

5. Lyu V. Metody planirovaniya puti v srede s prepyatstviyami (obzor) [Path planning methods in an environment with obstacles (overview)]. *Matematika i matematicheskoe modelirovanie* [Matematika i matematicheskoe modelirovanie], 2018, no. 1, pp. 15–58.
6. Palaguta K. A., Alekseyev A. A. Krivye Beze kak oprnye krivye dlya postroyeniya trayektorii avtomobilya [Bezier curves as reference curves for the construction of the trajectory of the car]. *Innovatsii na osnove informatsionnykh i kommunikatsionnykh tekhnologiy* [Innovation through information and communication technologies], 2010, no. 1, pp. 453–455.
7. Rodzhers D. *Algoritmicheskie osnovy mashinnoy grafiki* [Algorithmic bases of computer graphics], Moscow, Mir Publ., 1989.
8. Toponogov V. A. *Differentsialnaya geometriya krivyykh i poverhnostey* [Differential geometry of curves and surfaces]. Moscow, Fizmatkniga Publ., 2012.
9. Leonard J. J. et al. A Perception-Driven Autonomous Urban Vehicle. *Journal of Field Robotics*, 2008, Oct., vol. 25, pp. 727–774. DOI: 10.1002/rob.20262.
10. Petereit J. et al. Application of Hybrid A* to an Autonomous Mobile Robot for PathPlanning in Unstructured Outdoor Environments. *ROBOTIK 2012; 7th German Conference on Robotics*, 05/2012, pp. 1–6.
11. Gonzalez Bautista D. et al. A Review of Motion Planning Techniques for Automated Vehicles. *IEEE Transactions on Intelligent Transportation Systems*, 2015, Nov., pp. 1–11. DOI: 10.1109/TITS.2015.2498841.
12. Paden B. et al. A Survey of Motion Planning and Control Techniques for Self-driving Urban Vehicles. *CoRR*, 2016, vol. abs/1604.07446, arXiv: 1604.07446. Available at: <http://arxiv.org/abs/1604.07446>.
13. Autonomous driving in urban environments: Boss and the Urban Challenge. *Journal of Field Robotics Special Issue on the 2007 DARPA Urban Challenge, Part I*, 2008, June, vol. 25, no. 8, pp. 425–466.
14. Montemerlo M. et al. Junior: The Stanford Entry in the Urban Challenge. *Journal of Field Robotics*, 2008, Sept., vol. 25, pp. 569–597. DOI: 10.1002/rob.20258.
15. LaValle S. M. *Rapidly-Exploring Random Trees: A New Tool for Path Planning*, 1998.
16. Takahashi A. et al. Local Path Planning And Motion Control For Agv In Positioning. *Proceedings. IEEE/RSJ International Workshop on Intelligent Robots and Systems. (IROS '89) 'The Autonomous Mobile Robots and Its Applications*, 09/1989, pp. 392–397. DOI: 10.1109/IROS.1989.637936.
17. Werling M. et al. Optimal Trajectory Generation for Dynamic Street Scenarios in a FrenetFrame, 06/2010, pp. 987–993. DOI:10.1109/ROBOT.2010.5509799.
18. Pharpata P., Herisse B., and Bestaoui Y. Shortest path for aerial ehicles in heterogeneous environment using rrt*. *Proceedings of the IEEE International Conference on Robotics and Automation*, 2015, pp. 6388–6393.
19. Pivtoraiko M., Kelly A. Efficient constrained path planning via search instate lattices. *The 8th International Symposium on Artificial Intelligence, Robotics and Automation in Space*, 09/2005.
20. Katrakazas C. et al. Real-time motion planning methods for autonomous on-road driving: State-of-the-art and future research directions. *Transportation Research Part C: Emerging Technologies*, 2015, Nov., vol. 60, pp. 416–442. DOI: 10.1016/j.trc.2015.09.011.
21. Kammel S. et al. Team AnnieWAY's autonomous system for the 2007 DARPA Urban Challenge. *Journal of Field Robotics*, 2008, vol. 25, no. 9, pp. 615–639. DOI: 10.1002/rob.20252. Available at: [eprint:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/rob.20252](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/rob.20252).

УДК 004.021, 004.043, 004.4

СТРУКТУРА ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОЦЕССА МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЫ С ТОКСИКАНТАМИ ПРИ ПОИСКЕ АНТИДОТОВ

Статья поступила в редакцию 29.08.2019, в окончательной версии – 02.09.2019.

Жарких Леся Ивановна, Астраханский государственный университет, 414056, Российская Федерация, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а,
кандидат технических наук, доцент, e-mail: lesy_g@mail.ru

Предложена структура программного обеспечения для процесса моделирования межмолекулярного взаимодействия клеточной мембраны с токсикантами и для осуществления проверки эффективности предполагаемых антидотов. Описаны этапы проведения моделирования взаимодействий между молекулами и поиска антидотов к токсическому воздействию. Представлены схемы каждого этапа работы программного обеспечения. Описаны алгоритмы модулей и программ системы и проиллюстрированы результаты выполнения программы визуализации. Предложены базы данных для хранения результатов моделирования молекулярных взаимодействий, структуры и состава клеточных мембран, Z-матриц молекул, выявленных и заблокированных активных центров компонентов клеточных мембран и найденных антидотов к данному токсиканту. Представленная в статье компьютерная разработка позволит значительно уменьшить время проведения эксперимента, имитировать натурный эксперимент, проанализировать и проверить адекватность результатов математического моделирования на известных межмолекулярных взаимодействиях. Полученные результаты предоставляют возможность проводить поиск широкого круга антидотов для различных токсикантов.

Ключевые слова: межмолекулярное взаимодействие, алгоритм, программное обеспечение, база данных, квантово-химические расчеты, квантово-химический программный комплекс, токсикант, антидот

STRUCTURE OF SOFTWARE FOR MODELING INTERMOLECULAR INTERACTION OF CELL MEMBRANE WITH TOXICANTS IN THE SEARCH FOR ANTIDOTES

The article was received by the editorial board on 29.08.2019, in the final version – 02.09.2019.

