

ПЕРИОДИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ХИРАЛЬНЫХ СТРУКТУР В МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ

© 2017 г. В.А. Твердислов, Е.В. Мальшко, С.А. Ильченко,
О.А. Жулябина, Л.В. Яковенко

*Физический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова,
Москва, 119991, Ленинские горы, 1/2*

E-mail: tverdislov@mail.ru

Поступила в редакцию 28.11.16 г.

Рассмотрена 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 выступает спиральность. При межмолекулярных взаимодействиях в каждой из молекул доминирует знак хиральности внутримолекулярной структуры высшего уровня, непосредственно участвующей во взаимодействиях. Для однотипных молекул (белок–белок, ДНК–РНК, тРНК–мРНК, рибозимы) взаимодействие преимущественно реализуется в случае одного знака хиральности (L–L или D–D), а для разнотипных молекул (ДНК–белок, тРНК–аминокислота, фермент–субстрат) – в случае разного знака (D–L или L–D). Знакопеременная хиральная иерархичность сопряженных уровней макромолекулярных структур в белках и нуклеиновых кислотах имеет общебиологическую значимость: обуславливает их дискретность, служит инструментом фолдинга, структурной основой «выделенных механических» степеней свободы в конструкциях макромолекулярных машин, а также одним из механизмов блочного/сальтаторного развития эволюционного процесса. Выдвинуто новое принципиальное положение: гомохиральность первичных структур ДНК и белков определяет запас свободной энергии по энтропийной составляющей. Ресурс используется в процессах фолдинга и молекулярных перестроек.

Ключевые слова: хиральность, нуклеиновые кислоты, белки, иерархии структур, фолдинг, молекулярные машины.

Пространственно-временная организация связанных между собой биологических структур и процессов, которые на молекулярном уровне принято описывать в категориях химических и энергетических превращений, явным образом характеризуется также системой симметрических соотношений. Фундаментальным физическим свойством, объединяющим молекулярную биологию как систему, является свойство хиральности, присущее всем четырем основным классам биомолекул – нуклеиновым кислотам, белкам, липидам и углеводам. Хиральный дуализм может служить важнейшим фактором, определяющим общую топологию иерархических структур молекулярно-биологических систем.

Гомохиральность мономеров, составляющих основу информационно-детерминированных биополимеров, белков и нуклеиновых кислот, обычно воспринимается как эволюционный курьез, как «плата» за уникальную способность углерода образовывать большое количество неорганических и органических соеди-

нений, гармонично связывающих в единое целое структуры и функции живых систем. Так, известно, что гомохиральность входящих в белки L-аминокислот обеспечивает стереоспецифичность комплементарных взаимодействий и минимизирует объем информации, необходимый для однозначного кодирования нуклеиновыми кислотами аминокислотных последовательностей. Заметим, что требования к гомохиральности строительных блоков белков и нуклеиновых кислот не исключают участия D-аминокислот и L-сахаров в системах регуляции, рецепции, защиты [1].

В настоящей работе мы не затрагиваем кардинального вопроса относительно путей происхождения гомохиральных молекулярных множеств в биосфере Земли (см. работы [2,3]), но обосновываем их эволюционную «целесообразность». Авторами развивается выдвинутое ранее положение относительно закономерной регулярности хиральных соответствий во внутри- и надмолекулярных структурах, а также в сетях биосинтеза и метаболизма [3]. Имеются осно-

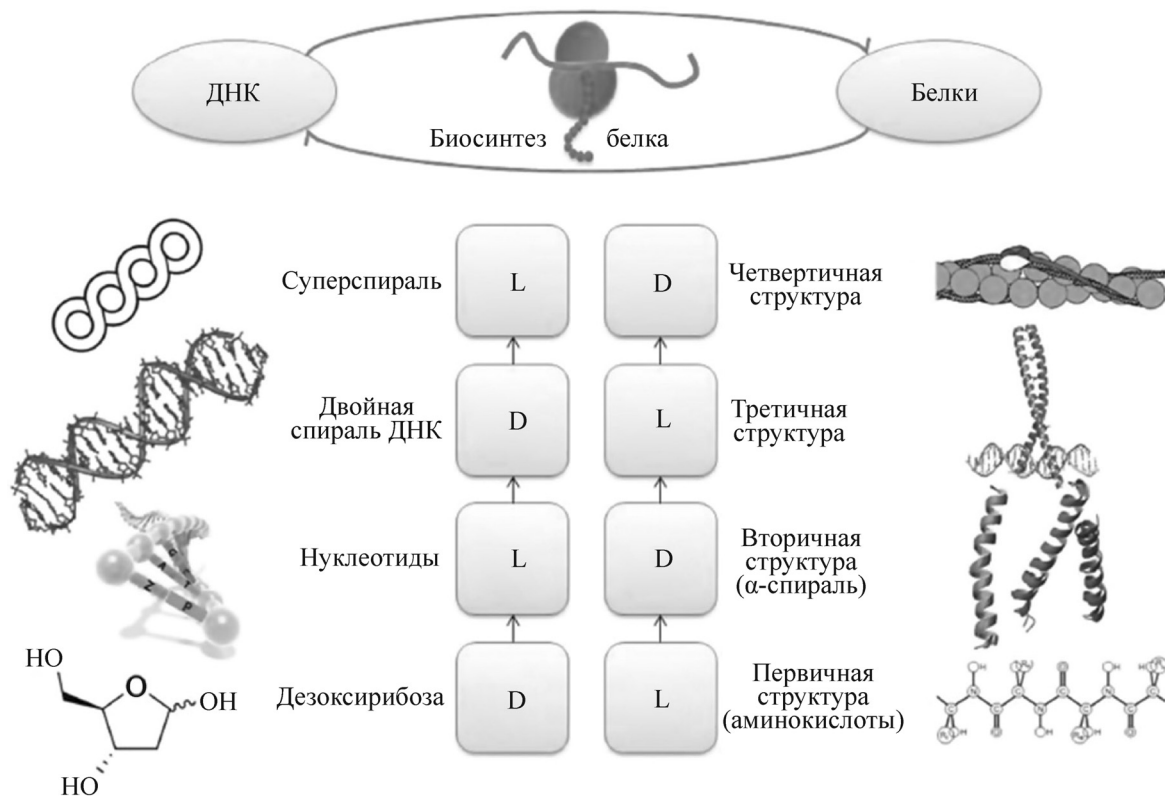


Рис. 1. Периодическая таблица знакопеременных иерархий хиральных (спиральных) структур от первичной до четвертичной для ДНК (левая колонка) и белков (правая колонка): L – левая конфигурация энантиомера или спирали, D – правая конфигурация (из работы [6]).

вания считать, что система хиральных соответствий составляет своего рода периодическую таблицу в молекулярной биологии, а выявленное синергетическое свойство знакопеременной хиральной периодичности в структурных иерархиях распространяется от физико-химического уровня в неживых системах до молекулярно-биологического и в некоторых проявлениях выше – до уровней клеточной и организменной организации. При этом каждому уровню и каждой системе может быть присуща различная физико-химическая природа самоорганизации.

В макромолекулярных системах нами впервые были выделены как *хиральные инварианты* знакопеременные иерархии хиральных структур в последовательностях от «нижнего» ассиметричного атома углерода в sp^3 -гибридизации до суперспиралей и надмолекулярных структур [4–6]. Отмечено чередование знака хиральности $D-L-D-L$ при переходе на более высокий уровень структурно-функциональной организации ДНК для наиболее распространенной В-формы [5]. Так, соединенные фосфодиэфирными связями молекулы дезоксирибозы являются D-изомерами. Включающие их нуклеотиды находятся преимущественно в левой гош-конформации [7], по-

зволяющей за счет их комплементарного соединения водородными связями образовывать правую двойную спираль ДНК, составляющую следующий уровень организации. Свойственная полугибким полимерным цепям ДНК последующая сверхспирализация проявляется в левой укладке правых двойных спиралей, что можно наблюдать у прокариот (см. рис. 1).

