

с. 142-162. [Kaznacheev V.P. Homeostatic mechanisms and frequency characteristics of acupuncture points. *In the book: Homeostatics of living, technical, social and ecological systems*. Novosibirsk: Nauka, 1990, pp. 142-162. (In Russ.)]

4. Астафурова М.В., Добрецов С.Л., Астафуров В.И. Пространственно-электромагнитная модель физического вакуума и ее приложения. *Труды XIII междунар. конф. «Забабакхинские научные чтения. ЗНЧ-2014»*, Снежинск, 2014 [электронный ресурс], URL: [http://www.vniitf.ru/meropriyatiya/zababakhinskie-nauchnye-chteniya / znch-2014-xiii-mezhdunarodnaya-konferentsiya / 1723-trudy-znch-2014 #sec3](http://www.vniitf.ru/meropriyatiya/zababakhinskie-nauchnye-chteniya/znch-2014-xiii-mezhdunarodnaya-konferentsiya/1723-trudy-znch-2014#sec3) (секция 3); <http://www.vniitf.ru/images/zst/2014/Trudi/Sec3/3-47.pdf> (текст доклада). [Astafurova M.V., Dobretsov S.L., Astafurov V.I. Spatial-electromagnetic model of physical vacuum and its applications. *Proceedings of 12th International Conference "Zababakhin scientific talks. ZST-2014"*, Snezhinsk, 2014. URL: [http://www.vniitf.ru/meropriyatiya / zababakhinskie-nauchnye-chteniya / znch-2014-xiii-mezhdunarodnaya-konferentsiya / 1723-trudy-znch-2014#sec3](http://www.vniitf.ru/meropriyatiya/zababakhinskie-nauchnye-chteniya/znch-2014-xiii-mezhdunarodnaya-konferentsiya/1723-trudy-znch-2014#sec3) (Section 3); <http://www.vniitf.ru/images/zst/2014/Trudi/Sec3/3-47.pdf> (Text of the report). (In Russ.)]

5. Добрецов С.Л., Астафурова М.В., Есина И.Ю. Космо-земные связи: некоторые факты и логические следствия. *Матер. I междунар. науч. конф. «Современное естествознание: вопросы и ответы»*, СПб., 2011, с. 24-29. [Dobretsov S.L., Astafurova M.V., Esina I.Yu. Cosmical-earthly connections: some facts and logical consequences. *Proceedings of I International Science Conference «Sovremennoye yestestvoznaniye: voprosy i otvety»*, St. Petersburg, 2011, pp. 24-29. (In Russ.)]

6. Астафурова М.В., Астафуров В.И. Пространственные волны: свойства и перспективы использования. *Матер. V съезда биофизиков России*, Ростов-на Дону, 2015, т. 2, с. 74. [Astafurova M.V., Astafurov V.I. Spatial waves: properties and prospects for using. *Proceedings of the V Congress of Biophysicists of Russia*, Rostov-na Donu, 2015, vol. 2, p. 74. (In Russ.)]

7. Астафуров В.И. Построение функциональной зависимости, связывающей пространственные параметры фундаментальных иерархических структур со свойствами физического вакуума. *Ядерная физика и инжиниринг*, 2013, т. 4, № 9-10, с. 862-866. [Astafurov V.I. Construction of a functional relation between the spatial parameters of fundamental hierarchical structures and the properties of physical vacuum. *Yadernaya fizika i inzhiniring*, 2013, vol. 4, no. 9-10, pp. 862-866. (In Russ.)]

8. Georgieva M.I. New mathematical model of a physical vacuum and its application to the problems of magnetic charges and of a neutrino. *Proceedings of International Conference "Modern problems of mathematical modelling and computational technologies. MMCT-2008"*, Krasnoyarsk, 2008, URL: <http://math.institute.sfu-kras.ru/mmct2008/> <http://math2.institute.sfu-kras.ru/mmct2008/scientist/?s=148>.

