

Сборка фенилаланиновой нанотрубки молекулярно-динамическим манипулятором

Лихачев И.В.¹, Быстров В.С.

*Институт математических проблем биологии РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша
РАН, Пущино, Московская область, Россия*

Аннотация. Исследования процессов самоорганизации и самосборки различных сложноорганизованных (в том числе и спиральных) структур на основе аминокислот интенсивно ведутся в последние годы. Активно развиваются различные методы молекулярного моделирования, включая методы молекулярной динамики. В данной работе предлагается новый подход для симуляции различных молекулярных наноструктур, определения траектории реализации молекулярно-динамического прогона и формирования конечной структуры с помощью молекулярно-динамического манипулятора. Он представляет собой имитацию работы существующего либо мнимого устройства или структуры посредством прикладывания силовых воздействий к имеющейся начальной структуре с целью получения новой конечной структуры того же химического состава, но с иной геометрией. Для этого использован программный комплекс PUMA-CUDA. Используя этот инструмент, можно исследовать процесс формирования спиральных структур из линейной последовательности любых аминокислот. Проведена сборка нанотрубок из линейных фенилаланиновых цепочек различной хиральности (левых L-Phe и правых D-Phe) путём включения дополнительных силовых воздействий в программу моделирования молекулярной динамики для этих структур. В процессе молекулярно-динамического прогона прилагаемые воздействия, одинаковые для левых и правых спиралей формируемых нанотрубок, ведут систему к спиралевидной структуре. Работа проводилась в интерактивном режиме с использованием ряда дополнительных программ, в т. ч. программы анализатора траекторий молекулярной динамики TAMD. В результате определены режимы, наиболее адекватные формированию нанотрубок правой хиральности из исходных L-Phe мономеров, и нанотрубок левой хиральности из пептидов D-Phe. Полученные результаты сравнивались с данными других работ по моделированию аналогичных нанотрубок различной хиральности и экспериментальными данными. Наши данные соответствуют закону смены знака хиральности молекулярных структур при усложнении их иерархического уровня организации. Молекулярное кино сборки нанотрубки левой хиральности из D-мономера находится в свободном доступе по адресу: <http://lmd.impb.ru/Supplementary/PHE.avi>.

Ключевые слова: метод молекулярной динамики, МД-манипулятор, управляемая молекулярная динамика, самосборка наноструктур, фенилаланин, хиральность.

ВВЕДЕНИЕ

Самосборка аминокислот в сложные биомолекулярные наноструктуры – это одно важнейших явлений самоорганизации материи как в биологии, так и в современной нанобиотехнологии [1–6]. При такой самоорганизации молекулярных структур аминокислот образуются и спиральные структуры различной организации, в зависимости от хиральности исходных аминокислот [1, 2]. Причем наиболее

¹ilya_lihachev@mail.ru

распространенной и энергетически выгодной белковой вторичной структурой является правая α -спираль [1, 2, 7]. В биологии эти спиральные полипептидные структуры состоят, в основном, из аминокислотных остатков левой хиральности – L-аминокислот [8]. В то же время, биополимерные структуры систем репликации на основе ДНК имеют исходно правую D-хиральность. То есть эти две системы в биологии противоположны (гомохиральны). С усложнением самоорганизации макромолекул происходит чередование знака хиральности: для белков, начиная от L к D, порождая последовательность L-D-L-D; а для системы репликации на основе ДНК – последовательность D-L-D-L [8–11]. Это играет важную роль в самоорганизации биомолекул, и чередование знака хиральности при переходе на более высокий иерархический уровень оказывается необходимым фактором [9–11].

В современных бионанотехнологиях легко создаются искусственные структуры на основе таких самоорганизующихся аминокислотных последовательностей, спиральные структуры которых могут быть любой хиральности. Это важно при взаимодействии природных биополимеров с искусственно созданными биохимическими структурами, и особенно важно это в области фармакологии. Такие структуры могут быть в рацемической смеси и иметь в своем составе энантимеры обоих типов хиральности: L и D. Однако, их биологическая активность может быть различной. Искусственно созданные лекарственные препараты, созданные на основе право- и лево-ориентированных биополимеров, взаимодействуя с соответствующими хиральными молекулами в организме, могут вызвать нежелательные побочные эффекты или даже быть смертельно токсичными [11–12].

Важно четко отслеживать хиральность синтетических молекулярных структур. Одним из подходов для создания новых лекарственных препаратов являются методы компьютерного молекулярного моделирования и молекулярной динамики (МД) [13–16]. В данной работе рассматривается один из таких новых подходов - так называемый молекулярно-динамический (МД) манипулятор, позволяющий проводить эффективную сборку моделируемых молекулярных структур, в том числе, и с учетом исходной хиральности молекулярных компонентов. Этот инструмент позволяет также изменять хиральность собранной молекулярной спиральной структуры.

