeh M., Fatemi M.H., Karimpour M., Puzyn T., Li J.H. Nano-QSAR modeling for predicting biological activity of diverse nanomaterials. *RSC Advances*. 2014;4(26):213-215.
 26. The General Atomic and Molecular Electronic Structure System. [Electronic resource]. Available at: www.msg.chem.iastate.edu/gamess/index.html (accessed 09.12.2019).

REFERENCES

1. Abilova Z.Z., Zharkih L.I., Alykov N.M. Matematicheskoe modelirovanie vozdeystviya levomicetina na n-acetilgalaktozamin [Mathematical modeling of the effects of chloramphenicol on n-acetylgalactosamine]. *Ecological systems and devices*. 2016;1:32-37 (in Russian).
2. Abilova Z.Z., Zharkih L.I., Alykov N.M. Matematicheskoe modelirovanie processov vozdeystviya levomicetina na strukturnye komponenty kletочноj membrany [Mathematical modeling of the effects of chloramphenicol on the structural components of the cell membrane]. *Ecological systems and devices*. 2016;5:15-26 (in Russian).
3. Abilova Z.Z., Ramazanov K.I., Zharkih L.I., Alykov N.M. Matematicheskoe modelirovanie vozdeystviya flutamida i levomicetina na fosfolipid [Mathematical modeling of the effects of flutamide and chloramphenicol on phospholipid]. *Ecological systems and devices*. 2015;5:21-27 (in Russian).
4. Alikberova L.YU., Savinkina E.V., Davydova M.N. Osnovy stroeniya veshchestva. Metodicheskoe posobie [Fundamentals of the structure of matter. Toolkit]. M.: MITHT. 2004. [Electronic resource]. (In Russ.) Available at: <http://alhimik.ru/stroenie> (accessed .2019).
5. Bejder R. Atomy v molekulah. Kvantovaya teoriya [Atoms in the molecules. Quantum theory]. M.: Mir. 2001:532 (in Russian).
6. Zharkih L.I., Azhmuamedov I.M. Algoritm opredeleniya aktivnyh centrov mezhmolekulyarnogo vzaimodeystviya [Algorithm for determining active centers of intermolecular interaction]. *Caspian Journal: Management and High Technologies*. 2018;1(41):144-151 (in Russian).
7. Zatolokina M.A., Pol'skoj V.S., Zueva S.V. i dr. Matematicheskoe modelirovanie i prognozirovaniye – kak metody nauchnogo poznaniya v medicine i biologii [Mathematical modeling and forecasting - as methods of scientific knowledge in medicine and biology].

