

DOI: 10.12737/18816

ХИРАЛЬНЫЙ ДУАЛИЗМ КАК СИСТЕМНЫЙ ФАКТОР ИЕРАРХИЧЕСКОГО СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЯ В МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭВОЛЮЦИИ

В.А. ТВЕРДИСЛОВ, Е.В. МАЛЫШКО

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”,
физический факультет, кафедра биофизики,
ул. Ленинские горы, д.1, стр.2, г. Москва, Россия, 119991*

Аннотация. Выявлена новая закономерность иерархического структурообразования в хиральных биомакромолекулах. Инструментом стратификации внутримолекулярных структур нуклеиновых кислот и белков служит формирование знакопеременных хиральных структурных иерархий. Прослеживается закономерное чередование знака хиральности *D-L-D-L* при переходе на более высокий уровень структурно-функциональной организации ДНК, так же как и смена знака хиральности *L-D-L-D* при переходе на более высокий уровень структурно-функциональной организации белковых структур. Знакопеременные хиральные иерархии ДНК и белков в свою очередь образуют комплементарно сопряженную хиральную пару, которая представляет собой ахиральный инвариант, «замыкающий» молекулярно-биологический блок живых систем. Способность атома углерода образовывать хиральные соединения является существенным фактором, определившим углеродную основу живых систем на Земле, а также их развитие через череду хиральных бифуркаций. Разграниченная знаком хиральности иерархичность макромолекулярных структур предопределила возможность «блочного» характера биологической эволюции. Дискретность структурных уровней позволила сформироваться в них выделенным механическим степеням свободы, составляющим конструкции молекулярных машин клеток.

Ключевые слова: самоорганизация, хиральность, спирали, иерархии, структура белков и ДНК, молекулярные машины.

CHIRAL DUALITY AS A FACTOR OF HIERARCHICAL STRUCTURE FORMATION IN THE MOLECULAR BIOLOGY EVOLUTION

V.A. TVERDISLOV, E.V. MALYSHKO

*M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics, Chair of Biophysics,
Moscow, Russia, 119991*

Abstract. A novel regularity of hierarchical structures is found in the formation of chiral biological macromolecular systems. Nucleic acids and proteins structures formation with alternating chirality (helical structures) serves as an instrument of stratification. During transition of DNA to a higher level of structural and functional organization, regular alterations of the chirality sign *D-L-D-L* and *L-D-L-D* for DNA and protein structures, respectively, are observed. Sign-alternating chiral hierarchies of DNA and protein structure, in turn, form a complementary conjugated chiral pair that represents an achiral invariant that “consummates” the molecular-biological block of living systems. The ability of a carbon atom to form chiral compounds is an important factor that determined the carbon basis of living systems on the Earth as well as their development through a series of chiral bifurcations. The hierarchy of macromolecular structures demarcated by the chirality sign predetermined the possibility of the “block” character of biological evolution. The discreteness of structural levels allowed the mechanical degrees of freedom formation in the molecular machines in the cell.

Key words: self-organization, chirality, helices, hierarchy, structure of proteins and DNA, molecular machines.

Геометризация физики, начиная от представлений электромагнетизма, вплоть до теории суперструн оказалась чрезвычайно продуктивной. Имеются основания считать, что нечто подобное происходит и в теоретической биологии. Известно, что термодинамика определяет направление развития систем, тогда как кинетика выбирает путь развития. Череда симметрий на этом пути с увеличением их ранга — путь вниз по термодинамической лестнице, путь диссипации [6]. Траектория движения по пути с уменьшением ранга симметрий — термодинамическая дорога вверх к машинам, конструкциям с выделенными с помощью симметрий степенями свободы [2]. Таков путь биологической эволюции или путь индивидуального морфогенеза. Симметрии и их нарушения отражают и, в свою очередь, определяют направление процессов пространственно-временной самоорганизации в термодинамически открытых системах [10,17]. Специально отметим, что в биологических системах симметрии всегда геометрически несовершенны именно потому, что отклонения от них как раз и определяют развитие [1].

