

# ХИРАЛЬНОСТЬ

*НАРУШЕНИЯ СИММЕТРИИ  
В МОЛЕКУЛЯРНОЙ  
БИОЛОГИИ*



**В.А.Твердислов**

Дубна 23.10.2018

***«Насколько я знаю,  
все физические результаты a priori  
имеют свои источники в  
симметрии»  
Герман Вейль***

***«Развитие Вселенной с момента ее  
возникновения выглядит  
как непрерывная последовательность  
нарушений симметрии...  
Феномен жизни естественно вписывается в  
эту картину».  
Фриман Дж. Дайсон***

*«Through the Looking-Glass,  
and What Alice Found There»  
Lewis Carroll (1871)*

Хиральность (*χειρ* = рука) — свойство молекулы или объекта быть несовместимым со своим зеркальным отображением при любых комбинациях перемещений и вращений в трёхмерном пространстве.

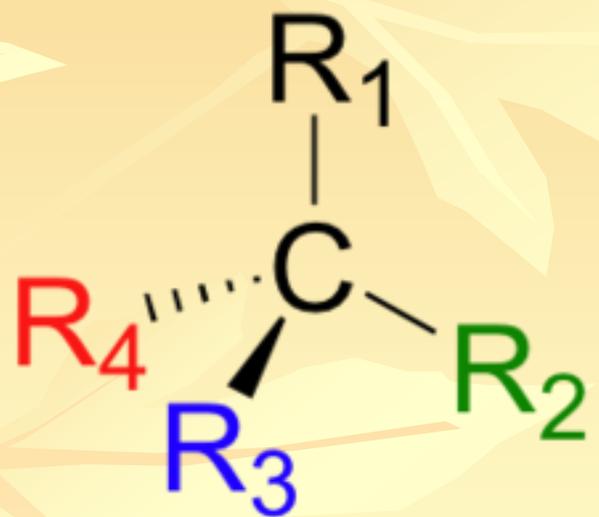
В энантиомере (энантиоморфе) отсутствует симметрия относительно сторон и осевая симметрия.

$IX = IV + V$



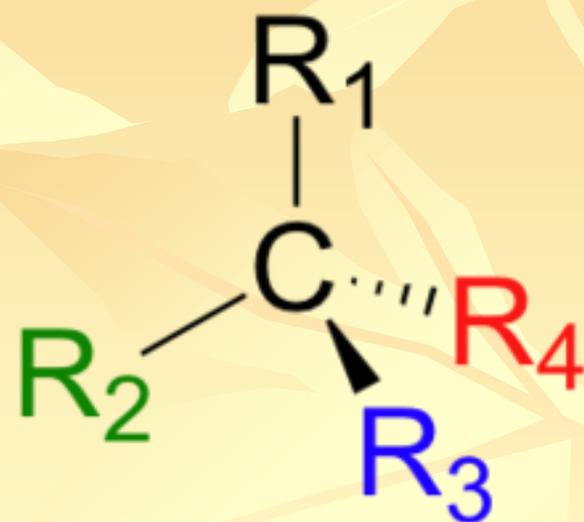
$V + VI = XI$

**УГЛЕРОД -  
ПЕРВООСНОВА  
ХИРАЛЬНОГО  
ДУАЛИЗМА  
В БИОСФЕРЕ**



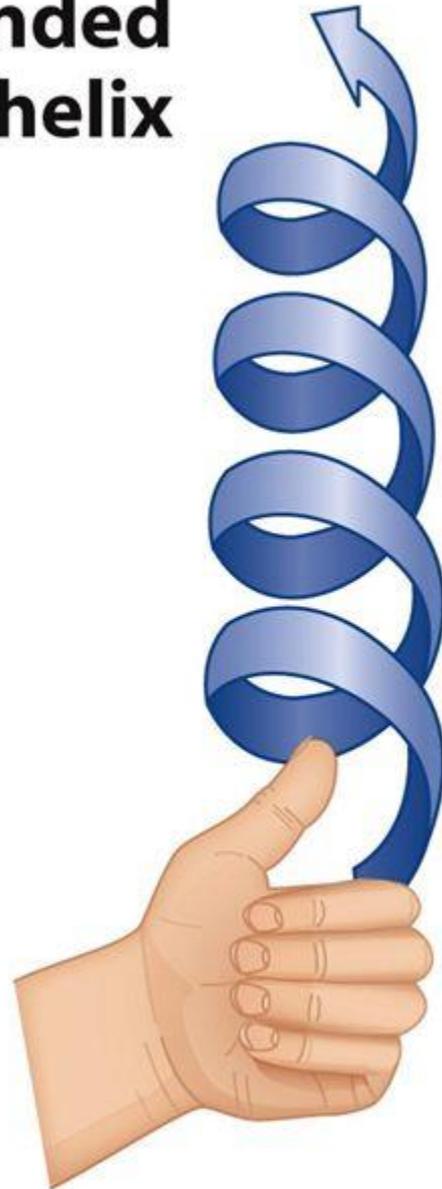
A

$\sigma$

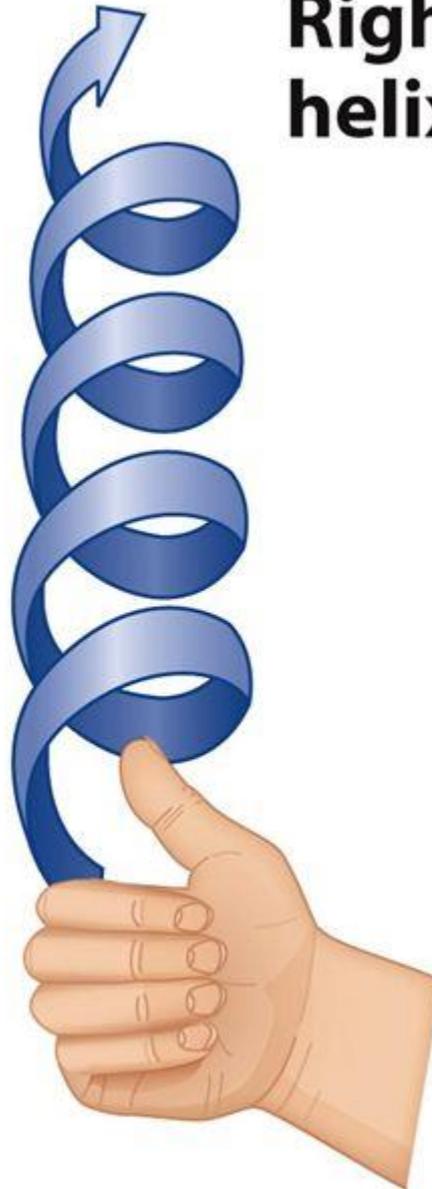


B

**Left-handed  
helix**



**Right-handed  
helix**



**Box 4-1**

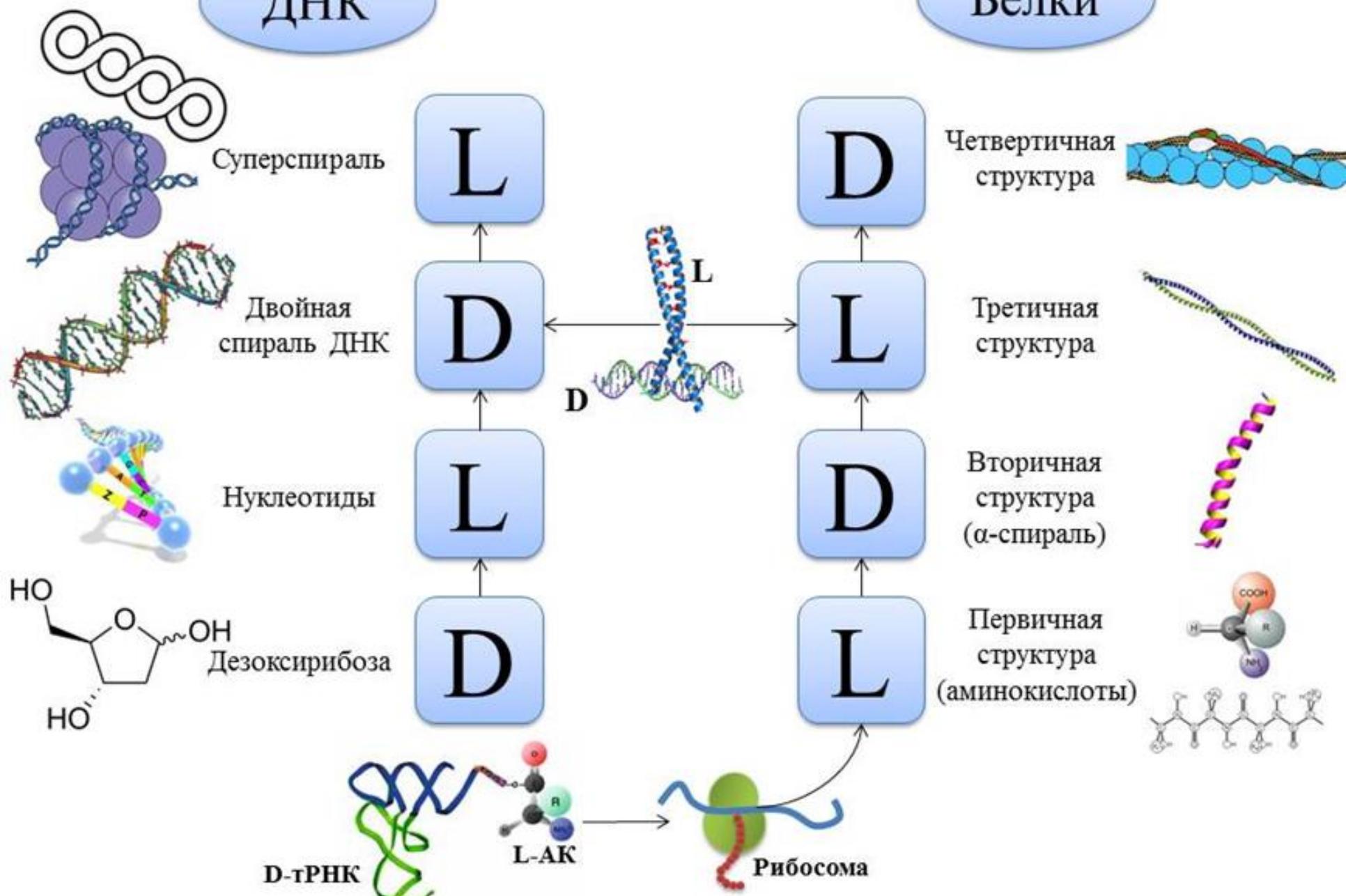
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*

© 2008 W. H. Freeman and Company

**Left and right handedness**

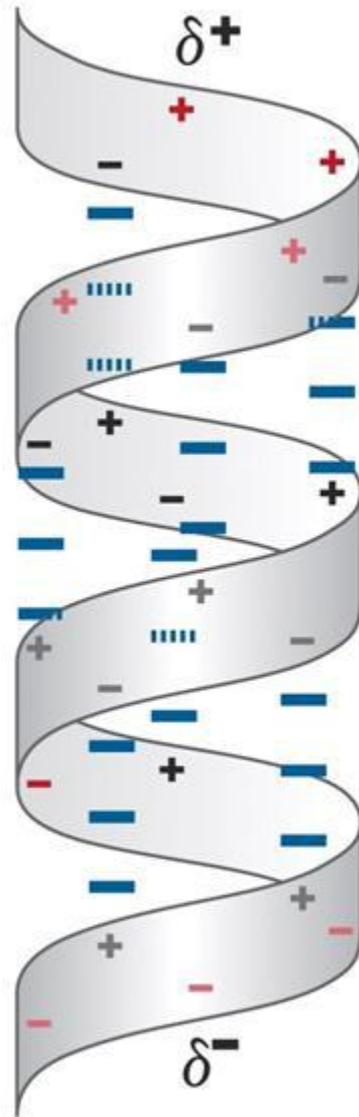
# ДНК

# Белки





**N-конец**

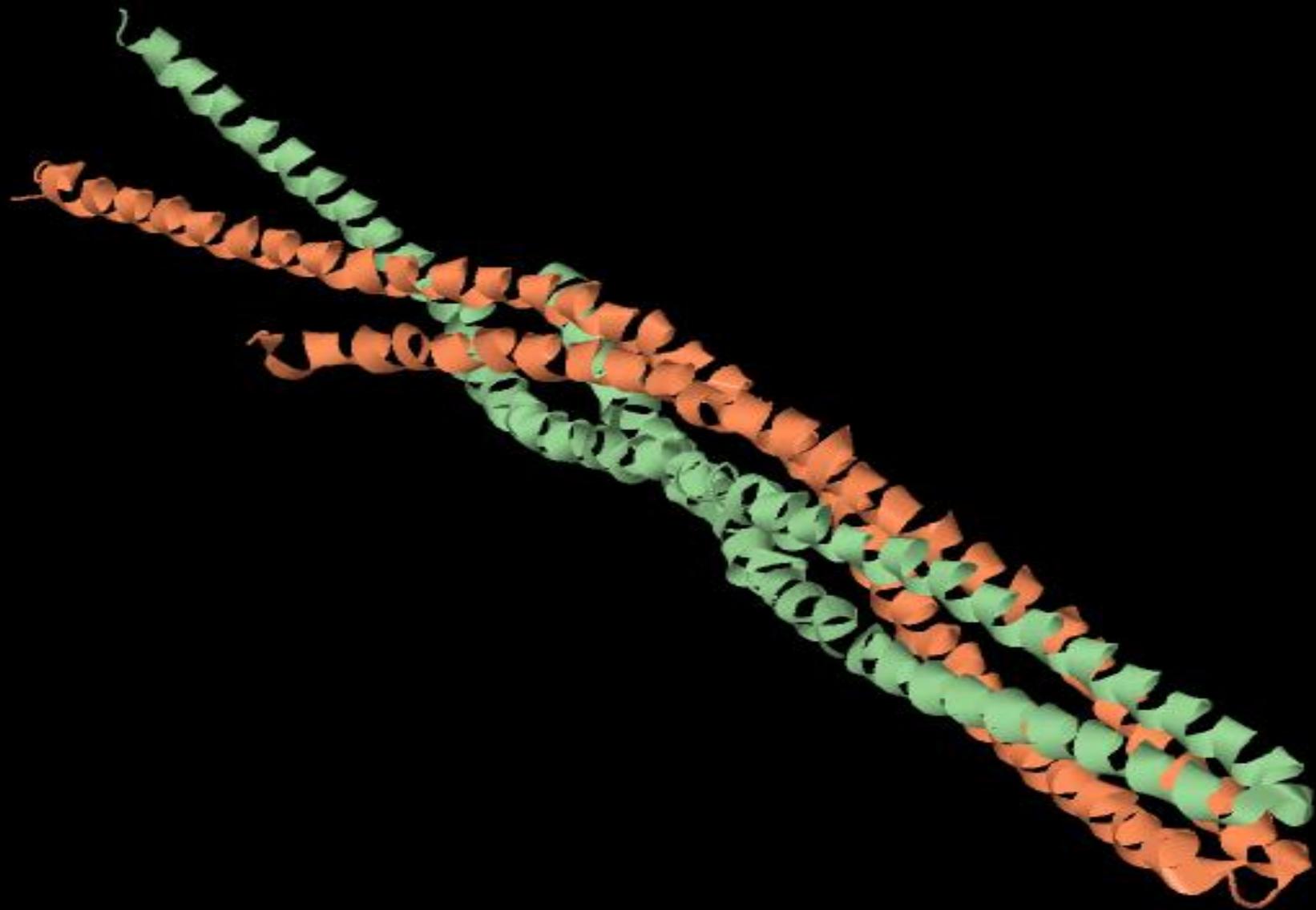


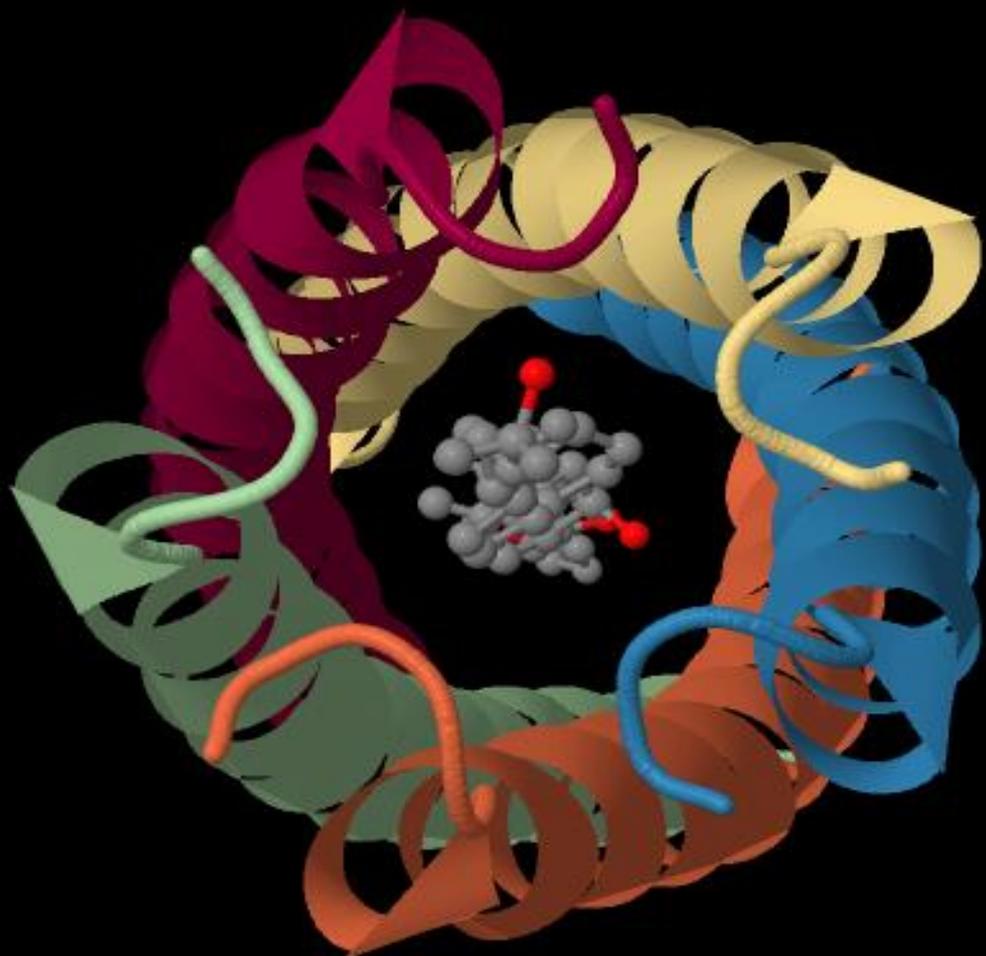
**C-конец**

# Структура кератинового микрофиламента









# Белок-белковые взаимодействия

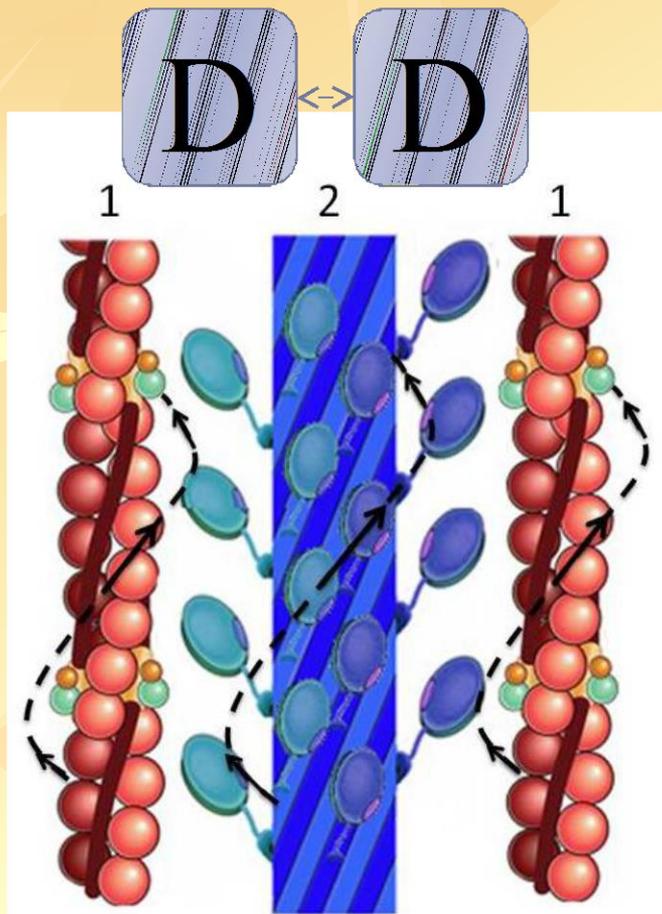


Рис. 1. Схема структуры взаимодействия актиновой фибриллы (1) с миозиновой фибриллой (2). Пунктирными стрелками показаны направления спирализации.

