

НГ НАУКА
11.09.2013 00:01:10

Конструкторы молекулярных машин

Физикам и математикам удалось найти действующий механизм предбиологической эволюции



Андрей Ваганов Ответственный редактор приложения "НГ-

Наука"

`/.author`

`/.autorBlock`

Тэги: наука, жизнь, эволюция



Владик

Аветисов, Сергей Нечаев: «Мы задались таким вопросом: что будет, если взять длинную полимерную цепочку, замкнуть ее в незаузленное кольцо и сжать?» Фото Андрея Ваганова

В июне 2013 года на базе Физического института имени П.Н. Лебедева РАН была создана лаборатория, которая будет заниматься темой невероятно интригующей – возникновение жизни из неживой материи. Другими словами – как эволюция неорганического вещества во Вселенной может приводить к появлению живого. Но создание такой лаборатории – это только юридическое оформление уже существовавшей несколько лет международной распределенной по типу сетевой структуры группы ученых, работающих в этом направлении. То, что называется – «самоорганизация научной среды». Сейчас в этой распределенной лаборатории участвуют исследователи из Массачусетского технологического института (США), из французских научных организаций и представители Российской академии наук. Лидеры этих исследований и вдохновители создания лаборатории – Владик Аванесович АВЕТИСОВ, доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией Института химической физики имени Н.Н. Семенова РАН и Сергей Константинович НЕЧАЕВ, доктор физико-

математических наук, в.н.с. Физического института имени П.Н. Лебедева РАН (ФИАН), в.н.с. Национального центра научных исследований (CNRS, Франция). Как физика может построить биологию – об этом с учеными беседует ответственный редактор приложения «НГ-наука» Андрей ВАГАНОВ.

Жизнь в складочку

– Какая научная проблема стала предметом исследований вашей распределенной лаборатории?

Сергей Нечаев: Двадцать пять лет назад, работая еще в Институте химической физики, я занимался узлами. Узел – объект очень интересный, потому что, с одной стороны, повсюду присутствует в нашей повседневной жизни и кажется, что нет ничего более банального, а с другой стороны, узлы исключительно сложны для строгого математического описания. Растяжение куска резины зависит от того, насколько полимерные цепи, из которых и состоит резина, переплетены. Занимаясь узлами, можно ставить интересные физические вопросы, а можно забыть про физику и погрузиться в очень красивую математику.

Возвращаясь к нашей работе, мы задались таким вопросом: что будет, если взять длинную полимерную цепочку, замкнуть ее в незаузленное кольцо и сжать? Оказалось, что структура, которая получается, имеет очень необычные свойства. Мы назвали эту структуру складчатой глобулой. Теперь американцы ее называют «фрактальная». Глобула – это конденсированное состояние макромолекул типа капли.

– А почему фрактальная?

С.Н.: С каким бы разрешением микроскопа мы ни посмотрели на эту конструкцию, мы увидим одно и то же, то есть структура в среднем повторяет себя на любом масштабе. Это и называется фрактальностью. Полимерная цепь образует на цепи маленькие складки, что при меньшем разрешении микроскопа выглядит просто как более толстая нить. В свою очередь, эта нить опять образует

маленькие складки (уже своего масштаба) и т.д.: складки в складках, которые сами в складках... Короче, «...я обернулся посмотреть, не обернулась ли она, чтобы посмотреть, не обернулся ли я...». Что удивительно – все эти складки не перепутываются! Они так и остаются жить, то есть такая складчатая структура является термодинамически равновесной. Если теперь изменить условия, например, повысить температуру, и эта складчатая структура захочет снова расправиться, то она сделает это очень быстро. Потому что на всех масштабах она не перепутана, хотя глобула и очень сильно сжата.

Красиво, нам самим это очень нравилось, но что делать с такими структурами, долго было непонятно, как не было понятно, существуют ли они в природе. В таком подвешенном состоянии эта гипотеза существовала почти 20 лет, до 2009 года. Честно говоря, все это время меня интересовали вопросы, связанные с математическим описанием таких структур. Меня самого завораживало то, что за этим стоят вопросы о статистических свойствах случайных блужданий в неевклидовых пространствах.

