

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И ФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПЕПТИДНЫХ НАНОТРУБОК

Леденева О.Р.¹, Белова Е.В.¹, Быстров В.С.²

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

ул. Колмогорова, 1, г. Москва, 119991, РФ

²Институт математических проблем биологии РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша РАН

ул. профессора Виткевича, 1, г. Пушино, 142290, РФ; e-mail: olyaledenyova2002@gmail.com

Поступила в редакцию 24.07.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0624

Аннотация. В работе представлены расчеты дипольных, полярных и фотоэлектронных свойств, а также энергетических электронных уровней наноструктур на основе дифенилаланина, диизолейцина и дилейцина методами AM1, PM3, RM1 программного обеспечения HyperChem. Расчеты, выполненные в данной статье, необходимы для дальнейшего использования дипептидных нанотрубок для обнаружения озоновых дыр, доставки лекарств или создания молекулярных машин. Показано, что электронные и оптические свойства нанотрубок на основе изолейцина и лейцина соответствуют свойствам дифенилаланиновых нанотрубок, что говорит о возможности применения дилейциновых и диизолейциновых нанотрубок наравне с дифенилаланиновыми нанотрубками. Созданные в процессе работы спиральные модели ближе к реальным структурам, чем кольцевые модели. Выявлены зависимости поляризованности и энергии НОМО-LUMO щели от напряженности электрического поля.

Ключевые слова: аминокислоты, дипептиды, пептидная нанотрубка, молекулярное моделирование, полужэмпирические методы.

Одной из актуальных тем современной биофизики и биотехнологии является создание искусственных структур на основе аминокислот. В настоящей работе мы исследуем структурные и физические свойства дипептидных нанотрубок на основе фенилаланина, лейцина, изолейцина различной хиральности при различных значениях электрического поля. На данный момент мы обладаем экспериментальными данными, описывающими структуру, только для нанотрубок на основе дифенилаланина и дилейцина. Структура диизолейциновых нанотрубок остается невыясненной. Тем не менее были предприняты попытки построить все вышеперечисленные модели, а также подробно изучить их физические свойства, для чего было использовано компьютерное моделирование.

Важную роль в изучении кристаллографических структур дипептидов и дифенилаланиновых нанотрубок сыграли работы Карла Горбитца [1-3]. Было выяснено, что данные структуры могут быть использованы для распознавания β -амилоидов при болезни Альцгеймера из-за схожей кристаллографической структуры [4]. Актуальными для изучения являются пьезо-, сегнето- и фотоэлектрические свойства дипептидных нанотрубок, исследование которых необходимо для применения данных структур в широком диапазоне областей. В работах В.С. Быстрова с соавторами были рассмотрены результаты компьютерного моделирования нанотрубок из дифенилаланина различной хиральности, а также были построены и исследованы модели кластеров воды внутри них [5-10]. Было также показано, что фотоэлектронные свойства дифенилаланиновых нанотрубок могут применяться для обнаружения озоновых дыр [11]. Х.Р. Лейтчагом и В.С. Быстрым было высказано предположение о наличии полярных и пьезоэлектрических свойств у большинства аминокислот, особенно у аминокислот с разветвленной цепью (аналогичных ароматическим кольцам фенилаланина) [12,13].

В настоящей работе было изучено формирование наноструктур различной хиральности из дипептидов фенилаланина, изолейцина и лейцина, с применением методов компьютерного моделирования, а также исследованы их физические и структурные свойства. В том числе, рассчитаны дипольные и полярные свойства наноструктур на основе дифенилаланина, диизолейцина и дилейцина полужэмпирическими квантово-химическими методами AM1, PM3, RM1 в приближении Хартри-Фока с помощью программного обеспечения HyperChem [14], проведены расчеты энергетических электронных уровней и фотоэлектронных свойств для пептидных нанотрубок методами AM1, PM3, RM1.

Для исследований были построены спиральные и кольцевые модели наноструктур на основе дифенилаланина, диизолейцина и дилейцина различной хиральности. Кольцевые модели строились исходя из теоретических представлений. Спиральные модели на основе дифенилаланина и левого дилейцина были взяты из базы данных CCDC [15], а остальные спиральные модели строились по аналогии с ними. Построения происходили в программном обеспечении HyperChem с использованием встроенной в него базы аминокислот. Также в HyperChem проводилась оптимизация методом Полака-Рибьера и Single Point молекул и расчет необходимых параметров.

