

УДК 576.1

Хиральность как проблема биохимической физики

В. А. Твердислов, Л. В. Яковенко, А. А. Жаворонков

ВСЕВОЛОД АЛЕКСАНДРОВИЧ ТВЕРДИСЛОВ — доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой биофизики Физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область интересов: физикохимия границ раздела фаз, биофизика мембран, самоорганизация в природных системах, биофизическая экология.

ЛЕОНИД ВЛАДИМИРОВИЧ ЯКОВЕНКО — доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник кафедры биофизики Физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область интересов: физика ферментативного катализа, биофизика мембран, самоорганизация в природных системах, биофизическая экология.

АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ ЖАВОРОНКОВ — аспирант кафедры биофизики Физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Область интересов: экология человека, молекулярная геронтология.

119992 Москва, Ленинские горы, Физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,
E-mail tverd07@mail.ru

Молекулярная хиральная асимметрия в биосфере создавалась в ходе биологической эволюции и в современном мире однозначно реализуется на генетическом уровне и в биосинтезе. Ее возникновение, согласно гипотезе авторов данной статьи, связано с фракционированием энантиомеров абиогенно образовавшихся хиральных соединений, которое осуществлялось на неравновесной границе океан—атмосфера в процессе зарождения предшественников живых клеток.

Современная природа сталкивается с мощным потоком хиральных соединений антропогенного происхождения. Хиральные ксенобиотики становятся существенной составляющей проблемы глобальной экологической безопасности, и это, прежде всего, связано с отсутствием путей биодеструкции одного из стереоизомеров, не встречающегося, как правило, в природных условиях.

В последние десятилетия обнаружены отступления от декларированной ранее «хиральной чистоты» биосистем. Помимо использования D-аминокислот в клеточных стенках прокариот, свободные D-аминокислоты участвуют в нормальном метаболизме и в процессах регуляции жизнедеятельности эукариот (напомним, что в состав большинства белков входят L-аминокислоты). Кроме того, на ранних стадиях эмбриогенеза, при развитии ряда болезней и возрастных изменений отмечены значительные изменения баланса L- и D-аминокислот.

В настоящей статье дается обобщение данных о роли хиральной асимметрии в проявлении свойств и протекании процессов в различных биологических и экологических системах и ее нарушениях и предлагается их интерпретация.

Хиральная чистота биосферы: целесообразность и отклонения

Естественный вопрос — зачем нужна гомохиральность живым системам, имеет общий и вполне ясный ответ. Целесообразность гомохиральности биомолекул очевидна из следующих рассуждений. Гетерохиральные неразветвленные биополимеры (нуклеиновые

кислоты и белки) теряют свою уникальную стереоспецифичность, если в них случайным образом будут входить мономеры-энантиомеры. Гетерохиральные (по дезоксирибозе) ДНК не будут обладать необходимым свойством комплементарного взаимодействия в двойной спирали. Белки-ферменты, рецепторы, переносчики, ионные каналы, шапероны в случае отклонения от гомохиральности также утратят свою уникальную пространственную конфигурацию, необходимую для специфического комплементарного узнавания своих субстратов и лигандов. Для рибосомального синтеза белков используются только L-аминокислоты, а в состав нуклеиновых кислот входит только D-(дезоксир)рибоза. Для биохимических преобразований гомохиральных соединений требуется гораздо меньше ферментов, чем для таких же преобразований гетерохиральных соединений [2]. Другие хиральные участники межмолекулярных взаимодействий также должны иметь уникальную трехмерную структуру.

Представим себе следующую ситуацию: в биополимерах, например в белках, строго определенным образом сочетаются L и D изомеры аминокислот. В таком случае возрастает необходимый ресурс генетической информации: триплетный код из четырех нуклеотидов в ДНК оказывается недостаточным для кодирования (сейчас избыточного) 20-ти существующих в биосфере аминокислот. При этом требуются дополнительные ферменты, способные катализировать реакции с участием L и D изомеров, но важнее то, что уникальность структуры L,D-биополимеров сильно снизила бы возможную скорость эволюции. В то же время, поскольку естественный отбор осуществляется по фенотипу, а не генотипу, а использование стереоизомеров обоих типов не может дать существенных селективных преимуществ (например, увеличения эффективности биокатализа), которые скомпенсировали бы недостатки, связанные с усложнением генетического и биосинтетического аппаратов, клетки с такими «излишествами» не выдерживают конкуренции с более просто устроенными и быстрее размножающимися хирально чистыми клетками.

Малоизвестно и вообще не обсуждается в общепризнанном биологическом плане, что все фосфолипиды в биосфере также гомохиральны(!). Объяснение, по-видимому, состоит в том, что «на входе» и «на выходе» их метаболизма стоят «хиральные фильтры» — ферменты. Здесь необходимо отметить, что если гомохиральность одномерных информационно детерминированных неразветвленных биополимеров (белков и нуклеиновых кислот) в нативных условиях однозначно определяет их вторичную, третичную и четвертичную структуры, то и хиральный выбор амфифильных молекул в двумерных мембранных структурах (липидной матрицы) в некоторой степени предопределяет особенности взаимодействий, связанных с молекулярной симметрией или асимметрией всех компонентов. Так, в модельных системах — лентгюровских монослоях — L- и D-энантиомеры некоторых амфифильных молекул способны образовывать лево- и правовращающие спиральные макроскопические текстуры, а рацематы формируют гибридные двуспиральные структуры [3]. Более того, гомохиральная двумерная среда может дискриминировать L или D энантиомеры в ряде случаев с переходом к трехмерным образованиям. С некоторой долей определенности можно полагать, что и в бислойных липидных мембранах хиральная чистота фосфолипидов контролирует характер липид-липидных и белок-липидных взаимодействий. Можно ожидать, что наряду с изменяющейся в ходе клеточных процессов степенью насыщенности ацильных цепей аннуляруемых фосфолипидов их энантиоморфный состав также регулирует функционирование мембранных белков.

В живых организмах хиральных соединений содержится не менее половины всех типов биомолекул. Биологические системы во всей биосфере гомохиральны (L или D). Это принципиально, и от этого свойства живой материи пошло представление о хиральной чистоте биосферы [2, 4–6].

В биологических системах на клеточном и молекулярном уровнях существуют две сопряженные фундаментальные асимметрии: ионная, определяющая термодинамическую неравновесность дискретных клеточных систем, и молекулярная хиральная. Поддержание хиральной чистоты невозможно без затрат энергии: из-за естественных процессов неферментативной рацемизации изолированная система довольно быстро переходит в равновесное состояние с равными концентрациями обоих стереоизомеров. (Мы оставляем в стороне терминологическую классификацию: называть ли асимметрией или диссимметрией концентрационную инверсию ионов калия и натрия, кальция и магния в клетках относительно среды и выборку отдельных энантиомеров из рацемата [см. 7]).

Приведем оценку энергетических затрат на создание хиральной и ионной асимметрий для некоторой условной 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, описываемую 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 k — постоянная Больцмана; $p_d = p$ и $p_l = (1 - p)$ — вероятности случайного выбора L или D изомера из смеси.