В качестве примера для демонстрации процесса самоорганизации и самосборки сложных биомолекулярных структур рассмотрено формирование спиральной структуры типа нанотрубки на основе фенилаланиновой аминокислоты (F или Phe) [2], которая образует дипептиды (FF или (Phe)₂) [17], из которых легко собираются пептидные нанотрубки [18–31].

Дипептид дифенилаланин и пептидные нанотрубки (PNT) на его основе (FF PNT) в настоящее время довольно хорошо изучены, так как представляют значительный интерес из-за их особенных структурных и физических свойств. Самособранные FF PNT являются биосовместимыми и демонстрируют отличную механическую и химическую стабильность в биомедицинских применениях [20–25]. Открытие их пьезоэлектрических, пьезоэлектрических, электронных и оптических свойств [22–28] сделало FF PNT перспективными кандидатами для различных датчиков, исполнительных механизмов, что открывает новые возможности для разработки интеллектуальной микроэлектроники. Было показано влияние исходной хиральности дипептидов FF (L-FF, D-FF) на формирование спиральных вторичных структур разной хиральности со сменой знака хиральности, и влияние хиральности на физические свойства [30–32]. Есть данные о возможном применении их для адресной доставки лекарственных препаратов [33, 34].

Самостоятельная сборка дифенилаланина давно известна [17], дифенилаланин является ключевым мотивом, формирующим фибриллы A β -пептида, причастного к болезни Альцгеймера [18–22, 26–28]. Новостью стало то, что одиночные молекулы фенилаланина также могут образовывать нанофибриллы [35, 36]. Как было показано в

работе [36], синтезированные фибриллы, а также те, которые были получены от мышей с болезнью фенилкетонурией, обладают также амилоидоподобными характеристиками.

В данной работе рассматривается моделирование самоорганизации набора молекул $(\text{Phe})_N$ в спиральную трубчатую структуру и предлагается алгоритм сборки такой фенилаланиновой нанотрубки при помощи МД-манипулятора. В отличие от известных конструкторов наноструктур, МД-манипулятор представляет собой имитацию работы существующего либо мнимого устройства, прикладывающего силовые воздействия к имеющейся структуре, с целью получения новой структуры, имеющей такой же химический состав, но иную геометрию (топологию). Ярким примером такого устройства служит атомно-силовой микроскоп [37].

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЧИСЛЕННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Программная платформа

В качестве программы моделирования молекулярной динамики использован программный комплекс PUMA-CUDA, использующий физику программного комплекса PUMA [38, 39], разработанного в лаборатории молекулярной динамики ИМПБ РАН, руководимой Балабаевым Н.К., способный выполнять расчеты в параллельном режиме как на персональных компьютерах, в том числе с графическими ускорителями, так и на высокопроизводительных гетерогенных вычислительных кластерах. Именно возможность легко вносить изменения в программный комплекс при помощи его авторов делает из программы моделирования молекулярной динамики МД-конструктор [40-43].

В программу добавлена возможность создания дополнительных силовых воздействий в виде гуконских пружин, обладающих заданной жесткостью и номинальной длиной. Пружины соединяют не только два указанных атома. Для регулярных (повторяющихся структур) имеется возможность указывать группы пар атомов, определяя номера исходных атомов и их периодичность.

Работа велась в интерактивном режиме, что не характерно для МД-экспериментов. Использовались две программы на персональном компьютере: PUMA-CUDA проводила непосредственно само моделирование, а программа TAMD (анализатор траекторий молекулярной динамики) [44, 45] подсоединялась к PUMA-CUDA по клиент-серверной технологии и визуализировала текущее состояние системы в режиме реального времени. В таком режиме удобно задавать различные силовые воздействия (например, жесткость пружин) и наблюдать, каким образом это воздействует на систему.

Методика силовой сборки

В качестве основы берётся готовый .pdb-файл из 48 молекул фенилаланина Phe, вытянутых в ряд — $\text{Poly}(\text{Phe})_{48}$. Его можно приготовить при помощи любого молекулярного конструктора химических структур, такого, например, как HyperChem [46] или PyMol (см. рис. 1).

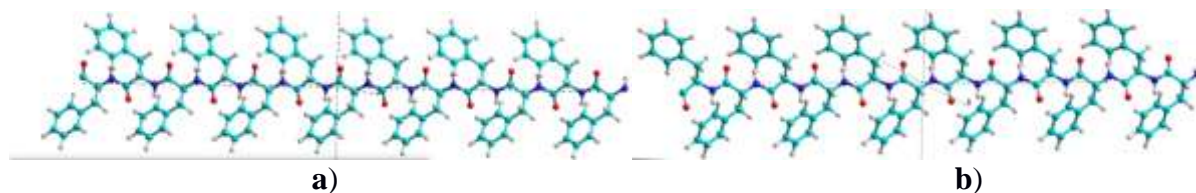


Рис. 1. Исходная структура $\text{Poly}(\text{Phe})_{48}$. Построение в программе HyperChem: (a) – L-Phe β -sheet (бета-лист L-хиральности); (b) – D-Phe (D-F) β -sheet (бета-лист D-хиральности).

