

<u>ИПМ им.М.В.Келдыша РАН</u> • <u>Электронная библиотека</u> <u>Препринты ИПМ</u> • <u>Препринт № 78 за 2021 г.</u>



ISSN 2071-2898 (Print) ISSN 2071-2901 (Online)

#### В.С. Быстров, С.В. Филиппов

Компьютерное моделирование и численные исследования пептидных нанотрубок на основе дифенилаланина

*Рекомендуемая форма библиографической ссылки:* Быстров В.С., Филиппов С.В. Компьютерное моделирование и численные исследования пептидных нанотрубок на основе дифенилаланина // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 2021. № 78. 54 с. https://doi.org/10.20948/prepr-2021-78 https://library.keldysh.ru/preprint.asp?id=2021-78

### Ордена Ленина ИНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ имени М.В. Келдыша Российской академии наук

В.С. Быстров, С.В. Филиппов

### Компьютерное моделирование и численные исследования пептидных нанотрубок на основе дифенилаланина

#### Быстров В.С., Филиппов С.В.

## Компьютерное моделирование и численные исследования пептидных нанотрубок на основе дифенилаланина

Работа посвящена компьютерным исследованиям структурных и физических свойств таких самоорганизующихся структур, как пептидные нанотрубки на основе дипептида дифениланина с разными исходными изомерами левой и правой хиральностей этих дипептидов. Исследуемые структуры рассматриваются как с пустыми безводными, так и с заполненными молекулами воды внутренними полостями. Исследуются молекулярные модели как кольцевых, так и спиральных структур, согласующиеся с известными экспериментальными данными. Для исследования влияния внедренных во внутреннюю гидрофильную полость наноразмерных кластеров молекул воды, на свойства нанотрубок (включая изменение их дипольных моментов и поляризации), а также изменение структуры и свойств самих кластеров воды (их дипольный момент и поляризация) для обоих типов хиральности анализируются поверхности полостей нанотрубок и внешние поверхности водных кластерных структур. В том числе и при помощи специально разработанного метода визуального дифференциального анализа структурных особенностей (био)макромолекулярных структур.

Полученные результаты расчетов ряда физических свойств (значений поляризации, а также пьезоэлектрических коэффициентов и др.) приведены для различных случаев и проанализированы в сравнении с известными данными. Эти данные необходимы для анализа взаимодействий молекул воды с гидрофильными частями молекул нанотрубок на основе дифенилаланина, такими как СОО<sup>-</sup> и NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, поскольку они определяют многие свойства исследуемых структур.

Ряд полученных данных планируется использовать для дальнейшего анализа возможной адгезии и захвата определенных медицинских молекулярных агентов (компонентов) активными слоями нанотрубок на основе дифенилаланина, что может быть полезно для создания на их основе капсул адресной доставки фармацевтических препаратов и лекарств.

*Ключевые слова:* дифенилаланин; пептидные нанотрубки; самоорганизация и самосборка; кластеры молекул воды; молекулярное моделирование; теория функционала плотности; квантовые полуэмпирические методы; визуально-диф-ференциальный метод анализа структур; дипольные моменты; поляризация; хиральность

#### Vladimir Sergeevich Bystrov, Sergey Valer'evich Filippov

# Computer modeling and numerical studies of peptide nanotubes based on diphenylalanine

The work is devoted to computer studies of the structural and physical properties of such self-organizing structures as peptide nanotubes based on diphenylanine dipeptide with different initial isomers of the left and right chiralities of these dipeptides. The structures under study are considered both with empty anhydrous and with internal cavities filled with water molecules. Molecular models of both ring and helix structures are investigated, which are consistent with the known experimental data. To study the effect of nano-sized clusters of water molecules embedded in the inner hydrophilic cavity on the properties of nanotubes (including the changes in their dipole moments and polarizations), as well as the changes in the structure and properties of water clusters themselves (their dipole moments and polarizations), the surfaces of internal cavities of nanotubes and outer surfaces of water cluster structures for both types of chirality are analyzed. Including using a specially developed method of visual differential analysis of structural features of (bio)macromolecular structures.

The obtained results of calculations of a number of physical properties (polarization values, as well as piezoelectric coefficients, etc.) are given for various cases and analyzed in comparison with the known data. These data are necessary for analyzing the interactions of water molecules with hydrophilic parts of nanotube molecules based on diphenylalanine, such as  $COO^{-}$  and  $NH_{3}^{+}$ , since they determine many properties of the structures under study.

A number of the obtained data are planned to be used for further analysis of the possible adhesion and capture of certain medical molecular agents (components) by active layers of diphenylalanine-based nanotubes, which can be useful for creating capsules for targeted delivery of pharmaceuticals and drugs on their basis.

*Key words:* diphenylalanine; peptide nanotubes; self-organization and self-assembly; clusters of water molecules; molecular modeling; density functional theory; quantum semi-empirical methods; visual-difference method of structure analysis; dipole moments; polarization; chirality

### Оглавление

1.	Введение	5
2.	Постановка задачи	7
3.	Основные модели, подходы и вычислительные методы	7
3.1.	Исходные модели дифенилаланина и основные вычислительные детали	8
3.2.	Моделирование более сложных самоорганизующися нанострук- тур на основе дифениаланина и пептидных FF-нанотрубок: Основные методы и программное обеспечение	11
4.	Основные результаты и обсуждение	14
4.1.	Исходные и оптимизированные модели пептидных нанотрубок, не содержащих воды во внутренней полости	14
4.2.	Построение пептидных нанотрубок, содержащих молекулы воды во внутренней полости	18
4.3.	Анализ пептидных нанотрубок, содержащих молекулы воды во внутренней полости	20
4.3.1.	Исходный кластер льда-воды, внедренный в FF PNT	20
4.3.2.	Оптимизированные структуры FF PNT разной хиральности с водными кластерами	20
4.4.	Дипольные и полярные свойства FF нанотрубок и водных кластеров	27
4.5.	Основные результаты моделирования и расчётов	28
5.	Визуально-дифференциальный анализ (ВДА) структурных особенностей ВКС внутри нанотрубок D- и L-хиральности	31
5.1.	Основные результаты ВДА	44
5.2.	Обсуждение, анализ и сравнение результатов	44
6.	Заключение	47
7.	Библиографический список	48

### 1. Введение

Пептидные нанотрубки (peptide nanotube - PNT) на основе дифенилаланина уже давно находятся в центре внимания многих исследователей из-за их выдающихся механических, оптических и электрических свойств, перспективных для различных приложений в микроэлектронике, медицине и т.д. Соответственно, одним из важных направлений этих исследований является компьютерное моделирование и изучение структурных и физические свойств этих нанотрубок (HT). Однако далеко не последнюю роль в мотивации таких исследований играет и наблюдаемая у PNT способность аминокислот и коротких пептидов самостоятельно организовываться в разнообразные сложные биомолекулярные наноструктуры. Как правило, это трубчатые и спиральные структуры разных уровней иерархической организации в зависимости от хиральности исходных блоков аминокислот и пептидов [1, 2].

Стоит отметить особо, что самосборка — это одно из важнейших и фундаментальных явлений самоорганизации материи как в живой природе, изучаемой биологией вообще и медициной в частности, так и в современной нанобиотехнологии — уже в большей степени (био-)инженерной дисциплиной, ставящей перед собой задачи по разработке новых наноматериалов и лекарственных средств [1–8].

Хорошо известно, что, например, среди спиральных структур молекул белков, наиболее распространенной и энергетически выгодной регулярной белковой вторичной структурой является правая α-спираль [1, 2, 9]. При этом, в белках эти спиральные полипептидные структуры состоят в основном из аминокислотных остатков левой хиральности — L-аминокислот [2, 10].

В то же время биополимерные структуры систем репликации на основе ДНК имеют исходно правую — D-хиральность. И с усложнением самоорганизации макромолекул тут происходит чередование знака (типа) хиральности: для белков начиная от «L» к «D» это последовательность L-D-L-D; а для нуклеиновых кислот (ДНК) последовательность иная — D-L-D-L [11-13]. То есть ДНК и белки — это гомохиральные полимеры противоположной хиральности. Такая гомохиральность биологических систем сложилась, по-видимому, эволюционно, и ее причины до сих пор не ясны, хотя существует ряд интересных гипотез [13-15]. Как бы то ни было, но вышеописанная закономерность оказывается ключевым фактором в самоорганизации макромолекул, и чередование знака хиральности при переходе их на более высокий иерархический уровень играет тут особую роль [11-13].

В прикладном аспекте эффекты, обусловленные хиральностью, оказываются особенно важными при взаимодействии природных биополимеров с искусственно созданными структурами. Последние, как известно, могут иметь любую хиральность. С этим повсеместно приходится сталкиваться в (био-)нанотехнологии или, что особенно важно, в фармакологии, так как такие биомимические структуры могут пребывать в рацемической смеси и иметь в своем составе энантиомеры обоих типов хиральности: L и D. При этом их биологическая активность может быть совершенно различной, поскольку «правые» и «левые» лекарства, взаимодействуя с соответствующими хиральными молекулами в организме, например с ферментами, могут действовать по-разному. В результате несоответствия хиральности терапевтический эффект может в лучшем случае отсутствовать, а в худшем — лекарство может иметь нежелательные побочные эффекты вплоть до летального исхода [13, 16, 17].

В настоящее время при поиске нужных фарм-агентов и создании новых лекарственных препаратов широко используются компьютерные методы [18, 19]. И здесь важно правильно ещё на начальных этапах принять во внимание хиральность макромолекул. Поэтому для правильного понимания всего процесса самосборки молекулярных структур, изучения их основных свойств, с учетом влияния различной хиральности, необходимым и важным подходом является именно компьютерное молекулярное моделирование процессов самоорганизации молекулярных систем с применением различных вычислительных методов (оптимизацией структур, методами молекулярной динамикой и т.п.) [20–23]. Компьютерное молекулярное моделирование позволяет рассчитывать, исследовать и прогнозировать основные физические свойства функциональных наноструктур на основе различных аминокислот и пептидов, в том числе и с учетом их исходной хиральности.

Пептидные нанотрубки [24-26] на основе разных аминокислот и дипептидов [27, 28] являются характерными самоорганизующимися молекулярными структурами. К их числу относятся и пептидные нанотрубки (PNT) на основе аминокислоты фенилаланина (Phe или F) и ее дипептида — дифенилаланина (Phe-Phe или FF, а в его обычной водной цвиттерионной форме H-Phe-Phe-OH или H-FF-OH) [29-46]. Они образуют более сложные спиральные структуры (helix-like structures), отличающиеся от α-спиралей белковых структур, и не являются таковыми.

Дипептид фенилаланина (Phe-Phe или FF) и пептидные нанотрубки (FF PNT) на его основе наиболее изучены из-за их особенных механических, оптических и электрических свойств. А кроме того, само-собранные FF PNT являются биосовместимыми и демонстрируют отличную механическую и химическую стабильность в биомедицинских применениях [32-40].

Открытие ряда их физических свойств — пироэлектрических, пьезоэлектрических, электронных и оптических, сделали FF PNT перспективными кандидатами для различных датчиков, исполнительных механизмов, накопительных конденсаторов, электрооптических модуляторов и оптических волноводов.

В частности, управление эффектами, связанными с поляризацией (пироэлектричество, пьезоэлектричество и генерация второй гармоники) в FF PNT создает новые возможности для разработки интеллектуальной микроэлектроники следующего поколения и различных микромеханических устройств. Также есть данные о возможном применении нанотрубок на основе дифенилаланина при адресной доставке лекарственных препаратов [47, 48].

#### 2. Постановка задачи

В данной работе мы сосредоточимся на молекулярном моделировании и изучении структурных и физических (в том числе полярных и сегнетоэлектрических) свойств таких самоорганизованных и самосборных нанотрубок на основе FF (FF PNT) с разным типом хиральности (как L-FF, так и D-FF).

Во-первых, рассмотрим FF PNT с пустой внутренней полостью, их самоорганизацию и свойства. Во-вторых, рассмотрим FF PNT со встроенными во внутреннюю гидрофильную полость молекулярными кластерами на основе «водалед»-PNT. Возможное оптимальное количество молекул воды внутри этой полости будет определено численными методами при оптимизации их структур.

Полученные результаты будут проанализированы в сравнении с известными расчетными и экспериментальными данными.

Для анализа структурных особенностей внутренних полостей двух хиральных форм дифенилаланиновых нанотрубок будет использован относительно новый метод визуально-дифференциального анализа (ВДА) [49-51], основанный на построении «гипсометрических» и «идентификационных» проекций поверхностей макромолекулярных структур. В рамках этого же метода будут рассмотрены и изучены пространственные распределения основных структурных слоев (по содержащимся в них типам атомов). Эти данные предполагается использовать для анализа взаимодействий молекул воды с гидрофильными частями молекул FF, такими как СОО<sup>—</sup> и NH<sub>3</sub><sup>+</sup>. А в дальнейшем эти данные планируется использовать для анализа возможной адгезии и улавливания определенных медицинских молекулярных агентов (компонентов) в рамках работ по разработке систем адресной доставки фармпрепаратов и/или лекарств с использованием пептидных нанотубок на основе дифенилаланина.

