

УДК 517.6

Математическое моделирование реакции синтеза геранилпирофосфата

© О. Ю. Кирьянова¹, И. И. Кирьянов², И. М. Губайдуллин³

Аннотация. Изучение кинетики биологических систем играет основную роль в математическом моделировании процессов, которые протекают в системах с определенной скоростью, в конкретной последовательности. Исследование кинетического поведения сложной системы сводится к построению математической модели, в которой скорости изменения концентраций составных компонентов выражаются через скорости отдельных элементарных реакций, в которых одни элементы превращаются в другие. В данной работе рассматривается теоретическое исследование синтеза геранилпирофосфата. Создана математическая модель, позволяющая представить течение процесса биосинтеза геранилпирофосфата при изменении факторов, влияющих на его протекание.

Ключевые слова: геранилпирофосфат, математическое моделирование, мевалоновый путь

1. Введение

Сочетание классических методов математического моделирования с бурно развивающимися современными информационными технологиями позволяет не только оптимально управлять химическими процессами, но и также исследовать сложные физико-биологические закономерности, которые невозможно исследовать экспериментальными, натурными опытами. В основе процессов обмена клетки со средой и внутреннего метаболизма лежит сложная сеть организованных определенным образом во времени и пространстве различных реакций. В результате этих процессов изменяются концентрации различных веществ, численность отдельных клеток, биомасса организмов. Основные исходные предпосылки при описании кинетики в биологических системах в общем такие же, как и в химической кинетике.

Математическое описание изменения концентраций участвующих в реакции веществ на основе схем химических превращений представляют собой кинетическую модель [1], [2], которая также включает в себя энергетические показатели отдельных стадий. На основе кинетической модели можно установить реакционную способность любого вещества, в любой момент времени в сложных химических реакциях [3], [4].

Целью настоящей работы является исследование механизма образования геранилпирофосфата (одного из простейших терпеноидов) на основе разработки его кинетической модели, которая включает в себя математическое описание биологических процессов, идентификацию параметров модели.

¹ Аспирант лаборатории математической химии, Институт нефтехимии и катализа РАН, г. Уфа; olga.kiryanova27@gmail.com.

² Аспирант лаборатории структурной химии, Институт нефтехимии и катализа РАН, г. Уфа; ilya.lsc@gmail.com

³ Ст. науч. сотрудник лаборатории математической химии, Институт нефтехимии и катализа РАН, г. Уфа; IrekMars@mail.ru.

2. Атомарно-молекулярный и кинетический метод исследования механизмов сложных процессов

Исследование сложного химического механизма основывается на 3 подходах: экспериментальный, атомарно-молекулярный (квантово-химический), кинетический. Кинетический подход применяется для идентификации модели на основе экспериментальных данных. Кинетическая модель – это функциональная зависимость скорости реакции или скорости превращения веществ от условий ее протекания (концентрации реагентов, температуры, давления и др.) [5]. Кинетические уравнения составляются на основе схем реакции. Адекватность модели зависит от схем химических превращений (детализированной схемы). Преодоление энергетического барьера, необходимое для начала реакции, можно рассчитать с помощью квантово-химического расчета. Поэтому перед разработкой кинетических моделей желательно провести квантово-химический расчет. Одной из решаемых задач является оптимизация структуры молекул, которая позволяет изучить структуры молекул и их энергии в свободном состоянии (вакууме). Решение данной задачи заключается в многократном вычислении волновой функции энергии молекулы и вариации структурных параметров для достижения структуры, которая соответствует минимуму полной энергии молекулы. Полученная оптимизированная структура молекулы описывает молекулу в свободном состоянии (в вакууме/разреженном идеальном газе, при температуре абсолютного нуля). Чаще всего оптимизация геометрии приводит в точку локального минимума. Чтобы произошла химическая реакция между двумя частицами (атомами, молекулами, ионами), необходимо их столкновение. Но не каждое столкновение частиц приводит к их взаимодействию. Это происходит лишь в том случае, если частицы сближаются на расстояние, при котором происходит перераспределение электронной плотности. При этом происходит разрушение одних и образование других связей. При образовании химической связи электронная структура получившихся частиц принимает конфигурацию, соответствующую наибольшей энергии связи.