Следует подчеркнуть, что в качестве первичной структуры для В-ДНК мы рассматриваем линейную последовательность молекул дезоксирибозы, а не последовательность нуклеотидов, как принято по механизму синтеза. Вызвано это необходимостью сравнить подобные друг другу структурные уровни ДНК и белков по знакам хиральности. В нашем рассмотрении не столь существенно, в какой последовательности формировалась полная структура двойной спирали, важна сложившаяся и функционирующая структурная иерархия.

Последовательность смены знака хиральности в структурно-функциональной иерархии белковых структур подобна той, что мы наблюдаем для ДНК: $L-D-L-D$. Ниже мы рассмотрим ее более подробно.

Как видно из рисунка, между столбцами таблицы для ДНК и белков наблюдается сдвиг на половину периода, поскольку белковая иерархия «стартует» с L-аминокислот, а нуклеотидная – с D-углевода дезоксирибозы. Относительно «мира РНК», который является приводным механизмом в предложенной схеме, мы выскажем соображения ниже при обсуждении взаимодействия белков и нуклеиновых кислот.

В целом развиваемый авторами подход можно охарактеризовать как одно из направлений геометризации теоретической биологии, подобное методическим приемам теоретической физики [7]. Так, представленная на рис. 1 *периодическая таблица хиральных первичных–четвертичных структур ДНК и белков в целом составляет ахиральный инвариант – симметрическое ядро молекулярной биологии* (имеется центральная ось симметрии). Сразу оговоримся, что речь в основном идет о тенденции чередования знака хиральности в иерархических структурах макромолекул, а не о жестких правилах, отклонения от которых могут быть вызваны целым рядом причин, связанных, в частности, со стереохимическими соответствиями или ограничениями.

Таким образом, выстраивается периодическая система молекулярно-биологических блоков в представлениях хирального дуализма. Развиваемый авторами подход представляется перспективным для решения проблем комплементарных взаимодействий и фолдинга макромолекул, работы макромолекул как молекулярных машин, проблем биопоэза – формирования первичных живых систем.

ЗНАКОПЕРЕМЕННЫЕ ХИРАЛЬНЫЕ ИЕРАРХИИ СТРУКТУР В БЕЛКАХ

Белки, как известно, – это линейные полимеры, сложенные из остатков L-аминокислот [8]. D-аминокислотные остатки, встречающиеся в пептидах, не кодируются при матричном синтезе белка, а включаются в особых случаях в полимерную цепь специальными ферментами (или же в процессе спонтанной рацемизации). Образуя вторичную структуру, полипептидная цепь может укладываться в правую α -спираль или в складчатый β -слой. Возможны и другие регулярные структуры, но они встречаются значительно реже. По данным, приведенным в работе [9], в выборке из 943 аминокислотных последовательностей в белках, депонированных в банке PDBSelect, в 900 случаях реализуется α -спиральная конфигурация (95,5%), и только для 43 последовательностей отмечена конформация типа левой спирали полипролина II

(4,6%). Появились работы, в которых показано, что в специфических дальнедействующих взаимодействиях и явлениях молекулярного узнавания при формировании вторичных, третичных и четвертичных структур существенную роль может играть семейство конформационно-стабильных олигопептидов [9–11]. Из анализа доступных данных следует, что в фибриллярных белках взаимодействующие правые α -спирали образуют, как правило, левую суперспираль. Можно также отметить, что четвертичная структура белков представлена надмолекулярными структурами, сформированными преимущественно при правой укладке левых суперспиралей. К хиральным структурам можно отнести и антипараллельные β -слои вследствие их частичной свернутости, но в этой статье они не рассматриваются.

В то время как знаки хиральности для первых двух уровней иерархии не вызывают сомнений, знакопеременные уровни в более сложных конструкциях третичной и четвертичной структуры не представляются столь однозначными. Образование несколькими α -спиралями нетривиальных конструкций заинтересовало исследователей вскоре после появления модели α -спирали Л. Полинга. Принципиальными стали выполненные независимо в начале 1950-х гг. исследования Л. Полинга и У. Крика (см. работу [12]). Крик отметил, что две α -спирали, скрученные друг относительно друга под углом около 20° , взаимодействуют друг с другом, причем это взаимодействие характеризуется периодом в семь аминокислотных остатков (или два поворота α -спирали). Он назвал такой пучок из α -спиралей «coiled-coil», или суперспиралью, а тип упаковки боковых цепей, характерный для этой суперспирали, – «knobs into holes» («выступы во впадину»). При такой упаковке аминокислотный остаток одной спирали («knob») укладывается в пространство между четырьмя остатками другой спирали («hole»).

Заметим, что исходная модель α -спирали Полинга была левой, а суперспираль Крика, состоящая из левых модельных спиралей, – правой. Крик также предполагал существование пучков правых α -спиралей и пучков из комбинаций правых и левых α -спиралей, но в целом он считал вопрос закрученности не разрешенным полностью.

Позже предположения Крика были развиты: типичная последовательность суперспирали состоит из гептад – повторяющихся семи аминокислотных остатков (см. работы [13,14]). Позиции остатков в гептаде обычно обозначаются как *a-b-c-d-e-f-g*. Как правило, в позициях *a*

и *d* находятся гидрофобные остатки (наиболее часто Leu, Ile и Val), в позициях *e* и *g* – полярные аминокислотные остатки (наиболее часто Lys и Glu). При взаимодействии остатков *a* и *d* формируется гидрофобное ядро, а между остатками *e* и *g* имеют место ионные взаимодействия. С физической точки зрения в рассуждения относительно внутримолекулярного и надмолекулярного структурообразования необходимо включить и рассмотрение взаимодействия с окружающим водным раствором [15]. Адекватная термодинамическая оценка полной системы должна будет учитывать возможное образование водных хиральных структур, индуцируемых хиральными структурами макромолекул [16].

Авторы работы [17] ввели систематическую классификацию суперспиралей, составив условную «периодическую таблицу». Белковые структуры были разделены на две группы: классические (с одной суперспиралью и, следовательно, одним гидрофобным ядром) и комплексные (сложные), содержащие две и более классические суперспирали. Классические суперспирали из двух, трех, четырех или пяти спиралей занимали первый ряд таблицы и находились вверху каждого столбца, тогда как сложные суперспирали разделялись на классы и упорядочивались в зависимости от того, на какой классической суперспирали они основываются.

В принципе каждый белок, содержащий суперспираль, можно исследовать при помощи ресурса Protein Data Bank [18]. Для выявления возможных типов суперспирализации по знаку хиральности нами были проанализированы все доступные белковые структуры из упомянутой «периодической таблицы» [17,19]. Практически во всех случаях, когда визуально наблюдалось внутримолекулярное перекрытие α -спиралей, выявлена тенденция их свивания в левую суперспираль. В результате анализа получены количественные оценки наличия мотива левого свивания для каждого класса, выделенного в таблице из работы [17] (см. таблицу). Отметим, что в простейшем случае – для суперспирали, состоящей из двух α -спиралей, – характерна левая укладка практически во всех структурах этого класса. С увеличением количества α -спиралей число структур с подобной укладкой уменьшается, но в отдельных классах, представленных наиболее сложными суперспиралями из 5–9 α -спиралей, процентное содержание структур с тенденцией к левой укладке резко увеличивается. Таким образом, исходная таблица приобрела завершённый характер «перио-

дической таблицы» не только по числу взаимодействующих спиралей, но, главное, по знаку хиральных структур в иерархиях.






