

ОБЗОР

БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

УДК 576.1; 577.3

ФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ЖИВОЙ КЛЕТКИ. О ДВУХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ АСИММЕТРИЯХ — ИОННОЙ И ХИРАЛЬНОЙ

В. А. Твердислов, Л. В. Яковенко*(кафедра биофизики)*

E-mail: tverd07@mail.ru

Рассмотрены физико-химические предпосылки возникновения жизни. Изложены основные положения гипотезы о происхождении предшественников клеток в ходе предбиологической эволюции на границе раздела океан–атмосфера. Приведены теоретические и экспериментальные данные, подтверждающие предложенную гипотезу. Показано, что неравновесная поверхность Мирового океана обладает физико-химическими свойствами, которые могли обеспечить самопроизвольное возникновение предшественников клеток.

Живые организмы — это объекты, далекие от равновесия и отделенные от него неустойчивостями.

И. Пригожин

Развитие Вселенной с момента ее возникновения выглядит как непрерывная последовательность нарушений симметрии... Феномен жизни естественно вписывается в эту картину.

Фриман Дж. Дайсон

Все мы родились из земли и воды.

Ксенофан Колофонский (ок. 570–480 до н. э.)

Естественные науки обратились к *научному* рассмотрению проблемы возникновения Жизни на Земле в порядке, обратном их формированию. Самая молодая из них — биология, создавшая эволюционное учение, экстраполировала представления о современной биосфере к ее истокам. По мере углубления знаний о молекулярной структуре и механизмах функционирования живых систем естествознание перешло от рассмотрения морфологических подобий живых и неживых систем к (био)химическим основам биопоэза (образования живого из живого). Старейшая из естественных наук — физика — по существу только сейчас начинает формулировать *систему* физических критериев предбиологической эволюции, биофизических представлений о сущности живого [1–3].

Гипотезы панспермии (космического инфицирования Земли простейшими организмами или биомолекулами) и сотворения в настоящей статье не рассматриваются, поскольку они заменяют одни вопросы или места событий другими, но ответа на основной вопрос о происхождении жизни не дают. Возможно, для этого было достаточно Земли, Воды и Солнца [4, 5].

Распространенные в научном мире гипотезы возникновения жизни, в принципе, можно отнести к двум полярным группам. Обе — химические: одна — структурная, другая — кинетическая. В обоих случаях все начинается с малых молекул, образующихся абиогенным (т.е. без участия организмов) путем [6].

Одни гипотезы полагают, что исходно, минуя эволюционный отбор в составе сложной биомолекулярной системы, *случайно* образовался носитель приобретенной в ходе эволюции наследственной информации — «штамп» — репликатор — крупная молекула, способная к самовоспроизведению (например, ДНК или РНК). Гипотеза «белок — основа жизни» имеет исключительно историческую ценность, поскольку материально не поддерживает функцию наследственного консерватизма. ДНК — «хранитель» инструкций о синтезе белков, которые, однако, нельзя исполнить без участия тех же белков. И хотя ДНК — «самая главная молекула», вопрос, какая же из молекул «главнее», остается без ответа. Ответ не нужен, поскольку столь же бессмысленен, как и ответ на вопрос, что важнее в компьютере: «хард» или «софт».

Согласно другим гипотезам, вначале «закрутился» метаболизм, в процессе которого малые молекулы образовали сеть химических реакций — метаболические циклы [1–3]. Предполагается, что циклы усложнились и сцеплялись с соседними, составляя совместно низкомолекулярную память.

В первом случае речь идет о сосредоточенном носителе наследственной памяти, во втором — о распределенном. Ранее идею о «распределенной памяти» в самом общем виде предложил А. Н. Заикин [7]. Им было высказано достаточно парадоксальное соображение о том, что в биологических системах в распределенной активной среде возможна морфологически недетерминированная связь посредством информационных взаимодействий.

Теории, предполагающие, что «вначале был репликатор», должны объяснить, как столь сложная молекула могла спонтанно возникнуть и эволюционировать в относительно простой системе без участия в естественном отборе в качестве компонента сложной системы. Такого рода теоретические попытки, эффективные, но не завершённые экспериментально, были предприняты М. Эйгеном и его последователями («гиперциклы») [3, 8, 9]. Версии, утверждающие, что «вначале был метаболизм», должны доказать, что на первобытной Земле существовали предпосылки для образования и поддержания химических сетей, способных к расширению и эволюции. Оба соображения соответствуют «химико-биологической» версии, принятой NASA: «Жизнь — это самоподдерживающаяся химическая система, подверженная дарвиновскому отбору». Однако в этом определении главенствуют внешние проявления, а не принципы и движущие силы биологической эволюции.

Первоначальные этапы добиологической эволюции, по всей видимости, были связаны с физическими и физико-химическими основами абиогенной самоорганизации. Физические принципы имеют в данном случае более общий характер, нежели их конкретное химическое воплощение. В настоящей статье на основании известных экспериментов и гипотез, а также собственных исследований, авторы излагают некоторые соображения о физических аспектах возникновения предшественников живых клеток.

Одной из физических проблем возникновения живых систем является проблема возникновения информации: был ли выбор решений на важнейших стадиях предбиологической эволюции случайным или предопределенным. В первом случае информация создавалась в процессе эволюции, во втором — реализовалась информация, нецеленаправленно заложенная (скрытая) в неживой системе. Выявление факторов селективного преимущества и механизмов их действия в предбиологических системах на разных стадиях эволюции позволит ответить на этот вопрос.

Для решения проблем, связанных с возникновением предшественников клеток, обладающих необходимым набором свойств живых клеток — дискретностью, неравновесностью, определенным ионным составом, хиральностью*) чистотой белков, сахаров и липидов, аппаратом конвариантного матричного синтеза, способностью к самовоспроизведению, возбудимостью и подвижностью — необходимо согласование двух подходов. Первый основан на экстраполяции свойств известных неравновесных систем на все более сложные иерархические системы, второй — на реконструкции возможного пути эволюции наиболее простых живых систем и их подсистем. При движении «снизу», т. е. от геохимических систем к биохимическим, необходимо выяснить, какие именно системы обладали свойствами, **достаточными** для возникновения предшественников клеток. При движении «сверху» — какие свойства систем были **необходимы** для реализации того или иного пути эволюции пробионтов (предбиологических систем, обладавших некоторыми признаками живого). Таким образом, могут быть получены **необходимые и достаточные условия** возникновения предшественников клеток.

Авторами экспериментально установлено, что возникающая в процессе тепло- и массопереноса между морской поверхностью и атмосферой «холодная поверхностная пленка» обогащается ионами калия и кальция [4, 5, 10]. В присутствии рацемических смесей некоторых аминокислот тонкий поверхностный слой обогащался L-энантиомерами, причем относительное обогащение могло достигать 5%, чего заведомо достаточно для эволюционной реализации преимущества одного из энантиомеров. В равновесных условиях «холодная пленка» не формируется и фракционирования ионов и энантиомеров не происходит.

Если на поверхности раствора находится разрезанный монослой фосфолипидов, то при разрыве на ней пузырьков воздуха образуются липидные везикулы (замкнутые пузырьки, образованные оболочками из липидов), захватывающие раствор из поверхностного слоя, обогащенный ионами калия и кальция и L-аминокислотами. Подобные образования могут рассматриваться как прототипы клеток, способные служить объектами отбора в процессе биологической эволюции.

В итоге — конвергенция. Авторы полагают, что оба условно разграниченных выше подхода теряют исключительность, если считать, что эти два объекта предбиологической эволюции «стартовали»

*) Хиральность (греч. *chéir* — рука) — понятие в химии, характеризующее свойство объекта быть несовместимым со своим отображением в идеальном плоском зеркале. Такие объекты называют зеркальными стереоизомерами, или энантиомерами. В простейшей классификации различают L (левые) и D (правые) стереоизомеры. Смесь энантиомеров в равных концентрациях называют рацемической.

в общей протосистеме — дискретной (обособленной), термодинамически неравновесной, нелинейной, несимметричной. Представляется, что данный подход соединяет общим стартом обе выше означенные гипотезы, поскольку в нем предложена идея универсального по времени и пространству первичного биореактора.