Zharkikh Lesya I., Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russian Federation,

Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor, e-mail: lesy_g@mail.ru

The structure of the software for the process of modeling intermolecular interaction of the cell membrane with toxicants and for testing the effectiveness of the proposed antidotes is proposed. The stages of simulation of interactions between molecules and the search for antidotes to toxic effects are described. Diagrams of each stage of the software are presented. The algorithms of modules and programs of the system are described and the results of the visualization program are illustrated. The proposed database for storing the results of modeling molecular interactions, the structure and composition of cell membranes, Z-matrices for molecules identified and blocked the active sites of the components of cell membranes and is found antidotes to this toxicant. Computer development will significantly reduce the time of the experiment, simulate a full-scale experiment, analyze and verify the adequacy of mathematical modeling on known intermolecular interactions. The results provide an opportunity to search for a wide range of antidotes for various toxicants.

Keywords: intermolecular interaction, algorithm, software, database, quantum chemical calculations, quantum chemical software complex, toxicant, antidote

Введение. Изучение действия токсических веществ на живой организм в настоящее время широко развивается, что подтверждает ряд работ в данном направлении в различных областях наук [3, 4, 8, 10–12]. Достоверность результатов работ в этой области исследований необходимо подтверждать экспериментальными данными, полученными на живых организмах. Проведение лабораторных экспериментов сталкивается с огромным количеством дополнительных условий и требований, таких, например, как необходимость приобретения целого ряда специфического оборудования и соответствующих реактивов [9], законодательные регламенты стран о гуманности проведения исследований на живых организмах и многое другое. Современные компьютерные технологии могут быть существенной альтернативой *in vivo* и *in vitro* экспериментам.

Общая методология применения математического моделирования для изучения воздействия токсиканта на живую клетку и основанная на этом методика подбора антидотов предполагает последовательное выполнение следующих этапов.

1. Провести анализ и классификацию молекул, составляющих клеточную мембрану (КМ) конкретной клетки живого организма. На этом этапе требуется разработать структуру базы данных, содержащей информацию о следующих объектах: типе компонента клеточной мембраны (ККМ), к которому относится данный элемент; структурной и брутто-формулах каждой молекулы; а также сведения об органе живого организма, к которому относится рассматриваемая клетка.

2. Получить описание состава и структуры молекул клеточной мембраны, токсиканта и антидота в виде z-матриц. На этом этапе разрабатывается алгоритм получения такого описания и структура базы данных для хранения полученной информации.

3. Выявить активные центры ККМ при воздействии на него реагентом. На этом этапе разрабатывается программный комплекс для выявления активных центров взаимодействия двух молекул, а также база данных для сохранения полученных результатов.

4. Проанализировать список антидотов для ККМ при воздействии на него данным токсикантом.

Компьютерная реализация перечисленных этапов позволит значительно уменьшить время проведения эксперимента, имитировать натурный эксперимент, проанализировать и проверить адекватность математического моделирования на известных межмолекулярных взаимодействиях.

Исходя из этого, целью данной работы явилась разработка и описание структуры программного обеспечения (ПО) процесса моделирования межмолекулярного взаимодействия клеточной мембраны с токсикантами для целенаправленного поиска антидотов к ним.

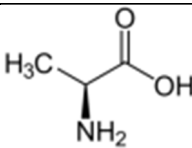
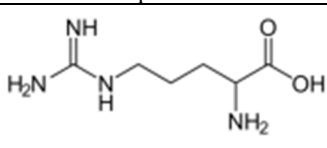
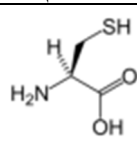
Описание структуры программного обеспечения.

Этап 1. Анализ и классификация молекул мембран клеток различных живых организмов.

Для реализации данного этапа требуется классифицировать и сохранить информацию о структуре клетки и её составе. Сведения об основных ККМ должны способствовать логическому поиску по критериям, однозначно определяющим поэлементный состав данной клетки конкретного организма, а также содержать описание структуры молекулы ККМ. Эти сведения сохраняются в специально созданной базе данных (БД) «Структура Клеточных Мембран» (БД «СКМ»).

Пример описания молекул для сохранения в БД «СКМ» приведен в таблице.

Таблица – Пример кодирования типа молекул

Название молекулы	Аланин	Аргинин		Цистеин
Структурная формула				
Брутто-формула	$C_3H_7NO_2$	$C_6H_{14}N_4O_2$		$C_3H_7NO_2S$

Реализацию этапа 1 удобно представить в виде схемы (рис. 1).



Рисунок 1 – Схема этапа 1

Этап 2. Описание состава и структуры молекул клеточной мембраны, токсиканта и антидота в виде z-матриц.

Учитывая то, что компоненты клеточной мембраны, токсиканты и антидоты имеют различную природу, изучение процесса их взаимодействия с использованием различных программных комплексов требует разработки собственного или использования существующего унифицированного описания этих молекул.

Для решения задачи подбора антидотов необходимо знание структур молекул, расположения атомов внутри молекул, знание основных энергетических характеристик процессов образования молекул. Моделировать взаимодействия, опираясь на геометрию молекулярных структур, предполагается с использованием квантово-химических программ. Эти программы ориентированы на описание геометрической структуры молекулы в декартовых координатах или в виде z-матриц, либо используется смешанный формат описания, когда совместно применяются и декартовы координаты и z-матрица. Подробное описание процесса построения z-матрицы приведено в работе [2]. Каждая строка z-матрицы определяет тип и положение атома в молекуле.

Исследования в области квантово-химических вычислений опираются на использование дорогостоящего программного обеспечения, подобного известным программным пакетам

Gaussian [7] и ChemOffice [5]. Однако для Gaussian существует альтернативный программный пакет Gamess [6], способный предоставить пользователю достаточно большой спектр функциональных возможностей, имеющихся в Gaussian.

Поэтому при разработке алгоритма формирования z-матриц (GZM) мы ориентировались на бюджетный программный продукт Gamess.

