

УДК 577.3

ХИРАЛЬНОСТЬ КАК СИММЕТРИЙНАЯ ОСНОВА САМООРГАНИЗАЦИИ БИОМАКРОМОЛЕКУЛ

© 2022 г. В.А. Твердислов*, А.Э. Сидорова*[‡], О.Е. Багрова*, Е.В. Белова*, В.С. Быстров**,
Н.Т. Левашова*, А.О. Луценко*, Е.В. Семенова*, Д.К. Шпигун*

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

[‡]E-mail: sky314bone@mail.ru

**Институт математических проблем биологии РАН – филиал Института прикладной математики
им. М.В. Келдыша РАН, ул. проф. Виткевича, 1, Пушкино Московской области, 142290, Россия

Поступила в редакцию 18.03.2022 г.

После доработки 18.03.2022 г.

Принята к публикации 27.05.2022 г.

Представлен обзор материалов в рамках концепции хиральности как симметричной основы самоорганизации в биомолекулах. Рассмотрены: методы определения хиральности регулярных и нерегулярных структур белков, распределения спиральных и суперспиральных структур в полипептидных цепях, модель формирования трехмерной структуры правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков, модель образования правой α -спирали белка на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса. Обсуждаются прикладные аспекты концепции хиральности в фармакологии и биоинженерии – хиральность лекарственных препаратов с биоактивными энантиомерами и механизмы самосборки спиральных структур фенилаланиновых и дифенилаланиновых нанотрубок разной хиральности. Обозначены базовые представления о молекулярных машинах как о хиральных иерархических конструкциях.

Ключевые слова: хиральность, белки, структурные иерархии, самоорганизация, нанотрубки.

DOI: 10.31857/S0006302922050015, EDN: JIDANW

Иерархичность биологических систем, подобно дискретности и термодинамической неравновесности, является одним из важнейших принципов существования земных форм жизни. Биологические иерархии сопрягают разномасштабные в пространстве и времени структуры и функции живых систем. Вместе с тем, даже на базовом молекулярно-биологическом уровне этот признак не формулируется системно, а вместо него используется химическая классификация или перечисление характерных признаков соответствующих структур. В белках и нуклеиновых кислотах выделяют первичные, вторичные и т.д. структуры, однако универсального физического критерия, отражающего общий принцип подобной стратификации, в молекулярной биологии ранее не предлагалось.

Авторами предложен и разрабатывается новый подход к решению этой проблемы, основанный на представлениях о цепочке нарушений симметрии – иерархически сопряженной смене знака

хиральности на структурных уровнях субмолекулярных и надмолекулярных структур [1–3]. Ожидается, что подход позволит выполнить единую сквозную классификацию структурных уровней белков и нуклеиновых кислот, позволяющую с общих симметричных позиций продолжить развитие биофизической концепции молекулярных машин, а также рассмотреть пути разрешения парадокса Левинтала в проблеме фолдинга белков и нуклеиновых кислот.

Описана 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 («правый»-«левый»-«правый»-«левый») для ДНК и L-D-L-D («левый»-«правый»-«левый»-«правый») для белков [1, 2]. Частным случаем хиральности выступает спиральность.

Хиральная асимметрия распространена в молекулярно-биологических системах много шире, чем традиционно обсуждается в литературе. К примеру, помимо левых аминокислот в белках, а

Сокращения: PDB – Protein Data Bank, PNT – пептидные нанотрубки.

также правых углеводов рибозы и дезоксирибозы в нуклеиновых кислотах, кроме вообще всех правых углеводов, включенных в основной метаболизм, различные липиды также составляют гомохиральные классы соединений у организмов разных таксономических рангов. Хиральные молекулы служат основой образования более крупных хиральных молекулярных и надмолекулярных конструкций, обладающих выделенными степенями свободы, необходимыми для формирования и функционирования молекулярных машин: от отдельных машин-ферментов до интегрирующей всю клетку системы машин — цитоскелета.

Начиная с работ Л. Полинга, Р. Кори и К. Линдерстрём-Ланга, классификация структур основывалась на описании их типов, химического состава и химических связей. Однако полное термодинамическое описание структурной иерархии подразумевает не только прямой учет внутримолекулярных физических взаимодействий, отраженных преимущественно в энтальпийном члене, но и факторов, связанных с энтропийной составляющей. Особо интересен поиск возможности описать единым физическим параметром иерархию структур белковых молекул в представлениях «нарушений симметрии», связанных с энтропией системы. Иначе говоря, «чередой симметрий» или чередой нарушений симметрии мы стараемся описать стратифицированную структуру белковой макромолекулы. В настоящем обзоре мы представляем рассмотрение структурных деталей и иерархий различных белковых структур на основе единого физико-химического симметричного принципа — их хиральности. Представлены модели формирования структуры α -спирали как трехмерной распределенной активной среды и на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса. В качестве прикладных приложений хиральности рассмотрены роль хиральности в формировании специфичности лекарственных препаратов и в структурообразовании пептидных нанотрубок.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ХИРАЛЬНОСТИ РЕГУЛЯРНЫХ И НЕРЕГУЛЯРНЫХ СТРУКТУР БЕЛКОВ

Важным звеном подтверждения смены знака хиральности в иерархии белков [1, 2] является разработанный авторами метод оценки хиральности регулярных и нерегулярных структур белков. Вопрос меры хиральности включает две взаимосвязанные линии: количественная оценка степени хиральности молекулярных конструкций и их знака при одном типе симметрии, и количественная оценка степени хиральности конструкций разного типа симметрии.

На протяжении не одного десятка лет было создано много методов анализа хиральности спиральных структур. Однако, как правило, эти методы не позволяют однозначно оценивать знак хиральности, часто узкоспециализированы и требуют больших вычислительных затрат [4–23]. Метод двугранных углов Рамачандрана [24] позволяет определять преобладающую конформацию элементов вторичной структуры биомолекул (однако оказалось, что возможно существование конформаций полипептидной цепи и вне разрешенных областей карты Рамачандрана). Наиболее целостная концепция оценки хиральности была разработана М. Петитжаном [25], согласно которой мера хиральности должна быть непрерывной характеристикой, а индекс хиральности не должен зависеть от способа выбора зеркального отображения. Разработанные ранее методы оценки хиральности суперспиралей основаны на определении знака хиральности coiled coil через шаг, радиус суперспирали, сдвиг вдоль оси суперспирали [26, 27], «поверхностную кривую» составляющих α -спиралей [28]. Однако эти методы не позволяют однозначно оценивать хиральность суперспиралей. К основным подходам распознавания и моделирования нерегулярных структур можно отнести следующие: использование параметров петель и поворотов, схожих по длине и геометрии конечных точек [29], двугранных углов на картах Рамачандрана для вычисления β -поворотов [30–36], нейронных сетей для распознавания γ -поворотов [37], определение структурных мотивов поворотов в больших базах данных белков [38], в частности, посредством анализа боковых цепей. [39, 40]. Подробные обзоры этих методов были изложены авторами ранее [41–44].

Для реализации метода, позволяющего оценивать хиральность регулярных и нерегулярных структур белков, используется взаимное расположение α -углеродов ($C\alpha$) [41–45], что позволяет на порядок снизить количество обрабатываемой информации и является явным преимуществом при обработке больших массивов данных. На рис. 1 представлено графическое построение векторов \mathbf{v}_i для расчета смешенного векторного произведения регулярных спиральных структур белков. На рис. 2 представлено графическое построение векторов \mathbf{v}_i для расчета смешенного векторного произведения нерегулярных структур белков.

Оценка знака хиральности вторичных спиральных структур происходит посредством суммирования смешанных произведений для троек векторов (\mathbf{v}_i), построенных между последовательными опорными точками $C\alpha$ [42–44]:

$$\chi_{\text{total}} = \sum_{i=1}^{n-3} ([\mathbf{v}_i, \mathbf{v}_{i+1}], \mathbf{v}_{i+2}), \quad (1)$$

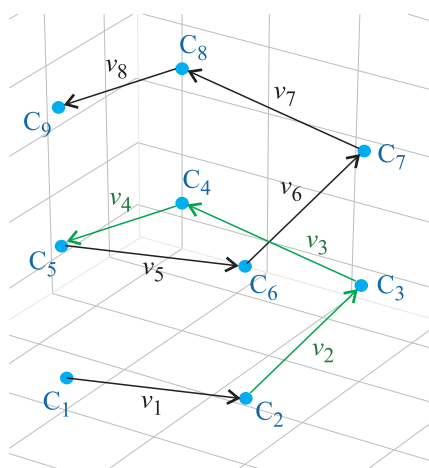


Рис. 1. Графическое построение векторов v_i для расчета смешанного векторного произведения регулярных спиральных структур белков [42]. C_i – атомы α -углеродов – опорных точек в спиральных.

где исходные векторы рассчитываются с учетом координат C_α , представленных в базе данных Protein Data Bank (PDB):

$$([v_1, v_2], v_3) = (y_1 z_2 - y_2 z_1)x_3 + (z_1 x_2 - z_2 x_1)y_3 + (x_1 y_2 - x_2 y_1)z_3.$$

Для правой тройки векторов знак смешанного произведения положительный и структура определяется как правая (D), для левой – отрицательный, и спираль левая (L). Нормированное значение хиральности спиральных структур белков рассчитывается [42–44] как:

$$\chi_{\text{norm}} = \sum_{i=1}^{n-3} \frac{([v_i, v_{i+1}], v_{i+2})}{C_i}, \quad (2)$$

где нормировочный множитель $C_i = \left(\frac{1}{3} \sum_{j=0}^2 |v_{i+j}|\right)^k$, $k = 5$.

Проведен анализ хиральности 26150 спиральных структур: 21702 α -спиралей, 4360 3_{10} -спиралей и 88 π -спиралей (все π -спирали взяты из работы [47]). Исследование показало, что большинство изученных спиральных структур являются правыми: 21689 правых α -спиралей (максимальное содержание левых α -спиралей в изученном подмножестве обнаружено в структурах белков эндо- и экзоцитоза [43]), 4160 правых 3_{10} -спиралей [42, 43] и 88 правых π -спиралей [44]. В соответствии с формулой (2) представлена карта нормированной хиральности для рассмотренных спиральных структур белков (см. рис. 3). Расчетные параметры хиральности спиральных структур представлены в наших работах: для α - и 3_{10} -спиралей – в работе [43], для π -спиралей – в работе [44].

Оценка хиральности нерегулярных структур на примере β - и α - поворотов и Ω -петель проводится в соответствии с вышеизложенным методом. Оценка хиральности α -поворотов (см.

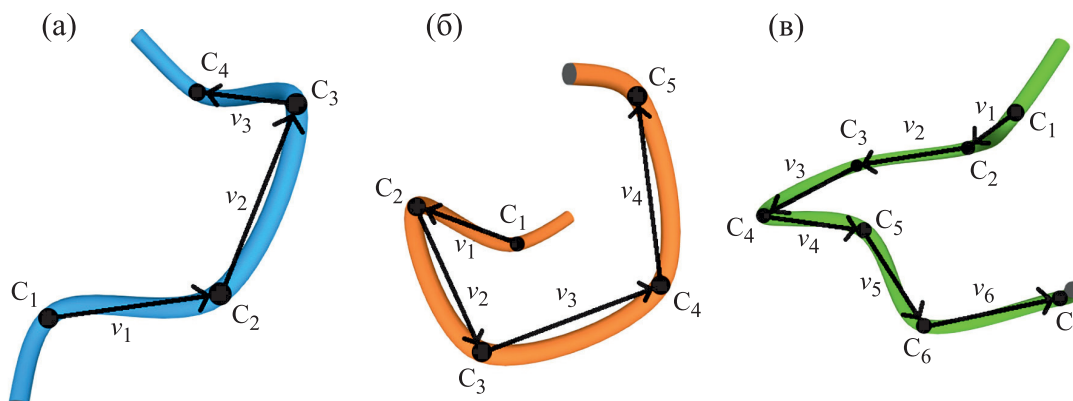


Рис. 2. Графическое построение векторов v_i для расчета смешанного векторного произведения нерегулярных структур белка 2ACT [46]: (а) – β -поворот, (б) – α -поворот, (в) – Ω -петля. C_i – атомы α -углеродов (опорные точки).