КОМПЬЮТЕРНАЯ МОДЕЛЬ СУПЕРСПИРАЛИЗАЦИИ БЕЛКОВЫХ СТРУКТУР

Скурида В.Д., Малышко Е.В., Мазо М.А., Твердислов В.А.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

ул. Ленинские Горы, 1, стр. 2, г. Москва, 119234, РФ

e-mail: vasily.skurida@yandex.ru

Аннотация. Настоящая работа направлена на развитие теоретической модели, посвященной иерархическому структурообразованию в биомакромолекулах. Ранее в макромолекулярных системах были выделены знакопеременные уровни иерархии хиральных объектов в последовательности от «нижнего» ассиметричного атома углерода до суперспиралей и надмолекулярных структур - 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 в белковых структурах. Авторами составлен алгоритм поиска и расчета математических параметров спиральных структур известных белковых молекул по координатам их атомов и проведена оптимизация обработки случаев с неочевидной спирализацией для последующего накопления базы данных разрешенных конформаций суперспиралей. Данная информация может быть использована для систематизации белковых суперструктур по параметрам и для анализа соответствия разрешенных зон с их функциональной нагрузкой.

Ключевые слова: хиральная иерархия, молекулярные машины, белковая самоорганизация.

SOFTWARE ANALYSIS OF PROTEIN COILED COIL STRUCTURES

Skurida V.D., Malyshko E.V., Mazo M.A., Tverdislov V.A.

*Lomonosov Moscow State University**Leninskie Gory St., 1/2, Moscow, 119234, Russia**e-mail: vasily.skurida@yandex.ru*

Abstract. The present work is aimed at developing a theoretical model devoted to hierarchical structure formation in biomacromolecules. Previously, in macromolecular systems, the alternating levels of the hierarchy of chiral objects in the sequence from the "lower" asymmetric carbon atom to supercoiling and supramolecular structures were identified – a regular alternation of the sign of the chirality of D-L-D-L is observed with the transition to a higher level of the structural and functional organization of DNA, as well as the change in the sign of the chirality of L-D-L-D in protein structures. The authors compiled an algorithm for searching and calculating the mathematical parameters of the spiral structures of known protein molecules along the coordinates of their atoms and conducted optimization of the processing of cases with non-obvious helix for subsequent database storage allowed conformations of superspirals. This information can be used to systematize protein superstructures by parameters and to analyze the compliance of allowed zones with their functional load.

Key words: chiral hierarchy, molecular machines, protein self-organization.

Введение.

Идеи симметрии в физике играют фундаментальную роль при рассмотрении природных закономерностей на самых разных уровнях организации материи. При этом наиболее общие, глубинные симметрии являются первопричиной, а не проявлениями таких закономерностей [1]. Примером может служить известная теорема Эмми Нётер, которая утверждает, что каждой непрерывной симметрии физической системы соответствует некоторый закон сохранения. По всей видимости, столь же естественно считать представления о симметрии и нарушениях симметрии фундаментальным фактором при рассмотрении физических основ строения живых систем, их происхождения и эволюции. В этом случае симметрии структур молекулярного уровня, клеточного, организменного, включая растения и животных, должны служить основой биологически целесообразного строения и оптимального функционирования живых систем [2-4]. Если говорить об этой тенденции более широко, то можно полагать, что симметрические характеристики упорядоченности системы на одном её уровне предопределяют её масштаб и симметрические характеристики на следующем иерархическом уровне эволюционного развития. Фактически, в этом утверждении можно увидеть одно из оснований сальтаторной модели эволюции [5].

Ранее В.А. Твердисловым и коллегами была выявлена системная молекулярно-биологическая закономерность: начиная с уровня асимметричного углерода в дезоксирибозе и аминокислотах, прослежена тенденция чередования знака хиральности внутримолекулярных структурных уровней D-L-D-L для ДНК и L-D-L-D для белков. Частным случаем хиральности выступают спиральность и суперспиральность. При межмолекулярных взаимодействиях в каждой из молекул доминирует знак хиральности внутримолекулярной структуры высшего уровня, непосредственно участвующей во взаимодействиях. По-видимому, имеется тенденция, согласно которой взаимодействиям внутри одного класса макромолекул свойственен один знак хиральности, а разным классам – разный знак.