Естественно предположить, что система «запоминания и управления» (генетический мир нуклеиновых кислот) и система «материального производства» (мир белков-ферментов, рецепторов, транспортных и сократительных систем и пр.) должны функционировать в пространстве одного ранга симметрий, но с определенным количественным отличием в материальных носителях. Речь идёт о соотношениях симметрий в первичных, вторичных и т.д. структурных уровнях в нуклеиновых кислотах и белках. При этом обе системы должны быть построены иерархически, чтобы иметь исполнительную и регулируемую подсистемы. Естественным инструментом в комбинаторике структурных корреляций в этих подсистемах становится хиральный дуализм элементов на всех уровнях структурной организации. Предназначение биологических иерархий состоит в способности сопрягать разномасштабные в пространстве и времени процессы.

Первичные причины эволюционного понижения степени симметрии в живых системах имеют преимущественно эндогенный, а не экзогенный характер [1]. Од-

нако, как термодинамика оперирует понятиями системы и внешней среды, эквивалентно обменивающимися энергией, так и взаимодействующие в наших рассмотренных системах определенным образом должны соответствовать и по типу симметрий и по траекториям их сопряженного изменения.

Симметричные иерархии пронизывают живые системы от субмолекулярных структур до организмов и биоценозов. Разумеется, проявление регулярной организации далеко не всегда очевидно. Работают принципы. Более того, и биологические машины относятся к хиральным объектам, поскольку цикл их работы однонаправлен. И, если клетка – главный биологический признак земных форм жизни, то молекулярная машина – универсальный физический признак живого. В машинах, способных сопрягать энергодонорные и энергоакцепторные процессы, преобразовывать формы энергии, вещество и информацию, структура, характеризующаяся иерархией симметрий, обретает функцию. Запоминание конструкций машин в системе замыкает цикл и устремляет сообщество машин к живым системам.

В настоящей работе нами рассмотрены физические конструкции биомолекул – знакопеременные хиральные иерархии структурных уровней в белках и ДНК, а также энантиоморфные соотношения между этими типами молекул. Приведены также, пока на качественном уровне, соображения о физической природе обнаруженных нами молекулярно-биологических закономерностей.

Структурообразование в хиральных системах. Впервые в макромолекулярных системах нами были выделены знакопеременные уровни иерархии хиральных объектов в последовательности от «нижнего» асимметричного атома углерода до суперспиралей и надмолекулярных структур [9,10]. Отмечено закономерное чередование знака хиральности *D-L-D-L* при переходе на более высокий уровень структурно-функциональной организации ДНК [8]. Так, молекулы дезоксирибозы, соединенные фосфодиэфирными связями, являются правыми изомерами. Включающие их нуклеотиды находятся преимущественно в левой гош-форме [13], позволяющей за счет их комплементарного соединения водородными связя-

ми образовывать правую двойную спираль ДНК – следующий уровень организации. Свойственная полугибким полимерным цепям ДНК последующая сверхспирализация проявляется в левой укладке правых двойных спиралей, как, например, у бактерий.

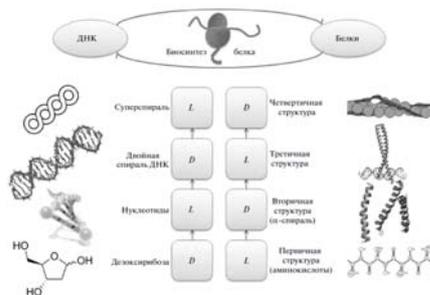


Рис. Знакопеременные иерархии хиральных (спиральных) структур от первичной до четвертичной для ДНК (левая колонка) и белков (правая колонка). *L* – левая конфигурация энантиомера или спирали, *D* – правая [10]

Последовательность смены знака хиральности в структурно-функциональной иерархии белковых структур подобна той, что мы наблюдали для ДНК: *L-D-L-D* (рис.). Первичная структура белка представляет собой последовательность остатков левых аминокислот. Полипептидная цепь укладывается в спираль или в складчатый слой. Как правило, α -спираль является правым энантиомером – правая α -спираль стабильнее левой [12]. Взаимодействующие правые α -спирали стремятся образовать левую суперспираль. Четвертичная структура белков представлена надмолекулярными структурами, сформированными при правой укладке левых суперспиралей. Очевиден сдвиг по фазе, поскольку белковая иерархия «стартовала» с *L*-аминокислот, а нуклеотидная – с *D*-углевода дезоксирибозы.