Объекты, обладающие неевклидовыми свойствами, присутствуют повсеместно в нашей жизни: например, лист салата топорщится и не может быть гладко расправлен на плоскости, потому что у него граница растет быстрее, чем два-пи-эр, где R – радиус; чипс (седло) тоже является примером поверхности с постоянной отрицательной кривизной, то есть неевклидовым пространством (пространством Лобачевского).

– Так что же произошло в 2009 году?

С.Н.: Группа американских исследователей из Массачусетского технологического института и Гарварда, в которую входил и наш соотечественник Леонид Мирный, сделали потрясающую экспериментальную работу. С помощью специальной методики они смогли определить, как в хромосоме человека уложена ДНК, а цепочка ДНК достигает в расправленном состоянии длины порядка двух метров, при том что упакована она в области порядка

нескольких микрон. Они создали в итоге карту контактов и определили вероятность того, что два фрагмента ДНК, находящихся вдоль цепи на каком-то расстоянии, оказались рядом в пространстве.

– Даже трудно в это поверить и представить себе, что такое возможно сделать!

С.Н.: Тем не менее... Оказалось, что эта вероятность оказалась такой же, которая предсказывалась нами для фрактальной глобулы.

– Что это дает, если мы узнаем, какой фрагмент с каким соседствует?

С.Н.: Стало сразу понятно, как из такой длинной цепи ДНК, которая безумно плотно уложена, при считывании информации (транскрипции) природе удастся вытащить достаточно длинную петлю, переписать с нее информацию на РНК, а потом убрать петлю на место; почему это происходит обратимо.

Попробуйте из клубка ниток вытащить длинный кусок, ничего не разорвав, а потом вернуть его на место. У вас это получится с большим трудом. А в молекуле ДНК это делается очень легко, потому что она не запутана, хоть и очень компактна. И причины этого мы поняли в свое время.

– И все-таки – почему эта двухметровая цепочка не запутывается? Там что – работают электростатические эффекты или что-то еще?

Владик Аветисов: Она очень длинная.

– Так, наоборот, чем длиннее нитка, тем сильнее она должна запутываться...

С.Н.: Электростатика в основном экранирована, поэтому не дает ощутимого эффекта. Владик прав, как ни странно, именно большая длина молекулы дает возможность как следует проявиться энтропии вместе с топологией: топологическое отталкивание складок

стабилизирует цепь на всех масштабах.

Здесь есть некоторая сложность. Эксперимент американцев показывает, какова структура цепи на всех масштабах. И она похожа на ту, которую мы предсказали, занимаясь фрактальными глобулами. Но почему это происходит, по каким физическим причинам ДНК незаузлена сама по себе, пока неизвестно. Во всяком случае, я этого не знаю.

– То есть вы приблизились к пониманию еще одного фундаментального свойства органической материи – она не завязывается в узлы?

С.Н.: Парадоксальность в том и заключается, что кажется очень неестественным, что полимерная цепь на всех масштабах не хочет перепутаться, то есть один кусок цепочки слабо проникает в объем, занятый другим куском. Тем не менее можно теоретически показать, что это действительно равновесное состояние.

Фабрика молекулярных машин

– Где еще это может себя проявлять? Все-таки ДНК – это очень длинная молекула.

В.А.: Вообще нас интересует все, что так или иначе связано с иерархиями. Одна из таких тем – про ДНК. А другая тема – про наномшины. Это длинная история, она тоже началась лет 25 тому назад, и тоже в Химфизике, тогда в теоргруппе академика Виталия Иосифовича Гольданского, а теперь в моей лаборатории. А привела нас к наномашинам одна из интригующих проблем в теории происхождения жизни – возникновение биологической гомохиральности. (В наблюдаемом биоорганическом мире нарушена зеркальная (хиральная) симметрия: в противоположность неживой природе в биосфере используются только левозакрученные молекулы аминокислот и только правые молекулы сахаров. Этот факт был заложен в основу разрабатываемого группой Аветисова подхода к проблеме возникновения жизни во Вселенной. У истоков

этой работы стоял академик Гольданский. – «НГН».)