#### 3. Основные модели, подходы и вычислительные методы

В работе рассматриваются и анализируются как кольцевые модельные структуры [13, 32-35], так и недавно исследованные спиральные структуры нанотрубок [27, 41-46]. Все эти последние данные анализируются на основе элементарной гексагональной ячейки кристаллических структур как D-FF, так и L-FF, полученных в результате рентгеновских экспериментальных данных [52]. И это соответствует моделям нанотрубок для D-FF и L-FF с двумя витками спиральной структуры [42-46] вдоль оси нанотрубки, с периодом гексагональной элементарной ячейки по оси *с*. После рассмотрения пустых (безводных) L-FF и D-FF нанотрубок, их структур и свойств проводится оптимизация структур с различным количеством молекул воды во внутренней полости PNT и определяется необходимое их количество для соответствия экспериментальным данным для обоих типов нанотрубок.

Выявить количество молекул воды экспериментально пока не представляется возможным [23]. Однако в комплексе с расчетами нам удалось это сделать [44-46]. Определенное таким образом количество молекул воды n = 21.

Далее анализируется влияние этого оптимального количества молекул воды на свойства PNT, включая изменение дипольных моментов и поляризации PNT, а также изменение структуры и свойств самих кластеров воды (их дипольный момент и поляризация), внедренных в полость PNT обоих типов хиральности. Полученные результаты расчетов ряда физических свойств (поляризации, пьезоэлектрических коэффициентов и т. д.) для различных случаев также проанализированы в сравнении с известными данными.

Исходные структурные данные D-FF и L-FF были взяты из кристаллографической базы данных Кембриджского центра структурных данных<sup>1</sup> (ССDС) [52], и на их основе построены и рассчитаны модели кристаллографических ячеек с применением методов теории функционала плотности (DFT) [53] в программе Vienna ab inition simulation package (VASP) [54-60]. Для расчетов структурной оптимизации с учетом вандерваальсовых взаимодействий использовался обменно-корреляционный потенциал в приближении обобщенного градиента (GGA) по функционалу Пердью, Берка и Эрнцерхофа (PBE) [58, 59], а также и с учетом коррекции сил ван дер Ваальса (VdW) [60] — применялся метод «PBE + D3» из программы VASP.

Во всех расчетах полярных свойств нанотрубок используются также квантово-механические полуэмпирические методы: AM1, PM3, RM1 [62-66] в различных приближениях Харти-Фока (из пакета HyperChem [61]).

## 3.1. Исходные модели дифенилаланина и основные вычислительные детали

Структура исходной молекулярной модели фенилаланина (обычно называемые Phe или F) была взята из встроенной в программу HyperChem [61] специальной базы данных аминокислот. Далее структура молекулярной модели дифенилаланина (FF) была построена в специальном «рабочем пространстве» программы HyperChem и переведена в цвиттерионную форму, необходимую для дальнейшего моделирования в соответствии с экспериментальными данными [27, 34, 35, 41-45]. Для этого использовали конформацию альфа-спирали исходной аминокислоты F и обоих ее изомеров различной хиральности L-F и D-F. На их основе и были сконструированы используемые нами модели дипептидов — дифенилаланина (FF) с различной хиральностью: L-FF и D-FF.

Для этих двух моделей все необходимые параметры были в первую очередь рассчитаны с использованием квантового полуэмпирического метода РМЗ [61–33] в ограниченном (RHF) и неограниченном (UHF) приближениях Хартри – Фока [61–64]. После первоначального квантового расчета с фиксированными

<sup>1</sup> Эти данные соответствуют № ССDС 16337 для L-FF [25, 26] и № ССDС 1853771 для D-FF [41, 45].

позициями атомов (Single Point – SP) для обеих моделей, была проведена их геометрическая оптимизация с использованием метода сопряженных градиентов Полака – Рибиера из программы HyperChem [61]. В ходе этой оптимизации в каждой точке вычисляется полная энергия системы, зависящая от координат всех атомов системы, и определяется так называемая поверхность потенциальной энергии (ППЭ) [61], на которой и определяется минимум этой полной энергии (или ППЭ), соответствующий оптимальному положению всех атомов системы. Оптимизированные структуры моделей L-FF и D-FF показаны на рис. 1.



*Рис. 1.* Молекулярные модели дифенилаланина (конформация α-спирали) в различных изомерных формах: а) L-FF с хиральностью L, b) D-FF с хиральностью D. Пунктирными линиями обозначена водородная связь NH...O (здесь и ниже цветами обозначены атомы: красный — O, синий — N, голубой — C, серый — H)

Полная энергия оптимизированных наноструктур, основанных на L-FF и D-FF, а также их полные дипольные моменты примерно одинаковы, но ориентации последних, которые определяются компонентами Dy и Dz, оказываются разными, и значения этих компонент изменяются между L-FF и D-FF. Эти различия играют важную роль в структурных композициях следующих уровней при самоорганизации молекул L-FF и D-FF в более сложные модельные структуры, такие как кольца, витки спирали и пептидные нанотрубки.

Однако дипептид L-FF может образовывать и другие структуры типа  $\alpha$ -спирали (левую или left-handed (l-h)  $\alpha$ -спираль [13, 61, 67]). В этом случае образуется и другая дипольная ориентация дипептида L-FF. Её величина, направление и компоненты, также рассчитанные с использованием HyperChem, приведены на рис. 2 и в табл. 1. Именно эта конформация, как оказалось, наиболее соответствует экспериментальным рентгеновским данным (см. ниже в разделах 4.1 - 4.3).

Основные характеристики, полученные для этих моделей, отличаются друг от друга ориентацией и значениями их полного дипольного момента (в единицах Дебая), см. табл. 1.



10

*Puc. 2.* Молекулярные модели дифенилаланина (конформация α-спирали) в различных изомерных формах: a) L-FF с хиральностью L и с левой (l-h) α-спиралью, б) D-FF с хиральностью D.

Таблица 1

Рассчитанные данные для дипептидов L-FF, L-FF (l-h) и D-FF методом PM3. Дипептиды состоят из 43 атомов и имеют объем на вандерваальсовой поверхности:  $V_{L-FF} = 292.272 \text{ Å}^3$ ,  $V_{L-FF, l-h} = 291.919 \text{ Å}^3$ ,  $V_{D-FF} = 291.977 \text{ Å}^3$ 

Метод	хираль- ность FF	Dx, Дебай	Dy, Дебай	Dz, Дебай	Dtot, Дебай	Поляриза- ция, Кл/ м <sup>2</sup>	Полная энер- гия, a.u.	RMS гра- диент
РМЗ, для	L-FF	-10.507	-1.784	0.834	10.69	0.122	-133.962554	~0.07
обоих RHF	L-FF, 1-h	11.645	1.115	0.899	11.733	0.13407	-133.959108	~0.056
орбиталей	D-FF	-11.63	1.052	1.113	11.73	0.134	-133.959162	~0.07

Отметим, что для подтверждения этих результатов были использованы также методы *ab initio* и теории функционала плотности (DFT), доступные в пакете HyperChem [61]. Данные, полученные в результате этих расчетов и представленные в отдельной статье [43], показывают близкие значения дипольных моментов и поляризации для обеих структур, рассчитанные этими методами и методом PM3. Поэтому метод PM3 в основном и был использован для дальнейших расчетов молекулярных систем на основе FF, а также для более сложных структур на их основе. Особенности PM3, как и других аналогичных полуэмпирических квантовых методов AM1, RM1, также применяемых далее в этой работе, обсуждаются в [43, 61-66]. Эти методы, как и PM3, часто используется для точного расчета органических молекул [61-63].

Как следует из полученных данных, приведенных в табл. 1, значения параметров для D-FF по своим абсолютным величинам ближе к параметрам L-FF (l-h), чем к L-FF.

Влияние полученных исходных структур и свойств этих различных дипептидов FF на формирование последующих более сложных структур и нанотрубок FF рассматривается и обсуждается в нижеследующих разделах. Тут же отметим, что все рассмотренные дипептиды находятся в своей цвитерионной форме и содержат по 43 атома с активными группами NH<sub>3</sub><sup>+</sup> и COO<sup>-</sup>, способными и образованию водородных связей. Ароматические кольца играют нейтральную, но инерционную роль.

# 3.2. Моделирование более сложных самоорганизующихся наноструктур на основе дифенилаланина и пептидных FF-нанотрубок: Основные методы и программное обеспечение

Вычислительное молекулярное моделирование более сложных самоорганизующихся наноструктур на основе двух дипептидов с разной хиральностью (L-FF и D-FF), в том числе и трубчатых структур, проводилось на первом этапе исследований с использованием программного обеспечения HyperChem [61]. Однако, в отличие от ряда ранних работ [32-35, 42], в которых были рассмотрены модели структур на основе конформаций  $\beta$ -листа ( $\beta$ -sheet), здесь мы рассматриваем теперь только конформации аминокислоты в виде  $\alpha$ -спирали ( $\alpha$ -helix и left-hand (l-h)  $\alpha$ -helix) для исходных молекул фенилаланина.

Дело в том, что в ряде ранних работ [29-34, 37-39] предполагалось, что дифенилаланиновые самоорганизующиеся структуры приводят в организме человека к формированию амилоидных фибрилл (на основе β-sheet или β-амилоид), связанных с болезнью Альцгеймера. Однако затем были получены и экспериментальные данные о структуре последних [68], показывающие, что она заметно сложнее структуры пептидных нанотрубок.

С другой стороны, в кристаллографических исследованиях дифракции рентгеновских лучей на FF-нанотрубках конформаций типа  $\beta$ -листа обнаружено не было и во всех исследованных случаях присутствуют лишь конформации  $\alpha$ -спирали [25, 26, 41, 52, 69]. Именно поэтому здесь мы и рассматриваем модели структур FF PNT на основе именно  $\alpha$ -спирали ( $\alpha$ -helix) для обоих *исходных* хиральных изомеров L и D (L-FF и D-FF).

Для всех FF PNT мы использовали цвиттерионные молекулярные формы и рассмотрели, во-первых, кольцевые модели FF, состоящие из 6 молекул FF, и, во-вторых, разработанные нами ранее стандартные двухкольцевые модели трубчатых PNT, состоящих из 6 молекул FF в каждом кольце, образующих в сумме гексагональную кристаллографическую структуру в соответствии с известными экспериментальными данными [25-28, 32-34, 41-46, 52].

После оптимизации обеих молекулярных моделей (L-FF и D-FF) для этого случая они имеют форму одного кольца, содержащего 258 атомов и состоящего из 6 молекул дифенилаланина (по 43 атома на каждый отдельный структурный сегмент — молекулу FF), а также трубчатые структуры в виде двух колец (из 516 атомов), построенных из дифенилаланина L- и D-хиральности. Для всех случаев геометрическая оптимизация проводилась с использованием метода сопряженных градиентов Полака – Рибиера. В итоге были получены оптимизированные структуры моделей PNT L-FF и D-FF, аналогично работам [32-34, 41-

46]. Расчеты проводились с использованием квантового полуэмпирического метода РМЗ в различных приближениях Хартри – Фока (как RHF, так и UHF), а в некоторых случаях также использовался квантовый полуэмпирический метод ZINDO-1 [61]. Здесь в некоторых случаях при оптимизации и также для расчета свойств FF PNT использовались и аналогичные полуэмпирические методы AM1 и RM1 [61, 65, 66] (входящие в HyperChem [61]). Результаты расчетов для кольцевых и спиральных моделей пептидных нанотрубок приведены ниже в разделе 4.3.2.

Дальнейшие исследования и экспериментальные данные показали, что самоорганизованные пептидные FF-нанотрубки представляют собой не стопки собранных кольцевых структур, а именно спиральные структуры с шагом спирали, равным двойному периоду кристаллической ячейки молекулярного кристалла на основе FF, причем различающиеся для L-FF и D-FF.

Для анализа, моделирования и проведения расчетов (оптимизация структур, определения их структурных и энергетических параметров) были применены подходы теории функционала плотности (DFT), реализованные в Vienna ab initio simulation package (VASP) [54-57]. Обменно-корреляционный потенциал оценивался с использованием приближения обобщенного градиента (GGA) согласно функционалу Perdew, Burke и Ernzerhof (PBE) [58, 59]. Основные состояния описаны тут с помощью метода расширенных волн проектора [57], а задача Кон-Шэма [55] (для расчета энергии основных состояний систем) рассчитывалась с использованием плоских волн [56] с кинетической энергией до предельных значений Есut = 400 эВ в разложении волновых функций.

При расчетах самоорганизованных систем на основе аминокислот также необходимо принимать во внимание и взаимодействия Ван-дер-Ваальса (VdW). В этом случае применялся подход коррекции энергии Кон-Шэма и был использован «PBE + D3» метод коррекции VdW [60]. Этот метод совместим с PBE и реализован также в VASP (PBE + D3) [54].

Оценку структурных особенностей внутренних полостей двух хиральных форм дифенилаланиновых нанотрубок проводили при помощи визуально-дифференциального анализа (ВДА) [49-51]. Для этого файлы молекулярных моделей, полученных в ходе оптимизации, предварительно были конвертированы в формат PDB с помощью программы Open Babel [70].

Далее при помощи разработанной нами Python-программы для картографического проецирования поверхностей молекулярных моделей v.4.5, исполняющейся в среде программного пакета Blender v.2.79b [71], по PDB-данным были построены следующие 3D-модели [72-74]: FF-нанотрубок с D- и L-хиральностью дифенилаланина и водных кластерных структур (ВКС), располагающихся внутри каналов соответствующих нанотрубок PNT.

