

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА СИНТЕЗА НАНОЧАСТИЦ СУЛЬФИДА ЦИНКА В ПРИСУТСТВИИ МОЛЕКУЛ ФЛАГЕЛЛИНА

Жулидин П.А., Филин П.Д., Пластун И.Л.

Саратовский государственный технический университет имени Ю.А. Гагарина

Политехническая ул., 77, г. Саратов, 410054, РФ; e-mail: zhulidin@mail.ru

Поступила в редакцию: 16.07.2021

Аннотация. Методами молекулярной динамики исследуются механизмы межмолекулярного взаимодействия, возникающего между ионами цинка и молекулами флагеллина в процессе бактериального синтеза наночастиц сульфида цинка с помощью бактерий *Bacillus subtilis* 168. Отличительной особенностью этого процесса является то, что единственным белком, участвующим в процессе синтеза и адсорбирующимся на поверхности частиц, является белок флагеллин. В результате анализа динамики молекулы флагеллина и образующихся в ходе взаимодействия водородных связей было обнаружено, что при температуре 300К в присутствии ионов цинка степень комплексообразования молекулы флагеллина существенно возрастает, что способствует образованию наночастиц сульфида металла.

Ключевые слова: ионы цинка, флагеллин, молекулярное моделирование, водородные связи, наноматериалы.

Наночастицы сульфида цинка являются одним из перспективных материалов в биофотонике, медицине и электронике. В частности, они используются как квантовые точки для диагностики и мониторинга *in vivo* различных биопроцессов, как составные части сенсоров и датчиков, а также для таргетной терапии различных заболеваний.

В представленной работе анализируются молекулярные механизмы образования наночастиц сульфида цинка методом бактериального синтеза при помощи бактерий *Bacillus subtilis* 168 [1]. Как правило, наночастицы сульфидов металлов получают химическими методами, однако эти методы высокочрезвычайно затратны и экологически опасны. Кроме того, химически синтезированные наночастицы менее биосовместимы, что существенно ограничивает их применение в биологических и медицинских системах. Особенностью бактериального синтеза наночастиц сульфидов металлов на основе именно этих бактерий является то, что единственным белком, участвующим в процессе синтеза и адсорбируемым на поверхности частиц, является флагеллин, присутствующий в жгутиках бактерий и обладающий уникальными характеристиками, обуславливающими его высокую подвижность, благодаря которой флагеллин может организовываться в полые цилиндрические структуры.

Методами молекулярной динамики было изучено поведение флагеллина в водных растворах солей, использующихся в процессе синтеза наночастиц сульфида цинка. В качестве исследуемых объектов была рассмотрена молекула флагеллина и ионы цинка и хлора поскольку основной солью рабочего раствора, используемого в ходе бактериального синтеза, является хлорид цинка [1]. Ранее нами было проведен анализ водородных связей аминокислот флагеллина и ионов серебра при образовании наночастиц сульфида серебра. Была выявлена существенная роль нестандартной аминокислоты метилизина в процессе водородного связывания и комплексообразования наночастиц сульфида серебра [2]. В случае сульфида цинка мы ожидаем, что влияние флагеллина также будет существенно.

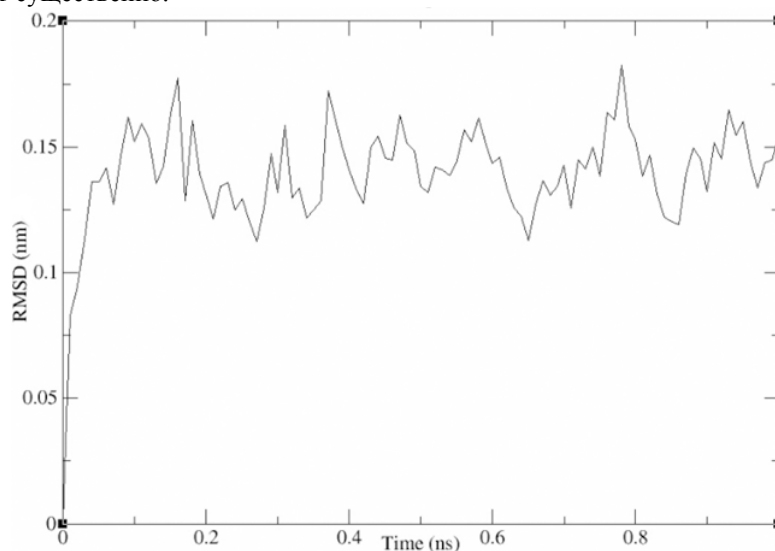


Рисунок 1. Среднеквадратичное отклонение атомов флагеллина в зависимости от времени

Молекулярное моделирование проводилось при помощи программного комплекса GROMACS [3] с использованием силовых полей AMBER99SB-ILDN [4] и трехточечного сольвата TIP3P. Аминокислотная последовательность флагеллина 6GOW (рис. 2а) взята из международной базы данных белков RCSB PDB [5]. На основе анализа среднего радиуса инерции и графика возникновения водородных связей между протеином и ионами цинка была изучена динамика молекул флагеллина.

