

О Б З О Р Ы БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

Автоволновая самоорганизация в фолдинге белков

А. Э. Сидорова,^{1,а} Н. Т. Левашова,² Е. В. Малышко,^{1,б} В. А. Твердислов¹

¹ *Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, физический факультет, кафедра биофизики;*
² *кафедра математики. Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.*

Поступила в редакцию 20.12.2018, после доработки 28.01.2018, принята к публикации 29.01.2018.

Представлен обзор физических закономерностей пространственного структурообразования в белках в ходе фолдинга — свертывания гомохиральной полипептидной цепи в уникальную нативную конфигурацию, включая математические модели процесса. Материалы обзора обобщены в новой феноменологической модели формирования иерархий знакопеременных хиральных структур, а также новой математической моделью формирования α -спиралей как автоволновых структур. Обсуждаются термодинамические аспекты фолдинга, связанные с симметричными факторами.

Ключевые слова: белки, фолдинг, хиральность, иерархия структур, спирали, самоорганизация, активные среды, автоволны, молекулярные машины.

УДК: 577.3. PACS: 87.15.-v.

ВВЕДЕНИЕ

В молекулярной биофизике белков сосуществуют три напрямую не связанные между собой проблемы: проблема иерархического строения белков, проблема их функционирования как молекулярных машин и проблема гомохиральности их аминокислотного состава. Направление, разрабатываемое авторами, объединяет эти проблемы, основываясь на утверждении, что гомохиральность первичной структуры белков определяет физический механизм формирования в них дискретных структурных иерархий, которые в свою очередь служат конструкциями молекулярных машин, также хиральных и выполняющих «полезную работу» по преобразованию энергии, вещества и информации [1–4]. 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. Известные термодинамические теории фолдинга белков, основанные на представлениях о диссипативных системах, в настоящий момент могут быть дополнены соображениями о динамике формирования вторичной, третичной и т. д. структур с использованием принципов симметричности и концепции об автоволновой самоорганизации всей макромолекулы как активной среды [3–5].

В принципе, эти же положения применимы к формированию иерархий структур в нуклеиновых кислотах, а также, в самом общем случае, к рассмотрению симметричного пространства хиральных соответствий при межмолекулярных взаимодействиях в процессах биосинтеза и метаболизма.

1. БЕЛКИ КАК ИЕРАРХИИ ВЛОЖЕННЫХ ХИРАЛЬНЫХ СТРУКТУР

Можно полагать, что, как и в физике в целом, симметрии и нарушения симметрии составляют

системную основу дискретности строения, специализации и функционирования живых систем, их происхождения и эволюции. Одной из основополагающих категорий в системе симметрий—асимметрий для живых систем является понятие хиральности. Мы будем использовать классическое определение хиральности: хиральность — свойство молекулы или объекта быть несовместимым со своим зеркальным отображением при любых комбинациях перемещений и вращений в трехмерном пространстве [6]. В научной литературе, как правило, обсуждается лишь проблема возникновения зеркальной диссимметрии в мире углеродных соединений живой природы. Мы же обсуждаем не менее важную проблему, касающуюся роли и биологического значения явления хиральности в молекулярной биологии.

Белки — линейные полимеры, сложенные из остатков L-аминокислот [7]. D-аминокислотные остатки, встречающиеся в пептидах, не кодируются при матричном синтезе белка, а включаются в особых случаях в полимерную цепь специальными ферментами. Полипептидная цепь, укладываясь, образует регулярную и нерегулярную вторичную структуру. Основными регулярными вторичными структурами являются α -спирали и β -листы. Возможны и другие регулярные спиральные структуры, но они встречаются значительно реже. Как правило, α -спираль является правым энантиомером — правая α -спираль стабильнее левой.

Начиная с 1951 года, когда Полинг и Кори предложили модель вторичной структуры белков (α -спираль), а год спустя Линдерстрём-Ланг ввел определения структурных уровней, поделив их на первичный, вторичный и т. д., классификация структур основывалась на описании их типов, химического состава и химических связей. Образование несколькими α -спиралями нетривиальных конструкций заинтересовало исследователей вскоре после появления модели α -спирали Л. Полинга. В [8] Крик отметил, что взаимодействие двух α -спиралей,

^а E-mail: sky314bone@mail.ru

^б E-mail: ktyamalyshko@mail.ru

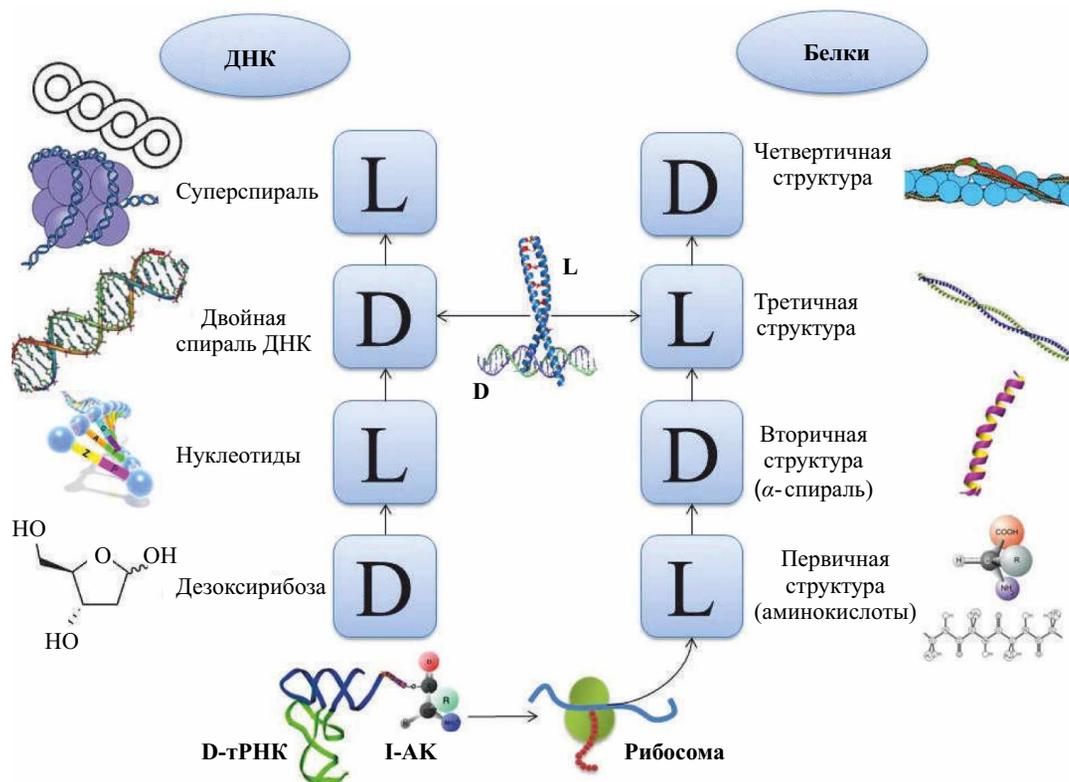


Рис. 1. Периодическая таблица знакопеременных иерархий хиральных/спиральных структур от первичной до четвертичной для ДНК (левая колонка) и белков (правая колонка): L — левая, D — правая конфигурация энантиомера или спирали

скрученных друг относительно друга под углом около 20° , характеризуется периодом в 7 аминокислотных остатков (2 поворота α -спирали). Такой пучок из α -спиралей был назван *coiled-coil*, или суперспиралью, а тип упаковки боковых цепей, характерный для этой суперспирали, — *knobs into holes* (КИН), «выступы во впадину». При такой упаковке аминокислотный остаток одной спирали (*knob*) укладывается в пространство между четырьмя остатками другой спирали (*hole*). Известно, что частота встречаемости суперспирали составляет 5–10% [9]. Позже эти предположения были развиты: типичная последовательность суперспирали состоит из гептад — повторяющихся 7 аминокислотных остатков [10].

Таким образом, утверждение о закономерной смене знака хиральности при переходе от вторичной к третичной структуре для α -спиралей можно считать убедительно обоснованным. Вместе с тем визуальный анализ большого количества 3D-моделей белков, содержащих суперспирали, достаточно субъективен и не исключает случаи ошибочной оценки перекрывания α -спиралей.