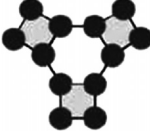

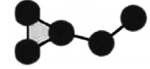

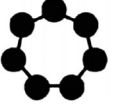
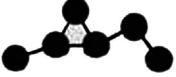


Среди всего многообразия рассмотренных нами структур (их число близко к 1000) правое свивание было отмечено лишь в двух случаях: в тетрабрахионе термофилов *Staphylothermus marinus* (1FE6 в работе [18]) и в искусственно синтезированном тетрамере (1RN4 в работе [18]). В ряде случаев было сложно судить о характере укладки из-за нагромождений α -спиралей и β -листов над суперспиралью. Иногда явную тенденцию было сложно проследить из-за слишком коротких фрагментов α -спиралей в составе суперспирали. В некоторых случаях (особенно часто в суперспирали на основе четырех α -спиралей) встречается почти параллельная укладка α -спиралей с совсем небольшим свиванием влево, и такие структуры не считались обладающими левым мотивом укладки. В составленную нами таблицу вынесены только те классы, в которых структуры были доступны для просмотра и в которых можно сделать оценки мотивов суперспиралей.

На рис. 2 приведены примеры характерных спиральных комплексов разных классов в белках, представленных в таблице.

Помимо структур сложного строения из разных классов белков, определенный интерес для рассмотрения представляет белковый комплекс термофилов *Staphylothermus marinus*, тетрабрахион. Он состоит из α -спирального ствола, от проксимального конца которого отходят четыре ветви, сформированные преимущественно β -тяжами [20]. Ствол разделен на две части единственным остатком пролина, который меняет периодичность гидрофобных остатков: от повторяющихся семи аминокислотных остатков (гептад) к повторяющимся одиннадцати остаткам. Таким образом, в α -спиральном стволе происходит переход от левой суперспирали к правой через остаток пролина.

Белки с большими суперспиральными доменами способны выполнять сложные функции, связанные с манипулированием другими белками и взаимодействием с мембранами. Один пример заслуживает особого внимания, поскольку в нем суперспираль образуется α -спиралями разных белков. Речь идет о белках суперсемейства SNARE (рецепторы SNAP, или NSF-факторы, чувствительных к N-этилмалеимиду), обеспечивающих слияние мембран, например, при высвобождении нейромедиаторов или экзоцитозе. Эти белки, связанные с плазматической мембраной, содержат обогащенный гептадами SNARE-мотив длиной 60–70 остат-

Типы структур левых суперспиралей в белках (по данным из работы [17])

На основе двух α -спиралей		На основе трех α -спиралей		На основе четырех α -спиралей	
Диаграмма строения и количество структур	Количество структур с мотивами левой укладки	Диаграмма строения и количество структур	Количество структур с мотивами левой укладки	Диаграмма строения и количество структур	Количество структур с мотивами левой укладки
 751	751 (100%)	 118	42 (36%)	 68	17 (25%)
 35	7 (20%)	 5	3 (60%)	 1	В структуре наблюдается мотив левой укладки
 17	5 (29%)	 2	В обеих структурах наблюдается мотив левой укладки	На основе 5-ти α -спиралей	
				 5	4 (80%)
 1	1 (100%)	 1	В структуре наблюдается мотив левой укладки	На основе 6-ти α -спиралей	
		 1	В структуре наблюдается мотив левой укладки	 1	В структуре наблюдается мотив левой укладки

ков и образуют суперспираль из четырех α -спиралей. Но эти четыре α -спирали принадлежат разным белкам: по одной – синтаксину-1 и

синаптобревину и две – SNAP-25. Синтаксин и SNAP-25 связаны с клеточной мембраной, а синаптобревин – с мембраной везикулы. Сви-

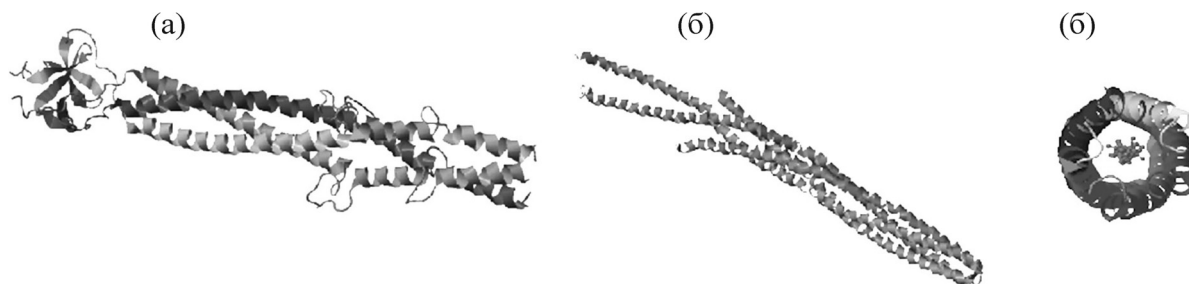


Рис. 2. Структуры белков, содержащих суперспирали (из работы [18]): (а) – 1AA0 (на основе трех α -спиралей), (б) – 1QU7 (на основе четырех α -спиралей), (в) – 1MZ9 (на основе пяти α -спиралей).

вание этих четырех α -спиралей в левую суперспираль приводит к слиянию мембраны везикулы с плазматической мембраной [21].

Таким образом, утверждение о закономерной смене знака хиральности при переходе от вторичной к третичной структуре для α -спиралей можно считать достаточно достоверно обоснованным.

Анализ данных из Protein Data Bank [18] позволил охарактеризовать переходы от третичной к четвертичной структуре со сменой знака хиральности на примере белков мышечного саркомера и моторных белков. Структурной единицей поперечно-полосатой мышцы является саркомер, главными составляющими которого являются актиновые и миозиновые протофибриллы. Фибриллярная нить F-актина собирается из мономеров глобулярного белка G-актина, при этом каждый мономер поворачивается на 166° и образует двухцепочечную спираль, закрученную правым образом [21]. На нить F-актина «наматывается» фибриллярный белок тропомиозин. Комплекс актин–тропомиозин является ярким примером смены знака хиральности при переходе на новый уровень. Тропомиозин представляет собой структуру типа coiled-coil, для которой характерно образование левозакрученной суперспирали из двух правозакрученных α -спиралей [23]. В более изученном α -тропомиозине скелетных мышц во всех рассмотренных случаях на третичном уровне наблюдается внутримолекулярное перекрытие α -спиралей левым образом. В свою очередь левый белок α -тропомиозин обвивает правую нить белка актина правым образом, меняя знак хиральности при переходе на четвертичный уровень.

Другим основным мышечным белком является миозин. Известно несколько изоформ миозина, и все они функционируют в качестве моторных белков. Например, миозин II участвует в сокращении мышц и цитокинезе, тогда как миозины I и V участвуют в транспорте мембранных везикул. Все миозины состоят из одной (миозин I) или двух тяжелых цепей (миозины II–XVIII) и нескольких легких цепей.

Тяжелые цепи миозина организованы в три структурных домена: «головка», «шея» и «хвост». На N-конце каждая тяжелая цепь образует глобулярную головку грушевидной формы. Тяжелые цепи на большом протяжении закручиваются в двойную спираль и образуют хвост. Между головой и хвостом находится домен «шея», представляющий собой простую спираль, уже не входящую в состав головы и еще не закрученную в двойную спираль хвоста.

