
СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

УДК 004.9/.942

СТРУКТУРНО-АДСОРБЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ТОКСИЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА БИОПОЛИМЕРЫ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ

Н.В. Золотарева, Н.М. Алыкков

Предложена модель процесса воздействия низкомолекулярных токсичных соединений на структурные элементы биологической мембраны на основе структурно-адсорбционного представления механизма образования связей. Квантово-механический аппарат позволяет решить задачу поиска минимума энергии, а корреляция с экспериментальными данными по геометрии позволяет оценить предложенную модель.

Ключевые слова: адсорбционная модель, квантово-механический аппарат, биополимеры, геометрическая оптимизация, активные центры.

Key words: model of adsorption, the quantum-mechanical apparatus, biopolymers, geometrical optimization, the active centers.

В последние десятилетия экологические проблемы отличаются остротой наблюдающихся процессов и явлений, вызванных мощным антропогенным давлением на природные системы. В настоящее время к основным источникам токсических выбросов (H_2S , SO_2 , CO и др.) относятся продувка скважин, факельное хозяйство (на примере Астраханского газоперерабатывающего завода – АГПЗ), различного рода утечки газа, площадки разлива жидкой серы, установки Клауса типа «Сульфрен».

Токсическому воздействию диоксида серы подвергаются не только рабочие, но и жители ближайших населенных мест. Общее действие диоксида серы заключается в нарушении углеводного и белкового обмена, угнетении окислительных процессов в головном мозге, печени, мышцах, снижении содержания витаминов B_1 и C . Диоксид серы также влияет на кроветворные органы, способствует образованию метгемоглобина, вызывает изменения в эндокринных органах и костной ткани.

Современные исследования и методы борьбы ограничиваются лишь оказанием медицинской помощи в виде лечения конкретного заболевания. Однако если подойти к этому вопросу со стороны прогнозирования очагов воспаления на молекулярном уровне, то можно смоделировать возможные процессы, происходящие на поверхности клеточной мембраны при воздействии на них токсикантов, это позволит установить активные центры в сложных биополимерных структурах. Знание о потенциальных мишенях воздействия в биологических мембранах позволит с помощью современных компьютерных программ изучить свойства веществ (антидотов-блокаторов), при взаимодействии с которыми наш организм не будет «реагировать» на природу токсикантов.

Данная проблема является актуальной, интересной и в то же время сложной с позиций изучения строения и превращения макромолекул, поскольку в процессе образования комплексов «мембрана – токсикант» необходимо учитывать следующие факторы: дальней-

вующие электростатические взаимодействия между компонентом мембраны (например, белком) и токсикантом, геометрическое и энергетическое соответствие областей связывания, водородные связи, ван-дер-ваальсовы взаимодействия и прочее.

К сожалению, в настоящее время не существует универсального метода моделирования процессов образования комплексов «мембрана – токсикант», учитывающего вышеперечисленные факторы и точно прогнозирующего структуру образовавшегося комплекса. Однако возможным является исследование отдельных стадий. Таким образом, определены задачи исследования: поиск способа решения; применение методов для достижения поставленной цели; обработка полученных результатов и визуализация результатов расчетов в виде схем взаимодействий.

В качестве теоретической модели предлагаем рассмотреть ситуацию, когда между компонентом мембраны и токсикантом образуются водородные связи, а расчет характеристических показателей осуществляется с использованием квантово-механического аппарата. Моделирование процесса воздействия одного компонента на другой неразрывно связано с изучением процессов сорбции, в этом случае поверхность мембраны является «сорбционным материалом».

Поскольку мембраны представляют собой сложные системы, состоящие из отдельных молекул белков, углеводов и липидов, то расчеты можно свести к исследованию процессов воздействия низкомолекулярных соединений на отдельные фрагменты мембраны. Дефрагментирование кластера мембраны на отдельные составляющие позволяет упростить расчеты. Модель белка представима в виде последовательности аминокислотных остатков, например, пентапептида $C_{26}H_{33}N_5O_7S_2$, модель углевода – в виде олигосахарида $C_{12}H_{22}O_{11}$, липида – в виде диглицерида $C_{15}H_{24}O_5$.