В итоге для анализа мы получили две статичные модели нанотрубок с D- и L-хиральностью и две динамические модели ВКС, в каждой из которых на про-

тяжении 200 кадров выполняется плавный переход от исходного конформационного состояния к оптимизированному. Переход моделировался при помощи интерполяции 3D-координат и не отражает хода численного эксперимента по оптимизации ВКС, однако он призван продемонстрировать характер конформационных изменений и отразить их интенсивность для молекул воды в разных слоях.

Поскольку все молекулярные модели, проанализированные в данной работе, обладают признаками цилиндрической симметрии, то для них была задана единая условная ось симметрии, определённая как вектор с координатами (0.0, 0.0, 8.0):(0.0, 0.0, 5.0). От этой оси до каждого атома ВКС и РNТ рассчитывались кратчайшие расстояния. Причём у динамических моделей ВКС это расстояния для всех конформационных состояний их атомов.

Кратчайшее расстояние от каждого атома молекулярной модели до её оси — один из ключевых параметров, необходимых для построения «гипсометрических» карт [75-78]. Соответственно, помимо сохранения в выходном файле, это расстояние кодировалось цветом согласно заданной цветовой шкале (рис. 3) для «гипсометрического представления» рельефа развёрнутой поверхности молекулярной модели.



*Рис. 3.* Цветовая шкала, используемая для обозначения кратчайших расстояний между атомами модели и её осью

Для того чтобы выполнить проецирование, для каждой модели были построены 3D-сцены (рис. 4), содержащие цилиндрическую проекционную поверхность, располагающуюся в пространстве между внутренней поверхностью канала PNT и внешней поверхностью ВКС.

Для получения идентификационных [74, 78] и гипсометрических [75-77] карт внешней поверхности ВКС использовалось «внутреннее проецирование». Для карт внутренней поверхности канала нанотрубки — «внешнее».

Анализ атомного состава в разных слоях проводился с использованием «идентификационных карт» в программном пакете ImageJ [79] и таблиц с расстояниями от каждого атома молекулярной модели до её оси — в электронной таблице LibreOffice Calc [80].

Для визуально-дифференциального анализа «гипсометрические карты» преобразовывались к топографическому виду в пакете G'MIC v.2.9.x [81], а затем, собственно, анализировались в программном пакете Mediachance PhotoReactor v.1.9U beta [82].



*Рис.* 4. Слева — трёхмерная сцена с моделью ВКС, раскрашенной согласно цветам «гипсометрической» шкалы расстояний и моделью цилиндра, на внутреннюю поверхность которого выполняется проецирование внешней поверхности ВКС. Справа — функциональная сеть материала проекционного цилиндра, обеспечивающая отражение (проецирование) внешней поверхности 3D-модели ВКС на внутреннюю поверхность цилиндра

#### 4. Основные результаты и обсуждение

### 4.1. Исходные и оптимизированные модели пептидных нанотрубок, не содержащих воды во внутренней полости

Как известно, экспериментальные рентгеновские данные дают четкую структуру пептидных нанотрубок, как раз не содержащих молекул воды (рис. 5) [44-46]. Дело в том, что атомы водорода, входящие в состав молекул воды, очень плохо идентифицируются рентгеновским методом. Именно поэтому для адекватного воспроизводства молекул воды в нужном количестве и привлекают компьютерные методы анализа (эти вопросы рассматриваются в разделах 4.2 и 5).



*Рис. 5.* Изображения безводных структур по данным Кембриджского центра структурных данных (ССDС) [52] для двух различных энантиомеров дифенилаланина (FF) с элементами симметрии (полученные с использованием программы Jmol) после выполнение расчетов Vienna Ab initio Simulation Package (VASP) [54] для случаев: (а) L-хиральной гексагональной структуры (L-FF) с пространственной группой P6<sub>1</sub> и (b) D-хиральной гексагональной структуры (D-FF) с пространственной группой P6<sub>5</sub>. Гексагональные ячейки структур отмечены тонкими линиями. Выбранные атомы и молекулы для образования пептидных нанотрубок (FF PNT) показаны внутри окружности желтого цвета. Атомы отмечены следующими цветами: кислород — красный, азот — синий, углерод — серый, водород — белый

Исходные и безводные кристаллические структуры обоих типов L-FF и D-FF PNT показаны на рис. 5. Безводная и нецентросимметричная гексагональная элементарная ячейка для структуры кристаллов обоих энантиомеров содержат по шесть молекул FF, и они образованы в общей сложности 258 атомами, а пространственные группы этих энантиомеров различны: пространственная группа P6<sub>1</sub> для L-FF и P6<sub>5</sub> для D-FF. Соответствующие параметры кристаллических ячеек этих экспериментально полученных данных даны в табл. 2.

Таблица 2.

· -		•
	L-FF	D-FF
Пространственная группа	P61	P65
a, Å	24.0709(13)	23.9468(14)
b, Å	24.0709(13)	23.9468(14)
c, Å	5.4560(4)	5.4411(2)
$V, Å^3$	2737.7(3)	2702.2(2)

Параметры ячейки кристаллической решетки для L-FF и D-FF PNT (из [25, 41, 45] согласно ССDС [52])

Для безводных структур, приведенных на рис. 5 вверху (а), показаны также расстояния во внутренней полости:  $R_0$  - между атомами кислорода О:::О для противоположных СОО<sup>-</sup> групп;  $R_1$  - между атомами азота  $N_1$  ...  $N_1$  (для PNT большего диаметра);  $R_2$  — между атомы азота  $N_2$  ...  $N_2$  - для противоположных  $NH_3^+$  групп (короткий внутренний диаметр PNT).

На верхнем рисунке 5 (а) показаны расстояния во внутренней полости:  $R_0$  - между атомами кислорода О:::О;  $R_1$  - между атомами азота  $N_1...N_1$  (это большой «дальний» диаметр полости нанотрубки);  $R_2$  — между атомами азота  $N_2...N_2$  противоположных групп  $NH_3^+$  (короткий «ближний» внутренний диаметр полости нанотрубки).

Важно отметить, что полученные экспериментальные данные (рис. 5) на самом деле отражают структуры FF-нанотрубок, имеющие в своей внутренней полости молекулы воды, но которые на рентгеновских изображениях не видны. Используя эти данные, были построены соответствующие периодические кристаллографические структуры и проведена релаксация (или оптимизация полной энергии кристаллографических ячеек) обеих этих структур с помощью программы VASP [44-46, 54]. Цикл релаксации был остановлен, когда максимальная сила, действующая на векторы решетки и ионы, стала менее в среднем порядка 10 мВ / Å. Основной метод здесь для определения минимальной полной энергии в VASP [54] используется алгоритм сопряженного градиента; но в некоторых случаях мы использовали другой алгоритм для случая, близкого к локальному минимуму. В результате такой оптимизации структуры перешли в

другое состояние: их параметры сжались, все размеры — постоянные ячеек и радиусы внутренней полости — уменьшились. Также понизилась и полная энергия, рассчитанная на одну ячейку (см. табл. 3).

Таблица 3.

Параметры	L	-FF	D	-FF
	Исходные	Опт. (без воды)	Исходные	Опт. (без воды)
a, Å	24.0709	23.8308(284)	23.9468	23.7877(806)
b, Å	24.0709	23.8308(284)	23.9468	23.7877(806)
c, Å	5.4560	5.4035(861)	5.4411	5.4022(7125)
R <sub>0</sub> , Å	12.236	12.091	12.102	12.075
<b>R</b> <sub>1</sub> , Å	15.271(698)	15.042(076)	15.180(569)	15.030(688)
<b>R</b> <sub>2</sub> , Å	12.218(349)	12.098(817)	12.135(396)	12.075(906)
Etot, eV	-1593.31827	-1657.64347	-1608.73564	-1657.60024

Параметры внутренней гидрофильной полости PNT L-FF и D-FF

Это означает, что данные модели, не содержащие молекул воды во внутренней полости, не были равновесными и не находились в минимуме энергии и, соответственно, сжались при оптимизации этих структур. Но это также означает, что исходные экспериментальные данные кристаллографических ячеек относятся к ситуации, когда внутри полостей ячеек (и нанотрубок) присутствуют молекулы воды, препятствующие такому сжатию FF-структур, что, как уже было сказано выше, не регистрируется рентгеновскими методами напрямую. Таким образом, нам нужно было привлечь к исследованию вышеописанных комплексов методы компьютерного моделирования и оптимизационные расчеты. В итоге такая же релаксация (оптимизация полной энергии) обеих исходных структур была нами выполнена для всех случаев моделируемых FF-структур с различным количеством молекул воды во полости нанотрубок. В результате и было определено необходимое оптимальное количество молекул воды (n=21) [45, 46], находящихся в данных FF-структурах в их внутренней полости.

Данные параметры по внутренним размерам полости внутри обоих FF PNT различной хиральности L-FF и D-FF — сравниваются затем также с результатами метода ВДА.

Также эти структуры обоих типов L-FF и D-FF были преобразованы и переведены в файлы программы HyperChem [61] (рис. 6), для их дальнейшего анализа в рабочем пространстве HyperChem, расчета их дипольных моментов и поляризации (полярных свойств) различными квантово-механическими полуэмпирическими методами (AM1, PM3, RM1) [62-66] и методами молекулярной механики (Amber, BIO CHARM) [61].



*Рис. 6.* Изображения молекулярных кристаллов дифенилаланина на основе данных Кембриджского центра структурных данных (ССDС) для двух различных энантиомеров FF: (a) структура L-хирального L-FF с пространственной группой P6<sub>1</sub> и (b) та же центральная часть в рабочем пространстве HyperChem; (c) структура D-хиральный D-FF с пространственной группой P6<sub>5</sub> и (d) та же центральная часть в рабочем пространстве HyperChem. Красным цветом даны окружности в рабочем пространстве HyperChem, выделяющие структуры формирования нанотрубок из 6 FF молекул в Z проекции. Остальные обозначения такие же, как на рис. 1

# 4.2. Построение пептидных нанотрубок, содержащих молекулы воды во внутренней полости

Влияние молекул воды на свойства D-FF и L-FF PNT изучалось с использованием модели гексагонального ледяного кластера Ih (аналогично нашей работе [42]), послужившим основой для построения исходной модели кластера воды во внутренней полости нанотрубок с различным числом молекул воды n (n\*(H<sub>2</sub>O) кластеры воды с n = 2, 4, 6 и т. д., для малых кластеров использовалась лишь небольшая часть такого ледяного кластера Ih).

Модели сконструированных водных кластеров вводились в полость исходных безводных нанотрубок, как это было сделано в нашей предыдущей недавней работе [42]. Затем все структуры D-FF и L-FF PNT, вместе с заполненными этими встроенными водно-ледяными кластерами с п молекулами воды внутренними полостями, были оптимизированы с сохранением параметров решетки a, b, c - константы исходных нанотрубок (табл. 1). Это необходимо для корреляции с исходным экспериментальными данными, мы должны были получить структуры с теми же известными экспериментальными параметрами решетки этих структур, но с заполненными оптимальным количеством молекул воды внутренними полостями. Полученные оптимизированные структуры с различным числом молекул воды в их полости были собраны и сохранены для дальнейшего анализа их параметров и визуального контроля с использованием разных методов.

Для оценки энергии взаимодействия E<sub>i</sub> молекул воды с PNT для каждой оптимизированной структуры при разном количестве молекул воды n мы рассчитывали изменение полной энергии всей структуры с каждым количеством молекул воды (средняя энергия на элементарную ячейку каждой такой FF структуры), как функция от количества молекул воды при их увеличении:

$$E_i = E_{tot} - E_{PNT} - n^* E(H_2O)$$

где  $E_{tot}$  - полная энергия на одну элементарную ячейку для оптимизированной структуры PNT с n молекулами воды,  $E_{PNT}$  - это энергия оптимизированной структуры PNT без молекул воды,  $E(H_2O)$  — энергия одиночной релаксированной молекулы воды  $H_2O$ , а n — количество молекул  $H_2O$ , использованное в расчетах. Этот подход в целом аналогичен подходу [69], но отличается некоторыми вычислительными деталями.

Полученное здесь значение  $E_i$  представляет собой среднюю энергию взаимодействия (или связи), которая дает информацию о взаимодействии между молекулами воды и их окружением, то есть суммарное взаимодействие между молекулами воды и внутренней поверхности стенки нанотрубки через водородные связи (H-bonds - HB) и интенсивность межмолекулярных взаимодействий HB, образующихся между молекулами воды [44–46]. Естественно, что с увеличением количества молекул воды во внутренней полости нанотрубки эта энергия тоже меняется. В результате проведенных расчетов и подробного анализа всех оптимизированных структур было установлено, что оптимальное количество молекул воды n = 21 [41, 44-46].

Для определения изменения основных расстояний (R1, R2) внутри полости нанотрубок после релаксации и оптимизации всех структур мы используем программный инструмент визуализации Jmol структур, до и после расчетов. Для извлечения всех атомарных файлов и преобразования их форматов также использовались программные инструменты OpenBabel [70] и Cyberduck. Дальнейшее исследование структурных особенностей оптимизированных нанотрубок, содержащих оптимальное количество молекул воды, проводилось методами визуально-дифференциального анализа [49-51, 75-78].