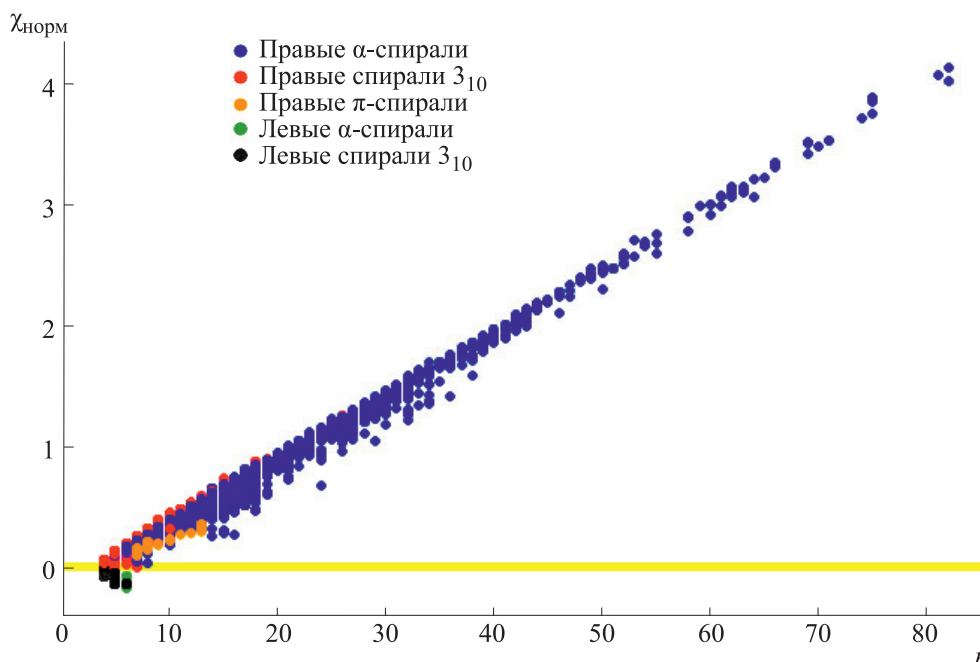


Рис. 3. Карта нормированной хиральности спиральных структур белков. По оси абсцисс — длина вторичной структуры в аминокислотных остатках, по оси ординат — нормированное значение хиральности.

рис. 4а) проведена на базе данных, представленных в работе [48], где все α -повороты разделены на типы в зависимости от значения торсионных углов (ϕ , ψ). Из наших результатов следует, что большая часть этих типов имеет определенные значения хиральности, характерные для каждого типа α -поворотов. Для β -поворотов была составлена база данных в соответствии с кодом, представленным в работе [49] (см. рис. 4а). Рассмотрен-

но 78 α -поворотов и 850 β -поворотов из 20 белков [50] и построена карта хиральности α - и β -поворотов [44]. Поскольку все рассмотренные β -повороты состоят из четырех аминокислотных остатков, а α -повороты — из пяти остатков, на карте хиральности они располагаются параллельно оси Y (см. рис. 4а). Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что для всех рассмотренных белков мера хиральности ($\chi_{\text{норм}}$) поворо-

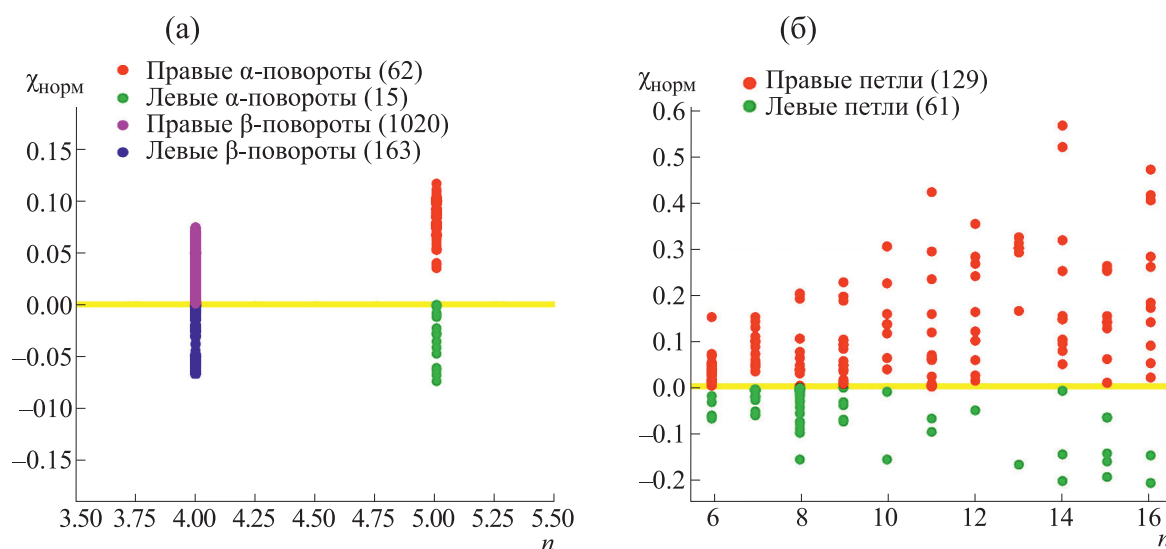


Рис. 4. Карта нормированной хиральности нерегулярных структур: а) α - и β -повороты; б) Ω -петли. По оси абсцисс — длина вторичной структуры в аминокислотных остатках, по оси ординат — нормированное значение хиральности.

тов нелинейно зависит от числа атомов в этих структурах (см. рис. 4а), что подтверждается диапазонами значения хиральности для определенных типов α - и β -поворотов [44] и полностью согласуется с нашим методом определения меры хиральности. Расчетные параметры α - и β -поворотов, включая средние значения и стандартные отклонения хиральности, представлены в работе [44].

Для расчета хиральности Ω -петель (см. рис. 4б) использованы данные работы [51]. Пространственная ориентация петель влияет на количественные значения хиральности этих структур на каждом этапе: в зависимости от количества последовательных остатков, взятых для расчета, хиральность может изменяться как по знаку, так и по величине [44]. Поэтому для петель не выявлена линейная зависимость меры хиральности от числа атомов в этих структурах. Расчетные параметры 190 Ω -петель представлены в работе [44].

Аналогично вышеизложенному методу для спиральных и нерегулярных структур в разработанном нами методе определения знака хиральности суперспиральных белковых структур в качестве начальных условий используется информация о взаимном расположении α -углеродов в аминокислотных остатках цепи. В основе метода лежит определение направления закрутки α -спиралей относительно оси суперспирали. Критерием определения этого направления является угол между осью суперспирали и осями образующих спиралей. Ориентация этого угла относительно оси суперспирали служит показателем для определения знака хиральности суперспирали. Для определения ориентации угла используется свойство векторного произведения давать результаты разного знака для правой и левой тройки векторов [42, 43].

На рис. 5 рассмотрен белок 1BB1, состоящий из трех α -спиралей. Поскольку в α -спирали на один виток в среднем приходится 3.6 аминокислотных остатков, в качестве условного центра витка спирали взят геометрический центр четырех последовательных атомов углерода, через которые проводятся оси α -спиралей (см. рис. 5а). Ось суперспирали ($S_1 - S_n$) и оси α -спиралей (см. рис. 5б) являются изогнутыми линиями в трехмерном пространстве, но поскольку для двух полных витков α -спиралей оси можно рассматривать как прямые линии, это позволяет строить для них векторы направления. Угол между направлением оси суперспирали (\mathbf{v}_s) и направлениями осей составляющих спиралей (\mathbf{v}_{c1} , \mathbf{v}_{c2} , \mathbf{v}_{c3}) позволяет определять знак хиральности суперспирали (см. рис. 5в): если вектор \mathbf{v}_{ci} отклонен относительно вектора \mathbf{v}_s вправо, суперспираль левая; если вектор \mathbf{v}_{ci} отклонен влево — суперспираль правая. Ве-

личина угла между \mathbf{v}_{si} (вектор от оси суперспирали к оси i -й спирали) и \mathbf{v}_{pi} (векторное произведение \mathbf{v}_{ci} и \mathbf{v}_s) определяется с помощью скалярного произведения, которое для тупых углов отрицательно, для острых — положительно (см. рис. 5г). Более подробно этапы метода определения знака хиральности суперспиральных структур рассмотрены в работах [42, 43].

Знак хиральности суперспиралей рассчитывается с помощью усреднения значения косинуса соответствующего угла для всех спиралей, образующих суперспираль [43]:

$$\chi_{\text{норм}} = \frac{1}{q} \sum_{i=1}^q \cos(\beta_i), \quad (3)$$

где β_i — угол между направлением оси i -й α -спирали и направлением оси суперспирали.

Метод опробован на 116 суперспиралях coiled coil. Все суперспирали coiled coil, составленные из правых α -спиралей, согласно методу определены как левые. Данные расчетных параметров оценки хиральности структур coiled coil представлены в работе [43]. Как известно, в коллагенах левые спирали образуют правые суперспирали. Расчеты согласно представленному методу полностью подтвердили это положение. Были рассмотрены коллагеновые суперспирали, состоящие из трех левых спиралей: 1BKV, 1CAG, 1CGD, 1NAY, 2DRT, 2DRX, 3WN8, 4AXY, 4Z1R, 6HG7, 6W46, 6W47. Карта хиральности coiled coil и коллагеновых суперспиралей представлена на рис. 6.

Расчеты хиральности регулярных и нерегулярных структур белков проводили с использованием баз данных PDB [50] и CC+ [54].

Достоверность карт хиральности регулярных спиральных и нерегулярных вторичных, а также суперспиральных структур белков подтверждается анализом реальных структур. Полученные результаты соответствуют научным данным и концепции смены знака хиральности при переходе белковых структур на следующий уровень иерархии. Разработаны компьютерные программы для оценки хиральности спиральных (ECPHS) и суперспиральных (ECSSP) структур (свидетельства о государственной регистрации для ЭВМ: № 2021613546 от 10.03 2021 г.; № 2021665783 от 11.10.2021 г.).

РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВТОРИЧНЫХ И СУПЕРСПИРАЛЬНЫХ СТРУКТУР В ПОЛИПЕПТИДНЫХ ЦЕПЯХ

Структура белка определяет его функцию и роль в биологической системе, однако, несмотря на многочисленные данные о функциях различных белков, значение некоторых из них по-преж-

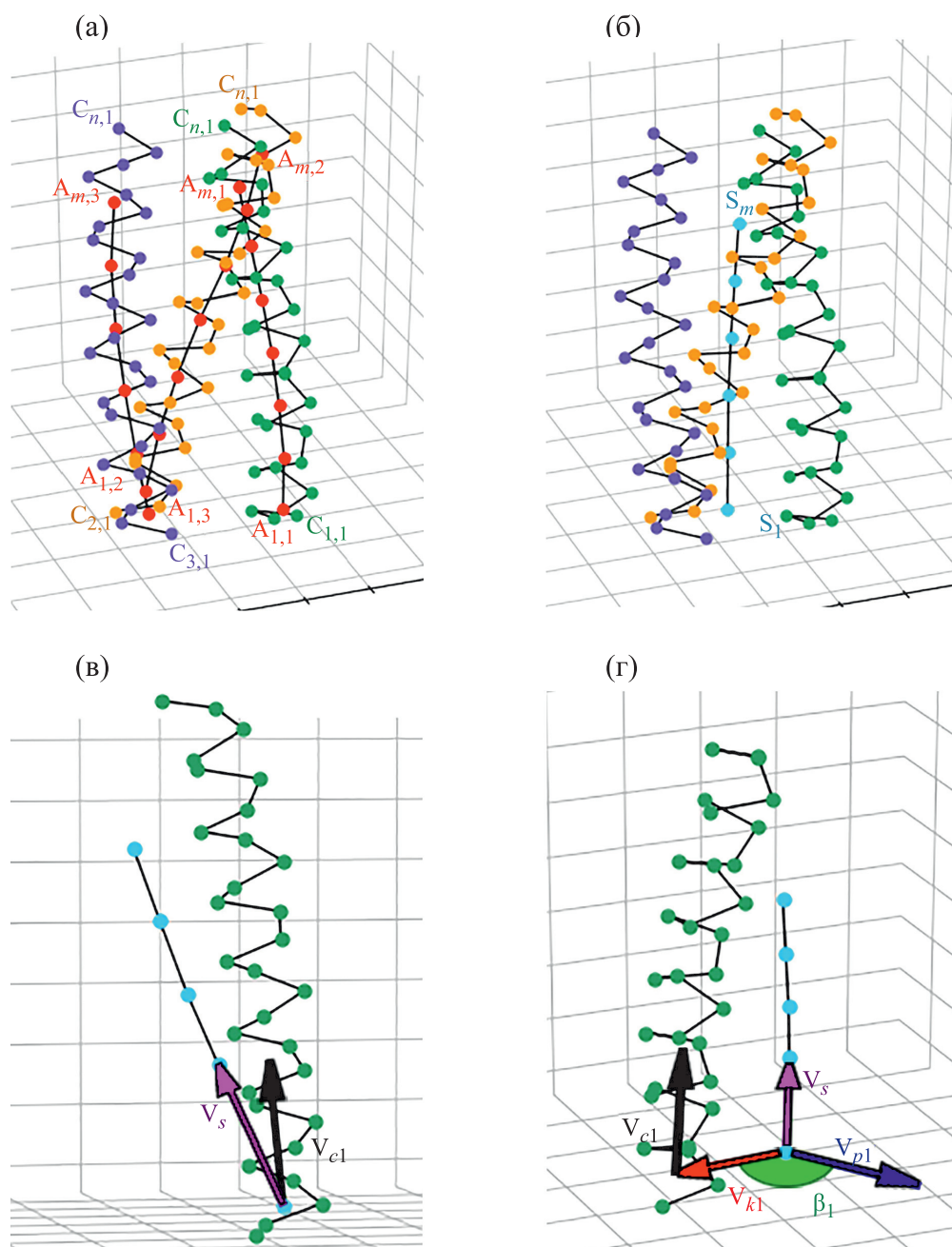


Рис. 5. Схема этапов (а–г) метода определения знака хиральности на примере структуры типа coiled coil [42]: v_{pi} – векторное произведение v_{ci} и v_{si} , v_{Si} – вектор от оси суперспирали к оси i -й спирали. Белок 1BV1 [52].