Алгоритм «GZM» выглядит следующим образом:

1. Получить структурную формулу молекулы из БД «СКМ» или ввести ее вручную.
2. Пользуясь структурной формулой с помощью специального графического интерфейса (например, в программе ChemOffice) описать геометрию рассматриваемой молекулы.
3. Полученное геометрическое описание передать на вход программы, описывающей оптимизированную по величине потенциальной энергии структуру молекулы в виде z-матрицы (например, использовать программу Gamess).
4. Сохранить всю полученную на предыдущем шаге информацию в базе данных «ZM» (z-матрицы).

Согласно описанному алгоритму «GZM» был создан программный продукт, обеспечивающий формирование БД «ZM». В этой БД хранится описание структуры молекул в виде z-матриц, а также информация о межъядерных расстояниях; молекулярных орбиталях; значениях энергий взаимодействий; заселенностях по Малликену и Лёвдину; дипольных моментах и т.д.

Реализация этапа 2 изображена в виде схемы на рисунке 2.

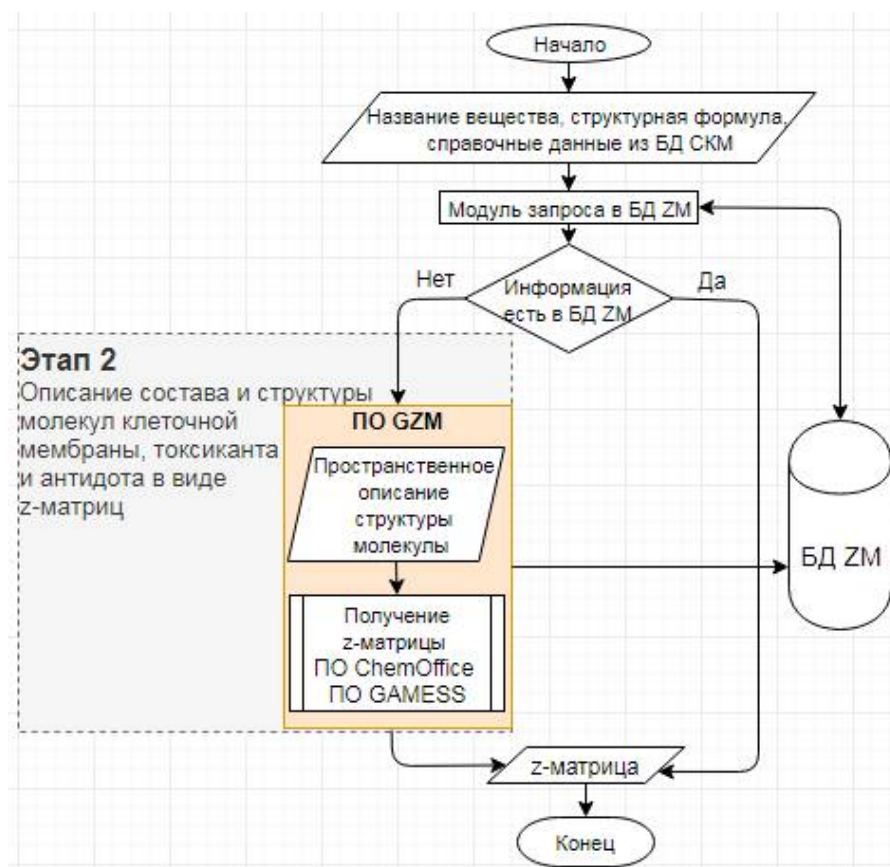


Рисунок 2 – Схема этапа 2

Этап 3. Выявление активных центров ККМ при воздействии на него реагентом.

Для выявления активных центров ККМ при воздействии на него реагентом необходимо исследовать взаимодействие двух молекул: молекулы ККМ и молекулы реагента (токсиканта или антидота). Между этими молекулами требуется смоделировать межмолекулярные взаимодействия по водородным связям, которые удовлетворяют условию изменения величин электроотрицательностей на атомах. Однако пространственное расположение молекул относительно друг друга и атомов внутри каждой молекулы, а также наличие внутри молекулы атомов,

мешающих образованию исследуемой водородной связи, оставляют вопрос образования этой связи открытым.

Полагаем, что взаимодействие между молекулами осуществилось, если в результате квантово-химических расчетов комплекса из этих молекул между ними по некоторым атомам образуется водородная связь различной природы. Теоретически образовывать водородную связь могут 7 атомов: F, O, N, Cl, Br, I, S с одной стороны водородной связи и атом H с другой [13]. Обозначим данное множество химических элементов через HB (HydrogenBond), т.е.:

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

Множество потенциально возможных активных центров (ПАЦ) – это 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 реагента at_i ; $Num ak_i$ – номер атома ККМ ak_i ; $Num at_i$ – номер атома реагента at_i .

Мощность данного множества обозначим $N_{ПАЦ}$.

Программа «ПАЦ» формирует соответствующее множество, состоящее из пар атомов ККМ и реагента, между которыми потенциально возможно взаимодействие; определяет мощность этого множества; полученные данные передает в модуль «Трансформации z-матрицы реагента». Блок-схема работы программы «ПАЦ» представлена на рисунке 3.

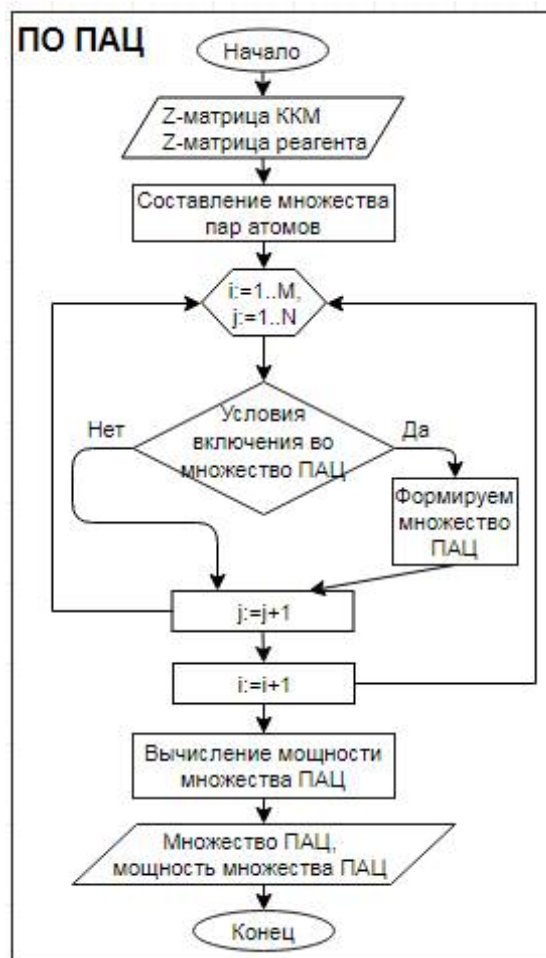


Рисунок 3 – Блок-схема работы программы «ПАЦ»

