



Получено: 2.03.2022 г. | Принято: 13.03.2022 г. | DOI: <https://doi.org/10.22184/1993-8578.2022.15.2.96.104>

Научная статья

МЕТОД ОЦЕНКИ ХИРАЛЬНОСТИ БЕЛКОВ И ФЕНИЛАЛАНИНОВЫХ НАНОТРУБОК КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ НАНОБИОИНЖЕНЕРИИ

А.Э.Сидорова¹, к.т.н., доц., ORCID: 0000-0002-9386-0178

В.С.Быстров², д.ф.-м.н., гл. науч.сотр., ORCID: 0000-0003-1487-9469

А.О.Луценко¹, магистрант, ORCID: 0000-0003-3274-0647

Д.К.Шпигун¹, магистрант, ORCID: 0000-0001-9130-2415

Е.В.Белова¹, к.ф.-м.н., ст. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-7701-8765 / sky314bone@mail.ru

Аннотация. Работа посвящена рассмотрению закономерностей пространственного структурообразования в белках и их применению в нанобиоинженерии. Представлены методы оценки хиральности регулярных и нерегулярных структур белка, а также спиральных нанотрубок на основе фенилаланина. Рассчитаны величина и знак хиральности α -, 3_{10} - и п-спиралей, β - и α -поворотов, Ω -петель, а также правых и левых фенилаланиновых нанотрубок. Полученные результаты могут быть использованы в управлении сборкой природных и искусственных белков.

Ключевые слова: нанобиоинженерия, хиральность, фенилаланиновые нанотрубки, регулярные и нерегулярные структуры белка, природные и искусственные белки

Для цитирования: А.Э.Сидорова, В.С.Быстров, А.О.Луценко, Д.К.Шпигун, Е.В.Белова. Метод оценки хиральности белков и фенилаланиновых нанотрубок как эффективный инструмент нанобиоинженерии. НАНОИНДУСТРИЯ. 2022. Т. 15, № 2. С. 96-104. <https://doi.org/10.22184/1993-8578.2022.15.2.96.104>

Received: 3.03.2022 | Accepted: 13.03.2022 | DOI: <https://doi.org/10.22184/1993-8578.2022.15.2.96.104>

Original paper

METHOD FOR ASSESSMENT OF THE CHIRALITY OF PROTEINS AND PHENYLALANINE NANOTUBES AS AN EFFECTIVE TOOL OF NANOBIOENGINEERING

A.E.Sidorova¹, Cand. of Sci. (Tech), Docent, ORCID: 0000-0002-9386-0178

V.S.Bystrov², Doct. of Sci. (Physics and Mathematics), Leading Scientist, ORCID: 0000-0003-1487-9469

A.O.Lutsenko¹, Master's Degree Student, ORCID: 0000-0003-3274-0647

D.K.Shpigun¹, Master's Degree Student, ORCID: 0000-0001-9130-2415

E.V.Belova¹, Cand. of Sci. (Physics and Mathematics), Senior Researcher, ORCID: 0000-0002-7701-8765 / sky314bone@mail.ru

Annotation. The work is devoted to the consideration of regularities of spatial structure formation in proteins and their application in nanobioengineering. Methods for estimating the chirality of regular and irregular

¹ МГУ имени М.В.Ломоносова, физический факультет / Novosibirsk State Technical University, Moscow, Russia

² Институт математических проблем биологии РАН – филиал Федерального государственного учреждения "Федеральный исследовательский центр Институт прикладной математики им. М.В.Келдыша Российской академии наук" / Institute of Mathematical Problems of Biology RAS – The Branch of Keldysh Institute of Applied Mathematics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia



protein structure, as well as helical nanotubes based on phenylalanine are presented. The magnitude and the chirality sign of α -, 3_{10} -, and π -helices, β - and α -turns, Ω -loops, and right-handed and left-handed phenylalanine nanotubes have been calculated. The obtained results can be used to control the assembly of natural and artificial proteins.

Keywords: nanobioengineering, chirality, phenylalanine nanotubes, regular and irregular protein structures, natural and artificial proteins

For citation: A.E.Sidorova, V.S.Bystrov, A.O.Lutsenko, D.K.Shpigun, E.A.Belova. Method for assessment of the chirality of proteins and phenylalanine nanotubes as an effective tool of nanobioengineering. NANOINDUSTRY. 2022. V. 15, no. 2. PP. 96-104. <https://doi.org/10.22184/1993-8578.2022.15.2.96.104>

ВВЕДЕНИЕ

Сравнительно недавно выявлена закономерность смены знака хиральности в структурно-функциональной иерархии белковых структур левые (L)-правые (D)-левые (L)-правые (D) [1, 2]. Для подтверждения этой теории разработаны векторные методы, позволяющие определять хиральность регулярных и нерегулярных белковых структур разных уровней иерархии [3-7], которые в процессе самоорганизации формируются из исходно левых цепочек аминокислотных остатков.

При укладке полипептидной цепи в трехмерную конструкцию происходит формирование, спиралей, суперспиралей, поворотов и петель (рис.1).

В качестве регулярных вторичных структур рассмотрены α -, 3_{10} и π -спирали, а в качестве нерегулярных - β - и α -повороты, Ω -петли. Если регулярные структуры формируют каркас белка в ходе фолдинга, то нерегулярные структуры выполняют роль связующего звена между регулярными вторичными структурами и составляют 30-50% вторичной структуры глобулярных белков и часто присутствуют в активных центрах белка, способствуя специфическому взаимодействию между молекулами. Создание авторского метода оценки знака и величины хиральности различных белковых структур позволило расширить наши знания относительно их структуры и, следовательно, функций, что может быть непосредственно использовано в белковом дизайне.

