

## ХИРАЛЬНОСТЬ КАК ПЕРВИЧНЫЙ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛЬ ИЕРАРХИЧЕСКИХ УРОВНЕЙ В МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

© 2013 г. В.А. Твердислов

*Физический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова,  
119991, Москва, Воробьевы горы*

*E-mail: tverdislov@mail.ru*

Поступила в редакцию 21.11.12 г.

Выявлена синергетическая закономерность, имеющая общий физико-химический и биологический смысл: эволюционирующая система, обладающая запасом свободной энергии и характеризующаяся элементами хиральной асимметрии, находясь в пределах одного иерархического уровня, способна в процессе самоорганизации изменять тип симметрии, повышая свою «сложность», но сохраняя знак преобладающей хиральности («правой» – D или «левой» – L закрученности). Та же система имеет тенденцию к спонтанному формированию последовательности иерархических уровней с чередующимся знаком хиральности заново образующихся структур и с увеличением их относительного масштаба. В живых системах иерархичность сопряженных уровней макромолекулярных структур, начинающаяся с «нижнего» асимметричного углерода, служит антиэнтропийным фактором, а также структурной основой «выделенных механических» степеней свободы в молекулярных машинах. Прослеживается закономерное чередование знака хиральности D-L-D-L при переходе на более высокий уровень структурно-функциональной организации ДНК, так же как и смена знака хиральности L-D-L-D при переходе на более высокий уровень структурно-функциональной организации белковых структур. Знакопеременные хиральные иерархии ДНК и белков в свою очередь образуют комплексно сопряженную хиральную пару, которая представляет собой ахиральный инвариант, «закрывающий» молекулярно-биологический блок живых систем. Способность атома углерода образовывать хиральные соединения является существенным фактором, определившим углеродную основу живых систем на Земле, а также их развитие через череду хиральных бифуркаций. Разграниченная знаком хиральности иерархичность макромолекулярных структур предопределила возможность «блочного» характера биологической эволюции.

*Ключевые слова: симметрия, хиральность, иерархичность, ДНК, белки, фракталы.*

Время от времени оживляется обсуждение ключевой физической проблемы молекулярной биологии, связанной с критериями дискретности в иерархии структур важнейших биологических макромолекул и надмолекулярных образований. В среде биофизиков памятливы дискуссии, посвященные этой проблеме, и яркие ее участники – Л.А. Блюменфельд, М.В. Волькенштейн, С.Э. Шноль, Д.С. Чернавский, Г.М. Франк и многие другие. В тех обсуждениях формировались современные представления о самоорганизации в молекулярно-биологических системах и о молекулярных машинах. По-видимому, на вопрос относительно базового инструмента стратификации в макромолекулярных системах появился разумный ответ – это знакопеременная хиральность, соответствующая каждому следующему уровню организации.

Основанием для подобного утверждения служит наблюдающаяся в неживой и живой

природе общая тенденция формирования хиральных иерархических структур со следующими особенностями [1,2]:

– система, обладающая запасом свободной энергии и элементами хиральной асимметрии, находясь в пределах одного иерархического уровня, способна в процессе самоорганизации изменять тип симметрии, повышая свою «сложность», но сохраняя знак преобладающей хиральности («правой» – D или «левой» – L закрученности);

– та же система при прохождении сквозь череду бифуркаций имеет тенденцию к спонтанному формированию последовательности иерархических уровней с изменяющимся знаком хиральности заново образующихся структур и с увеличением их относительного масштаба.

Ниже рассмотрены соответствующие примеры из области механики, физической химии и молекулярной биологии.

