

ОБЗОРЫ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

О закономерностях спонтанного формирования структурных иерархий в хиральных системах неживой и живой природы

В.А. Твердислов, Е.В. Малышко

Рассмотрена общая закономерность, касающаяся спонтанного формирования L–D-знакопеременных иерархий хиральных структур, исходя из неравновесных за счёт гомохиральности. Рассмотрены механические, гидродинамические, макромолекулярные, жидкокристаллические системы, а также белки и нуклеиновые кислоты. Хиральность биомолекул связана с наличием асимметричного атома углерода и далее с формированием спиральных и суперспиральных внутри- и надмолекулярных структур. Хиральность является физическим инструментом стратификации и фолдинга в биомолекулярных системах. Иерархии знакопеременных хиральных структур формируют периодическую молекулярно-биологическую систему клеток.

Ключевые слова: хиральность, нуклеиновые кислоты, белки, иерархии структур, фолдинг, молекулярные машины

PACS numbers: 87.14.G–, **87.15.–v**, **87.18.–h**

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2018.08.038401>

Содержание

1. Введение (375).
 2. О структурных предназначениях хиральности (376).
 3. Структурообразование в гомохиральных системах (377).
 4. Периодическая молекулярно-биологическая система знакопеременных хиральных структур с ахиральным ядром (380).
 5. L vs D (381).
 6. Хиральность, L- и D-энантимеры, фолдинг и молекулярные машины (382).
 7. Заключение (383).
- Список литературы (385).

1. Введение

Без малого 30 лет назад в журнале *Успехи физических наук (УФН)* была опубликована замечательная статья В.И. Гольданского и В.В. Кузьмина "Спонтанное нарушение зеркальной симметрии в природе и происхождение жизни" [1]. Статья начиналась следующим образом: «Со времени открытия Луи Пастером "демаркационной линии" между живым и неживым — зеркальной диссимметрии организмов — прошло уже более ста лет. За этот срок практически любая область исследований (в том числе и эта), казалось бы, должна быть исчерпана.

Однако тот факт, что живые организмы используют лишь один из двух зеркальных изомеров таких молекул, как аминокислоты и сахара, и совершенно не используют другой... до сих пор представляет собой интригующую загадку». Материалы статьи содержали глубокий анализ физических аспектов дерацемизации биосферы Земли, вполне актуальный и в наши дни. За прошедшее время существенно уточнились функции важнейших хиральных соединений в "этом правом, левом мире" живого, значительно дополнились детали в биохимическом "наполнении" проблемы зеркальной асимметрии биомолекул, но физическая сущность происхождения этой асимметрии так и осталась невыясненной [2].

Авторы настоящей статьи задались вопросом не о том, как появилась хиральная диссимметрия в живых системах, а зачем она появилась и как она встроилась в живые системы. Статья посвящена развитию представлений о физической роли хиральности в процессах структурообразования в молекулярных и молекулярно-биологических системах.

Самые общие принципы построения живого: дискретность, неравновесность, нелинейность, синергизм, иерархичность, машинность, сочетание фазовых состояний, а также сопряжение квантовых и макроскопических масштабов и процессов, системность и пр. — по существу являются физическими, тогда как универсальный "химический" инструментарий позволяет эффективно реализовать характерные для биосферы Земли самые разнообразные формы жизни. Важно отметить, что перечисленные системные свойства живого связаны с понятиями симметрии.

Идеи симметрии играют фундаментальную роль при рассмотрении физических закономерностей на самых

В.А. Твердислов, Е.В. Малышко. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, физический факультет, Ленинские горы 1, стр. 2, 119234 Москва, Российская Федерация
E-mail: tverdislov@mail.ru, katyamalyshko@mail.ru

Статья поступила 13 февраля 2018 г.,
после доработки 22 июля 2018 г.

разных уровнях организации материи. Имеются наблюдаемые симметрии макроскопических уровней. Но наиболее общие, скрытые, глубинные симметрии являются первопричиной, а не проявлениями общих физических закономерностей [3]. Столь же естественно считать представления о симметрии и нарушениях симметрии фундаментальным фактором при рассмотрении физических основ строения живых систем, их происхождения и эволюции. Симметрические характеристики упорядоченности системы на одном её уровне предопределяют её масштаб и симметрические характеристики на следующем иерархическом уровне эволюционного развития и биологической организации.

Обсуждая проблему структурных и функциональных иерархий, мы встречаемся с конкретным воплощением реализуемого природой системного принципа — "использовать" удачные структурные находки или какие-либо спонтанно протекающие процессы неживой природы, обращая их в подходящие функции. Так, всеобщая иерархичность природы является функционально значимым атрибутом всех биологических систем, поскольку позволяет сочетать разномасштабные процессы в пространстве и времени, сопрягая их в различных жизненных проявлениях. Центральным утверждением в развиваемой нами концепции является положение о том, что образование молекулярно-биологических иерархий непосредственно связано с явлением *хиральности*.

2. О структурных предназначениях хиральности

Прозорливое высказывание Шрёдингера в книге *Что такое жизнь...* [4] о том, что биологические структуры и молекулы являются "аперiodическими кристаллами", по существу, означает, что они обеспечивают высокую упорядоченность биологических проявлений, и исключают их из системы известных "тривиальных" симметрий, присущих периодическим кристаллам неживой природы. И действительно, живая природа "остроумно" отошла от мира периодических кристаллов неживой природы, в результате чего вышла из подчинения жёстким правилам и структурным ограничениям, обозначенным в работах Кюри и других кристаллофизиков для точечных симметрий. Для создания регулярности из мира симметрий природа оставила биологическим молекулам лишь принцип хирального дуализма, позволивший создавать регулярные вертикальные иерархические конструкции, сочетающие структурную жёсткость и лабильность, необходимую для работы молекулярных машин, например, в процессе биосинтеза и в механизмах клеточной подвижности. Так, из периодических структур в молекулах белков регулярно встречаются α -спирали и их комбинации, а также β -структуры. Но, опять-таки, это хиральные структуры. Это, скорее, уже не геометрический, а топологический тип периодичности.

При рассмотрении молекулярно-биологических систем мы будем пользоваться классическим определением хиральности: *хиральность* — свойство молекулы или объекта быть несовместимым со своим зеркальным отображением при любых комбинациях перемещений и вращений в трёхмерном пространстве [1]. В энантиомере¹

(энантиоморфе) отсутствует симметрия относительно сторон и осевая симметрия. Мы будем также использовать более общую L/D-классификацию знаков хиральности, более ориентированную на макро- и супрамолекулярные структуры, а не на конкретные химические группировки, как S/R-номенклатура. Используемые нами знаки хиральности асимметричного sp^3 -углерода, исходно связанные с вращением плоскости поляризации света, а также направление спиралей, двумерных и трёхмерных, в принципе, достаточно условны, но составляют устойчивую согласованную систему.

Гомохиральность мономеров, составляющих основу информационно-детерминированных биополимеров, белков и нуклеиновых кислот (L-аминокислот и D-углеводов), обычно воспринимается как эволюционный курьёз, как "плата" за уникальную способность углерода образовывать большое количество неорганических и органических соединений, гармонично связывающих в единое целое структуры и функции живых систем. В гетерохиральном мировом пространстве гомохиральность входящих в белки L-аминокислот обеспечивает стереоспецифичность комплементарных взаимодействий и минимизирует объём информации, необходимый для однозначного кодирования нуклеиновыми кислотами аминокислотных последовательностей. Заметим, что требования к гомохиральности строительных блоков белков и нуклеиновых кислот не исключают широкого участия D-аминокислот и L-сахаров в системах регуляции, рецепции, защиты [5]. Так, некоторые бактерии (холерный вибрион и сенная палочка) синтезируют D-формы аминокислот. Они используются как связующий компонент оболочек, регулируют работу ферментов, ответственных за армирование клеточных стенок, препятствуют расщеплению клеточной стенки "враждебными" ферментами-гидролазами, нацеленными исключительно на L-аминокислоты. До недавнего времени D-аминокислоты считались исключительно принадлежностью бактерий и грибов. Однако теперь известно и о роли этих веществ в организмах эукариотов: D-серин выполняет в мозге млекопитающих функцию нейротрансмиттера, а D-аспарагиновая кислота участвует в регуляторных процессах эмбриогенеза, модулирует гормональную секрецию в нейроэндокринных тканях млекопитающих. D-аминокислоты в значительных количествах встречаются также в регуляторных олигопептидах.