Модели делятся на 2 группы, первые и более ранние – это кольцевые модели, они состояли из 2-х колец по 4 дипептида для лейцина и изолейцина и по 6 дипептидов в случае фенилаланина (представлены на рисунках 1 и 2). Физические параметры данных моделей изменяются в зависимости от хиральности и методов оптимизации. Для дилейциновых колец диаметр, измеряемый как расстояние от противоположных атомов азота

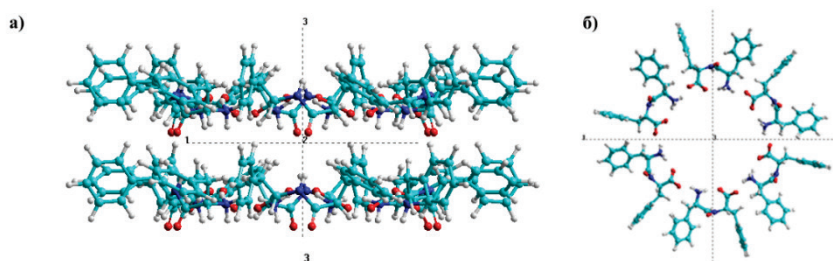


Рисунок 1. Дифенилаланиновые кольцевые нанотрубки L-конфигурации: а) продольный вид; б) поперечный вид

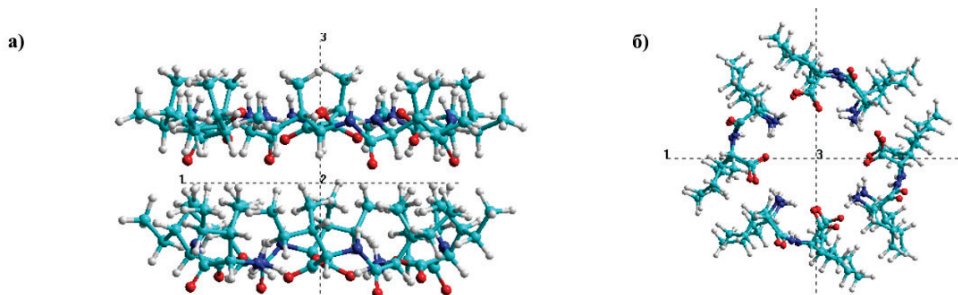


Рисунок 2. Диизолейциновые кольцевые нанотрубки L-конфигурации: а) продольный вид; б) поперечный вид

в центрах дипептидов, колеблется от 11,95 Å до 12,84 Å. Для колец из диизолейцина – от 12,18 Å до 12,58 Å, для колец из дифенилаланина – от 17,26 Å до 17,74 Å. Расстояние между слоями, измеряемое также между атомами азота, составило для колец из дилейцина – от 5,38 Å до 5,96 Å, для колец из диизолейцина – от 5,26 Å до 6,27 Å, для колец из дифенилаланина – от 4,99 Å до 5,98 Å. В случае спиральных моделей диаметр и расстояние между слоями измерялось аналогично. Диаметр для нанотрубок на основе дилейцина составляет от 9,05 Å до 10,98 Å, для нанотрубок из диизолейцина – от 12,73 Å до 13,66 Å, для нанотрубок из дифенилаланина – от 15,18 Å до 15,27 Å. Расстояние между слоями составило для нанотрубок из дилейцина – от 5,30 Å до 5,35 Å, для нанотрубок из диизолейцина – от 4,58 Å до 5,3 Å, для нанотрубок из дифенилаланина – от 5,44 Å до 5,46 Å.

Геометрическая оптимизация при построении проводилась полуэмпирическими квантово-химическими методами AM1, PM3, RM1 в приближении Хартри-Фока. Для всех вышеперечисленных моделей были рассчитаны значения энергии НОМО и ЛУМО орбиталей (EH и EL, eV), а также значения дипольного момента (D, Д) и объема Ван-дер-Вальса. Величины рассчитывались при разных значениях электрического поля от -0,01 до 0,01 (E, a.u.). Далее на основании этих результатов были вычислены значения энергии НОМО-ЛУМО щели (Eg, eV) и поляризованности (P, C/m²) с помощью формул:

$$P = 3,33556255 \frac{D}{V}, \quad (1)$$

$$E_g = E_L - E_H, \quad (2)$$

а значения величины электрического поля были переведены в единицы измерения V/Å по формуле:

$$[V/\text{Å}] = 51,4 * [\text{a. u.}]. \quad (3)$$

Результаты расчетов с помощью HyperChem представлены ниже на рисунках 3-6 в виде графиков зависимости поляризованности и энергии НОМО-ЛУМО щели от напряженности электрического поля.

