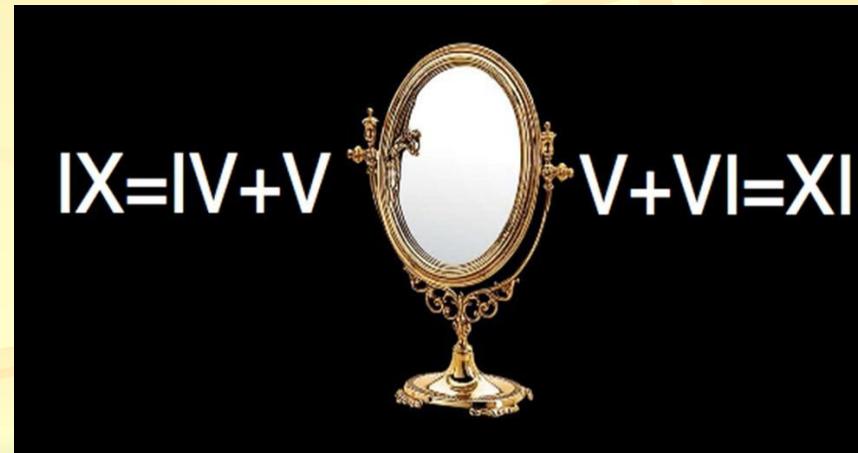
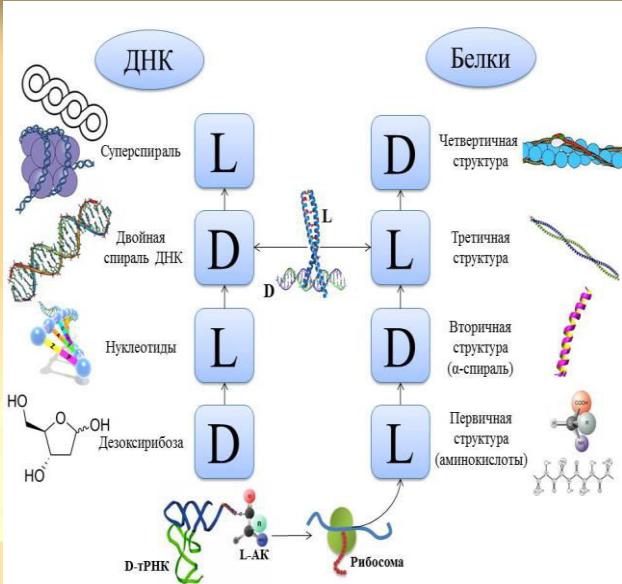
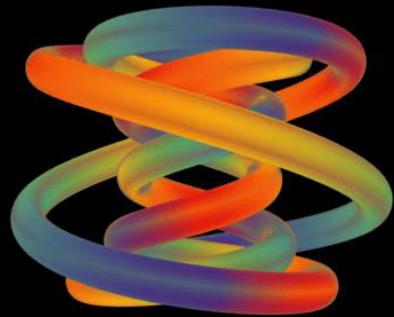
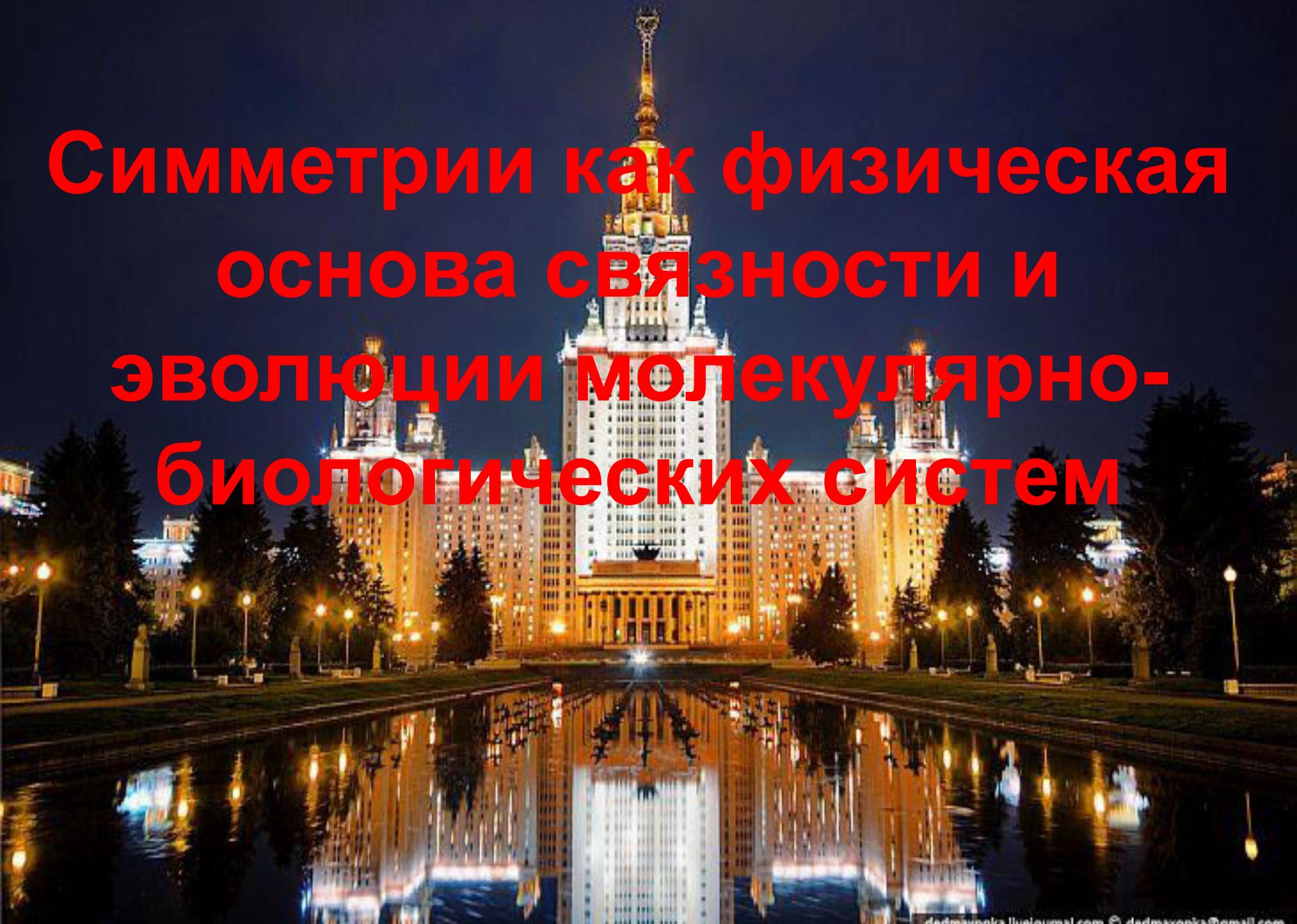


# ОТ НЕЖИВОГО К ЖИВОМУ

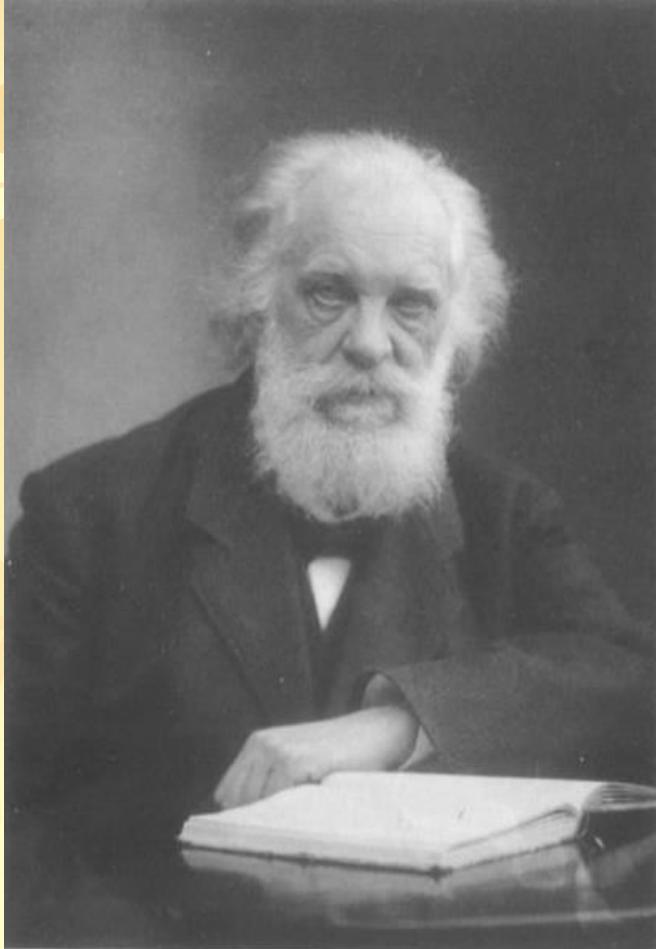
В.А.Твердислов



# **Симметрии как физическая основа связности и эволюции молекулярно- биологических систем**



# Умов Николай Алексеевич



- **(1846 – 1915)**

- *Живую материю  
можно уподобить  
горящей лампе,  
которая сама  
добывает  
сжигаемое масло.*

*Н.А. Умов*

*«Переживаемая нами эпоха  
должна служить не къ  
разъединенію, а къ сближенію  
задачъ объ организованномъ и  
неорганизованномъ въ природѣ.  
Не только въ области жизни, но  
и въ области неживой матеріи.  
Физико-механическая модель  
живой матеріи есть  
стройность.»*

*Н.А.Умов*

«Нужна ... отрасль науки, имеющая своей задачей приложение законов неорганических явлений, или физики к развитию органических форм. Такая наука, пытающаяся показать, что факты биологии - морфологии, эмбриологии и физиологии - образуют частные случаи приложения общих физических законов, получила название этиологии. Быть может, лучше было бы назвать её биофизикой.

В настоящее время биофизика ещё не сделала особенно крупных успехов, но нет ничего невероятного в том, что ей принадлежит крупное будущее»

Карл Пирсон (1857-1936)  
1892 г. "Грамматика науки"

Как раздел биологии биофизика изучает физические аспекты и механизмы процессов в живых системах.

Как направление физики биофизика раскрывает принципы возникновения, существования и эволюции живых систем.

# СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ЖИВОГО

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

**ЧТО? – КАК? – ЗАЧЕМ?**

# **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 (связность через физические законы, в биологии – через биосинтез, метаболизм и функции)
- Сопряжение микро- (квантового) и макроуровней, твердой, жидкой и газообразной фаз
- Дискретность (структурная и термодинамическая - физические основы биологической дискретности)
- Термодинамическая неравновесность (статическая и проточная, сосредоточенный и распределенный ресурс энергии, активные среды)

- Нелинейность, синергизм, пространственно-временная самоорганизация
- Симметрийность (не столько проявления, сколько базис)
- Хиральность (структур и процессов)
- Иерархичность (сопряжение процессов, разномасштабных во времени и пространстве)
- Цикличность
- Машинность (преобразователи и машины)

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.

**Почему Жизнь не могла возникнуть в виде только газообразных или жидких фаз вещества или электромагнитных волн?**

**Исходно «живое» должно обладать возможностью создавать долгоживущие (по сравнению с тепловыми временами) конструкции, способные преобразовывать энергию, вещество и информацию, обладать долгоживущей и доступной для использования памятью.**

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 диссиацию.

# 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.

# РАЗМЕРЫ И РАЗМЕРНОСТИ

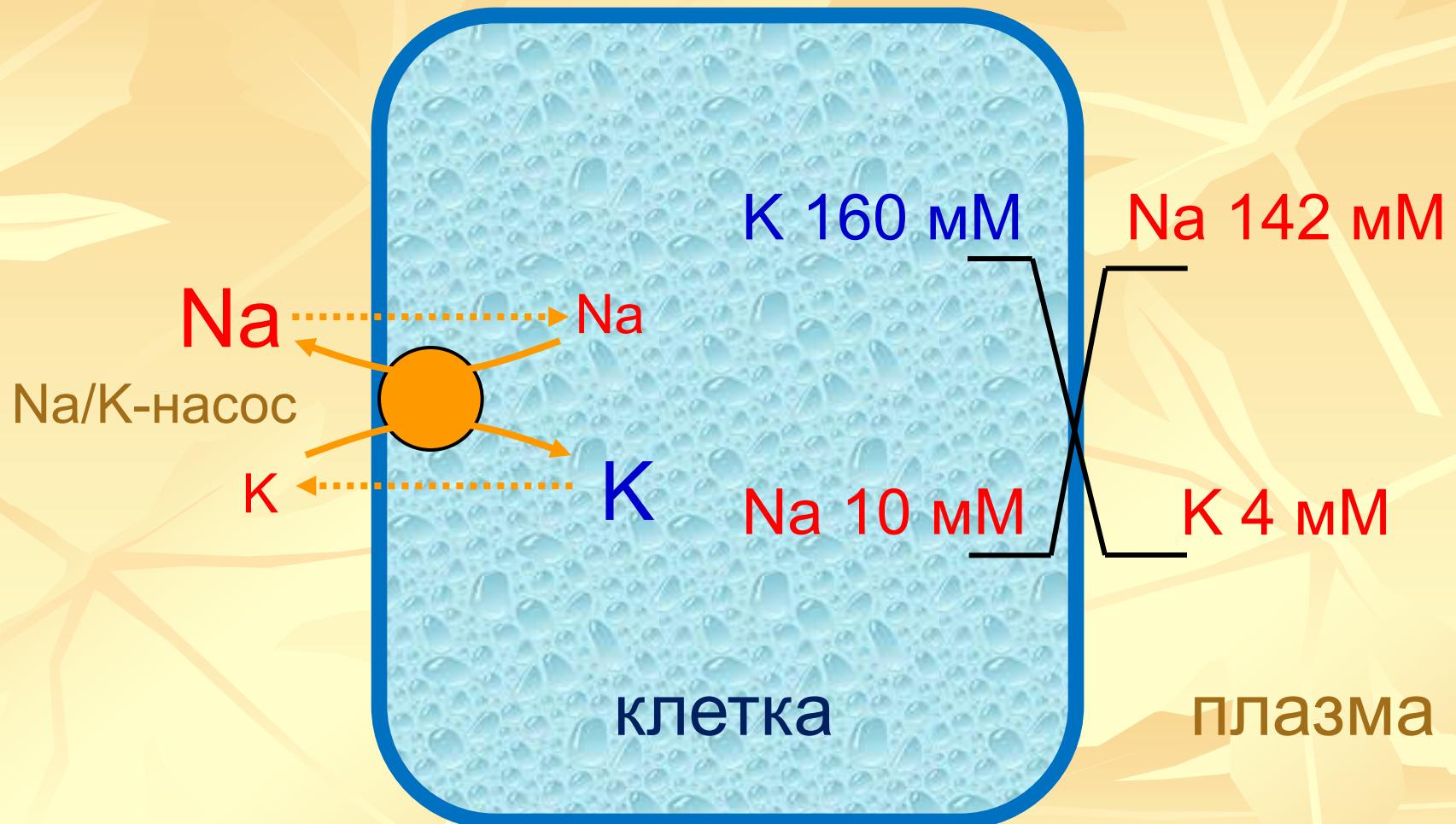
- **0D** - малые молекулы, гидратированные ионы
- **1D** - информационно детерминированные линейные полимеры – нуклеиновые кислоты и пептидные цепи белков
- **2D** - клеточные мембранны
- **3D** - нативные структуры макромолекул, клеточные органеллы и клетки, органы, организмы, биоценозы, биосфера Земли

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

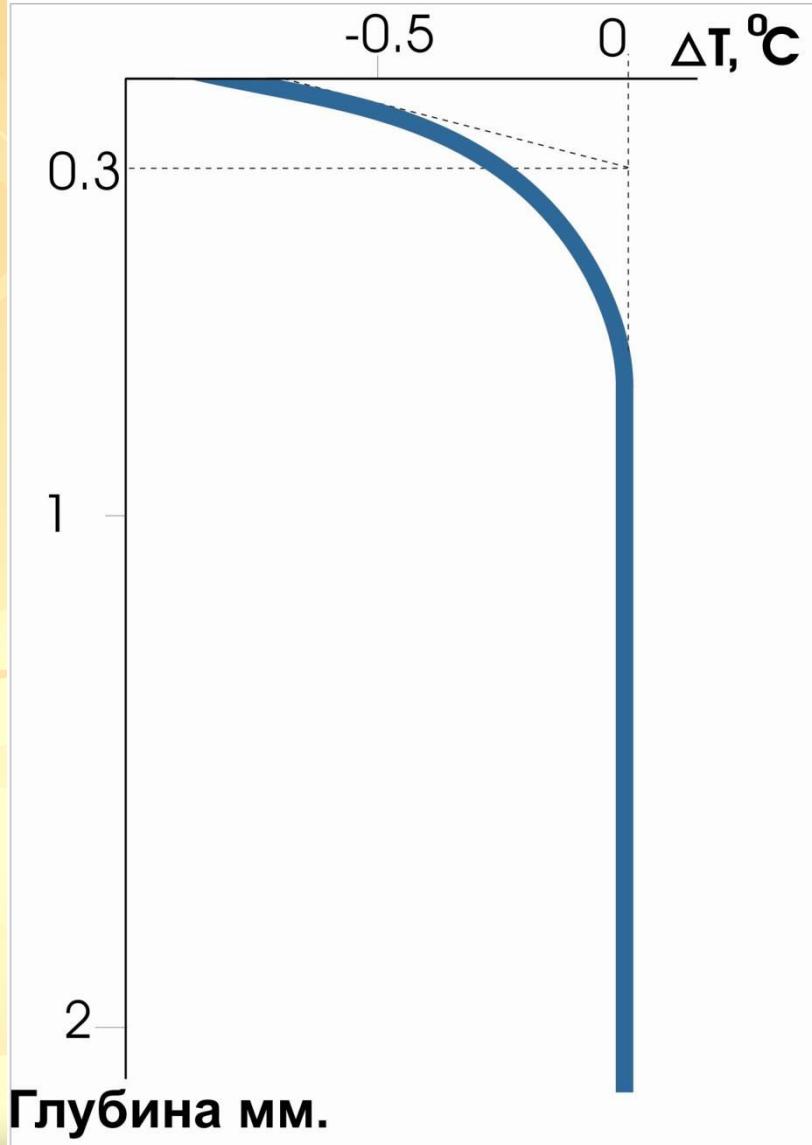
**«Развитие Вселенной с момента ее возникновения выглядит  
как непрерывная последовательность нарушений симметрии...  
Феномен жизни естественно вписывается в эту картину».**  
**Фриман Дж.Дайсон**

