

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА
ІНСТИТУТ «ФІЗИКО-ТЕХНІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ»
КАФЕДРА МЕДИЧНОЇ ФІЗИКИ ТА БІОМЕДИЧНИХ НАНОТЕХНОЛОГІЙ
(повна назва кафедри)

Пояснювальна записка

до дипломного проєкту (роботи)

БАКАЛАВРА

(освітньо-кваліфікаційний рівень)

на тему:

укр. Зв'язування іонів важких металів з наноалотропами

вуглецю

англ. Binding of heavy metal ions to carbon nanoallotropes

Виконав(ла): студент 4 курсу навчання

за ОПП бакалавр

спеціальності 105 Прикладна фізика та наноматеріали

освітня програма: Медична фізика

(назва)

Ілона РЕВІНА

(прізвище, ім'я, по батькові)

(особистий підпис)

Керівник доктор філософії

(вчений ступінь, вчене звання)

Уляна ТАРАБАРА

(прізвище та ініціали)

(особистий підпис)

Рецензент к.х.н., доцент

(вчений ступінь, вчене звання)

Анна ЛАГУТА

(прізвище та ініціали)

(особистий підпис)

АННОТАЦІЯ

Ревіна І.Д. – Зв'язування іонів важких металів з наноалотропами вуглецю. – Рукопис.

Дипломна робота бакалавра за спеціальністю 105 «Прикладна фізика та наноматеріали» – Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Харків, 2024.

51 с., 32 рис., 7 табл., 30 джерел.

Протягом останніх років наноалотропи вуглецю привернули значну увагу в галузі хімії, матеріалознавства та медицині через їхні унікальні властивості зв'язування іонів важких металів. Потенціал їх застосування доволі широкий: від доставки ліків всередину організму до очищення навколишнього середовища.

У даній роботі була проведена оцінка можливості різних наноалотропів вуглецю, таких як нанотрубка, графен і фулерени, зв'язувати іони важких металів в присутності білків. Дослідження показало, що наноалотропи вуглецю мають високу адсорбційну здатність щодо іонів важких металів. Було встановлено, що ступінь адсорбції залежить від типу наноалотропа, а також від виду сполук іонів металів.

Загалом, подальше вивчення наноалотропів вуглецю дасть змогу здійснювати нові прориви в різних галузях науки і техніки.

SUMMARY

Revina I. D. – Binding of heavy metal ions to carbon nanoallotropes. – Manuscript.

Bachelor's thesis in speciality 105 "Applied Physics and Nanomaterials" – V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 2024.

51 pages, 32 pictures, 7 tables, 30 sources.

In recent years, carbon nanoallotropes have attracted considerable attention in the fields of chemistry, materials science, and medicine due to their unique properties for binding heavy metal ions. The potential of their application is quite wide: from drug delivery into the body to environmental purification.

In this work, we have examined the ability of various carbon nanoallotropes, such as nanotube, graphene, and fullerenes, to bind heavy metal ions with proteins. The study showed that carbon nanoallotropes have a high adsorption capacity for heavy metal ions. It was found that the degree of adsorption depends on the type of nanoallotrope and the type of metal ion compounds.

In general, further study of carbon nanoallotropes will make it possible to make new breakthroughs in various fields of science and technology.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1. Загальні відомості про вуглець та алотропи вуглецю.....	8
1.1.1. Графен	10
1.1.2. Фулерен	11
1.1.3. Вуглецеві нанотрубки.....	13
1.2. Важкі метали	16
1.2.1. Біологічна роль та вплив на організм людини	18
1.2.2. Забруднення навколишнього середовища	20
РОЗДІЛ 2. ПІДГОТОВКА ДО ДОСЛІДЖЕННЯ	23
2.1. Використання Nanotube Modeler для підготовки вхідних файлів наноалотропів вуглецю	23
2.2. Використання Marvin Sketch для підготовки вхідних файлів важких металів	24
2.3. Використання сервісів HDOCK та PLIP для молекулярного докінгу та створення композитної системи «білок + алотропна форма вуглецю»	25
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	30
3.1 Дослідження взаємодії зв'язування композитної системи «білок + алотропна форма вуглецю » з важкими металами	30
3.1.1. Взаємодія композитної системи «лізоцим + C ₂₄ » з важкими металами	30
3.1.2. Взаємодія композитної системи «лізоцим + C ₆₀ » з важкими металами	34
3.1.3. Взаємодія композитної системи «білок + графен» з важкими металами	38
3.1.4. Взаємодія композитної системи «білок + нанотрубка» з важкими металами	42
ВИСНОВКИ	47
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	49

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

C_{60} – фулерен з 60 атомами Карбону

C_{24} – фулерен з 24 атомами Карбону

SWNT – одностінні вуглецеві нанотрубки

MWNT – багатостінні вуглецеві нанотрубки

AK – Амінокислотні залишки

Lz – лізоцим

NT – нанотрубка

ВСТУП

Наноалотропи вуглецю - це унікальні форми вуглецю, що мають особливі властивості завдяки своїй структурі. До них належать такі матеріали, як фулерени, вуглецеві нанотрубки та графен. Ці матеріали цікаві для науковців через їхню потенційну можливість використання в різних галузях, включно з електронікою, медициною, енергетикою та матеріалознавством.

Дана дипломна робота присвячена дослідженню зв'язування наноалотропів вуглецю з різними іонами важких металів, їх органічними і неорганічними сполуками. Іони важких металів становлять значну загрозу як для довкілля, так і для здоров'я людини. В екосистемах вони можуть накопичуватися в ґрунтах і водних ресурсах, призводячи до деградації середовища та зменшення біорізноманіття. Для людини іони важких металів є токсичними, оскільки вони можуть накопичуватися в організмі та спричиняти різні захворювання. Тривалий вплив важких металів може викликати тяжкі хронічні захворювання.

Тому, особливий інтерес становить дослідження використання наноматеріалів для знешкодження іонів важких металів у навколишньому середовищі та в організмі людини. Завдяки своїй високій здатності до адсорбції, вони можуть ефективно зв'язувати іони важких металів, забезпечуючи їх безпечне видалення з організму або довкілля.

У результаті дослідження необхідно з'ясувати які наноалотропні форми вуглецю слід використовувати для адсорбції іонів важких металів, які структури металів (органічні або неорганічні) краще зв'язуються з алотропами, а які більше взаємодіють з білком.

Метою цього дослідження є провести оцінку взаємодії між алотропами вуглецю (фулерени C_{24} і C_{60} , вуглецеві нанотрубки, графеновий лист) лізоцимом і набором солей важких металів ($PbSO_4$, $Fe(NO_3)_3$, $Zn(NO_3)_2$) / органічних комплексів важких металів (Co-3, Ni-2, Zn-2) методом молекулярного докінгу.

Для досягнення поставленої мети були вирішені наступні задачі:

- Побудова і оптимізація структур солей важких металів та органічних комплексів важких металів (програми MarvinSketch, Avogadro);
- Побудова структур алотропів вуглецю в програмі Nanotube Modeler;
- Дослідження взаємодії наноалотропів з білком методом молекулярного докінгу та визначення найбільш ймовірних комплексів;
- Дослідження взаємодії важких металів з системою «лізоцим-наноалотроп»;
- Аналіз отриманих результатів в програмах візуалізації та сервері Protein Ligand Interaction Profiler.

Дана робота сприятиме розвитку методів і технологій застосування наноалотропів вуглецю у фармацевтичній промисловості та медицині, сприяючи розробці нових лікарських засобів, які сприяють виведенню токсинів і методів лікування захворювань, пов'язаних з отруєнням важкими металами. А також, вона має важливе значення для дослідження методів поліпшення екологічної ситуації та забезпечення безпеки здоров'я населення.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальні відомості про вуглець та алотропи вуглецю

Вуглець (C) – неметалічний хімічний елемент з атомним номером 6, що належить до 4-ї групи, 2-го періоду таблиці Менделєєва. Основу всіх речовин і органічних сполук живих організмів становить Карбон. Він разом з трьома елементами – Оксигеном, Нітрогеном та Гідрогеном, складають майже 98% загального хімічного складу живих організмів. Наприклад, загальний вміст вуглецю в організмі людини становить близько 21%, це 2/3 маси м'язів і 1/3 маси кісткової тканини. Він є важливим для багатьох застосувань у промисловості, починаючи від ліків і синтетичних матеріалів до виробництва енергії. Вуглець має здатність зв'язуватись із самим собою та майже з усіма елементами, утворюючи великий клас сполук, званих органічними, яких значно більше, ніж неорганічних [1].

Хоча вуглець широко розповсюджений у природі, його не так багато – він становить лише близько 0,025 відсотка земної кори. Це 4-й найпоширеніший елемент у Всесвіті та 15-й найпоширеніший у земній корі. Все життя на Землі містить різні форми вуглецевих структур, від білків до найвищих дерев[2].

Елементарний вуглець недовговічний, тому він стабілізується в різноманітних багатоатомних структурах із різноманітними молекулярними конфігураціями, які називаються алотропами, кожна з яких має свої фізичні характеристики. Дві його чітко визначені форми, алмаз і графіт, мають кристалічну структуру, але вони відрізняються за фізичними властивостями, оскільки розташування атомів у їхніх структурах різне. Третя форма – фулерен, наразі широко синтезуються і використовуються в дослідженнях. Сфероїдальні фулерени із замкненими комірками називаються бакмінстерфулеренами, або "бакіболами", а циліндричні фулерени – нанотрубками. Ще одна форма вуглецю, відома як аморфний вуглець, не має кристалічної структури. Інші форми вуглецю,

такі як деревне вугілля, сажа і кам'яне вугілля, іноді називаються аморфними, проте результати рентгенівського дослідження показують, що ці матеріали все ж мають низький ступінь кристалічності. Алмази і графіт зустрічаються в природі, але їх також можна отримати синтетичним шляхом. Вони хімічно інертні, та за високих температур можуть реагувати з киснем, як і аморфний вуглець.

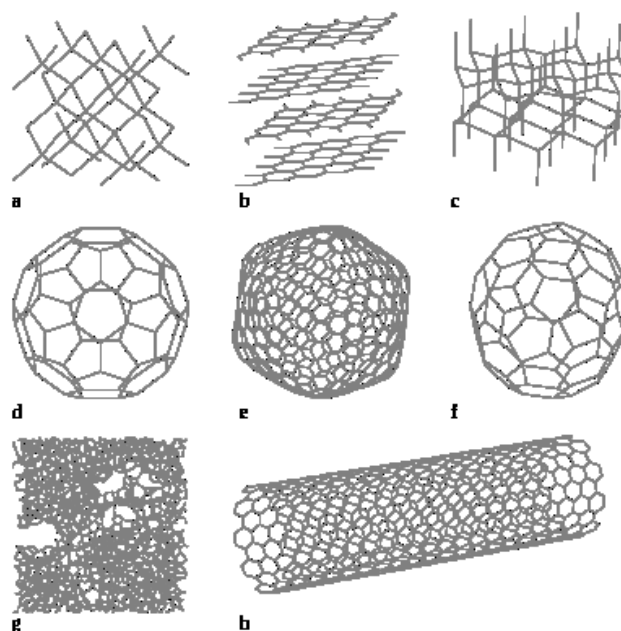


Рис. 1.1 Вісім алотропів вуглецю: (а) алмаз, (б) графіт, (с) лонсдейліт, (d) бакмінстерфулерен C_{60} , (е) фулерит C_{540} , (f) фуллерен C_{70} , (g) аморфний вуглець, (h) зигзагоподібна одностінна вуглецева нанотрубка.

Чистий алмаз - найтвердіша з відомих природних речовин, він є поганим провідником струму. Графіт, з іншого боку, є м'якою речовиною, яка добре проводить тепло і струм. Вуглець, як і алмаз, є найдорожчим і найблискучішим з усіх природних дорогоцінних каменів і найтвердішим з природних абразивів. Графіт використовується як мастило. У мікрокристалічній і майже аморфній формі його використовують як чорний пігмент, адсорбент, паливо, наповнювач для гуми, а в суміші з глиною - як грифель олівців. Оскільки графіт проводить електричний струм, але не плавиться, його також використовують для електродів в електричних печах і сухих батареях, а також для виготовлення тиглів, в яких плавляться метали. Молекули фулерену мають

багатообіцяючі перспективи в різних сферах застосування, включаючи виробництво міцних матеріалів, унікальні електронні пристрої та накопичувачі енергії[3]. Активно ведуться дослідження з вивчення потенціалу використання алотропів вуглецю в медицині. Дослідники працюють над розробкою біосенсорів, нових методів доставки ліків, імплантатів та інших медичних пристроїв з використанням алотропів вуглецю.

1.1.1. Графен

Графен - двовимірна форма кристалічного вуглецю, що являє собою один шар атомів вуглецю, що утворюють комірчасту (гексагональну) решітку. Графен є вихідною формою всіх графітних структур вуглецю: графіту, який є тривимірним кристалом, що складається з відносно слабо зв'язаних графенових шарів; і нанотрубок, які можуть бути представлені як згорнутий графен.

Теоретичне вивчення графену було розпочато в 1947 році фізиком Філіпом Р. Уоллесом. У 2004 році фізики Манчестерського університету Костянтин Новосьолов та Андре Гейм з колегами виділили одношаровий графен за допомогою простого методу відшарування від графіту. Їхній "метод скотчу" передбачав використання клейкої стрічки для видалення верхніх шарів зі зразка графіту, а потім ці шари наносили на матеріал підкладки. Коли стрічку знімали, частина графену залишалася на підкладці в одношаровій формі. Досягненням манчестерської групи стало не лише виділення графенових пластин, а й вивчення їхніх фізичних властивостей. Зокрема, вони продемонстрували, що електрони в графені мають дуже високу рухливість[4].

Деякі особливості графену полягають у наступному:

- Графен є основним структурним елементом багатьох інших алотропів вуглецю, таких як графіт, деревне вугілля, вуглецеві нанотрубки та фулерени.

- Графен можна розглядати як нескінченно велику ароматичну молекулу.
- Графен діамагнітний.
- Довжина зв'язку С-С у графені становить близько 0,142 нанометра[5].
- Лист графену є термодинамічно нестабільним, якщо його розмір менше 20 нм[6].
- Теоретична питома поверхня графену становить 2630 м²/г[7].
- Теплопровідність графену становить приблизно 5300 Вт·м⁻¹·К⁻¹, змінюючись в залежності від ізотопного складу, тобто від відношення ¹²С до ¹³С[8-9].
- Власна межа міцності графену на розрив становить 130,5 ГПа, а модуль Юнга - 1 ТПа[10].
- Графенові нанонитки, графенові нанопластинки та графенові наноіони нетоксичні в концентраціях до 50 мкг/мл[11].

Завдяки своїм унікальним властивостям, графен може використовуватись у різних галузях. Наприклад, у електроніці графен можна використовувати для створення більш швидких і ефективних транзисторів і напівпровідників, для поліпшення виробництва суперконденсаторів, сонячних батарей і гнучких сенсорних екранів. У сфері діагностики за допомогою графена можна створювати біосенсори, електроди та імпланти.

1.1.2. Фулерен

Фулерен – це алотроп вуглецю, молекули якого складаються з атомів вуглецю, з'єднаних одинарними і подвійними зв'язками так, що вони утворюють замкнену або частково замкнену сітку, зі зрощеними кільцями з п'яти-семи атомів. Вони можуть набувати різних форм: від порожніх сфер і

еліпсоїдів до трубчастих або інших форм. Фулерени, які мають форму сфери, позначаються емпіричною формулою C_n , де n – кількість атомів вуглецю.