Четвертичные структуры белков, составленные уже несколькими полипептидными цепями, имеют регулярную тенденцию к образованию правых спиралей. Анализ базы данных PDB позволил охарактеризовать переходы от третичной к четвертичной структуре со сменой знака хиральности на примере белков мышечного саркомера и моторных белков, таких как кинезин и динеин в микротрубочках цитоскелета клеток, фибриллин в двигательных жгутиках бактерий и др.

По результатам анализа литературных данных о структуре белков авторами статьи установлено, 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 [3, 4, 11]. Описана системная молекулярно-биологическая закономерность: начиная с уровня асимметричного углерода в аминокислотах первичной структуры белков и в дезоксирибозе в ДНК прослеживается тенденция чередования знака хиральности внутри молекулярных структурных уровней L–D–L–D для белков и D–L–D–L для ДНК [3, 4, 11]. Частным проявлением хиральности выступает спиральность. Блок-схема иерархических структурных уровней для белков и ДНК представлена на рис. 1, причем отсчет уровней у ДНК начинается с цепочки дезоксирибозы. Периодически сформировавшийся центральный блок, состоящий из четырех хиральных структурных уровней белков и ДНК, образует замкнутый ахиральный инвариант (имеется центр симметрии).

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 [3].

Отмечено также чередование знака хиральности 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 [3].

Установленная закономерность чередования знака хиральности позволяет подойти к обсуждению процессов структурообразования и механизмов функционирования макромолекул в единых представлениях о энантиоспецифичных конструкциях. Подход позволяет продолжить развитие физической концепции биологических молекулярных машин, а также рассмотреть новые симметрические (хиральные) аспекты фолдинга белков.

2. ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ СТОИМОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ СТРУКТУРЫ ГОМОХИРАЛЬНОЙ ЦЕПОЧКИ

В настоящей работе разрабатывается новое и, на наш взгляд, фундаментальное положение относительно того, что *гомохиральность первичных структур белков, составленных L-аминокислотами, в термодинамическом отношении служит депо (резервуаром) свободной энергии, которая может быть использована макромолекулами в ходе возможных структурных превращений. Так, отобранная с затратой энергии из смеси L/D-аминокислот протоплазмы и синтезированная в «правильную» последовательность рибосомой левая гомохиральная полипептидная цепь (первичная структура белка) получает запас свободной энергии. В принципе, она становится одномерной активной средой с распределенным ресурсом свободной энергии, диссипация которого сопряжена с автоволновой сборкой вторичных спиральных структур и формированием знакопеременных хиральных структурных иерархий* [3]. «Разноименные» хиральные структуры противоположного знака каждый раз становятся «вложенными» в следующий уровень структуры.

Фолдинг — процесс складывания первичной аминокислотной цепочки белков в иерархическую конструкцию — следует отнести к такому классу явлений [12]. Этот процесс перехода одномерной структуры к уникальной функционально специфичной трехмерной конфигурации ставит вопрос, названный «парадоксом Левинталя», по имени ученого, сформулировавшего в 1968 году проблему: «Промежутки времени, за который полипептид приходит к своему скрученному состоянию, на много порядков меньше, чем если бы полипептид просто перебирал все возможные конфигурации» [13]. Такая же проблема существует для формирования нуклеиновых кислот. Объяснение парадокса строят на представлениях о существовании энергетической воронки в конфигурационном пространстве на поверхности потенциальной энергии со сложным ландшафтом, которая «втягивает» процесс сворачивания полипептидной

цепи в нативную конформацию [12]. Предполагается, что эта воронка, характеризующаяся локальным или глобальным минимумом свободной энергии, задает направление траектории фолдинга в конфигурационном пространстве макромолекулы, проходящей через цепочку локальных минимумов энергии.

Вслед за классическими работами О. Б. Птицына, предложившего рассматривать сворачивание белка как процесс сборки вторичных структур, в работах А. В. Финкельштейна и соавторов обосновывается, что решение парадокса возможно на уровне формирования и упаковки вторичных структур белков за счет существенного уменьшения числа подлежащих перебору состояний [7]. Методами молекулярной динамики исследуются стадии процесса самоорганизации белков на примере упрощенных модельных систем полимеров-биомиметиков. В работах К. В. Шайтана и соавторов показано, что в процессе сворачивания цепи под действием ван-дер-ваальсовых сил, действующих между валентно не связанными атомами, в вязкой среде формируются коллективные конформационные состояния (коллективные движения), реализующие процесс конформационной релаксации [14]. Однако в существующих теориях нет объяснения причин конфигурирования самой такой воронки в поверхность, обеспечивающую оптимальное прохождение траектории. *Мы связываем решение парадокса с формированием последовательности генетически предопределенных хиральных структурных иерархий, а также с представлениями об автоволновой самоорганизации в активных средах* [4]. Так, в однородной левой одномерной полипептидной цепи равномерно распределенный ресурс энергии может диссипировать за счет сворачивания цепи вправо равновероятно в любом месте, но зафиксирована в конформации α -спирали водородными связями вторичная структура сможет быть лишь в тех ее участках, где генетически заложено местонахождение соответствующих аминокислот. Далее следует укладка вторичных регулярных структур в третичные и надмолекулярные четвертичные, опять-таки с учетом смены знака хиральности. Можно считать, что таким образом работает «дорожная карта» фолдинга, по которой пролегает траектория конформационных переходов в потенциальную яму, рассмотренную Левинталем и его последователями.

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 [3].

Рассмотрим постадийные изменения свободной энергии при отборе L-аминокислот в ходе формирования иерархической структуры. В соответствии с формулой Шеннона энтропию можно описать следующим образом:

$$\Delta S = -k \ln 2 \simeq -0.7k.$$

Энергетическая стоимость образования первичной структуры — левой гомохиральной цепочки

При рацемизации одного из энантиомеров хирального соединения энтропия рассчитывается как

$$S = -k(p_D \ln p_D + p_L \ln p_L),$$

где $p_D = p_L = 1/2$ — вероятности случайного выбора из смеси D- или L-изомера, k — постоянная Больцмана. Изменение свободной энергии при постоянной температуре и постоянном давлении имеет только энтропийную составляющую. Для хирально чистой системы приходящаяся на одну частицу энтропия $S = 0$. Тогда изменение энтропии при выборе L- и D-изомеров из рацемической смеси в пересчете на одну частицу равно

$$\Delta S = -k \ln 2 \approx -0.7k,$$

а изменение энтропийной составляющей свободной энергии составляет

$$(-T\Delta S)_I = 0.7kT \approx 2.9 \cdot 10^{-21} \text{ Дж.}$$

Энергия гидролиза АТФ до АДФ и неорганического фосфата в физиологических условиях равна приблизительно 50 кДж/моль [15]. В случае четырех гидролизуемых макроэргических связей изменение свободной энергии составляет $\Delta G_{\text{АТФ}} = -3.3 \cdot 10^{-19}$ Дж. В пересчете на одну частицу изменение свободной энергии при выборе L-изомеров из рацемата $(-T\Delta S)_I \approx 2.9 \cdot 10^{-21}$ Дж отличается от энергии гидролиза АТФ $\Delta G_{\text{АТФ}} = -8.3 \cdot 10^{-20}$ Дж примерно на порядок.

Энергетическая стоимость образования вторичной структуры — правой α -спирали из L-аминокислот

Изменение энтропии при отборе аминокислот, образующих правую α -спираль из L-изомеров, в пересчете на одну частицу составляет

$$\Delta S = k \cdot (p \ln p + (1 - p) \ln(1 - p)) \approx -0.65k,$$

где $p_L = 0.35$ — вероятность выбора L-аминокислоты (средняя доля аминокислот в составе α -спиралей), которая входит в полипептидную цепь α -спирали. Соответствующее изменение энтропийной составляющей свободной энергии в пересчете на одну частицу:

$$(-T\Delta S)_{II} = 0.65kT \approx 2.7 \cdot 10^{-21} \text{ Дж.}$$

Рассмотрим энтальпийную составляющую. Свободная энергия образования водородной связи и сопутствующих ей взаимодействий в α -спирали равна -2 ккал/моль [7], что в пересчете составляет $-1.4 \cdot 10^{-20}$ Дж. Таким образом, изменение энергии при отборе аминокислот, образующих правую α -спираль из L-изомеров, в пересчете на одну частицу $(-T\Delta S)_{II} \approx 2.7 \cdot 10^{-21}$ Дж отличается от свободной энергии образования водородной связи в α -спирали $\Delta G = -1.4 \cdot 10^{-20}$ Дж тоже примерно на порядок.