Для большинства миозинов легкие цепи накручиваются на «шею» и способствуют регулированию движения головки. Миозин II, участвующий в мышечном сокращении, является димером с длинным жестким биспиральным хвостом. В саркомере для тяжелых цепей миозина II на наиболее протяженном участке – хвосте – во всех рассмотренных случаях на третичном уровне наблюдается внутримолекулярное перекрытие α -спиралей левым образом. В свою очередь хвосты миозина II собираются в правозакрученный пучок – миозиновую фибриллу и, следовательно, при переходе на четвертичный уровень меняется знак хиральности. При мышечном сокращении правозакрученная миозиновая фибрилла взаимодействует с правозакрученной актиновой фибриллой. Здесь проявляется одинаковость знаков хиральности при белок-белковых взаимодействиях.

Такие моторные белки, как кинезин и динеин, имеют схожую с миозином структуру, в которой также наблюдается чередование знака хиральности. Кинезин представляет собой молекулу массой приблизительно 380 кДа, состоящую из двух тяжелых цепей (120 кДа каждая) и двух легких цепей (64 кДа каждая). Динеин – чрезвычайно большая молекула (до 2000 кДа), которая состоит из двух или трех тяжелых цепей (каждая около 500 кДа) в комплексе с переменным числом легких и промежуточных полипептидов с массами 14–120 кДа. Как и в кинезине, тяжелые цепи образуют шарообразные АТФ-связывающие моторные домены, которые ответственны за движение вдоль микротрубочек. Тяжелые цепи моторных белков образуют глобулярную головку, соединенную с длинной центральной спирально скрученной ножкой, которая заканчивается хвостом, содержащим легкие цепи [24]. Во всех рассмотренных случаях для тяжелых цепей динеина и кинезина (для участка stalk region) на третичном уровне наблюдается внутримолекулярное перекрытие α -спиралей левым образом. Моторные белки не имеют своей четвертичной структуры, однако здесь также прослеживается одинаковость знака хиральности при белок-белковых взаимодействиях: по микротрубочке, имеющей вид левозакрученной спирали из димеров тубулина, передвигаются левозакрученные структуры моторных белков.

Относительно того, что сама микротрубочка имеет левозакрученную конфигурацию, тогда как, следуя нашим рассуждениям, четвертичная структура белка должна была бы быть правой, можно высказать следующее предположение. Трубочка является уже не четвертичной, а «как бы пятеричной» структурой, влево

намотанной на виртуальную правую четвертичную структуру. Примеры «встречной» намотки хиральных молекул в одномерных структурах мы рассмотрим ниже на примере биомиметических струн, образованных молекулами трифторацетилованных аминок спиртов.

Еще один тип супрамолекулярных структур представлен двигательным аппаратом бактерий. Для передвижения в пространстве бактерии используют жгутик, состоящий из спиральной нити, крюка и базальной структуры. Нить жгутика представляет собой жесткую спираль флагеллина, закрученную влево у большинства бактерий. Количество жгутиков у разных бактерий разное, например, у *E. coli* их шесть. Здесь нет прямого комплементарного взаимодействия, но прослеживается четкая зависимость характера движения бактерии от спиральности жгутиков и направления их вращения. Когда жгутики вращаются против часовой стрелки, они свиваются в одну упругую нить, вращение которой обеспечивает прямолинейное движение бактерии. При переключении направления вращения жгутиков нить расплетается и движение бактерии становится хаотичным, она совершает «кувырки» [25].

ГОРИЗОНТАЛЬНЫЕ И ВЕРТИКАЛЬНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ХИРАЛЬНЫХ СТРУКТУР БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Концепция, которая развивается в настоящей статье, предполагает, что однотипные макромолекулы имеют тенденцию взаимодействовать в пространстве одного типа хиральных симметрий, L или D, а разнотипные – в комплементарных парах разнозначных хиральных энантиоморфов. Это касается и внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействий. Основа этой тенденции, по всей вероятности, биологически целесообразна и берет начало от эволюционного разделения функций макромолекул, управленческих (информационных) и исполнительских, связанных с преобразованием энергии и вещества. Она заложена в исходном смещении по знаку хиральности структурных иерархий нуклеиновых кислот и белков (см. рис. 1). В представленных на рисунке иерархиях прослеживается общая синергетическая тенденция. Что касается метаболических превращений липидов и углеводов, то их хиральные позиции всецело обусловлены хиральной специфичностью белков-ферментов.

Одним из ключевых свойств молекул тРНК является хиральная селективность в отношении аминокислот. Каждой аминокислоте соответст-

вуют своя одна или иногда несколько разных тРНК. Присоединение аминокислот к тРНК катализируют ферменты – аминоацил-тРНК-синтетазы, каждый из которых присоединяет определенную аминокислоту к соответствующей тРНК. В качестве источника энергии в данном процессе выступает молекула АТФ. Процесс аминоацилирования тРНК аминоацил-тРНК-синтетазой происходит в два этапа: сначала фермент активирует соответствующую аминокислоту, а затем возникает ковалентная связь между аминокислотой и тРНК. Все аминокислоты (кроме глицина) – левые, тогда как тРНК является правой на всех структурных уровнях. Таким образом, в реакции аминоацилирования происходит взаимодействие правых молекул тРНК и левых аминокислот. Возможно, такой характер взаимодействий сложился в ходе предбиологической эволюции в мире РНК, когда еще РНК, а не белки, катализировали реакции синтеза биомолекул.

В экспериментах по неферментативному присоединению аминокислот к миниспиральи тРНК хиральная селективность не зависела от размеров боковых цепей аминокислот, но для L-аминокислот реакция протекала приблизительно в четыре раза быстрее, чем для D-аминокислот [26]. Расчет с помощью методов молекулярной динамики показал, что энергии комплексов фрагмента тРНК с L- и D-изомерами одной аминокислоты не различаются, что говорит о кинетическом контроле реакции, а не термодинамическом [26]. Эволюционная фиксация такой хиральной селективности могла возникнуть как за счет избытка D-РНК, так и за счет избытка L-аминокислот в мире РНК. Последнее предположение представляется более обоснованным: избыток L-аминокислот объясняется космологическими причинами, а при переходе от мира РНК к РНК-белковому миру репликаторы на основе D-РНК имели кинетическое преимущество, поэтому и вытеснили конкурентов [27].

В представлениях концепции «мира РНК» белки играли поначалу несущественную роль, и все биохимические реакции, необходимые для возникновения первых репликаторов, осуществляли молекулы РНК. Межмолекулярные взаимодействия происходили между молекулами одного типа, поэтому, возможно, в РНК сохранились древние структурные особенности: «выжившие» РНК состоят из правых мономеров, образуют правые спирали вторичной и третичной структур. Разделения функций хранения информации и воспроизведения макромолекул сопровождалось и хиральным разделением типов молекул.

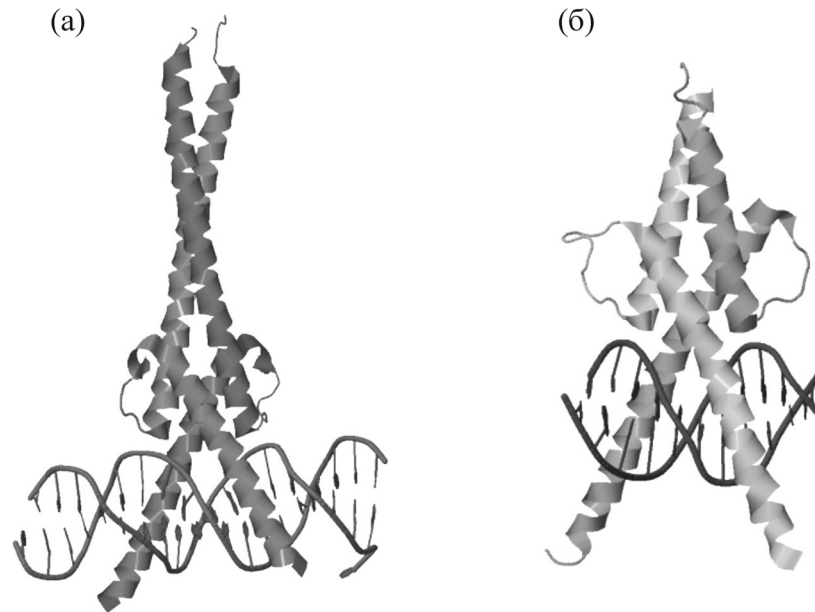


Рис. 3. Структуры комплексов ДНК и белка (из работы [18]): (а) – 1NKP, (б) – 2YRV.