Таким образом, и в настоящее время положение о "хиральной чистоте биосферы" сохраняет свою справедливость и актуальность, но трактовать его следует шире, в соответствии с привязкой к системам, структурам разного уровня и функциям.

Ранее нами были сформулированы два общих правила, касающихся структурообразования в гомохиральных системах [6, 7]:

- Гомохиральная система, обладающая запасом свободной энергии, способна эволюционировать в пределах одного иерархического уровня, сохраняя тип симметрии и знак преобладающей хиральности (правой — D или левой — L).

- Гомохиральная эволюционирующая система при прохождении точек бифуркации имеет тенденцию к спонтанному формированию последовательности новых иерархических уровней с чередующимся знаком хиральности образующихся структур.

¹ Энантиомеры — пара стереоизомеров, представляющих собой зеркальные отражения друг друга, не совмещаемые в пространстве.

Возникновение знакопеременной хиральной иерархичности связано с исходным запасанием в таких системах свободной энергии (в силу хиральной диссимметрии) и её диссипацией в ходе спонтанного образования иерархий знакопеременных L–D-структур-энантиоморфов с изменяющимся типом симметрии. В "химической" традиции процесс рацемизации гомохиральных веществ связывается с их спонтанной изомеризацией — образованием зеркальных энантиомеров. В этом случае сохраняется вид хиральности (тип симметрии). В неживой и живой природе возможно формирование хиральных молекулярных структур, включающих в себя в качестве структурных компонентов исходные энантиомеры одного знака хиральности. При этом, как мы увидим, изменяются не только масштаб и тип симметрии (что естественно), но и знак хиральности образовавшейся структуры. На этих принципах, на наш взгляд, основывается иерархическое структурообразование в модельных и биологических макромолекулах, рассмотренное в последующих разделах.

Для удобства изложения материала и его восприятия авторы пользовались традиционными обозначениями знака хиральности D и L для случаев как центральной, так и спиральной симметрии. К вопросам относительно запасаания свободной энергии гомохиральными системами и правомочности соотнесения знаков хиральности в иерархиях структур с разной симметрией мы вернёмся ниже при обсуждении материала.

Обсуждаемую закономерность мы проиллюстрируем на примере ряда систем, относящихся к неживой природе, в том числе биомиметических систем, а затем рассмотрим молекулярно-биологические системы: белки и нуклеиновые кислоты.

3. Структурообразование в гомохиральных системах

Разрозненные явления спонтанной самоорганизации в неживой природе в ходе эволюции обрели уровень системного принципа в биологических объектах. Нам представляется, что хиральность молекул или макроскопических объектов является одним из фундаментальных структурообразующих факторов как в неживой, так и в живой природе [7–9]. Для демонстрации общности тенденций формирования хиральных структур рассмотрим ряд примеров из области механики и физической химии.

В качестве иллюстрации первого правила из области неживой природы приведём пример хиральной "затравки" [10]. Синтезируемые из ахиральных мономеров полиизоцианаты спонтанно образуют правые и левые спиральные полимеры в равных долях, но введение в среду хирального аналога мономера в небольшом количестве приводит к образованию значительного избытка одного из энантиоморфов по отношению к рацемату² — хиральной поляризации.

Другим примером существенного влияния малого смещения хирального баланса является разделение энантиомеров аминокислот в состоящей из жидкой и твёрдой фаз равновесной гетерогенной системе [10]. Небольшая (в несколько процентов) хиральная поляризация может привести к значительной хиральной поляризации рас-

творя в связи с различиями в относительной растворимости энантиомеров в разных фазах (в данном случае рацемат уходит в сорбент).

Эти примеры подтверждают возможность развития систем, несимметричных по количеству энантиомеров, по пути дерацемизации одной из фаз. При этом знак доминирующей хиральности не изменяется, а степень преобладания одного из хиральных компонентов может сохраняться или даже увеличиваться.

Рассмотрим примеры с переключениями знака хиральности.

Механика. Скрученный шнур. Известным и наиболее выразительным для демонстрации нашей концепции примером из области механики является скручивание упругих нитей. При закручивании длинного жгута в каком-либо направлении образуются обратные витки спирали. При увеличении напряжения отмечается появление витков того же направления и большей амплитуды — витков "второй моды". При дальнейшем увеличении напряжения после появления второй моды отмечено образование выступов-шпилек и далее при складывании — двойной суперспирали. При этом спираль одного знака хиральности образует шпильки и суперспирали противоположного знака хиральности. Система при переходе на следующий уровень структурной иерархии изменяет масштаб и симметрию, что приводит к образованию новых степеней свободы, по которым перераспределяется энергия, и, как следствие, уменьшаются упругие напряжения. За счёт этого система понижает свой уровень свободной энергии.

Гидродинамика. Вихревая дорожка Кармана — цепочка последовательно и противоположно закрученных вихрей, которые наблюдаются при обтекании жидкостью или газом протяжённых цилиндрических тел (или других линейно вытянутых плохо обтекаемых профилей) с продольной осью, перпендикулярной направлению движения сплошной среды [11]. В этом случае в однородной среде хиральная знакопеременная структура развивается в одной страте и примерно в одном масштабе — разумеется, в рамках закона сохранения момента импульса.

Хетоны — двухслойные составные вихри с нулевой суммарной интенсивностью, возникающие в среде при наличии сдвиговых слоёв разной температуры в морской воде. Вихри-хетоны закручены во встречных направлениях, разномасштабны, связаны законом сохранения момента импульса, сопряжены потоками энергии и массы, сцеплены в перемещениях [12]. Наблюдаются также и внутритермоклинные вихри или линзы, описываемые как вихревые пятна среднего слоя в рамках трёхслойной модели. В данном случае мы имеем дело со стратифицированной системой разномасштабных и разнонаправленных вихрей.

Термоконвективные ячейки. На поверхности остывающего и испаряющегося достаточно тонкого слоя жидкости могут возникнуть спиральные конвективные микроструктуры, зафиксированные Е.П. Хижняком с помощью инфракрасной техники [13]. В отличие от ячеек Бенара, здесь термоконвекция происходит не только в вертикальных плоскостях, но имеет вращательный характер. Когда воронкообразные микротечения, коллективно связанные между собой, закручены, к примеру, против часовой стрелки, весь поверхностный слой начинает вращаться в обратную сторону. Разумеется, и здесь

² Рацемат — эквимольная смесь двух энантиомеров.

проявляется закон сохранения момента импульса, в рамках которого сопрягаются два процесса (встречные, хиральные, разномасштабные).

Физико-химические системы, демонстрирующие формирование знакопеременных хиральных уровней. В рассмотренных нами случаях мы говорим о L/D-энантиомерах молекул с одним асимметричным атомом углерода, имеющим четыре разных заместителя. В случаях, когда мы будем говорить об энантиоморфах, мы будем подразумевать правые или левые спирали или суперспирали. Вот ряд работ, в которых продемонстрировано возникновение хирально стратифицированных структур.

В работе [14] показано влияние стереогенетического центра (полученного из винной кислоты гантелеобразного заместителя) на хиральность структуры, образованной последовательностью синтезированных ароматических олигоамидов. При введении левого заместителя формировался левый комплекс. Этот комплекс оказался достаточно устойчивым кинетически и долгоживущим, но со временем происходила постепенная трансформация в комплекс из двух одиночных спиралей с двумя заместителями. При этом знак хиральности полученного комплекса изменялся на противоположный — он становился правым. Из кинетически заторможенного левого комплекса система переходила к равновесному правому состоянию.

В работе [15] продемонстрирована самосборка скрученных лент из некоторого широко распространённого ахирального катионного поверхностно-активного вещества (ПАВ) с L- или D-тарtratом в качестве хирального противоиона в воде и в ряде органических растворителей. Ленты из ахирального катионного ПАВ и L-тартрата оказались правозакрученными, а ленты из ахирального катионного ПАВ и D-тартрата — левозакрученными. Ленты, образованные рацемической смесью, оставались незакрученными.

