

# МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПОИСКА АКТИВНЫХ ЦЕНТРОВ В СТРУКТУРЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ С МАЛЫМИ МОЛЕКУЛАМИ $SO_2$ , $H_2S$ , $NO_2$ , $NH_3$

## MATHEMATICAL MODEL OF SEARCH OF THE ACTIVE CENTERS IN STRUCTURE OF INTERACTION OF PROTEINS WITH SMALL MOLECULES $SO_2$ , $H_2S$ , $NO_2$ , $NH_3$

**N. Zolotareva  
E. Evsina**

*Summary.* A mathematical model of the search of active centers involved in the interaction with small molecules is proposed on the basis of the static method with the introduction of energy, structural and charge characteristics into the calculation. The result of this simulation is the preparation of molecular diagrams of the active centers of the surface exposed to the toxicant.

In the formulation of the mathematical model, the following assumptions are made: 1) the complex geometry of the cell membrane is presented as separate structural components — protein, carbohydrate, lipid/phospholipid; 2) as a molecular model of the protein system we used n-peptide, consisting of a sequence of amino acid residues and recorded as a z-matrix in the internal coordinates (or a set of Cartesian coordinates); 3) intermolecular interaction is carried out by the formation of multiparticle hydrogen bonds by type of bimolecular reaction.

The results of mathematical modeling can be presented in the form of graphic diagrams of a specific area of the protein system exposed to the toxicant (molecular diagram of the active centers of the surface). The calculated parameters — the bond length, the charge (under the atom) and the value of  $\pi$ -electron density (indicated by an arrow) were chosen for the diagram. The developed mathematical model of the search for the active centers of protein systems allows to localize the area exposed to the toxicant molecule. On the basis of the obtained results, we can form a data bank on the prevalence, toxicity of small molecules such as  $SO_2$ ,  $H_2S$ ,  $NO_2$ ,  $NH_3$ , CO and their ionized forms, on specific functional groups of the protein system exposed to the greatest impact.

*Keywords:* mathematical model, toxicants, structural components, centers of protein systems, ionized forms.

**Золотарева Наталья Валерьевна**  
К.т.н., доцент, ФГБОУ ВО «Астраханский  
государственный университет», Астрахань  
zoloto.chem@mail.ru

**Евсина Елена Михайловна**  
К.т.н., доцент, ГАОУ АО ВО «Астраханский  
государственный архитектурно-строительный  
университет», Астрахань  
evsinalena@mail.ru

*Аннотация.* Предлагается математическая модель поиска активных центров, участвующих во взаимодействии с малыми молекулами, на основании статического метода с введением в расчет энергетических, структурных и зарядовых характеристик. Результатом подобного моделирования является составление молекулярных диаграмм активных центров поверхности, подверженной воздействию токсиканта.

При формулировке математической модели приняты следующие допущения: 1) сложная геометрия клеточной мембраны представлена в виде отдельных структурных компонентов — белковая, углеводная, липидная/фосфолипидная; 2) в качестве молекулярной модели белковой системы используется n-пептид, состоящий из последовательности аминокислотных остатков и записанный в виде z-матрицы во внутренних координатах (или набора декартовых координат); 3) межмолекулярное взаимодействие осуществляется за счет формирования многочастичных водородных связей по типу бимолекулярной реакции.

Результаты математического моделирования могут быть представлены в виде графических схем конкретного участка белковой системы, подверженной воздействию токсиканта (молекулярная диаграмма активных центров поверхности). Для составления диаграммы выбраны рассчитанные показатели — длина связи, заряд (под атомом) и величина  $\pi$ -электронной плотности (вынесена стрелочкой).

Разработанная математическая модель поиска активных центров белковых систем, позволяет локализовать участок, подверженный воздействию со стороны молекулы токсиканта. На основании полученных результатов может быть сформирован банк данных о распространенности, токсичности таких малых молекул, как  $SO_2$ ,  $H_2S$ ,  $NO_2$ ,  $NH_3$ , CO и их ионизированных форм, о конкретных функциональных группах белковой системы, подверженной наибольшему воздействию.

*Ключевые слова:* математическая модель, токсиканты, структурные компоненты, центры белковых систем, ионизированные формы.