Если использовать теорию графов, то можно построить структуру молекул следующим образом: вершины графа соответствуют атомам (O, S, H и др.) молекул, а ребра – связям (O–H, S–H и др.) [3, 5]. В результате, молекулярный граф задается в виде матрицы связей (1). Если молекула токсиканта образована по типу А-В-С, как большинство низкомолекулярных токсичных соединений (SO_2 , H_2S , NO_2), ей соответствует матрица вида 1.

	A	B	C
A	y	1	0
B	1	y	1
C	0	1	y

(1)

где $y = (\alpha - E)/\beta$; α – кулоновский интеграл; β – резонансный интеграл; E – полная энергия молекулярной орбитали (МО).

Каждая МО представлена в виде линейной комбинации атомных орбиталей φ_n :

$$\Psi_i = c_{i1}\varphi_1 + c_{i2}\varphi_2 + \dots + c_{ik}\varphi_k + \dots + c_{in}\varphi_n \quad (2)$$

где Ψ_i – i -я молекулярная орбиталь, c_{ik} – орбитальный коэффициент.

Задача сводится к отысканию наилучшего набора значений орбитальных коэффициентов, который соответствует минимальному значению энергии МО и отвечает наиболее стабильному распределению электронной плотности. Этого можно добиться, используя вариационный принцип:

$$E = \frac{\int \Psi_i^* H \Psi_i d\tau}{\int |\Psi_i|^2 d\tau} \quad (3)$$

где $d\tau$ – элементарный объем.

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Процедура минимизации функции по орбитальным коэффициентам позволяет найти оптимальные конфигурации исходных молекул:

$$\frac{\partial E}{\partial c_{ik}} = 0 \quad (4)$$

При моделировании процесса воздействия необходимо учитывать различные способы расположения токсиканта по отношению к конкретному типу атома в структуре биополимера. По количеству реакционно-способных атомов в молекуле биополимера можно судить о количестве образующихся адсорбционных систем.

При построении адсорбционной модели воздействия будем опираться на статическую модель Коулсона и Лонге-Хиггинса [4]. За основными изменениями в структуре биополимера можно следить по ближайшему окружению при образовании межмолекулярных связей. Поэтому можно ограничиться анализом трех-пяти атомов, например, если к атому Н в реагирующей молекуле (биополимер) приближается молекула реагента А (диоксид серы) по рис. 1, необходимо изучить изменения, происходящие с ближайшими атомами (*s*, *p*, *t*) в структуре биополимера при приближении и удалении реагента А.

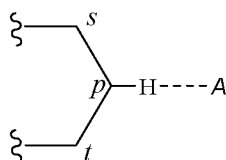


Рис. 1. Модель образования водородной связи

Количество взаимодействий зависит от типа и индивидуальных особенностей атомов. В молекуле SO_2 присутствуют два типа атома – электроположительный атом серы и электроотрицательный атом кислорода. Обозначим x_1 – S и x_2 – O и составим матрицу образующихся адсорбционных систем (4) при взаимодействии токсиканта с биополимером: SO_2 – пентапептид, $j = 40$, где j соответствует количеству атомов водорода (электроположительный) и кислорода (электроотрицательный) в молекуле биополимера; SO_2 – олигосахарид, $j = 33$; SO_2 – диглицерид, $j = 29$. Характеристическими показателями протекания процесса воздействия являются энергетические параметры $E_1 \dots E_n$ образующихся систем.

SO_2 – пентапептид	E_1	E_2	E_3	E_4	E_5	...	E_{40}	(5)
x_1	1	1	0	0	0	...	1	
x_2	0	0	1	1	1	...	0	
SO_2 – олигосахарид	E_1	E_2	E_3	E_4	E_5	...	E_{33}	
x_1	1	1	1	1	1	...	0	
x_2	0	0	0	0	0	...	1	
SO_2 – диглицерид	E_1	E_2	E_3	E_4	E_5	...	E_{29}	
x_1	1	1	1	0	0	...	0	
x_2	0	0	0	1	1	...	1	

В таблице приведены некоторые модели адсорбционных систем [2].

