

Литература

1. Chimon, S. et al. Evidence of fibril—like β -sheet structures in a neurotoxic amyloid intermediate of Alzheimer's β -amyloid // Nat. Struct. Mol. Biol. – 2007. – 14. – P.1157–1164.

СИММЕТРИИ В ИЕРАРХИЯХ ХИРАЛЬНЫХ БЛОКОВ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР БЕЛКОВ

Малышко Е.В., Твердислов В.А.

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

Одним из продуктивных методов теоретической биологии является геометризация задачи. Естественно предположить, что генетический мир нуклеиновых кислот и мир белков должны функционировать в пространстве одного ранга симметрий, но с определенным количественным отличием в материальных носителях. Речь идёт о соотношениях симметрий в первичных, вторичных и т.д. структурных уровнях в нуклеиновых кислотах и белках. При этом обе системы должны быть построены иерархически, чтобы иметь исполнительную и регулирующую подсистемы. Естественным инструментом в комбинаторике структурных корреляций в этих подсистемах становится хиральный дуализм элементов на всех уровнях структурной организации. Предназначение биологических иерархий состоит в способности сопрягать разномасштабные в пространстве и времени процессы.

Впервые в макромолекулярных системах нами были выделены знакопеременные уровни иерархии хиральных объектов в последовательности от «нижнего» ассиметричного атома углерода до суперспиралей и надмолекулярных структур [1,2]. Отмечено закономерное чередование знака хиральности D-L-D-L при переходе на более высокий уровень структурно-функциональной организации ДНК [3]. Последовательность смены знака хиральности в структурно-функциональной иерархии белковых структур подобна той, что мы наблюдали для ДНК: L-D-L-D. Очевиден сдвиг на полпериода, поскольку белковая иерархия «стартовала» с L-аминокислот, а нуклеотидная – с D-углевода дезоксирибозы. Первичная структура белка представляет собой последовательность остатков L-аминокислот. Полипептидная цепь укладывается в спираль или в склад-

чатый слой. Как правило, α -спираль является правым энантиомером - правая α -спираль стабильнее левой [4]. Взаимодействующие правые α -спирали стремятся образовать левую суперспираль. Четвертичная структура белков представлена надмолекулярными структурами, сформированными при правой укладке левых суперспиралей.

В то время как знаки хиральности для первых двух уровней иерархии белковых структур не вызывают сомнений, знакопеременные уровни в более сложных конструкциях третичной и четвертичной структуры выглядят не такими однозначными и представляют особый интерес.

Авторами [5] предложена систематическая классификация суперспиралей, представленная «периодической таблицей». Белковые структуры 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 занимают первый ряд таблицы и возглавляют каждый столбец, в то время как сложные суперспирали разделяются на классы и вертикально упорядочиваются в зависимости от того, на какой классической суперспирали они основываются. Каждый белок, содержащий суперспираль, можно рассмотреть отдельно при помощи ресурса [6]. Для доказательства преобладания левой конфигурации суперспиралей всех типов мы проанализировали все доступные белковые структуры из «периодической таблицы» [5,7]. 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 выделенного в таблице из [5] класса. Отметим, что в простейшем случае – для суперспирали, состоящей из двух α -спиралей, - характерна левая укладка почти что во всех структурах этого класса. С увеличением количества α -спиралей число структур с подобной тенденцией уменьшается, но в отдельных классах, представленных наиболее сложными суперспиралями из 5-9 α -спиралей, процентное содержание структур с тенденцией к левой укладке в данном классе резко увеличивается. Обращаем особое внимание, что среди всего многообразия структур из [5] правое свивание было отмечено лишь в двух случаях: в тетрабрахионе термофилов *Staphylothermus marinus* (1FE6 в [6]) и в искусственно синтезированном тетрамере (1RN4 в [6]). В ряде случаев было сложно судить о свивании из-за нагромождений α -спиралей и β -листов в белках над суперспиралью. Иногда явную тенденцию было сложно проследить из-за слишком коротких фрагментов α -спиралей в составе суперспирали. К тому же, в некоторых случаях

(особенно часто – в суперспирали на основе 4-х α -спиралей) отмечена почти параллельная укладка α -спиралей с совсем небольшим свиванием влево, и эти структуры мы не стали причислять к обладающим левым мотивом укладки.

Основываясь на этом, высказанное нами ранее утверждение о закономерной смене знака хиральности при переходе от вторичной к третичной структуре для α -спиралей можно считать убедительно обоснованным. Необходимо заметить, что и на уровне четвертичных структур белков можно проследить тенденцию смены знака хиральности [2].

Термодинамической причиной структурообразования является вертикальная рацемизация, а сам эффект объясняет траектории фолдинга, а также функционирование молекулярных машин [1]. Практическое применение исследования может быть направлено на анализ межмолекулярных взаимодействий системы «хиральное лекарство – мишень», а так же для анализа влияния хиральных ксенобиотиков на организмы.

Литература

1. Твердислов В.А., Малышко Е.В., Ильченко С.А. Известия РАН. Серия физическая, том 79, № 3, – с. 1728–1732.
2. Твердислов В.А. Биофизика. 2013. – т. 58, № 1. – С. 159.
3. Твердислов В. А., Сидорова А. Э., Яковенко Л. В. Биофизика. – 2012. – т. 57, № 1, – с.146.
4. Финкельштейн А.В., Птицын О.Б. Физика белка: Курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами. 3е изд., испр. и доп. М.: КДУ, – 2005. – 456 с.
5. Moutevelis E. and Woolfson D. J. Mol. Biol. – 2009. – V. 385. – P. 726–732.
6. <http://www.rcsb.org/>; H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne. –2000. Nucleic Acids Research, – V. 28. – P. 235-242.
7. OD Testa, E Moutevelis, and DN Woolfson. Nucleic Acids Res. 2009. – V. 37, – D315-D322.