## Введение

**В** настоящее время, по-прежнему, остаются актуальными вопросы, связанные с:

- ◆ теоретическими и экспериментальными исследованиями в области улавливания и концентрирования токсичных промышленных газов [14, с. 77–78; 15, с. 213–214];
- ◆ изучением токсичного воздействия таких малых молекул, как  $\text{SO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CO}$  на процессы внутриклеточного метаболизма [1, с. 758–766; 2, с. 336–352; 3, с. 206–207; 4, с. 369–381; 5, с. 1442–1453; 6, с. 864–872; 7, с. 1406–1415];
- ◆ моделированием механизмов клеточной токсичности, установлением мишеней (активных центров) воздействия, а также последовательности протекающих биохимических процессов [5, с. 1442–1453; 6, с. 864–872; 7, с. 1406–1415; 14, с. 77–78; 15, с. 213–214];
- ◆ разработкой фильтрующих адсорбционных материалов [1, с. 758–766; 2, с. 336–352; 3, с. 206–207; 4, с. 369–381; 5, с. 1442–1453; 6, с. 864–872; 7, с. 1406–141; 14, с. 77–78; 15, с. 213–214];
- ◆ созданием антидотов и средств биозащиты [14, с. 77–78; 15, с. 213–214].

В литературе [12, с. 34–67; 13, с. 33–35] представлены математические модели и методы, описывающие реакционную способность и взаимодействие в основном низкомолекулярных соединений, в которых, существующий квантово-механический аппарат позволяет: смоделировать поведение атомов в системе, исследовать геометрию, электронную структуру и энергетические характеристики молекул. Но по мере усложнения молекулы, за счет увеличения количества атомов в системе, данная задача становится практически невыполнимой.

Необходимо также отметить, что спрос на информацию о распространенности и токсичности таких малых молекул, как  $\text{SO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CO}$  и их ионизированных форм с каждым годом только возрастает [3, с. 206–207]. Поэтому, при решении обширных химико-экологических задач, связанных с моделированием процессов взаимодействия в макросистемах, приходится искать новые подходы исследования, отталкиваясь от существующих моделей с привлечением численных методов и комплексов программ.

Наиболее ранняя модель, описывающая реакционную способность молекул с возможностью образования межмолекулярных связей, была представлена в статическом методе Коулсона и Лонге-Хиггинса [12, с. 34–67; 13, с. 33–35]. Метод опирается на теорию молекулярных орбиталей, что позволяет изучать исходное состояние молекул с сопряженными связями, а также начало вза-

имодействия между молекулами, но не описывает переходное состояние системы, тем самым, не оценивает ситуацию в среде какого-либо реагента.

## Цель исследования

Поэтому целью работы явилась разработка математической модели поиска активных центров, участвующих во взаимодействии с малыми молекулами, на основании статического метода с введением в расчет энергетических, структурных и зарядовых характеристик. Результатом подобного моделирования является составление молекулярных диаграмм активных центров поверхности, подверженной воздействию токсиканта.

## Материал и методы исследования

При формулировке математической модели приняты следующие допущения: 1) сложная геометрия клеточной мембраны представлена в виде отдельных структурных компонентов — белковая, углеводная, липидная/фосфолипидная; 2) в качестве молекулярной модели белковой системы используется *n*-пептид, состоящий из последовательности аминокислотных остатков и записанный в виде *z*-матрицы во внутренних координатах (или набора декартовых координат); 3) межмолекулярное взаимодействие осуществляется за счет формирования многочастичных водородных связей по типу бимолекулярной реакции.

Необходимо отметить, что многие биологические молекулы и субъединицы взаимодействуют с малыми молекулами, — кофакторы, метаболиты или лекарственные средства, которые объединены в группу лигандов. Большинство таких лигандов находятся в несвязанном состоянии с макромолекулами и считаются «свободными лигандами».

Исходные структурные сведения белковых макромолекул, получены из открытой базы данных RCSB PDB [16] в виде набора координат. Для выполнения численных расчетов отобраны системы, в которых  $\text{SO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NO}_2$  и другие малые молекулы находятся в качестве свободного лиганда.

Например,  $\text{SO}_2$  существует в 14 белковых системах (PDB ID: 4RKM, 2X5X, 2FZM, 2HZ1, 2HZ3, 2FPE, 1OMS, 1NMD, 1NLV-*Homo sapiens* (рис. 1а), 1NM1, 1D4X, 1EKK, 2DMR, 1AOF).  $\text{H}_2\text{S}$  в свободном виде существует в 73 белковых системах, только одна из них отнесена к белкам *Homo sapiens*, выполняющих функцию транспорта кислорода (PDB ID: 5UCU (рис. 1б)).