нему остаются невыясненными. Одним из методов определения соответствия структуры и функции белка и его роли в метаболизме является метод сравнения с уже известными, схожими по структуре белками. В работах [3, 53] рассмотрены закономерности в распределении вторичных структур и суперспиралей по полипептидной цепи, образующих динамичный каркас белковых молекул.

Проведен анализ распределения вторичных структур и суперспиралей coiled coil в полипептидных цепях белков восьми функциональных классов: белки вирусов, шапероны, оксидоредуктазы, гидролазы, структурные белки, белки экзо- и эндоцитоза и белки транспорта электронов. Подборку белков проводили с использованием баз данных PDB [50] и CC+ [54]. Были рассмотрены белки, в структурах которых отмечено нали-

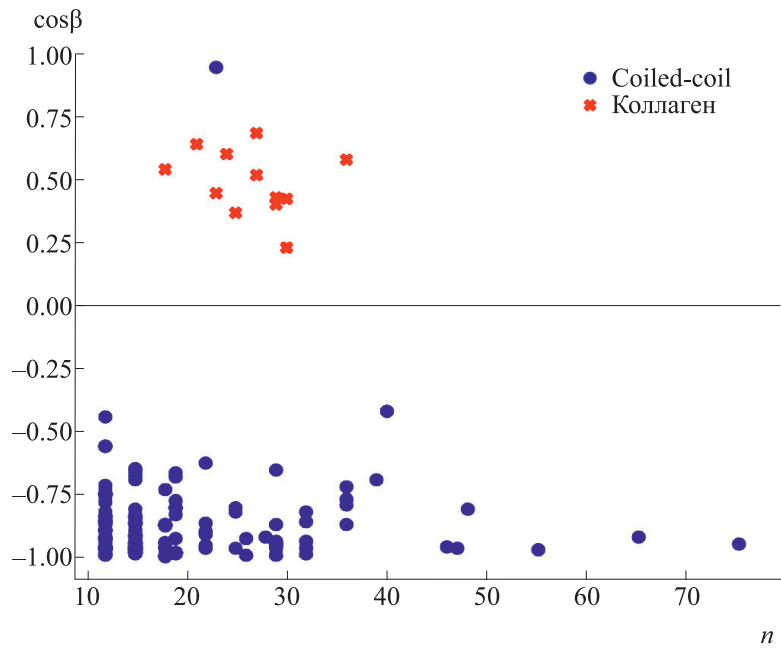


Рис. 6. Карта хиральности суперспиральных структур белков.

чие суперспирали coiled coil (согласно базе данных СС+ [54]). Число рассмотренных полипептидных цепей в каждом классе определялось количеством и доступностью структур в упомянутых базах данных. Для обработки текстовых файлов формата (pdb) был разработан специальный алгоритм, реализованный посредством программ на языках С++ и Python. Результаты анализа представлены в виде диаграмм распределения вторичных структур и суперспиралей coiled coil по полипептидной цепи.

Диаграммы распределения структур строились следующим образом: длина каждой полипептидной цепи из подборки для данного класса нормировалась на 100. Каждой координате от 1 до 100 на диаграмме соответствует частота встречаемости

выбранной структуры. Приведены диаграммы усредненных распределений исследуемых структур по полипептидной цепи, где каждой координате в относительных единицах присваивалось усредненное по 10 координатам значение количества структур (см. рис. 7). Более детальные диаграммы представлены в работах [53, 55].

Общим свойством изученных белков восьми функциональных классов является преобладание нерегулярных структур на концах полипептидных цепей (5% с каждого конца). В структурных белках обнаружено высокое содержание α -спиралей на протяжении всей цепи белка. Частота встречаемости α -спиральных структур на участке, без учета 5% с каждого конца цепи, лежит в диапазоне от 0.46 до 1.00, а на концах минималь-

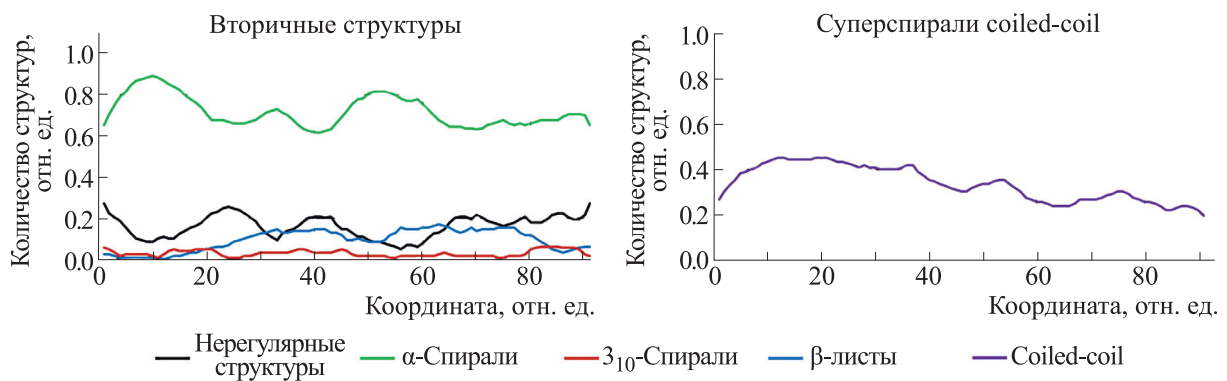


Рис. 7. Диаграммы усредненных распределений вторичных структур (слева) и суперспиралей coiled coil (справа) по полипептидным цепям структурных белков. По оси ординат отложена частота встречаемости структур в относительных единицах, по оси абсцисс – нормированная координата в относительных единицах.

ное значение составляет 0.23. Содержание β -листов и 3_{10} -спиралей не превышает 0.23. Частота встречаемости нерегулярных структур в основной части цепи не превышает 0.46 и достигает максимального значения равного 0.69 на концах цепи. Содержание суперспиралей coiled coil не превышает 0.55. Наличие довольно длинных α -спиралей естественно согласуется с функциональными особенностями рассмотренных белков. Большое количество спиралей обеспечивает жесткую структуру всей молекулы, что, безусловно, важно для структурных белков, отвечающих за механическую прочность клетки. Несколько минимумов частоты встречаемости α -спиралей, совпадающих с максимальными значениями частот встречаемости нерегулярных структур, могут обеспечивать необходимую локальную механическую подвижность молекул – каркасные функции. Для структурных белков частота встречаемости суперспиралей coiled coil постепенно снижается ближе C-концу. Для всех рассмотренных классов рассчитаны медианные значения частот встречаемости структур: для нерегулярных структур – 0.15, для α -спиралей – 0.69, для β -листов – 0.08, для 3_{10} -спиралей – 0.00, для coiled coil – 0.36.

Также на основе полученных распределений отмечены и другие общие для всех исследуемых классов свойства. Наблюдается равномерное распределение 3_{10} -спиралей (на основе анализа усреднений по 10%). По литературным данным 3_{10} -спирали чаще расположены на концах α -спиралей, однако построенные диаграммы не демонстрируют подобную закономерность [56]. Равномерного распределения суперспиралей по полипептидной цепи не обнаружено (на основе анализа усреднений по 10%). Все исследованные спиралы являются правозакрученными. Также была проведена статистическая обработка распределений непараметрическими методами. В результате были обоснованы следующие гипотезы: а) участок цепи влияет на количество нерегулярных структур и α -спиралей; б) функция белков связана с количеством нерегулярных структур, α -спиралей, β -листов и 3_{10} -спиралей.

МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ ТРЕХМЕРНОЙ СТРУКТУРЫ ПРАВОЙ α -СПИРАЛИ ИЗ ЦЕПОЧКИ ЛЕВЫХ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ

В работах [1, 2] сформулированы общие правила структурообразования гомохиральных систем. Гомохиральная система с запасом свободной энергии способна эволюционировать в пределах иерархического уровня, сохраняя тип симметрии и знак преобладающей хиральности. При прохождении точек бифуркации такая система имеет тенденцию к спонтанному формиро-

ванию последовательности новых иерархических уровней с чередующимся знаком хиральности заново образующихся структур. Процесс рацемизации – перехода гомохиральных L-элементов аминокислот (в белках) в D-элементы может осуществляться двумя способами [57] – «горизонтально» (спонтанный переход L \rightarrow D, например, для аспартата в долгоживущих белках или при патологических процессах) и «вертикально» (набор L-аминокислот образует новую конструкцию большего масштаба с другим знаком хиральности, например, правую α -спираль). В отличие от гомохиральности, гетерохиральность – «вертикальная рацемизация» – возникает за счет формирования более крупных молекулярных структур противоположного знака хиральности из гомохиральных элементов. Симметричные аспекты формирования иерархии белковых структур связаны с изменением свободной энергии. Так, α -спирали возникают в тех локусах первичной структуры, где аминокислоты способны стерически уложиться в α -спираль и образовать водородные связи, что соответствует энтальпии свободной энергии. А переход на следующий уровень структурной иерархии сопровождается сменой типа симметрии и знака хиральности (энтропийный член свободной энергии) [2].

Основные свойства активных сред применительно к спиральным структурам белков можно охарактеризовать следующим образом [57]. Формирование α -спирали начинается в рибосоме из полипептидной цепочки белков – термодинамически неравновесной системы с распределенным по всей длине ресурсом. Распределенный ресурс свободной энергии, запасенной в левой гомохиральной левой полипептидной цепи аминокислот, способен реализоваться в ходе формирования следующего уровня структурной иерархии – правой спирали. Этот ресурс утилизируется в результате взаимодействия нелинейных локальных (соседних) трансформаторов энергии. В пределах одного иерархического уровня белковые структуры (в условиях самоорганизации) сохраняют тип симметрии и знак преобладающей хиральности, а после прохождении точек бифуркации такие структуры способны формировать новые иерархические уровни с чередующимся знаком хиральности. Поэтому полипептидную цепочку белков можно рассматривать в качестве одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии, а начиная с уровня образования α -спирали – в качестве трехмерной распределенной активной среды – следующего уровня иерархии [57].

Моделированию формирования спиральных структур посвящено немало как общетеоретических работ в области физики, химии, биологии ([58–63] и др.), так и узкоспециализированных в области моделирования спиральных электриче-

ских волн в сердечной ткани ([64, 65] и др.), в нейроне и головном мозге ([66, 67] и др.), волн в химически возбудимой среде ([68] и др.), в биологических системах ([69, 70] и др.), при описании феномена эха ([71, 72] и др.). Однако нами не отмечено наличие исследований, в которых формирование спиральных структур белков рассматривается как автоволновой процесс в трехмерном пространстве.

Для построения автоволновой модели формирования α -спирали используются следующие условия: взаимное расположение α -углеродов C_α (рассмотрено в разделе «МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ХИРАЛЬНОСТИ РЕГУЛЯРНЫХ И НЕРЕГУЛЯРНЫХ СТРУКТУР БЕЛКОВ»), вектор направления и сумма векторных произведений [57, 75]. В соответствии с этим методом для n атомов углерода получаем $(n-1)$ векторов между соседними атомами $C_{(n-1)}^\alpha C_n^\alpha$, сумма которых – «вектор направления» \mathbf{d} , направленный от первого атома к последнему (см. рис. 8) [57, 76]:

$$\mathbf{v}_1 + \mathbf{v}_2 + \dots + \mathbf{v}_{n-1} = \sum_{i=1}^{n-1} \mathbf{v}_i = \mathbf{d}. \quad (4)$$

Отсюда сумма векторных произведений рассчитывается как

$$\sum_{i=1}^{n-2} [\mathbf{v}_i \times \mathbf{v}_{i+1}] = \mathbf{s}. \quad (5)$$

$$\varphi(x, y, z) = \begin{cases} \frac{1}{2}R^2 - (x - x_i)^2 - (y - y_i)^2 - (z - z_i)^2, & \text{если } \frac{1}{2}R^2 - (x - x_i)^2 - (y - y_i)^2 - (z - z_i)^2 > 0, \\ 0, & \text{если } \frac{1}{2}R^2 - (x - x_i)^2 - (y - y_i)^2 - (z - z_i)^2 \leq 0. \end{cases} \quad (7)$$

Согласно расчетам в работе [57], угол, образованный векторами \mathbf{v}_i и \mathbf{v}_{i+1} между каждыми тремя последовательными атомами углерода ($C_i^\alpha, C_{i+1}^\alpha, C_{i+2}^\alpha$), в среднем равен 87° . Определяем для аминокислотных остатков радиус описанной окружности (r) с центром на гипотенузе прямоугольного треугольника. 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 $r = 3.5\text{Å}$, радиус-вектор центра вто-

Также для представления автоволнового процесса формирования правых α -спиралей из левой цепочки аминокислотных остатков необходимо учитывать пространственные характеристики (3.6 аминокислотных остатка на виток, шаг спирали – 0.54 нм на виток, угол подъема спирали – 26° , диаметр молекулы аминокислоты – 0.5 нм (5Å) [73, 74].

