

## ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРИЧЕСКИХ СТРУКТУР СВЯЗАННОЙ ВОДЫ

© 2023 г. В. И. Лобышев<sup>а,\*</sup>, А. Б. Соловей<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
Физический факультет, Москва 119991, Россия

\*e-mail: lobyshev@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.05.2022 г.

После доработки 16.06.2022 г.

Принята к публикации 20.06.2022 г.

Представлен обзор собственных работ с наиболее существенными на наш взгляд особенностями модели параметрических некристаллографических структур связанной с биополимерами воды, предложенной Н.А. Бульенковым. Рассмотрены характеристики внутренних параметров связанной воды с глобулярным белком и показано существование твист-ванн в структуре связанной воды. Проанализирован характер связывания воды с моносахаридами и показано, что они значительно лучше комплементарны параметрическим структурам, нежели кристаллическому строению льда Ih. Важной особенностью параметрических структур является возможность образования энантиаморфных структур и накопление упругих напряжений, которые могут быть использованы в механохимических процессах работы молекулярных машин.

DOI: 10.31857/S0044453723010181, EDN: BCGNBN

Стержнем работ Н.А. Бульенкова является обобщенная кристаллография. В отличие от классической кристаллографии, где основным элементом структуры конденсированного состояния является кристаллическая решетка, развивается новое понятие кристаллического модуля — более общего, чем решетка и отражающего универсальность метода самоорганизации структурных форм стабильных состояний, включая также и кристаллические. Модульное разбиение пространства учитывает включение всех связей, в том числе слабых, поэтому использование понятия модуля меняет смысл критерия стабильности структуры, поскольку рассматривается не минимум энергии системы, а полная связанность элементов структуры кристаллического модуля [1, 2]. Модульное обобщение позволяет работать в едином контексте как с кристаллическими структурами, так и с некристаллическими. Введение модуля позволяет реализовать модульный дизайн множества структур, включающих кластеры, спирали, стержни, плоские (слоевые) структуры, сверхрешетки, структуры с симметрией пятого, седьмого и более высоких порядков, фрактальные структуры [3]. Модульная кристаллография позволяет изучать структурные процессы формирования, эволюции, самоорганизации и кооперативных превращений, изучение которых невозможно современными экспериментальными методами [4]. Последнее утверждение, одна-

ко, не вполне верно, т.к. в 2011 г. Д. Шехтман получил Нобелевскую премию по химии за открытие квазикристаллов методом рентгеноструктурного анализа. При анализе сплава  $Al_{0,86}Mn_{0,14}$  были обнаружены рефлексы, характеризующие симметрию пятого порядка, запрещенную в классической кристаллографии. Любопытно, что плоский вариант таких квазикристаллических структур можно найти в мозаиках средневековых мечетей. Как видно из рис. 1 хорошо известная пятиконечная звезда и ее элементы вместе с пятиугольниками полностью покрывают плоскость. Ясно, что рисунок упорядочен, хотя в нем отсутствует трансляционная симметрия. Решение более общей задачи о замещении плоскости, известное под названием “мозаики Пенроуза”, получило существенное развитие в фундаментальной работе Н.А. Бульенкова [5].

Очевидно, что принципы обобщенной кристаллографии, в том числе модульный дизайн очень важны для развития нано- и медико-биологических технологий, включающих разработку материалов, совместимых с биологическими тканями, но при чем же здесь вода? Вода рассматривается как связанная структура. Протоны и неподеленные электронные пары кислорода имеют координацию близкую к тетраэдрической, что, в основном, и обуславливает появление простран-

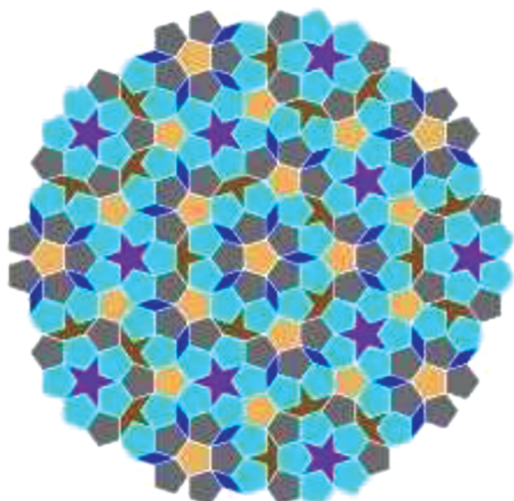


Рис. 1. Мозаика из элементов симметрии пятого порядка.