Симметрически замещённые ахиральные и хиральные производные гекса-пери-гексабензокоронена образуют столбчатые мезофазы. Авторы [16] разработали и синтезировали серию новых амфифильных производных гекса-пери-гексабензокоронена, которые образуют спиральные нанотрубки. Левые энантиомеры собираются в правозакрученную спираль, а правые — в левозакрученную (рис. 1).

Схожая система с образованием мезофазы была исследована в работах С.В. Стовбуна и соавторов. Было отмечено образование спиральных структур с характер-

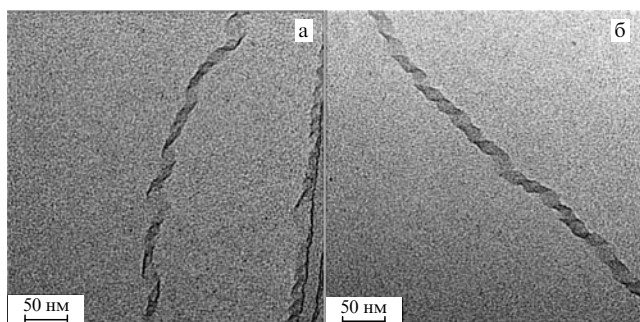


Рис. 1. Правозакрученная спираль из левых энантиомеров производных гекса-пери-гексабензокоронена (а) и левозакрученная спираль из правых энантиомеров (б) [16].

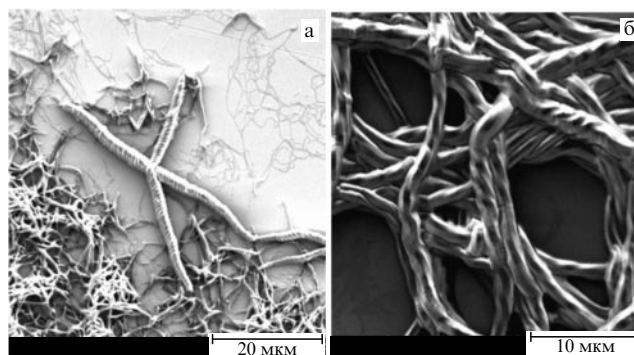


Рис. 2. Правая спираль из левых энантиомеров синтетических производных трис(3(3'-карбамоиламино)-2,2'-бипиридил)-бензол-1,3,5-трикарбонатида (а) и левая спираль из правых энантиомеров (б) [18].

ной жёсткостью (так называемых струн) в гомохиральных растворах трифторацетилованных аминокислот (ТФААС) в циклогексане, кумоле и других растворителях [17]. За счёт диполь-дипольных, ван-дер-ваальсовых и хирально обусловленных стереоспецифических взаимодействий правый изомер одного из аминокислот формирует левую хиральную струну, которая, в свою очередь, свивается в правую суперспираль.

В работе [18] показано, что синтетические неамфифильные производные трис(3(3'-карбамоиламино)-2,2'-бипиридил)-бензол-1,3,5-трикарбонатида, содержащие три хиральных бис[(R) или (S)-2-метилбутилтио]-тетрагидрофульвалена на периферии, могут собираться в закрученные волокна. Это соединение в достаточной концентрации может быть растворено в диоксане путём нагревания, но при охлаждении до комнатной температуры медленно появляется осадок. Анализ осадка с помощью оптической или сканирующей электронной микроскопии позволяет обнаружить образование волокон, причём из левых энантиомеров собирается правая спираль, а из правых энантиомеров — левая (рис. 2).

Интересно, что моделирование этой системы методами молекулярной динамики приводит к обратному результату: левая спираль из левых энантиомеров стабильнее, чем правая. Более того, результаты моделирования показали, что три левых спиральных волокна из левых энантиомеров должны опять же укладываться в левую суперспираль. И в данном случае критерием истины является эксперимент. По-видимому, рассмотрение подобных систем в приближениях молекулярной динамики могут быть неадекватными из-за недоучёта каких-либо компонентов или факторов в системе. Существенно, что в подходах молекулярной динамики не учитывается энтропийный фактор, являющийся принципиальным для нашей концепции.

Суперамфифилы, состоящие из изоцианопептидов (гидрофильного блока) и полистирола (гидрофобного блока), могут собираться в воде в палочкообразные мицеллы, везикулы и спиральные агрегаты [19]. Сначала формируются мицеллярные палочки, состоящие из полистиролового ядра и поверхности, образованной правыми спиральными полиизоцианидами. Затем эти палочки собираются в левые суперспиральные волокна (рис. 3).

В работе [20] продемонстрировано формирование спиральных структур полиацетилена при присоедине-

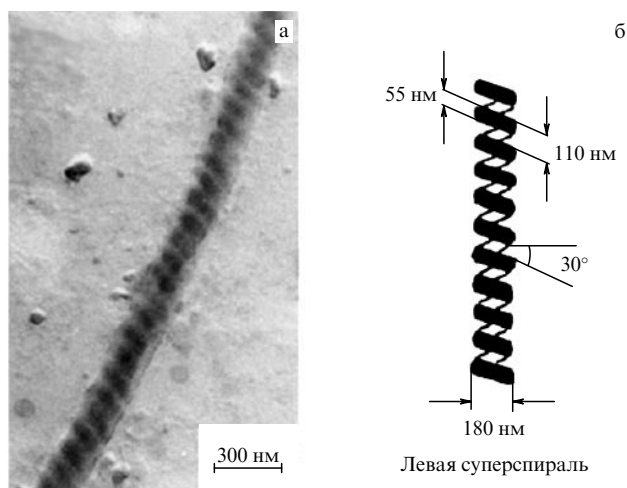


Рис. 3. Левая суперспираль из правых спиралей полиизоцианида: (а) ПЭМ-изображение. (б) схематическое изображение [19].

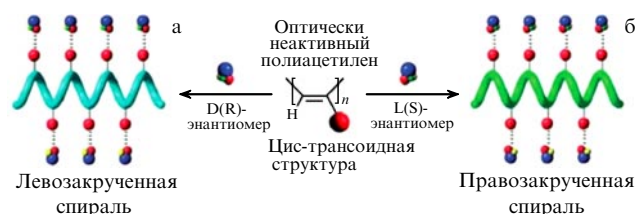


Рис. 4. (В цвете онлайн.) Формирование спиралей из линейных производных полиацетилена при присоединении хиральных аминов: (а) формирование левозакрученной спирали при присоединении D(R)-энантимеров, (б) формирование правозакрученной спирали при присоединении L(S)-энантимеров [20].

нии хиральных аминов. При добавлении левых (L/S) энантимеров отмечено образование правозакрученной спирали, а при добавлении правых (D/R) энантимеров — левозакрученной (рис. 4).

В 1945 г. был продемонстрирован первый пример образования спиральных комплексов малыми молекулами амфифильных карбоновых кислот с длинной алкильной цепью, заканчивающейся (S)-втор-бутильной группой [21]. Изначально о направлении закрученности одиночных спиральных волокон из водных дисперсий 12-гидроксистеарата лития не было упомянуто, но позже уже другими авторами [22] было показано, что D-энантимеры 12-гидроксистеарата лития собираются в правозакрученные волокна, а L-энантимеры — в левозакрученные. В этом случае, как и в некоторых других, мы не можем объяснить причин отклонения от выдвинутых нами правил смены знака хиральности. Тем не менее такие редкие исключения существуют, но не опровергают общей закономерности.

Теперь о двумерных спиральных структурах. В моно- и бислоях некоторых амфифилов, содержащих по крайней мере один хиральный центр (в частности, модифицированных фосфолипидов), при сжатии образуются геликоидальные структуры, если какой-либо энантиомер (L или D) присутствует в избытке. При этом хиральность спирали всегда жёстко связана с хиральностью энантиомера и меняет знак на противоположный при изменении знака его хиральности [23].

Подобный же эффект смены знака хиральности при образовании правых спиральных структур L-фосфоли-

пидами на границе раздела фаз представлен в материалах [24], где авторы отметили формирование структурной хиральной иерархии, однако не обратили внимания на смену знака хиральности.