Требуется получить спираль с шагом в 12 аминокислот, т.е. $12 \times 20 = 240$ атомов (в фенилаланине 20 атомов). Фиксируем первый атом для избегания перемещений молекулы в пространстве. Программный комплекс PUMA-CUDA позволяет фиксировать координаты необходимых номеров атомов. В силовое поле добавляем два типа пружины.

Первый тип пружин будет обеспечивать диаметральную растяжку. Вторым атом соединяем пружиной с атомом $2 + 20 \times 6 = 122$. Длина пружины 12 \AA . Далее 22-й атом соединяем с 142-м и т.д. Получаем 41 пружину диаметральных растяжек по всей длине спирали (см. Рис. 2).

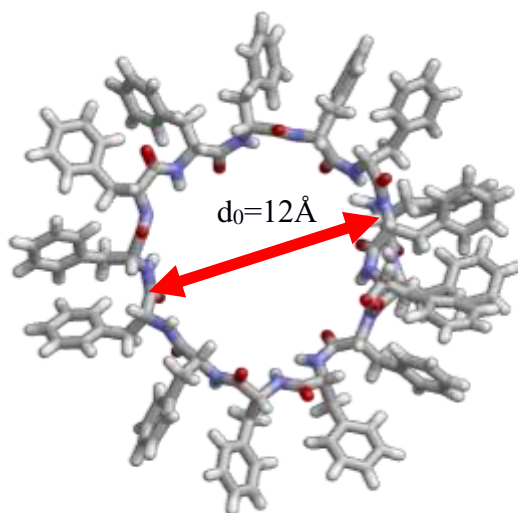


Рис. 2. Дополнительное силовое воздействие «диаметральная растяжка».

Второй тип пружин будет обеспечивать цилиндрическую связку спирали, шаг спирали, то есть соединять первую аминокислоту с 13, вторую с 14, третью с 15 и т.д. Длина пружины должна была бы составлять 5.44 \AA , аналогично [29-32] (см. Рис. 3). Но для того, чтобы с силой притянуть несколько аминокислот целесообразно использовать меньшую пружину. В нашем случае это может быть любое число, вплоть до нуля, мы использовали 3 \AA . Важно лишь обозначить направление силы.

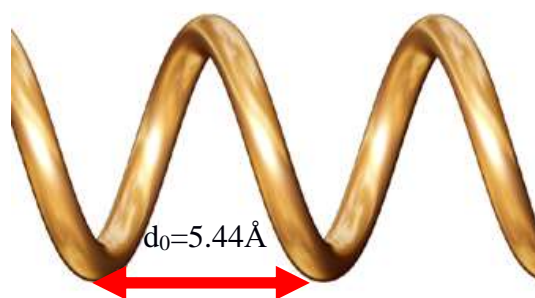


Рис. 3. Дополнительное силовое воздействие «шаг спирали».

Постепенно увеличиваем жесткость пружины. После 90 пс моделирования линейная структура преобразуется в нанотрубку (см. рис. 4.1).

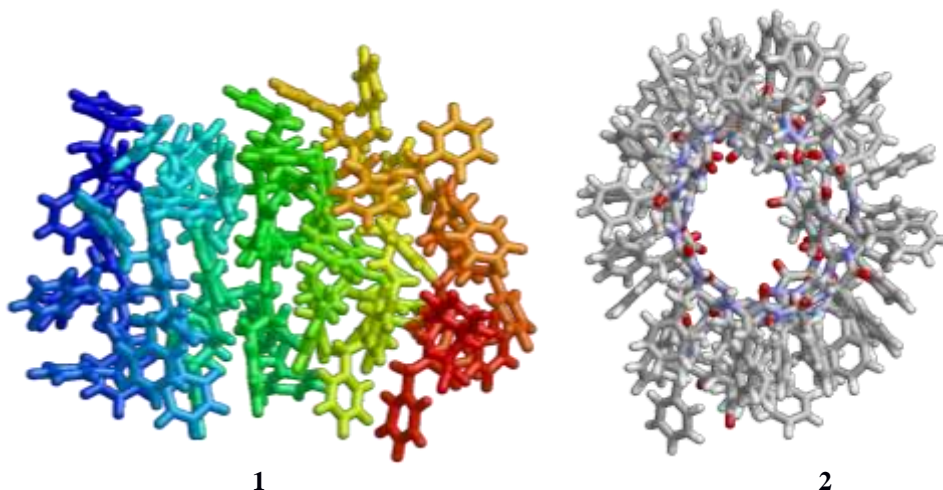


Рис. 4. Конечные результаты: **1** – после придания спиралевидной формы; **2** – после добавления дополнительных диаметальных пружин, оттягивающие аминокислотные остатки.