Стоит отметить, что в ходе измерений при изменении значений электрического поля оптимизация проводилась с помощью метода Single Point, который не меняет конфигурацию, поэтому данные при слишком больших значениях электрического поля могут соответствовать не существующим в реальности нанотрубкам. Также спиральные модели сложнее поддавались геометрической оптимизации методом Полака-Рибьера, вследствие чего считалось, что нанотрубки из базы данных CCDC были уже заранее оптимизированы в естественной среде. Также стоит уточнить, что для дифенилаланиновых спиральных нанотрубок сложнее провести квантово-химические измерения из-за большого количества молекул и более сложной структуры, оптимизированной в естественной среде. Поэтому измерения проводились для более узкого интервала величин напряженности электрического поля, а также не всеми методами.

В ходе проведения работы нами показано, что спиральные нанотрубки наиболее точно отражают экспериментальные данные. Электронные и оптические свойства нанотрубок на основе изолейцина и лейцина соответствуют свойствам дифенилаланиновых нанотрубок. Отмечено, что нанотрубки на основе левых

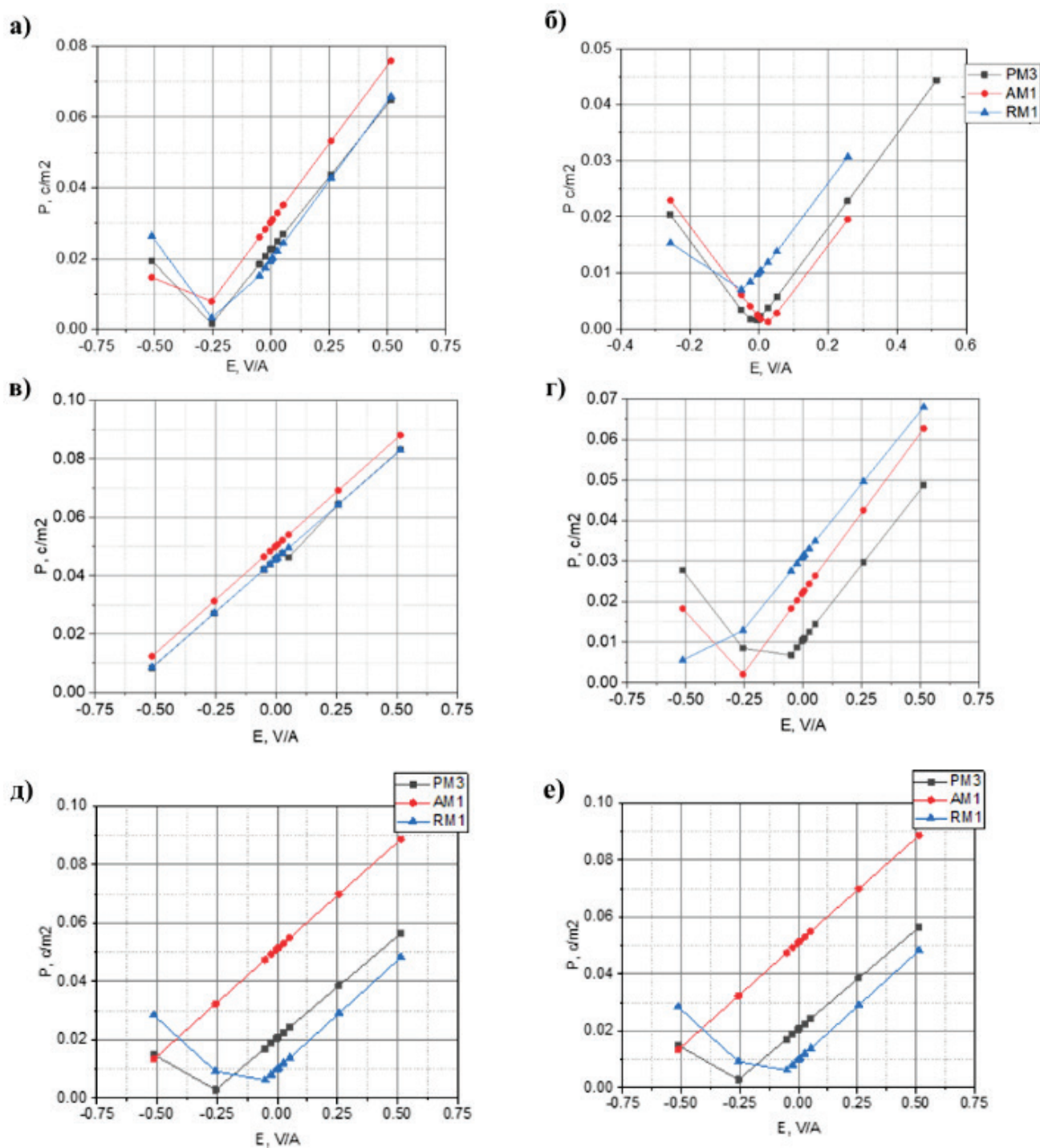


Рисунок 3. Графики зависимости поляризованности (P , C/m^2) от электрического поля (E , $V/\text{Å}$). Кольцевые нанотрубки на основе: а) дифенилаланина L-конфигурации; б) дифенилаланина D-конфигурации; в) диизолейцина L-конфигурации; г) диизолейцина D-конфигурации; д) дилейцина L-конфигурации; е) дилейцина D-конфигурации

дипептидов являются правозакрученными, а на основе правых – левозакрученными, что еще раз подтверждает тенденцию чередования знака хиральности [16]. Рассчитанные величины поляризованности и ширины запрещенной зоны для спиральных нанотрубок на основе левых и правых дипептидов имеют одинаковый порядок.

Для дальнейшего практического применения важны числовые значения результатов. Для спиральных структур, построенных на основе данных рентгеноструктурного анализа, значения поляризованности $\approx 0,15$ C/m^2 в отсутствие электрического поля, что в три раза больше, чем для остальных структур ($\approx 0,05$ C/m^2). Также были получены зависимости ширины запрещенной зоны от электрического поля. Показано, что для кольцевых моделей характерны наибольшие значения энергий HOMO-LUMO щели ≈ 9 эВ при нулевом значении