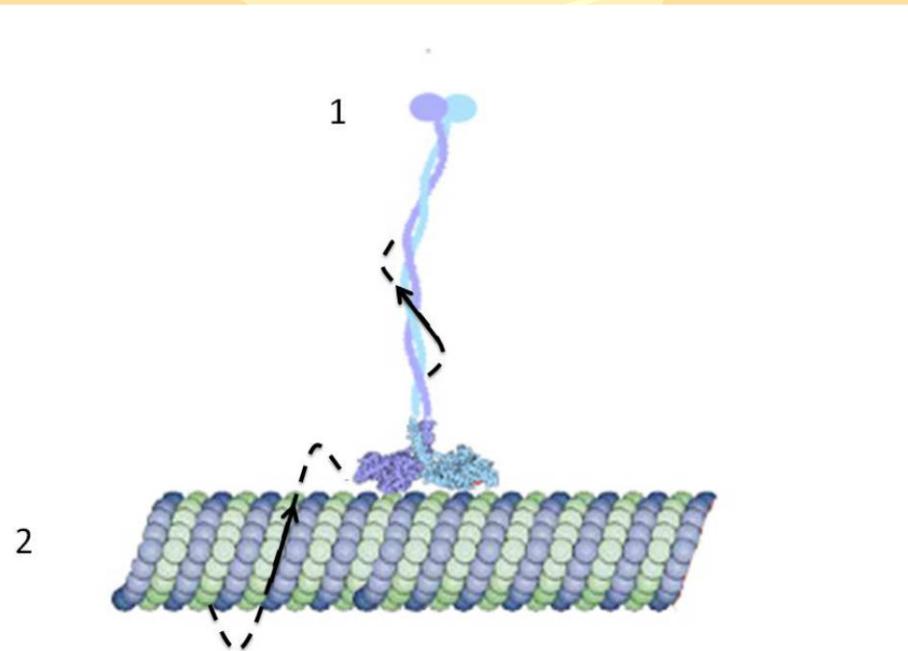
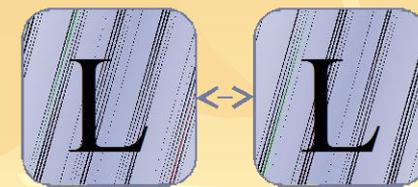


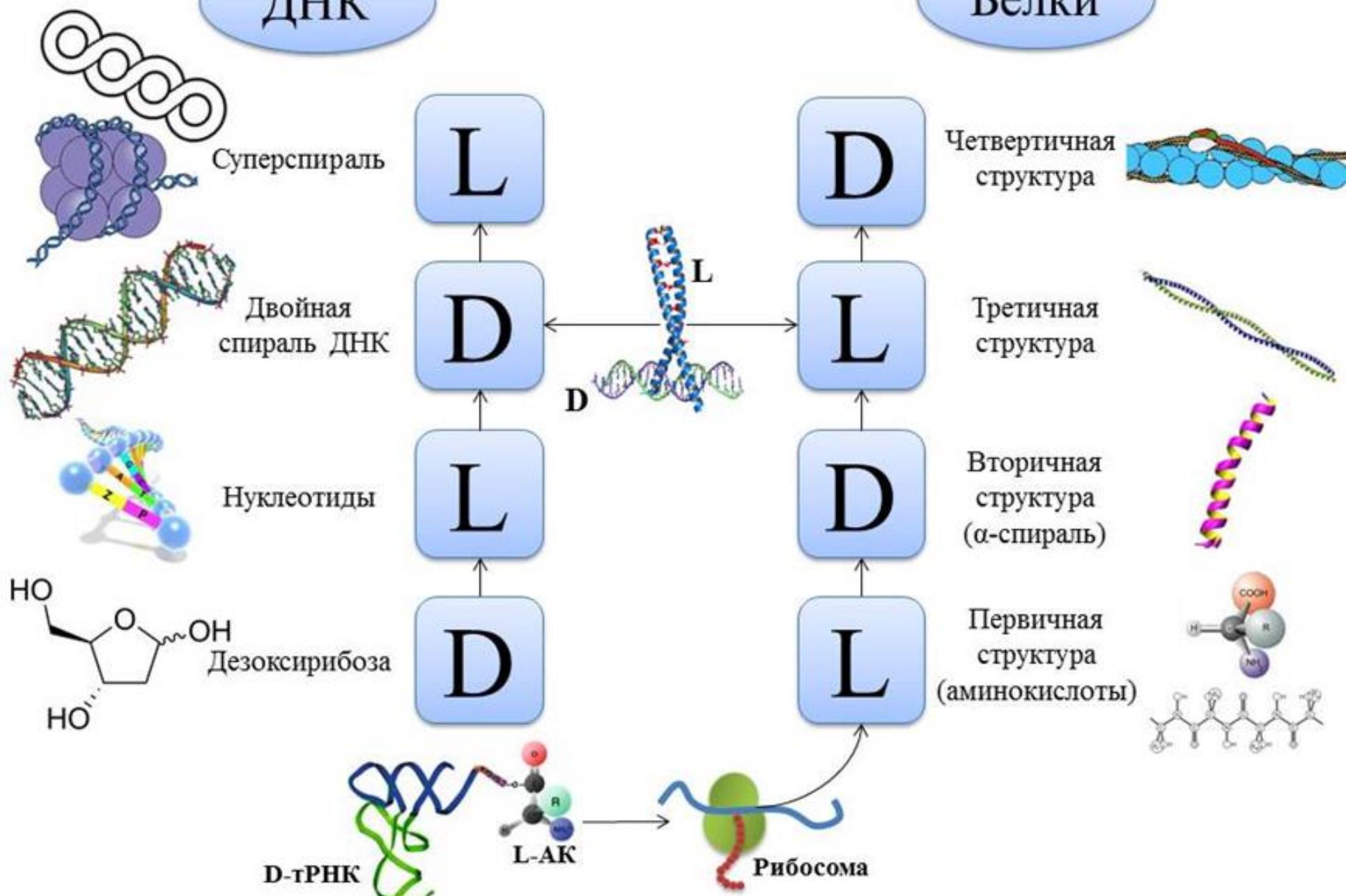
Рис. 2. Схема структуры взаимодействия кинезина(1) с микротрубочкой (2). Пунктирными стрелками показаны направления спирализации.

При переходе на более  
высокий уровень  
структурно-функциональной  
организации белковых  
структур выявлена  
закономерная смена знака  
хиральности

L-D-L-D

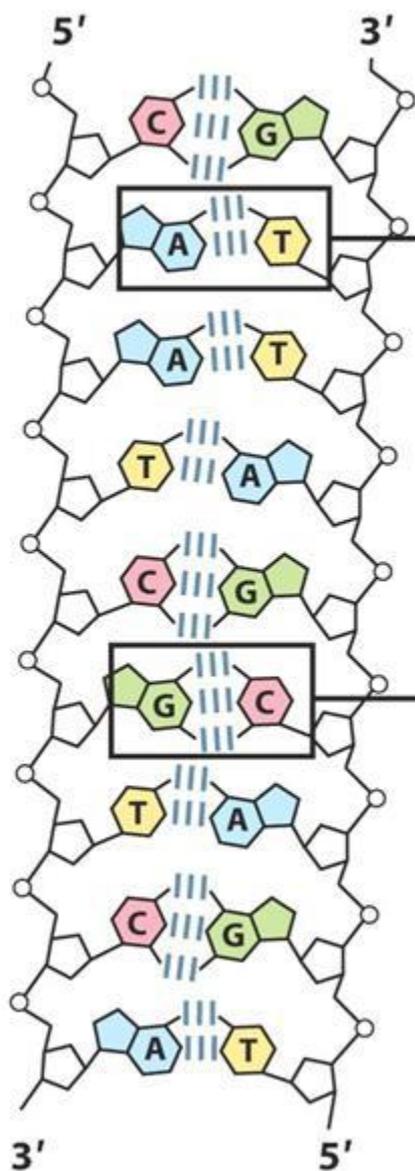
# ДНК

# Белки



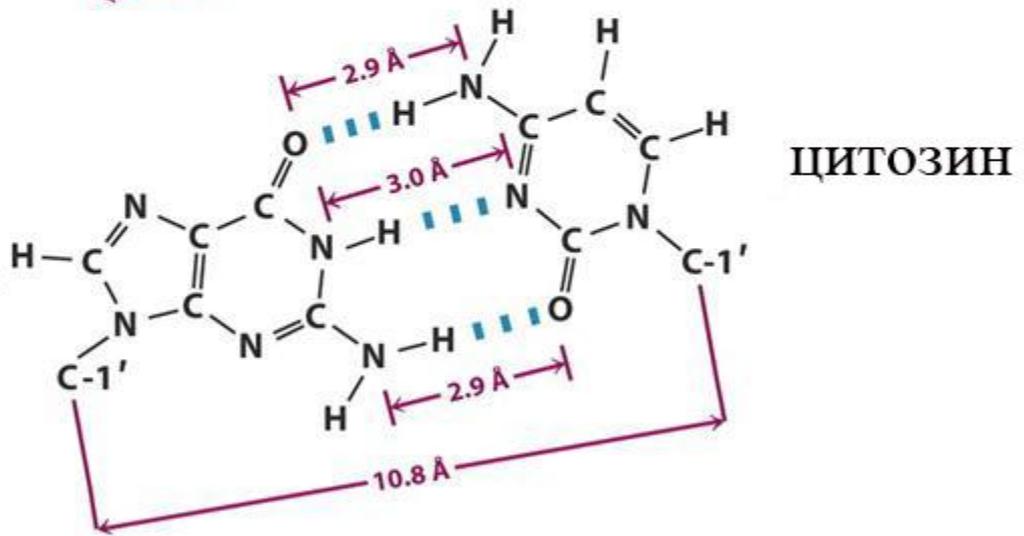
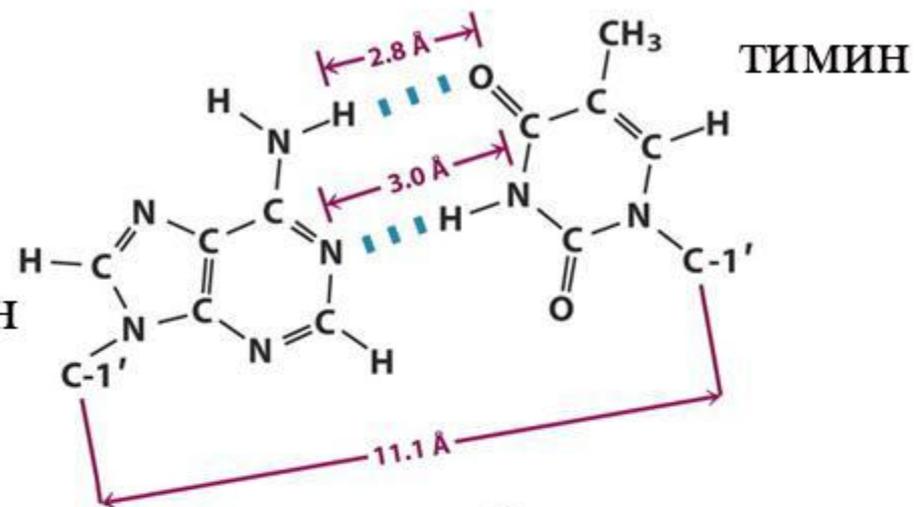
При переходе на более  
высокий уровень  
структурно-функциональной  
организации ДНК выявлено  
закономерное чередование  
знака хиральности

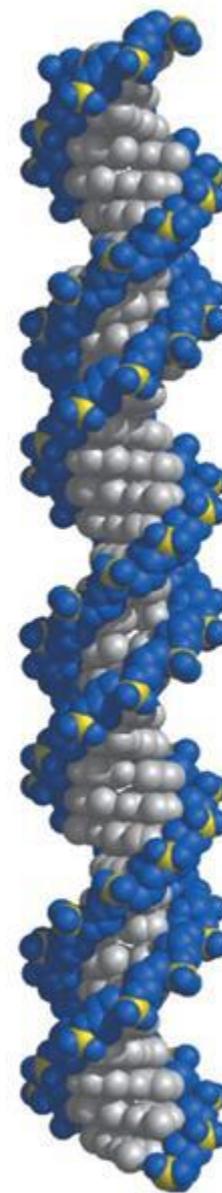
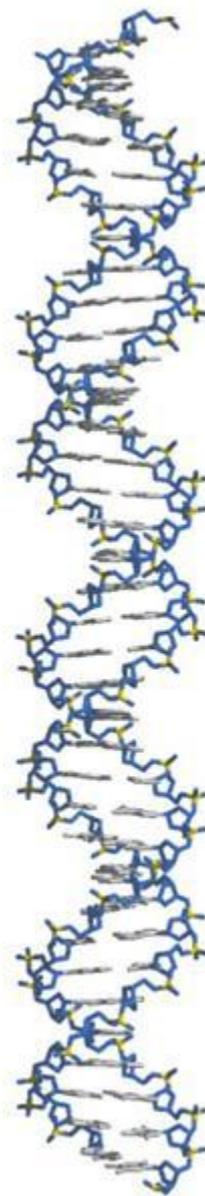
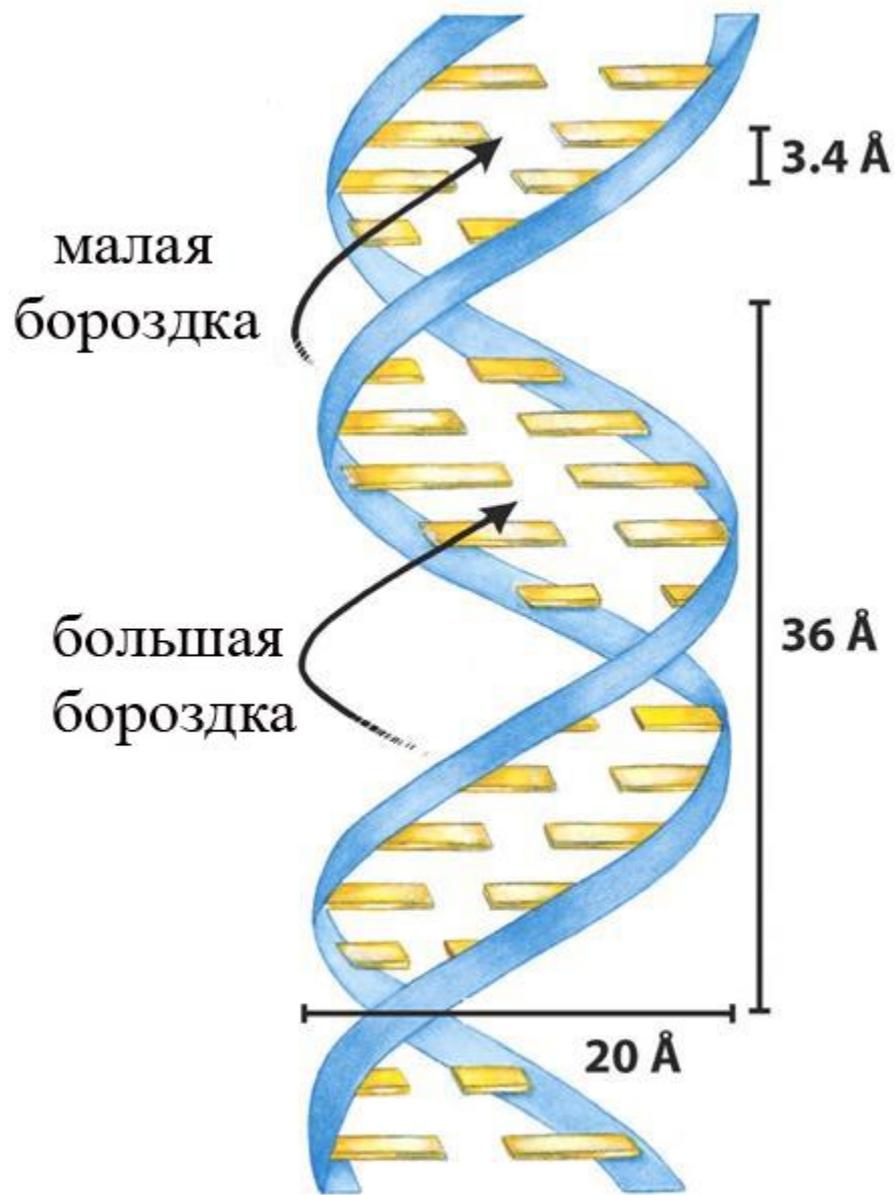
**D-L-D-L**