### 4.3. Анализ пептидных нанотрубок, содержащих молекулы воды во внутренней полости

#### 4.3.1. Исходный кластер льда-воды, внедренный в FF PNT

Рассмотрим структуры кластеров воды, полученные с 21 молекулой  $H_2O$  на элементарную ячейку подробнее. В этом случае исходный кластер воды на основе моделей гексагонального ледяного кластера Ih, состоящий из 21 молекулы  $H_2O$  на элементарную ячейку, представлен на рис. 7 для случая D-FF PNT. Похожая начальная структура также используется и для L-FF PNT. В процессе оптимизации (используя VASP, как описано выше), структура кластеров воды меняется — происходит смещение молекул воды внутри полости под действием электрического поля внутри полости (возникшего от фиксированных диполей FF, которые создают здесь суммарную сильную поляризацию и, соответственно, сильное электрическое поле вдоль оси нанотрубки [13, 17, 34, 35, 41-46]).

# 4.3.2. Оптимизированные структуры FF PNT разной хиральности с водными кластерами

Как отмечалось выше, мы оптимизируем только структуру кластера воды внутри полости самих нанотрубок PNT, сохраняя фиксированные («замороженные») позиции всех атомов всех FF молекул и параметры элементарной ячейки кристаллических структур PNT. В этом случае происходит перестройка водородных связей как между самими молекулами воды, так и между молекулами вода и FF молекулами на внутренней гидрофильной поверхности полости PNT (в частности, с атомами азота и кислорода групп  $NH_3^+$  и COO<sup>-</sup>). Это происходит как в D-FF PNT и в L-FF PNT, но разными способами в соответствии с их различной внутренней структурой и хиральностью. В результате мы получаем две измененные и существенно различающиеся структуры кластеров воды после их оптимизации в случаях хиральности D-FF и L-FF (рис. 8 и 9) [26, 27].

Исходный кластер воды с 21 молекулой H<sub>2</sub>O, построенный на основе гексагональной структуры льда lh, в целом имел правильную симметричную организацию и очень небольшой дипольный момент, направленный в среднем перпендикулярно оси нанотрубки (см. ниже данные в столбцах 2 Таблиц 4 и 5).

После оптимизации этого исходного водно-ледяного кластера, встроенного в полость обоих типов PNT, его структура сильно изменилась. Отметим, что эта оптимизация (поиск минимума энергии системы и изменение геометрической структуры) проводилось в условиях, когда положения всех атомов всех 6 молекул дифенилаланина FF (создающих саму внешнюю структуру нанотрубки), окружающей внутреннюю полость с водным кластером, были «заморожены», то есть сохранялись постоянными. Это и соответствовало их рентгеновским данным.



*Рис.* 7. Схематические изображения исходного кластера вода/лед, внедренного во внутреннюю гидрофильную полость нанотрубки D-FF PNT: (а) изображения верхней Z-проекции, состоящие из четырех элементарных ячеек кристаллической структуры D-FF с заполненной молекулами воды внутренней полостью (все обозначения аналогичны Рис. 1 и 2); (b) те же изображения Z-проекции, преобразованные из VASP в рабочее пространство HyperChem; (c) боковая Y-проекция и поперечное сечение D-FF структуры с выбранными молекулами воды, которые сформировали исходный кластер льда-воды



*Puc.* 8. Схематическое изображение структур D-FF PNT с оптимизированным 21H<sub>2</sub>O кластером воды на одну элементарную ячейку (используемые обозначения такие же, как на рисунках 1-3):

(а) изображение в Z-проекции с четырьмя элементарными ячейками;

(b) то же изображение, преобразованное в рабочее пространство HyperChem;

(c) боковая сторона Y-проекция и поперечное сечение структур D-FF с выбранными молекулами воды, образующими кластер воды;

(d) врезка с большим изображением водного кластера;

(е) изображение в Z-проекции 2-х витков спирали D-FF с 42H<sub>2</sub>O встроенным водным кластером;

(f) изображение в Y-проекции 2-х витков спирали D-FF с внедренным 42H<sub>2</sub>O кластером;

(g) изображение кластера воды 42H<sub>2</sub>O в проекции Y, извлеченного из D-FF PNT после оптимизации (D показывает полный дипольный момент для кластера воды)



*Рис. 9.* Схематическое изображение структур L-FF PNT с оптимизированным кластером  $21H_2O$  воды на одну элементарную ячейку (используемые обозначения такие же, как на рисунках 1-4):

(а) изображение в Z-проекции из данных с четырьмя элементарными ячейками;

(б) то же изображение, преобразованное в рабочее пространство HyperChem;

(c) боковая Y-проекция и поперечное сечение структур L-FF с выбранными молекулами воды, сформированными в водный кластер;

(d) врезка с большим изображением водного кластера;

(е) изображение в Z-проекции 2-х витков спирали L-FF с 42H<sub>2</sub>O встроенным водным кластером;

(f) изображение в Y-проекции 2-х витков спирали L-FF с внедренным 42H<sub>2</sub>O кластером;

(g) изображение кластера воды 42H<sub>2</sub>O в проекции Y, извлеченного из L-FF PNT после оптимизации (D показывает полный дипольный момент для кластера воды)

23

Оптимизировалась только внутренняя структура водно-ледяного кластера. Причем происходило это по-разному, в зависимости от типа хиральности окружающей структуры FF нанотрубки. В обоих случаях (L и D) происходит сильное искажение структуры с образованием значительного дипольного момента, в целом ориентированного вдоль оси PNT любого типа хиральности (см. ниже столбцы/колонках 3 в табл. 4 и 5). Однако тут есть и существенные различия.

Таблица 4.

Энергия, дипольный момент и поляризация D-FF PNT и кластеров воды, рассчитанные с использованием метода AM1 RHF (HyperChem). Сходные данные были получены методами PM3 и RM1

Расчетные значения		Извлеч 42H <sub>2</sub> O (21H <sub>2</sub> O ре (u.e	енный cluster er unit cell c.))	Два витка D-FF нанотрубки		
		Исходная ( <i>Ih</i> ) структура	После опти- мизации внутри D-FF	Исходная D-FF струк- тура без воды внутри	С 21H <sub>2</sub> O кластером (per u.c.) в исходной структуре	С 21H <sub>2</sub> О кластером (per u.c.) после опти- мизации
1		2	3	4	5	6
Полная	Et	-534.5776	-537.78035	-1739.5256	-2271.0654	-2277.23035
энергия, a.u.	$\Delta E_t$	-3.20275 (-87.151311 eV)		_	-6.16492 (-167.7561 eV)	
Энергия	E <sub>b</sub>	-312.84856	-399.99734	-2265.27936	-2495.46785	-2663.2197
связи, eV	$\Delta E_{b}$	-87.14878		_	-167.75182	
Дипольный	Dt	1.104	29.404	140.385	139.520	158.461
момент, Debye	Dz	-0.876	-28.385	-140.349	-139.447	-158.441
Поляриза- ция, C/m <sup>2</sup>	Pt	0.005685	0.150753	0.1399274	0.119485	0.133218
	Pz	-0.004511	-0.1455383	-0.1398915	-0.1194226	-0.133201
Объем по VdW, Å <sup>3</sup>	V	647.80	650.55	3346.47	3894.86	3967.61

Энергия, дипольный момент и поляризация L-FF PNT и кластеров воды, рассчитанные с использованием метода AM1 RHF (HyperChem). Сходные и близкие данные были получены методами PM3 и RM1

		•				
Расчетные значения		Извлеченный 42H <sub>2</sub> O cluster (21H <sub>2</sub> O per unit cell (u.c.))		Два витка L-FF нанотрубки		
		Исходная ( <i>Ih</i> ) структура	После опти- мизации вну- три L-FF	Исходная L-FF структура без воды внутри	С 21H <sub>2</sub> O кластером (per u.c.) в исходной структуре	С 21H <sub>2</sub> О кластером (per u.c.) после оп- тимизации
1		2	3	4	5	6
Полная	$E_t$	-534.5776	-537.68028	-1739.0274	-2272.763	-2278.8142
энергия, а.и.	$\Delta E_t$	-3.1 (-84.42	0268 2816 eV)	_	-6.05124 (-164.66275 eV)	
Энергия свя-	$E_b$	-312.84856	-397.27426	-2251.7229	-2541.65947	-2706.317
зи, eV	$\Delta E_b$	-84.4257		_	-164.6573	
Дипольный	$D_t$	1.104	28.646	140.757	133.110	157.8331
момент, Debye	$D_z$	-0.876	-28.386	-140.217	-130.279	-157.035
Поляриза-	$P_t$	0.005685	0.148244	0.139501	0.113128	0.132522
ция, C/m <sup>2</sup>	$P_z$	-0.004511	-0.146898	-0.138966	-0.110722	-0.1318522
Объем по VdW, Å <sup>3</sup>	V	647.80	644.55	3365.60	3924.73	3972.63

Для более детального анализа мы преобразовали оптимизированные структуры, полученные из VASP, в рабочую область НурегСhem и различали модели структур как D-FF, так и L-FF PNT: состоящие из двух витков спирали в модели нанотрубок, содержащих  $42H_2O$  кластер из 42 молекул воды каждый (или, соответственно,  $21H_2O$  кластер по 21 молекулы воды на один виток спирали нанотрубки). Эти модели соответствуют двум слоям, извлеченным из структур VASP с суперячейкой из 4 исходных кристаллических элементарных ячеек в плоскости (или всего 8 = 2x2x2 элементарных ячеек) для каждой структуры D-FF и L-FF, соответствующей разной хиральности. На рис. 8 и 9 схематически показаны процедуры таких преобразований. Затем мы идентифицировали структуры извлеченных кластеров воды из структур нанотрубок в рабочем пространстве НурегChem. Это также показано на рис. 8 и 9. Анализ показал, что после релаксации и оптимизации структур водных кластеров внутри PNT обоих типов хиральности L-FF и D-FF происходит изменение их структур, и они приобретают спиральный характер, соответствующий разной хиральности нанотрубок.

На рис. 10 показаны  $42H_2O$  кластеры воды, извлеченные из PNT с двумя витками спирали (исходные и оптимизированные в PNT D-FF и L-FF). Основная особенность заключается в том, что сдвиг отдельных молекул воды различен для D-FF и L-FF PNT - они также приобрели спиралевидную структуру с шагом спирали, равным периоду спиралей, соответствующих D-FF и L-FF PNT (что равно периоду их параметра кристаллической структуры *с* - см. табл. 1).



*Рис.* 10. Извлеченный 42H<sub>2</sub>O кластер в Y-проекции (a, b, c) и Z-проекции (d, e, f): a) и d) исходный кластер воды на основе структуры льда Ih; b) и e) после оптимизации в D-FF PNT; c) и f) после оптимизации в L-FF PNT. Пунктирные линии (c двумя цветами) на b) и c) показывают разное направление образования спиральной структуры в полостях D-FF PNT и L-FF PNT. Пунктирные кружки на d), e), f) показывают разницу между внутренними и внешними группами молекул воды в образующихся кластерах. Параметры различных периодических структур кластеров воды: a)  $c_0 = 5.434$  Å,  $c_1 = 1.670$  Å,  $c_2 = 3.764$  Å; б) c = 5.441 Å; c) c = 5.456 Å - оба они соответствуют параметрам *c* в элементарных ячейках в D-FF и L-FF (см. табл. 1)

На рис. 10b и 10c схематически показаны различные спиралевидные структуры (в Y-проекции) по сравнению с исходной кластерной структурой воды (рис. 10а). На рис. 10 d, e, f показано разделение молекулярных групп водного кластера на их внутренние (или внутренние) и внешние (или внешние) подгруппы. Внешние молекулы активно взаимодействуют с атомами FF на внутренней гидрофильной поверхности полости PNT, а именно с атомами азота и кислорода за счет водородных связей.

Более детальный анализ оптимизированной структуры воды (в частности, для структуры D-FF PNT с 21 молекулой воды в полости) показал, что молекулы воды у стенки полости располагаются примерно на полпути между слоями PNT. Эти молекулы воды обладают наиболее прочными водородными связями (HB) с группами СОО<sup>-</sup> и NH<sub>3</sub><sup>+</sup> PNT. Этот результат был недавно подтвержден исследованием диэлектрической спектроскопии [83]. Эти результаты также подтверждаются методом ВДА [49-51].

# 4.4. Дипольные и полярные свойства FF нанотрубок и водных кластеров

Рассмотрим теперь более подробно полярные свойства как нанотрубок с внедренными кластерами воды, так и самих кластеров воды. Энергетические и полярные свойства (дипольные моменты и поляризация) пустых и заполненных водными кластерами (21 молекул воды на одну элементарную ячейку) нанотрубок D-FF и L-FF PNT, а также отдельно извлеченных кластеров воды. Эти свойства были рассчитаны и изучены с помощью квантово-химических подходов на основе полуэмпирических квантовых методов AM1, RM1 и PM3 в ограниченном приближении Хартри-Фока (RHF) [61-66]. Все эти методы хорошо подходят и предоставляют близкие данные для исследуемых в этой статье биомолекулярных систем на основе атомов С, О, N и H. Полученные данные (значения энергии, дипольного момента, поляризации), а также объемы всех молекулярных структур представлены в табл. 4 и табл. 5.