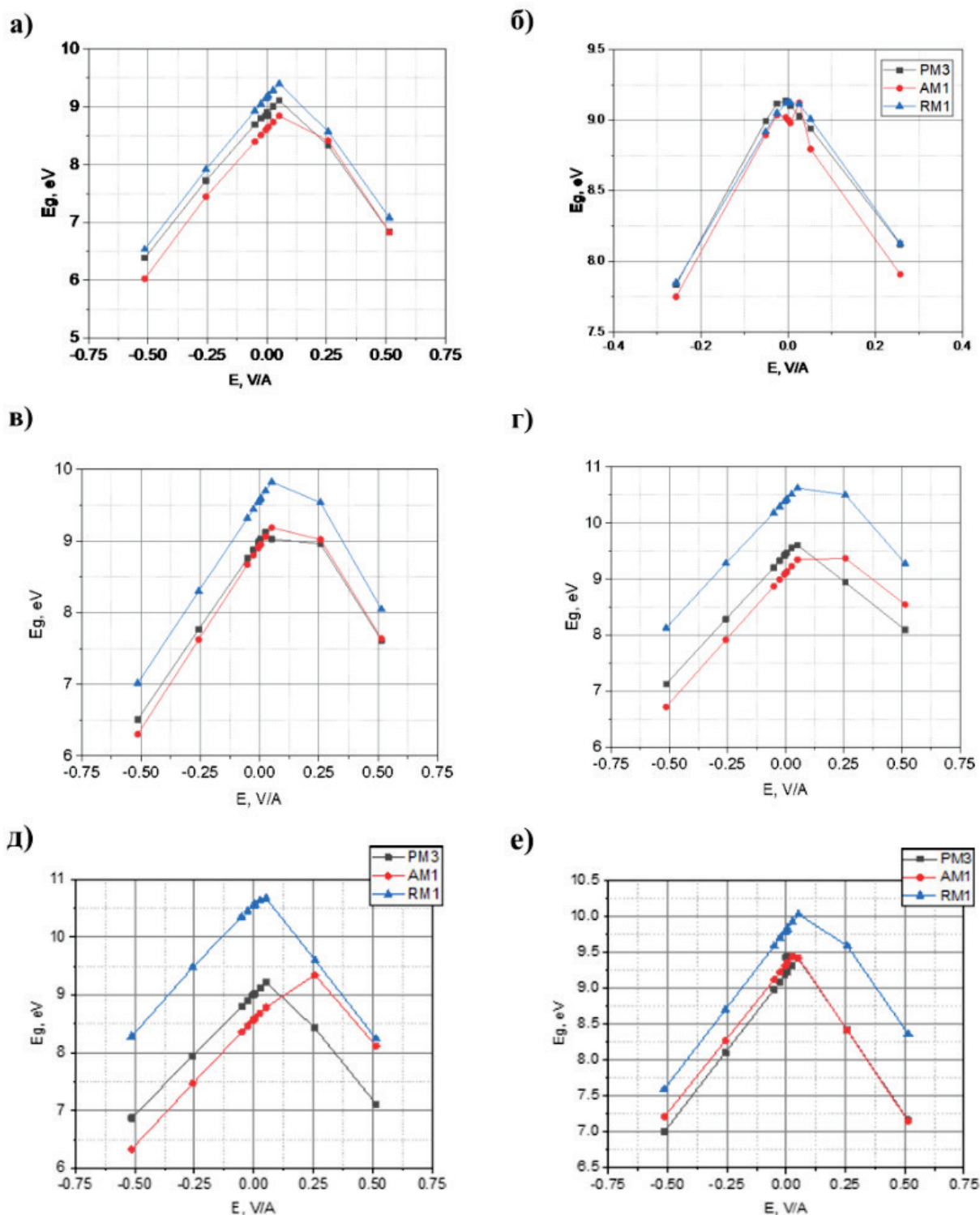


Рисунок 4. Графики зависимости ширины запрещенной зоны (E_g , eV) от электрического поля (E , V/Å). Кольцевые нанотрубки на основе: а) дифенилаланина L-конфигурации; б) дифенилаланина D-конфигурации; в) диизолейцина L-конфигурации; г) диизолейцина D-конфигурации; д) дилейцина L-конфигурации; е) дилейцина D-конфигурации

напряженности электрического поля. Энергия модельных нанотрубок, построенных на основе данных рентгеноструктурного анализа, лежит в пределах 3,5 эВ, а построенных нами по аналогии им – в пределах 6 эВ.

В данной работе не учитывалось влияние водных кластеров на дипольный момент и ширину запрещенной зоны, также все расчеты проводились в вакууме, а не в естественной среде. Для лучшего понимания результатов работы необходимо выполнить сравнение с экспериментальными данными. Анализ экспериментальных кристаллографических рентгеновских данных показал, что дипептиды образуют структуры, которые