Перший фулерен був відкритий у 1985 році сером Гарольдом В. Крото, Річардом Е. Споллі і Робертом Ф. Керлом-молодшим. Використовуючи лазер для випаровування графітових стрижнів в атмосфері, ці хіміки отримали молекули, що складаються з 60 атомів вуглецю (C_{60}), з'єднаних між собою одинарними і подвійними зв'язками, утворюючи порожнисту сферу з 12 п'ятикутними і 20 гексагональними гранями - конструкція, що нагадує футбольний м'яч. Молекула C_{60} отримала назву бакмінстерфуллерен (або, простіше кажучи, бакібол) на честь американського архітектора Р. Бакмінстера Фуллера, чий геодезичний купол побудований за тими ж структурними принципами[12].

Деякі особливості фулеренів:

- Ван-дер-Вальсовий діаметр молекули C_{60} становить близько 1,1 нм[13].
- Найменший фулерен це C_{20} .
- Бакмінстерфулерен C_{60} не проявляє "суперароматичності": електрони в гексагональних кільцях не делокалізуються по всій молекулі.
- Деякі фулерени (наприклад, C_{76} , C_{78} , C_{80} і C_{84}) за своєю природою є хіральними.
- Фулерени погано розчиняються в багатьох розчинниках (як правило, в ароматичних, таких як бензол).
- Токсичність фулеренів залежить від ряду факторів, таких як тип (наприклад, C_{60} , C_{70}), функціональні групи що використовуються для їх розчинення у воді (наприклад, OH, COOH), а також спосіб введення.

- Суттєва відмінність кристалів фулеренів від молекулярних кристалів багатьох інших органічних речовин: відсутність рідкої фази.
- Класичні похідні фулерену включають продукти неорганічних реакцій (гідриди, оксиди, гідроксиди) і органічних реакцій (нуклеофільні і радикальні приєднання, електрофільні приєднання тощо).

Фулерени, завдяки своїм розмірам, електронній конфігурації та гідрофобності, знайшли широке застосування в медичній хімії та біохімії як антиоксиданти. Крім того, впровадження атомів металів у решітку фулерена відкриває нові можливості для створення контрастних речовин для магнітно-резонансної томографії. Не можна не відзначити хорошу біосумісність фулеренів, їхню здатність до спрямованої доставки і контрольованого вивільнення речовин, що переносяться, що робить їх привабливими кандидатами в якості носіїв ліків.

Косметичні продукти, такі як креми, також включають до свого складу фулерени для запобігання ушкоджень від ультрафіолетового випромінювання та інших негативних впливів навколишнього середовища. Фулерени можуть бути використані в якості каталізаторів для різних хімічних реакцій, таких як окиснення. Вони також можуть бути використані в захисних покриттях для запобігання корозії, ультрафіолетового випромінювання та інших пошкоджуваним впливам на матеріали.

Таким чином, фулерени пропонують багатообіцяючі перспективи в різних галузях, завдяки своїм унікальним властивостям і характеристикам.

1.1.3. Вуглецеві нанотрубки

Вуглецеві нанотрубки – нанорозмірні порожнисті трубки, завдовжки до декількох мікрометрів і діаметром від одного до декількох десятків нанометрів, що складаються з атомів вуглецю, розташованих у шестикутній решітці. Така унікальна структура надає вуглецевим нанотрубкам особливі

хімічні та фізичні властивості, відкриваючи їм необмежений потенціал для застосування в нанотехнологіях. Вуглецеві нанотрубки є частиною великої структурної родини фулеренів.

Хоча перші молекули фулерену були відкриті в 1985 році, про вуглецеві нанотрубки стало відомо лише після того, як Суміо Іджимі в 1991 році повідомив про свої відкриття голкоподібних вуглецевих трубок. Варто зазначити, що вуглецеві нанотрубки одержували задовго до Іджимі, проте стримуючим фактором для визнання одержаних структур новими алотропними формами був недостатній розвиток електронної мікроскопії.

З того часу були відкриті вуглецеві нанотрубки з різною структурою. Їх можна класифікувати за кількістю графічних оболонок, є одностінні (SWNT – Single Walled Carbon Nanotubes) та багатостінні вуглецеві нанотрубки (MWNT – Multi Walled Carbon Nanotubes). Вуглецеві нанотрубки, які визначив Іджимі, були багатостінні, синтезовані методом дугового розряду.

Одностінні нанотрубки можна описати як довгі трубки, які утворені шляхом згортання одного графенового листа в циліндр діаметром близько 1 нанометра, кінці якого закриті фулереновими клітинами або зовсім відкриті[15].

Багатостінні нанотрубки - це вирівняні SWNT різного діаметру поміщені одна в одну. Відстань між сусідніми оболонками становить близько 0,34 нанометра і може дещо змінюватися в залежності від дефектів та інших факторів[16]. MWNT відрізняються від SWNT не тільки своїми розмірами, але й відповідними властивостями.

Деякі узагальнені характеристики вуглецевих нанотрубок:

- Зі збільшенням кількості шарів форма нанотрубок все більше відхиляється від ідеальної циліндричної. У деяких випадках зовнішній шар має вигляд багатогранника.

- Вуглецеві нанотрубки є унікальними системами, які можна уявити як згорнутий графен або окремі листи графіту.
- Хімічний зв'язок нанотрубок складається виключно з sp^2 - гібридних атомів вуглецю. Це забезпечує видатні властивості цієї циліндричної форми вуглецю.
- Існує кілька основних методів отримання нанотрубок із великим співвідношенням діаметр–довжина: дугова розрядка, лазерна абляція, хімічне парофазне розкладання (CVD), каталітичний розклад CO при високих тисках (HiPCO)
- Найдовші вуглецеві нанотрубки, вирощені на сьогоднішній день, перевищують 0,5 м (550 мм завдовжки) [17].
- Стандартні SWNT витримують тиск до 25 ГПа без постійної деформації. MWNT має межу міцності на розрив 63 ГПа [18].
- Вуглецеві нанотрубки є або металевими, або напівпровідниковими вздовж трубчастої осі, на відміну від графену, двовимірного напівметалу. Напівпровідниковими є нанотрубки (6,4), (9,1) і т.д., а всі крісельні ($n=m$) нанотрубки є металевими.
- Окрема SWNT має середньоквадратичну теплопровідність вздовж своєї осі близько $3500 \text{ Вт} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{К}^{-1}$, на яку можуть впливати кристалографічні дефекти.
- Нанотрубки є слабوماгнітними завдяки наявності наночастинок Fe, Ni та інших металів, сполуки яких (наприклад, фероцен FeCp_2) використовуються як каталізатори для росту трубок.
- Нанотрубки мають корисні властивості поглинання, раман-спектроскопії та фотолюмінесценції (флуоресценції).
- Вуглецеві нанотрубки можна легко функціоналізувати за допомогою ковалентних і нековалентних модифікацій, а також графену.
- Будучи гідрофобними, SWCNT і MWCNT мають тенденцію до агломерації, що перешкоджає їх диспергуванню в розчинниках.

- SWCNT можуть вибухнути, якщо спробувати сфотографувати їхній зразок зі спалахом у середовищі, що містить кисень. Можливо, цей ефект пов'язаний з нагріванням кисню як всередині SWCNT, так і між ними, що спричиняє ударну хвилю. Коли локальна температура всередині SWCNT досягає 600-700 °C, вони миттєво згорають.
- Нанотрубки можуть деформуватися (переміщуватися) під дією електричних полів або випромінювання [19].
- Нанотрубки піддаються капілярним ефектам, наприклад, поглинаючи (втягуючи) рідкий свинець або галій.

Застосування нанотрубок дуже широке: електроніка, космічна промисловість, медицина. Їх використовують для створення надміцних ниток, капсул для активних молекул, біосенсорів, електронних нанокомпонентів і провідних композиційних матеріалів, а також для з'єднання біологічних нейронів з електронними пристроями в новітніх нейрокомп'ютерних розробках. У медицині, вуглецеві нанотрубки планують застосовувати для доставки ліків і генів до певних клітин або тканин. Вони також можуть використовуватися для візуалізації клітин і тканин. Також, вуглецеві нанотрубки можна використовувати як каркаси для вирощування нових тканин і органів.

Загалом, вуглецеві нанотрубки пропонують широкий спектр можливостей застосування в багатьох галузях. Вони мають потенціал змінити наше життя, відкривши нові горизонти в електроніці, будівництві, медицині, енергетиці та інших галузях.

1.2. Важкі метали

Поняття «важкі метали» має різні тлумачення, залежно від контексту в цей термін можуть вкладатися різні значення. Наприклад, у металургії важкий метал може бути визначений на основі щільності, тоді як у фізиці критерієм

розрізнення може бути атомний номер, а хімік або біолог, швидше за все, буде більше стурбований хімічною поведінкою.

Але є певні критерії належності до важких металів:

- Зазвичай приймається, що важкі метали мають атомну масу більшу, ніж у заліза Fe (56 а. о. м.);
- Мають густину більшу за 5 г/см³;
- Багато важких металів є токсичними для організмів;
- Важкі метали можуть накопичуватися в живих організмах (біоакумулюватися).

Існує понад 40 елементів, які можна віднести до важких металів, серед яких особливо небезпечними вважаються марганець (Mn), нікель (Ni), хром (Cr), цинк (Zn), миш'як (As), кадмій (Cd), свинець (Pb), ртуть (Hg), мідь (Cu), ванадій (V).

Їх токсичність зумовлена фізико-хімічними властивостями: здатністю проникати через клітинну оболонку і утворювати комплекси на поверхні і всередині клітини, іонізацією, електронною конфігурацією, величиною окисно-відновного потенціалу, електронегативністю, порідненістю до окремих хімічних груп, а також із структурно-функціональною організацією біологічного об'єкту[20].

Важкі метали мають, як правило, високу густину, низьку реакційну здатність і схильні утворювати малорозчинні сульфіді та гідроксиди. Однак існують винятки з цих правил. Так, ртуть, цинк і свинець демонструють властивості як легких, так і важких металів. З іншого боку, берилій, скандій і титан, що класифікуються як легкі метали, мають деякі ознаки важких елементів.

Незважаючи на відносну рідкість важких металів у земній корі, вони широко застосовуються в багатьох сферах сучасного життя. Їх використовують у транспортних засобах, медичних приладах, побутовій

техніці, полімерах, електроніці, мобільних телефонах та прискорювачах частинок.

1.2.1. Біологічна роль та вплив на організм людини

Деякі важкі метали є або необхідними поживними речовинами (залізо, кобальт і цинк), або відносно нешкідливими (наприклад, рутеній, срібло та індій), але можуть бути токсичними у великих кількостях або певних формах. Інші важкі метали, такі як миш'як, кадмій, ртуть і свинець, є дуже отруйними.

Метали можуть накопичуватися в харчових продуктах через їхню присутність у навколишньому середовищі, унаслідок забруднення під час оброблення та зберігання харчових продуктів. Люди можуть піддаватися впливу металів з навколишнього середовища під час потрапляння всередину забрудненої їжі чи води.

Головною небезпекою важких металів є вміння накопичуватися в організмі і надалі не виводитися. У зв'язку з цим і проявляються регулярні проблеми зі здоров'ям, оскільки іони важких металів осідають в органах людського тіла, а у випадках з високою концентрацією навіть призводять до мутації. Метали небезпечні насамперед для життєво-важливих органів, наприклад, печінки і нирок, оскільки знижують їхню фільтраційну здатність. Залежно від типу елемента, різниться тип його впливу на організм.

Свинець накопичується в кістках, спричиняючи їх поступове руйнування, акумулюється в печінці та нирках, може спричинити зниження працездатності, призводить до зниження коефіцієнта інтелекту, ослаблення уваги, розладу поведінки, погіршення пам'яті та навіть хронічні захворювання мозку. Він перешкоджає одному зі ступенів біосинтезу гема, вважається найсильнішим нейротоксином, викликає підвищену агресивність. Свинець блокує SH-групи білків, утворюючи комплекси з фосфатними групами рибози у нуклеотидів, і тим самим швидко руйнує РНК, інгібує ферменти, зокрема карбоксипептидазу. У сучасних умовах найбільшим джерелом забруднення

свинцем вважаються вихлопи бензинових двигунів автомобілів, оскільки в бензин додають тетраетилсвинець для підвищення октанового числа.

Надходження в атмосферу кадмію пов'язане з діяльністю промислових підприємств і спалюванням різноманітних відходів. Основними шляхами надходження в організм людини є пероральний, інгаляційний та через шкіру. Отруєння кадмієм руйнує печінку і нирки, призводячи до найсильнішого порушення функції нирок. Надлишок кадмію порушує метаболізм металів, особливо заліза і кальцію, порушує дію цинкових та інших металоферментів, блокує сульфгідрильні групи ферментів, порушує синтез ДНК.

Ртуть потрапляє в навколишнє середовище як внаслідок промислового забруднення, так і внаслідок природного випаровування із земної кори. Вона токсична в будь-якій своїй формі. Ртуть у природних умовах досить швидко перетворюється на летючу токсичну сполуку - хлорид метилртуті. Іони метилртуті, потрапляючи в еритроцити, печінку і нирки, осідають у мозку, спричиняючи серйозні незворотні порушення центральної нервової системи. Це призводить до загального та церебрального паралічу, деформації кінцівок, особливо пальців, і смерті. Ртуть блокує активність низки найважливіших ферментів, зокрема карбоангідази, карбоксипептидази, лужної фосфатази. Легко потрапляючи в клітини, виводить з колії метаболічні реакції, пов'язані з вітаміном В12. Недостатність вітаміну В12 призводить до пошкодження механізму біосинтезу ДНК, що є причиною різних форм анемії, що призводить до дегенеративних змін нервової системи.

Цинк є біологічно значущим мікроелементом, у вигляді двовалентного елемента входить до складу понад 20 ферментів, зокрема й тих, що беруть участь в обміні нуклеїнових кислот. Його вміст в організмі дорослої людини дорівнює приблизно 2 г. Однак, незважаючи на невеликі кількості, цей мікроелемент має величезний вплив на сотні біохімічних реакцій. Більша частина цинку концентрується в м'язах, а найвищий вміст - у простаті. У крові він присутній в еритроцитах як кофактор карбоангідази. Мікроелемент є в

складі інсуліну. Відсутність цинку гальмує продукцію гормонів надниркових залоз, щитоподібної залози, соматотропіну (гормон росту), тестостерону та естрогенів.

Надлишок цинку порушує баланс метаболічної рівноваги між іншими металами, погіршує роботу імунної системи. Розбалансування співвідношення цинк/мідь є головним причинним фактором у розвитку ішемічної хвороби серця. Надмірне споживання солей цинку може призводити до гострих кишкових отруєнь. Крім того, цинк бере участь у процесах передачі нервових імпульсів. З цим пов'язаний його високий вміст у клітинах сітківки ока[21].

Важкі метали беруть участь не тільки у фізіологічних процесах, а й регулюють психічний стан. Наприклад, у стані стресу в крові зростає концентрація цинку, а ризик виникнення інфаркту можна визначити за підвищеним вмістом нікелю та марганцю. Методика мас-спектрометрії виявила, що в агресивних людей волосся містить підвищену кількість свинцю, заліза, кадмію і міді, а знижену - цинку і кобальту.

1.2.2. Забруднення навколишнього середовища

Джерела забруднення навколишнього середовища важкими металами (Mn, Ni, Cr, Zn, As, Hg, Cd, Pb, Fe, Cu та ін.) можна умовно розділити на дві групи: природні і техногенні. Серед природних джерел найбільший вплив мають розчинення і вивітрювання гірських порід і мінералів, вулканічна діяльність та ерозія. Техногенними джерелами надходження важких металів є промислові процеси, такі як машинобудівні заводи, енергетичні установки, включно з тепловими електростанціями, нафтопереробні заводи, хімічні підприємства, а також відходи на звалищах що насичені токсичними металами.