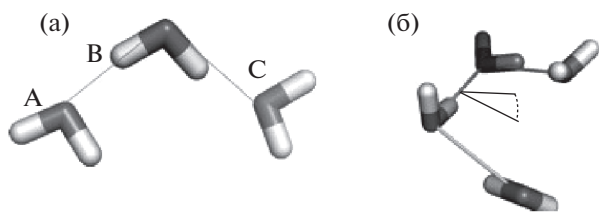
ственной упругой сетки водородных связей в воде. При этом четыре водородные связи у каждой молекулы характерны, например, для некоторых льдов и квазикристаллических структур на основе “твист-ванн”.

Некристаллический модуль воды можно получить диспирационным преобразованием из модуля гексагонального льда — льда  $I_h$ , при этом, поскольку диспирационное преобразование включает в себя пару (дисклинация на угол + трансляция на связь), то некристаллический модуль воды обладает таким важным топологическим свойством, как хиральность. Хиральная чистота присуща некристаллическим модульным структурам. Основной геометрической характеристикой их является торсионный угол водородной связи, равный  $\pm 38^\circ$ , (знак указывает хиральность). Минимальный цикл в таком случае — это гексацикл в конформации твист-ванна, не рассматриваемый в кристаллофизике воды, а минимальная топологически стабильная структура — это стабильная система из 10 молекул воды которые связаны в пять гексациклов.

Дальнейшее усложнение структур по определенному алгоритму приводит к образованию параметрических некристаллографических структур метрически соразмерных биологическим макромолекулам по системе водородных связей и более сложным надмолекулярным структурам. На этом основании выдвинута гипотеза о системообразующей роли воды в самоорганизации биологических систем [1, 2, 4]. Компьютерное моделирование с учетом потенциалов парного взаимодействия в водородных связях позволило построить ряд энергетически устойчивых параметрических структур из молекул воды (модули, спирали, фракталы модулей) с учетом расстановки протонов [6].

Стоит напомнить, что живой организм млекопитающих более, чем на 70% состоит из воды, а у беспозвоночных может даже превышать 99%. Поэтому биополимеры гидратированы, т.е. окружены молекулами воды. Часто в литературе можно встретить высказывание о льдоподобности воды, связанной с биополимерами, однако при этом, имеют в виду лишь увеличение времени оседлой жизни молекул воды, взаимодействующих с биополимером. На сегодняшний день, под влиянием многочисленных результатов молекулярно-динамического моделирования, доминирует мнение о том, что оболочка связанной воды с биополимером не имеет топологических закономерностей и описывается лишь временами жизни и энергиями связи в первой и второй координационных сферах. Однако, рассмотрение топологии структур гидратных оболочек белков важно для понимания свойств водной оболочки, процесса гидратации, а также для понимания причин функциональных различий белков. Нами был проведен анализ характера распределений внутренних параметров (“валентных”  $O-O-O$  и торсионных  $O-O-O-O$  углов, поясненных на рис. 2) водородных связей объемной воды и гидратных оболочек белков, структура которых заимствована из PDB банка [7, 8]. В этой работе был использован геометрический критерий, согласно которому между двумя молекулами воды существует водородная связь, если на расстояние между кислородами двух молекул воды  $R_{OO^*}$  и расстояние между кислородом одной молекулы и водородом другой  $R_{OH^*}$  наложены следующие ограничения:  $R_{OO^*} \leq 3.3 \text{ \AA}$  и  $R_{OH^*} \leq 2.6 \text{ \AA}$ . Установлено, что гидратная оболочка белка, из более чем 3000 молекул воды, может быть рассмотрена как система гексациклов атомов кислорода связанной воды, причем 95% молекул воды гидратных оболочек принадлежат хотя бы одному гексациклу. В рамках модели Н.А. Бульenkova связанная вода моделируется сеткой твист-ванн, которые действительно были обнаружены в гидратных оболочках исследуемых белков из базы данных Protein Data Bank. В качестве примера представлены распределения валентных углов  $O-O-O$  для всех троек молекул воды, связанных последовательно водородными связями (рис. 3) и торсионных углов  $O-O-O-O$  (рис. 4) в гексациклах для объемной воды и гидратной оболочки глобулярного белка убиквитина. Положение максимума распределения валентных углов  $O-O-O$  в обоих случаях соответствует валентному углу в молекуле воды  $HOH$ , равному  $104.5^\circ$ .