Образование знакопеременных разномасштабных хиральных структур можно проследить и в холестерических жидких кристаллах, образуемых хиральными молекулами, формирующими пакет двумерных планарных структур. В каждом слое молекулы преимущественно ориентированы вдоль директора, а при переходе к соседнему слою директор вращается вокруг холестерической оси, образуя спираль, по знаку противоположную знаку хиральности молекул. Причина поворота директора связана со стереоспецифическими ограничениями, обусловленными формой молекул. Молекула холестерина имеет приближённо плоское строение с метильными группами CH_3 , располагающимися над плоскостью молекулы и под нею [25]. Левый (по асимметричному углероду) холестерин определяет вращение директора вправо [26].

В холестерической фазе ДНК также наблюдается смена знака хиральности при переходе на более высокий уровень организации (уже с правого на левый) [27, 28]. Холестерическая фаза представляет собой стандартно организованные параллельные слои молекул ДНК. Каждый слой поворачивается относительно предыдущего на небольшой угол. Из экспериментальных данных следует, что правозакрученная ДНК образует слои, которые в свою очередь формируют левозакрученную спираль.

Приведённые примеры иллюстрируют правило смены знака хиральности при переходе на следующий уровень иерархии. Отметим, что значительная часть примеров образования хиральных (спиральных) структурных иерархий взята из детального обзора [29]. Мы выбрали те примеры, где можно было чётко выделить знак хиральности каждого уровня структурной иерархии. Однако в обзоре имеется много цитирований, в которых не указаны знаки хиральности какого-либо из уровней. Их мы не могли проанализировать. Обратили на себя внимание крайне немногочисленные исключения, когда были описаны уровни с повторяющимся знаком хиральности их структур. Можно предположить, что в этих случаях существуют третьи участники подобных "хиральных метаморфоз", а общее правило выполняется.

Отмеченная нами закономерность, по всей видимости, представляет собой единственный установленный на сегодняшний день симметрический инвариант, который отвечает сопряжению предбиологических и биологических систем в сквозном потоке самоорганизации [7]. Это явление, продемонстрированное на примере механических конструкций, гидродинамических, полимерных, жидкокристаллических, поверхностно-активных систем, естественным образом пришло в живую природу в виде принципа иерархического формирования дискретных структур, образующих каркас (точнее, подвижный скелет) биомолекул. Можно полагать, что отмеченные свойства неживых систем стали одной из предпосылок системного принципа сальтаторного³ развития биосферы в ходе предбиологической и биологической эволюции [30].

³ Скачкообразного.

4. Периодическая молекулярно-биологическая система знакопеременных хиральных структур с ахиральным ядром

В настоящем обзоре мы не рассматриваем многочисленные гипотетические механизмы происхождения предшественников живых клеток на Земле, которые представлены в [31] и которые мы ранее обсуждали в своих публикациях [32, 33]. Отметим только, что в рамках интересующей нас тематики мы можем обозначить две обретенные в ходе предбиологической эволюции фундаментальные асимметрии (диссимметрии, антисимметрии). Это *клеточная ионная асимметрия*, исходно определившая термодинамическую неравносность первичных клеток, и *молекулярная хиральная асимметрия*, присущая первичным структурам белков и нуклеиновых кислот — молекул, информационно детерминированных [30]. В этой асимметрии также заключено *термодинамическое неравновесие*, к обсуждению которого мы вернёмся в разделе 6.

Хиральная асимметрия распространена в молекулярно-биологических системах много шире, чем принято считать. К примеру, помимо левых аминокислот в белках, а также правых углеводов рибозы и дезоксирибозы в нуклеиновых кислотах, кроме вообще всех правых углеводов, включённых в основную метаболизм, различные липиды также составляют гомохиральные классы соединений у организмов разных таксономических рангов [2]. 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.

Ранее нами было выдвинуто и обосновано положение относительно закономерной регулярности хиральных соответствий во внутри- и надмолекулярных структурах, а также в сетях биосинтеза и метаболизма. Показано, что *система хиральных соответствий молекулярных структур составляет своего рода периодическую таблицу* (рис. 5). В макромолекулярных системах впервые были выделены как *хиральные инварианты* знакопеременные иерархии хиральных структур в последовательностях от "нижнего" асимметричного атома углерода в sp^3 -гибридизации до суперспиралей и надмолекулярных структур [7]. Отмечено чередование знака хиральности D–L–D–L при переходе на более высокий уровень структурно-функциональной организации ДНК для наиболее распространённой В-формы. Так, соединённые фосфодиэфирными связями молекулы дезоксирибозы являются D-изомерами. Включающие их нуклеотиды находятся преимущественно в левой гошконформации [34], позволяющей за счёт их комплементарного соединения водородными связями образовывать правую двойную спираль ДНК, составляющую следующий уровень организации. Свойственная полугибким полимерным цепям ДНК последующая сверхспирализация проявляется в левой укладке правых двойных спиралей, что можно наблюдать у прокариотов.

Следует особо подчеркнуть, что в качестве первичной структуры для ДНК мы рассматриваем линейную последовательность молекул дезоксирибозы, а не, как исторически принято, нуклеотидов. Вызвано это необходимостью сравнить подобные друг другу структурные уровни ДНК и белков по знакам хиральности. В нашем рассмотрении не столь существенно, в какой последовательности формируется в клетке полная структура двойной спирали в В-форме, важна сложившаяся и функционирующая структурная иерархия.

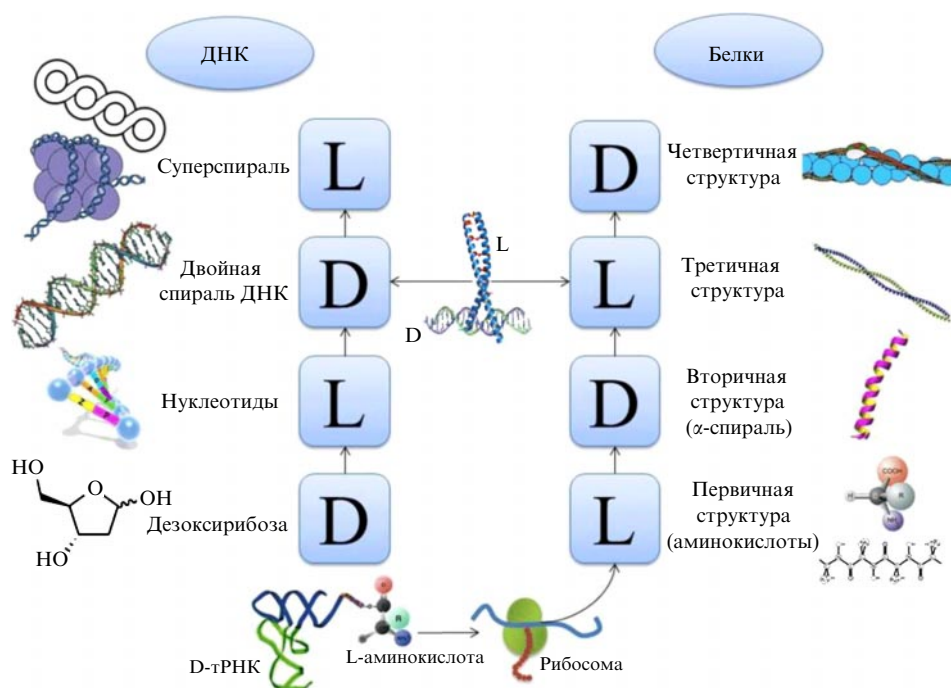


Рис. 5. (В цвете онлайн.) "Периодическая таблица" знакопеременных иерархий хиральных (спиральных) структур от первичной до четвертичной для ДНК (левая колонка) и белков (правая колонка): L — левая конфигурация энантиомера или спирали, D — правая. Центральный блок молекулярно-биологических структур, составленный разноимёнными хиральными единицами, ахирален (имеется центральная ось симметрии).

