

## МОДЕЛИРОВАНИЕ И КОМПЬЮТЕРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ХИРАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ПЕПТИДНЫХ НАНОТРУБОК НА ОСНОВЕ ДИЛЕЙЦИНА

Быстров В.С.<sup>1</sup>, Филиппов С.В.<sup>1</sup>, Лихачев И.В.<sup>1</sup>, Леденева О.Р.<sup>2</sup>, Белова Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт математических проблем биологии РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша РАН

ул. Профессора Виткевича, 1, г. Пушкино, РФ; e-mail: vsbys@mail.ru

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Ленинские Горы, 1, г. Москва, 119234, РФ

Поступила в редакцию 11.08.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0642

**Аннотация.** В работе проведено моделирование, представлены расчеты дипольных, полярных и электронных свойств спиральных наноструктур на основе дилейцина (LL) разной хиральности (L, D) методами AM1, PM3 программы HyperChem. Показано, что физические свойства нанотрубок на основе дилейцина близки к свойствам дифенилаланиновых нанотрубок (FF PNT). Для наноструктур на основе дилейцина левой хиральности L-LL существующие экспериментальные данные позволяют выделить из кристаллографических структур молекулярные наноструктуры спиральных нанотрубок, которые имеют правую хиральность D, что соответствует закону смены хиральности при переходе на следующий уровень самоорганизации. Были построены модельные спиральные структуры нанотрубок на основе дилейцина правой хиральности D-LL, для которых ещё нет экспериментальных данных. Расчеты хиральности методом смешанного векторно-скалярного произведения векторов дипольных моментов дипептидов, показали, что для модельных спиральных нанотрубок на основе D-LL также справедлив закон смены типа хиральности. Эти результаты могут быть основой для синтеза экспериментальных структур на основе дипептидов правой хиральности.

**Ключевые слова:** аминокислоты, дипептиды, дилейцин, пептидная нанотрубка, хиральность, дипольный момент, молекулярное моделирование, полумпирические методы.

Исследование пептидных наноструктур на основе различных аминокислот является одним из актуальных направлений современной биофизики и молекулярной биологии, фармакологии и нанобиотехнологии. Это оказывается важным для многих практических применений: для разработки новых гибридных гетероструктур наноэлектроники и создания систем доставки лекарств, разнообразных сенсоров и различных молекулярных машин. Важно, что эти пептидные наноструктуры и спиральные нанотрубки на основе дипептидов, проявляют набор пьезо-, сегнето- и фотоэлектрических свойств, которые и лежат в основе их практических применений.

В настоящее время имеется уже значительное количество экспериментальных данных по исследованию свойств наноструктур на основе дипептидов. Среди них наиболее изученными являются дифенилаланиновые нанотрубки (FF PNT) [1-3]. Все аминокислоты, имеют дипольные моменты и при самоорганизации в различные сложные структуры, включая дипептиды, проявляют полярные и сегнетоэлектрические свойства с большими значениями спонтанной поляризации и пьезоэлектрических коэффициентов. Среди них, особый интерес, вслед за фенилаланином, имеют и аминокислоты с разветвленной цепью: лейцин (L, Leu) и изолейцин (I, Ile) [4].

Известно, также, что в зависимости от своей стерео-конформации, две формы одной молекулы могут быть различны по проявлению оптической и биологической активности. Это свойство молекул - «хиральность» - очень важно для их функционирования, как в живых, так и в технических системах, в молекулярной и нано-электронике [3]. Изучение FF PNT показало, что как значение поляризации, так и другие физические свойства тесно связаны с тем, на основе аминокислот (и дипептидов) какой хиральности они образованы: левой L-FF или правой D-FF [1-3,5,6]. Поэтому крайне важным представляется изучение физических свойств и формирования наноструктур различной хиральности L и D на основе других дипептидов, в т.ч. лейцина (L-LL и D-LL) и изолейцина (L-II и D-II). Однако, еще не все эти наноструктуры достаточно хорошо изучены экспериментально. В этой связи, эффективным является их исследование с помощью методов компьютерного моделирования.

