

ФИЗИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ЧЕРЕДОВАНИЯ ХИРАЛЬНОСТИ В ИЕРАРХИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ СТРУКТУР

Горячев Н.С., Иванов П.О.

Институт проблем химической физики РАН

пр. Ак. Семенова, 1, г. Черноголовка, Московская обл., 142432, Россия.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Ленинские горы, 1, г. Москва, 119991, Россия.; e-mail: gor_ns@icp.ac.ru

Поступила в редакцию: 15.07.2021

Аннотация. В работе рассматривается кривизна дважды скрученных спиралей с различными видами закрученности – правая спираль, скрученная в левую сторону и правая спираль, скрученная в правую сторону. На основе данных о пространственной структуре ДНК, скрученной вокруг гистонового остова, построена геометрическая модель дважды скрученной спирали. С помощью формул дифференциальной геометрии были рассчитаны величины кривизны вдоль линии спирали. Рассмотрены два варианта намотки правой спирали ДНК, в правую спираль и в левую спираль. Показано, что чередование хиральности в иерархической организации макромолекул, на примере ДНК, энергетически в полтора раза выгоднее, чем в случае сохранения хиральности.

Ключевые слова: хиральность, ДНК, кривизна.

В работах [1-3] была выявлена фундаментальная закономерность смены знака хиральности в структурно-функциональной иерархии белков и нуклеиновых кислот. Наиболее ярко это выражено в структурной организации ДНК. Молекулы дезоксирибозы, соединенные фосфодиэфирными связями, образуют полимерный остов ДНК и являются D-изомерами, тогда как включающие их нуклеотиды находятся преимущественно в левой. Правая двойная спираль ДНК образует левую спираль на гистоновом остове рисунок 1. Аналогичная ситуация со сменой хиральности существует для белковых структур. Левые аминокислоты образуют полипептидную цепь, которая образует правую – спираль; правые-спирали, перевиваясь, образуют левую суперспираль; на четвертом иерархическом уровне белок имеет тенденцию к правой укладке. Последовательность смены знака хиральности в структурно-функциональной иерархии белковых структур L–D–L–D.



Рисунок 1. Пространственная структура дважды скрученной ДНК, намотанной на гистоны (гистоны не показаны, находятся в центре спирали). Данные взяты из PDB [4] 1AOI. Представлены 146 пар оснований, образующих левую двойную спираль ДНК, скрученные в правую спираль

Наблюдая эти закономерности, невольно возникает вопрос о причинах формирования этих структур. Почему левой(правой) спирали выгодно закручиваться в правую(левую) сторону.

Мы решили рассмотреть этот вопрос с точки зрения сопротивления на изгиб. Согласно закону Гука для изгиба [5]:

$$M = EI * K, \quad (1)$$

где M – момент изгиба, EI – жесткость балки или модуль Юнга, $K=1/r$ – кривизна, равная обратной величине радиуса кривизны.

На основе формулы (1) и используя кривизну в качестве меры внутреннего напряжения спирали (чем больше кривизна, тем больше внутренне напряжение), мы решили сравнить, как изменится кривизна правой спирали в зависимости от того в какую сторону ее скручивать.

В начале рассмотрим простую правую спираль, которая параметрически выражается формулой:

$$\begin{aligned} x &= R \cos(\omega t) \\ y &= R \sin(\omega t) \\ z &= p t \end{aligned} \quad (2)$$

где R – радиус спирали, t – параметр спирали, изменение от 0 до 1 соответствует одному витку, p – шаг спирали вдоль оси z за один виток, ω – частота спирали. Из дифференциальной геометрии известно, что кривизна кривой, заданной параметрически, выражается формулой[6]:

$$K = \sqrt{\frac{(\vec{r}' \times \vec{r}'')^2}{(\vec{r}'^2)^3}}, \quad (3)$$

где $\vec{r} \equiv \vec{r}(t) = x(t)\vec{i} + y(t)\vec{j} + z(t)\vec{k}$, $\vec{r}' = dx/dt\vec{i} + dy/dt\vec{j} + dz/dt\vec{k}$, $\vec{r}'' = d^2x/dt^2\vec{i} + d^2y/dt^2\vec{j} + d^2z/dt^2\vec{k}$. Для простой спирали (2) кривизна принимает значение:

$$K = \frac{\omega^2 R}{p^2 + \omega^2 R^2}, \quad (4)$$

Из этой формулы следует, что кривизна не зависит от параметра t , что говорит о постоянстве ее вдоль всей спирали. Теперь приведем (без вывода) уравнение спирали, свернутой вдоль большой спирали так, что большая спираль является осью малой спирали:

$$\begin{aligned} x &= R \cos(\omega t) + R_m \left[\cos(\omega t) * \cos(\nu t) - \frac{p}{\sqrt{p^2 + \omega^2 R^2}} \sin(\omega t) * \sin(\nu t) \right] \\ y &= R \sin(\omega t) + R_m \left[\sin(\omega t) * \cos(\nu t) + \frac{p}{\sqrt{p^2 + \omega^2 R^2}} \cos(\omega t) * \sin(\nu t) \right], \\ z &= p t - \frac{\omega R_m R}{\sqrt{p^2 + \omega^2 R^2}} \sin(\nu t) \end{aligned} \quad (5)$$

