

## ОБЗОР БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

### Ионная и хиральная асимметрии как физические факторы биогеоза и онтогеоза

В. А. Твердислов<sup>1,а</sup>, Л. В. Яковенко<sup>1,б</sup>, А. А. Ивлиева<sup>1</sup>, И. Л. Твердислова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, физический факультет, кафедра биофизики. Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра биохимии. Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12.

E-mail: <sup>а</sup> [tverdislov@mail.ru](mailto:tverdislov@mail.ru), <sup>б</sup> [leo.yakovenko@mail.ru](mailto:leo.yakovenko@mail.ru)

Статья поступила 01.12.2010, подписана в печать 15.12.2010

В основу развиваемого подхода положен общий физический принцип формирования закономерностей эволюции Вселенной и Жизни на Земле через череду возникновений и нарушений новых симметричных и асимметричных состояний сложных систем.

Предложена и обосновывается гипотеза, согласно которой филогенетический закон Геккеля («каждый биологический вид повторяет свою эволюционную историю в ходе онтологического развития») может быть распространен на два сопоставимых с точки зрения биофизики процесса — процесс возникновения дискретных предшественников живых клеток в древнем Океане и на начальные этапы эмбриогенеза. Обосновывается новое положение: стартовые процессы, связанные с формированием двух фундаментальных асимметрий (клеточной — ионной и молекулярной — хиральной), сходны и являются сопряженными бифуркациями, дающими начало Жизни на древней Земле и индивидуальной жизни многоклеточного организма.

Развиваемый подход направлен на разрешение принципиального противоречия между представлениями о существенной термодинамической неравномерности всех живых клеток и общепринятыми классическими равновесными моделями их возникновения. Авторами и их коллегами впервые экспериментально обосновано, что исходная удаленность предшественников живых клеток от состояния термодинамического равновесия непосредственно связана со спонтанным возникновением в неравновесном тонком поверхностном слое морской воды двух сопряженных фундаментальных биологических асимметрий: клеточной — ионной и молекулярной — хиральной.

Ионная асимметрия предопределила способность дискретных протоклеток к реагированию на внешние возмущения как необходимое условие их включения в биологическую эволюцию, хиральная — однозначную молекулярную стереоспецифичность углеродных соединений в процессах биосинтеза и метаболизма. В отношении аминокислот хиральная асимметрия может быть распространена также на участие их *D*-изомеров в регуляции важнейших стадий онтогенеза, тогда как ранее она лежала в основании лишь принципа «хиральной чистоты биосферы», в рамках которого рассматривалось лишь включение *L*-изомеров аминокислот в рибосомальный синтез белков.

Энантимеры биологически значимых хиральных соединений могут быть ключевыми не только в комплементарных взаимодействиях, но и служить логическим элементом — переключателем информации. Причем не только на уровне простого кодирования «да»/«нет», но и на уровне перекодирования «осмысленного» сигнала.

*Ключевые слова:* симметрия, хиральность, аспарат, рацемизация, онтогенез.

УДК: 576.1; 577.3; 57.042; 57.052; 57.053. PACS: 87.18.Vf, 87.15.B-, 87.23.Kg.

*Присущая явлениям симметрия — это максимальная симметрия, совместимая с существованием явления. Определенные элементы симметрии могут сосуществовать с определенными явлениями, но они не являются необходимыми; необходимо лишь отсутствие определенных элементов симметрии. Именно асимметрия создает явление.*

Пьер Кюри (1894)

#### Введение

Идеи симметрии пронизывают космогонические представления всех времен и народов. В значительной степени это относится и к современным теориям происхождения Вселенной [1, 2]. Независимо от завершенности теории возникновения Вселенной можно

считать, что законы сохранения отражают различные виды симметрии в Природе.

Симметрии, выражающие свойство пространства и времени, относят к *геометрической форме симметрии*: однородность пространства и времени, изотропность пространства, пространственная четность, эквивалентность инерциальных систем отсчета. Симметрии,

непосредственно не связанные со свойствами пространства и времени, выражающие свойства определенных физических взаимодействий, относят к *динамической форме симметрии*. Динамические симметрии возникают, когда рассматриваются преобразования, включающие переходы между состояниями системы с различными энергиями. Примерами динамических симметрий являются симметрии электрического заряда. Эмми Нётер (1918) показала, что за каждым из законов сохранения стоит определенная симметрия. Каждая симметрия обеспечивает конкретный закон сохранения [3]. Закон сохранения энергии связан с однородностью времени; закон сохранения импульса — с однородностью пространства; закон сохранения момента импульса — с симметрией относительно поворотов; закон сохранения четности — с зеркальной симметрией...

Для всех явлений природы, кроме слабых взаимодействий, существует зарядовая симметрия: законы природы не изменяются, если все электрические заряды заменить на обратные. При этом изменяются на обратные и другие величины, о которых речь пойдет чуть ниже. Были предсказаны и обнаружены античастицы — позитрон, антипротон, антинейтрон и т.д. Из них можно составить ядро антиэлемента. Если к такому ядру, заряженному отрицательно, прибавить позитроны, получится антиатом, из антиатомов — антивещество с теми же свойствами, что и обычное вещество.