Наименьшая энергия активированных исходных частиц, необходимая для того, чтобы могла произойти реакция, называется энергией активации [6]. Для расчета энергии активации используется уравнение Эйринга-Поляни[7]:

$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{-\frac{\Delta G}{R \cdot T}} \quad (2.1)$$

где ΔG – энергия Гиббса (Дж/моль); k_B – постоянная Больцмана (Дж/К); h – постоянная Планка (Дж*с). Данное уравнение можно переписать следующим образом:

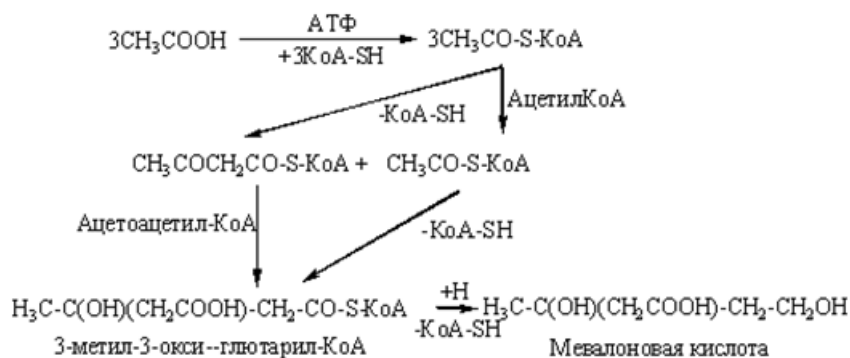
$$k = \frac{k_B \cdot T}{h} \cdot e^{\frac{\Delta S}{R}} \cdot e^{-\frac{\Delta H}{R \cdot T}} \quad (2.2)$$

где k – константа скорости реакции (s^{-1}); T – абсолютная температура (К); ΔH – энтальпия активации (Дж); R – универсальная газовая постоянная (8,31 Дж/(моль*К)); ΔS – энтропия активации (Дж/(моль*К)). В данной работе был проведен расчет оптимизированных структур молекул с последующим определением свободной энергии Гиббса отдельно взятой молекулы и реакции в целом.

3. Схема химических превращений реакции образования геранил-пирофосфата.

Механизм исследуемой реакции образования геранилпирофосфата условно можно разделить на 3 стадии:

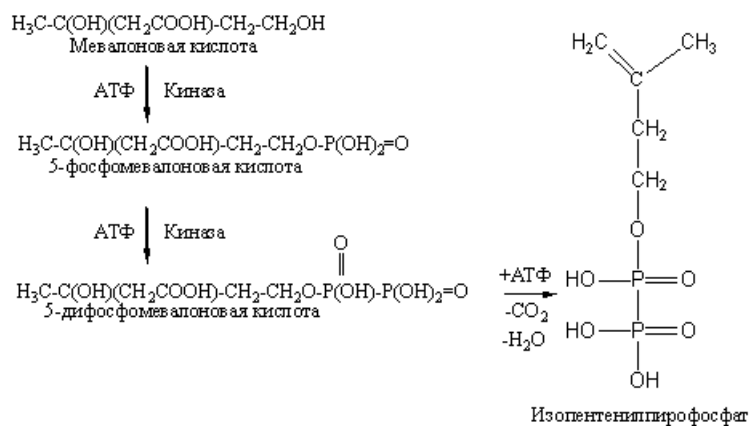
1-я стадия – синтез мевалоновой кислоты:



Р и с у н о к 3.1

Схема синтеза мевалоновой кислоты

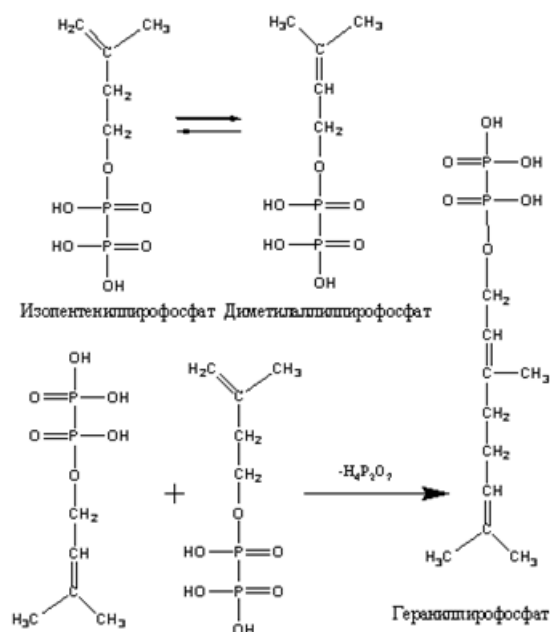
2-я стадия - образование изопренового интермедиата (интермедиат - промежуточное химическое соединение, участвующее в синтезе внутри системы):



