

## МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ, ЧИСЛЕННЫЕ МЕТОДЫ И КОМПЛЕКСЫ ПРОГРАММ

УДК [004.45:519.816]:[005-027.21:330.131.7]

### АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНЫХ ЦЕНТРОВ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

*Статья поступила в редакцию 07.04.2018, в окончательном варианте – 26.04.2018.*

**Жарких Леся Ивановна**, Астраханский государственный университет, 414056, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а,

кандидат технических наук, доцент, e-mail: lesy\_g@mail.ru

**Ажмухамедов Искандар Маратович**, Астраханский государственный университет, 414056, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а,

доктор технических наук, доцент, e-mail: iskander\_agm@mail.ru

В работе предложен алгоритм моделирования процесса межмолекулярного взаимодействия двух молекул для выявления активных центров, участвующих в образовании молекулярных комплексов. Использование предложенного в работе алгоритма позволяет находить активные центры межмолекулярного взаимодействия. Полученные при этом результаты могут накапливаться в специальных базах данных, что в дальнейшем позволит облегчить решение задачи поиска веществ, с помощью которых при необходимости могут быть заблокированы активные центры соответствующих молекул (например, молекул биологической клеточной мембраны при воздействии на них токсикантов). Применение алгоритма проиллюстрировано на примере взаимодействия молекул пентапептида и метионина. Произведены квантово-химические расчеты с помощью программного комплекса GAMESS с использованием полуэмпирического метода PM3. Построены адсорбционные комплексы, образующиеся в результате взаимодействия метионина и пентапептида, среди которых выбраны наиболее устойчивые. Рассчитаны основные энергетические и геометрические характеристики в адсорбционных комплексах. Выделены активные центры данного взаимодействия.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, молекулярное взаимодействие, квантово-химические расчеты, схема взаимодействия, активные центры, квантово-химический программный комплекс

### ALGORITHM FOR DETERMINING THE ACTIVE CENTERS OF INTERMOLECULAR INTERACTION

*The article was received 07.04.2018, in the final version – 26.04.2018.*

**Zharkikh Lesya I.**, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russian Federation, Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor, e-mail: lesy\_g@mail.ru

**Azhmukhamedov Iskandar M.**, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russian Federation,

Doct. Sci. (Engineering), Associate Professor, e-mail: iskander\_agm@mail.ru

The article gives a detailed information on a proposed simulation algorithm of intermolecular interaction of two molecules for identifying active centers involved in the formation of molecular complexes. The use of the proposed algorithm allows to identify the active centers of intermolecular interactions. The results can be accumulated in special databases, which will facilitate problem solution of searching substances, with the help of which, if it is necessary, the active centers of the relevant molecules can be blocked (e.g., molecules of biological cell membrane under the influence of toxicants). The algorithm application is illustrated by interaction between pentapeptide and methionine molecules. The quantum-chemical calculations by means of GAMESS software package and semi-empirical PM3 method are carried out. The adsorption complexes formed by the interaction of methionine and pentapeptide are built. The most stable ones are selected among them. The article also gives an information on major energy and geometry characteristics in adsorption complexes. The author defines the active centers of this interaction.

**Keywords:** mathematical modeling, molecular interaction, quantum-chemical calculations, interaction, active centers, quantum chemical program suite

## Graphical annotation (Графическая аннотация)



**Введение.** Прогнозирование свойств химико-биологических систем является весьма актуальной проблемой. При этом внедрение компьютерной техники и математического моделирования позволяет, во-первых, облегчить проведение исследований, во-вторых, при минимальном использовании экспериментальных данных получить достаточно надежные результаты.

К настоящему времени известны отдельные математические модели и методы, описывающие взаимодействие в основном низкомолекулярных соединений. Существующий математический аппарат позволяет: смоделировать поведение атомов в системе; теоретически исследовать геометрию, электронную структуру и энергетические характеристики систем. Однако по мере усложнения структуры молекул, за счет увеличения количества атомов в системе, указанные задачи становятся практически неразрешимыми даже при использовании компьютеров. Поэтому, при решении обширного круга задач, связанных с моделированием процессов взаимодействия в макросистемах, приходится искать новые подходы, отталкиваясь от существующих моделей с привлечением численных методов и комплексов квантово-химических программ [3, 5].