После опытов, связанных с нарушением зеркальной симметрии при бета-распаде, теорию зарядовой симметрии пришлось уточнять. Вместо нее введена зарядово-зеркальная симметрия: законы природы не изменятся, если все заряды в мире заменить на обратные и одновременно произвести зеркальное отражение. Антимир — зеркальное отражение нашего мира.

Устойчивость в микромире базируется на СРТ-симметрии: процессы в природе не меняются (симметричны) при одновременном проведении трех преобразований: переходе от частиц к античастицам (зарядовое сопряжение,  $C$ ), зеркальном отражении (пространственная инверсия,  $P$ ) и замене времени  $t$  на  $-t$  (обращение времени,  $T$ ), что следует из основных принципов квантовой теории поля [4].

Макромир нарушает симметрию времени, создавая, в представлениях статистической термодинамики, «стрелу времени» [5]. Вместе с тем дискретные, устойчивые, термодинамически неравновесные (проточные), симметричные и асимметричные по составляющим их классам «частиц» системы широко представлены в мире живого. Дискретность связана с гомеостазом клеток и возможностью их участия в эволюционном отборе, неравновесность в первую очередь — с зарядами растворенных в воде ионов, структурная геометрическая асимметрия — с существованием зеркально-симметричных изомеров органических соединений.

Череда симметрий определила траекторию эволюции Вселенной в границах законов сохранения. Мы высказываем предположение о том, что подобной же исходной точкой сингулярности, характеризующейся высшей степенью симметрии, явился начальный этап формирования Жизни на Земле. По-видимому, последовательная смена симметрий в сопряженных нелиней-

ных физико-химических процессах на добиологической стадии эволюции предопределила ее дальнейшую биологическую направленность [6, 7].

За двадцать лет до того как физики задумались о нарушениях симметрии и однородности в микромире, В.И. Вернадский писал: «Пространство-время глубоко неоднородно, и явления симметрии могут в нем проявляться только в ограниченных участках». Существенным образом это касается живых систем в «косном» окружении. Создавая «живое», Природа, не мудрствуя лукаво, «воспользовалась» свойствами «наглядной» трехмерной зеркальной симметрии, создав две фундаментальные биологические асимметрии — геометрическую и динамическую, соответственно молекулярную — хиральную и клеточную — ионную. Первая из них предполагает неравновесность в хиральном дуализме левых и правых изомеров углеродных соединений, вторая — зеркальную инверсию распределения основных катионов между дискретными единицами живого, *клетками*, и окружающей водной средой. С этого биосфера начала свой путь по траектории устойчивого развития.

## 1. О двух фундаментальных биологических асимметриях

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

Фриман Дж. Дайсон

В основе главной проблемы естествознания, связанной с возникновением и эволюцией Жизни на Земле, лежит ряд фундаментальных физических принципов и механизмов [8, 9]. Жизнь на Земле представлена в дискретных формах — в виде одноклеточных и многоклеточных организмов, удаленных от состояния термодинамического равновесия [10], а их варибельность служит основой естественного отбора в биологической эволюции [11]. Первичной основой термодинамического неравновесия служит асимметричное распределение неорганических ионов между клетками и окружающей средой [12]. Все живые клетки 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, тогда как в морской воде больше магния. Существенно, что ионной асимметрии сопутствует примерное осмотическое равенство между клетками и средой, что способствует сохранению их механической целостности.

Основные органические соединения, предшественники био(макро)молекул, могли спонтанно возникнуть и сконцентрироваться в граничных зонах океан/атмосфера из простых соединений в древней атмосфере при воздействии молний, солнечного ультрафиолета, радиации. В экспериментах, выполненных С.Л. Миллером в начале 1950-х гг., при электрическом разряде в смеси газов ( $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{CH}_4$ , насыщенный водяной пар), имитировавших древнюю атмосферу, образовывались аминокислоты и некоторые другие органические соеди-

нения, характерные для современных организмов [13]. К настоящему времени практически все основные биологически важные органические соединения получены в лабораторных экспериментах, моделирующих условия, существовавшие около 4 млрд лет назад на Земле.

Биоорганические соединения на Земле построены на основе углерода. К *хиральным* веществам относятся соединения, включающие асимметричный атом углерода с четырьмя различными заместителями [14]. Эти соединения образуют зеркальные изомеры — *энантиомеры*, обладающие оптической активностью. Все клеточные белки, формируемые в рибосомах, являются линейными полимерами *L*-аминокислот, все природные углеводы являются *D*-сахарами, включая рибозу, входящую в нуклеиновые кислоты [15–17]. В живой природе функциональны только *L*-фосфолипиды [18]. Гомохиральность фосфолипидов обусловлена стереоспецифическим ферментативным катализом.

На этом основании несколько десятилетий назад сформировалось понятие о «хиральной чистоте биосферы». Свойство «хиральной чистоты» присуще биосфере, тогда как неживая природа образует *L*- и *D*-изомеры в равных количествах. Хиральная асимметрия в биосфере однозначно реализуется на генетическом уровне и в биосинтезе. Ниже мы рассмотрим новое положение, состоящее в том, что в определенных количествах *D*-аминокислоты встречаются во всех организмах не случайно, а выполняют важные регуляторные функции [6].