В пользу повышенной организации воды вблизи поверхности белка говорит более острая форма кривой распределения валентных углов по сравнению с кривой, наблюдающейся в объемной воде. На распределении валентных углов в гидратной оболочке белка обращает на себя так-



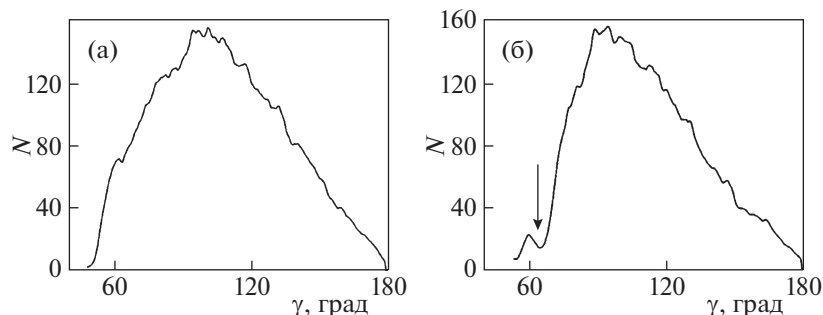
**Рис. 2.** Иллюстрация “валентного” ABC (а) и “торсионного” угла (б) молекул воды. Все векторы указывают на положение ядер кислорода.

же внимание четко выраженный локальный максимум вблизи  $60^\circ$ , который может быть объяснен наличием устойчивого четырехмолекулярного фрагмента гексамера в конформации “клетка” (cage-hexamer), (рис. 5). В объемной воде мы можем наблюдать лишь небольшое плечо в этой области. Угол  $60^\circ$  является принципиальным для топологии дисконтинуальных водных структур, поскольку он соответствует промежуточному максимуму  $3.5 \text{ \AA}$  на радиальной функции распределения и давно является предметом научных дискуссий [9]. Ранее этот максимум был определен как наличие свободных полостных молекул воды в льдоподобной структуре [10]. Широкое распределение обусловлено набором молекул воды, обладающих разным количеством водородных связей, в том числе пяти для бифуркатных водородных связей.

На распределении торсионных углов объемной воды и гидратных оболочек также есть различия. В воде наблюдается отчетливый глобальный минимум при  $0^\circ$  и два максимума при  $+60^\circ$  и  $-60^\circ$ , что нехарактерно для гидратной оболочки исследуемых белков. В гидратной оболочке убиквитина можно отметить ряд локальных максимумов, в том числе, максимумы при  $+40^\circ$  и  $-40^\circ$ . Такие углы характеризуют гексацикл “твист-ванна” или “th-цикл”. Этих максимумов нет в объемной воде. Все это свидетельствует о том, что в гидратной оболочке белка реализуется особая топология связанной воды, включающая гексациклы твист-ванна и клетка.