В то время как знаки хиральности для первых двух уровней иерархии белковых структур не вызывают сомнений, знакопеременные уровни в более сложных конструкциях третичной и четвертичной структуры кажутся не такими однозначными. Образование несколькими α -спиралями непростых конструкций заинтересовало исследователей вскоре после открытия модели α -спирали Л. Полингом. Знаковыми стали выполненные независимо в начале 1950-х гг исследования Полинга и Крика (см. [15]). Крик отметил, что две α -спирали,

скрученные друг относительно друга под углом около 20° , взаимодействуют друг с другом, причем это взаимодействие характеризуется периодом в 7 аминокислотных остатков (или 2 поворота α -спирали). Он назвал такой пучок из α -спиралей «*coiled-coil*», или суперспиралью, а подобный тип взаимодействия – «*knobs into holes*» – «выступы во впадину» (можно привести привычную для нас аналогию «ключ-замок»).

Позже предположения Крика подтвердились: типичная последовательность суперспирали состоит из гептадов – повторяющихся 7 аминокислотных остатков (см. [17]). Позиции остатков в гептаде обычно обозначаются как *a-b-c-d-e-f-g*. Обычно в позициях *a* и *d* находятся гидрофобные остатки (наиболее часто – *Leu*, *Ile* и *Val*), в позициях *e* и *g* – полярные аминокислотные остатки (наиболее часто – *Lys* и *Glu*). При взаимодействии *a* и *d* остатков формируется гидрофобное ядро, а между остатками *e* и *g* появляются ионные взаимодействия.

Для доказательства преобладания левой конфигурации суперспирали мы проанализировали более 1000 белковых структур по базам данных [14,16]. Практически во всех случаях, когда визуально наблюдалось внутримолекулярное перекрытие α -спиралей, выявлена тенденция их свивания в левую суперспираль. Основываясь на этом, высказанное нами ранее утверждение о закономерной смене знака хиральности при переходе от вторичной к третичной структуре для α -спиралей можно считать убедительно обоснованным.

Обращаем внимание на то, что мы относим к первичной структуре ДНК цепочку правой дезоксирибозы, что однозначно представляется целесообразным для сравнения с первичной структурой полипептидной цепи белков, составленной левыми аминокислотными остатками. Существенно, что знакопеременные хиральные иерархии ДНК и белков находятся в противофазе и совместно образуют ахиральный инвариант. Возможно, в этом заключен определенный смысл: выше уровня четвертичной структуры биомолекул закономерности структурообразования начинают включать в себя новые физические макроскопические факторы.

В данном обзоре мы особо не рассматриваем такие структуры, богатые спиральными образованиями, как саркомеры

поперечно-полосатых мышц, холестеринки, двигательный аппарат бактерии и другие. Однако необходимо заметить, что и на уровне четвертичных структур этих и других белков можно проследить тенденцию смены знака хиральности [9].

В нашей работе [10] описано возможное разрешение парадокса Левинталя: знакопеременные хиральные комплементарные друг к другу последовательности структурных уровней $D-L-D-L$ и $L-D-L-D$ для ДНК и белков образуют ту самую «нить Ариадны», которая направляет фолдинг макромолекул по необходимой траектории в энергетическую ловушку Левинталя. Обычная гомохиральная молекулярная субстанция подвергается рацемизации, стремясь уравнять концентрации энантиомеров, повышая до максимума энтропию системы и понижая уровень ее свободной энергии. Вместе с тем, для линейного гомохирального полимера имеется принципиальная возможность понизить свою свободную энергию не только за счет рацемизации мономеров, но и за счет «вертикальной» рацемизации – с помощью создания структур высшего уровня с другим знаком хиральности. В данном рассмотрении в качестве частиц в системе выступают не сами молекулы, а «правые» и «левые» структурные единицы разного уровня организации. Таким образом, система «размазывает» свою гомохиральность, понижая свободную энергию, и это сопровождается появлением у части или всех макромолекул устойчивого каркаса.