Все это – фрактальная глобула и биологическая гомохиральность – было в одном и том же институте и в одно и то же время.

Фрактальная глобула – на правой стороне улицы Косыгина в группе доктора физико-математических наук Александра Гросберга, а биологическая гомохиральность – на левой стороне, ближе к Ленинскому проспекту. Вот такой была Семеновская Химфизика!

Конечно, я видел работу Гросберга, Нечаева и Шахновича про фрактальную глобулу. Но в то время меня эта работа не зацепила: нам казалось, что возникновение биологической гомохиральности никак не связано с топологией узлов и фрактальной глобулой, а ответ надо искать в стереохимии и химической кинетике.

Мы долго его там искали, но нам никак не удавалось объяснить, как возникли гомохиральные биополимеры – белки, РНК и ДНК. Мы все время обнаруживали «дыры» и противоречия в разных моделях, в том числе и в наших собственных.

Постепенно мы стали осознавать, что возникновение гомохиральности связано не столько со стереохимией, сколько с точной сборкой макромолекул. В живой клетке это делают белки, РНК и разные функциональные комплексы из белков и РНК. Они так точно манипулируют одиночными зарядами, атомами и молекулами, что их называют «молекулярными машинами». А это очень непросто, потому что на атомных масштабах все очень сильно флуктуирует. Попробуйте трясущимися руками продеть нитку в игольное ушко. Химия так не работает, а биология только так и работает.

В конце концов мы нашли вполне общее доказательство того, что без молекулярных машин, без технологии точной сборки сложных молекулярных структур гомохиральность возникнуть не могла. Очень важную роль здесь сыграла одна замечательная работа Манфреда Эйгена – но не про эволюцию гиперциклов, которую часто цитируют, а про катастрофу ошибок, про которую только сейчас стали говорить всерьез. А тогда мы были такой же «белой вороной», как и Сергей со

своими узлами в пространстве Лобачевского.



Владик Аветисов: «С этого момента и началась наша охота за наномашинами – ведь был же переход от неживой материи к живой, от химии к биологии!»
– А откуда взялись молекулярные машины в предбиологии?

В.А.: Хороший вопрос. Есть, например, белки, но это продукт очень сложного механизма сборки в живой клетке. Сначала надо собрать специальную РНК – точную копию определенного участка ДНК, гена белка, текст длиной примерно в 600–800 символов из четырехбуквенного алфавита. Эту специальную РНК собирает и проверяет целая группа молекулярных машин, которая имеет право делать не больше одной ошибки на копию. Затем эта РНК как программа поступает в большую молекулярную машину, даже не машину, а целый агрегат – рибосому, а уже она по этой программе собирает белковую полимерную цепь, которая затем загадочным образом превращается в белковую молекулярную машину.

И это только грубая схема. На самом деле процесс производства молекулярных машин в клетке очень сложный, в нем участвуют много других молекулярных машин и разных функциональных комплексов.

В некотором смысле живая клетка – это целая фабрика молекулярных машин, которые делают молекулярные машины. И все там так взаимосвязано, что для того, чтобы сделать одну молекулярную машину, нужна, условно говоря, вся фабрика, вся клетка, а такая сложная система возникнуть без молекулярных машин никак не могла. Получается вроде бы замкнутый круг – для сборки молекулярных машин нужна вся клетка, а для появления клетки нужны молекулярные машины.

Вот к этому тупику и привела нас проблема возникновения биологической гомохиральности. С этого момента и началась наша охота за наномашинами – ведь был же переход от неживой материи к живой, от химии к биологии! Возникло подозрение, не гипотеза, а только подозрение, что предбиология могла быть совсем другой, не такой, как та биология, как мы ее видим. Конечно, какая бы ни была предбиология, нужны были молекулярные машины, чтобы собирать сложные молекулярные структуры. Но они могли быть совсем не такие, как биологические молекулярные машины. А какие? Вот это вопрос – ведь прототипа вроде и нет.

