

БИОКРИСТАЛЛЫ

А. Г. Панфилов

Среди рукотворных нанообъектов нет, пожалуй, ни одного другого такого настолько сложно устроенного и настолько мало изученного объекта, как биокристаллы. По этой причине биокристаллы не нашли пока столь широкого применения, как, например, наногетероструктуры. Однако стоит помнить, что точно так же, с примитивного совершенствования качества кристаллов оксида кремния и арсенида галлия, начиналась и эра полупроводниковых технологий на основе SiO_2 и GaAs . Благодаря прогрессу биотехнологий, сейчас уже стало возможным получение совершенных биокристаллов большого размера. В настоящее время они используются, в основном, для установления внутренней структуры макромолекул, составляющих эти биокристаллы, и изучения процессов кристалло-формирования. Лишь писатели-фантасты уже всю используют гель-кристаллы не только как накопители информации (почитатели Сергея Лукьяненко сразу вспомнят его "Геном"), но и как целые "думающие машины", построенные из биоорганических элементов (Азимов, Булычёв и далее по алфавиту).

Сложность биокристаллов заключается даже не столько в их строении (в этом аспекте, отличие от неорганических кристаллов хоть и есть, но невелико), сколько в сложности составляющих их элементов - биомолекул. Биомолекулы - это последняя, верхняя ступенька иерархической лестницы "атом - неорганическая молекула - органическая молекула - ...".

При этом интересно и важно, что *увеличение* сложности субъекта при движении вверх по этой иерархической лестнице приводит к *уменьшению* его точечной симметрии. Действительно, атом обладает максимально возможной в трёхмерном пространстве симметрией шара - полной ортогональной группой $O(3)$, то есть переходит сам в себя при любых поворотах вокруг осей, проходящих через его центр, и при инверсии. Симметрия же любой молекулы значительно ниже. У, например, простейшей двухатомной молекулы азота N_2 ($\text{N}\equiv\text{N}$) точечная симметрия - $D_{\infty h}$. Иначе говоря, такая молекула отображается сама на себя при любых поворотах (о чём и говорит значок бесконечности), но уже вокруг оси C_{∞} - линии, соединяющей атомы, - и при отражениях относительно любых плоскостей, содержащих эту линию. Ещё одна плоскость отражения перпендикулярна этой оси (о чём говорит буква h). Сохраняются и оси порядка 2, лежащие в этой плоскости и пересекающиеся с осью C_{∞} . Эта плоскость исчезает, когда атомы в двухатомной молекуле становятся разными - как в молекуле $\text{C}=\text{O}$, и точечная симметрия этой молекулы угарного газа - уже $C_{\infty v}$. У молекулы воды H_2O точечная симметрия ещё ниже - C_{2v} , - здесь из всех осей вращения, проходящих через атом кислорода, осталась лишь одна, ось второго порядка (на что указывает нижний индекс "2"), проходящая через атом кислорода и находящаяся на пересечении двух плоскостей отражения: одной - совпадающей с плоскостью молекулы и второй - перпендикулярной ей. Наконец, последняя ось симметрии исчезает в молекуле гидроксида калия

КОН, где остаётся только один элемент симметрии - плоскость отражения, совпадающая с плоскостью молекулы. Точечная симметрия понижается до C_S .

У ещё более сложных молекул точечная симметрия понижается до C_1 , до полного отсутствия элементов симметрии. Впрочем, последнее не означает, что у таких молекул симметричных свойств нет вообще. Невозможность перевести молекулу саму в себя никакой комбинацией операций симметрии означает, что для такой молекулы обязательно существует её зеркальная пара. Это симметричное свойство называется хиральностью (от греческого "с?εδγ" - рука). Хиральными являются практически все вещества, синтезируемые живыми организмами.

У "зеркальной" молекулы свойства отличаются от свойств исходной молекулы тем больше, чем она сложнее. Классическим примером, включённым даже в нобелевскую лекцию 2001 года, является молекула лимонина (Рисунок 1). Один из изомеров лимонина (*S*-энантиомер) задаёт запах лимона, тогда как другой (*R*-энантиомер) - запах апельсина.

Рисунок 1 из нобелевской лекции 2001 г..
 Нобелевская премия по химии за "развитие каталитического асимметричного синтеза".



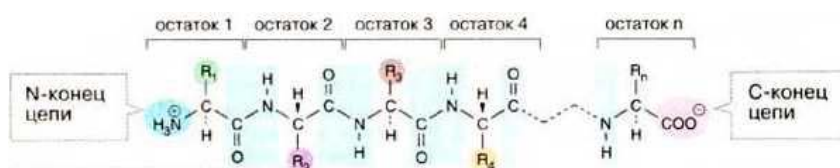
[www.kva.se]

У соответствующих веществ (в том числе, в кристаллической форме) проявляется оптическая активность, то есть вращение плоскости поляризации проходящего света в ту или иную сторону: налево в *L*-молекулах (*laevorotatory*) и направо в *D*-молекулах (*dextrorotatory*), и, как правило, они являются биологически активными.