## НЕЖИВЫЕ СИСТЕМЫ

В качестве иллюстрации к первому утверждению имеется достаточное количество примеров несимметричного развития хиральных систем, связанных с полимеризацией или структурообразованием в синтетических полимерах [3]. Так, полиизоцианаты, синтезируемые из ахиральных мономеров, образуют хиральные спиральные полимеры в равных количествах [4]. Однако незначительное нарушение ахиральности при введении в среду малого количества хирального аналога мономера приводит к значительной хиральной поляризации (избытку одного из энантиомеров по отношению к рацемату). Здесь мы имеем дело с известным в химии эффектом «затравки», в данном случае хиральной.

В той же статье [4] приведен еще один пример существенного влияния малого смещения хирального баланса, связанного с разделением энантиомеров аминокислот в равновесной гетерогенной системе, состоящей из твердой и жидкой фаз. Хиральная поляризация в несколько процентов может приводить к огромной хиральной поляризации раствора, вплоть до практически чистого энантиомера в случае серина [5]. Это связано с известными различиями в относительной растворимости чистых энантиомеров и рацематов, что служит основанием для разделения энантиомеров путем кристаллизации [6]. Важно, что в этом случае система равновесна, в отличие от рассмотренной выше существенно неравновесной ситуации при кинетическом усилении за счет автокаталитической реакции [5].

В рамках развиваемого подхода приведенные примеры напрямую иллюстрируют первое положение высказанного выше полуэмпирического правила относительно развития несимметричных по количеству энантиомеров химических систем по пути усложнения, но с сохранением (или даже увеличением) степени преобладания одного из хиральных компонентов.

Что касается второго положения, то и здесь можно привести ряд примеров из области неживой природы.

**Скручивание упругих нитей.** Упругий шнур, закрученный в одиночную спираль (L или D) с некоторым перенапряжением, при сложении спонтанно скручивается во вторичную суперспираль другого знака хиральности (уже соответственно, D или L). При этом увеличивается и радиус спирали и ее шаг. В данном случае система понижает запас свободной энергии за счет уменьшения упругих напряжений вследствие ее перераспределения по новым степеням

свободы. Подобный же эффект наблюдается, если первоначально закручены два параллельных шнура. Аналогичный феномен мы встречаем при описании суперспиралей в кольцевых ДНК [7–9].

**Конвективные структуры на поверхности жидкости.** В работе [10] описано возникновение спиральных конвективных микроструктур, возникающих на поверхности остывающей и испаряющейся жидкости. Термограммы в инфракрасном диапазоне регистрируют их возникновение как результат суперпозиции термогравитационных эффектов Рэлея–Бенара и капиллярных – Марангони. Здесь существенны кооперативные поверхностные эффекты в приповерхностном микрослое, объединенном температурным градиентом. Когда множественные связанные между собой воронкообразные микротечения закручены по часовой стрелке, весь поверхностный слой приобретает общее вращение в обратную сторону. Естественно, здесь выполняется закон сохранения момента импульса.

**Ленгмюровские текстуры на поверхности хиральных растворов.** Показательным в отношении переключения знака хиральности и масштаба структуры является пример формирования квазистационарных спиральных структур на поверхности водных растворов синтетических L- и D-фосфолипидов [11]. С помощью лазерной брюстеровской микроскопии авторами было показано, что «левые» изомеры образуют «правые» спирали размером в несколько миллиметров, а «правые» изомеры – «левые» спирали. Таким образом, уровень молекулярных асимметрий сменяется асимметриями макроскопических размеров типа двумерных кристаллов и, что крайне существенно, другого знака хиральности. Заметим, что из рацемического раствора образуется поверхностная структура (текстура), включающая оба типа спиралей.

**Хиральные струны и суперспирали.** Еще один пример уже из наших работ, выполненных совместно со С.В. Стомбуном и коллегами [12]. Экспериментально установлено, что в гомохиральных растворах трифторацетилованных аминокислот в циклогексане, бензоле и других растворителях, а также в водном растворе фенилаланина наблюдается образование струн – анизометрических (отношение длины к диаметру  $\sim 10^2$ – $10^5$ ) спиральных структур, обладающих характерной жесткостью. D-изомер одного из аминокислот за счет диполь-дипольных взаимодействий формирует левую супрамолекулярную хиральную струну, свивающуюся в правую суперспираль.