В 1984 г. Дж. Джойс показал, что хирально чистые активированные нуклеотиды легко полимеризуются на комплементарной матрице в отсутствие ферментов [28], но синтез полимера блокируется даже малыми концентрациями хирального антипода мономера. В дальнейших исследованиях было показано, что рибозимы способны катализировать матричный синтез небольших РНК, но реакция также очень чувствительна к присутствию хиральных антиподов мономеров [29,30]. Это было существенной трудностью в теории мира РНК, так как в первичный бульон предположительно представлял собой рацемическую смесь биомолекул. Однако недавно были получены рибозимы, которые в 10^6 раз ускоряют кросс-хиральный матричный синтез своих антиподов: D-рибозим катализирует синтез L-рибозима из моно- или олигонуклеотидов на матрице из L-РНК, а L-рибозим – синтез D-рибозима на матрице из D-РНК [31], причем реакция нечувствительна к присутствию энантиомеров противоположной хиральности. После появления катализаторов образования пептидной связи и перехода к РНК-белковому миру произошла специализация биомолекул по функциям, и большинство функций рибозимов перешло к «профессиональным» катализаторам – белкам, но при этом принцип кросс-хиральности сохранился.

Примером взаимодействия хиральных структур в ДНК-белковых системах является «лейциновая молния». При связывании двух

параллельных α -спиралей на уровне третичной структуры образуется левоспиральный димер, подобный застежке-молнии, который взаимодействует с правозакрученной ДНК также на уровне третичной структуры. Тот же принцип проявляется при взаимодействии транскрипционного фактора Мус с ДНК и в комплексе SCL : E47 с ДНК, где белковые субъединицы переплетаются левым образом (рис. 3) [18].

В надмолекулярных структурах возможно взаимодействие только правых субъединиц, которое проявляется, например, в комплексе эф-фекторов транскрипции TALE (transcription activation-like effectors) с ДНК (см. работы [32,33]), однако такие случаи взаимодействия ДНК и белков требуют отдельного рассмотрения.

При компактизации ДНК ее правая двойная спираль наматывается на белковую часть нуклеосомы левым образом, образуя фибриллу 10 нм. Нуклеосомы с линкерной ДНК *in vitro* формируют структуры более высокого порядка, в частности, фибриллу 30 нм, представляющую собой зигзаг или, возможно, правую суперспираль [34,35]. Фибриллы 30 нм затем образуют хроматиновые петли, которые при конденсации образуют левую суперспираль диаметром 700 нм [36]. Вместе с тем в последнее время появились данные о том, что *in vivo* фибриллы 10 нм компактизуются без образования регулярных структур [37].

ОБРАЗОВАНИЕ ЗНАКОПЕРЕМЕННЫХ ХИРАЛЬНЫХ ИЕРАРХИЙ – ОБЩАЯ ЗАКОНОМЕРНОСТЬ СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЯ В НЕЖИВОЙ И ЖИВОЙ ПРИРОДЕ

В работах [1,5] нами впервые была сформулирована следующая синергетическая закономерность, касающаяся правил структурообразования в хиральных системах.

Нелинейная эволюционирующая система, обладающая запасом свободной энергии и элементами хиральной асимметрии, находясь в пределах одного иерархического уровня, способна в процессе самоорганизации к спонтанному повышению сложности с сохранением знака преобладающей хиральности у имеющихся объектов («правой» – D или «левой» – L закрученности); а при прохождении точек бифуркации та же система имеет тенденцию образовывать последовательность новых иерархических уровней с чередующимся знаком преобладающей хиральности заново образующихся структур.

Тенденция образовывать знакопеременные иерархии хиральных структур с увеличением их масштабов, свойственная исходно гомохиральным системам, широко распространена в неживой природе. Некоторые примеры мы рассмотрели в работе [1]. При этом сами физические системы, а также механизмы стратификации в хиральных иерархиях могут быть совершенно различны.

Механические системы. Наглядным и наиболее известным примером формирования нового уровня структурной иерархии со сменой знака хиральности является туго скрученный жгут, который при складывании образует вторичную винтовую структуру с (примерно) удвоенным периодом [5]. Объяснение очевидно: система таким образом понижает уровень свободной энергии, запасенной в виде механических напряжений при скручивании. При скручивании упругого жгута из него могут спонтанно выходить спиральные отростки, имеющие противоположный знак спиральности (общезвестен пример с перекрученным телефонным проводом).

Гидродинамические системы. В работе [5] мы также приводили пример образования связанных разномасштабных хиральных гидродинамических структур. В остывающем относительно тонком поверхностном слое воды в круглом широком сосуде возникают ниспадающие конвективные вихри одного знака, а вся масса водной поверхности закручивается в обратную сторону [38]. Общее поведение системы объяс-

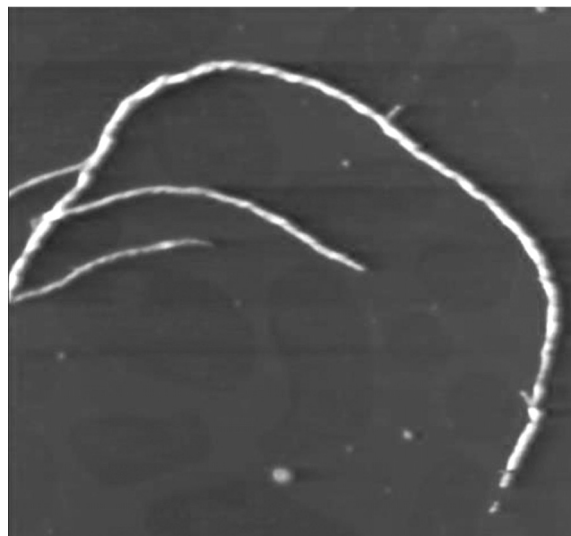


Рис. 4. Суперструна, составленная знакопеременной иерархией спиральных струн, сформировавшихся в гомохиральном растворе ТФААС (из работы [41]).

няется законом сохранения момента импульса, однако вопрос относительно того, почему хиральная стратификация прошла не на одном структурном уровне, подобно молекулярной рацемизации, а на пути образования разномасштабной иерархии, нуждается в специальном объяснении.

Можно заметить, что примеров сцепленных знакопеременных хиральных структур подобного рода можно привести достаточно много: это и разновидности дорожек Кармана в гидродинамических или аэродинамических структурах (в вихревых следах судна на воде, в атмосферах планет, на Солнце и т.д.), это и хетоны – комбинации разномасштабных бароклинных вихревых пар – вихрей противоположных вращений (это могут быть и целые их популяции в стратифицированных по плотности жидкостях, например в морской воде) [39].