Исходя из пространственных характеристик α -спирали, решается трехмерное уравнение автоволнового процесса формирования α -спиралей [57]:

$$\Delta u = u(u - \varphi(x, y, z))(u - R^2), \quad (x, y, z) \in D, \quad (6)$$

где u – функция стационарных состояний автоволны в правых α -спиралях, формируемых из левых аминокислотных остатков; активатор – набор аминокислот, которые могут создать α -спираль; D – расчетная область в форме куба, величина объема которого должна быть такой, чтобы краевые эффекты не влияли на формирование структуры; $R = 5\text{Å}$ – диаметр молекулы аминокислоты. Начальные условия: наличие в иерархических системах макромолекул белков хиральной диссимметрии влечет исходное запасание в этих системах свободной энергии

На границах куба имеем однородные условия Неймана [57]:

рого аминокислотного остатка определяется как $\mathbf{r}_2 = \mathbf{v}_1 = \{r \cos(26^\circ), 0, r \sin(26^\circ)\}$. Координаты центра третьего остатка – сумма векторов $\mathbf{v}_1 + \mathbf{v}_2$, где \mathbf{v}_2 получен путем поворота \mathbf{v}_1 на угол $(180^\circ - \gamma)$ против часовой стрелки в плоскости OXY (см. рис. 9).

C_1 – матрица поворота на угол $(180^\circ - \gamma)$ ($\gamma \approx 87^\circ$) против часовой стрелки в плоскости OXY [57]:

$$C_1 = \begin{pmatrix} \cos(\pi - \gamma) & -\sin(\pi - \gamma) & 0 \\ \sin(\pi - \gamma) & -\cos(\pi - \gamma) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \gamma & -\sin \gamma & 0 \\ \sin \gamma & -\cos \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}. \quad (8)$$

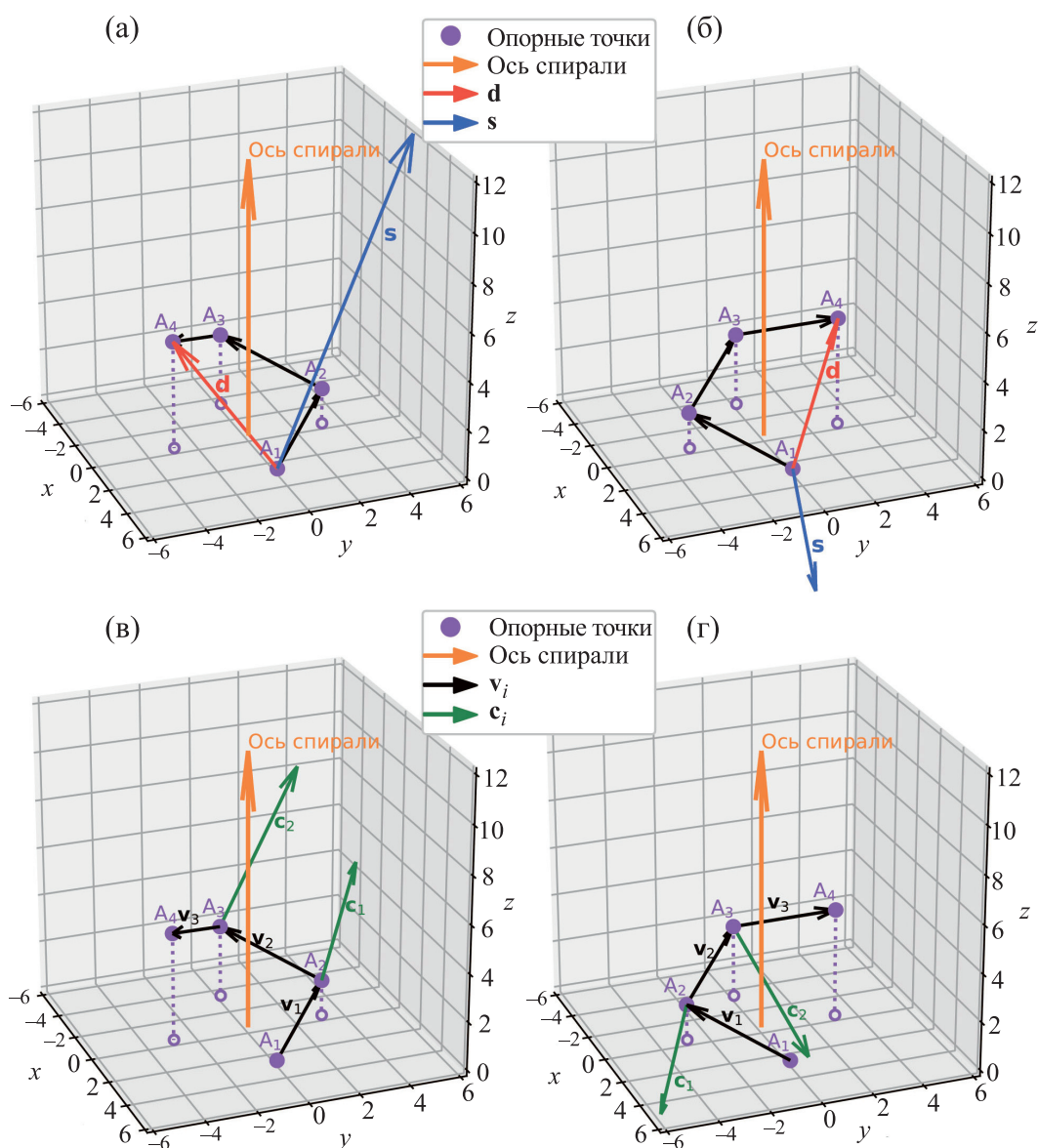


Рис. 8. Этапы моделирования (а–г): v_i – векторы между соседними атомами α -углеродов, d – вектор направления, s – сумма векторных произведений.

Координаты центра третьего аминокислотного остатка определяются как $r_3 = C_1 v_1 + r_2$, где $v_1 = r_2 - r_1$; π_1 – плоскость, в которой лежат первые три аминокислотных остатка (см. рис. 9б); четвертый остаток лежит в плоскости π_2 . Угол $\delta \approx 55^\circ$ (согласно работе [77]) между векторами s_{12} и s_{23} , где $s_{12} =$

$= [v_1, v_2]$, $s_{23} = [v_2, v_3]$, $v_2 = r_3 - r_2$, $v_3 = r_4 - r_3$. Координаты центра четвертого остатка – сумма $v_2 + v_3$, где v_3 получен путем поворота v_2 на 90° против часовой стрелки плоскости OYZ , а затем поворота в плоскости Oxz на угол δ против часовой стрелки. C_2 – матрица преобразования этих поворотов [57]:

$$C_2 = \begin{pmatrix} \cos \delta & 0 & -\sin \delta \\ 0 & 1 & 0 \\ \sin \delta & 0 & \cos \delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \delta & -\sin \delta & 0 \\ 0 & 0 & -1 \\ \sin \delta & \cos \delta & 0 \end{pmatrix}. \quad (9)$$

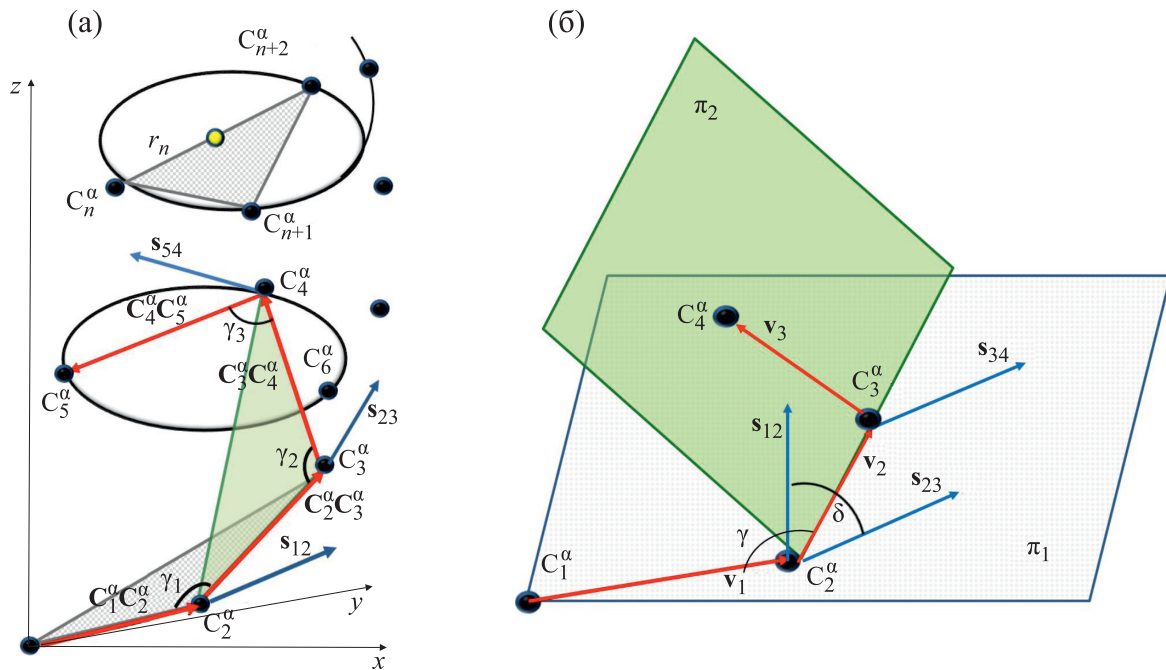


Рис. 9. Формирование α -спирали в трехмерном пространстве [57]: (а) – α -спираль с углами между последовательно расположенными атомами углерода, (б) – плоскости с аминокислотными остатками.

Отсюда координаты центра четвертого остатка – $\mathbf{r}_4 = C_2\mathbf{v}_2 + \mathbf{r}_3$. Координаты центров последующих остатков рассчитываются рекуррентно:

$$\begin{aligned} \mathbf{r}_{2n+1} &= C_1\mathbf{v}_{2n-1} + \mathbf{r}_{2n}, \text{ где } \mathbf{v}_{2n-1} = \mathbf{r}_{2n} - \mathbf{r}_{2n-1}, \\ \mathbf{r}_{2n+2} &= C_2\mathbf{v}_{2n} + \mathbf{r}_{2n-1}, \text{ где } \mathbf{v}_{2n} = \mathbf{r}_{2n+1} - \mathbf{r}_{2n}, n = 2,3\dots \end{aligned} \tag{10}$$

Полученные результаты демонстрируют поэтапное формирование правой α -спирали, сформированной из левой цепочки аминокислотных остатков (рис. 10), что подтверждает концепцию смены знака хиральности при переходе на следующий уровень структурно-функциональной организации белков в ходе самоорганизации. Во-вторых, представленная модель демонстрирует процесс перехода полипептидной цепочки белков – одномерной активной среды с распределенным ресурсом свободной энергии – в трехмерную структуру распределенной активной среды (α -спираль).

Модель подтверждает концепцию, согласно которой, в ходе иерархической самоорганизации гомохиральные системы, обладающие запасом свободной энергии, способны структурно эволюционировать в пределах одного иерархического уровня, сохраняя тип симметрии и знак преобладающей хиральности, а после прохождении точек бифуркации способны формировать новые иерархические уровни с чередующимся знаком хиральности.

МОДЕЛЬ ОБРАЗОВАНИЯ α -СПИРАЛИ БЕЛКА НА ОСНОВЕ ДВУХЧАСТИЧНОЙ МОДЕЛИ ДВИЖЕНИЯ В ПОТЕНЦИАЛЕ ЛЕННАРДА-ДЖОНСА

Диполь-дипольное взаимодействие наиболее часто моделируется при помощи различных модификаций потенциала Леннарда-Джонса [78] (обзор моделей представлен в работе [79]). В настоящей работе представлена крупнозернистая модель процесса последовательного перестроения линейной цепочки аминокислотных остатков, образующей первичную структуру в рибосомах, при выходе через рибосомный тоннель в виде правозакрученной α -спирали. Модель образования α -спирали разработана на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса с учетом пространственного расположения атомов α -углеродов C^α в α -спиралях белков и значений углов, образованных векторами, соединяющими центры каждых трех последовательных атомов углерода [57]. Аминокислотные остатки в модели представлены в виде шаров, положения центров которых определяются координатами атомов α -углеродов [80].