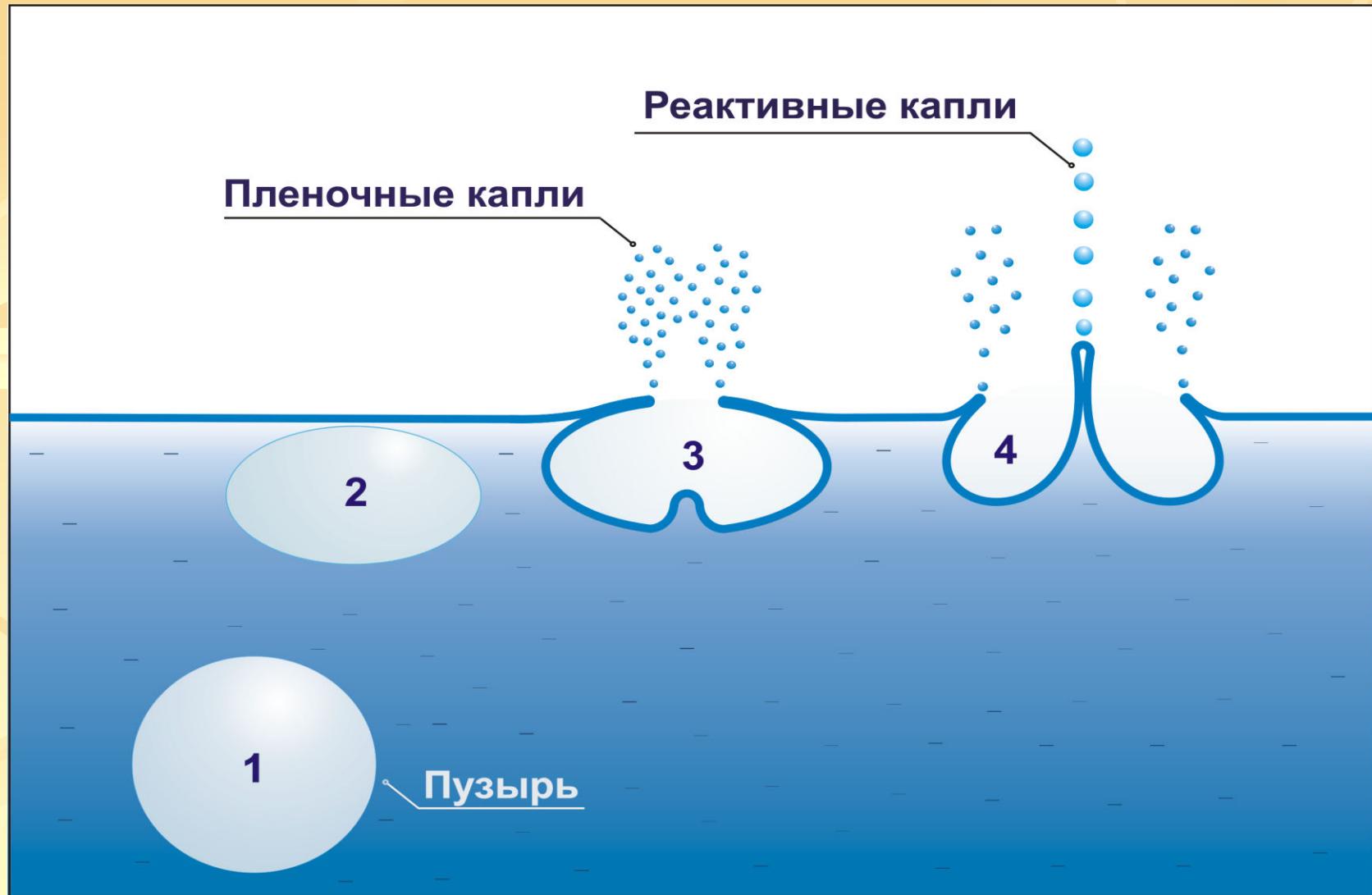
**«Присущая явлениям симметрия – это максимальная симметрия,  
совместимая с существованием явления. Определенные элементы  
симметрии могут существовать с определенными явлениями,  
но они не являются необходимыми; необходимо лишь отсутствие  
определенных элементов симметрии.  
Именно асимметрия создает явление»**  
**Пьер Кюри (1894)**

# Ионная асимметрия



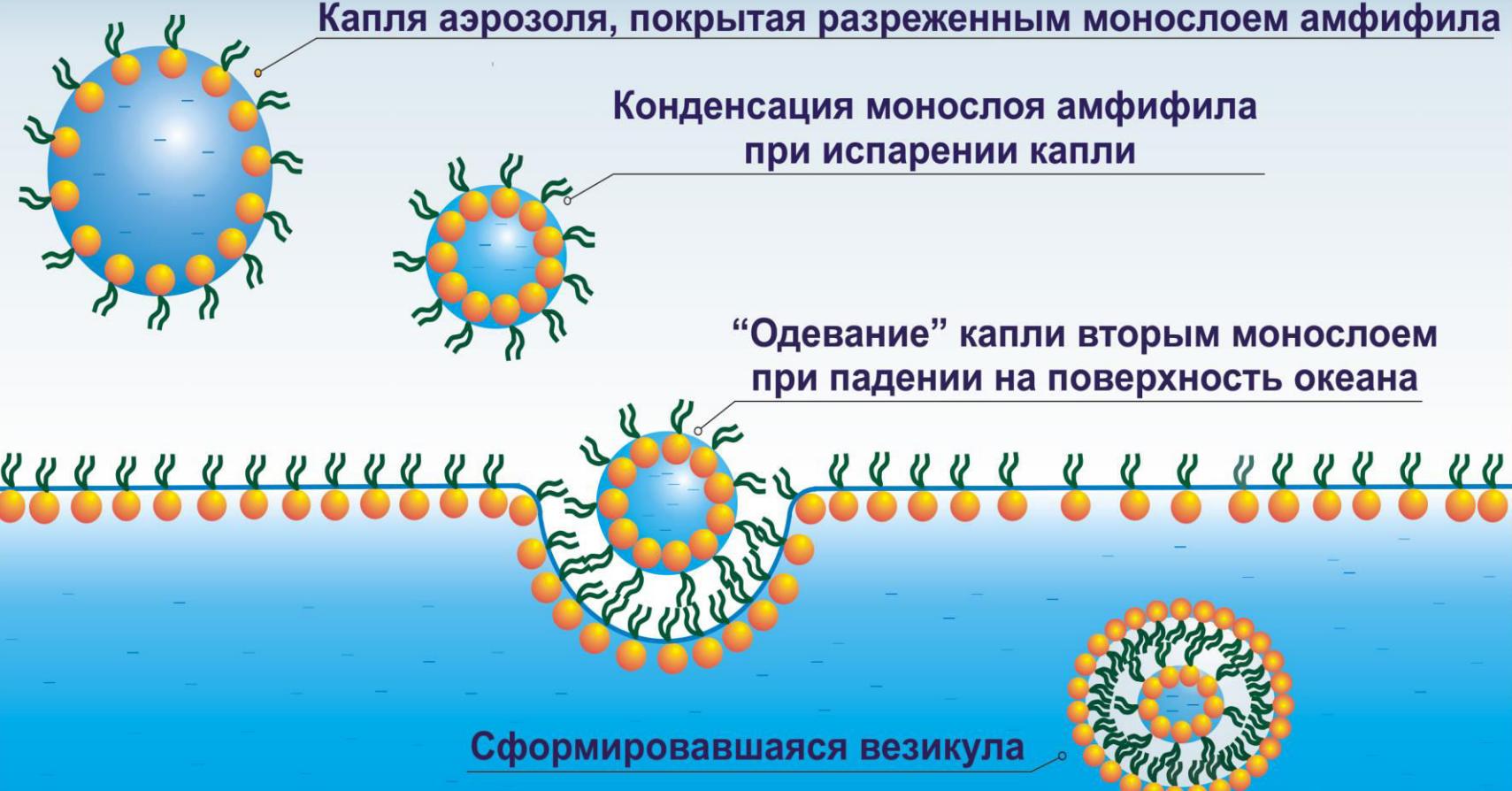
# Зависимость температуры поверхностного слоя морской воды при испарении





Механизм образования аэрозоля при  
барботировании поверхности раствора.

1-4 последовательные стадии разрушения пузырька на поверхности



**Схема образования бислойной липидной везикулы при падении капли аэрозоля на поверхность воды океана**

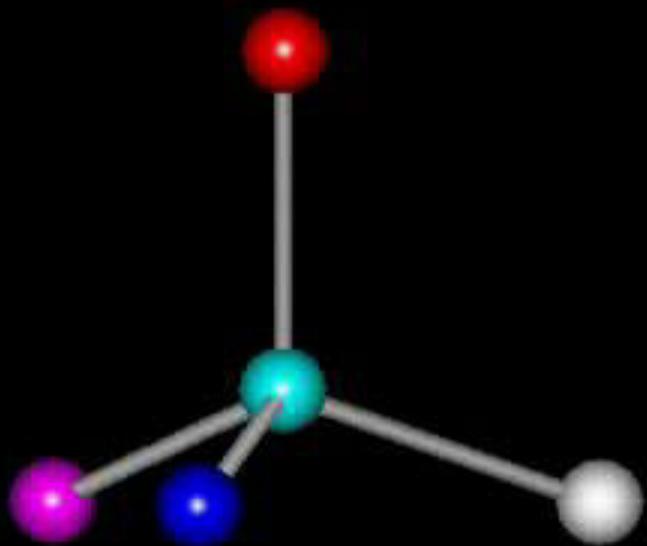
*«Through the Looking-Glass,  
and What Alice Found There»*  
*Lewis Carroll (1871)*

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

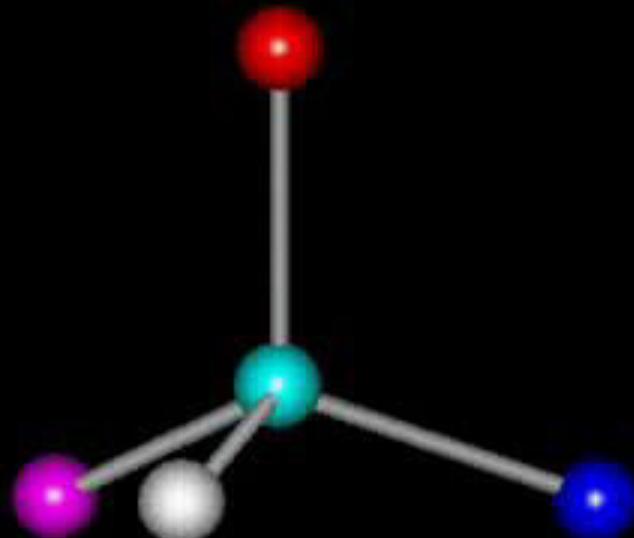
В энантиомере (энантиоморфе) отсутствует симметрия относительно сторон и осевая симметрия.

**УГЛЕРОД -  
ПЕРВООСНОВА  
ХИРАЛЬНОГО  
ДУАЛИЗМА  
В БИОСФЕРЕ**

левый



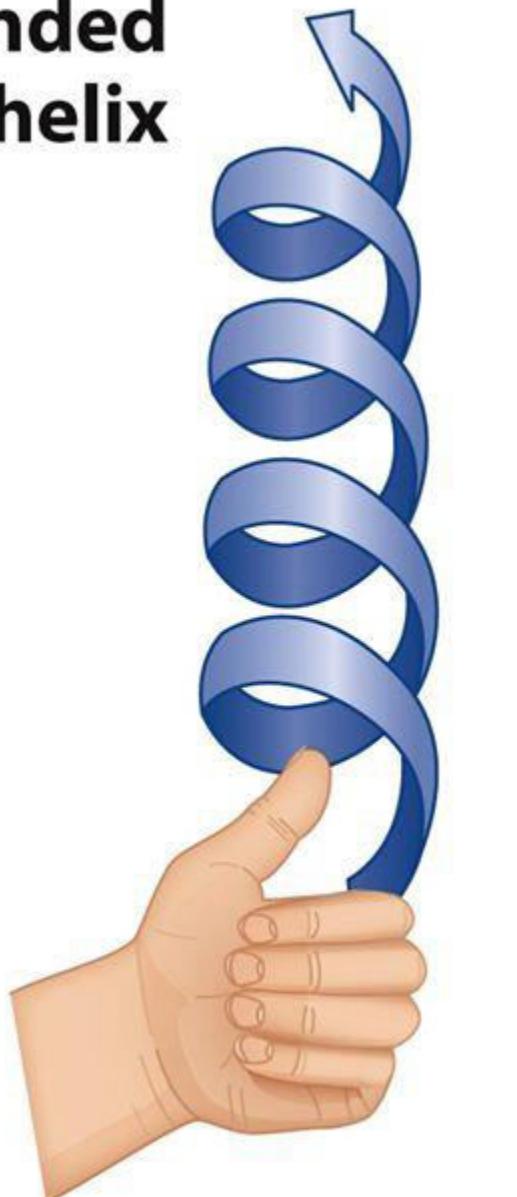
правый



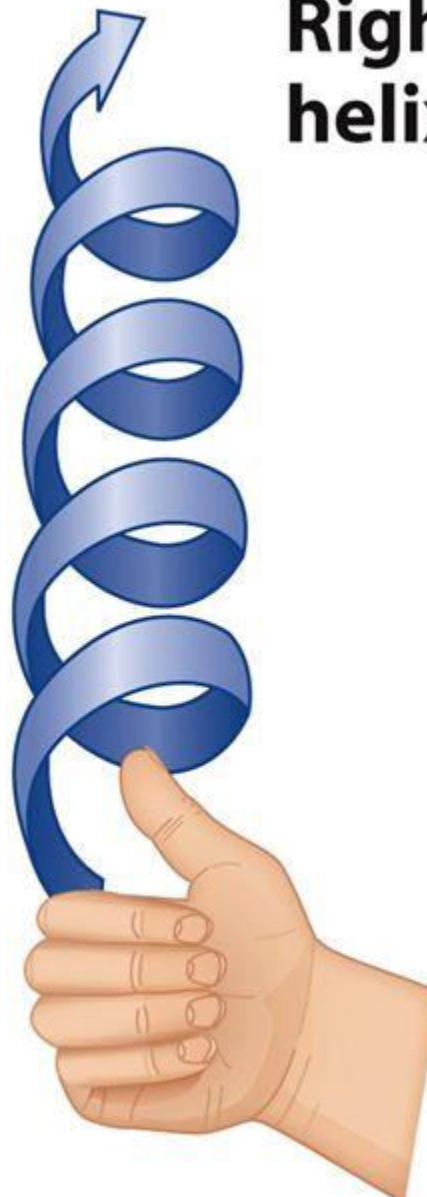
Если объект обладает свойством хиральности (энантиоморфен), то невозможно никакими движениями в трехмерном пространстве переверсти одну хиальную (энантиоморфную) форму в другую.

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

**Left-handed  
helix**



**Right-handed  
helix**



**Box 4-1**

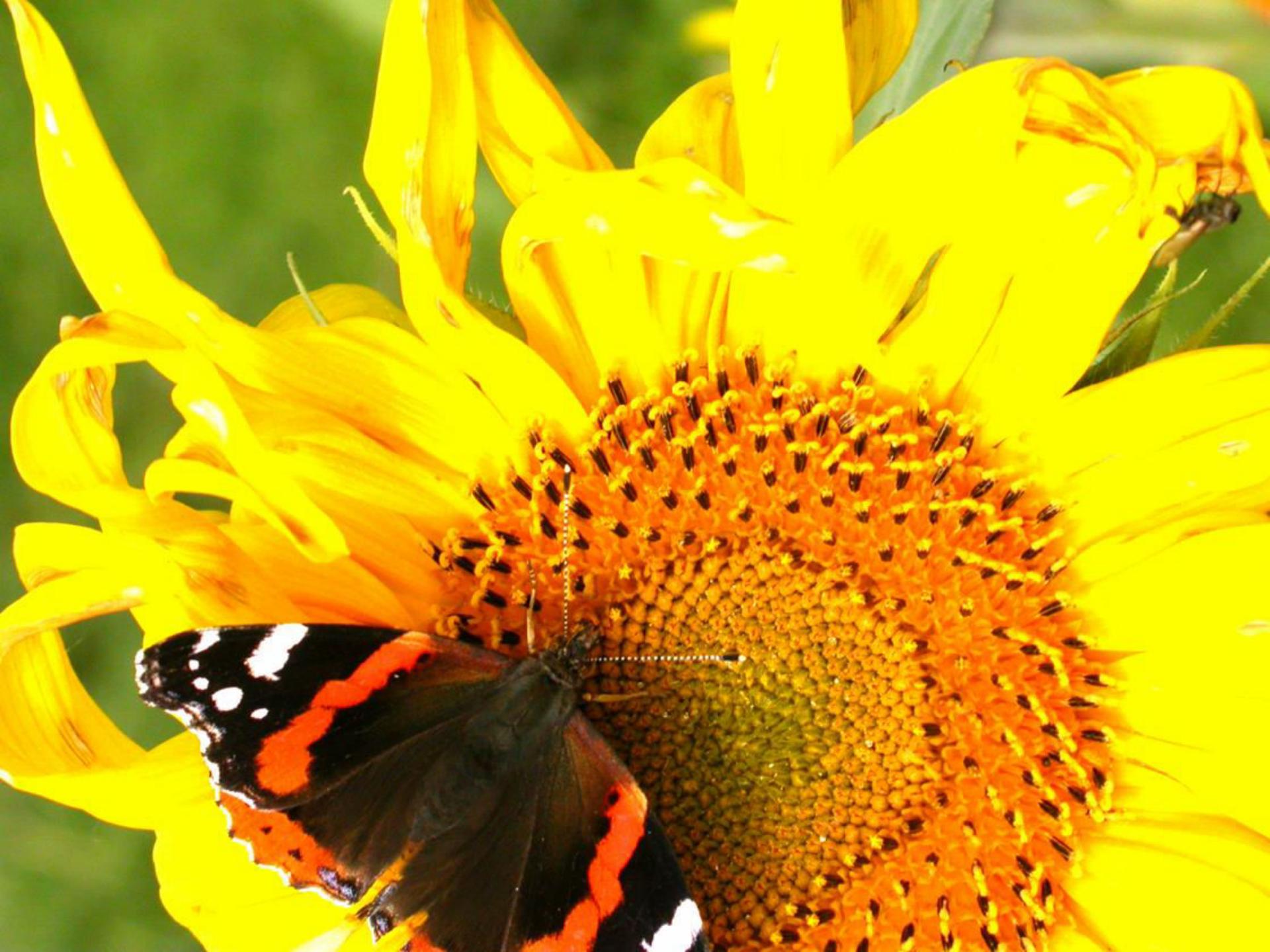
*Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition*  
© 2008 W.H. Freeman and Company