Значительная часть перечисленных физических принципов построения живых систем базируется или связана с представлениями о симметриях и нарушениях симметрии. Особое место в категории симметрий-асимметрий занимает понятие хиральности [6]. В нашем рассмотрении молекулярно-биологических систем мы будем пользоваться классическим определением хиральности: хиральность - свойство молекулы или объекта быть несовместимым со своим зеркальным отображением при любых комбинациях перемещений и вращений в трёхмерном пространстве. В энантиомере (энантиоморфе) отсутствует симметрия относительно сторон и осевая симметрия.

Основными параметрами, описывающими суперспирализацию, являются: знак хиральности (направление вращения двух спиралей друг относительно друга), степень ее закрутки - количество оборотов на единицу высоты (для оценки меры хиральности) и диаметр спирали. Данные параметры можно найти, зная пространственную структуру осей спиралей. Одной из характерных структур белка является альфа-спираль, которая представляет собой объемную трехмерную спираль, при этом неявно предполагается, что ось спирали - это прямая. Для построения более точной пространственной структуры оси спирали мы вычисляем локальные координаты, анализируя четыре последовательные точки, выбранные на белковой молекуле. Такой подход позволяет находить суперспиральные белковые молекулы определять их хиральность.

Краткое описание алгоритма анализа параметров белковой суперспирали.

Для анализа свехспирализации альфа-структуры белков мы рассмотрели спиральные участки глобулярных белковых молекул. Поскольку четыре атома, последовательно расположенные на одном витке спирали, однозначно определяют построенную на них спираль, для вычисления локальных координат оси спирали мы выбираем четыре последовательно расположенные пептидные связи. Расчеты проводятся для одного из атомов (N, C1, C2 или O), которые входят в эти связи.

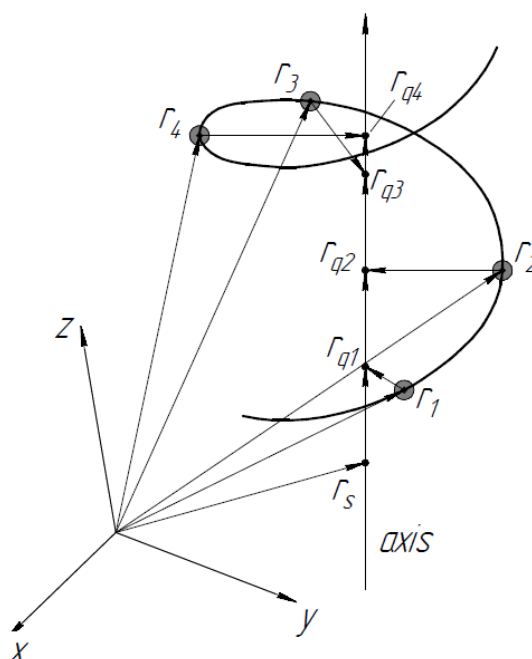


Рисунок 1 – Схематичное изображение витка альфа-спирали с 4 атомами и их проекциями на ее локальную ось

Рассмотрим последовательные координаты четырех одинаковых атомов пептидных связей (см. рис. 1). Для них рассчитываются параметры спирали, проходящей через эти точки, в том числе положение локальной оси спирали. Проекция этих точек на найденную ось спирали можно рассматривать как некоторое приближение оси альфа-спирали на этом локальном участке. Последовательно смещаясь вдоль спирали на одну пептидную связь, мы находим для каждой координаты атома 4 варианта ее проекции на ось (кроме первых и последних 3 координат). Усредняя эти проекции, находим среднее и ошибку, получаем оценку точности расчетов точек, лежащих на оси спирали. Затем пронумеруем полученные точки на оси спирали в соответствии с порядковыми номерами атомов в альфа-спирали.