где t – параметр спирали, изменение от 0 до 1 соответствует одному витку большой спирали, R_m – радиус малой спирали, R – радиус большой спирали, p – шаг большой спирали вдоль оси z , ω – частота большой спирали (число витков при изменении параметра t на единицу, равен 2π), ν – частота малой спирали. Теперь, вычислив кривизну по формуле (3), можно узнать, как она меняется вдоль кривой (в отличие от одинарной спирали она не постоянна). Ввиду громоздкости формул вывод их мы не приводим.

Для оценки значений кривизны будем использовать параметры спирали, которая образована ДНК на гистонах. Так длина фрагмента ДНК, приходящегося на одну нуклеосому, варьирует и в среднем составляет 200 пар оснований. При этом непосредственно с нуклеосомой связаны 146 пары оснований, которые образуют 1,67 оборота [7]. Гистон представлен в виде октамера и имеет форму цилиндра диаметром 11 нм и высотой 5,5 нм. ДНК имеет диаметр 2 нм и делает один оборот на 10 пар оснований. Исходя из этих данных, были рассчитаны параметры спиралей, которые представлены в таблице 1

Таблица 1. Параметры правой спирали, скрученной в левую спираль и параметры правой спирали, скрученной в правую спираль. Значения подобраны в соответствии размерами ДНК в нм

	правая спираль, скрученная в левую спираль	правая спираль, скрученная в правую спираль
R	6,5	6,5
R_m	1,0	1,0
w	2π	2π
v	$8,67 \cdot 2\pi$	$8,67 \cdot 2\pi$
ρ	-2,25	2,25

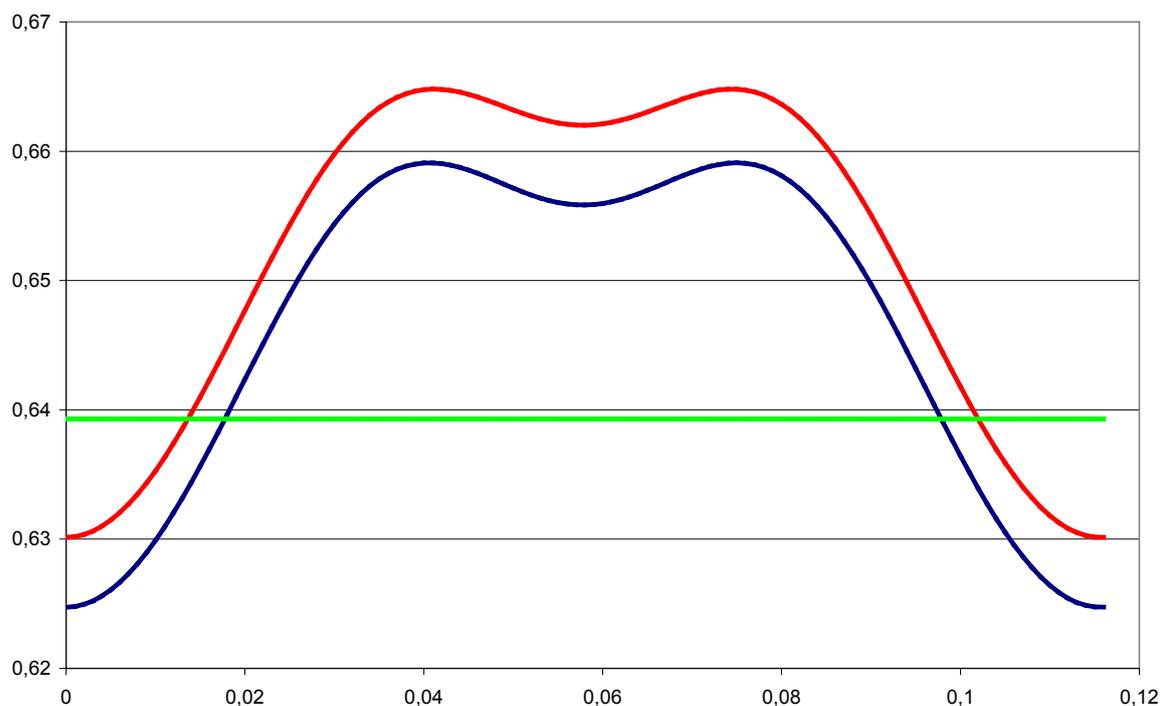


Рисунок 2. Зависимости кривизны дважды скрученных спиралей. Правая спираль, скрученная в левую (синий цвет), правая спираль, скрученная в правую (красный цвет), и прямая правая спираль с постоянной кривизной (зеленый цвет). По оси ординат отложена кривизна в нм^{-1}