Метод на основе векторов дипольных моментов позволяет рассчитывать хиральность фенилаланиновых спиральных нанотрубок [6] - биомолекулярных наноструктур, которые являются привлекательными объектами в различных областях биомедицины и биотехнологии. Искусственные пептиды, подобно природным, способны к самосборке в зависимости от выполнения определенной функции (например, пролиферации клеток регенерации аксонов, культивированию стволовых клеток, связыванию ДНК и т.д.). Одним

INTRODUCTION

The regularity of chirality sign reversal in the structural-functional hierarchy of protein structures left (L)-right (D)-left (L)-right (D) has been revealed relatively recently [1, 2]. To confirm this theory, vectorial methods have been developed to determine chirality of regular and irregular protein structures of different hierarchical levels [3-7], which are formed from initially left-handed chains of amino acid residues in the self-organization process.

When a polypeptide chain is stacked into a three-dimensional structure, it forms spirals, superspirals, twists, and loops (Fig.1).

The α -, 3_{10} - and π -helices are considered as regular secondary structures, while β - and α -turns, and Ω -loops are considered as irregular ones. While regular structures form the protein framework during folding, irregular structures act as a link between regular secondary structures, constitute 30-50% of the secondary structure of globular proteins and are often present in active centres

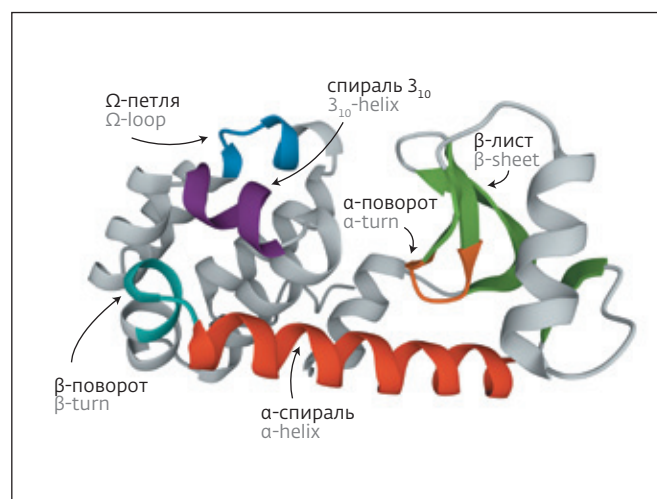


Рис.1. Элементы вторичной структуры белка 2LZM [8]
Fig.1. Elements of the secondary structure of protein 2LZM [8]



из примеров самосборки сложных биомолекулярных структур является формирование спиральных структур дифенилаланина на основе дипептидов фенилаланиновой аминокислоты (F или Phe) [9–13]. Было установлено, что дипептиды FF образуют именно спиральные нанотрубки (PNT), причем разной хиральности [14–16]. В то же время оказалось, что и сами молекулы фенилаланина также могут образовывать нанотрубки и нанотрубки [17, 18]. Дипептид дифенилаланин и пептидные нанотрубки (PNT) на его основе (FF PNT) представляют значительный интерес ввиду структурных и физических свойств, важных в различных областях биоинженерии. Они являются биосовместимыми и демонстрируют отличную механическую и химическую стабильность, имеют пьезоэлектрические и оптические свойства. Эти свойства сделали их перспективными кандидатами для создания различных датчиков и устройств наноиндустрии. Также есть данные о возможном применении нанотрубок на основе дифенилаланина при адресной доставке лекарственных препаратов [19, 20]. Мы представляем здесь модельные структуры фенилаланиновых нанотрубок разной хиральности [21] и методы оценки их хиральности, что также может иметь перспективы применения в медицине и наноиндустрии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Белковые структуры характеризуются четко определенным расположением атомов углерода. Для оценки знака хиральности регулярных и нерегулярных вторичных белковых структур достаточным условием является взаимное расположение α -углеродов – опорных точек в спиральных, поворотах и петлях (рис.2) [3–5, 7]. Это позволяет строить последовательные векторы, соединяющие опорные точки в спиральных белках, и по методу смешанного векторного произведения рассчитывать величину и знак хиральности спиральных и нерегулярных структур [7].

Хиральность суперспирали – структуры следующего уровня иерархии – зависит от направления закрутки каждой отдельной α -спирали относительно оси всей суперспирали, то есть угла между осью суперспирали и осями образующих спиралей. Величина угла определяется с помощью скалярного произведения, которое для тупых углов отрицательно, а для острых – положительно. Оценка знака хиральности суперспирали рассчитывается с помощью усреднения значения косинуса соответствующего угла для всех спиралей, образующих суперспираль (рис.3) [5].