1. Дискретность. О двух фундаментальных асимметриях

Для всех живых клеток характерно неравное и неравновесное распределение веществ и ионов между клеткой и окружающей средой. Среди этих распределений особое место занимают несимметричные распределения неорганических катионов — натрия и калия, магния и кальция. Зеркальные изомеры хиральных соединений — энантиомеры — аминокислот, сахаров, фосфолипидов несимметричны по их содержанию в биосфере. Ввиду общности характера этих распределений их следует считать двумя фундаментальными асимметриями в живых системах. Их всеобщность порождает вопрос об их возникновении: возникли ли они в ходе биологической эволюции или их возникновение было предопределено физико-химическими факторами предбиологической эволюции?

Предлагавшиеся ранее механизмы возникновения асимметричных распределений ионов и энантиомеров аминокислот и сахаров, наиболее распространенные представления о происхождении пробионтов основаны на свойствах равновесных гетерогенных термодинамических систем, в то время как живые клетки — существенно неравновесные системы.

Нам известны исключительно *дискретные* формы жизни — одноклеточные и многоклеточные организмы. Присущая им варибельность служит основой биологической эволюции — конкуренции, приспособляемости в изменяющихся условиях среды. Гипотетические *распределенные* формы жизни, наподобие такой, какую описал С. Лем в «Солярисе», нам не известны и представляются с точки зрения требований эволюционного развития маловероятными.

Размеры живых клеток достаточно разнообразны, однако их средний размер составляет несколько микрометров. По-видимому, эта величина обусловлена диффузионными ограничениями, восходящими к стадии добиологического образования предшественников клеток, а также необходимостью соответствия скорости работы ферментов и диффузионного обеспечения их молекулами субстратов. Все живые клетки являются обособленными образованиями, принципиально удаленными от состояния термодинамического равновесия. Первичной основой этого служит асимметричное распределение неорганических ионов между клетками и окружающей средой.

Все клетки в большей или меньшей степени аккумулируют ионы калия из обогащенной ионами натрия внешней среды, такой как морская вода или кровь (лимфа) млекопитающих. То же относится и к основным двухвалентным катионам — кальцию и магнию. Кальций накапливается в клетках, однако концентрация свободного кальция крайне мала из-за высокой константы связывания с биологическими молекулами и структурами клетки (рис. 1).

Основой термодинамической неравновесности протоклеток стала ионная асимметрия между

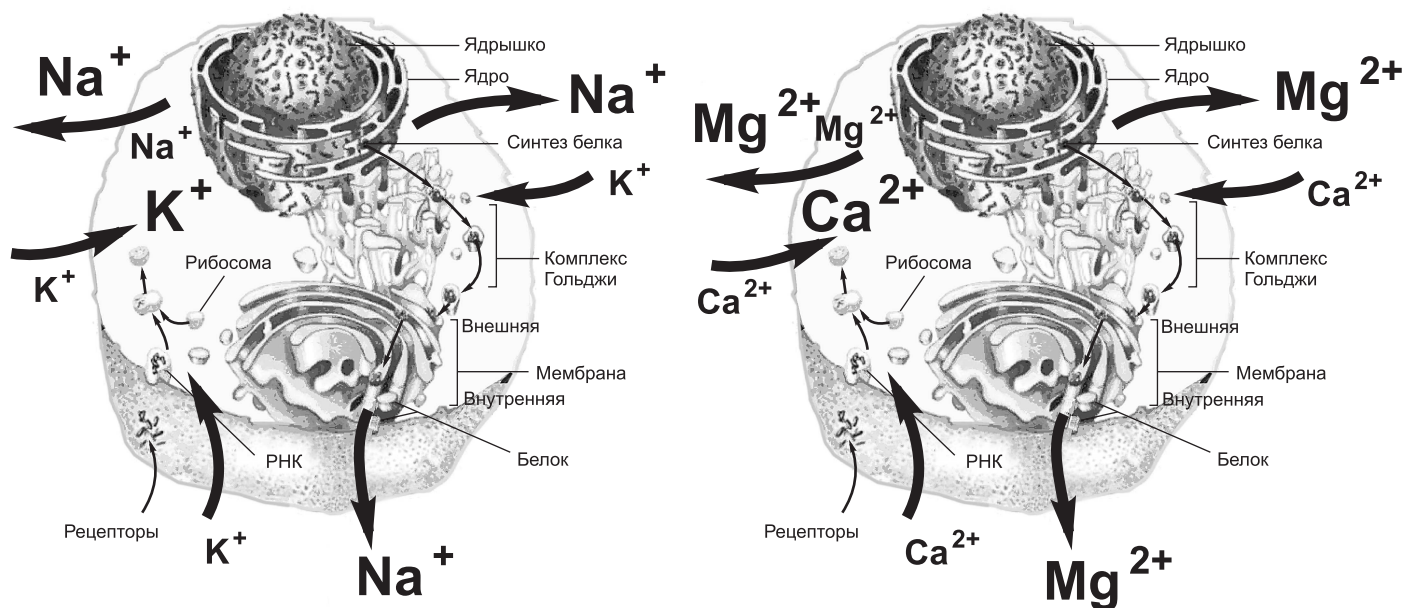


Рис. 1. Схемы трансмембранного переноса одно- и двухвалентных катионов в клетках, обеспечивающего их термодинамическую неравновесность

ними и окружающей средой. Протонные градиенты в настоящей работе мы сознательно не рассматриваем, считая проблему предметом дальнейших исследований, поскольку их энергоемкость существенно уступает ионным градиентам. Тем более что в этом случае речь идет о градиентах, а не об асимметриях.

Без специализированных механизмов поддержания ионной асимметрии мембранными насосами, приобретенными уже в ходе биологической эволюции, электрохимические градиенты исчезают. Но и неживая природа, оказывается, способна создавать неравновесную ионную асимметрию.

Уникальной находкой природы стало использование одномерных цепей, белков и нуклеиновых кислот в качестве информационно значимых молекул (напомним, что запись информации на магнитных и оптических носителях также является одномерной). Необходимое условие для этого — *хиральная чистота* мономеров: L-аминокислот и D-сахаров.

Жизнь на Земле построена на основе углерода (другие формы жизни нам не известны). Углерод может образовывать четыре равноценные химические связи, направленные из центра правильного тетраэдра к его вершинам. К хиральным веществам относятся соединения, включающие асимметричный атом углерода с четырьмя различными заместителями, образующими с ним ковалентные связи. Энантиомеры хиральных веществ обладают оптической активностью — способностью вращать плоскость поляризации света (L — влево, D — вправо, рис. 2). Существуют молекулы, включающие более одного несимметричного углерода. Хиральная асимметрия в биосфере (использование клетками L-аминокислот и D-сахаров) однозначно реализуется на генетическом уровне и в биосинтезе.

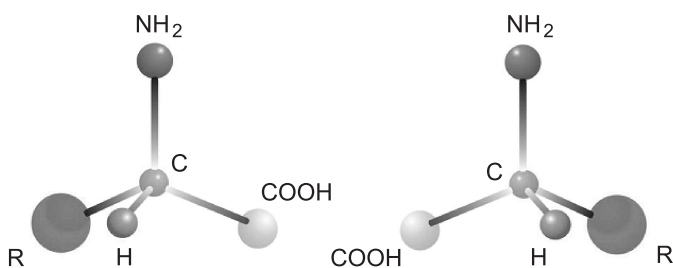


Рис. 2. Зеркальные изомеры L- и D-аминокислот

Биополимер, построенный из стереоизомеров строго определенного вида (L или D), называется *гомохиральным*; биополимер, построенный из смеси стереоизомеров, — *гетерохиральным*.

Изучение несимметрии в мире органики связано с именем Луи Пастера. В 1848 г. он обнаружил, что оптически неактивная натриево-аммониевая соль виноградной кислоты при кристаллизации превра-

щается в смесь двух типов асимметричных оптически активных кристаллов: L и D [11]. Кислота, полученная им из D-кристаллов, совпадает с винной кислотой, образующейся при брожении виноградного сока, а кислота, полученная из L-кристаллов, не встречается в живой природе.