$\text{NO}_2$  присутствует в 95 белковых системах, среди которых, функцию транспорта кислорода выполняют (PDB

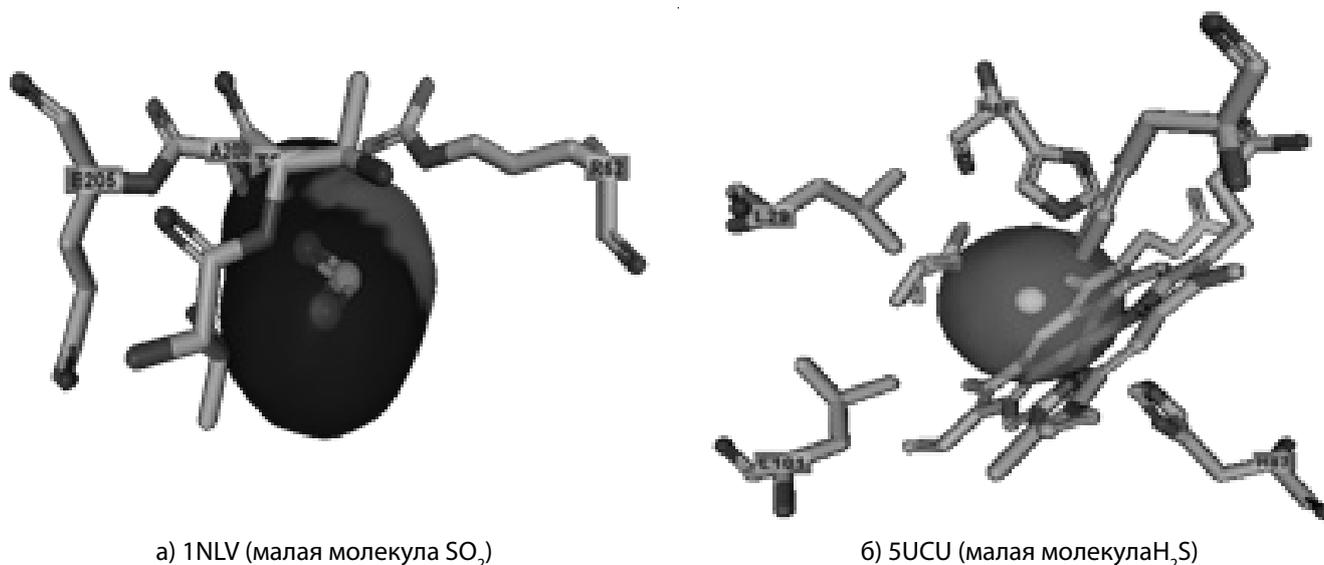


Рис. 1. Модели реакционных центров в белковых системах

ID: 4N8T, 3O04, 3O05, 3D7O), а также, ферменты, относящиеся к группе гидролазы поджелудочной железы человека (PDB ID: 2QMK, 2QV4). Молекула  $\text{NH}_3$  в качестве свободного лиганда существует в 22-х, а  $\text{CO}$  уже входит в состав 340 белковых систем.

Выбор реакционных центров в белковых системах ограничивается ближайшим окружением, концевые атомы заменяются функциональными карбонильными —  $\text{CHO}$  и метильными  $-\text{CH}_3$  группами. В результате, все отобранные системы могут быть рассмотрены с позиции элементарной химической реакции  $\text{A} + \text{B} \rightarrow \text{C}$ , где продуктом реакции является образующийся межмолекулярный комплекс.

Математическая модель реализована на основании квантово-механических расчетов. Для нахождения полной энергии молекулы решено стационарное уравнение Шредингера в рамках самосогласованного поля Хартри-Фока [8, с. 135–145], представленного в каноническом виде:

$$\hat{h}_1 \psi_i(1) + \sum_{j=1}^N \left[ \psi_i(1) \int \frac{\psi_j^*(2) \psi_j(2)}{r_{12}} d\tau_2 - \psi_j(1) \int \frac{\psi_j^*(2) \psi_i(2)}{r_{12}} d\tau_2 \right] = \varepsilon_i \psi_i, \quad (1)$$

где — одноэлектронный оператор, включающий оператор кинетической энергии электрона и энергии электростатического взаимодействия электрона с ядерным остовом молекулы; — молекулярная орбиталь,

представленная в виде линейной комбинации базисных функций, описывающих конкретную  $\varphi$ -атомную орбиталь;  $\varepsilon_i$  — энергия  $i$ -ой молекулярной орбитали.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Для описания  $\varphi$ -орбиталей использовали валентно-расщепленный базисный набор  $6-31+G(d, p)$  с включением диффузной и поляризационных функций [8, с. 165–185]. Атомная орбиталь внутренней оболочки представлена шестью гауссовыми функциями. Для учета поляризации атомов водорода также добавлены три гауссовы функции  $p$ -типа. Добавление диффузной функции позволяет воспроизводить свойства анионных систем, что актуально при наличии водородных связей, а учет поляризации позволяет корректно описать энергетические и геометрические характеристики.

Полагая далее, что итерационная процедура поиска минимума полной энергии контролируется вычислением величины среднеквадратичного градиента, кДж/(моль·Å):

$$\text{RMS} = (3N)^{-1} \cdot \left( \sum_i \left( \left( \frac{\partial E}{\partial x_i} \right)^2 + \left( \frac{\partial E}{\partial y_i} \right)^2 + \left( \frac{\partial E}{\partial z_i} \right)^2 \right) \right)^{1/2}, \quad (2)$$

где суммирование осуществляется по всем  $N$  атомам молекулы;  $x_i, y_i, z_i$  — декартовы координаты  $i$ -ого атома.