Последовательность смены знака хиральности в структурно-функциональной иерархии белковых структур подобна той, что мы наблюдаем для ДНК, но стартует с левого энантиомера: $L-D-L-D$. Белки, как известно, — линейные полимеры, сложенные из остатков L-аминокислот [35]. D-аминокислотные остатки, встречающиеся в пептидах, не кодируются при матричном синтезе белка, а включаются в особых случаях в полимерную цепь специальными ферментами (или же в процессе спонтанной рацемизации). Образуя вторичную структуру, полипептидная цепь может укладываться в правую α -спираль или в складчатый β -слой. Встречаются и другие регулярные структуры, но значительно реже. Третичная структура белков представлена взаимодействующими α -спиралями. Практически во всех случаях, когда визуально наблюдается внутримолекулярное тесное перекрытие α -спиралей, выявлена однозначная тенденция их свивания в левую суперспираль (рис. 6). Четвертичная структура белков представлена надмолекулярными структурами, сформированными преимущественно при правой укладке левых суперспиралей.

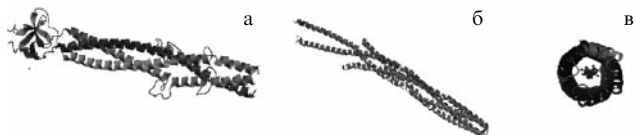


Рис. 6. Структуры белков, содержащих суперспирали: (а) PDB ID: 1AA0 (на основе трёх α -спиралей), (б) PDB ID: 1QU7 (на основе четырёх α -спиралей), (в) PDB ID: 1MZ9 (на основе пяти α -спиралей).

Как видно из рис. 5, между столбцами таблицы для ДНК и белков наблюдается сдвиг на половину периода, поскольку белковая иерархия стартует с L-аминокислот, а нуклеотидная — с D-углевода дезоксирибозы.

Представленная на рис. 5 "периодическая таблица" хиральных первичных–четвертичных структур ДНК и белков в целом составляет ахиральный инвариант — симметрическое ядро молекулярно-биологических структур (имеется центральная ось симметрии). Чётко оговоримся, что во всех наших обсуждениях речь в основном идёт о тенденции чередования знака хиральности в иерархических структурах макромолекул, а не об абсолютно жёстких правилах. Отклонения могут быть вызваны целым рядом причин, связанных, в частности, со стереохимическими ограничениями и неучтённым участием других хиральных молекул и структур (в том числе растворителя) в процессах структурообразования. Существенными могут быть как энтальпийные, так и энтропийные факторы.

Пример одного такого отклонения во вторичной структуре белка — полипролиновая спираль, которая стабилизируется ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями. Возможны два типа полипролиновой спирали: правая спираль poly(Pro)I и левая poly(Pro)II (различие в направлениях закрученности между которыми обусловлено цис- и транс-изомерией соответственно). Две левые полипролиновые спирали образуют правую суперспираль. Похожая структура реализуется в коллагене: из трёх левых poly(Pro)II спиралей, имеющих межцепочечные водородные связи, образуется правая суперспираль коллагена [35].

5. L vs D

К базовым принципам молекулярной биологии относятся известные представления о комплементарных межмолекулярных взаимодействиях, обеспечивающих их избирательность. Эти представления широко используются в модельных расчётах методами молекулярной динамики, например, для подбора специфически взаимодействующих с рецепторами или активными центрами ферментов биологически активных соединений, лекарств или субстратов. Учитываются преимущественно непосредственные физические взаимодействия между контактирующими группами, тогда как конструктивные особенности всей макромолекулы во внимание не принимаются. Возможно, поэтому даже детальные теоретические расчёты во многих случаях не дают успешного результата и не согласуются с реальным экспериментом.

Многие десятилетия остаётся нерешённым принципиальный вопрос о том, зачем, например, ферменту нужна большая глобула, сложно иерархически организованная. Общий ответ имеется: фермент — молекулярная машина, конструкция. Мы же полагаем, что не только фермент, но любая преобразующая вещество, энергию или информацию молекулярная машина имеет "большое тело" с хирально детерминированной иерархической структурой для двух целей: для работы всей конструкции как машины и для системного распознавания ею хиральных молекул-партнёров.

Концепция "периодической таблицы" молекулярно-биологических структур, представленная на рис. 5, по-видимому, отражает важное свойство межмолекулярных соответствий: однотипные макромолекулы имеют тенденцию взаимодействовать в пространстве одного типа хиральных классов, L или D, а разнотипные — в комплементарных парах разнозначных хиральных энантиоформов. При межмолекулярных взаимодействиях в каждой из молекул доминирует знак хиральности внутримолекулярной структуры высшего уровня, непосредственно участвующей во взаимодействиях. Для однотипных молекул (белок–белок, ДНК–РНК, тРНК–мРНК, рибозимы) взаимодействие преимущественно реализуется в пределах одного знака хиральности: L–L или D–D, а для разнотипных молекул (ДНК–белок, тРНК–аминокислота, фермент–субстрат) — в случае разного знака: D–L или L–D.

Так, например, ДНК и РНК взаимодействуют между собой на разных структурных уровнях с одним знаком хиральности, а протеолитические ферменты — третьей левой структурой с первичными левыми структурами белков-субстратов [36]. Примером взаимодействия хиральных структур в разнофункциональных ДНК-белковых системах является "лейциновая молния". При внутримолекулярном наложении двух параллельных правых α -спиралей на уровне третичной структуры белков образуется левоспиральный димер, подобный застёжке-молнии, который взаимодействует с правозакрученной ДНК также на уровне третичной структуры [35, 36].

Одной из основных физических характеристик молекул тРНК, осуществляющих специфический отбор аминокислот из цитоплазмы клеток, их транспорт в рибосому и непосредственное участие в синтезе пептидной связи, является их хиральная L-селективность в отношении аминокислот [37]. Каждой аминокислоте соответствует одна своя тРНК. Система совершает антиэнтро-

пийную работу: из смеси аминокислот отбирается нужная аминокислота, причём обязательно левая, хотя в цитоплазме могут присутствовать и правые. В качестве источника энергии в данном процессе выступает молекула АТФ. Таким образом, в реакции отбора и переноса происходит взаимодействие правых молекул тРНК и левых аминокислот.

Так отобранная с затратой энергии из смеси L/D-аминокислот протоплазмы и синтезированная в правильную последовательность рибосомой левая гомихиральная полипептидная цепь (первичная структура белка) получает запас свободной энергии. В принципе, она становится одномерной активной средой с распределённым ресурсом свободной энергии (при формировании глобулы — трёхмерной) [38]. Заметим, что гомихиральность пептидной цепи белков никогда не рассматривалась в литературе как источник свободной энергии для структурных перестроек. Что касается биомиметических хиральных структур, которые мы обсуждали в разделе 3, то там свободная энергия по энтропийной составляющей закладывается при искусственном формировании начальной гомихиральности элементов систем.

В целом, можно считать, что с точки зрения хиральности иерархии знакопеременных хиральных структур формируют периодическую молекулярно-биологическую систему клетки. Центральный блок этой системы, состоящий из четырёх структурных уровней белков и ДНК, образует замкнутый ахиральный инвариант. Им завершается уровень молекулярной биологии, начинается цитологический уровень.

Крайне важным с точки зрения биологии представляется и закономерное развитие хиральных соответствий в супрамолекулярных структурах, выполняющих интегрирующие функции на уровне целых клеток. И здесь природа в качестве "двух рук" цитоскелета "запускает" параллельные нитевидные структуры двух знаков хиральности. Теперь, уже на клеточном масштабе, — это белки: свёрнутые в правые спирали нити фибриллярного актина и свёрнутые влево тубулиновые микротрубочки (рис. 7) [36]. При самом общем взгляде, не углубляясь в детали, можно увидеть, что разветвлённая система левых микротрубочек взаимодействует с системой правых двойных спиралей ДНК в хромосомах, а правые спирали актиновых микрофиламентов взаимодействуют с липидными системами, которые в клетках бактерий и эукариотов характеризуются левым знаком хирально-

сти. По классификации Фишера у бактерий и эукариотов используются L-фосфолипиды. Холестерин и его производные также относятся к L-энантиомерам [39].