Чтобы провести анализ взаимной сверхспирализации для двух находящихся рядом спиралей, построим выше описанным способом для каждой из них множество точек, образующих их оси. Используя координаты этих точек, можно найти параметры суперспирали следующим образом. Рассмотрим отрезки между двумя ближайшими друг к другу точками осей соседних спиралей с одинаковой разностью по порядковому номеру (см. рис. 2). Рассчитав длину i -ого отрезка l_i , расстояние h_i от i -ой точки до l_{i+1} отрезка и

$\alpha_i = \arccos\left(\frac{(m_i l_i, m_{i+1} l_{i+1})}{|m_i l_i| \cdot |m_{i+1} l_{i+1}|}\right)$ угла φ_i между l_i и l_{i+1} отрезками, находим угол локальной закрутки α_i :

$H_i = \frac{h_i}{\gamma_i} \cdot 6,28$ что позволяет определить степень закрутки суперспирали (высоту одного витка):

и найти ее диаметр как среднее по длинам отрезков.

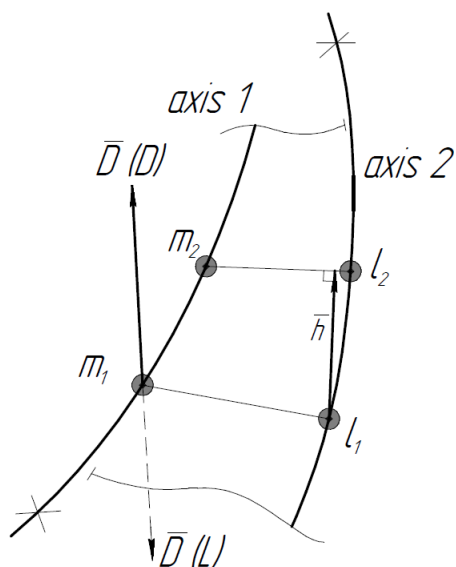


Рисунок 2 – Отрезки между осями альфа-спирали

Пример расчета.

Для примера на рисунке 3а показан фрагмент альфа-спирали кристаллической структуры между Кератин1 и Кератин10 (4ZRY в Protein Data Bank). Показаны атомы NCCO пептидной связи и построенная ось альфа-спирали. Для данного случая высота одного витка суперспирали $325 \pm 15 \text{ \AA}$, диаметр $19,0 \pm 0,3 \text{ \AA}$, а средний угол между двумя соседними отрезками $\sim 1,6^\circ$.

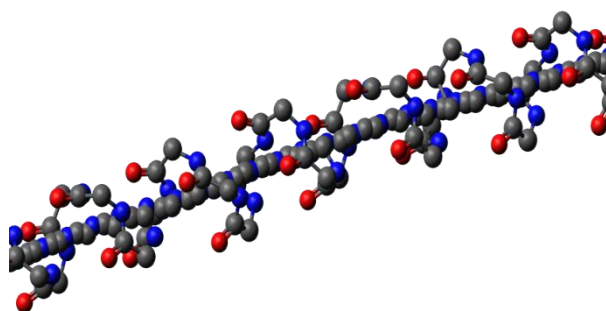


Рисунок 3а – Ось альфа-спирали.

На рисунке 3б приведены суперспирализирующиеся оси двух альфа-спиралей из этого белка

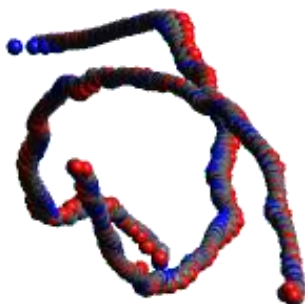


Рисунок 3б – Левая суперспирализация

Заключение.

В работе предложен алгоритм, позволяющий количественно оценивать взаимную суперспирализацию двух альфаспиралей, определять направление вращения суперспирали и степень ее закрутки. Дальнейшее развитие работы может быть направлено на анализ соответствия допустимых зон конформаций в значениях хиральности суперспиралей их функциям.