В результате наших исследований была получена сольватированная электронейтральная система, состоящая из белка и ионов. Существует величина среднеквадратичного отклонения, которая характеризуется суммой расстояний между атомами из стандартного строения белковой структуры и новым рассчитанным состоянием. В случае молекулы флагеллина структура белка является устойчивой, так как среднеквадратичное отклонение находится в промежутке 1–1,5 Å на всем этапе моделирования (рис. 1).

Второй характеристикой, определяющей поведение белковой структуры, является радиус инерции, характеризующий меру компактности, посредством определения удалённости масс атомов от общего центра масс. В ходе расчётов было обнаружено, что в растворе, содержащем ионы хлора и цинка, средний радиус инерции постепенно уменьшался (на графике, рис. 2б, радиус инерции белка в присутствии ионов цинка обозначен чёрным цветом, без ионов цинка – красным).

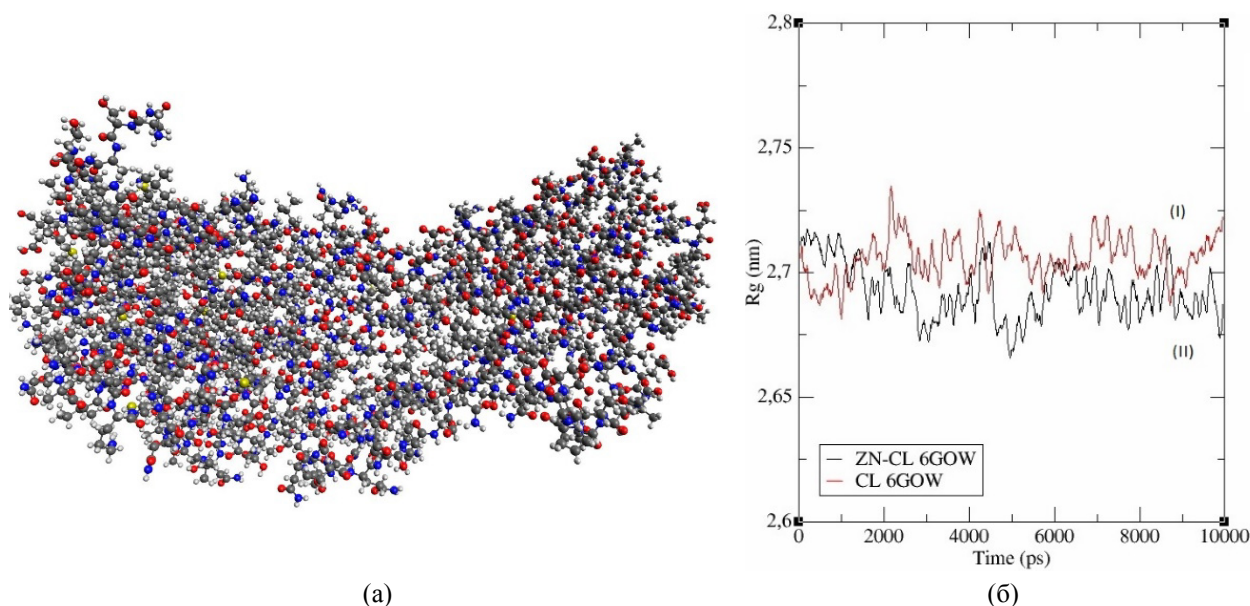


Рисунок 2. Рассчитанная молекулярная структура флагеллина (а) и радиус инерции флагеллина (б) в присутствии ионов хлора (б, (I)) и ионов хлора и цинка (б, (II))