В данной работе представлены результаты моделирования и изучения свойств пептидных нанотрубок на основе дилейцина разной хиральности, расчетов величины и знака хиральности нанотрубок на их основе. Расчеты хиральности спиральных нанотрубок проведены методом смешанного векторно-скалярного произведения векторов дипольных моментов дипептидов, расположенных последовательно, по витку спирали образующейся нанотрубки PNT [5]. Этот подход и алгоритм расчета, реализованный здесь в виде Tcl/Tk скрипта в специальных опциях Tool Command Language программного пакета HyperChem [7], аналогичен примененному ранее для нанотрубок на основе FF [5]. Отметим, что данный подход оказался эффективным и для расчета хиральности нанотрубок на основе FF, самособранных методом молекулярной динамики [8]. В отличие от нанотрубок FF PNT, у которых на 1 виток спирали приходилось 6 молекул дипептидов FF, в нанотрубках LL PNT и II PNT на 1 виток спирали приходится по 4 молекулы дипептида LL или II. Тем не менее, не смотря на эту разницу, данный подход расчета хиральности спиральных структур приводит к аналогичному результату: на основе дипептидов левой хиральности L-LL и L-II образуются нанотрубки с правой хиральностью D, и наоборот, на основе D-LL и D-II - формируются нанотрубки левой хиральности L. Это соответствует закону смены знака хиральности при переходе структур на следующий уровень их иерархической самоорганизации [9].

В настоящей работе было проведено компьютерное моделирование и расчеты хиральности наноструктур на основе дипептидов лейцина с исходно различной хиральностью, а также исследованы их физические, электронные и структурные свойства. Исходные структуры аминокислот, а также их дипептидов (в необходимой для их функционирования цвиттерийной форме), строились на основе базы данных аминокислот, которая включена в программный пакет HyperChem [7]. Расчеты дипольных моментов проводились полуэмпирическими квантово-химическими методами AM1, PM3 в приближении ограниченного Хартри-Фока (RHF) программного пакета HyperChem [7]. Этими методами были проведены расчеты и электронных уровней E-HOMO, E-LUMO.

Для структурных исследований первоначально нами были построены кольцевые модели наноструктур на основе диизолейцина и дилейцина различной хиральности, а затем получены и их спиральные модели. Для наноструктур на основе дилейцина и диизолейцина известны экспериментальные данные, полученные в работах Горбитца [10-13] и хранящиеся в базах данных CCDC [14]. Однако, все они были получены на основе исходных аминокислот только левой хиральности L. В настоящее время, нет пока экспериментальных данных для структур на основе аминокислот правой хиральности D, за исключением дифенилаланина, для которого недавно были получены экспериментальные данные по наноструктурам на основе FF правой хиральности D-FF [3]. В наших работах мы используем экспериментальные рентгеновские кристаллографические данные, для построения соответствующих молекулярных структур нанотрубок. Так было сделано для FF PNT на основе их исходной хиральности L-FF и D-FF. В результате были выделены нанотрубки, имеющие спиральную структуру, которая отличалась от первоначальной кольцевой модели. В итоге было показано, что экспериментально дипептиды формируют спиральные структуры, отличные от кольцевых моделей по физическим свойствам [1-3].

В случае с лейцином и изолейцином мы имеем экспериментальные рентгеновские данные только для наноструктур на основе дипептидов левой хиральности. Поэтому мы можем только их использовать для построения моделей таких спиральных нанотрубок. Для нанотрубок на основе дипептидов правой хиральности мы здесь предлагаем построение гипотетических спиральных моделей по аналогии с данными D-FF PNT. Однако, и в этом случае, не все оказывается так просто. Дело в том, что экспериментальные данные для наноструктур на основе диизолейцина имеют несколько различных и достаточно «запутанных» кристаллографических структур [11,13], из которых пока не удается выделить однозначно четкую структуру нанотрубки. Поэтому, в данной работе мы строим модели только на основе дилейцина, исходя из аналогов с уже известными структурами. При этом, из экспериментальных рентгеновских кристаллографических данных для дилейцина левой хиральности L-LL [10,13] удается выделить четкую структуру спиральной нанотрубки и определить ее хиральность как правую D. При этом, в одном витке здесь как раз и укладывается по 4 дипептида.