Пересчитаем соответствующее изменение свободной энергии на «структурную единицу хиральности» — виток. Изменение энтропии при отборе

аминокислот, образующих правую α -спираль, из L-изомеров в пересчете на виток из четырех остатков составляет

$$\Delta S = k \cdot (p \ln p + (1 - p) \ln(1 - p)) \approx -0.3k,$$

где $p = 0.09$ — вероятность выбора L-аминокислоты, которая входит в полипептидную цепь α -спирали. Соответствующее изменение энтропийной составляющей свободной энергии в пересчете на один виток:

$$(-T\Delta S)_{II} = 0.3kT \approx 12.4 \cdot 10^{-22} \text{ Дж.}$$

Энергетическая стоимость образования третичной структуры — левой суперспирали из правых α -спиралей

Изменение энтропии при отборе правых α -спиралей, образующих левую суперспираль, в пересчете на одну частицу составляет

$$\Delta S = k \cdot (p \ln p + (1 - p) \ln(1 - p)) \approx -0.12k,$$

где $p = 0.025$ — вероятность выбора правой α -спирали (средняя доля α -спирали в составе суперспирали), которая входит в состав левой суперспирали. Соответствующее изменение энтропийной составляющей свободной энергии в пересчете на одну частицу:

$$(-T\Delta S)_{III} = 0.12kT \approx 5 \cdot 10^{-22} \text{ Дж.}$$

В пересчете на «структурную единицу хиральности» (виток из 40 остатков) изменение энтропии:

$$\Delta S = k \cdot (p \ln p + (1 - p) \ln(1 - p)) \approx -0.01k,$$

$p = 0.001$ — вероятность выбора правой α -спирали, которая входит в состав левой суперспирали. Тогда

$$(-T\Delta S)_{III} = 0.01kT \approx 0.4 \cdot 10^{-22} \text{ Дж.}$$

На примере лейциновой молнии исследовано связывание гетеродимера c-Fos-c-Jun [16]. Из этой работы известно, что экспериментально установленная свободная энергия связывания гетеродимера c-Fos-c-Jun составляет -4.1 ккал/моль (кулоновские и ван-дер-ваальсовы взаимодействия). В пересчете на мономер $\Delta G = -40 \cdot 10^{-22}$ Дж.

Нами выполнены самые приблизительные оценки по изменению энтальпийной и энтропийной составляющих свободной энергии при иерархическом структурообразовании в макромолекуле белка. В среднем они отличаются примерно на порядок. Это соотношение определенным образом может свидетельствовать о том, что хиральная компонента свободной энергии может служить фактором, контролирующим правый и левый мотивы сворачивания полипептидной цепи в α -спирали и α -спиралей в суперспирали. Тогда как непосредственные внутримолекулярные взаимодействия (водородные связи, кулоновские и ван-дер-ваальсовы взаимодействия) закрепляют их в качестве стабильных структур.

Раздельная реализация энтальпийной и энтропийной компонент свободной энергии во времени и пространстве возможна в диссипативных системах с выделенными механическими степенями свободы.

Так, при фолдинге энтальпия срабатывает при замыкании структур, а симметричный фактор может сработать как энтропийный на стадиях формирования траектории, определяя предпочтения «складывания». Симметричный фактор энергетически мал по сравнению с энтальпийным при непосредственном формировании α -спиралей, однако он может быть существенным в определении оптимального пути свертывания пептидной цепи на энергетическом ландшафте ловушки Левинтала.

В принципе, можно представить образование α -спирали как распространение волны структурной перестройки от вполне случайного центра: в одну или обе стороны. Конечный выигрыш энергии при спирализации, разумеется, определится водородными связями, а процесс сборки контролируется симметричными предпочтениями: смена знака хиральности в новом образовании. Границы спирали определяются набором аминокислот, последовательность которых закодирована в ДНК.

3. ФОЛДИНГ КАК ПРОЦЕСС АВТОВОЛНОВОЙ САМООРГАНИЗАЦИИ ХИРАЛЬНЫХ СИСТЕМ

Хиральность — дуалистическое свойство, определяющее не только особенности статической организации макромолекул, но и траекторию процессов их пространственной самоорганизации — фолдинга. Гомохиральность первичной структуры белков, составленной левыми аминокислотными остатками, 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 [3]. 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 делегированного ресурса энергии — гомохиральность структур всех важнейших классов биомолекул.

В работах [3, 4] сформулированы общие правила структурообразования гомохиральных систем:

- гомохиральная система, обладающая запасом свободной энергии, способна эволюционировать в пределах одного иерархического уровня, сохраняя тип симметрии и знак преобладающей хиральности (L или D);
- гомохиральная эволюционирующая система при прохождении точек бифуркации имеет тенденцию к спонтанному формированию последовательности новых иерархических уровней с чередующимся знаком хиральности заново образующихся структур.

Процесс рацемизации — перехода гомохиральных L-элементов аминокислот (в белках) в D-элементы, в принципе, может осуществляться двумя способами:

1. Горизонтально: рацемизация отдельных аминокислотных остатков — спонтанный переход $L > D$ (отмечено для аспартата в долгоживущих белках или при патологических процессах).

2. Вертикально: набор L-аминокислот образует новую конструкцию большего масштаба с другим знаком хиральности (например, правая α -спираль — вторичная структура).

Оба пути связаны с понижением свободной энергии и, видимо, являются важными элементами фолдинга белковых молекул и, соответственно, специфики их укладки. Гомохиральность в гетерохиральных системах (рацемических) — это неравновесное состояние в равновесной рацемической системе. Гомохиральные системы термодинамически неравновесны и характеризуются тенденцией перехода к рацемизации: $L/D \rightarrow L=D$. Поэтому создание гомохиральных подсистем сопряжено с затратой свободной энергии, а рацемизация — спонтанный процесс. Гетерохиральность появляется за счет формирования более крупных молекулярных структур противоположного знака хиральности. И формирование этих структур происходит из исходных гомохиральных элементов, которые сохраняют в новых структурах свой знак хиральности — «вертикальная рацемизация». Аналогично происходит процесс фолдинга — укладки первичных цепей макромолекул белков и нуклеиновых кислот в структурно (пространственно) и функционально специфичную конфигурацию [12].

Согласно современным данным, сворачивание первичной структуры белков начинается внутри рибосомы, а дальнейшая компактизация происходит с участием белков-шаперонов [17]. Следует отметить, что участие внешних структур в процессе фолдинга лишь способствует реализации конформационных и конфигурационных превращений, наподобие катализа, а термодинамическая тенденция превращений исходно заложена генетически соответствующей последовательностью аминокислот. В принципе, образование α -спирали можно представить как распространение волны структурной перестройки от вполне случайного центра: в одну или обе стороны. Конечный выигрыш энергии при спирализации, разумеется, определится водородными связями, а процесс сборки контролируется симметричными предпочтениями: смена знака хиральности в новом образовании.

Каждой аминокислоте соответствуют своя тРНК: из рацемической смеси аминокислот отбирается «нужная» L-аминокислота. В результате в ходе отбора аминокислот из цитоплазмы клеток и их транспорта в рибосому происходит взаимодействие левых L-аминокислот и D-молекул тРНК. А одной из основных физических характеристик молекул тРНК является их работа — хиральный L-отбор аминокислот [18].