Возможно также продолжение развития подхода в рамках биомеханики для описания белковых структур как винтовых пружин и стержней с целью расчетов сил, крутящих и изгибающих моментов.

В молекулярных машинах, осуществляющих энергопреобразующие процессы, имеет смысл количественно оценить сопряженное действие поступательных и вращательных степеней свободы на основе анализа спиральных структур разного иерархического уровня.

Список литературы / References:

1. Шмутцер Э. *Симметрии и законы сохранения в физике*. М.: Мир, 1974, 159 с. [Schmutzer E. *Symmetries and conservation laws in physics*. М.: Mir, 1974, 159 p. (In Russ.)]
2. Урманцев Ю.А. *Симметрия природы и природа симметрии*. М.: Комкнига, 2007, 232 с. [Urmantsev Yu.A. *Symmetry of nature and the nature of symmetry*. М.: Komkniga, 2007, 232 p. (In Russ.)]
3. Заренков Н.А. *Биосимметрия*. М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009, 320 с. [Zarenkov N.A. *Biosymmetric*. М.: Knizhny dom «LIBROKOM», 2009, 320 p. (In Russ.)]
4. 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. [Belousov L.V. *Symmetry transformations in the development of organisms. Morphogenesis in individual and historical development: symmetry and asymmetry*. Part «Geobiological systems in the past». М.: PIN Russian Academy of Sciences, 2013, pp. 6-21. (In Russ.)]
5. Твердислов В.А., Сидорова А.Э., Яковенко Л.В. *Биофизическая экология*. М.: URSS, КРАСАНД, 2012, 544 с. [Tverdislov V.A., Sidorova A.E., Yakovenko L.V. *Biophysical ecology*. М.: URSS, KRASAND, 2012, 544 p. (In Russ.)]
6. Georges H. Wagnière. *On Chirality and the Universal Asymmetry*. © Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, 2007, 247 p.

МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ МИКРОВЕЗИКУЛ НА СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Филькова А.А., Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

ул. Ленинские горы, 1, г. Москва, 119234, РФ

e-mail: aleksa0771@rambler.ru

Аннотация. Для многих патологических состояний показано, что микровезикулы являются одним из факторов гиперкоагуляции. Однако не ясно, за счет каких механизмов они влияют на свертываемость. Микровезикулы способны предоставлять фосфолипидную поверхность для сборки комплексов факторов свертывания, необходимых для распространения свертывания в пространстве. Также микровезикулы способны инициировать свертывание по контактному пути. Влияние на фазу распространения и фазу инициации могут оказывать и тромбоциты. Вопрос об активности естественных микровезикул, циркулирующих в плазме, на фоне тромбоцитов ранее не выяснялся. Для изучения фазы распространения в тесте генерации тромбина свертывание активировалось XIa фактором, данная постановка позволяла выделить вклад тромбоцитов и МВ только как поверхности для сборки комплексов. Прямая проверка влияния высоких концентраций МВ на распространение свертывания производилась в гетерогенном тесте Тромбодинамика-4D. Для оценки работы микровезикул в качестве активаторов свертывания в тесте генерации тромбина их добавляли в плазму вместе с избытком искусственных фосфолипидных везикул без дополнительного активатора. В тесте Тромбодинамика-4D вклад в фазу инициации определялся по времени начала образования спонтанных сгустков и по количеству их центров образования. Было показано, что микровезикулы в нормальной концентрации на фоне физиологической концентрации тромбоцитов не вносят существенного вклада в фазу распространения. При повышении концентрации микровезикул в результате патологии в 10 и более раз их роль как поверхности для сборки комплексов остается незначительной, но активация от микровезикул может приводить к появлению новых центров свертывания за времена порядка десятков минут.

Ключевые слова: микровезикулы, гиперкоагуляция, контактная активация, тромбоциты.