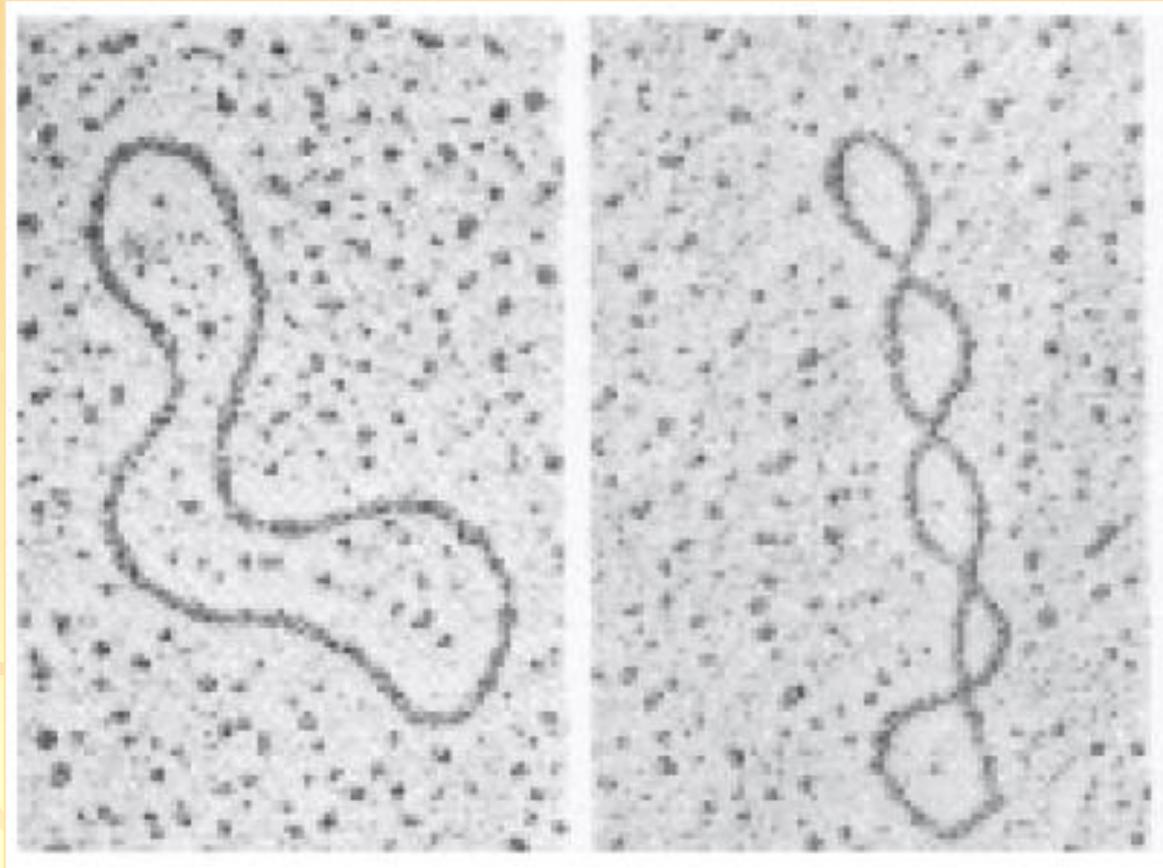
аденин

гаунин



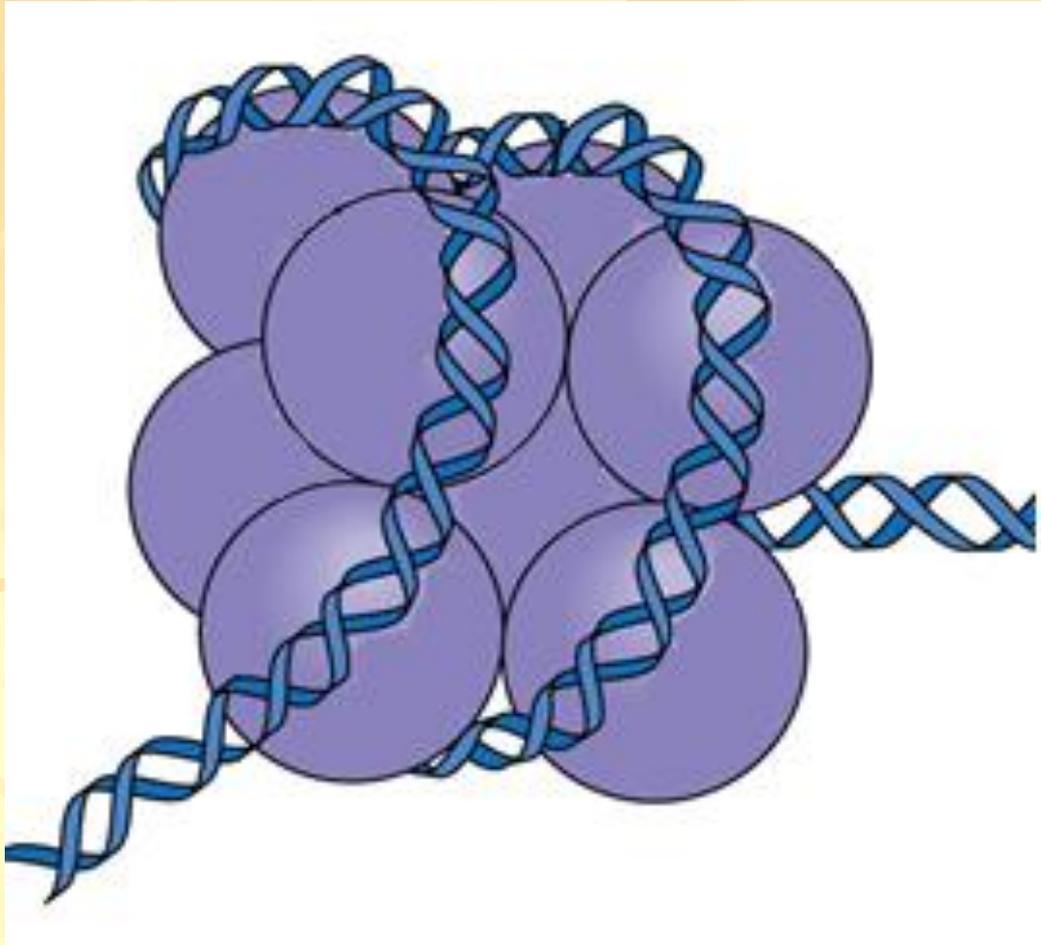


# Суперспираль ДНК



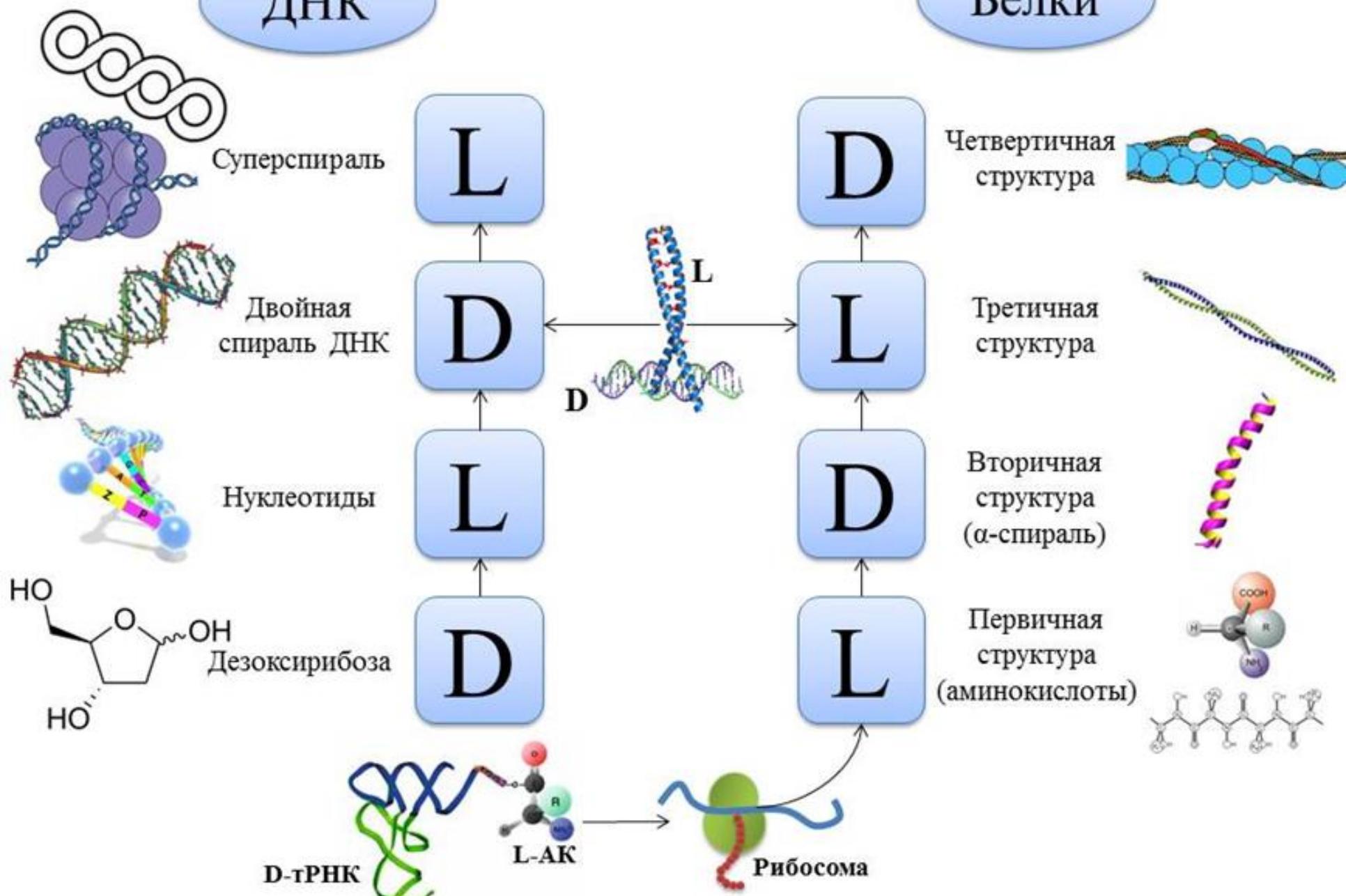
Nelson D.L., Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*,  
4th Edn., Worth Publishers, N.Y. (2005) pp. 931-932.

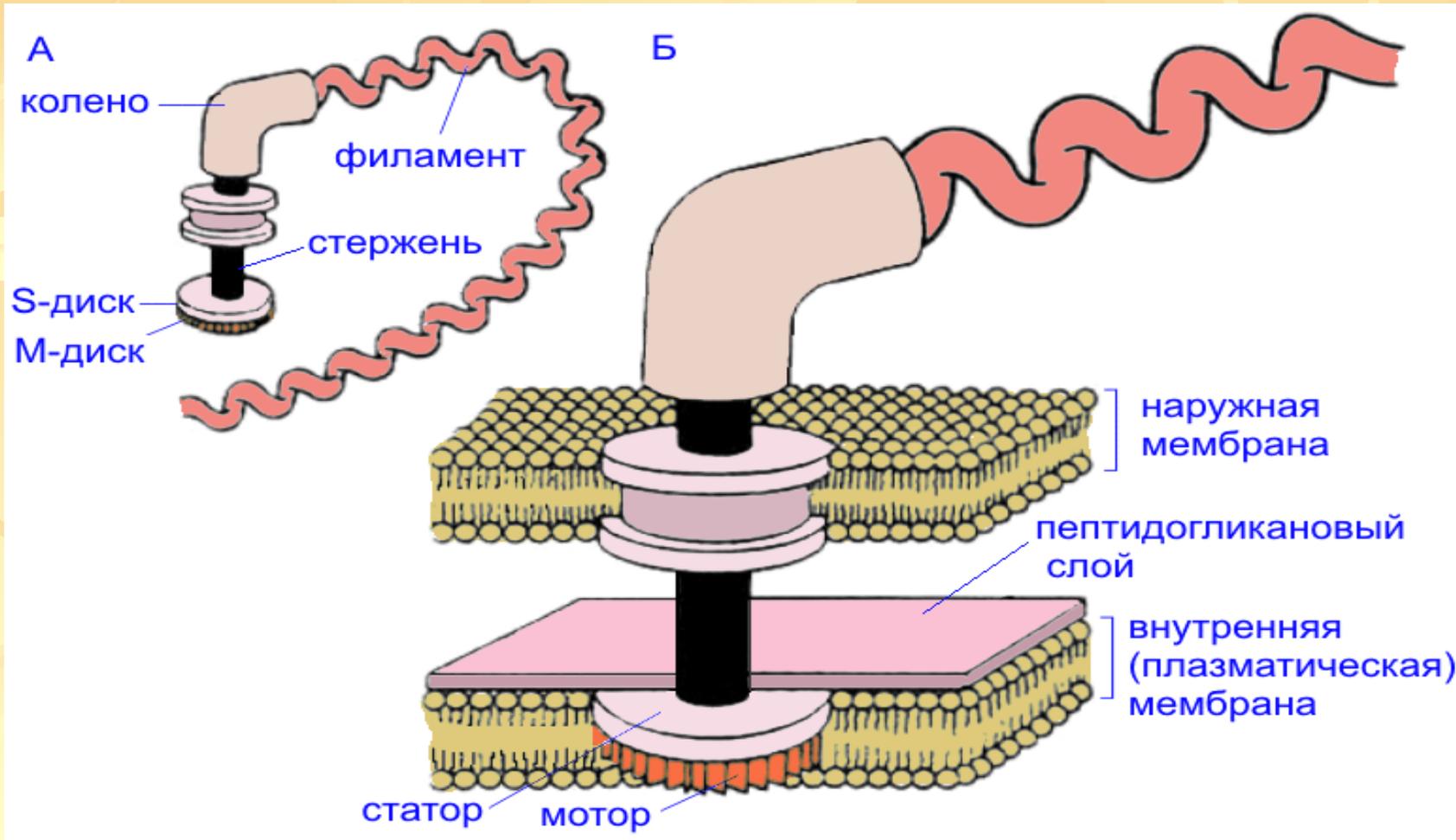
# Нуклеосома: ДНК, гистоны - коровый октамер