Появление хиральных молекул во всех химических процессах в изотропной среде равновероятно, и их соотношение в равновесном или стационарном состоянии системы постоянно. По основным физико-химическим параметрам энантиомеры не различаются и в обычных химических реакциях образуются в равных количествах, составляя так называемую рацемическую смесь. Химические процессы с участием энантиомеров, как правило, несимметричны лишь при участии стереоспецифических катализаторов.

Естественный вопрос, зачем нужна гомохиральность живым системам, имеет общий и вполне ясный ответ — только в этом случае биомакромолекулы сохраняют свою уникальную стереоспецифичность. Можно представить себе и такую ситуацию, что в биополимерах, например в белках, строго определенным образом сочетаются *L*- и *D*-изомеры аминокислот. В таком случае неизмеримо возрос бы требуемый ресурс генетической информации: триплетный код из четырех нуклеотидов в ДНК стал бы недостаточен для кодирования (сейчас избыточного) наших двадцати распространенных в биосфере аминокислот.

*Ионная асимметрия определила способность предшественников клеток к реагированию на внешние возмущения и их включение в биологическую эволюцию, хиральная — однозначную молекулярную стереоспецифичность углеродных соединений.*

Поддержание хиральной чистоты требует затрат энергии. Авторы выполнили оценку энергетических затрат на создание хиральной и ионной асимметрии для некоторой «усредненной» клетки многоклеточного организма [9]. Было показано, что энергетические затраты на отбор хирально чистых аминокислот и нуклеиновых

кислот из рацемата для небольших клеток практически совпадает с величиной свободной энергии, необходимой для создания ионной асимметрии между клеткой и средой ( $\sim 7 \cdot 10^{-13}$  Дж).

Это навело на мысль о том, что в процессе добиологической эволюции обе асимметрии возникли в ходе общих процессов в одних и тех же местах. Бифуркации, в результате которых могли возникнуть клеточная — ионная и молекулярная — хиральная асимметрии, по-видимому, реализовались на неравновесной границе океана и атмосферы.

Все предложенные ранее модели предшественников живых клеток (протоклеток) исходно строились как равновесные (А. И. Опарин, Дж. Б. С. Холдейн, Дж. Д. Бернал, М. Г. Рутген), тогда как живые системы принципиально неравновесны [19, 20]. Основные постулаты нашей физико-химической модели изложены в [21–23]. Показано, что существует природная система, в которой возможно возникновение обособленных структур — везикул, содержащих электролит, инвертированный по ионному составу по отношению к морской воде, и смесь абиогенно возникших хиральных соединений с несимметричным соотношением *L*- и *D*-компонентов. При этом фракционирование ионов и энантиомеров хиральных соединений и образование везикул должны происходить в ходе сопряженных процессов. Природным биореактором, где могли возникнуть предшественники живых клеток, обладающие перечисленными выше свойствами, являлась неравновесная граница океан–атмосфера.

Морская поверхность является термодинамически неравновесной структурой, поскольку испарение воды и инфракрасное излучение в атмосферу охлаждают на 0.5–1.0°С поверхностный слой толщиной 100–300 мкм. В результате на поверхности океана образуется тонкая «холодная пленка». В возникающем градиенте температуры происходят нелинейные электротермомодифузционные и конвективные процессы, обуславливающие концентрирование и разделение ионов и органики, в том числе энантиомеров хиральных соединений.

Неравномерность распределения ионов между поверхностным и глубинным (более 0.5 м) слоями характеризуется 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. Подобный коэффициент фракционирования использовали для описания асимметрии распределения ионов между клеткой и окружающей средой. Для большинства клеток коэффициент разделения ионов калия и натрия составляет 50–100.

Инвертированность ионного состава холодной пленки наиболее ярко проявляется при образовании «пленочных» микробрызг, возникающих при разрыве пузырей воздуха, поднимающихся на поверхность морской воды (рис. 1). Амфифильные соединения, к которым относятся и фосфолипиды, обладают поверхностной активностью, т.е. концентрируются на границе раздела океан–атмосфера. В их присутствии поверхность аэрозольных капель оказывается покрытой монослоем амфифила. По мере испарения воды монослой

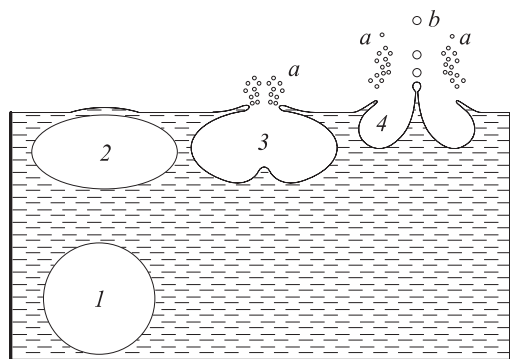


Рис. 1. Механизм образования аэрозоля при барботировании поверхности раствора. Последовательные стадии разрушения пузырька на поверхности отмечены цифрами от 1 до 4: *a* — пленочные капли, *b* — реактивные капли

конденсируется, становится плотным и затрудняет дальнейшее усыхание капли. При падении аэрозольной частицы обратно на поверхность воды она формирует второй слой молекул амфифила, например фосфолипида, и оказывается покрытой уже бислоевой мембраной. Поскольку молекулы второго слоя обращены наружу своими полярными участками, такая везикула легко погружается в воду.