Трифторацетилированные аминокислоты. В гомохиральных растворах трифторацетилированных аминокислот наблюдается образование ксерогелей, состоящих из струн диаметром до 0,1 мкм с шагом 0,1–0,2 мкм, образующихся за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий между молекулами [40]. Особенностью таких струн является иерархичность их строения, характеризующаяся неоднократной сменой знака спиральности при образовании каждого следующего слоя «намотки» (рис. 4) [41]. Этот класс соединений был выбран, поскольку существенно отличается от типичных биологических хиральных соединений с асимметричным углеродом, с тем чтобы имитировать особенности

структурообразования, связанные преимущественно со свойством хиральности базового соединения. В такой биомиметической системе могут проявляться основные тенденции структурообразования в хиральных средах и при этом ковалентные связи между мономерами не внесут значительных искажений в «конструкции» надмолекулярных образований за счет стерических особенностей.

Границы раздела фаз, поверхностно-активные вещества, липиды. В работах [38,39] мы обсуждали пример образования правых и левых макроскопических спиральных структур из, соответственно, левых и правых по знаку хиральности аналогов фосфолипидов на границе раздела фаз вода–воздух [42]. Подобный же эффект смены знака хиральности при образовании правых спиральных структур L-фосфолипидами на границе раздела фаз можно обнаружить в материалах [43], где авторы описали формирование структурной хиральной иерархии, однако не обратили внимания на смену знака хиральности.

В моно- и бислоях некоторых амфифилов, содержащих по крайней мере один хиральный центр (в частности, модифицированных фосфолипидов), при сжатии образуются геликоидальные структуры, если какой-либо энантиомер (L или D) присутствует в избытке. При этом хиральность спирали всегда жестко связана с хиральностью энантиомера и меняет знак на противоположный при изменении знака его хиральности. Оказалось, что для предсказания знака хиральности образуемой амфифилом спирали достаточно знания эффективного парного потенциала межмолекулярного взаимодействия энантиомеров [44].

Жидкие кристаллы. Образование знакопеременных разномасштабных хиральных структур можно проследить в холестерических жидких кристаллах, образуемых хиральными молекулами, формирующими пакет двухмерных планарных структур. В каждом слое молекулы преимущественно ориентированы вдоль директора, а при переходе к соседнему слою директор вращается вокруг холестерической оси, образуя спираль, по знаку противоположную знаку хиральности молекул. Причина поворота директора связана со стереоспецифическими ограничениями, обусловленными формой молекул. Молекула холестерина имеет приближенно плоское строение с метильными группами CH_3 , располагающимися над плоскостью молекулы и под нею [45]. Левый (по асимметричному углероду) холестерин определяет вращение директора вправо [46].

В холестерической фазе ДНК также наблюдается смена знака хиральности при переходе на более высокий уровень организации (уже «справа налево») [47,48]. Холестерическая фаза представляет собой стандартно организованные параллельные слои молекул ДНК. Каждый слой поворачивается относительно предыдущего на небольшой угол. Из экспериментальных данных следует, что правозакрученная ДНК образует слои, которые, в свою очередь, формируют левозакрученную спираль.

Углеводы. Четкая смена правого знака хиральности в полимере D-глюкозы – амилозе – происходит при образовании левой спирали одного из основных полисахаридов крахмала, состоящего из линейных или слабозветвленных цепочек молекул D-глюкозы, соединенных альфа-гликозидными связями между первым и четвертым атомами углерода [49]. Макромолекула амилозы представляет собой спираль, каждый виток которой содержит шесть звеньев D-глюкозы.

На основании приведенных примеров разумно полагать, что явление хирального дуализма естественным образом сопрягается с формированием иерархических структур не только в неживой природе, но и как инструмент переходит в эволюционный процесс уже на ранних стадиях биопоза.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ ХИРАЛЬНЫХ ИЕРАРХИЙ: ФОЛДИНГ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАШИНЫ

В течение многих лет обсуждается парадокс, сформулированный в 1968 году С. Левинталем: «промежуток времени, за который полипептид приходит к своему скрученному состоянию, на много порядков меньше, чем если бы полипептид просто перебирал все возможные конфигурации» [50]. Такая же проблема существует для свертывания нуклеиновых кислот. Объяснение парадокса основывают на предположении о существовании воронки в конфигурационном пространстве на поверхности потенциальной энергии со сложным ландшафтом, которая втягивает процесс сворачивания полипептидной цепи в нативную конформацию [15]. Предполагается, что эта воронка, характеризующаяся минимумом свободной энергии, задает направление траектории фолдинга в конфигурационном пространстве макромолекулы, проходящей через цепочку локальных минимумов энергии. Однако этот образ не наполнен физическим содержанием, принцип не конкретизирован механизмом. В последнее время появились работы, в которых убедительно обосновывается, что

решение парадокса возможно на уровне формирования и упаковки вторичных структур белков за счет существенного уменьшения числа подлежащих перебору состояний [51]. Методами молекулярной динамики исследуется и сам процесс самоорганизации белков с помощью упрощенных модельных систем полимеров-биомиметиков. Рассмотрено, в частности, формирование двойных спиралей, предложена и развита релаксационная модель фолдинга (см. работы [52,53]).

В настоящей работе формулируется новое и, на наш взгляд, фундаментальное положение относительно того, что гомохиральность первичных структур нуклеиновых кислот, составленных D-рибозой и D-дезоксирибозой, а также белков, составленных L-аминокислотами, в термодинамическом отношении служит депо (резервуаром) свободной энергии, которая может быть использована макромолекулами в ходе возможных структурных превращений.

Мономолекулярным гомохиральным системам свойственно явление спонтанной рацемизации. Очевидно, что при этом энтропия системы увеличивается, достигая максимума для рацемата. Этот процесс можно назвать «горизонтальной рацемизацией». В линейных полимерных (одномерных) гомохиральных системах проявляется эффект стерических запретов или кинетической заторможенности. В этом случае система может понизить уровень свободной энергии за счет образования трехмерных хиральных структур другого знака и большего масштаба, например, спиральных структур. По аналогии, этот тип структурных преобразований можно считать «вертикальной» рацемизацией. В данном рассмотрении в качестве частиц в системе выступают не сами молекулы, а «правые» и «левые» структурные единицы разного уровня организации. Таким образом, система «размазывает» свою гомохиральность, понижая свободную энергию, и это сопровождается появлением у части или всех макромолекул более устойчивого (стабильного, долгоживущего, жесткого) каркаса, нежели в исходном состоянии.

Исходное запасание свободной энергии в первичных структурах связано с механизмами их образования. При синтезе полипептидов присоединение одного аминокислотного остатка энергетически поддерживается за счет гидролиза двух молекул АТФ и не менее двух молекул ГТФ [54]. При репликации ДНК значительная разность энергий Гиббса (от 3,5 до 7,0 ккал/моль) при корректном и некорректном спаривании оснований обуславливает высокую точность репликации [55].

Мы предполагаем, что обнаруженные нами знакопеременные хиральные, комплементарные друг к другу последовательности структурных уровней D-L-D-L и L-D-L-D для ДНК и белков образуют ту самую «дорожную карту», которая направляет фолдинг макромолекул по необходимой траектории в ловушку Левинталя (см. рис. 1).