После этого добавляем пружины, обеспечивающие диаметральную растяжку аминокислотных остатков (сила применяется к концевому атому водорода). Это необходимо для получения чёткой структуры, чтобы все остатки были расположены на внешней стороне (рис. 4.2). Можно получить аналогичную структуру и из большего числа исходных молекул F в линейной цепочке, соответствующей хиральности (рис. 5).

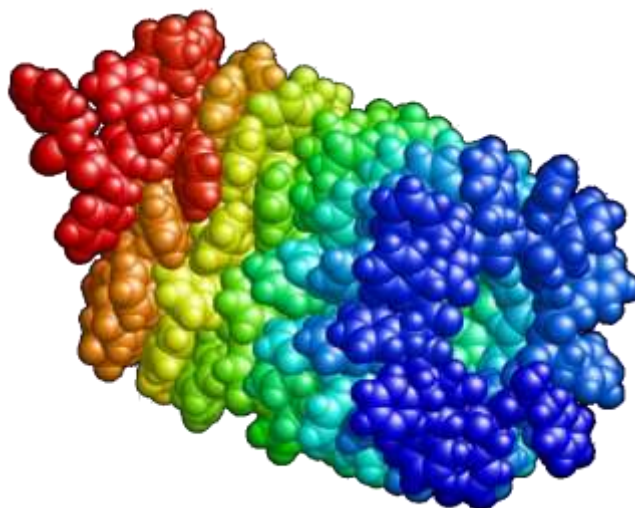


Рис. 5. Phe-нанотрубка из 100 аминокислотных остатков.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Показана методика построения нанотрубки из линейной структуры Poly(Phe)₄₈ при помощи дополнительных силовых воздействий, реализованных в программе моделирования молекулярной динамики PUMA-CUDA. Работа велась в интерактивном режиме при помощи клиент-серверной связки программ моделирования молекулярной динамики и показа траекторий (TAMD, Анализатора траекторий молекулярной динамики).

Таблица 1. Статистика полученных спиралей

Номер реализации	D-мономер		L-мономер	
	Кол-во левых спиралей	Кол-во правых спиралей	Кол-во левых спиралей	Кол-во правых спиралей
1	0.5	0.5		1
2	0.5	0.5		1
3	1			1
4	1			1
5	1		0.2	0.8
6	1		0.5	0.5
7	1		1	
8	0.5	0.5	1	
9	1			1
10	1		0.2	0.8
11	0.2	0.8		1
12	1			1
13	1			1
14		1		1
15	1			1
16	1			1
17	1			1
18	1			1
19	1			1
20	1			1
21	0.5	0.5	0.2	0.8
22	0.5	0.5		1
23	1			1
24	1			1
25	1			1
26	1			1
27	1		0.1	0.9
28	0.5	0.5		1
29	1			1
30	0.5	0.5		1
31	0.5	0.5		1
32	1		0.2	0.8
Итого	26.2	5.8	3.4	28.6

Для проверки статистической достоверности метода было проведено по 32 реализации сборки фенилаланиновой нанотрубки описанным МД-манипулятором из линейных мономеров хиральности L и D. Время релаксации и силовых воздействий во всех реализациях одинаковое. Это достигнуто путём написания небольшого скрипта, отвечающего за последовательность сборки наноструктур. Исходная структура одна и та же – соответствующий L либо D мономер из 48 аминокислотных остатков фенилаланина. Однако все реализации вычислительных экспериментов статистически независимы за счёт применения различных последовательностей датчика случайных чисел, который используется в столкновительном термостате [38, 39].

При большом числе реализаций не из всех мономеров хиральности D получаются левозакрученные спирали, а из L-мономеров получаются правые. Список полученных спиралей приведён в таблице 1.

Дробные числа в таблице 1 говорят об одновременном скручивании мономера с одного конца в левую спираль, а с другого – в правую. Эти явления можно объяснить «искажениями», возникающими из-за ограниченности времени вычислительного эксперимента. Вероятность получения спирали нужной хиральности зависит от количества времени, отводимого на шаги, описанные в методике сборки нанотрубки.

При общем числе реализаций МД прогонов $N = 32$, получаем для D-Phe мономера количество левых спиралей $N_{D-L} = 26.2$. Соответственно, можно оценить вероятность сборки $P_{D-L} = N_{D-L}/N = 26.2/32 = 0.81875 \sim 82\%$. Аналогично, для L-Phe мономеров получаем, при частоте появления на их исходной основе правых спиралей $N_{L-D} = 28.6$, итоговую вероятность сборки правых спиралей $P_{L-D} = N_{L-D}/N = 28.6/32 = 0.89375 \sim 89\%$.