**Left and right handedness**

**IX=IV+V**



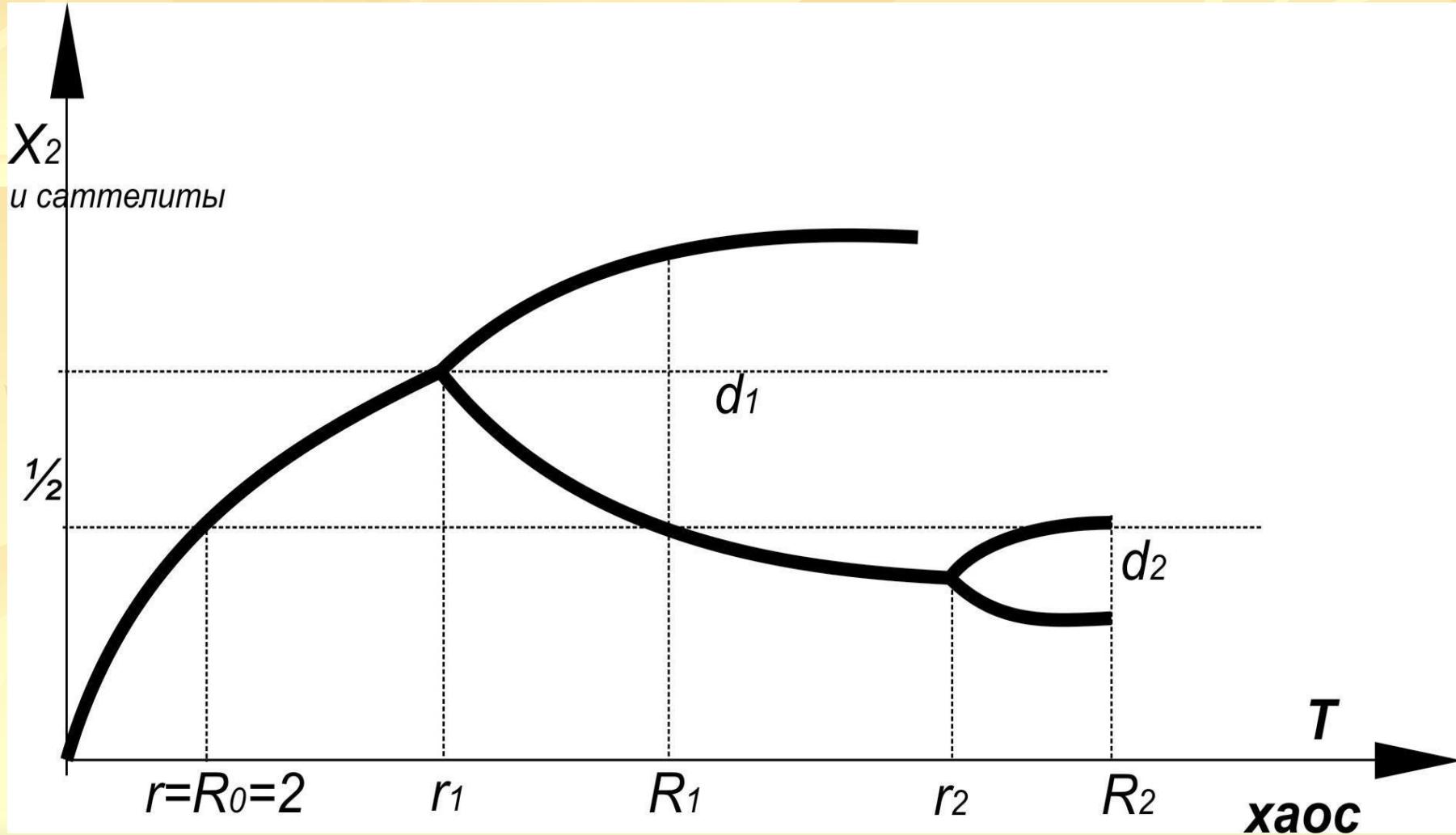
**V+VI=XI**

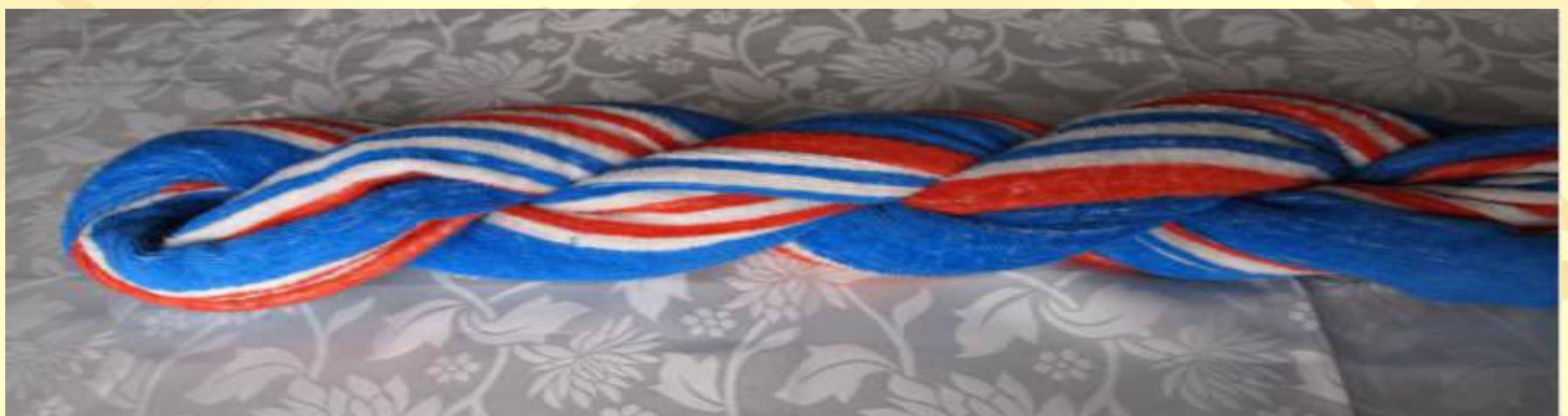


Эволюционирующая система, обладающая запасом свободной энергии и элементами хиральной асимметрии, находясь в пределах одного иерархического уровня, способна в процессе самоорганизации изменять тип симметрии, повышая свою «сложность», но сохраняя знак преобладающей хиральности (D или L).

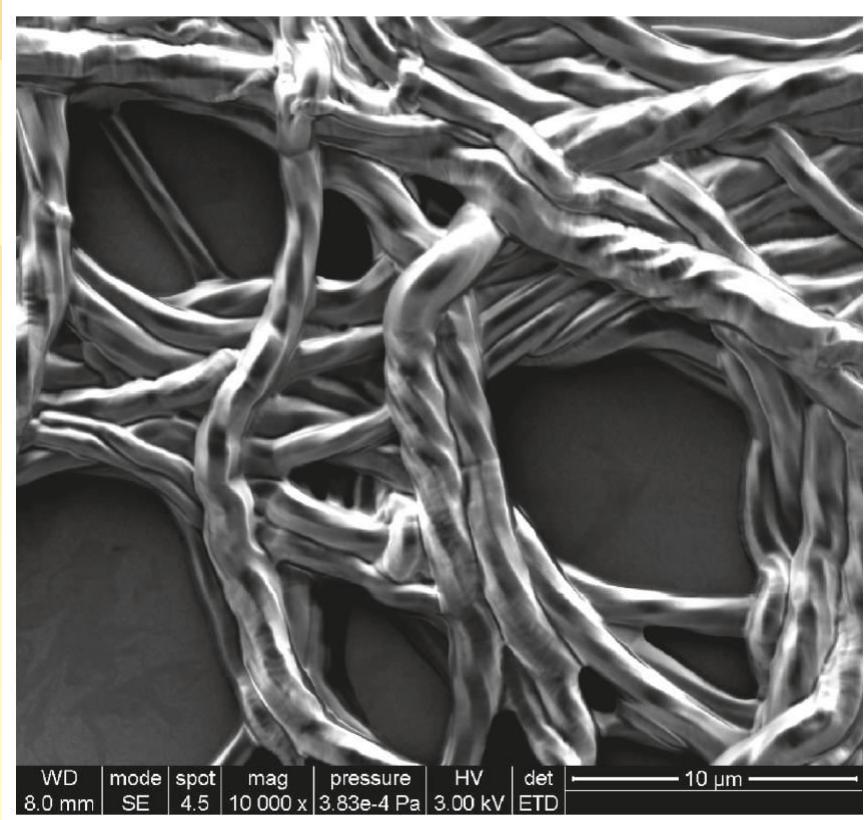
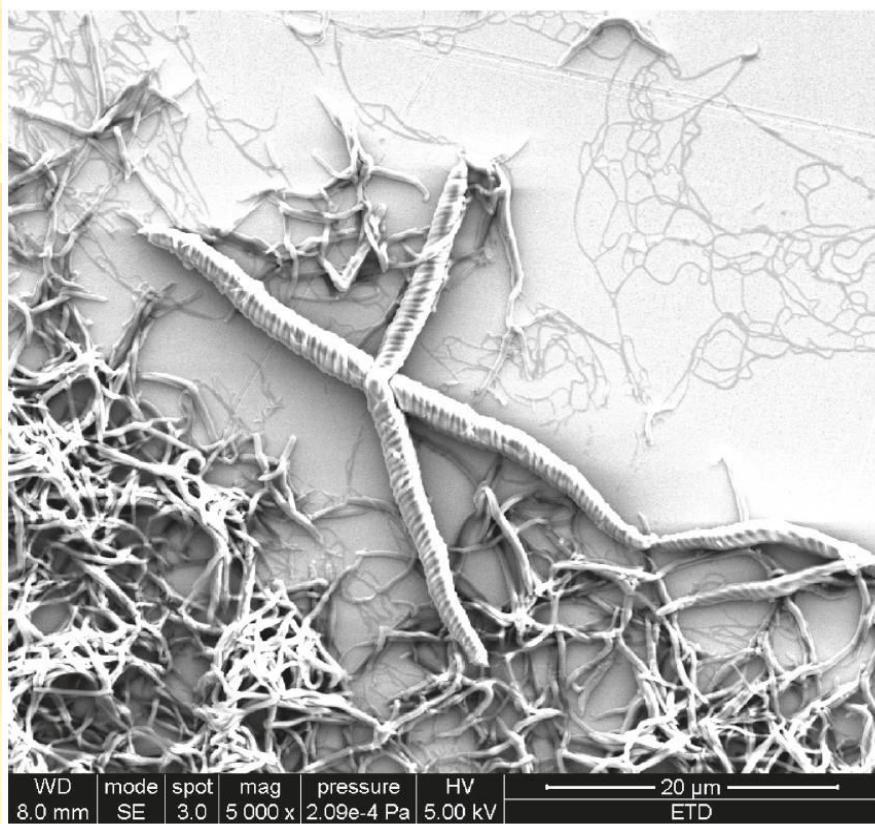
Та же система, проходя точки бифуркации, может проявлять тенденцию к спонтанному формированию последовательности иерархических уровней с чередующимся знаком хиральности заново образующихся структур и с увеличением их относительного масштаба.

# Траектория развития нелинейной системы с удвоением в точке бифуркации



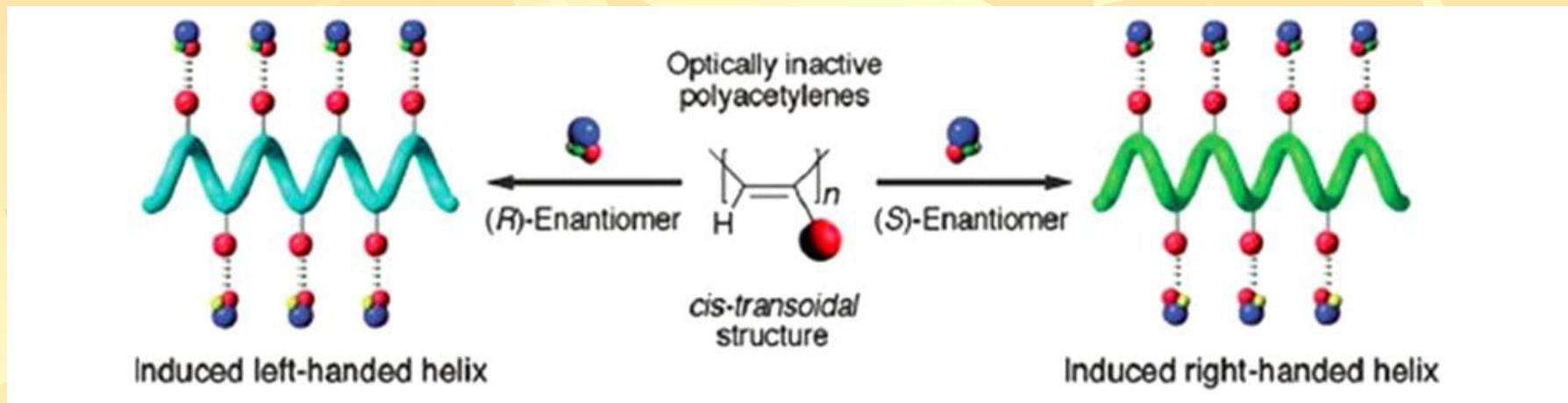


# Синтетические неамфифильные производные трис(3(3'-карбамоиламино)-2,2'бипиридил)- бензол-1,3,5-трикарбонамида



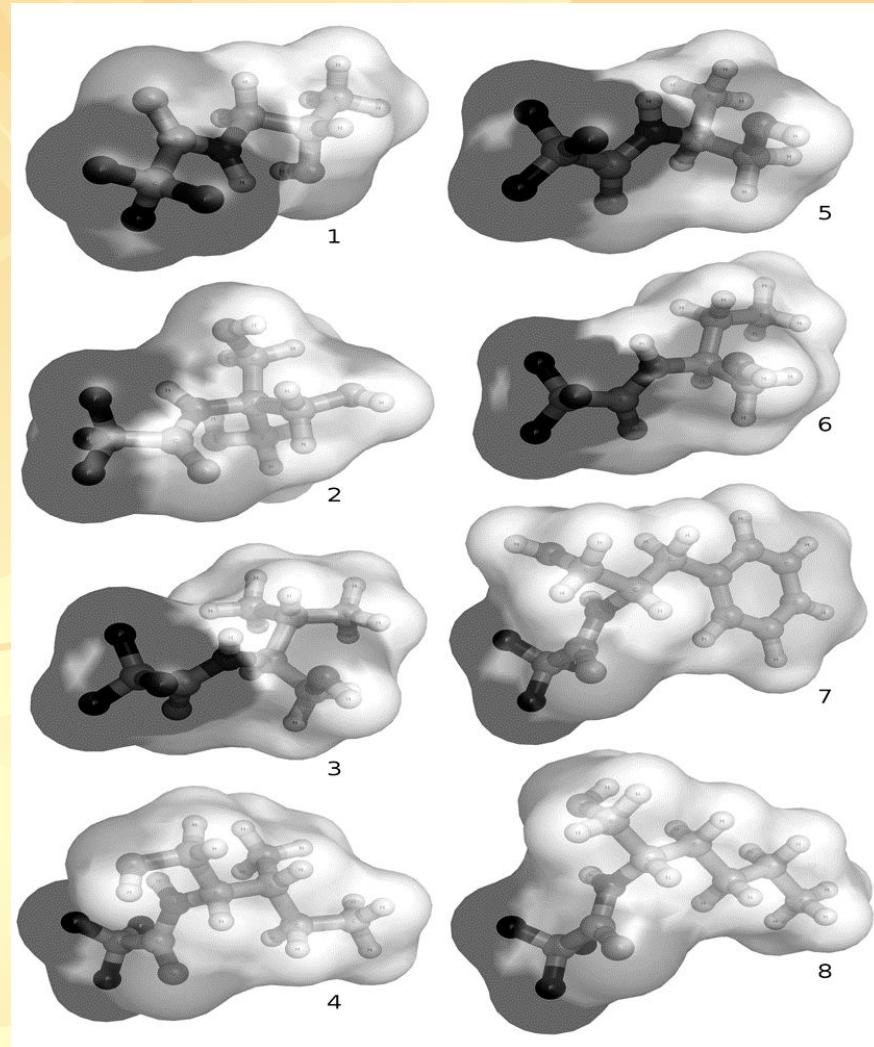
Danila I et al. *J. Am. Chem. Soc.* 133 8344 (2011)

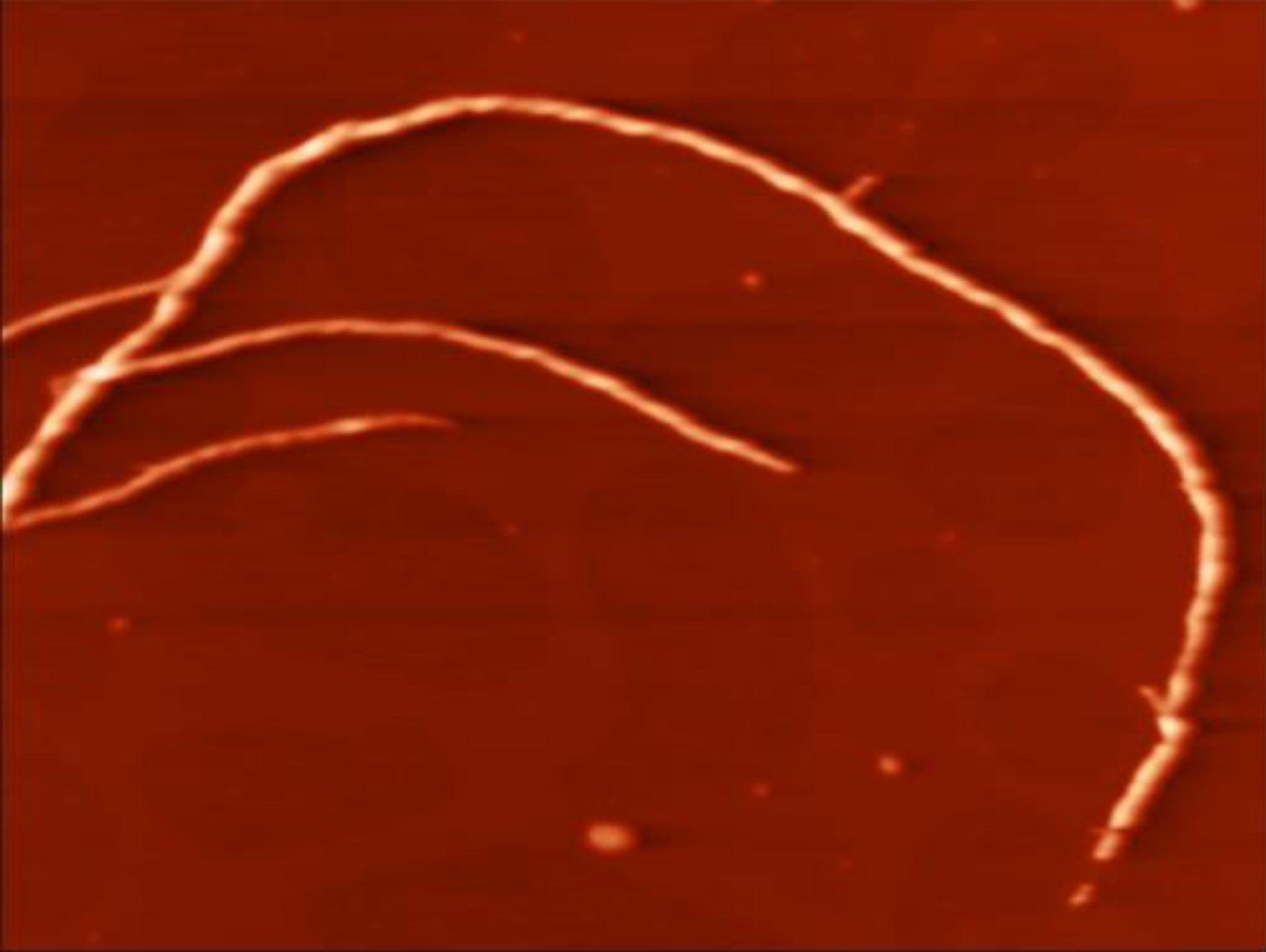
# Формирование спиральных структур полиацетилена при присоединении хиральных групп



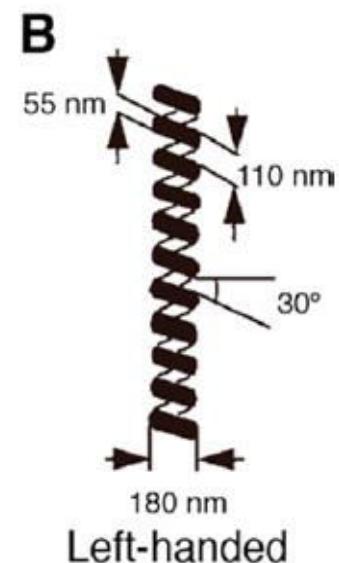
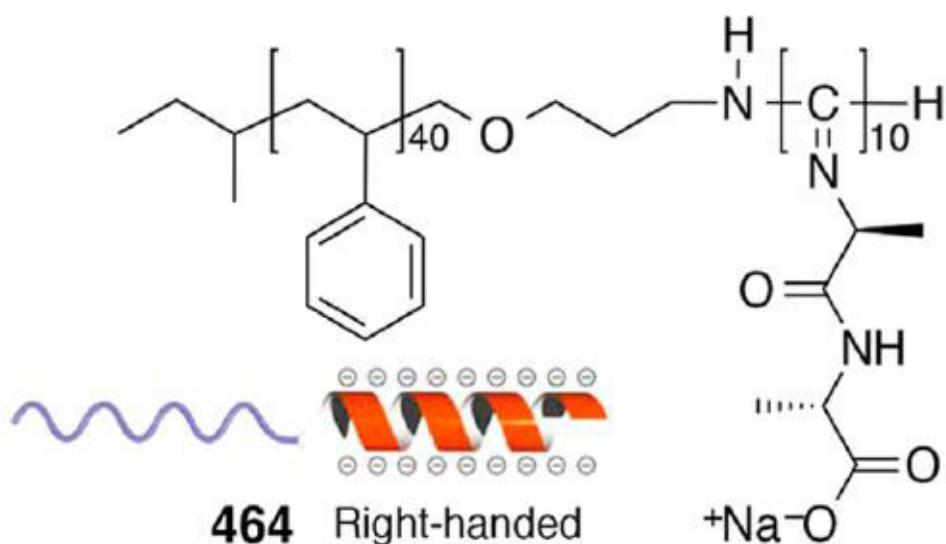
Yashima E et al. *Chem. Rev.* 109 6102 (2009)