Приведенные выше рассуждения относительно внутримолекулярного и надмолекулярного структурообразования, даже при дальнейшем учете хиральности β -структур, с физической точки зрения будут неполны, поскольку не включают в рассмотрение взаимодействие с окружающим водным раствором [11]. Адекватная термодинамическая оценка полной системы должна будет учитывать возможное образование водных хиральных структур, индуцированных хиральными структурами макромолекул [5].

Следует упомянуть ещё об одном типе структурно-функциональных хиральных иерархий. В классическом виде концепция «хиральной чистоты биосферы» предполагает однозначное использование в живой

природе одного из типов химически возможных энантиомеров аминокислот или углеводов [3]. Отклонения воспринимаются лишь как курьёзы эволюции или узкоспециализированные механизмы. По-видимому, природный отбор правых и левых энантиомеров был куда более рациональным: природа не исключила ни один из них из биологического обихода, но принципиальным образом разделила их по функциональным уровням. Так, уровень «структурных блоков» белков достался L -аминокислотам, а управляющий, регуляторный – D -аминокислотам и регуляторным пептидам, их включающим [7]. Рибосомальный синтез белков отсекает D -аминокислоты от их включения в полипептидные цепи, а соединения, их содержащие, образуются с участием специализированных ферментов.

Вот ряд примеров участия D -аминокислот в регуляторных процессах. В большинстве описанных в литературе случаев речь идёт о широко распространённом D -аспартате [4,7]. D -аспарагиновая кислота присутствует в семенной плазме и в сперматозоидах человека, и её концентрация коррелирует с мужской фертильностью. D -*Asp* локализуется в клетках Лейдига, синтезирующих тестостерон; содержится в фолликулярной жидкости женских яичников: найдена прямая взаимосвязь между концентрацией этого энантиомера и качеством яйцеклеток. В эндокринных железах отмечено высокое содержание D -*Asp* и N -метил- D -аспарагиновой кислоты, по всей вероятности, связанных с регуляцией стероидо- и гаметогенеза. Известно, что D -*Asp* участвует в регуляции синтеза белков, относящихся к развитию нервной системы, а также выступает в роли нейромодулятора в синапсах.

В нашей предыдущей работе [7] было отмечено, что присутствие в среде D -аспартата делает более эффективным процесс криоконсервации с последующей разморозкой эякулята и достоверно увеличивает количество подвижных сперматозоидов по сравнению с контрольными образцами. Представляется перспективным продолжить данное направление исследований в интересах развития репродуктивных технологий.

В качестве развития разрабатываемой концепции относительно принципиальной роли иерархических хиральных взаимодействий в клеточной регуляции представляется

важным в масштабах иерархий системно рассмотреть с общих позиций роль хирального фактора в действии лекарственных препаратов.

Заключение. Молекулярная биология как периодическая система хиральных элементов. Обсуждаемая в настоящей статье проблема системной организации молекулярной биологии (биофизики), на наш взгляд, может быть сформулирована в виде нескольких положений:

1. В своей основе в пространстве геометрических представлений молекулярная биология является системой упакованных в периодическую таблицу дискретных хиральных элементов (энантиомеров – *D*-дезоксирибоза, *L*-аминокислотные остатки и энантиоморфов – первичных, вторичных и т.д. структур нуклеиновых кислот и белков).

2. Инструментом стратификации первичных, вторичных и т.д. внутримолекулярных структур нуклеиновых кислот и белков служит формирование знакопеременных хиральных структурных иерархий: соответственно *D-L-D-L* и *L-D-L-D*, находящихся для этих классов макромолекул в противофазе и совместно образующих ахиральный инвариант.