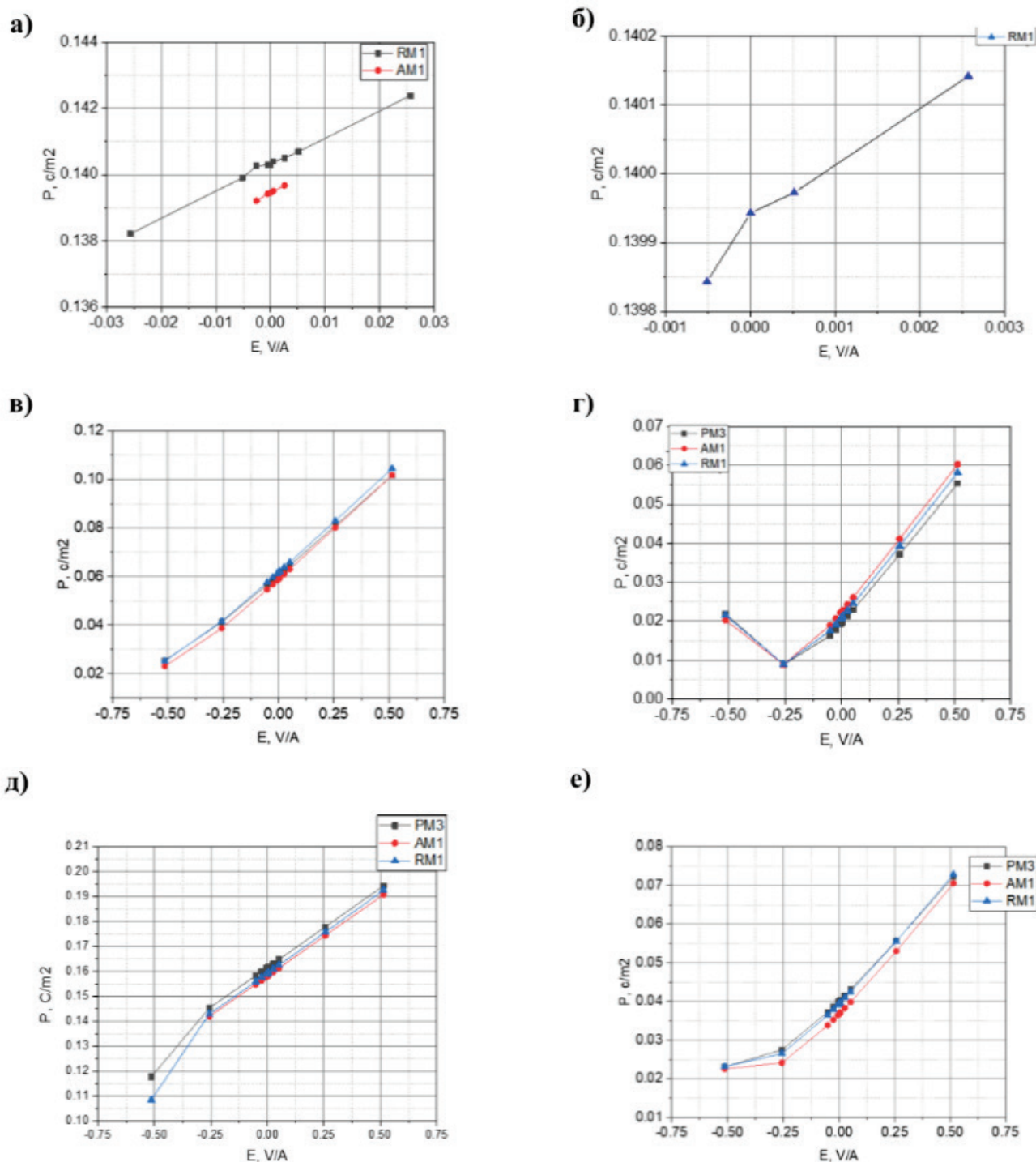


Рисунок 5. Графики зависимости поляризованности (P, C/m2) от электрического поля (E, V/Å). Спиральные нанотрубки на основе: а) дифенилаланина L-конфигурации; б) дифенилаланина D-конфигурации; в) диизолейцина L-конфигурации; г) диизолейцина D-конфигурации; д) дилейцина L-конфигурации; е) дилейцина D-конфигурации

складываются не из плоских параллельных колец, а из витков спиралей. Впервые это было выяснено в работах Горбитца для нанотрубок на основе дипептидов L-конфигурации фенилаланина и лейцина. Также недавно были получены данные о спиральной структуре для нанотрубок на основе дифенилаланина D-конфигурации [17]. Все эти данные находятся в базе CCDC. В данный момент проводятся эксперименты по синтезу и исследованию нанотрубок на основе дилейцина D-конфигурации.