Неравновесный поверхностный слой водного раствора обладает еще одним удивительным свойством, экспериментально обнаруженным в лабораторных условиях: аэрозольные капли, полученные из растворов рацемических смесей аминокислот (валин, лейцин и глютамин), обогащены *L*-энантиомерами соответствующих аминокислот по сравнению с их *D*-энантиомерами. Обогащение *L*-энантиомерами достигало 5–10%, фракционирование ионов достигало коэффициента разделения, равного 10 (как в эритроцитах). Эффекты зависели от степени неравновесности поверхностного слоя и исчезали в равновесных условиях. Механизмы фракционирования рассмотрены нами в предыдущих обзорах [21].

Нам представляется чрезвычайно важным, что процессы, в которых участвуют биологически важные ионы и хиральные соединения, могут быть специфическим образом сопряжены.

Нами выполнен ряд экспериментов, касающихся взаимодействия ионов и хиральных соединений. С помощью ленгмюровской технологии в сочетании с брестерской, флуоресцентной и атомно-силовой микроскопией выявлены отличия в воздействии катионов калия и натрия на монослой *L*- и *D*-фосфолипидов. Подобные отличия проявляются во фракционировании энантиомеров в неравновесном поверхностном слое раствора неионного детергента при образовании пены.

В присутствии ионов натрия и калия в водной фазе в концентрации 0.1 М уменьшается влияние хиральности липидных молекул фосфатидилхолина на термодинамическое состояние и структуру монослоя. Ослабление влияния хиральности липидных молекул фосфатидилэтаноламина наблюдается при высоких (1 М) концентрациях солей. Оно сильнее выражено для ионов калия, чем для ионов натрия. В этих условиях также уменьшается стабильность монослоя фосфатидилэтаноламина. Поверхностное давление монослоев исследованных липидов на поверхности растворов, содержащих

ионы калия, во всех рассмотренных случаях выше, чем давление на поверхности растворов, содержащих ионы натрия [23].

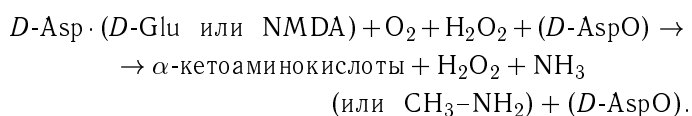
Таким образом, когда на поверхности раствора находится разреженный монослой фосфолипидов, при разрыве на ней пузырьков воздуха образуются липидные везикулы, захватывающие раствор из поверхностного слоя, обогащенный ионами калия и кальция и *L*-аминокислотами. Подобные образования могут рассматриваться как прототипы клеток, способные служить объектами отбора в процессе биологической эволюции. Существенно, что свойства хиральных систем зависят от типа катиона и его концентрации. Полученные результаты позволяют объяснить происхождение двух фундаментальных асимметрий в живой природе — ионной и хиральной — общими механизмами, а их сопряженное возникновение в физико-химических системах оказывается принципиально важным для функционирования биологических систем на биохимическом и физиологическом уровнях.

## 2. Хиральность в онтогенезе. Филогенетический закон Эрнста Геккеля как отражение фрактального развития Вселенной

*L*-аминокислоты встречаются в организмах как в свободном виде, так и в составе пептидов и белков, синтезируемых на рибосомах, тогда как *D*-аминокислоты в нативных белках не встречаются. Гомохиральные олигопептиды, состоящие из *L*-аминокислот, чаще всего являются фрагментами белков, тогда как включение *D*-аминокислот в олигопептиды осуществляется с помощью специализированных ферментов.

В середине XX в. свободные *D*-аминокислоты в растениях и животных еще не были обнаружены, поэтому считалось, что *L*-аминокислоты — естественный природный продукт, а их правые стереоизомеры не свойственны живым системам.

Определение следовых количеств *D*-Asp, *D*-Glu и NMDA (*N*-метил-*D*-аспарагиновая кислота) в тканях осуществляется с помощью *D*-AspO (оксидаза *D*-аспартата) [24, 25]. Механизм реакции, в которой *D*-AspO окисляет *D*-Asp, выглядит следующим образом:



Вследствие окисления образуются оксалоацетат, аммиак и перекись водорода.

Многие *D*-аминокислоты, в частности *D*-Asp, *D*-Ser и *D*-Ala, встречаются в свободном состоянии, а также в составе пептидов и белков бактерий, плесеней, позвоночных и беспозвоночных (А. Meister et al., 1965) [16, 26]. Наличие *D*-аминокислот в составе пептидов клеточных стенок и антибиотиков обеспечивает защиту от воздействия пептидаз и разрушающих протеаз, не способных разорвать *DD*- и *DL*-связи. *D*-Asp также был найден в дентине человека, в глазных линзах, в катаракте, в мозге, в хрящах [27].