Р и с у н о к 3.2

Схема образования изопренового интермедиата

3-я стадия - образование ациклического монотерпена:



Р и с у н о к 3.3

Схема образования геранилпирофосфата

С точки зрения химических превращений, уравнения реакции представляются в следующем виде:

1. $C_2H_4O_2 + C_{21}H_{36}O_{16}N_7P_3S \xrightarrow{АТФ} C_{23}H_{38}O_{17}N_7P_3S + H_2O$
2. $C_{23}H_{38}O_{17}N_7P_3S + C_{23}H_{38}O_{17}N_7P_3S \xrightarrow[\text{Кляйзена}]{\text{конденсация}} C_{21}H_{36}O_{16}N_7P_3S + C_{25}H_{40}O_{18}N_7P_3S$
3. $C_{25}H_{40}O_{18}N_7P_3S + C_{23}H_{38}O_{17}N_7P_3S + H_2O \rightarrow C_{21}H_{36}O_{16}N_7P_3S + C_{27}H_{44}O_{20}N_7P_3S$
4. $C_{27}H_{44}O_{20}N_7P_3S + 4H \cdot C_{21}H_{29}O_{17}N_7P_3 \rightarrow C_{21}H_{36}O_{16}N_7P_3S + C_6H_{12}O_4 + C_{21}H_{29}O_{17}N_7P_3$
5. $C_6H_{12}O_4 + C_{10}H_{16}O_{13}N_5P_3 \xrightarrow{АТФ} C_6H_{14}O_{10}P_2 + C_{10}H_{14}O_7N_5P$
6. $C_6H_{14}O_{10}P_2 \xrightarrow{НАДФ} H_2O + CO_2 + C_5H_{12}O_7P_2$
7. $C_5H_{12}O_7P_2 \xrightarrow{АТФ, \text{изомераза}} C_5H_{12}O_7P_2(\text{изомер})$
8. $C_5H_{12}O_7P_2 + C_5H_{12}O_7P_2 \rightarrow C_{10}H_{20}O_7P_2 + H_4P_2O_7$

Р и с у н о к 3.4

Уравнения химических превращений

где:

- $X_1 = C_2 H_4 O_2$ (уксусная кислота)
 $X_2 = C_{21} H_{36} O_{16} N_7 P_3 S$ (кофермент А)(CoA)
 $X_3 = C_{23} H_{38} O_{17} N_7 P_3 S$ (ацетилкофермент А)(Acetyl-CoA)
 $X_4 = H_2 O$ (вода)
 $X_5 = C_{25} H_{40} O_{18} N_7 P_3 S$ (ацетоацетил-кофермент А)
 $X_6 = C_{27} H_{44} O_{20} N_7 P_3 S$ (3-метил-3-окси-глутарил-кофермент А)
 $X_7 = C_{21} H_{29} O_{17} N_7 P_3$ (никотинамидаденинуклеотид фосфат (НАДФ))(NADPH)
 $X_8 = C_6 H_{12} O_4$ (мевалоновая кислота)
 $X_9 = C_{10} H_{16} O_{13} N_5 P_3$ (аденозинтрифосфат (АТФ)) (АТР)

$X_{10} = C_{10} H_{14} O_7 N_5 P$ (аденозинмонофосфат (АМФ)) (АМР)
 $X_{11} = C O_2$ (углекислый газ)
 $X_{12} = C_5 H_{12} O_7 P_2$ (изопентилпирофосфат) (ИРР)
 $X_{13} = C_5 H_{12} O_7 P_2$ (диметилаллилпирофосфат) (DMAРР)
 $X_{14} = C_6 H_{14} O_{10} P_2$ (дифосфат мевалоновой кислоты)
 $X_{15} = C_{10} H_{20} O_7 P_2$ (геранилпирофосфат) (GРР)
 $X_{16} = H_4 O_7 P_2$ (дифосфорная кислота)
 $X_{17} = C_{21} H_{33} O_{17} N_7 P_3$ (никотинамидаденинуклеотид фосфат (НАДФ) с катионом Н)

На начальном этапе, более подробно были исследованы 6, 7 и 8 реакции. Рассмотрим реакцию распада дифосфата мевалоновой кислоты под действием АТФ. В механизме образования геранилпирофосфата 6-я стадия. Данная стадия выбрана по причине достаточно простых структур молекулы воды, углекислого газа и изопентилпирофосфата.