И здесь на уровне цитоскелета и мембранных структур, в том числе плазматической мембраны, мы отмечаем перекрестие знаков хиральности при взаимодействии разных классов макромолекул. Выстраивается уже клеточный уровень структурно-функциональной хиральной периодичности.

Хиральность элементов цитоскелета имеет прямое отношение к структурной анизотропии растительных и животных клеток, что, в свою очередь, предопределяет асимметричный/хиральный характер эмбриогенеза и морфогенеза тканей [37, 40].

6. Хиральность, L- и D-энантиомеры, фолдинг и молекулярные машины

При описании структурных иерархий макромолекул мы пользовались обозначениями "левизны" и "правизны", исторически принятыми в химической номенклатуре и в физике. Суть закономерности состоит в том, что смена знака хиральности (спиральности) элемента на низшем уровне вызывает смену знака хиральности в структуре высшего уровня и далее. Тут возможна смена типа симметрии. Фактически речь идёт, в отличие от "горизонтальной" рацемизации в одном типе симметрии, о "вертикальной" рацемизации при образовании структурных иерархий сменяющихся симметрий. Разноимённые хиральные структуры противоположного знака каждый раз становятся "вложенными". Сам описываемый феномен сомнению не подлежит, поскольку в достоверно исследованных простых системах, примеры которых впервые систематизированы и собраны нами, исключений не отмечено. Характерная для химических полимерных систем данная феноменологическая закономерность в биомолекулах зафиксирована эволюционным отбором как иерархическая череда симметрий.

Относительно термодинамической обусловленности формирования структурных иерархий в гомихиральных системах следует высказать следующее соображение. Любая макроскопическая гомихиральная система термодинамически неравновесна: либо это гигантская флуктуация в неравновесной системе, либо она является результатом специфического отбора из равновесного рацемата, выполненного сторонними силами с затратой энергии. Рацемизация исходно гомихиральных веществ есть диссипативный процесс с понижением свободной энергии. В ходе обычной рацемизации химических соединений имеет место спонтанное изменение знака хиральности отдельных молекул. Тип (ранг) симметрии не изменяется. По смыслу такой процесс можно назвать "горизонтальной рацемизацией", происходящей на одном уровне структурной организации. Но, в принципе, возможен и другой путь диссипации. Гетерохиральность появляется за счёт формирования более крупных молекулярных структур противоположного знака хиральности, сформированных из исходных элементов, сохраняющих свой знак хиральности (это могут быть или внутримолекулярные регулярные образования, или надмолекулярные, супрамолекулярные, структуры). Последний случай, с которым мы имели дело в неживых системах и с которым встречаемся в молекулярной биологии, по существу является "вертикальной рацемизацией".

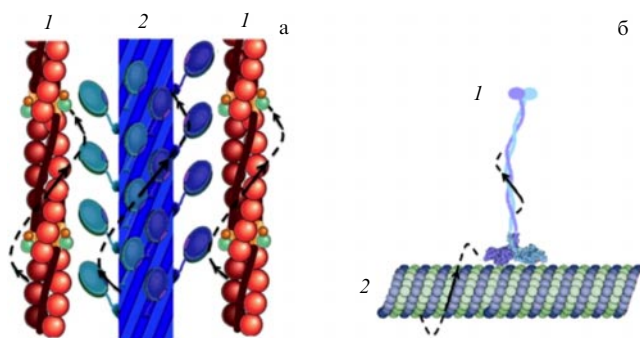


Рис. 7. (В цвете онлайн.) (а) Схема взаимодействия правой актиновой фибриллы (1) с правой миозиновой фибриллой (2); (б) схема взаимодействия левой спирали кинезина (1) с левой микротрубочкой тубулина (2). Штриховыми стрелками показаны направления спиралей.

Мы полагаем, что к данному классу явлений следует отнести процесс фолдинга — укладки первичных цепей макромолекул белков и нуклеиновых кислот в пространственно уникальную, функционально специфичную и активную конфигурацию [41]. Известен парадокс, сформулированный в 1968 г. С. Левинталем: "Промежуток времени, за который полипептид приходит к своему скрученному состоянию, на много порядков меньше, чем если бы полипептид просто перебирал все возможные конфигурации" [42]. Такая же проблема существует для свёртывания нуклеиновых кислот. Традиционное объяснение парадокса основывают на предположении о существовании энергетической воронки в конфигурационном пространстве на поверхности потенциальной энергии со сложным ландшафтом, которая втягивает процесс сворачивания полипептидной цепи в нативную конформацию [41]. Предполагается, что эта воронка, характеризующаяся минимумом свободной энергии, задаёт направление траектории фолдинга в конфигурационном пространстве макромолекулы, проходящей через цепочку локальных минимумов энергии. [35, 43, 44]. Мы полагаем, что рассмотренное выше формирование знакопеременных хиральных иерархий внутримолекулярных структур как раз и составляет "дорожную карту" фолдинга или "нить Ариадны", по которой пролегает траектория конформационных переходов в потенциальную яму, рассмотренную Левинталем и его последователями.

С физической точки зрения принципиальное отличие живого от неживого состоит в том, что живые системы в качестве активных элементов используют молекулярные и макроскопические машины, преобразующие тип энергии, вещество или информацию [38]. В неживой природе машин нет, есть только преобразователи, которые не предназначены производить полезную работу. Машиной можно назвать устройство (конструкцию), которое способно в циклическом режиме преобразовывать форму энергии, совершая полезную работу, благодаря наличию выделенных механических, в том числе квантово-механических, степеней свободы (поступательных, вращательных), кинетически разделяющих работу и диссипацию. Разумеется, все молекулярные машины ввиду их малости являются изотермическими. Несмотря на нынешнее нанотехнологическое доминирование в обсуждаемой проблеме, следует отметить, что общие представления о белках и нуклеиновых кислотах как о молекулярных машинах начали успешно развивать в 1960-е годы наши соотечественники Ю.И. Хургин, Д.С. Чернавский, С.Э. Шноль, Л.А. Блюменфельд, а позднее В.А. Аветисов и А.Н. Тихонов [45–48]. К элементам конструкций молекулярных машин обычно относят "жёсткие" фермы, а также системы рычагов и шарниры. Это линейные элементы, каждый из которых обладает одной возможностью: передавать или не передавать силу (энергию) внутри конструкции по выделенным степеням свободы. Спираль — уникальный и простейший нелинейный элемент конструкций молекулярных машин. Спираль как жёсткие конструкции способны реализовывать поступательные и вращательные степени свободы. Но для поступательного и вращательного движения в сжатой пружине существенно направление перемещения. Симметрия в передаче силы или в смещении вперёд–назад, вправо–влево нарушается. Аналогией может служить дискретный вентиляльный элемент — конструкция храповик–собачка. Но он не может быть реализован в живых системах буквально, тогда как спираль — может.

Для реализации цикличности как принципиальной временной характеристики машины требуется обязательное наличие симметрий в конструкции, а для движения по контуру цикла в правильном направлении — несимметричного элемента, обладающего свойством вентиля или защёлки.

7. Заключение

Начиная с уровня асимметричного углерода в дезоксирибозе и аминокислотах прослежена тенденция чередования знака хиральности внутримолекулярных структурных уровней D–L–D–L для ДНК и L–D–L–D для белков. Совместно эти четырёхуровневые иерархии знакопеременных хиральных структур, имеющие смещение на половину периода, составляют центральный блок молекулярно-биологических структур клетки, являющийся ахиральным инвариантом. Закономерность чередования хиральных структур свойственна неживой природе, откуда, по-видимому, и пришла эта креативная особенность хиральных систем.

В продолжение развиваемых в данном обзоре соображений следует констатировать, что в настоящее время начальные стадии и физическая основа дерацемизации геосферы времён предбиологической эволюции окончательно так и не установлены [1, 49, 50], однако появилась возможность обсуждения механизма "вертикальной" самоорганизации в гомохиральных системах, сопровождающейся индукцией новых симметрий с изменяющимся знаком хиральности и увеличением масштаба структур. Существенно, что подобная предбиологическая эстафета могла стартовать "снизу", с сугубо физических или физико-химических уровней конденсированного состояния вещества, и воспроизводиться до биосферных масштабов.