Во всех приведенных примерах подтверждается правило смены знака хиральности при

переходе к структурам более высокого уровня. Перечень примеров можно продолжить, вспомнив о сопряженных турбулентностях разной направленности в океанических и атмосферных стратах – «хетонах». В общем же следует заметить, что в каждом конкретном случае мы можем иметь дело с абсолютно разными физическими механизмами хиральных преобразований. Важно, что в одном случае система стационарно развивается с сохранением энантиоселективных предпочтений, в другом случае через бифуркационный переход система формирует новую структуру с измененным знаком хиральности. Еще раз отметим, что речь идет не о тривиальном образовании энантиомера, а об образовании нового сопряженного с исходным объекта. Можно полагать, что отмеченное свойство неживых систем стало системным принципом салтаторного развития многомерной биосферы.

### ЖИВЫЕ СИСТЕМЫ

По-видимому, впервые в биомолекулярных системах в качестве цельных блоков нами выделены знакопеременные иерархии хиральных структур в последовательности от «нижнего» асимметричного углерода мономеров до суперспиралей и надмолекулярных структур: D-L-D-L для ДНК и L-D-L-D для белков [2].

Молекулы дезоксирибозы, соединенные фосфодиэфирными связями, образуют полимерный остов ДНК и являются D-изомерами, тогда как включающие их нуклеотиды, формирующие боковые группы полимерной цепи, находятся преимущественно в левой форме (гош-конформации). Двойная спираль ДНК — правая. Последующая сверхспирализация, свойственная полугибким полимерным цепям ДНК, имеет топологическую природу и проявляется в обретенности всегда «левой» закрученности «правых» двойных спиралей кольцевых молекул, как, например, у бактерий [7,8]. Это известные данные, которые в совокупности, по всей вероятности, не сопоставлялись: *отмечается закономерное чередование знака хиральности D-L-D-L при переходе на более высокий уровень структурно-функциональной организации ДНК.*

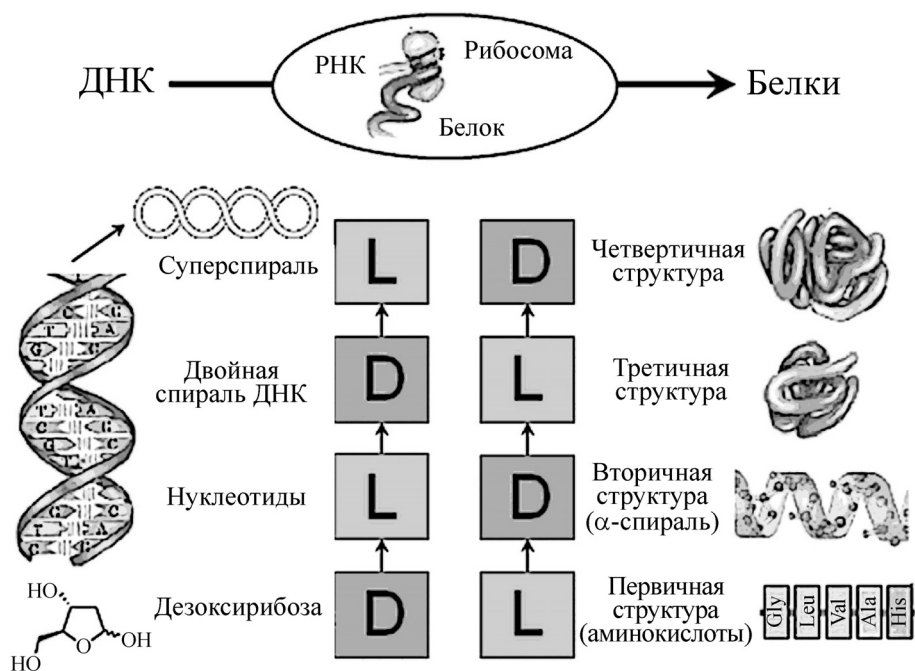
Подобное чередование наблюдается и по цепочке белковой структурной иерархии: синтезируемые рибосомами полипептидные цепи белков сформированы из L-аминокислот, тогда как важнейшая универсальная вторичная структура –  $\alpha$ -спираль – всегда правая. Что касается энергетически предпочтительных, образованных ансамблями  $\alpha$ -спиралей сверхвторичных