В гомохиральной по аминокислотному составу полипептидной цепи локализация D-спиральных структур вторичного уровня, в принципе, равновероятна на любом участке. В реальности α -спирали возникают в тех локусах первичной структуры, где концентрируются аминокислоты, способные стерически (под влиянием пространственной конфигурации молекулы на ход стереохимической реакции)

уложиться в α -спираль и образовать водородные связи. Существенно: α -спирали могут быть стабильными только в большой системе, свернутой определенным образом, — нативной цепи. Вторичные α -спиральные структуры стабилизируются не только водородными связями между аминокислотными остатками (что соответствует энтальпийному члену свободной энергии). Также имеет место изменение энтропийного члена свободной энергии за счет смены симметрии при формировании вторичных структур другого знака хиральности.

Для синтеза первичной структуры из L-аминокислотных остатков (вода (H^+ OH^-) в ходе полимеризации убирается) требуется тРНК, которая специфически отбирает аминокислоты из цитоплазмы и поставляет в рибосому только L-аминокислоты. При этом затрачивается энергия АТФ с помощью специфических ферментов на отбор именно L-аминокислот из их D/L-смеси. Поэтому полипептидная цепочка белков — термодинамически неравновесная система с распределенным по всей длине ресурсом — одномерная активная среда с распределенным ресурсом свободной энергии.

Начиная со второго уровня образования α -спирали формирование структур можно рассматривать в качестве трехмерной распределенной активной среды. Основные свойства активных сред применительно к структурам белков можно охарактеризовать следующим образом:

1. Распределенный ресурс аминокислот утилизируется связанными между собой «диффузией» нелинейными локальными трансформаторами. Для физико-химической системы — это распространяющаяся в трехмерном пространстве фаза процесса.

2. В ходе автоволновой самоорганизации активные среды способны сопрягать процессы соизмеримого временного и пространственного масштабов на общем иерархическом уровне. Гомохиральная система способна эволюционировать в пределах одного иерархического уровня, сохраняя тип симметрии и знак преобладающей хиральности D или L.

3. Активная среда, будучи нелинейной диссипативной системой, «способна» создать начинающуюся с флуктуаций упорядоченную пространственно-временную структуру с пониженным относительно исходного рангом симметрии. Допустимо сопряжение процессов разного ранга симметрии.

4. Тенденции к образованию тривиальных структур в однородных активных средах имеют склонность к трансформации в хиральные паттерны в неоднородных средах. Подобная эволюция носит необратимый характер. В принципе, взаимодействие хиральных процессов с хиральными структурами может изменить соотношение зеркальных компонентов в исходных процессах.

5. Автоволновые диссипативные структуры формируют выделенные степени свободы, обеспечивающие формирование обратных связей: внутри активной среды (горизонтальные) и между иерархически сопряженными активными средами (вертикальные). Повышение уровня сложности системы в процессе самоорганизации в активных средах характеризуется уменьшением исходного числа степеней свободы.

В пептидной цепи различают два типа степеней свободы: высокочастотные ($\sim 10^{13} \text{ с}^{-1}$) колебания длин жестких валентных связей и валентных углов с амплитудами смещений атомов до $\sim 0.1 \text{ \AA}$; конформационные степени свободы, связанные с вращениями вокруг одинарных связей (линейный масштаб смещений атомов — несколько ангстрем) [7, 8, 12]. Эти степени свободы существуют только в процессе диссипации и формируют механизмы преобразования формы энергии.

6. Возникающие симметричные автоволновые паттерны способны в ходе эволюции изменить ранг симметрии и тип выделенных степеней свободы. Наличие в системах хиральной диссимметрии влечет исходное запасание в этих системах свободной энергии (в результате хиральной диссимметрии) и, следовательно, возникновение знакопеременных хиральных структур в иерархических системах макромолекул. Численными методами показано, что полная энергия левой α -спирали из D-аминокислот незначительно (в пределах ошибки) больше полной энергии правой α -спирали из L-аминокислот и примерно на 10 ккал/моль меньше полной энергии левой α -спирали из L-аминокислот [19].

7. Самоподдерживающаяся автоволна возникает в результате автокатализа, который осуществляет взаимодействия в соседних ячейках внутри «перформативной» системы. Для физико-химической системы — это распространяющаяся в пространстве фаза процесса.

8. Автоволна не переносит энергию, а локально ее высвобождает. В живых системах можно выделить два предельных типа регулярных структур: «диссипативные структуры», существующие только в протоке энергии, вещества и информации [20, 21], и «апериодические кристаллы» — белки и нуклеиновые кислоты (консервативные объекты) [22]. Эволюция отобрала и закрепила в геномах организмов их уникальную структуру для выполнения специфических функций. В обоих случаях мы имеем дело с неравновесными системами, удаленными от состояния термодинамического равновесия [23].

9. В системах, составленных иерархией активных сред, переходы с нижнего на высший уровень сопровождаются сменой знака хиральных структур или процессов, изменением механизмов их формирования и характерных пространственно-временных характеристик. (Со второго уровня тетраэдрическая симметрия заместителей асимметричного углерода сменяется хиральной спиральной симметрией, но знак спиральности тоже изменяется. На уровне третичной и четвертичной структур отмечаются преимущественно спиральные и суперспиральные хиральные структуры. При этом на порядки изменяются характерные пространственно-временные характеристики.)

10. Взаимодействие хиральных процессов, характерные времена, длины волн регулируются междуровневыми обратными связями в иерархических структурах. Гомохиральные системы, обладающие запасом свободной энергии, способны эволюционировать в пределах одного иерархического уровня, сохраняя тип симметрии и знак преобладающей хиральности,

а после прохождения точек бифуркации способны к спонтанному формированию последовательности новых иерархических уровней с чередующимся знаком хиральности новых структур из исходных гомохиральных элементов — «вертикальная рацемизация».

4. МОДЕЛИ СПИРАЛЬНЫХ СТРУКТУР И МЕРЫ ХИРАЛЬНОСТИ

Моделированию формирования спиральных структур в ходе автоволновых процессов посвящено немало как общетеоретических работ в области физики, химии, биологии [24–35], так и узкоспециализированных. Обсуждаются задачи, возникающие при моделировании спиральных электрических волн в сердечной ткани [36–41], в нейроне и головном мозге [42–44], волн в химически возбудимой среде [33, 45, 46], в биологических системах [47–49], при описании феномена эха [50, 51], цилиндрического кольцевого электронного пучка, дрейфующего в продольном постоянном магнитном поле [52] и др. Возникновение автоволновых процессов в структурах белков рассмотрено в нескольких аспектах: как динамические переходные фазы белка — источники катализа (неравновесный фазовый переход белка сопровождается ростом коллоидного кристалла, в результате чего возникает нелинейная неравновесная хаотическая динамика с самокопированием, автокатализом, когерентностью и автоволновыми флуктуациями) [53–55] и с позиций кинетики и энергетики конформационных переходов в белке [7, 16, 56]. Спиральная волна инициирует возникновение в среде периодической последовательности волн. В моделях автоволновой самоорганизации спонтанное возникновение ведущих центров чаще всего описывается реакционно-диффузионными уравнениями с частными производными типа реакция—диффузия в двумерной среде, но есть и модели клеточных автоматов [37, 57, 58]. Еще Винером [37] было показано, что при наличии препятствия на пути плоской волны возбуждения происходит ее разрыв и трансформация в спиральную автоволну (ревербератор или автоволновой вихрь), которая начинает вращаться вокруг препятствия. Спиральные волны способны также формироваться при наличии препятствия в автоколебательных средах [59]. Но наличие препятствия не является обязательным условием. Возникновение спиральных волн может быть связано также с наличием определенных начальных условий [60].

Точно оценить суммарную хиральность третичной структуры белковой молекулы визуально бывает сложно из-за нагромождения α -спиралей и β -листов. На сегодняшний день имеется достаточное количество работ, в которых предлагаются различные методы выработки критерия нарушения симметрии, но они не позволяют проследить «переключение» знака хиральности для противоположных стереоизомеров. Так, «функциям хиральности» была рассмотрена как асимметричное произведение непрерывной функции множества точек, абсолютное значение которого инвариантно относительно изометрий [61–65], однако оказалось, что «функции хиральности» для различных классов молекулярных структур не совпадают.