Суть выявленной и обсуждаемой закономерности состоит в следующем. Если на нижнем уровне гомохиральной системы энантиомеры одного знака заменяются на энантиомеры противоположного знака, то на следующем структурном уровне также происходит смена знака хиральности. Со второго уровня тетраэдрическая симметрия заместителей асимметричного углерода сменяется хиральной спиральной симметрией, но знак спиральности тоже изменяется. На уровне третичной и четвертичной структур (по-видимому, и выше) мы имеем дело преимущественно со спиральными и суперспиральными хиральными структурами. Там знаки также явным образом чередуются. Возникает дискретная стратифицированная вертикаль структур, обладающая свойствами конструкции с выделенными степенями свободы, — конструкции, способной осуществлять функции молекулярной машины.

Относительно использования обозначений L и D для разных соединений и молекулярных структур необходимо сказать следующее. В принятой IUPAC номенклатуре (система Кана–Ингольда–Прелога) правила одни и те же для всех химических соединений (включая аминокислоты и углеводы), поэтому конфигурация стереоизомера называется абсолютной. Как уже было сказано, символы L и D используются для удобства и никакого абсолютного смысла не имеют.

Вместе с тем можно проследить определённую взаимосвязь между хиральными характеристиками структур разного уровня и разной симметрии, аналогичную взаимосвязи между молекулярной хиральностью мономеров на низшем иерархическом уровне и спиральной организацией полимера на следующем уровне. В каче-

стве примера из физики рассмотрим свет с круговой поляризацией. В квантовой механике ему соответствует правая или левая поляризация фотонов (фотоны хиральны в любой системе отсчёта), а в классической оптике — правое и левое вращение оптического вектора. Приписывание произвольной хиральности фотону определяет соответствующую хиральность спирали, описываемой концом оптического вектора в пространстве. Выбор знака хиральности произволен, но он должен обеспечивать удобство описания системы. Между хиральностью и её обозначением такая же условная связь, как между вектором и его координатами: вектор — геометрический объект, координаты — способ его описания. В работе [51] показано, что в белке-протеазе вируса HIV-1, искусственно синтезированной из D-аминокислот, все α -спирали были левыми (в обычных белках левые аминокислоты образуют правую α -спираль). Численными методами показано, что полная энергия левой α -спирали из D-аминокислот незначительно (в пределах ошибки) больше полной энергии правой α -спирали из L-аминокислот и примерно на 10 ккал моль⁻¹ меньше полной энергии левой α -спирали из L-аминокислот [52]. Поэтому используемая в биохимии и молекулярной биологии номенклатура рациональна с точки зрения физики.

Нами рассмотрен также термодинамический аспект исследуемого феномена. Обосновано, по-видимому впервые, что отбор энантиомеров одного знака из смеси энантиомеров обусловлен антиэнтропийной работой, в результате чего образовавшаяся гомохиральная система имеет запас свободной энергии. Его диссипация может происходить обычным путём, через рацемизацию — образование зеркальных энантиомеров. Выдвинуто новое соображение, что наряду с такой "горизонтальной" рацемизацией возможна также "вертикальная" рацемизация, сопровождающаяся образованием новых структурных уровней с иным типом симметрии и сменяющимся знаком хиральности. Напрямую и наглядно это видно на примере сменяющихся типов спиральной симметрии у белков на уровне вторичной, третичной, четвертичной структур (см. раздел 4 и рис. 5). Подобный путь диссипации, на наш взгляд, может определять траекторию фолдинга белковых молекул и молекул нуклеиновых кислот.

При рассмотрении фолдинга формирование α -спиралей, вторичной структуры белков, принято считать результатом стерического соответствия радикалов аминокислотных остатков первичной структуры в полипептидной цепи и возможности образования водородных связей между ними. Термодинамически — это понижение свободной энергии по энтальпийной составляющей. Заметим, что вне глобулы белка эти структуры сами по себе, как правило, неустойчивы. Мы же предположили, что левая первичная структура в целом имеет тенденцию образовывать правые спирали, понижая запас свободной энергии всей глобулы по энтропийной составляющей, а спирали фиксируются в тех локусах, где генетически запрограммировано подходящее соседство. В этом может состоять механизм продвижения формирующейся глобулы по оптимальной траектории к минимуму энергии ("нить Ариадны"). Подобным же образом процесс фолдинга направляется к образованию левых суперспиралей и далее.

Аналогично энтропийный фактор также может быть существенным при межмолекулярных взаимодействиях, дифференцируя взаимодействия молекул

одинакового и разного знака симметрии (внутри одного класса макромолекул или между разными классами).

Выявленная закономерность на данном этапе имеет эмпирический характер. Количественное описание иерархий хиральных молекулярных систем со встроенными хиральными структурами требует выработки специального метрологического описания меры хиральности как физической величины и введения универсальной единицы (системы единиц?) хиральности. В таком случае стало бы возможным количественно рассмотреть сопряжённые преобразования хиральности в молекулярных системах с изменяющимися симметриями и выполнить их термодинамическое и топологическое описание. Известны попытки создать математическое описание разных типов хиральных структур, однако они не соответствуют нашим системам [53]. Биологическая сторона описанных нами проявлений хиральности представляется достаточно логичной, однако физические механизмы стратификации хиральных структур требуют дальнейшего изучения.

В недавней статье С.К. Нечаева и К. Половникова [54] рассмотрены теоретические подходы к концепции иерархической организации энергетических ландшафтов, характеризующихся большим количеством метастабильных состояний, соответствующих локальным минимумам потенциальной энергии. Авторы [54] пишут: "В соответствии с вероятностями перехода минимумы предполагаются сгруппированными в иерархически вложенных бассейнах..." Нам представляется, что развиваемый в статье [54] подход может иметь прямое отношение к концепции хирально-знакопеременного построения иерархических структур в биомacroмолекулах.

Заметим, что физические аспекты проблемы возникновения и биологической значимости явления молекулярной хиральности в мировой и отечественной литературе в последние годы обсуждались сравнительно мало, причём существующие представления были рассмотрены в относительно недавней статье Г.Р. Иванецкого [55] и в докладе А.А. Андропова [56], посвящённом 90-летию со дня рождения В.Л. Гинзбурга. Эти работы, как и базовые работы В.И. Гольданского с коллегами [1, 49], также были опубликованы в *УФН*. Содержащееся в них важное соображение о том, что хиральная диссимметрия в ДНК и белках связана с отклонением от термодинамического равновесия и является кинетически заторможенным состоянием, нашло своё прямое физическое толкование в предложенной нами модели. Стратифицированные структурные уровни макромолекул, связанные переменной последовательностью знака хиральности, именно благодаря такому "переплетению" создают кинетическую заторможенность для процесса диссипации. Хиральная дискретность структурных уровней в макромолекулах делает устойчивой их трёхмерную конструкцию. Срабатывает общее системное положение — неравновесная иерархическая система устойчивее своего одноуровневого "изомера".

Благодарности

Авторы благодарят своих друзей и коллег А.Н. Заикина, С.А. Ильченко, А.Э. Сидорову, Л.В. Яковенко, с участием которых на разных этапах выполнялась работа.

Исследование выполнено при частичной поддержке грантом Российского научного фонда (проект № 14-50-00029).