Рассмотрим подробнее данные структуры и расчеты хиральности нанотрубок на основе дилейцина L-LL, D-LL. Прежде всего тут следует отметить, что более тщательный и углубленный анализ результатов сравнения спиральных структур для нанотрубок на основе дилейцина, извлеченных из рентгеновских данных, и построенных исходя из базы данных аминокислот (встроенной в HyperChem), показал, что исходные конформации лейцина с хиральностью L должны быть не только типа -helix, но left-hand-helix (рис. 1). Только в этом случае возникает нужное соответствие хиральности спиральной структуры и направлений векторов дипольных моментов как отдельных дипептидов, так и всего витка спиральной нанотрубки (табл. 1, 2, рис. 2, 3). Кстати, аналогичный эффект был выявлен нами ранее и в случае нанотрубок на основе FF левой хиральности [1]. Возможно, это вообще характерно для дипептидов левой хиральности.

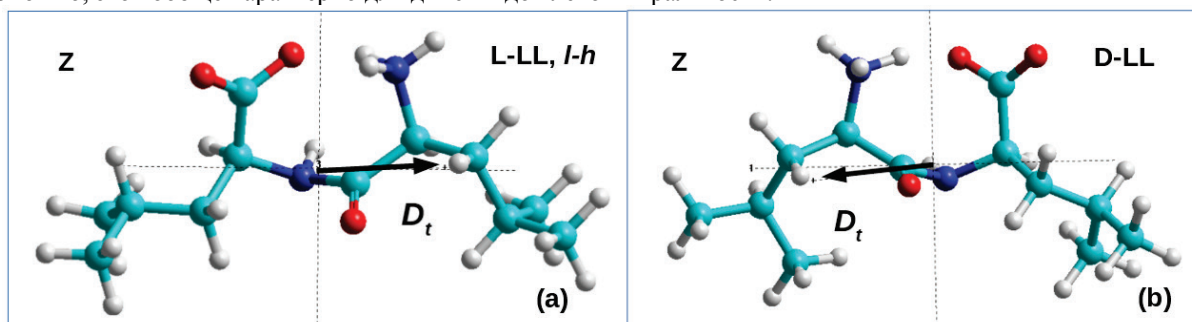
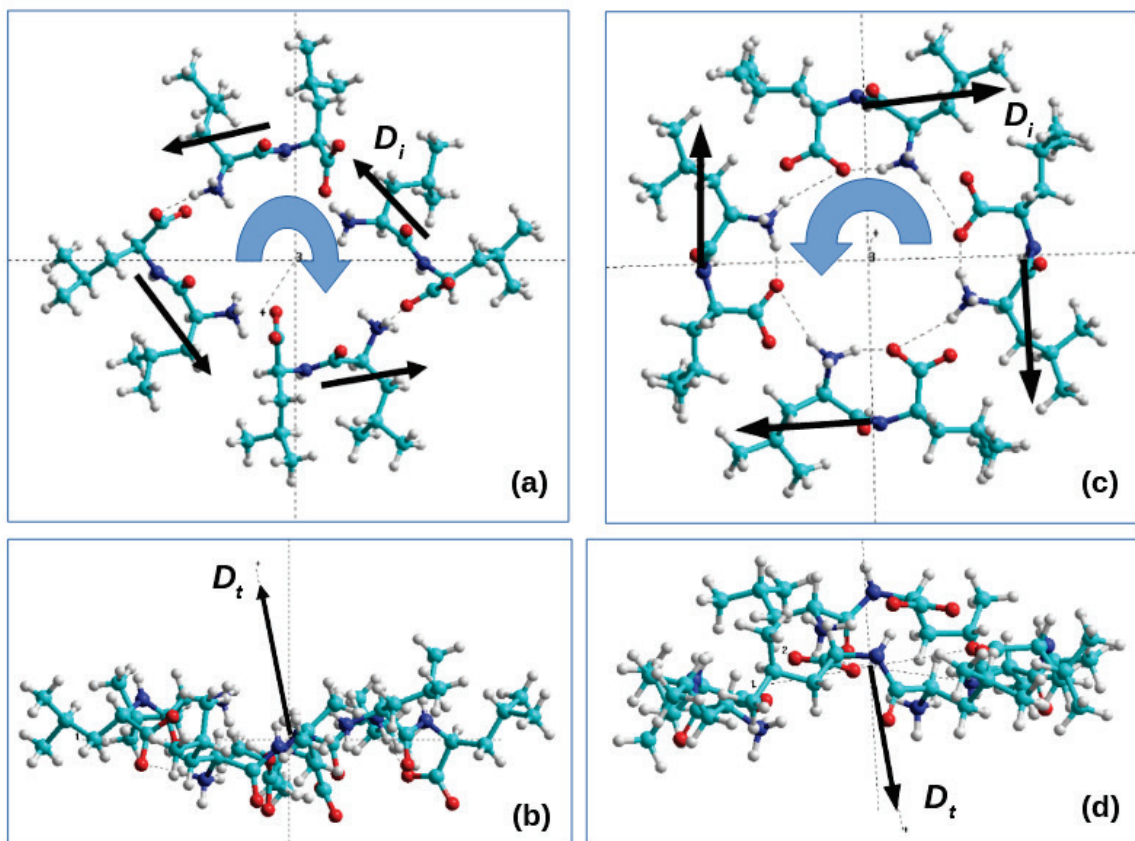