Для хирально чистой системы энтропия, приходящаяся на одну частицу, равна нулю ($S = 0$), а для рацемической смеси энантиомеров $S = k \ln 2$, поскольку $p = 0,5$. Таким образом, изменение энтропии при образовании правых и левых изомеров в количестве по $N/2$ каждых из рацемической смеси, содержащей N частиц, и соответствующее изменение свободной энергии составляют:

$$\Delta S = -kN \ln 2, \Delta G = -T\Delta S = kTN \ln 2$$

Количество хиральных частиц (остатков аминокислот и сахаров) N в объемной фазе клетки равно

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

где r и ρ — радиус клетки и ее средняя плотность; w_i — массовые доли органических веществ в клетке, где $i = 1, 2, 3$ для белков, углеводов и нуклеиновых кислот, соответственно; M_i — средние молекулярные массы этих веществ.

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

$$\Delta G = kT2N \ln 2 = \frac{8\pi r^3 \rho RT \ln 2}{300} \sum_{i=1}^3 \frac{w_i}{M_i}$$

Химический состав клетки сильно зависит от ее типа, но для оценок можно использовать данные для любой хорошо изученной клетки, например клетки *E. coli*, ее состав (%(масс.)): белки — 15, ДНК — 1, РНК — 5, углеводы — 3. Средние молекулярные массы для аминокислот, сахаров и остатков нуклеиновых кислот можно принять равными 115, 170 и 340 Да, соответственно. Размер клетки примем равным 6 мкм (промежуточное значение между типичными размерами прокариот и эукариот). Плотность клетки будем считать равной плотности воды. Используя эти данные, получим

$$G_{T,p} \approx 7 \cdot 10^{-13} \text{ Дж}$$

Механизм рацемизации в данном случае мы не рассматриваем. Рацемизация происходит как без участия ферментов, так и с их участием. Очевидно, что замена аминокислотных остатков в белках по одному будет сопровождаться значительными структурными перестройками и потребуют энергии для преодоления больших активационных барьеров. Приведенный расчет сделан для условия разделения смеси энантиомеров, т.е. самого простого случая, когда изменение свободной энергии системы связано только с изменением энтропии.

При обсуждении проблемы хиральной чистоты биосферы, как правило, рассматриваются только аминокислоты и нуклеиновые кислоты, а липиды, как мы уже отмечали, 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 асимметричным. Поэтому фосфолипи-

ды могут существовать в виде двух стереоизомеров — L и D, но в живой природе встречаются только L-фосфолипиды [8, 9]. Причина такой селективности, вероятно, иная, чем при исходном отборе энантиомеров аминокислот и углеводов, и связана с ферментативной природой их синтеза и катаболизма.

Поскольку от конформации молекул липидов процессы биосинтеза явно не зависят, клетке должно 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 изменялась, 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-фосфолипидов должна сильно отличаться от таковой для D-фосфолипидов (исходим из общих соображений: жирнокислотные остатки, входящие в состав молекул фосфолипидов, довольно протяженны, и обеспечить специфичность фермента к обеим зеркально-симметричным формам за счет малых изменений его структуры не удастся). Возможно, фермент для синтеза L-фосфолипидов, построенный из L-аминокислот, энергетически «дешевле» или эффективнее соответствующего фермента для синтеза D-фосфолипидов.

С другой стороны, стабилизация структуры клеточной мембраны белками предполагает белок-липидные взаимодействия. Вероятно, энтальпия образования белок-липидного комплекса из компонентов одной хиральности по абсолютной величине больше энтальпии образования комплекса из гетерохиральных компонентов. Этот фактор мог обеспечить преимущества при отборе липидов в ходе эволюции протобионтов.

Аналогичным способом проведем оценку энергетической стоимости создания хирально чистой бислойной липидной мембраны у модельной клетки диаметром 6 мкм. Считая, что одна молекула фосфолипида занимает площадь $S_0 = 0,4 \text{ нм}^2$, найдем, что в бислойной сферической мембране такой клетки будет содержаться

$$N = 2 \frac{4\pi R^2}{S_0} \approx 5,4 \cdot 10^8$$

молекул фосфолипидов.

Уменьшение энтропии при разделении смеси $2N$ частиц двух сортов на две системы, каждая из которых содержит по N частиц одного сорта, составляет $\Delta S = k2N \ln 2$. Таким образом, изменение энтропии при формировании хирально чистой бислойной липидной мембраны из рацемической смеси фосфолипидов вдвое больше объема ($\approx 11 \cdot 10^8$ молекул) примерно равно $\Delta S \approx 10^{-14} \text{ Дж} \cdot \text{К}^{-1}$. При 310 К такому изменению энтропии соответствует увеличение свободной энергии на $T\Delta S = 3 \cdot 10^{-12} \text{ Дж}$.

Энергетическая стоимость создания ионной асимметрии клетки. Рассмотрим клетку вместе с окружающей средой как замкнутую систему, состоящую из

двух соответствующих подсистем (1) и (2). Изменение свободной энергии этой системы ($\Delta G_{T,p} = \Delta G_{T,p}^{(1)} + \Delta G_{T,p}^{(2)}$) при изменении числа частиц в ее подсистемах равно

$$\Delta G_{T,p} = \sum_i (\mu_i^{(1)} \Delta n_i^{(1)} + \mu_i^{(2)} \Delta n_i^{(2)}) = \sum_i (\mu_i^{(1)} + \mu_i^{(2)}) \Delta n_i^{(1)}$$

где μ_i — электрохимический потенциал i -го компонента; n_i — число молей i -го компонента в подсистеме.

Записанное уравнение правомерно, поскольку $\Delta n_i^{(1)} = -\Delta n_i^{(2)}$.

Используя выражение для изменения числа молей компонента в клетке ($\Delta n_i = \Delta c_i V$, где V — объем клетки) и электрохимических потенциалов ионов ($\mu_i = \mu_i^0 + RT \ln c_i + z_i F \phi$), приведем уравнение к виду:

$$\Delta G_{T,p} = RTV \sum \Delta c_i \left[\ln \left(\frac{c_i^{(1)}}{c_i^{(2)}} \right) - \frac{z_i F}{RT} \Delta \phi_m \right]$$

Здесь μ_i^0 — стандартный химический потенциал i -го иона; z_i — его валентность; ϕ — электростатический потенциал; F — число Фарадея; ϕ_m — мембранный потенциал клетки.

Расчет изменения свободной энергии клетки, сопровождающего изменение ее ионного состава, дает для аксона кальмара значение $\Delta G_{T,p} \approx 6 \cdot 10^{-13} \text{ Дж}$. (Параметры аксона кальмара: концентрации ионов K^+ , Na^+ , Cl^- снаружи 10, 420, 500 ммоль/л, внутри — 360, 70, 160 ммоль/л, соответственно, при $\Delta \phi_m = -60 \text{ мВ}$).

Для клетки диаметром 28 мкм $\Delta G_{T,p} \approx 6 \cdot 10^{-12} \text{ Дж}$, поскольку ее объем почти на порядок больше объема клетки диаметром 6 мкм. Следовательно, для клетки диаметром 28 мкм энергии рацемизации липидного числа и объемной фазы совпадают.

Таким образом, приведенные расчеты показывают, что энергетические затраты на отбор хирально чистых аминокислот и нуклеиновых кислот для небольших клеток практически равны 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.