Таким образом, имея мономеры различной исходной хиральности при одинаковых внешних воздействиях в процессе самоборки методом МД-манипулятора с определённой и достаточно большой долей вероятности мы получаем спиральные нанотрубки соответствующей хиральности: правые из L-мономеров и левые из D-мономеров. Эти результаты аналогичны также самоорганизации и смене знака хиральности при самосборке пептидных нанотрубок на основе дифенилаланинов с разной хиральностью [18–31]. Таким образом, полученные результаты соответствуют общим процессам усложнения структур при самоорганизации биомакромолекул и закону чередования знака хиральности при переходе на более высокий иерархический уровень их структурной организации [9–11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате данной работы разработана методика построения спиральных нанотрубок из линейной структуры Poly(Phe)₄₈ различной хиральности L-Phe D-Phe при помощи дополнительных силовых воздействий, реализованных в программе моделирования молекулярной динамики PUMA-CUDA. Была получена статистика самосборки нанотрубок в спиральные структуры разной хиральности в зависимости от задаваемых режимов MD симулятора. Полученные результаты анализировались в сравнении с данными других работ по моделированию таких нанотрубок различной хиральности и экспериментальными данными.

В результате определены режимы, наиболее адекватные формированию нанотрубок правой хиральности D из исходных L-Phe пептидов, и нанотрубок левой хиральности L из пептидов D-Phe. Эти данные полностью соответствуют установленному закону смены знака хиральности молекулярных структур при иерархическом усложнении их уровня организации [8-10].

Молекулярное кино сборки нанотрубки левой хиральности из D-мономера находится в свободном доступе по адресу: <http://lmd.impb.ru/Supplementary/PHE.avi>.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Н.К. Балабаеву за предложения по методике проведения численных экспериментов, В.А. Твердислову за плодотворные обсуждения результатов этого направления исследований.

Вычисления проведены с помощью гибридного суперкомпьютера К-60, установленного в Центре коллективного пользования ИПМ им. М.В. Келдыша РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Calvin M., *Chemical evolution: Molecular evolution towards the origin of living systems on the earth and elsewhere*. Oxford: Clarendon Press, 1969. doi: [10.1002/jobm.19770170116](https://doi.org/10.1002/jobm.19770170116)
2. Lehninger A.L., *Biochemistry. The Molecular Basis of Cell Structure and Function (2nd Edition)*. New York: Worth Publishers, Inc., 1972.
3. Sharma P., Rathi B., Rodrigues J., Gorobets N. Self-Assembled Peptide Nanoarchitectures: Applications and Future Aspects. *CTMC*. 2015. V. 15. № 13. P. 1268–1289. doi: [10.2174/1568026615666150408105711](https://doi.org/10.2174/1568026615666150408105711)
4. Mendes A.C., Baran E.T., Reis R.L., Azevedo H.S. Self-assembly in nature: using the principles of nature to create complex nanobiomaterials. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2013. V. 5. № 6. P. 582–612. doi: [10.1002/wnan.1238](https://doi.org/10.1002/wnan.1238)
5. Arya S.K., Solanki P.R., Datta M., Malhotra B.D. Recent advances in self-assembled monolayers based biomolecular electronic devices. *Biosens. Bioelectron.* 2009. V. 24. № 9. P. 2810–2817. doi: [10.1016/j.bios.2009.02.008](https://doi.org/10.1016/j.bios.2009.02.008)
6. Pauling L., Corey R.B. Configurations of Polypeptide Chains With Favored Orientations Around Single Bonds: Two New Pleated Sheets. *PNAS*. 1951. V. 37 № 11. P. 729–740. doi: [10.1073/pnas.37.11.729](https://doi.org/10.1073/pnas.37.11.729)
7. Dalglish D.G. *Biophysical chemistry: Part III 'The behaviour of biological macromolecules: By CR Cantor and PR Schimmel. With two Appendices and Index to Parts I–III. pp 849–1371. WH Freeman, Oxford. 1980. Biochemical Education. 1981. V. 9. P. 157–157. doi: 10.1016/0307-4412(81)90144-8*
8. Tverdislov V.A. Chirality as a primary switch of hierarchical levels in molecular biological systems. *Biophysics*. 2013. V. 58. P. 128–132. doi: [10.1134/S0006350913010156](https://doi.org/10.1134/S0006350913010156)
9. Tverdislov V.A., Malyshko E.V. On regularities in the spontaneous formation of structural hierarchies in chiral systems of nonliving and living matter. *Phys-Usp*. 2019. V. 62. P. 354–363. doi: [10.3367/UFNe.2018.08.038401](https://doi.org/10.3367/UFNe.2018.08.038401)
10. Bystrov V.S., Zelenovskiy P.S., Nuraeva A.S., Kopyl S., Zhulyabina O.A., Tverdislov V.A. Chiral Peculiar Properties of Self-Organization of Diphenylalanine Peptide Nanotubes: Modeling Of Structure and Properties. *Math. Biol. Bioinf.* 2019. V. 14. P. 94–125. doi: [10.17537/2019.14.94](https://doi.org/10.17537/2019.14.94)
11. Тишков В.И. Регенерация кофакторов в биосинтезе хиральных соединений с помощью дегидрогеназ. *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия*. 2002. Т. 43. С. 381–388.
12. Семенова Е.В., Малышко Е.В., Твердислов В.А. О возможной взаимосвязи хиральности лекарственных препаратов и хиральных структур в биомакромолекулах-мишенях. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*. 2019. Т. 4. С. 346–351.
13. Beloglazova I.B., Plekhanova O.S., Katkova E.V., Rysenkova K.D., Stambol'skii D.V., Sulimov V.B., Tkachuk V.A. Molecular Modeling as a New Approach to the Development of Urokinase Inhibitors. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015. V. 158. P. 700–704. doi: [10.1007/s10517-015-2839-3](https://doi.org/10.1007/s10517-015-2839-3)
14. Sulimov A.V., Kutov D.C., Taschilova A.S., Ilin I.S., Stolpovskaya N.V., Shikhaliev K.S., Sulimov V.B. In Search of Non-covalent Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease: Computer Aided Drug Design Using Docking and Quantum Chemistry. *Supercomputing Frontiers and Innovations*. 2020. V. 7. doi: [10.14529/jsfi200305](https://doi.org/10.14529/jsfi200305)
15. Orsi M. *Self-assembling Biomaterials - 1st Edition*. URL: <https://www.elsevier.com/books/self-assembling-biomaterials/azevedo/978-0-08-102015-9> (accessed 12.05.2021)