Естественный вопрос, зачем нужна гомохиральность живым системам, имеет общий и вполне ясный ответ [12]. Гетерохиральные неразветвленные биополимеры (нуклеиновые кислоты и белки) теряют свою уникальную стереоспецифичность, если в них случайным образом будут входить мономеры — энантиомеры. Гетерохиральные (по дезоксирибозе) ДНК потеряют необходимое свойство комплементарного взаимодействия в двойной спирали. Белки-ферменты, рецепторы, переносчики, шапероны также утратят свою уникальную пространственную конфигурацию, необходимую для специфического комплементарного узнавания своих субстратов и лигандов. Предположим, что, например, в белках, *строго определенным образом* сочетаются L- и D-изомеры аминокислот, что обеспечивает необходимую уникальность структур этих белков. Это привело бы к существенному увеличению необходимого ресурса генетической информации: триплетный код*) из четырех нуклеотидов в ДНК стал бы недостаточен для кодирования (сейчас избыточного) 20 используемых для синтеза белков аминокислот. Кроме того, для биохимических преобразований гомохиральных соединений требуется гораздо меньше ферментов, чем для таких же преобразований гетерохиральных соединений.

На самом деле хиральных соединений в живых организмах намного больше — их не менее половины из всех типов биомолекул. По всем классам соединений биологические системы во всей биосфере гомохиральны (L или D). Это принципиально, и от этого свойства живой материи пошло представление о «хиральной чистоте биосферы». Существенно, хотя обычно это не обсуждается в общебиологическом плане, что и все фосфолипиды в биосфере гомохиральны. Объяснение этому состоит в том, что «на входе» и «на выходе» их метаболизма стоят «хиральные фильтры» — ферменты.

Гомохиральность — обязательное условие для возможности использования биополимера любым организмом. Правда, имеются и исключения, как всегда, подтверждающие правило. Некоторые виды бактерий включают в свои оболочки сахара «левой» хиральности в качестве естественной защиты. D-аминокислоты не могут включаться в метаболический круговорот клеток эукариот, однако

*) Триплетный код — соответствие между последовательностями из трех нуклеотидов (кодонами) в полимерной цепи ДНК и определенными аминокислотами в белковой цепи. Для кодирования в ДНК используются только четыре типа нуклеотидов — аденин, тимин, гуанин и цитозин. Триплетный код вырожден: одной аминокислоте может соответствовать несколько разных кодонов.

встречаются бактерии, которые содержат D-глутаминовую аминокислоту и D-аланин в своих клеточных стенках. Более того, совсем недавно обнаружено, что в организме человека клетками нервной ткани вырабатывается в качестве нейромедиатора D-серин, являющийся дублером нейротрансммиттера глутамата. Опиоидные пептиды содержат D-аминокислоты. Но эти молекулы — исключения, для которых существуют свои стереоспецифические ферменты. Когда какие-либо организмы используют нетипичные энантиомеры или же эти энантиомеры образуются вследствие спонтанной рацемизации, то эти организмы синтезируют специальные ферменты из L-аминокислот, работающие с ними.

По основным физико-химическим параметрам энантиомеры не различаются и в обычных химических реакциях образуются в равных количествах, составляя рацемическую смесь. Поэтому поддержание хиральной чистоты невозможно без затрат энергии. Приведем оценку энергетических затрат на создание хиральной и ионной асимметрии клетки.

Энергетическая стоимость хиральной чистоты белков, нуклеиновых кислот и липидов

При постоянных температуре и давлении изменение свободной энергии при рацемизации одного из энантиомеров хирального соединения имеет только энтропийную составляющую. В соответствии с формулой Шеннона

$$S = -k \sum_i p_i \ln p_i = -k(p_d \ln p_d + p_l \ln p_l) = -k[p \ln p + (1 - p) \ln(1 - p)],$$

где $p_d = p$ и $p_l = (1 - p)$ — вероятности случайного выбора L- или D-изомера из смеси.

Для хирально чистой системы энтропия, приходящаяся на одну частицу, равна $S = 0$, а для рацемической смеси энантиомеров $S = k \ln 2$, поскольку $p = 0.5$. Таким образом, изменение энтропии при образовании по $N/2$ правых и левых изомеров из рацемической смеси, содержащей N частиц, составляет $\Delta S = -kN \ln 2$, а соответствующее изменение свободной энергии

$$\Delta G = -T\Delta S = kTN \ln 2.$$

Оценим количество остатков аминокислот и сахаров в клетке.

Пусть радиус клетки равен r , ее средняя плотность ρ и массовые доли органических веществ в ней равны w_i (%), где $i = 1, 2, 3$ для белков, углеводов и нуклеиновых кислот соответственно. Средние молярные массы этих веществ обозначим M_i . Тогда количество хиральных частиц в объемной фазе клетки составит

$$N = N_A \frac{4\pi r^3 \rho}{300} \sum_{i=1}^3 \frac{w_i}{M_i},$$

а минимальная свободная энергия, необходимая для выделения из рацемической смеси $2N$ частиц двух хирально чистых систем, содержащих по N энантиомеров каждая, равна

$$\Delta G_{ANS} = kT 2N \ln 2 = \frac{8\pi r^3 \rho RT \ln 2}{300} \sum_{i=1}^3 \frac{w_i}{M_i}.$$

Детальный химический состав клетки сильно зависит от ее типа. Однако для оценок можно использовать данные для любой хорошо изученной клетки. Известны данные по химическому составу клетки *E. coli* (% по массе): белки — 15, ДНК — 1, РНК — 5, углеводы — 3. Средние молярные массы для аминокислот, сахаров и остатков нуклеиновых кислот можно принять равными 115, 170 и 340 соответственно. Размер клетки пока примем равным 6 мкм, т.е. промежуточному значению между типичными размерами прокариот и эукариот. Плотность клетки можно считать равной плотности воды. Подставив эти данные в приведенное выше выражение, получим

$$\begin{aligned} \Delta G_{T,P} &\approx 8 \cdot 3.1 \cdot 27 \cdot 10^{-18} \cdot 10^3 \cdot 8.3 \cdot 0.7 \times \\ &\times \left(\frac{15}{115} + \frac{3}{170} + \frac{7}{340} \right) \approx \\ &\approx 4 \cdot 10^{-12} \cdot 0.17 \approx 7 \cdot 10^{-13} \text{ Дж.} \end{aligned}$$

При обсуждении проблемы хиральной чистоты биосферы, как правило, рассматриваются только аминокислоты и нуклеиновые кислоты, а липиды обычно не упоминаются. Поскольку фосфолипиды представляют собой двойные сложные эфиры жирных кислот и 3-фосфоглицерина обычно с модифицированной фосфатной группой, то средний атом углерода в остатке глицерина оказывается хиральным. Поэтому фосфолипиды могут существовать в виде двух стереоизомеров: L и D, но в живой природе встречаются только L-фосфолипиды [6]. Причина такой селективности, вероятно, не та же, что при отборе энантиомеров аминокислот и нуклеиновых кислот.

Поскольку от конформации молекул липидов процессы биосинтеза явно не зависят, клетке должно было бы быть безразлично, какие стереоизомеры входят в состав ее мембраны. Скорее всего, так и было в случае предшественников протоклеток, когда фосфолипидные мембраны формировались спонтанно из тех липидных компонентов, которые были им доступны, т.е. имелись в достаточном количестве в окружающей среде.

Однако при переходе протобионтов к автономному существованию ситуация изменилась, поскольку протоклетка должна была синтезировать липиды сама. Ферменты липидного обмена современных прокариот обладают практически абсолютной специфичностью к L-фосфолипидам. Оптимальная структура каталитического центра для синтеза L-фос-

фолипидов должна сильно отличаться от таковой для D-фосфолипидов (из общих соображений: они довольно протяженны и должны быть зеркально симметричными, т. е. малыми изменениями структуры фермента изменить его специфичность не удастся). Видимо, фермент для синтеза L-фосфолипидов, построенный из L-аминокислот, «дешевле» или эффективнее соответствующего фермента для синтеза D-фосфолипидов.

С другой стороны, стабилизация структуры клеточной мембраны белками предполагает белково-липидные взаимодействия. Возможно, энтальпия образования белково-липидного комплекса из компонентов одной хиральности по абсолютной величине больше энтальпии образования комплекса из гетерохиральных компонентов. Тогда это могло бы послужить фактором преимущества при отборе липидов в ходе эволюции протобионтов.