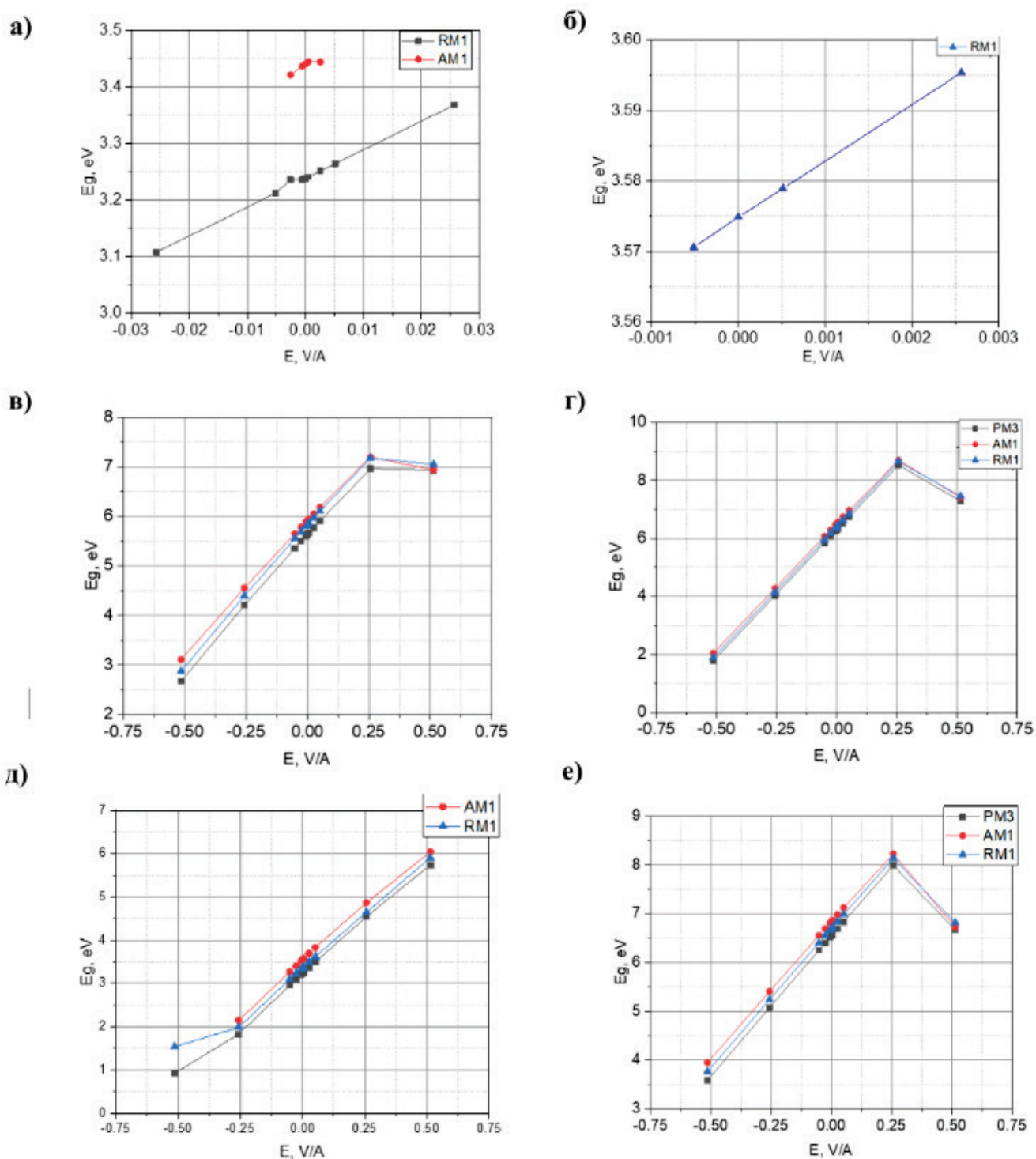


Рисунок 6. Графики зависимости ширины запрещенной зоны (E_g , eV) от электрического поля (E , V/Å). Спиральные нанотрубки на основе: а) дифенилаланина L-конфигурации; б) дифенилаланина D-конфигурации; в) диизолейцина L-конфигурации; г) диизолейцина D-конфигурации; д) дилейцина L-конфигурации; е) дилейцина D-конфигурации

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе была предпринята попытка детально исследовать формирование наноструктур из дипептидов различной хиральности и их электрические и оптические свойства. В результате работы были получены новые данные о зависимости свойств дипептидных нанотрубок от величины электрического поля. Было выяснено, что созданные нами спиральные модели аналогичны существующим в природе структурам, в отличие от кольцевых моделей. Все нанотрубки, независимо от хиральности, имеют достаточно высокие

значения поляризованности и ширины запрещённой зоны. Следовательно, они обладают ярко выраженными оптическими и электрическими свойствами и могут быть применены в различных сферах биофизики и биоинженерии.

Учитывая близость результатов для нанотрубок на основе дифенилаланина с результатами на основе для дилейцина и диизолейцина, можно предположить, что их так же можно применять для обнаружения озоновых дыр. Показано, что для существующих в природе спиральных нанотрубок длина волны поглощенного света составляет примерно от 500 нм до 650 нм и лежит в области между пиками поглощения хлорофилла. Они могут быть использованы для доставки лекарств или в качестве разнообразных сенсоров, для создания молекулярных машин или для сборки конструкций из нанопроводников.

Список литературы / References:

