

---

---

## СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

УДК 544.183.264+544.142.4+539.192

### МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЕ ПОИСК АНТИДОТОВ ПРОТИВ АФЛАТОКСИНОВ

*Медовикова Юлия Евгеньевна, аспирант, Астраханский государственный университет, 414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, e-mail: medokass25@mail.ru.*

*Алыкков Нариман Мирзаевич, доктор химических наук, профессор, Астраханский государственный университет, 414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, e-mail: alfia2007@mail.ru.*

*Антидоты – вещества, которые уменьшают или сводят на нет пагубное влияние ядов, токсинов на живые организмы или отдельные структурные составляющие живых организмов.*

*Работа посвящена теоретическому изучению методами квантовой химии процессов взаимодействия двух веществ со структурными элементами живых организмов.*

*С использованием математического моделирования, численных методов и комплексов программ изучены основные структурные и термодинамические характеристики, которые позволяют использовать в качестве антидота к воздействию афлатоксина В1 орнитин.*

*Введен численный критерий Z, который дает оценку активности реакционных центров компонента живой клетки при взаимодействии с молекулами токсина и предполагаемого антидота и одновременно характеризует способность молекулы-антидота блокировать эти реакционные центры. Критерий Z не должен противоречить условиям отбора адсорбционных комплексов (АК) и должен учитывать значения энтальпии образования АК и число таких значений.*

*Критерий Z эквивалентен величине энтальпии образования АК, имеет ту же размерность (кДж/моль), но охватывает обобщенную систему трех веществ: «токсикант – структурный компонент клетки – антидот».*

*Представлен алгоритм, отражающий порядок расчетов взаимодействия токсиканта и антидота со структурным компонентом клетки, предложена формула для его вычисления.*

**Ключевые слова:** *афлатоксин, орнитин, математическое моделирование, антидот, численный критерий, адсорбционный комплекс, полуэмпирический РМЗ-метод, токсикант, структурный компонент клетки, энергия образования, активный центр.*

### MATHEMATICAL MODELING, PROVIDING SEARCH FOR ANTIDOTES AGAINST AFLATOXINS

*Medovikova Julia E., Postgraduate student, Astrakhan State University, 20a Tatishchev str., Astrakhan, 414056, Russia, e-mail: medokass25@mail.ru.*

*Alykkov Nariman M., D.Sc. in Chemistry, Full Professor, Astrakhan State University, 20a Tatishchev str., Astrakhan, 414056, Russia, e-mail: alfia2007@mail.ru.*

*Antidotes are the substances which reduce or nullify the harmful effect of poisons, toxins on living organisms, or individual structural components of living organisms.*

*The work is devoted to the theoretical study by the methods of quantum chemistry of processes of interaction of two substances with the structural elements of living organisms.*

*Using mathematical modeling, numerical methods and program complexes the basic structural and thermodynamic properties are studied that allow to use as an antidote to the effects of aflatoxin B1 the ornithine.*

*A numerical criterion for Z is introduced which gives an estimation of the reaction of active centers of component of living cells in the interaction with molecules of the toxin and antidote and characterizes the ability of the molecule – an antidote to block these reaction centers.*

*Criterion for Z should to take into account a several factors:*

- *to comply with the criteria of the adsorption complexes (AC);*
- *to take into account the enthalpies of formation of the AC;*
- *to consider the number of such values.*

*Criterion for Z is equivalent to the value of the enthalpy of formation of adsorption complexes, has the same dimension (kJ / mol), but covers the generalized system of three substances: “toxicant – a structural component of cell – an antidote”.*

*The algorithm, which reflects the order of calculations of the interaction of toxicant and an antidote to the structural component of cells, proposed a formula to calculate it.*

**Key words:** *aflatoxin, ornitin, mathematical modeling, antidote, numerical criterion, adsorption complex, semiempirical method PM3, toxicant, structural components of cells, energy of formation, active center.*

На современном этапе развития биохимии и медицины необходим научно обоснованный поиск различных веществ, которые уменьшали бы или сводили на нет пагубное влияние ядов, токсинов на живые организмы или отдельные структурные составляющие живых организмов. Такие вещества называются антидотами. Требования, которые необходимо предъявлять к антидотам:

- абсолютная безопасность антидотов для живых организмов;
- использование в качестве антидотов уже известных веществ (лекарственных препаратов или пищевых компонентов, которые уже применяются на практике для иных целей);
- коммерческая целесообразность использования (возможность покупки человеком с любым достатком);
- выпуск веществ-антидотов отечественной промышленностью;
- доступность веществ-антидотов (возможность приобретения в любой аптеке, вне зависимости от ее географического удаления).