Энергетическую стоимость создания хирально чистой бислойной липидной мембраны у модельной клетки диаметром 6 мкм можно оценить следующим образом. Считая, что одна молекула фосфолипида занимает площадь $S_0 = 0.4 \text{ нм}^2$, в бислойной сферической мембране такой клетки будет содержаться

$$N = 2 \frac{4\pi r^2}{S_0} \approx \frac{24 \cdot 9 \cdot 10^{-12}}{40 \cdot 10^{-20}} = 5.4 \cdot 10^8$$

молекул фосфолипидов. Уменьшение энтропии при разделении смеси $2N$ частиц двух сортов на две системы, каждая из которых содержит по N частиц одного сорта, составляет $\Delta S = k \cdot 2N \cdot \ln 2$. Поэтому изменение свободной энергии при формировании хирально чистой бислойной липидной мембраны из рацемической смеси фосфолипидов вдвое большего объема примерно равно $\Delta S_L = 1.38 \cdot 10^{-23} \cdot 11 \cdot 10^8 \cdot \ln 2 \approx 10^{-14} \text{ Дж} \cdot \text{К}^{-1}$. При 300 К такому изменению энтропии соответствует увеличение свободной энергии на

$$\Delta G_L = T \Delta S_L = \frac{16\pi r^2}{S_0} kT \ln 2 \approx 3 \cdot 10^{-12} \text{ Дж}.$$

Поскольку свободные энергии рацемизации липидов и остальных хиральных веществ зависят от объема (радиуса) модельной клетки по-разному, существует такой размер клетки, при котором эти величины совпадают. Оценим его из условия $\Delta G_{ANS}/\Delta G_L = 1$, которое дает

$$\begin{aligned} r &= \frac{600}{\rho N_A S_0 \sum_{i=1}^3 \frac{w_i}{M_i}} \approx \\ &\approx \frac{600}{10^3 \cdot 6 \cdot 10^{23} \cdot 40 \cdot 10^{-20} \cdot 0.17} \approx \\ &\approx 14 \cdot 10^{-6} \text{ м}. \end{aligned}$$

Таким образом, для клетки диаметром 28 мкм энергии рацемизации липидного бислоя и объемной фазы совпадают и равны примерно $7 \cdot 10^{-9} \text{ Дж}$.

Энергетическая стоимость создания ионной асимметрии клетки

Для оценки энергетической стоимости ионной асимметрии рассмотрим клетку с окружающей средой как замкнутую систему. Свободная энергия каждой подсистемы равна $G_{T,P} = \sum_i \mu_i n_i$, где

μ_i — электрохимический потенциал i -го компонента, n_i — число молей этого компонента в подсистеме. Изменения свободной энергии всей системы при изменении числа частиц в подсистемах равно $\Delta G_{T,P} = \Delta G_{T,P}^{(1)} + \Delta G_{T,P}^{(2)}$, или

$$\begin{aligned} \Delta G_{T,P} &= \sum_i \left(\mu_i^{(1)} \Delta n_i^{(1)} + \mu_i^{(2)} \Delta n_i^{(2)} \right) = \\ &= \sum_i \left(\mu_i^{(1)} - \mu_i^{(2)} \right) \Delta n_i^{(1)}, \end{aligned}$$

поскольку $\Delta n_i^{(1)} = -\Delta n_i^{(2)}$. Изменение числа молей компонента в клетке можно выразить в виде $\Delta n_i = \Delta c_i \cdot V$, где V — объем клетки, а электрохимические потенциалы ионов определяются соотношениями

$$\mu_i = \mu_i^0 + RT \ln c_i + z_i F \varphi,$$

где μ_i^0 — стандартный химический потенциал i -го иона, z_i — его валентность, φ — электростатический потенциал, F — число Фарадея. Следовательно, изменение свободной энергии системы, сопровождающее изменение ионного состава клетки, можно записать в виде

$$\Delta G_{T,P} = RTV \sum_i \Delta c_i \left(\ln \left(\frac{c_i^{(1)}}{c_i^{(2)}} \right) - \frac{z_i F}{RT} \Delta \varphi_m \right),$$

где φ_m — мембранный потенциал клетки.

Таблица 1

Концентрации ионов для аксона кальмара

| Концентрация ионов, ммоль/л | K ⁺ | Na ⁺ | Cl ⁻ |
|-----------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Снаружи | 10 | 420 | 500 |
| Внутри | 360 | 70 | 160 |

Используя значения внутриклеточных концентраций ионов для аксона кальмара, приведенные в табл. 1, получим

$$\begin{aligned} \Delta G_{T,P} &\approx 8.3 \cdot 310 \cdot 1.1 \cdot 10^{-16} \times \\ &\times [0.35 \cdot (\ln 36 + 96\,500/(8.3 \cdot 300) \cdot 0.05) - \\ &- 0.35 \cdot (-\ln 6 + 96\,500/(8.3 \cdot 300) \cdot 0.05) - \\ &- 0.34 \cdot (\ln 3 - 96\,500/(8.3 \cdot 300) \cdot 0.05)] \approx \\ &\approx 3 \cdot 10^{-13} \cdot 0.35 \cdot (4 + 2) \approx 6 \cdot 10^{-13} \text{ Дж}. \end{aligned}$$

Для клетки диаметром 28 мкм $\Delta G_{T,P} \approx 6 \times 10^{-12} \text{ Дж}$, поскольку ее объем почти на порядок больше.

Таким образом, энергетические затраты на отбор хирально чистых аминокислот и нуклеиновых кислот для небольших клеток практически совпадают с величиной свободной энергии, необходимой для создания ионной асимметрии, но почти на порядок меньше свободной энергии, необходимой для отбора одного из стереоизомеров липидов, входящих в бислойную липидную мембрану. Различие станет еще больше, если учесть наличие липидов во внутренних структурах клетки. Но, как мы уже говорили, гомохиральность фосфолипидов обусловлена не добиологическим выбором, а существующим метаболизмом липидов в клетке.

Знаменательно, что две основные асимметрии, характерные для живых систем, стоят, с энергетической точки зрения, практически одинаково. Это наводит на мысль о том, что в ходе добиологической эволюции они возникли в результате процессов одной природы и в одном и том же месте. Но где? И какие именно процессы привели к возникновению этих асимметрий?

Исходя из сказанного можно думать, что бифуркации, в результате которых появились две неравновесные асимметрии, фундаментальные для живых систем, могли возникнуть и, вероятно, возникли в одно и то же время и в одном и том же месте в ходе общих процессов. Это место — неравновесная граница океан–атмосфера.

Поверхность Земли получает от Солнца световой энергии в среднем немного более $10 \text{ мВт} \cdot \text{см}^{-2}$. Эта энергия поглощается в верхних слоях океана толщиной в десятки метров, а излучается обратно из слоя толщиной в доли миллиметра. Это связано с тем, что поглощается свет во всем диапазоне солнечного спектра, а излучается в инфракрасной (тепловой) области. Поскольку вода хорошо поглощает инфракрасный свет, он может излучаться только из тонкого верхнего слоя океана.

Морская поверхность является термодинамически неравновесной структурой, поскольку испарение воды и инфракрасное излучение в атмосферу охлаждают поверхностный слой в 100–300 мкм на $0.5\text{--}1.0^\circ\text{C}$. В результате на поверхности океана образуется тонкая «холодная пленка». В возникающем значительном градиенте температуры могут происходить термодиффузионные процессы разделения ионов и органики, могут формироваться регулярные динамические структуры (колебательные и волновые).

2. Физико-химические предпосылки возникновения протоклеток

Далее мы будем говорить о спонтанных природных физико-химических процессах, которые могли бы привести к возникновению предшественников живых клеток. Именно предшественников, а не самих живых клеток. Нам придется

обратиться к идеям 70–30-летней давности относительно процессов еще более далеких, по-видимому, имевших место на Земле более трех млрд лет назад. Речь пойдет не столько о «биохимическом предопределении» появления живого, но о более раннем, базовом «физико-химическом, геофизическом предопределении». Мы опираемся на классические исследования и публикации А.И. Опарина, Дж.Б.С. Холдейна, Дж.Д. Бернала, М.Г. Руттена, их последователей [2, 13–17].

Опубликованная в 1924 г. книга А.И. Опарина «Возникновение жизни на Земле» стимулировала интерес ученых к проблемам происхождения жизни и абиогенного синтеза. Проблемами абиогенного синтеза занимался академик А.Н. Бах, сотрудником которого удалось показать, что в реакциях формальдегида с цианидом могут образовываться аминокислоты, которые затем конденсируются с образованием олиго- и полипептидов. Но особенно успешными были серии экспериментов, проведенные в начале 1950-х гг. С.Л. Миллером, бывшим тогда аспирантом известного физикохимика Г.К. Юри.