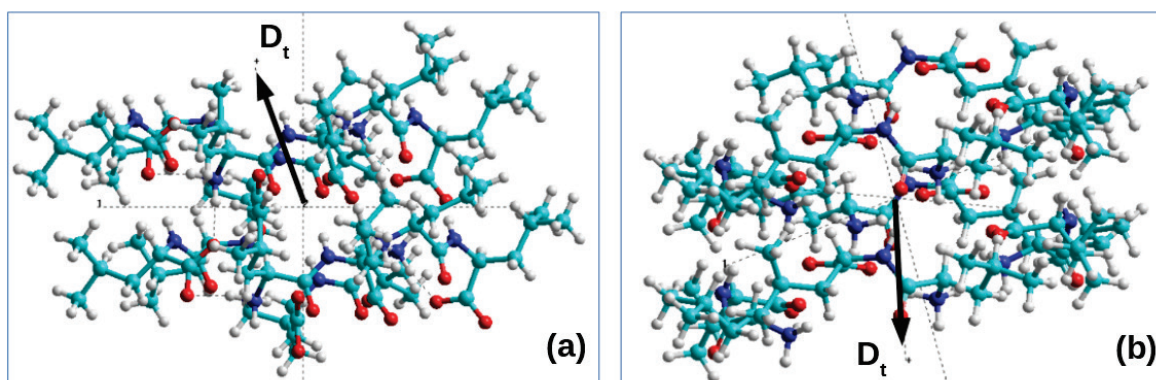
Рисунок 1. Модели дилейцина: а) L-LL в конформации left-hand *l-h* - helix; б) D-FF в конформации - helix

Таблица 1. Расчеты физических свойств для дилейцина разных конформаций полуэмпирическими методами

Метод расчетов	Хиральность исходного LL	$D_x$ , Debye	$D_y$ , Debye	$D_z$ , Debye	$D_r$ , Debye	Volume, Å <sup>3</sup>	Polarization, C/m <sup>2</sup>
PM3 RHF	L-LL, <i>l-h</i>	10,399	0,049	-4,262	11,238	243,243	0,1541
	D-LL	-10,334	-1,397	-0,110	10,429	244,143	0,1425
AM1 RHF	L-LL, <i>l-h</i>	10,609	0,183	-4,069	11,364	243,243	0,1558
	D-LL	-10,765	-1,318	0,0623	10,846	244,143	0,1482