структур, хирально выраженными являются левые суперспиралы в фибриллярных белках. Подобные структуры обнаружены в фибриллярных белках:  $\alpha$ -кератине, тропомиозине, парамиозине и легкой цепи меромиозина [8,13,14]. Короткие участки такой сверхвторичной структуры обнаружены в глобулярных белках, содержащих  $\alpha$ -спиралы, упакованные примерно параллельно или антипараллельно. Заметим, что относительная направленность  $\alpha$ -спиралей безразлична, так как в обоих направлениях сама спираль – правая. Известными примерами упаковки спиралей, приближающейся к линейной, являются гемеритрин, белок оболочки вируса табачной мозаики, бактериородопсин, оболочки некоторых бактериофагов, тирозил-тРНК-синтетаза и т.д. [14].

В этом случае мы снова говорим о топологическом соответствии двух изменяющих знак хиральных структурных уровней, как и в случае суперспирализации ДНК. Суперспирализация  $\alpha$ -спиралей выгодна и энергетически, поскольку возникающая укладка боковых групп способствует образованию дополнительных ван-дер-ваальсовых контактов между  $\alpha$ -спиральями [15]. Если взаимодействующие боковые цепи гидрофобны, то уменьшение свободной энергии такой структуры будет особенно эффективным, поскольку, располагаясь вдоль оси суперспиралей, боковые цепи становятся экранированными от контактов с молекулами воды. И далее: внутриклеточные надмолекулярные структуры типа микрофиламентов в мышцах или в кортикальном слое, а также микротрубочек цитоскелета являются правыми спиральями, свитыми из глобулярных белковых молекул, соответственно, актина и  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулинов.

*Последовательность смены знака хиральности в структурно-функциональной иерархии белковых структур подобна той, что мы наблюдали для ДНК: L-D-L-D. Очевиден сдвиг по фазе, поскольку белковая иерархия стартовала с L-аминокислот, а нуклеотидная – с D-углевода дезоксирибозы.* Отметим, что предложенная классификация иерархических уровней макромолекул определенным образом отличается от общепринятой номенклатуры первичных, вторичных и т.д. структур (см. рисунок).

Приведенные иерархии отражают дискретность в макромолекулярных структурах клеток от первичной (точнее, от «первичной» асимметричной структуры) до четвертичной. Строгое чередование знака хиральных уровней является нелинейным инструментом, «защелкой», фиксирующей сквозные взаимодействия в иерархии молекулярных структур в условиях де-



Знакопеременные хиральные иерархии структурных уровней ДНК и белков, образующих хиральную пару, составляющую ахиральный блок – инвариант молекулярно-биологического цикла.

структивного теплового шума. По-видимому, в этом состоит находка Живой природы в борьбе с энтропией. Хиральная сцепленность структурных уровней между собой обеспечивает кооперативность конструкции, возможность формирования выделенных степеней свободы в клеточных молекулярных машинах, преобразующих энергию, вещество, информацию. Подобные «механические» степени свободы, не обменивающиеся энергией с тепловыми степенями свободы из-за разницы в характерных временах релаксации, реализуются с помощью связанных конструкций «рычагов» и «шарниров», составляющих хиральные детали машин [16]. В целом же все машины, включая молекулярные, являются хиральными объектами, реализующими однонаправленную цикличность функционирования. Обратимые машины работают по разным кинетическим траекториям.