Этот простой расчет показывает, что поддержание хиральной чистоты белков, нуклеиновых кислот и липидов с помощью термодинамических механизмов потребовало бы от клетки затрат энергии, на порядок превышающих свободную энергию, запасенную в состоянии неравновесного распределения ионов между клеткой и средой. Поэтому хиральная чистота внутренней среды клетки может создаваться и поддерживаться только за счет кинетических механизмов — запретов на реакции со стереоантиподами, что обеспечивается высокой селективностью соответствующих ферментов и не требует энергетических затрат.

После открытия способности РНК катализировать собственные химические превращения (рибозимы) возникла гипотеза о «мире РНК», в котором окончательно сформировались предшественники клеток. Действительно, РНК способны выполнять многие функции белков, хотя и с гораздо меньшей эффектив-

ностью. Первичные биологические структуры, естественно, были гораздо примитивнее современных, являющихся результатом их длительной эволюции. С учетом того, что нуклеиновые кислоты устроены гораздо проще полипептидов (4 основания вместо 20 аминокислот), можно предположить, что первыми объектами предбиологической эволюции были именно РНК.

Для живых систем характерен циклически повторяющийся процесс матричного воспроизведения макромолекул, поэтому вопрос о происхождении жизни — это вопрос о возникновении и эволюции матричного синтеза. Очевидно, что в отсутствие белковой жизни нуклеиновые кислоты должны были воспроизводиться по случайно возникшим матрицам самостоятельно, без помощи ферментов. Победителями в ходе такой эволюции в среде с ограниченными общими ресурсами были наиболее быстро воспроизводящиеся системы [21]. В связи с этим важнейшую роль в отборе играли устойчивость удачных комбинаций к мутациям и стерические свойства макромолекул, определяющие скорость репликации.

При случайном присоединении мономеров к цепи матрице изменение хиральности даже одного звена реплики делало невозможным завершение синтеза. В достаточно длинной гетерохиральной цепи могли случайно образоваться гомохиральные блоки, обладающие активностью рибозимов. Тогда роль рибозимов в предбиологической эволюции могла заключаться в том, что они вырезали гомохиральные блоки из длинных гетерохиральных цепей нуклеотидов. Для этого нужно только, чтобы эти гомохиральные участки имели структуру рибозимов.

Последовательность гомохиральной нуклеиновой кислоты «вырождена» по типу основания (аденин, гуанин, тимин, урацил): если основания одного типа поменять местами, то структура цепи не изменится. Это означает, что различные способы синтеза цепи, при которых меняется лишь порядок присоединения одноименных звеньев, будут приводить к одному и тому же конечному результату.

Полное число гомохиральных цепей нуклеиновых кислот, содержащих по N оснований, равно 4^N , а гетерохиральных — 8^N , т.е. из N нуклеотидов можно составить в 2^N раз больше гетерохиральных цепей, чем гомохиральных. Число различных гомохиральных и гетерохиральных цепей из N оснований соответственно равно

$$\frac{N!}{\prod_{i=1}^4 N_i!}, \quad \frac{N!}{\prod_{j=1}^2 \prod_{i=1}^4 N_{ij}!}$$

где N_i — основания типа i ($i = 1, 2, 3, 4$), N_{ij} — основания типа ij , индекс j принимает значения 1 и 2, соответствующие правой и левой симметриям элемента цепи.

Положим, что в гомохиральной цепи для любого типа i величина N_i равна $N/4$, а в гетерохиральной цепи дополнительно половина звеньев типа i имеет другую хиральность. Тогда числа различающихся гетеро- и гомохиральных цепей равны соответственно

$$\frac{N!}{\left[\left(\frac{N}{8}\right)\right]^8} \quad \text{и} \quad \frac{N!}{\left[\left(\frac{N}{4}\right)\right]^4}$$

Воспользовавшись формулой Стирлинга, получим для отношения этих чисел величину

$$\frac{2^{N+6}}{\pi^2 N^2}$$

которая для типичного значения $N = 50$ составляет $3 \cdot 10^{12}$.

Смысл этой оценки состоит в том, что число различных гетерохиральных последовательностей нуклеотидов значительно превышает число гомохиральных последовательностей той же длины, поэтому последние должны не только образовываться с большей вероятностью, но и быть гораздо устойчивее к мутациям, поскольку при включении даже одного нуклеотида «неправильной» хиральности в нуклеиновую кислоту ее цепь уже не может служить матрицей для формирования реплики из-за стерических эффектов переориентации этого нуклеотида относительно цепи нуклеиновой кислоты [2]. Ошибка в хиральности приводит к «вымиранию» этой матрицы в ходе предбиологической эволюции. С другой стороны, устойчивость гомохирального блока нуклеиновой кислоты способствовала ускорению хода эволюции.

Энтропия гомохиральной цепи меньше энтропии гетерохиральной на величину

$$kN \ln(x_L \ln x_L + x_D \ln x_D)$$

где k — константа Больцмана; x_i — доля молекул i -го энантиомера в цепи ($\Delta S = kN \ln 2$ при $x_L = x_D$).

Поэтому с термодинамической точки зрения гомохиральные цепи должны со временем превратиться в гетерохиральные. Однако продолжительность такого процесса может оказаться весьма значительной.

Эта ситуация сходна с парадоксом Гиббса: если бы не было «непроницаемости» ферментов для антиподов, распределение энантиомеров хиральных соединений обеспечило бы клетке огромный запас свободной энергии. В существующей ситуации количество свободной энергии, запасенное в состоянии неравновесного распределения веществ, ничтожно и обусловлено только ошибками ферментов в биосинтезе белков и очень медленной спонтанной рацемизацией соединений.

Однако у предшественников клеток ферменты были несовершенные. Поэтому ошибки ферментов при выборе «нужного» энантиомера могли происходить гораздо чаще. Ошибки в выборе нуклеиновых и аминокислот должны были приводить, как правило, к летальному исходу протоклетки и поэтому не запомнились системой, т.е. не передавались дочерним системам. Ошибки в выборе молекул липидов вызывали изменение термодинамических и механических свойств мембран, но не обязательно гибель протоклетки. При делении дочерняя протоклетка наследовала только часть дефектных липидов и добавляла к ним самостоятельно синтезированные или усвоенные из окружающей среды молекулы, часть которых также была дефектной.

Гомохиральность — необходимое и обязательное условие для всех участников всех метаболических путей всех живых организмов. Правда, имеются и исключения, эволюционно оправданные и, как всегда, подтверждающие правило. Долгое время считалось, что хиральная чистота биосферы носит абсолютный характер, т.е. биохимия организмов основана на

L-аминокислотах и D-сахарах за исключением бактерий, у которых компоненты клеточной стенки, пептидогликан и тейхоевые кислоты, содержат остатки D-аминокислот [10]. Наличие D-аминокислот в плазме крови и моче высших организмов объясняли лизисом бактерий-симбионтов.

Кроме того известно, что некоторые пептидные антибиотики имеют в своем составе D-аминокислоты, однако они синтезируются без участия рибосом, с помощью специально устроенных ферментных систем (так называемый S-матричный синтез олигопептидов), появившихся значительно позже, чем возник рибосомальный синтез белков.

