

КОНЦЕПЦИИ В МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОФИЗИКЕ**Нечипуренко Ю.Д.¹, Касерес Х.Л.²**¹ Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН
ул. Вавилова, 32, г. Москва, 119991, РФ; e-mail: nech99@mail.ru² Центр Нейронаук
ул. 25-ая, угол к 198-ой, Плайя, г. Гавана, Куба
Поступила в редакцию: 31.07.2019

Аннотация. В развитии биофизики особое место занимают концепции, или системы взглядов на явления, происходящие в живой клетке. Именно систематический взгляд на такие явления приводит нас к пониманию феномена жизни. За последние полвека сотрудниками кафедры биофизики физического факультета МГУ и соавторами был разработан целый ряд концепций, которые позволяют по-новому взглянуть на процессы, происходящие в клетке. Концепция «Белок-машина» (Шноль, Чернавский, Хургин) получила свое подтверждение в работах многих авторов, в том числе Льва Блюменфельда и Александра Тихонова. Концепция иерархии сил и взаимодействий (Есипова) легла в основу оригинального курса лекций по физике биополимеров, который уже более сорока лет читается на кафедре. Эта концепция получила дальнейшее развитие в работах Натальи Есиповой, Владимира Туманяна, Владимира Намиота и соавторов. Концепция матричного узнавания, развитая в работах Георгия Гурского и Александра Заседателява, получила подтверждение в цикле работ по взаимодействию лигандов с ДНК и привела к ряду важных результатов – от построения молекулярных и термодинамических моделей связывания лигандов с ДНК до открытия аллостерического эффекта ДНК. В последние годы развитие получила концепция хиральности, которую выдвинул Всеволод Твердислов, эта концепция позволяет по-новому взглянуть на систему макромолекулярных взаимодействий в клетке. Своё развитие и ряд интереснейших приложений получила концепция космофизических факторов, разработанная ранее Симоном Шнолем. Кафедра сформировала специалистов из других стран, таких как Германия, Польша, Словакия, Ирак, Куба. Большинство из них и поныне продолжают свои исследования в области молекулярной биофизики. При содействии Симона Шноля на кафедре была развита модель химических колебаний, известной в мировой научной литературе как реакция Белоусова-Жаботинского, один из классических примеров биофизики нелинейных систем.

Ключевые слова: молекулярные машины, иерархии структур, кооперативное связывание лигандов, аллостерические эффекты, ДНК-белковые взаимодействия, космофизические факторы.

Во второй половине XX века в молекулярной биофизике появился целый ряд концепций, которые были связаны с кафедрой биофизики физического факультета МГУ. Понятие «концепция» отчасти вытеснило понятие «теории», причем под концепцией понимают как главную мысль теории, так и систему знаний, включающую целый ряд теорий. Переходя на язык образов, можно сравнить концепцию с хребтом той или иной науки (если науку можно уподобить живому организму). С другой стороны, при построении новой отрасли знаний концепцию можно сравнить с замыслом, своего рода архитектурным планом, или строительными лесами, если речь идёт о молодой науке. Вспомним слова Гёте «Суша теория, мой друг, а древо жизни вечно зеленеет» (перевод Холодковского): в этом смысле понятие концепции менее дискредитировано в научном сообществе и общественном мнении, оно менее претенциозно и более свежо. В последние годы в вузах России появился курс «Концепции современного естествознания». Концепция при таком прочтении - это именно система понимания, система взглядов, в которую могут быть включены те или иные теории и гипотезы. Концепции представляют собой по сути мировоззренческие системы, которые естественно входят в систему образования и поэтому именно концепции развиваются обычно в непосредственной близости от учебного процесса.

За время обучения на физическом факультете МГУ студенты получают как классическое физическое образование, так и возможность общения с преподавателями – исследователями, которые выдвигают свои концепции науки и преподавания. Новационность спецкурсов на кафедре биофизики определяется тем, что их читают действующие учёные: вопросы, которые они освещают, включают гипотезы и те представления, которые не вошли ещё в устоявшуюся систему знаний. В этом смысле важный урок студентам кафедры в 70-е годы XX века дал постоянный спор двух профессоров – заведующего кафедрой Льва Александровича Блюменфельда и прекрасного лектора Симона Эльевича Шноля. Этот спор вёлся на очень высоком уровне - и студенты видели воочию, с каким умом и тактом можно отстаивать свою точку зрения, уважая соперника. Споры велись вокруг разных тем, в частности, шла речь и о хемиосмотической теории Питера Митчелла, который получил за неё в 1978 году Нобелевскую премию. С другой стороны, Лев Блюменфельд разделял представления, которые развивал Симон Шноль с соавторами о белках как молекулярных машинах [1] и даже проводил эксперименты, подтверждающие эти представления [2, 3].