В ряде других работ хиральность молекулярных объектов рассматривается через «индекс ветвления» — топологический индекс [66–74], который, как оказалось, применим только для алканов и не позволяет разделять структуры по знаку хиральности. Для описания хиральности бензоидов был предложен двоичный код («1»—«0») [75], основанный на изначальной симметрии молекулы и направлении обхода молекулы, поэтому для двух противоположных энантиомеров двоичный код при обходе молекулы «по часовой стрелке» одного энантиомера совпадает с кодом «против часовой стрелки» противоположного энантиомера [76].

Авторами [77] количественные меры хиральности были классифицированы по двум категориям: меры отклонения хирального множества от эталонного ахирального множества и меры подобия между изначальным множеством и его зеркальным отображением. В работе [78] в качестве мер отклонения и подобия двух множеств было предложено использовать расстояние Хаусдорфа [79], которое позволяло оценивать лишь симметрию противоположных стереоизомеров. Мера подобия между изначальным множеством и его зеркальным отображением была использована для разработки методов непрерывных мер симметрии CSM (зеркально-поворотных симметрий, где мера симметрии — сумма квадратов расстояния между исходными точками и точками отображения) и хиральности CCM (основан на принципе минимального расхождения между исходным множеством и зеркальным) [80–82]. Но оба метода не способны оценивать хиральность молекул, поскольку для противоположных энантиомеров величины CCM и CSM имеют только положительный знак. Аналогичный результата дает метод Раоса [83] — геометрический расчет индекса хиральности на основе перекрытия трехмерных структур, правой и левой спиралей, на двумерной плоскости.

Метод функции диссимметрии, основанный на оценке степени структурного различия молекулы и ее образа, полученного в результате преобразования исходного объекта относительно зеркально-поворотных осей, показал достаточно универсальным и эффективным инструментом для количественной оценки хиральности [84], однако неприменим для хиральных объектов симметрии высоких порядков [85]. Данный метод был применен для оценки диссимметрии как суммы асимметрий для каждого атома по трем осям, что создает определенные трудности при анализе больших молекул [86–88], и на основе характеристик оптической активности молекул [89–91].

Наибольшее распространение получили методы Птижана и Рамачандрана. Согласно концепции Птижана [65], индекс хиральности не зависит от способа выбора зеркального отображения, а мера хиральности должна являться непрерывной характеристикой. Метод, основанный на двугранных углах аминокислотных остатков в полипептидной цепи [11, 92], позволяет определить только преобладающую конформацию аминокислот в белке, а карты Рамачандрана не позволяют определять знак хиральности и неприменимы к нуклеиновым кислотам [93].

Наш подход посвящен поиску возможности описать единым физическим параметром иерархию структур белковых молекул в представлениях «нарушений симметрии», связанных с энтропией системы. Иначе говоря, «чередой симметрий» мы стараемся описать стратифицированную структуру белковой макромолекулы. Принципиально важно, что все эти структурные уровни, независимо от типа симметрии, обладают общим симметричным свойством — хиральностью.

5. АВОВОЛНОВАЯ МОДЕЛЬ ОБРАЗОВАНИЯ α -СПИРАЛИ

В отличие от перечисленных моделей наша задача состоит в построении математической модели спиральной автоволны (на основе пространственного расположения атомов α -углерода) в ходе формирования вторичных и третичных структур белков как процесса автоволновой самоорганизации в трехмерном пространстве.

В классической модели структурообразования α -спиралей Полинга—Кори [94] структура α -спиралей имеет ряд четких характеристик [95]:

- у распространенных α -спиральных вторичных структур в белковых молекулах на один виток приходится 3.6–3.7 остатка (3 α -углерода) [7], что оставляет на каждый виток (шаг) спирали 3.6 аминокислотных остатка;
- шаг спирали равен 0.54 нм (5.4 Å) на виток;
- на один аминокислотный остаток приходится 0.15 нм;
- угол подъема спирали составляет 26°;
- через 5 витков спирали (18 аминокислотных остатков) структурная конфигурация полипептидной цепи повторяется;
- период повторяемости α -спиральной структуры составляет 2.7 нм (27 Å);
- диаметр молекулы аминокислоты равен 0.5 нм (5 Å), атомов углерода — 0.1 нм (1 Å) [96, 97];
- диаметр идеальной спирали равен 1.5 нм (15 Å).

При расчете автоволновой модели был использован ранее разработанный авторами метод количественной оценки хиральных структур, основанный на взаимном расположении α -углеродов и векторных произведениях, что позволило получить количественную оценку хиральных структур [98, 99]. Метод носит общий характер и позволяет достаточно полно характеризовать тип и знак хиральности, включая информацию о пространственной организации вторичной и третичной структур белков. Для определения знака хиральности вторичной структуры достаточным условием анализа является взаимное расположение α -углеродов C^α , что позволяет на порядок снизить количество обрабатываемой информации (рис. 2).

Согласно методу [98, 99], в основе модели витка α -спирали рассматривается остов из α -углеродов и ось спирали, направленная от С-конца к N-концу. Начальные условия модели: C_1^α (С-конец) — первый атом остова спирали, C_n^α (N-конец) — последний атом остова. Построив векторы между соседними

атомами (от предыдущего к последующему), для n атомов получаем $n - 1$ векторов, сумма которых представляет собой вектор, направленный от первого атома к последнему, — вектор направления \mathbf{d} :

$$\mathbf{v}_1 + \mathbf{v}_2 + \dots + \mathbf{v}_{n-1} = \sum_{i=1}^{n-1} \mathbf{v}_i = \mathbf{d},$$

где $\mathbf{v}_1 = C_1^\alpha C_2^\alpha$, $\mathbf{v}_2 = C_2^\alpha C_3^\alpha$, ..., $\mathbf{v}_{n-1} = C_{n-1}^\alpha C_n^\alpha$.

Для $n - 1$ векторов между соседними атомами получаем $n - 2$ векторных произведения, сумма которых — вектор \mathbf{s} :

$$\sum_{i=1}^{n-2} [\mathbf{v}_i, \mathbf{v}_{i+1}] = \sum_{i=1}^{n-2} \mathbf{s}_{i+1} = \mathbf{s}.$$

Косинус угла между этими векторами направления и векторных произведений равен

$$\cos \angle(\mathbf{d}, \mathbf{s}) = \frac{\mathbf{d} \cdot \mathbf{s}}{|\mathbf{d}| \cdot |\mathbf{s}|}.$$

Использование векторного произведения позволяет заложить в метод чувствительность к направлению закрутки спирали: поднимаясь в правой спирали вдоль оси от С-конца к N-концу, векторные произведения направлены также «вверх» относительно направления оси спирали, а поднимаясь «вверх» в левой спирали, векторные произведения направлены вниз. Поэтому для правых α -спиралей $0 < \cos \angle(\mathbf{d}, \mathbf{s}) \leq 1$, а для левых полипролиновых спиралей $-1 \leq \cos \angle(\mathbf{d}, \mathbf{s}) < 0$.

Ограничение метода: для реализации метода необходимый минимум — 4 атома углерода и минимум два векторных произведения. Метод подтвержден анализом белковых структур [98, 99].

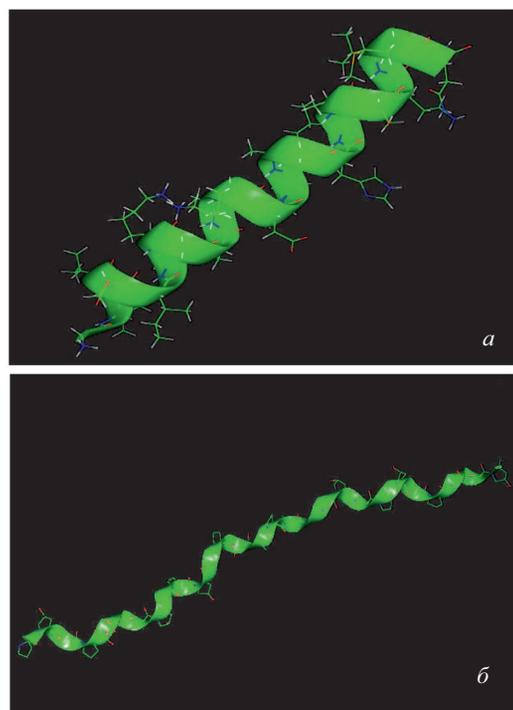


Рис. 2. Правая α -спираль (PDB ID: 5UA7): а — исходное изображение [100], б — изображение после обработки

У распространенных α -спиральных вторичных структур в белковых молекулах на один виток приходится целых 3.6–3.7 остатка (3 α -углерода) [7]. Поэтому вторичную закрутку в третичной структуре можно оценить, анализируя каждый первый α -углерод во всех витках, т.е. в качестве опорных точек для оценки вторичной закрутки, начиная с первого атома α -углерода, брать каждый 3-й атом: C_1^α , C_4^α , C_7^α , ..., C_{i+3}^α . Анализ приведенных примеров показывает, что закрутка третичной структуры (суперспирали) имеет противоположный знак: правая α -спираль закручивается левым образом, а левая полипролиновая — правым.