**Принцип воздействия антидотов.** Взаимодействие токсичных веществ со структурными элементами живых организмов (далее – элементы) происходит с образованием достаточно прочных связей между токсикантом и этими элементами организма. При этом нарушаются метаболические процессы, в результате чего возникает то или иное заболевание. Антидот может действовать двояко: в одном случае он образует менее прочные связи с элементом, но из-за того что концентрация антидота значительно превышает концентрацию токсиканта, возникают препятствия, которые не может преодолеть токсикант. Подобного типа процессы хорошо известны в биологии. Во втором случае антидот образует более прочное соединение с элементом, но при этом он не испытывает каких-либо изменений, и метаболические процессы проходят на прежнем уровне. Это может быть связано с тем, что антидот через какое-то время претерпевает изменения в структуре (например, происходит его гидролиз или он разрушается ферментами организма), но этого времени вполне достаточно, чтобы токсикант прошел мимо элемента (т.е. мишени).

Задачей настоящей работы является теоретическое изучение методами квантовой химии процессов взаимодействия двух веществ со структурными элементами живых организмов.

---

---

## СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

---

---

Первое вещество-представитель микотоксинов – афлатоксин В<sub>1</sub>.

Все афлатоксины являются ядами с выраженным гепатотропным действием – во всех случаях органом-мишенью является печень. При этом наблюдаются обширные коагуляционные и жировые некрозы гепатоцитов вплоть до массивных субтотальных некрозов паренхимы, а также жировая и белковая дистрофия в менее поврежденных клетках.

Его взаимодействие с различными компонентами живой клетки нами было изучено ранее [1, с. 53–58; 2, с. 48–52].

Второе вещество – орнитин. Орнитин (торговые наименования: Гепа-Мерц, Орницетил) – лекарственный препарат, гепатопротектор с брутто-формулой C<sub>3</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, химическое название – L-альфа, бета-диаминовалериановая кислота (в виде аспартата или кетоглутарата) [3].

С использованием математического моделирования, численных методов и комплексов программ изучены основные структурные и термодинамические характеристики, которые позволяют использовать в качестве антидота к воздействию афлатоксина В<sub>1</sub> орнитин.

**Методика исследования.** Решение задачи оценки межмолекулярных взаимодействий сводится, строго говоря, к решению уравнения Шредингера для системы взаимодействующих молекул.

$$H\psi(R', r') = E\psi(R' r'), \quad (1)$$

Уравнение (1) может быть решено только приближенно.

Для приближенного решения уравнения Шредингера используется уравнение Хартри-Фока для электронной конфигурации с замкнутыми оболочками:

$$\hat{F}(i)\varphi_n(i) = \varepsilon_n\varphi_n(i), \quad (2)$$

с одноэлектронным оператором

$$\hat{F} = h + \sum_m (2\hat{J}_m - \hat{K}_m), \quad (3)$$

который принято называть оператором Фока, или фокианом.

Рутан и независимо Холл предложили представить варьируемые функции в виде линейных разложений по заданному базисному набору  $\{\Phi_q\}$  и варьировать только коэффициенты  $c_{qn}$  в этих разложениях:

$$\varphi_n = \sum_{q=1}^v c_{qn} \Phi_q. \quad (4)$$

В результате интегро-дифференциальное уравнение Хартри-Фока для орбиталей заменяется системой нелинейных алгебраических уравнений для коэффициентов, записываемой в матричном виде как

$$F c_n = \varepsilon_n S c_n, \quad (5)$$

где F и S – квадратные матрицы порядка  $v \times v$  на базисных функциях  $\Phi_q$ , F – матрица оператора  $\hat{F}$ , S – матрица интегралов перекрывания  $\langle \Phi_q | \Phi_r \rangle$ ,  $c_n$  – одностолбцовая матрица искомым коэффициентов  $c_{nq}$ . Уравнение (5) принято называть уравнением Рутана.