При этом одной из наиболее актуальных задач является поиск *активных центров взаимодействия молекул*. В отличие от понятия активного центра как химической группы молекул, определяющих специфичность их действия [4] под термином *активный центр взаимодействия молекул* (АЦВ) будем понимать атомы, благодаря которым реализуются межмолекулярные водородные связи.

Исходя из вышесказанного, целью данной работы стала разработка методики моделирования процесса межмолекулярного взаимодействия двух молекул для выявления активных центров, участвующих в образовании молекулярных комплексов. Применение предложенного алгоритма проиллюстрировано на примере взаимодействия молекул пентапептида и метионина.

**Теоретические предпосылки и программные комплексы для моделирования межмолекулярного взаимодействия.** Для достижения поставленной цели необходимо было изучить существующий арсенал программных комплексов для данной предметной области и разработать алгоритм моделирования межмолекулярного взаимодействия, при необходимости дополнив существующее программное обеспечение собственными разработками.

Одной из наиболее известных программ для моделирования и анализа структуры молекул является МОРАС [7]. Обширные справочные сведения о длинах связей, геометрическом расположении атомов, электронной плотности различных молекул и т.п., встроенные в эту программу, позволяют визуально представить необходимую молекулу для дальнейшего анализа ее структуры.

Подобный анализ позволяет выбрать наиболее устойчивую структуру молекулы исходя из минимума потенциальной энергии молекулярной системы. При этом необходимым условием наличия экстремума является малое значение среднеквадратичной нормы градиента (*RMS Gradient*) функции потенциальной энергии молекулярной системы  $E$  от всех её независимых геометрических координат [9]:

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

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

В процессе оптимизации геометрии молекулы в программе МОРАС по умолчанию значение критерия окончания поиска (отклонение величины градиента от нулевого значения) устанавливается равным 0,1 ккал/моль/ангстрем. Несмотря на ряд преимуществ, которые программный комплекс МОРАС имеет при расчете отдельных молекул, он не позволяет проводить корректные расчеты *межмолекулярного* взаимодействия. Кроме того, данный комплекс не обеспечивает расчет полного перечня энергетических характеристик, которые необходимы для выявления наиболее устойчивых адсорбционных комплексов (АК). А именно атомы, участвующие в образовании водородной связи в наиболее устойчивых АК и являются искомыми активными центрами взаимодействия.

Необходимые вычисления энергетических характеристик молекул удобно проводить, используя полуэмпирический метод РМ3 [10], в квантово-химическом программном комплексе GAMESS (КХПК GAMESS) [8].

При этом основной энергетической характеристикой оценки устойчивости молекулы является теплота образования  $\Delta H_f^0$  (Heat of Formation), которую обычно сравнивают со справочными или экспериментальными данными. Данная величина представляет собой теплоту образования соединения из составляющих его элементов в состоянии идеального газа при температуре 298 К. Теплота образования вычисляется как разность между суммой экспериментальных значений энергий образования, составляющих молекулу изолированных атомов, и энергией атомизации  $E_{atom}$ :

$$E_{atom} = E_{el} + E_{nucl} + E_{isol},$$

где  $E_{el}$  – потенциальная энергия электронов в молекуле, вычисляемая методом Хартри-Фока [3];  $E_{nucl}$  – энергия электростатического взаимодействия ядер;  $E_{isol}$  – энергии изолированных атомов, рассчитанные полуэмпирическим методом.

Поверхность потенциальной энергии многоатомной молекулы обычно имеет большое количество локальных минимумов. Поэтому при необходимости отыскания глобального минимума (наиболее устойчивого состояния молекулярной системы) следует проводить поиск минимума потенциальной энергии из различных начальных точек. Далее производится поиск устойчивой геометрии конфигурации молекулы, отвечающей условию достижения энергетического минимума.

Исходя из вышеизложенного, предлагается следующий алгоритм определения активных центров межмолекулярного взаимодействия.

#### **Алгоритм поиска активных центров.**

1. Выбор молекул для моделирования процесса их взаимодействия.

*Выход:* структурные формулы молекул.

2. Описание структуры выбранных молекул с использованием программного комплекса МОРАС.

*Выход:* z-матрицы для каждой из молекул.