До недавнего времени было принято считать, что *D*-аминокислоты являются побочным нефункциональ-

ным фактором, сопровождающим патологические и возрастные изменения организма человека и животных [28]. Действие многих лекарственных и агрохимических препаратов связано с хиральной частотой входящих в них энантиомеров аминокислот: терапевтический эффект чаще обусловлен *L*-формой, а *D*-энантиомеры могут обладать токсичными и даже мутагенными свойствами (талидамид, этамбутол, пеницилламин и др.). На этом основании более полувека назад был сформулирован принцип «хиральной чистоты биосферы», казавшийся многие годы незыблемым.

Исследования последних десятилетий показали, что отклонения от принципа «хиральной чистоты» связаны с регуляторными механизмами [29]. Мы разделяем функции энантиомеров аминокислот по двум направлениям: *L* — синтез белков, а *D* — регуляция важнейших процессов.

Мы выдвигаем гипотезу, согласно которой механизмы, действующие в раннем эмбриогенезе, воспроизводят процессы возникновения предшественников живых клеток. И протоклетки, и эмбрион на начальных стадиях развития находятся в рацемате: протоклетки — в рацемате океана, а эмбрион — в рацемической жидкости материнского организма. Для развития и роста им необходимо запустить жизненно важные механизмы, связанные с накоплением и фракционированием ионов, аминокислот и других необходимых веществ из окружающей среды. Таким образом, мы расширяем общепризнанный закон Геккеля следующим образом: в индивидуальном развитии организм воспроизводит этапы эволюции, и, возможно, в первые дни жизни эмбрион воспроизводит протоклетку, формирующуюся в первичном мировом океане.

По биогенетическому закону Эрнста Геккеля, в индивидуальном развитии человека (онтогенез) как бы воспроизводятся основные этапы эволюции (филогенез). Онтогенез рассматривает развитие организма с одноклеточной стадии (яйцеклетка, оплодотворенная сперматозоидом), а мы распространяем эту теорию на доклеточную стадию, т.е. образование протоклетки, первичное ионное и хиральное фракционирование. Это позволяет рассматривать с общей точки зрения события образования предшественников живых клеток 3.8 млрд лет назад и циклически повторяющиеся процессы сперматогенеза и оогенеза, предшествующие оплодотворению и старту истории нового организма. Оба эти процесса включают формирование ионной и хиральной асимметрии.

### 2.1. Распределение *D*-аминокислот в органах и тканях

*D*-аспарагиновая кислота — наиболее широко распространенная аминокислота в различных органах и тканях животных [26]. В значительных количествах *D*-Asp обнаружен в мозге осьминогов *Octopus vulgaris*, в периферической нервной системе каракатиц *Sepia officinalis* и кальмаров *Loligo vulgaris*, а также в их репродуктивной системе. Впоследствии *D*-Asp был обнаружен в нервной и эндокринной тканях многих других животных: в ганглиях моллюсков родов *Aplysia* и *Limacina*, в половых клетках эмбриона и у взрослых асцидий *Ciona intestinalis*, в нервных ганглиях ракообразных *Jasus lalandii* (омары), в гонадах и в гарде-

риановых железах амфибий *Rana esculenta* (съедобная лягушка), в яичнике рептилий *Podarcis sicula* (итальянские стенные ящерицы), в нервной системе рыб *Merluccius merluccius* (европейский хек) и *Solea solea* (морской язык), в мозге кур. Кроме того, присутствие *D*-Asp также описано в нейроэндокринной системе млекопитающих, в частности у мышей *Mus musculus*, крыс *Rattus norvegicus* и у человека *Homo sapiens*, а также в культурах пинеалоцитов крыс и в опухоли гипофиза GНЗ клеток [27].

Нам представляются особенно важными данные об увеличении концентрации *D*-энантиомеров свободных аминокислот на ранних стадиях эмбрионального развития и ее уменьшения к моменту рождения [30, 31]. Например, в клетках мозга на 14-й неделе развития человеческого эмбриона до 60% всего свободного аспартата находится в *D*-форме. Однако к моменту рождения *D*-аспарат практически не обнаруживается. *D*-Asp осуществляет положительную обратную связь в синтезе мелатонина: подавляет выработку мелатонина пинеалоцитами, вызванную норадреналином. Концентрация *D*-Asp в гипофизе увеличивается в ответ на введение эстрогена, который в свою очередь увеличивает число пролактин-синтезирующих клеток и содержание пролактина в крови. Проллактин-синтезирующие клетки могут синтезировать *D*-Asp. Клонированный штамм опухолевых клеток гипофиза крыс (GНЗ) также может производить *D*-Asp.

В яичках содержание *D*-аспартата быстро увеличивается с 10-й по 40-ю неделю развития эмбриона. В яичках взрослых крыс *D*-аспарат обнаруживается в цитоплазме половых клеток, особенно его много в удлинённых сперматидях, а в интерстициальных и клетках Сертоли меньше. *D*-аспарат синтезируется в самих семявыносящих канальцах [31].