В свою очередь ДНК и белки как гетерохиральные иерархические структуры сами образуют хиральную пару, которая составляет единый ахиральный инвариант, который, как нам представляется, является высшей и универсальной единицей молекулярной биологии, базовым блоком эволюционного развития биосферы. Этот сопряженный блок «ДНК-белок» составляет хиральную оболочку, целесообразно заполняемую в ходе эволюционного развития какого-либо таксона либо четырьмя нуклеотидами, либо двадцатью аминокислотами соот-

ветственно. В данном подходе система «РНК-рибосомы-специализированные белки (факторы транскрипции)» может быть рассмотрена как клеточная машина, реализующая прямые и обратные связи внутри выделенного блока посредством комплементарных взаимодействий хиральных структур на всех уровнях молекулярной организации. Заметим, что обсуждаемый блок является инвариантом по той причине, что в «зазеркалье» он будет выглядеть точно таким же образом, поскольку каждый элемент схемы дважды претерпит зеркальное преобразование.

Регулярность системы, составившей блок молекулярной биологии и проявившейся в хиральной периодичности ее иерархических элементов, явным образом свидетельствует о базовом принципе дуалистического развития биосферы, основанном на свойствах углерода как асимметричного атома. Все другие его свойства, связанные с обратимым включением его простейших соединений в биогеосферный круговорот, безусловно, важны, но, в относительной степени, вторичны. Заметим, что на уровне обсуждаемого блока завершается прямое действие хирального углерода на биологические системы.

Первичное фракционирование абиогенно возникавших на древней Земле рацематов хиральных соединений углерода мы связываем с «холодной пленкой» поверхностного микрослоя

морской воды в малых водоемах типа дарвиновских луж. Именно там, где на основании наших экспериментов можно предполагать шли процессы формирования предшественников живых клеток [17,18]. Установлено, что в микробрызгах, прекурсорах пробионтов, наблюдается преобладание L-изомеров аминокислот. По-видимому, с этого началась функциональная специализацию энантиомеров аминокислот: L-аминокислоты «ушли» во внутриклеточный рибосомальный синтез белков, а D-изомеры стали выполнять регуляторные функции, что теперь вполне надежно установлено и отражено в новой концепции «хиральной чистоты биосферы» [19,20]. Живой природе в разной степени необходимы все энантиомеры, но для разных функций.

Самоорганизация на более высоких морфологических уровнях, например клеточных, связана с автоволновыми процессами в активных средах, причем динамическое сопряжение молекулярных и макроскопических хиральных структур достигается канализированием автоволновых процессов в мембранных оболочках, являющихся, в свою очередь, иерархическими хиральными структурами (L-фосфолипиды, белки каналов, насосов, рецепторов). Подобным образом клетке удается осуществить сопряжение систем и процессов, существенно отличающихся по характерным размерам и временам. На этих уровнях тепловые флуктуации в распределенных активных средах не играют существенной роли в развитии автоволновых процессов, однако существенны при формировании локальных водителей ритма — пейсмекеров.

В заключение добавим, что известные фрактальные модели иерархических систем характеризуются сохранением знака хиральности в разномасштабных инвариантах, что не соответствует обсуждаемому классу природных объектов. Нам представляется, что необходим поиск новых теоретических подходов и разработка адекватного математического аппарата для создания моделей природных систем со знакопеременной хиральной иерархией.