Модели образования адсорбционных систем при воздействии диоксида серы на структуру пентапептида

SO ₂ – пентапептид	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄
X ₁			–	–
X ₂	–	–		

Согласно рис. 1, длина связи между атомом Н биополимера и ближайшим атомом молекулы А (диоксида серы) варьирует от 1,75 до 1,90 Å, энергия адсорбционной системы (E_k), в нашем случае E₁(x₁), может быть представлена в виде:

$$E_1 = \underbrace{c_1^2(S) \cdot \alpha(S)}_{1,75} + \underbrace{c_1^2(S) \cdot \alpha(S)}_{1,90} + 2 \left(\underbrace{c_1(S) \cdot c_2(O) \cdot \beta(S...O)}_{1,75} + \underbrace{c_1(S) \cdot c_2(O) \cdot \beta(S...O)}_{1,90} \right) \quad (6)$$

Поиск орбитальных коэффициентов и собственных значений энергии проводится численными методами решения систем линейных уравнений. Начальными условиями являются c_j(0) = c_j⁰, i = 1,2 (электроположительный и электроотрицательный атомы в молекуле токсиканта), j = 40 (для пентапептида):

$$\sum_{i=1}^{40} (\alpha - E_j \beta) \cdot c_j = 0 \quad (7)$$

Система уравнений (7) нормируется по орбитальным коэффициентам с учетом волновой функции φ_j каждой пары молекулярной орбитали:

$$c_{i1}^2 \varphi_1 + c_{i2}^2 \varphi_2 + \dots + c_{i40}^2 \varphi_{40} = \sum_{i=1}^{40} c_{ij}^2 \varphi_j = 1 \quad (8)$$

После того, как закончился поиск энергии адсорбционных систем, осуществляется расчет энергии адсорбции процесса ΔE_{адс}:

$$\Delta E_{адс} = E_{полн}(система) - [E_{полн}(компонент) + E_{полн}(SO_2)] \quad (9)$$

Данная процедура позволяет из n-количества адсорбционных систем отобрать только те, которые обладают значительным запасом энергии и являются стабильными конфигурациями.

Минимум энергии адсорбции свидетельствует о наиболее удачном сцеплении между молекулами. В связи с этим задача сводится к анализу образующихся устойчивых конфигураций, т.е. решается вопрос об активных центрах в структуре биополимера: на каком расстоянии токсиканта от мембраны проявляется повышенная склонность к атаке. Если воспользоваться уравнением:

$$\int_{r_0}^r \Psi^* H \Psi dr = E_{адс} \quad (10)$$

где r₀ соответствует минимальному расстоянию взаимодействующих атомов, которое составляет 1,75 Å, а r соответствует максимальному удалению атомов в адсорбционной систе-

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

ме $1,90 \text{ \AA}$, Ψ – волновая функция, характеризующая общую молекулярную орбиталь в образующейся системе, то можно рассчитать расстояние $(r - r_0)$, при котором образуется оптимальная связь между токсикантом и биополимером клеточной мембраны. Это позволяет установить наиболее устойчивые адсорбционные системы и определить участки биополимеров, которые с наибольшей вероятностью подвержены максимальной атаке со стороны токсиканта. В нашем случае процесс моделирования носит многошаговый итерационный характер. В результате на каждой итерации циклическая процедура моделирования повторяется до тех пор, пока не будет достигнута сходимость.

Геометрическая оптимизация процесса взаимодействия

Для решения задачи геометрической оптимизации установим критерии, при которых обеспечивается образование стабильной формы адсорбционных систем:

- минимум полной энергии E_j , или равенство градиента функции энергии нулю;
- минимум энергии адсорбции ΔE_j .

Основное ограничение накладывается на расстояние между атомами взаимодействующих молекул, которое лежит в интервале $1,75 \text{ \AA} \leq r \leq 1,90 \text{ \AA}$.

При моделировании процесса реализована градиентная форма оптимизации с использованием метода следования собственному вектору. Алгоритм следования собственному вектору включает несколько последовательных стадий. На первой стадии определяется стартовая точка поиска, в которой вычисляется значение среднеквадратичного градиента (G).

$$G = \sqrt{\frac{\sum_i \left(\frac{\partial E}{\partial x_i} \right)^2 + \left(\frac{\partial E}{\partial y_i} \right)^2 + \left(\frac{\partial E}{\partial z_i} \right)^2}{3n}} \quad (11)$$

где суммирование производится по всем n атомам молекулярной модели; x_i, y_i, z_i – декартовы координаты i -ого атома.