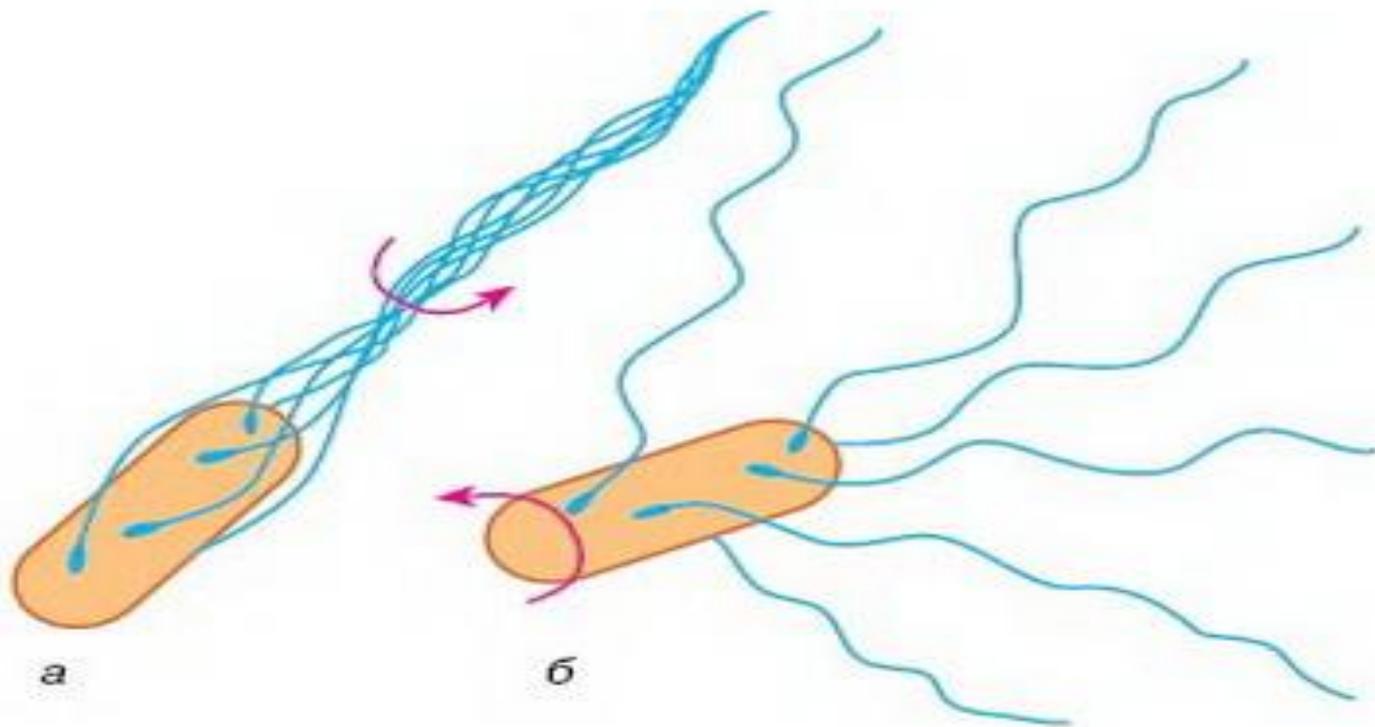


# ДНК

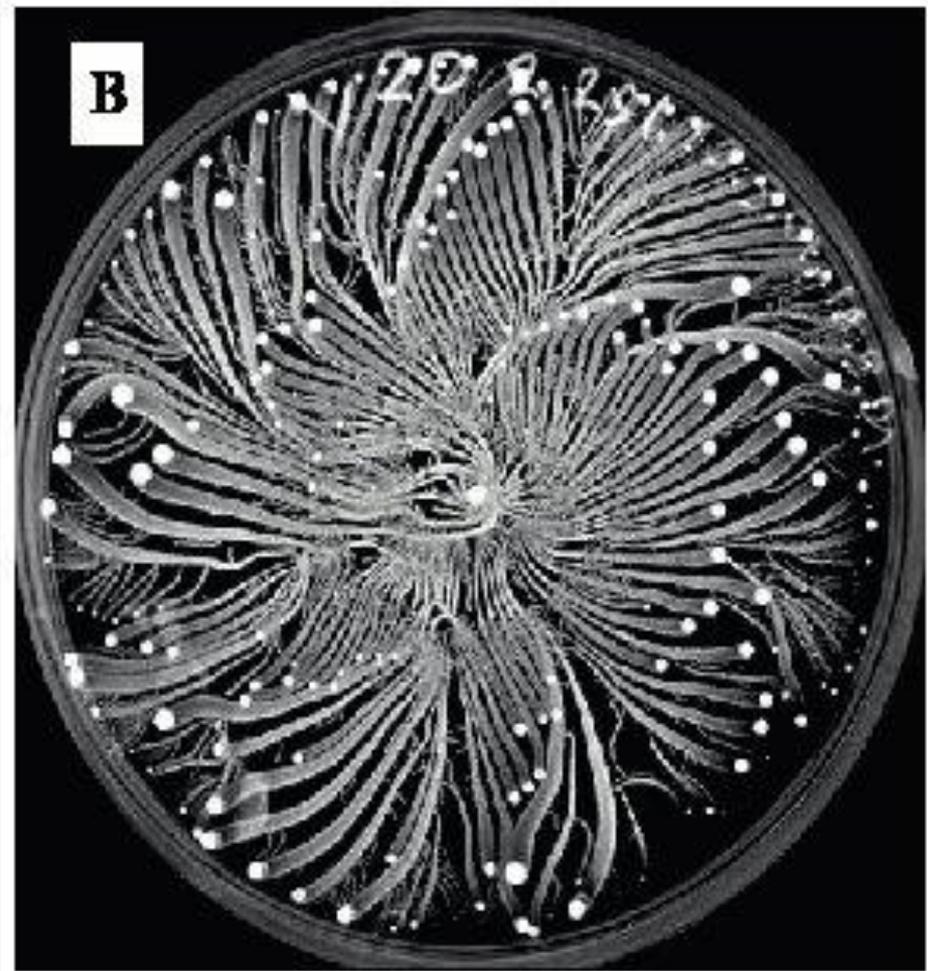
# Белки





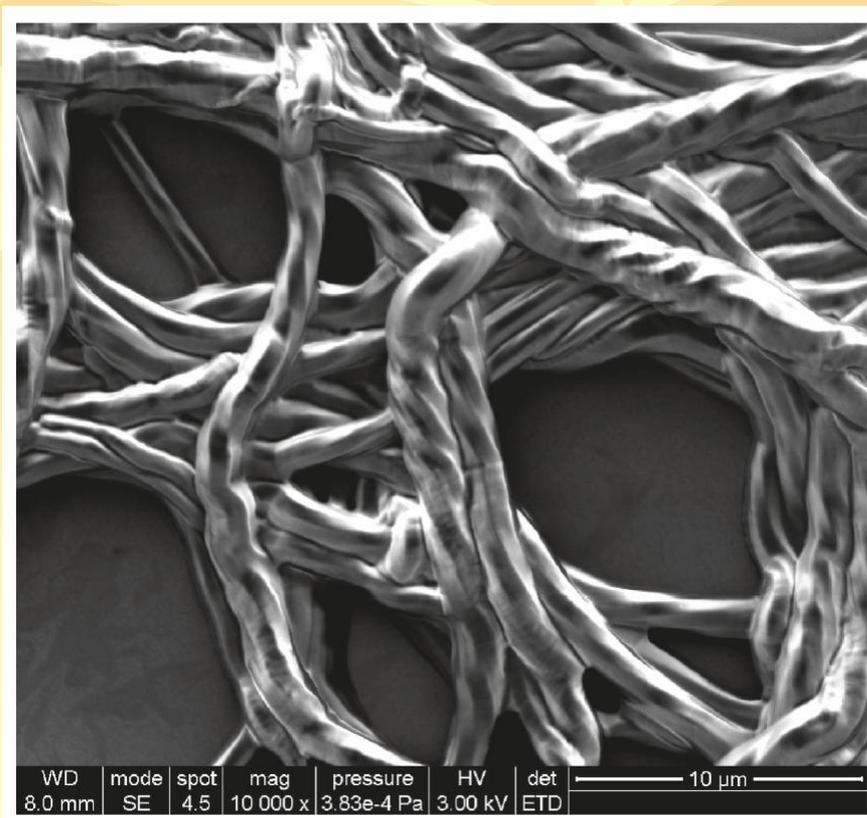
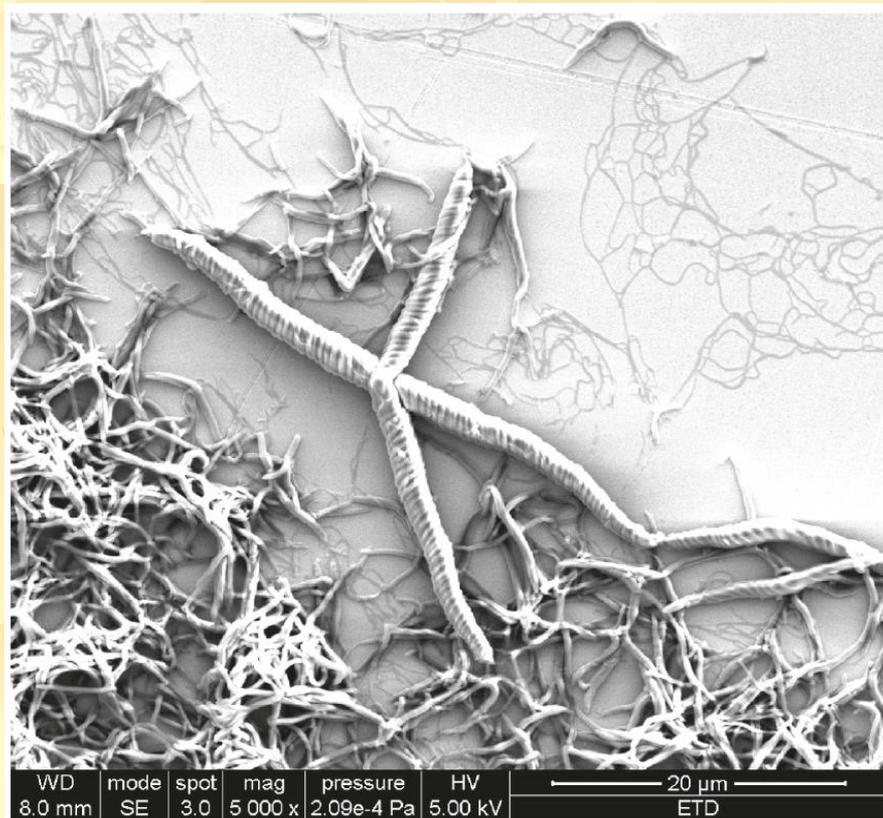


Расположение жгутиков на клетке кишечной палочки при их вращении против часовой стрелки (а) и по часовой стрелке (б)



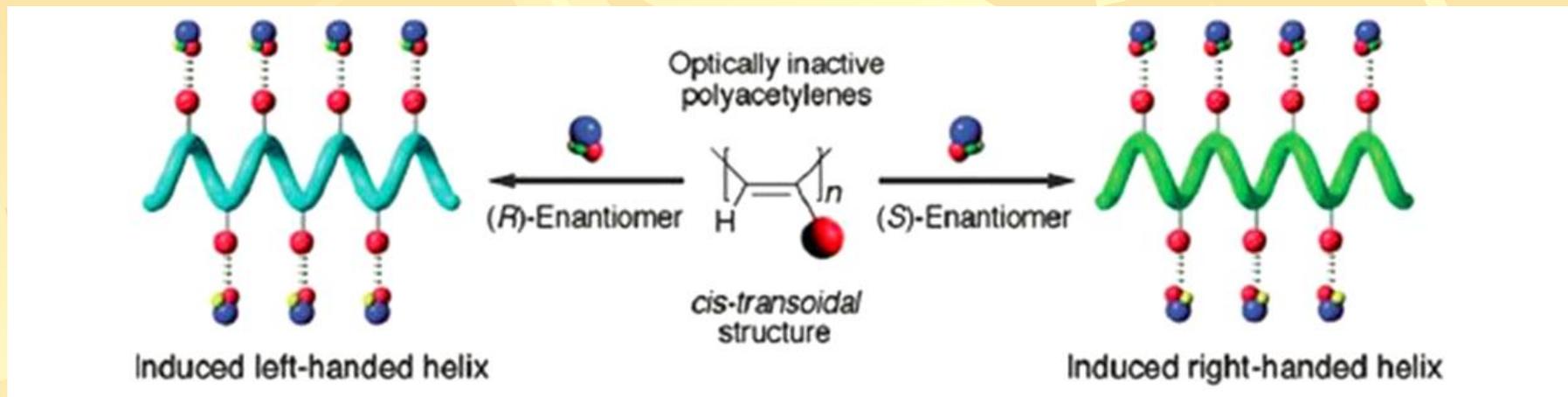


# Синтетические неамфифильные производные трис(3(3'-карбамоиламино)-2,2'бипиридил)- бензол-1,3,5-трикарбоамида



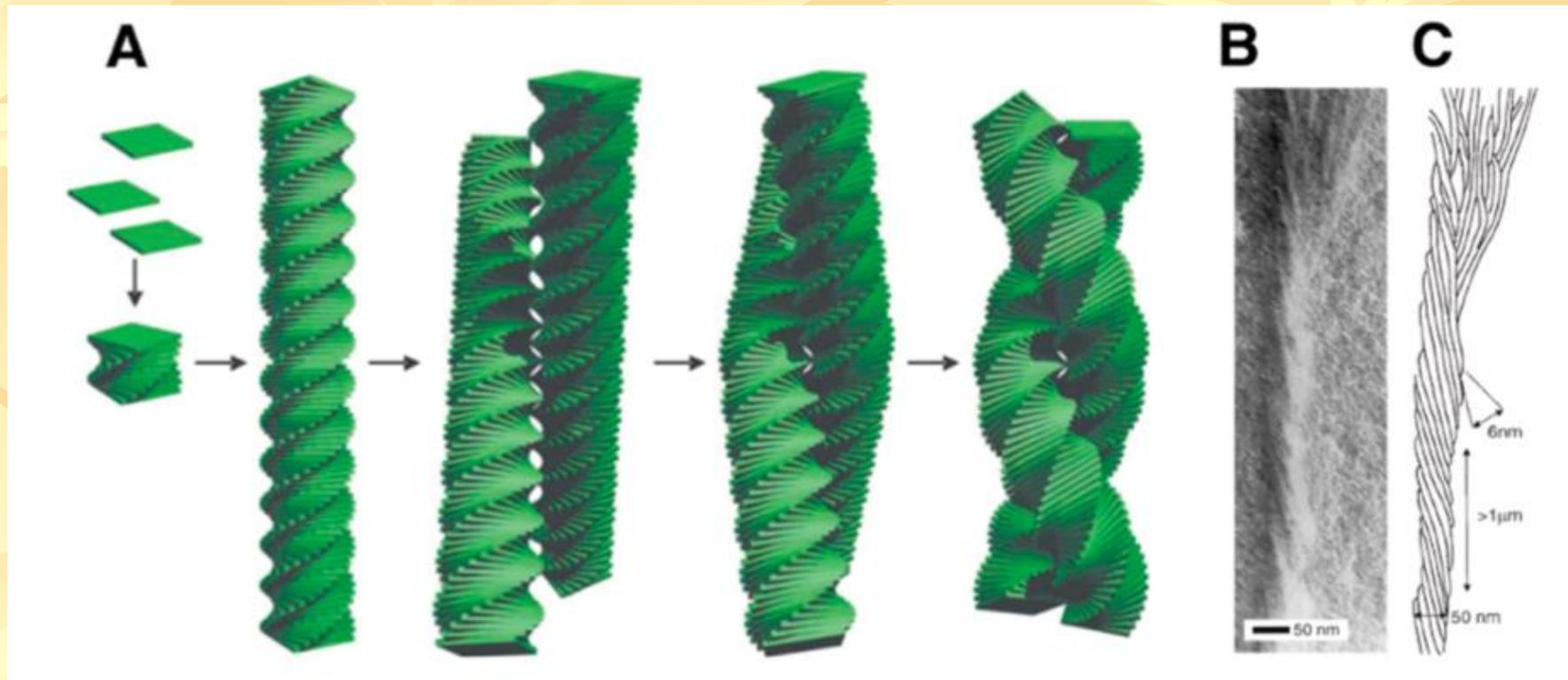
Danila I et al. *J. Am. Chem. Soc.* 133 8344 (2011)

# Формирование спиральных структур полиацетилена при присоединении хиральных групп



Yashima E et al. *Chem. Rev.* 109 6102 (2009)

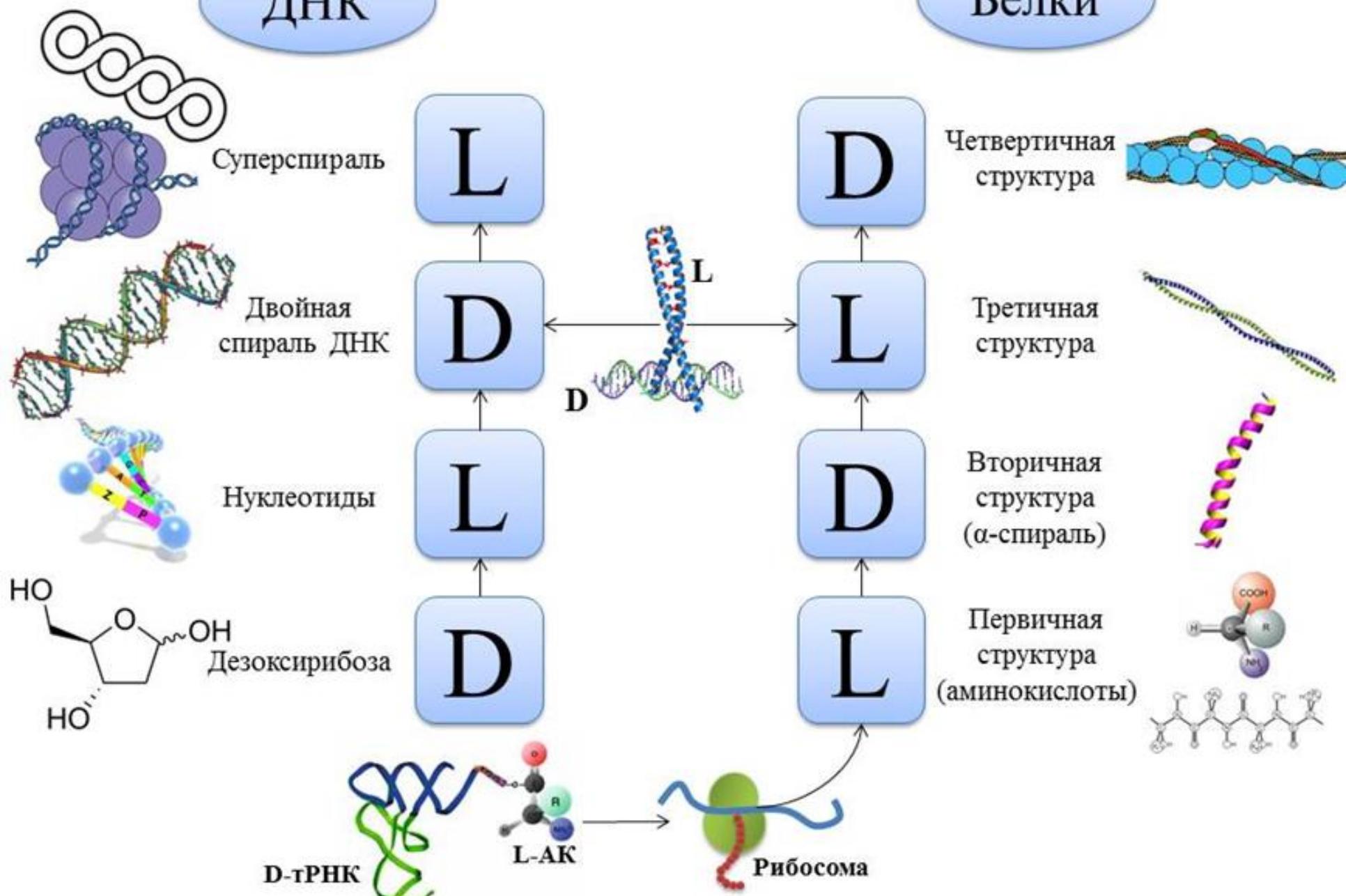
# Фталоцианин с краун-эфирными фрагментами