Исследования последних 10—15 лет показали, что хиральные антиподы природных органических соединений играют существенную роль в биохимии и физиологии всех организмов — от бактерий до млекопитающих. Правда, нам неизвестны данные о непосредственном использовании L-сахаров в метаболизме клетки. А вот аптамеры РНК, содержащей L-рибозу, проявляют биологическую активность и являются перспективными фармакологическими препаратами.

В середине прошлого века было установлено наличие D-серина в составе ломбрицина (2-гуанидиноэтил-2-амино-2-карбоксиилгидрофосфат) и D-серинаминоэтанолфосфатного эфира у земляного червя (*Lumbricus terrestris*) [11]. D-изомер цистеина входит в состав люциферина, который при воздействии люциферазы вызывает биолюминесценцию светляков (*Photinus*). При замене его L-формой биолюминесценция не наблюдается.

D-аминокислоты находили в крови и лимфе животных в свободном состоянии. В состав пептидогликана (мурейна) входят D-аланин и D-изоглутаминовая кислота в виде повторяющегося фрагмента боковой цепи, например L-Ala— γ D-Glu—L-Lys—D-Ala. В таком фрагменте возможны различные видоспецифичные замены: он может содержать диаминопимелиновую кислоту, L-оксализин, D-орнитин и некоторые другие аминокислотные остатки [9, 10].

Взаимные превращения энантиомеров аминокислот обеспечивают специальные ферменты — рацемазы [12], а деградация D-аминокислот происходит либо под действием неспецифической оксидазы, либо по стандартным путям после превращения в L-аминокислоту под действием соответствующей рацемазы.

Появились данные о том, что некоторые бактерии, например *Helicobacter pylori*, могут использовать D-аминокислоты в качестве единственного субстрата дыхания, хотя и с меньшей эффективностью, чем L-изомеры [13]. У высших организмов за счет наличия рацемаз также возможно усвоение D-аминокислот. Аминокислоты сначала превращаются в свои хиральные антиподы, а потом вступают в метаболические реакции. При этом у мышей если, например, D-фенилаланин используется как источник L-фенилаланина, то D-тирозин замедляет рост животных.

Высокие концентрации свободных D-аминокислот — аспарагиновой кислоты, аланина, лейцина, фенилаланина и лизина — обнаружены у гипертермофилов (*Thermococcus*), но их функции пока неясны [11].

Обнаружена посттрансляционная изомеризация L-аминокислотных остатков у пептидов и небольших белков у бактерий и других организмов [11, 14] под

действием ферментов изомераз. По-видимому, таким образом удастся увеличить функциональность небольших полипептидов.

У млекопитающих, включая человека, D-энантиомеры аминокислот обнаруживаются в основном в плазме крови и других жидкостях, например в слюне. Наиболее изучены функции D-серина, который является агонистом NMDA-рецепторов в центральной нервной системе. Последующие исследования показали, что переход L-серина в D-серин в клетках мозга катализируется сериновой рацемазой с последующим его расщеплением D-аминооксидазой.

Опиоидные пептиды содержат D-аминокислоты. Но эти молекулы — исключения, для которых существуют свои стереоспецифические ферменты или рецепторы. Для случаев, когда какие-либо организмы используют нетипичные энантиомеры или же эти энантиомеры образуются вследствие спонтанной рацемизации, такие организмы синтезируют специальные ферменты из L-аминокислот, работающие с ними.

Известно также, что изменение соотношений между L и D энантиомерами связано с некоторыми заболеваниями и старением организма.

Появление хиральной асимметрии у протобионтов связывают либо со случайным выбором одного из энантиомеров, либо с постоянно действующим внешним фактором, обеспечившим селективное преимущество при выборе того или иного энантиомера и закреплении этого выбора в ходе эволюции протобионтов.

Знаменательно, что две основные асимметрии, характерные для живых систем, в энергетическом отношении практически одинаковы. 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. Это место — неравновесная граница океан—атмосфера.

Хиральность и происхождение предшественников клеток

На протяжении многих лет нами развивается гипотеза относительно зарождения предшественников живых клеток, основанная на представлениях о возникновении на границе океан—атмосфера обособленных липидными мембранами дискретных образований, особенностью которых является наличие двух сопряженных фундаментальных асимметрий, характерных для живых клеток: клеточной—ионной и молекулярной—хиральной [15, 16]. Классические и повсеместно цитируемые гипотезы, касающиеся происхождения указанных асимметрий, базируются на представлениях об их исходно равновесном характере, как правило, адсорбционной природы [4], тогда как клетки являются сугубо неравновесными образованиями. Суть нашего подхода состоит именно в том, что в природе существует неравновесная система, которая в едином процессе фракционирует близкие по свойствам ионы и энантиомеры, фиксируя асимметрии в липидных везикулах. Эта система — природный поверхностный водный слой — представляет собой особую биокаталитическую зону, действующую как специфический реактор, физический, химический и биологический. При испарении воды в поверхностном слое возникает температурный градиент («холодная пленка») — распределенная активная среда [15, 16], в

которой формируются диссипативные структуры, обусловленные взаимодействием конвективных, электро- и термодиффузионных потоков, химических и биохимических процессов, и происходит фракционирование ионов и энантиомеров хиральных соединений [15, 16]. Есть все основания считать, что основные предбиологические молекулы возникли абиогенно [4, 5].

В статье «Принцип параметрического фракционирования (разделения) веществ в биологических системах и технологиях» (В.А. Твердислов, Л.В. Яковенко, И.Л. Твердислова), представленной в настоящем выпуске Журнала, обсуждаются результаты экспериментального исследования фракционирования одно- и двухвалентных катионов, а также энантиомеров ряда хиральных соединений в тонком поверхностном водном слое, термодинамически неравновесном вследствие испарения воды. Установлено, что в холодной пленке концентрируются ионы калия и кальция (в морской воде преимущественно представлены ионы натрия и магния), а также в различной степени L-энантиомеры ряда аминокислот. Относительное обогащение микробрызг L-энантиомером достигает 5–10% (для валина и лейцина), и этого, по оценкам [2], вполне достаточно для физико-химической и далее биологической реализации эволюционного преимущества одного из энантиомеров. Что касается D-сахаров, то из рацемата L,D-арабинозы в поверхностной пленке концентрируется D-энантиомер.

В пенах, образующихся при барботировании раствора, содержащего поверхностно-активное вещество, например, аминокислоту, происходит захват раствора из тонкого поверхностного слоя. В указанных экспериментах впервые была обнаружена корреляция между ионным составом раствора и фракционированием энантиомеров хиральных веществ: хиральная поляризация в пенах для рацемического раствора L,D-лейцина составила $0,12 \pm 0,03$ в присутствии ионов калия и $0,06 \pm 0,01$ в присутствии ионов натрия. Иными словами, калий вдвое эффективнее, чем натрий, способствует «извлечению» L-энантиомеров лейцина из рацемата (!). В условиях термодинамического равновесия между водной и воздушной фазами во всех случаях ионного и хирального фракционирования не происходит.