Поскольку необходимым условием экстремума является равенство нулю градиента функции потенциальной энергии молекулярной системы от всех ее независимых геометрических координат  $E(q) = E(q_1, q_2, \dots, q_{3n-6})$  в критической точке (где  $n$  – количество атомных ядер, из которых состоит молекула), то малое значение нормы RMS Gradient (среднеквадратичный градиент) свидетельствует о близости к точке экстремума.

$$RMS\ Gradient = (3n)^{-1} \left( \sum_i \left( \frac{\partial E}{\partial x_i} \right)^2 + \left( \frac{\partial E}{\partial y_i} \right)^2 + \left( \frac{\partial E}{\partial z_i} \right)^2 \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (6)$$

где суммирование производится по всем  $n$  атомам модели,  $x_i, y_i, z_i$  – декартовы координаты  $i$ -го атома.

По умолчанию значение критерия окончания поиска установлено равным  $0,1 \frac{\text{ккал/моль}}{\text{Å}}$ .

Для вычисления энергии был использован полуэмпирический метод PM3. Оценкой энергии является энтальпия образования адсорбционных комплексов  $\Delta H_{обр} AK$  (*Total Energy*), которую обычно сравнивают со справочными или экспериментальными данными:

$$\Delta H_{обр} = E_{\text{полн}}(AK) - [E_{\text{полн}}(\text{структурн. комп. клетки}) + E_{\text{полн}}(\text{антидот})] \quad (7)$$

Вместе с тем, как только появляется токсикант, имеющий более одного реакционного центра, величина энергии взаимодействия и другие характеристики могут быть рассчитаны только при условии, если исследовать взаимодействие всех реакционных центров в системе «структурный компонент клетки – токсикант». Это означает, что требуется разворот молекулы токсиканта относительно реакционных центров, особенно важным является и то, что при поиске антидотов к этому токсиканту необходимы такие же повороты антидота относительно реакционных центров компонентов клетки, как и в случае с системой «токсикант – компонент клетки». Поэтому в математический аппарат, который представлен выше, необходимо внести определенные коррективы.

Алгоритм, отражающий порядок расчетов взаимодействия токсиканта и антидота со структурным компонентом клетки, представлен на рисунке.

Компонент живой клетки (кластер) содержит множество реакционных центров, каждый из которых может быть атакован атомами водорода молекулы токсиканта. Действие молекулы антидота тоже должно распространяться на каждый из реакционных центров кластера. Поэтому целостная оценка способности молекулы лекарственного препарата (орнитина) выступать в качестве антидота становится возможной только при условии использования подхода «от частного к общему», проведении обработки данных отдельно по каждому реакционному центру. Для этого в программе МОРАС для одного и того же структурного компонента клетки были составлены две системы: «структурный компонент клетки – токсин» и «структурный компонент клетки – предполагаемый антидот». Далее выбирали реакционный центр в кластере компонента клетки, на который и моделировалась атака молекул токсина и предполагаемого антидота. Для каждой системы были построены все возможные варианты образования межмолекулярной водородной связи по выбранному реакционному центру. Обозначили эти количества как  $n_{\text{общт}}$  (для системы «компонент клетки – токсин») и  $n_{\text{обща}}$  (для системы «компонент клетки – антидот»). Для этих двух систем рассчитывали геометрические параметры и энергетические характеристики полуэмпирическим PM3-методом в программном комплексе МОРАС. Далее проводили анализ полученных данных с целью выявления характеристик, соответствующих выбранным критериям ( $Gradient \rightarrow 0, l = 1,500-2,000 \text{ Å}$ ). Для отобранных адсорбционных комплексов рассчитывали энтальпии образования  $\Delta H_{обрт}$  (для системы «компонент клетки – токсин») и  $\Delta H_{обра}$  (для системы «компонент клетки – антидот»). Из полученных энтальпий выбирали только  $\Delta H_{обр}$  с отрицательными значениями величин, так как при  $\Delta H_{обр} < 0$  образующиеся адсорбционные комплексы наиболее устойчивы. Обозначили число отрицательных значений  $\Delta H_{обр}$  в системе «компонент клетки – токсин» как  $n_t$ , а в системе «компонент клетки – антидот» – как  $n_a$ .