Процедуру повторяют до тех пор, пока полная энергия для двух последовательных итераций не будет совпадать с заданной точностью Δ , где $E^{(k)} - E^{(k-1)} \leq \Delta$. Далее производится поиск критической точки в направлении собственного вектора проверкой условия окончания поиска по заданной величине нормы градиента или по критерию максимального числа итераций.

Молекула с начальными координатами не является равновесной, поэтому критерием окончания поиска точки экстремума на первой стадии является установление «завышенной» величины градиента – 10^{-2} кДж/(моль·Å). Это позволяет выявить локальные стационарные точки, которым соответствуют метастабильные конфигурации. При достижении сходимости между итерациями все изменения в геометрии отражаются в матрице связей для молекул (1), для адсорбционных систем (5). Таким образом, на первой стадии осуществляется многочисленный отбор возможных вариантов образования адсорбционных систем.

Большинство расчетов в первом приближении, как правило, имеет разногласие с параметрами, регистрирующими стабильность конфигураций, поэтому задачу оптимизации можно свести ко второй стадии моделирования. Дальнейшее снижение градиента до 10^{-5} кДж/(моль·Å) позволяет скорректировать геометрию найденных адсорбционных систем с целью обнаружения критической точки на поверхности энергии.

Нами проведена комплексная проверка применимости разработанной модели к изучению процессов воздействия на примере таких компонентов, как сероводород [5], диоксид азота и другие. В результате вычислительный эксперимент показал, что необходимо использовать условия выбора оптимальных конфигураций, это позволяет из n -количества образующихся систем установить наиболее стабильные, обозначив соответствующие атомы (○),

и отсеять менее устойчивые, обозначив (\rightarrow), в знак того, что атака со стороны токсиканта возможна.

Рассмотрим критерии оптимального выбора конфигураций и условия их выполнения, предложенные для решения поставленной цели.

1. Если длина связи между атомами взаимодействующих молекул лежит в интервале 1,750–1,820 Å, то осуществляется поиск минимального значения энергии формирования $\Delta E_{\text{адс}}$, который соответствует наиболее выгодной системе. При выполнении условия взаимодействующий атом молекулы биополимера обозначается (\odot), это свидетельствует о высокой реакционной способности атома; если условие не выполняется, то процесс переходит на проверку п. 3.

2. Если разность $d_{j+1} = (\Delta E_{\text{min}} - \Delta E_{j+1}) \leq 5$ кДж/моль, то взаимодействующий атом биополимера в системе $j+1$ также обозначается (\odot); если условие не выполняется, то фиксируется (\rightarrow).

3. Если длина связи между атомами взаимодействующих молекул лежит в интервале 1,821–1,900 Å, то осуществляется поиск минимального значения $\Delta E_{\text{адс}}$ из выбранных систем. При выполнении условия, взаимодействующий атом в молекуле биополимера обозначается (\odot).

4. Если разность $d_{j+1} = (\Delta E_{\text{min}} - \Delta E_{j+1}) \leq 3$ кДж/моль, то атом в системе ($j+1$) фиксируется (\odot); если условие не выполняется, то фиксируется (\rightarrow), что свидетельствует о слабой активности атомов вступать во взаимодействия.

В случае если на первом или на третьем этапах присутствует только одна система, предусмотрен дополнительный случай, когда энергия адсорбции k -системы подлежит сравнительному анализу с другими системами, не входящими в указанный диапазон длины связи. Это позволяет адекватно оценить весь спектр рассматриваемых моделей взаимодействия. В результате на каждом этапе отбирается от одной до нескольких наиболее устойчивых адсорбционных систем.

Компьютерная реализация позволяет продемонстрировать схемы формирования адсорбционных систем на поверхности фрагмента клеточной мембраны (пентапептида) под воздействием диоксида серы.