# Биомиметики - трифторацетилированные аминоспирты (ТФААС). Коэффициенты анизометрии - 1,5 – 2,5



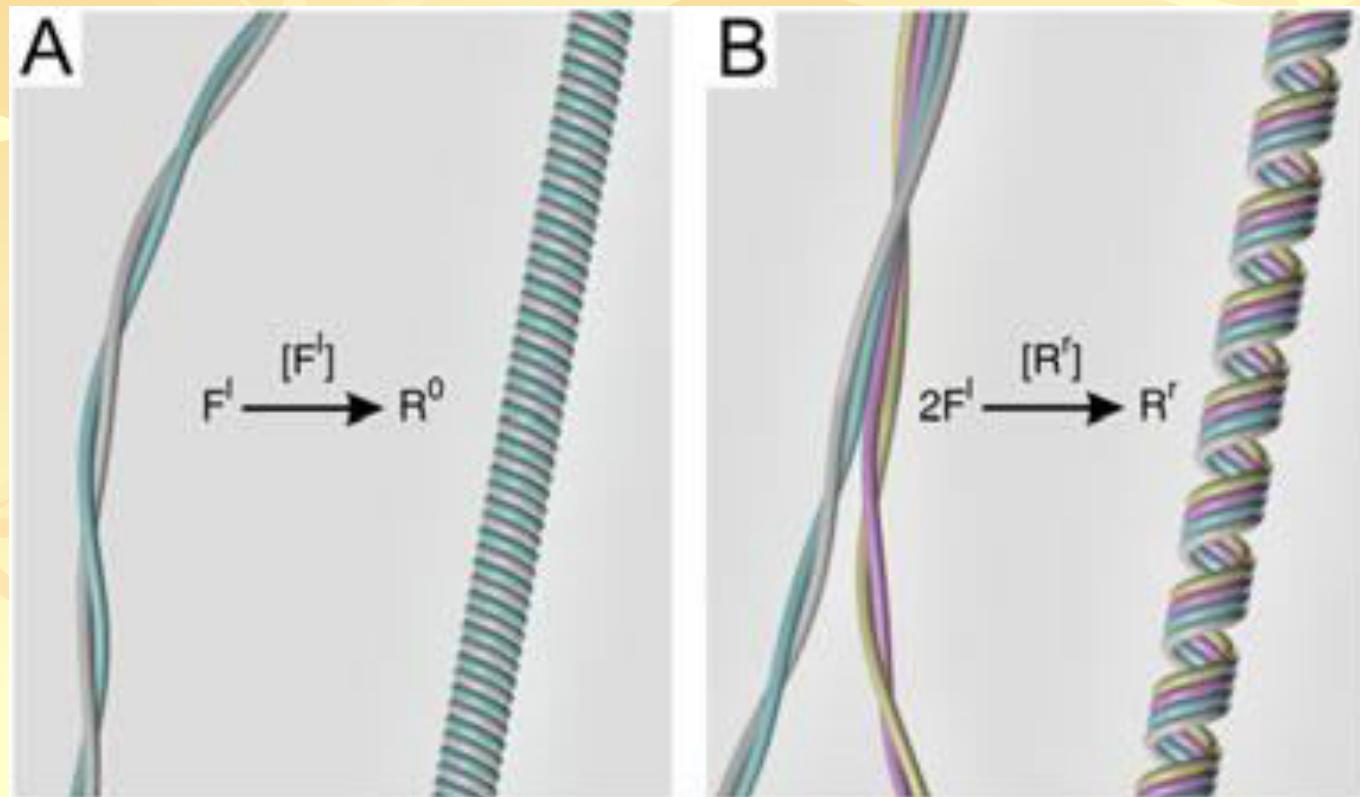


# Левая суперспираль из правых спиралей полиизоцианида



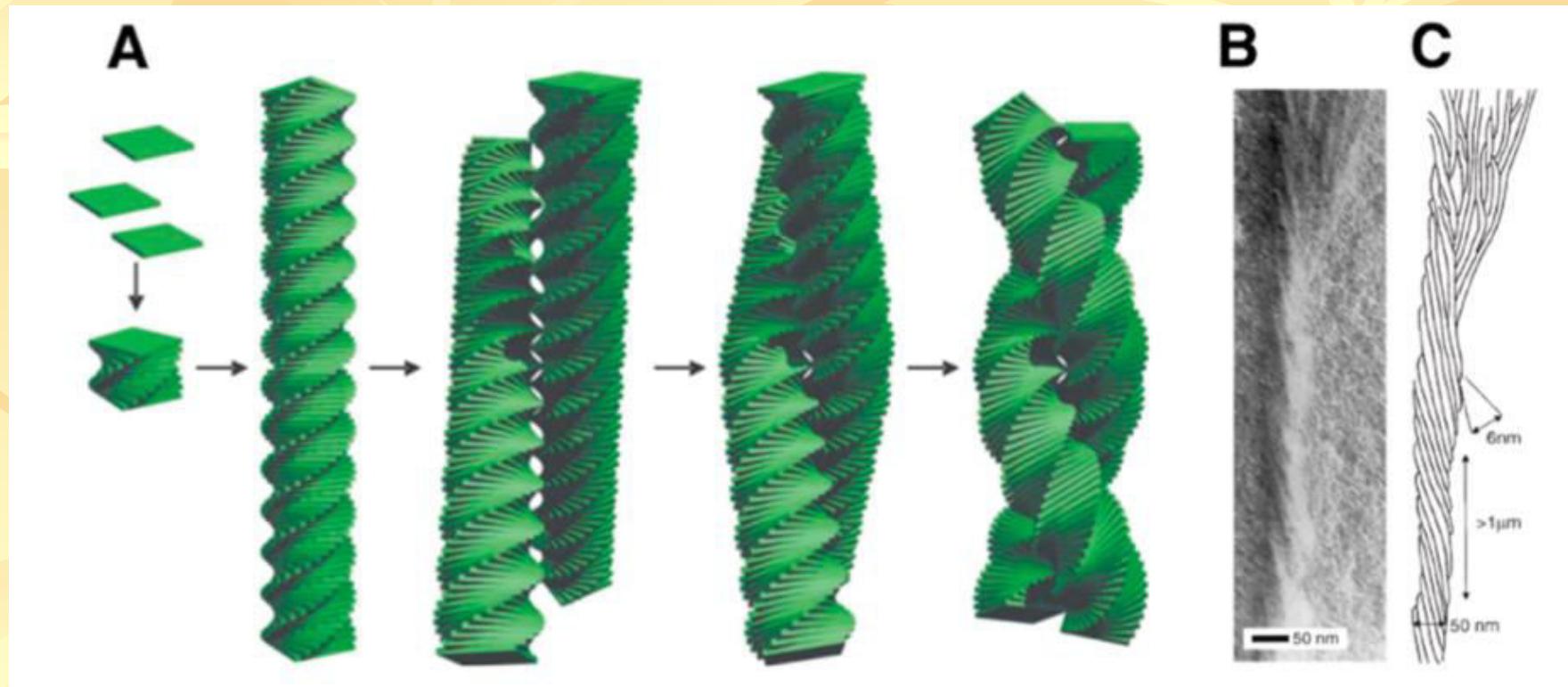
Cornelissen J et al. *Science* 280 1427 (1998)

# Схематическое изображение путей формирования амилоидных фибрилл бычьего сывороточного альбумина

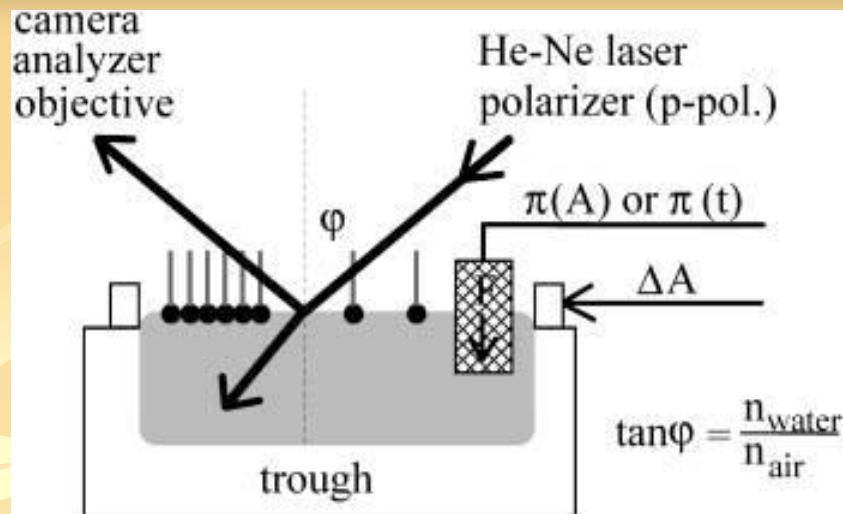


Dzwolak W *Chirality* 26 580 (2014)

# Фталоцианин с краун-эфирным фрагментами



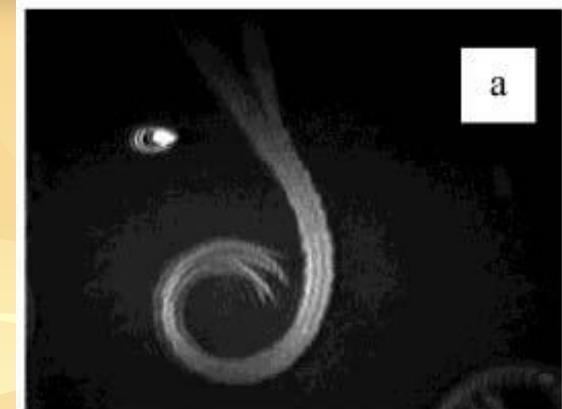
Elemans J A W, Rowan A E, Nolte R J M  
*J. Mater. Chem.* 13 2661 (2003)



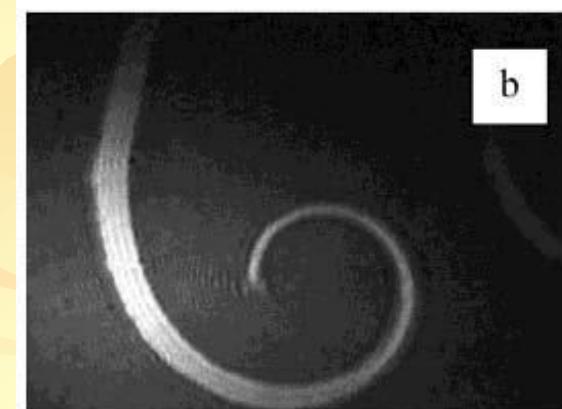
Поляризационная микроскопия  
поверхностного слоя ( $\varphi$  – угол Брюстера)

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.

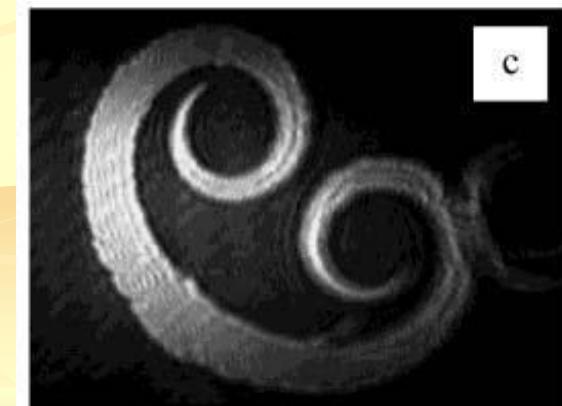
*Nilashis Nandi, Dieter Vollhardt Effect of Molecular Chirality  
on the Morphology of Biomimetic Langmuir Monolayers.  
Chem. Rev. 2003, 103, 4033–4075 4033*



a



b



c





# Модель четвертичных структур

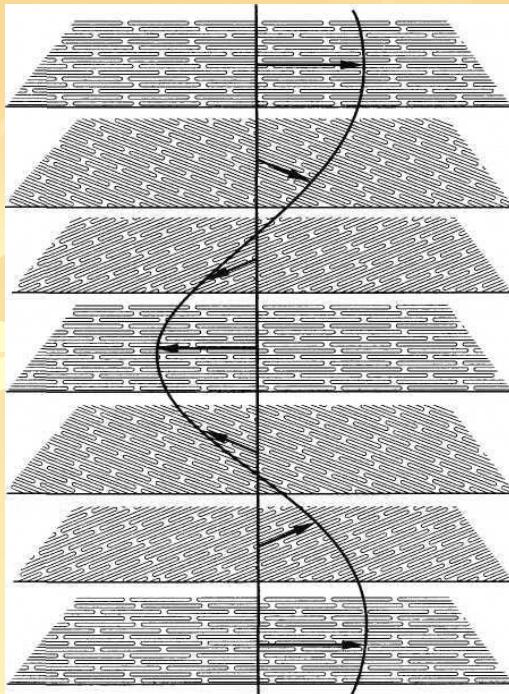


Рис. 3. Холестерические жидкые кристаллы составлены хиральными молекулами. Внутри слоёв молекулы преимущественно ориентированы вдоль директора. А сам директор вращается вокруг холестерической оси, образуя спираль, по знаку противоположную знаку хиральности молекул.

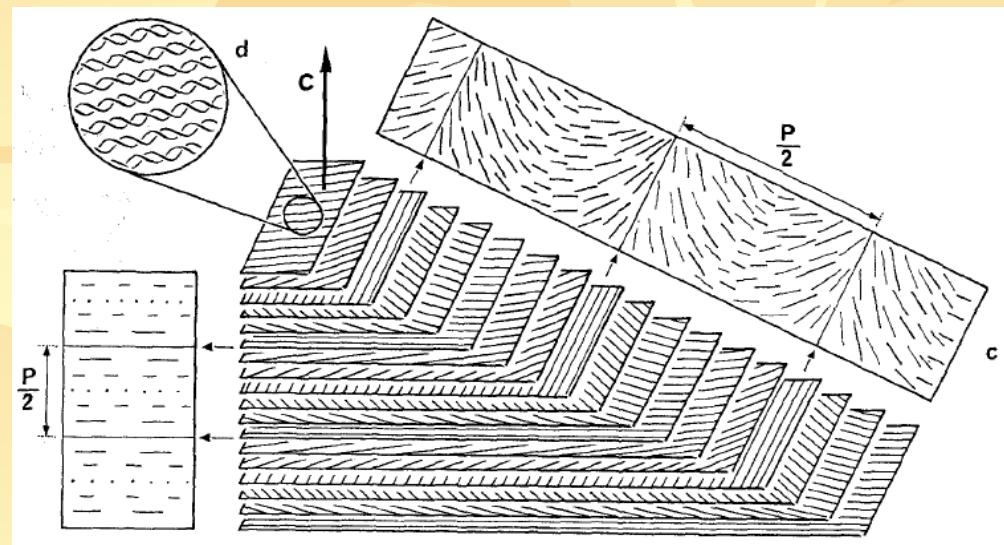
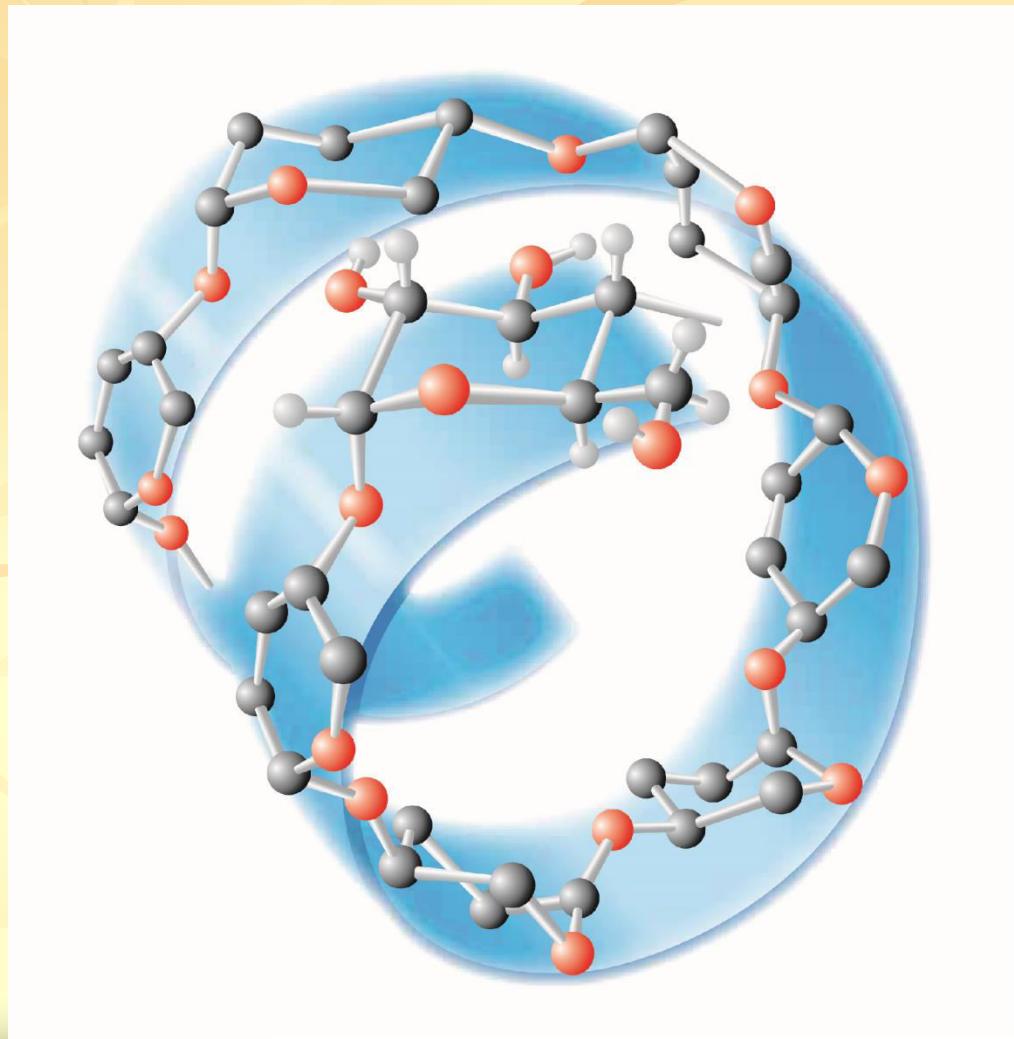


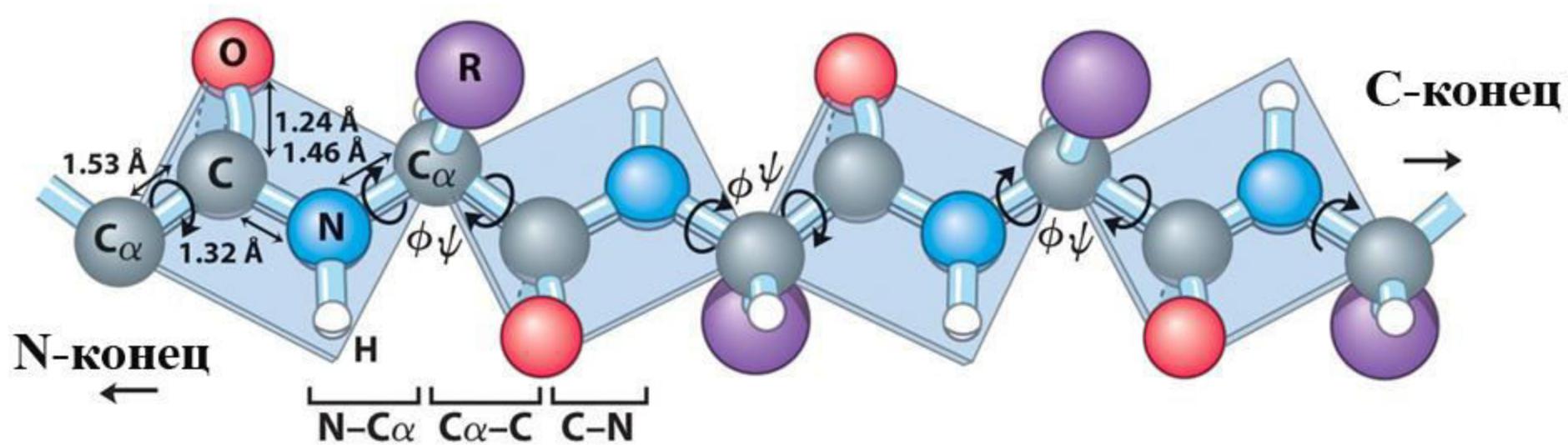
Рис. 4. Схематичное изображение холестерической фазы ДНК [1].