Z-матрица (или матрица внутренних координат) не предназначена для описания химических связей в молекуле. Каждая строка z-матрицы определяет лишь тип и положение атома в молекуле. При этом первый атом задается только своим символическим кодом. Второй атом считается расположенным на оси координат, проходящей через первый и второй атомы. Поэтому для второго атома достаточно определить только расстояние до первого атома.

Положение третьего атома определяется заданием: *расстояния* от него до второго атома и *угла*, образованного третьим, вторым и первым атомом.

Для однозначного определения координат всех последующих атомов необходимо задание трех параметров:

- *расстояния* до ближайшего атома;
- *валентного угла*, под которым понимается угол, образованный направлениями химических (ковалентных) связей, исходящими из предыдущего атома;
- *двугранного угла*, который однозначно определяет положение рассматриваемого атома относительно плоскости, проходящей через три атома, участвующие в его описании.

3. Конвертация полученных на этапе два z-матриц с использованием дополнительно разработанного программного обеспечения [2] для дальнейшего расчета в квантово-химическом программном комплексе GAMESS наиболее устойчивой (в смысле достижения минимума потенциальной энергии) структуры молекулы.

*Выход:* преобразованные z-матрицы молекул для расчетов с использованием КХПК GAMESS.

4. Проведение расчетов в КХПК GAMESS наиболее устойчивых структур молекул с использованием полученных на предыдущем этапе z-матриц.

*Выход:* z-матрицы наиболее устойчивых структур молекул.

5. Описание молекулярных взаимодействий на основе полученной на предыдущем этапе матрицы, содержащей потенциально возможные водородные связи для адсорбционных комплексов. Данная процедура достаточно сложна, и для ее реализации целесообразно использовать какую-либо программу визуализации молекул на основе выходных файлов GAMESS. Например, можно воспользоваться программой ChemCraft [6], в которой наглядно отображаются номера и названия атомов молекул; геометрические характеристики, необходимые для построения комплексов.

Также на данном этапе задаются параметры водородных связей и проводится перенумерация атомов одной из молекул. Необходимость перенумерации обусловлена тем, что при моделировании межмолекулярного взаимодействия требуется записать общую  $z$ -матрицу адсорбционных комплексов, и рассмотреть совокупность атомов молекул, участвующих во взаимодействии, как единую систему. Для этого нумерация атомов одной из молекул осуществляется как продолжение нумерации атомов другой молекулы.

*Выход:* множество  $z$ -матриц адсорбционных комплексов.

6. Проведение расчетов в квантово-химическом программном комплексе GAMESS с использованием полученных в предыдущем этапе  $z$ -матриц адсорбционных комплексов.

*Выход:*  $z$ -матрицы адсорбционных комплексов и их геометрическое и энергетическое описание.

7. Расчет дополнительных энергетических и геометрических параметров возможных АК, с использованием специально разработанного программного продукта [2].

*Выход:* таблица основных параметров взаимодействий, содержащая по каждому комплексу информацию об основных величинах, характеризующих образование структур:

- $R$  – расстояние между атомами, Å;
- $\Delta E_{адс}$  – энергия адсорбции, кДж/моль;
- $\Delta q$  – разность зарядов атомов,  $e$  – элементарный электрический заряд ( $\approx 1,602\ 176\ 6208 \cdot 10^{-19}$  Кл).

8. Исключение из множества потенциально возможных АК, таких комплексов, вероятность возникновения которых, исходя из значений энергетических и геометрических параметров, полученных на предыдущем этапе, низка.

*Выход:* упорядоченная по возрастанию энергии адсорбции таблица со множеством АК, вероятность возникновения которых высока. Атомы, участвующие в образовании водородной связи в наиболее устойчивых АК, являются искомыми активными центрами взаимодействия.

9. Нанесение активных центров на структурную схему молекул, образующих устойчивые АК.

*Выход:* структурная схема молекул с указанием активных центров.

**Пример применения предложенного алгоритма.**

1. *Выбор молекул для моделирования.* Были выбраны молекулы: пентапептида (белок) и метионина (витамин U). Для них была принята следующая схема нумерации атомов (составлены их структурные формулы) – рисунки 1 и 2.