В первых экспериментах Миллера при коронном электрическом разряде в смеси газов NH_3 , H_2 , CH_4 и насыщенного водяного пара (имитировавшей древнюю атмосферу), продолжавшихся несколько дней, образовывались аминокислоты и некоторые другие органические соединения, характерные для современных организмов. Эти эксперименты были затем многократно и успешно повторены в разных лабораториях.

При вариациях химического состава смеси (добавлении HCN , формальдегида, H_2S и т.д.) и замене электрического разряда на ультрафиолет или тепловое воздействие удалось получить не только аминокислоты, но и некоторые нуклеиновые основания, порфирины, сахара, компоненты липидов. К настоящему времени практически все основные биологически важные органические соединения были получены в лабораторных экспериментах, моделирующих условия, существовавшие около 4 млрд лет назад в различных местах на Земле.

Естественен вопрос: *существует ли природная система, в которой возможно возникновение обособленных структур — везикул, образованных амфифильными поверхностно-активными веществами? При этом везикулы должны содержать электролит, инвертированный по ионному составу по отношению к морской воде, и смесь абиогенно возникших хиральных соединений с выраженным изменением соотношения исходных L- и D-компонентов в их смесях. Когда же, где и в результате каких естественных процессов могла появиться жизнь на Земле?*

По современным данным, вода начала конденсироваться на поверхности Земли около 4 млрд лет назад. В это время образовывались и исчезали так называемые «дарвиновские лужи» — водоемы с го-

рячей водой, насыщенной минеральными соединениями. Поверхность Земли подвергалась интенсивной бомбардировке метеоритами, которая завершилась около 3.8 млрд лет назад. Атмосфера имела восстановительный характер, свободного кислорода в ней практически не было. Интенсивность гроз была очень высокой, что создавало необходимые условия для абиогенного синтеза органических соединений. Кроме того, аминокислоты, пуриновые и пиримидиновые основания, порфирины, различные углеводороды и производные этих соединений, содержащие кислород, азот, серу, фосфор, выбрасывались вулканами в огромных количествах. Поэтому можно считать, что уже в самом начале геологической эволюции Земли разнообразных органических соединений на ней было достаточно для протекания химической эволюции, приведшей к появлению живых систем.

По палеонтологическим данным первые прокариоты, образывавшие строматолиты, — биогенные слоистые породы, представляющие собой окаменевшие сообщества цианобактерий, — существовали уже 3.5 млрд лет назад. По данным изотопного анализа углерода, первые автотрофы появились около 3.8 млрд лет назад.

Обычно считается, что для случайного образования клетки не хватило бы времени жизни вселенной. Однако, по другим оценкам, прокариоты могли появиться из «первичного бульона» — растворов абиогенно синтезированных органических соединений — за времена, не превышающие 10 млн лет. В любом случае, первые клеточные формы жизни сформировались из не клеточных форм за время не более 300 млн лет — очень короткий срок по геологическим меркам.

В классических работах А.И. Опарина, Дж. Б. С. Холдейна, Дж. Д. Бернала, С. Фокса и их последователей, посвященных моделям происхождения предшественников клеток, специально подчеркивается, что коацерваты Опарина, протеиноиды Фокса, маригранулы Эгами и т. д. в определенных условиях покрываются оболочкой, напоминающей клеточную мембрану [13–17]. Однако существенно, что *все предложенные ранее модели протоклеток исходно строились как термодинамически равновесные, в то время как живые клетки — принципиально неравновесны.*

Коацерватная теория происхождения предшественников клеток предполагала, что агрегаты абиогенно возникших органических молекул — коацерваты — способны избирательно адсорбировать неорганические ионы морской воды, например калий. Это умозрительное предположение имеет вполне реальную основу: современные органические ионообменники-катиониты способны с высокой селективностью связывать неорганические катионы. Вместе с тем и природные неорганические адсорбенты глины-алюмосиликаты обладают способностью избирательно связывать катионы. Однако процесс

адсорбции ведет к насыщению, равновесию, а равновесные системы не способны к реагированию на внешние возмущения, в частности на механические, температурные, химические, электрические, кроме как смещением к новому равновесию. Активный регуляторный ответ возможен исключительно в исходно неравновесной системе (в нынешних живых системах это, к примеру, реакция возбудимых клеток, основанная на перераспределении ионов между цитоплазмой и внешней средой).

К приведенным рассуждениям примыкает соображение, высказанное Дж. Берналом, относительно преимущественного синтеза одного из энантиомеров хиральных молекул на поверхности оптически активных кристаллов, например шпатов, кварца. Подобный энантиомер-селективный поверхностный катализ в принципе представить можно, однако его должна сменять энергоакцепторная стадия десорбции молекул. Таким образом, опять встает вопрос о включении в процесс периодически подключающегося внешнего источника энергии.

Хотя образование упомянутых структур происходит в неравновесных условиях, сами они представляют собой равновесные системы. Этим они коренным образом отличаются от живых клеток, которые находятся в состоянии устойчивого неравновесия — постоянного обмена веществом с окружающей средой. Скорее всего, *предшественники клеток образовались в условиях, исходно обеспечивших их неравновесность, которая затем закрепилась уже в ходе биологической эволюции.*

Помимо обмена веществ, как мы уже говорили, неравновесность клеток характеризуется двумя важнейшими асимметриями. Речь идет о распределении ионов щелочных и щелочноземельных металлов и «хиральной чистоте» биологических систем.

В цитоплазме живых клеток концентрация ионов калия выше концентрации ионов натрия в 10–30 раз, а в окружающей среде — морской воде или межклеточной жидкости — соотношение концентраций этих ионов обратное. Такое распределение ионов приводит к возникновению разности электрических потенциалов на мембране, или трансмембранного потенциала. На поддержание ионной асимметрии клетка тратит до одной трети своих энергетических запасов. Это означает, что такая асимметрия и соответствующий ей трансмембранный потенциал играют очень важную роль в жизни клетки. Действительно, постоянство химического состава внутренней среды клетки обеспечивает оптимальные условия для процессов метаболизма в ней в конкретных условиях.

По-видимому, ионная асимметрия между клеткой и средой уже на самых ранних стадиях добиологической эволюции обеспечивала существенное эволюционное преимущество протоклеткам, ею обладавшим. За счет ионной асимметрии создавался запас свободной энергии, необходимый для осу-

ществления энергоемких внутриклеточных процессов, сопряженных процессов переноса веществ через мембраны. Кроме того, она могла играть и информационную, сигнальную роль, поскольку нарушение целостности мембраны протоклетки сразу обнаруживалось по возникавшим при этом ионным токам.

Ионы натрия и калия были выбраны природой для создания асимметричной ионной системы по той простой причине, что это самые распространенные ионы морской воды и поэтому их концентрации могут быть достаточно высокими, чтобы обеспечить необходимую мощность источника свободной энергии. Кроме того, перераспределение ионов натрия и калия между клеткой и средой не приводит к дополнительным осмотическим нагрузкам на мембрану при сохранении постоянной их суммарной концентрации.

3. Гипотетический сценарий происхождения предшественников клеток

Прямые наблюдения показали, что холодная пленка на водной поверхности действительно существует. Она устойчива и при разрушении восстанавливается за доли секунды. Перепад температуры в ней на первый взгляд невелик — 0.5–1.0 К. Но если учесть, что этот перепад приходится на слой толщиной около 0.5 мм, то средний градиент температуры будет не менее $1000 \text{ К} \cdot \text{м}^{-1}$, а в самом верхнем слое он может быть значительно выше.

В тонком поверхностном слое воды концентрация солей выше, чем на глубине, поскольку соли не испаряются вместе с водой. Разные ионы имеют разные коэффициенты диффузии, поэтому в неравновесном поверхностном слое океана соотношение их концентраций может отличаться от соотношения концентраций на глубине.

Неравномерность распределения ионов между поверхностным и глубинным (более 0.5 м) слоями характеризуют коэффициентом фракционирования

$$\alpha_f = \frac{[K_s] \cdot [Na_b]}{[Na_s] \cdot [K_b]}$$

где $[K]_s$, $[Na]_s$ — молярные концентрации ионов калия и натрия в поверхностном слое морской воды, $[K]_b$, $[Na]_b$ — молярные концентрации ионов калия и натрия в объемной фазе морской воды. Такой же коэффициент фракционирования можно использовать для описания асимметрии распределения ионов между клеткой и окружающей средой, но тогда индексы s и b относятся к внутри- и внеклеточной средам соответственно. Для большинства клеток коэффициент разделения ионов калия и натрия равен 50–100.