На этапе оптимизации исходных молекул и образующегося комплекса накладываются учитываются критерии



По соотношениям величин  $\Delta E$ ,  $\chi$  и длины связи  $l_{rs}$  между атомами, взаимодействующих молекул судят о стабильности образующихся систем.

### Выводы или заключение

Результаты математического моделирования могут быть представлены в виде графических схем конкретного участка белковой системы, подверженной воздействию токсиканта (молекулярная диаграмма активных центров поверхности). Для составления диаграммы выбраны рассчитанные показатели — длина связи, заряд

(под атомом) и величина  $\pi$ -электронной плотности (вынесена стрелочкой).

Разработанная математическая модель поиска активных центров белковых систем, позволяет локализовать участок, подверженный воздействию со стороны молекулы токсиканта. На основании полученных результатов может быть сформирован банк данных о распространённости, токсичности таких малых молекул, как  $\text{SO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{CO}$  и их ионизированных форм, о конкретных функциональных группах белковой системы, подверженной наибольшему воздействию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kermani M., Jonidi Jafari Ah., Rezaei Kalantari R., Sadat Sakhaet F., Sadat Kahe T., Dowlati M. Evaluation of chronic obstructive pulmonary disease attributed to atmospheric  $\text{O}_3$ ,  $\text{NO}_2$  and  $\text{SO}_2$  in Tehran city, from 2005 to 2014. *Iranian Journal of Health, Safety & Environment*, 2014. vol. 4. no. 3. P. 758–766.
2. Donald G. B. Cyanogenic foods (cassava fruit kernels and cycad seeds). *Medical Toxicology of Natural Substances*, 2009. no.55. P. 336–352.
3. Dzombak D. A., Ghosh, G. M. Cyanide in water and soil: chemistry risk and anagement. D. A. Wong-Chong — Taylor&Francis Group, Boca Raton, 2016. no. 35. P. 206–207.
4. Dongo E. The cardioprotective potential of hydrogen sulfide in myocardial ischemia/reperfusion injury (Review). *Acta Physiol. Hung*, 2011. vol. 98. no. 4. P. 369–381.
5. Esehie A. Beneficial effect of a hydrogen sulphide donor (sodium sulphide) in an ovine model of burn- and smoke-induced acute lung injury. *Br. J. Pharmacol*, 2009. vol. 158. no. 6. P. 1442–1453.
6. Mancardi D. Physiological and pharmacological features of the novel gasotransmitter: hydrogen sulfide. *Biochim. Biophys. Acta* 1787, 2009. no. 7. P. 864–872.
7. Mancardi D. Old and new gasotransmitters in the cardiovascular system: focus on the role of nitric oxide and hydrogen sulfide in endothelial cells and cardiomyocytes. *Curr. Pharm. Biotechnol*, 2011. vol. 12. no. 9. P. 1406–1415.
8. Цирельсон В. Г. Квантовая химия. Молекулы, молекулярные системы и твердые тела. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 496 с.
9. Пюльман Б. Межмолекулярные взаимодействия: от двухтомных молекул до биополимеров. М.: Мир, 1981. 592 с.
10. Попл Дж. Квантово-химические модели // *Успехи физических наук*. 2002. Т. 172. № 3. С. 349–356.
11. Хигаси К. Баба Х., Рембаум А. Квантовая органическая химия. М.: Мир, 1967. 380 с.
12. Апостолова Е. С., Михайлюк А. И., Цирельсон В. Г. Квантово-химическое описание реакций. М.: РХТУ, 1999. 61 с.
13. Бурштейн К. Я., Шорыгин П. П. Квантово-химические расчеты в органической химии и молекулярной спектроскопии. М.: Наука, 1989. 104 с.
14. Литвин Д. Б., Дроздова Е. А. Математическое моделирование в среде визуального программирования // *Современные наукоемкие технологии*.— 2013. — № 6; URL: <http://top-technologies.ru/ru/article/view?id=31989> (дата обращения: 05.09.2018)
15. Двадненко М. В., Привалова Н. М., Кудяева И. Ю., Степура А. Г. Выбор адсорбента для очистки сточных вод // *Современные наукоемкие технологии*. 2010. — № 10.; URL: <https://expeducation.ru/ru/article/view?id=11244> (дата обращения: 05.09.2018)
16. Электронный ресурс: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

© Золотарева Наталья Валерьевна ( zoloto.chem@mail.ru ), Евсина Елена Михайловна ( evsinalena@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»