## СИСТЕМНЫЙ АНАЛИЗ И МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

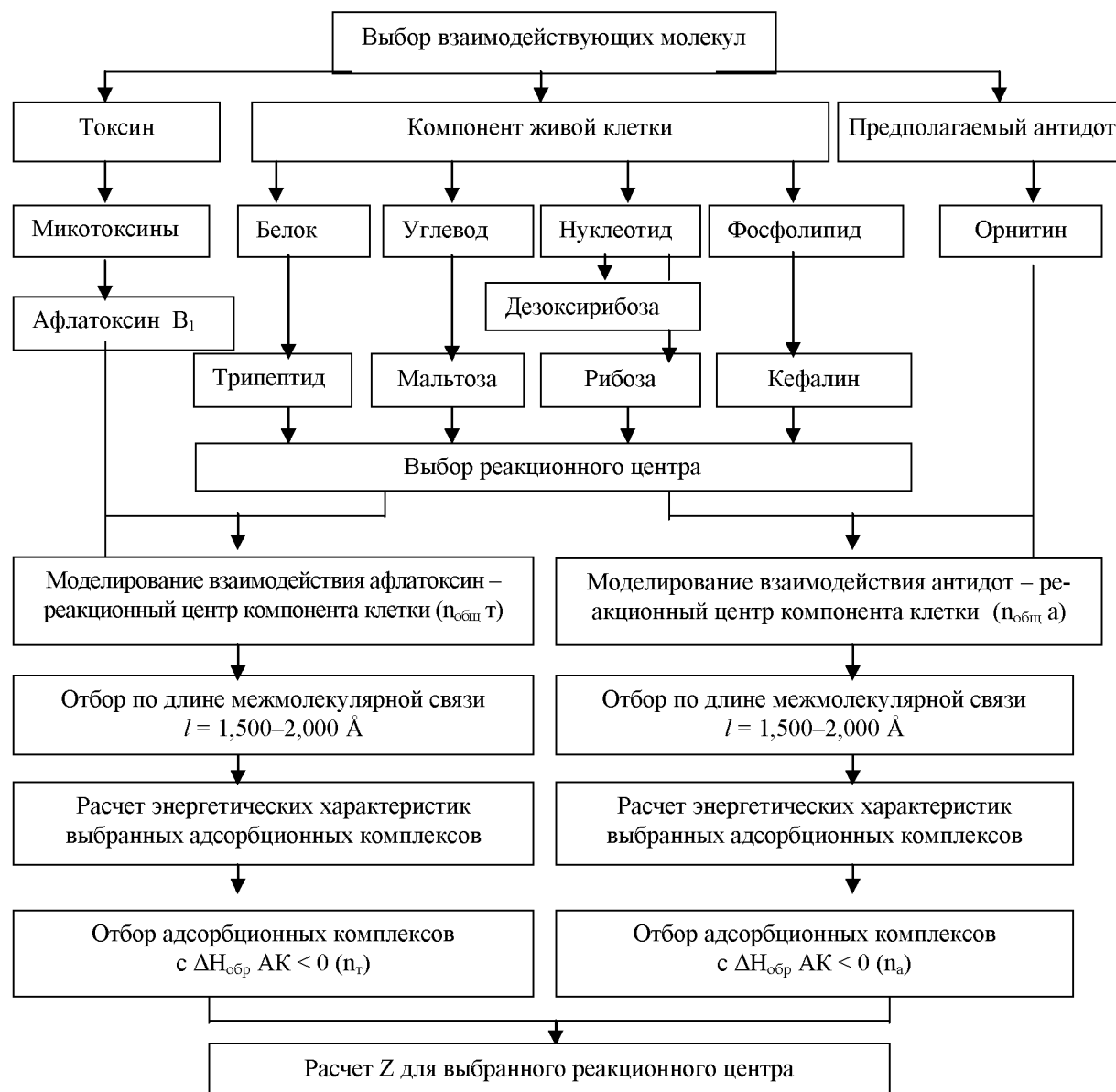


Рис. Алгоритм расчета численного критерия Z

Для оценки возможности использования различного рода лекарственных препаратов в качестве антидотов к токсинам нами был введен численный критерий Z, который дает оценку активности реакционных центров компонента живой клетки при взаимодействии с молекулами токсина и предполагаемого антидота и одновременно характеризует способность молекулы-антидота блокировать эти реакционные центры. Критерий Z должен учитывать ряд факторов:

- 1) не противоречить условиям отбора адсорбционных комплексов;
- 2) учитывать значения  $\Delta H_{обр АК}$  адсорбционных комплексов;
- 3) учитывать число таких значений.