Мы исследовали состав поверхностной пленки в Белом, Черном, Каспийском и Японском морях [10]. По понятным причинам, там, где влажность близка к абсолютной и испарение минимально

(это Беломорская биостанция МГУ на Полярном круге), холодная пленка практически отсутствует и фракционирование ионов незначительно. Противоположная ситуация отмечена на Каспийском море: температура высока, воздух сух, испарение воды значительно, холодная пленка контрастна, фракционирование максимально.

Инвертированность ионного состава холодной пленки наиболее ярко проявляется при образовании «пленочных» микробрызг, возникающих при разрыве пузырей воздуха, поднимающихся на поверхность морской воды (рис. 3). Более тяжелые «реактивные» капли, как правило, падают обратно. Поведение пленочных микробрызг, обогащенных калием и кальцием и имеющих размеры, сравнимые с клеточными (примерно 10 мкм), не столь однозначно. Частично с их участием формируются облака.

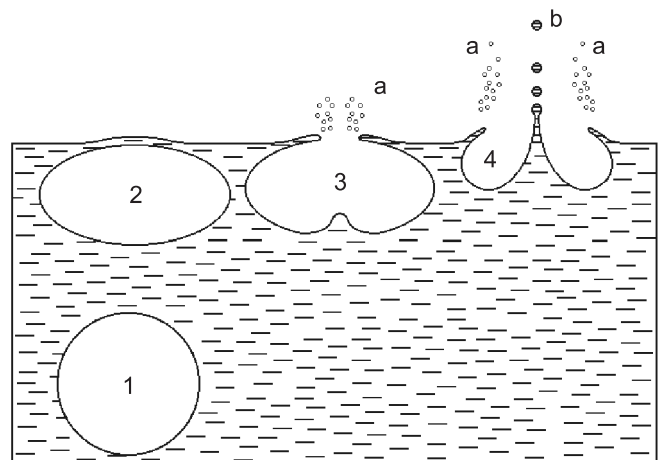


Рис. 3. Механизм образования аэрозоля при барботировании поверхности раствора. Последовательные стадии разрушения пузырька на поверхности отмечены цифрами от 1 до 4; а — пленочные капли, б — реактивные капли

В табл. 2 приведены коэффициенты фракционирования в поверхностных слоях различных морей в естественных условиях. Легко видеть, что его величина прямо связана со степенью неравновесности системы: при высокой влажности холодная пленка практически отсутствует (Белое море) и фракционирование незначительно, при сухом воздухе (Каспийское море) испарение интенсивно и фракционирование максимально.

Таблица 2
Коэффициент фракционирования (α_f) ионов калия и натрия в поверхностном слое толщиной 0.05 мм в разных морях

| Море | α_f |
|------------|------------|
| Белое | 2.5 |
| Черное | 7.0 |
| Каспийское | 9.8 |
| Японское | 2.4 |

Воспроизведение наблюдений в лабораторных условиях показало, что неравновесное распределение ионов в тонком поверхностном слое раствора сопровождается возникновением в нем разности электрических потенциалов около 5 мВ. Существенно, что *в отсутствие испарения ни фракционирования ионов, ни разности потенциалов не возникало.*

Обнаруженные эффекты фракционирования ионов не могут быть объяснены только на уровне простых моделей термодиффузии. Хотя известно, что более тяжелые частицы концентрируются в холодной зоне температурного градиента (дегидратированные ионы калия и кальция имеют более высокую атомную массу по сравнению с натрием и магнием), термодиффузионная модель недостаточна для описания высокой степени фракционирования ионов, наблюдаемой в эксперименте. Математическое моделирование процессов на границе раздела электролит-воздух с учетом разных типов конвекции при теплообмене между фазами остается сложной и в настоящее время не решенной окончательно задачей.

Особенностью полученных нами результатов является то, что полученные в экспериментах значения коэффициентов фракционирования значительно превосходят все теоретические предсказания. Равновесные и линейные неравновесные модели с учетом поверхностной адсорбции и термодиффузии ионов дают значения на порядок меньше наблюдаемых. По-видимому, требуется учет нелинейных эффектов, в частности конвективных потоков, а также электродиффузионных процессов [18, 19].

Около 50 лет назад Р.Дж. Голдэйкр обратил внимание на то, что частицы морских аэрозолей, образующихся при разрушении волн, лопании воздушных пузырьков у поверхности воды и т.д., имеют размеры клеток и предположил, что они могли играть какую-то роль в процессах предбиологической эволюции. Однако имевшихся тогда данных было недостаточно, чтобы обосновать это предположение [20].

Эксперименты показали, что солевой состав пленочных капель соответствует солевому составу тонкого поверхностного слоя океана в том месте, где они образовались. Это означает, что аэрозоль содержит относительно больше ионов калия, чем морская вода, и меньше натрия (облака с наибольшим содержанием калия формируются над Красным морем).

Размеры этих капель — от 1 до 10 мкм — вполне соответствуют предполагаемым размерам предшественников клетки. Подхваченные воздушными потоками пленочные капли могут находиться в атмосфере до трех лет и за это время побывать в разных климатических зонах — от полярных до экваториальных.

Амфифильные соединения, к которым относятся и фосфолипиды, обладают поверхностной актив-

ностью, т.е. концентрируются на границе раздела океан-атмосфера. Это приводит к тому, что и поверхность аэрозольных капель оказывается покрытой монослоем амфифила. По мере испарения воды, монослой конденсируется, становится плотным и затрудняет дальнейшее усыхание капли. Длительное путешествие аэрозольной капли в верхних слоях атмосферы создает благоприятные условия для синтеза некоторых органических соединений, в частности жирных кислот.

При падении аэрозольной частицы обратно на поверхность воды, она формирует второй слой молекул амфифила, например фосфолипида, и оказывается покрытой уже бислоем мембраной. Поскольку молекулы второго слоя обращены наружу своими полярными участками, такая везикула легко погружается в воду. Отдельные стадии описанного процесса показаны на рис. 4.

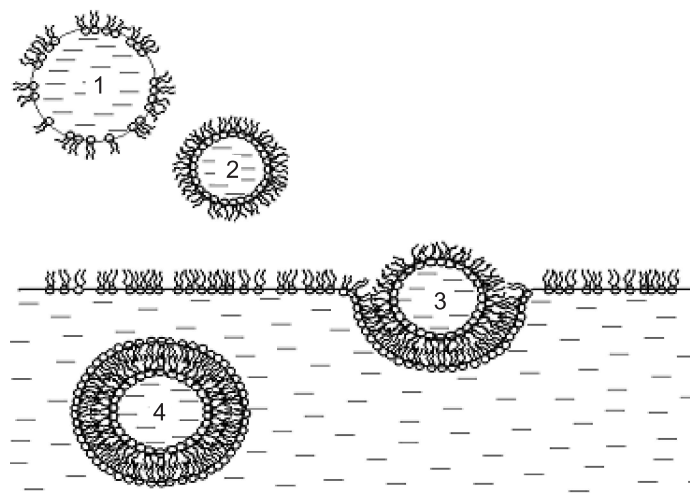


Рис. 4. Стадии образования бислоевой липидной везикулы при падении капли аэрозоля на поверхность океана: 1 — капля аэрозоля, покрытая разреженным монослоем амфифила; 2 — конденсация монослоя амфифила при испарении капли; 3 — «одевание» капли вторым монослоем при падении на поверхность океана; 4 — сформировавшаяся везикула

Таким образом, существует естественный процесс, который приводит к формированию относительно стабильных везикул, покрытых бислоем (липидной) мембраной, имеющих клеточные размеры и солевой состав, инвертированный по одновалентным катионам по отношению к морской воде. Одно это выдвигает такие везикулы в число кандидатов на роль предшественников клеток.

Оказалось, что неравновесный поверхностный слой водного раствора обладает еще одним удивительным свойством, экспериментально обнаруженным в лабораторных условиях: аэрозольные капли, полученные из растворов рацемических смесей аминокислот, были обогащены L-энантиомером соответствующей аминокислоты по сравнению с ее D-энан-

тиомером. Преобладание одного из энантиомеров в смеси характеризуют коэффициентом хиральной асимметрии (поляризации) $\eta = \frac{[L]-[D]}{[L]+[D]}$ (в квадратных скобках — концентрации соответствующих энантиомеров). В экспериментах с растворами валина, лейцина и глутамина были получены значения η в диапазоне от 0 до 0.05, причем фракционирование энантиомеров зависело от степени неравновесности поверхностного слоя и исчезало в равновесных условиях.