Транспорт, включно з автомобілями, літаками та судами, є одним з основних джерел забруднення довкілля. Використання транспортних засобів викликає викиди важких металів, таких як свинець, ртуть і кадмій. Ці викиди

здебільшого пов'язані з роботою двигунів внутрішнього згорання і зносом автомобільних деталей, таких як гальмівні колодки і шини.

Крім промислових і транспортних джерел, сільське господарство також відіграє свою роль у забрудненні навколишнього середовища важкими металами. Використання добрив, пестицидів і препаратів для обробки ґрунту може призвести до надходження важких металів у навколишнє середовище через стоки з сільськогосподарських угідь. Важкі метали можуть розчинятися у воді або зв'язуватися з частинками ґрунту. Вони можуть переноситися на великі відстані поверхневими або ґрунтовими водами[22].

Токсичність важких металів для біоти зумовлена, по-перше, стійкістю їх сполук у природному середовищі, оскільки на відміну від органічних речовин, іони металів, потрапивши в біогеохімічний цикл, залишаються у ньому, по-друге, біологічною активністю і доступністю багатьох із них, по-третє, можливістю в невисоких концентраціях спричиняти значні негативні ефекти.

В умовах антропогенного впливу на екосистеми їх вміст у ґрунті, воді та повітрі багатьох регіонів України перевищує гранично допустимі значення концентрацій. Оскільки важкі метали проявляють високу мобільність та біологічну активність і, беручи участь в біологічному кругообігу, акумулюються у природному середовищі, призводять до несприятливих умов для мінерального живлення рослин та інтоксикації тварин і людини[20].

Таким чином, проблема забруднення важкими металами, як чинник екологічної небезпеки, залишається актуальною і зумовлює необхідність контролю і зниження викидів важких металів у навколишнє середовище, а також моніторинг їхніх рівнів у природних джерелах і системах.

Наразі відомо, що алотропи вуглецю, а саме графен та нанотрубки, можна використовувати для очищення води від важких металів. Графенові наноматеріали можуть бути використані для видалення важких металів з води

шляхом адсорбції на своїй поверхні або каталізу процесів окислення-відновлення.

Сучасні дослідження в галузі нанотехнологій розробляють нові наносистеми та наноматеріали для швидкого та ефективного видалення забруднювачів і важких металів з води. В них розглядається створення мікроботів на основі оксиду графену (GOx-мікроботи) як активних самохідних систем для захоплення, перенесення та видалення важких металів і відновлення з метою подальшої переробки. Структура таких мікроботів забезпечує різні функціональні можливості[23].

Але існує низка проблем, особливо, велика вартість виробництва великих кількостей графена. Існуючі методи виробництва графена є дорогими та трудомісткими, що обмежує його широке застосування. Іншою проблемою є забезпечення безпеки фільтрів на основі графену для здоров'я людини і навколишнього середовища. Хоча сам графен нетоксичний, існує занепокоєння з приводу потенційної шкоди від хімічних речовин, що використовуються в процесі виробництва.

Таким чином, графен здатний змінити процес очищення води і допомогти вирішити глобальну водну кризу. Його унікальні властивості роблять його чудовим кандидатом для фільтрації та опріснення води, а його довговічність і стійкість до забруднення роблять його економічно ефективним рішенням. Незважаючи на те, що все ще існують перешкоди, які необхідно подолати, дослідники та інженери розробляють більш безпечні та доступні методи виробництва.

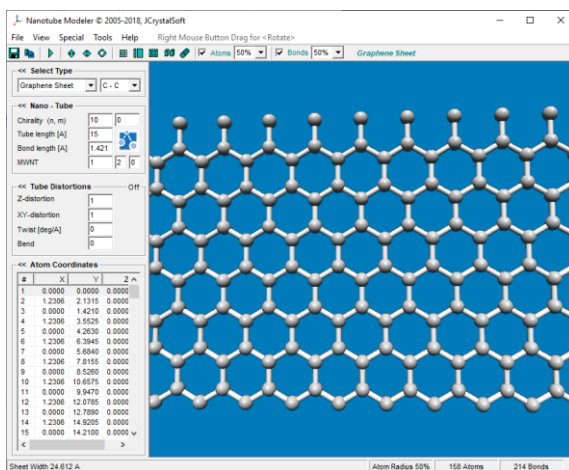
РОЗДІЛ 2. ПІДГОТОВКА ДО ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Використання Nanotube Modeler для підготовки вхідних файлів наноалотропів вуглецю

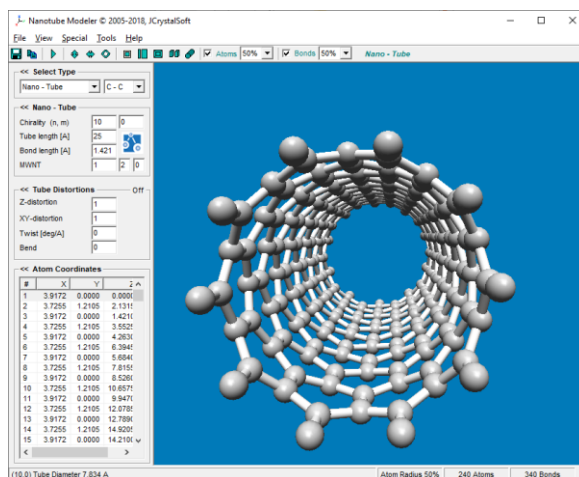
Для створення вхідних файлів для дослідження графену, фулерену та нанотрубки, буде використовуватися програма Nanotube Modeler. Це складний програмний інструмент, призначений для генерації та 3D візуалізації алотропів вуглецю, з точним контролем над параметрами хіральності, діаметру і довжини.

Для дослідження будемо використовувати:

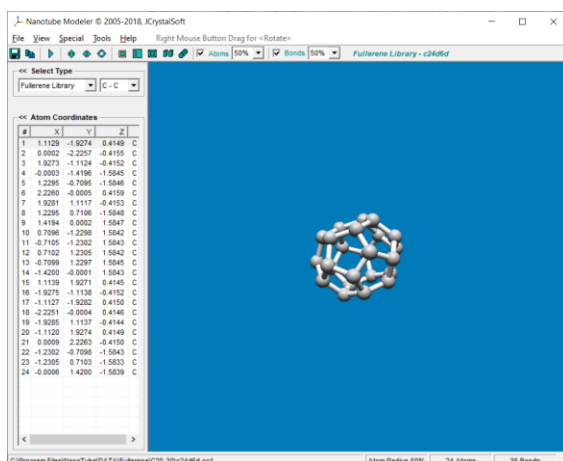
- лист графену з параметром хіральності 10, довжиною $15\text{\AA}$ (Рис. 2.1 а).
- нанотрубку з хіральністю 10, довжиною $25\text{\AA}$ (Рис. 2.1 б).
- Фулерен з 24 атомами карбону (Рис 2.1 в).
- Фулерен з 60 атомами карбону (Рис 2.1 г).



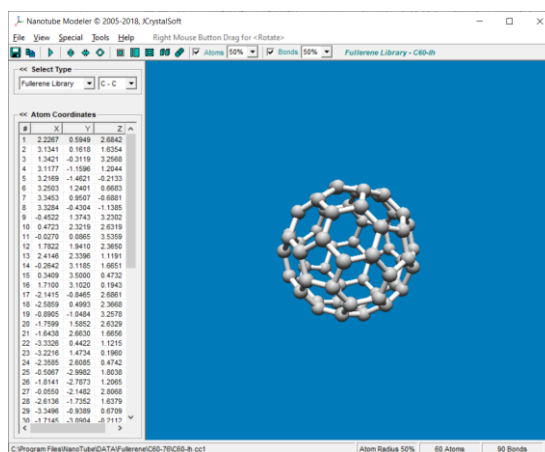
а



б



В



Г

Рис 2.1 Візуалізація в програмі Nanotube Modeler, де а – графен, б – нанотрубка, в – C_{24} , г – C_{60}

Таким чином, було створено початкові файли для подальшого використання у дослідженні.

2.2. Використання Marvin Sketch для підготовки вхідних файлів важких металів

Для створення початкових файлів важких металів зручно використовувати програму Marvin Sketch, яка являє собою потужний інструмент для створення і редагування хімічних структур і молекул. Вона дає змогу користувачам створювати хімічні структури та молекули шляхом малювання атомів, зв'язків і функціональних груп.

Спочатку розглянемо солі – неорганічні сполуки металів з кислотним залишком. При виборі металів була врахована інформація з деяких статей[24-26]. Використовуючи Marvin Sketch, побудуємо такі сполуки: Сульфат свинцю($PbSO_4$), Нітрат заліза($Fe(NO_3)_3$), Нітрат цинку($Zn(NO_3)_2$).

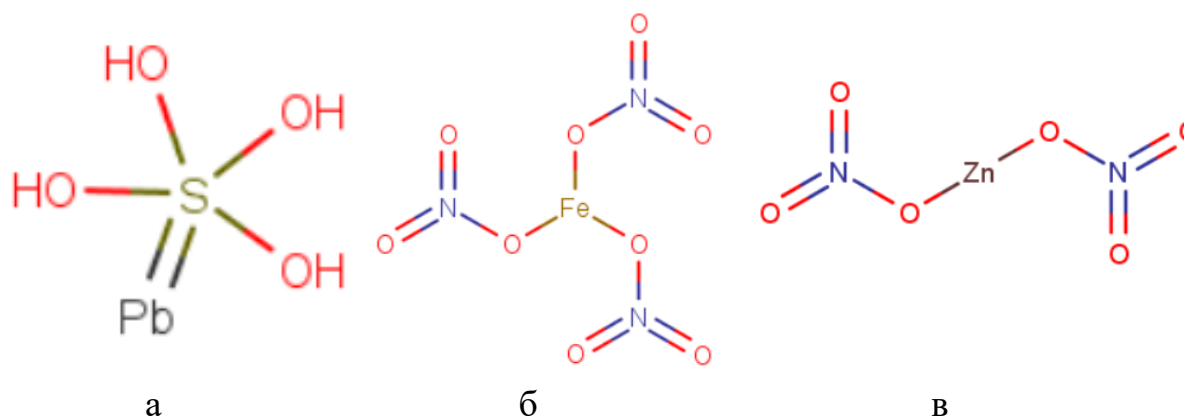


Рис. 2.2 Неорганічні сполуки: а – сульфат свинцю, б – нітрат заліза, в – нітрат цинку.

Розглянемо такі органічні сполуки: Co-3, Ni-2, Zn-2. Спираючись на інформацію у статтях[27-28], були вибрані саме ці сполуки.

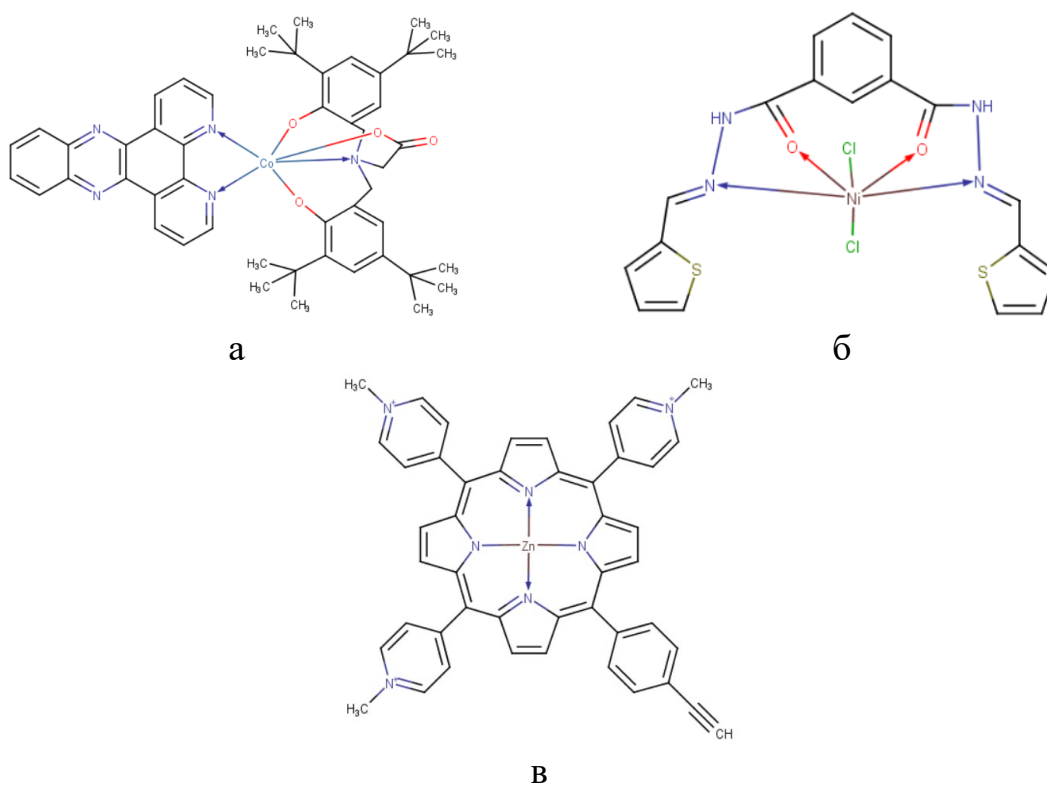


Рис. 2.3 Органічні сполуки: а – Co-3, б – Ni-2, в – Zn-2.

2.3. Використання сервісів HDOCK та PLIP для молекулярного докінгу та створення композитної системи «білок + алотропна форма вуглецю»

Основна частина роботи була розрахована за допомогою сервісу HDOCK [29]. Це високопродуктивний сервіс для молекулярного докінгу,

призначений для прогнозування взаємодії між білками та лігандами. Він використовує передові методи комп'ютерного моделювання та алгоритми машинного навчання для передбачення структурних комплексів білка-ліганда.

PLIP (Protein Ligand Interaction Profiler) [30] дозволяє легко ідентифікувати нековалентні взаємодії між біологічними макромолекулами та їх лігандами і надає інформацію на рівні атомів про характеристики зв'язування, а також 3D візуалізації та вихідні файли, які можна аналізувати.

Іони металів погано реагують з алотропами вуглецю, тому треба використовувати білок, як допоміжну структуру. Для дослідження було взято білок – лізоцим. Лізоцим - це фермент, присутній в організмі людини, який має антимікробні властивості і здатний руйнувати клітинні стінки бактерій, що робить його важливим компонентом захисної системи організму від інфекцій.

Першим етапом роботи було докування лізоциму з алотропами вуглецю. На рис. 2.4 показано взаємодію лізоциму з фулереном C_{24} . В якості першої моделі була обрана найбільш енергетично вигідна. Таблиця 2.1 показує гідрофобні взаємодії (на рисунку 2.4в позначені сірою пунктирною лінією) та відстань амінокислотних залишків від першої моделі. Також, можна зазначити, що перша модель фулерену має енергію взаємодії -110.44.