16. Lee O.S., Stupp S.I., Schatz G.C. Atomistic Molecular Dynamics Simulations of Peptide Amphiphile Self-Assembly into Cylindrical Nanofibers. *J. Am. Chem. Soc.* 2011. V. 133. P. 3677–3683. doi: [10.1021/ja110966y](https://doi.org/10.1021/ja110966y)
17. Görbitz C.H. Nanotube Formation by Hydrophobic Dipeptides. *Chemistry – A European Journal*. 2001. V. 7. P. 5153–5159. doi: [10.1002/1521-3765\(20011203\)7:23<5153::AID-CHEM5153>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1521-3765(20011203)7:23<5153::AID-CHEM5153>3.0.CO;2-N)
18. Scanlon S., Aggeli A. Self-assembling peptide nanotubes. *Nano Today*. 2008. V. 3. P. 22–30. doi: [10.1016/S1748-0132\(08\)70041-0](https://doi.org/10.1016/S1748-0132(08)70041-0)
19. Shklovsky J., Beker P., Amdursky N., Gazit E., Rosenman G. Bioinspired peptide nanotubes: Deposition technology and physical properties. *Materials Science and Engineering: B*. 2010. V. 169. P. 62–66. doi: [10.1016/j.mseb.2009.12.040](https://doi.org/10.1016/j.mseb.2009.12.040)
20. Reches M., Gazit E. Controlled patterning of aligned self-assembled peptide nanotubes. *Nature Nanotechnology*. 2006. V. 1. P. 195–200. doi: [10.1038/nnano.2006.139](https://doi.org/10.1038/nnano.2006.139)
21. Adler-Abramovich L., Gazit E. The physical properties of supramolecular peptide assemblies: from building block association to technological applications. *Chem. Soc. Rev.* 2014. V. 43. P. 6881–6893. doi: [10.1039/C4CS00164H](https://doi.org/10.1039/C4CS00164H)
22. Amdursky N., Molotskii M., Aronov D., Adler-Abramovich L., Gazit E., Rosenman G. Blue luminescence based on quantum confinement at peptide nanotubes. *Nano Lett.* 2009. V. 9. P. 3111–3115. doi: [10.1021/nl9008265](https://doi.org/10.1021/nl9008265)
23. Nuraeva A., Vasilev S., Vasileva D., Zelenovskiy P., Chezganov D., Esin A., Kopyl S., Romanyuk K., Shur V.Ya., Kholkin A.L. Evaporation-Driven Crystallization of Diphenylalanine Microtubes for Microelectronic Applications. *Crystal Growth & Design*. 2016. V. 16. P. 1472–1479. doi: [10.1021/acs.cgd.5b01604](https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b01604)
24. Zelenovskiy P., Kornev I., Vasilev S., Kholkin A. On the origin of the great rigidity of self-assembled diphenylalanine nanotubes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. V. 18. P. 29681–29685. doi: [10.1039/C6CP04337B](https://doi.org/10.1039/C6CP04337B)
25. Bdikin I., Bystrov V., Delgadillo I., Gracio J., Kopyl S., Wojtas M., Mishina E., Sigov A., Kholkin A.L. Polarization switching and patterning in self-assembled peptide tubular structures. *Journal of Applied Physics*. 2012. V. 111. P. 074104. doi: [10.1063/1.3699202](https://doi.org/10.1063/1.3699202)
26. Bystrov V.S., Bdikin I.K., Heredia A., Pullar R.C., Mishina E.D., Sigov A.S., Kholkin A.L. Piezoelectricity and Ferroelectricity in Biomaterials: From Proteins to Self-assembled Peptide Nanotubes. In: *Piezoelectric Nanomaterials for Biomedical Applications. Nanomedicine and Nanotoxicology*. Eds. Ciofani G., Menciassi A. Springer, 2012. P. 187–211. doi: [10.1007/978-3-642-28044-3_7](https://doi.org/10.1007/978-3-642-28044-3_7)
27. Bystrov V. Computer Simulation Nanostructures: Bioferroelectric Peptide Nanotubes. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2016. URL: <https://www.morebooks.de/store/gb/book/computer-simulation-nanostructures:-bioferroelectric-peptide-nanotubes/isbn/978-3-659-92397-5> (accessed 12.05.2021)
28. 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. V. 440. P. 3–24. doi: [10.1080/00150193.2012.741923](https://doi.org/10.1080/00150193.2012.741923)
29. 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. *J. Mol. Model.* 2019. V. 25. P. 199. doi: [10.1007/s00894-019-4080-x](https://doi.org/10.1007/s00894-019-4080-x)
30. Zelenovskiy P.S., Nuraeva A.S., Arkhipov S.G., Vasilev S.G., Bystrov V.S., Gruzdev D.A., Waliczek M., Svitlyk V., Shur V.Ya., Mafra L., Kholkin A.L. Chirality-