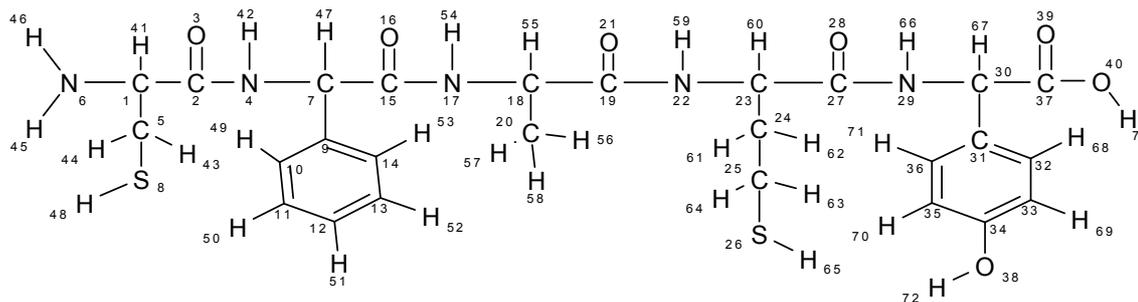


Рисунок 1 – Схема нумерации атомов молекулы пентапептида

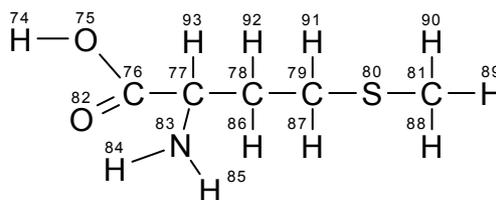


Рисунок 2 – Схема нумерации атомов молекулы метионина

2. Описание структуры выбранных молекул с использованием программного комплекса МОРАС. В результате описания структуры выбранных молекул для каждой из них были получены z-матрицы. В качестве примера на рисунке 3 приведена z-матрица молекулы метионина, полученная в программе МОРАС.

ATOM NUMBER (I)	CHEMICAL SYMBOL	BOND LENGTH (ANGSTROMS) NA:I	BOND ANGLE (DEGREES) NB:NA:I	TWIST ANGLE (DEGREES) NC:NB:NA:I	NA	NB	NC
1	C	0.000000	0.000000	0.000000			
2	C	1.518539 *	0.000000	0.000000	1		
3	C	1.534041 *	111.243890 *	0.000000	2	1	
4	C	1.525399 *	110.443279 *	175.510823 *	3	2	1
5	O	1.215183 *	130.014317 *	23.656866 *	4	3	2
6	O	1.355569 *	114.102370 *	-155.962247 *	4	3	2
7	S	1.816444 *	114.478067 *	179.975213 *	1	2	3
8	N	1.490226 *	111.045844 *	-66.002866 *	3	2	1
9	C	1.801145 *	103.440518 *	-70.279975 *	7	1	2
10	H	1.110595 *	109.628781 *	55.004541 *	1	2	3
11	H	1.107578 *	110.556149 *	-61.722593 *	1	2	3
12	H	1.110676 *	110.309891 *	57.259528 *	2	1	7
13	H	1.108781 *	110.117129 *	-58.745477 *	2	1	7
14	H	1.123403 *	108.289899 *	57.157483 *	3	2	1
15	H	0.952192 *	110.049216 *	-178.136506 *	6	4	3
16	H	0.996815 *	109.747075 *	162.768908 *	8	3	2
17	H	1.002401 *	108.414704 *	42.646520 *	8	3	2
18	H	1.096447 *	113.118408 *	62.981976 *	9	7	1
19	H	1.095750 *	112.901504 *	-59.394980 *	9	7	1
20	H	1.096904 *	107.445263 *	-178.222998 *	9	7	1

Рисунок 3 – Z-матрица молекулы метионина

3. Конвертация z-матриц с использованием дополнительного программного обеспечения для дальнейшего расчета наиболее устойчивых структур молекул в КХПК GAMESS. В качестве примера на рисунке 4 приведен пример конвертированной z-матрицы молекулы метионина. Аналогичный вид имеет z-матрица молекулы пентапептида.