Эти данные были получены с помощью ЯМР. В последнее время был разработан новый метод определения фракционирования энантиомеров хиральных соединений, основанный на особенностях отражения мощного лазерного излучения (так называемая генерация второй оптической гармоники) от поверхности раствора. Эксперименты с использованием этого метода также подтверждают наличие фракционирования энантиомеров аминокислот и сахаров на неравновесной границе раздела раствор–воздух [5].

Что касается механизмов фракционирования энантиомеров аминокислот, то самые общие соображения о разделении хиральных молекул в комбинированных гравитационных, магнитных, электрических полях в сочетании с конвекцией приведены в работах В. А. Аветисова, В. И. Гольданского и В. В. Кузьмина [21, 22]. В них авторы придерживаются точки зрения, согласно которой дискриминация энантиомеров в рацемате аминокислот связана с неодинаковой кинетикой образования гомохиральных и гетерохиральных полипептидных цепей, а инициация «преимущества» для одного из энантиомеров вызвана какой-либо флуктуацией.

Для разделения смеси энантиомеров достаточно воздействия некоторых физических факторов, например циркулярно поляризованного света или комбинации конвекции с постоянным магнитным полем плюс постоянное электрическое или гравитационное поле. Возможны комбинации постоянного магнитного поля и линейно поляризованного света и т. п. Поскольку наши эксперименты проводились в темноте, действие света можно не учитывать. Однако постоянное электрическое поле на границе раздела фаз всегда существует, как и постоянное магнитное поле. При испарении воды возникают конвекционные потоки — «вращение». Таким образом, имеется необходимый набор дифференцирующих хиральные молекулы факторов на границе океан–атмосфера.

Фактором отбора энантиомеров в поверхностном слое может быть влияние собственного электрического поля тонкого поверхностного слоя в совокупности с геомагнитным полем Земли и термоконвекцией на формирование ассоциатов молекул аминокислот. Обнаруженное фракционирование энантиомеров невелико, но его вполне достаточно для реализации стартового эволюционного преиму-

щества гомохиральности определенного типа при образовании полипептидов и полинуклеотидов.

Напомним, что в эксперименте, в равновесных условиях, когда не происходит испарения воды, холодная пленка не формируется и фракционирование ионов и энантиомеров не происходит.

Таким образом, установлено, что когда на поверхности раствора находится разреженный монослой фосфолипидов, при разрыве на ней пузырьков воздуха образуются липидные везикулы, захватывающие раствор из поверхностного слоя, обогащенный ионами калия, кальция и L-аминокислотами (рис. 4). Подобные образования могут рассматриваться как прототипы клеток, способные служить объектами отбора в процессе биологической эволюции. Эта идея неоднократно обсуждалась в литературе, однако вне связи с ионной и хиральной асимметрией.

Отметим еще один замечательный факт, касающийся сопряженности возникновения ионной и хиральной асимметрий в пенах, образуемых поверхностно-активными веществами (ПАВ). Молекулы ПАВ адсорбируются на поверхности раствора, образуя монослой. При барботировании такого раствора на его поверхности образуется пена, захватывающая тонкие поверхностные слои (ТПС) разделов фаз раствор–воздух, находящиеся на свободной поверхности раствора и на поверхности газового пузырька [23]. Поскольку монослой ПАВ на поверхности раствора не плотный, скорость испарения воды в его присутствии изменяется незначительно. Можно было ожидать, что в пенах также будет наблюдаться фракционирование ионов и стереоизомеров аминокислот.

Это предположение было проверено нами экспериментально. Через раствор рацемата лейцина, находящийся в термостатированной ячейке и содержащий ионы натрия или калия и в качестве ПАВ неионный и нехиральный детергент Triton X-100, пропускали воздух. Образующуюся пену собирали, осаждали и с помощью поляриметра определяли оптическую активность полученного раствора.

Удельные оптические активности растворов L- и D-изомеров одинаковы по модулю, но противоположны по знаку, поэтому рацемический раствор не вращает плоскость поляризации света. В условиях, близких к равновесным (при разности температур между объемной фазой и воздухом 0.3 °C), перераспределения энантиомеров аминокислоты между объемной фазой и поверхностным слоем не обнаружено. Однако при разности температур 8.8 °C хиральная поляризация составила 0.12 ± 0.03 в присутствии ионов калия и 0.06 ± 0.01 в присутствии ионов натрия.

Таким образом, обнаружена прямая зависимость хиральной поляризации от содержания ионов калия или натрия. Невольно напрашиваются воспомина-

ния о жидких калиевых мылах и твердых — натриевых.

Качественно полученный результат можно объяснить следующим образом. В равновесных условиях хиральная поляризация всегда отсутствует. В неравновесных системах возможны ситуации, когда за счет кинетических ограничений возникают стационарные состояния с ненулевой хиральной поляризацией.

Формирование различных биологически важных молекул абиогенным путем иногда требует взаимно исключаящих условий. Однако все эти условия вполне могли существовать в разных местах на Земле. Фактически мы возвращаемся к мысли о том, что в разных местах могли возникать независимые биохимические циклы, впоследствии сцепливающиеся в общем первичном биореакторе.

4. О сопряжении ионной и хиральной асимметрий в ион-транспортных системах мембран

В предыдущем разделе мы отметили наличие связи между ионной и хиральной асимметриями в природных абиогенных, гетерогенных, неравновесных системах, включающих амфифильные молекулы. Вместе с тем и для липидных искусственных мембран известны примеры избирательного распределения одно- и двухвалентных ионов между гидрофильной и гидрофобной фазами, зависящего от типа фосфолипидов. Более того, от типа образующих бислоиные липидные мембраны фосфолипидов существенно зависит и их проницаемость для разных катионов [24]. Явление флотации с использованием ионных ПАВ широко используется для разделения ионов в промышленности.

В клетках хиральная асимметрия непосредственным образом связана с ионной асимметрией. Данная связь опосредована через белковые (полипептидные) ион-транспортующие системы, в частности ионные каналы мембран. Ион-специфичные каналы обладают уникальной пространственной конфигурацией, обеспечивающей избирательную проницаемость. Что касается ионных насосов, то детали их структуры пока не известны.

Все изолированные неравновесные системы стремятся к равновесию и увеличению энтропии. В живых организмах как открытых неравновесных системах конкурируют процессы, свойственные изолированным системам, т.е. приводящие к рацемизации, и процессы, обусловленные открытостью системы, что приводит к возникновению «устойчивого неравновесия». В процессе старения наблюдается увеличение содержания D-аминокислот в различных тканях организма человека и животных. Относительно других соединений надежных данных нет. Учитывая направленность статьи, лишь кратко обратимся к вопросам молекулярной геронтологии,

непосредственно связанным с проблемой ионной проницаемости.

Выяснение механизмов возрастной рацемизации аминокислот действительно стало в последние годы одним из важных направлений молекулярной геронтологии [25]. Установлено, что в тканях с медленным обменом белков с возрастом и при ряде заболеваний заметно (в разы) увеличивается содержание D-аминокислотных остатков (в первую очередь аспартата и в определенной степени серина). Это касается костной ткани (зубов млекопитающих), роговицы глаз и хрусталика, особенно при развитии катаракты. Наряду с этим спонтанная рацемизация аминокислот отмечена в амилоидных белках клеток мозга (в частности при болезнях Альцгеймера и Паркинсона), в миелине, в клетках легких, в эритроцитах, в эластинах соединительной ткани и эпителиальных клеток под действием ультрафиолетового облучения, а также в клетках артериальных сосудов при развитии атеросклероза.

Известны патологии, связанные с нарушениями работы ионных каналов, хотя прямых данных о хиральных нарушениях в каналах на нынешний момент не имеется. Избирательность каналов заведомо связана с их аминокислотной гомохиральностью. Можно ожидать, что замена L-аминокислот на одноименные D-аминокислоты канала приведет к изменению его пространственной конфигурации и как следствие к потере его ионной селективности.

В своих работах мы развиваем универсальный подход к объяснению ионной избирательности, основанный на сравнительном анализе профилей потенциальной энергии для Li^+ , Na^+ , K^+ в различных ионных каналах, в частности в поре канала L-KcsA [26–30]. В рамках такого подхода объяснить калиевую избирательность канала можно наличием более глубокой потенциальной ямы в области селективного фильтра для ионов K^+ , чем для ионов Li^+ , Na^+ , или же совпадением значения энергии дегидратации и глубины потенциальной ямы иона K^+ .