Особого внимания заслуживает изучение влияния ионов с переменной валентностью (Fe, Mn, Cu) на фракционирование и трансформацию энантиомеров. Дело в том, что, как нами установлено, в смеси желтой и красной кровяной соли в поверхностном слое возникает градиент окислительно-восстановительного потенциала [16, 17], а подобные ионы способны при изменении заряда служить переключателями хиральной симметрии [18]. Циклический перенос ионов микроконвективными потоками в тонком поверхностном слое при наличии градиента потенциала создает условия для реализации параметрического насоса, осуществляющего разделение энантиомеров хиральных веществ (см. вышеуказанную статью в этом номере).

Иными словами, термодинамически неравновесный поверхностный слой морской воды создает заметные преимущества для распределения ионов и энантиомеров, свойственных живым клеткам. В случае, когда поверхность морской воды покрыта монослоем липидов, асимметричное и неравновесное рас-

пределение катионов между первичной клеткой и водой, а также хиральная асимметрия аминокислот и углеводов, характерная для биологических систем, фиксируются при спонтанном замыкании липидных пузырьков-везикул, образующихся при разрыве воздушных пузырей у поверхности воды.

В литературе неоднократно обсуждалось, что последовательная, пошаговая биологическая эволюция на Земле не смогла бы уложиться в небольшой период времени, исчисляемый всего четырьмя миллиардами лет, для формирования современной биосферы во всем ее многообразии [19–22]. Эволюция должна была быть «блоковой». Вполне правдоподобно, что совместный старт ионной и хиральной асимметрий, фиксируемых образованием везикул, как раз и есть первый пример блочной эволюции.

Взаимосвязь ионной и хиральной асимметрий прослеживается от момента их возникновения в поверхностной пленке вплоть до перехода к ионным каналам биомембран. Об этом свидетельствуют наши теоретические расчеты ионной избирательности мембранных каналов, в которых хотя бы одна L-аминокислота (например, аспарагиновая) в области селективного фильтра заменена на D-энантиомер [23]. При локальной «рацемизации» их ионная специфичность теряется. Можно полагать, что такие последствия стереоизомеризации будут в большей или меньшей степени свойственны всем белкам, в том числе и ион-специфичным системам клеток.

Хиральность и экологическая безопасность

В последнее время стали развиваться представления о хиральной безопасности биосферы. Биосфера со свойственной ей хиральной асимметрией, закрепившейся в ходе биологической эволюции, сталкивается с мощным потоком хиральных соединений техногенного происхождения (производства химической, перерабатывающей, фармацевтической, аграрной, пищевой отраслей промышленности). В связи с тем, что многие органические вещества природного и техногенного происхождения имеют энантиомерные формы, существенно различающиеся по эффектам воздействия на организмы — вплоть до токсического и мутагенного, проблема «хиральной чистоты биосферы», являясь по принадлежности темы экологической, по существу имеет биогеофизическую и биогеохимическую основы.

Хиральные соединения составляют около половины всех синтезируемых органических соединений. Из десятков тысяч синтезируемых органических соединений только не более 30% применяемых в фармацевтической промышленности соединений и около 25% веществ, используемых в агрохимии, контролируются и являются гомохиральными. Лишь 15% хиральных синтетических препаратов в европейских странах производится в виде отдельных изомеров, остальные 85% представляют собой смеси.

Эффект воздействия лекарственных и пестицидных препаратов, органолептические и аллергические проявления веществ связаны с их хиральной чистотой. Теперь хорошо известно, что весомый положительный эффект, терапевтический или агрохимический в медицине или агрокомплексе, дают препараты, приготовленные на основе одного вида энантиомера, в то

время как зеркальный энантиомер может вызвать токсическое и даже мутагенное действие.

Как правило, лекарства проявляют положительный эффект в L-форме, что связано со стереоспецифичностью рецепторов, транспортных систем, комплементарностью взаимодействия белков-ферментов и нуклеиновых кислот с лигандами. Примерами хиральных фармацевтических препаратов, в которых положительный эффект дает L-энантиомер, а токсичный — другой изомер, являются талидамид, этамбутол, пеницилламин [24, 25]. Памятна трагическая история 60-х годов прошлого столетия, связанная с использованием лекарственного препарата талидамида в качестве успокоительного средства для беременных женщин. Оказалось, что положительным действием обладает только L-изомер, а его зеркальный энантиомер в ничтожной примеси приводит к тератогенным эффектам (врожденным уродствам) и генетическим мутациям.

От 20 до 30% всего совокупного выброса антропогенных загрязнителей в мире приходится на отходы сельского хозяйства, и в них постоянно растет доля хиральных соединений. В частности, новые методы защиты растений часто основаны на использовании хиральных нейропептидов, полусинтетических соединений или одного стереоизомера традиционного пестицида [25].

Пестициды и другие соединения, применяемые в сельском хозяйстве и технике, обычно выпускаются в рацемической форме. Большинство хиральных абиотических реакций не приводит к нарушению баланса стереоизомеров в биологических системах. Даже в случае обогащения исходного соединения одним или несколькими стереоизомерами соотношение концентраций энантиомеров в продуктах (если они хиральны) практически не изменяется при абиотических реакциях, например, при фотодеструкции [26, 27]. Исключением являются реакции, протекающие на кристаллических поверхностях, которые могут быть энантиоселективными [28], однако нарушение баланса стереоизомеров в этом случае происходит локально, поскольку в среднем содержание правовращающих и левовращающих форм кристаллов в земной коре одинаково.

Биотрансформация хиральных соединений приводит, как правило, к нарушению баланса между стереоизомерами [29, 30]. Так, отмечается очень высокая энантиоселективность реакций в организмах животных и растений [31–33]. Перенос продуктов биотрансформации хиральных соединений с водных поверхностей и из почвы в атмосферу также вызывает нарушение баланса: приповерхностные воздушные слои обогащаются одним из энантиомеров [34]. Подчеркнем, что речь идет о биотрансформации, а не о естественных процессах в неживой природе, для которых фракционирование ранее не наблюдалось, кроме процессов кристаллизации и избирательной адсорбции.

Восстановление 2,4'-изомера ДДТ до 2,4'-изомера ДДД растениями и культурами анаэробных пресноводных бактерий не сопровождается нарушением баланса энантиомеров [35]. В то же время в мозге некоторых видов животных обнаружен значительный избыток (+)- α -гексахлорциклогексана [36, 37], правда, избыток этого стереоизомера был связан не с энантиоселективностью метаболизма, а с избирательной

проницаемостью гематоэнцефалического барьера для одного из изомеров.

Оценка содержания стереоизомеров в различных районах океана и суши показала, что распределения изомеров могут очень существенно различаться [38], в одних случаях может даже происходить селективное накопление одного стереоизомера, в других — его антипода [39]. Причина этого пока не ясна, но считается, что различия связаны с видовым составом биоты и особенностями местных условий (влажность, температурный режим, минеральный состав и т.п.). Кроме того, для фракционирования энантиомеров характерны сезонные колебания. Так, хиральная поляризация α -гексахлорциклогексана в воздухе вблизи поверхности Балтийского моря летом составляла 0,464, а зимой 0,481 [40].

Большинство хиральных поллютантов, медленно разлагающихся в окружающей среде, являются гидрофобными соединениями, поэтому при попадании в организм они накапливаются в липидсодержащих структурах. Биоаккумуляция стереоизомеров хиральных веществ, т.е. суммарное накопление соединения, поступающего в организм по всем возможным путям (с воздухом, пищей, водой и др.), различна не только у разных видов организмов, но и у организмов одного вида, различающихся возрастом, полом, состоянием здоровья, образом жизни, способом питания.