Сформированное программой «ПАЦ» множество пар атомов отсылается на проверку образования водородной связи между атомами взаимодействующих молекул в специально разработанную программу расчета основных характеристик межмолекулярного взаимодействия (РОХМВ). Алгоритм анализа данных, заложенный в программу «РОХМВ», позволяет сделать вывод о наличии или отсутствии водородной связи между рассматриваемой парой атомов ККМ и реагента.

Для того чтобы продемонстрировать работу этой программы, рассмотрим работу составляющих ее модулей.

Модуль TZM. Для полученного множества пар атомов составляем Z-матрицы молекулярных пар, которые исследуем на основании данных, полученных с помощью квантово-химических программ. Для этих целей сначала используется алгоритм «Трансформация Z-матрицы реагента» (TZM), преобразующий запись Z-матрицы к новому виду, в котором нумерация атомов начинается от атома, участвующего в паре, образующей водородную связь. Преобразование матрицы необходимо для описания молекулярного комплекса, соответствующего паре (ak, at) . Таким образом, алгоритм «TZM» включает в себя выполнение следующей последовательности шагов:

1. Получить из БД «ZM» Z-матрицу реагента.
2. Выбрать атом реагента, входящий в первую пару ПАЦ.
3. Перенумеровать атомы, начиная с выбранного в пункте 2 атома.
4. Описать структуру Z-матрицы в новых координатах.

Алгоритм работы программы «TZM» представлен в виде блок-схемы на рисунке 4.

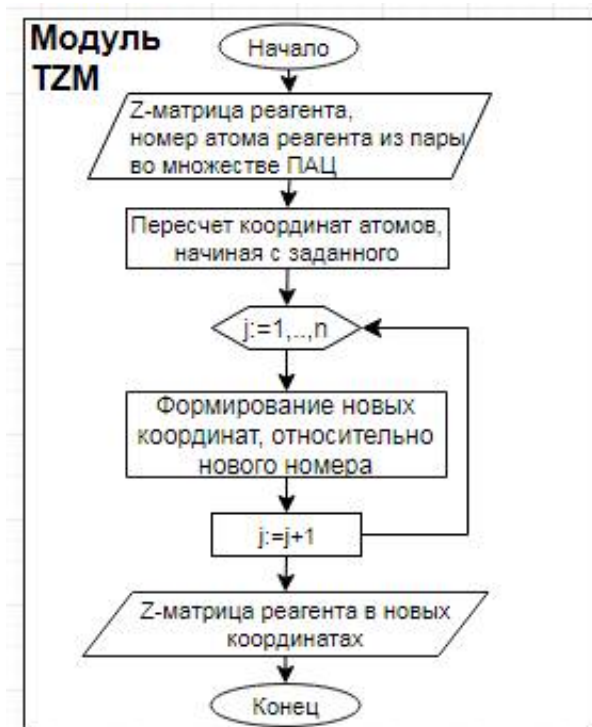


Рисунок 4 – Блок-схема работы программы «TZM»

После приведения к новому базису Z-матрицы реагента необходимо выполнить алгоритм «Формирование интегральной Z-матрицы» (IZM).

Модуль IZM. Алгоритм «IZM» соединяет Z-матрицы двух молекул в Z-матрицу молекулярного комплекса для каждой пары из множества ПАЦ. Интегральная Z-матрица представляет собой суперпозицию Z-матрицы компонента КМ с приведенной к новому базису Z-матрицей реагента. При этом нулевой элемент реагента в новой матрице получает номер, следующий за номером последнего элемента в Z-матрице компонента мембраны. Указанный алгоритм осуществляет следующие действия:

- формирует файл с расширением txt, содержащий описание двух Z-матриц, расположенных последовательно: сначала Z-матрица молекулы ККМ, затем реагента;

- перенумеровывает все атомы по порядку следования, дополняя обозначения координат, использованных в Z-матрице ККМ;
- преобразовывает начальные координаты в Z-матрице реагента с учетом образования водородной связи с молекулой ККМ;
- переходит 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 на вход программы Gamess подается сформированный алгоритмом «IZM»-файл, содержащий интегральную Z-матрицу и управляющие команды для проведения расчетов. В результате получается «оптимизированная» по минимуму потенциальной энергии Z-матрица конгломерата, состоящего из молекулы ККМ и молекулы реагента, а также совокупность энергетических характеристик, присущих полученной системе.

Модуль ИАЦ. К полученным данным совместно с информацией из БД ZM об энергетических характеристиках каждой из молекул конгломерата применяется алгоритм «Идентификации активных центров ККМ» (ИАЦ). Блок-схема этого алгоритма представлена на рисунке 5.