С этой точки зрения участие хиральных соединений на основе углерода в построении фундамента «живого» представляется абсолютно не случайным. Спонтанно возникшие простейшие углеродистые соединения формировали гомохиральные линейные полимеры и затем включались в связанные обратными связями иерархические конструкции, придававшие устойчивость отдельным элементам. Можно предположить, что молекулярные и надмолекулярные спиральные структуры не только служат для молекулярных машин жесткими конструкциями, позволяющими реализовать «выделенные механические» поступательные степени свободы, но и становятся теми вентильными устройствами, которые обуславливают однонаправленное движение по циклу для молекулярных машин, реализуя теперь уже вращательные степени свободы. По всей видимости, именно по этой причине мы отмечаем обилие спиральных структур разного уровня, характерное для макромолекулярных энергопреобразующих устройств, ответственных за процессы биологической подвижности в клетках или же за транспортные процессы в мембранах. Авторы полагают, что с физической точки зрения целесообразно рассматривать в моделях молекулярных машин, осуществляющих энергопреобразующие процессы, сопряженное действие поступательных и вращательных степеней свободы на базе спиральных структур разного иерархического уровня. Отметим, что машины вообще и молекулярные машины, в частности, с необходимостью являются хиральными устройствами, поскольку движение по циклу преобразования энергии и переключения «выделенных механических степеней свободы» должно происходить в определенном направлении [1,5,56]. В обратимых машинах движение по циклу может менять знак, но при этом машиной совершается уже другая полезная работа.

Развивая тему, можно высказать также соображение о том, что и в липидной среде гомохиральность фосфолипидов и холестерина мембран может играть определенную роль как термодинамический фактор для структурных трансформаций и их взаимодействий с белками и углеводами. При этом взаимные хиральные соответствия могут опять-таки быть важным

фактором во взаимодействии и функционировании белково-липидных комплексов мембран как молекулярных машин [57].

Не менее важным аспектом обсуждаемой проблемы относительно системной роли хиральности в межмолекулярных взаимодействиях является выявление особенностей взаимодействия хиральных лекарственных препаратов с макромолекулярными мишенями клеток, в частности, вопрос относительно роли хирального аспекта в процессах криоконсервации. В частности, имеются экспериментальные подтверждения специфического влияния L- и D-аспарагиновой кислоты на подвижность сперматозоидов [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ПЕРИОДИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ХИРАЛЬНЫХ СТРУКТУР В МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ – ИНСТРУМЕНТ СКВОЗНОЙ ЭВОЛЮЦИИ

Едва ли не самыми загадочными звеньями биологической эволюции являются ее начальные стадии, когда неживая природа синергетическим образом «объединила» необходимый и достаточный набор физических принципов, нашедших свое нынешнее химическое воплощение в зарождающейся живой природе. Классики биофизики неоднократно отмечали, что живая природа не создала никаких новых физических явлений, какие бы не встречались в неживой природе [56]. Более того, все важнейшие физико-химические признаки живого порознь встречаются в неживой природе: термодинамическая неравновесность, нелинейность, иерархичность структур, дискретность элементов, примитивные способы размножения (кристаллических) структур, эволюционизм. Понятие «функции», присущее исключительно живому, с физической точки зрения эквивалентно понятию «машины», преобразующей вещество, энергию и информацию. Машин в неживой природе не существует: встречаются бесчисленные «преобразователи» энергии и вещества, которые совершать «полезную» работу не способны, хотя бы уже потому, что «польза» возникает с появлением жизни. В понятие машины входят практически все отмеченные выше физические признаки живого, дополненные принципом дуализма структур и явлений, свойственным всей материи. В живых системах этот принцип реализовался через хиральность углеродных соединений, а молекулярные машины «включили» его как обязательный элемент своих конструкций.

В сквозной череде эволюционирующих симметрий неживой и живой природы выявлена закономерность, свойственная структурирован-

ными гомохиральным системам: в жидкокристаллических или полимерных (макромолекулярных) системах возможно формирование более высокого структурного уровня, обладающего другим знаком хиральности и более крупным масштабом характерных размеров хиральных блоков. В этом случае «вертикальная» рацемизация позволяет понизить запас свободной энергии системы за счет увеличения энтропийного фактора (создание какой-либо гомохиральной системы означает запасание ею свободной энергии за счет отбора из рацемата компонента определенного знака хиральности). Так 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 выступает спиральность. Еще раз оговоримся, что данная закономерность отражает тенденцию структурообразования в субмолекулярных и надмолекулярных системах, но не является строгим правилом вследствие особенностей взаимодействия конкретных химических групп. Как полагают авторы, траектории фолдинга макромолекул, корректируемые участием шаперонов, определяются указанной закономерностью.

Противоречивая потребность эволюционного развития живых систем предполагает усложнение функций на основе усложнения структур с одновременным повышением надежности. Естественный путь – создание иерархических структур, сопрягающих разномасштабные явления в пространстве и времени и позволяющие системе в целом обретать новые регуляторные функции. Обращаясь с самых общих позиций к проблеме хиральности в биологии, можно предполагать, что само это явление имеет для происхождения и эволюции живого всеобщую и фундаментальную значимость. Хиральный дуализм стал естественным инструментом первичной стратификации молекулярных структур, а также стерических соответствий в сетях метаболизма и биосинтеза в предбиологических системах. Синергетический уровень хиральных систем по сравнению с ахиральными выше, поскольку в них появляется еще одна координата и свойство «вентильности» – выделенности некоторого направления, свойственного машинам. Знакопеременная хиральная иерархичность служит стабилизирующим фактором, поскольку хиральная сцепленность соседствующих уровней ставит кинетические запреты на ло-

кальные хиральные изменения, фиксирует выделенные механические степени свободы.