Полная энергия на элементарную ячейку  $E_t$  и энергия связи  $E_b$  (рассчитанная здесь как разность полных энергий структуры и ее элементов, удаленных на бесконечное расстояние друг от друга) были рассчитаны до и после оптимизации воды (см. табл. 4 и табл. 5.). Для извлеченных кластеров воды до и после оптимизации вариации общих энергий  $\Delta E_t$  и энергии связывания  $\Delta E_b$  одинаковы (табл. 4 для D-FF составляет  $\Delta E_t \sim \Delta E_b \sim -87.15$  эВ, а для L-FF —  $\Delta E_t \sim \Delta E_b \sim -84.43$  эВ, см. табл. 5, столбцы 2 и 3). Это демонстрирует, что изменения энергии происходят только из-за перестройки молекул воды в кластере: изменений во взаимодействии Ван дер Ваальса (VdW) между молекулами воды и реорганизации структуры сетки их водородных связей (HB). В то же время как для D-FF, так и для L-FF PNT с кластером воды внутри, энергия  $E_t$  и  $E_b$  уменьшилась:

1) она составляет около ~ -167.75 эВ после оптимизации для D-FF, что в два раза выше, чем для извлеченного кластера воды ~ -87.15 эВ (см. табл. 4, столбцы 5 и 6);

2) и для L-FF от ~ -164.66 эВ до ~ -84.43 эВ (см. табл. 5, столбцы 5 и 6). Это может означать, что образование водородных связей (НВ) и, возможно, вандерваальсово взаимодействие, между кластером воды и внутренней поверхностью нанотрубки требует вдвое больше энергии, чем простая перестройка связей и взаимодействий внутри кластера воды.

#### 4.5. Основные результаты моделирования и расчётов

1) После оптимизации внедренный молекулярный кластер воды имеет большой собственный дипольный момент, сильно ориентированный по D-FF и L-FF каналу PNT, тогда как раньше у него не было такой определенной ориентации и был очень незначительный дипольный момент (рис. 8, 9 (f, g) и табл. 4 и 5);

2) Структурная организация обоих этих водных кластеров после оптимизации внутри D-FF и L-FF полости сильно изменилась — оба приобрели спиральные свойства с тем же шагом спирали, что и D-FF и L-FF PNT (рис. 10);

3) Полный дипольный момент и поляризация как D-FF, так и L-FF PNT после оптимизации со встроенным кластером вода/лед из 21H<sub>2</sub>O увеличиваются в направлении главной оси для каждой PNT (табл. 4, 5).

Важной особенностью является также и то, что после оптимизации внутри полости нанотрубки D-FF и L-FF кластеры вода/лед приобрели разные направления вращения спирали. Это свойство спиральных линий, как известно, называется хиральностью [11-15]. Этот последний результат (показанный на рис. 10), связанный с очень выраженной перестройкой кластерной структуры воды, подтверждается некоторыми другими важными расчетными данными. Изменения энергии показывают, что основной сдвиг энергии связан с изменениями вандерваальсовых (VdW) энергий и энергии водородных связей (HB) структур молекул воды, полученных после оптимизации, и их энергий  $\Delta E_t$  и  $\Delta E_b$ , как обсуждалось выше.

Все это характерно и показывает на сильное взаимодействие внешних структур кластера воды с внутренней поверхностью нанотрубки. Более того, внимательный анализ показывает, что тут наблюдается и их непосредственное пересечение (рис. 11), что подтверждает и ВДА.



*Рис. 11.* Схема областей пересечения водного кластера и внутренней поверхности нанотрубки: (a) область взаимодействия групп  $NH_3^+$  и СОО с  $H_2O$  во внешнем слое; (b) Z -проекция PNT с выделенными областями; (c) и (d) – проекции Y и Z водного кластера — зеленым цветом тут обозначены молекулы воды во внутренней области

Возвращаясь к первому важному результату, следует отметить, что извлеченные кластеры воды после оптимизации не только имеют спиральную структуру нанотрубок, аналогичную D-FF и L-FF PNT, но и обладают высокими дипольными моментами и соответствующей величиной поляризации, направленной вдоль нанотрубки по оси OZ.

Полный дипольный момент Dt увеличивается от ~ 1 D для исходной структуры до порядка ~ 29 D после оптимизации для хиральности D-FF и L-FF (табл. 4, 5, столбцы 2 и 3). Чтобы лучше понять, насколько сильное влияние произвело воздействие самой FF PNT разной хиральности на структуру водного кластера, находящегося внутри ее полости, мы рассмотрели отдельно водные кластеры 42H<sub>2</sub>O — исходные и после оптимизации в обоих типах нанотрубок (рис. 12), используя тут представление атомов моделей в виде шаров (balls) в HyperChem. Здесь хорошо видно не только резкое увеличение дипольного момента (Таблица 6), но и характерное изменение формы кластера, различное внутри L-FF и D-FF PNT.



*Рис. 12.* Характерные структуры водного кластера  $42H_2O$ , извлеченного из FF нанотрубок: (a) и (b) — исходные структуры в X Z проекциях; (c) и (d) – структуры после релаксации (оптимизации) внутри L-FF PNT; (e) и (f) – структуры после релаксации (оптимизации) внутри D-FF PNT

Кроме того, полный дипольный момент Dt заполненной водой нанотрубки D-FF также увеличивается после оптимизации с ~ 139.5 Debye до ~ 158.5 Debye (табл. 4, столбцы 5 и 6) и аналогично для L-FF PNT: от ~ 133.1 Debye до ~ 157.8 Debye (табл. 5, столбцы 5 и 6). Дипольный момент, найденный для пустой PNT, составляет около ~ 140.3 Debye для D-FF и ~ 140.8 Debye для L-FF, что близко к значениям, полученным в предыдущих работах для аналогичных безводных нанотрубок [22-29]. Для заполненных водой нанотрубок абсолютные значения проекции дипольного момента на ось нанотрубки, Dz, почти такие же, как Dt, что демонстрирует, что дипольный момент сильно ориентирован вдоль оси D-FF и L-FF PNT.

В то же время направление дипольного момента извлеченного кластера воды смещено примерно на 15° от оси вниз для D-FF PNT (рис. 12е), в то время как для L-FF оно смещено примерно на 10° вверх от оси L-FF PNT (рис. 12с).

Такие свойства внутренняя водная нанотрубка приобретает под действием внешних дифенилаланиновых структур нанотрубок D-FF и L-FF PNT - это самосогласованный и самоорганизованный процесс, модулируемый и индуцируемый внутри нанотрубок сильным электрическим полем, создаваемым сильно ориентированными дипольными моментами дипептидов D-FF и L-FF, а также их суммированием, и с учетом особенностей их в различных спиральных структурах, которые здесь отличаются для каждого типа хиральности.

Таблица 6.

Данные для извл	печенного	Расчеты методом PM3 RHF			
42H <sub>2</sub> O водного (21H <sub>2</sub> O per unit o	кластера cell (u.c.))	Исходная ( <i>Ih</i> ) структура	После оптимиза- ции внутри L-FF	После оптимиза- ции внутри D-FF	
	Dt	2.129	28.958	29.328	
Дипольный	Dx	2.064	2.347	5.447	
момент, Лебай	Dy	0.048	4.339	-5.339	
	Dz	-0.518	-28.566	-28.319	
Объем VdW, Å <sup>3</sup>		647.82	643.74	650.56	
	Pt	0.01096	0.150047	0.150371	
Поляризация,	Px	0.01063	0.012161	0.027928	
NJI/ M	Ру	0.000247	0.224827	-0.027374	
	Pz	-0.002667	-0.148016	-0.145198	

# Расчетные данные по дипольному моменту и поляризации для 42H<sub>2</sub>O водного кластера

# 5. Визуально-дифференциальный анализ структурных особенностей ВКС внутри нанотрубок D- и L-хиральности

Для первичного анализа структурных изменений, происходящих в ВКС, расположенных внутри нанотрубок D- и L-хиральности, были использованы рассчитываемые в рамках данного метода кратчайшие расстояния от каждого атома ВКС до условной оси HT<sup>2</sup> — у исходного и «оптимизированного» состояний. Используя их минимумы и максимумы, мы отметили ряд особенностей, представленных в табл. 7.

<sup>2</sup> В этом разделе мы используем данную аббревиатуру для обозначения нанотрубок без указания на их пептидную природу.

# Базовые «геометрические» характеристики ВКС, сформированных внутри каналов D-FF и L-FF

	$\mathbf{R}_{\min}$	R <sub>max</sub>	Комментарий
D-FF	5.01	13.88	В сравнении с L-FF HT, канал D-FF HT шире. Внешний диаметр — меньше. Укладка атомов в кольце плотнее. «Глубина проникновения» исходной воды вглубь поверхности D-FF – около 1 Å.
L-FF	4.78	14.31	В сравнении с D-FF канал уже. Внешний диаметр — больше. Укладка атомов в кольце «рыхлее». «Глубина проникновения» исходной воды вглубь поверхности D-FF – около 1.2 Å.
BKC-INIT	2.01	5.99	Внутри «столба» ВКС — пустой «стержень» диа- метром 4 Å (радиусом 2 Å).
BKC-OPT D-FF	1.56	5.66	В ходе оптимизации «столб» ВКС сжимается не- значительно — на 0.66 Å. Пустой «стержень» внутри ВКС уменьшился в диаметре на 0.9 Å.
BKC-OPT L-FF	1.03	5.16	В ходе оптимизации «столб» ВКС сжимается сильнее, чем «столб» ВКС внутри D-FF HT — на 1.66 Å. Пустой «стержень» внутри ВКС значительно уменьшился в диаметре. Почти на 2 Å (1.96).

	Среднее изменение расстояния каждого атома при переходе от гексагонального льда (INIT) к оптимизированным ВКС			
BKC-D-FF	1.0621	В ходе оптимизации каждый атом ВКС внутри D-FF HT смещается в среднем на 1 Å.		
BKC-L-FF	1.2361	В ходе оптимизации каждый атом ВКС внутри L-FF HT смещается в среднем на 1.24 Å. То есть чуть больше, чем атомы ВКС внутри D-FF.		

В первых двух строках (D-FF и L-FF) вышеприведённой таблицы (табл. 7) представлены параметры статичных для данного исследования структур — HT, построенных из дифенилаланина с разной хиральностью. Различия между эти-

ми структурами многократно описывались выше и здесь лишь находят дополнительное подтверждение. В третьей строке (ВКС-INIT) «фиксируется» геометрия исходной воды, размещённой внутри НТ.

Основное назначение первых трёх строк табл. 7 — представить опорную точку для дальнейшего сравнительного анализа, первичные элементы которого представлены в остальных строках (ВКС-ОРТ D-/L-FF и ВКС D-/L-FF) данной таблицы.

По отсортированным в порядке возрастания кратчайшим расстояниям от каждого атома ВКС в исходном состоянии до оси НТ был построен график (рис. 13), который показал их скачкообразное изменение при значениях 2.85 Å и 3.23 Å и таким образом указал на наличие естественной зоны, разделяющей два кольцевых слоя атомов ВКС. Исследование такой структурной особенности представляется нам интересным.

Если сопоставлять синюю линию (исходные расстояния) и зелёную (оптимизированные), то отчётливо подтверждается тезис о том, что атомы ВКС переупорядочиваются в ходе оптимизации так, что малые расстояния увеличиваются, большие — уменьшаются. Можно сказать, что все расстояния «усредняются» в процессе перестройки вандерваальсовых взаимодействий и водородных связей. Эту же картину демонстрируют «гипсометрические» карты, но только для внешней поверхности ВКС (рис. 14 и рис. 15). Если рассматривать нижеприведённые проекции как топографические карты развёрнутых поверхностей ВКС, то несложно заметить, как сглаживаются «холмы». Также обращает на себя внимание не просто меньшая амплитуда оптимизированного рельефа у ВКС внутри канала L-FF, но и его большая «однородность». В численном выражении это выглядит так: минимальное и максимальное расстояния (радиусы) у атомов D-FF ВКС после оптимизации составляют 1.556 Å и 5.658 Å соответственно. В то время как для атомов L-FF ВКС после оптимизации минимальное и максимальное расстояния (радиусы) составляют 1.03 Å и 5.16 Å.

То есть ВКС внутри L-FF «плотнее» на целый Ангстрем (в диаметре). На торцевых проекциях ВКС (рис. 16) наглядно видно, что пустот у ВКС внутри L-FF нет совсем. Чтобы сделать предположение относительно вышеописанных различий в конфигурациях водных кластерных структур, формирующихся внутри каналов нанотрубок с D- и L-хиральностью, был построен график, аналогичный представленному на рис. 13, но на основе отсортированных в порядке возрастания расстояний после оптимизации (рис. 17). Розовая полоса на нём обозначает кольцо, образованное радиусами ~ 2.85 Å и ~ 3.3 Å, которое у ВКС в исходном состоянии не занято молекулами воды.

Хочется также отметить на графике «дискретный» характер кривых — все они состоят из горизонтальных чёрточек. При ближайшем рассмотрении видно, что все они, в свою очередь, состоят из точек, представляющих расстояния, с одинаковыми значениями этих расстояний.



