

5. Об утверждении, введении в действие образовательных стандартов высшего образования [Электронный ресурс] : постановление М-ва образования Респ. Беларусь, 27 дек. 2013 г., № 141 // Нац. правовой интернет-портал Респ. Беларусь. – Режим доступа: https://pravo.by/upload/docs/op/W21428212p_1408395600.pdf. – Дата доступа: 10.03.2020.

УДК 004.415.2

А. Ф. Смалюк¹, Я. В. Долгая²

¹ Институт бизнеса БГУ, Минск, Беларусь, asmaliuk@gmail.com

² Белорусский национальный технический университет, Минск, Беларусь

РАЗРАБОТКА БАЗЫ ДАННЫХ ТОКСИЧНОСТИ НАНОМАТЕРИАЛОВ И ПРОГРАММНОГО СРЕДСТВА ПРЕДСКАЗАНИЯ ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ

Создана база данных токсичности наноматериалов и программа решения регрессионной задачи для предсказания токсичности на основе сравнения физических и квантово-механических предикторов анализируемого вещества с соответствующими предикторами веществ с известной токсичностью по отношению к определенной биологической мишени. Применение разработанных методик и программ совместно с накоплением данных о свойствах и биологической активности наноматериалов позволит прогнозировать токсичность по отношению к различным биологическим мишеням наноразмерных объектов.

Ключевые слова: база данных, компьютерное моделирование, токсичность, импринтинг

A. Smaliuk¹, Y. Douhaya²

¹ School of Business of BSU, Minsk, Belarus, asmaliuk@gmail.com

² Belarusian National Technical University, Minsk, Belarus

DEVELOPMENT OF A DATABASE FOR THE TOXICITY OF NANOMATERIALS AND A SOFTWARE FOR PREDICTING THE TOXICITY OF NANOPARTICLES

As a result of the study, a database of the toxicity of nanomaterials and a program for solving the regression problem for predicting toxicity based on a comparison of the physical and quantum-mechanical predictors of the analyte with the corresponding predictors of substances with known toxicity with respect to a specific biological target were developed. The application of the developed methods and programs together with the accumulation of data on the properties and biological activity of nanomaterials will make it possible to predict toxicity with respect to various biological targets of nanoscale objects.

Keywords: database, computer modeling, toxicity, imprinting

Наноструктурированные материалы получают все большее распространение в различных областях техники и здравоохранения. Наночастицы все чаще используются в качестве средств визуализации и средств доставки лекарств, поскольку их физические и химические свойства могут быть изменены при помощи изменения размера. Химическая

и каталитическая активность наночастиц является причиной большого интереса к инженерным наноматериалам и основой для разработки функциональных материалов. Поскольку в последнее время стало очевидно, что такие активные вещества могут проникать в клетки или организмы и иметь токсическое воздействие на организм, улучшенная каталитическая активность, которая наиболее выгодна для промышленного применения, может способствовать частично новой и наиболее агрессивной форме долговременной токсичности. Всесторонняя оценка биологических и токсикологических воздействий наноматериалов необходима для создания безопасных продуктов, которые работают точно по назначению. Тем не менее, токсикологические тесты требуют много времени и ресурсов, поэтому необходимо разрабатывать средства для прогнозирования поведения наноматериалов в биологических системах с использованием вычислительных моделей. Такие прогнозы позволят исследователям упорядочить и установить приоритетность токсикологических тестов на реальных наноматериалах.

Перспективным подходом для установления количественной взаимосвязи токсичности и рассчитанных свойств наноматериалов является метод установления количественной взаимосвязи строения и активности (QSAR), который достаточно широко применяется для оценки токсичности различных химикатов. Ввиду того, что токсичность на наноуровне отличается от токсичности макрообразцов, необходимо разрабатывать базу данных, включающую в себя сведения о токсичности наноматериалов и описание их свойств (дескрипторов), установленных как экспериментальным путем, так и методами компьютерного моделирования.

1. Программное обеспечение, используемое для моделирования

Для расчета квантово-химических свойств методами ХФ и ТФП могут использоваться существующие программные пакеты, некоторые из которых распространяются свободно и с открытым исходным кодом. В настоящей работе используются пакеты *NWChem* и *Siesta*.

NWChem – пакет программного обеспечения вычислительной химии, который включает в себя функциональность как квантово-химической, так и молекулярной динамики [1]. Он предназначен для работы на высокопроизводительных параллельных суперкомпьютерах и также обычных кластерных сетях. *NWChem* стремительно расширяется, как в способности эффективно обрабатывать масштабные задачи, так и в использовании имеющихся параллельных вычислительных ресурсов. Данный программный пакет имеет модульную архитектуру и предоставляет средства для решения широкого спектра задач различными методами.

Siesta – компьютерная программа с открытым исходным кодом, предназначенная для эффективных расчетов электронной структуры и моделирования методом молекулярной динамики их первых принципов молекул и твердых тел [2].

2. Алгоритмы моделирования

Для моделирования молекулярных соединений либо фрагментов наночастиц с учетом влияния раствора целесообразно использовать комбинированный метод квантовой механики/молекулярной динамики (КМ/ММ), когда система разделяется на две области: классическую и квантовую. В квантовую область включаются все атомы, участвующие в образовании связей, и ближайшие к ним, в классическую – оставшиеся атомы растворенного вещества и молекулы растворителя.

Полная энергия системы рассчитывается как сумма энергий классической и квантовой областей а также энергии взаимодействия между ними.