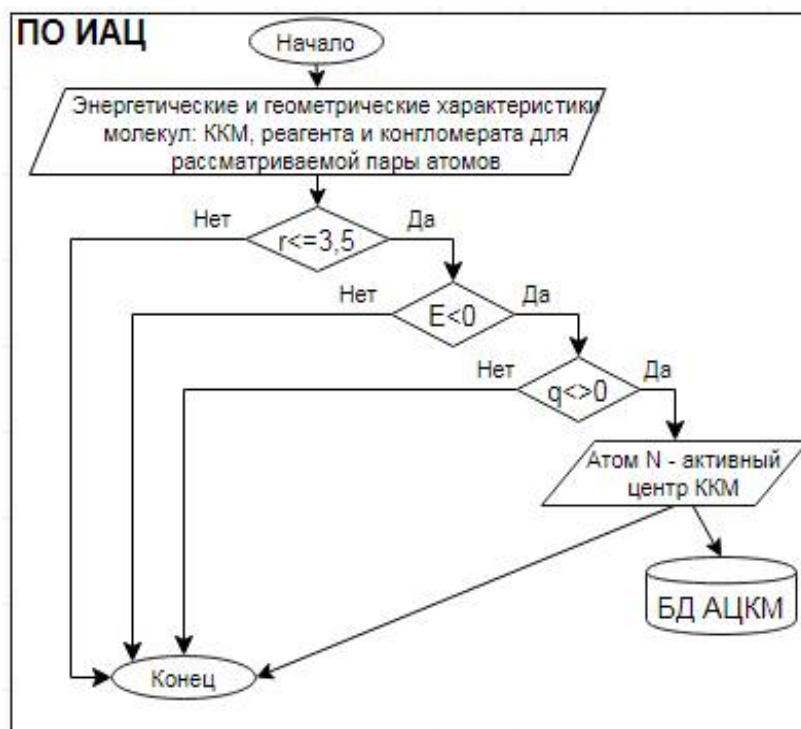


Рисунок 5 – Блок-схема алгоритма «ИАЦ»

Для идентификации активного центра ККМ использовались следующие правила:

1. Расстояние r 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 [1].

2. Значение энергии адсорбции $\Delta E_{\text{адс}}$ 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 образующих ее молекул:

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

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.

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

Если все условия выполняются, то делаем вывод о том, что атом ККМ ak_i из рассматриваемой пары $(ak_i; at_i)$ является активным центром для данного реагента.

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:

$$\{ \text{Метионин; Сероводород; Об} \}.$$

Реализацию этапа 3 удобно представить в виде блок-схемы, показанной на рисунке 6.

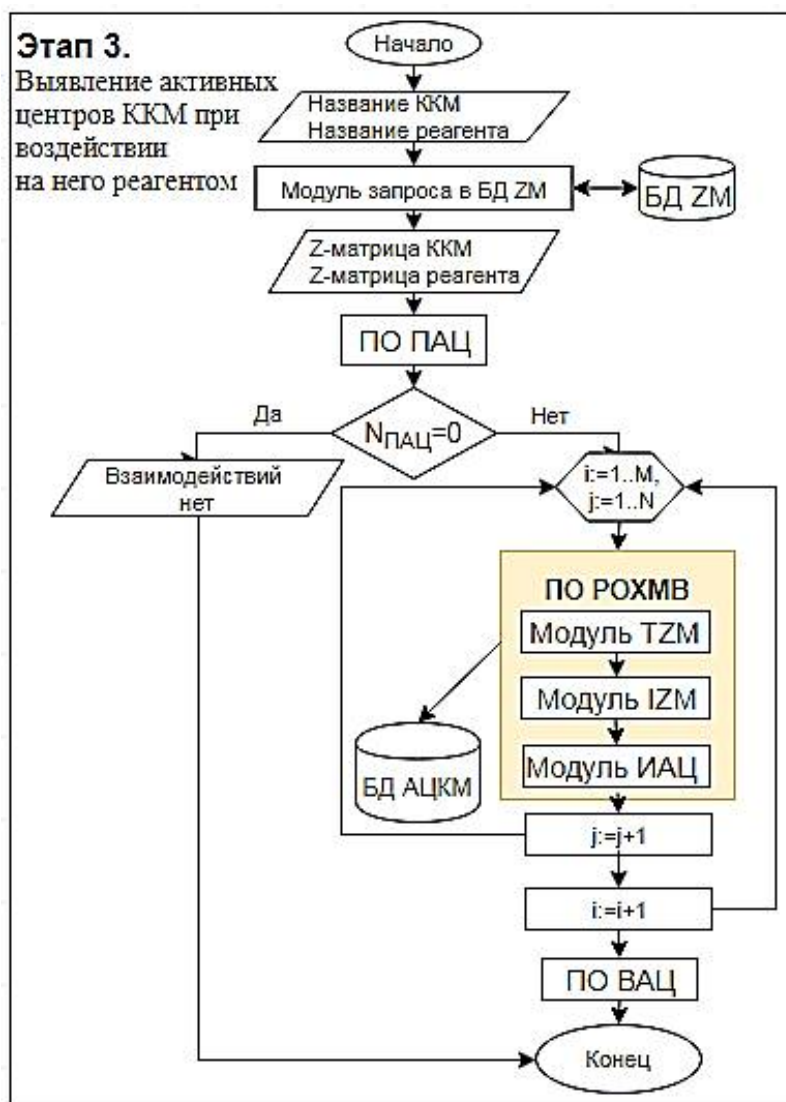


Рисунок 6 – Блок-схема этапа 3

Данные, хранящиеся в БД АЦКМ, удобно анализировать, используя графическое представление активных центров. Для этих целей была разработана специальная программа «Визуализация активных центров» (ВАЦ). Алгоритм программы ВАЦ следующий:

1. Изображение молекулы ККМ в виде схемы, отражающей все атомы и связи между ними.
2. Присвоение каждому атому порядкового номера, соответствующего его номеру в записи Z-матрицы. Номер указывается в произвольном месте рядом с атомом.
3. Изображение множеством стрелок множества активных центров данного ККМ.

Схема помогает выполнять поиск антидотов к данному токсиканту более эффективно. Пример результатов работы программы «ВАЦ» при взаимодействии фосфолипида КМ с метионином представлен на рисунке 7.