*Рис. 13.* Синяя линия на графике отображает отсортированные в порядке возрастания расстояния. По ступеньке в центре графика (обведена красной рамкой) видно, что между расстояниями 2.85 и 3.23 существует довольно резкий переход. Иными словами, имеется кольцо пустоты толщиной почти пол-ангстрема (0.44 Å). На нижеследующих графиках эта зона обозначена розовой полосой.

Зелёная линия на графике отображает расстояния после оптимизации.

Оранжевая линия на графике отображает изменение расстояний: от исходного к «оптимизированному»

При этом количество точек (то есть одинаковых расстояний), составляющих каждую горизонтальную чёрточку, всегда кратно четырём, что соответствует числу атомных слоёв ВКС и числу витков FF-NT.



*Рис. 14а.* Цилиндрические проекции: идентифицирующая (вверху) и «гипсометрическая» (внизу) внешней поверхности ВКС в **исходном** состоянии, расположенных внутри канала D-FF



*Рис. 14б.* Цилиндрические проекции: идентифицирующая (вверху) и «гипсометрическая» (внизу) внешней поверхности ВКС после **оптимизации**, расположенных внутри канала D-FF



Рис. 15а. Цилиндрические проекции: идентифицирующая (вверху) и «гипсометрическая» (внизу) внешней поверхности ВКС в **исходном** состоянии, расположенных внутри канала L-FF



Рис. 15б. Цилиндрические проекции: идентифицирующая (вверху) и «гипсометрическая» (внизу) внешней поверхности ВКС после оптимизации, расположенных внутри канала L-FF

В этом случае примечательно именно то, что строгая периодичность структуры ВКС, согласованная с упорядоченностью структуры НТ, сохраняется и после оптимизации.



*Рис. 16*. Торцевые проекции ВКС до оптимизации (слева) и после оптимизации (справа). Вверху — ВКС, сформированные внутри канала D-FF, внизу — L-FF.

Цвет обозначает удалённость атома ВКС от условной оси нанотрубки: *синий* — максимальная близость к оси, *красный* — максимальная удалённость от оси

Гипсометрические проекции на рис. 16 хорошо коррелируют с полученными из моделирования изображениями на рис. 12 и дополняют их данными о взаимном расположении атомов ВКС относительно оси НТ.

Основной фокус нашего внимания направлен на ту часть графика, в которой зелёная кривая пересекается с розовой маркерной полосой. Анализ пересечения этих элементов графика (рис. 17) призван подтвердить или опровергнуть сохранение сегментации внутри ВКС после их оптимизации.



*Рис. 17.* Зелёная линия на графике отображает расстояния после оптимизации. Синяя — исходные расстояния, а оранжевая — изменение расстояний в ходе оптимизации.

Розовая полоса обозначает диапазон расстояний, соответствующих пустому кольцу у исходной структуры воды, образованному радиусами  $\sim 2.85$  Å и  $\sim 3.3$  Å

Несложно заметить, что мало-мальски заметные вертикальные «ступеньки» на зелёной кривой, отображающей отсортированные кратчайшие расстояния от каждого атома оптимизированных ВКС до оси нанотрубки, по высоте существенно (более чем в два раза) уступают ступеньке на графике таких же расстояний у исходной модели ВКС (рис. 13), которая превышает 0.44 Å.

На графике расстояний атомов ВКС внутри канала D-FF (рис. 17 вверху) мы можем наблюдать лишь пару ступенек — то есть «пустых колец» толщиной 0.19 Å и 0.15 Å в зоне «исходной пустоты» и одно кольцо толщиной 0.22 Å, находящееся за пределами исходной зоны разделения ВКС на два цилиндрических слоя.

На графике расстояний атомов ВКС внутри канала L-FF (рис. 17 внизу) мы можем наблюдать и вовсе лишь одну ступеньку — то есть, «пустое кольцо» толщиной 0.23 Å и то, находящееся на границе исходной зоны разделения ВКС на два цилиндрических слоя. Следующая заметная ступенька (0.19 Å) на кривой отсортированных расстояний располагается уже заметно ближе к оси нанотрубки и, соответственно, достаточно удалена от исходного кольца, сегментирующего ВКС в исходном состоянии.

Таким образом, мы можем констатировать, что исходная сегментация ВКС внутри НТ обеих хиральностей в ходе оптимизации трансформируется. Во-первых, пустые зоны смещаются к центрам нанотрубок. Что выглядит естественным на фоне уменьшения диаметра ВКС, наблюдаемого в ходе оптимизации.

Во-вторых, одно широкое «кольцо пустоты» исходных ВКС разбивается на три более узких кольца у ВКС внутри D-FF, а в случае L-FF – на два кольца. При этом суммарная толщина «оптимизированных колец» сопоставима с толщиной кольца в исходном состоянии воды.

На данном этапе исследований мы полагаем, что вышеописанные зоны «колец пустоты» могут иметь техническое значение для исследований всего массива ВКС, поскольку позволяют разместить в этих зонах проекционные поверхности и, таким образом, выполнить ВД-анализ поверхностей отдельных слоёв ВКС.

Также нам показалось любопытным и заслуживающим более пристального внимания различие между графиками (рис. 17) отсортированных расстояний атомов ВКС внутри D-FF и L-FF HT, наблюдаемое в той области, где оптимизированные расстояния попадают в диапазон расстояний, сегментирующих исходные ВКС. График отсортированных расстояний от атомов воды до оси нанотрубки внутри D-FF HT (рис. 17 вверху) демонстрирует нам довольно широкую зону, где такие расстояния в ходе оптимизации изменялись крайне мало (оранжевая кривая, обведена ярко-зелёной рамкой, рис. 17 вверху) и эта зона неплохо коррелирует с областью, которая у исходных ВКС была пустой. Иными словами, атомы, которые в исходном состоянии находились вблизи пустой зоны, во-первых, в ходе оптимизации заняли пустующие области и больше своё положение уже не меняли. Об этом свидетельствует оранжевая кривая (рис. 17 вверху), которая говорит о том, что изменение расстояний для таких атомов составило не более 0.7 Å, а для большего числа атомов оно составило и того меньше — менее 0.5 Å.

При этом ничего подобного на аналогичном графике для L-FF HT (рис. 17 внизу) нам обнаружить не удалось. Что, кстати, наглядно объясняют торцевые проекции ВКС (рис. 16 внизу).

Для более подробного анализа вышеотмеченных различий мы построили график отсортированных значений изменения расстояний атомов ВКС в ходе оптимизации (рис. 18).



*Рис. 18:* График, отображающий взаимосвязь изменений расстояний атомов ВКС в ходе оптимизации и исходные (синяя кривая) и оптимизированные (зелё-

ная кривая) расстояния каждого атома ВКС внутри D-FF HT (вверху) и L-FF (внизу)

На вышеприведённом графике отчётливо видны различия между трансформациями атомов ВКС внутри нанотрубок с D-FF хиральностью (вверху) и L-FF хиральностью (внизу).

Во-первых, виден разный характер роста оранжевой кривой, свидетельствующий о различиях в поведении ВКС внутри D-FF HT и L-FF HT. Более пологая кривая изменений расстояний атомов ВКС внутри D-FF HT в ходе оптимизации свидетельствует о большом числе (~36.5%) атомов модели, которые изменили своё расстояние от оси нанотрубки на величину менее 0.5 Å относительно такого расстояния в исходном состоянии, в то время как для ВКС внутри L-FF HT аналогичный показатель составил менее 21.5%. Если же за реперную точку принять изменение расстояния от оси HT на 1 Å, то у модели ВКС внутри D-FF число таких малоподвижных атомов составило более 66.5%, а у ВКС L-FF – чуть более 51.5%.

Во-вторых, на оранжевой кривой, отображающей изменения расстояний ВКС внутри D-FF (рис. 18), отчётливо видна «ступенька» (обведена серой рамкой), разделяющая условно малоподвижные (для которых изменение расстояния составило менее 1.075 Å) и подвижные атомы (для которых изменение расстояния составило более 1.528 Å). При этом число условно малоподвижных атомов составило более 68%, а подвижных — менее 32%.

Для сравнения, у аналогичной кривой для ВКС L-FF подобных особенностей нет.

В области максимальных значений изменения расстояний у обеих кривых (D-FF и L-FF) наблюдается резкий взлёт кривой (рис. 18), демонстрирующий, что у обеих моделей есть небольшое число атомов, которые в исходном состоянии были сильно удалены от оси нанотрубки (на расстояние 5.5 и более Ангстрем для обеих ВКС), а после оптимизации приблизились к оси HT на расстояние 2.7 Å у D-FF и 1.53 Å у L-FF.

В-третьих, у атомов ВКС внутри нанотрубок разной хиральности различается характер «малоподвижных атомов». Если посмотреть на левые части вышеприведённых графиков изменения расстояний атомов ВКС внутри нанотрубок (D-FF вверху и L-FF внизу), то можно отметить, что несмотря на наличие атомов, у которых изменение расстояний составило очень малые величины, «малоподвижность» различается для атомов ВКС. Внутри D-FF она характерна для слоя, располагающегося относительно оси нанотрубки на расстояниях от ~2 Å до 3 Å (рис. 18, синяя и зелёная кривые), и число атомов, формирующих этот слой, относительно невелико — менее 10%, но всё же более чем заметно.

С другой стороны, у атомов ВКС внутри L-FF HT «малоподвижные» атомы локализованы как в условном центре ВКС (на расстоянии 2 - 2.5 Å), так и на его периферии (на расстоянии 4.5 - 5.5 Å). При этом очень похожий на такой же как у D-FF слой атомов есть и в структуре воды внутри L-FF. На рис. 18 внизу соответствующий участок кривых обведён розовой рамкой. Атомы ВКС это-

го слоя расположены примерно на том же расстоянии от оси нанотрубки (2 — 2.5 Å), однако изменение их расстояний составило от 0.37 Å до 0.48 Å. Примечательно здесь именно то, что в процессе оптимизации эти атомы (их 19) почти синхронно (с некоторой перегруппировкой) изменили своё местоположение относительно оси нанотрубки.

В конечном итоге среднее изменение расстояний у атомов ВКС до оси нанотрубки для D-FF составило 1.06 Å, а у L-FF – 1.24 Å.

#### 5.1. Основные результаты ВДА:

Опираясь на отмеченные различия в трансформациях атомов ВКС в ходе оптимизации, мы, прежде всего, подтверждаем выводы, сделанные на основе анализа данных, полученных при моделировании и расчётах. Но кроме того выдвигаем предположение о том, что в формировании структуры ВКС внутри D-FF НТ принимает активное участие сама поверхность канала D-FF. В месте контакта поверхностного слоя канала НТ и внешнего слоя ВКС формируется устойчивая цилиндрическая структура, стабилизируемая, возможно, водородными связями.

В то же время ВКС внутри L-FF нанотрубки формируются, видимо, иначе.

На основе различий в поведении ВКС в ходе оптимизации мы делаем вывод о изначально разном сродстве у ВКС исходной конфигурации по отношению к конформационным особенностям нанотрубок с разной хиральностью.

По результатам нашего анализа мы делаем выводы о необходимости дополнительных сравнительных исследований контактного слоя между ВКС и D-FF, а также дополнительных исследований пограничных (между условными структурными слоями, согласно выявленной их сегментации) поверхностей внутри ВКС, сформированных в каналах нанотрубок обеих хиральностей.

#### 5.2. Обсуждение, анализ и сравнение результатов

Выполненные в работах [41-46] (и приведенные выше (разделы 4.1 - 4.5)) моделирование и оптимизация структур нанотрубок L-FF и D-FF, как пустых (безводных) так и заполненных водой, методами функционала плотности, с учетом взаимодействия Ван-дер-Ваальса «PBE + D3» [54-60] показали, что водородные связи могут попеременно образовываться и разрушаться, в то время как молекулы воды могут мигрировать как в латеральном, так и в осевом направлениях, изменяя структуру встроенного водного кластера. Это видно на вышеприведённых рис. 10, 11. Нарушение водородных связей между водой и стенкой PNT/HT сильно зависит от геометрии и относительного расположения молекул воды и внутренней стенки нанотрубки, а также от состояния и ориентации са-

мих гидрофильных сайтов: NH<sub>3</sub><sup>+</sup> и COO<sup>-</sup> — концевых частей молекул дифенилаланина.

Исходные водные кластеры (в использованной здесь модели кластеров гексагонального льда) имели довольно четкую структурную геометрию и сетку НВ, которая связывала молекулы воды как внутри кластера, так и с гидрофильными сайтами на внутренней поверхности НТ (рис. 7, 10a, 10d, 11). Причем тут хорошо выделялись две области расположения молекул воды — ближняя и дальняя, разделенные «пустым» поясом порядка ~ 0.5 Å, образованным радиусами между ~ 2.85 Å и ~ 3.3 Å, по данным ВДА.

После оптимизации структур произошла перестройка всей системы НВ и изменение структуры водных кластеров. И эти изменения оказались различными для случаев НТ на основе L-FF и D-FF (рис. 8, 9, 10b, 10c, 10e, 10f):

1) внутри L-FF структура ВКС сжимается значительно — на 1.66 Å; пустой «пояс» внутри ВКС значительно уменьшился в диаметре (почти на 2 Å (1.96)), т. е. фактически исчез (см. рис. 18);

2) внутри D-FF структура ВКС сжимается не так значительно — на 0.66 Å; пустой «пояс» внутри ВКС уменьшился в диаметре на 0.9 Å ~ 1 Å, но при этом остался (рис. 18).