- Dependent Growth of Self-Assembled Diphenylalanine Microtubes. *Crystal Growth and Design*. 2019. V. 19. P. 6414–6421. doi: [10.1021/acs.cgd.9b00884](https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00884)
31. Bystrov V.S., Coutinho J., Zelenovskiy P.S., Nuraeva A.S., Kopyl S., Filippov S.V., Zhulyabina O.A., Tverdislov V.A. Molecular modeling and computational study of the chiral-dependent structures and properties of the self-assembling diphenylalanine peptide nanotubes, containing water molecules. *J. Mol. Model.* 2020. V. 26. P. 326. doi: [10.1007/s00894-020-04564-5](https://doi.org/10.1007/s00894-020-04564-5)
 32. 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*. 2020. V. 10. P. 1999. doi: [10.3390/nano10101999](https://doi.org/10.3390/nano10101999)
 33. Emtiazi G., Zohrabi T., Lee L.Y., Habibi N., Zarrabi A. Covalent diphenylalanine peptide nanotube conjugated to folic acid/magnetic nanoparticles for anti-cancer drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2017. V. 41. P. 90–98. doi: [10.1016/j.jddst.2017.06.005](https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.06.005)
 34. Silva R.F., Araújo D.R., Silva E.R., Ando R.A., Alves W.A. L-diphenylalanine microtubes as a potential drug-delivery system: characterization, release kinetics, and cytotoxicity. *Langmuir*. 2013. V. 29. P. 10205–10212. doi: [10.1021/la4019162](https://doi.org/10.1021/la4019162)
 35. German H.W., Uyaver S., Hansmann U.H.E. Self-Assembly of Phenylalanine-Based Molecules. *J. Phys. Chem. A*. 2015. V. 119. P. 1609–1615. doi: [10.1021/jp5077388](https://doi.org/10.1021/jp5077388)
 36. Adler-Abramovich L., Vaks L., Carny O., Trudler D., Magno A., Cafilisch A., Frenkel D., Gazit E. Phenylalanine assembly into toxic fibrils suggests amyloid etiology in phenylketonuria. *Nat. Chem. Biol.* 2012. V. 8. P. 701–706. doi: [10.1038/nchembio.1002](https://doi.org/10.1038/nchembio.1002)
 37. Oroz J., Valbuena A., Vera A.M., Mendieta J., Gómez-Puertas P., Carrión-Vázquez M. Nanomechanics of the Cadherin Ectodomain. *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. P. 9405–9418. doi: [10.1074/jbc.M110.170399](https://doi.org/10.1074/jbc.M110.170399)
 38. Lemak A.S., Balabaev N.K. A Comparison Between Collisional Dynamics and Brownian Dynamics. *Molecular Simulation*. 1995. V. 15. P. 223–231. doi: [10.1080/08927029508022336](https://doi.org/10.1080/08927029508022336)
 39. Lemak A.S., Balabaev N.K. Molecular dynamics simulation of a polymer chain in solution by collisional dynamics method. *Journal of Computational Chemistry*. 1996. V. 17. P. 1685–1695. doi: [10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19961130\)17:15<1685::AID-JCC1>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19961130)17:15<1685::AID-JCC1>3.0.CO;2-L)
 40. Likhachev I.V., Balabaev N.K., Galzitskaya O.V. Elastic and Non-elastic Properties of Cadherin Ectodomain: Comparison with Mechanical System. In: *Advances in Computer Science for Engineering and Education II. ICCSEEA 2019. Advances in Intelligent Systems and Computing*. Eds. Hu Z., Petoukhov S., Dychka I., He M. Springer International Publishing; 2020. P. 555–566. doi: [10.1007/978-3-030-16621-2_52](https://doi.org/10.1007/978-3-030-16621-2_52)
 41. Glyakina A.V., Likhachev I.V., Balabaev N.K., Galzitskaya O.V. Comparative mechanical unfolding studies of spectrin domains R15, R16 and R17. *J. Struct. Biol.* 2018. V. 201. P. 162–170. doi: [10.1016/j.jsb.2017.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jsb.2017.12.003)
 42. Glyakina A.V., Likhachev I.V., Balabaev N.K., Galzitskaya O.V. Mechanical stability analysis of the protein L immunoglobulin-binding domain by full alanine screening using molecular dynamics simulations. *Biotechnol. J.* 2015. V. 10. P. 386–394. doi: [10.1002/biot.201400231](https://doi.org/10.1002/biot.201400231)
 43. Glyakina A.V., Likhachev I.V., Balabaev N.K., Galzitskaya O.V. Right- and left-handed three-helix proteins. II. Similarity and differences in mechanical unfolding of proteins. *Proteins*. 2014. V. 82. P. 90–102. doi: [10.1002/prot.24373](https://doi.org/10.1002/prot.24373)
 44. Likhachev I.V., Balabaev N.K. Trajectory analyzer of molecular dynamics. *Mat. Biolog. Bioinform.* 2007. V. 2. P. 120–129.