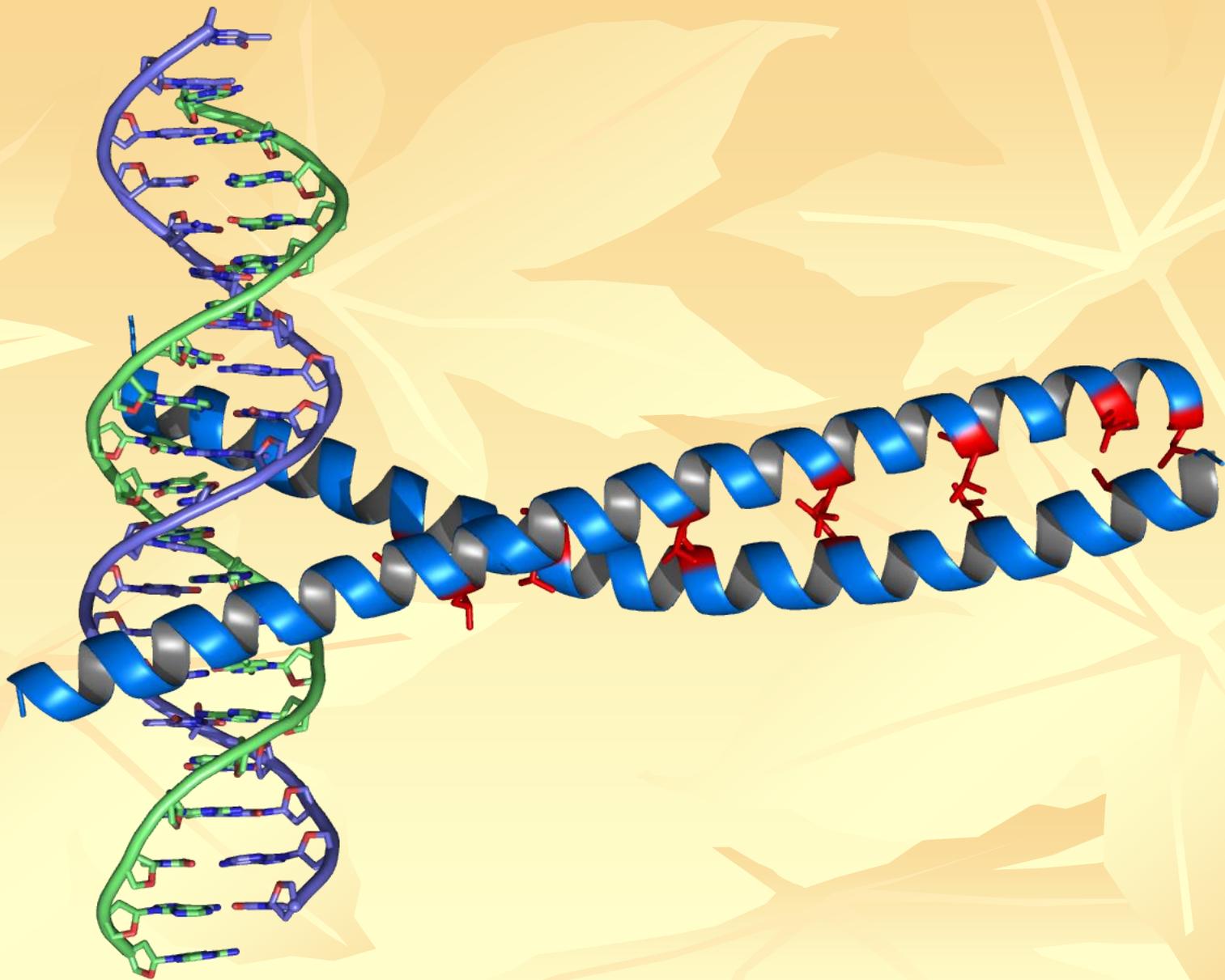
Elemans J A W, Rowan A E, Nolte R J M  
*J. Mater. Chem.* 13 2661 (2003)

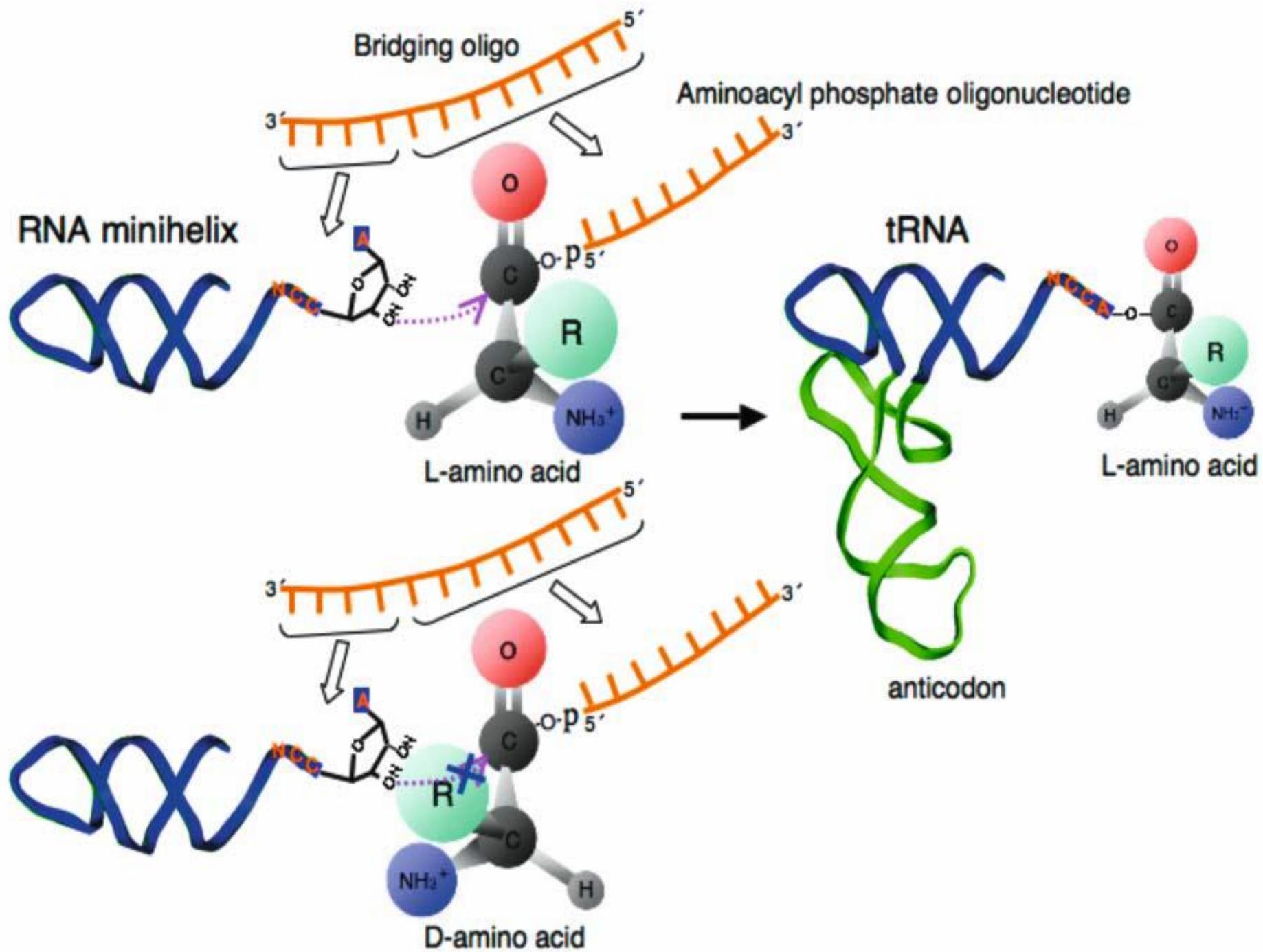
# ДНК

# Белки



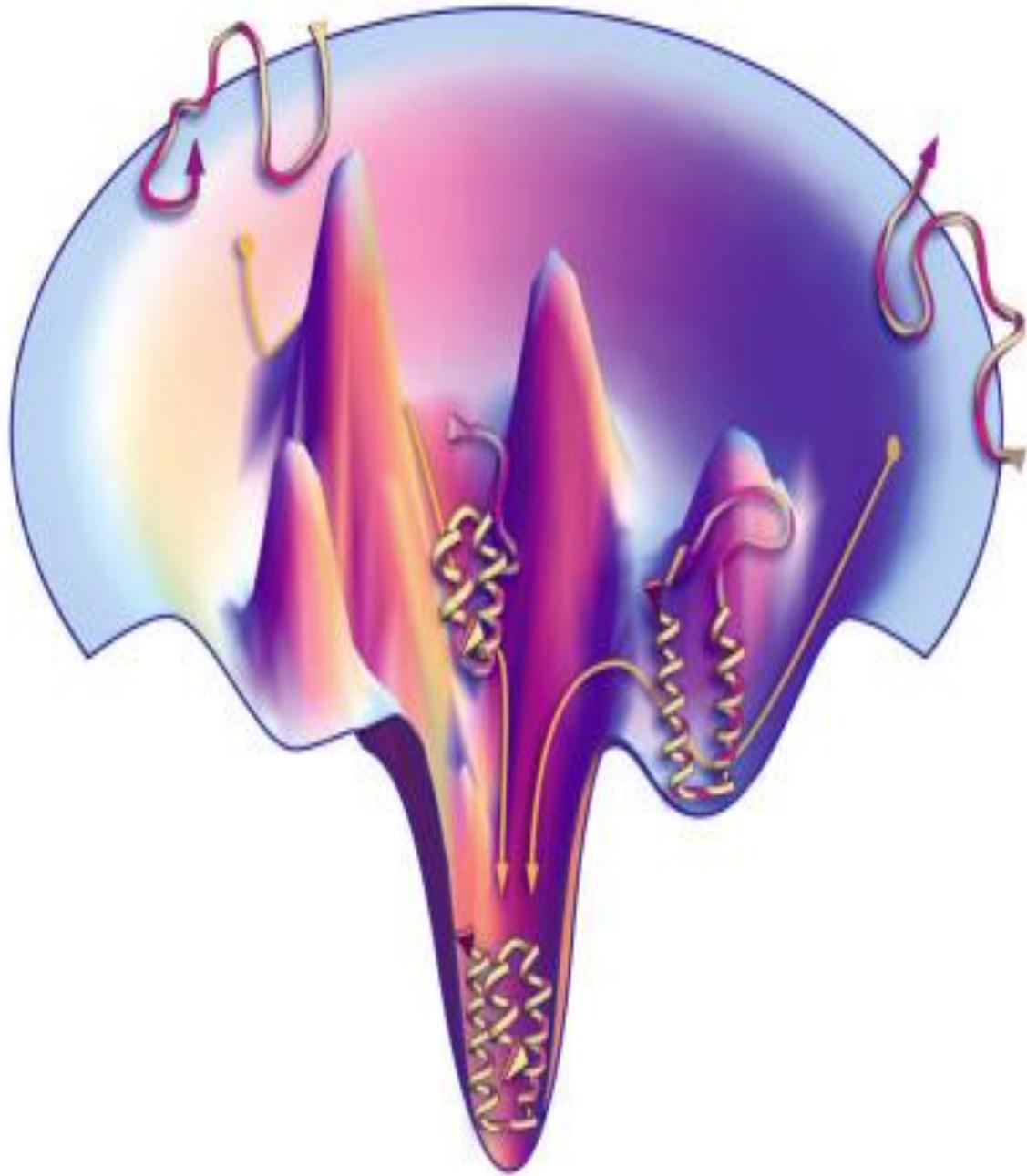






**Сайрусом Левинталем в 1968 году сформулирован парадокс:**  
***«промежуток времени, за который полипептид приходит к своему скрученному состоянию, на много порядков меньше, чем если бы полипептид просто перебирал все возможные конфигурации»***

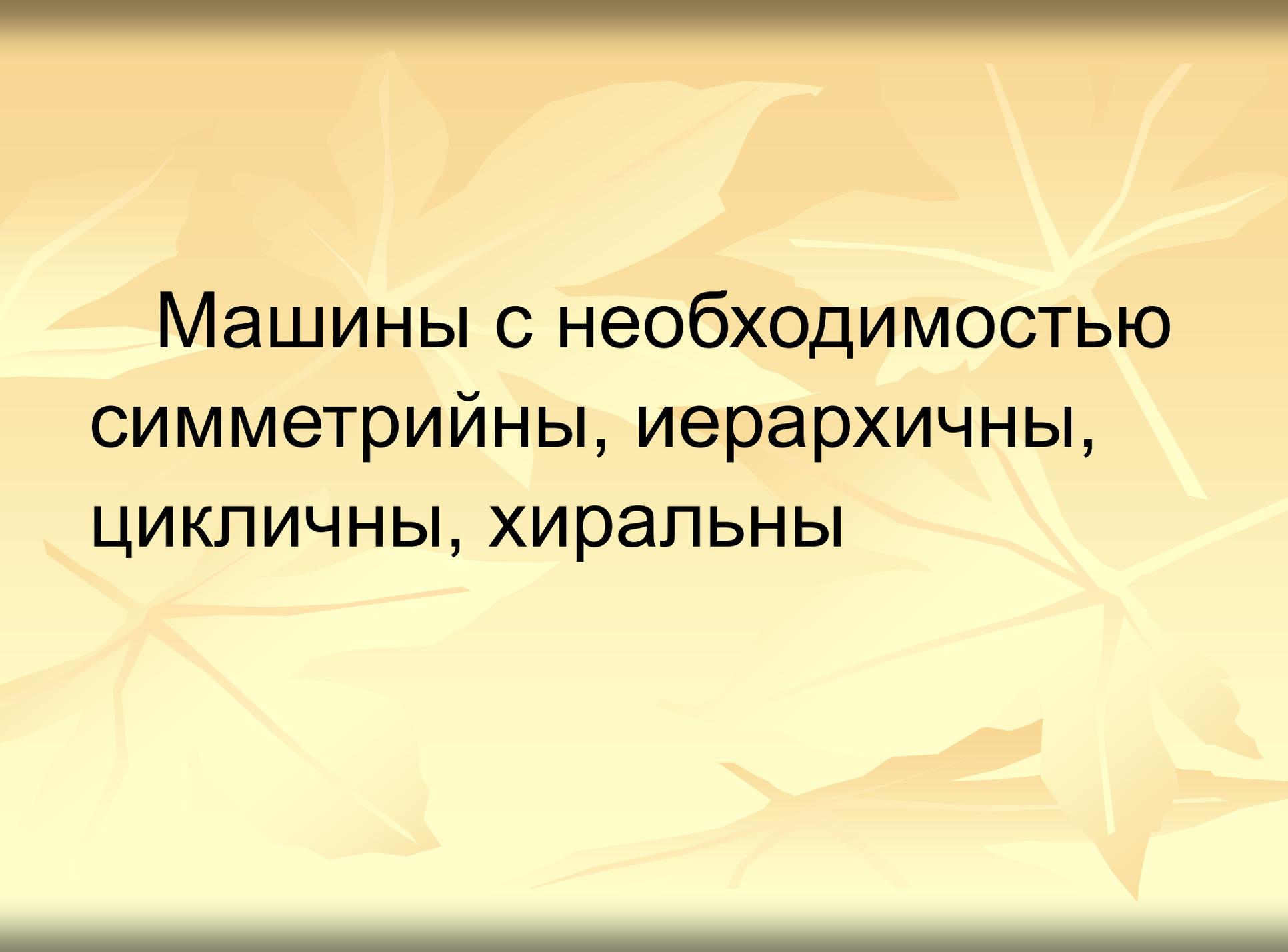
**Знакопеременные хиральные, комплементарные друг к другу последовательности структурных уровней D-L-D-L и L-D-L-D для ДНК и белков образуют «дорожную карту», которая направляет фолдинг макромолекул по необходимой траектории в ловушку Левинтала**



Важнейшим системным **биологическим**  
признаком Жизни на Земле  
является **клетка**.

Важнейшим системным **физическим**  
принципом формирования и  
функционирования Жизни на Земле  
являются молекулярные и  
макроскопические **машины**,  
преобразующие энергию, вещество и  
информацию. В неживой природе машин не  
существует, имеются преобразователи  
энергии и вещества.

Машиной можно назвать устройство (конструкцию), которое способно в циклическом режиме преобразовывать форму энергии, совершая «полезную» работу, благодаря наличию «выделенных механических, в том числе, квантовомеханических) степеней свободы» (поступательных, вращательных), кинетически разделяющих работу и диссипацию.



**Машины с необходимостью  
симметричны, иерархичны,  
циклически, хиральны**

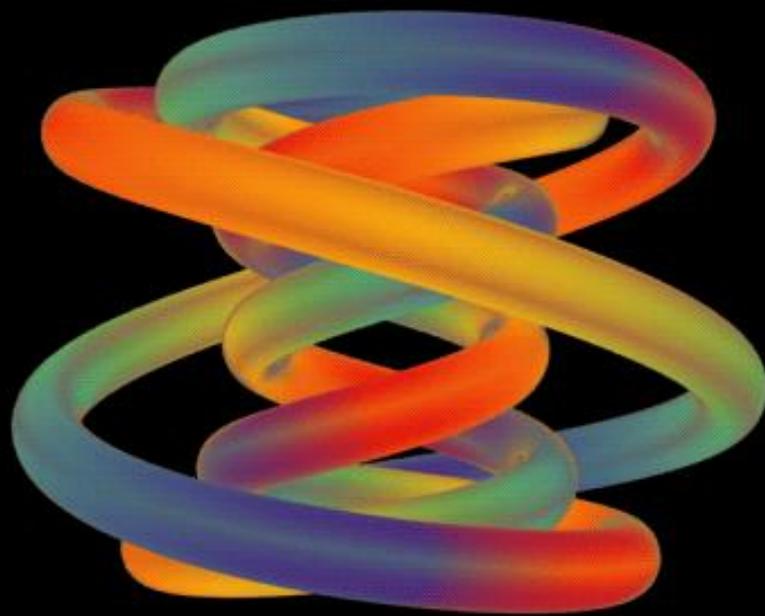
# БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

Авторы благодарят за участие в совместных исследованиях и за полезные обсуждения своих коллег и друзей:

Л.В.Яковенко, А.Э.Сидорову,  
С.В.Стовбуна, А.Н.Заикина, М.Н.Устинина

# СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ЖИВОГО

- Принципы - физические
- Инструментарий – химический
- Механизмы - физико-химические
- Функции - биологические