Нами было выполнено теоретическое изучение структурных изменений в ионных каналах при L/D-замене, а также сравнение ионной избирательности природной L-формы потенциал-независимого калиевого канала KcsA (L-KcsA) и его гипотетического LD-двойника, в котором половина L-аминокислот была заменена на D-энантиомеры (LD-KcsA). С помощью модельных расчетов было показано, что в неприродных LD-изомерах мембранных каналов существенным образом нарушается присущее природным каналам свойство ионной избирательности.

Заключение

Синергизм (неаддитивное сложение действующих факторов) присущ многим природным явлениям, в том числе с участием хиральных соединений и неорганических ионов, и особенно характерен для

неравновесных гетерогенных систем. Вот некоторые положения развиваемой авторами гипотезы относительно роли *сопряженного возникновения ионной и хиральной асимметрий* в происхождении предшественников живых клеток и связанные с ними проблемы.

1. Перераспределение ионов и энантиомеров хиральных соединений между объемной фазой и неравновесным тонким поверхностным слоем морской воды соответствует характерным для живых систем ионной и хиральной асимметриям и фиксируется при образовании аэрозоля. Ионная и хиральная асимметрии между тонким поверхностным слоем и объемной фазой раствора сформировались не независимо. Обогащение неравновесного поверхностного слоя раствора ионами калия способствует увеличению его хиральной поляризации (в том числе в пенах). Периодические процессы в гетерогенных системах приводят к параметрическому разделению ионов и органических молекул [31].

2. Формирование замкнутых липидных везикул из аэрозольных капель могло привести к возникновению предшественников клеток. Будучи достаточно стабильными, они включали в себя абиогенно образовавшиеся биологически важные молекулы и их комплексы, которые могли эволюционировать до тех пор независимо. Предшественники клетки могли обеспечивать захваченным биомолекулярным комплексам хирально чистую среду с подходящим ионным составом, что могло давать таким комплексам существенное эволюционное преимущество. Можно ли считать обоснованным предположение о том, что спонтанное возникновение подобных протоклеток, возможность их слияния или поглощения могли обеспечить сочетание «структурной» и «кинетической» гипотез химического накопления и закрепления эволюционной информации?

3. В клетках живых организмов избирательность ион-транспортных систем обеспечивается гомохиральностью аминокислотных остатков белков. Как вообще ионный гомеостаз*) зависит от «хирального гомеостаза»?

4. Все более актуальным в области молекулярной геронтологии становится вопрос: в какой мере «возрастная рацемизация» хиральных соединений в организмах сопряжена с нарушениями ионного гомеостаза клеток, с механизмами апоптоза и некроза клеток, а также как соотносится данное патологическое явление с другими патологическими состояниями, с другими теориями старения?

5. Возникает вопрос относительно синергизма в действии хиральных фармпрепаратов совместно с ионами металлов (макро- и микроэлементов).

*) Гомеостаз (гомеостазис) — относительное динамическое постоянство состава и свойств внутренней среды и устойчивость основных физиологических функций организма человека, животных и растений.

То же относится и к классу пищевых добавок синтетического происхождения.

6. Выработывается новый аспект в проблеме экологической безопасности биосферы — хиральной безопасности как биогеофизической проблемы. В последние десятилетия природа сталкивается с мощным потоком хиральных соединений, формируемым нефтяной, оптической, химической, перерабатывающей, фармацевтической, агрохимической, пищевой промышленностью и т. д. Хиральные ксенобиотики становятся существенным фактором в решении проблемы глобальной экологической безопасности [32, 33].

Завершая статью, авторы считают своевременным напомнить высказывание выдающегося русского физика Николая Алексеевича Умова: «*Переживаемая нами эпоха должна служить не к разъединению, а к сближению задач об организованном и неорганизованном в природе. Не только в области жизни, но и в области неживой материи. Физико-механическая модель живой материи есть стройность*». Прошло сто лет...

Авторы благодарны своему учителю профессору Л. А. Блюменфельду, профессору Г. Г. Хунджуа, с которым начинали экспериментальную часть исследования, благодарят коллег, с которыми в разное время выполняли или обсуждали работу: С. Э. Шноля, А. Н. Заикина, Е. В. Караваева, И. Л. Твердислова, А. В. Дмитриева, В. А. Аветисова.

Настоящая работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (гранты 05-05-64655, 05-05-64974, 05-05-64165).

Литература

1. Блюменфельд Л. А. Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики. М., 2002.
2. Шноль С. Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М., 1979.
3. Волькенштейн М. В. Биофизика. М., 1988.
4. Твердислов В. А., Яковенко Л. В. // Росс. хим. журн. (Журнал Российского химического общества им. Д. И. Менделеева). 2000. **44**, № 3. С. 21.
5. Твердислов В. А., Яковенко Л. В., Дмитриев А. В. и др. // Проблемы регуляции в биологических системах. Биофизические аспекты / Под ред. А. Б. Рубина. М.; Ижевск, 2007. С. 257–291.
6. Шапиро Р. // В мире науки. 2007. № 10. С. 23.
7. Заикин А. Н. // Физ. мысль России. 1995. № 1. С. 54.
8. Чернавский Д. С. // УФН. 2000. **170**, № 2. С. 157.
9. Эбелинг В., Файстель Р. Хаос и космос: синергетика эволюции. М.; Ижевск, 2005.
10. Яковенко Л. В., Твердислов В. А. // Биофизика. 2003. **48**, № 6. С. 1137.
11. Гутина В. Н., Кузьмин В. В. Теория молекулярной диссимметрии Л. Пастера. М., 1990.
12. Fujii N., Saito T. // The Chemical Record. 2004. **4**. P. 267.
13. Oparin A. I. The origin of life on the Earth. N. Y., 1957. (Опарин А. И. Жизнь как форма движения материи. М., 1963.)

14. *Haldane J.B.S.* The origins of prebiological systems. N. Y., 1965.
15. *Кенъон Д., Стейнман Г.* Биохимическое предопределение. М., 1972.
16. *Bernal J.D.* The origin of life. L., 1967.
17. *Rutten M.G.* The origin of life (by natural causes). Amsterdam; L.; N. Y., 1971.
18. *Яковенко Л.В., Кожевников А.А., Твердислов В.А., Салов Д.В.* // Нелинейные явления в открытых системах. М., 1997. С. 109–120.
19. *Рабинович Г.Д., Гуревич Р.Я., Боброва Г.И.* Термодиффузионное разделение жидких смесей. Минск, 1971.
20. *Dobson C.M., Ellison G.B., Tuck A.F., Vaida V.* // Proc. Nat. Acad. Sci. 2000. **97**. P. 11864.
21. *Goldanskii V.I., Kuz'min V.V.* // Nature. 1991. **352**. P. 114.
22. *Аветисов В.А., Гольданский В.И.* // УФН. 1996. **166**, № 8. С. 873.
23. *Канн К.Б.* Капиллярная гидродинамика пен. Новосибирск, 1989.
24. *Твердислов В.А., Тихонов А.Н., Яковенко Л.В.* Физические механизмы функционирования биологических мембран. М., 1987.
25. *Fujii N.* // Biol. Pharm. Bull. 2005. **28**, N 9. P. 1585.
26. *Doyle D.A., Morais C.J., Pfueter R. et al.* // Science. 1998. **280**. P. 69.
27. *Laio A., Torre V.* // Biophys. J. 1999. **76**. P. 129.
28. *Eisenberg R.S.* // J. Memb. Biol. 1990. **115**. P. 1.
29. *Дмитриев А.В., Твердислов В.А.* // Биофизика. 2004. **49**. С. 506.
30. *Дмитриев А.В., Барышников В.Г., Марков И.В., Твердислов В.А.* // Журн. структ. химии. 2005. **45**, № 5. С. 624.
31. *Яковенко Л.В., Салов Д.В., Твердислов В.А.* // Нелинейные явления в открытых системах. М., 1995. С. 59–66.
32. *Твердислов В.А., Сидорова В.В.* // Биофизика. 2004. **49**, № 3. С. 529.
33. *Твердислов В.А., Сидорова В.В., Яковенко Л.В.* // Технологии живых систем. 2005. **2**, № 1–2. С. 69.

Поступила в редакцию
23.11.2007