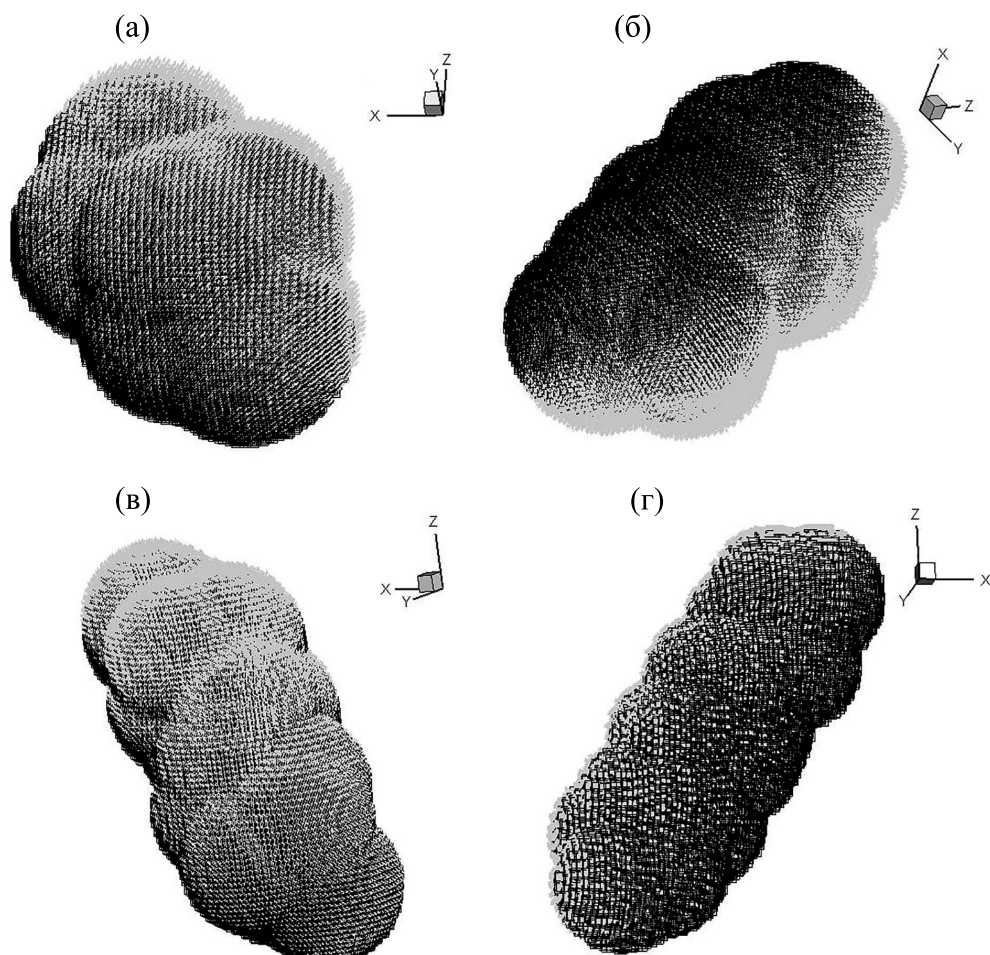


Рис. 10. Стационарные состояния автоволокн в правых α -спиралях, формируемых из левых аминокислотных остатков: (а) — структура из восьми аминокислотных остатков, б) — структура из двенадцати аминокислотных остатков, в) — структура из шестнадцати аминокислотных остатков, г) — структура из двадцати аминокислотных остатков [57]. Графическое изображение получено Н.Т. Левашовой в программе «Tecplot 360». Численный расчет проводили с использованием компилятора Open CL.

Предложенная модель описывает формирование вторичной белковой структуры, состоящей из двух участков: нерегулярной и регулярной спиральной (правозакрученная α -спираль). Каждый из участков состоит из 20 частиц — аминокислотных остатков в виде шаров диаметром 5\AA . В модели движение каждого последующего аминокислотного остатка происходит в поле диполь-дипольного взаимодействия между этой частицей и «эффективной» частицей (уже сформировавшейся спиральной частицей). Масса и скорость эффективной частицы совпадают с массой и скоростью ранее сформированного спирального участка цепи, движущегося как единое целое. Координаты

радиус-вектора эффективной частицы (см. раздел «МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ ТРЕХМЕРНОЙ СТРУКТУРЫ ПРАВОЙ α -СПИРАЛИ») задаются как координаты центра последнего присоединенного к цепи аминокислотного остатка. Уравнения движения в центральном поле двух частиц — эффективной с радиус-вектором \mathbf{r}_1 , и вылетающей из рибосомы, с радиус-вектором \mathbf{r}_2 — записываются для радиальной и азимутальной координат в плоскости, перпендикулярной моменту импульса \mathbf{L} относительного движения двух частиц (см. рис. 11), и имеют вид

$$\dot{r} = \pm \sqrt{\frac{2}{\mu}(E - U_{eff}(r))}, \quad r(0) = 2R_c, \quad (1) \quad \varphi(t) = \frac{L}{\mu} \int \frac{dt}{r^2(t)}, \quad (11)$$

где r – модуль вектора $\mathbf{r} = \mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2$; R_c – радиус аминокислотного остатка; E – энергия относительного движения; $\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}$ – эффективная масса системы двух частиц – вылетающего аминокислотного остатка с массой m_2 и эффективной частицы с массой m_1 , а эффективная потенциальная энергия определяется как

$$U_{\text{eff}}(r) = U(r) + \frac{L^2}{2\mu r^2}. \quad (12)$$

Здесь $\mathbf{L} = \mu[\mathbf{r}, \dot{\mathbf{r}}]$ – момент импульса относительного движения двух частиц, $U(r)$ – потенциал Леннарда-Джонса:

$$U(r) = 4\epsilon \left(\left(\frac{a}{r} \right)^{12} - \left(\frac{a}{r} \right)^6 \right). \quad (13)$$

Параметры модели: энергия образования пептидной связи $\epsilon = 10^{-20}$ Дж [78]; расстояние, на котором должны находиться частицы в полипептидной цепи – $a \approx 2R_c$; средняя масса аминокислоты [81] – $m_1 = 110$ Да $18.266 \cdot 10^{-26}$ кг.

В модели используется предположение, что в момент присоединения каждого последующего аминокислотного остатка к ранее сформированной части цепи система рассматриваемых частиц достигает минимума суммарной энергии

$$\sum_{i=1}^N \frac{m_i \dot{\mathbf{r}}_i^2}{2} + \sum_{i=1}^{N-1} U(|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_{i+1}|), \quad (14)$$

где N – количество вышедших из рибосомы частиц, \mathbf{r}_i – радиус-вектор i -й частицы, $\dot{\mathbf{r}}_i$ – модуль

ее скорости, а функция $U(r)$ определяется выражением (3).

Средняя скорость удлинения полипептидной цепи, согласно работе [82], составляет 20 аминокислот за одну секунду. Считая диаметр аминокислотного остатка равным 5\AA , получим, что скорость удлинения цепи имеет порядок 10^{-8} м/с. Полагая белковую цепь непрерывной, считаем, что скорость относительного движения соседних аминокислотных остатков по порядку величины совпадает со скоростью удлинения цепи:

$\dot{r} \approx 10^{-8} \frac{M}{c}$, откуда следует, что подкоренное выражение в правой части уравнения (1) должно быть порядка $10^{-16} \text{ м}^2/\text{с}^2$, что возможно при $E - U_{\text{eff}} \approx 10^{-42}$ Дж и соответствует движению частиц вблизи минимума потенциальной ямы в потенциале Леннарда-Джонса (см. рис. 2). Будем считать $E = U_{\text{eff}}(r_0 + \theta)$, где r_0 – значение аргумента функции $U_{\text{eff}}(r)$, при котором эффективная потенциальная энергия достигает минимума, $r = r_0 + dr$, а θ – максимально допустимое отклонение величины r от r_0 . Учитывая малость величин dr и θ , можно представить подкоренное выражение в уравнении (11) по формуле Тейлора, оставив только слагаемые второго порядка малости. Тем самым можно прийти к линейному дифференциальному уравнению, решая которое, получим следующее выражение для модуля радиус-вектора квазичастицы в плоскости, перпендикулярной моменту импульса \mathbf{L} (см. рис. 11) [83]:

$$r(t) = \theta \sin \left(\sqrt{\frac{1}{\mu} \cdot \frac{\partial^2 U_{\text{eff}}}{\partial r^2}(r_0)} (\theta^2 - (r - r_0)^2) \cdot t \right) + r(0). \quad (15)$$

На рис. 12 представлены этапы процесса формирования белковой структуры, полученные в результате численных расчетов согласно модели.

Относительно быстрое образование спирального участка полипептидной цепи связано с быстрым кооперативным формированием блока водородных связей в α -спиральном фрагменте. В настоящее время существуют экспериментально обоснованные представления о том, что синтез и сворачивание полипептидной цепи, по крайней мере частично, происходит в рибосомном туннеле – «устье» общего канала длиной 10 нм.

Ограничения: представленные модели описывают формирование правой α -спирали из цепочки левых аминокислотных остатков. Отличительные особенности модели: рассмотрение движе-

ния на дне потенциальной ямы, что позволило упростить алгоритм; применение данных о пространственном расположении атомов C_α в α -спиральных белковых структурах; алгоритм формирования вторичной белковой структуры построен на условии наличия двух участков – нерегулярного и регулярного; движение каждого последующего аминокислотного остатка происходит в поле диполь-дипольного взаимодействия между этой частицей и «эффективной» частицей – сформированной частью молекулы; расчет проводится только для попарного диполь-дипольного взаимодействия двух соседних частиц; считаем, что в уже сформированной части молекулы положение аминокислотных остатков жестко закреплено водородными связями, т.е. «эффективная» частица движется как единое целое; модель

не связана с местом локализации описываемого процесса. Эти особенности позволили смоделировать белковые структуры типа «бусы», в то время как в литературе чаще встречаются структуры типа «облако». Развиваемый подход, основанный на использовании потенциала Леннарда-Джонса, позволяет существенно дополнить физическим содержанием энергетический и геометрический анализ конформационных превращений пептидной цепи при фолдинге. Модель не предполагает описание пространственно-временной самоорганизации макромолекулы, но обозначает пространственные позиции молекулярной инфраструктуры, что и есть тема биофизики белкового фолдинга. Впервые модель подобного типа основана на принципе хиральности белковых структур.

Модели образования трехмерной структуры правой α -спирали и формирования α -спиральных белковых структур на основе двухчастичной

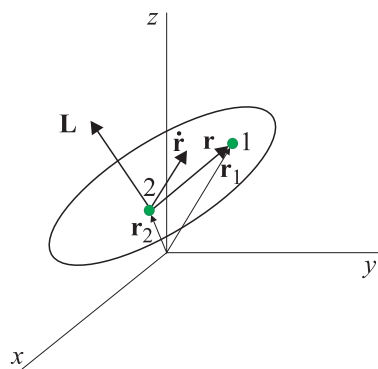


Рис. 11. Взаимное расположение векторов \mathbf{r} , $\dot{\mathbf{r}}$, \mathbf{r}_1 , \mathbf{r}_2 и \mathbf{L} для пары частиц. Частицы отмечены цифрами 1 и 2.

модели движения в потенциале Леннарда-Джонса подтверждают теорию формирования знакопеременных хиральных уровней белков.

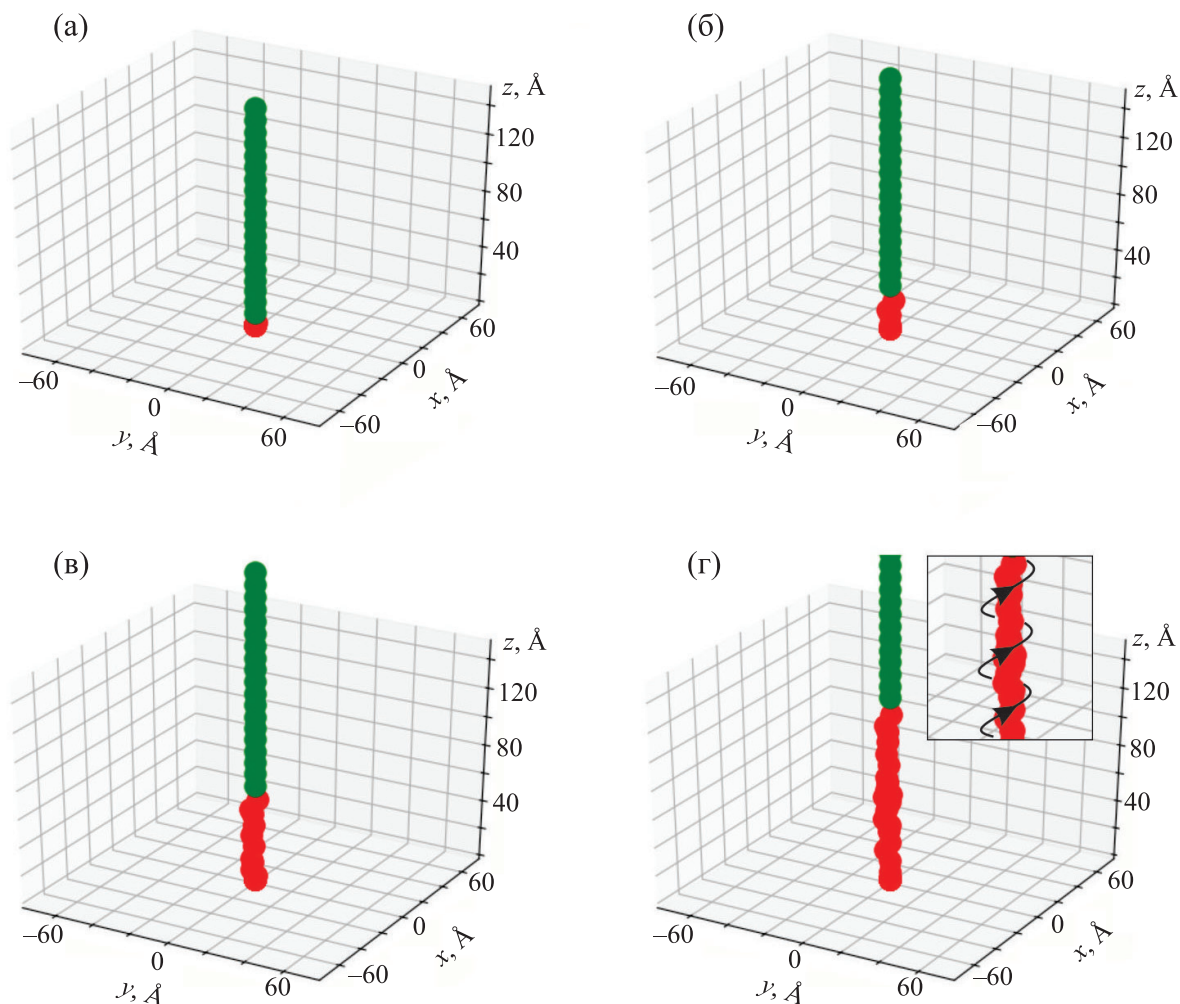


Рис. 12. Результат численного моделирования (а–г) последовательных этапов формирования вторичной структуры белка. Зеленым цветом показаны нерегулярные участки, красным — спиральные [83].

ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ КОНЦЕПЦИИ ХИРАЛЬНОСТИ В ФАРМАКОЛОГИИ И БИОИНЖЕНЕРИИ

Хиральность лекарственных препаратов. Прикладные аспекты концепции о роли хиральности в структурообразовании биомакромолекул могут быть рассмотрены на примере корреляций во взаимосвязи между хиральной формой лекарственного средства и ее биоактивностью. Хиральность играет важную роль в фармакологии, поскольку больше половины используемых в настоящее время лекарственных средств являются хиральными [84]. В организме хиральное вещество вступает во взаимодействия с его асимметричными молекулами, и эти стереоспецифические взаимодействия, по всей вероятности, наряду с комплементарностью, определяют действие препарата: один энантиомер лекарственного средства может обладать терапевтическим эффектом, а другой может не усваиваться, быть менее активным или оказывать совершенно другое действие, которое может быть как желательным, так и нежелательным для организма. Поэтому учет стереоспецифичности взаимодействия лекарства и молекулы-мишени крайне важен при создании лекарственных препаратов.

На основании предложенной классификации [85, 86] рассмотренные нами лекарственные средства разделены на три группы: лекарственные препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером, лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером, лекарственные препараты с двумя биоактивными энантиомерами.

Лекарственные препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером. Препараты этой группы подразделяются на две подгруппы: «правый» R-энантиомер отвечает за побочные эффекты, и «правый» R-энантиомер обладает меньшим терапевтическим эффектом или его терапевтический эффект не наблюдается. Примерами первой подгруппы являются клопидогрел и фенфлурамин. Клопидогрел обладает антиагрегационным действием, то есть снижает склонность тромбоцитов к агрегации. Для фармацевтического использования пригоден только S-клопидогрел, поскольку R-клопидогрел не проявляет антиагрегационной активности, а также вызывает судороги в экспериментах на животных [87]. S-фенфлурамин подавляет аппетит, в то время как R-фенфлурамин не имеет такого эффекта и вызывает много побочных эффектов [88]. Из второй подгруппы рассмотрены бисопролол и ибупрофен. Бисопролол относится к кардиоселективным β_1 -адреноблокаторам и, как и большинство β -блокаторов, выпускается на рынок в виде рацемической смеси его энантиомеров. При этом S-бисопролол примерно в 30–80 раз более активен, чем R-бисопролол [89]. Ибупрофен – нестероидный проти-

вовоспалительный препарат, применяется в качестве противовоспалительного и анальгезирующего лекарственного средства. Энантиомеры ибупрофена обладают разной фармакодинамикой и фармакокинетикой: S-ибупрофен является более фармакологически активным, чем R-энантиомер, а также клиренс R-энантиомера данного препарата выше, чем у его антипода [90]. Использование чистого S-энантиомера ибупрофена приводит к уменьшению дозировки, но, несмотря на это, данный препарат представлен на рынке в виде рацемата [91].

Лекарственные препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером. Препараты этой группы подразделяются на две подгруппы: «левый» S-энантиомер отвечает за побочные эффекты, и «левый» S-энантиомер обладает меньшим терапевтическим эффектом или его терапевтический эффект не наблюдается. Из первой подгруппы рассмотрены тербуталин и сальбутамол. R-энантиомер тербуталина избирательно возбуждает β_2 -адренорецепторы, а S-тербуталин практически не имеет сродства к β_2 -адренорецепторам, но использование S-энантиомер приводит к гиперреактивности дыхательных путей и сердечным расстройствам [92]. Такое действие S-энантиомера препарата связано с его способностью активировать мускариновые рецепторы. Сальбутамол – селективный агонист β_2 -адренорецепторов короткого действия. Как правило, препарат представлен в виде рацемической смеси несмотря на то что R-изомер сальбутамола имеет в 150 раз большее сродство к β_2 -рецептору по сравнению с S-изомером [93]. Кроме того, S-сальбутамол косвенно антагонизирует положительные эффекты R-сальбутамола и может давать воспалительные эффекты. Из второй подгруппы рассмотрены баклофен и депренил. Баклофен является стереоселективным агонистом ГАМК-рецептора, оказывающим миорелаксирующее и антиспастическое действие. Баклофен продается и используется в качестве рацемической смеси, хотя R-энантиомер является более активным, чем S-энантиомер [94]. Депренил является селективным и необратимым ингибитором B-изоформы фермента моноаминоксидазы. Его оптические изомеры обладают различной фармакологической активностью. R-изомер депренила (селегилин) обладает наибольшей активностью и используется при лечении болезни Паркинсона [95].

Лекарственные препараты с двумя биоактивными энантиомерами. Примером лекарственного средства данной группы является мirtазапин – антидепрессант двойного действия. Он антагонизирует адренергические α_2 -ауторецепторы и α_2 -гетерорецепторы и блокирует 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторы [96]. Миртазапин представляет собой рацемическую смесь двух фармакологически активных энантиомеров. S-энантиомер отвечает за

антагонизм 5-HT₂ и α ₂-рецепторов, а R-энантиомер блокирует 5-HT₃-рецепторы. Пропафенон — широко используемый антиаритмический препарат, назначаемый в виде рацемической смеси R- и S-энантиомеров [97]. Оба энантиомера одинаково активны в блокировании натриевых каналов, но у S-пропафенона наблюдается большая блокирующая β -адренорецепторы активность. Таким образом, R-пропафенон может подавлять аритмии без блокирования β -адренорецепторов, а значит, может быть использован для лечения пациентов, подверженных риску развития β -опосредованных побочных эффектов [98]. В свою очередь, S-энантиомер может привести к большему подавлению аритмии у тех пациентов, у которых желателен комбинированный эффект блокады натриевых каналов и β -адренорецепторов.

Сформирована база данных хиральных лекарственных препаратов и их специфичности на основании доступных литературных источников [85, 86]. Проведена классификация лекарственных средств по биоактивности R/S-энантиомеров, (+)/(-)-изомеров, типу лекарственного средства и мишени воздействия. Установлены преобладающие формы активных энантиомеров для лекарственных средств подборки. Полученные результаты могут быть использованы для разработки системы корреляций во взаимосвязи между хиральной формой лекарственного средства и ее воздействием на конкретную молекулярную мишень. В дальнейшем настоящая работа может помочь в установлении природы различий в воздействии противоположных энантиомеров на живой организм, что в свою очередь может быть использовано при разработке лекарственных средств.

Пептидные нанотрубки. Пептидные нанотрубки (PNT) [99] на основе дифенилаланина уже давно находятся в центре внимания многих исследователей из-за их выдающихся механических, оптических и электрических свойств, перспективных для различных приложений в микроэлектронике, медицине и т.д. Одним из важных направлений этих исследований является компьютерное моделирование и изучение структурных и физических свойств этих нанотрубок. Важную роль в мотивации таких исследований играет наблюдаемая у PNT способность аминокислот и коротких пептидов к самосборке в разнообразные сложные биомолекулярные наноструктуры и возможность моделирования этих процессов. Формирующиеся при такой самосборке молекулярные образования, как правило, это трубчатые и спиральные структуры разных уровней иерархической организации в зависимости от хиральности исходных блоков аминокислот и пептидов [100, 101]. В прикладном аспекте хиральные эффекты оказываются в этом случае особенно важ-

ными при взаимодействии природных биополимеров с искусственно созданными структурами, которые могут иметь любую хиральность. Такие биомиметические структуры могут пребывать в рацемической смеси и иметь в своем составе энантиомеры обоих типов хиральности — L и D, что обуславливает их различную биологическую активность.

PNT на основе разных аминокислот и дипептидов [102, 103] являются характерными самоорганизующимися молекулярными структурами. К их числу относятся пептидные нанотрубки на основе аминокислоты фенилаланина (Phe или F) и ее дипептида — дифенилаланина (FF), образующие более сложные спиральные структуры (helix-like structures), несколько отличаются от α -спиралей белковых структур. Дипептид фенилаланина (Phe-Phe или FF) и пептидные нанотрубки на его основе (FF PNT) являются биосовместимыми и демонстрируют отличную механическую и химическую стабильность в биомедицинских применениях. При моделировании дипептидов дифенилаланина двух типов хиральности (L-FF и D-FF) структура дифенилаланина (FF) рассматривается на основе как конформаций исходной молекулы аминокислоты F в виде α -спирали (alpha-helix) или левой α -спирали (left-hand alpha helix), так и ее изомеров различной хиральности L-F и D-F (см. рис. 13) [104, 105]. Дипептиды (FF или (Phe)₂) в ходе самосборки способны формировать пептидные нанотрубки, причем разной хиральности, противоположной хиральности исходных молекул F: это было показано и моделированием и экспериментально [104–108] (см. рис. 14а,б). Аналогично и сами молекулы F способны в процессе самосборки образовывать самособранные наноструктуры типа спиральных пептидных нанотрубок. Это было также показано недавно прямым моделированием такой самосборки методами молекулярной динамики. При этом также было получено различие в хиральности самособранных наноструктур: из левых L-F собирались правые D-спиральные D-PNT и наоборот — из правых D-F собирались преимущественно левые L-PNT. На рис. 14в показан пример такой самособранной «левой» спиральной нанотрубки L-PNT из 100 D-F (или D-Phe) молекул.

Полная энергия оптимизированных наноструктур, основанных на дипептидах L-FF и D-FF, а также их полные дипольные моменты примерно одинаковы, но ориентация дипольных моментов — разная (см. рис. 13). Эти различия векторов дипольных моментов играют важную роль в структурных композициях следующих уровней при самосборке молекул L-FF и D-FF в более сложные модельные структуры — кольца, витки спирали и пептидные нанотрубки. Последующее периодическое повторение этой структу-

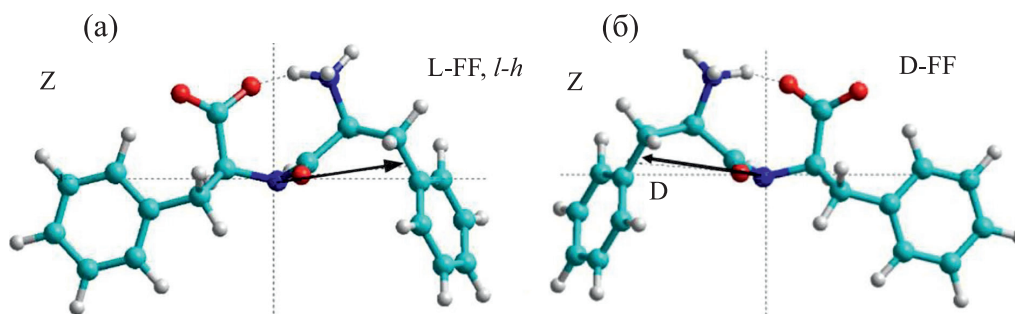


Рис. 13. Молекулярные модели дифенилаланина (конформация α -спирали) различных изомерных форм: (а) – L-FF с хиральностью L (конформация левой α -спирали), (б) – D-FF с хиральностью D (конформация α -спирали). Эти конформации соответствуют экспериментальным самосборным нанотрубкам [105]. Пунктирными линиями обозначена водородная связь NH...O. Цветами обозначены атомы: красный – O, синий – N, голубой – C, серый – H).