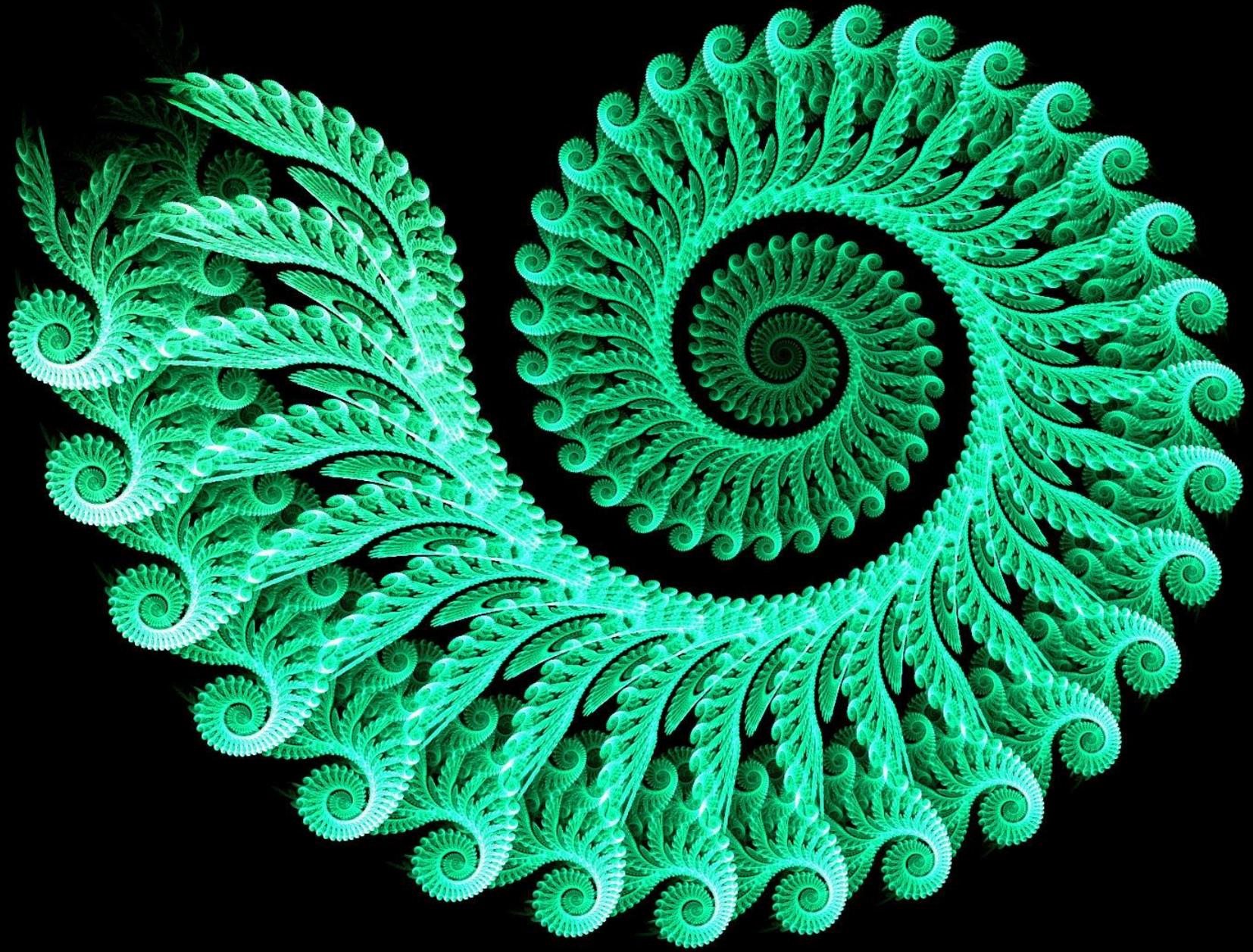


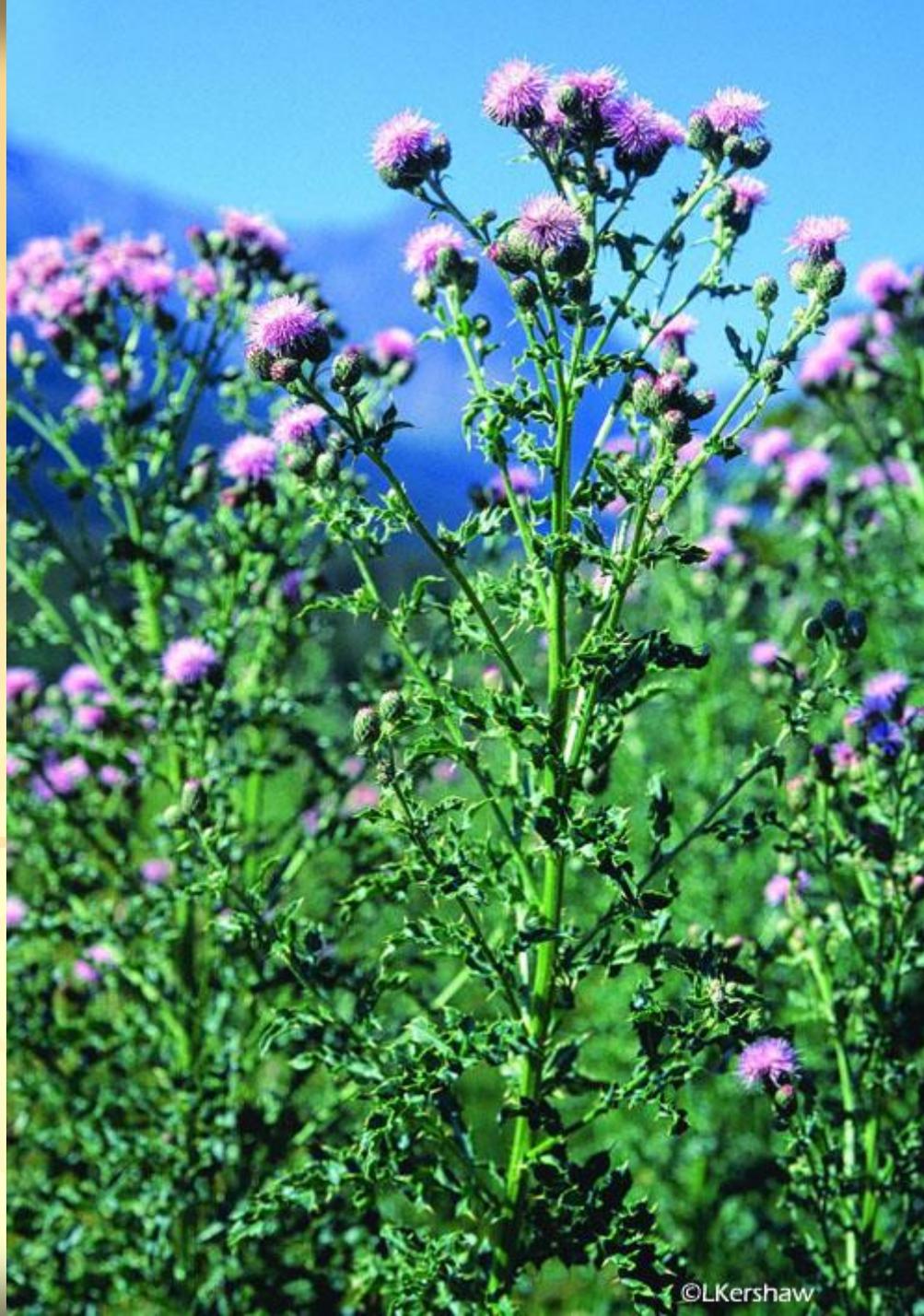




# Почему биологические машины – не тепловые, а механохимические?

- 1. Для достижения достаточно большого КПД организмам пришлось бы поддерживать значительную разность температур (более  $100^{\circ}\text{C}$ ) между нагревателем и холодильником, что нереализуемо в биомакромолекулярных системах.
- 2. Механохимические машины позволяют непосредственно преобразовывать запас свободной химической энергии в полезную механическую или электроосмотическую работу с высоким КПД, минуя тепловые стадии.





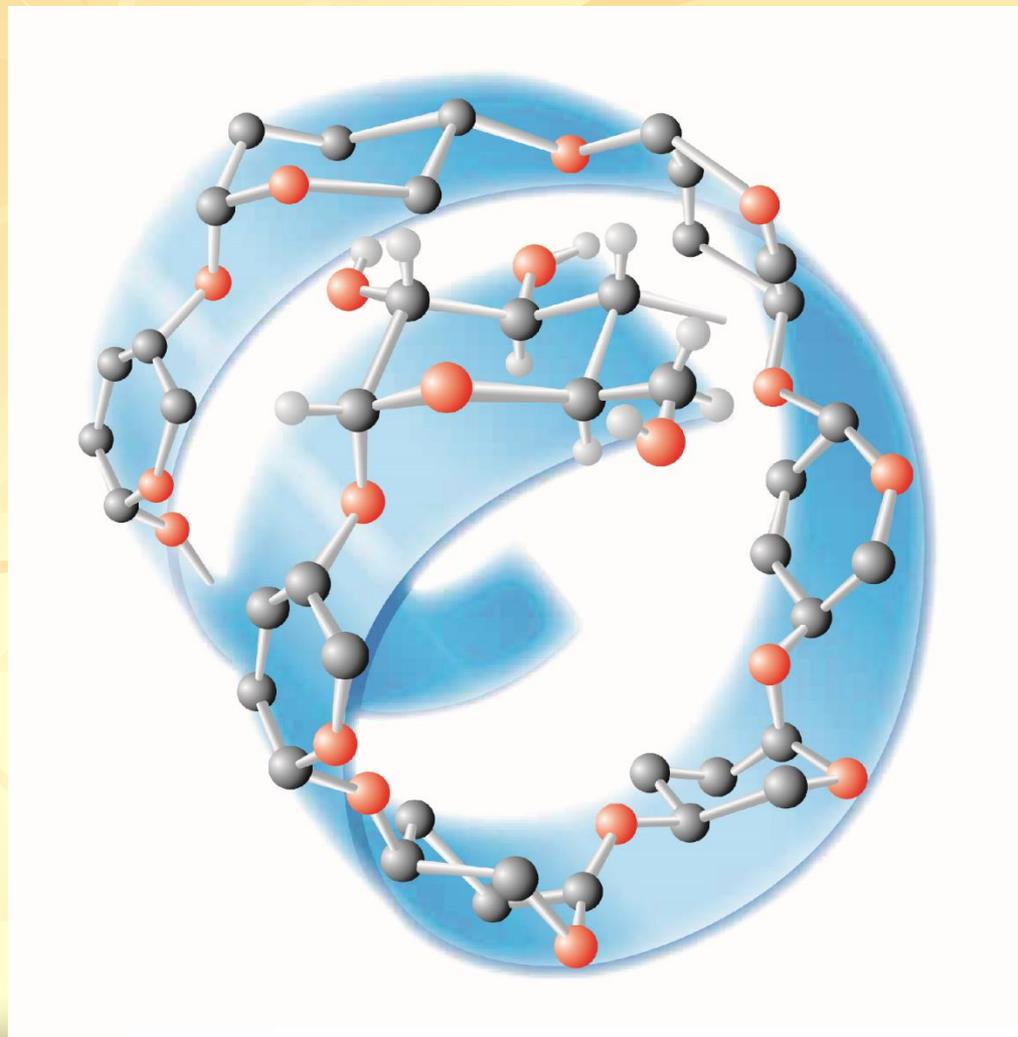
# ВАЖНЕЙШИЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЖИВОГО

1. Универсализм
2. Клеточное строение, дискретность
3. Единство химического состава, соответствия структуры и функций
4. Обмен веществ, энергозависимость
5. Самовоспроизведение, размножение, наследственность и изменчивость
6. Рост, развитие, отмирание
7. Саморегуляция, ритмичность
8. Возбудимость (раздражимость)
9. Подвижность (сократимость, тропизмы – «куда», таксисы – «на что»)

# ***ФИЗИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИВОЙ МАТЕРИИ***

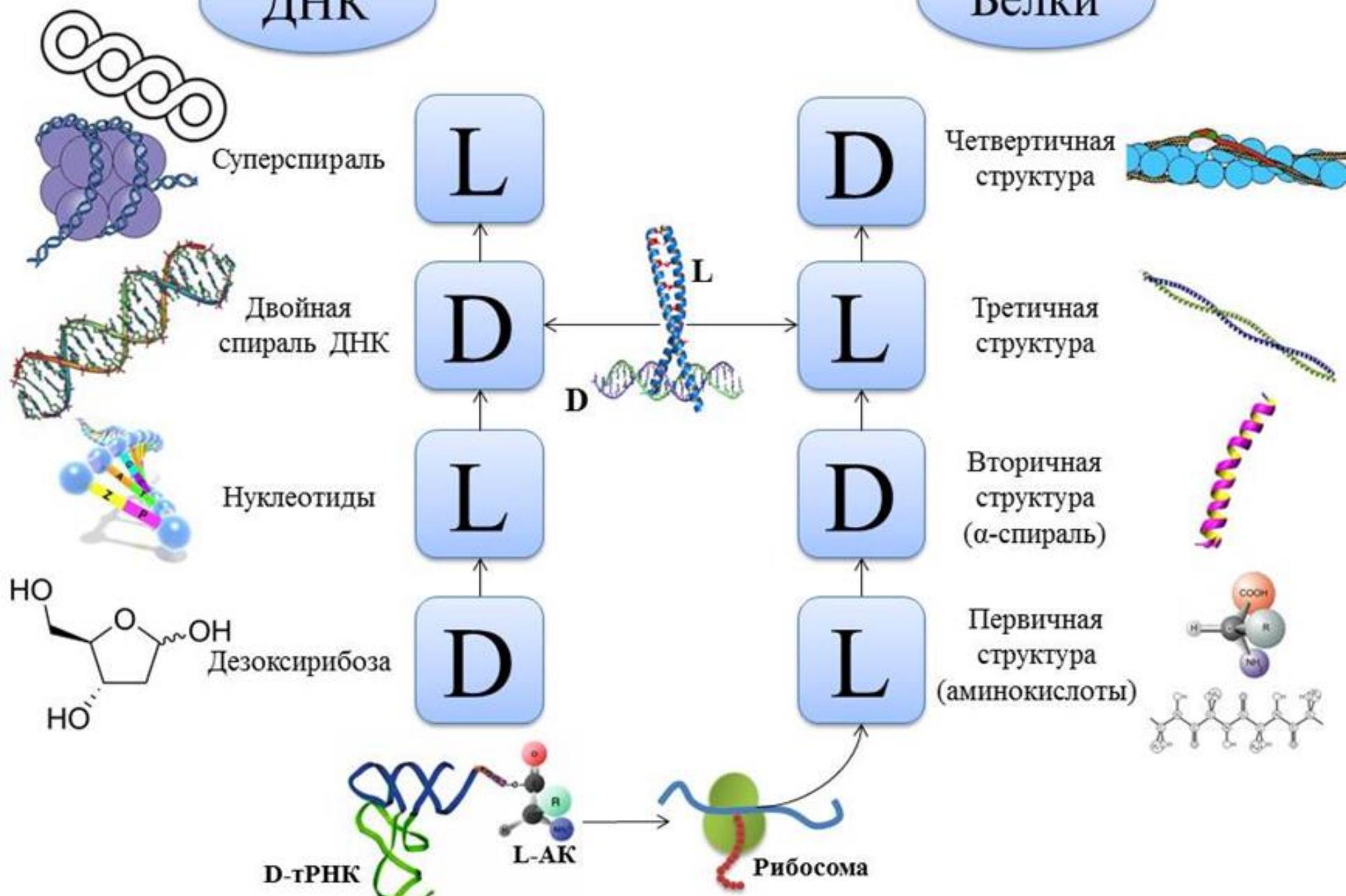
- Системность
- Сопряжение микро- и макроуровней, квантового и макроскопического уровней
- Сопряжение фаз
- Дискретность
- Термодинамическая неравновесность
- Нелинейность
- Синергизм
- Иерархичность
- Симметрийность
- Хиральность
- Машинность

Еще одно подтверждение правила смены знака хиральности:  
«правая» D-глюкоза образует  
«левую» спираль амилозы



# ДНК

# Белки



# **Законы сохранения в физике – отражение глубинных симметрий в природе**

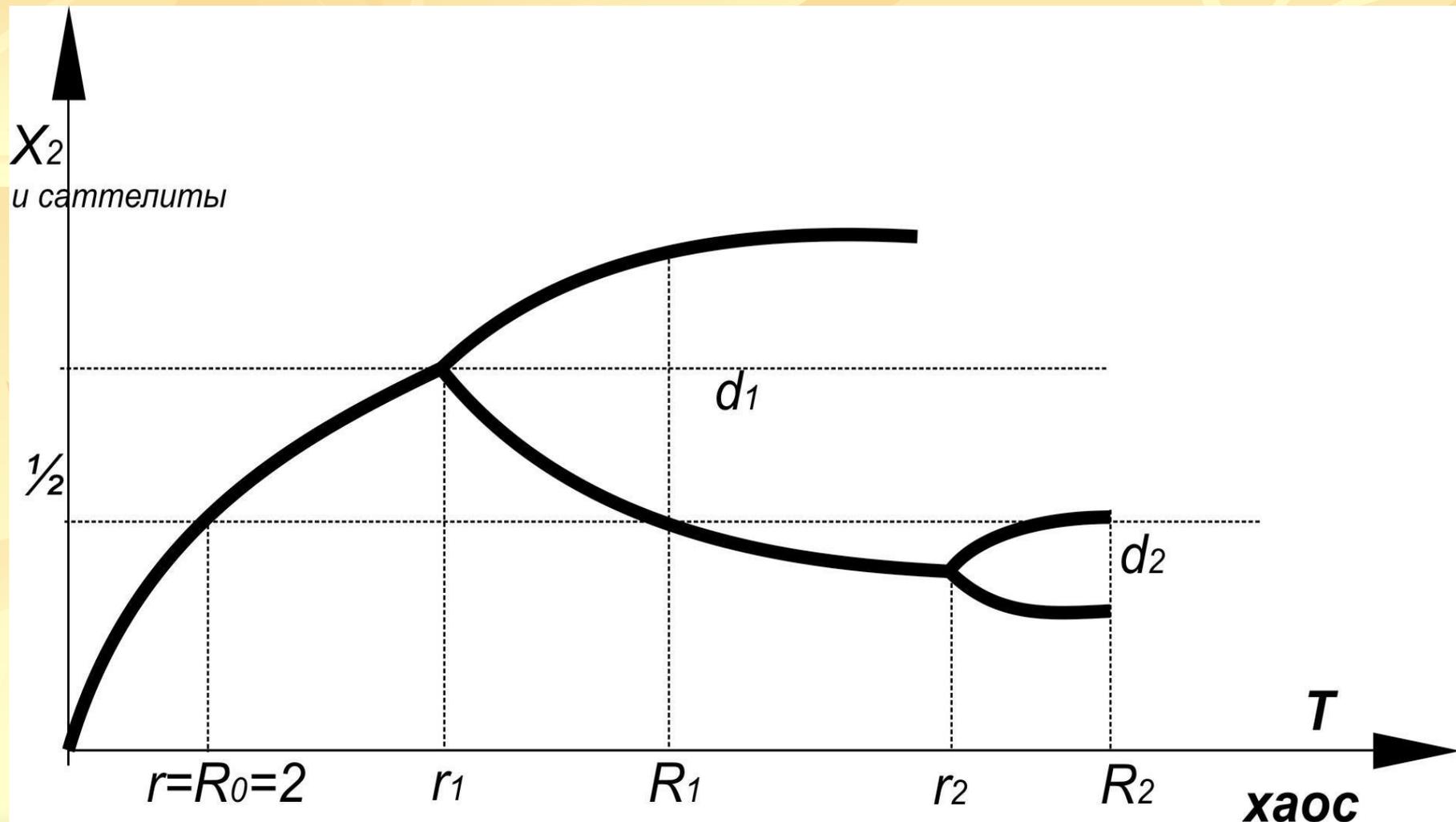
*Симметрии, выражающие свойство*

*пространства и времени, относятся к геометрической форме симметрии: однородность пространства и времени, изотропность пространства, пространственная чётность, эквивалентность инерциальных систем отсчёта.*