В зависимости от знака величины шага большой спирали мы получим разное направление большой спирали, либо левую спираль (если шаг отрицательный), либо правую спираль (если шаг положительный). В результате мы получили зависимость кривизны от параметра t , которая имеет периодическую структуру и повторяется каждый виток малой спирали (рис. 2).

Как известно, энергия упругой деформации пропорциональна квадрату удлинения, а для изгиба – квадрату кривизны. Учитывая, что прямая спираль ДНК находится в равновесном положении, мы будем считать кривизну прямой правой спирали (равную 0,639) за равновесную величину кривизны. Суммируя квадрат разности рассчитанной кривизны и равновесной за один виток малой спирали, мы получим энергетическую меру сравнения для двух видов дважды скрученных спиралей. В окончательном результате у нас получилось 0,0246 для правой спирали, скрученной в левую спираль и 0,0383 для правой спирали, скрученной в правую спираль, что 1,56 раз больше. Исходя из этого, можно сделать вывод, что чередование вида спирали в иерархической организации макромолекул энергетически более выгодно.

Работа выполнена по теме Государственного задания, № АААА-А19-119112590105-7 государственной регистрации.

Список литературы / References:

1. Tverdislov V.A., Sidorova A.E., Iakovenko L.V. От симметрий - к законам эволюции. I. хиральность как инструмент стратификации активных сред. *Biophysics*, 2012, vol. 57, no. 1, p. 146. [Tverdislov V.A., Sidorova A.E., Iakovenko L.V. From symmetries to the laws of evolution. I. chirality as a tool for stratification of active media. *Biophysics*, 2012, vol. 57, no. 1, p. 146. (In Russ.)]

2. Твердислов В.А. Хиральность как первичный переключатель иерархических уровней в молекулярно-биологических системах. *Биофизика*, 2013, т. 58, № 1, с. 159. [Tverdislov V.A. Chirality as a primary switch of hierarchical levels in molecular biological systems. *Biophysics*, 2013, vol. 58, no. 1, p. 159. (In Russ.)]
3. Tverdislov V.A., Malyshko E.V., Il'chenko S.A., Zhulyabina O.A., Yakovenko L.V. A periodic system of chiral structures in molecular biology. *Biophysics*, 2017, vol. 62, no. 3, pp. 331.
4. <https://www.rcsb.org/>
5. Степин П.А. *Сопротивление материалов [Электронный ресурс]: учебник*. Санкт-Петербург: Лань, 2014, 320 с. <https://e.lanbook.com/book/3179>. [Stepin P.A. *Resistance of materials [Electronic resource]: textbook*. St. Petersburg: Lan, 2014, 320 p. (In Russ.)]
6. Погорелов А.В. *Дифференциальная геометрия*. М.: Наука, 1974, 176 с. [Pogorelov A.V. *Differential geometry*. Moscow: Nauka, 1974, 176 p. (In Russ.)]
7. Коряков Д.Е. Модификации гистонов и регуляция работы хроматина. *Генетика*, 2006, т. 42, № 9, с. 1170-1185. [Koryakov D.E. Modifications of histones and regulation of chromatin function. *Russian Journal of Genetics*, 2006, vol. 42, no. 9, pp. 970-984. (In Russ.)]

PHYSICAL REASONS FOR THE ALTERNATION OF CHIRALITY IN THE HIERARCHICAL ORGANIZATION OF BIOLOGICAL STRUCTURES

Goryachev N.S., Ivanov P.O

Institute of Problems of Chemical Physics RAS

Ac. Semenov avenue 1, Chernogolovka, Moscow region, 142432 Russia

Lomonosov Moscow State University

GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; e-mail: gor_ns@icp.ac.ru

Abstract. The paper considers the curvature of double-twisted spirals with different types of twist – the right spiral twisted to the left and the right spiral twisted to the right. Based on the spatial data on DNA structure twisted around the histone backbone, a geometric model of the double-stranded helix was constructed. Using differential geometry formulas, the curvature values along the spiral line were calculated. Two variants of winding the right DNA helix, into the right helix and into the left helix, are considered. It is shown that the alternation of chirality in the hierarchical organization of macromolecules, using DNA as an example, is energetically one and a half times more favorable than in the case of chirality preservation.

Key words: *chirality, DNA, curvature.*