Для представления автоволнового процесса формирования структур α -спиралей (вторичной структуры) решается трехмерное уравнение:

$$\Delta u = u(u - \varphi(x, y, z))(u - R^2), \quad (x, y, z) \in D, \quad (1)$$

где u — функция, характеризующая наличие аминокислотных остатков, способных образовать водородные связи в α -спирали (активатор); $R = 5 \text{ \AA}$ — диаметр молекулы аминокислоты; D — расчетная область, имеющая форму куба достаточно большого объема для того, чтобы краевые эффекты не влияли на формирование структуры. На границах куба заданы однородные условия Неймана. Функция φ в уравнении (1) имеет следующий вид:

$$\varphi(x, y, z) = \begin{cases} \frac{1}{2}R^2 - (x - x_i)^2 - (y - y_i)^2 - (z - z_i)^2, & \text{если } \frac{1}{2}R^2 - (x - x_i)^2 - \\ & - (y - y_i)^2 - (z - z_i)^2 > 0, \\ 0, & \text{если } \frac{1}{2}R^2 - (x - x_i)^2 - \\ & - (y - y_i)^2 - (z - z_i)^2 \leq 0, \end{cases}$$

где $\mathbf{r}_i = \{x_i, y_i, z_i\}$ — радиус-вектор центра i -го аминокислотного остатка, $R = 5 \text{ \AA}$ — диаметр молекулы аминокислоты.

Начальные условия: наличие в иерархичных системах макромолекул белков хиральной диссимметрии влечет исходное запасание в этих системах свободной энергии. Активатор — набор аминокислот, которые могут отдать α -спирали.

Исходя из данных [100] угол, образованный векторами между каждыми тремя последовательными атомами углерода, в среднем равен 87° (рис. 2, б). На этом основании определяем для всех аминокислотных остатков радиус описанной окружности (r) с центром на гипотенузе прямоугольного треугольника, построенного на атомах C^α в плоскости витка спирали (рис. 3).

Поместим начало координат в центр первого аминокислотного остатка: $\mathbf{r}_1 = \{0, 0, 0\}$. Поскольку угол подъема спирали равен 26° , а расстояние между центрами соседних трех остатков $r = 3.5 \text{ \AA}$, можно определить радиус-вектор центра второго аминокислотного остатка как $\mathbf{r}_2 = \{r \cos 26^\circ, 0, r \sin 26^\circ\}$. Координаты центра третьего остатка можно получить как сумму векторов $\mathbf{v}_1 + \mathbf{v}_2$, где вектор \mathbf{v}_2 получен путем поворота вектора \mathbf{v}_1 на угол $180^\circ - \gamma$, ($\gamma \approx 87^\circ$) против часовой стрелки в плоскости OXY и отложен из центра второго остатка (рис. 3).

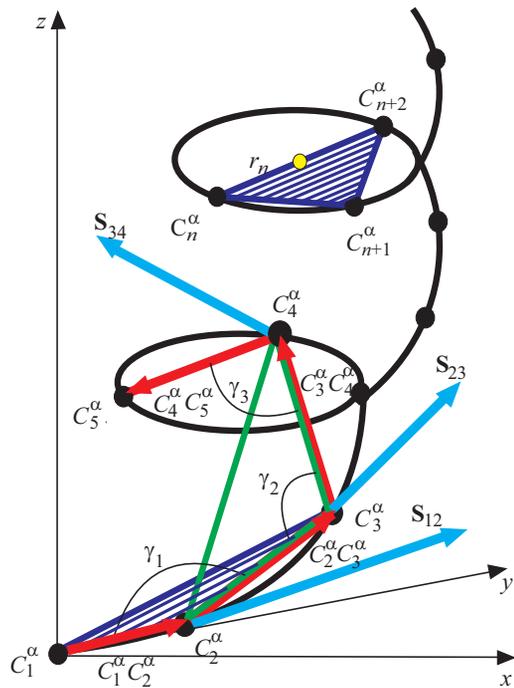


Рис. 3. α -спираль с атомами углерода и углами между последовательно расположенными атомами углерода

Обозначим через C_1 матрицу поворота на угол $\pi - \gamma$, ($\gamma \approx 87^\circ$) против часовой стрелки в плоскости OXY:

$$C_1 = \begin{pmatrix} \cos(\pi - \gamma) & -\sin(\pi - \gamma) & 0 \\ \sin(\pi - \gamma) & \cos(\pi - \gamma) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\cos \gamma & -\sin \gamma & 0 \\ \sin \gamma & -\cos \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

С помощью этой матрицы можно выразить координаты центра третьего аминокислотного остатка как координаты радиуса-вектора $\mathbf{r}_3 = C_1 \mathbf{v}_1 + \mathbf{r}_2$, где $\mathbf{v}_1 = \mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1$. Обозначим через π_1 плоскость, в которой лежат первые три аминокислотных остатка (рис. 4). Четвертый остаток лежит в плоскости π_2 , составляющей с плоскостью π_1 угол δ , равный углу между векторами $\mathbf{s}_{12} = [\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2]$ и $\mathbf{s}_{23} = [\mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3]$, где $\mathbf{v}_2 = \mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2$, $\mathbf{v}_3 = \mathbf{r}_4 - \mathbf{r}_3$.

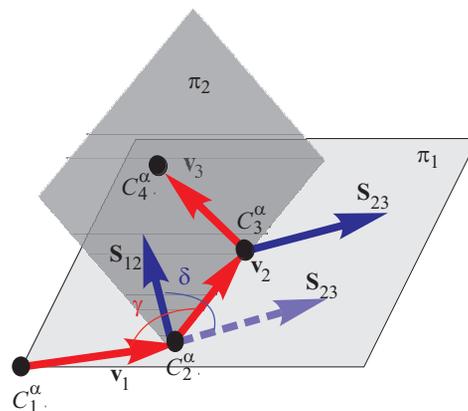


Рис. 4. Формирование структур α -спиралей в трехмерном пространстве

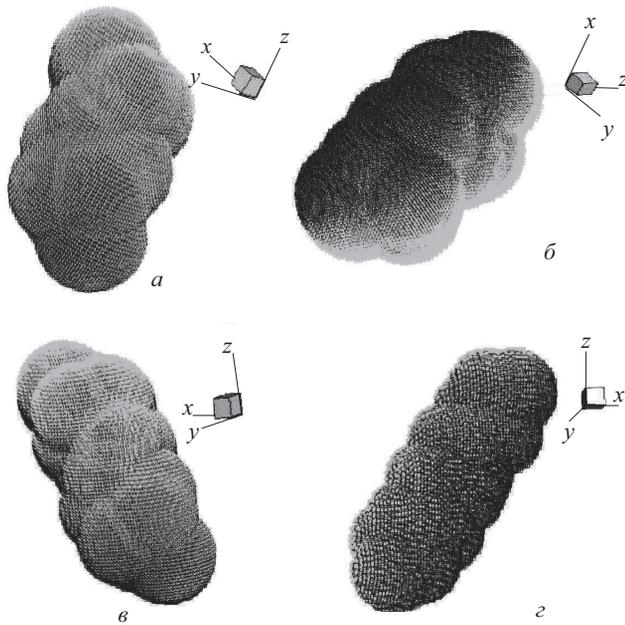


Рис. 5. Последовательные стадии распространения автоволны формирования правой α -спирали из левых аминокислот: а — структура из 8 аминокислотных остатков, б — структура из 12 аминокислотных остатков, в — структура из 16 аминокислотных остатков, г — структура из 20 аминокислотных остатков