**Рисунок 2.** Молекулярные модели дилейцина: а) и б) на основе L-LL из экспериментальных данных в проекциях Z и Y для 1-го витка спирали PNT; с) и d) на основе D-LL - модель 1 витка искусственной спирали



**Рисунок 3.** Модельные структуры спиральных нанотрубок PNT дилейцина LL из 2-х витков спирали: а) на основе L-LL по экспериментальным данным; б) искусственная модель спиральной PNT на основе D-LL

Формирование и особенности наноструктур витков нанотрубок PNT на основе LL разной хиральности L и D, показаны на рис. 2 и рис. 3. В таблице 2 собраны результаты расчетов величины и знака хиральности обоих типов нанотрубок разными методами AM1 и PM3. На рисунке 2 (рис. 2а, рис. 2с) круговой стрелкой показаны направления обхода витка спирали при последовательном вычислении смешанного векторно-скалярного произведения по векторам дипольных моментов (показанных стрелками также на рис. 2а и 2с) — это определяет показатель хиральности по методике, описанной в [5,8], и выполняемой по программе Tc/Tk скрипта, встроенного нами в HyperChem. Результаты таблицы 2 показывают полное соответствие закону смены хиральности при усложнении структуры [9].

Таблица 3 представляет результаты расчетов физических свойств LL PNT: дипольных моментов, поляризации и электронных уровней, а также ширины запрещенной зоны  $E_g = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}$ . Видно, что величины дипольных моментов и поляризации для структур на основе экспериментально собранной PNT L-LL заметно больше искусственно созданной спиральной структуры PNT D-FF. Также отличаются величины электронных уровней и ширины запрещенной зоны. Тем не менее, тенденции изменений и ориентации векторов дипольных моментов и уровней энергии, соответствуют аналогичным параметрам в структурах FF PNT [1-3,5,6,8]. Более того, сами значения дипольных моментов, поляризации и изменений ширины

**Таблица 2.** Результаты расчета хиральности нанотрубок на основе дилейцина разной исходной хиральности (структуры витков PNT L-LL – экспериментальные; для витков PNT D-FF – искусственная модель)

Хиральность исходных дипептидов LL		L-LL	D-LL
Модель структуры	Метод расчета	Значения хиральности: знак и величина	
1 виток спиральной нанотрубки	PM3 RH	<b>1,214</b>	<b>-0,279</b>
	AM1 RHF	<b>1,209</b>	<b>-0,242</b>
2 витка спиральной нанотрубки	PM3 RHF	<b>3,968</b>	<b>-0,783</b>
	AM1 RHF	<b>3,936</b>	<b>-0,874</b>
Знак хиральности спиральной нанотрубки PNT		Положительный «+»	Отрицательный «-»
Символ хиральности спиральной нанотрубки PNT		<b>D</b>	<b>L</b>

**Таблица 3.** Результаты расчетов физических свойств нанотрубок LL PNT разными методами

Методы и модели			Основные рассчитанные физические величины						
Методы расчета	Хиральность LL	Модель PNT	D <sub>z</sub> , Debye	D <sub>t</sub> , Debye	Volume, Å <sup>3</sup>	P, C/m <sup>2</sup>	E_HOMO, eV	E_LUMO, eV	Eg, eV
PM3 RHF	L-LL	1 виток	-38,810	41,110	930,99	0,1473	-7,6812	-1,3861	6,2951
		2 витка	-78,243	89,739	1854,47	0,1614	-6,0452	-2,8156	3,2296
	D-LL	1 виток	3,845	4,005	970,47	0,0138	-8,7981	-0,5559	8,2422
		2 витка	6,0685	6,093	1907,86	0,01065	-8,7179	-0,7068	7,9211
AM1 RHF	L-LL	1 виток	-38,192	40,4985	930,99	0,1451	-7,6714	-1,1661	6,5053
		2 витка	-76,4628	87,8063	1854,47	0,1579	-6,0695	-2,5199	3,5496
	D-LL	1 виток	3,3475	3,5278	970,47	0,01213	-8,7774	-0,0905	8,6869
		2 витка	7,6507	7,6663	1907,86	0,01340	-8,5002	-0,4326	8,0676

запрещенной зоны для PNT L-LL очень близки к значениям для PNT L-FF [2, 6]. Это говорит об общем характере физических явлений и возможностях применений наноструктур на основе LL, также, как и применяемых наноструктур на основе FF.