Со временем оказалось, что именно АТФ синтаза, которая осуществляет сопряжение переноса протонов и синтеза АТФ, представляет собой классический пример молекулярной машины – это по сути молекулярный мотор, в котором можно выделить статор и ротор (см. работу Романовского и Тихонова [4]). Лев Блюменфельд

вместе с Александром Тихоновым издали монографию, в которой развили концепции биофизической термодинамики [5]. К сожалению, до сих пор не издан курс лекций по физике биополимеров Натальи Георгиевны Есиповой. Этот курс основан целиком на оригинальных представлениях автора об иерархии сил и структур в молекулярных системах. Начиная с атомного уровня, Есипова прослеживает возникновение структур следующих уровней организации, в которых все большее значение имеют взаимодействия более слабые (например, диполь-дипольные или водородные связи). Часть идей Есипова изложила в работах с Владимиром Туманяном и Владимиром Намиотом и соавторами [6, 7]. Концепцию роли хиральности в биофизике разрабатывает сейчас заведующий кафедры биофизики Всеволод Твердислов с соавторами. Эта концепция позволяет посмотреть на иерархию структур в клетке по-новому [8, 9].

Большое впечатление на студентов кафедры биофизики производили не только лекции преподавателей, но и отдельные выступления приглашенных лекторов из числа выпускников кафедры. В качестве примера можно привести лекцию Георгия Гурского, в которой он излагал новые подходы к белок-нуклеиновому узнаванию. Речь идет об оригинальной работе [10], в которой развиты представления о матричном характере узнавания: ДНК несёт на себе решётку донорно-акцепторных реакционных центров, к которой по принципу комплементарности подходит подобная же решётка полипептида. Такой подход хотя и не оказался универсальным, однако позволил объяснить связывание с ДНК ряда лигандов. Удалось не только построить молекулярные и термодинамические модели комплексов антибиотиков с нуклеиновыми кислотами (см. работы Гурского, Заседателева и соавторов), но и оценить энергию связывания при элементарном акте узнавания [11]. Дальнейшее развитие концепции матричного узнавания привело к синтезу целого ряда новых лигандов, специфичных к последовательности ДНК [12]. Изучение связывания лигандов с ДНК привело к открытию аллостерического эффекта ДНК и построению ряда моделей, объясняющих такой эффект при помощи представлений о кооперативных взаимодействиях между адсорбированными на ДНК лигандами (см. здесь [13, 14]).

На рисунке 1 показано схематически, как при помощи потенциала парных взаимодействий между ближайшими соседними молекулами лиганда можно формально описать аллостерический эффект ДНК. В этом случае потенциал взаимодействия $\Delta f(i) = -RT \ln(K'/K)$, где R – универсальная газовая постоянная; T – температура; i – расстояние между лигандами, связанными на ДНК.

Аллостерический эффект ДНК был одновременно обнаружен в работах Крылова с соавторами и Хогана с соавторами (см. [11, 14, 15]). Позже в работах Гурского, Заседателева и Нечипуренко было показано, как описывать дальнедействующие кооперативные эффекты при связывании лигандов с ДНК, получены оценки потенциала, характеризующего такие взаимодействия (заметим, что расстояние, на которое распространяется возмущение в ДНК, было оценено в несколько витков двойной спирали, а энергия возмущения определяется величиной потенциала: $-\Delta f(i) \sim 1 RT$). Если при связывании лигандов на молекулах ДНК в растворе были обнаружены кооперативные взаимодействия, которые описывались в рамках одномерной модели Изинга, то при анализе связывания молекул мишеней на поверхности микрочипа были обнаружены кооперативные взаимодействия, которые описывались уже в рамках двумерной модели Изинга [16, 17].