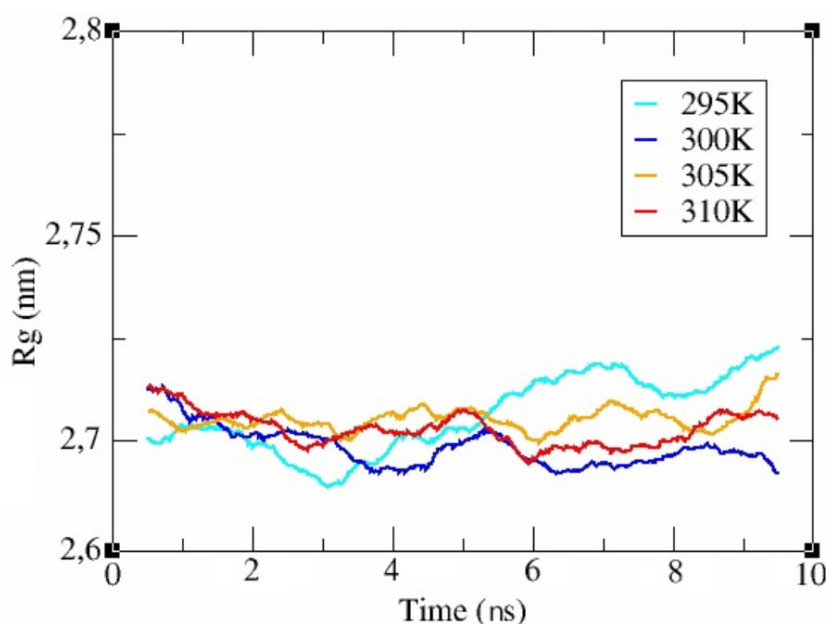


Рисунок 3. Зависимость радиуса инерции от температуры



Рисунок 4. Зависимость числа водородных связей от времени

Также была выявлена зависимость радиуса инерции белка в растворе ионов цинка (Zn) и хлора (Cl) от температуры (рис. 3). Флагеллин стремится занять более компактную структуру при $T = 300$ К. При температуре 305 К и выше тепловое движение молекул препятствует образованию устойчивых связей с ионами. Таким же образом при температуре 295 К и ниже биологическая активность белка падает. Это выражается в том, что графики данных функций лежат выше и имеют тенденцию к увеличению значений.

Кроме того, было отслежено количество возникающих в системе водородных связей, что показано на рисунке 4. Из рисунка видно, что с увеличением времени количество водородных связей растёт, что говорит о том, что происходит электростатическое взаимодействие между ионами цинка и аминокислотами флагеллина. Это показывает электростатическую природу механизма образования наночастиц сульфида цинка.

Таким образом, по результатам молекулярного моделирования можно сделать вывод, что в присутствии ионов цинка степень комплексообразования молекулы флагеллина существенно возрастает, что способствует образованию наночастиц металла, причём наиболее эффективно этот процесс происходит при 300 К (26,8 °С) – температуре, близкой к комнатной, когда все биологические процессы наиболее активны. Увеличение количества водородных связей при уменьшении радиуса инерции подтверждает электростатические механизмы комплексообразования в случае аминокислот флагеллина и ионов цинка.

Список литературы / References:

1. Журавлева О.А., Воейкова Т.А., Хаддаж М.Х. и др. Бактериальный синтез наночастиц сульфидов кадмия и цинка. Характеристика и перспектива их применения. *Молекулярная генетика, микробиология, вирусология*, 2018, № 36 (4), с. 191-198. [Zhuravleva O.A., Voeikova T.A., Khaddazh M.Kh. et al. Bacterial synthesis of cadmium and zinc sulfide nanoparticles. Characteristics and perspective of their application. *Molecular Genetics, Microbiology, Virology*, 2018, no. 36 (4), pp. 191-198. (In Russ.)]
2. Пластун И.Л., Захаров А.А., Наумов А.А., Жулидин П.А., Филин П.Д. Спектральные проявления молекулярных механизмов образования наночастиц сульфида серебра методом бактериального синтеза. *Оптика и спектроскопия*, 2021, т. 129, вып. 6, с. 717-726. [Plastun I.L., Zakharov A.A., Naumov A.A., Zhulidin P.A., Filin P.D. Spectral manifestations of molecular mechanisms of the formation of silver sulfide nanoparticles by bacterial synthesis. *Optics and Spectroscopy*, 2021, vol. 129, no. 6, pp. 717-726. (In Russ.)]
3. *Gromacs*. [Электронный ресурс] Режим доступа: https://www.gromacs.org/About_Gromacs
4. Lindorff-Larsen K., Piana S., Palmo K., Maragakis P., Klepeis J.L., Dror R.O., Shaw D.E. Improved side-chain torsion potentials for the Amber ff99SB protein force field. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 2010, vol. 78, iss. 8, pp. 1950-1958.
5. *RCSB Protein Data Bank*. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://www.rcsb.org/3d-view/6GOW>. doi 10.2210/pdb6GOW/pdb

MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION OF METAL SULFIDES PROCESSING IN PRESENCE OF FLAGELLIN**Zhulidin P.A., Filin P.D., Plastun I.L.**

Yuri Gagarin State Technical University of Saratov

Politechnicheskay str., 77, Saratov, 410054, Russia; e-mail: zhulidin@mail.ru

Abstract. Molecular dynamics methods are used to study the molecular mechanisms of interaction between zinc ions and flagellin that occurs during the bacterial synthesis of zinc sulfide nanoparticles. The main characteristic of *Bacillus subtilis 168* bacteria for production of zinc sulfide nanoparticles by biosynthesis is that the only one protein involved in the bacterial processing is flagellin. It was found that the temperature of 300 K increases the degree of complexation of the flagellin molecule significantly, which contributes to the formation of metal nanoparticles.

Key words: *zinc ions, flagellin, molecular modeling, hydrogen bonds, nanomaterials.*