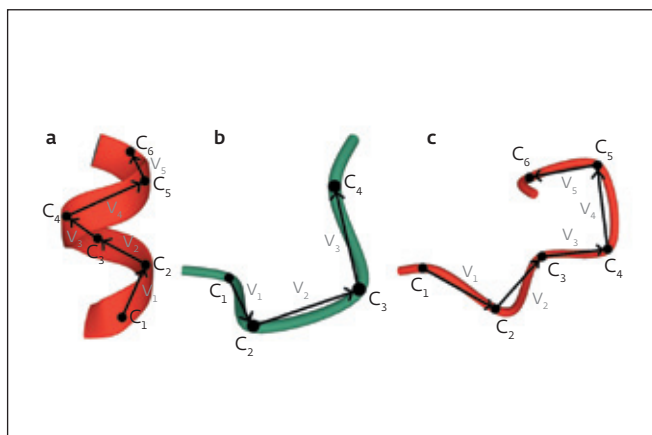


Рис.2. Графическое построение векторов v_i для расчета смешанного векторного произведения спиральных структур белков. C_i – атомы α -углеродов – опорных точек в спиральных: а – α -спираль (белок 1L63 [22]); б – β -поворот (белок 1A4G [23]); в – Ω -петля (белок 1ACT [24])

Fig.2. Graphical construction of vectors v_i to calculate the mixed vector product of protein helical structures. C_i are atoms of α -carbons – anchor points in helices: а – α -helix (protein 1L63 [22]); б – β -turn (protein 1A4G [23]); в – Ω -loop (protein 1ACT [24])

of protein, contributing to specific interactions between molecules. Development of the author's method for assessing the sign and magnitude of the different protein structures chirality has improved our knowledge of their structure and, therefore, functions, which can be directly applied in protein design.

The method based on dipole moment vectors enables to calculate chirality of phenylalanine helical nanotubes [6], which are biomolecular nanostructures that are attractive targets in various fields of biomedicine and biotechnology. Artificial peptides, like natural peptides, are capable of self-assembly depending on a particular function (e.g. cell proliferation axon regeneration, stem cell culture, DNA binding, etc.). Formation of helical structures of diphenylalanine based on phenylalanine amino acid dipeptides (F or Phe) [9–13] present an example of self-assembly of complex biomolecular structures. It was found that the FF dipeptides form exactly spiral nanotubes (PNT) with different chirality [14–16]. At the same time, it turned out that phenylalanine molecules themselves can also form nanofibrils and nanotubes [17, 18]. Diphenylalanine dipeptide and peptide nanotubes (PNT) based on it (FF PNT) are of considerable interest due to their structural and physical properties important in various fields of bioengineering. They are biocompatible and present excellent mechanical



Применительно к биоинженерии, на основе описанной выше методики оценки хиральности белковых структур [4, 5, 7] был предложен и аналогичный метод определения хиральности фенилаланиновых и дифенилаланиновых спиральных структур, основанный на четкой пространственной последовательности в этих спиральях векторов дипольных моментов отдельных молекул пептидов [6, 7] (рис.4).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Авторами проведен анализ хиральности 26150 спиральных структур α -, 3_{10} - и π -спиралей. Все исследованные α -, 3_{10} -спирали, согласно нашему методу, являются в подавляющем большинстве правозакрученными [7], что полностью согласуется с концепцией хиральной иерархии белковых структур [1, 2]. Левые α -спирали составляют 0,06% от общего количества α -спиралей, а левые 3_{10} -спирали – 4,6% от общего количества спиралей 3_{10} . Все π -спирали (структуры из [26]) – правые. Также рассмотрено 78 α -поворотов, 850 β -поворотов и 190 Ω -петель. Полученные результаты показали, что для всех рассмотренных спиралей и поворотов мера хиральности линейно зависит от числа атомов в спирали. Учитывая сложную пространственную ориентацию петель (рис.2с), значение их хиральности, в зависимости от количества последовательных расчетных остатков, может изменяться как по знаку, так и количественно [7] (табл.1).

Таблица 1. Этапы расчета значения хиральности Ω -петли 2ACT (остатки 8–13), белок 1BKV

Table 1. Steps for chirality value calculation of the 2ACT (residues 8-13) Ω -loop, protein 1BKV

Количество остатков Quantity of residues	Количество векторов Quantity of vectors	Количество смешанных произведений Number of mixed products	Общая хиральность на данном шаге Common chirality on the step
1	-	-	0
2	1	-	0
3	2	-	0
4	3	1	0,0554
5	4	2	0,0077
6	5	3	0,0508

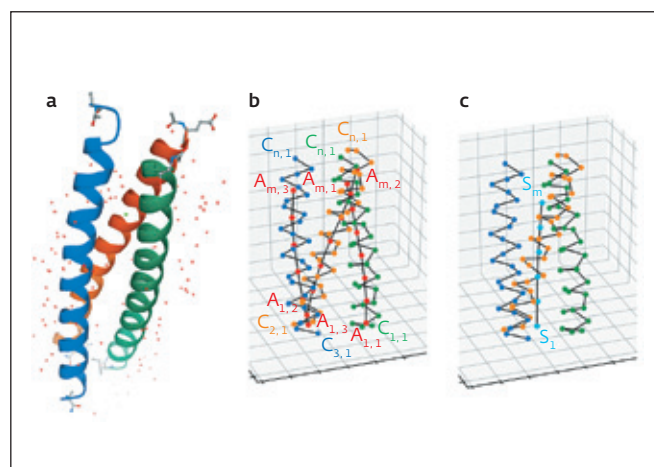


Рис.3. Схема основных этапов метода определения знака хиральности суперспирали coiled coil на примере белка 1BBI [25]: а – белковая суперспираль; б – оси спиралей; с – ось суперспирали

Fig.3. Schematic diagram of the basic steps of the method for determining the chirality sign of a coiled coil super helix exemplified by the 1BBI protein [25]: a – protein super helix; b – helix axes; c – super helix axis

and chemical stability and piezoelectric and optical properties. These properties have made them promising candidates for various sensors and devices in nanoindustry. There is also evidence of possible applications of diphenylalanine-based nanotubes in targeted drug delivery [19, 20]. We present here model structures of phenylalanine nanotubes of different chirality [21] and methods to evaluate their chirality, which could also have promising applications in medicine and nanoindustry.