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

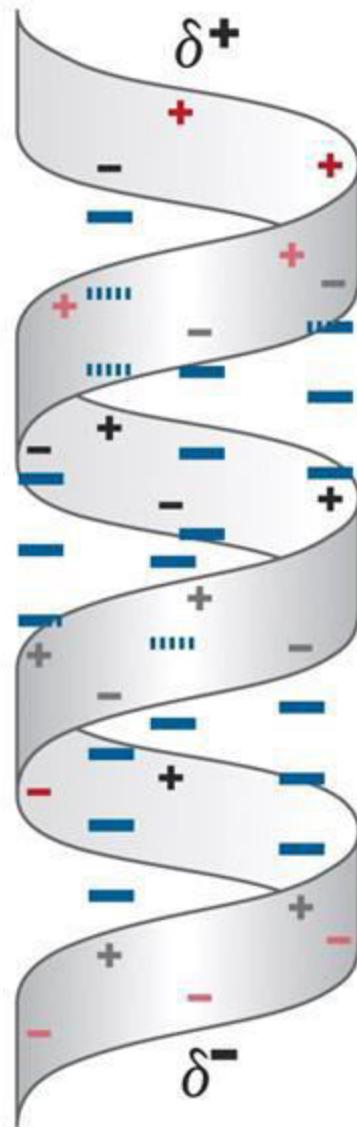


*Мы считаем ген, или,  
возможно, всю нить  
хромосомы, апериодическим  
кристаллом.*

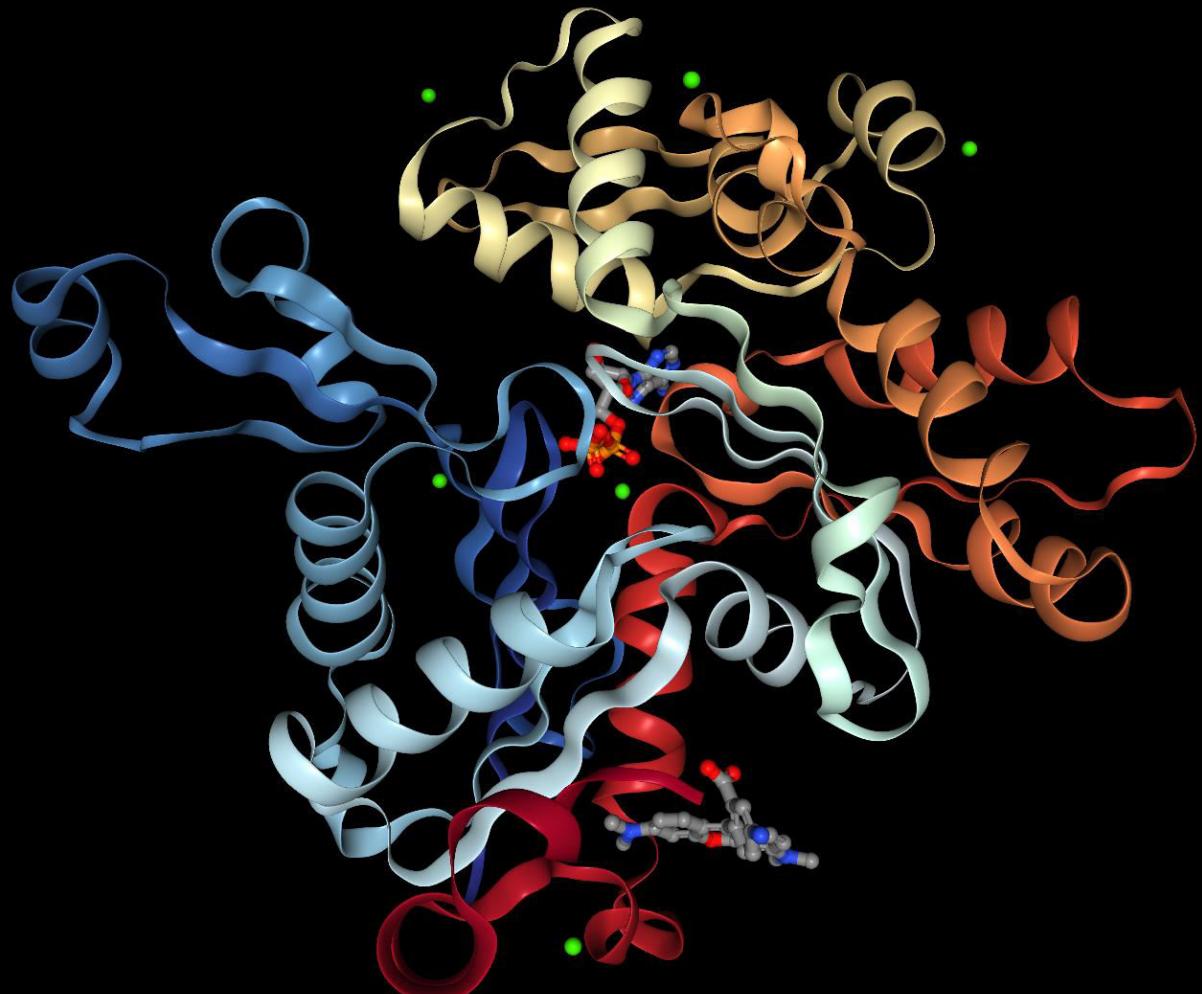
Э. Шредингер



# **N-конец**



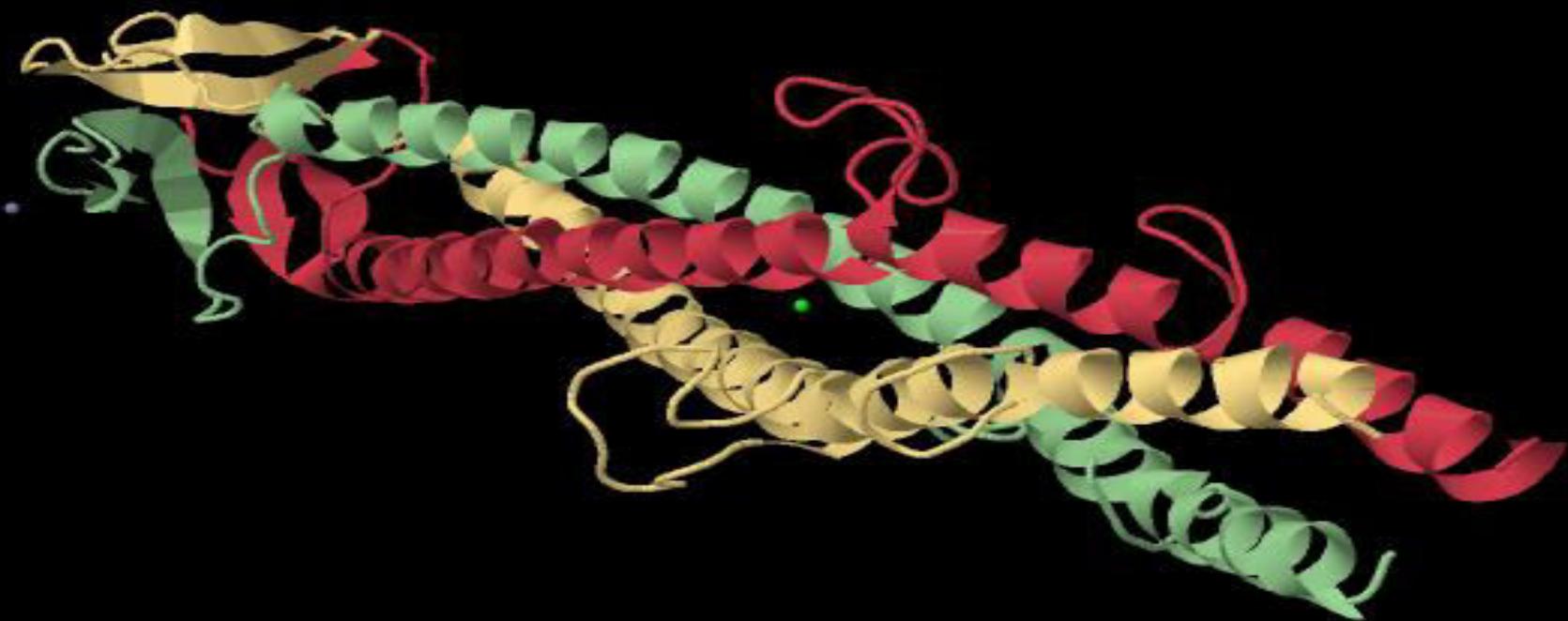
# **C-конец**

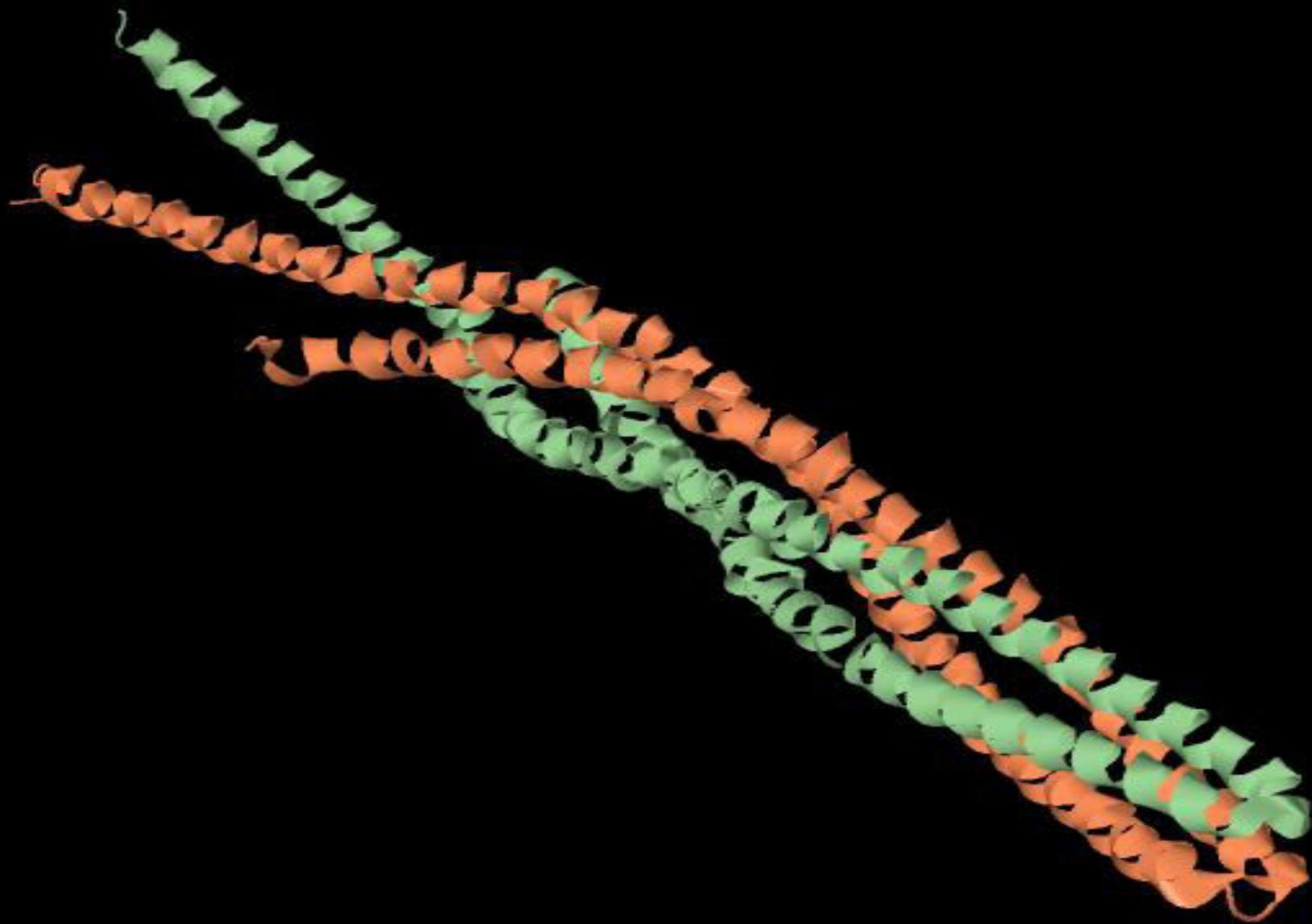


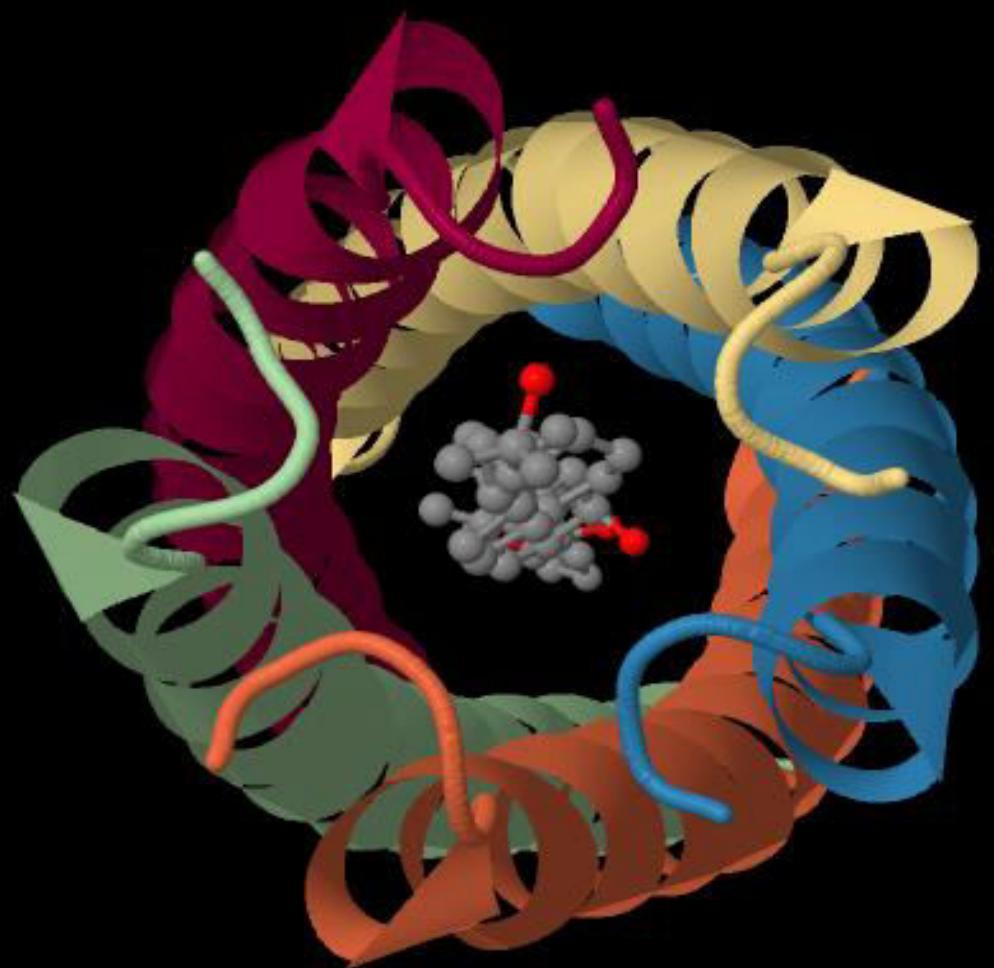
# Структура кератинового микрофиламента



14.12







# Белок-белковые взаимодействия

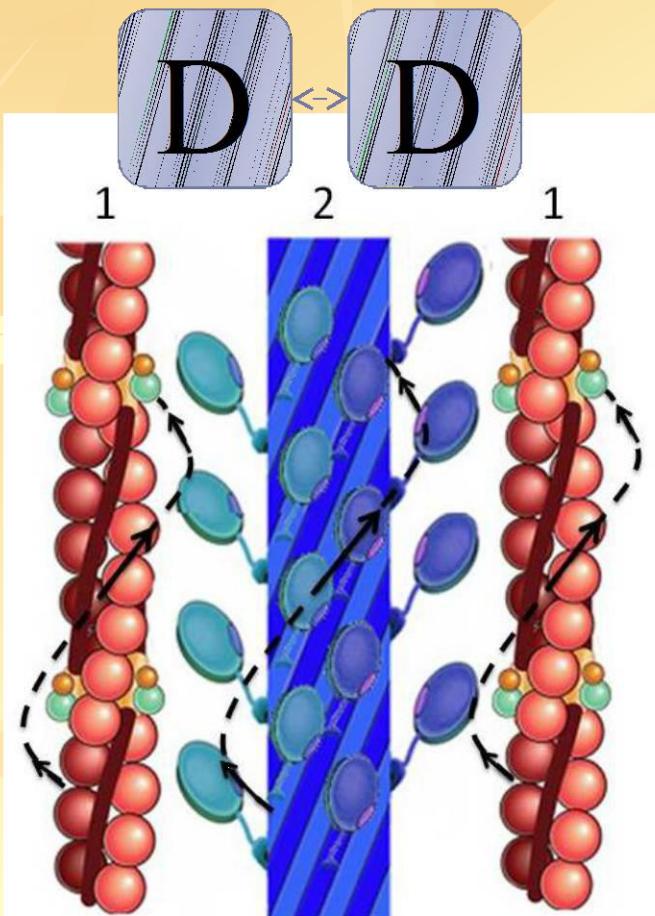


Рис. 1. Схема структуры взаимодействия актиновой фибриллы (1) с миозиновой фибриллой (2). Пунктирными стрелками показаны направления спирализации.

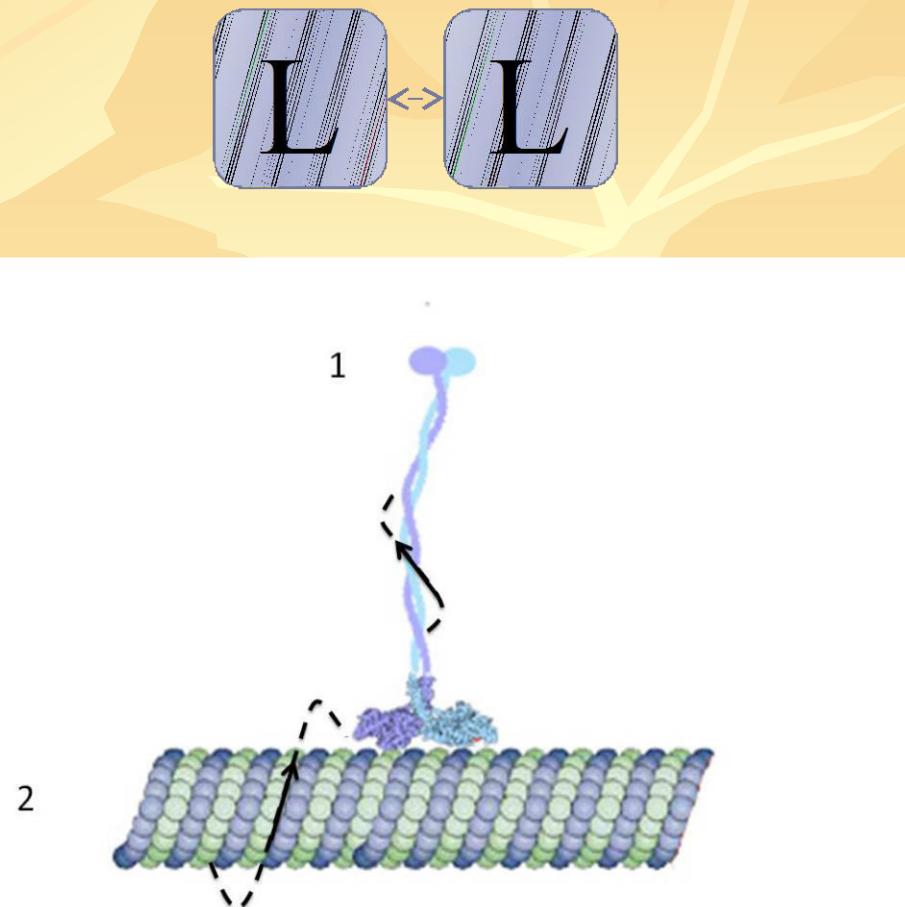


Рис. 2. Схема структуры взаимодействия кинезина(1) с микротрубочкой (2). Пунктирными стрелками показаны направления спирализации.