Симон Эльевич Шноль не только инициировал ряд работ, которые далее получили широкое международное признание (например, математическое описание реакции Белоусова, которая позже стала называться реакцией Белоусова-Жаботинского), но и сам разработал ряд оригинальных концепций (см. [18]). Кафедра сформировала специалистов из других стран. Большинство из них и поныне продолжают свои исследования в области

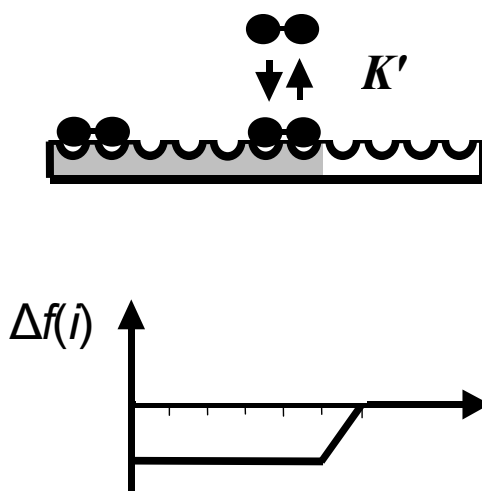


Рисунок 1. Схема, иллюстрирующая аллостерический эффект ДНК. Вверху показана матрица ДНК. Связывание первого лиганда на матрице (показан слева) происходит с равновесной константой K . В результате такого связывания участок матрицы переходит в возмущенное состояние (показано серым цветом). Связывание последующего лиганда на расстоянии меньше, чем 6 пар нуклеотидов, характеризуется измененной константой K' . Внизу представлен потенциал прямоугольной формы $\Delta f(i)$, описывающий в этом случае взаимодействия между лигандами, адсорбированными на ДНК (см. [14])

молекулярной биофизики, поддерживая контакт с кафедрой. Среди них – Тибор Гианик из Словакии [19], Салам Эль-Кардаги из Ирака [20, 21], Мишель Хентшель из Германии [22, 23] и Хосе Касерес из Кубы [23].

Работа поддержана Программой фундаментальных исследований государственных академий наук на 2013 - 2020 годы (темы №01201363818 и № 01201363820) и также грантом Президиума РАН по Молекулярной и клеточной биологии.

Список литературы / References:

1. Чернавский Д.С., Хургин Ю.И., Шноль С.Э. Молекула белка-фермента как механическая система *Молекулярная биология*, 1967, т. 1, с. 419-425. [Chernavskii D.S., Khurgin Y.I., Shnoll S.E. The molecule of enzyme as a mechanical system. *Mol. Biol.* (Moscow), 1967, no. 1, pp. 419-425. (In Russ.)]
2. Блюменфельд Л.А. *Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики*. URSS, 2010, 160 с. [Blumenfeld L.A. *Solvable and unsolvable problems of biological physics*. USSR, 2010, 160 p. (In Russ.)]
3. Нечипоренко Ю., Режабек Б. Нанороботы живой клетки. *Биомолекула*, 2017. URL: <https://biomolecula.ru/articles/nanoroboty-i-zhizn>. [Nechiporenko Yu., Rezhabeck B. Living Cell Nanorobots. *Biomolecula*, 2007, URL: <https://biomolecula.ru/articles/nanoroboty-i-zhizn>. (In Russ.)]
4. Романовский Ю.М., Тихонов А.Н. Молекулярные преобразователи энергии живой клетки. Протонная АТФ-синтаза — вращающийся молекулярный мотор. *Успехи физических наук*, 2010, т. 180, с. 931-956. [Romanovsky Y.M., Tikhonov A.N. Molecular energy transducers of the living cell. Proton ATP synthase: a rotating molecular motor. *Physics-Uspekhi*, 2010, vol. 53, pp. 893-914.]
5. Blumenfeld L.A., Tikhonov A.N. *Biophysical Thermodynamics of Intracellular Processes. Molecular Machines of the Living Cell*. Springer-Verlag, New York, 1994.
6. Намиот В.А., Батыновский А.В., Филатов И.В., Туманян В.Г. Дальнодействующие взаимодействия и принципы молекулярного распознавания на разных уровнях строения биосистем. *Биофизика*, 2016, т. 61, с. 54-59. [Namiot V.A., Batiyanovskii A.V., Filatov I.V., Tumanyan V.G., Esipova N.G. Long-Distance Interactions and Principles of Molecular Recognition at Various Biosystem Organization Levels. *Biophysics*, 2016, vol. 61, pp. 47-51.]
7. Батыновский А.В., Намиот В.А., Филатов И.В., Молдавер М.В., Анашкина А.А., Туманян В.Г., Есипова Н.Г., Волотовский И.Д. Конформационно-стабильные сегменты в спиральных структурах полипептидных цепей белков и их роль при формировании структур высших уровней. *Биофизика*, 2013, т. 58, с. 1969-1973. [Batiyanovskiy A.V., Namiot V.A., Filatov I.V., Moldaver M.V., Anashkina A.A., Tumanyan V.G., Esipova N.G., Volotovskiy I.D. Conformational-stable segments in the helical structures of polypeptide chains of proteins and their role in the formation of higher-level structures. *Biofizika*, 2013, vol. 58, pp. 1969-1973. (In Russ.)]
8. Твердислов В.А. Хиральность как первичный переключатель иерархических уровней в молекулярно-биологических системах. *Биофизика*, 2013, т. 58, с. 159-164. [Tverdislov V.A. Chirality as a primary switch of hierarchical levels in molecular biological systems. *Biophysics*, 2013, vol. 58, pp. 128-132.]
9. Твердислов В.А., Малышко Е.В. О закономерностях спонтанного формирования структурных иерархий в хиральных системах неживой и живой природы. *Успехи физических наук*, 2019, т. 189, с. 375-385. [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, pp. 354-364.]
10. Гурский Г.В., Туманян В.Г., Заседателев А.С., Жузе А.Л., Гроховский С.Л., Готтих Б.П. Код, управляющий специфическим связыванием регуляторных белков с ДНК, и структура стереоспецифических участков регуляторных белков. *Молекулярная биология*, 1975, т. 9, с. 635-651. [Gurskii G.V., Tumanyan V.G., Zasedatelev A.S., Zhuze A.L., Grokhovskii S.L., Gottikh B.P. A code governing specific binding of regulatory proteins to DNA and structure of stereospecific sites of regulatory proteins. *Molekuliarnaia biologia*, 1975, vol. 9, pp. 635-651. (In Russ.)]
11. Krylov A.S., Zasedatelev A.S., Grokhovsky S.L., Zhuze A.L., Gursky G.V. and Gottich B.P. Quantitative estimation of the contribution of pyrrolcarboxamide groups of the antibiotic distamycin A into specificity of its binding to DNA AT pairs. *Nucl. Acids Res.*, 1979, vol. 6, pp. 289-304.
12. Gursky G.V., Zasedatelev A.S., Zhuze A.L., Khorlin A.A., Grokhovsky S.L., Streltsov S.A., Surovaya A.N., Nikitin S.M., Krylov A.S., Retchinsky V.O., Mikhailov M.V., Beabealashvili R.S., Gottich B.P. Synthetic sequence-specific ligands. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 1983, vol. 47, pp. 367-378.
13. Нечипуренко Ю.Д., Гурский Г.В. Термодинамические модели связывания лигандов с ДНК. *Биофизика*, 2003, т. 48, с. 773-796. [Nechipurenko Yu.D., Gursky G.V. Thermodynamic models of ligand binding to nucleic acids. *Biophysics*, 2003, vol. 48, pp. 717-740.]
14. Нечипуренко Ю.Д. *Анализ связывания биологически активных соединений с нуклеиновыми кислотами*. Москва-Ижевск, ИКИ, 2015, 188 с. [Nechipurenko Yu.D. *Analysis of the binding of biologically active compounds with nucleic acids*. Moscow-Izhevsk, IKI, 2015. 188 p. (In Russ.)]
15. Hogan M., Dattagupta N., Crothers D.M. Transmission of allosteric effects in DNA. *Nature*. 1979, vol. 278, p. 521.
16. Нечипуренко Ю.Д. Применение статистической термодинамики для анализа связывания лигандов с ДНК и олигонуклеотидов на микрочипах. В сборнике: *Физико-химические механизмы и регуляция процессов трансформации энергии в биологических структурах*. М.-Ижевск: ИКИ, 2017, 522 с. [Nechipurenko Yu.D. The use of statistical thermodynamics to analyze the binding of ligands to DNA and oligonucleotides on microchips. In the

collection: *Physical and chemical mechanisms and regulation of energy transformation processes in biological structures*. Moscow-Izhevsk: IKI, 2017, 522 p. (In Russ.)]

17. Stirmanov Y.V., Matveeva O.V., Nechipurenko Y.D. Two-dimensional Ising Model for Microarray Hybridization: Cooperative Interactions between Bound Target Molecules. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2018, vol. 37, pp. 3103-3108.