RESEARCH METHODS

Protein structures are characterised by a well-defined arrangement of carbon atoms. To assess chirality sign of regular and irregular secondary protein structures, the mutual arrangement of α -carbons – anchor points in spirals, turns and loops (Fig.2) is a sufficient condition [3–5, 7]. This allows to construct consecutive vectors that connect anchor points in protein helices and calculate the magnitude and chirality sign of helical and irregular structures by the mixed vector product method [7].

Chirality of a superhelix – the structures at the next level of the hierarchy – depend on the direction of twisting of each individual α -helix with respect to the axis of the whole superhelix, that is, the angle between the axis of the superhelix and the axes of the forming spirals. The value of this angle is determined by the scalar product,

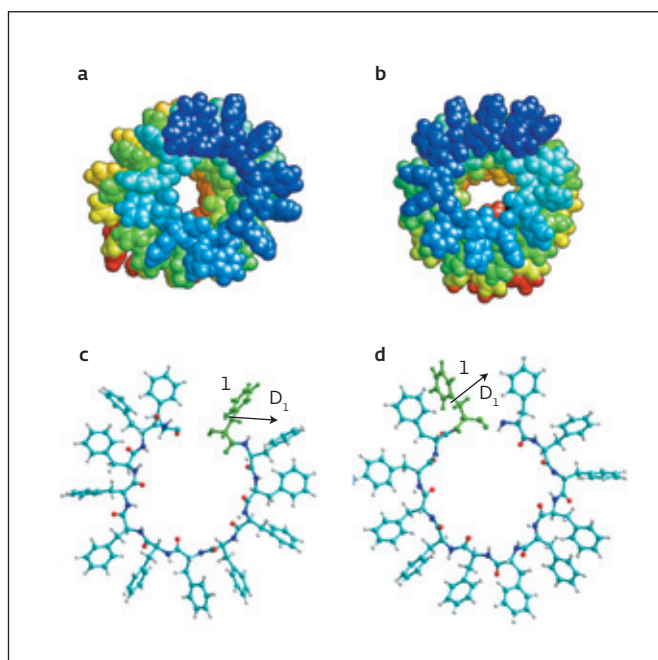


Рис.4. Фенилаланиновые спиральные структуры – нанотрубки (PNT), собранные методом молекулярной динамики (МД) [21]: а – правая хиральная нанотрубка D-PNT на основе МД-сборки из 48 молекул фенилаланина L-F48 в исходной левой хиральности L-F; б – левая хиральная нанотрубка L-PNT на основе МД-сборки 48 молекул фенилаланина D-F48 в исходной правой хиральности D-F; с – векторы отдельных дипольных моментов молекул фенилаланина F в одном витке спирали нанотрубки D-PNT на основе фенилаланина левой хиральности L-F; д – векторы отдельных дипольных моментов молекул фенилаланина F в одном витке спирали нанотрубки L-PNT на основе D-F

Fig.4. Phenylalanine helical structures – nanotubes (PNT) assembled by molecular dynamics (MD) [21]: a – right chiral D-PNT nanotube based on MD assembly of 48 phenylalanine L-F48 molecules in original left chirality L-F; b – left chiral L-PNT nanotube based on MD assembly of 48 phenylalanine D-F48 molecules in original right chirality D-F; c – vectors of individual dipole moments of phenylalanine F molecules in one helix of D-PNT nanotube based on phenylalanine of left chirality L-F; d – vectors of individual dipole moments of phenylalanine F molecules in one helix of L-PNT nanotube based on D-F

Анализ 116 суперспиралей показал, что такие структуры, сформированные из правых спиралей, являются левыми, а из левых спиралей – правыми [5], что полностью согласуется с литературными данными и концепцией хиральной иерархии белковых структур [1, 2].

Хиральность витков в спиральных правых (D-PNT) и левых (L-PNT) нанотрубках (рис.5) рассчитывалась по дипольным моментам отдельных молекул фенилаланина (F) (рис.4с, d) левой