Список литературы

- Gol'danskii V I, Kuz'min V V *УФН* **157** 3 (1989); Gol'danskii V I, Kuz'min V V *Sov. Phys. Usp.* **32** 1 (1989)
- Flügel R M *Chirality and Life: A Short Introduction to the Early Phases of Chemical Evolution* (Berlin: Springer-Verlag, 2011)
- Kaku M *Parallel Worlds: A Journey Through Creation, Higher Dimensions, and the Future of the Cosmos* (New York: Anchor Books, 2005); Пер. на русск. яз.: Каку М *Параллельные миры. Об устройстве мироздания, высших измерениях и будущем космоса* (М.: София, 2008)
- Schrödinger E *What Is Life? The Physical Aspect Of The Living Cell* (Cambridge: Univ. Press, 1944); Пер. на русск. яз.: Шредингер Э *Что такое жизнь с точки зрения физики?* (М.: РИМИС, 2015)
- Blanke S R *Science* **325** 1505 (2009)
- Tverdislov V A, arXiv:1212.1677
- Твердислов В А *Биофизика* **58** 159 (2013); Tverdislov V A *Biophysics* **58** 128 (2013)
- Стовбун С В, Скоблин А А, Твердислов В А *Биофизика* **59** 1079 (2014); Stovbun S V, Tverdislov V A, Skoblin A A *Biophysics* **59** 876 (2014)
- Твердислов В А и др. *Биофизика* **62** 421 (2017); Tverdislov V A et al. *Biophysics* **62** 331 (2017)
- Barron L D, in *Chirality at the Nanoscale: Nanoparticles, Surfaces, Materials and More* (Ed. D B Amabilino) (Weinheim: Wiley-VCH Verlag, 2009) p. 1
- Хайкин С Э *Общий курс физики* Т. 1 *Механика* (М.–Л.: Гостехиздат, 1940)
- Hogg N G, Stommel H M *Proc. R. Soc. Lond. A* **397** 1 (1985)
- Иваницкий Г Р, Деев А А, Хижняк Е П *УФН* **175** 1207 (2005); Ivanitskii G R, Deev A A, Khizhnyak E P *Phys. Usp.* **48** 1151 (2005)
- Gan Q et al. *J. Am. Chem. Soc.* **134** 15656 (2012)
- Oda R et al. *Nature* **399** 566 (1999)
- Jin W et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102** 10801 (2005)
- Стовбун С В, Скоблин А А *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон.* (3) 35 (2012); Stovbun S V, Skoblin A A *Moscow Univ. Phys. Bull.* **67** 317 (2012)
- Danila I et al. *J. Am. Chem. Soc.* **133** 8344 (2011)
- Cornelissen J J L M et al. *Science* **280** 1427 (1998)
- Yashima E et al. *Chem. Rev.* **109** 6102 (2009)
- Weitkamp A W *J. Am. Chem. Soc.* **67** 447 (1945)
- Tachibana T, Kambara H *J. Am. Chem. Soc.* **87** 3015 (1965)
- Nandi N, Vollhardt D *Chem. Rev.* **103** 4033 (2003)
- Basnet P B et al. *Soft Matter* **9** 1437 (2013)
- Dierking I *Symmetry* **6** 444 (2014)
- Шибяев В П *Природа* (1) 61 (2012)
- Евдокимов Ю М *Вестн. РАН* **73** 712 (2003); Evdokimov Yu M *Herald Russ. Acad. Sci.* **73** 373 (2003)
- Livolant F, Leforestier A *Prog. Polymer Sci.* **21** 1115 (1996)
- Yashima E et al. *Chem. Rev.* **116** 13752 (2016)
- Твердислов В А, Сидорова А Э, Яковенко Л В *Биофизическая экология* (М.: КРАСАНД, 2012)
- Никитин М *Происхождение жизни. От туманности до клетки* (М.: Альпина нон-фикшн, 2016)
- Твердислов В А и др. *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон.* (6) 107 (2014); Tverdislov V A et al. *Moscow Univ. Phys. Bull.* **69** 548 (2014)
- Яковенко Л В, Твердислов В А *Биофизика* **48** 1137 (2003); Yakovenko L V, Tverdislov V A *Biophysics* **48** 1053 (2003)
- Чернавский Д С *УФН* **170** 157 (2000); Chernavskii D S *Phys. Usp.* **43** 151 (2000)
- Финкельштейн А В, Птицын О Б *Физика белка* (М.: КДУ, 2005)
- Alberts B et al. *Molecular Biology of the Cell* (New York: Garland Science, 2002)
- Lewin B et al. (Lead Ed.), Pong L, Kass J (Sci. Eds) *Cells* (Sudbury, Mass.: Jones and Bartlett Publ., 2007); Пер. на русск. яз.: Льюин Б и др. *Клетки* (М.: БИНОМ, 2011)
- Твердислов В А, Мальшко Е В, Ильченко С А *Изв. РАН. Сер. физ.* **79** 1728 (2015); Tverdislov V A, Malyskko E V, Ilchenko S A *Bull. Russ. Acad. Sci.* **79** 1516 (2015)
- Воробьева Л И *Археи* (М.: Академкнига, 2007)
- Исаева В В, в сб. *Морфогенез в индивидуальном и историческом развитии: симметрия и асимметрия* (Отв. ред. С В Рожнов) (М.: ПИН РАН, 2013) с. 22
- Waigh T *Applied Biophysics: A Molecular Approach for Physical Scientists* (New York: John Wiley and Sons, 2007); Пер. на русск. яз.: Уэй Т *Физические основы молекулярной биологии* (Долгопрудный: Интеллект, 2010)
- Levinthal C, in *Mossbauer Spectroscopy in Biological Systems: Proc. Meeting held at Allerton House, Monticello, Illinois* (Eds J T P DeBrunner, E Munck) (Champaign, IL: Univ. of Illinois, 1969) p. 22
- Шайтан К В, Федик И В *Биофизика* **60** 421 (2015); Shaitan K V, Fedik I V *Biophysics* **60** 335 (2015)
- Шайтан К В, Ложников М А, Кобельков Г М *Биофизика* **61** 629 (2016); Shaitan K V, Lozhnikov M A, Kobelkov G M *Biophysics* **61** 531 (2016)
- Хургин Ю И, Чернавский Д С, Шноль С Э *Молекулярная биология* **1** 419 (1967)
- Блюменфельд Л А *Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики* (М.: Эдиториал УРСС, 2002)
- Аветисов В А и др. *Письма в ЖЭТФ* **98** 270 (2013); Avetisov V A et al. *JETP Lett.* **98** 242 (2013)
- Тихонов А Н *Соросовский образовательный журн.* (6) 18 (1999)
- Аветисов В А, Гольдманский В И *УФН* **166** 873 (1996); Avetisov V A, Gol'danskii V I *Phys. Usp.* **39** 819 (1996)
- Твердислов В А, Яковенко Л В *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 3. Физ. Астрон.* (3) 3 (2008); Tverdislov V A, Yakovenko L V *Moscow Univ. Phys. Bull.* **63** 151 (2008)
- Milton R C, Milton S C, Kent S B *Science* **256** 1445 (1992)
- Lins R D *Quim. Nova* **29** 5997 (2006)
- Petitjean M *J. Math. Phys.* **40** 4587 (1999)
- Нечаев С К, Половников К *УФН* **188** 106 (2018); Nechaev S K, Polovnikov K *Phys. Usp.* **61** 99 (2018)
- Иваницкий Г Р *УФН* **180** 337 (2010); Ivanitskii G R *Phys. Usp.* **53** 327 (2010)
- Андронов А А *УФН* **177** 315 (2007); Andronov A A *Phys. Usp.* **50** 301 (2007)

On regularities in the spontaneous formation of structural hierarchies in chiral systems of nonliving and living matter

V.A. Tverdislov, E.V. Malyskko

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics,
 Leninskie gory 1, str. 2, 119234 Moscow, Russian Federation
 E-mail: tverdislov@mail.ru, katyamalyskko@mail.ru

We review a general regularity observed in the spontaneous formation of alternating-sign L–D hierarchies of chiral structures that are initially unbalanced due to homochirality. Mechanical, hydrodynamic, macromolecular, and liquid-crystal systems, as well as proteins and nucleic acids, are considered. Biomacromolecule chirality is related to the presence of the asymmetric carbon atom and, further, to the formation of helical and superhelical intra- and supramolecular structures. Chirality is a physical vehicle that generates stratification and folding in biological macromolecular systems. The hierarchy of alternating-sign chiral structures underlies a periodic molecular biologic cell system.

Keywords: chirality, nucleic acids, proteins, hierarchy of structures, folding, molecular machines

PACS numbers: 87.14.G–, **87.15.–v**, **87.18.–h**

Bibliography — 56 references

Uspekhi Fizicheskikh Nauk **189** (4) 375–385 (2019)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2018.08.038401>

Received 13 February 2018, revised 22 July 2018

Physics – Uspekhi **62** (4) (2019)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNe.2018.08.038401>