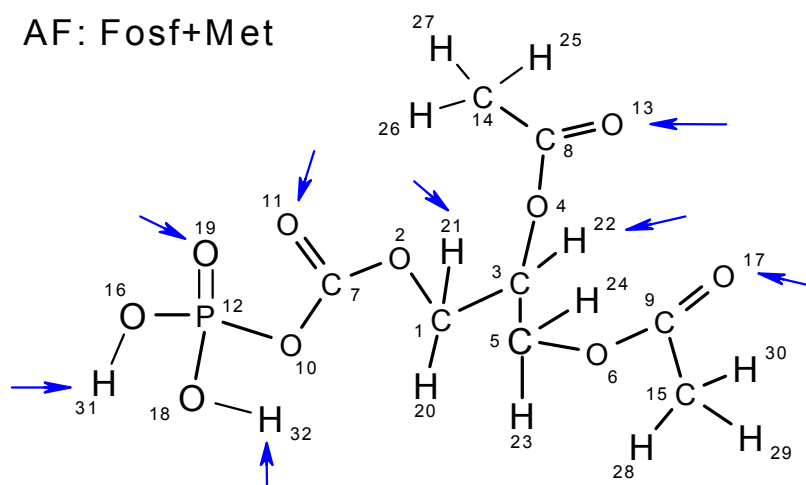


Рисунок 7 – Пример результатов работы программы «ВАЦ»

Направления стрелок указывают на активные центры фосфолипида КМ. Тем самым возможно представить направление атаки антидотом и токсикантом; сравнить их, чтобы сделать выводы об эффективности противодействия.

Этап 4. Подбор антидотов для ККМ при воздействии на него токсикантом.

На данном этапе происходит построение ранжированного по эффективности действия списка из заданных пользователем антидотов для ККМ к конкретному токсиканту. Для осуществления ранжирования изучается множество активных центров КМ, обнаруженных на предыдущем этапе для токсического воздействия. Каждый антидот из списка проверяется на воздействие на это множество активных центров КМ. Чем больше найдено совпадений действия антидота и токсиканта, тем эффективней будет антидот.

Основой данного этапа является определение блокированных антидотом активных центров (ОБАЦ) ККМ, образующихся при воздействии на них изучаемым токсикантом. Для этого была создана программа «ОБАЦ», которая делает выборку множеств АЦКМ-Т (записи из БД «АЦКМ», соответствующие токсиканту) и АЦКМ-АД (записи из БД «АЦКМ», соответствующие антидоту) и составляет их пересечение.

Результаты работы программы «ОБАЦ» заносятся в БД «Блокированные антидотом активные центры» (БАЦ). В ней хранится информация о названии ККМ, названии токсиканта, названии антидота, названии атома – блокированного данным антидотом активного центра ККМ, выявленного при рассмотрении взаимодействия с указанным токсикантом.

Программой «Эффективность антидота» (ЭФАД) обрабатывается информация из БД «БАЦ» и определяется эффективность применения данного антидота для блокирования активных центров, образованных заданным токсикантом. Эффективность может быть оценена по следующей формуле:

$$\Xi = \alpha_1 \cdot |\text{ОАЦ}_B| + \alpha_2 \cdot |\text{ОАЦ}_y| + \alpha_3 \cdot |\text{ОАЦ}_n|, \quad (1)$$

где $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ – весовые коэффициенты, отражающие значимость блокирования активных центров белковых, углеводных и липидных компонент КМ соответственно;

$|OAC_B|, |OAC_V|, |OAC_L|$ – мощности множеств общих активных центров по белковой, углеводной и липидной компонентам КМ соответственно.

Программа «Подбор наиболее эффективного антидота к данному токсиканту» (ПАТ) реализует все этапы моделирования для каждого антидота из введенного пользователем списка и вычисляет для них коэффициент эффективности. На этом этапе осуществляется автоматизация процесса расчета коэффициентов эффективности различных антидотов для заданного токсиканта. На выходе программы «ПАТ» формируется ранжированный по эффективности список антидотов для заданной пары (КМ; токсикант).

Сформированный на выходе программы «ПАТ» ранжированный по эффективности список антидотов для заданной пары сохраняется в БД «Подбор наиболее эффективного антидота к данному токсиканту». Информация в базе данных имеет следующую структуру: пара КМ – токсикант, ранжированный список антидотов для данной пары.

Для наглядного изображения блокированных антидотом активных центров КМ используется программа «ВАЦ», соответствующая этапу 3. На схеме, полученной в соответствии с этим способом и изображенной на рисунке 8, блокированные антидотом активные центры обозначены кружками.

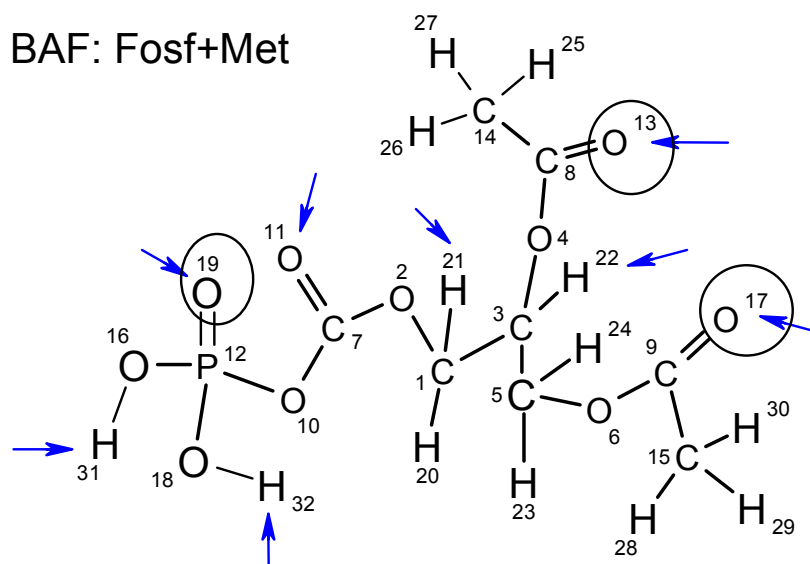


Рисунок 8 – Пример результатов работы программы «ВАЦ»

Таким образом, работу ПО для этапа 4 можно изобразить с помощью схемы, представленной на рисунке 9.

При выполнении этапа 4 осуществляется запрос в БД СКМ и БД АЦКМ. При отсутствии данных в этих БД происходит запуск соответствующих этапов для заполнения баз нужной информацией. Таким образом, предполагается последовательное выполнение этапов 1–3, а затем на этапе 4 происходит работа с информацией, полученной на предыдущих этапах.