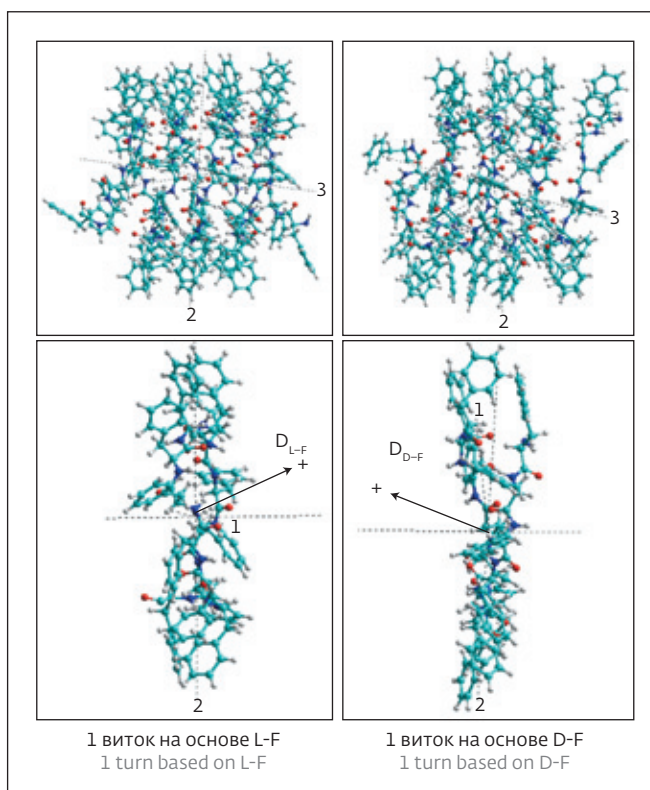


Рис.5. Выделенные из спиральных PNT отдельные витки по 12 молекул F разной хиральности L-F и D-F, создающие суммарный дипольный момент витка разной направленности Fig.5. Separated individual turns of 12 F molecules of different chirality L-F and D-F, creating a total dipole moment of different orientation

which is negative for obtuse angles and positive for acute ones. Chirality sign of superhelix is calculated by averaging the cosine value of the corresponding angle for all spirals forming the superhelix (Fig.3) [5].

As the bioengineering is concerned, based on the above described technique of protein structure chirality estimation [4, 5, 7], a similar method of phenylalanine and diphenylalanine chirality determination was proposed based on distinct spatial sequence in these helices of dipole moment vectors of the individual peptide molecules [6, 7] (Fig.4).

RESULTS

We have analyzed 26,150 chirality structures of α -, 3_{10} - and π -helices. All studied α -, 3_{10} -helices, according to our method, are overwhelmingly right-handed [7] which fully agrees with a concept of chiral hierarchy of protein structures [1, 2]. The left-hand α -helices represent 0.06% of the total number of α -helices and the left-hand 3_{10} -helices



(L-F) и правой (D-F) хиральности [7] полуэмпирическим квантово-химическим методом RM1 [27, 28]. Из исходно левых (L-F) мономеров фенилаланина получены модели нанотрубок правой (D-PNT) хиральности, а из исходно правых (D-F) мономеров – модели нанотрубок левой (L-PNT) хиральности (табл.2), что также полностью соответствует концепции смены типа хиральности при иерархическом усложнении пептидных структур [1, 2].

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ рассмотренных спиралей и поворотов показал линейную зависимость величины хиральности от числа атомов в этих структурах. Пространственная ориентация петель влияет на количественные значения хиральности этих структур: в зависимости от количества последовательных остатков, взятых для расчета, хиральность может изменяться в большую либо меньшую сторону. Анализ хиральности суперспиралей *coiled coil* показал, что такие структуры являются в абсолютном большинстве левыми [4], а подавляющее большинство изученных спиралей – правыми, что полностью согласуется с известными из научной литературы данными и концепцией хиральной иерархии белковых структур [1, 2].

Учитывая частоту встречаемости спиралей, суперспиралей, α - и β -поворотов, а также Ω -петель, данное исследование позволяет лучше понять особенности структурообразования белков, как природных, так и искусственных. В настоящее время в области белкового дизайна используются корреляции между аминокислотной последовательностью и структурой не только для спиралей, но и для более сложных структур (например, суперспиралей). Это привело к значительному успеху в конструировании *de novo* суперспиральных структур, которые могут являться инструментом для управления сборкой как природных белков, так и искусственных конструкций в белковой инженерии и материаловедении. Использование метода расчета хиральности суперспиралей в области вычислительного дизайна позволит решать некоторые проблемы биоинженерии.

Расчеты дипольных моментов отдельных витков спиралей нанотрубок F PNT показали, что, аналогично смене знака хиральности при переходе на более высокий уровень иерархической организации – от спиралей к суперспиралям, нанотрубки демонстрируют характерное изменение знака хиральности – от мономеров к спиральным нанотрубкам. Это позволяет

Таблица 2. Величина и знак хиральности нанотрубок на основе молекул фенилаланина F. Метод расчета: RM1 RHF
Table 2. Magnitude and sign of nanotubes chirality based on phenylalanine F molecules. Calculation method: RM1 RHF

Исходная хиральность молекул фенилаланина Initial chirality of phenylalanine molecules	"Левая" (L-F) Left	"Правая" (D-F) Right
Знак хиральности спиральной структуры нанотрубки Chirality sign of nanotube spiral structure	"Правая" (D) Right	"Левая" (L) Left
Величина хиральности C_{total} , Debye ³ Magnitude of chirality	20,266	19,647

represent 4.6% of the total number of 3_{10} -helices. All π -helices (structures from [26]) are right-handed. Also, 78 α -helices, 850 β -helices and 190 Ω -helices were considered. The results show that for all considered helices and turns the chirality measure depends linearly on the number of atoms in the helix. Given the complex spatial orientation of the loops (Fig.2, c), the value of their chirality, depending on the number of consecutive calculated residues, can change both in sign and quantitatively [7] (See Table 1).

Analysis of 116 superspirals showed that these structures formed from the right-hand helices are left-hand, and from the left-hand helices – the right-hand [5], which fully corresponds to the literature data and the chiral hierarchy concept of protein structures [1, 2].

