

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАШИНЫ КАК ИЕРАРХИЧЕСКИЕ ХИРАЛЬНЫЕ КОНСТРУКЦИИ

Малышко Е.В., Твердислов В.А.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
ул. Ленинские горы, 1, корп. 2, г. Москва, 119991, РФ; e-mail: katyamalyshko@mail.ru, tverdislov@mail.ru
Поступила в редакцию: 07.07.2018.

Аннотация. Молекулярные машины являются важнейшим физическим атрибутом живых систем и представляют собой иерархически организованные конструкции. Обосновывается концепция, согласно которой хиральный дуализм углеродных соединений является физической симметричной основой структурообразования в молекулярной биологии, а гомохиральность аминокислот, рибозы и дезоксирибозы является ресурсом свободной энергии и инструментом стратификации внутримолекулярных и надмолекулярных структурных уровней. Обсуждаются причины и особенности чередования знака хиральности внутримолекулярных структурных уровней L-D-L-D для белков и D-L-D-L для ДНК. Фолдинг в макромолекулах рассмотрен как автоволновой процесс самоорганизации в активных средах с изменяющейся размерностью. Отмечено, что при межмолекулярных взаимодействиях в каждой из названных биомолекул доминирует знак хиральности внутримолекулярной структуры высшего уровня, непосредственно участвующей во взаимодействиях. Введение общего симметричного фактора – хиральности – в рассмотрение пространственной организации макромолекул позволяет единым образом как периодическую систему хиральных структур рассмотреть физическую природу иерархий, а также пространство превращений и взаимодействий веществ в метаболизме и биосинтезе. Обосновывается точка зрения, согласно которой знакопеременная хиральная иерархичность сопряженных уровней макромолекулярных структур в белках и нуклеиновых кислотах имеет общебиологическую значимость: обуславливает их дискретность, служит инструментом фолдинга, структурной основой «выделенных механических» степеней свободы в конструкциях макромолекулярных машин, а также одним из механизмов блочного/сальтаторного развития эволюционного процесса.

Ключевые слова: хиральность, структурные уровни, спирали, суперспирали, фолдинг, автоволновая самоорганизация, молекулярные машины.

Выяснение физических принципов и механизмов формирования структурных иерархий в биомолекулах как конструкциях, позволяющих им выполнять функции молекулярных машин, остаётся важнейшей проблемой современной молекулярной биофизики. В этой общей проблеме имеется целый ряд неясных вопросов. В частности, это вопрос о природе фолдинга в молекулах белков и нуклеиновых кислот [1-3], вопрос о физических критериях стратификации структурных уровней в макромолекулах (не о феноменологии, что известно) [4]. Это и фундаментальный вопрос о физической природе «выделенных механических степеней свободы», которые позволяют макромолекулам выполнять специфические функции молекулярных машин как преобразователей энергии, вещества, информации [5, 6].

Следуя за физикой и химией, биология стала рассматривать процессы, происходящие на всех уровнях организации живой материи, с позиций термодинамики, неявно опираясь на образ «стрелы времени». Однако, физика видит в эволюции материи ещё и «стрелу симметрий», о которой, не называя её, образно сказал Фриман Дж. Дайсон: «Развитие Вселенной с момента ее возникновения выглядит как непрерывная последовательность нарушений симметрии... Феномен жизни естественно вписывается в эту картину». Эти два фактора эволюции систем, как очевидно, связаны между собой, но никоим образом не сводятся друг к другу. Наше исследование непосредственным образом иллюстрирует эту точку зрения.

Симметрии.

Нам представляется, что в основе названных выше проблем лежат физические явления, в самом общем виде сводящиеся к идее соотношения и нарушения симметрий в молекулярно-биологических структурах. Современная теоретическая физика ищет объяснения структуры материи, пространства-времени и взаимодействий в теории (супер)струн, основанной на гипотезе о том, что все элементарные частицы и их фундаментальные взаимодействия возникают в результате колебаний и взаимодействий ультрамикроскопических одномерных квантовых струн на масштабах порядка планковской длины 10^{-35} м. Подход принципиальным образом связан с представлениями о симметриях и их нарушениях [7]. Существенным образом здесь затребованы идеи зеркальной симметрии и её нарушения, явления хиральности. На наш взгляд, идеи внутренней симметрии и хиральности столь же важны и необходимы в объяснении природы живой материи, как и в фундаментальной теоретической физике. В молекулярной биологии, когда мы говорим о информационно детерминированных структурах молекулярных машин – белков и нуклеиновых кислот – мы также имеем дело с первичными одномерными хиральными структурами. Речь совсем не идет о прямой аналогии, но определенные ассоциации заведомо возникают.