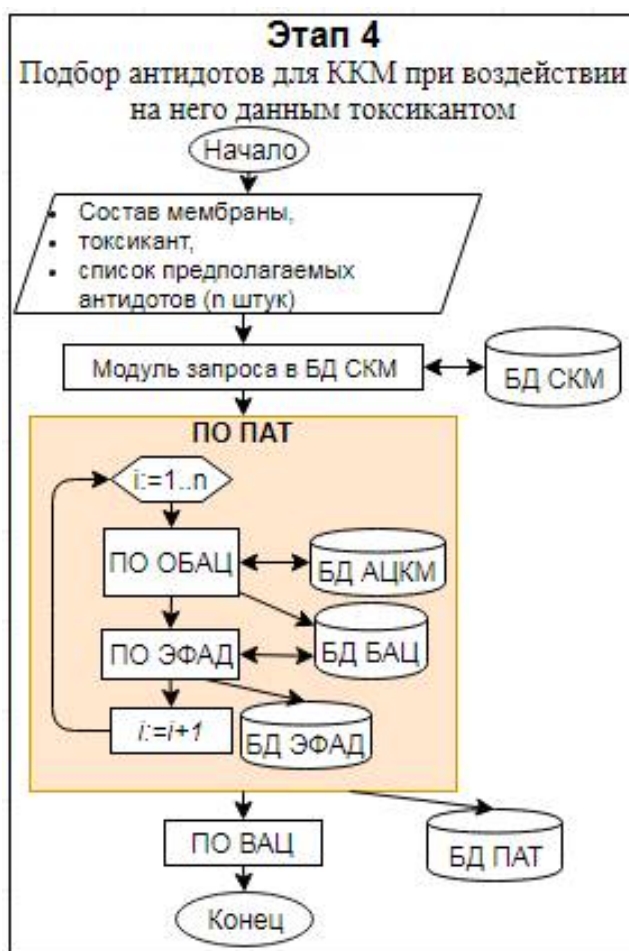


Рисунок 9 – Схема работы ПО для этапа 4

Работа программного комплекса в целом представлена на рисунке 10.

Для работы с программным комплексом пользователю достаточно ввести названия веществ, с которыми он предполагает работать. А именно в соответствующее окно записать: название клеточной мембраны, название её основных составляющих молекул (ККМ), название токсиканта и список названий антидотов к этому токсиканту. В результате работы программного комплекса будет проведено:

- построение каждой заданной молекулы в виде Z-матрицы;
- расчет основных энергетических характеристик молекул с использованием программного комплекса Gamess;
- моделирование межмолекулярных взаимодействий между указанными молекулами (каждый ККМ + токсикант, каждый ККМ + антидот);
- расчет основных энергетических характеристик построенных межмолекулярных взаимодействий;
- выявление активных центров каждого ККМ при воздействии данного токсиканта и антидотов;
- сравнение множества активных центров ККМ при воздействии данного токсиканта с каждым множеством активных центров ККМ при воздействии антидотов;
- составление ранжированного списка антидотов по эффективности блокирования воздействия данного токсиканта.

Таким образом, применение программного комплекса полностью обеспечивает процесс моделирования межмолекулярного взаимодействия клеточной мембраны с токсикантами для целенаправленного поиска антидотов к ним.

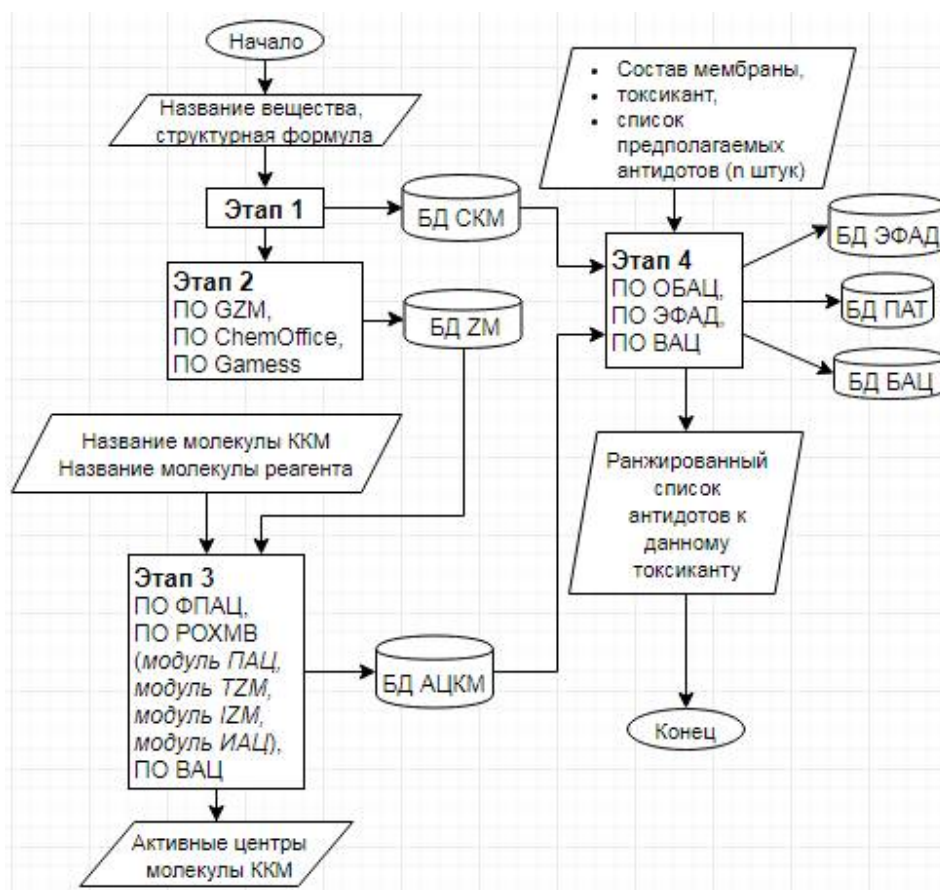


Рисунок 10 – Структура и схема работы программного комплекса для целенаправленного поиска антидотов к заданному токсиканту

Выводы. Полученные результаты позволят проводить поиск широкого круга антидотов для различных токсикантов. 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 токсических воздействий.