C1							
C2	1	1.5185326					
C3	2	1.5339950	1	111.2300716			
C4	3	1.5253668	2	110.4421691	1	175.4946094	0
O5	4	1.2151661	3	130.0440715	2	23.6302133	0
O6	4	1.3555785	3	114.1064489	2	-156.0226263	0
S7	1	1.8163811	2	114.4686758	3	179.9837348	0
N8	3	1.4902131	2	111.0459630	1	-66.0287456	0
C9	7	1.8011632	1	103.4498888	2	-70.2582036	0
H10	1	1.1105651	2	109.6183775	3	55.0202741	0
H11	1	1.1076111	2	110.5698287	3	-61.7099944	0
H12	2	1.1107315	1	110.3365364	7	57.2472918	0
H13	2	1.1087199	1	110.1056161	7	-58.7806020	0
H14	3	1.1233906	2	108.3161211	1	57.1386951	0
H15	6	0.9521648	4	110.0547841	3	-178.2038589	0
H16	8	0.9967610	3	109.7621084	2	162.7827468	0
H17	8	1.0024087	3	108.4069188	2	42.6503877	0
H18	9	1.0964551	7	113.1157931	1	62.9762815	0
H19	9	1.0957450	7	112.8840858	1	-59.3884582	0
H20	9	1.0969210	7	107.4497089	1	-178.2157205	0

Рисунок 4 – Конвертированная Z-матрица молекулы метионина

4. Проведение расчетов в КХПК GAMESS с использованием полученных на предыдущем этапе z-матриц. Z-матрица наиболее устойчивой (в смысле достижения минимума потенциальной энергии) структуры молекулы метионина после проведенных расчетов в квантово-химическом программном комплексе GAMESS с использованием полуэмпирического метода PM3 приведена на рисунке 5. Аналогичный вид имеет z-матрица наиболее устойчивой молекулы пентапептида.

C1						
C2	1	1.5185326				
C3	2	1.5339950	1	111.2300716		
C4	3	1.5253668	2	110.4421691	1	175.4946094
O5	4	1.2151661	3	130.0440715	2	23.6302133
O6	4	1.3555785	3	114.1064489	2	-156.0226263
S7	1	1.8163811	2	114.4686758	3	179.9837348
N8	3	1.4902131	2	111.0459630	1	-66.0287456
C9	7	1.8011632	1	103.4498888	2	-70.2582036
H10	1	1.1105651	2	109.6183775	3	55.0202741
H11	1	1.1076111	2	110.5698287	3	-61.7099944
H12	2	1.1107315	1	110.3365364	7	57.2472918
H13	2	1.1087199	1	110.1056161	7	-58.7806020
H14	3	1.1233906	2	108.3161211	1	57.1386951
H15	6	0.9521648	4	110.0547841	3	-178.2038589
H16	8	0.9967610	3	109.7621084	2	162.7827468
H17	8	1.0024087	3	108.4069188	2	42.6503877
H18	9	1.0964551	7	113.1157931	1	62.9762815
H19	9	1.0957450	7	112.8840858	1	-59.3884582
H20	9	1.0969210	7	107.4497089	1	-178.2157205

Рисунок 5 – Z-матрица наиболее устойчивой молекулы метионина

5. Описание молекулярных взаимодействий на основе полученной на предыдущем этапе матрицы, содержащей потенциально возможные водородные связи для адсорбционных комплексов. Было составлено множество z-матриц, описывающих адсорбционные комплексы, соответствующие различным формам взаимодействия исходных молекул. Для этого к z-матрице молекулы пентапептида была добавлена z-матрица молекулы метионина с соответствующей перенумерацией атомов. Выбор такой последовательности был обусловлен тем, что в молекуле пентапептида больше атомов, поэтому легче добавлять матрицу молекулы метионина. Результаты были сохранены в файлах с расширением ges. Выход: множество z-матриц адсорбционных комплексов.

6. Проведение расчетов в KXIPK GAMESS с использованием полученных в предыдущем этапе z-матриц АК. В результате получают z-матрицы наиболее устойчивых комплексов и их геометрическое и энергетическое описание. В качестве примера такого описания на рисунке 6 показан фрагмент z-матрицы одного из адсорбционных комплексов.