Chirality of the turns in the spirals of right (D-PNT) and left (L-PNT) nanotubes (Fig.5) was calculated from dipole moments of individual phenylalanine (F) molecules (Fig.4c, d) of left (L-F) and right (D-F) chirality [7] by the semiempirical RM1 quantum chemical method [27, 28]. Nanotube models of right-hand (D-PNT) chirality were obtained from initially left-hand (L-F) phenylalanine monomers and nanotube models of left-hand (L-PNT) chirality were obtained from initially right-hand (D-F) monomers (Table 2), which also fully corresponds to the concept of chirality type change during hierarchical peptide structure complexity [1, 2].

DISCUSSIONS

Analysis of the considered helices and turns showed a linear dependence of chirality



определять режимы симуляции самосборки как фенилаланина, так и других, самых различных аминокислотных последовательностей, как наиболее адекватные формированию таких искусственных нанотрубок [21]. Поскольку хиральность спиральных структур нанотрубок определяет их биологическую активность, этот аспект необходимо учитывать при взаимодействии природных биополимеров с искусственно созданными биохимическими структурами, что особенно важно в области фармакологии.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты показали, что принципиально новый метод определения хиральности белковых структур – регулярных (спиральных и суперспиральных) и нерегулярных (поворотов и петель) – на основе расчета смешанного векторного произведения векторов, соединяющих опорные точки в белковых структурах, полностью подтверждает закономерность смены знака хиральности регулярных белковых структур. Необходимым и достаточным условием метода является лишь взаимное расположение α -углеродов. Это позволяет на порядок снизить количество обрабатываемой информации, что является явным преимуществом при обработке больших массивов данных. Метод необходим для структурного анализа и конструирования белков.

Разработаны компьютерные программы ECPHS и ECSSP для оценки хиральности спиральных и суперспиральных структур. Функциональные возможности ПрЭВМ: язык программы – Python 3.7. Графический интерфейс реализован с помощью библиотеки tkinter. Программа позволяет загружать модель из файла, выводить список спиральных структур, определять знак их хиральности и выводить трехмерное изображение при помощи библиотеки matplotlib. Входные данные представляют собой файлы с расширением .pdb или .txt; среднее время расчета – до 50 мс. Свидетельства о государственной регистрации для ЭВМ: № 2021613546 от 10 марта 2021 года; № 2021665783 от 1 октября 2021 года.

На основании метода определения хиральности белковых структур создан метод расчета величины и знака хиральности фенил- и дифенилаланинов посредством смешанного векторного произведения дипольных моментов. Полученные результаты для L- и D-нанотрубок, формируемых из фенилаланина, хорошо коррелируют с экспериментальным и теоретическими данными [6]. Следовательно, данный

magnitude on the number of atoms in these structures. The spatial orientation of the loops affects chirality magnitudes of these structures: depending on the number of consecutive residues taken for the calculation, chirality can change up or down. Analysis of *coiled coil* superhelices chirality demonstrated that such structures are left-handed in vast majority [4], and vast majority of the helices studied are right-handed, which is in good agreement with the data known from scientific literature and the chiral hierarchy concept of protein structures [1, 2].

Given the frequency of helices, superhelices, α - and β -helices as well as Ω -loops, this study provides a better understanding of structure formation of proteins, both natural and artificial. Correlations between amino acid sequence and structure are currently used in the field of protein design not only for helices but also for more complex structures (e.g. superhelices). This led to considerable success in the design of *de novo* superhelical structures, which can be a tool for controlling the assembly of both natural proteins and artificial constructs in protein engineering and materials science. The use of superspiral chirality calculation method in computational design will allow of solving some bioengineering problems.

Calculations of dipole moments of individual coils of F PNT nanotubes have shown that, similarly to change of the chirality sign in the transition to a higher level of hierarchical organization – from helical to super helical, nanotubes show a characteristic change of chirality sign – from monomer to helical nanotubes. This makes it possible to define the modes of simulation of self-assembly of both phenylalanine and other, very different amino acid sequences, as the most adequate for the formation of such artificial nanotubes [21]. Since the helical structures chirality of nanotubes determines their biological activity, this aspect must be taken into consideration in the interaction of natural biopolymers with artificially created biochemical structures, which is particularly important in pharmacology.

CONCLUSIONS

The results obtained showed that the fundamentally new method for determining chirality of protein structures – regular (helical and superhelical) and irregular (turns and loops) is based on the calculation of mixed vector product of vectors, that connect the anchor points in protein structures, fully confirms the regularity of regular protein structures chirality reversal. Only mutual arrangement of α -carbons is a necessary and



метод расчета величины и знака хиральности [3–5, 7] для различных спиральных биомолекул может быть с успехом применен в области биоинженерии для оценки хиральности самоорганизующихся спиральных наноструктур на основе различных аминокислот, а также пептидов и дипептидов.

Искусственные белки позволяют определять и тестировать принципы белковой инженерии, воссоздавая и расширяя естественные функции белковых структур, и для их создания очень важно определение хиральности как мономеров, так и формируемых из них более сложных структур. Глубокое понимание взаимосвязей и структур различных типов белков позволяет расширить возможности управления сборкой как природных белков, так и искусственных конструкций в нанобиотехнологиях.