Автор благодарит своих коллег Л.В. Яковенко, М.С. Попцову, А.Э. Сидорову, А.Н. Тихонову, С.В. Стомбуна за поддержку, полезные дискуссии и помощь в работе.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. A. Tverdislov, arXiv:1211.4272 (2012).
2. В. А. Твердислов, А. Э. Сидорова и Л. В. Яковенко, *Биофизика* **57** (1), 146 (2012).
3. В. И. Гольдманский и В. В. Кузьмин, *Успехи физ. наук* **157** (1), 3 (1989).
4. L. D. Barron, in: *Chirality at the Nanoscale: Nanoparticles, Surfaces, Materials and more*, Ed. by D. B. Amabilino (WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2009), pp. 1–27.
5. R. Plasson, D. K. Kondepudi, H. Bersini, et al., *Chirality* **19**, 589 (2007).
6. E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (John Wiley & Sons, New York, 1994).
7. Т. Уэй, *Физические основы молекулярной биологии* (Издательский дом «Интеллект», Долгопрудный, 2010).
8. A. Liljas, et al., *Textbook of Structural Biology* (World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd New Jersey, London, Singapbre, 2009).
9. Ph. C. Nelson, *Science* **337**, 1045 (2012).
10. Г. Р. Иваницкий, А. А. Деев и Е. П. Хижняк, *Успехи физ. наук* **175** (11), 1207 (2005).
11. N. Nandi and D. Vollhardt, *Chem. Rev.* **103** (10), 4033 (2003).
12. С. В. Стовбун и А. А. Скоблин, *Вестн. МГУ. Сер. 3, Физика, астрономия, № 3*, 35 (2012).
13. C. Branden and J. Tooze, *Introduction to Protein Structure*, 2nd ed. (Published by Garland Publishing, Inc., NY, 1999).
14. Г. Шульц и Р. Ширмер, *Принципы структурной организации белков* (Мир, М., 1982).
15. А. В. Финкельштейн и О. Б. Птицын, *Физика белка* (Книжный дом Университет, М., 2012).
16. L. A. Blumenfeld and A. N. Tikhonov, *Biophysical Thermodynamics of Intracellular Processes. Molecular Machines of the Living Cell* (Springer-Verlag, New-York, 1994).
17. Л. В. Яковенко и В. А. Твердислов, *Биофизика* **48** (6), 1137 (2003).
18. В. А. Твердислов и Л. В. Яковенко, *Вестн. МГУ. Сер. 3, Физика, астрономия, № 3*, 3 (2008).
19. В. А. Твердислов, Л. В. Яковенко, А. А. Ивлиева и И. Л. Твердислова, *Вестн. МГУ. Сер. 3, Физика, астрономия, № 2*, 3 (2011).
20. В. А. Твердислов, А. Э. Сидорова и Л. В. Яковенко *Биофизическая экология* (URSS, КРАСАНД, М., 2012).

## **Chirality as a Primary Switch of Hierarchical Levels in Molecular Biological Systems**

**V.A. Tverdislov**

*Chair of Biophysics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory, Moscow, 119991 Russia*

A synergetic law, being of common physicochemical and biological sense, is formulated: any evolving system that possesses an excess of free energy and elements with chiral asymmetry, while being within one hierarchical level, is able to change the type of symmetry in the process of self-organization increasing its complexity but preserving the sign of a prevailing chirality (left – L or right – D twist). The same system tends to form spontaneously a sequence of hierarchical levels with alternating chirality signs of de novo formed structures and with an increase of the structures relative scales. In living systems, the hierarchy of conjugated levels of macromolecular structures that begins from the “lowest” asymmetric carbon serves as an anti-entropic factor as well as the structural basis of “selected mechanical degrees of freedom” in molecular machines. During transition of DNA to a higher level of structural and functional organization regular alterations of the chirality sign D-L-D-L and L-D-L-D for DNA and protein structures, respectively, are observed. Sign-alternating chiral hierarchies of DNA and protein structure, in turn, form a complementary conjugated chiral pair that represents an achiral invariant, that “consummates” the molecular-biological block of living systems. The ability of a carbon atom to form chiral compounds is an important factor that determined carbon basis of living systems on the Earth as well as their development through a series of chiral bifurcations. The hierarchy of macromolecular structures demarcated by the chirality sign predetermined the possibility of the “block” character of biological evolution.

*Key word: symmetries, chirality, hierarchy, DNA, proteins, fractals*