Симметрии и нарушения симметрии составляют физическую основу периодической структуры всей молекулярной биологии, системную основу дискретности строения и функционирования живых систем, их

происхождения и эволюции. Одной из основополагающих категорий в системе симметрий-асимметрий для живых систем является понятие хиральности. В научной литературе обсуждается исключительно проблема возникновения зеркальной диссимметрии в мире углеродных соединений живой природы. Мы же поднимаем не менее важную физическую проблему относительно роли и биологического значения явления хиральности в молекулярной биологии. По уровню значимости, как нам представляется, явление хирального дуализма для молекулярной биологии сопоставимо с понятием спина в квантовой механике. Хотя бы уже потому, что в основе механической упругости физических структур атомного и макромолекулярного уровня лежат эти свойства материи.

Фолдинг.

Ранее нами было показано, что иерархии первичной, вторичной и т.д. структур белков и нуклеиновых кислот характеризуются сменой размерности – типов симметрии, увеличением масштабов и чередованием знаков хиральности, определяющих их физические особенности и молекулярно-биологические функции [4, 8, 9]. В макромолекулярных системах нуклеиновых кислот и белков были впервые выделены как целое, как хиральные инварианты молекулярной биологии знакопеременные иерархии хиральных структур в последовательностях от «нижнего» ассиметричного атома углерода в sp^3 -гибридизации до суперспиралей и надмолекулярных структур. Отмечено чередование знака хиральности D-L-D-L при переходе на более высокий уровень структурно-функциональной организации ДНК. Две базовые первичные полимерные цепочки ДНК составлены молекулами D-дезоксирибозы. Цепочки соединены нуклеиновыми основаниями в «левой» гош-конформации, а все вместе они образуют известную «правую» двойную спираль ДНК. У бактерий кольцевая «правая» спираль скручивается в «левую» суперспираль. У эукариот «правая» двойная спираль ДНК обвивает гистоновый октамер «левым» образом.

Первичная структура белков образована последовательностью «левых» аминокислотных остатков. Образуя вторичные структуры, они скручиваются в «правые» α -спирали, которые, в свою очередь, сворачиваются в букеты «левых» суперспиралей. Четвертичные структуры белков, собирающиеся уже из самостоятельных молекул, снова образуют «правые» витые конструкции. У белков последовательность смены знака хиральности в структурно-функциональной иерархии: L-D-L-D.

В целом, можно считать, что с точки зрения хиральности молекулярная биология является периодической системой иерархий знакопеременных хиральных структур, а центральный блок, состоящий из четырех структурных уровней белков и ДНК, образует замкнутый ахиральный инвариант. Им завершается уровень молекулярной биологии, начинается цитологический уровень со своими симметрическими особенностями.

Хиральность – дуалистическое свойство, определяющее, как мы теперь понимаем, не только особенности статической пространственной иерархической организации макромолекул, но и траекторию процессов их пространственной самоорганизации – фолдинга. Гомохиральность первичной структуры белков, составленной левыми аминокислотными остатками, или цепочки правых молекул (дезоксирибозы у нуклеиновых кислот обуславливает наличие в системе рассредоточенного запаса свободной энергии, что придает ей свойства одномерной активной среды и создает предпосылки автоволновой самоорганизации – формирования спиральных, суперспиральных и складчатых регулярных структур [8]. Это соображение, в принципе, не тривиально и, по-видимому, впервые обсуждается в наших работах. Отмеченные вложенные структуры, в свою очередь, образуют «выделенные механические степени свободы», свойственные молекулярным машинам. Периодический характер структур молекулярных машин и принципиальная цикличность их работы явным образом предполагают наличие волновых процессов в ходе их функционирования. Реализуется давняя гипотеза «конформационных волн», теперь уже в представлениях активных сред и автоволновой самоорганизации. Ясна стала природа делокализованного ресурса энергии – гомохиральность структур всех важнейших классов биомacroмолекул.