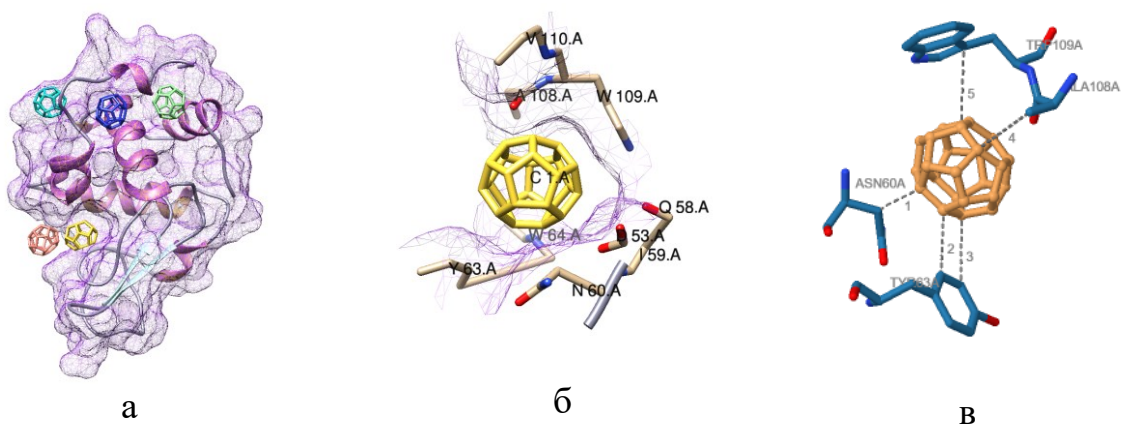


Рис. 2.4 Взаємодія C_{24} з лізоцимом: а – 5 моделей, б – перша модель та АК, що знаходяться від C_{24} на відстані менше $5\text{\AA}$, в – АК, що взаємодіють з C_{24} за даними серверу PLIP.

Таблиця 2.1

Амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють із C₂₄

Гідрофобні взаємодії		
Номер АК залишку	Тип АК залишку	Відстань
60A	ASN	2.27
63A	TYR	3.42
63A	TYR	3.69
108A	ALA	3.93
109A	TRP	3.69

З рис 2.5 можна побачити, що фулерен з 60 атомами карбону має π -стекінг (TRP112, позначено зеленою пунктирною лінією) та π -катіонні взаємодії (ARG107, позначено червоною пунктирною лінією). Енергія взаємодії першої моделі за даними серверу HDOCK дорівнює -124.03.

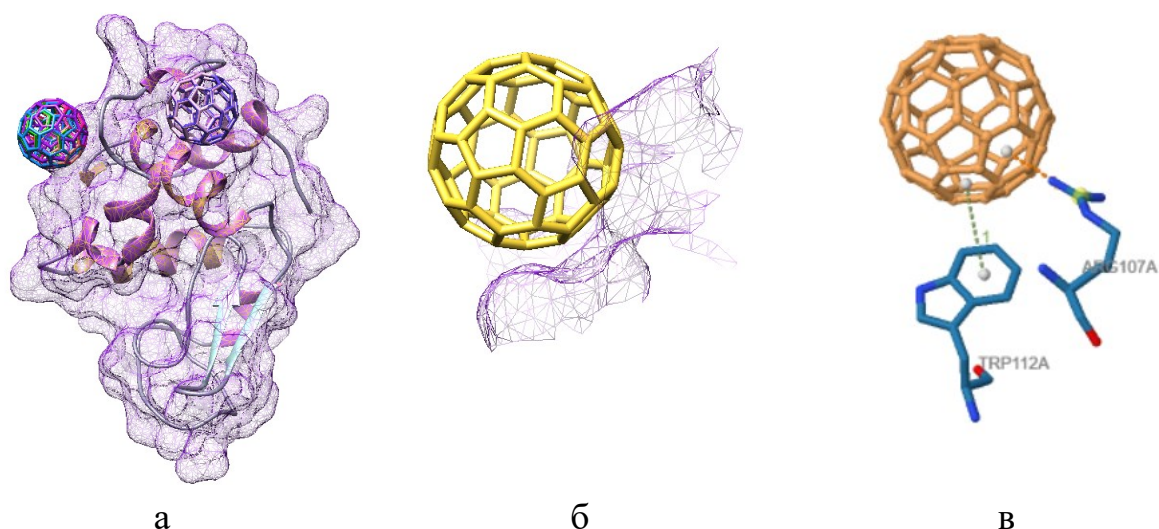


Рис. 2.5 Взаємодія C₆₀ з лізоцимом: а – 10 моделей, б – перша модель, в – взаємодія C₆₀ з АК за даними серверу PLIP.

Перша модель графену (рисунок 2.6б) має енергію взаємодії -308.47, інші моделі мають енергію в діапазоні -307.7 – -283.5, що доволі енергетично вигідно. З таблиці 2.2 можна побачити амінокислотні залишки, що мають гідрофобну взаємодію.

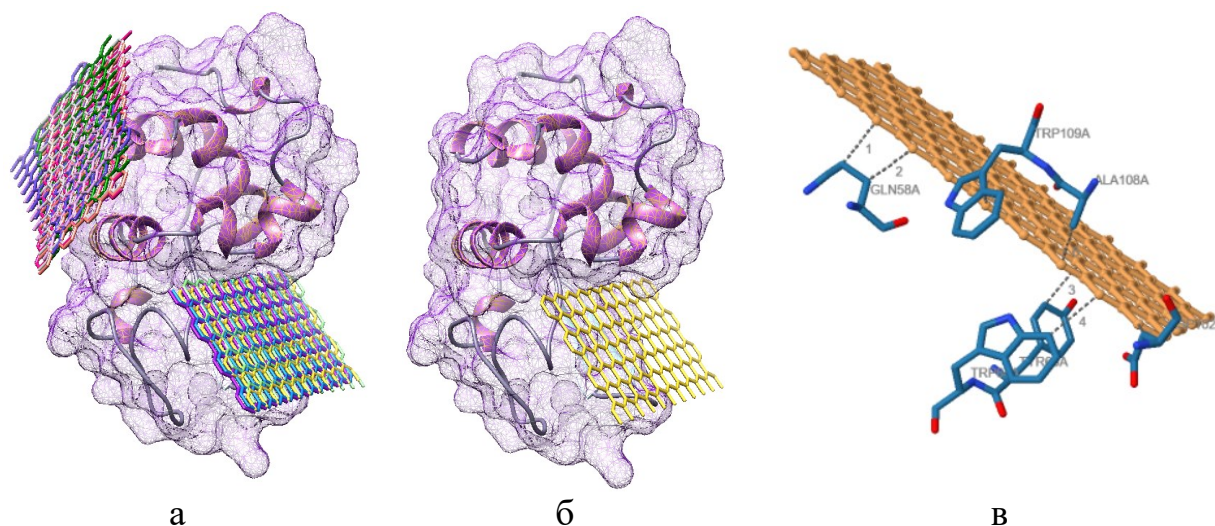


Рис. 2.6 Взаємодія листа графену з лізоцимом: а – 10 моделей, б – перша модель, в – АК, що взаємодіють з графеном за даними серверу PLIP.

Таблиця 2.2

Амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з графеном

Гідрофобні взаємодії		
Номер АК залишку	Тип АК залишку	Відстань
58A	GLN	3.47
58A	GLN	3.27
63A	TYR	3.22
64A	TRP	3.43
102A	ASP	3.71
108A	ALA	3.20
109A	TRP	3.87

На рисунку 2.7 система, сформована з нанотрубки та лізоциму, стабілізується гідрофобними взаємодіями (показано у таблиці 2.3, на рисунку позначені сірою пунктирною лінією), π -стекинг (TRP34, на рисунку зелений пунктир) та π -катіон взаємодіями (LYS33, ARG115, червона пунктирна лінія на рисунку). Нанотрубка має енергію взаємодії -256.47.

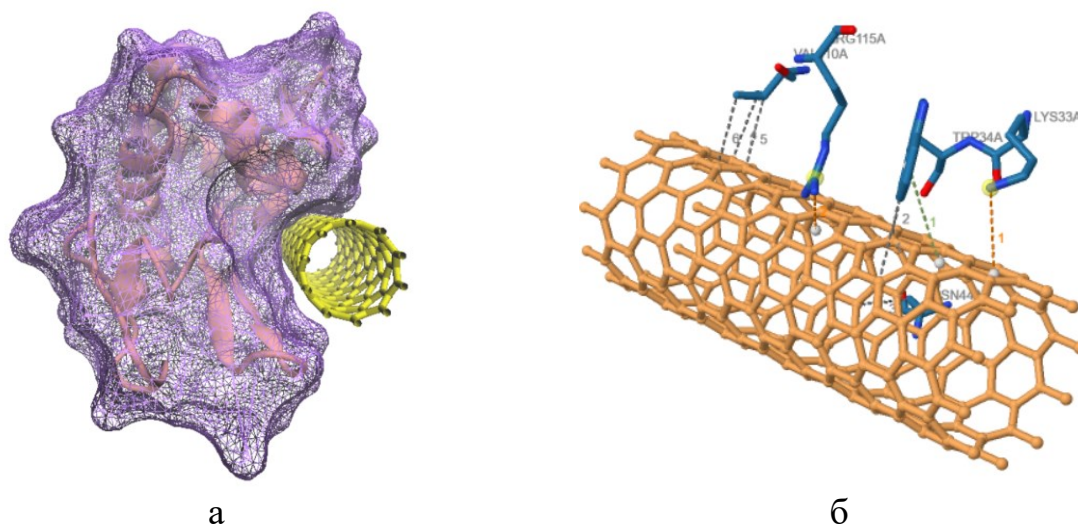


Рис. 2.7 Взаємодія нанотрубки з лізоцимом: а – перша модель, б – АК, що взаємодіють з нанотрубкою за даними серверу PLIP.

Таблиця 2.3

Амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з нанотрубкою

Гідрофобні взаємодії		
Номер АК залишку	Тип АК залишку	Відстань
34A	TRP	3.86
34A	TRP	3.07
44A	ASN	3.96
110A	VAL	3.58
110A	VAL	3.60
110A	VAL	3.64

З чотирьох систем, що описані вище, більш енергетично вигідним є зв'язок листа графена з лізоцимом. Нанотрубка має також доволі високу енергію взаємодії.

Наступний етап роботи це документування отриманих композитних систем з важкими металами. Таким чином, треба дізнатися, як взаємодіють метали з алотропами вуглецю і чи взаємодіють взагалі.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1 Дослідження взаємодії зв'язування композитної системи «білок + алотропна форма вуглецю» з важкими металами

3.1.1. Взаємодія композитної системи «лізоцим + C₂₄» з важкими металами

Розглянемо взаємодію лізоциму і фулерену з 24 атомами карбону з неорганічною сіллю PbSO₄. З рисунка 3.1 видно, що PbSO₄ дуже добре взаємодіє з фуллереном. За даними HDOCK енергія взаємодії (оцінка зв'язування) дорівнює -55.92, а відстань першої моделі від фулерену дорівнює 1.4Å. За допомогою серверу PLIP виявлено, що система стабілізується водневими зв'язками (ASP49, SER51, ASN60, ARG62 на рисунку 3.1в позначені блакитною суцільною лінією).

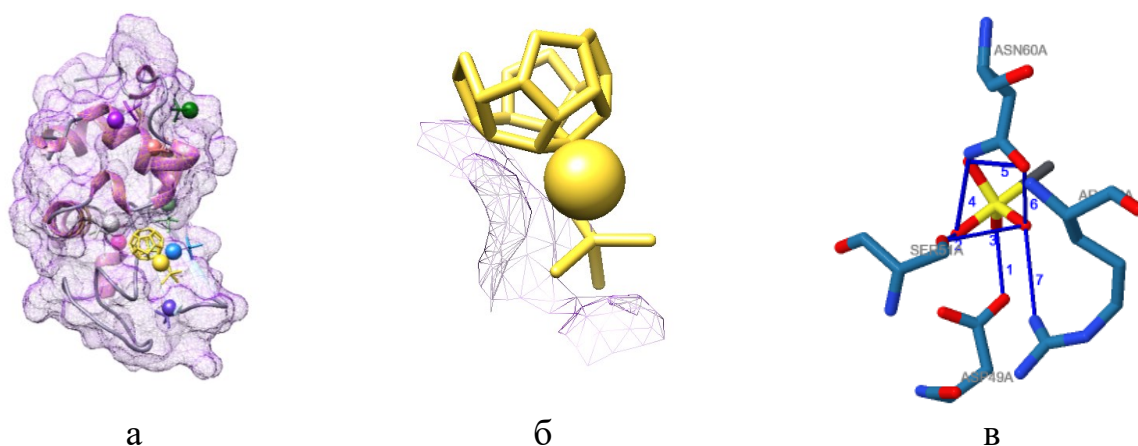


Рис. 3.1 Взаємодія PbSO₄ з композитною системою (Lz+C₂₄): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Рв на відстані менше 5Å, в – АК, що взаємодіють з PbSO₄.

На рисунку 3.2 до фулерену наближені перша, друга, четверта та восьма моделі Fe(NO₃)₃. Система стабілізується за допомогою водневих взаємодій (GLU35, GLN58, VAL110, ALA111 позначені блакитною суцільною лінією). Перша модель має енергію взаємодію -131.99, відстань від фулерену до нітрату заліза (III) дорівнює 3Å.

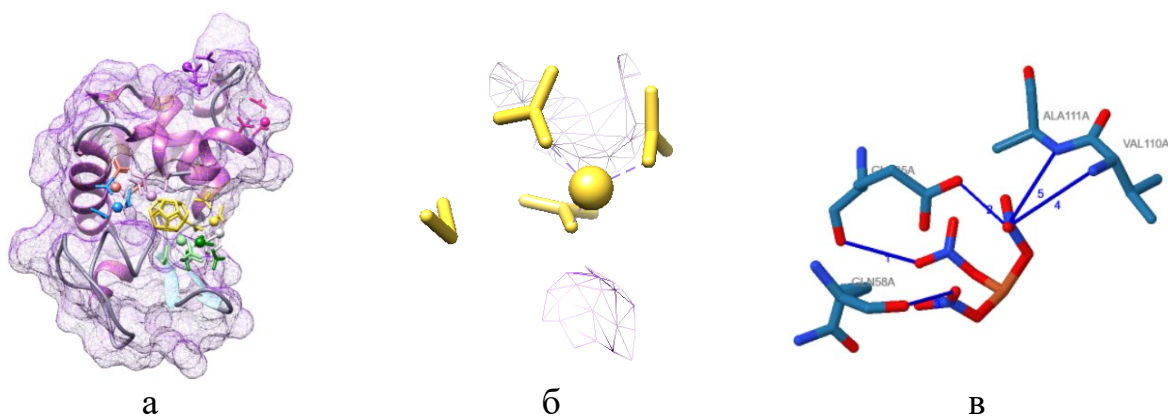


Рис. 3.2 Взаємодія $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ з системою (Lz+C₂₄): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Fe на відстані менше 5 Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$.

З рисунка 3.3 можна побачити, що майже всі моделі розташовані далеко від фулерену. Перша модель нітрату цинка розташована на відстані 3.1 Å. Енергія взаємодії першої моделі дорівнює -102.71. Система стабілізується водневими зв'язками: ASP49, SER51, ASN60, ARG62, TYR63 (позначені блакитною суцільною лінією).