Энергия Гиббса веществ, участвующих в реакции:

реакция 6: Дифосфат мевалоновой кислоты (X_{14}) - -988.405024 (Хартри/моль)

Вода (X_4) - -75.329719 (Хартри/моль)

Углекислый газ (X_{11}) - -185.994961 (Хартри/моль)

Изопентилпирофосфат (X_{12}) - -727.068757 (Хартри/моль)

Энергия Гиббса (Хартри/моль) реакции определяется как:

$$\Delta G = (-75.329719 + (-185.9949) + (-727.068757)) - (-988.405024) = 0.021587 \quad (3.2)$$

Переведем полученное значение энергии в ккал/моль:

$$\Delta G = 0.021587 \cdot 627.5095 = 13.546 \quad (3.3)$$

Тогда константа скорости реакции будет равна согласно уравнению :

$$k_6 = \frac{1.380662 \cdot 10^{(-23)} \cdot 298.15}{6.626176 \cdot 10^{(-34)}} \cdot e^{\frac{-13/546 \cdot 1000}{1.987 \cdot 298.15}} = 729.33(c^{-1}) \quad (3.4)$$

Ниже представлены свободные энергии реагентов и веществ реакций 7,8.

$$k_7 = 1.06e + 8(c^{-1}) \quad (3.5)$$

$$k_8 = 1.29e + 45(c^{-1}) \quad (3.6)$$

Определив некоторые константы скоростей, (в нашем случае шестой, седьмой и восьмой стадий), и сделав ряд допущений, не искажающих качество исследований, можно перейти непосредственно к решению системы обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений (задачи Коши), представляющих кинетическую модель реакции синтеза геранилпирофосфата, согласно закону действующих масс.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = W_1, \\ \frac{dx_2}{dt} = -W_1 + W_2W_3 + W_4, \\ \frac{dx_3}{dt} = W_1 - 2W_2 - W_3, \\ \frac{dx_4}{dt} = W_1 - W_3 + W_6, \\ \frac{dx_5}{dt} = W_2 - W_3, \\ \frac{dx_6}{dt} = W_3 - W_4, \\ \frac{dx_7}{dt} = W_4, \\ \frac{dx_8}{dt} = W_4 - W_5, \\ \frac{dx_9}{dt} = -W_5, \\ \frac{dx_{10}}{dt} = W_5, \\ \frac{dx_{11}}{dt} = W_6, \\ \frac{dx_{12}}{dt} = W_6 - W_7 - W_8, \\ \frac{dx_{13}}{dt} = W_7 - W_8, \\ \frac{dx_{14}}{dt} = W_5 - W_6, \\ \frac{dx_{15}}{dt} = W_8, \\ \frac{dx_{16}}{dt} = W_8, \\ \frac{dx_{17}}{dt} = -W_4 \end{array} \right. \quad (3.7)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} W_1 = k_1 \cdot X_1 \cdot X_2, \\ W_2 = k_2 \cdot X_2^2, \\ W_3 = k_3 \cdot X_3 \cdot X_4 \cdot X_5, \\ W_4 = k_4 \cdot X_6 \cdot X_{17}, \\ W_5 = k_5 \cdot X_8 \cdot X_9, \\ W_6 = k_6 \cdot X_{14}, \\ W_7 = k_7 \cdot X_{12}, \\ W_8 = k_8 \cdot X_{12} \cdot X_{13}, \end{array} \right. \quad (3.8)$$