И тогда мы поставили вопрос в общей форме: можно ли, оставаясь в границах физики, не выходя в биологию, сделать такую синтетическую молекулярную структуру, которая могла бы функционировать как молекулярная машина? Неважно, как она выглядит и из чего она сделана. Если да, то дальше в принципе можно думать о системах из молекулярных машин, в частности, о системах, производящих сами молекулярные машины.

Это совсем другая концепция предбиологической эволюции, потому что в ней не копируется биология, а ищется возможность появления технологии точной сборки сложных молекулярных структур, если угодно, «молекулярных артефактов». Биология – это вообще сплошные «артефакты»... Одна ДНК чего стоит! А с другой стороны, это, конечно, физика. Вопрос в том – какая. Вот этим мы с Сергеем и занимаемся.

– И как это все связано с фрактальной глобулой?

В.А.: Так вот, лет 15 назад мы решили повнимательней посмотреть на белки – самые простые молекулярные машины в клетке, не спрятано ли в них чего-то такого, что все, так сказать, просмотрели? Может быть, в них осталось что-то от их предбиологических «предков»?

Нас интересовала динамика белка, потому что динамика определяет, может ли молекулярная структура быть машиной или нет. Мы хотели понять: есть ли в динамике белка что-то особенное? Конечно, тут надо было иметь какой-то теоретический инструмент, «особым взглядом» посмотреть на экспериментальные данные. А для этого нужно было построить математическую модель, которая описывала бы движение сложной белковой структуры – а там тысячи атомов – на очень широкой шкале временных масштабов, почти 10 порядков. Это трудная задача. Если использовать обычное описание движений атомов в такой сложной структуре, как белок, то задача с математической точки зрения сразу становится абсолютно безнадежной. Даже суперкомпьютеры тут бессильны. Надо было как-то все упростить, но при этом сохранить сложность самой динамики, ее многомасштабность. Об этом говорили, но никому не удавалось решить эту задачу.

Нам, к счастью, удалось, и тут мы тоже, как и Сергей с коллегами в случае с фрактальной глобулой, использовали представления об иерархиях и самоподобии. И математика тут была использована не очень типичная для физики – ультраметрические пространства, р-адические числа и р-адические уравнения.

Честно говоря, мне очень повезло. К тому времени один из крупнейших наших математиков Василий Сергеевич Владимиров создал в Стекловке (Математический институт имени Стеклова РАН. – «НГН») уникальную в мире математическую школу по р-адическому анализу, и ее ученики, Альберт Бикулов и Сергей Козырев, попали ко мне в лабораторию. Это позволило нам сделать в динамике белка то, что не удавалось до нас никому.

С.Н.: Но этот язык был физически обусловлен. То есть вы подбирали

описание, естественно подходящее тому, что прослеживается в белках.

В.А.: Да. Из нашей теории следовало, что от комнатной температуры до температуры жидкого гелия – а в нашем распоряжении были экспериментальные данные во всем этом диапазоне температур – динамика белка меняется самоподобным образом. Или, другими словами, белок остается наномашинной даже при температуре, близкой к абсолютному нулю. Движения, конечно, замедляются, в этом отношении никаких «чудес» не происходит, но сама динамика остается такой же. Из этого следовало, что белки устроены в определенном смысле самоподобно и иерархично, и мы показали, что это согласуется с разными экспериментами, которые казались противоречивыми.

Кстати, в этот период мы с Сергеем и познакомились. Я делал доклад на конференции в Стекловке как раз о том, как описывать динамику белка ультраметрикой и как это все согласуется с экспериментом, а Сергей был на этой конференции и увидел, что то, о чем я говорю, созвучно представлениям, которые сложились у него еще в связи с фрактальной глобулой и которые он в дальнейшем развивал в других направлениях.