При переносе хирального соединения по трофической цепи может наблюдаться значительное усиление (но иногда и ослабление) фракционирования его стереоизомеров [41]. В частности, в работе [42] обнаружена линейная зависимость между коэффициентом фракционирования энантиомеров α -гексахлорциклогексана и трофическим уровнем.

В составе водных аэрозолей хиральные поллютанты могут переноситься барическими водными и ветровыми потоками из зон эмиссии на расстояния межконтинентального масштаба. На сегодняшний день не существует норм предельного содержания в окружающей среде (ПДК) различных хиральных соединений, нет общей картины путей миграции и превращений хиральных соединений, отсутствует система глобального биосферного мониторинга. Учитывая стремительное развитие фармацевтической, химической, перерабатывающей отраслей промышленности и биотехнологий, можно прогнозировать, что проблема хиральной безопасности в скором времени станет глобальной экологической проблемой.

Хиральность и молекулярная геронтология

В настоящее время известно более 300 разновидностей теории старения, большинство из которых может быть названо механистическими, и ни одна из теорий не дает полного понимания процессов старения на молекулярном уровне [44]. Одна из труднейших задач геронтологии — разделение причин и следствий явления старения. Единственный достоверный способ увеличения продолжительности жизни (грызунов) — снижение калорийности пищи. Это является существенным доводом в пользу свободнорадикальной теории старения. Однако старение сопровождается и процессами, не связанными с участием свободных радикалов. Так, например, пересадка ядер старой клетки в молодую и наоборот приводит к тому, что

результатирующий возраст полученных клеток совпадает с возрастом соответствующего ядра. Поэтому в последнее время появились синтетические теории старения, объединяющие в себе основные представления о механизмах старения [45].

В старении эукариот выделяют три основных взаимосвязанных процесса: прогрессивное и неоднородное изменение структуры хромосом, начиная с момента достижения взрослого состояния, прогрессивное и неоднородное нарушение функций систем деградации в клетках и изменения посттрансляционной модификации белков. Система деградации, например, ответственна за удаление окисленных гистонов и других факторов, влияющих на структуру хромосомы. Посттрансляционная модификация на уровне гистонов включает в себя их фосфорилирование, ацетилирование и метилирование. С возрастом постепенно уменьшается количество ядерных пор, которые функционально связаны с ядерными белками ламинами (А и С) и эмерином (белком, ответственным, в частности, за проникновение вируса ВИЧ в клеточное ядро и встраивание его в геном). С другой стороны, мутации, приводящие к нарушению посттрансляционной модификации преламина и образованию аномальных ламин, сопровождаются преждевременным старением — такими тяжелыми заболеваниями, как прогерия Хатчинсона—Гилфорда, синдром Вернера и т.д. [46]. При этих заболеваниях наблюдаются многие, но обычно не все, признаки старения организма и они приводят к значительному сокращению продолжительности жизни.

Большую роль в старении играет пероксидное окисление липидов — именно частичной утерей активности ферментов, удаляющих активные формы кислорода (каталаз, пероксидаз) объясняют сокращение продолжительности жизни. Известно, например, что продолжительность жизни нематод *C. elegans* прямо связана с активностью этих ферментов. Очевидно, что появление даже единичных замен аминокислотных остатков на их D-изомеры может приводить как к полной потере функциональности белков, так и к снижению их ферментативной активности или изменениям путей их посттрансляционной модификации. Во всех случаях это может сопровождаться сокращением продолжительности жизни организма.

Отмеченная выше взаимосвязь между фракционированием ионов и энантиомеров аминокислот в тонком поверхностном слое водной среды, возможно, в какой-то мере проявляется и на клеточном уровне: вызванное рацемизацией снижение активности ионотранспортных ферментов и потеря селективности ионных каналов приводят к изменению ионного баланса клетки, которое в свою очередь может влиять на скорость рацемизации (и других процессов). Связь между ионным балансом (и связанным с ним мембранным потенциалом) и старением пока не установлена, но если она имеется, то может быть общим связующим звеном между многочисленными процессами, сопровождающими старение.

К середине 70-х годов прошлого века, когда окончательно утвердились представления о хиральной чистоте биосферы, появились работы, свидетельствовавшие о нарушениях хиральной асимметрии. Сейчас публикаций подобного рода множество (см., напри-

мер, обзоры [47, 48]). Выше были рассмотрены случаи нарушения хиральной асимметрии в различных биологических системах. Так, в отличие от аминокислот, входящих в состав пептидов и белков, синтезируемых на рибосомах, среди свободных аминокислот на ранних стадиях эмбриогенеза обнаруживается присутствие значительных количеств D-энантиомеров, содержание которых в организмах уменьшается в процессе старения. В частности, отмечено увеличение концентрации свободного D-аспартата в клетках мозга и сетчатки на ранней эмбриональной стадии развития организмов мышей и человека. В клетках мозга на 14-ой неделе развития человеческого эмбриона до 60% всего свободного аспартата находится в D-форме. Однако к моменту рождения D-аспартат практически не обнаруживается. Получены свидетельства того, что D-аминокислоты могут служить факторами, контролирующими развитие и дифференцировку клеток в органах.

D-аспартат и D-серин в свободной форме были обнаружены в клетках яичек, шишковидной железы и надпочечников крыс, в эндокринных железах человека. Количественное соотношение L/D энантиомеров изменяется в процессе развития и старения организма. В клетках шишковидной железы у крыс уровень D-аспартата увеличивается до 30—40% от свободного аспартата в период между 4-ой и 10-ой неделями жизни и постепенно снижается к 36-ой недели.

С другой стороны, эксперименты, проведенные, начиная с середины 1970-х гг., однозначно указывают на увеличение содержания D-аминокислот в белках разных тканей организмов человека и животных в процессе старения. Накопление D-аминокислот в дентине, кристаллине, коллагене и других белках, характеризующихся большими временами жизни в организме, стало основой методик определения возраста в судебной практике [49].

D-аминокислоты обнаружены в эластине кожи лица у пожилых людей. Рацемизацию ускоряет действие ультрафиолетового света. В организме 60-летних людей около 8% всей аспарагиновой кислоты находится в D-форме. D-аспарагиновая кислота найдена в фрагментах коллагена типа I в моче пожилых людей. Рацемизация аспарагиновой кислоты приводит к ускорению агрегации β -амилоидного белка в мозге и развитию атеросклероза. В таблице (см. ниже) приведены сведения о рацемизации аминокислот в составе различных белков человека при старении.

К настоящему времени нам не известны данные о ферментативной рацемизации аминокислот, в частности аспарагиновой кислоты. По-видимому, эти процессы проходят без участия ферментов.