Начальные данные для задачи Коши: Начальные константы скоростей реакций:

$$k_6(0) = 729.33(c^{-1})$$

$$k_7 = 1.06e^8(c^{-1})$$

$$k_8 = 1.29e^{45}(c^{-1})$$

$$k_i(0) = 1(c^{-1}), i = 1 - 5$$

Начальные концентрации веществ:

$$x_1(0) = 1,$$

$$x_2(0) = 1,$$

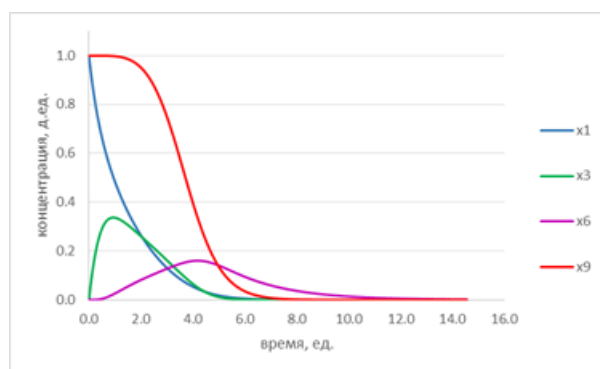
$$x_9(0) = 1,$$

$$x_{17}(0) = 1, \text{ остальные } x(i) = 0.$$

Система была решена в программном комплексе ПА10 с применением библиотеки сверхточных решателей SADEL методом Маничева-Ильинского [8].

4. Обсуждение результатов вычислительных экспериментов

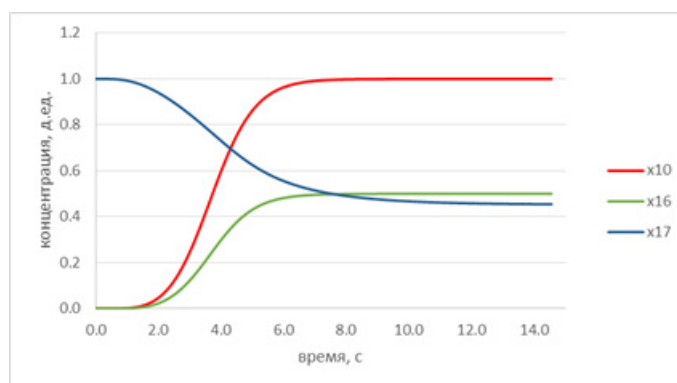
На рисунке 4.1 представлен график динамики изменения концентраций веществ X_1 , X_3 , X_6 , X_9 с течением времени. Вещества X_1 , X_9 являются исходными в данном процессе, они полностью расходуются в ходе реакции. Обращает на себя тот факт, что X_9 , прежде чем активно вступить в реакцию проходит индукционный период. Так как X_9 вступает в реакцию с веществом X_8 , которое образуется в результате реакции 4, то можно количественно определить временной интервал образования вещества X_8 . Индукционный период наблюдается и для продукта X_{16} биологического процесса. До некоторого времени (которое можно количественно установить) вещество X_3 является продуктом реакции (стадии) 1, но далее оно полностью расходуется в реакция образования ацетил-кофермента А и 3-метил-3-окси-глутарил-кофермента А. Таким образом, разработав кинетическую модель, можно проследить поведение всех компонентов в ходе биологического процесса: какой из них, в какое время активно вступает в реакцию; когда наступает, активная (максимальная) фаза отдельных стадий; наблюдать весь жизненный цикл биологических соединений. Кинетические кривые изменения биологических соединений качественно согласуется с литературными данными [9].



Р и с у н о к 4.1

Кинетические кривые изменения исходных реагентов и продуктов синтеза геранилпирофосфата

Как видно из рисунка 4.2, в районе 5 секунд прекращается активное изменение концентрации веществ X_{10} , X_{16} и X_{17} . Можно считать, что с определенного момента времени, в биологической системе устанавливается равновесное состояние, и введение дополнительного количества веществ не имеет смысла, так как не приведет к изменению процесса.



Р и с у н о к 4.2

Установление стационарного состояния по продуктам синтеза геранилпирофосфата

5. Заключение

Исследуемый объект, механизм реакции синтеза геранилпирофосфата представляет собой сложный биологический процесс. Участвующие в реакции биологические соединения имеют сложную химическую структуру. На данный момент, проведены теоретические расчеты констант скоростей реакции 6-8 стадий. Естественно, необходимо рассчитать все оставшиеся константы и определить энергетические параметры для создания адекватной модели реакции.