ИНФОРМАЦИЯ О РЕЦЕНЗИРОВАНИИ

Редакция благодарит анонимного рецензента (рецензентов) за их вклад в рецензирование этой работы, а также за размещение статей на сайте журнала и передачу их в электронном виде в НЭБ eLIBRARY.RU.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. **Твердислов В.А.** Хиральность как первичный переключатель иерархических уровней в молекулярно-биологических системах. *Биофизика*. 2013. 58(1). С. 159–164.
2. **Твердислов В.А., Малышко Е.В.** О закономерностях спонтанного формирования структурных иерархий в хиральных системах неживой и живой природы. *Успехи физ. наук*. 2019. 189(4). С. 375–385.
3. **Sidorova A.E., Malyshko E.V., Kotov A.R., Tverdislov V.A., Ustinin M.N.** Quantitative criteria of chirality in hierarchical protein structures. *Biophysics*. 2019. 64(2). PP. 155–166.
4. **Sidorova A.E., Lutsenko A.O., Shpigun D.K., Malyshko E.V., Tverdislov V.A.** Methods to determine the chirality sign for helical and superhelical protein structures. *Biophysics*. 2021. 66(3). PP. 357–363.
5. **Sidorova A.E., Malyshko E.V., Lutsenko A.O., Shpigun D.K., Bagrova O.E.** Protein helical structures: defining handedness and localization features. *Symmetry*. 2021. V. 13. P. 879.
6. **Bystrov V., Sidorova A., Lutsenko A., Shpigun D., Malyshko E., Nuraeva A., Zelenovskiy P., Kopyl S., Kholkin A.** Modeling of self-assembled peptide nanotubes and determination of their chirality sign based on dipole

sufficient condition of this method. This enables to reduce, by an order of magnitude, the information block to be processed, which is a distinct advantage when processing large data quantity. The method is essential for structural analysis and protein design.

Computer ECPHS and ECSSP software have been developed to evaluate chirality of helical and superhelical structures. PrEPC functionality. The program language is Python 3.7. The graphical interface is implemented with the help of tkinter library. The program allows to load a model from a file, output a list of spiral structures, determine a sign of their chirality and produce a three-dimensional image with the help of matplotlib library. Input data are .pdb or .txt files; average calculation time is up to 50 milliseconds. The Certificates of state registration for the computer: No. 2021613546 dated 10.03.2021; No. 2021665783 dated 1.10.2021.

Based on the method of protein structure chirality determination, a method for calculation of chirality magnitude and sign of phenyl and diphenylalanine via mixed vector product of dipole moments has been developed. The results obtained for L- and D-nanotubes formed from phenylalanine correlate well with the experimental and theoretical data [6]. Therefore, this method of calculating the magnitude and sign of chirality [3–5, 7] for different helical biomacromolecules can be successfully applied in bioengineering to estimate chirality of self-assembled helical nanostructures based on various amino acids as well as peptides and dipeptides.

Artificial proteins allow the principles of protein engineering to be defined and tested by recreating and extending the natural functions of protein structures; for their construction it is essential to determine chirality of both monomers and the more complex structures formed from them. An in-depth understanding of the interrelationships and structures of different types of proteins allows of enhancing the ability to control assembly of both natural proteins and artificial constructions in nanobiotechnology.

PEER REVIEW INFO

Editorial board thanks the anonymous reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work. It is also grateful for their consent to publish papers on the journal's website and SEL eLibrary eLIBRARY.RU. ■

Declaration of Competing Interest. The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