C1						
C2	1	1.5373847				
O3	2	1.2230185	1	124.1284		
N4	2	1.4208958	1	116.0524	3	-175.2437
C5	1	1.5337843	2	112.6455	3	6.9580
N6	1	1.4849964	2	107.5098	3	-118.3660
C7	4	1.4861811	2	120.4821	1	-168.8142
S8	5	1.8169625	1	114.5328	2	85.0317
C9	7	1.5073700	4	108.5707	2	-159.4511
И т.д.						
H72	38	0.9493175	34	108.2022	33	-178.8596
H73	40	0.9497790	37	110.3959	30	-3.5866
H74	26	2.4099677	25	105.3961	24	149.8094
O75	74	0.9640840	26	167.3496	25	-164.4806
C76	75	1.3439894	74	111.6871	26	135.8503
C77	76	1.5288063	75	115.3499	74	-175.5417
C78	77	1.5358504	76	108.7377	75	76.0687
C79	78	1.5175132	77	111.6362	76	-168.0849
S80	79	1.8194645	78	113.9288	77	174.1651
C81	80	1.8010416	79	103.2456	78	72.2500
O82	76	1.2208619	77	127.5115	78	-104.8360
N83	77	1.4816465	78	111.0113	79	67.4390
H84	83	0.9987307	77	110.2448	78	58.9171
H85	83	0.9977262	77	109.6253	78	179.4534
H86	78	1.1097165	79	109.5457	80	53.0552
H87	79	1.1076302	80	105.0755	81	-166.7351
H88	81	1.0958351	80	112.9107	79	56.7705
H89	81	1.0962034	80	112.9489	79	-65.4416
H90	81	1.0967178	80	107.6022	79	175.7333
H91	79	1.1063553	78	110.4698	77	-60.9365
H92	78	1.1102668	79	110.1200	80	-62.7700
H93	77	1.1195971	78	109.2983	79	-49.6747

Рисунок 6 – Фрагмент z-матрицы молекулярного комплекса

7. Расчет дополнительных энергетических и геометрических параметров возможных АК. Визуализация геометрического расположения атомов в молекулах и выбор оптимальных по длине водородных связей, образующихся между молекулами комплекса, проводилась с помощью программы ChemCraft. Обработка результатов расчетов по энергетическим параметрам осуществлялась с использованием специально разработанный программный продукт [2].

8. Расчет энергий адсорбции и анализ геометрии адсорбционных комплексов. В результате исключаются из множества потенциально возможных АК комплексы, вероятность возникновения которых, исходя из значений энергетических и геометрических параметров, полученных на предыдущем этапе, низка (см. табл.).

Таблица – Свойства адсорбционных комплексов

АК	По связи	R, А	$\Delta q, e$	$\Delta E_{\text{адс}}, \text{кДж/моль}$	АК	По связи	R, А	$\Delta q, e$	$\Delta E_{\text{адс}}, \text{кДж/моль}$
1	O3 – H74	1.80	-0,291	-43,14	14	H72 – O82	1.81	0,016	-27,06
2	H67 – O82	1.83	-0,002	-38,75	15	S26 – H74	2.41	-0,276	-26,03
3	O21 – H84	1.87	-0,107	-38,57	16	H61 – O82	1.85	0,0004	-22,08
4	H66 – O82	1.85	0,019	-36,34	17	O28 – H84	1.87	-0,083	-20,29
5	O39 – H74	1.79	-0,296	-34,97	18	O16 – H84	1.86	-0,1003	-18,43
6	O16 – H74	1.79	-0,293	-34,86	19	H54 – O82	1.86	0,0056	-18,18
7	H46 – O82	1.85	-0,015	-32,95	20	H62 – O82	1.86	0,0097	-17,08
8	O3 – H84	1.87	-0,100	-31,38	21	H59 – O82	1.85	0,0115	-16,96
9	O21 – H74	1.79	-0,300	-30,94	22	H65 – O82	1.87	0,007	-16,51
10	H60 – O82	1.85	0,004	-30,26	23	O39 – H84	1.86	-0,101	-16,36
11	H42 – O82	1.84	0,041	-29,08	24	H48 – O82	1.87	0,005	-15,95
12	H73 – O82	1.81	0,008	-29,06	25	H45 – O82	1.86	0,012	-14,21
13	O28 – H74	1.80	-0,291	-28,63	26	S26 – H84	2.71	-0,076	-13,56

9. Нанесение активных центров на структурную схему молекул, образующих устойчивые АК. Используя данные таблицы, наносим на схему молекулы пентапептида номера соответствующих молекулярных комплексов, приведенных в порядке возрастания значения энергии адсорбции (чем меньше номер, тем прочнее соединение). Затем указываем атом метионина, с которым потенциально возможно образование водородной связи. Построенная таким образом схема активных центров представлена на рисунке 7.