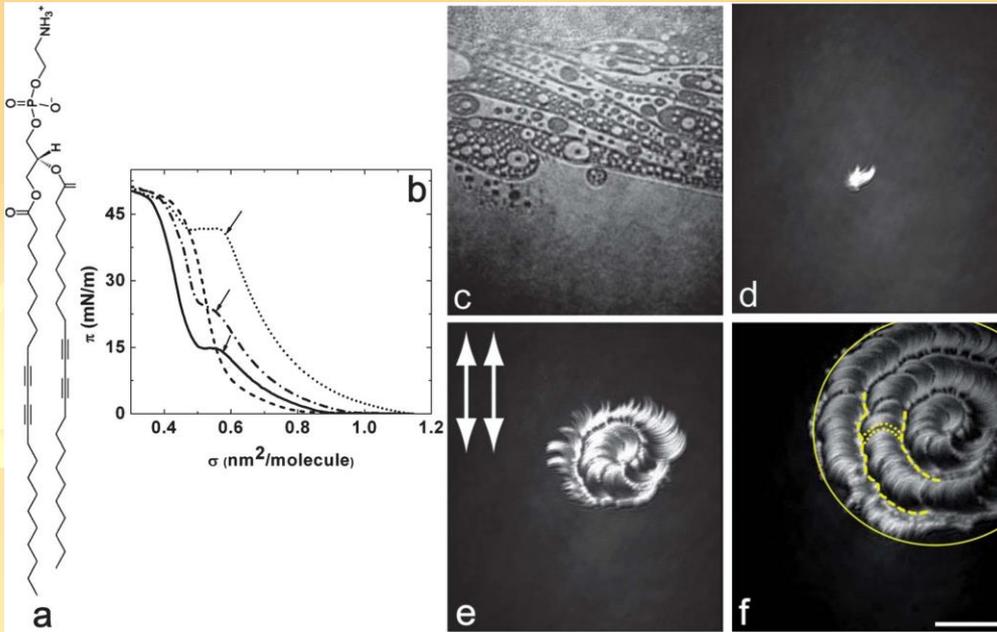
*Закон сохранения энергии связан с однородностью времени; закон сохранения импульса — с однородностью пространства; закон сохранения момента — с симметрией относительно поворотов; закон сохранения четности — с зеркальной симметрией...*

*Симметрии, непосредственно не связанные со свойствами пространства и времени, выражающие свойства определённых физических взаимодействий, относятся к динамической форме симметрии. **Динамическая симметрия - симметрия электрического заряда – закон сохранения заряда.***

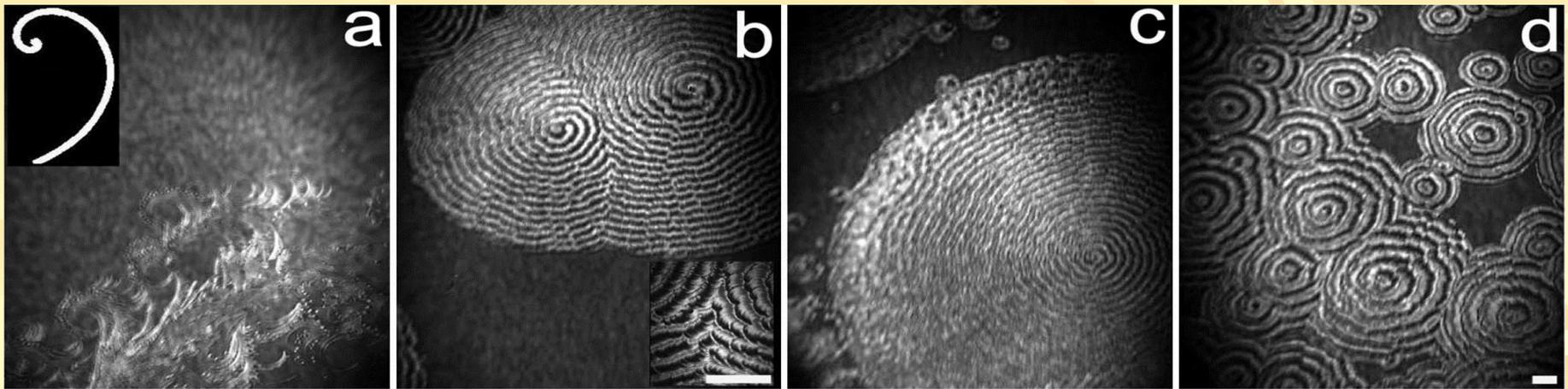
# Траектория развития нелинейной системы с удвоением в точке бифуркации



[Prem B. Basnet](#), [Pritam Mandal](#), [Dominic W. Malcolm](#), [Elizabeth K. Mann](#) and [Sahraoui Chaieb](#) Chiral hierarchical self-assembly in Langmuir monolayers of diacetylenic lipids *Soft Matter*, 2013,9, 1437-1446



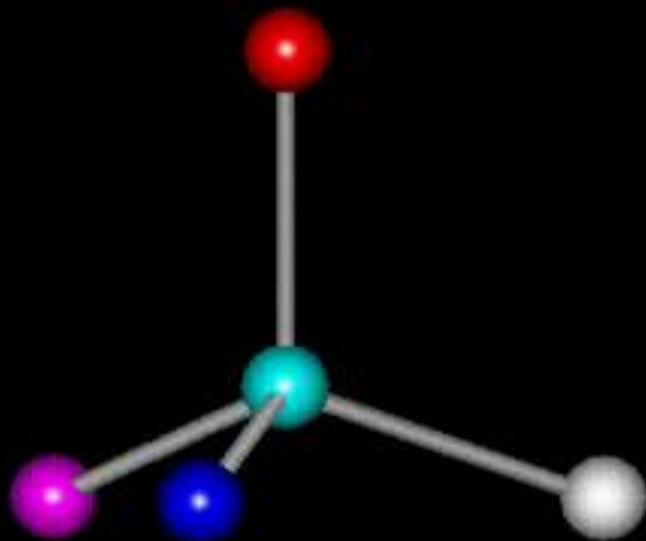
Изотермы сжатия в Ленгмюровской ванне, структуры, образуемые молекулами [1,2-bis(10,12-tricosadiynoyl)-sn-glycero-3-phosphoethanolamine] в поляризованном свете



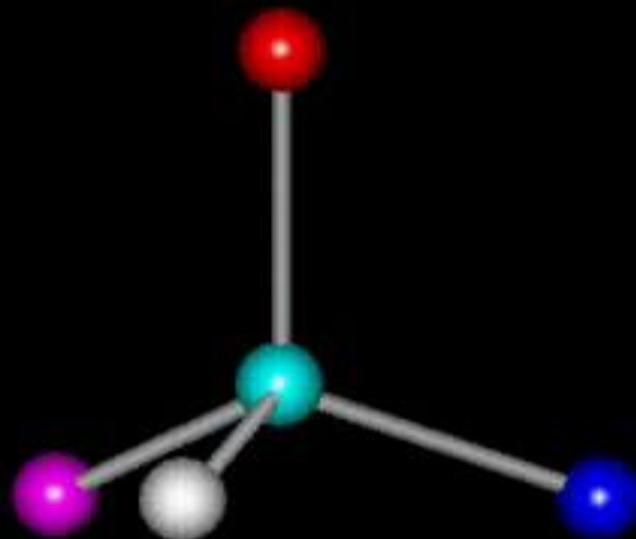
- Переход от спиральных структур к кольцевым при температурах 28, 32, 34 и 36 град. С



левый



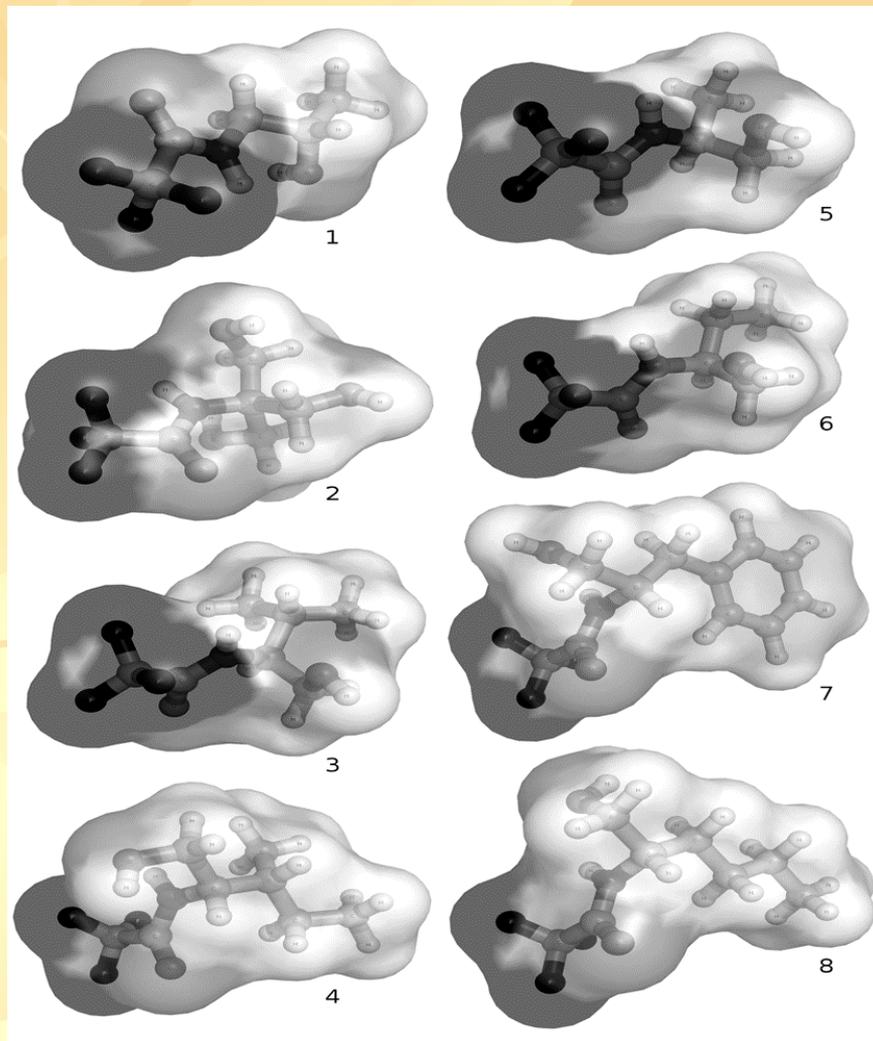
правый

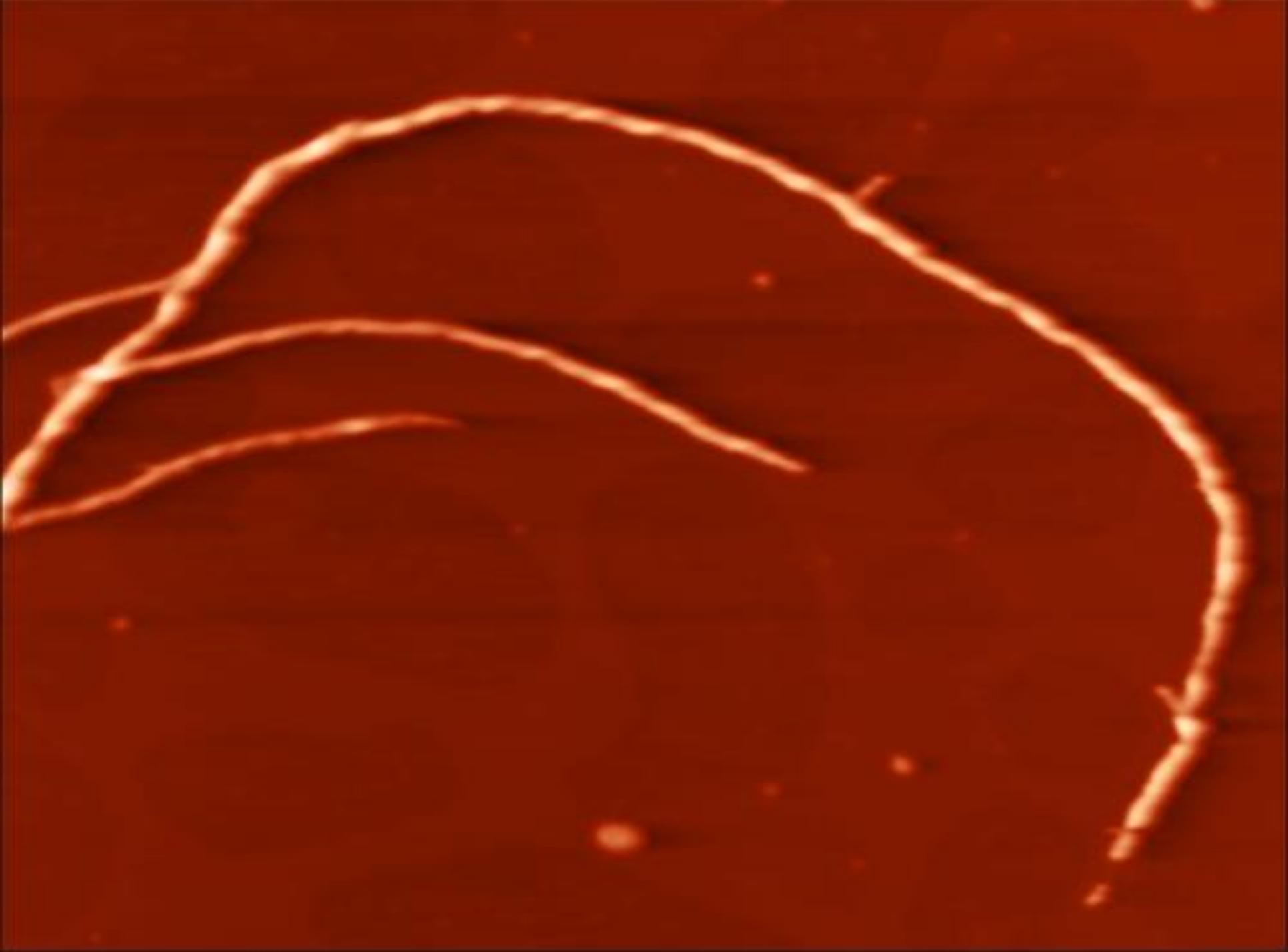


Если объект обладает свойством хиральности (*энантиоморфен*), то невозможно никакими движениями в трехмерном пространстве переверести одну хиральную (*энантиоморфную*) форму в другую.

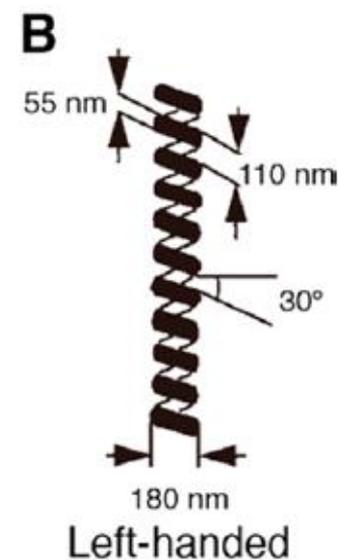
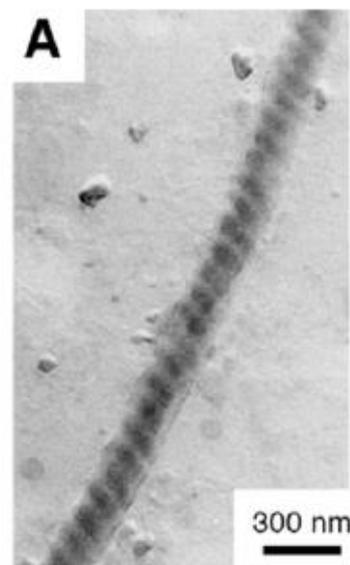
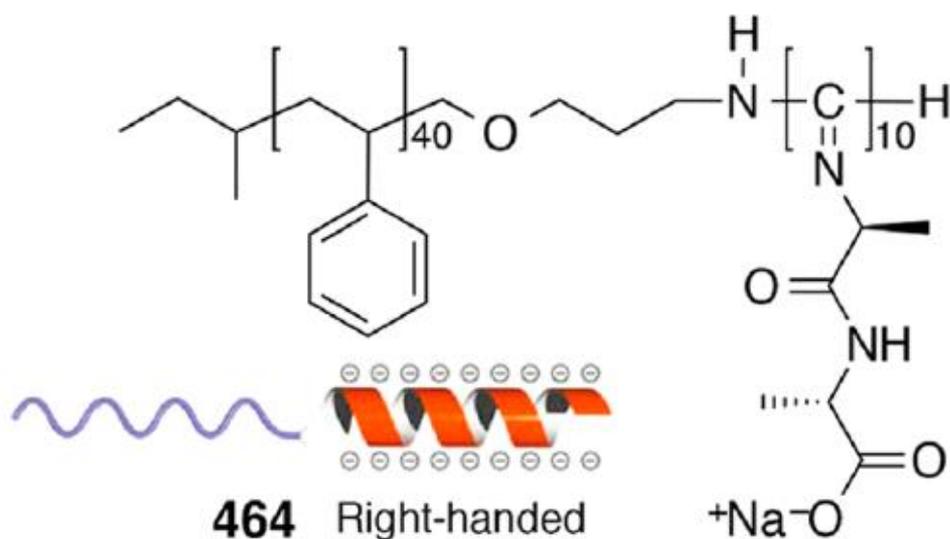
Пример такого объекта - тетраэдр, все вершины которого различны (например группы у атома углерода)