ры двойных витков вдоль оси приводит к образованию нанотрубок с соответствующим винтом вращения или хиральностью. Это приводит к различной ориентации пептидных нанотрубок – L-FF и D-FF. Однако самосборка нанотрубок на основе L-FF и D-FF, имеющих различные наборы векторов отдельных дипептидов, вдоль витков формирующихся спиральных структур приводит к различной ориентации пептидных нанотрубок и их разной хиральности – D-PNT на основе L-FF и L-PNT на основе D-FF. Эта прямая связь винта и хиральности образующихся пептидных нанотрубок с последовательностью векторов дипольных моментов \mathbf{D}_i отдельных дипептидов вдоль линии спирали таких нанотрубок, позволяет применить здесь подход смешанного произведения векторов для оценки хиральности таких

спиральных нанотрубок на основе этих векторов дипольных моментов.

По методике, аналогичной оценке величины и знака хиральности спиральных структур белков [42, 43], был проведен расчет величины и знака их хиральности дифенилаланиновых [45] и фенилаланиновых спиральных структур разной хиральности [44]. Расчет проводился на основе смешанного произведения векторов дипольных моментов из ряда последовательных молекул фенилаланина, образующих этот виток спирали фенилаланиновой нанотрубки с учетом ее хиральности. Абсолютное значение дипольного момента \mathbf{D}_i определяется как

$$D_i = |\mathbf{D}_i| = \sqrt{D_{x,i}^2 + D_{y,i}^2 + D_{z,i}^2}, \quad (16)$$

где $D_{x,i}$, $D_{y,i}$, $D_{z,i}$ – компоненты i -го вектора \mathbf{D}_i в декартовых координатах. Начало векторов \mathbf{D}_i бе-

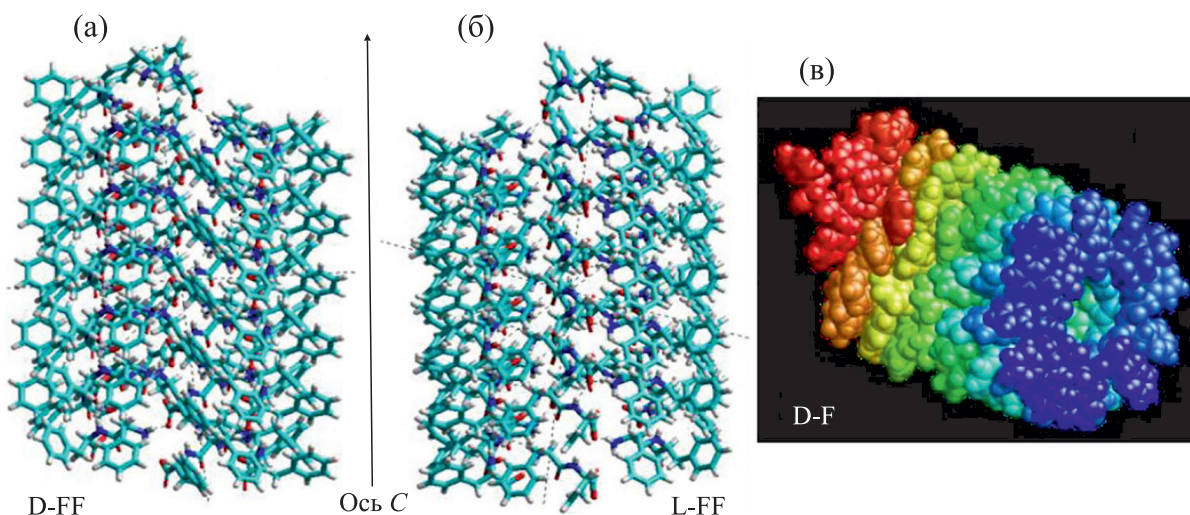


Рис. 14. Молекулярные модели пептидных нанотрубок: (а) – «левая» нанотрубка L-PNT на основе «правых» дипептидов D-FF, (б) – «правая» нанотрубка D-PNT на основе «левых» дипептидов L-FF [109], (в) – «левая» нанотрубка L-PNT (или L-Phe-нанотрубка) из 100 аминокислотных остатков «правого» фенилаланина D-F (D-Phe) [110].

Таблица 1. Данные дипольных моментов пептидных нанотрубок L-FF PNT и D-FF PNT

#	L-FF PNT			D-FF PNT		
	D _x	D _y	D _z	D _x	D _y	D _z
1	+14.576	-15.420	-11.261	-12.228	-15.267	-11.167
2	-6.313	-18.923	-10.513	+7.302	-18.014	-11.072
3	-18.646	-3.636	-11.849	+19.234	-2.597	-11.125
4	-11.564	+14.461	-12.573	+11.905	+15.905	-11.29
5	+7.554	+17.308	-12.123	-6.613	+17.478	-12.7601
6	+18.767	+2.568	-12.303	-19.82	+4.382	-12.531
Σ/n	-4.36	-3.641	-70.622 / 6	-0.218	+1.888	-69.945/6
<i>c</i> _{total} , Debye ³	16034.82			-14 497.03		
<i>c</i> _{norm}	1.37			-1.23		

Примечание. Применен расчет с использованием метода QM PM3 RHF для двухвитковой модельной структуры. Значения дипольных моментов приведены в единицах Дебая (данные для одного верхнего витка спирали, содержащего шесть молекул FF, из двойных витков типа α-спирали [45]).

рется относительно центра масс соответствующих молекул. Аналогично уравнению (1) [42, 43], сумма скалярных тройных произведений дипольных моментов, связанных с хиральностью PNT (суммирование по *i* в диапазоне от 1 до *n*-2, поскольку, в отличие от белковых спиралей, в супрамолекулярных спиралях нумеруются отдельные молекулы вместо атомов Cα), определяется как:

$$c_{\text{total}} = \sum_{i=1}^{n-2} ([D_i, D_{i+1}], D_{i+2}). \quad (17)$$

Для получения меры хиральности нанотрубок производится нормализация по среднему значению полного дипольного момента витков

$$\text{нанотрубки PNT, } D_{\text{av}} = \frac{1}{12} \sum_{i=1}^{12} D_i:$$

$$c_{\text{norm}} = \frac{c_{\text{total}}}{D_{\text{av}}^3}. \quad (18)$$

В табл. 1 представлены данные расчета хиральности для дипептидных нанотрубок разной хиральности.

Полученные результаты расчетов показали, что хиральность спиральной нанотрубки на основе исходной левой аминокислоты L-F – правая (D), а хиральность спиральной нанотрубки на основе правой D-F – левая (L), аналогично смене знака хиральности белковых структур при пере-

ходе на следующий уровень организации пространственной структуры [1, 2].

Определены режимы формирования фенилаланиновых и дифенилаланиновых нанотрубок. Реальные структуры, полученные экспериментально, отражают структуры нанотрубок, содержащие во внутренней полости молекулы воды. В дифенилаланиновых структурах нанотрубок D-FF и L-FF PNT внутренняя водная среда приобретает особые полярные и хиральные свойства, которые образуются в результате процесса самоорганизации. Этот процесс модулируется и индуцируется в нанотрубках значительным электрическим полем, создаваемым сильно ориентированными дипольными моментами дипептидов D-FF и L-FF, различных для каждого типа хиральности. Созданные модельные структуры двух типов хиральности L-FF и D-FF PNT – пептидные нанотрубки, не содержащие и содержащие воду во внутренней полости, не равновесны и не находятся в минимуме энергии, что полностью соответствует термодинамике реальных структур.

Открытие ряда физических свойств дипептид фенилаланина (Phe-Phe или FF) и пептидных нанотрубки (FF PNT) на его основе (пироэлектрических, пьезоэлектрических, электронных и оптических) сделали FF PNT перспективными кандидатами для различных датчиков, исполнительных механизмов, накопительных конденсаторов, электрооптических модуляторов и оптиче-

ских волноводов. В частности, управление эффектами, связанными с поляризацией (пироэлектричество, пьезоэлектричество и генерация второй гармоники) в FF PNT создает новые возможности для разработки интеллектуальной микроэлектроники следующего поколения и различных микромеханических устройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес физиков к проблеме хиральности в молекулярной биологии исторически более всего ориентирован на разрозненный поиск механизмов исходного нарушения симметрии. Не менее значимой фундаментальной проблемой является выяснение «биологического смысла» и физических механизмов функционирования знакопеременных хиральных подсистем в иерархиях живой природы. Показана общая закономерность: начиная с уровня асимметричного углерода в дезоксирибозе и аминокислотах, прослежена тенденция чередования знака хиральности внутримолекулярных структурных уровней D-L-D-L («правый»—«левый»—«правый»—«левый») для ДНК и L-D-L-D («левый»—«правый»—«левый»—«правый») для белков. Этому биофизическому аспекту молекулярной биологии и биологии клетки посвящена настоящая работа — представлен обзор материалов в рамках концепции хиральности как симметричной основы самоорганизации в биомакромолекулах.

Рассмотрены методы определения хиральности регулярных и нерегулярных структур белков, распределения спиральных и суперспиральных структур в полипептидных цепях, автоволновая модель образования α -спирали, модель образования α -спирали белка на основе двухчастичной модели движения в потенциале Леннарда-Джонса и прикладные аспекты концепции хиральности в фармакологии и биоинженерии — хиральность лекарственных препаратов с биоактивными энантиомерами и механизмы самосборки спиральных структур фенилаланиновых и дифенилаланиновых нанотрубок разной хиральности.

Полученные результаты служат обоснованием гипотезы о существовании сквозной физической инфраструктуры в молекулярной и клеточной биологии, связанной с симметричными характеристиками элементов, составляющих живые системы — *знакопеременного хирального инварианта*. Подобная инфраструктура естественным образом сопряжена с термодинамическими и синергетическими особенностями живых систем. Конкретным инструментом системности в многомерном пространстве молекулярной биологии, построенном иерархически, служит использование хиральных структур и переключений. Исследования по выявлению закономерностей и соответствий между «хиральным» строением белка и

его функциями могут позволить глубже понять тонкие механизмы конформационных подвижек в глобулах белков при их функционировании, в частности, посредством анализа структуры их полипептидной цепи. Представление о хиральности биомакромолекул может существенным образом дополнить и расширить достижения теоретической молекулярной биологии, биоинженерии и математического моделирования, ориентированного на описание процессов фолдинга и докинга.