В процессе старения L-аспартил и L-аспарагинил, входящие в состав коллагена (менее 5%), подвергаются спонтанной рацемизации. Экспериментально показано, что подвижность клеток, имеющих возраст 20 месяцев, снижается на 65% по сравнению с клетками 3-месячного возраста. Репарация (исправление химических повреждений) измененного белка происходит под действием специального фермента — L-изоаспартил/D-аспартил-O-метилтрансферазы. Под действием этого фермента подвижность клеток восстанавливалась на 72%. Существенно, что мутации гена указанного фермента, как правило, приводят к

Таблица

Белки, подверженные рацемизации аминокислот в процессе старения

Белок	Ткань	Аминокислота
Фосфорин	Зубы	D-аспарат
В-Кристаллин	Хрусталик глаза	D-аспарат
Эластин	Аорта	D-аспарат
Миелин	Мозг	D-аспарат
Амилоид	Мозг	D-аспарат, D-серин
А-Кристаллин	Хрусталик глаза	D-аспарат
Эластин	Легкие, аорта, кожа	D-аспарат
Остеокальцин	Кость	D-аспарат

снижению конкурентоспособности организма в борьбе за существование и его преждевременной гибели [50].

Высказываются предположения о том, что рацемизация хиральных соединений в клетках в процессе старения носит не случайный характер, а формирует положительную обратную связь в системе регуляции процессов метаболизма, вызывающую развитие патологических состояний и ускорение старения [6, 46].

Хиральность липидов приводит к тому, что при их неферментативной рацемизации образуется стереоизомер, круговорот которого в клеточном метаболизме сильно замедлен. Так, например, фосфолипаза С (из разных источников) легко расщепляет R-фосфатидилхолин и очень медленно после длительного индукционного периода — S-фосфатидилхолин [51]. В настоящее время не известно, в какой степени зависит взаимодействие белков с липидной матрицей мембран от хиральности мембранных липидов (особенно в ближайшем окружении). Известно, например, что формирование «холестериновых островков», индуцируемое белками в мембранах, блокируется при замене холестерина его полным зеркальным аналогом [52].

Стереоинверсия (нарушение баланса стереоизомеров в пользу энантиомера, в норме отсутствующего или имеющегося в малых количествах) эквивалентна изменению знака хиральной поляризации системы. Рацемизация приводит к уменьшению абсолютной величины хиральной поляризации, но не к изменению ее знака.

Рацемизация и стереоинверсия аспарагиновой и глутаминовой кислот в процессе старения усиливаются в присутствии алюминия [53]. Известно, что алюминий накапливается в хроматине (по-видимому, как и другие поливалентные катионы, особенно тяжелых металлов, например железа). Комплексы L- и D-энантиомеров указанных аминокислот связываются с ДНК. При этом комплекс Al-D-Asp, в отличие от других трех комплексов (Al-L-Asp, Al-L-Glu, Al-D-Glu), приводит к переходу нативной ДНК из В-формы в С-форму. В присутствии полиаминов, например спермина, происходит дальнейшая асимметричная конденсация индуцированной комплексом Al-D-Asp С-формы в пси-ДНК. Таким образом, комплексы нетипичных энантиомеров аминокислот с ионами тяжелых металлов могут оказывать непосредственное влияние на структуру ДНК, а следовательно, и на

скорость старения. Возможно, это может играть роль в изменениях предела Хайфлика (предельного числа делений клетки в культуре) в теломерной теории старения.

Представляется важным обратить внимание на следующий факт: болезни Альцгеймера, Паркинсона, атеросклеротические и возрастные изменения связаны, как считается, со свободнорадикальными процессами пероксидного окисления. В этих же случаях наблюдается рацемизация аминокислот в различных белках. Нам представляется, что такое совпадение не является случайным, а есть проявление общих патологических процессов. Можно предположить, что это касается также мембранных липидов.

Болезнь Альцгеймера характерна для людей пожилого возраста. Ее этиология еще до конца не выяснена, но установлено, что накопление в мозге пациентов β -амилоидов (белки с молекулярной массой около 4 кДа) может служить пусковым механизмом для развития заболевания. Известно множество β -амилоидных белков, различающихся по N- и C-концевым последовательностям и образующихся при протеолизе белка-предшественника под действием β - и γ -секретаз. Наиболее патогенным считается полипептид β -амилоид, состоящий из 42 аминокислотных остатков (A β 42). Нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID) применяются для уменьшения выхода A β 42 под действием γ -секретаз. Считается, что их действие связано с влиянием на циклооксигеназы (COX1 и COX2), участвующие в синтезе простагландинов из арахидоновой кислоты, образующейся из фосфолипидов мембран под действием фосфолипазы A2. Однако ингибиторы COX2, по-видимому, могут оказывать нежелательное побочное действие в виде увеличения вероятности инфарктов миокарда и мозговых инсультов [54]. Недавно обнаружено, что оба энантиомера флурбипрофена, проходящего сейчас клинические испытания как NSAID, наиболее активны в подавлении выхода A β 42 [55]. При этом оказалось, что S-изомер флурбипрофена подавляет активность COX, а R-изомер нет. Это делает последний перспективным препаратом для предотвращения раннего возникновения и развития болезни Альцгеймера.

Следует отметить, что и в этом случае одновалентные ионы могут играть существенную роль. Это связано с тем, что арахидоновая кислота и другие ненасыщенные жирные кислоты в малых концентрациях активируют некоторые ионные каналы, включая хлорный канал CIC-2 и калиевый канал TREK-1. Поскольку препараты из группы NSAID замедляют деградацию арахидоновой кислоты, они влияют на ионный баланс клеток. Недавно было обнаружено, что эти препараты и сами по себе оказывают на ионные каналы активирующее действие, сходное с действием арахидоновой кислоты [56]. Роль стереоизомерии в этих процессах пока не исследована.

Многие антибиотики, включая пенициллин, D-стереоспецифичны. Пенициллин, например, препятствует включению в пептидогликан входящего в состав бактериальных стенок дипептида D-аланина. Можно предполагать, что с возрастным увеличением соотношения D/L-аминокислот в белках побочные эффекты антибиотиков могут усиливаться, поэтому стереоспецифичные фармацевтические препараты

должны проходить тестирование на организмах в разных возрастных категориях и их употребление следует связывать с возрастом.

Завершая статью, сделаем общее весьма существенное заключение, к которому приводит рассмотренные проблемы молекулярной хиральности в разных аспектах (возникновение хиральности, нарушение ее в биологических системах, биологическая активность энантиомеров хиральных соединений, медицинские и экологические аспекты хиральности). Есть все основания считать, что эта проблема из разряда частных, касающихся структурных основ строения биополимеров, естественным образом переходит в разряд фундаментальных проблем биохимической физики, биологии клетки, медицины, геронтологии, экологии.