3. Термодинамическим обоснованием и одновременно разрешением парадокса Левинталя служит процесс «вертикальной» рацемизации первичных структур, имеющих запас свободной энергии за счет гомохиральности (*D*-дезоксирибоза, *L*-аминокислотные остатки): следующий структурный уровень представлен конструкциями другого знака хиральности, в результате чего повышается энтропия системы и понижается уровень свободной энергии.

4. Дискретность стратифицированных знакопеременными хиральными иерархиями структурных уровней макромолекул позволяет сформироваться в них выделенным механическим (поступательным, вращательным, колебательным) степеням свободы, составляющим конструкции молекулярных машин.

В самом общем виде идею, развиваемую в настоящей работе, можно сформулировать следующим образом: регулярная физическая оболочка, составленная сопряженными термодинамическими и симметричными закономерностями, в ходе эволюционного процесса заполняется иерархиче-

ски самоорганизующейся активной средой химических веществ, обретающих биологическую целесообразность.

Авторы благодарят своих коллег

Л.В. Яковенко, А.Э. Сидорову, С.А. Ильченко и В.Д. Скуруду за помощь в выполнении настоящей работы.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект №14-50-0029).

Литература

1. Белоусов Л.В. Симметричные преобразования в развитии организмов. Морфогенез в индивидуальном и историческом развитии: симметрия и асимметрия. Серия «Геобиологические системы в прошлом». М.: ПИН РАН, 2013. С. 6–21
2. Блюменфельд Л.А. Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики. М.: Едиториал УРСС, 2002. 160 с.
3. Гольданский В.И., Кузьмин В.В. Спонтанное нарушение зеркальной симметрии в природе и происхождение жизни // УФН. 1989. Т. 157, № 1.
4. Каминова С.Ю., Симоненко Е.Ю. Тез. докл. конф. «Ломоносов-2010». Секция «Физика». М., 2009. Т.1. С.87
5. Лобышев В.И., Соловей А.Б. Структура связанной воды и волны топологической перестройки // Биофизика. 2011. Т.56, вып.5. С. 848–856.
6. Пригожин И., Кондепуди Д. Современная термодинамика. От тепловых двигателей до диссипативных структур. М.: Мир, 2002. 461 с.
7. Твердислов В.А., Яковенко Л.В., Ивлиева А.А., Твердислова И.Л. Ионная и хиральная асимметрии как физические факторы биогенеза и онтогенеза // Вестник московского университета. Серия 3. Физика, Астрономия. 2011. №2. С. 3–13.
8. Твердислов В.А., Сидорова А.Э., Яковенко Л.В. От симметрий - к законам эволюции. I. хиральность как инструмент стратификации активных сред // Биофизика. 2012. Т. 57, №1. С. 146–154.
9. Твердислов В.А. Хиральность как первичный переключатель иерархических уровней в молекулярно-биологических системах // Биофизика. 2013. Т. 58, № 1. С. 159–164.
10. Твердислов В.А., Мальшко Е.В., Ильченко С.А. От автоволновых механизмов самоорганизации к молекулярным машинам // Известия РАН. Серия физическая. 2015. Т. 79, № 12. С. 1728–1732.

11. Уэй Т. Физические основы молекулярной биологии. (Пер. с англ.) Долгопрудный: Издат. дом «Интеллект», 2010. 368 с.

12. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка: Курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами. 3е изд., испр. и доп. М.: КДУ, 2005. 456 с.

13. Чернавский Д.С. Проблема происхождения жизни и мышления с точки зрения современной физики // Успехи физ. Наук. 2000. Т. 170. №2. С. 157.

14. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. The Protein Data Bank // Nucleic Acids Research. 2000. 28. P. 235–242.

15. Lupas A., Gruber M. The structure of a-helical coiled coils // Adv Protein Chem. 2005. V. 70. P. 37–78.

16. Testa O.D., Moutevelis E., Woolfson D.N. CC+: a relational database of coiled-coil structures // Nucleic Acids Res. 2009. 37. D315-D322.

17. Yu Y.B. Coiled-coils: stability, specificity, and drug delivery potential // Advanced Drug Delivery Reviews. 2002. 54. P. 1113–1129.