Формирование знакопеременных хиральных иерархий в макромолекулярных структурах обусловлено четкой физической причиной – стремлением системы понизить исходный уровень свободной энергии, образующийся при энергозависимом отборе гомохиральных мономеров первичных структур макромолекул из их рацемических смесей. Заметим, что в неживой природе имеется множество примеров спонтанного формирования подобных иерархий и что живая природа успешно адаптировала этот принцип [9].

В 1968 году Сайрус Левингтон сформулировал известный парадокс: «Промежуток времени, за который полипептид приходит к своему скрученному состоянию, на много порядков меньше, чем если бы полипептид просто перебирал все возможные конфигурации» [10]. Этот же термин относят и к проблеме свертывания нуклеиновых кислот. Объяснение этого парадокса связывают с предположением о существовании воронки в конфигурационном пространстве на поверхности потенциальной энергии со сложным ландшафтом, которая втягивает процесс сворачивания полипептидной цепи в нативную конформацию. Предполагается, что эта воронка, характеризующаяся минимумом свободной энергии, задает направление траектории фолдинга в конфигурационном пространстве макромолекулы, проходящей через цепочку локальных минимумов энергии. Однако этот образ не наполнен физическим содержанием, принцип не конкретизирован механизмом. Мы предполагаем, что обнаруженные нами 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 ловушку Левингтона. Термодинамические обоснования состоят в следующем. Известно, что гомохиральная молекулярная субстанция, будь то раствор аминокислот или углеводов, 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 (назовем это «горизонтальной» рацемизацией), но и за счет «вертикальной» рацемизации: за счет создания структур высшего уровня с другим знаком хиральности. В данном рассмотрении в качестве частиц в системе выступают не сами «асимметричные углероды», а «правые» и «левые» структурные единицы разного уровня организации. Таким образом, система «размазывает» свою исходную гомохиральность, понижая свободную энергию, и это сопровождается появлением у части или всех макромолекул более устойчивого (стабильного, долгоживущего, жесткого) каркаса, нежели в исходном состоянии.

В самом общем рассмотрении, пока не представляя деталей, мы можем обоснованно считать физической основой самоорганизации (фолдинга) макромолекул и их функционирования как ферментов, рецепторов, каналов, насосов и пр. внутримолекулярные волновые процессы, развивающиеся по «выделенным механическим степеням свободы», сформированным структурами с периодически изменяющимся знаком хиральности. В более широком плане, в отношении всего поля веществ и процессов взаимодействия соединений одного и разных классов биомолекул с разной хиральной основой, можно считать физическое пространство молекулярной биологии активной средой с автоволновой самоорганизацией триггерных хиральных состояний и молекулярных соответствий.

Смещение по фазе знака хиральности соответствующих структурных уровней белков и нуклеиновых кислот на половину периода, по всей вероятности, служит кодом распознавания «свой-чужой» для этих важнейших классов биомолекул. В таком случае всё поле молекулярно-биологических соответствий представляется в виде периодической таблицы - шахматной доски, где по клеткам хиральности передвигаются и взаимодействуют хиральные химические соединения.

Многие десятилетия остается не решенным принципиальный вопрос относительно того, зачем, например, ферменту нужна большая глобула, сложно иерархически организованная. Общий ответ имеется: фермент – молекулярная машина, конструкция. То, что окончательная нативная структура белка формируется исключительно в полно синтезированной цепи, свидетельствует о принципиальной роли интегрального энтропийного фактора, на наш взгляд связанного с симметриями, тогда как энтальпийный фактор срабатывает в локальных процессах структурообразования. Мы считаем, что не только фермент, но любая преобразующая вещество, энергию или информацию молекулярная машина имеет «большое тело» с хирально детерминированной иерархической структурой для двух целей: для работы всей конструкции как машины и для системного распознавания ею хиральных молекул-партнеров.

Машины.

С физической точки зрения принципиальное отличие «живого» от «неживого» состоит в том, что живые системы в качестве активных элементов используют молекулярные и макроскопические машины, преобразующие тип энергии, вещество или информацию [8]. В неживой природе машин нет, есть только преобразователи, которые не предназначены производить «полезную» работу. С физической точки зрения биологическое предназначение каждой молекулярной машины состоит в понижении симметрии системы, поддерживающей или увеличивающей её «сложность». В неживой природе спонтанные несопряженные процессы повышают уровень симметрии.