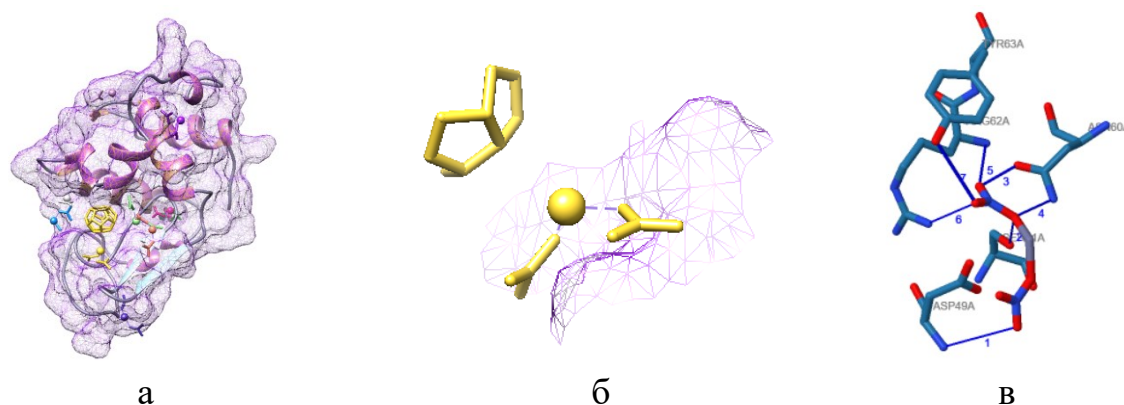


Рис. 3.3 Взаємодія $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ з системою (Lz+C₂₄): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Zn на відстані менше 5 Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$

Всі моделі органічної структури Zn-2 (рисунок 3.4) наближені до фулерену і мають діапазон відстаней від 4.58 Å до 4.8 Å. Перша модель має енергію зв'язування -207, а відстань до фулерену дорівнює 4.68 Å. За допомогою серверу PLIP, можна визначити, що система стабілізується гідрофобними взаємодіями (TYR63, ALA108 на рисунку 3.4в позначені сірою

пунктирною лінією) та водневими зв'язками (TYR63 позначено блакитною суцільною лінією).

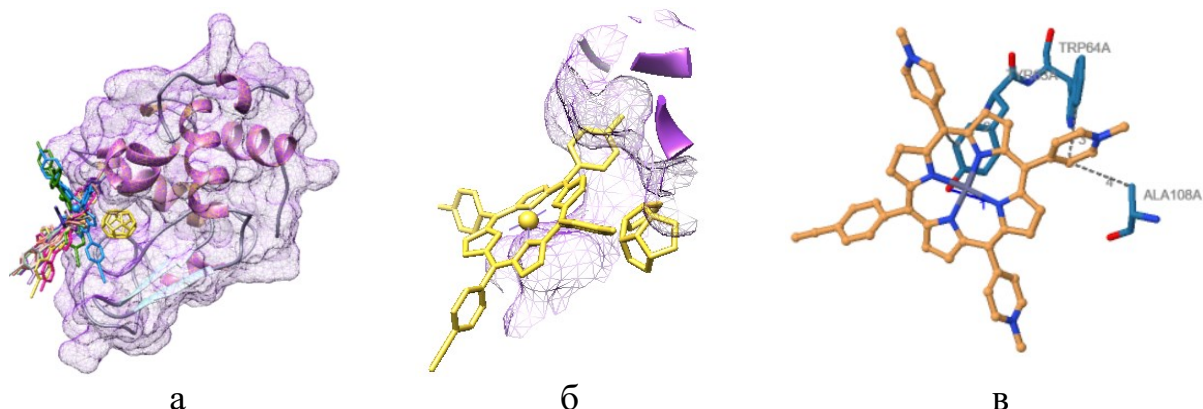


Рис. 3.4. Взаємодія Zn-2 з системою (Lz+C₂₄): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Zn-2 на відстані менше 5 Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з Zn-2.

На рисунку 3.5 майже всі моделі органічної структури Co-3 наближені до фулерену. Перша модель розташована на відстані 4Å і має енергію зв'язування -204.95. Система регулюється гідрофобними взаємодіями (TYR63, TRP64, VAL74, ALA76, GLN104 позначені сірими пунктирними лініями), водневими зв'язками (TYR63 позначено блакитною лінією) та π -стекінг взаємодіями (TYR63 позначено зеленою пунктирною лінією).

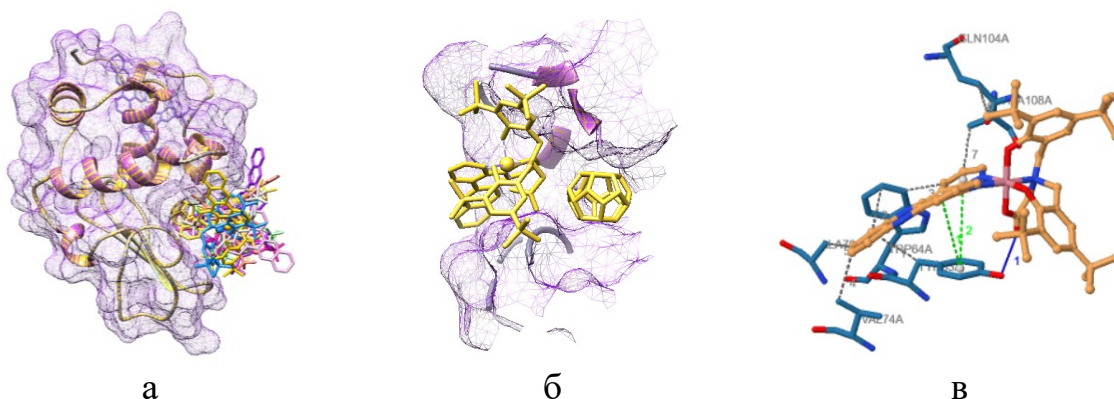


Рис. 3.5 Взаємодія Co-3 з системою (Lz+C₂₄): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Co на відстані менше 5Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з Co-3.

Перша модель органічної структури Ni-2 на рисунку 3.6 має оцінку зв'язування -143.9 і розташовується на відстані 4.1Å від фулерену. Всі інші

моделі наближені до фулерену і мають діапазон відстаней від 4Å до 4.34Å. Система стабілізується гідрофобними взаємодіями: TYR63, TRP64 (на рисунку 3.6в позначені сірим пунктиром)

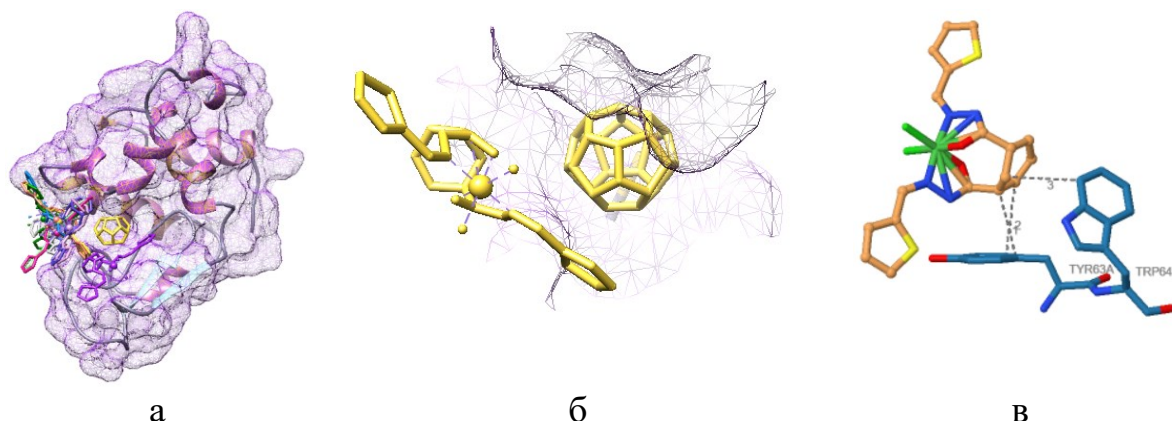


Рис. 3.6 Взаємодія Ni-2 з системою (Lz+C₂₄): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Ni на відстані менше 5Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з Ni-2.

Розглянемо таблицю 3.1, з неї можна визначити, що найбільш енергетично вигідні комплекси утворюються з Zn-2. Також, можна зробити висновок, що у органічних сполук енергія зв'язування менше ніж у неорганічних, отже вони краще зв'язуються з фулереном.

Таблиця 3.1

Порівняння енергій зв'язування моделей сполук металів при взаємодії з C₂₄

Сполука з іоном металу	Оцінка зв'язування першої моделі	Діапазон оцінки зв'язування для інших моделей
PbSO ₄	-55.9	-52.5 – -40.8
Zn(NO ₃) ₂	-102.7	-98.9 – -86.6
Fe(NO ₃) ₃	-131.9	-128.9 – -94.1
Ni-2	-143.9	-142.1 – -118.4
Co-3	-204.9	-202.2 – -173.49
Zn-2	-207.1	-198.7 – -183.1

Якщо порівняти розташування моделей, то виявиться, що перша модель PbSO₄ знаходиться найближче до фулерену, але інші моделі краще реагують з білком. Органічні ж сполуки розташовуються на відстані більше 4Å, але майже всі знаходяться ближче до C₂₄ ніж до білка.

У всіх наведених комплексах, окрім Ni-2, який стабілізується тільки гідрофобними взаємодіями, спостерігаються водневі зв'язки. До Zn-2 додається гідрофобна взаємодія, а до Co-3 гідрофобна і π -стекінг взаємодії. Для систем PbSO₄ і Zn(NO₃)₃ найбільш часто у взаємодію з лігандом вступали такі залишки: ASP49, SER51, ASN60. Для систем Zn-2, Co-3, Ni-2 взаємодіяли залишки: TYR63, TRP64 (окрім Zn-2).

3.1.2. Взаємодія композитної системи «лізоцим + C₆₀» з важкими металами

З рисунка 3.7 можна визначити, що перша модель PbSO₄ добре зв'язується з C₆₀, вона має енергію зв'язування -51.38. За допомогою серверу PLIP виявлено, що система стабілізується водневими зв'язками (GLY22, ILE106 на рисунку 3.7в позначено блакитними лініями), та соляним містком (ARG107 позначено жовтим пунктиром).

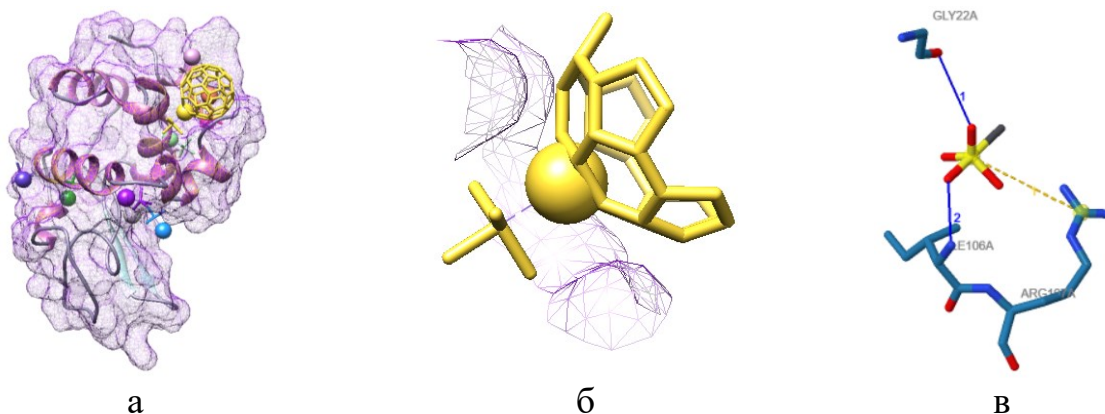


Рис. 3.7 Взаємодія PbSO₄ з системою (Lz+C₆₀): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Pb на відстані менше 5 Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з PbSO₄.

На рисунку 3.8 третя, шоста, десята моделі Fe(NO₃)₃ знаходяться на відстані менше 5 Å. Третя модель розташовується на відстані 3.4 Å від фулерену і має енергію зв'язування -114.6. Перша модель має більш вигідну оцінку зв'язування -123.4, але знаходиться далеко від фулерену і краще взаємодіє з білком. Система стабілізується водневими зв'язками: ASP53, ASN60, TRP64 (на рисунку 3.8в позначені блакитними лініями).

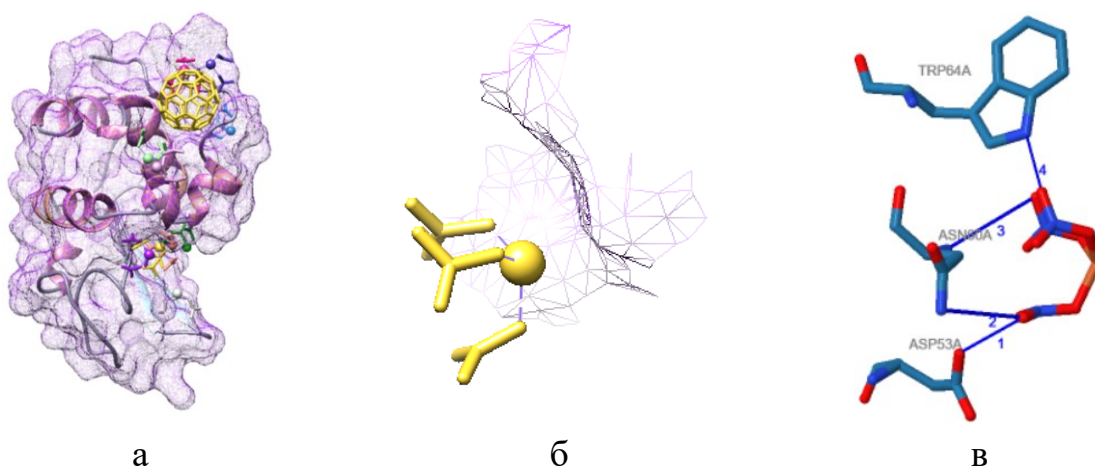


Рис. 3.8 Взаємодія $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ з системою $(\text{Lz}+\text{C}_{60})$: а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Fe на відстані менше $5\text{\AA}$, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$.

На рисунку 3.9 при взаємодії лізоциму з $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ більшість моделей опинились далеко від фулерену. Третя модель розташована на відстані $3.6\text{\AA}$ і має оцінку взаємодії -93.3 . Перша модель є більш енергетично вигідною і має енергію -99.3 . Система стабілізується водневими зв'язками (GLU35, ASN60 позначені блакитною лінією).

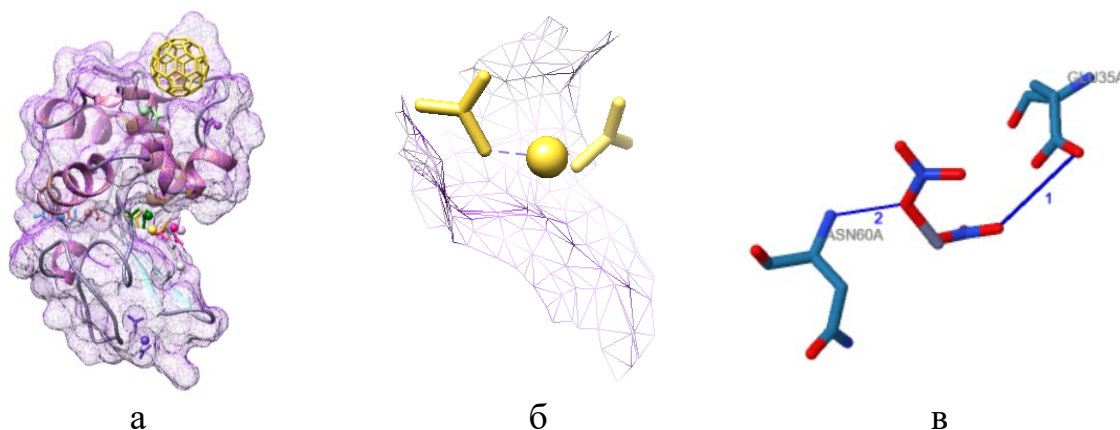


Рис. 3.9 Взаємодія $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ з системою $(\text{Lz}+\text{C}_{60})$: а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Zn на відстані менше $5\text{\AA}$, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$

З рисунка 3.10 видно що всі моделі Zn-2 наближені до фулерену. Перша модель розташована на відстані $4.3\text{\AA}$ і має енергію взаємодії -225.63 . Система стабілізується гідрофобною взаємодією (позначено сірим пунктиром) і водневим зв'язком (позначено блакитною суцільною лінією) з аргініном (ARG107).