Пыхтит, но пока не работает

С.Н.: В тот момент меня интересовали некоторые математические игры, связанные с вложением поверхностей типа листа салата, о котором речь шла выше, в обычное трехмерное пространство. Мы с моим аспирантом из Франции в то время даже написали работу, которая называлась «О границе листа, юбке годе и конформных вложениях». Название (про юбку годе) придумала моя жена. Работу не приняли в «Письма в ЖЭТФ» из-за некоторой игривости, но приняли в Journal of Physics A, и она получила определенную известность. Так вот, я пришел к Владу, чтобы посмотреть на динамику на иерархических энергетических ландшафтах, которые имеют структуру типа «юбки годе», то есть иерархической системы складок.

В.А.: Не помню сейчас, кто сказал: «Все, что есть в математике, есть и в природе – нужны только примеры». Для p -адической (читается « p -адической». – «НГН») математики белки оказались именно таким примером. Карта контактов в ДНК тогда еще не была получена. А у меня тоже была проблема. Я не понимал, как от динамики перейти к структуре.



Сергей Нечаев: «В тот момент меня интересовали некоторые математические игры, связанные

с вложением поверхностей типа листа салата в обычное трехмерное пространство».

Фото Андрея Ваганова

– Да-да, я припоминаю, как вы говорили в одном из наших с вами интервью, что вы даже не можете нащупать физическую динамику, приводящую к возникновению биологических структур...

В.А.: Вот с Сергеем мы ее, по-видимому, и нащупали... Сейчас мы уже даже понимаем, как в принципе сделать молекулярную машину без всякой биологии. Тут сработала идея фрактальной глобулы. Мне она сразу понравилась, потому что получалось очень красиво: иерархическую динамику – как в белках – может дать фрактальная глобула, иерархично организованная структура.

Так и оказалось. Совсем недавно нам удалось показать, что наномашину можно получить, если запретить полимерной цепочке образовывать узлы в процессе коллапса в глобулярное состояние.

– Итак, есть биология, а есть, так сказать, биология-штрих, предбиология. Вам удалось найти молекулярную машину, которая работает в этой предбиологии?

В.А.: Да, похоже, мы нашли ответ на вопрос, могли ли молекулярные машины возникать без молекулярных машин, и этот ответ положительный.

– Они сейчас в природе существуют?

В.А.: Молекулярные машины небиологического происхождения?

– Да...

В.А.: Вполне возможно, это не запрещено физикой. Одну машину мы уже спроектировали на компьютере. Она совсем не похожа на белок, если посмотреть на структуру – ничего общего. А если посмотреть на динамику – буквально то же самое. И что самое важное, ее можно сделать без всякой генной инженерии, только, так сказать, физикой.

– Если пофантазировать: ваша созданная руками физическая молекулярная машина в дальнейшем породит биологию?

В.А.: В принципе – может. И это может быть другая форма жизни, тоже молекулярная, но другая.

С.Н.: Я бы сказал осторожнее. Пока то, что мы пытаемся изготовить, это не полноценная молекулярная машина, которая выполняет какую-то определенную функцию, а только «двигатель», который никакой такой работы не делает. Но он имеет те свойства, которые могут быть использованы для создания уже функционально полноценных устройств.

– Ну, а физически – из чего она состоит, эта ваша рукотворная молекулярная машина?

В.А.: Двигатель – это устройство, преобразующее тепловую энергию, например, пара или продуктов сгорания топлива, в механическое движение, например, поршня. Наша наномашина, условно говоря, делает то же самое. Дело, правда, в том, что в макромашине тепловая часть и механическая часть – это две физические разные системы, пар и поршень. А в нанодвигателе невозможно реализовать две эти части отдельно: слишком маленький масштаб устройства, и их нужно совместить в одной и той же структуре. Она должна быть похожей в некотором смысле и на пар, и на поршень одновременно. Надо как-то все так устроить, чтобы «пар» всего из пары сотен атомов мог толкнуть «поршень» тоже из нескольких сотен атомов.