Если в некотором “th-цикле” заменить часть твист-ванн на клетки, то, некоторые тетраэдрические частицы, имевшие в этих твист-ваннах по четыре связи, после проведения дополнительных связей будут иметь по пять связей, т.е. часть связей станут бифуркатными. Такой фрагмент из тетраэдрических частиц может непротиворечиво присутствовать как дефект структуры “th-циклов”. Существование бифуркатных связей в жидкой воде не подлежит сомнению [11]. Если подобный фрагмент встроить в структуру спирали 30/11, становится возможно реализовать алгоритм волн структурных перестроек при незначительных перемещениях тетраэдрических частиц в пространстве, оперируя переключением связей между частицами. При этом происходит попеременное переключение тетраэдрических частиц таким образом, что гексациклы твист-ванна превращаются в гексамеры клетка и обратно. Алгоритм образования волн структурной перестройки подробно описан в [12]. Дополнительно отметим, что линейная скорость такой волны вдоль спирали 30/11 равна удвоенной скорости звука. Возможно это тот механизм, который ищут для объяснения передачи информации по цепи водородных связей связанной с биополимерами воды.

Рассмотрим еще один пример специфического взаимодействия воды с низкомолекулярными биологически активными молекулами сахаров. Известно, что  $\alpha$ - и  $\beta$ -формы сахаров имеют различные физико-химические свойства, например, они по-разному растворяются в воде. Так, растворимость  $\alpha$ -глюкопиранозы составляет 0.069 моль моносахарида/моль воды при нормальных условиях, т.е. порядка 14 молекул воды на молекулу моносахарида. Растворимость  $\beta$ -глюкопиранозы равна 0.1538 моль глюкозы/моль воды. Для двух конформаций одинаковой общей формулы и практически одинаковой структуры растворимость в воде отличается более чем в два раза [13]. Термостабильность ряда белков зависит от присутствия сахаров. Стабилизирующее действие сахаров тем сильнее, чем больше ОН-групп в молекуле сахара. Впервые проблема стереоспецифичности гидратации углеводов была рассмотрена



**Рис. 3.** Распределение валентных углов O—O—O в объемной воде (а) и гидратной оболочке (б) белка убиквитина.

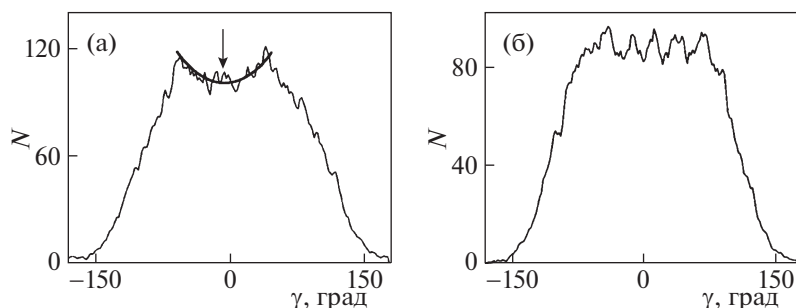


Рис. 4. Распределение торсионных углов O–O–O–O в объемной воде (а) и гидратной оболочке (б) белка убиквитина.

в работе [14], где было показано, что специфичность гидратации определяется прежде всего соотношением экваториальных и аксиальных гидроксильных групп с предпочтительной гидратацией первых. Одной из основных предпосылок, разработанной в этой работе, было предположение о комплементарности OH-групп сахара и структуры связанной воды. Действительно, расстояние между атомами кислорода экваториальных OH-групп составляет 0.485 нм, что хорошо соответствует положению второго максимума радиальной функции жидкой воды.

Следует отметить, что длина водородных связей во льду меньше, чем в жидкой воде, тем самым характерное расстояние второго максимума радиальной функции уменьшается до ~0.45 нм. Возможно, поэтому образуемые моносахаридами гидратные структуры могут встраиваться в сетку водородных связей льда в меньшей степени, тем самым мешая росту кристалла.