# Биомиметики - трифторацетилированные аминокислоты (ТФААС). Коэффициенты анизотропии - 1,5 – 2,5



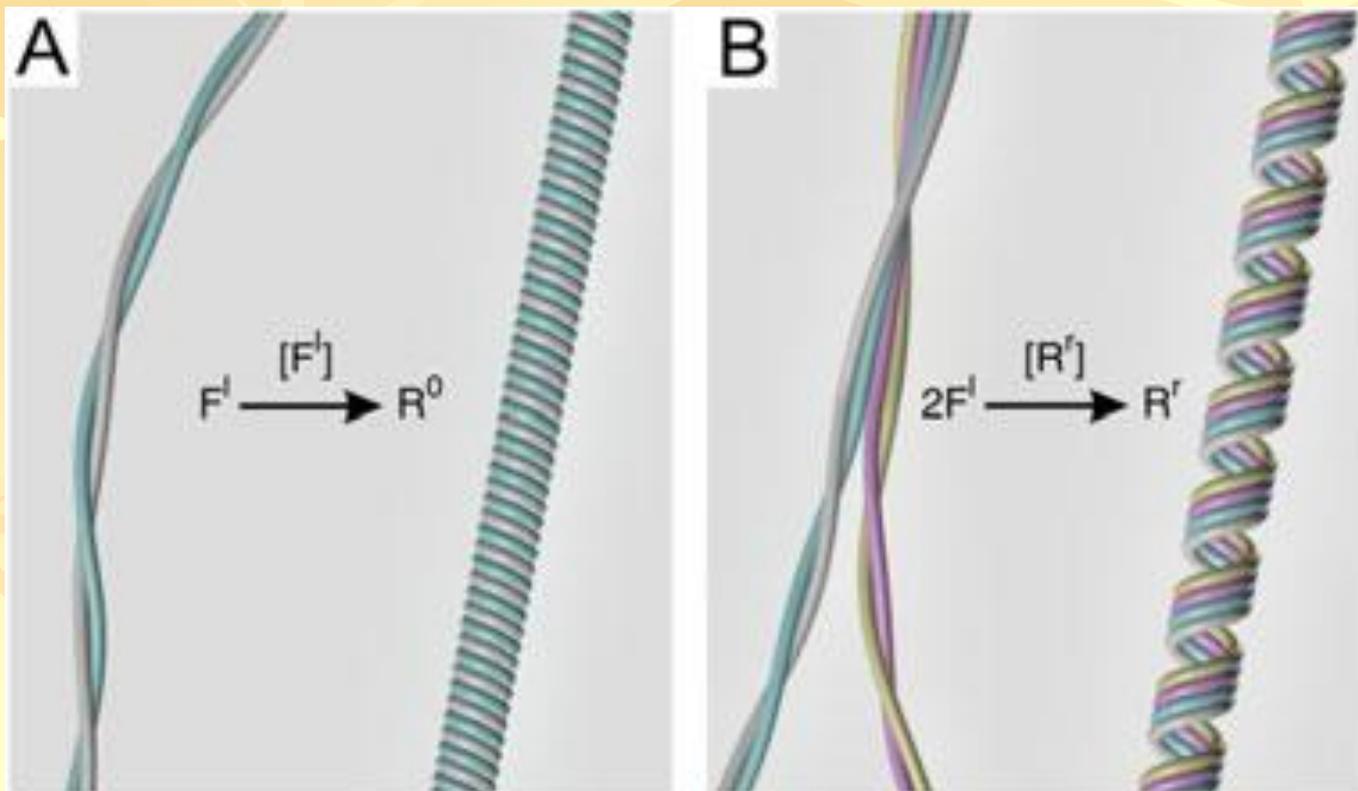


# Левая суперспираль из правых спиралей полиизоцианида



Cornelissen J et al. *Science* 280 1427 (1998)

# Схематическое изображение путей формирования амилоидных фибрилл бычьего сывороточного альбумина



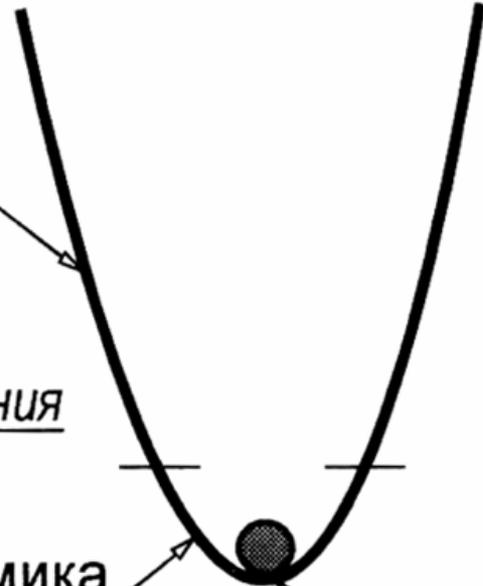
Dzwolak W *Chirality* 26 580 (2014)

Нелинейная термодинамика

Стационарные состояния

Линейная термодинамика

Равновесие



ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМ

# Белок-белковые взаимодействия

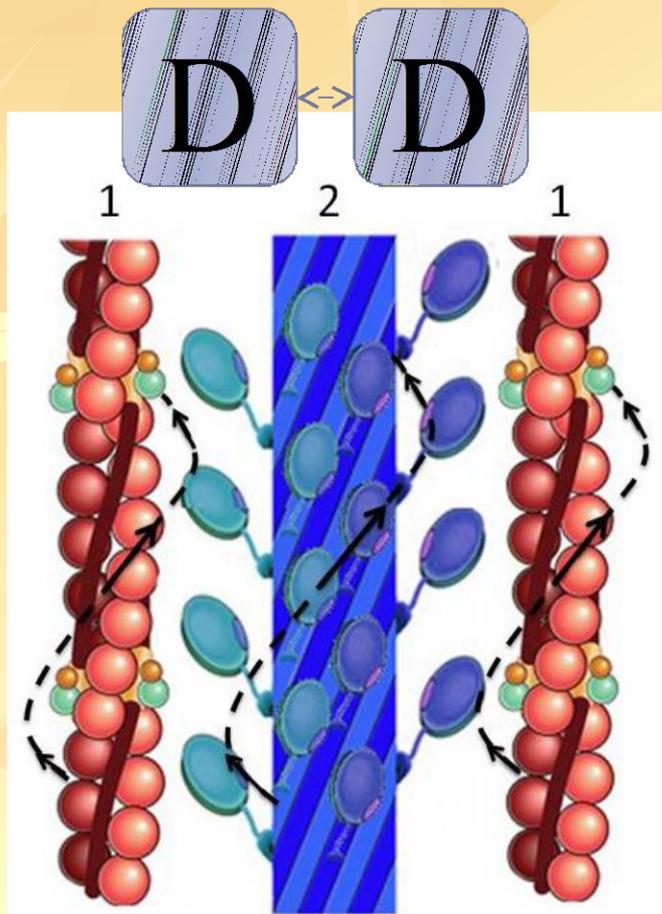


Рис. 1. Схема структуры взаимодействия актиновой фибриллы (1) с миозиновой фибриллой (2). Пунктирными стрелками показаны направления спирализации.

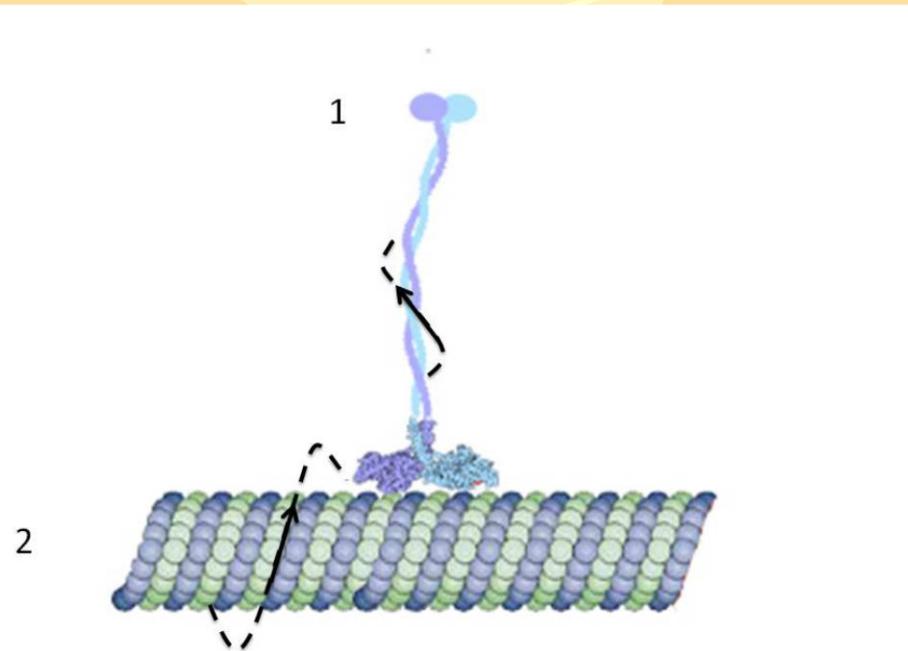
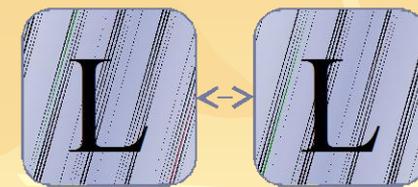
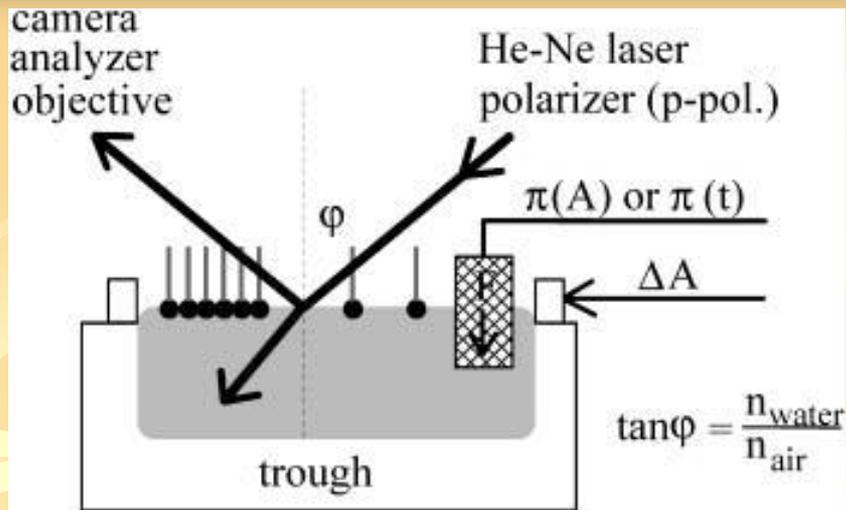


Рис. 2. Схема структуры взаимодействия кинезина(1) с микротрубочкой (2). Пунктирными стрелками показаны направления спирализации.

# РАЗМЕРЫ И РАЗМЕРНОСТИ

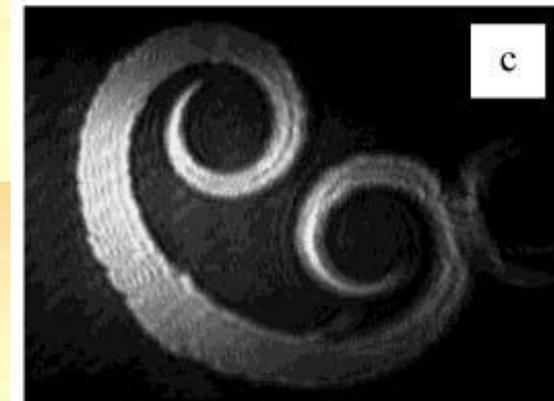
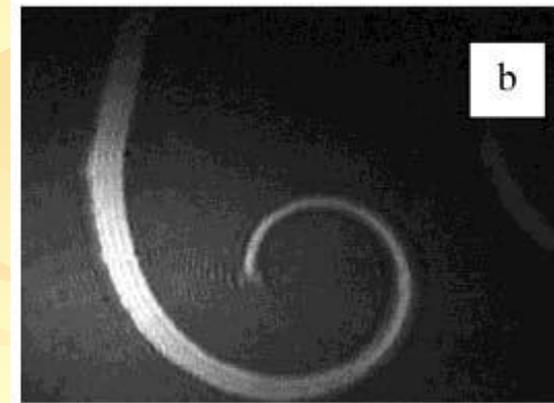
- **0D** - малые молекулы, гидратированные ионы
- **1D** - информационно детерминированные линейные полимеры – нуклеиновые кислоты и пептидные цепи белков
- **2D** - клеточные мембраны
- **3D** - нативные структуры макромолекул, клеточные органеллы и клетки, органы, организмы, биоценозы, биосфера Земли



## Поляризационная микроскопия поверхностного слоя ( $\phi$ – угол Брюстера)

Домены конденсированной фазы, формируемые в  
монослоях энантиомеров и рацемата  
N-R-пальмитоилтреонина, имеют вид спиралей,  
закрученных в противоположные стороны:  
(a) – D-энантиомер, (b) – L-энантиомер, (c) – рацемат.  
Размер изображения  $350 \times 350$  мкм.

*Nilashis Nandi, Dieter Vollhardt* **Effect of Molecular Chirality  
on the Morphology of Biomimetic Langmuir Monolayers.**  
Chem. Rev. 2003, 103, 4033–4075 4033



# Модель четвертичных структур

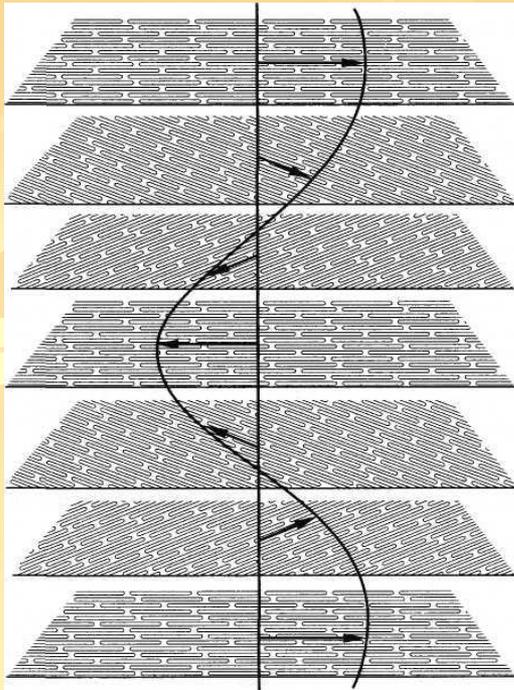


Рис. 3. Холестерические жидкие кристаллы составлены хиральными молекулами. Внутри слоёв молекулы преимущественно ориентированы вдоль директора.

А сам директор вращается вокруг холестерической оси, образуя спираль, по знаку противоположную знаку хиральности молекул.

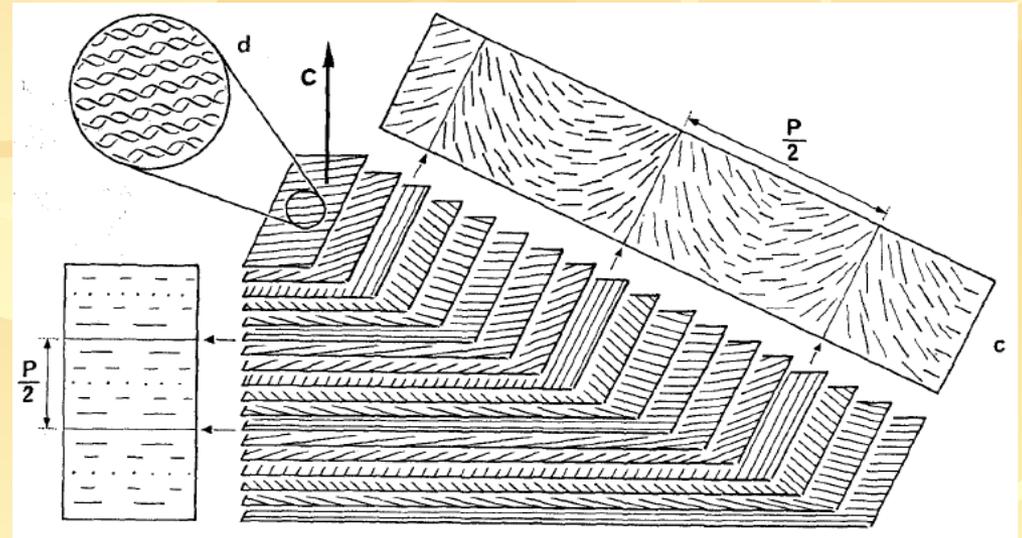
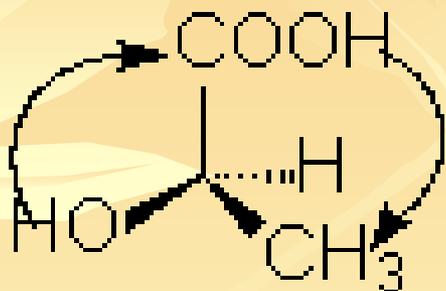


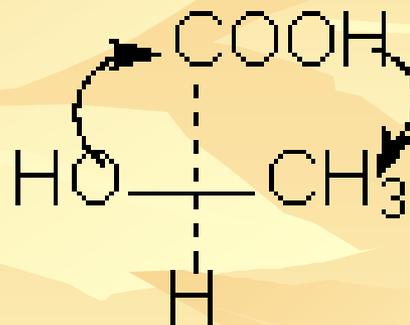
Рис. 4. Схематичное изображение холестерической фазы ДНК [1].



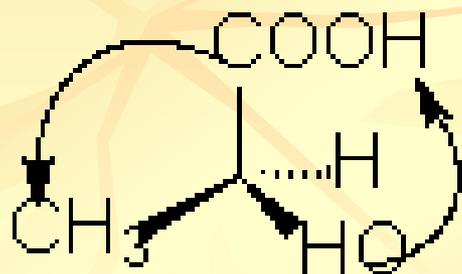
# Правила Кана — Ингольда — Прелога



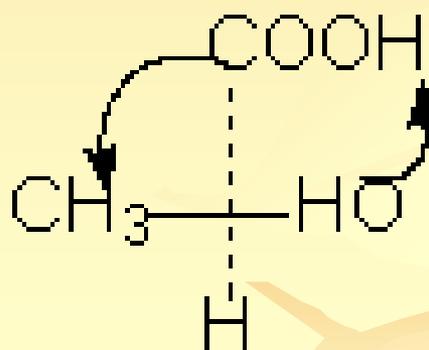
ИЛИ



**R**



ИЛИ



**S**

# Комплементарность



**Один из главных принципов молекулярно-биологической комплементарности состоит в том, что в основе своей система должна быть хиральной: контактирующие объекты не должны иметь зеркально-поворотной оси симметрии**



**Хиральность – «собачка»,  
фиксирующая  
знакопеременные  
хиральные иерархии,  
мотив, позволяющий  
преодолеть парадокс  
Левинтала в процессах  
фолдинга.**

Стрела симметрий в открытых эволюционирующих системах направлена к понижению симметрий, от ахиральных к хиральным структурам.

Хиральность как симметричный фактор выделяет направление, траекторию движения системы, на которой кинетика реализует тенденции термодинамики.