У ещё более сложных биомолекул, таких как белки и ДНК, предельно низкая общая симметрия сохраняется, но появляется скрытая внутренняя симметрия. Например, любой белок представляет собой линейную последовательность соединённых между собой имино- и аминокислот (Рисунок 2). Хотя свойства имино/аминокислот разнятся в зависимости от радикалов *R*, получается практически однопериодическая система на основе общей базы - пептидной группы (NH)-C-(CO). Отсюда и название такой структуры - полипептидная цепь, и другое название белков - полипептиды. Цепь эта не линейна в пространстве, белок натураруется, самосворачивается в клубок, при этом формируются даже фрагменты с двупериодичностью (спирали и складчатые листы); эта периодичность проявляется в оптических и электрических свойствах таких молекул.

Рисунок 2.

Полипептидная цепь.



Собственные симметричные свойства элементов наносистемы наряду с их периодичностью в пространстве вместе определяют свойства нанообъекта. Иногда, говоря о наносистемах, ошибочно используют термины "двумерные" или "одномерные", но правильно - говорить о периодичности в

трёхмерном пространстве. Место биокристаллов в иерархии симметрий нанобъектов демонстрируется таблицей 1, показывающей как усложняются нанобъекты по мере повышения типа их периодичности (0P, 1P, 2P, 3P - ноль-, одно-, дву- и три-периодические системы) и увеличения сложности составляющих их элементов.

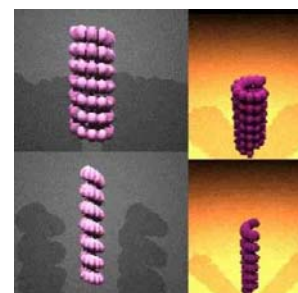
Таблица 1. Иерархия наносистем по их внутренней периодичности и симметрии элементов.

0P нанобъект	1P нанобъект	2P нанобъект	3P нанобъект
АТОМ	линейный кластер	нанослой, нанотрубка (SWNT)	атомарный кристалл
Молекула (атомный кластер)	полимер	гетерослой, многослойная нанотрубка (MWNT)	молекулярный кристалл
Биомолекула	биополимер	тубулин, биослой	БИОКРИСТАЛЛ

Следует, правда, иметь в виду, что представленная классификация - условна и является лишь одной из возможных. Так, в частности, довольно трудно провести чёткую границу между биомолекулами и очень большими молекулами. Например, даже среди канонических аминокислот существует одна - глицин, - которая является зеркально-симметричной, а не хиральной. В то же время некоторые не очень большие молекулы хиральны и оптически активны. Одни и те же молекулы могут входить и в базы данных сложных органических соединений, и в базы данных по биомолекулам и их кристаллам. Из последних наиболее известна Biological Macromolecule Crystallization Database (BMCD) [1].

Здесь, к сожалению, нет времени остановиться на каждой из клеточек таблицы. А стоило бы рассказать поподробнее о двупериодическом шаровом слое макромолекулярного конверта ДНК вирусов, например, свиного гриппа и герпеса или о двупериодической спирали одного из множества тубулинов, например, мозгового спектрина. Поэтому приведём лишь чудную картинку вируса чумы (Рисунок 3) и вернёмся к биокристаллам.

Рисунок 3. Внешний вид вируса чумы.



Отличие симметричных свойств макромолекул от идеальных атомных приводит к существенному отличию в принципах формирования соответствующих кристаллов. При этом, естественно, трансляционная симметрия, то есть пространственная периодичность структуры всех типов кристаллов реализуется по одним и тем же правилам. Но вот с пространственными группами ситуация не столь проста. Если среди атомных и молекулярных кристаллов существуют представители с любыми из возможных 230 фёдоровских пространственных групп, то для биомолекулярных кристаллов, составленных из хиральных биомолекул одного типа, существует запрет на существование плоскости отражения. Существование такого запрета может быть

доказано математически точно, что и было сделано в [2]. В результате лишь 65 из 230 пространственных групп представлены среди биокристаллов.

Наличие плоскости отражения в кристалле возможно лишь в присутствии одновременно двух типов макромолекул - D и L. Но в природе Земли доминируют L-аминокислоты, из которых строятся L-белки (тут стоит заметить несогласованность исторически сложившейся терминологии: L-аминокислоты - это D-биомолекулы поскольку вращают плоскость поляризации в правую сторону, и наоборот). На десятки тысяч L-белков в базах данных приходится единицы простейших D-белков, да и те искусственно синтезированы. Возможно, конечно, существование биокристалла, сформированного из биомолекул и их искусственных зеркальных образов в соотношении 50:50, и в нём возможно существование плоскостей отражения, но техническая реализация этого непростая.

Но и это ещё не все особенности распределения биокристаллов по пространственным группам. Задание пространственной группы означает разбиение всего пространства на системы эквивалентных точек. В кристаллах такие системы точек называют позициями Уайкова, и вот распределение атомов по позициям Уайкова, то есть организация элементарной ячейки осуществляется по прямо противоположным принципам для атомарных и биомолекулярных кристаллов.