Более подробные данные о содержании *D*-аминокислот в органах и тканях животных и человека можно найти в книге [27].

### 2.2. Роль *D*-Asp в нервной системе

В нервной системе эмбрионов животных и человека *D*-Asp присутствует в значительных количествах. Так, высокое содержание *D*-Asp отмечено в нервной ткани многих морских животных: в головном мозге осьминогов *Octopus vulgaris*, каракатиц *Sepia officinalis* и кальмаров *Loligo vulgaris* в концентрации 8–15 мкмоль/г ткани, в мозговых ганглиях *Aplysia fasciata* *D*-Asp в концентрации 0.6–0.8 мкмоль/г ткани, в мозговых ганглиях омаров *Jasus lalandii* в концентрации 2.0–4.0 мкмоль/г ткани [32].

Многие данные свидетельствуют о том, что *D*-Asp способствует синтезу белков, участвующих в развитии нервной системы, и выступает в качестве медиатора или нейромодулятора в синапсах [26]. *D*-Asp высвобождается из пресинаптических окончаний и действует на постсинаптические рецепторы, которые могут увеличить локальную концентрацию цАМФ. Далее *D*-Asp окисляется *D*-аспаратоксидазой, которая локализована на постсинаптической мембране, что приводит к высвобождению  $H_2O_2$  и  $NH_3$ . Кроме того, известно, что свободный *D*-Asp может транспортироваться *L*-глутаматными переносчиками из синаптической щели в пре-

синаптические аксоны — это альтернативный способ удаления *D-Asp* из синаптической щели.

В сетчатке млекопитающих *D-Asp* не появляется в течение эмбриональной жизни, но в раннем послеродовом этапе, в частности через 5–7 дней после рождения его содержание достигает 350 нмоль/г ткани. После этого оно быстро снижается до уровня 30–50 нмоль/г ткани и остается на таком уровне на весь срок существования организма. Таким образом, повышение содержания *D-Asp* предшествует развитию зрения у животных. Кроме того, *D-Asp* играет определенную роль в зрении взрослых организмов: когда животное остается в темноте, концентрация *D-Asp* значительно снижается в сетчатке, а под воздействием света содержание *D-Asp* увеличивается до начального уровня. Возможно, этот эффект связан с действием рацемазы аспартата (фермент, преобразующий *L-Asp* в *D-Asp* и обратно), которая найдена в сетчатке и в головном мозге, поскольку ее активность в темноте снижается.

Таким образом, *D-Asp* является одним из ключевых факторов, влияющих на развитие центральной нервной системы, особенно в период внутриутробного развития и вскоре после рождения.

Важно, что *D-Asp* практически исчезает из нервной ткани взрослых животных, но содержание его увеличивается в эндокринных железах. Этот факт указывает на участие *D-Asp* в деятельности эндокринной системы (стероидогенез, сперматогенез, оогенез), но об этом речь пойдет ниже.

### 2.3. *D-Asp* в сперматозоидах

Первые исследования, подтвердившие участие *D*-аминокислот в функционировании эндокринной системы, были связаны с их обнаружением в составе половых клеток животных и человека.

*D-Asp* присутствует в гонадах самцов позвоночных животных, что указывает на его причастность к синтезу андрогенов. Было показано, что концентрация *D*-аспартата в семенной плазме и в сперматозоидах была значительно снижена у олигоастенотератодоноров («олиго» — недостаточная концентрация сперматозоидов в эякуляте, менее 20 млн/мл, по нормам ВОЗ; «астено» — сперматозоиды недостаточно подвижны, прогрессивно подвижных менее 25%, по нормам ВОЗ; «терато» — много аномальных, более 70%, по нормам ВОЗ), а у нормальных доноров (доноры, у которых эякулят соответствует нормам ВОЗ) концентрация составляла примерно  $80 \pm 12$  нмоль/мл семени, у олигоастенотерато,  $26 \pm 6$  нмоль/мл, а у азооспермиков (доноров, у которых отсутствуют сперматозоиды в эякуляте) —  $12 \pm 1.5$  нмоль/мл.

В сперматозоиде концентрация *D*-аспартата у нормального донора составляла 130 фмоль/шт, а у олигоастенотератодонора —  $60.5 \pm 5$  фмоль/шт [33]. Других типов *D*-аминокислот обнаружено не было. Исследователи пришли к выводу, что *D*-аспарагиновая кислота присутствует в семенной плазме и в сперматозоидах человека и ее концентрация коррелирует с мужской фертильностью (оплодотворяющая способность).

В ходе исследований было показано, что *D-Asp* в яичках локализуется в клетках Лейдига — клет-

ках, синтезирующих тестостерон, в венозной плазме крови яичек, в венах яичкового венозного сплетения, в эпидидимальных сперматозоидах (сперматозоиды из придатка яичка (эпидидимиса)), в удлинённых сперматидях (наиболее зрелых половых клетках при сперматогенезе). Поскольку *D-Asp* содержится в венозной крови яичек, отсюда он, по всей вероятности, переходит в жидкость венозного сплетения яичка, где и включается в сперматозоиды. Было показано, что *D-Asp* синтезируется в клетках Лейдига.