**Отмечена закономерная**  
**смена знака хиральности**

**L-D-L-D**

**при переходе на более**  
**высокий уровень**

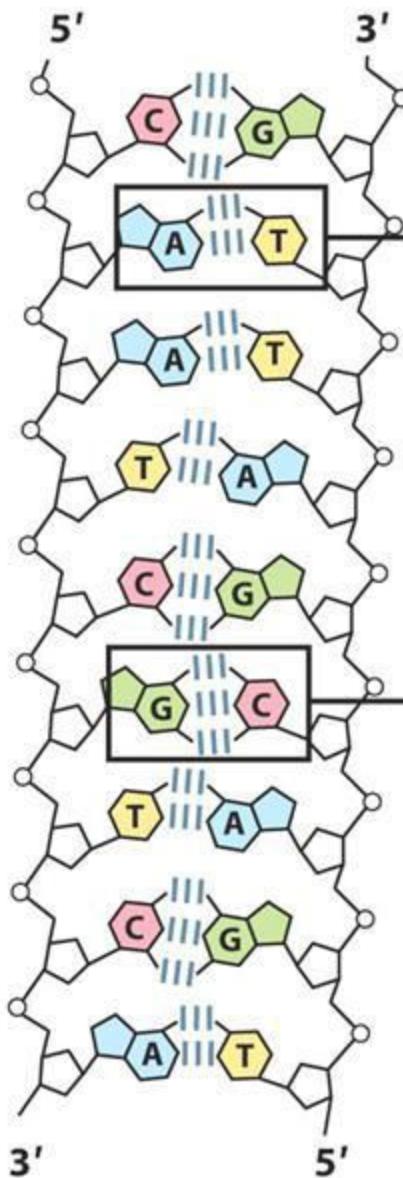
**структурно-функциональной**  
**организации белковых**

**структур**

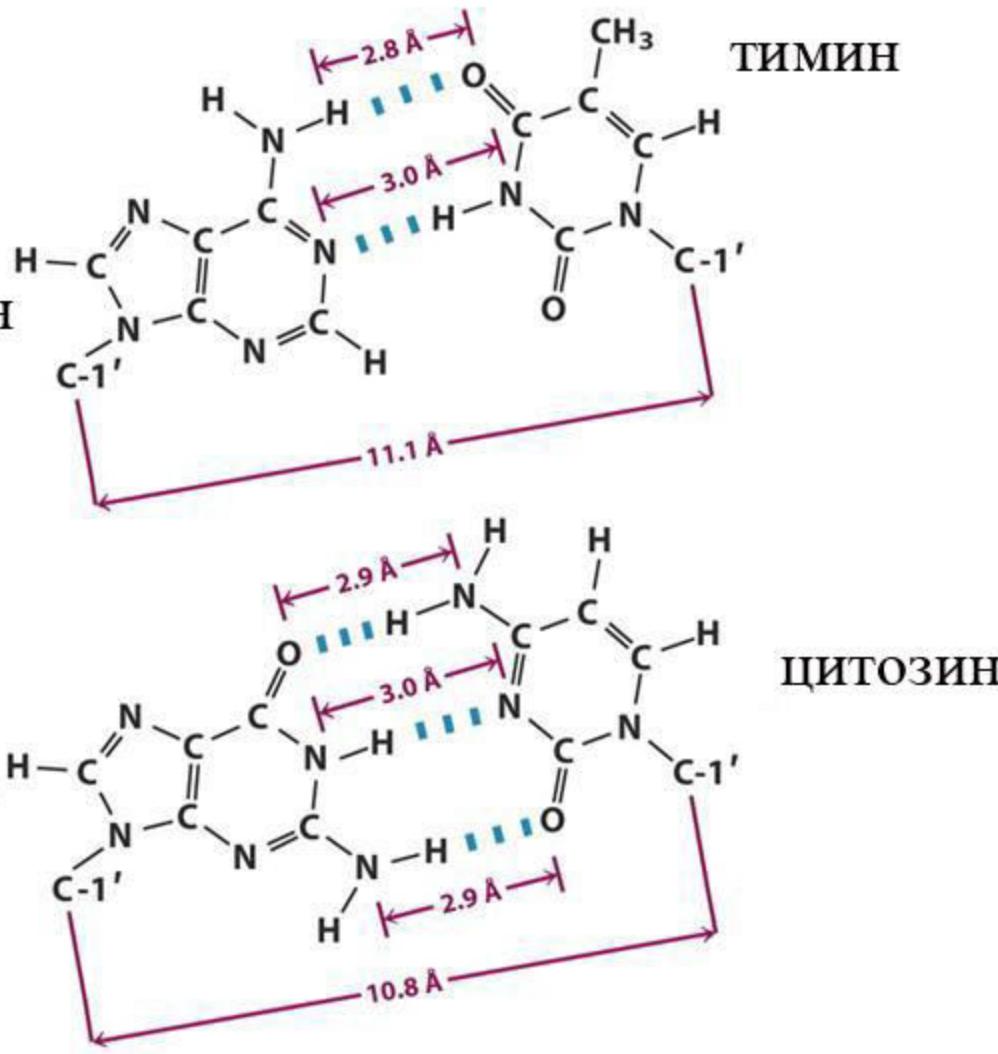
**Отмечено закономерное  
чертедование знака  
хиральности**

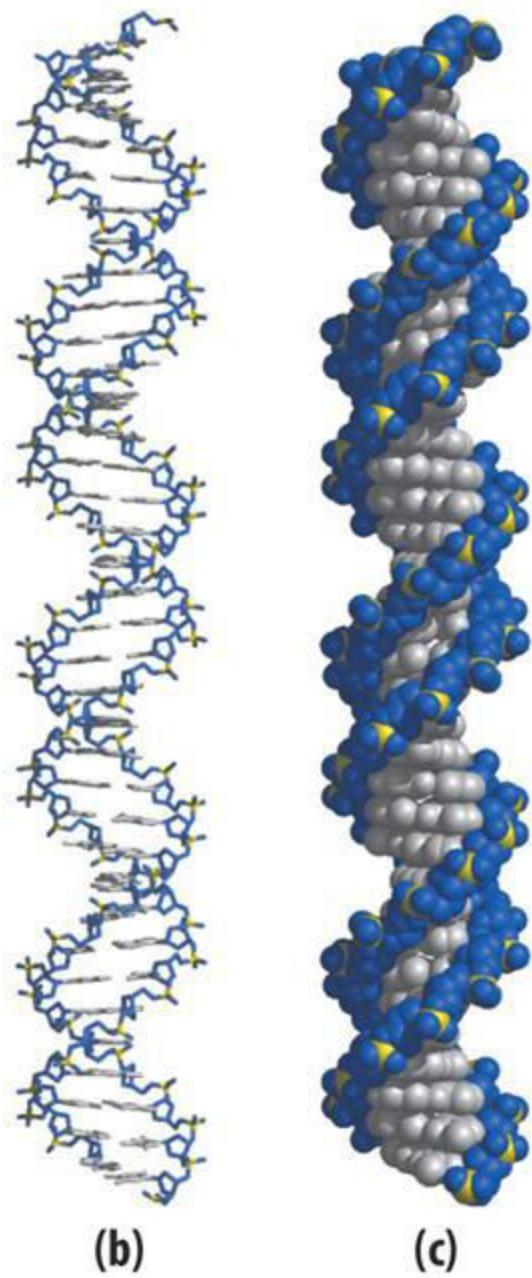
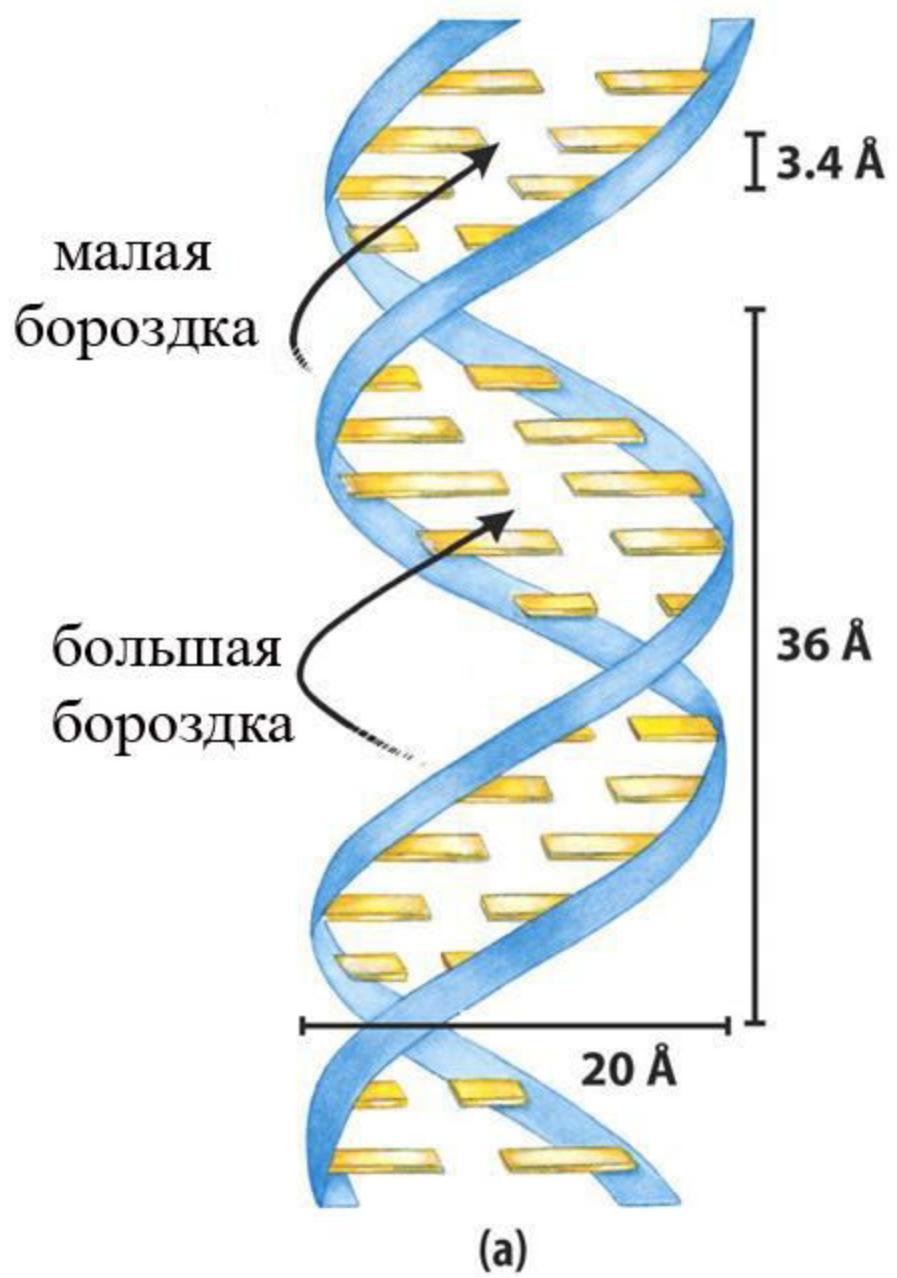
**D-L-D-L**

**при переходе на более  
высокий уровень  
структурно-функциональной  
организации ДНК.**

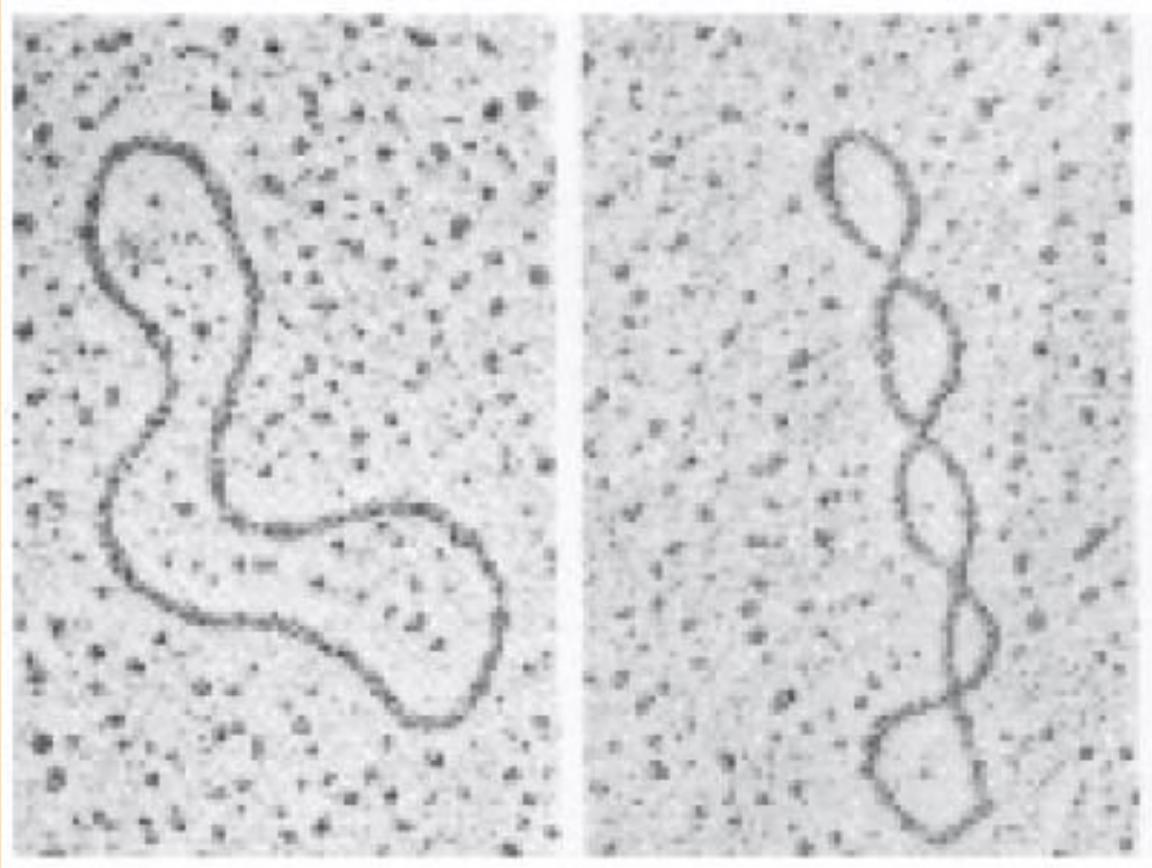


аденин  
гауанин



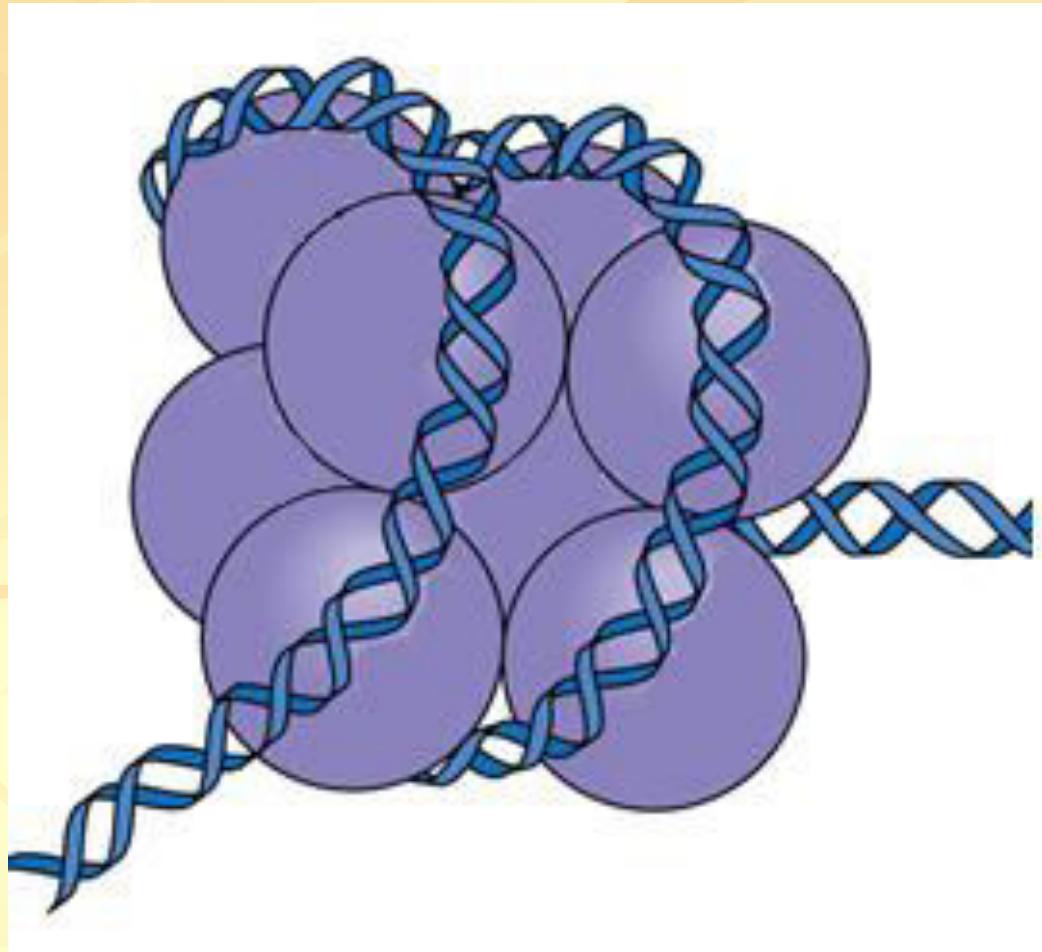


# Суперспираль ДНК



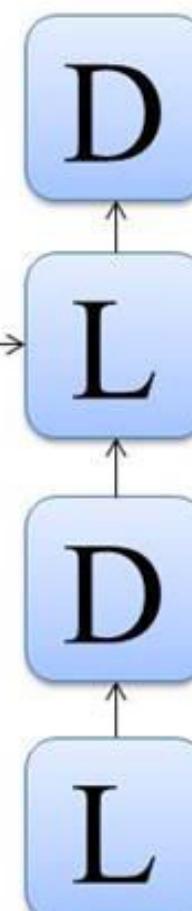
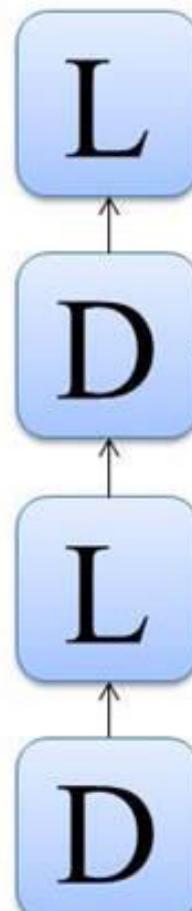
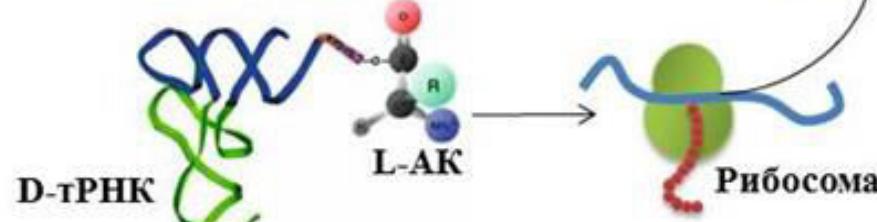
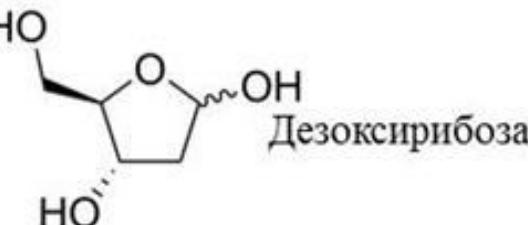
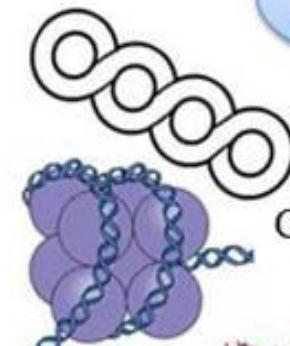
Nelson D.L., Cox, M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry*,  
4th Edn., Worth Publishers, N.Y. (2005) pp. 931-932.