Согласно данным [100] $\delta \approx 55^\circ$. Координаты центра четвертого остатка можно получить как сумму векторов $\mathbf{v}_2 + \mathbf{v}_3$, где вектор \mathbf{v}_3 получен путем поворота вектора \mathbf{v}_2 на 90° против часовой стрелки в плоскости OYZ, а затем поворота в плоскости OXZ на угол δ против часовой стрелки и отложен из центра третьего аминокислотного остатка. Обозначим через C_2 матрицу преобразования этих двух поворотов:

$$C_2 = \begin{pmatrix} \cos \delta & 0 & -\sin \delta \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin \delta & 0 & \cos \delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \delta & -\sin \delta & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ \sin \delta & \cos \delta & 0 \end{pmatrix}.$$

С помощью этой матрицы можно выразить координаты центра четвертого остатка как координаты радиуса-вектора $\mathbf{r}_4 = C_2 \mathbf{v}_2 + \mathbf{r}_3$. Координаты центров всех следующих остатков рассчитываются рекуррентно по формулам

$$\mathbf{r}_{2n+1} = C_1 \mathbf{v}_{2n-1} + \mathbf{r}_{2n}, \quad \text{где } \mathbf{v}_{2n-1} = \mathbf{r}_{2n} - \mathbf{r}_{2n-1},$$

$$\mathbf{r}_{2n+2} = C_2 \mathbf{v}_{2n} + \mathbf{r}_{2n-1}, \quad \text{где } \mathbf{v}_{2n} = \mathbf{r}_{2n-1} - \mathbf{r}_{2n}.$$

Таким образом, в трехмерном пространстве рассчитаны стационарные состояния автоволн с различным количеством аминокислотных остатков в α -спиралях (рис. 5). Графическое изображение получено в программе Tесplot 360. Численный расчет производился с использованием компилятора Open CL.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ К МАШИНАМ

Представления о молекулярных машинах, преобразующих энергию, вещество и информацию, лежат в основе физического осмысления критериев живых систем [3, 4]. 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 ее «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 [3]. Все молекулярные машины вследствие 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 возможностью 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 нарушается при смещении «вперед—назад» или «вправо—влево». Аналогией может служить дискретный вентиляльный элемент — конструкция «храповик—собачка». Но он не может быть реализован в живых системах буквально, тогда как для спиралей это возможно.

Для реализации принципиальной временной характеристики «машины» — цикличности — предполагается 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, вентиляльные — хиральные элементы. Так, циклический механизм — часы — в зеркале идут в обратном направлении (храповик и собачка — вентиляльный 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 принципиальной хиральности молекулярных машин достаточно нестандартна и, по-видимому, ранее не обсуждалась в литературе.

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, т. е. тех самых спиральных и суперспиральных конструкций-балок и шарниров, что мы рассматриваем в модельных приближениях. По этой причине выяснение симметричных и механохимических свойств хиральных внутри- и надмолекулярных конструкций белков является одной из ключевых проблем молекулярной биофизики.

Рассмотрена закономерность, касающаяся автоволнового формирования L—D-знакопеременных иерархий хиральных структур в биомacroмолекулах, исходно неравновесных за счет гомохиральности первичных структур. Предложена математическая модель формирования правой α -спирали из левых аминокислотных остатков. Дальнейшее развитие направления ориентировано на создание моделей формирования суперспиралей из α -спиралей, составляющих конструктивные элементы молекулярных машин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Блюменфельд Л. А. Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики. М.: Эдиториал УРСС, 2002.
2. Чернавский Д. С. // УФН. 2000. **170**. С. 157.
3. Твердислов В. А. // Биофизика. 2013. **58**, № 1. С. 159.
4. Твердислов В. А., Малышко Е. В., Ильченко С. А. // Известия РАН. Серия физическая. 2015. **79**. С. 1728.
5. Твердислов В. А., Сидорова А. Э., Яковенко Л. В. // Биофизика. 2012. **57**, № 1. С. 146.
6. Kelvin W. T. Baltimore lectures on molecular dynamics and the wave theory of light. London: C. J. Clay and sons, 1904.
7. Финкельштейн А. В., Птицын О. Б. Физика белка: Курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами. — 3-е изд., испр. и доп. М.: КДУ, 2005.
8. Richardson J. S. // Advances in protein chemistry. 1981. **34**. Р. 167.
9. Moutevelis E., Woolfson D. // J. Mol. Biol. 2009. **385**. Р. 726.
10. Lupas A., Gruber M. // Adv Protein Chem. 2005. **70**. Р. 37.
11. Кантор Ч., Шиммель П. Биофизическая химия. Том 2. М.: Мир, 1984.
12. Waigh T. Applied Biophysics: A Molecular Approach for Physical Scientists. John Wiley and Sons, Ltd, 2007.
13. 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. Р. 22.
14. Шайтан К. В., Ложников М. А., Кобельков Г. М. // Биофизика. 2016. **61**, № 4. С. 629.
15. Кольман Я., Рем К. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000.
16. Zuo Z. L., Guo L., Mancera R. L. // Nat. Prod. Bioprospect. 2014. N 4. P. 285.
17. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. // Молекулярная биология клетки: 2-е изд. В 3-х т. Т. 3. Пер. с англ. М.: Мир, 1994.
18. Lewin B. et al. Cells. London: Jones and Bartlett Publishers, 2007.
19. Lins R. D., Ferreira R. // Quim. Nova. 2006. **29**, N 5. Р. 997.
20. Николис Г., Пригожин И. Введение в термодинамику необратимых процессов. М.: ИЛ, 1960.
21. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. М.: Мир, 1979.
22. Шрёдингер Э. Что такое жизнь? Физический аспект живой клетки. — 3-е изд. Ижевск: РХД, 2002.
23. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. М.: Мир, 1979.
24. Zeldovich Y. B., Frank-Kamenetsky D. A. // Acta Physicochim. 1938. **9**. Р. 341.
25. Zaikin A., Zhabotinsky A. // Nature. 1970. **225**. Р. 535.
26. Васильев В. А., Романовский Ю. М., Яхно В. Г. Автоволновые процессы. М.: Наука, 1987.
27. Кринский В. И., Михайлов А. С. Автоволны. М.: Знание, 1984.
28. Ванг В. К. Диссипативные структуры в реакционно-диффузионных системах. Эксперимент и теория. М.: Ижевск: RCD, 2008.
29. Морнев О. А., Асланиди О. В., Чайлахян Л. М. // ДАН. 1997. **353**. С. 682.
30. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. М.: Наука, 1984.
31. Елькин Ю. Е. // Математическая биология и биоинформатика. 2006. **1**, № 1. С. 27.
32. Biktashev V. N. // Physica. 1989. **D40**. Р. 83.
33. Агладзе К. И., Давыдов В. А., Михайлов А. С. // Письма в ЖЭТФ. 1987. №12. С. 601.
34. Перцов А. М., Панфилов А. В. // В кн.: Автоволновые процессы в системах с диффузией. Горький. ИПФ. 1981. С. 77.
35. Kuramoto Y., Tsuzuki T. // Prog. of teor. Phys. 1975. № 3. P. 687.
36. Qu Z., Weiss J. N., Garfinkel A. // J. Physiol. 1999. **276**. Р. 6.
37. Винер Н., Розенблюм А. // Кибернетический сборник. Вып. 3. М.: Иностранная литература, 1961. С. 3.
38. Chance B. // J. Biol. Chem. 1943. **151**. Р. 553.
39. Allesie M. A., Bonke F., Schopman F. // Circ. Res. 1973. **33**. Р. 54.
40. Davidenko J. M., Pertsov A. M., Salomonsz R. et al. // Nature. 1992. **355**, N 6358. Р. 349.
41. Gray R., Cabo C., Pertsov A. et al. // Biophys. J. 1996. **70**, № 3. P. 1105.
42. Hodgkin A. L., Huxley A. F. // J. Physiol. 1952. P. 500.
43. Dahlem M. A., Muller S. C. // Ann. Phys. 2004. **13**. Р. 442.
44. Dierckx H., Arens S., Li B. W. et al. // New J. Phys. 2015. **17**. 043055.
45. Zhabotinsky A. M., Zaikin A. N. // J. of Theoretical Biology. 1973. **40**, N 1. P. 45.
46. Васильев В. А., Романовский Ю. М., Яхно В. Г. // УФН. 1979. **128**. С. 625.
47. Иваницкий Г. Р., Кринский В. И., Сельков Е. Е. Математическая биофизика клетки. М.: Наука, 1978.
48. Siegert F., Weijer C. J. // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1992. **89**. Р. 6433.
49. Марри Дж. Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии. Лекции о моделях. М.: Мир, 1983.
50. Кринский В. И., Холопов А. В. // Биофизика. 1967. **12**. С. 524.
51. Морнев О. А., Цыганов И. М., Асланиди О. В. и др. // Письма в ЖЭТФ. 2003. **77**, № 6. С. 319.
52. Newsholme E. A., Start C. // Regulation in metabolism. London, J. Wiley and Sons. 1973.
53. Yuanpeng J. Huang et al. // Nature. 2005. **438**, № 3. Р. 36.
54. Ризниченко Г. Ю., Рубин А. Б. // Биофизическая динамика продуктивных процессов. 2004.
55. Раниц Е. // Журнал технической физики. 2007. **77**, № 6. С. 109.
56. Eisenmesser E. Z. et al. // Nature. 2005. **438**, N 3. P. 117.