Различие растворимости приведенных веществ в воде в два раза, по-видимому, не может быть объяснено только с позиций полярной гидратации. Поскольку количество гидроксильных кислородов (т.е. атомов кислорода в группе OH) у этих молекул одинаково, то замена положения атомов при C<sub>1</sub> – углероде незначительно изменяет структуру молекулы и, следовательно, ее физико-химические свойства. Если принять во внимание структурные свойства самого растворителя, то помимо чисто энергетического аддитивного вклада в растворении может существовать также и структурный, топологический вклад, связанный непосредственно с пространственной структурой растворителя. Растворение молекулы моносахарида в воде зависит от возможности встра-

ивания этой молекулы в сетку водородных связей воды. Поскольку молекула моносахарида не несет на себе значительных электрических зарядов на атомах, можно предположить, что растворение моносахаридов в воде в значительной мере может быть обусловлено спецификой их геометрии и топологии сетки водородных связей воды. В этом случае различие растворимостей может также служить хорошим тестом на адекватность различных моделей воды, предполагающих определенную заданную топологию сетки водородных связей.

Нами была исследована гидратация ряда моносахаридов с двумя топологически различными структурами сеток водородных связей – модулем льда-1h и 10-“th-циклом”, 10-молекулярным комплексом, состоящим из твист-ванн, изображенных на рис. 6. Предполагается, что полярные группы растворенной молекулы моносахарида занимают те позиции в сетке водородных связей воды, которые раньше были заняты атомами кислорода воды, а мера искажения сетки водородных связей воды влияет на величину растворимости.

Реализован алгоритм, совмещающий молекулу моносахарида и заданной структуры модуль льда-1h или 10-“th-цикла”. Количественной характеристикой этого совмещения была выбрана целевая функция F – “геометрическая растворимость”.

$$F = \left( \sum \frac{(r_{\text{OH}} - r_{\text{w}})^2}{N_{\text{OH}}} \right)^{-1},$$

где  $r_{\text{OH}}$  – радиус-вектор атома кислорода гидроксильной группы молекулы моносахарида,  $N_{\text{OH}}$  – число гидроксильных групп в молекуле моносахарида,  $r_{\text{w}}$  – радиус-вектор частицы модуля воды, ближайшей к данному атому кислорода гидроксильной группы. Суммирование ведется по всем гидроксильным группам. Все моносахариды взяты в D-пиранозной форме. Детально алгоритм, совмещающий молекулу моносахарида и данный модуль воды описан в [3]. Новый итоговый результат представлен на рис. 7.

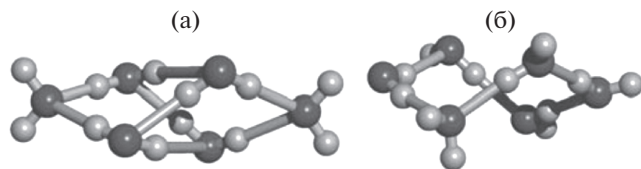


Рис. 5. Гексациклы: клетка (а) и твист-ванна (б) из молекул воды.

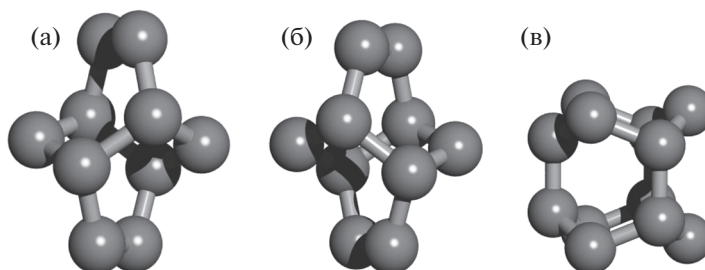


Рис. 6. Структуры 10-“th-цикла” в правой (а) и левой (б) конформациях и модуля льда-Ih (в).

Как видно из рис. 7 коэффициент корреляции между физической растворимостью пяти моносахаридов и их расчетной “геометрической растворимостью” для 10-“th-цикла” очень высок и составляет 0.99, в то время как для модуля льда лишь 0.44, что очевидно свидетельствует о более вероятном присутствии “th-циклов” в структуре связанной воды, чем льдоподобных структур. Заметим также, что структура льда Ih не обладает хиральными свойствами, в то время как “th-циклы” – структуры, построенные из твист-ванн могут быть энантиморфными, т.е. “левыми” и “правыми”, в зависимости от направления угла скручивания димера воды или твист-ванны. Хорошо известно, что существенной чертой биологически активных молекул является их гомохиральность. Особенность гидратации таких молекул хиральными параметрическими структурами связанной воды еще предстоит оценить.