- moment calculations. *Nanomaterials*. 2021. 11(9). P. 2415.
7. **Sidorova A., Bystrov V., Lutsenko A., Shpigun D., Belova E., Likhachev I.** Quantitative assessment of chirality of protein secondary structures and phenylalanine peptide nanotubes. *Nanomaterials*. 2021. 11(12). P. 3299.
 8. **Weaver L.H., Matthews B.W.** Structure of bacteriophage T4 lysozyme refined at 1.7 Å resolution. *J Mol Biol*. 1987. 193(1). PP. 189-199.
 9. **Ghadiri M.R., et al.** Self assembling organic nanotubes based on cyclic peptide architecture. *Nature*. 1993. 366. PP. 324-327.
 10. **Görbitz C.H.** Nanotube formation by hydrophobic dipeptides. *Chem. Eur. J.* 2001. 7. PP. 5153-5159.
 11. **Scanlon S., Aggeli A.** Self-assembling peptide nanotubes. *Nano Today*. 2008. 3. PP. 22-30.
 12. **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. 440 (1). PP. 3-24.
 13. **Bystrov V.S., Zelenovskiy P.S., Nuraeva A.S., Kopyl S., Zhulyabina O.A., Tverdislov V.A.** Chiral peculiar properties of self-organization of diphenylalanine peptide nanotubes: modeling of structure and properties. *Math. Biol. & Bioinformatics*. 2019. 14 (1). PP. 94-124.
 14. **Zelenovskiy P.S., Nuraeva A.S., Arkhipov S.G., Vasilev S.G., Bystrov V.S., Gruzdev D.A., Waliczek M., Svitlyk V., Shur V.Ya., Mafra L., Kholkin A.L.** Chirality-dependent growth of self-assembled diphenylalanine microtubes. *Crystal Growth and Design*. 2019. 19. PP. 6414-6421.
 15. **Bystrov V.S., Zelenovskiy P.S., Nuraeva A.S., Kopyl S., Zhulyabina O.A., Tverdislov V.A.** Molecular modeling and computational study of the chiral-dependent structures and properties of self-assembling diphenylalanine peptide nanotubes. *J. Mol. Model.* 2019. 25. P. 199.
 16. **Bystrov V., Coutinho J., Zelenovskiy P., Nuraeva A., Kopyl S., Zhulyabina O., Tverdislov V.** Structures and properties of the self-assembling diphenylalanine peptide nanotubes containing water molecules: modeling and data analysis. *Nanomaterials*. 2020. 10. PP. 1999.
 17. **German H.W., Uyaver S., Hansmann U.H.E.** Self-assembly of phenylalanine-based molecules. *J. Phys. Chem. A*. 2015. 119. PP. 1609-1615.
 18. **Adler-Abramovic L., Vaks L., Carny O., Trudler D., Magno A., Caflich A., Frenkel D., Gazit E.** Phenylalanine assembly into toxic fibrils suggests amyloid etiology in phenylketonuria. *Nat. Chem. Biol.* 2012. V. 8. PP. 701-706.
 19. **Emtiaz G., Zohrabi T., Lee L.Y., Habibi N., Zarrabi A.** Covalent diphenylalanine peptide nanotube conjugated to folic acid/magnetic nanoparticles for anti-cancer drug delivery. *J. Drug Delivery Science and Technology*. 2017. V. 41. PP. 90-98.
 20. **Silva R.F., Araujo D.R., Silva E.R., Ando R.A., Alves W.A.** L-Diphenylalanine microtubes as a potential drug-delivery system: characterization, release kinetics, and cytotoxicity. *Langmuir*. 2013. V. 29. PP. 10205-10212.
 21. **Likhachev I.V., Bystrov V.S.** Assembly of a phenylalanine nanotube with a molecular dynamic manipulator. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2021. 16(2). PP. 244-255.
 22. **Nicholson H., Anderson D.E., Pin S.D., Matthews B.W.** Analysis of the interaction between charged side chains and the α -helix dipole using designed thermostable mutants of phage T4 lysozyme. *Biochemistry*. 1991. V. 30. PP. 9816-9828.
 23. **Taylor N.R., Cleasby A., Singh O. et al.** Dihydropyranocarboxamides Related to Zanamivir: A New Series of Inhibitors of Influenza Virus Sialidases. 2. Crystallographic and Molecular Modeling Study of Complexes of 4-Amino-4H-pyran-6-carboxamides and Sialidase from Influenza Virus Types A and B. *J. Med. Chem.* 1998. V. 41. PP. 798-807.
 24. **Baker E., Dodson E.J.** Crystallographic refinement of the structure of actinidin at 1.7 Å resolution by fast Fourier least-squares methods. *Acta Crystallogr.* 1980. A36. PP. 559-572.
 25. **Nautiyal S., Alber T.** Crystal structure of a designed, thermostable, heterotrimeric coiled coil. *Protein Sci.* 1999. 8(1). PP. 84-90.
 26. **Fodje M.N., Al-Karadaghi S.** Occurrence, conformational features and amino acid propensities for the π -helix. *Protein Eng., Design and Selection*. 2002. V. 15. PP. 353-358.
 27. Hypercube Inc. HyperChem (version Release 8.0). Gainesville: Hypercube Inc., 2011.
 28. **Rocha G.B., Freire R.O., Simas A.M., Stewart J.J.P.** RM1: A reparameterization of AM1 for H, C, N, O, P, S, F, Cl, Br, and I. *J Comput Chem*. 2006. V. 27. PP. 1101-1111.

Декларация о конфликте интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в данной статье.



ИЗДАТЕЛЬСТВО «ТЕХНОСФЕРА» ПРЕДСТАВЛЯЕТ КНИГУ:



Гибридные наночастицы биоактивных и лекарственных веществ

*Под ред. М.Я. Мельникова,
Л.И. Трахтенберга*

**М.: ТЕХНОСФЕРА, 2020. – 408 с.
ISBN 978-5-94836-596-1**

Цена 1300 руб.

В учебном пособии, состоящем из введения и 11 глав, обобщены результаты исследований, посвященных различным аспектам биоактивных и лекарственных наноконструктивных систем. Большое внимание уделено особенностям синтеза и тому новому, что дает наноразмер объектов в протекании в них различных физико-химических процессов. Кроме того, сделана попытка систематизировать методы синтеза, приводящие к получению соединений различного класса. Подчеркивается, что эффективность лекарственных веществ и их фармакологические свойства во многом зависят от кристаллической структуры, в частности от присутствия тех или иных полиморфных модификаций или аморфного состояния. Первоочередное значение имеет размер наночастиц, так как малым частицам проще преодолевать защитные барьеры организма человека и животных, проникать в клетки и накапливаться в тканях.

Все главы написаны группами научных сотрудников, активно работающих в разных областях нанобиомедицины. Наряду с обзорным материалом, излагаются и оригинальные исследования авторов, обобщающие их работы за несколько последних лет. Предлагаемая книга будет полезным учебным и учебно-научным пособием для читателей широкого круга интересов от студентов и аспирантов до преподавателей и научных сотрудников, интересующихся различными аспектами теории и практики наноразмерных биоактивных и лекарственных веществ.

Как заказать наши книги?

По почте: 125319, Москва, а/я 91
По факсу: (495) 956-33-46
E-mail: knigi@technosphera.ru
sales@technosphera.ru

ИНФОРМАЦИЯ О НОВИНКАХ
www.technosphera.ru