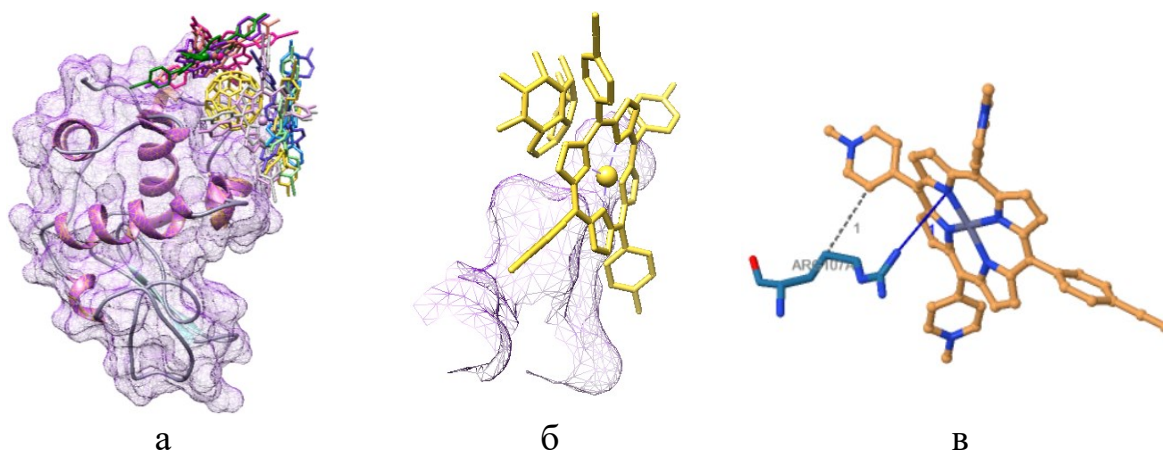


Рис. 3.10 Взаємодія Zn-2 з системою (Lz+C₆₀): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Zn на відстані менше 5 Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з Zn-2.

Всі моделі органічної системи Co-3 на рисунку 3.11 наближені до фулерену. Перша модель розташована на відстані 4.3 Å від фулерену і має енергію оцінювання -226.86. Система стабілізується гідрофобними взаємодіями (ARG122 позначено сірою пунктирною лінією) та водневими зв'язками (SER24, ASN27 позначено блакитною лінією).

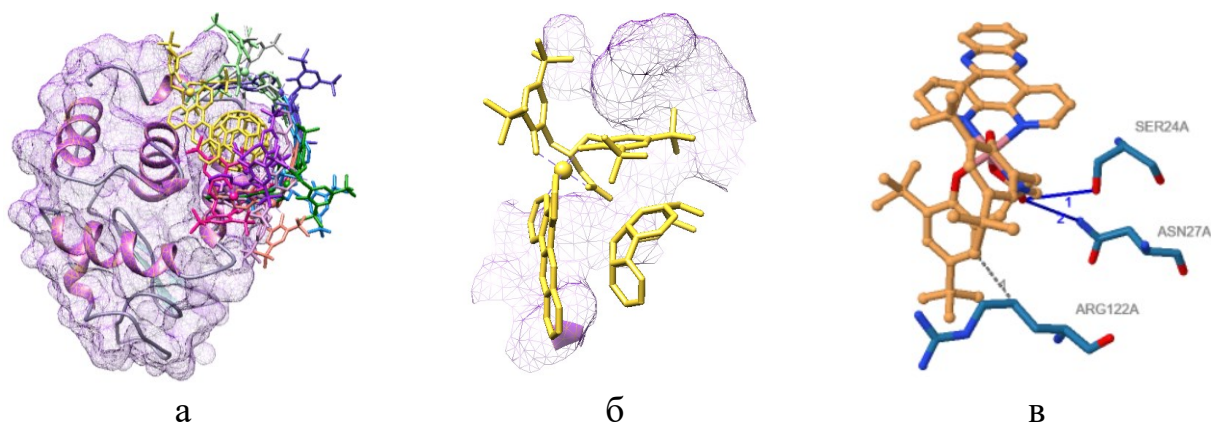


Рис. 3.11 Взаємодія Co-3 з системою (Lz+C₆₀): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Co-3 на відстані менше 5 Å, в – АК лізоциму, що взаємодіють з Co-3.

На рисунку 3.12 моделі органічного Ni-2 розташовані як біля фулерену, так і біля лізоциму. Перша модель має енергію взаємодії -156.51 і розташовується на відстані 4.5 Å від фулерену. Система регулюється гідрофобними взаємодіями (ILE23, ILE106 позначені сірою пунктирною

лінією) та водневим зв'язком з аргініном (ARG21 позначено блакитною лінією).

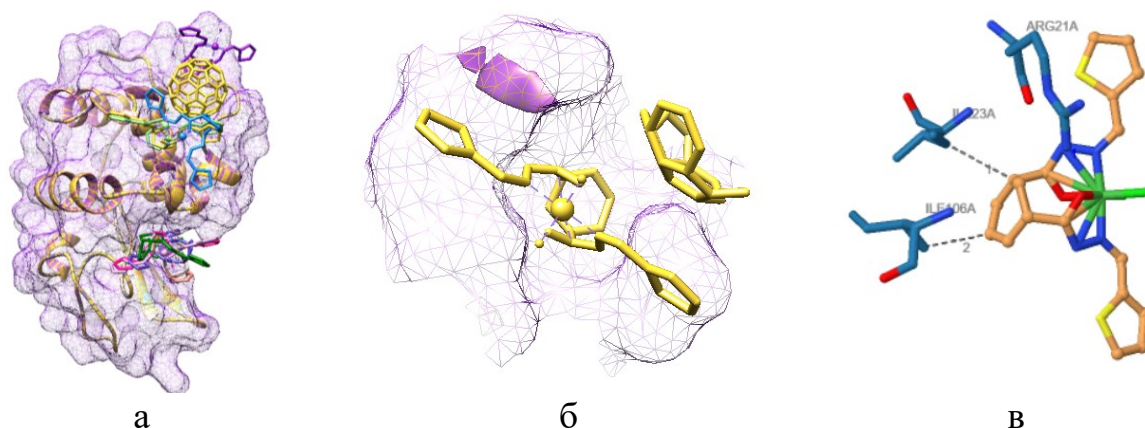


Рис. 3.12. Взаємодія Ni-2 з системою (Lz+C₆₀): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Ni-2 на відстані менше 5 Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з Ni-2.

З таблиці 3.2 можна побачити, що найбільш енергетично вигідні комплекси утворюються з Co-3. Але з рисунка 3.7 бачимо, що PbSO₄ незважаючи на саму високу енергію взаємодії, дуже добре зв'язується з фулереном.

Таблиця 3.2

Порівняння енергій зв'язування моделей сполук металів при взаємодії з C₆₀

Сполука з іоном металу	Оцінка зв'язування першої моделі	Діапазон оцінки зв'язування для інших моделей
PbSO ₄	-51.38	-50.8 – -40.9
Zn(NO ₃) ₂	-99.3	-93.5 – -85.3
Fe(NO ₃) ₃	-123.4	-118 – -96.2
Ni-2	-156.5	-146.6 – -130.35
Zn-2	-225.63	-223.7 – -208.94
Co-3	-226.86	-224.3 – -208.9

Якщо порівняти розташування моделей, то виявиться, що перша модель PbSO₄ знаходиться найближче до фулерену. Деякі моделі неорганічних сполук перебувають на відстані менше 4 Å від C₆₀, але більшість моделей знаходяться далеко і краще взаємодіють з лізоцимом. Органічні ж сполуки розташовуються

на відстані більше 4Å, але майже всі знаходяться ближче до фулерену ніж до білка.

У всіх наведених комплексах спостерігаються водневі зв'язки. До Zn-2, Co-3 та Ni-2 додається гідрофобна взаємодія, а до PbSO₄ соляний місток. В системах, майже у всіх випадках, з лігандом взаємодіяли різні амінокислотні залишки. Системи PbSO₄ та Zn-2 взаємодіяли з ARG107, Fe(NO₃)₃ та Zn(NO₃)₂ з ASN60, PbSO₄ і Ni-2 з ILE106.

3.1.3. Взаємодія композитної системи «білок + графен» з важкими металами

З рисунка 3.13 видно, що перша, третя і п'ята моделі неорганічної сполуки PbSO₄ більш наближені до листа графену, ніж інші моделі. Перша модель має енергію взаємодії -75.8 і розташована на відстані 3.5Å. Третя і п'ята моделі мають енергію -53.5 та -50.7 відповідно. Система стабілізується водневими зв'язками (SER51, ASN60, TYR63 позначені блакитними лініями) та соляним містком (ARG62 позначено жовтим пунктиром).

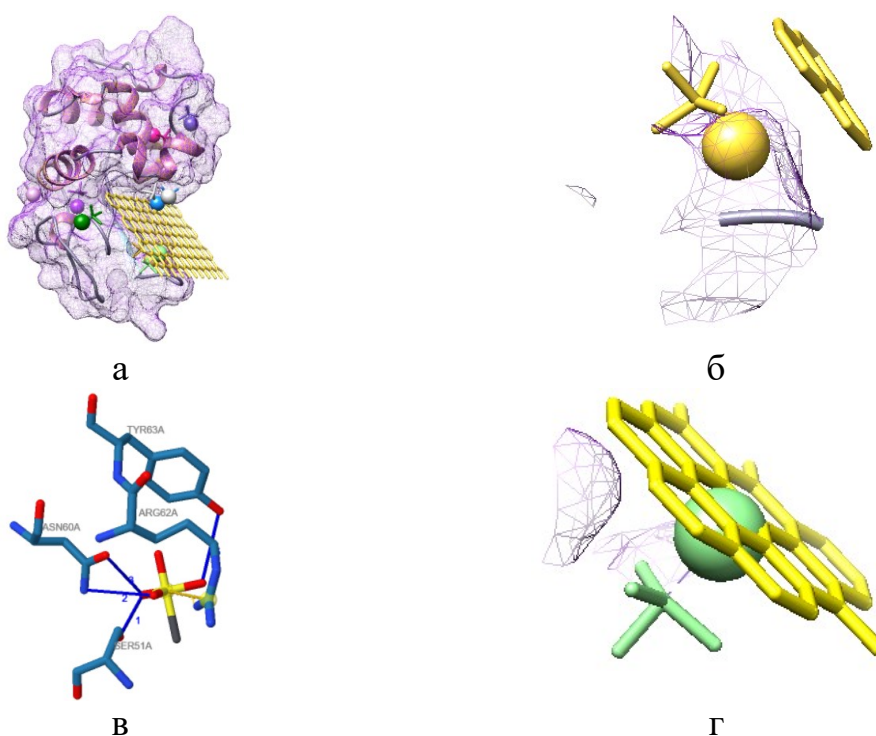


Рис. 3.13 Взаємодія PbSO₄ з системою (Lz+графен): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Pb на відстані

менше 5Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з PbSO₄, г – третя модель.

На рисунку 3.14 третя, шоста, сьома і дев'ята моделі нітрату заліза(III) розташовані від графену менше ніж на 5Å, їх оцінка взаємодії дорівнює -130.6, -120.1, -119.5, -111.2 відповідно. Перша модель сполуки Fe(NO₃)₃ розташована на відстані 5.6Å і має енергію взаємодії -137.52. Система стабілізується водневими зв'язками: GLN104, ARG113.

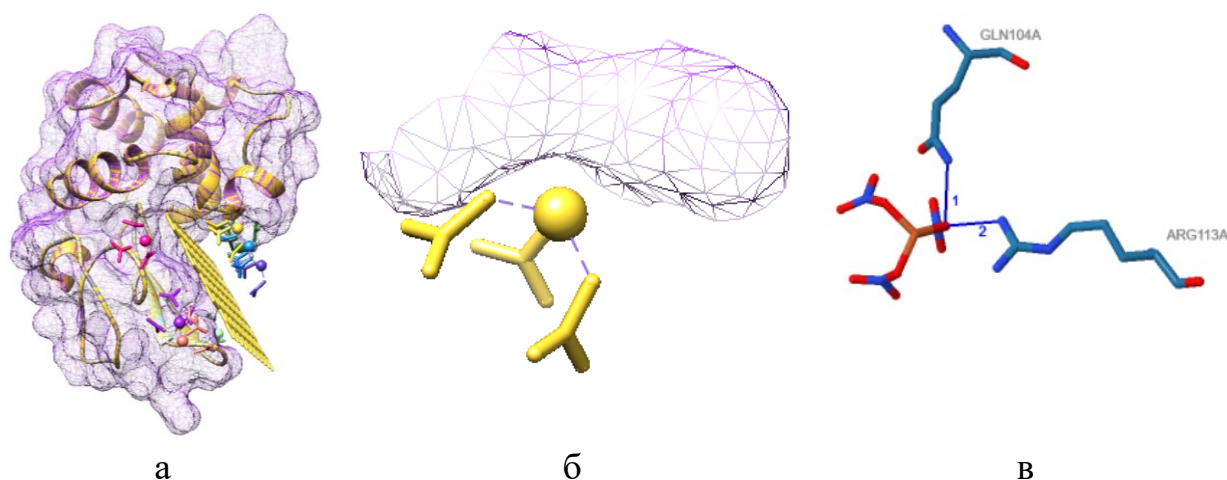


Рис. 3.14 Взаємодія Fe(NO₃)₃ з системою (Lz+графен): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Fe на відстані менше 5Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з Fe(NO₃)₃.

Перша модель Zn(NO₃)₂ на рисунку 3.15 розташована на відстані 3.7Å від листа графену і має енергію взаємодії -138.9, інші моделі знаходяться досить далеко. Система стабілізується водневими зв'язками: ASN46, ASP49, SER51, ASN60, ARG62, TYR63 (на рисунку 3.15в позначені блакитними лініями).

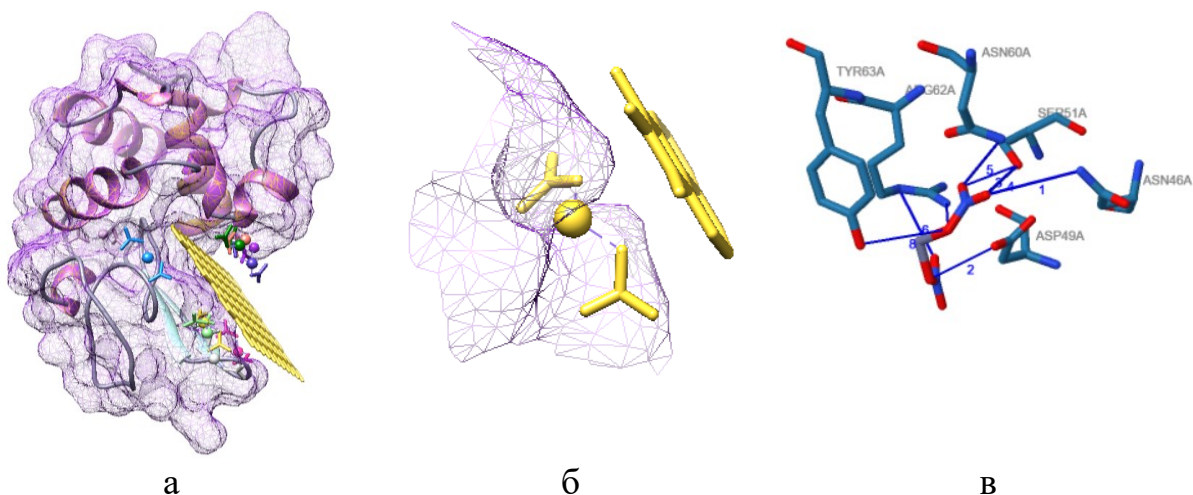


Рис. 3.15 Взаємодія $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ з системою (Lz+графен): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Zn на відстані менше 5 Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$

З рисунка 3.16 можна побачити, що всі моделі органічної системи Zn-2 наближені до графену і майже не зв'язуються з білком. Перша модель розташована на відстані 3.7 Å і має енергію взаємодії -382.8. Система стабілізується гідروفобними взаємодіями: VAL110, ALA111.