References

1. Belousov LV. Simmetriynye preobrazovaniya v razvitiy organizmov. Mor-fogenez v individual'nom i istoricheskom razvitiy: simmetriya i asimmetriya. Seriya «Geo-biologicheskie sistemy v proshlom». Moscow: PIN RAN; 2013. Russian.

2. Blyumenfel'd LA. Reshaemye i nereshaemye problemy biologicheskoy fiziki. Moscow: Editorial URSS; 2002. Russian.

3. Gol'danskiy VI, Kuz'min VV. Spontannoe narushenie zerkal'noy simmetrii v prirode i proiskhozhdenie zhizni. UFN. 1989;157(1). Russian.

4. Kaminova SYu, Simonenko EYu. Tez. dokl. konf. «Lomonosov-2010». Sektsiya «Fizika». Moscow; 2009. T.1. Russian.

5. Lobyshv VI, Solovey AB. Struktura svyazannoy vody i volny topologicheskoy perestroyki. Biofizika. 2011;56(5):848-56. Russian.

6. Prigozhin I, Kondepudi D. Sovre-

mennaya termodinamika. Ot teplovykh dvigateley do dissipativnykh struktur. Moscow: Mir; 2002. Russian.

7. Tverdislov VA, Yakovenko LV, Iv-lieva AA, Tverdislova IL. Ionnaya i khiral'naya asimmetrii kak fizicheskie faktory biogeneza i ontogeneza. Vestnik moskovskogo universiteta. Seriya 3. Fizika, Astronomiya. 2011;2:3-13. Russian.

8. Tvepdiclov VA, Cidopova AE, Yakovenko LV. Ot simmetriy – k zakonam evolyutsii. I. khiral'nost' kak instrument stratifikatsii aktivnykh sred. Biofizika. 2012;57(1):146-54. Russian.

9. Tverdislov VA. Khiral'nost' kak pervichnyy pereklyuchatel' ierarkhicheskikh urovney v molekulyarno-biologicheskikh sistemakh. Biofizika. 2013;58(1):159-64. Russian.

10. Tverdislov VA, Malyshko EV, Il'chenko SA. Ot avtovolnovykh mekhanizmov samoorganizatsii k molekulyarnym mashinam. Izvestiya RAN. Seriya fizicheskaya. 2015;79(12):1728-32. Russian.

11. Uey T. Физические основы молекулярной биологии. (Пер. с англ.) Долгопрудный: Издат. дом «Интеллект»; 2010. Russian.

12. Finkel'shteyn AV, Ptitsyn OB. Физика белка: Курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами. 3е изд., испр. и доп. Moscow: KDU; 2005. Russian.

13. Chepnavckiy DC. Problema proiskhozhdeniya zhizni i myshleniya s tochki zreniya sovremennoy fiziki. Uspexi fiz. Nauk. 2000;170(2):157. Russian.

14. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, Shindyalov IN, Bourne PE. The Protein Data Bank. Nucleic Acids Research. 2000;28:235-42.

15. Lupas A, Gruber M. The structure of a-helical coiled coils. Adv Protein Chem. 2005;70:37-78.

16. Testa OD, Moutevelis E, Woolfson DN. CC+: a relational database of coiled-coil structures. Nucleic Acids Res. 2009;37:D315-22.

17. Yu YB. Coiled-coils: stability, specificity, and drug delivery potential. Advanced Drug Delivery Reviews. 2002;54:1113-29.

DOI: 10.12737/18817

ГРАНИЦЫ ДЕТЕРМИНИЗМА И СТОХАСТИКИ В ИЗУЧЕНИИ БИОСИСТЕМ – COMPLEXITY

В.В. ЕСЬКОВ, М.А. ФИЛАТОВ, Д.Ю. ФИЛАТОВА, А.А. ПРАСОЛОВА

Сургутский государственный университет, пр. Ленина, д. 1, г. Сургут, Россия, 628400

Аннотация. Довольно часто при рецензировании многочисленных публикаций с описанием сложных биосистем – *complexity* многие рецензенты пытаются представить с позиций традиционной науки, т.е. в рамках детерминизма или стохастичности. Именно с этих традицион-