45. Likhachev I.V., Balabaev N.K., Galzitskaya O.V. Available Instruments for Analyzing Molecular Dynamics Trajectories. *Open Biochem. J.* 2016. V. 10. P. 1–11. doi: [10.2174/1874091X01610010001](https://doi.org/10.2174/1874091X01610010001)
46. *HyperChem 8. Tools for Molecular Modeling. Professional Edition For Windows AC Release 8.0 USB (on CD)*. Gainesville: Hypercube. Inc.; 2011.

Рукопись поступила в редакцию 26.04.2021, переработанный вариант поступил 22.07.2021.
Дата опубликования 27.07.2021.

===== MATHEMATICAL MODELING =====

Assembly of a Phenylalanine Nanotube with a Molecular Dynamics Manipulator

Likhachev I.V., Bystrov V.S.

The Institute of Mathematical Problems of Biology RAS – the Branch of Keldysh Institute of Applied Mathematics of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow Region, Russia

Abstract. Studies of the processes of self-organization and self-assembly of various complexly organized (including spiral) structures based on amino acids intensively carried out in recent years. Various methods of molecular modeling, including molecular dynamics (MD) methods, are developed. In this paper, we propose a new approach for a relatively simple technique for conducting MD simulation (MDS) of various molecular nanostructures, determining the trajectory of the MD run and forming the final structure: a molecular dynamic manipulator (MD manipulator). It is an imitation of the operation of an existing or imaginary device or structure by applying force to the existing initial structure in order to obtain a new final structure, having the same chemical composition, but with a different geometry (topology). The PUMA-CUDA software package was applied as the main MD modeling program, which uses the physics of the PUMA software package, developed by the laboratory headed by N.K. Balabaev. Using this MDS tool, you can investigate the formation of helical structures from a linear sequence of any amino acids variation. As an example, the applicability of the developed algorithm for assembling nanotubes from linear phenylalanine (Phe) chains of different chirality (left L-Phe and right D-Phe) is considered by including additional force effects in the molecular dynamics simulation program for these structures. During the MD run, the applied actions, which are the same for the left and right helices of the formed nanotubes, lead the system to an α -helix structure. The work was carried out in an interactive mode using a number of additional programs, incl. trajectory analyzer program MD (TAMD). As a result, the modes that are most adequate for the formation of nanotubes of the right chirality D from the initial L-Phe monomer and nanotubes of the left chirality L from the D-Phe amino acid monomer were determined. The results obtained were compared with data from other works on modeling similar nanotubes of different chirality and experimental data. These are fully in line with the law of change in sign of chirality of molecular structures with complication of their hierarchical level of organization.

The molecular animation of the assembly of a left-chiral nanotube from D-monomers is freely available at: <http://lmd.impb.ru/Supplementary/PHE.avi>

Key words: *molecular dynamics method, MD manipulator, steered molecular dynamics, self-assembly of nanostructures, phenylalanine, chirality.*