Если атомы, в силу своей предельно высокой симметрии, стремятся занимать позиции в кристалле с максимально возможной точечной симметрией, то биомолекулы такой возможности лишены. Про несовместимость биомолекул и плоскостей отражения сказано выше, но есть ограничение, связанное и с осями вращения. Действительно, если бы через какой либо атом биомолекулы проходила ось симметрии, это означало бы, что соответствующая операция вращения переводила бы биомолекулу в эквивалентную, но не в саму себя (последнее несовместимо с её точечной симметрией C_1). Но тогда именно этот атом принадлежал бы обеим молекулам - и исходной, и эквивалентной, что также невозможно.

Итого, ни один атом биомолекулы не может занять в кристалле никакого другого места, кроме так называемых общих позиций Уайкова, то есть точек, через которые не проходят никакие собственные оси вращения и плоскости отражения. То же самое верно для центра тяжести биомолекулы.

Таким образом, точки высокой симметрии и линии, совпадающие с осями вращения в кристалле, формируют для биомолекул "запрещённые области пространства". Но, поскольку формирование кристалла - это стремление его "кирпичиков" к максимально плотной упаковке, постольку наличие осей вращения затрудняет этот процесс. Понятно поэтому, что легче всего формируются кристаллы, в которых нет никаких позиций Уайкова кроме общих, с пространственными группами $P1$ (триклинная система), $P2_1$ (моноклинная система), $P2_12_12_1$ (орторомбическая система). И действительно, примерно половина биокристаллов принадлежит

этим трём пространственным группам (из 65 возможных для биокристаллов, из вообще возможных 230) [2,3].

При всём том, чем больше порядок оси вращения, тем больше запрещённая область (для винтовых осей есть ещё зависимость от соотношения между размерами молекулы и параметрами кристалла). Посему среди биокристаллов преобладают представители наименее симметричных систем: триклинной без осей симметрии, моноклинной и орторомбической с осями второго порядка, а кубическая система (с осями 3 и 4 порядка) представлена лишь в 2% кристаллов. Для сравнения, среди простейших моноатомных кристаллов и соединений вида $AХ_3$ кубические кристаллы составляют около 60% из общего числа.

При этом в силу сложности биомолекул невелик энергетический выигрыш при самоорганизации низкосимметричных кристаллов по сравнению с высокосимметричными (это доказывает и анализ различных упаковок с точки зрения выигрыша в энтропии [4]), и формирование кристаллов практически превращается в статистический процесс [5], что подтверждается сравнением общей статистики биокристаллов со статистикой кристаллов отдельных белков, например, лисозима (наиболее изученного, куриного белка) [2]. В результате, малым изменением параметров роста (температуры, концентрации и т.п.) можно добиться предпочтительной структуры.

Вот так предельная сложность биомолекул приводит к предельно низкой их симметрии, а увеличение числа симметричных запретов - к преимущественному формированию низкосимметричных биокристаллов. Понимание этого даёт шанс целенаправленного роста кристаллов нужной симметрии. В данный момент наиболее востребованы (в силу их удобства для рентгенографических и нейтронографических исследований) кубические кристаллы, но ситуация может измениться уже в ближайшем будущем.

Напоследок стоит отметить, что, при всей их сложности, биокристаллы - не венец творения. Учёные уже научились создавать всё более сложные наноструктуры - см. таблицу 2.

Таблица 2. Рукотворные наносистемы

Нанообъект	Кристалл из нанообъектов	Нанообъект в кристалле
0P кластер	кластерный кристалл, например фуллериты	квантовая точка
1P кластер	составной кристалл, например гипералмаз	квантовая нить
2P нанослой	гетероструктура, например GaAs-AlAs	квантовая яма
3P кристалл	несоразмерный кристалл	несоразмерный кристалл

Однако, уже недалеко то время, когда будут синтезированы и биокристаллы с квантовыми точками, нитями и ямами, также сформированными из биомолекул, и уж сложнее этого трудно себе что либо представить...

Литература

1. G. L. Gilliland, M. Tung, D. M. Blakeslee, and J. Ladner. *The Biological Macromolecule Crystallization Database, Version 3.0: New Features, Data, and the NASA Archive For Protein Crystal Growth Data*. Acta Crystallogr. **D 50** 408 (1994).
2. Yu. E. Kitaev, A. G. Panfilov, V. P. Smirnov, P. Tronc. *Why biomolecules prefer only a few crystal structures*. Phys. Rev. **E 67**, 011907-1-8 (2003).
3. K. M. Andersson, S.H. Hovmöller. *The protein content in crystals and packing coefficients in different space groups*. Acta Crystallographica **D 56**, 789 (2000).
4. S.W.Wukovitz, T.O.Yeates. *Why protein crystals favour some space groups over others*. Nature Structural Biology **2**, 1062 (1995).
5. B. Lorber. *Perspectives for Pure and Applied Protein Crystallogensis Studies*. Crystal Growth & Design **5**, 17 (2005).