1. Gorbitz C.H. Hydrophobic dipeptides: the final piece in the puzzle. *Acta Section B: Structural Science*, 2018, no. 74(3), pp. 311-318.
2. Gorbitz C.H. A crystallographic titration of the dipeptide L-isoleucyl-L-isoleucine. *Acta Crystallographica*, 2004, no. 60, pp. 569-577.
3. Gorbitz C.H. Nanotube Formation by Hydrophobic Dipeptides. *Chemistry - A European Journal*, 2002, no. 7(23), pp. 5153-5159.
4. Gorbitz C.H. The structure of nanotubes formed by diphenylalanine, the core recognition motif of Alzheimer's B-amyloid polypeptide. *Chemical Communications*, 2006, no. 22(22), pp. 2332-4.
5. Bystrov V.S., Paramonova E., Bdikin I., Kopyl S., Heredia A., Pullar R.C., Kholkin A.L. BioFerroelectricity: Diphenylalanine Peptide Nanotubes Computational Modeling and Ferroelectric Properties at the Nanoscale. *Ferroelectrics*, 2012, no. 440, pp. 3-24.
6. Bystrov V. Photoelectronic properties of diphenylalanine peptide nanotubes. *Computational Condensed Matter*, 2018, vol. 14, pp. 94-100, doi: 10.1016/j.cocom.2017.11.007.
7. Bystrov V.S., Filippov S.V. Molecular modelling and computational studies of peptide diphenylalanine nanotubes, containing waters: structural and interactions analysis. *Journal of Molecular Modeling*, 2022.
8. Bystrov V.S., Bdikin I.K., Budhendra Singh. Piezoelectric and ferroelectric properties of various amino acids and tubular dipeptide nanostructures: Molecular modelling. *Nanomaterials Science & Engineering*, 2020, no. 2(1), pp. 11-24.
9. Bystrov V., Coutinho J., Zelenovskiy P., Nuraeva A., Kopyl S., Zhulyabina O., Tverdislov V. Structures and properties of the self-assembling diphenylalanine peptide nanotubes containing water molecules: modeling and data analysis. *Nanomaterials*, 1999 (2020), no. 10(10).
10. Bystrov V.S., Zelenovskiy P.S., Nuraeva A.S., Kopyl S., Zhulyabina O.A., Tverdislov V.A. Molecular modeling and computational study of the chiral dependent structures and properties of self-assembling diphenylalanine peptide nanotubes. *Journal of Molecular Modeling*, 2019, no. 25, p. 199.
11. Быстров В.С. Парамонов Е.В. Зеленовский П.С. и др. Фотоэлектронные свойства дифенилаланиновых пептидных нанотрубок. Доклады Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика». Под ред. В.Д. Лахно, Пушкино: ИМПБ РАН, 2022, т. 9, статья № e18, doi: 10.17537/icmbb22.24. [Bystrov V.S. Paramonov E.V. Zelenovsky P.S. et al. Photoelectronic properties of diphenylalanine peptide nanotubes. *Reports of the International Conference "Mathematical Biology and Bioinformatics"*. Edited by V.D.Lakhno, Pushchino: IMPB RAS, 2022, vol. 9, article no. e18 (In Russ.)].
12. Leuchtag H.R. Voltage-Sensitive Ion Channels: Biophysics of Molecular Excitability. *Dordrecht: Springer*, 2008, 529 p.
13. Leuchtag H.R., Bystrov V.S. Theoretical models of conformational transitions and ion conduction in voltage-dependent ion channels: Bioferroelectricity and superionic conduction. *Ferroelectrics*, 1999, vol. 220, no. 3-4, pp. 157-204.
14. Hyperchem release 7.01 Professional for Windows, (C). 1985-2007, Hypercube, Inc. All Rights Reserved [Электронный ресурс].
15. CCDC Home | CCDC [Electronic resource].
16. Твердислов В.А., Малышко Е.В., Ильченко С.А. и др. Периодическая система хиральных структур в молекулярной биологии. *Биофизика*, 2017, № 62(3), с. 421-434 [Tverdislov V.A., Malyshko E.V., Ilchenko S.A. and others. Periodic system of chiral structures in molecular biology. *Biophysics*, 2017, no. 62(3), pp. 421-434 (In Russ.)].
17. Zelenovskiy P., Slautina A., Kopyl S., Arkhipov S., Vasilev S., Bystrov V., Gruzdev D., Waliczek M., Svitlyk V., Shur V., Mafra L., Kholkin A. Chirality-Dependent Growth of Self-Assembled Diphenylalanine Microtubes. *Crystal Growth & Design*, 2019, no. 19(11), pp. 6414-6421.

COMPUTER SIMULATION OF THE STRUCTURE AND PHYSICAL PROPERTIES OF PEPTIDE NANOTUBES

Ledeneva O.R.¹, Belova E.V.¹, Bystrov V.S.²¹Lomonosov Moscow State University

Kolmogorova str. 1, Moscow, 119991, Russia

²Institute of Mathematical Problems of Biology, Keldysh Institute of Applied Mathematics of RAS

Prof. Vitkevich St. 1, Pushchino, 142290, Russia; e-mail: olyaedenyova2002@gmail.com

Received 24.07.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0624

Abstract. The article presents calculations of dipole, polar and photoelectronic properties, as well as energy electronic levels of nanostructures based on diphenylalanine, diisoleucine and dileucine by AM1, PM3, RM1 methods of HyperChem software. The calculations performed in this article are necessary for the further use of peptide nanotubes for the detection of ozone holes, drug delivery or the creation of molecular machines. The work reveals that the electronic and optical properties of isoleucine and leucine-based nanotubes correspond to the properties of diphenylalanine nanotubes, which indicates the possibility of using dileucine and diisoleucine nanotubes on a par with diphenylalanine nanotubes. The spiral models created in the course of work are closer to real structures than ring models. We have identified the dependence of the polarization and energy of the HOMO-LUMO gap on the electric field strength.

Key words: amino acids, dipeptides, peptide nanotube, molecular modeling, semi-empirical methods.