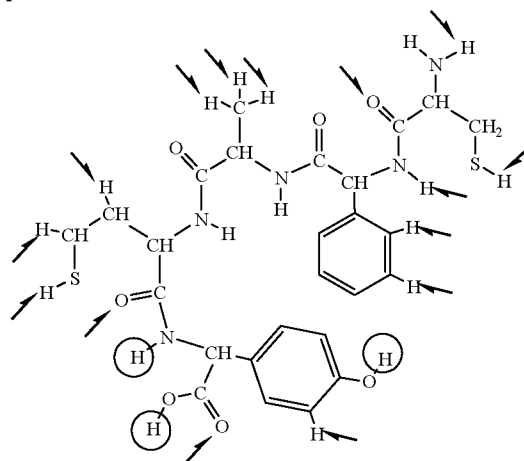


Рис. 2. Модель установления активных центров на поверхности биополимера (пентапептида) атаки со стороны токсиканта

Разработанная структурно-адсорбционная модель воздействия низкомолекулярных токсикантов на биополимеры клеточной мембраны ориентирована на изучение адсорбционных процессов и установление активных центров в сложных структурах. Это позволяет представить информацию о возможных механизмах направленного воздействия токсикантов

СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

на объекты окружающей среды. В данной работе мы постарались осветить проблему и необходимость разработки модели, а компьютерная реализация позволяет согласованно подходить к решению поставленной задачи.

Библиографический список:

1. *Жарких, Л. И.* Квантово-химическое кластерное моделирование процесса адсорбции сероводорода на поверхности белковой мембраны / Л. И. Жарких // Вестник МГОУ. – 2006. – № 9. – С. 56–59.
2. *Казанцева, Н. В.* (Золотарева) Теоретическое обоснование сорбции диоксида серы на структурных элементах клеточных мембран / Н. В. Казанцева (Золотарева) // Экологические системы и приборы. – 2007. – №9. – С. 35–37.
3. *Соловьев, М. Е.* Компьютерная химия / М. Е. Соловьев, М. М. Соловьев. – М. : СОЛОН – Пресс, 2005. – 536 с.
4. *Хигаси, К.* Квантовая органическая химия / К. Хигаси, Х. Баба, А. Рембаум – М. : Мир, 1967. – 380 с.
5. *Химические* приложение топологии и теории графов / под ред. Р. Кинга. – М. : Мир, 1987. – 560 с.

УДК 539.194

СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МОНОГАЛОИДОЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗОНИТРИЛА

М.Д. Элькин, А.П. Смирнов, И.И. Гордеев

В рамках гибридного функционала плотности DFT/B3LYP построены структурно-динамические модели моногалогидозамещенных бензонитрила. Исследовано влияние ангармонизма колебаний, выяснен механизм межмолекулярного взаимодействия.

Ключевые слова: *колебательные спектры галогидозамещенных бензонитрила, резонансные эффекты, ангармонизм колебаний, межмолекулярное взаимодействие.*

Key words: *halogen monosubstituted benzonitrile, vibrational spectra, resonance effects, anharmonicity of vibration, intermolecular interaction.*

Теоретический и практический интерес к замещенным бензола как продуктам деятельности целого ряда химических предприятий в последнее время только усилился. В первую очередь, это связано с экологическим мониторингом водных ресурсов. Использование методов оптической физики в данном направлении связано с построением структурно-динамических моделей исследуемых молекулярных объектов.

Анализ структурно-динамических моделей замещенных бензонитрила, основанный на использовании спектральных данных по колебательным спектрам соединений, производился неоднократно. В работе [9] была предпринята попытка обобщить имеющиеся экспериментальные данные по спектрам инфракрасного поглощения и комбинационного рассеяния монометил- и моногалогидозамещенных бензонитрила. Теоретической основой для классификации и интерпретации фундаментальных колебаний монозамещенных бензонитрила являлась классическая схема расчетов [3], не выходящая за рамки гармонического приближения теории молекулярных колебаний [6]. В этой схеме гармонические силовые поля переносятся из молекулярных фрагментов, родственных по электронной структуре исследуемым молекулярным объектам, а затем в рамках методов решения обратных задач уточняется ис-