* * *

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (гранты 05-05-64655-а и 05-05-64974-а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Пастер Л. Избранные труды. Пер. под ред. А.А. Имшенецкого. М.: Изд-во АН СССР, 1960, т. 1, с. 9—48.
2. Гольданский В.И., Кузьмин В.В. Успехи физ. наук, 1989, т. 157, № 1, с. 3—50.
3. Nandi N., Vollhardt D. Chem. Rev., 2003, v. 103, p. 4033—4075.
4. Происхождение предбиологических систем. Пер. с англ. Под ред. А.И. Опарина. М.: Мир, 1966, 462 с.
5. Goldanskii V.I., Kuz'min V.V. Nature, 1991, v. 352, p. 114.
6. Fujii N., Saito T. The Chemical Record, 2004, v. 4, p. 267—278.
7. Гутина В.Н., Кузьмин В.В. Теория молекулярной диссимметрии Л. Пастера. М.: Наука, 1990, 215 с.
8. Small D.M. In: Handbook of lipid research. Ed. D.J. Hanahan. New York, London: Plenum Press, 1986, 672 p.
9. Ленинджер А. Биохимия. М.: Мир, 1974, 328 с.
10. Заварзин Г.А. Лекции по природоведческой микробиологии. М.: Наука, 2004, 348 с.
11. Friedman M. J. Agr. and Food Chem., 1999, v. 47, № 9, p. 3457—3479.
12. Watanabe A., Yoshimura T., Mikami B., Hayashi H., Kagamiyama H., Esaki N. J. Biol. Chem., 2002, v. 277, № 21, p. 19166—19172.
13. Nagata K., Nagata Y., Sato T., Fujino M.A., Nakajima K., Tamura T. Microbiology, 2003, v. 149, p. 2023—2030.
14. Mor A., Amiche M., Nicolas P. Trends Biochem. Sci., 1992, v. 17, № 12, p. 481—485.
15. Tverdislov V.A., Yakovenko L.V. In: Evolutionary biochemistry and related areas of physicochemical biology. M.: Bach Institute of Biochemistry and ANKO, 1995, p. 115—126.
16. Яковенко Л.В., Твердислов В.А. Биофизика, 2003, т. 48, № 6, с. 1137—1146.
17. Хунджуа Г.Г., Твердислов В.А., Аксенов В.Н., Андреев Е.Г., Вытяганец В.Ю., Караваева Е.В., Нелепо А.Б., Романченко А.Н. В сб.: Исследование океана дистанционными методами. Тр. 4-го Всес. совещ.-семинара по спутниковой геофизике, с. 203—228. Деп. ВИНТИ № 5573-B88, 1988.
18. Canary J.W., Zahn S. US Patent № 6,541,645 В1, 2003.
19. Блюменфельд Л.А. Проблемы биологической физики. Изд. 2-е. М.: Наука, 1977, 336 с.
20. Блюменфельд Л.А. Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики. М.: Едиториал УРСС, 2002, 160 с.
21. Эйген М., Шустер П. Гиперцикл. Принципы самоорганизации макромолекул. М.: Мир, 1982, 270 с.
22. Иваницкий Г.Р., Есипова Н.Г., Абагян Р.А., Шноль С.Э. Биофизика, 1986, т. 30, № 3, с. 418—421.
23. Дмитриев А.В., Марков И.В., Твердислов В.А. Технологии живых систем, 2006, т. 3, № 4—5, с. 39—42.
24. Регистр лекарственных средств России. Под ред. Ю.Ф.Крылова. М.: Ремако, 1997—1998, 879 с.
25. Твердислов В.А., Сидорова В.В., Яковенко Л.В. Технологии живых систем, 2005, т. 2, № 1—2, с. 69—74.
26. Buser H.-R., Müller M.D. Environ. Sci. Technol., 1993, v. 27, p. 1211—1220.
27. Hühnerfuss H., Faller J., König W.A., Ludwig P. Ibid., 1992, v. 26, p. 2127—2133.
28. Hazen R.M., Filley T.R., Goodfriends G.A. PANS, 2001, v. 89, p. 5487—5490.
29. Buser H.-R., Müller M.D. Environ. Sci. Technol., 1995, v. 29, p. 664—672.
30. Ludwig P., Hühnerfuss H., König W.A., Gunkel W. Mar. Chem., 1992, v. 38, p. 13—32.
31. Vetter W., Schurig V. J. Chromatogr., 1997, v. A 774, p. 143—175.
32. Kallenborn R., Hühnerfuss H. Chiral environmental pollutants. First ed. Berlin: Springer-Verlag, 2001, 209 p.
33. Fisk A.T., Moisey J., Hobson K.A., Karnovsky N.J., Norstrom R.J. Environ. Pollut., 2001, v. 113, p. 225—238.
34. Bidleman T.F., Leone A.D., Falconer R.L., Harner T., Jantunen L.M.M., Wiberg K., Helm P.A., Diamond M.L., Loo B. The Scientific World Journal, 2002, v. 2, p. 357—373.
35. Garrison A.W., Nzengung V.A., Avants J.K., Ellington J.J., Jones W.J., Rennels D., Wolfe N.L. Environ. Sci. Technol., 2000, v. 34, p. 1663—1670.
36. Hühnerfuss H., Faller J., Kallenborn R., König W.A., Ludwig P., Pfaffenberger B., Oehme M., Rimkus G.G. Chirality, 1993, v. 5, p. 393—399.
37. Iwata H., Tanabe S., Iida T., Baba N., Ludwig J.P., Tatsukawa R. Environ. Sci. Technol., 1998, v. 32, p. 2244—2249.
38. Aigner E.J., Leone A.D., Falconer R.L. Ibid., 1998, v. 32, p. 1162—1168.
39. Lewis D.L., Garrison A.W., Wommack K.E., Whittemore A., Steudler P.S., Melillo J. Nature, 1999, v. 401, p. 898—901.
40. Ridal J.J., Bidleman T.F., Kerman B., Fox M.E., Strachan W.M.J. Environ. Sci. Technol., 1997, v. 31, p. 1940—1945.
41. Pfaffenberger B., Hühnerfuss H., Kallenborn R., Köhler-Günther A., König W.A., Krüner G. Chemosphere, 1992, v. 5, p. 719—725.
42. Moisey J., Fisk A.T., Hobson K.A., Norstrom R.J. Environ. Sci. Technol., 2001, v. 35, p. 1920—1927.
43. Karlsson H., Oehme M., Skopp S., Burkow I.C. Ibid., 2000, v. 34, p. 2126—2130.
44. Ashok B.T., Ali R. Exp. Gerontol., 1999, v. 34, № 3, p. 293—303.
45. Jameson C.W. Med. Hypotheses, 2004, v. 63, № 1, p. 83—86.
46. Navarro C.L., Cau P., Levy N. Hum. Mol. Genet., 2006, v. 15, Spec. № 2, p. R151—R161.
47. Clarke S. Ageing Research Reviews, 2003, v. 2, p. 263—285.
48. Fujii N. Biol. Pharm. Bull., 2005, v. 28, № 9, p. 1585—1589.
49. Yekkala R., Meers C., Van Schepdael A., Hoogmartens J., Lambrechts I., Willems G. Forens. Sci. Int., 2006, v. 159, Suppl. 1, p. S89—S94.
50. Kagan R.M. e. a. Arch. Biochem. Biophys., 1997, v. 348.
51. Snyder W.R. Biochim. Biophys. Acta, 1987, v. 920, p. 155—160.
52. Epand R.M., Rychnovsky S.D., Belani J.D., Epand R.F. Biochem. J., 2005, v. 390, p. 541—548.
53. Bharathi, Jagannatha Rao K.S., Stein R. J. Biol. Inorg. Chem., 2003, v. 8, № 8, p. 823—830.
54. Topol E.J. N. Engl. J. Med., 2004, v. 351, p. 1707—1709.
55. Eriksen J.L., Sagi S.A., Smith T.E. e. a. J. Clin. Invest., 2003, v. 112, № 3, p. 440—449.
56. Cuppoletti J. News Physiol. Sci., 2000, v. 15, № 2, p. 106.