Разработана кинетическая модель механизма образования геранилпирофосфата. Проведены первые вычислительные эксперименты и сделаны предварительные, важные физико-биологические выводы, которые в дальнейшем требуют своего уточнения и добавления. Проведена большая подготовительная работа, для успешного проведения натурального эксперимента и дальнейшего исследования механизмов образования более сложных терпенов, образующихся на основе геранилпирофосфата. Данные результаты позволяют определить области допустимых параметров проведения натурального биологического эксперимента, т.е. организации экспериментального подхода - планирование оптимального биологического натурального эксперимента. Проведенные расчеты позволят сэкономить затраты и сократить время исследования механизмов сложных биологических процессов, и в конечном итоге получить оптимальное управление реакций мевалонового пути [10].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Григорьева Н. Г., Джемилев У. М., Кутепов Б. И., Балаев И. В., Губайдуллин И. М., Хазипова А. Н., Галяутдинова Р. Р., "Разработка кинетической модели димеризации α -метил-стирола на цеолите типа Y", *Химическая промышленность сегодня*, **9** (2004), 31–36.
2. Gubaydullin I.M., Koledina K.F., Nurislamova L.F., "Kinetic Model of Isolated Reactions of the Catalytic Hydroalumination of Olefins", *Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis*, DOI: 10.1007/s11144-015-0876-6 (2015).
3. Лаврентьева Ю. С., Губайдуллин И. М., Кадикова Р. Н., Рамазанов И. Р., "Исследование реакционной способности олефиновых и ацетиленовых соединений в реакции циклоалюминирования на основе ее кинетической модели.", *Вестник Башкирского университета*, **16:3** (2011), 668–671.
4. Новичкова А. Н., Бобренева Ю. О., Губайдуллин И. М., Коледина К. Ф., "Информационные системы моделирования реакционной способности алкенов в реакции гидроалюминирования олефинов триизобутилалюминием", *Электротехнические и информационные комплексы и системы*, **10:3** (2014), 55–61.
5. Царева З. М., Орлова Е. И., *Теоретические основы химической технологии: Учебное пособие.*, Киев, Виша школа., 1986.
6. Кудрявцев А.А., *Составление химических уравнений. 4 издание переработанное*, Москва, Химия, 1968.
7. Chapman S., Cowling T. G., *J. Phys. Chem. A.*, 1991.

8. Жук Д.М., Маничев В.Б., Ильинский А.О., “Методы и алгоритмы решения дифференциально-алгебраических уравнений для моделирования систем и объектов во временной области.”, *Информационные технологии*, **7-8** (2010).
9. Breitmaier E., *Wiley-VCH*, 2014, 214.
10. Ruzicka L., “The Isoprene Rule and the Biogenesis of Terpenic Compounds”, *Experimentia*, **9** (1953), 357-396.

Sensitivity analysis to changes in the kinetic curves of the reaction rate constants for the reaction of olefins hydroalumination

© O. Y. Kiryanova⁴, I. I. Kiryanov⁵, I. M. Gubaidullin⁶

Abstract. The study of kinetics of biological systems plays the major role in mathematical modelling of processes, which are occur with definite velocity, in the concrete sequence. The research of kinetic behavior of a complex system reduces to the construction of a mathematical model. The variation of concentration velocity of each component in this model expressed in terms of velocity of an elementary reaction. The aim of a current paper was theoretical study of synthesis of geranyl pyrophosphate. Moreover, the mathematical model was constructed which allows us describe the biosynthesis of geranyl pyrophosphate dependent on variation of affecting factors.

Key Words: geranyl pyrophosphate, mathematical modelling, mevalonic path

⁴ Postgraduate student of Laboratory of Mathematical Chemistry, Institute of petrochemistry and catalysis of the Russian Academy of Sciences, Ufa; olga.kiryanova27@gmail.com.

⁵ Postgraduate student of Laboratory of Structural Chemistry, Institute of petrochemistry and catalysis of the Russian Academy of Sciences, Ufa; ilya.lsc@gmail.com

⁶ Senior Research Associate of Laboratory of Mathematical Chemistry, Institute of petrochemistry and catalysis of the Russian Academy of Sciences, Ufa; IrekMars@mail.ru.