Фундаментальным биофизическим обобщением развиваемого подхода является разработка новой физической концепции молекулярных биологических машин как иерархических хиральных конструкций. Как клетка является основным биологическим признаком известных нам земных форм жизни, так и молекулярная машина является главным физическим признаком и механизмом функционирования живых систем [2, 111]. По своему существу любая машина, в том числе молекулярная, работает в однопольном циклическом режиме, а потому является хиральным объектом по определению. Молекулярная машина, как и всякая другая машина, с необходимостью есть иерархический объект, поскольку, как минимум, в ней должны иметься структурно и функционально сопряженные управляющие и исполнительские элементы конструкции. Задачей молекулярной машины в биологической системе является совершение «полезной работы», которая как раз и является биологической функцией, путем преобразования формы энергии, вещества и информации. Спирали и суперспирали внутри- и надмолекулярных уровней организации образуют «выделенные (квази)механические степени свободы» молекулярных машин. Таким образом, молекулярная машина есть иерархическое устройство, циклически сопрягающее преобразование формы энергии, необходимое для совершения полезной работы, и череду преобразований симметрии в конструктивных элементах («рабочем теле»), составляющих «выделенные (квази)механические степени свободы» при самосборке и переключающих их при функционировании.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда развития теоретической физики и математики «БАЗИС» в рамках проектов 21-2-9-42-1 (стипендиат Е.В. Семенова) и 21-2-1-14-1 (стипендиат О.Е. Багрова), а также Междисциплинарной научно-образовательной школы МГУ имени М.В. Ломоносова «Фундаментальные и прикладные исследования космоса».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- V.A. Tverdislov, *Biophysics*, **58** (1), 159 (2013).
- V. A. Tverdislov and E. Malyshko, *Physics – Uspekhy* **62** (4), 354 (2019).
- Е. В. Малышко, О. Е. Багрова и В. А. Твердислов, *Биофизика*, **65** (3), 439 (2020).
- P. A. Guye, *Compt. Rendus*, **116**, 1451 (1893).
- E. Ruch and A. Schönhofer, *Theor. Chim. Acta*, **10** (2), 91 (1968).
- M. Randic, *Chemometr. Intell. Lab. Syst.*, **10**, 213 (1991).
- X. L. Peng, et al., *Molecules*, **9** (12), 1089 (2004).
- Y. Du, et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **42** (5), 993 (2002).
- D. Yaffe and Y. J. Cohen, *Chem. Inf. Comput. Sci.*, **41** (2), 463 (2001).
- E. S. Goll and P. C. Jurs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39** (6), 1081 (1999).
- H. E. McClelland and P. C. Jurs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40** (4), 967 (2000).
- A. R. Katritzky, S. Sild, and M. J. Karelson, *Chem. Inf. Comput. Sci.*, **38** (5), 840 (1998).
- T. Zhao, Q. Zhang, H. Long, and L. Xu, *PLoS One*, **9** (7), (2014).
- M. Randic, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **41** (3), 639 (2001).
- A. B. Buda, T. A. der Heyde, and K. Mislow, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **31** (8), 989 (1992).
- P. G. Mezey, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, **455** (2–3), 183 (1998).
- G. Gilat and L. S. Schulman, *Chem. Phys. Lett.* **121** (1–2), 13 (1985).
- H. Zabrodsky, S. Peleg, and D. Avnir, *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (20), 7843 (1992).
- M. Pinsky, C. Dryzun, D. Casanova, et al., *J. Comput. Chem.*, **29** (16), 2712 (2008).
- V. E. Kuz'min, I. B. Stel'mach, M. B. Bekker, and D. V. Pozigun, *J. Phys. Org. Chem.*, **5** (6), 295 (1992).
- P.W. Fowler, *Symmetry: Culture and Science*, **16** (4), 321 (2005).
- A. V. Luzanov and D. J. Nerukh, *Math. Chem.* **41** (4), 417 (2007).
- G. Raos, *Macromol. Theor. Simul.* **11** (7), 739 (2002).
- G. N. Ramachandran, C. Ramakrishnan, and V. Sasisekharan, *J. Mol. Biol.*, **7** (1), 95 (1963).
25. M. Petitjean, *Entropy*, **5**, 271 (2003).
- R. D. B. Fraser and T. P. MacRae, *Conformation in Fibrous Proteins and Related Synthetic Polypeptides*, (Acad. Press, NY, USA).
- G. N. Phillips, *Proteins*, **14**, 425 (1992).
- S. Neukirch, A. Goriely, A.C. Hausrath, *Phys. Rev. Lett.*, **100**, 038105 (2008).
- S. W. Robinson, A. M. Afzal, and D. P. Leader, In *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine*, Ed. by S. Padmanabhan (Acad. Press, NY, USA, 2014), pp. 259–287.
- J. S. Richardson, *Adv. Prot. Chem.*, **34**, 167 (1981).
- P. N. Lewis, F. A. Momany, and H. A. Scheraga, *Isr. J. Chem.*, **11**, 121 (1973).
- C. Wilmot and J. Thornton, *J. Mol. Biol.*, **203**, 221 (1988).
- A. G. de Brevern, *Sci. Rep.*, **6**, 33191 (2016).
- E. G. Hutchinson and J. Thornton, *Prot. Sci.* **3**, 2207 (1994).
- D. Ting, G. Wang, M. Shapovalov, et al., *PLoS Comput. Biol.*, **6**, e1000763 (2010).
- M. Shapovalov, V. Slobodan, R. L. Dunbrack, *PLoS Comput. Biol.*, **15**, e1006844 (2019).
- C. Fang, Y. Shang, and N. Xu, *Sci. Rep.*, **8**, 15741 (2018).
- M. U. Johansson, V. Zoete, O. Michielin, and N. Guex, *BMC Bioinform.* **13**, 173 (2012).
- W. J. Duddy, J. W. M. Nissink, F. H. Allen, and E. J. Milner-White, *Prot. Sci.*, **13**, 3051 (2008).
- N. Eswar and C. Ramakrishnan, *Prot. Eng. Des. Sel.*, **12**, 447 (1999).
- A. E. Sidorova, E. V. Malyshko, A. R. Kotov, et al., *Bul. Rus. Acad. Sci.: Physics*, **83** (1), 85 (2019).
- A. E. Sidorova, A. O. Lutsenko, D. K. Shpigun, et al., *Biophysics*, **66**, 357 (2021).
- A. Sidorova, E. Malyshko, A. Lutsenko, et al., *Symmetry*, **13**, 879 (2021).
- A. Sidorova, V. Bystrov, A. Lutsenko, et al., *Nanomaterials*, **11** (12), (2021).
- V. Bystrov, A. Sidorova, A. Lutsenko, et al., *Nanomaterials*, **11**, 2415 (2021).
- <https://www.rcsb.org/structure/2ACT>
- M. Fodje and S. Al-Karadaghi, *Prot. Eng. Des. Sel.*, **15**, 353 (2002).
- D. V. Nataraj, N. Srinivasan, R. Sowdhamini, and C. Ramakrishnan, *Curr. Sci.*, **69**, 434 (1995).
- M. Shapovalov, V. Slobodan, and R. L. Dunbrack, *PLoS Comput. Biol.*, **15**, e1006844 (2019).
- RCSB PDB. Available online: <https://www.rcsb.org>
- J. F. Leszczynski and G. D. Rose, *Science*, **234**, 849 (1986).
- <https://www.rcsb.org/structure/1BB1>
- A. E. Sidorova, E. V. Malyshko, A. O. Lutsenko, et al., *Symmetry*, **13** (5) (2021).
- CC+ Database. Available online: <http://coiled-coils.chm.bris.ac.uk/ccplus/search/> (accessed on 15 January 2022).
- Е. В. Малышко, О. Е. Багрова и В. А. Твердислов, *Биофизика*, **65** (3), 439 (2020).
- А. С. Иванов, *Биомед. химия*, **57** (1), 31 (2011).

57. A. E. Sidorova, N. T. Levashova, E. V. Malyshko, and V. A. Tverdislov, *Moscow Univ. Physics Bul.*, **74** (3), 213 (2019).
58. Y. B. Zeldovich and D. A. Frank-Kamenetsky, *Acta Physicochim.*, **9**, 341 (1938).
59. A. Zaikin and A. Zhabotinsky, *Nature*, **225**, 535 (1970).
60. В. А. Васильев, Ю. М. Романовский и В. Г. Яхно, *Автоволновые процессы* (Наука, М., 1987).
61. R. A. FitzHugh, *Biophys. J.*, 445 (1961).
62. R. R. Aliev and A. V. Panfilov, *Chaos, Solitons & Fractals*, **3**, 293 (1996).
63. Yu. E. Elkin, V. N. Biktashev, and A. V. Holden, *Chaos Solitons & Fractals*, **9** (9), 1597 (1998).
64. Y. Kuramoto and T. Tsuzuki, *Theor. Phys.*, **54**, 687 (1975).
65. J. M. Davidenko, A. V. Pertsov, R. Salomonsz, et al., *Nature*, **355**, 349 (1992).
66. A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, *J. Physiol.*, **117**, 500 (1952).
67. D. Marquardt, *SIAM J. Appl. Math.*, **11** (2), 431 (1963).
68. A. M. Zhabotinsky and A. N. Zaikin, *J. Theor. Biol.*, **40**, 45 (1973).
69. Г. Р. Иваницкий, В. И. Кринский и Е. Е. Сельков, *Математическая биофизика клетки* (Наука, М., 1978).
70. Дж. Марри, *Нелинейные дифференциальные уравнения в биологии* (Мир, М., 1983).
71. В. И. Кринский и А. В. Холопов, *Биофизика*, **12**, 524 (1967).
72. О. А. Морнев, И. М. Цыганов, О. В. Асланиди и М. А. Цыганов, *Письма в ЖЭТФ* **77** (6), 319 (2003).
73. L. Pauling and R. B. Corey, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **37**, 235 (1951).
74. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицын, *Физика белка: Курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами* (Книжный дом «Университет», М., 2012).
75. A. E. Sidorova, E. V. Malyshko, A. R. Kotov, et al., *Bul. Rus. Acad. Sci.: Physics*, **83** (1), 85 (2019).
76. A. E. Sidorova, E. V. Malyshko, A. R. Kotov, et al., *Biophysics*, **64** (2), 155 (2019).
77. H. M. Berman, et al., *Nucl. Acids Res.*, **28**, 235 (2000).
78. Ю. А. Овчинников, *Биоорганическая химия* (Промсвещение, М., 1987).
79. K. A. Zuev, N. T. Levashova, E. V. Malyshko, et al., *Moscow Univ. Physics Bul.*, **76** (4), 226 (2021).
80. K. A. Zuev, N. T. Levashova, E. V. Malyshko, et al., *Moscow Univ. Physics Bul.*, **76** (4), 226 (2021).
81. Д. Нельсон и М. Кокс, *Основы биохимии Ленинджера*, в 3 т., Т. 1 (БИНОМ. Лаборатория знаний, М., 2011).
82. R. Young and H. Bremer, *Biochem. J.*, **160**, 185 (1976).
83. K. A. Zuev, N. T. Levashova, E. V. Malyshko, et al., *Moscow Univ. Physics Bul.*, **76** (4), 226 (2021).
84. L. A. Nguyen, H. He, and C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.*, **2** (2), 85 (2006).
85. Е. В. Семенова, Е. В. Малышко и В. А. Твердислов, *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, **6** (1), 142 (2021).
86. E. V. Malyshko, E. V. Semenova, O. E. Bagrova, et al., *Biophysica*, **1** (1), 22 (2021).
87. R. Vardanyan and V. Hruby, *Synthesis of Best-Seller Drugs* (Acad. Press, 2016).
88. R. Pool, *Fat: Fighting the Obesity Epidemic* (Oxford Univ. Press, Oxford, 2001).
89. Y. Horikiri, T. Suzuki, and M. Mizobe, *J. Pharm. Sci.*, **87** (3), 289 (1998).
90. H. Alkadi and R. Jbeily, *Infect. Disord. Drug Targets*, **18** (2), 88 (2018).
91. A. M. Evans, *Clin. Rheumatol.*, **20** (Suppl. 1), S9 (2001).
92. H. Beng, H. Zhang, R. Jayachandra, et al., *Chirality*, **30**, 759 (2018).
93. G. A. Jacobson, S. Raidal, K. Robson, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **83**, 1436 (2017).
94. M. Singh, P. Malik, and R. Bhushan, *J. Chromatogr. Sci.*, **54** (5), 842 (2016).
95. E. Szökő, H. Kalász, and K. Magyar, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **24** (4), 315 (1999).
96. S. A. Anttila and E. V. Leinonen, *CNS Drug Rev.*, **7** (3), 249 (2001).
97. Q. Zhou, T. W. Yao, and S. Zeng, *World J. Gastroenterol.* **7** (6), 830 (2001).
98. H. K. Kroemer, C. Funck-Brentano, D. J. Silberstein, et al., *Circulation*, **79** (5), 1068 (1989).
99. C. H. Gorbitz, *Acta Cryst.*, **74**, 311 (2018).
100. M. Calvin, *Chemical evolution. Molecular evolution, towards the origin of living system on the Earth and elsewhere* (Claredon Press, Oxford, 1969).
101. A. L. Lehninger, *Biochemistry. The molecular basis of cell structure and function* (Worth Publishers Inc., New York, 1972).
102. V. Bystrov, *Computer Simulation Nanostructures: Bioferroelectric Amino Acids. Bioferroelectricity: Peptide nanotubes and thymine nucleobase* (LAMBERT Acad. Publ., 2020).
103. V. S. Bystrov, I. K. Bdikin, and B. Singh, *Nanomaterials Sci. Engineer.*, **2** (1), 11 (2020).
104. В. С. Быстров и С. В. Филиппов, *Компьютерное моделирование и численные исследования пептидных нанотрубок на основе дифенилаланина* (Препринт ИПМ № 78, М., 2021).
105. V. S. Bystrov, P. S. Zelenovskiy, A. S. Nuraeva, et al., *Math. Biol. Bioinform.*, **14** (1), 94 (2019).
106. V. S. Bystrov, P. S. Zelenovskiy, A. S. Nuraeva, et al., *J. Mol. Mod.*, **25** (199), 18 (2019).
107. P. S. Zelenovskiy, A. S. Nuraeva, S. Kopyl, et al., *Cryst. Growth Des.*, **19**, 6414 (2019).
108. V. Bystrov, J. Coutinho, P. Zelenovskiy, et al., *Nanomaterials*, **10** (10), 1999 (2020).
109. V. S. Bystrov, P. S. Zelenovskiy, A. S. Nuraeva, et al., *Math. Biol. Bioinform.*, **14** (1), 94 (2019).
110. И. В. Лихачев и В. С. Быстров, *Мат. биология и биоинформатика*, **16** (2), 244 (2021).
111. В. А. Твердислов, Е. В. Малышко и С. А. Ильченко, *Изв. РАН. Сер. физ.*, **79** (12), 1728 (2015).

Chirality As a Symmetric Basis of Self-Organization of Biomacromolecules

V.A. Tverdislov*, A.E. Sidorova*, O.E. Bagrova*, E.V. Belova*, V.S. Bystrov**, N.T. Levashova*,
A.O. Lutsenko*, E.V. Semenova*, and D.K. Shpigun*

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

**Institute of Mathematical Problems of Biology, ul. Professora Vitkevicha 1, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia

We present a review of materials within the framework of the concept of chirality as a symmetry basis of self-organization in biological macromolecules. The following methods are considered: methods for determining the chirality of regular and irregular protein structures, the distribution of helical and coiled-coil structures in polypeptide chains, a model for the formation of a three-dimensional structure of a right-handed α -helix from a polypeptide chain of left-handed amino acids, a model for α -helix formation based on a two-particle model of motion in the Lennard-Jones potential. Applied aspects of the chirality concept in pharmacology and bioengineering are discussed – the chirality of drugs with bioactive enantiomers and the mechanisms of self-assembly of helical structures of phenylalanine and diphenylalanine nanotubes of different chirality. The basic concepts of molecular machines as chiral hierarchical structures are designated.

Keywords: chirality, proteins, structural hierarchies, self-organization, nanotubes