Алгоритм оптимизации геометрии *NWChem* включает в себя поочередную минимизацию энергии классического и квантового региона методом Квази-Ньютона с ограниченной памятью до тех пор пока не будет достигнут критерий сходимости. При этом для всех областей связи пересекающие КМ и ММ области заменяются атомом водорода (атом связи), место положения которого вычисляется по формуле следующим образом:

$$R_{hlink} = (1 - g)R_{quant} + g * R_{class},$$

где g – масштабирующий множитель, равный 0,709; R_{quant} и R_{class} – координаты квантового и классического атомов переходной связи.

Сначала оптимизируется КМ регион вместе с атомами связи. Затем вычисляется электростатическое представление КМ региона. При оптимизации ММ региона КМ регион считается неподвижным и представляется в виде электростатического потенциала, также фиксируются атомы связи. Цикл повторяется до достижения критерия сходимости.

Программные средства, используемые для создания базы данных дескриптора токсичности

Python – объектно ориентированный язык программирования, который широко используется в области анализа данных и интерактивных научно-исследовательских расчетов с визуализацией результатов.

Для представления данных используется библиотека *Pandas*, которая предоставляет структуры данных и функции для работы со структурированными данными. Основным объектом *Pandas*, используемый в этой работе, – *DataFrame* – двумерная таблица, в которой строки и столбцы имеют метки. Библиотека *Pandas* сочетает высокую производительность средств работы с массивами, присущую *NumPy*, с гибкими возможностями манипулирования данными, свойственными электронным таблицам и реляционным базам данных.

База данных токсичности и вебинтерфейс реализованы на полнофункциональном фреймворке *Web2py*, который содержит встроенные компоненты для всех основных функций, включая:

- *HTTP*-запросы, *HTTP*-ответы, *cookies*, сессии;
- поддержку множества протоколов *HTML/XML*, *REST*, *Atom* и *RSS*, *RTF* и *CSV*, *JSON*, *JSON-RPC* и *XML-RPC*, *AMF-RPC (Flash/Flex)* и *SOAP*;
- уровень абстракции баз данных (*DAL*) динамически генерирующий *SQL*-запросы и поддерживающий множество совместимых подсистем хранения баз данных;
- поддержку интернационализации;
- *jQuery* для *Ajax* и *UI*-эффектов;
- автоматическое журналирование ошибок вместе с контекстом.

Разработка базы данных и программы

База данных токсичности и веб-интерфейс реализованы на фреймворке *Web2py*. С учетом того, что описание материалов и токсических эффектов должны быть применимы для анализа методами машинного обучения, а результаты расчетов одних и тех же свойств, как правило, зависят от методов расчета, для программы разработаны следующие требования.

Для каждой мишени (токсического эффекта) своя обучающая выборка и набор дескрипторов.

Оценка токсичности производится в вещественных числах и может быть реализована для двух оценок: концентрация и время полного выведения из организма. Если оценка токсического эффекта характеризуется наличием либо отсутствием токсического эффекта, такой оценке ставится в соответствии число 1 – при наличии токсичности, 0 – при отсутствии.

Для обучения и проверки используются экспериментально установленные значения токсичностей.

Дескрипторы, рассчитанные методами компьютерного моделирования должны быть получены одинаковыми способами (для молекулярно-механических / молекулярно-динамических расчетов – одно силовое поле; для квантово-механических – одна модель решения уравнения Шрёдингера, один базис для каждого типа атомов во всех структурах). Методы квантовой механики используются для получения значений энергий *ВЗМО* (*ЕВЗМО*) и *НВМО* (*ЕНВМО*) орбиталей, распределения зарядов, энергий связи. Молекулярно-динамические методы применяются для оценки термодинамических эффектов.

Разработанная база данных имеет следующую структуру.

Для стандартизации описания списки свойств наноматериалов вынесены в отдельные таблицы и связаны со свойствами наноматериалов также, как и списки мишеней токсичности. Таким образом, каждому наноматериалу может соответствовать несколько физических свойств, вычисленных свойств и токсических эффектов к различным биологическим мишеням.

Для стандартизованного описания токсичности биологические мишени и токсические свойства задаются в отдельных таблицах, которые связываются описанием.

Таблица для описания наноматериала содержит следующие поля: название, комментарий, класс, до 10 химических элементов, которые входят в состав вещества, и соответствующие им коэффициенты и виртуальное поле с химической формулой, которая генерируется на основе заданных элементов и коэффициентов.

«Модель» характеризует вычислительную модель, с помощью которой получены дескрипторы (программный пакет, метод, молекулярная структура).

В итоге выполнения работы получены следующие результаты.

Разработана база данных токсичности наноматериалов с веб-интерфейсом, включающая в себя описания физико-химических свойств и предикторов в представлении, применимом для оценки токсичности по методу *QSAR* (модели количественных соотношений «структура – свойства»); алгоритм и программу решения регрессионной задачи для предсказания токсичности на основе сравнения физических и квантово-механических дескрипторов анализируемого вещества с соответствующими дескрипторами веществ с известной токсичностью по отношению к определенной биологической мишени.

Список использованных источников

1. NWChem: a comprehensive and scalable open-source solution for large scale molecular simulations / M. Valiev [et al.] // Computer Physics Communications. – Vol. 181, iss. 9. – P. 1477–1489.
2. User's Guide. SIESTA 4.0 [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.uam.es/siesta>. – Date of access: 10.03.2020.