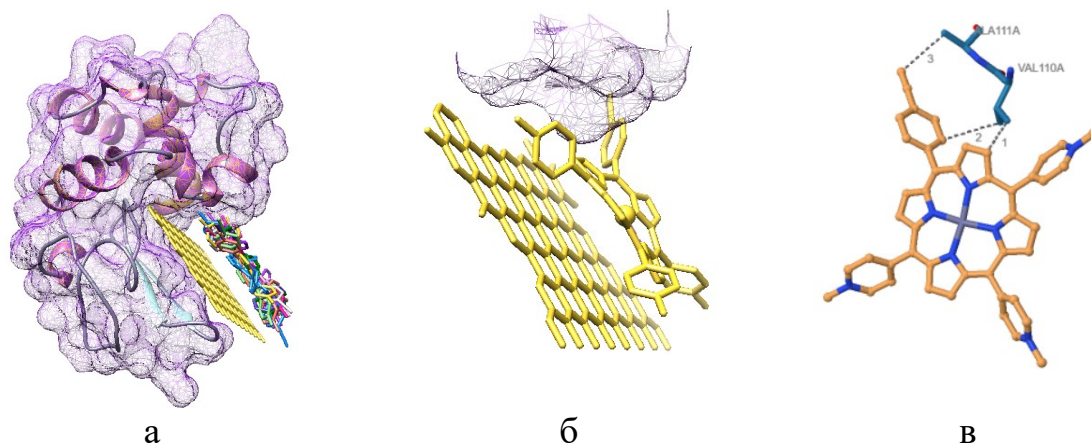


Рис. 3.16 Взаємодія Zn-2 з системою (Lz+графен): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Zn на відстані менше 5 Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з Zn-2.

Майже всі моделі органічної системи Co-3 на рисунку 3.17 більше наближені до графену ніж до білка. Перша модель розташована на відстані 3.6 Å і має енергію взаємодії -291.7. За допомогою серверу PLIP виявлено, що система стабілізується гідروفобними взаємодіями (GLN104, VAL110

позначені сірою пунктирною лінією) та π -катіон взаємодією з ароматичним аргініном (ARG113 позначено жовтою пунктирною лінією).

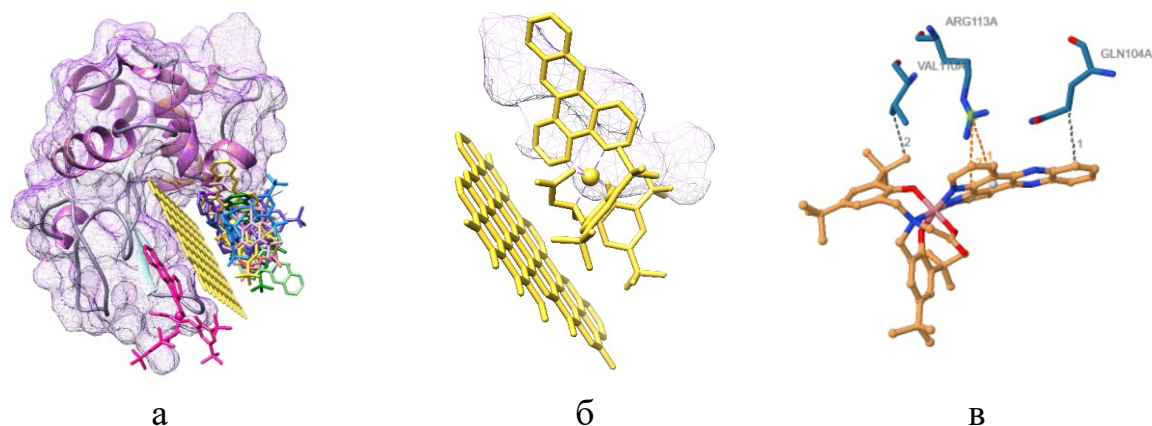


Рис. 3.17 Взаємодія Co-3 з системою (Lz+графен): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Co на відстані менше 5Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з Co-3.

Всі моделі органічного Ni-2 на рисунку 3.18 наближені до листа графену. Перша модель розташована на відстані 3.78Å від графену і має оцінку взаємодії -209. За даними серверу PLIP виявлено, що система стабілізується гідрофобною взаємодією з валіном (VAL110).

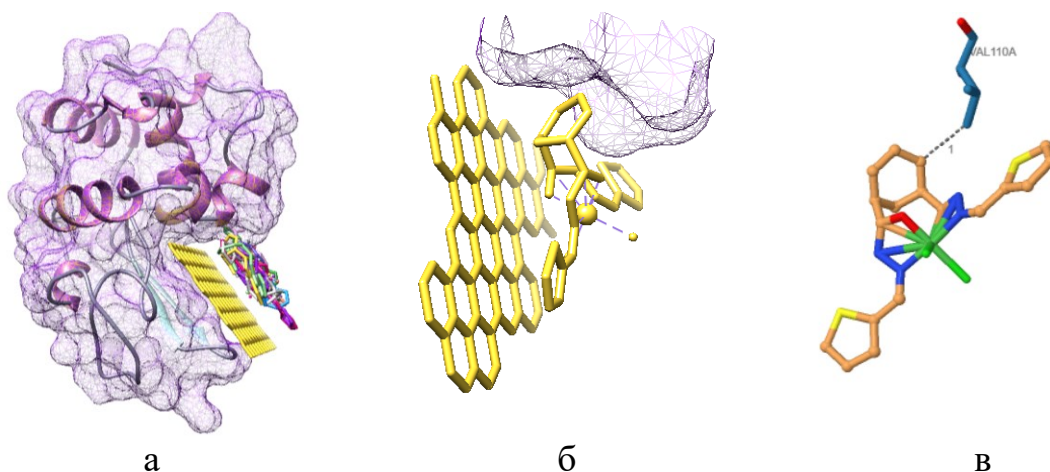


Рис. 3.18 Взаємодія Ni-2 з системою (Lz+графен): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Ni на відстані менше 5Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з Ni-2.

Розглянемо таблицю 3.3, з неї можна визначити, що найбільш енергетично вигідні комплекси утворюються з Zn-2. Тут також оцінка зв'язування органічних речовин набагато менша ніж в органічних.

Таблиця 3.3

Порівняння енергій зв'язування моделей сполук металів при взаємодії з листом графену

Сполука з іоном металу	Оцінка зв'язування першої моделі	Діапазон оцінки зв'язування для інших моделей
PbSO ₄	-75.8	-55.2 – -41.38
Fe(NO ₃) ₃	-137.5	-132 – -103.46
Zn(NO ₃) ₂	-138.9	-117.8 – -93.37
Ni-2	-209	-201.7 – -118.9
Co-3	-291.7	-290.3 – -275.8
Zn-2	-382.8	-376 – -361.8

Якщо порівняти розташування моделей, то виявиться, що третя модель PbSO₄ знаходиться найближче до листа графену. Перші моделі всіх сполук розташовані менше ніж на 4Å, окрім Fe(NO₃)₃.

Для неорганічних сполук характерні водневі зв'язки, а для PbSO₄ ще додається соляний місток. Органічні сполуки мають гідрофобні взаємодії, а Co-3 додатково має π-катіон взаємодію. Для систем Zn(NO₃)₂ та PbSO₄ спостерігається взаємодія з такими амінокислотними залишками: SER51, ASN60, ARG62, TYR63. Для органічних систем характерна взаємодія з валіном (VAL110).

3.1.4. Взаємодія композитної системи «білок + нанотрубка» з важкими металами

Неорганічний сульфат свинцю (II) дуже добре зв'язується з нанотрубною, більшість моделей розташовані всередині неї (рисунок 3.19). Енергія взаємодії першої моделі дорівнює -76.2, амінокислотних залишків немає. Тобто, PbSO₄ взаємодіє лише з нанотрубною і зовсім не взаємодіє з білком.

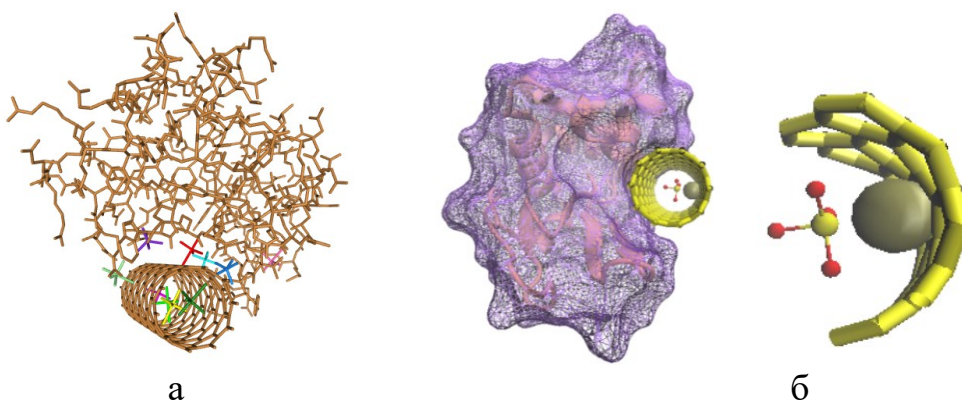


Рис. 3.19 Взаємодія PbSO_4 з системою (Lz+нанотрубка): а – 10 найкращих результатів в Hdock, б – перша модель та атоми, що знаходяться від PbSO_4 на відстані менше $5\text{\AA}$.

З рисунка 3.20 можна побачити, що лише декілька моделей $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ розташовані поблизу нанотрубки. Перша модель знаходиться на відстані $3.2\text{\AA}$ і має енергію взаємодії -187.5 . За допомогою серверу PLIP можна визначити, що система стабілізується водневими зв'язками: ASN46, VAL110, ALA111.

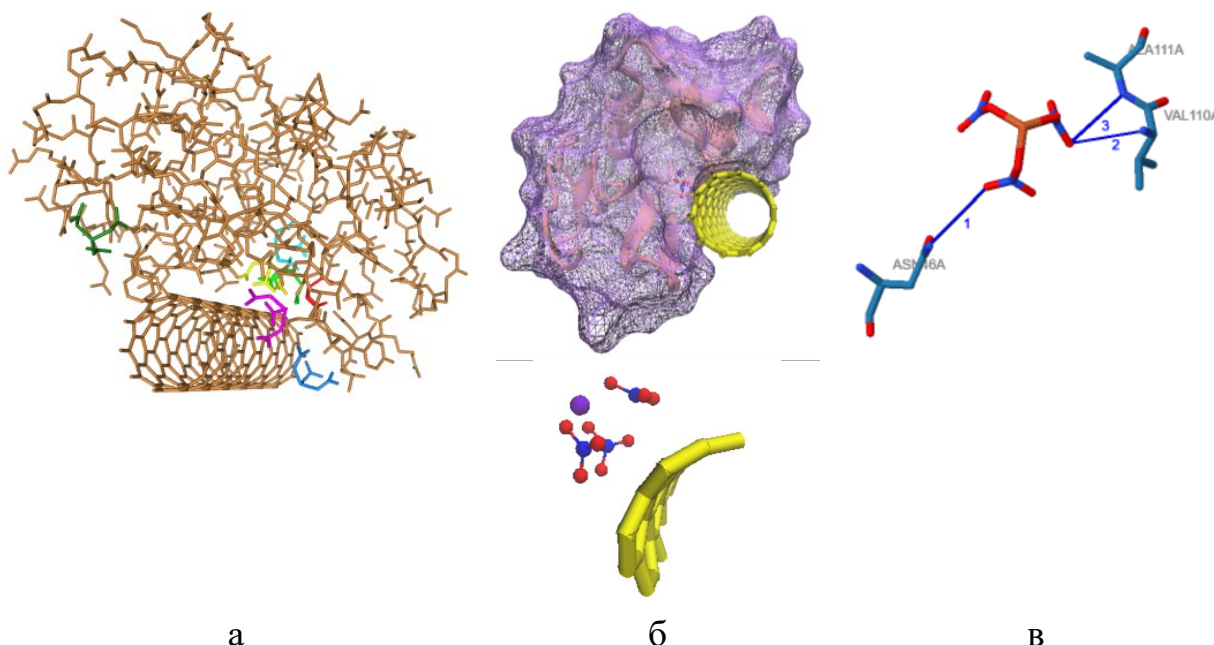


Рис. 3.20 Взаємодія $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ з системою (Lz+NT): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Fe на відстані менше $5\text{\AA}$, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ за даними серверу PLIP.

З рисунка 3.21 бачимо, що неорганічна сполука $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ непогано взаємодіє з нанотрубною, декілька моделей знаходяться всередині неї. Перша

модель має оцінку взаємодії -182.2. Амінокислотних залишків немає, бо $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ не взаємодіє з лізоцимом.

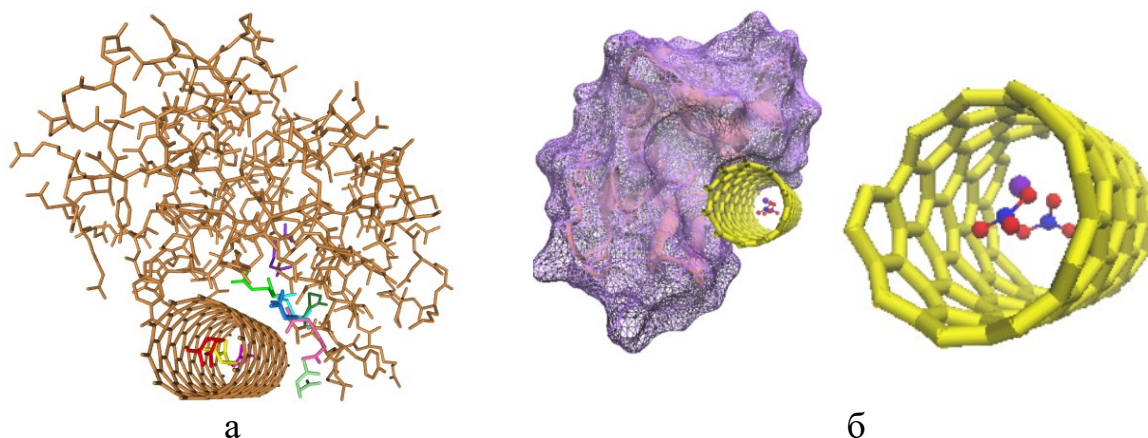


Рис. 3.21 Взаємодія $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ з системою (Lz+NT): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ на відстані менше 5Å.

Розглянемо органічну структуру Zn-2 на рисунку 3.22, всі моделі дуже наближені до нанотрубки і майже не реагують з лізоцимом. Перша модель знаходиться на відстані 2.8Å і має оцінку зв'язування -356.5. Система стабілізується π -катион взаємодією з ароматичним аргініном (ARG115).