Возможно, что в основе этого соображения лежит некая эволюционная тенденция взаимозависимости процессов формирования сложных систем и траектории сменяющихся симметрий – движения от ахиральных к хиральным системам. Просматривается общая тенденция смещения эволюционирующих систем из множества ахиральных симметрий в область хиральных паттернов вследствие устойчивой стратификации этих систем. В общем случае подобная «стреле времени» «стрела симметрий» в диссипативных системах обуславливает движение от активных сред неживой природы, генерирующих исходно ахиральные, а затем хиральные автоволновые структуры, к машинам, являющимся хиральными конструкциями, характерными исключительно для живых систем [7]. Движение по эволюционной траектории идет по направлению уменьшения числа степеней свободы, что равносильно увеличению сложности систем на данной ступени иерархии. «Сложность» машин выше, чем у простых диссипативных хиральных структур, вследствие необходимости иметь «чертежи конструкций» и «заводы-изготовители». На уровне машин кончается молекулярная самосборка. Далее развивается иерархия машин.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. A. Tverdislov, *arXiv:1211.4272* (2012).
2. В. И. Гольданский и В. В. Кузьмин *Успехи физ. наук* **157** (1), 3 (1989).
3. В. А. Твердислов, Л. В. Яковенко, А. А. Ивлиева и И. Л. Твердислова, *Вестн. МГУ. Сер. 3. Физика, астрономия*, № 2, 3 (2011)
4. В. А. Твердислов, А. Э. Сидорова и Л. В. Яковенко, *Биофизика* **57** (1), 146 (2012).
5. В. А. Твердислов, *Биофизика* **58** (1), 159 (2013).
6. В. А. Твердислов, Е. В. Малышко и С. А. Ильченко, *Изв. РАН. Сер. физ.* **79** (3), 1728 (2015).
7. Д. С. Чернавский, *Успехи физ. наук* **170** (2), 157 (2000).
8. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицын, *Физика белка: Курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами*, 3-е изд., испр. и доп. (М.: КДУ, 2005).
9. А. В. Ботяновский, И. Д. Волотовский, В. А. Намиот и др., *Биофизика* **60** (3), 437 (2015).
10. А. В. Ботяновский, В. А. Намиот, И. В. Филатов и др., *Биофизика* **58** (6), 1069 (2013).
11. В. А. Намиот, А. В. Ботяновский, И. В. Филатов и др., *Биофизика* **61** (1), 54 (2016).
12. J. S. Richardson, *Adv. Prot. Chem.* **34**, 167 (1981).
13. A. Lupas and M. Gruber, *Adv. Prot. Chem.* **70**, 37 (2005).
14. Y. B. Yu, *Adv. Drug Delivery Rev.* **54**, 1113 (2002).
15. Т. Уэй, *Физические основы молекулярной биологии*, пер. с англ. («Интеллект», Долгопрудный, 2010).
16. В. И. Лобышев и А. Б. Соловей, *Биофизика* **56** (5), 848 (2011).
17. E. Moutevelis and D. Woolfson, *J. Mol. Biol.* **385**, 726 (2009).
18. H. M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, et al., *Nucl. Acids Res.* **28**, 235 (2000). <http://www.rcsb.org>.
19. O. D. Testa, E. Moutevelis, and D. N. Woolfson, *Nucl. Acids Res.* **37**. D315 (2009).
20. J. Peters, W. Baumeister, and A. Lupas, *J. Mol. Biol.* **257**, 1031(1996).
21. D. A. D. Parry, R. D. B. Fraser, and J. M. Squire, *J. Struct. Biol.* **163**, 258 (2008).
22. G. M. Cooper, *The Cell: A Molecular Approach*, 2nd ed. (ASM Press, Washington, 2000).
23. И. А. Невзоров и Д. И. Левицкий, *Успехи биол. химии* **51**, 283 (2011).
24. H. Lodish, A. Berk, S. L. Zipursky, et al., *Molecular Cell Biology*, 4th ed. (W. H. Freeman, New York, 2000).
25. Б. В. Громов, *Строение бактерий* (Изд-во ЛГУ, Л., 1985).
26. K. Tamura, *Int. J. Mol. Sci.* **12**, 4745 (2011). DOI: 103390/ijms12074745.
27. R. Breslow, M. Levine, and Zh. L. Cheng, *Orig. Life Evol. Biosph.* **40**, 11 (2010). DOI: 10.1007/s11084-009-9179-0.
28. G. F. Joyce, et al., *Nature* **310**, 602 (1984).
29. A. Wochner, J. Attwater, A. Coulson, and P. Holliger, *Science* **332**, 209 (2011).
30. J. Attwater, A. Wochner, and P. Holliger, *Nature Chem.* **5**, 1011 (2013).
31. J. T. Sczepanski and G. F. Joyce, *Nature* **515**, 440 (2014). doi: 10.1038/nature13900.
32. J. Boch and U. Bonas, *Phytopathology* **48** (1), 419 (2010).
33. A. Richter, J. Streusel, C. Blucher, et al., *Nat. Comm.* **5**, 3447 (2014). DOI: 10.1038/ncomms4447.
34. J. T. Finch and A. Klug, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **73** (6), 1897 (1976).
35. B. Dorigo, T. Schalch, A. Kulangara, et al., *Science* **306** (5701), 1571 (2004).
36. B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, et al., *Molecular biology of the cell*, 4th ed. (Garland Science, New York, 2002).
37. А. К. Golov, S. V. Razin, and A. A. Gavrilov, *Biopolymers and Cell* **30** (6), 413 (2014).
38. Г. Р. Иваницкий, А. А. Деев и Е. П. Хижняк, *Успехи физ. наук*, 175 (11), 1207 2005.
39. *Фундаментальные и прикладные проблемы теории вихрей*, под ред. А. В. Борисова, И. С. Мамаева и

- М. А. Соколовского (Институт компьютерных исследований, Москва–Ижевск, 2003).
40. С. В. Стывбун, А. А. Скоблин и В. А. Твердислов, *Биофизика* **59** (6), 1079 (2014).
 41. С. В. Стывбун, М. Г. Михалева, А. А. Скоблин и В. А. Твердислов, *Структурообразование в хиральных системах. Супрамолекулярные струны*, под ред. В. А. Твердислова (Физический факультет МГУ, М.).
 42. N. Nandi and D. Vollhardt, *Chem. Rev.* **103**, 4033 (2003).
 43. P. V. Basnet, P. Mandal, D. W. Malcolm, et al., *Soft Matter*, 2013 (9), 1437. DOI: 10.1039/C2SM26771C.
 44. N. Nandi and B. Bagchi, *J. Phys. Chem. A* **101**, 1343 (1997).
 45. *The structure of biological membranes*, Ed. by Ph. L. Yeagle, 2nd ed. (CRC Press LLC, 2005).
 46. I. Dirking, *Symmetry* **6**, 444 (2014). DOI: 10.3390/sym6020444.
 47. В. П. Шибаев, *Природа* **1**, 61 (2012).
 48. Ю. М. Евдокимов, *Вестн. РАН* **73** (8), 712 (2003).
 49. F. Livolant and A. Leforestier, *Progr. Polymer Sci.* **21** (6), 1115 (1996).
 50. C. Levinthal, *Proc. Meet. Held at Allerton House*, Ed. by J. T. P. DeBrunner and E. Munck, (University of Illinois, Monticello, Illinois, 1969).
 51. А. В. Финкельштейн и С. А. Гарбузинский, *Биофизика* **61** (1), 5 (2016).
 52. К. В. Шайтан и И. В. Федик, *Биофизика* **60** (3), 421 (2015).
 53. К. В. Шайтан, М. А. Ложников и Г. М. Кобельков, *Биофизика* **61** (4), 629 (2016).
 54. D. E. Metzler, *Biochemistry. The chemical reactions of living cells*, 2nd ed. (Elsevier, 2003), Vol. 2.
 55. A. C. Olson, J. N. Patro, M. Urban, and R. D. Kuchta, *J. Am. Chem. Soc.* **135** (4), 1204 (2013).
 56. Л. А. Блюменфельд, *Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики* (Едиториал УРСС, М., 2002).
 57. В. А. Твердислов, А. Н. Тихонов и Л. В. Яковенко, *Физические механизмы функционирования биологических мембран* (Изд-во МГУ, М., 1987).
 58. С. Ю. Рутман, Е. Ю. Симоненко и В. А. Твердислов, в сб. *Труды XIV Ежегодной международной молодежной конференции ИБХФ РАН* (Москва, 2014), сс. 186–188.

Periodic System of Chiral Structures in Molecular Biology

V.A. Tverdislov, E.V. Malyshko, S.A. P'chenko, O.A. Zhulyabina, and L.V. Yakovenko

Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/2, Moscow, 119991 Russia

A systemic regularity of molecular biology is considered: starting from the level of asymmetric carbon in the deoxyribose and amino acids there is a tendency toward alternating chirality sense of intramolecular structural levels of DNA and proteins, namely D–L–D–L for DNA and L–D–L–D for proteins. A special case of chirality is helicity. In intermolecular interactions the sense of chirality of the highest intramolecular structural level directly involved in the interaction prevails in each of the participants. For molecules of the same nature (protein–protein, DNA–RNA, tRNA–mRNA, ribozymes) the interaction is realized mainly in the case of the same sense of chirality, either L–L, or D–D, and for molecules of different types (DNA–protein, tRNA–amino acids, enzyme–substrate) in the case of different senses, either D–L, or L–D. Alternating sense of chiral hierarchy of conjugated levels of macromolecular structures in proteins and nucleic acids is of general biological importance: it determines discreteness of the levels, serves as an instrument of the folding, provides a structural basis for “preferred collective” (or “macroscopic mechanical”) degrees of freedom in constructions of macromolecular machines, as well as one of the mechanisms of block/saltatory development of the evolutionary process. A new principal concept is put forward: homochirality of primary structures of DNA and proteins determines the amount of entropic component of the free energy which is used in the processes of folding and molecular rearrangements.

Key words: chirality, nucleic acids, proteins, structural hierarchies, folding, molecular machines