### 2.4. Роль *D-Asp* в женской половой системе

В [34] было показано, что *D-Asp* содержится в фолликулярной жидкости женских яичников и найдена прямая взаимосвязь между концентрацией этого энантиомера аминокислоты и качеством яйцеклеток.

В фолликулярной жидкости *D-Asp* присутствует в средней концентрации  $15.0 \pm 4.51$  нмоль/мл. Существует небольшая разница в концентрации *D-Asp* у пациенток в зависимости от возраста: у женщин в возрасте 22–34 лет (группа А, 10 женщин) содержание *D-Asp* составляет  $19.1 \pm 1.9$  нмоль/мл, а у пациенток в возрасте 35–40 лет (группа Б, 10 женщин) его содержание снижено до  $10.86 \pm 1.22$  нмоль/мл ( $p < 0.01$ ). Более того, концентрация *D-Asp* влияет на оплодотворяющую способность яйцеклеток сперматозоидами. Таким образом, концентрация *D-Asp* может рассматриваться как дополнительный параметр оценки качества ооцитов в программе технологий экстракорпорального оплодотворения ЭКО-технологий.

Установлено также, что *D-Asp* участвует в регуляции синтеза лютеинизирующего гормона (ЛГ).

### 2.5. Инкубация и криоконсервация сперматозоидов в присутствии *L/D*-энантиомеров аминокислот в ЭКО-технологиях

В работе [35] показано, что присутствие в среде *D*-аспартата улучшает процесс криоконсервации с последующей разморозкой спермы и достоверно увеличивает количество подвижных сперматозоидов на  $11 \pm 3\%$  ( $p < 0.05$ ) по сравнению с контрольными образцами. Присутствие в среде *L*-аспартата также увеличивает подвижность сперматозоидов, но в меньшей степени, на  $5 \pm 2\%$ . Возможно, перспективно включать *D*-аспартат в практику репродуктивных технологий.

### 2.6. Современная схема сперматогенеза

К настоящему моменту принятая схема сперматогенеза может быть дополнена рядом новых данных на основании исследований, проведенных на млекопитающих: крысах, кабанах [26, 36], а именно ключевыми регуляторными факторами спермато- и стероидогенеза являются *D*-аспарагиновая кислота (*D-Asp*) и оксид азота (NO).

*D-Asp* усиливает выработку тестостерона, действуя как в качестве активатора гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, так и в качестве местного регулятора стероидогенеза в гонадах. *D-Asp* стимулирует выработку хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), который в свою очередь влияет на увеличение содержания тестостерона в клетках Лейди-

га [30]. Клетки Лейдига млекопитающих вырабатывают один из переносчиков *L*-Glu, GLAST, который служит посредником для поглощения *D*-аспартата. Ингибирует эти процессы *L*-Cys (цистеин).

Механизм действия *D*-Asp на стероидогенез в клетках Лейдига был впервые описан в [37]. *D*-Asp индуцирует синтез белка StAr («steroidogenic acute regulatory protein» — стероидогенный регуляторный белок), способствующего перемещению холестерина на внутреннюю сторону митохондриальной мембраны в клетке Лейдига. С участием цитохрома P450<sub>ssc</sub> холестерин расщепляется, в результате чего первый метаболит в цепочке стероидогенеза, прегненолон, мигрирует в цитоплазму, где превращается в тестостерон.

Другим важным регулятором гормональной активности является NO [38, 39]. Оксид азота играет важную роль в сперматогенезе; в настоящее время стало известно, что он участвует и в гормональной регуляции в эндокринных железах. В тканях NO синтезируется из *L*-аргинина при помощи NO-синтазы (NOS), которая активируется под действием кальция и кальмодулина, а ингибирует ее эфир *N*-метиларгинин (*L*-NAME) [40].

NO участвует в регуляции репродуктивной системы. Клетки яичек содержат NO-цГМФ, который влияет на сперматогенез и стероидогенез. NO образуется в клетках Лейдига, где значительно снижает концентрацию тестостерона, выступая антагонистом по отношению к *D*-Asp.

Результаты эксперимента *in vitro*, в котором *D*-Asp и/или *L*-Arg (предшественник NO) были добавлены в гомогенат яичка, показали, что *D*-Asp вызывает повышение скорости выработки тестостерона ( $p < 0.01$ ), а *L*-Arg, напротив, приводит к существенному ( $p < 0.05$ ) ее снижению [36]. Одновременное присутствие двух веществ не изменяло содержания тестостерона в ткани.

Функциональные исследования на культуре клеток Лейдига и других клеток показали, что стадия преобразования холестерина ферментом P450<sub>ssc</sub> ингибируется NO.

Свободный *D*-Asp был найден в семенниках не только млекопитающих [26]. В сезон размножения амфибий и пресмыкающихся уровень *D*-Asp в гонадах самцов значительно увеличивается, способствуя увеличению выработки тестостерона и повышению его концентрации в плазме крови. Однако, в отличие от действия *D*-Asp в организме млекопитающих, в гонадах травяных лягушек *R. esculenta* реализуется обратное соотношение между концентрацией *D*-Asp и активностью тестостерона: подавляя синтез тестостерона в октябре, *D*-Asp блокирует процесс оплодотворения земноводных в холодное время года.