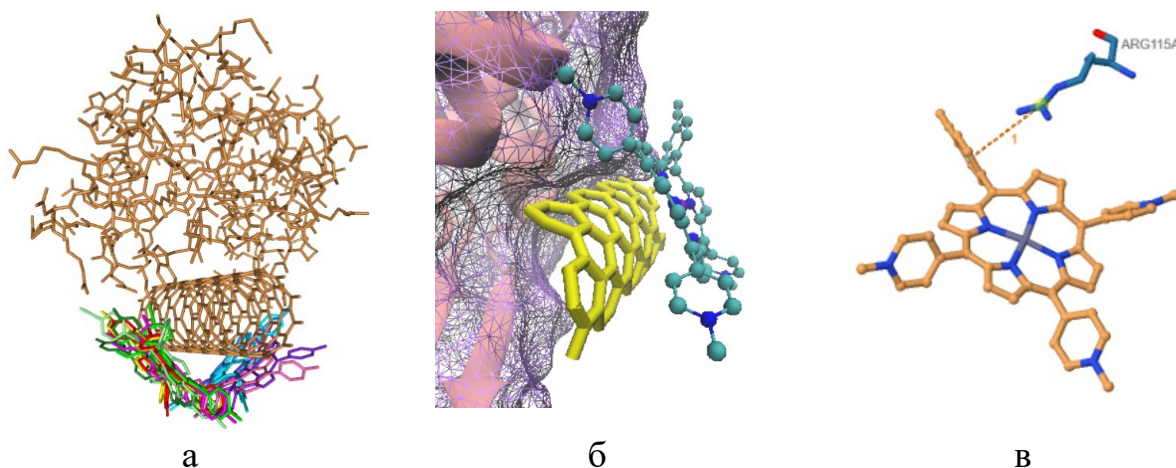


Рис. 3.22 Взаємодія Zn-2 з системою (Lz+NT): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Zn на відстані менше 5Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з Zn-2.

На рисунку 3.23 можна побачити, що майже всі моделі Co-3 знаходяться поряд нанотрубки. Перша модель розташовується на відстані 1.6Å, а енергія взаємодії дорівнює -270.4. За допомогою сервера PLIP виявлено, що органічна

система стабілізується гідрофобною взаємодією з аланіном (ALA42 позначено сірою пунктирною лінією) та водневим зв'язком з аспарагіном (ASN44 позначено блакитною лінією).

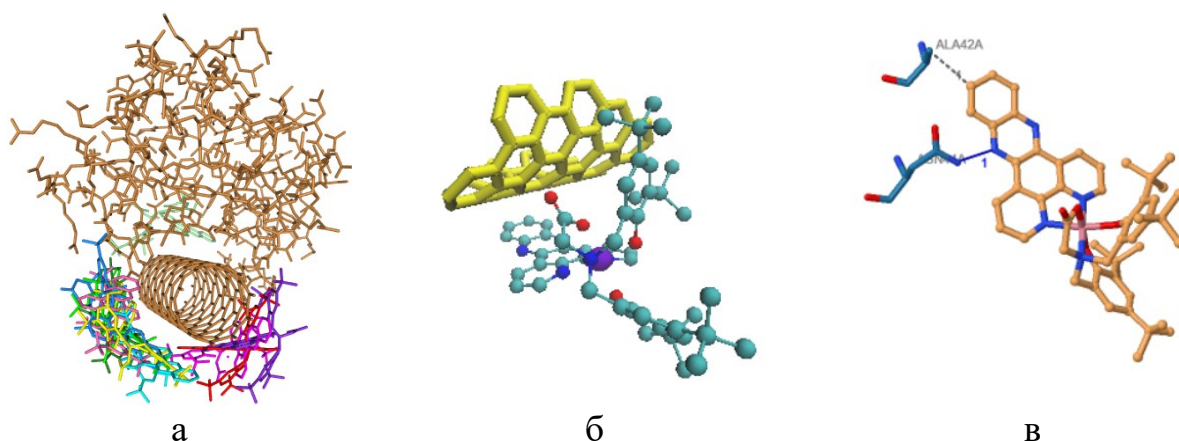


Рис. 3.23 Взаємодія Co-3 з системою (Lz+NT): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Co на відстані менше 5 Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з Co-3.

З рисунка 2.24 можна визначити, що органічні структури Ni-2 краще зв'язуються з білком, а не нанотрубкою. Перша модель знаходиться на відстані 3.4 Å і має оцінку взаємодії -196.3. За даними серверу PLIP визначимо, що система стабілізується гідрофобними взаємодіями (ASP53, GLN58, ASN60, TYR63, VAL110 на рисунку 2.24в позначені сірим пунктиром) та водневим зв'язком з аспарагіном (ASN60 позначено блакитною суцільною лінією).

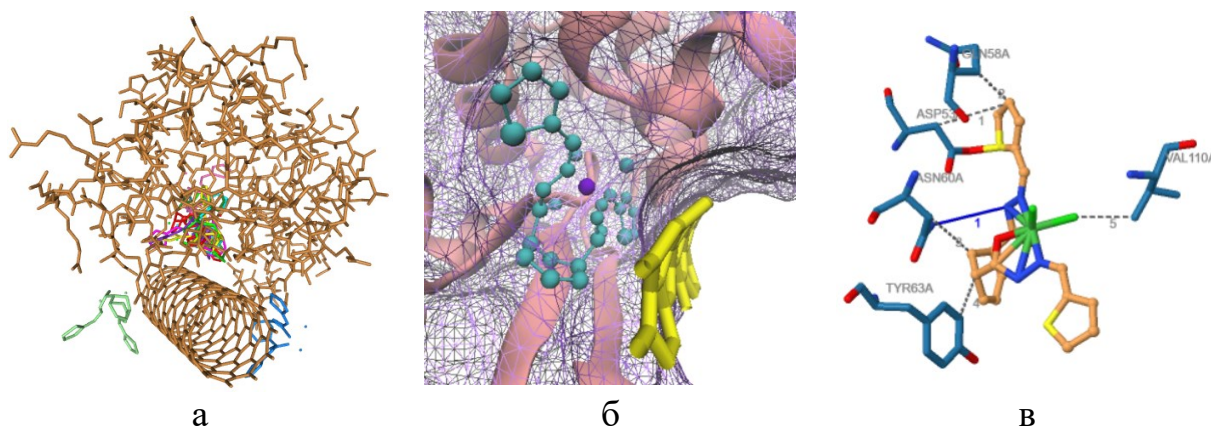


Рис. 2.24 Взаємодія Ni-2 з системою (Lz+NT): а – 10 найкращих результатів, б – перша модель та атоми, що знаходяться від Ni на відстані менше 5 Å, в – амінокислотні залишки лізоциму, що взаємодіють з Ni-2.

З таблиці 3.4 можна визначити, що найбільш енергетично вигідні комплекси утворюються з Zn-2.

Таблиця 3.4

Порівняння енергій зв'язування моделей сполук металів при взаємодії з нанотрубкою

Сполука з іоном металу	Оцінка зв'язування першої моделі	Діапазон оцінки зв'язування для інших моделей
PbSO ₄	-76.2	-74.1 – -50.8
Zn(NO ₃) ₂	-182.2	-174.2 – -107.3
Fe(NO ₃) ₃	-187.5	-155.9 – -131.1
Ni-2	-196.3	-190.8 – -170.8
Co-3	-270.4	-270.3 – -261.4
Zn-2	-356.5	-356.4 – -328.8

Якщо порівняти розташування моделей, то виявиться, що перші моделі систем PbSO₄ та Zn(NO₃)₂ знаходяться всередині нанотрубки і зовсім не взаємодіють з білком. Zn-2 і Co-3 наближені до алотропу менше ніж на 3 Å.

Системи PbSO₄ та Zn(NO₃)₂ не мають ніякої взаємодії. Всі інші системи мають водневі зв'язки, окрім Zn-2, який має лише π-катіон взаємодію, при цьому Co-3 та Ni-2 додатково мають стабілізуватися гідрофобними взаємодіями. В системах Fe(NO₃)₃ та Ni-2 у взаємодію з лігандом вступає валін (VAL110).

ВИСНОВКИ

В даній роботі було розглянуто наноалотропи вуглецю, а саме фулерени з 24 та 60 атомами Карбону, графен і нанотрубка, і їх взаємодію з білком та неорганічними і органічними сполуками іонів металів. З результатів даного дослідження можна зробити такі висновки:

1. Специфічність зв'язування іонів металів з наноалотропами вуглецю може бути значно поліпшена за рахунок використання білків як медіаторів, що дає змогу більш точно видаляти певні іони металів. Найнижчі енергії взаємодії отримано для композитних систем «нанотрубка + лізоцим» та «лист графену + лізоцим». Тому ці системи є більш перспективними білково-вуглецевими наноматеріалами для адсорбції іонів важких металів.

2. Для всіх комплексів білок-наноалотроп вуглецю найвищу афінність демонструвала органічна сполука Zn-2 (окрім системи лізоцим- C_{60} , до якої найвищу афінність проявляв органічний комплекс Co-3), в той час як найвища енергія зв'язування (найнижча афінність) спостерігалась для солі важкого металу $PbSO_4$ (всі системи). Також, було визначено, що органічні сполуки формують більш енергетично вигідні комплекси з потенційними сенсорами, ніж неорганічні.

3. Проаналізувавши всі моделі систем, можна сказати, що органічні структури у більшості випадків наближені до алотропної форми вуглецю. Неорганічні структури частіше виявлялися далеко від алотропа і більше зв'язувалися з білком.

4. На основі дослідження виявилось, що такі іони важких металів як свинець (Pb), цинк (Zn), кобальт (Co) краще зв'язуються з наноалотропами вуглецю ніж нікель (Ni) та залізо(Fe).

5. Цікаво, що в більшості композитних систем, зв'язування важких металів з лізоцимом стабілізувалось водневими зв'язками, а для органічних комплексів важких металів додатково спостерігалась гідрофобна взаємодія.

Дослідження взаємодії білків з наноалотропами важливе для розроблення лікарських препаратів, методів лікування отруєнь важкими металами, очищення стічних вод, ґрунту і видалення токсичних речовин з навколишнього середовища.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Hirsch, The era of carbon allotropes. *Nat. Mater.* 9, 868–871 (2010)
2. G.E.J. Poinern, A laboratory course in nanoscience and nanotechnology (CRC Press, Boca Raton, 2015). 230 pp
3. Britannica, The Editors of Encyclopaedia. "carbon". *Encyclopedia Britannica*, 29 May. 2024, URL: <https://www.britannica.com/science/carbon-chemical-element>
4. I. Kharisov, O. V. Kharissova, Carbon Allotropes: Metal-Complex Chemistry, Properties and Applications, https://doi.org/10.1007/978-3-030-03505-1_12.
5. Katsnelson, Mikhail I. "graphene". *Encyclopedia Britannica*, 26 Apr. 2024, URL: <https://www.britannica.com/science/graphene>.
6. R. Heyrovska, Atomic structures of graphene, benzene and methane with bond lengths as sums of the single, double and resonance bond radii of carbon. arXiv:0804.4086, 2008, Freely accessible [physics.gen-ph].
7. O.B. Shenderova, V.V. Zhirnov, D.W. Brenner, Carbon nanostructures. *Crit. Rev. Solid State Mater. Sci.* 27(3–4), 227–356 (2002)
8. F. Bonaccorso, L. Colombo, G. Yu, M. Stoller, V. Tozzini, A.C. Ferrari, R.S. Ruoff, V. Pellegrini, Graphene, related two-dimensional crystals, and hybrid systems for energy conversion and storage. *Science* 347(6217), 1246501 (2015)
9. A.A. Balandin, S. Ghosh, W. Bao, et al., Superior thermal conductivity of single-layer graphene. *Nano Lett.* 8(3), 902–907 (2008)
10. S. Chen, Q. Wu, C. Mishra, et al., Thermal conductivity of isotopically modified graphene. *Nat. Mater.* 11(3), 203–207 (2012)
11. Lee, X. Wei, J.W. Kysar, J. Hone, Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene. *Science* 321(5887), 385–358 (2008)
12. Y. Talukdar, J.T. Rashkow, G. Lalwani, S. Kanakia, B. Sitharaman, The effects of graphene nanostructures on mesenchymal stem cells. *Biomaterials* 35(18), 4863–4877 (2014)
13. Walton, David R.M. and Kroto, Harold W. "fullerene". *Encyclopedia Britannica*, 18 May. 2024, URL: <https://www.britannica.com/science/fullerene>.

- 14.R. Qiao, A.P. Roberts, A.S. Mount, S.J. Klaine, P.C. Ke, Translocation of C60 and its derivatives across a lipid bilayer. *Nano Lett.* 7(3), 614–619 (2007)
- 15.Ren, Guoqiang. "carbon nanotube". *Encyclopedia Britannica*, 22 Apr. 2024, URL: <https://www.britannica.com/science/carbon-nanotube>
- 16.O.V. Kharissova, B.I. Kharisov, Variations of the interlayer spacing in carbon nanotubes. *RSC Adv.* 4, 30807–30815 (2014)
- 17.R. Zhang, Y. Zhang, Q. Zhang, H. Xie, W. Qian, F. Wei, Growth of half-meter long carbon nanotubes based on Schulz–Flory distribution. *ACS Nano* 7(7), 6156–6161 (2013)
- 18.M.-F. Yu, O. Lourie, M.J. Dyer, K. Moloni, T.F. Kelly, R.S. Ruoff, Strength and breaking mechanism of multiwalled carbon nanotubes under tensile load. *Science* 287(5453), 637–640 (2000)
- 19.A.V. Krashenninnikov, Irradiation-induced phenomena in carbon nanotubes, in *Chemistry of Carbon Nanotubes*, ed. by V. A. Basiuk, E. V. Basiuk (Eds), (American Scientific Publishers, Stevenson Ranch, 2007), pp. 1–58
- 20.Babaeva A. A., Grigorieva E. V. *Environmental Safety of Biosphere*. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. IOP Publishing, 2022. V. 988. No 3. P. 032090.
- 21.Fu Z, Xi S. The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicol Mech Methods*. 2020, 30(3):167-176. doi: 10.1080/15376516.2019.1701594
- 22.Рудишин С. Д. Біогеохімія з основами екології / С.Д. Рудишин. – Дніпро: Середняк Т. К., 2023. – 320 с.
- 23.Diana Vilela, Jemish Parmar, Yongfei Zeng, Yanli Zhao, and Samuel Sanchez, Graphene-Based Microbots for Toxic Heavy Metal Removal and Recovery from Water.
- 24.S. Velusamy, A. Roy, S. Sundaram, T. Kumar Mallick. *Environment and Sustainability Institute*, University of Exeter, Penryn Campus, Cornwall TR10 9FE, U.K © 2021 The Authors. Published by The Chemical Society of Japan & Wiley-VCH GmbH.

25. Removal of heavy metals from aqueous solution using carbon-based adsorbents: A review Chengyu Duan, Tianyu Ma, Jianyu Wang, Yanbo Zhou.

26. In Silico Screening of Synthetic and Natural Compounds to Inhibit the Binding Capacity of Heavy Metal Compounds against EGFR Protein of Lung Cancer. *BioMed Research International* 2022(9):1-12. DOI:10.1155/2022/2941962.

27. A critical review on chemical analysis of heavy metal complexes in water/wastewater and the mechanism of treatment methods. Zhe Xu, Qingrui Zhang, Xuchun Li, Xianfeng Huang. *Chemical Engineering Journal* 429 (2022) 131688.

28. Lisa Gourdon, Kevin Cariou, Gilles Gasser. Phototherapeutic anticancer strategies with first-row transition metal complexes: a critical review. *Chemical Society Reviews*, 2022, ff10.1039/D1CS00609Fff.ffhal-03542713ff

29. Yan Y, Tao H, He J, Huang S-Y.* The HDock server for integrated protein-protein docking. *Nature Protocols*, 2020; doi: <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0312-x>.

30. Adasme, M. F. et al. PLIP 2021: expanding the scope of the protein-ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucl. Acids Res.* (2 July 2021) 49 (W1): W530-W534. doi: 10.1093/nar/gkab294