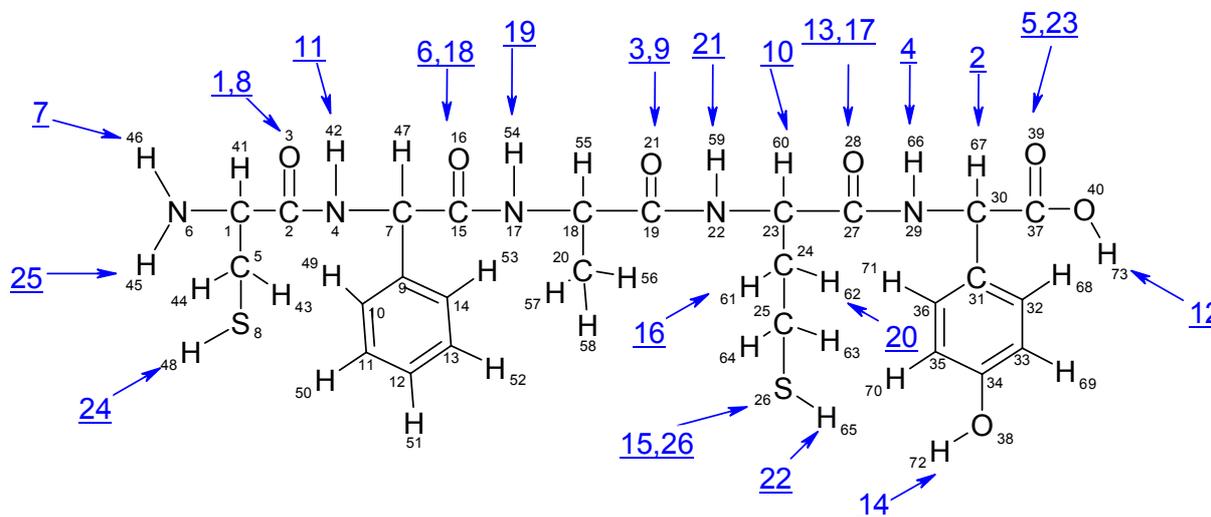


Рисунок 7 – Схема активных центров при взаимодействии метионина с пентапептидом

**Выводы.** Использование предложенного в работе алгоритма позволяет находить активные центры межмолекулярного взаимодействия. Полученные при этом результаты могут накапливаться в специальных базах данных [6]. Это в дальнейшем позволяет облегчить решение задачи поиска веществ, с помощью которых при необходимости могут быть заблокированы активные центры соответствующих молекул (например, молекул биологической клеточной мембраны при воздействии на них токсикантов).

## Список литературы

1. Жарких Л. И. Генератор  $z$ -матриц молекул. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2015616182 от 2 июня 2015 г. / Л. И. Жарких, А. С. Дегтярев.
2. Жарких Л. И. Автоматизация расчетов основных энергетических и зарядовых характеристик при моделировании межмолекулярных взаимодействий. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2011611798 от 28.02.2011 г. / Л. И. Жарких, Ю. А. Очередко, Н. М. Алыков, А. А. Малев.
3. Степанов Н. Ф. Квантовая механика и квантовая химия / Н. Ф. Степанов. – Москва : Мир, 2001. – 519 с.
4. Фирсов Н. Н. Микробиология: словарь терминов / Н. Н. Фирсов. – Москва : Дрофа, 2006. – 256 с.
5. Элькин М. Д. Молекулярное моделирование: методические аспекты / М. Д. Элькин, Г. П. Стефанова, И. А. Крутова, В. И. Колонин // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2012. – № 4. – С. 103–112 ([http://hi-tech.asu.edu.ru/files/4\(20\)/103-112.pdf](http://hi-tech.asu.edu.ru/files/4(20)/103-112.pdf)).
6. ChemCraft. – Режим доступа: <http://www.chemcraftprog.com>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. (дата обращения: 14.04.2018).
7. МОРАС. – Режим доступа: <http://old.psu.ru/science/soft/winmopac>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. (дата обращения: 14.04.2018).
8. Schmidt M. W. The General Atomic and Molecular Electronic Structure System / M. W. Schmidt, K. K. Baldrige, J. A. Boatz, S. T. Elbert et al. // J. Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14. – P. 1347–1363.
9. Shewchuk Jonathan Richard. Second order gradients methods / Shewchuk Jonathan Richard // School of Computer Science. – Carnegie Mellon University Pittsburg, 1994. – Vol. 7. – P. 155–163.
10. Stewart J. J. P. Optimization of Parameters for Semiempirical Methods / J. J. P. Stewart // J. Comput. Chem. – 1989. – Vol. 10, № 2. – P. 209–220.