Важной особенностью параметрических структур является накопление упругой энергии в кластерах, стержнях и спиралях [3]. Стержни с формулами спирали 30/11 и 40/9 начинаются с 10-“th-цикла”. Показано, что по мере удлинения стержни накапливают упругую энергию в разной степени. Наименее напряженным является, обладающий минимальным диаметром и не имеющий молекул внутри, стержень 30/11. Структура такого простейшего стержня, фактически спирали, состоящей лишь из элементов 10-“th-цикла”

наилучшим образом соответствует структуре связанной с биополимерами воде. Запасенная энергия в связанной воде может быть использована в механохимических процессах и играть роль рабочего тела в молекулярных машинах, в отличие от льдообразной структуры, требующей затраты энергии на ее разрушение. Этот аспект возможной роли связанной с биополимерами воды также требует дальнейшего развития.

В качестве заключения хочется еще раз отметить выдающуюся роль Н.А. Бульenkova в развитии обобщенной кристаллографии и стимулировании анализа топологических особенностей структуры связанной воды, а не только энергию парных взаимодействий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бульenkov Н.А. // Кристаллография. 1990. Т. 35. № 1. С. 147.
2. Бульenkov Н.А. // Биофизика. 1991. Т. 36. № 2. С. 181.
3. Лобышев В.И., Соловей А.Б., Бульenkov Н.А. // Биофизика. 2003. Т. 48. № 6. С. 1011.
4. Бульenkov Н.А. // Там же. 2005. Т. 50. № 5. С. 934.
5. Bulienkov N.A. // Fields Institute Monographs. 1998. V. 10. P. 67.
6. Марченко А.О., Соловей А.Б., Лобышев В.И. // Биофизика. 2013. Т. 58. № 1. С. 27.
7. Рубцова Е.В., Соловей А.Б., Лобышев В.И. // Там же. 2014. Т. 59. № 6. С. 1071.
8. Рубцова Е.В., Соловей А.Б., Лобышев В.И. // Вестн. Московского университета. Серия 3. Физика, астрономия. 2015. № 5. С. 33.
9. Solovei A.B., Lobyshev V.I. // Russ. J. Phys. Chem. 2006. V. 80. P. 1578.
10. Самойлов О.Я. Структура водных растворов электролитов и гидратация ионов. М.: Изд. АН СССР, 1957.
11. Chumaevskii N.N., Rodnikova M.N. // J. Mol. Liq. 2003. V. 106. P. 167.
12. Лобышев В.И., Соловей А.Б. // Биофизика. 2011. Т. 56. № 5. С. 848.
13. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. М.: Мир, 1991. 544 с.
14. Franks F. // Pure. Appl. Chem. 1982. P. 59. 1189.

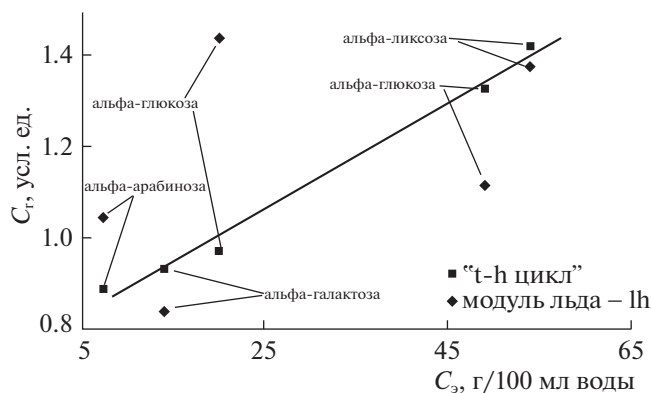


Рис. 7. Соответствие геометрической растворимости ( $C_p$ ) экспериментальному значению ( $C_s$ ).