Машиной мы называем конструкцию или устройство, которое способно в циклическом режиме преобразовывать форму энергии, совершая «полезную» работу, благодаря наличию «выделенных механических, в том числе, квантово-механических) степеней свободы» (поступательных, вращательных), кинетически разделяющих работу и диссипацию. Разумеется, все молекулярные машины ввиду их малости являются изотермическими.

К элементам конструкций молекулярных машин обычно относят «жесткие» фермы, а также системы рычагов и шарниры. Это линейные элементы, каждый из которых обладает одной возможностью: передавать или не передавать силу (энергию) внутри конструкции по выделенным степеням свободы. Спираль – уникальный и простейший нелинейный элемент конструкций молекулярных машин. Спирали как жесткие конструкции способны реализовывать поступательные и вращательные степени свободы. Но для поступательного и вращательного движения в сжатой пружине существенно направление перемещения. Симметрия в передаче силы или в смещении «вперед – назад» или «вправо – влево» нарушается. Аналогией может служить дискретный вентильный элемент - конструкция «храповик – собачка». Но он не может быть реализован в живых системах буквально, тогда как спираль – может.

Для реализации цикличности как принципиальной временной характеристики «машина» предполагает обязательное наличие симметрий в конструкции, а для движения по контуру цикла в «правильном» направлении – несимметричного элемента, обладающего свойством «вентиля» или «защелки». *Любая молекулярная машина является хиральным объектом – энантиоморфом.* Сама цикличность работы машины уже предполагает однонаправленность цикла (обратимая машина работает в двух разнонаправленных циклах). Поэтому в своей структуре машина должна иметь несимметричные, вентильные – хиральные элементы. Так, циклический механизм – часы – в зеркале идут в обратном направлении (храповик и собачка – вентильный хиральный элемент.) Авторы полагают, что хиральные элементы структур биомолекул имеют прямое отношение к их работе как молекулярных машин. Например, у имеющих «ротор» и «статор» протонных АТФаз митохондрий и хлоропластов роторы вращаются в одном направлении в режиме насоса, а в режиме АТФ-синтазы – в обратном.

Идея относительно хиральности (молекулярных) машин достаточно нестандартна и, по-видимому, ранее не обсуждалась в литературе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрена закономерность, касающаяся спонтанного формирования L-D-знакопеременных иерархий хиральных структур в биомакромолекулах, исходно неравновесных за счет гомохиральности первичных структур. Молекулярная биология клеток в целом составляет периодическую систему знакопеременных иерархически выстроенных хиральных структур.

К машинам относят устройства (конструкции), способные в циклическом режиме преобразовывать форму энергии, совершая «полезную» работу, благодаря наличию «выделенных механических, в том числе, квантово-механических, степеней свободы», кинетически разделяющих работу и диссипацию. Вследствие цикличности всякая молекулярная машина является хиральным объектом. Особенностью молекулярных машин является кооперативное участие вторичных, третичных (при наличии надмолекулярных комплексов - четвертичных) макромолекулярных структур в их работе, что обеспечивается иерархическим сопряжением соответствующих «хиральных» степеней свободы.

Актуальным шагом в дальнейшем развитии обсуждаемой проблемы представляется теоретический анализ функционирования «энтальпийных» и «энтропийных» молекулярных машин и выработка подходов к пониманию физических механизмов участия хиральных перестроек в процессах фолдинга и непосредственной роли «выделенных механических степеней свободы» в механохимии биомакромолекул и ферментативного катализа (см. [5]).

Авторы благодарят своих друзей и коллег Л.В. Яковенко и А.Э. Сидорову за полезные обсуждения материалов статьи.

Исследование выполнено при частичной поддержке гранта Российского научного фонда (проект №14-50-00029).

Список литературы / References:

1. Dill K.A., MacCallum J.L. The Protein-Folding Problem, 50 Years On. *Science*, 2012, vol. 338, p. 1042.
2. Финкельштейн А.В. 50+ лет самоорганизации белков. *Успехи биологической химии*, 2018, т. 58, с. 7-40. [Finkelshtein A.V. 50+ years of protein self-organisation. *Uspekhi biologicheskoy himii*, 2018, vol. 58, pp. 7-40. (In Russ.)]
3. Шайтан К.В., Ложников М.А., Кобельков Г.М. Релаксационный фолдинг и принцип минимума скорости диссипации энергии для конформационных движений в вязкой среде. *Биофизика*, 2016, т. 61, вып. 4, с. 629-637. [Shaitan K.V., Lozhnikov M.A., Kobelkov G.M. Relaxation Folding and the Principle of the Minimum Rate of Energy Dissipation for Conformational Motions in a Viscous Medium. *Biofizika*, 2016, vol. 61, iss. 4, pp. 629-637. (In Russ.)]
4. Твердислов В.А. Хиральность как первичный переключатель иерархических уровней в молекулярно-биологических системах. *Биофизика*, 2013, том 58, вып. 1, с. 159-164. [Tverdislov V.A. Chirality as a Primary Switch of Hierarchical Levels in Molecular Biological Systems. *Biofizika*, 2013, vol. 58, iss. 1, pp. 159-164. (In Russ.)]
5. Блюменфельд Л.А. *Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики*. М.: Эдиториал УРСС, 2002. [Blumenfeld L.A. *Solved and unsolved problems of biological physics*. Moscow: Editorial URSS, 2002. (In Russ.)]
6. Чернавский Д.С. Проблема происхождения жизни и мышления с точки зрения современной физики. *УФН*, 2000, т. 170, с. 157-183. [Chernavskii D.S. The origin of life and thinking from the viewpoint of modern physics. *Phys. Usp.*, 2000, vol. 170, pp.157-183. (In Russ.)]
7. Kaku M. *Introduction to superstrings and M-Theory*. Springer-Verlag New York, Inc., 1999.
8. Твердислов В.А., Малышко Е.В., Ильченко С.А. От автоволновых механизмов самоорганизации к молекулярным машинам. *Известия РАН. Серия физическая*, 2015, т. 79, с. 1728-1732. [Tverdislov V.A., Malyshko E.V., Ilchenko S.A. From Autowave Mechanisms of Self-Assembly to Molecular Machines. *Izvestiya RAN. Seriya fizicheskaya*, 2015, vol 79, pp. 1728-1732. (In Russ.)]
9. Твердислов В.А., Малышко Е.В., Ильченко С.А., Жулябина О.А., Яковенко Л.В. Периодическая система хиральных структур в молекулярной биологии. *Биофизика*, 2017, т. 62, с. 421-434. [Tverdislov V.A., Malyshko E.V., Ilchenko S.A., Zhulyabina O.A., Yakovenko L.V. A Periodic System of Chiral Structures in Molecular Biology. *Biofizika*, 2017, vol. 62, pp. 421-434. (In Russ.)]
10. Levinthal C. in *Mossbauer Spectroscopy in Biological Systems: Proc. meeting held at Allerton House, Monticello, Illinois* (Eds J T P DeBrunner, E Munck) (University of Illinois, 1969), p. 22.

MOLECULAR MACHINES AS HIERARCHICAL CHIRAL STRUCTURES

Malyshko E.V., Tverdislov V.A.

Lomonosov Moscow State University

Leninskiye Gory St., 1, k.2, Moscow, 119991, Russia; e-mail: katyamalyshko@mail.ru, tverdislov@mail.ru

Abstract. Molecular machines are the most important physical attribute of living systems, they are hierarchically organized structures. We substantiate the concept according to which the chiral duality of carbon compounds is the physical symmetry basis of structure formation in molecular biology, and the homochirality of amino acids, ribose and deoxyribose is a resource of free energy and a tool for stratification of intramolecular and supramolecular structural levels. The causes and peculiarities of the chirality sign alternation for the intramolecular structural levels of L-D-L-D for proteins and D-L-D-L for DNA are discussed. Folding in macromolecules is considered as an autowave process of self-organization in active media with varying dimension. It is noted that in the intermolecular interactions in these biomacromolecules there is a domination of the sign of chirality of the intramolecular structure of the higher level that directly participates in interactions. The introduction of a common symmetry factor - chirality - into consideration of the spatial organization of macromolecules allows to consider the physical nature of hierarchies as well as the space of transformations and interactions of substances in metabolism and biosynthesis as a periodic system of chiral structures. We propose and substantiate that the alternating chiral hierarchy of the conjugate levels of macromolecular structures in proteins and nucleic acids has a general biological significance: it causes their discreteness, serves as a folding tool, the structural basis of the "allocated mechanical" degrees of freedom in the designs of macromolecular machines, and also one of the mechanisms of the block/saltatory progress of the evolutionary process.

Key words: *chirality, structural levels, helices, superhelices, folding, autowave self-organization, molecular machines.*