## References

1. Zharkix L. I., Degtyarev A. S. *Generator z-matrixz molekul* [Generator of  $z$ -matrices of molecules]. Svidetel'stvo o registracii programmy` dlya E`VM №2015616182 ot 2 iyunya 2015 g. [Certificate of registration of the computer program no. 2015616182 dated June 2, 2015].
2. Zharkix L. I., Ocheredko Yu. A., Aly'kov N. M., Malev A. A. *Avtomatizaciya raschetov osnovny'kh e`nergeticheskikh i zaryadovy'kh kharakteristik pri modelirovanii mezhmolekulyarny'kh vzaimodejstvij* [Automation of calculations of the main energy and charge characteristics in the modeling of intermolecular interactions] Svidetel'stvo o registracii programmy` dlya E`VM №2011611798 ot 28.02.2011g. [Certificate of registration of the computer program no. 2011611798 from 28.02.2011]
3. Stepanov N. F. *Kvantovaya mekhanika i kvantovaya khimiya* [Quantum mechanics and quantum chemistry]. Moscow, Mir Publ., 2001. 519 p.
4. Firsov N. N. *Mikrobiologiya: slovar` terminov* [Microbiology: a glossary of terms]. Moscow, Drofa Publ., 2006. 256 p.
5. El'kin M. D., Stefanova G. P., Krutova I. A., Kolomin V. I. Molekulyarnoe modelirovanie: metodicheskie aspekty` [Molecule modelling: methodical aspects]. *Prikaspijskij zhurnal: upravlenie i vy`sokie tekhnologii* [Caspian Journal: Control and High Technologies], 2012, no. 4, pp. 103–112 ([http://hi-tech.asu.edu.ru/files/4\(20\)/103-112.pdf](http://hi-tech.asu.edu.ru/files/4(20)/103-112.pdf)).
6. *ChemCraft*. Available at: <http://www.chemcraftprog.com> (accessed: 14.04.2018).
7. *МОРАС*. Available at: <http://old.psu.ru/science/soft/winmopac> (accessed: 14.04.2018).
8. Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T. et al. The General Atomic and Molecular Electronic Structure System. *J. Comput. Chem.*, 1993, vol. 14, pp. 1347–1363.
9. Shewchuk Jonathan Richard. Second order gradients methods. *School of Computer Science*. Carnegie Mellon University Pittsburg, 1994, vol. 7, pp. 155–163.
10. Stewart J. J. P. Optimization of Parameters for Semiempirical Methods. *J. Comput. Chem.*, 1989, vol. 10, no. 2, pp. 209–220.

УДК 519.72

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ  
СИСТЕМ ЗАЩИТЫ ДАННЫХ НА ОСНОВЕ ДИОФАНТОВЫХ УРАВНЕНИЙ

Статья поступила в редакцию 27.03.2018, в окончательном варианте – 12.06.2018.

**Осипян Валерий Осипович**, Кубанский государственный университет, 350040, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149,  
доктор физико-математических наук, доцент, ORCID 0000-0001-6558-7998, e-mail: v.osipyan@gmail.com

Показана объективная необходимость совершенствования систем защиты информации в условиях развития информационно-телекоммуникационных технологий. Представлены математические модели систем защиты информации, разработанные на основе линейного неоднородного и квадратного однородного диофантова уравнений. Исходным сообщением служит некоторое решение заданного диофантова уравнений, а шифртекстом – его правая часть. Изучается задача нахождения диофантова представления заданного множества с целыми числовыми компонентами. Приведены теоремы, которые позволяют описать свойства параметрических решений диофантова уравнений, необходимых для