57. Лоскутов А. Ю., Михалов А. С. Введение в синергетику. М.: Наука, 1990.
58. Winfree A. T., Winfree E. M., Seifert H. // *Physica*. 1985. **D17**. P. 109.
59. Hagan P. S. // *SIAM J. Appl. Math.* 1982. P. 762.
60. Балаховский И. С. // *Биофизика*. 1965. № 6. С. 1063.
61. Guye P. A. // *Compt. Rendus*. 1890. **110**. P. 714.
62. Ruch E., Schonhofer A. // *Theoretica Chimica Acta*. 1970. **19**, N 3. P. 225.
63. Mezey P. G. // *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*. 1998. **455**. P. 183.
64. Zabrodsky H., Peleg S., Avnir D. // *Journal of the American Chemical Society*. 1992. **114**, N 20. P. 7843.
65. Petitjean M. // *Entropy*. 2003. **5**, N 3. P. 271.
66. Randic M. // *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 1991. **10**. P. 213.
67. Peng X. L. et al. // *Molecules*. 2004. **9**, N 12. P. 1089.
68. Rücker G., Rücker C. // *Journal of chemical information and computer sciences*. 1999. **39**, N 5. P. 788.
69. Du Y. et al. // *Journal of chemical information and computer sciences*. 2002. **42**, N 5. P. 993.
70. Yaffe D., Cohen Y. // *Journal of chemical information and computer sciences*. 2001. **41**, N 2. P. 463.
71. Goll E. S., Jurs P. C. // *Journal of chemical information and computer sciences*. 1999. **39**, N 6. P. 1081.
72. McClelland H. E., Jurs P. C. // *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 2000. **40**, N 4. P. 967.
73. Katritzky A. R., Sild S., Karelson M. // *Journal of chemical information and computer sciences*. 1998. **38**, N 5. P. 840.
74. Turner B. E., Costello C. L., Jurs P. C. // *Journal of chemical information and computer sciences*. 1998. **38**, N 4. P. 639.
75. Randic M., Razinger M. // *Journal of chemical information and computer sciences*. 1996. **36**, N 3. P. 429.
76. Zhao T. et al. // *PLOS ONE*. 2014. **9**, N 7.
77. Buda A. B., der Heyde T. A., Mislow K. // *Angewandte Chemie International Edition*. 1992. **31**, N 8. P. 989.
78. Rassat A. // *Comptes-rendus des seances de l'Academie des sciences. Serie 2, Mecanique-physique, chimie, sciences de l'univers, sciences de la terre*. 1984. **299**, N 2. P. 53.
79. Хаусдорф Ф. Теория множеств. М., Л.: ОНТИ, 1937.
80. Zabrodsky H., Peleg S., Avnir D. // *Journal of the American Chemical Society*. 1993. **115**, N 18. P. 8278.
81. Zabrodsky H., Avnir D. // *Journal of the American Chemical Society*. 1995. **117**, N 1. P. 462.
82. Pinsky M. et al. // *Journal of computational chemistry*. 2008. **29**, N 16. P. 2712.
83. Raos G. // *Macromolecular theory and simulations*. 2002. **11**, N 7. P. 739.
84. Kuz'min V. E. et al. // *Journal of physical organic chemistry*. 1992. **5**, N 6. P. 295.
85. Алиханиди С. Э., Кузьмин В. Е. // *Журнал структурной химии*. 2000. **41**, № 4. С. 795.
86. Зоркий П. М., Афонина Н. Н. Симметрия молекул и кристаллов. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1979.
87. Белик А. В., Потемкин В. А. // *Журнал физической химии*. 1992. **66**, № 1. С. 140.
88. Fowler P. W. // *Symmetry: Culture and Science*. 2005. **16**, N 4. P. 321.
89. Лузанов А. В., Иванов В. В., Миняев П. М. // *Журнал структурной химии*. 1998. **39**, № 2. С. 319.
90. Luzanov A. V., Nerukh D. // *Functional Materials*. 2005. **12**, N 1. P. 55.
91. Luzanov A. V. // *Functional Materials*. 2015. **22**, N 3. P. 355.
92. Ramachandran G. N., Ramakrishnan C., Sasisekharan V. // *J. Mol. Biol.* 1963. **7**, N 1. P. 95.
93. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. М.: Промсвещение, 1987.
94. Corey R. B., Pauling L. // *Review of Scientific Instruments*. 1953. **24**, N 8. P. 621.
95. <http://www.xumuk.ru/biologhim/021.html>
96. Pauling L., Corey R. B., Branson H. R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1951. **37**. P. 205.
97. Pauling L., Corey R. B. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1951. **37**. P. 235.
98. Котов А. Р., Сидорова А. Э., Твердислов В. А., Устимин М. Н. // *Ученые записки физ. ф-та Моск. ун-та*. 2018. **1830701**, № 3. С. 1.
99. Сидорова А. Э. и др. // *Известия РАН. Серия физическая*. 2019. **83**, № 1. С. 99.
100. The Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/> (accessed 10.04.2018).

Autowave Self-Organization in the Folding of Proteins

A. E. Sidorova^{1,a}, N. T. Levashova², E. V. Malyshko^{1,b}, V. A. Tverdislov¹

¹Department of Biophysics; ²Department of Mathematics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University. Moscow 119991, Russia.

E-mail: ^asky314bone@mail.ru, ^bkatyamalyshko@mail.ru.

A review of physical regularities in formation of the the spatial structure of proteins during their folding, that is, the folding of a homochiral polypeptide chain into a unique native configuration, is presented, including the mathematical models of this process. The materials of this review are summarized in a new phenomenological model for the formation of hierarchies of sign-alternating chiral structures and also in a new mathematical model for the formation of α -helices as autowave structures. Some folding thermodynamic aspects associated with symmetry factors are discussed.

Keywords: proteins, folding, chirality, hierarchy of structures, helices, self-organization, active media, autowaves, molecular machines.

PACS: 87.15.-v.

Received 20 December 2018.

English version: *Moscow University Physics Bulletin*. 2019. **74**, No. 3. Pp. 213–226.

Сведения об авторах

1. Сидорова Алла Эдуардовна — канд. техн. наук, ст. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: sky314bone@mail.ru.
2. Левашова Наталия Тимуровна — канд. физ.-мат. наук, доцент; тел.: (495) 939-10-33, e-mail: natasha@npanalitica.ru.
3. Малышко Екатерина Владимировна — канд. физ.-мат. наук, мл. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: katyamalyshko@mail.ru.
4. Твердислов Всеволод Александрович — профессор, зав. кафедрой; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: tverdislov@mail.ru.