**Заключение.** В данной работе представлены новые результаты моделирования и численного исследования пептидных наноструктур типа спиральных нанотрубок, собранных на основе дипептидов дилейцина. Известно, что в настоящее время экспериментально синтезированы и исследованы такие наноструктуры только на основе дилейцина левой хиральности L-LL. Используя эти экспериментальные данные, в данной работе построены и рассмотрены модели спиральных нанотрубок на основе дилейцина L-LL левой хиральности, и рассчитаны их физические свойства, близкие со свойствами нанотрубок на основе дифенилаланина FF. Для дифенилаланина уже хорошо известны синтезированные структуры на основе обоих типов хиральности L-FF и D-FF. В тоже время для дилейцина правой хиральности D-LL нет пока экспериментально созданных таких наноструктур. В данной работе предложены, построены и численно исследованы аналогичные наноструктуры спиральных нанотрубок на основе дилейцина D-LL правой хиральности. Эти гипотетические модельные структуры могут быть хорошей основой для экспериментального поиска и синтеза наноструктур на базе LL правой хиральности.

Важным моментом работы является также выполненные расчеты показателя хиральности по методике на основе векторов дипольных моментов дипептидов, что имеет более глубокий физический смысл. Полученные здесь результаты полностью соответствуют закону смены знака хиральности при переходе на следующий уровень организации биомолекулярных систем. Выполненные расчеты физических свойств LL нанотрубок показали хорошее согласие с аналогичными данными для FF нанотрубок. В частности, для экспериментально известных левых структур L-FF и L-LL значения дипольных моментов и поляризации оказываются одинаково высокими (для L-LL: D<sub>t</sub> = 89,74 Debye, P = 0,16 C/m<sup>2</sup>; L-FF: D<sub>t</sub> ~ 140 Debye, P ~ 0,14 C/m<sup>2</sup> [1-3]). Ширина запрещенной зоны Eg также близки (для L-LL: Eg = 3,24 eV; для L-FF: Eg = 3,44 eV [6] при расчетах PM3 RHF).

Подобные величины имеют и нанотрубки на основе правой D-FF. Построенные модели нанотрубок на основе D-LL имеют пока меньшие значения дипольных моментов и поляризации, и более широкую Eg. Но эта работа продолжается и следует ожидать, что новые синтезированные наноструктуры на основе D-LL будут также иметь аналогичные значения исследованных физических величин. И это будет иметь большое практическое значение для применений в различных областях биоинженерии, создании фотодетекторов и биосенсоров и т.п.