Библиографический список

1. Аликберова Л. Ю. Основы строения вещества : методическое пособие / Л. Ю. Аликберова, Е. В. Савинкина, М. Н. Давыдова. – Москва : МИТХТ, 2004. – Режим доступа: <http://alhimik.ru/stroenie>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус.
2. Жарких Л. И. Алгоритм определения активных центров межмолекулярного взаимодействия / Л. И. Жарких, И. М. Ажмухамедов // Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии. – 2018. – № 1 (41). – С. 144–151.
3. Илларионов А. И. Токсическая активность фосфорорганических инсектицидов для медоносной пчелы в зависимости от строения соединений / А. И. Илларионов // Агрохимия. – 1992. – № 7. – С. 133–137.
4. Походенько-Чудакова И. О. Макроскопические изменения после хирургического лечения п. alveolaris inferior, первично подвергнутого токсическому воздействию / И. О. Походенько-Чудакова, К. В. Вилькицкая // Вятский медицинский вестник. – 2013. – № 4. – С. 17–19.
5. Программа ChemOffice. – Режим доступа: www.cambridgesoft.com, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус.
6. Программа Gamess. – Режим доступа: www.msg.chem.iastate.edu/gamess/index.html, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус.
7. Программа Gaussian. – Режим доступа: [https://gaussian.com](http://gaussian.com), свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус.
8. Рыжко И. В. Инфекционно-токсическая модель чумы мышей / И. В. Рыжко, Б. Н. Мишанькин, Р. И. Цураева, А. И. Щербанюк, Б. И. Анисимов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 3. – С. 46–50.

9. Саноцкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. Токсикометрия / И. В. Саноцкий и др. – М., 1970. – 243 с.
10. Тризно Н. Н. Изменения гемостазиологического профиля крыс при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа и возможности их коррекции / Н. Н. Тризно, Х. М. Галимзянов, Д. М. Никулина, В. А. Спиридонова, Е. В. Голубкина, О. С. Дюкарева, М. Н. Тризно // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 75–81.
11. Тризно Н. Н. Состояние системы гемостаза у крыс после хронической интоксикации сероводородсодержащим газом / Н. Н. Тризно, Е. В. Голубкина, М. Н. Тризно, О. С. Дюкарева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 75.
12. Усов К. И. Роль пиридоксина гидрохлорида в развитии толерантности организма животных к токсическому действию изониазида / К. И. Усов, Т. А. Гуськова, Г. Г. Юшков // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 51–57.
13. Эпштейн Л. М. Многоликая водородная связь / Л. М. Эпштейн, Е. С. Шубина // Природа. – 2003. – № 6. – С. 40–45.

References

1. Alikberova L. Yu., Savinkina E. V., Davydova M. N. *Osnovy stroeniya veshchestva : metodicheskoe posobie* [Fundamentals of the structure of matter : Methodical manual]. Moscow, 2004. Available at: <http://alhimik.ru/stroenie>.
2. Zharkikh L. I., Izmukhambetov M. I. Algoritm opredeleniya aktivnykh tsentrov mezhmolekulyarnogo vzaimodeystviya [Algorithm for determining the active centers of intermolecular interactions]. *Prikladnyy zhurnal: upravlenie i visokie tekhnologii* [Caspian Journal: Control and High Technologies], 2018, no. 1 (41), pp. 144–151.
3. Illarionov A. I. Toksicheskaya aktivnost fosfororganicheskikh insektitsidov dlya medonosnoy pchely v zavisimosti ot stroeniya soedineniy. [Toxicity of organophosphorus insecticides to honey bees, depending on the structure of compounds]. *Agrokimiya* [Chemistry], 1992, vol. 7, pp. 133–137.
4. Pokhodenko-Chudakova I. O., Vilkitskiy K. V. Makroskopicheskie izmeneniya posle hirurgicheskogo lecheniya n. alveolarisinferior, pervichno podvergnutogo toksicheskomu vozdeystviyu. [The macroscopic changes after surgical treatment n. alveolarisinferior, initially subjected to the toxic effect of]. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik* [Vyatka Medical Bulletin], 2013, no. 4, pp. 17–19.
5. *ChemOffice Program*. Available at: www.cambridgesoft.com.
6. *Program Gamess*. Available at: www.msg.chem.iastate.edu/gamess/index.html.
7. *Gaussian Program*. Available at: [https://gaussian.com](http://gaussian.com).
8. Ryzhko I. V., Mishankin B. N., Tsurava R. I., Shcherbaniuk A. I., Anisimov B. I. Infektsionno-toksicheskaya model chumy myshey. [Infectious-toxic model of mouse plague]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i imunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2009, no. 3, pp. 46–50.
9. Sanotskiy I. V. et al. *Metody opredeleniya toksichnosti i opasnosti khimicheskikh veshchestv. Toksikometriya* [Methods for determining the toxicity and hazard of chemicals. Toxicometry]. Moscow, 1970. 243 p.
10. Trizno N. N., Galimzyanov H. M., Nikulina D. M., Spiridonova V. A., Golubkina, E. V., Dyukareva O. S., Trizno M. N. Izmeneniya gemostaziologicheskogo profilya kris pri khronicheskom vozdeistvii serovodorodsoderzhashchego gaza i vozmozhnosti ikh korrektsii [Changes in hemostatic profile in rats after chronic exposure to hydrogen sulfide-containing gas and the possibility of their correction]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 2, pp. 75–81.
11. Trizno N. N., Golubkina, E. V., Trizno M. N., Dyukareva O. S. Sostoyaniye sistemy gemostaza u kris posle khronicheskoy intoksikatsii serovodorodsoderzhashim gazom [Hemostasis in rats after chronic intoxication with hydrogen sulfide-containing gas]. *Sovremennye problemy obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2017, no. 4, p. 75.
12. Usov K. I., Guskova T. A., Yushkov G. G. Rol piridoksina gidrokhlorida v razvitii tolerantnosti organizma zhivotnykh k toksicheskomu deystviyu izoniazida. [The role of pyridoxine hydrochloride in the development of tolerance of animals to the toxic effects of isoniazid]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung disease], 2018, vol. 96, no. 6, pp. 51–57.
13. Epshtein L. M., Shubina E. S. Mnogolikaya vodorodnaya svyaz [Diverse hydrogen bond]. *Priroda* [Nature], 2003, no. 6, pp. 40–45.