То, что нам с Сергеем, с нашим коллегой с физфака МГУ Виктором Ивановым и моим аспирантом Дмитрием Мешковым удалось сделать, это показать, что полимерная цепочка, сложенная как фрактальная глобула, имеет свойства молекулярной машины. Вот так, спустя 25 лет правая сторона улицы Косыгина наконец пересеклась со своей левой стороной и фрактальная глобула помогла решить те проблемы, которые породила биологическая гомохиральность!

С.Н.: Есть четкие критерии того, что понимать под молекулярной машиной, и эти критерии «списаны» с настоящих биологических молекулярных машин, например таких, как белок миозин, который при подведении энергии (АТФ) начинает сгибаться как шарнир.

В нашем случае, для того чтобы получился нанодвигатель, надо полимерную цепочку уложить мелкими складками, в которых возмущения релаксируют быстро. Эти мелкие складки надо уложить в складки большего размера, в которых релаксация распространяется медленнее, те, в свою очередь, надо уложить в складки еще большего масштаба, и так далее до самых крупных складок, движение которых уже похоже на механику.

Если в такой структуре «нагреть» какую-то группу атомов, то через иерархию складок тепловая энергия, в конце концов, перейдет в квазимеханическое движение крупных фрагментов. Если прицепить к ним «манипуляторы», захватывающие единичные атомы и молекулы, то можно их перемещать или делать еще что-нибудь – фантазия тут неограниченна.

– Но все равно это биология, фрактальная глобула...

С.Н.: Нет, фрактальная глобула – это необязательно биология. Это можно реализовать на синтетических полимерах.

– Тогда, получается, можно поискать и в космосе эти машинки?

В.А.: Это было бы интересно. Может оказаться так, что на наномасштабах Вселенная много интереснее, чем принято об этом думать сейчас. В любом случае тем, кто планирует и финансирует программы поиска внеземной жизни, придется теперь иметь в виду, что наномшины, которые много ближе к живому, чем вода, аминокислоты и сахара, могут быть совсем не такими, как белки или РНК.

С.Н.: Я подчеркну, что мы не можем утверждать, что только так и

было в предбиологии. Но мы нашли один из примеров, который работает.

– Вы совместили в одной конструкции, условно говоря, и пар, и поршень. Но признаком живого считается возможность репликации, воспроизводства. Ваши молекулярные машины могут воспроизводить себя? Или они просто пыhtят «впустую»?

С.Н.: Наша нано-«ё-машина» пока только пыhtит...

В.А.: Ну да, ну да... Юбка годё, «ё-машина»... Жёны никогда не относятся серьёзно к тому, что мы делаем...

На самом деле для предбиологии большего и не нужно. Если мы посмотрим на клетку, то в ней нет ни одной молекулярной машины, которая бы сама себя воспроизводила. Себя воспроизводит система в целом. Конечно, любое определение тут очень условное, но мы можем смотреть на клетку как на систему молекулярных машин, производящих такие же молекулярные машины.

Можно сказать иначе: клетка – это операциональная система химической природы с функциональным замыканием. Но функциональное замыкание, то есть свойство самовоспроизведения, могло появиться гораздо позже появления операциональных химических систем как таковых. Предбиология могла отличаться от биологии именно этим. Предбиология – это эпоха зарождения точной технологии манипулирования атомами, зарядами и молекулами, эпоха создания наномашин и операциональных систем из наномашин. Как только в таких системах возникло функциональное замыкание, началась биологическая эволюция.

Кстати, мы с Сергеем и нашими коллегами из распределённой лаборатории только что написали работу о том, как эволюционируют случайные сети. Язык сетей очень удобен для описания сложных функциональных систем. Оказалось, что там тоже есть критическое поведение типа катастрофы ошибок. Получается, что сложная функциональная система может приобрести новое качество, только когда элементы этой системы точно выполняют свои функции, то

есть являются молекулярными машинами.

– А сами по себе они могут возникнуть, ваши молекулярные машины?

С.Н.: Да, могут! И их возникновение обусловлено исключительно химией и физикой, а не тонко организованной биологией.