Эти результаты имеют ясный физический смысл и вполне объясняются рассчитанными изменениями энергий до и после оптимизации (Табл. 4, 6; п. 4.4, 4.5) — полных энергий  $\Delta E_t$  и энергии связывания  $\Delta E_b$ . Тут происходит, во-первых, понижение обеих энергий для извлеченных кластеров воды (причем для D-FF более значительное, чем для L-FF); во-вторых, для обеих структур HT, заполненных водой, как для D-FF, так и для L-FF, энергия  $E_t$  и  $E_b$  уменьшились более чем в 2 раза по сравнению с уменьшением энергии только извлеченных кластеров воды.

Прежде всего, понятно, что реорганизция структур в процессе оптимизации происходит в соответствии с общим физическим принципом минимума энергии систем в равновесном оптимальном состоянии. Далее, изменения энергии в самом водном кластере происходят только из-за перестройки молекул воды в кластере: изменений во взаимодействии Ван-дер-Ваальса между молекулами воды и реорганизации структуры сетки их водородных связей.

В то же время изменение энергии целиком во всей нанотрубке, заполненной водой, происходит и при образовании водородных связей и вандерваальсовом взаимодействии между кластером воды и внутренней поверхностью нанотрубки. А это уже требует вдвое больше энергии, чем простая перестройка связей и взаимодействий внутри кластера воды.

Таким образом, основной физический механизм перестройки структур ВКС, находящихся внутри НТ, соответствует основному сдвигу энергий взаимодействия внутри этих структур и с гидрофильными сайтами NH<sub>3</sub><sup>+</sup> и COO<sup>-</sup> молекул FF. И все это связано с изменениями VdW-энергий и энергии водородных связей структур молекул воды. Это хорошо видно по изменениям кластеров экстрагированных молекул воды, полученных после оптимизации, и их энергий ΔE<sub>t</sub> и ΔE<sub>b</sub>, как обсуждалось выше (разделы 4.4, 4.5).

Отметим здесь также, что вышеописанные результаты коррелируют с данными работы [83]. В этой работе исследовались аналогичные нанотрубки на основе FF (но только для L-FF типа) методами молекулярной динамики (МД) на основе функционала плотности, в модели сильной связи (DFTB), при различных температурах и в сравнении с экспериментальными рентгеновскими данными при различных температурах. При этом было показано, аналогично нашей работе, что водородные связи могут изменяться (попеременно образовываться и разрушаться), а молекулы воды — сдвигаться как вдоль оси нанотрубки, так и в поперечном этой оси направлении. Причем изменение и нарушение водородных связей между водой и стенкой НТ тут сильно зависит от температуры и состояния самого гидрофильного сайта.

Отметим, что в результате применения данного метода МД мы получаем также систему в минимуме ее полной энергии, но при ее динамической эволюции во времени. В нашем же методе оптимизации полной энергии системы эволюция ее происходит в геометрической перестройке расположения элементов системы (атомов и молекул) в пространстве. При этом в нашем случае исходная структура соответствует практически состоянию системы при низких температурах, близких к температуре абсолютного нуля, а оптимизированная структура будет близка к состоянию при комнатной температуре.

Таким образом, мы можем сравнить состояния при низкой и комнатной температурах, полученные в работе [83], с нашими результатами.

Оказалось, что при низких температурах (~100 К) водные структуры внутри нанотрубки формируют льдоподобные псевдотетраэдрические упорядоченные структуры типа квазиодномерной (1D) проволоки (или провода) [83]. Эти структуры аналогичны нашим исходным структурам гексагонального льда.

Характерно, что здесь отмечаются две аналогичные области в структуре этих водно-ледяных кластеров: в работе [83] это кольца с диаметрами ~ 7.09 Å ~ 7.41 Å (то есть тут пустой «пояс» ~0.32 Å; или радиусами порядка ~ 3.545 Å и ~ 3.705 Å, и, соответственно, с «поясом» ~ 0.16 Å, что несколько меньше нашего значения ~ 0.5 Å). Причем при этой температуре как внутри водных наноструктур, так при их связи с поверхностью нанотрубки (с группами  $\rm NH_3^+$  и COO<sup>-</sup>) формируются сильные водородные связи.

При повышении температуры до 250 К (и далее до 300 К — комнатной температуры, и выше) водородные связи между стенкой полости и наноразмерной водой перестраиваются, ее тетраэдрическое и одномерное упорядочивание искажается. Водная сетка становится ограниченной вдоль оси полости, и формируется структура типа ломаной спирали (что также аналогично нашим результатам). При комнатной температуре и выше её, по данным работы [83], происходит уже и разрушение водородных связей между ВКС и стенкой нанотрубки.

Причём в итоге эта мобильная «жидкая» вода, описанная в [83], может располагаться в тетраэдрической конфигурации, но она мало похожа на обычную «связанную» воду.

При этом диаметры водных колец в работе [83] несколько увеличились и почти совпали (~7.6 Å ~7.7 Å или радиусы ~3.8 Å и ~3.85 Å, то есть ширина «пояса» стала равной ~0.05 Å). И это также соответствует и нашему случаю с L-FF (по результатам метода ВДА), когда этот «пояс» практически исчез.

#### 6. Заключение

Таким образом, можно заключить, что под действием внешних по отношению к ВКС дифенилаланиновых структур нанотрубок D-FF и L-FF PNT внутренняя водная нанотрубка приобретает такие особые полярные и хиральные свойства, которые образуются в результате самосогласованного и самоорганизованного процесса. Этот процесс модулируется и индуцируется внутри нанотрубок значительным электрическим полем, создаваемым сильно ориентированными дипольными моментами дипептидов D-FF и L-FF, с учетом особенностей распределения этих дипольных моментов, которые различны для каждого типа хиральности.

При этом методы ВДА позволяют более детально (как визуально, так и количественно) проследить и оценить изменения, происходящие при оптимизации и перестройке структур ВКС, а также их взаимодействии с внутренней поверхностью дифенилаланиновой нанотрубки (особенно в областях гидрофильных сайтов NH<sub>3</sub><sup>+</sup> и СОО<sup>-</sup> молекул FF).

Полученные результаты и особенности структурных перестроек и взаимодействий ВКС внутри таких пептидных нанотрубок будут полезны и необходимы при дальнейших исследованиях возможностей применения FF PNT в бионанотехнологиях. В частности, при разработке способов их использования в качестве контейнеров для адресной доставки лекарственных средств. Такие работы в настоящее время активно разворачиваются во всем мире.

### 7. Библиографический список

- 1. Calvin M. Chemical evolution. Molecular evolution, towards the origin of living system on the Earth and elsewhere. Oxford: AT the Claredon Press, 1969.
- 2. Lehninger A.L. Biochemistry. The molecular basis of cell structure and function. New York: Worth Publishers Inc., 1972.
- 3. Yashima, E.; Ousaka, N.; Taura, D.; Shimomura, K.; Ikai, T.; Maeda, K. Supramolecular helical systems: Helical assemblies of small molecules, foldamers, and polymers with chiral amplification and their functions. Chem. Rev. 2016, 116, 13752–13990. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00354.
- 4. Pachahara, S.K.; Subbalakshmi, C.; Nagaraj, R. Formation of nanostructures by peptides. Curr. Protein Pept. Sci. 2017, 18, 1–19. doi: 10.2174/1389203717666160724210.
- 5. Aryaa S.K., Solankia P.R., Dattab M., Malhotra B.D. Recent advances in selfassembled monolayers based biomolecular electronic devices. J. Biosensors and Bioelectronics. 2009. V. 24(9). P. 2810–2817.
- 6. 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.
- Prakash Sharma, P., Rathi, B., and Rodrigues, J. (2015). Self-assembled peptide nanoarchitectures: applications and future aspects. Curr. Top. Med. Chem., V. 15, 1268–1289. doi: 10.2174/1568026615666150408105711.
- 8. Quiñones, J. P., Peniche, H., and Peniche, C. (2018). Chitosan based selfassembled nanoparticles in drug delivery. Polymers, V.10, 235. doi: 10.3390/ polym10030235.
- 9. Linus Pauling and Robert B. Corey. Configurations of Polypeptide Chains with Favored Orientations around Single Bonds. PNAS, 1951, V. 37 (11), 729-740. doi: 10.1073/pnas.37.11.729.
- 10. Cantor Ch. R., Schimel P.R. Biophysical Chemistry. Part 3. The Behavior of Biological Molecules. San Francisco: W.H. Freeman and Company, 1980.
- Tverdislov V.A. Chirality as a primary switch of hierarchical levels in molecular biological systems. Biophysics. 2013. V. 58(1). P. 128–132. doi: 10.1134/ S0006350913010156.
- 12. Tverdislov V.A. Malyshko E.V. On regularities in the spontaneous formation of structural hierarchies in chiral systems of nonliving and living matter. Physics-Uspekhi, 2019, vol. 62 (4), 354-363. DOI: 10.3367/UFNe.2018.08.038401.
- V.S. Bystrov, P.S. Zelenovskiy, A.S. Nuraeva, S. Kopyl, O.A. Zhulyabina, V.A. Tverdislov. Chiral peculiar properties of self-organization of diphenylalanine peptide nanotubes: modeling of structure and properties. -Mathematical Biology and Bioinformatics, Vol.14, № 1, 94-124 (2019). - doi: 10.17537/2019.14.
- 14. Mason S.F. Origins of biomolecular handedness. Nature. 1984. V. 311. P. 19-23.

- 15. Chirality and Biological Activity. Eds. Holmstedt B., Frank H., Testa B.New York: Liss, 1990.
- Тишков В.И. Регенерация кофакторов в биосинтезе хиральных соединений с помощью дегидрогеназ. Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. ХИМИЯ. 2002. Т. 43. № 6. С. 381–388.
- 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 (3), стр. 346-351.
- Beloglazova, I.B., Plekhanova, O.S., Katkova, E.V., et al.: Molecular modeling as a new approach to the development of urokinase inhibitors. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 158(5), 700–704 (2015), doi: 10.1007/ s10517-015-2839-3.
- 19. Sulimov A.V., Kutov D.C., Taschilova A.S., et al. 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, SsS 2020, том 7, № 3, с. 41-56. doi: 10.14529/jsfi200305.
- Orsi M. Molecular simulation of self-assembly. In: Self-assembling Biomaterials. 1st Edition. Molecular Design, Characterization and Application in Biology and Medicine. Eds: Azevedo H.S., da Silva R.M.P. Woodhead Publishing. Series in Biomaterials, Elsevier Ltd. 2018. P. 305-318.
- 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(10). P. 3677–83.
- Frith W.J. Self-assembly of small peptide amphiphiles, the structures formed and their applications. (A foods and home and personal care perspective). Philos. Trans. A. 2016. V. 374(2072). P. 2015–0138. doi: 10.1098/ rsta.2015.0138.
- 23. Brandon C.J., Martin B.P., McGee K.J., Stewart J.J.P., Braun-Sand S.B. An approach to creating a more realistic working model from a protein data bank entry. J. Mol. Mod. 2015. V. 21. P. 1–11.
- 24. Ghadiri M.R., Granja J.R., Milligan R.A., McRee D.E., Hazanovich N. Self assembling organic nanotubes based on a cyclic peptide architecture. Nature. 1993. V. 366. P. 324–327.
- 25. Görbitz C.H. Nanotube formation by hydrophobic dipeptides. Chem. Eur. J. 2001. V. 7. P. 5153–5159. doi: 10.1002/1521-3765(20011203)7:23<5153::AID-CHEM5153>3.0.CO;2-N.
- 26. C. H. Gorbitz. Hydrophobic dipeptides: the final piece in the puzzle. Acta Cryst.., B74, 311-318 (2018). https://doi.org/10.1107/S2052520618007151.
- Vladimir Bystrov. Computer Simulation Nanostructures: Bioferroelectric Amino Acids. Bioferroelectricity: Peptide nanotubes and thymine nucleobase. - LAP LAMBERT Academic Publishing, 2020. - 137 pages. ISBN: 978-620-2-91926-5.