Нами предложена формула для расчета критерия  $Z$ :

$$Z = k_a \sum (\Delta H_{обр а}) - k_T \sum (\Delta H_{обр Т}), \quad (8)$$

где  $k_a = \frac{n_a}{n_{общ а}}$  – коэффициент, выражающий отношение числа  $\Delta H_{обр}$  предполагаемого антидота к общему количеству связей, образованных атомами водорода молекулы антидота с одним реакционным центром молекулы компонента клетки;  $k_T = \frac{n_T}{n_{общ Т}}$  – коэффициент, выражаю-

щий отношение числа  $\Delta H_{обр}$  токсина к общему количеству связей, образованных атомами водорода молекулы токсина с тем же реакционным центром молекулы компонента клетки;  $\sum \Delta H_{обр а}$  – сумма энтальпий образования всех адсорбционных комплексов ( $\Delta H_{обр} < 0$ ) в системе «антидот – компонент клетки», образованных атакой на один определенный реакционный центр;  $\Delta H_{обр Т}$  – сумма энтальпий образования всех адсорбционных комплексов ( $\Delta H_{обр} < 0$ ) в системе «токсин – компонент клетки», образованных атакой на тот же определенный реакционный центр. Таким образом, численный критерий  $Z$  эквивалентен величине  $\Delta H_{обр}$ , имеет ту же размерность (кДж/моль), но охватывает обобщенную систему трех веществ: «токсикант – структурный компонент клетки – антидот», введение коэффициентов  $k_a$  и  $k_T$  позволило нам, во-первых, учесть все возможные варианты образования адсорбционных комплексов:

- 1)  $n_a > n_T \Rightarrow Z < 0$ ;
- 2)  $n_a < n_T \Rightarrow Z > 0$ ;
- 3)  $n_a = 0, n_T \neq 0 \Rightarrow Z > 0$ ;
- 4)  $n_a \neq 0, n_T = 0 \Rightarrow Z < 0$ ;
- 5)  $n_a = 0, n_T = 0 \Rightarrow Z = 0$ ;

и, во-вторых, уйти от нежелательных громоздких числовых значений критерия  $Z$ , затрудняющих анализ.

Проведя вычисления по вышеизложенной схеме для всех активных центров молекулы компонента клетки, мы получаем набор из нескольких значений критерия  $Z$ , которые позволяют достаточно целостно судить о возможности использования лекарственного препарата в качестве антидота к заданному токсиканту.

#### Список литературы

1. Медовикова Ю. Е. Квантово-химическое моделирование процесса образования адсорбционных комплексов афлатоксина  $V_1$  со структурными компонентами нуклеиновых кислот / Ю. Е. Медовикова // Экологические системы и приборы. – 2007. – № 9. – С. 53–58.
2. Медовикова Ю. Е. Моделирование процесса образования адсорбционных комплексов афлатоксина  $V_1$  с гликозидным компонентом животной клетки / Ю. Е. Медовикова // Экологические системы и приборы. – 2007. – № 9. – С. 48–52.
3. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус.

#### References

1. Medovikova Yu. E. Kvantovo-himicheskoe modelirovanie processa obrazovaniya adsorbcionnyh kompleksov aflatoksina  $V_1$  so strukturnymi komponentami nukleinyh kislot / Yu. E. Medovikova // Ekologicheskie sistemy i pribory. – 2007. – № 9. – P. 53–58.
2. Medovikova Yu. E. Modelirovanie processa obrazovaniya adsorbcionnyh kompleksov aflatoksina  $V_1$  s glikozidnym komponentom zhivotnoi kletki / Yu. E. Medovikova // Ekologicheskie sistemy i pribory. – 2007. – № 9. – P. 48–52.
3. Rezhim dostupa: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>, svobodny. – Zaglavie s ekrana. – Yaz. rus.