**Список литературы / References:**

1. Bystrov V.S., Zelenovskiy P.S., Nuraeva A.S. et al. Chiral Peculiar Properties of Self-Organization of Diphenylalanine Peptide Nanotubes: Modeling of Structure and Properties. *Math. Biol. Bioinform.*, 2019, vol. 14, pp. 94-125.
2. Bystrov V.S., Filippov S.V. Molecular modelling and computational studies of peptide diphenylalanine nanotubes, containing waters: Structural and interactions analysis. *J. Mol. Model.*, 2022, vol. 28, pp. 1-24.
3. Zelenovskiy P.S., Nuraeva A., Kopyl S. et al. Chirality-Dependent Growth of Self-Assembled Diphenylalanine Microtubes. *Cryst. Growth Des.*, 2019, vol. 19, pp. 6414-6421.
4. Leuchtag H.R. Voltage-Sensitive Ion Channels: Biophysics of Molecular Excitability. *Springer*, 2008, 529 p.
5. Bystrov V., Sidorova A., Lutsenko A. et al. Modeling of Self-Assembled Peptide Nanotubes and Determination of Their Chirality Sign Based on Dipole Moment Calculations. *Nanomaterials*, 2021, vol. 11, p. 2415.
6. Bystrov V., Paramonova E., Zelenovskii P., Kopyl S., Shen H., Lin T., Fridkin V. Photoelectronic Properties of Chiral Self-Assembled Diphenylalanine Nanotubes: A Computational Study. *Symmetry*, 2023, vol. 15, no. 2, p. 504.
7. HyperChem 8. Tools for Molecular Modeling. Professional Edition for Windows AC Release 8.0 USB (on CD). Gainesville, FL 32601 United States: Hypercube. Inc. 2011.
8. Bystrov V., Likhachev I., Filippov S., Paramonova E. Molecular Dynamics Simulation of Self-Assembly Processes of Diphenylalanine Peptide Nanotubes and Determination of Their Chirality. *Nanomaterials*, 2023, vol. 13, no. 13, p. 1905.
9. Tverdislov V.A. Chirality as a primary switch of hierarchical levels in molecular biological systems. *Biophysics*, 2013, vol. 58, pp. 128-132.
10. Gorbitz C.H. Nanotube formation by hydrophobic dipeptides. *Chem. Eur. J.*, 2001, vol. 7, pp. 5153-5159.
11. Gorbitz C.H. A crystallographic titration of the dipeptide L-isoleucyl-L-isoleucine. *Acta Crystallographica*, 2004, vol. 60, pp. 569-577.
12. Gorbitz C.H. The structure of nanotubes formed by diphenylalanine, the core recognition motif of Alzheimer's B-amyloid polypeptide. *Chemical Communications*, 2006, vol. 22, no. (22), pp. 2332-2334.
13. Gorbitz C.H. Hydrophobic dipeptides: the final piece in the puzzle. *Acta Section B: Structural Science*, 2018, vol. 74, no. 3, pp. 311-318.
14. CCDC Home | CCDC [Electronic resource]. (accessed: 10.06.2023).

**SIMULATION AND COMPUTER STUDY OF THE CHIRAL PROPERTIES OF PEPTIDE NANOTUBES  
BASED ON DILEUCINE****Bystrov V.S.<sup>1</sup>, Filippov S.V.<sup>1</sup>, Likhachev I.V.<sup>1</sup>, Ledeneva O.R.<sup>2</sup>, Belova E.V.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Institute for Mathematical Problems of Biology of RAS, branch of KIAM RAS  
*Prof. Vitkevicha str., 1, Pushchino, Russia; e-mail: vsbys@mail.ru*<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University  
*Leninskie Gory, 1, Moscow, 119234, Russia*

Received 11.08.2023. DOI: 10.29039/rusjbp.2023.0642

**Abstract.** The paper presents calculations of the dipole, polar, and electronic properties of helical nanostructures based on dileucine (LL) of different chirality (L, D) using the AM1, PM3 methods from the HyperChem software package. It has been shown that the physical properties of dileucine-based nanotubes are close to those of diphenylalanine nanotubes (FF PNT). For nanostructures based on dileucine of left chirality L-LL, the existing experimental data make it possible to isolate from crystallographic structures molecular nanostructures of helical nanotubes that have right chirality D, which corresponds to the law of chirality change upon transition to the next level of self-organization. Model helical structures of nanotubes based on dileucine of right chirality D-LL were also constructed, for which there are no experimental data. Calculations of chirality by the method of mixed vector-scalar product of dipole moments of dipeptides showed that the law of changing the type of chirality is also valid for model helical nanotubes based on the D-LL. These results can be the basis for the synthesis of new experimental nanostructures based on right-handed dipeptides.

**Key words:** amino acids, dipeptides, dileucine, peptide nanotube, chirality, dipole moment, molecular modeling, semi-empirical methods.