- V. S. Bystrov, I. K. Bdikin and Budhendra Singh. Piezoelectric and ferroelectric properties of various amino acids and tubular dipeptide nanostructures: Molecular modelling. - Nanomaterials Science and Engineering, Vol. 2, No. 1, pp. 11-24 (2020). doi: https://doi.org/10.34624/nmse.v2i1.8259.
- 29. Sedman V.L., Adler-Abramovich L., Allen S., Gazit E., Tendler S.J.B. Direct observation of the release of phenylalanine from diphenilalanine nanotubes. J. Am. Chem. Soc. 2006. V. 128. P. 6903–6908.
- Scanlon S., Aggeli A. Self-assembling peptide nanotubes. Nano Today. 2008. V. 3. P. 22–30.
- Shklovsky J., Beker P., Amdursky N., Gazit E., Rosenman G. Bioinspired peptide nanotubes: deposition technology and physical properties. Mater. Sci. Eng. B. 2010. V. 169. P. 62–66. doi: 10.1016/j.mseb.2009.12.040.
- Bystrov V.S., Bdikin I., Heredia A., Pullar R.C., Mishina E., Sigov A., Kholkin A.L. Piezoelectricity and Ferroelectricity in biomaterials from proteins to self-assembled peptide nanotubes. In: Piezoelectric nanomaterials for biomedical applications. Eds. Ciofani G., Menciassi A. Berlin: Springer, 2012. P. 187–211.
- Bystrov V.S., Seyedhosseini E., Kopyl S., Bdikin I.K., Kholkin A.L. Piezoelectricity and ferroelectricity in biomaterials: molecular modeling and piezoresponse force microscopy measurements. J. Appl. Phys. 2014. V. 116(6). P. 066803. doi: 10.1063/1.4891443.
- 34. Bystrov V.S. Computer simulation nanostructures: bioferroelectric peptide nanotubes. Saarbrucken: LAP Lambert Academic Press, 2016. ISBN 978-3-659-92397-5.
- 35. Bystrov V.S., Paramonova E.V., Bdikin I.K., 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(1). P. 3–24.
- 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. Cryst. Growth Des. 2016. V. 16. P. 1472–1479.
- 37. Reches M., Gazit E. Controlled patterning of aligned self-assembled peptide nanotubes. Nature Nanotech. 2006. V. 1. P. 195–200.
- 38. Adler-Abramovich L., Gazit E. The physical properties of supramolecular peptide assemblies: from building block association to technological application. Chem. Soc. Rev. 2014. V. 43. P. 6881–6893.
- 39. Amdursky N., Molotskii M., Aronov D., Adler-Abramovich L., Gazit E., Rozenman G. Blue luminescence based on quantum confinement at peptide nanotubes. Nano Letters. 2009. V. 9. № 9. P. 3111–3115.
- 40. 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. № 43. P. 29681–29685.

- P. S. Zelenovskiy, A. S. Nuraeva, S. Kopyl, S. G. Arkhipov, S. G. Vasilev, V. S. Bystrov, D. A. Gruzdev, M.Waliczek, V.Svitlyk, V. Ya. Shur, L. Mafra, and A. L. Kholkin. Chirality-dependent growth of self-assembled diphenylalanine microtubes. - Cryst. Growth Des., V. 19, pp. 6414–6421 (2019). - https:// doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00884.
- Bystrov V.S., Kopyl S.A., Zelenovskiy P., Zhulyabina O.A., Tverdislov V.A., Salehli F., Ghermani N.E., Shur V.Ya., Kholkin A.L. Investigation of physical properties of diphenylalanine peptide nanotubes having different chiralities and embedded water molecules. Ferroelectrics. 2018. V. 525. P. 168–177. doi: https://doi.org/10.1080/00150193.2018.14328.
- Bystrov V.S., Zelenovskiy P.S., Nuraeva A.S., Kopyl S.A., Zhulyabina O.A., Tverdislov V.A. Molecular modeling and computational study of the chiraldependent structures and properties of the self-assembling diphenylalanine peptide nanotubes. J. Mol. Mod., 2019, Vol. 25, 199 (18 crp.). doi: 10.1007/ s00894-019-4080-x.
- 44. V. S. Bystrov, J. Coutinho, P. S. Zelenovskiy, A. S. Nuraeva, S. Kopyl, S. V. Filippov, O. A. Zhulyabina, V. A. Tverdislov. Molecular modeling and computational study of the chiral-dependent structures and properties of the self-assembling diphenylalanine peptide nanotubes, containing water molecules. Journal of Molecular Modeling, Vol. 26 (11), 326 (2020). doi: doi: 10.1007/s00894-020-04564-5.
- 45. 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, Vol. 10 (10), 1999 (2020). doi: 10.3390/nano10101999.
- 46. V.S. Bystrov, J. Coutinho, O.A. Zhulyabina, S.A. Kopyl, P.S. Zelenovskiy, A.S. Nuraeva, V.A. Tverdislov, S.V. Filippov, A.L. Kholkin, V.Ya. Shur. Modelling and physical properties of diphenylalanine peptide nanotubes containing water molecules. - Ferroelectrics, Vol. 574, pp. 78-91 (2021) doi: doi: 10.1080/00150193.2021.1888051.
- 47. Giti Emtiazi, Tayebeh Zohrabi, Lai Yeng Lee, Neda Habibi, Ali Zarrabi. Covalent diphenylalanine peptide nanotube conjugated to folic acid/magnetic nanoparticles for anti-cancer drug delivery. J. Drug Delivery Science and Technology, V. 41, (2017), 90-98. doi: doi: 10.1016/j.jddst.2017.06.005.
- Rondes F. Silva, Daniele R. Araújo, Emerson R. Silva, Rômulo A. Ando, and Wendel A. Alves. L-Diphenylalanine Microtubes As a Potential Drug-Delivery System: Characterization, Release Kinetics, and Cytotoxicity. Langmuir, 2013, 29, 10205–10212. doi: 10.1021/la4019162.
- 49. Filippov S.V., Bystrov V.S. A Visual Differential Analysis of Structural Features of Internal Cavities in Two Chiral Forms of Diphenylalanine Nanotubes. Biophysics, Vol. 65 (3), 374–380 (2020). doi: 10.1134/S0006350920030057.

- Филиппов С.В., Лихачёв И.В., Быстров В.С. Визуально-дифференциальный анализ структурных перестроек водных кластерных структур, находящихся во внутренней полости D-FF нанотрубок. Актуальные вопросы биологической физики и химии. Научный журнал (Севастополь). 2020, Том. 5, № 3, Стр. 415-423.
- 51. Быстров В.С., Филиппов С.В., Жулябина О.А., Твердислов В.А. Молекулярное моделирование структуры и свойств дифенилаланиновых пептидных нанотрубок разной хиральности, содержащих молекулы воды. Актуальные вопросы биологической физики и химии. Научный журнал (Севастополь). 2020, Том. 5, № 2, стр. 261-268.
- 52. The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC). [Электронный ресурс] URL: https://www.ccdc.cam.ac.uk/ (дата обращения: 2019). Crystallographic data for D-FF microtubes reported in this paper have been deposited in the Cambridge Crystallographic Data Centre, no. CCDC 1853771.
- 53. Kohn W., Sham L.J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. Phys. Rev. 1965. V. 140 P. A1133.
- 54. VASP (Vienna Ab initio Simulation Package). [Электронный ресурс] URL: https://www.vasp.at/ (дата обращения: 27 July 2020).
- 55. Kresse G., Hafner J. Ab initio. Phys. Rev. B. 1994. V. 49. P. 14251–14269.
- 56. Kresse, G.; Furthmuller, J. Ecient iterative schemes for ab initio total-energy calculations using a plane-wave basis set. Phys. Rev. B Condens. Matter Mater. Phys. 1996, 54, 11169–11186.
- 57. Kresse, G.; Joubert, D. From ultrasoft pseudopotentials to the projector augmented-wave method. Phys. Rev. B Condens. Matter Mater. Phys. 1999, 59, 1758–1775.
- 58. Perdew, J.P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. Phys. Rev. Lett. 1996, 77, 3865–3868.
- 59. Paier, J.; Hirschl, R.; Marsman, M.; Kresse, G. The Perdew-Burke-Ernzerhof exchange-correlation functional applied to the G2-1 test set using a plane-wave basis set. J. Chem. Phys. 2005, 122, 234102.
- 60. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, S. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (dft-d) for the 94 elements H-Pu. J. Chem. Phys. 2010, 132, 154104.
- 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.
- 62. Stewart J.J.P. Optimization of Parameters for Semiempirical Methods. I. Method. J. Comput. Chem. 1989. V. 10. P. 209.
- 63. Stewart J.J.P. Optimization of Parameters for Semiempirical Methods. II. Applications. J. Comput. Chem. 1989. V. 10. P. 221.
- 64. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements. J. Mol. Mod. 2007. V. 13. №. 12. P. 1173–1213.

- 65. Rocha, G.B.; Freire, R.O.; Simas, A.M.; Stewart, J.J.P. RM1: A Reparameterization of AM1 for Y, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. J. Comput. Chem. 2006, 27, 1101–1111.
- 66. Lima, N.B.D.; Rocha, G.B.; Freire, R.O.; Simas, A.M. RM1 Semiempirical Model: Chemistry, Pharmaceutical Research, Molecular Biology and Materials Science. J. Braz. Chem. Soc. 2019, 30, 683–716.
- 67. Novotny M., Kleywegt G.J. A survey of left-handed helices in protein structures. J. Mol. Biol. 2005. V. 347. № 2. P. 231–410. doi: 10.1016/j.jmb.2005.01.037.
- Gremer L. et al., Fibril structure of amyloid-b(1–42) by cryo–electron microscopy. Science, Vol. 358, 116–119 (2017). - http://science.sciencemag.org/ content/358/6359/116
- Andrade-Filho T., Martins T.C., Ferreira F.F., Alves W.A., Rocha A.R. Waterdriven stabilization of diphenylalanine nanotube structures. Theor. Chem. Acc. 2016. V. 135. № 8. P. 185. doi: 10.1007/s00214-016-1936-3.
- 70. O'Boyle, N.M., Banck, M., James, C.A. et al. Open Babel: An open chemical toolbox. J Cheminform 3, 33 (2011). https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33.
- 71. Blender is the free and open source 3D creation suite. It supports the entirety of the 3D pipeline — modeling, rigging, animation, simulation, rendering, compositing and motion tracking, even video editing and game creation. [Электронный pecypc]. URL: https://www.blender.org (дата обращения: 05.04.2021).
- 72. Филиппов С.В., Сивожелезов В.С. Метод построения динамических молекулярных моделей в среде открытой 3D-платформы Blender на примере B2 -адренорецептора // Доклады Международной конференции "Математическая биология и биоинформатика". Под ред. В.Д. Лахно. Том 7. Пущино: ИМПБ РАН, 2018. Статья № е45. doi:10.17537/icmbb18.23.
- 73. Филиппов С.В. Методы работы с динамическими молекулярными моделями, построенными в среде открытого 3D редактора Blender // Доклады Международной конференции "Математическая биология и биоинформатика". Под ред. В.Д. Лахно. Том 7. Пущино: ИМПБ РАН, 2018. Статья № е43. doi:10.17537/icmbb18.62.
- 74. С.В. Филиппов. Визуализация макромолекул в 3D-редакторах: метод идентификации атомов на изображениях //Информационные технологии и математическое моделирование (ИТММ-2019): Материалы XVIII Международной конференции имени А.Ф. Терпугова (26?30 июня 2019 г.). – Томск: Изд-во НТЛ, 2019. – Часть 1, с. 169-174.
- 75. С.В. Филиппов, Р.В. Полозов, В.С. Сивожелезов. Визуализация пространственных структур (био)макромолекул: построение «гипсометрических» карт // Информационные технологии и математическое моделирование (ИТММ-2019): Материалы XVIII Международной конференции имени А.Ф. Терпугова (26?30 июня 2019 г.). – Томск: Изд-во НТЛ, 2019. – Часть 1, с. 163-168.

- 76. Филиппов С.В., Полозов Р.В., Сивожелезов В.С. Визуализация пространственных структур (био)макромолекул в виде подобных гипсометрическим карт // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 2019. № 61. 14 с. doi:10.20948/prepr-2019-61 URL: http://library.keldysh.ru/preprint.asp? id=2019-61.
- 77. Филиппов С.В., Полозов Р.В., Сивожелезов В.С. "Гипсометрические" карты пространственных молекулярных структур // Марчуковские научные чтения - 2019 : Тезисы Международной конференции "Актуальные проблемы вычислительной и прикладной математики" / Ин-т вычислительной математики и матем. геофизики СО РАН. Новосибирск, 1?5 июля 2019 г. ? Новосибирск : ИПЦ НГУ, 2019. - 167 с. doi: 10.24411/9999-017А-2019-10324.
- 78. Филиппов С.В. Проекционные "гипсометрические" карты молекулярных структур, 3D-редактор Blender: идентификация атомов // Марчуковские научные чтения - 2019 : Тезисы Международной конференции "Актуальные проблемы вычислительной и прикладной математики" / Ин-т вычислительной математики и матем. геофизики СО РАН. Новосибирск, 1?5 июля 2019 г. ? Новосибирск : ИПЦ НГУ, 2019. - 167 с. doi: 10.24411/9999-017А-2019-10323.
- 79. Schneider, C. A.; Rasband, W. S. & Eliceiri, K. W. (2012), "NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis", Nature methods 9(7): 671-675, PMID 22930834 (on Google Scholar).
- 80. LibreOffice кроссплатформенный, свободно распространяемый офисный пакет с открытым исходным кодом. [Электронный pecypc]. URL: https:// www.libreoffice.org (дата обращения: 07.04.2021).
- 81. David Tschumperle, Sebastien Fourey, "G'MIC (GREYC's Magic for Image Computing): A Full-Featured Open-Source Framework for Image Processing", [Электронный ресурс]. URL: https://gmic.eu (дата обращения: 07.04.2021).
- 82. Photo Reactor is a Nodal Image Processor, [Электронный ресурс]. URL: https://www.mediachance.com/reactor/index.html (дата обращения: 07.04.2021).
- Salehli F., Aydin A.O., Chovan D., Kopyl S., Bystrov V., Thompson D., Tofail S.A.M., Kholkin A. Nanoconfined water governs polarization-related properties of self-assembled peptide nanotubes. Nano Select 2021;2:817–829. doi: 10.1002/nano.202000220.