18. Shnoll S.E. *Cosmophysical Factors in Stochastic Processes*. ARPR, New Mexico, USA, 2012, 433 p.

19. Evtugyn G., Porfireva A., Stepanova V., Sitdikov R., Stoikov I., Nikolelis D., Hianik T. Electrochemical aptasensor based on polycarboxylic macrocycle modified with Neutral red for aflatoxin B1 detection. *Electroanalysis*, 2014, vol. 26, pp. 2100-2109.

20. Lüersen K, Eschbach ML, Haider N, Karlberg T, Walter RD, Al-Karadaghi S. Cloning, expression, characterisation and three-dimensional structure determination of *Caenorhabditis elegans* spermidine synthase. *FEBS letters*, 2005, vol. 579, pp. 6037-43.

21. Dufe V.T., Qiu W., Müller I.B., Hui R., Walter R.D., Al-Karadaghi S. Crystal structure of *Plasmodium falciparum* spermidine synthase in complex with the substrate decarboxylated S-adenosylmethionine and the potent inhibitors 4MCHA and AdoDATO. *Journal of Molecular Biology*, 2007, vol. 373, pp. 167-77.

22. Bittner M-I., Wiedenmann N., Bucher S., Hentschel M., Mix M., Rucker G., Weber W.A., Meyer P.T., Werner M., Grosu A-L., Kayser G. Analysis of relation between hypoxia PET imaging and tissue-based biomarkers during head and neck radiochemotherapy, *Acta Oncologica*, 2016, DOI: 10.1080/0284186X.2016.1219046.

23. Prenosil G.A., Weitzel T., Hentschel M., Klaeser B., Krause T. Transconvolution and the virtual positron emission tomography – A new method for cross calibration in quantitative PET/CT imaging. *Med. Phys.*, 2013, vol. 40, p. 062503.

24. Cosic I., Caceres J.L.H., Cosic D. Possibility to interfere with malaria parasite activity using specific electromagnetic frequencies. *EPJ Nonlinear Biomedical Physics*, 2016, vol. 3, p. 11.

CONCEPTIONS IN MOLECULAR BIOPHYSICS

Nechipurenko Y.D.¹, Caceres J.L.²

¹ Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences
Moscow, 119991, Russia; e-mail: nech99@mail.ru

² Cuban Neurosciences Center
Calle 25 esquinq q 198, Playa, La Habana, Cuba

Abstract. In the development of biophysics, a special place corresponds to concepts, or systems of views regarding processes occurring in a living cell. Precisely, a systematic view of such processes leads us to an understanding of the phenomenon of life. In the twentieth century, the staff and co-authors of the Department of Biophysics at the Faculty of Physics of Moscow “Lomonosov” University developed a number of concepts that allow to take a fresh look at the processes occurring in a cell. The concept of “Protein Machine” (Shnoll, Chernavsky, Khurgin) was confirmed in the works of many authors, including Lev Blumenfeld and Alexander Tikhonov. The concept of hierarchy of forces and interactions (Esipova) formed the basis of the original course of lectures on the physics of biopolymers, which has been delivered at the Department for more than forty years and was further developed in the works of Natalia Esipova, Vladimir Tumanyan and Vladimir Namiot. The concept of matrix recognition, developed in the works of Georgy Gursky, Alexander Zasedatelev and collaborators, was confirmed in the cycle of works on the interaction of ligands with DNA and led to a number of important results – from the construction of molecular and thermodynamic models of ligand binding to DNA to the discovery of the allosteric effect of DNA. In recent years, the concept of chirality (Vsevolod Tverdislov) has been developed, which makes it possible to take a new look at the system of macromolecular interactions in the cell. The concept of cosmic-physical factors, developed earlier by Simon Shnoll, has found further development and a number of interesting applications. The department has formed specialists from other countries, such as Germany, Poland, Slovakia, Iraq and Cuba. Most of them still continue their research in the field of molecular biophysics. With the assistance of Simon Shnoll, the department developed a model of chemical oscillations, known in the world scientific literature as the Belousov-Zhabotinsky Reaction, one of the classic examples of biophysical of nonlinear systems.

Key words: *molecular machines, hierarchies of structures, cooperativity, allosteric effects, DNA-protein interactions, cosmic-physical factors.*