- International Journal of Experimental Education*. 2015;124:539-543 (in Russian).
8. Zacepina G.N. Svoystva i struktura vody [Properties and structure of water]. M.: MGU, 1974:168 (in Russian).
 9. Zefirov N.S., Kuchanov S.I. (red.) Primenenie teorii grafov v himii [Application of graph theory in chemistry]. Novosibirsk: Nauka. 1988:306 (in Russian).
 10. Kolpak E.P., Gorbunova E.A., Balykina YU.E., Gasratova N.A. Matematicheskaya model' odinochnoj populyacii na bilokal'nom areale [A mathematical model of a single population on a bilocal area]. *Young scientist*. 2014;1:28-33 (in Russian).
 11. Kuk D. Kvantovaya teoriya molekulyarnykh sistem. Edinyj podhod [Quantum theory of molecular systems. Single approach]. Transl. From English. M.: Intellect, 2012:256.
 12. Lar'kina M.S., Saprykina E.V., Kadyrova T.V., Ermilova T.V., Peshkina R.V. Antioksidantnaya aktivnost' ekstrakta vasil'ka sherohovatogo pri toksicheskom porazhenii pecheni krys [Antioxidant activity of the cornflower rough extract in rat liver toxicity]. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2011;8:25-28 (in Russian).
 13. Minkin V.I., Simkin B.YA., Minyaev R.M. Teoriya stroeniya molekul [Theory of the structure of molecules]. M.: Vysshaya shkola. 1979:408 (in Russian).
 14. Ovchinnikov YU.A. Bioorganicheskaya himiya [Bioorganic chemistry]. M.: Education. 1987:816 (in Russian).
 15. Pohoden'ko-CHudakova I.O., Vil'kickaya K.V. Makroskopicheskie izmeneniya posle hirurgicheskogo lecheniya n. alveolaris inferior, pervichno podvergnutogo toksicheskomu vozdeystviyu [Macroscopic changes after surgical treatment n. alveolaris inferior, primarily exposed to toxic effects]. *Vyatka Medical Bulletin*. 2013;4:17-19 (in Russian).
 16. Ryzhko I.V., Mishan'kin B.N., Curaeva R.I., Shcherbanyuk A.I., Anisimov B.I. Infekcionno-toksicheskaya model' chumy myshej [Infectious-toxic model of mouse plague]. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2009;3:46-50 (in Russian).
 17. Strajer L. Biohimiya [Biochemistry]. Transl. From English. M.: Mir. 1984:1:232 (in Russian).
 18. Trizno N.N., Galimzyanov H.M., Nikulina D.M., Spiridonova V.A., Golubkina E.V., Dyukareva O.S., Trizno M.N. Izmeneniya gemostaziologicheskogo profilya krys pri hronicheskom vozdeystvii serovodorodsoderzhashchego gaza i vozmozhnosti ih korrekcii [Changes in the hemostasiology profile of rats during chronic exposure to hydrogen sulfide-containing gas and the possibility of their correction]. *Astrakhan Medical Journal*. 2017;12(2):75-81 (in Russian).
 19. Trizno N.N., Golubkina E.V., Trizno M.N., Dyukareva O.S. Sostoyanie sistemy gemostaza u krys posle hronicheskoy intoksikacii serovodorodsoderzhashchim gazom [The state of the hemostatic system in rats after chronic intoxication with hydrogen sulfide-containing gas]. *Modern problems of science and education*. 2017;4:75 (in Russian).
 20. Usov K.I., Gus'kova T.A., Yushkov G.G. Rol' piridoksina gidrohlorida v razvitii tolerantnosti organizma zhivotnykh k toksicheskomu deystviyu izoniazida [The role of pyridoxine hydrochloride in the development of animal organism tolerance to the toxic effect of isoniazid]. *Tuberculosis and lung diseases*. 2018;96(6):51-57 (in Russian).
 21. Enciklopediya Krugosvet [Encyclopedia Krugosvet]. [Electronic resource]. (In Russ.) Available at: https://www.krugosvet.ru/enc/nauka_i_tehnika/himiya/vodorodnaya_svyaz.html (accessed 09.05.2019).
 22. ChemOffice Professional [Electronic resource]. URL: <https://www.perkinelmer.com/Product/chemoffice-professional-chemofficepro> (accessed 09.07.2019).

23. Kleandrova V.V., Luan F., González-Díaz H., Ruso J.M., Melo A., SpeckPlanche A., Cordeiro M.N. Computational ecotoxicology: simultaneous prediction of ecotoxic effects of nanoparticles under different experimental conditions. *Environment International*. 2014;73:288-294.
24. Luan F., Kleandrova V.V., González-Díaz H., Ruso J.M., Melo A., Speck-Planche A., Cordeiro M.N.D.S. Computer-aided nanotoxicology: assessing cytotoxicity of nanoparticles under diverse experimental conditions by using a novel QSTR perturbation approach. *Nanoscale*. 2014;6(18):10623-10630.
25. Singh K.P., Gupta S., Ghorbanzadeh M., Fatemi M.H., Karimpour M., Puzyn T., Li J.H. Nano-QSAR modeling for predicting biological activity of diverse nanomaterials. *RSC Advances*. 2014;4(26):213-215.
26. The General Atomic and Molecular Electronic Structure System. [Electronic resource]. Available at: www.msg.chem.iastate.edu/games/index.html (accessed 09.07.2019).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATIONS ABOUT AUTHORS

Ажмухамедов Искандар Маратович, декан факультета цифровых технологий и кибербезопасности, д.т.н., профессор, Астраханский государственный университет, Астрахань, Российская Федерация.

email: aim_agtu@mail.ru

ORCID: [0000-00019058-123X](https://orcid.org/0000-00019058-123X)

Iskandar M. Azhmuamedov, Dean Of The Faculty Of Digital Technology And Cybersecurity, Doctor Of Technical Sciences, Professor, Astrakhan State University, Astrakhan, Russian Federation.

Жарких Леся Ивановна, доцент кафедры информационной безопасности, к.т.н., Астраханский государственный университет, Астрахань, Российская Федерация.

email: lesy_g@mail.ru

Lesya I. Zharkikh, Associate Professor Of The Department Of Information Security Candidate Of Technical Sciences, Astrakhan State University, Astrakhan , Russian Federation.