# Нуклеосома: ДНК, гистоны - коровый октамер

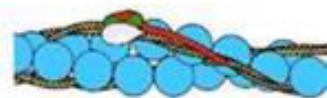


ДНК

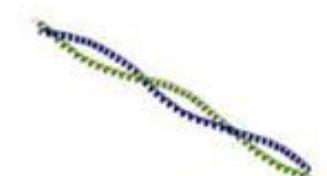
Белки



Четвертичная структура



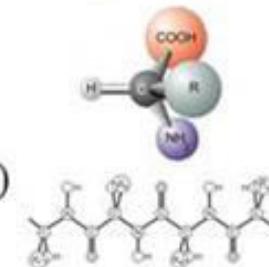
Третичная структура

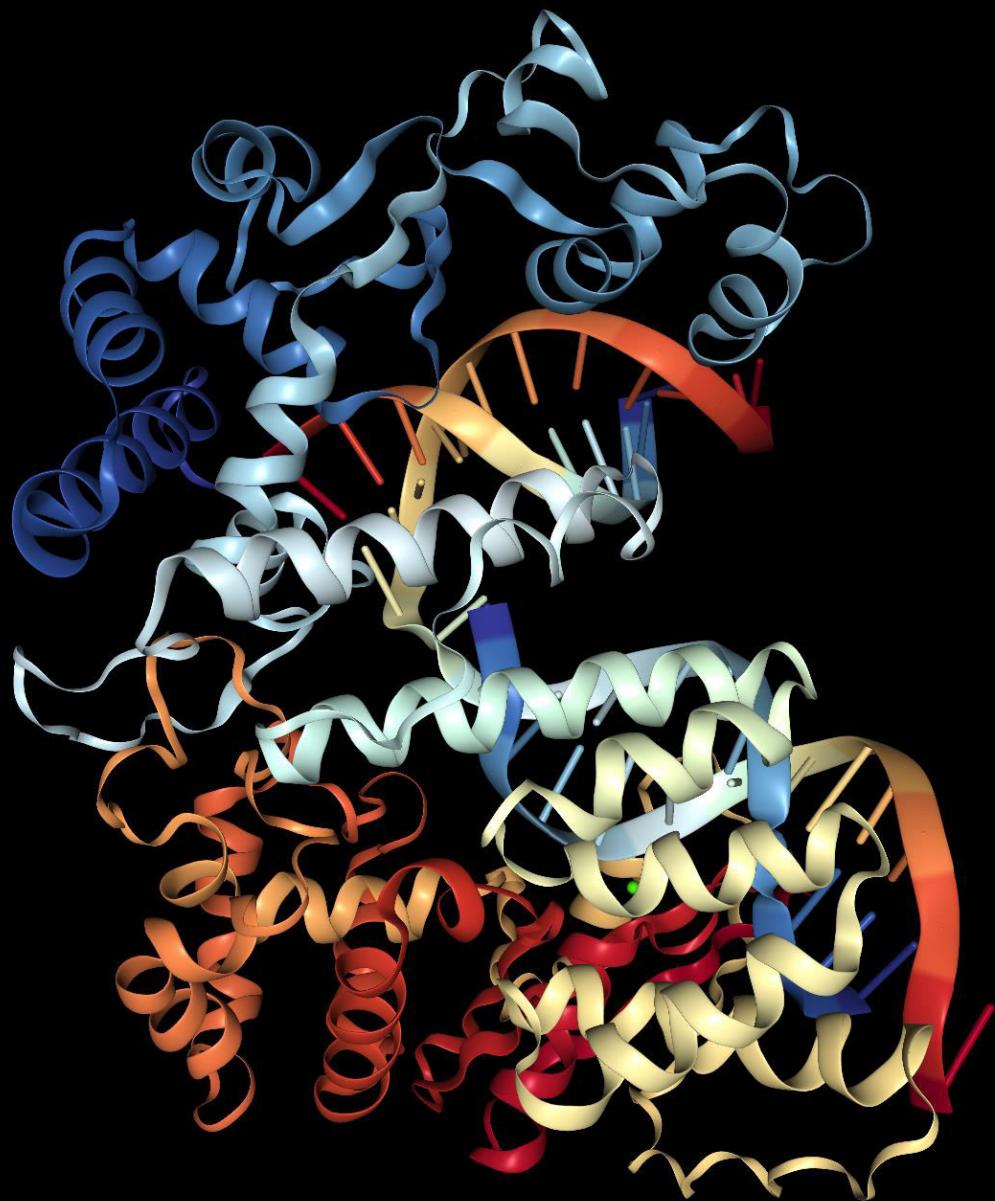


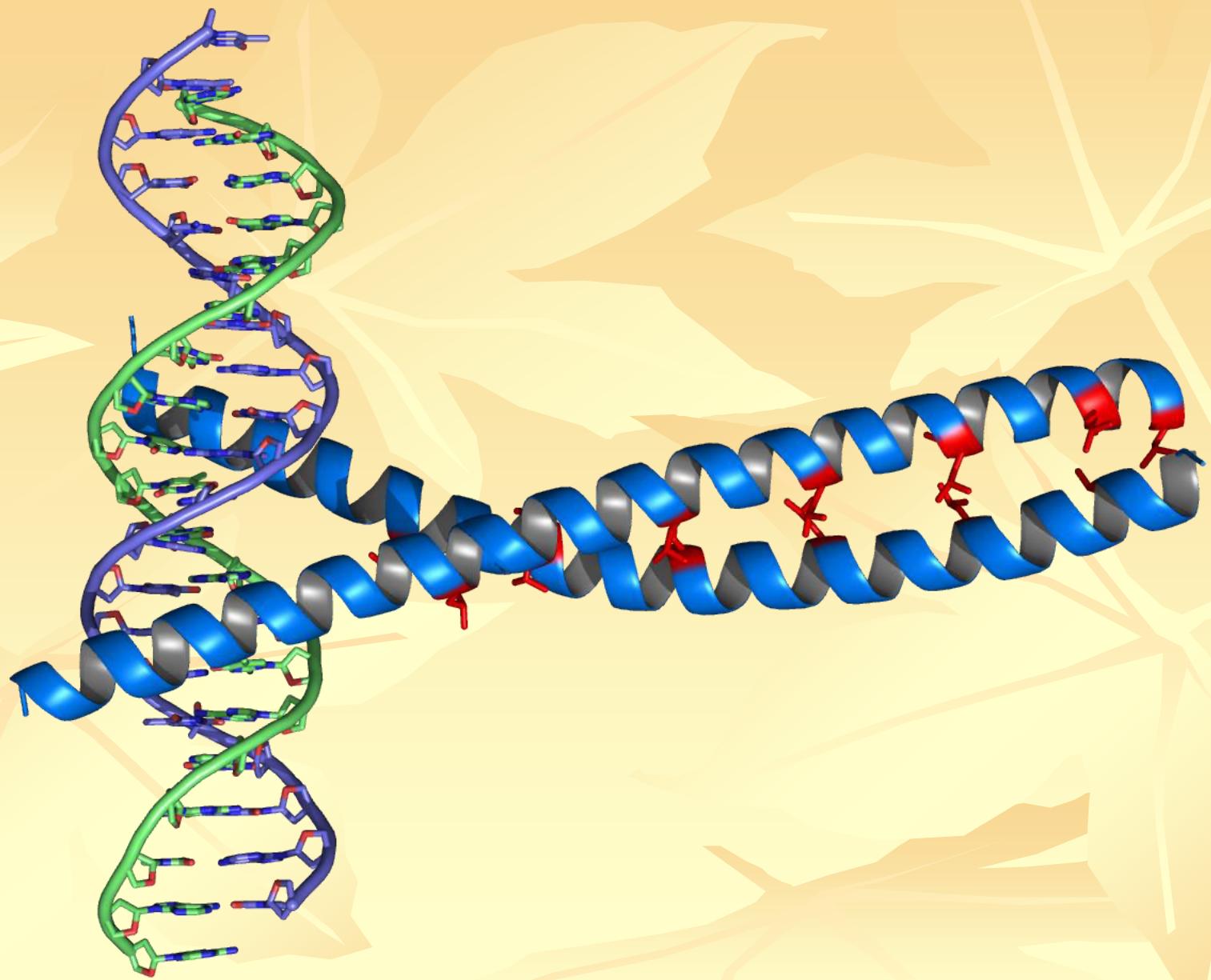
Вторичная структура  
( $\alpha$ -спираль)

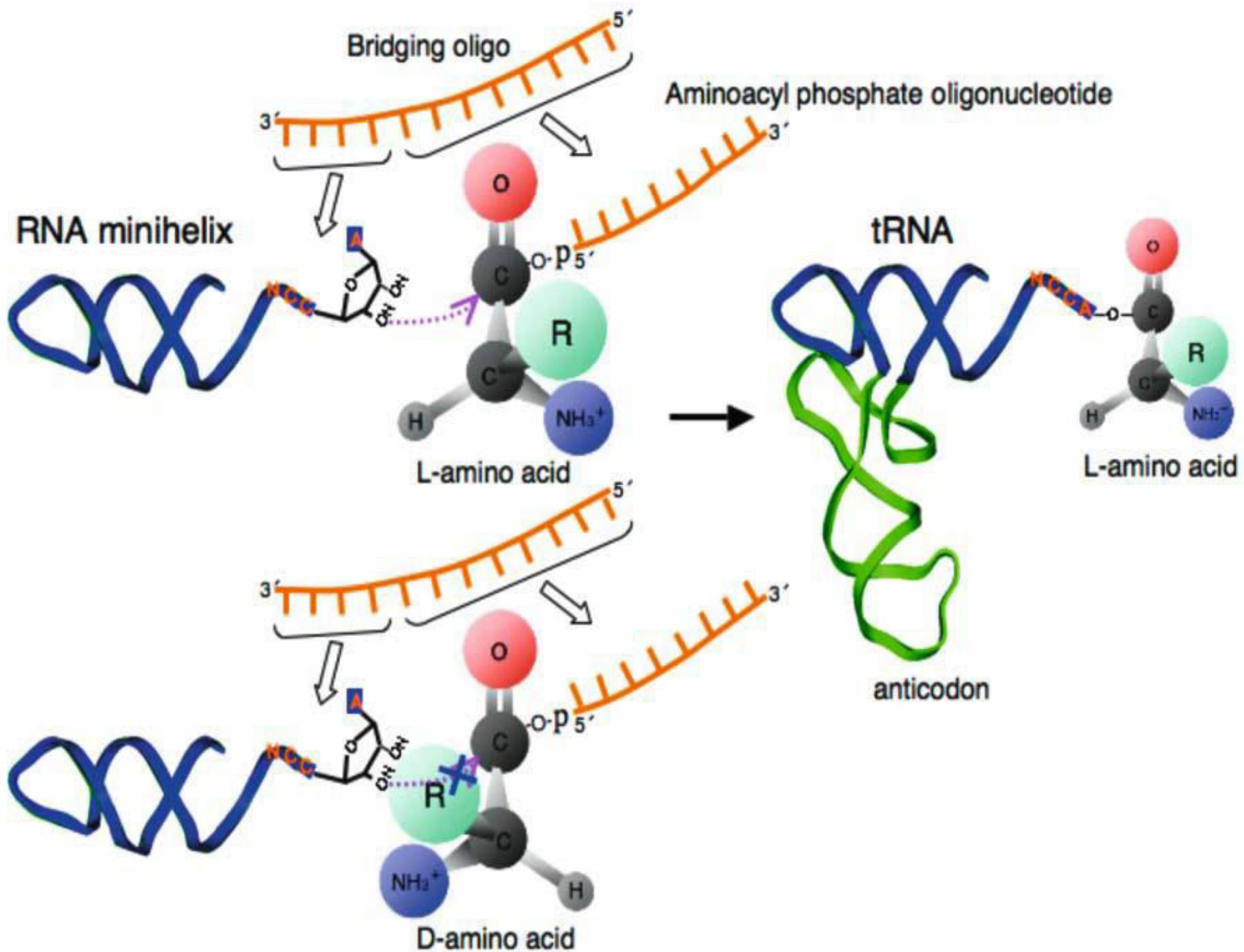


Первичная структура  
(аминокислоты)









# Белок-белковые взаимодействия

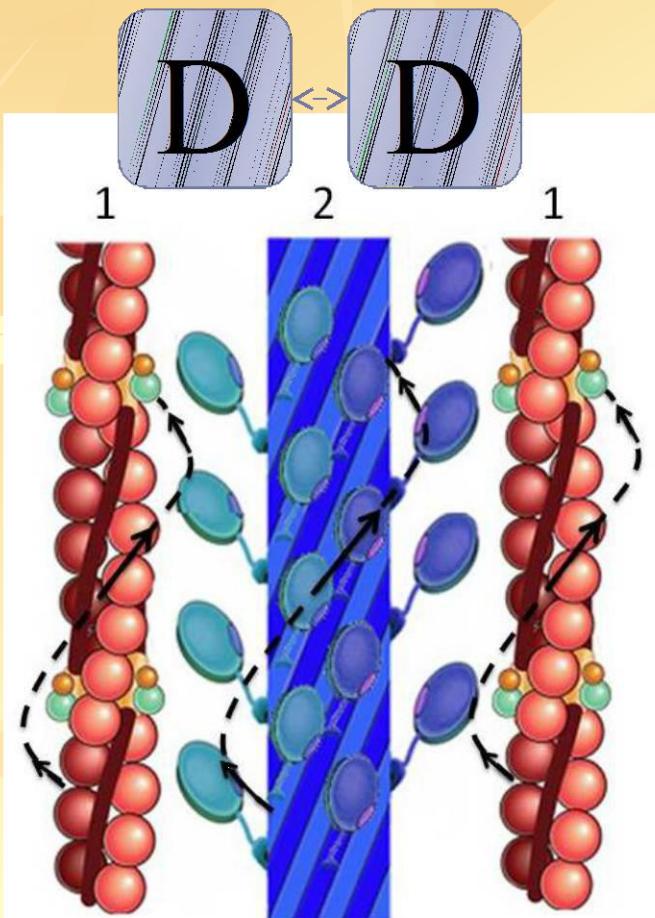


Рис. 1. Схема структуры взаимодействия актиновой фибриллы (1) с миозиновой фибриллой (2). Пунктирными стрелками показаны направления спирализации.

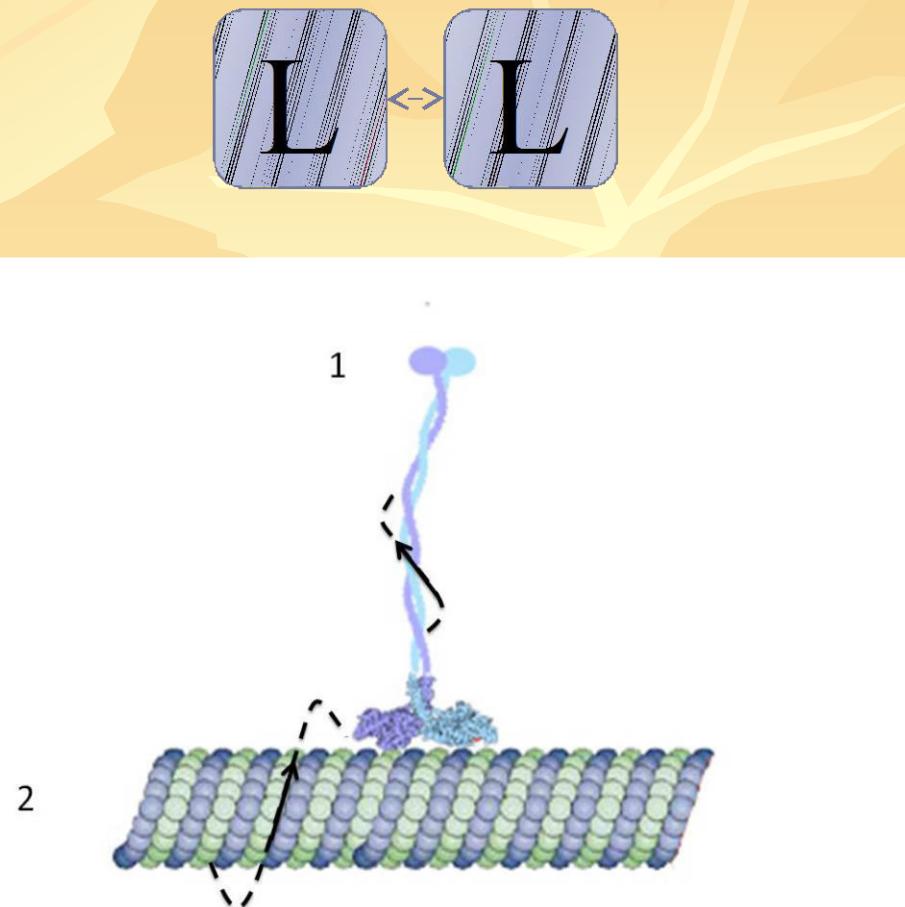
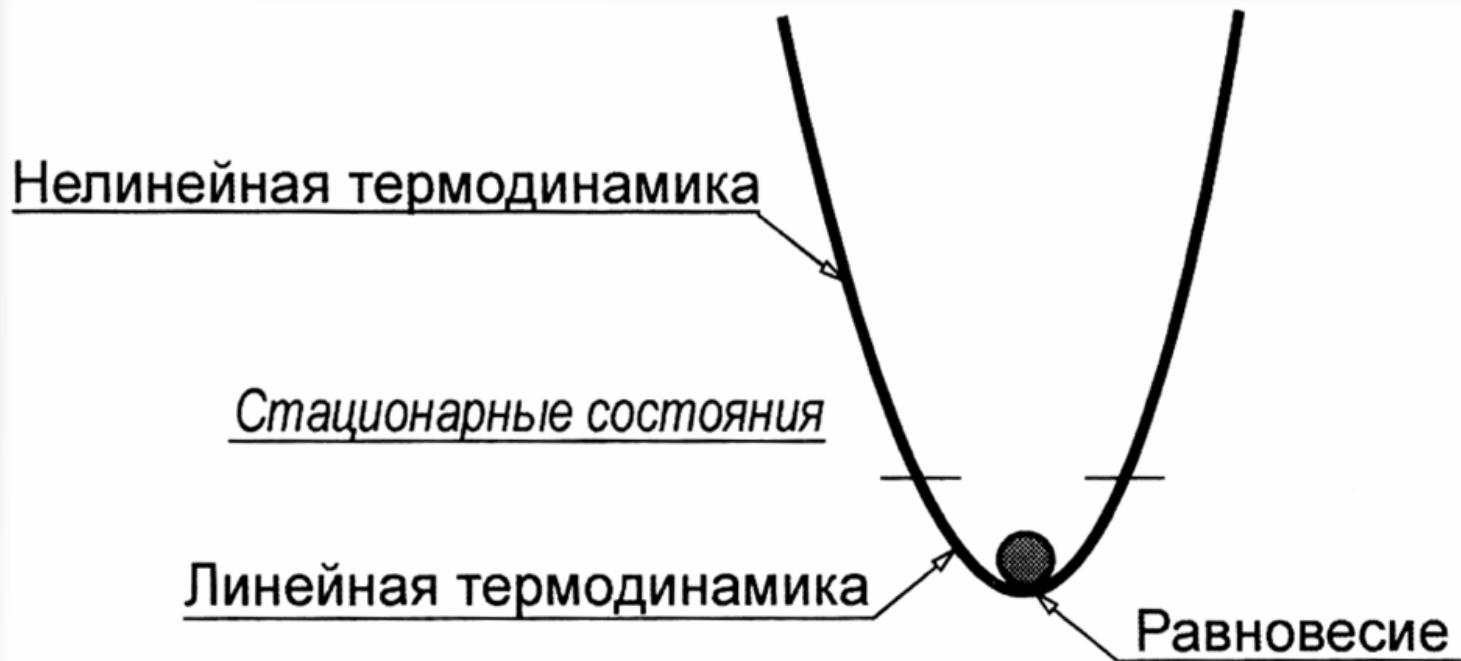


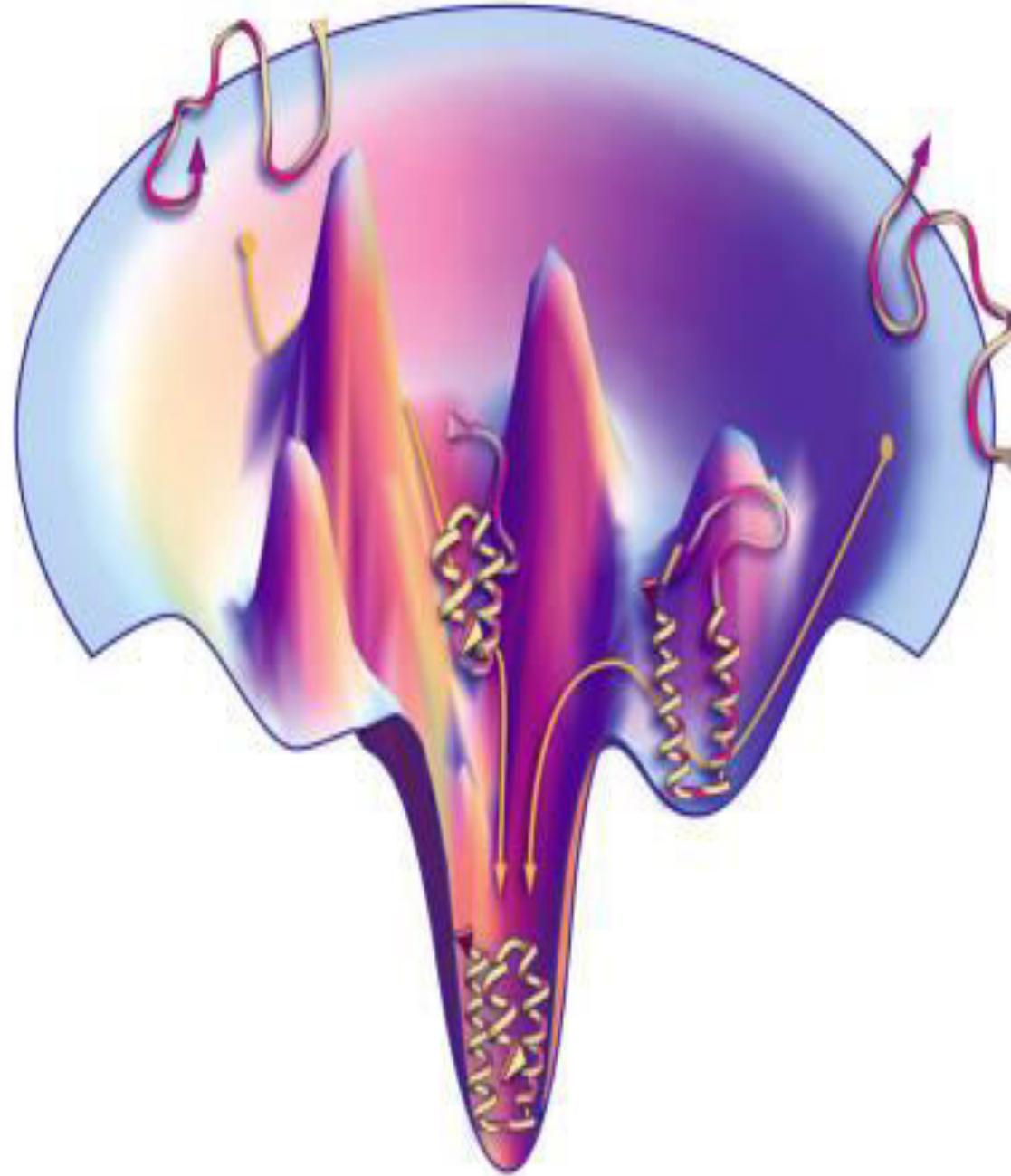
Рис. 2. Схема структуры взаимодействия кинезина(1) с микротрубочкой (2). Пунктирными стрелками показаны направления спирализации.

**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 хиальные, 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 Левинталя**



ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМ



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

# Комплементарность

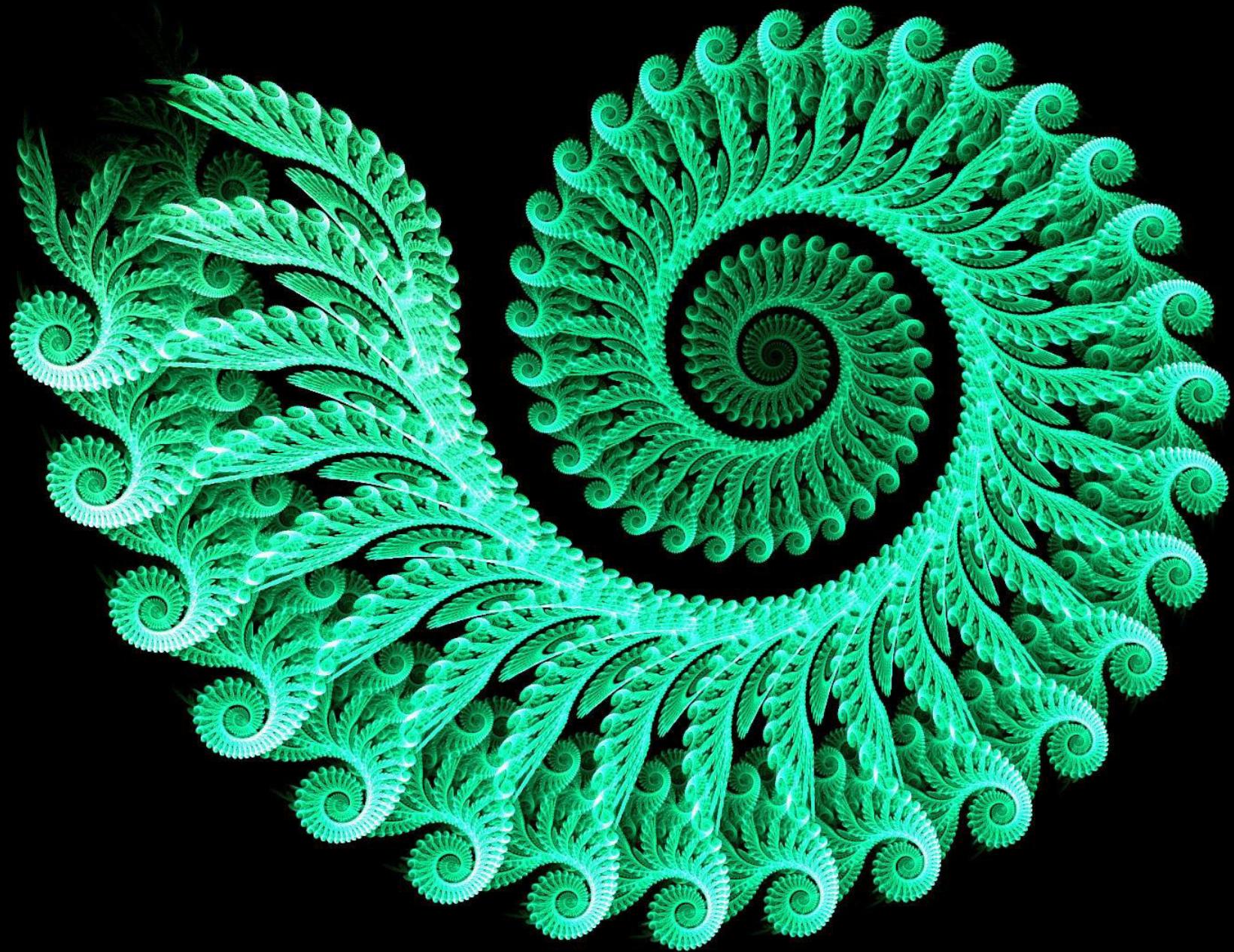


Один из главных принципов молекулярно-биологической комплементарности состоит в том, что в основе своей система должна быть хиральной: контактирующие объекты не должны иметь зеркально-поворотной оси симметрии



Для реализации цикличности как принципиальной временной характеристики «машина» предполагает обязательное наличие симметрий в конструкции, а для движения по контуру цикла в «правильном» направлении – несимметричного элемента, обладающего свойством «вентиля» или «зашелки». Любая машина является хиральным объектом - энантиоморфом.

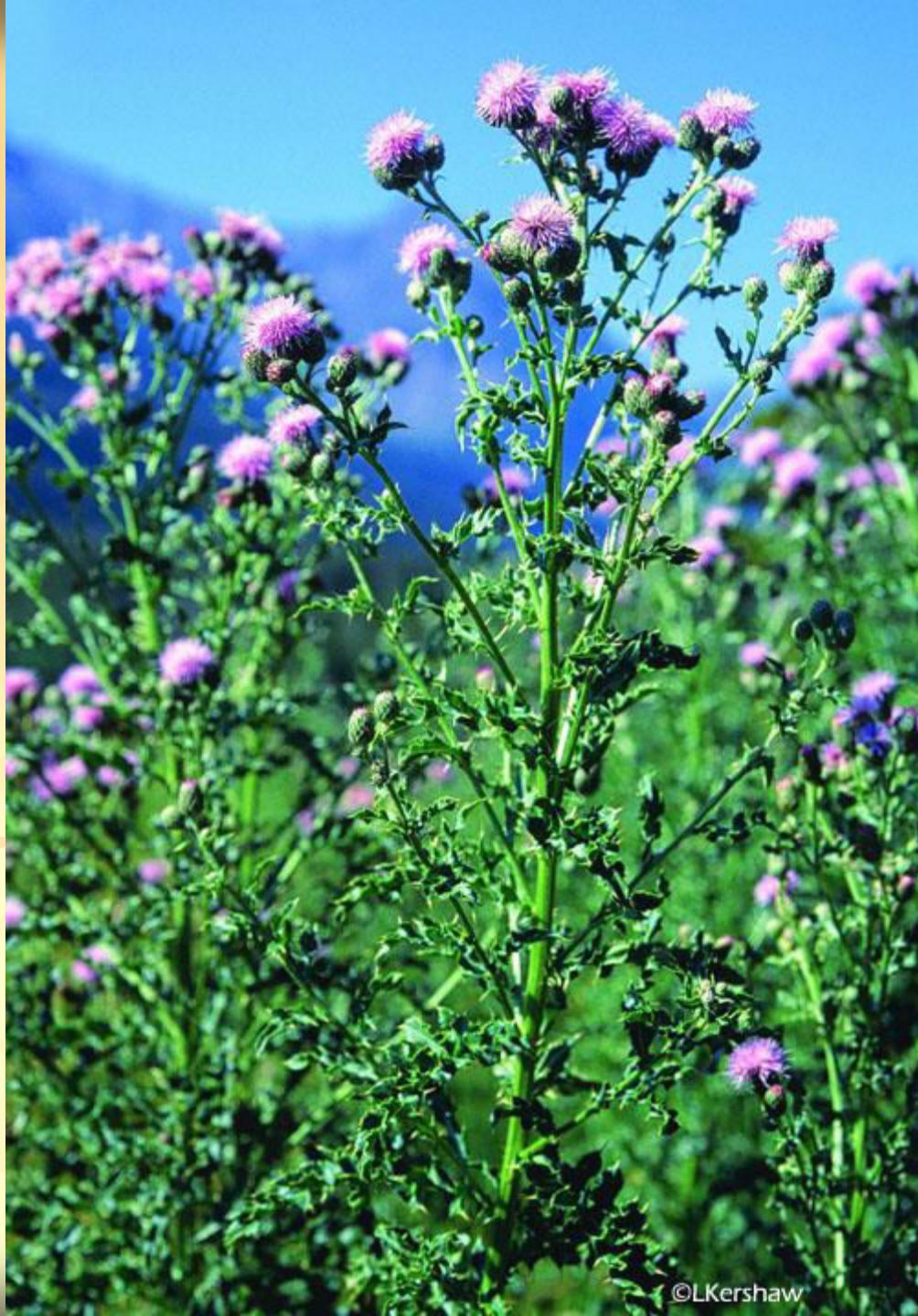
Принципиальной особенностью молекулярных машин является кооперативное участие вторичных, третичных (при наличии надмолекулярных комплексов - четвертичных) макромолекулярных структур в циклической работе машин, что в значительной степени обеспечивается иерархическим сопряжением соответствующих «хиральных» степеней свободы.



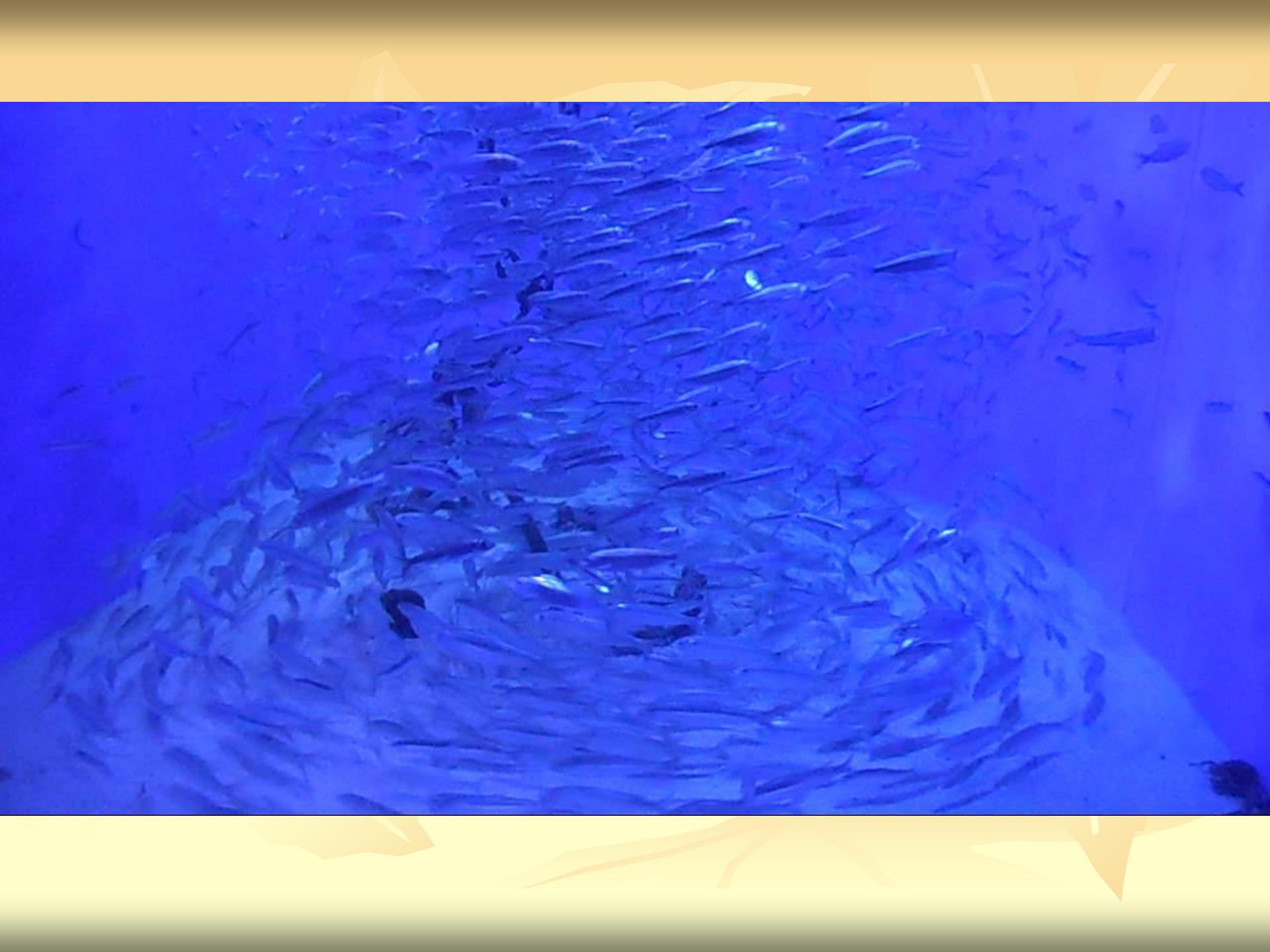


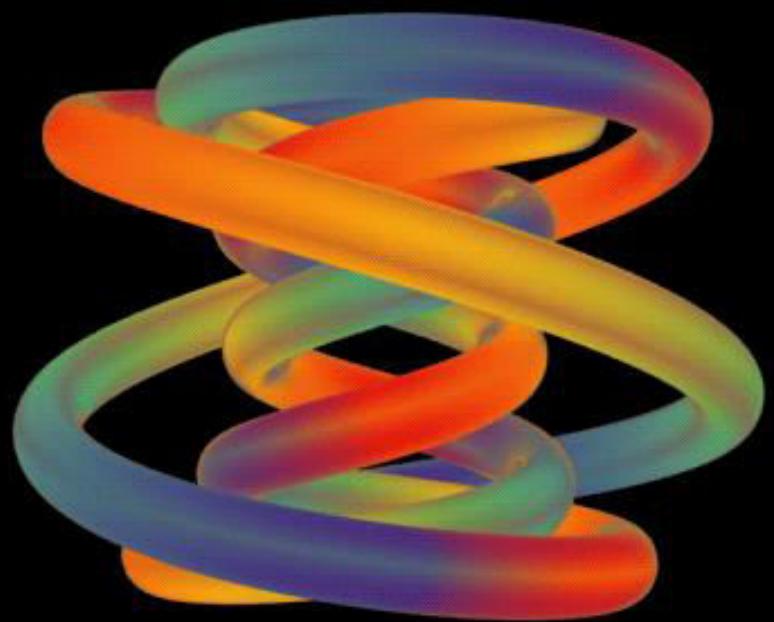
*Естествоиспытатель  
знает, что во вселенной  
мы встречаем повторение  
типов явлений.*

Н.А.Умов (1901) Эволюция атома.



©LKershaw





# БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

Автор благодарит за участие в  
совместной работе и за полезные  
обсуждения своих коллег:  
Л.В.Яковенко, А.Э.Сидорову,  
Е.В.Малышко, С.В.Стовбуна,