Приведенный материал убедительно свидетельствует о том, что *D*-Asp и NO синергетично взаимодействуют в регуляции репродуктивных систем.

## 2.7. *D*-Asp и окислительный стресс

Выше мы отмечали, что под действием оксидазы *D*-аспартата (*D*-AspO, распространена во всех тканях) *D*-Asp распадается на оксалоацетат, аммиак и перекись водорода. Перекись водорода относится к активным

формам кислорода (АФК), избыток которых опасен для жизни, поэтому она быстро гидролизуется либо каталазой, либо глутатионпероксидазой. Если глутатионпероксидаза своевременно не справляется с ликвидацией перекиси водорода, то возможно развитие окислительного стресса.

Обнаружено прооксидантное действие *D*-Asp в яичках препубертатных крыс в экспериментах *in vitro* [24]. Эксперименты *in vivo* показали, что введение *D*-Asp не привело к серьезным клиническим диагнозам и смерти, однако значительно повысилась концентрация активных форм кислорода, что и означает состояние окислительного стресса. Это воздействие может быть ответственно за физиологические эффекты в период полового созревания крыс.

В целом можно предположить, что отмеченные выше активирующие и ингибирующие эффекты *D*-Asp отражают регуляторную закономерность, известную в физиологии, когда малые концентрации эффекторов активируют биофизическую систему, а большие ингибируют ее.

## 2.8. Синтез лютеинизирующего гормона, гормона роста, гонадолиберина, окситоцина, вазопрессина

В эндокринных железах было отмечено высокое содержание *D*-Asp и *N*-метил-*D*-аспарагиновой кислоты (NMDA) [41], поэтому было важно выяснить их взаимодействие в регуляции стероидо- и гаметогенеза.

Известно, что NMDA стимулирует выброс нескольких гормонов из аденогипофиза [26, 42]. Иммуногистохимическое исследование показало, что NMDA-рецепторы собраны в специальных гормон-секретирующих клетках передней доли гипофиза, а также в нейронах гипоталамуса и ассоциированы с действием гонадотропного гормона (GnRH). NMDA — метилированная форма *D*-аспартата. По всей видимости, можно полагать, что: а) *D*-Asp — предшественник NMDA, б) они оба участвуют в гормональной регуляции организма.

Эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что введение *D*-Asp повышает концентрацию NMDA и стимулирует выработку лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пролактина в аденогипофизе. Этот эффект специфичен исключительно для *D*-Asp, так как введение других аминокислот (*L*-Asp, *D*-Ala, *L*-Ala, *D*-Glu, *L*-Glu) не приводило к подобным последствиям [26].

В экспериментах *in vitro* *D*-Asp непосредственно способствует выработке гормона роста (ГР) [38]. В экспериментах *in vivo* было показано, что *D*-Asp может действовать через посредника — NMDA, который отвечает за высвобождение ЛГ посредством активации гонадотропин-рилизинг-гормона (гонадолиберин, ГнРГ). Таким образом, *D*-Asp после преобразования в NMDA действует на гипоталамус и гипофиз и участвует в синтезе ГнРГ, что приводит к высвобождению ЛГ и гормона роста. *D*-Asp регулирует синтез и секрецию окситоцина (повышает уровень мРНК окситоцина в гипоталамусе). Кроме того, *D*-Asp повышает уровень мРНК вазопрессина.

Таким образом, можно предположить, что *D*-Asp играет важную роль в модуляции экспрессии генов и синтеза гормонов. Важно подчеркнуть, что предположение о существенном синергетическом эффекте во

взаимодействию *D*-Asp, NO и NMDA высказано здесь нами впервые.

### 2.9. Влияние *D*-Asp на эякулят млекопитающих

*D*-Asp включен в процесс синтеза тестостерона, и в ряде работ показано, что он напрямую влияет на качество эякулята [43]: он увеличивает общую подвижность сперматозоидов, долю быстрых сперматозоидов, количество сперматозоидов с прямой линией движения. Вместе с тем, хотя и существуют некоторые предположения, до сих пор не ясно, каким именно образом *D*-Asp увеличивает подвижность сперматозоидов.

Как было отмечено ранее, *D*-Asp является предшественником NMDA, который активирует NMDA-рецептор (глутаматный рецептор), представляющий собой кальциевый канал. В то же время кальций влияет на подвижность сперматозоидов, увеличивая интенсивность биения жгутиков при взаимодействии с анионом  $\text{HCO}_3^-$ .

С другой стороны, *D*-Asp может непрямым образом влиять на подвижность сперматозоидов, стимулируя клетки Лейдига к производству специфического полового гормона, включающегося в гипоталамус-гипофизарную систему активности гонадотропина. Подобный же вывод был сделан и в работе [44].

В этой работе авторы изучили влияние *D*-Asp на синтез ЛГ и тестостерона *in vivo* на человеке, а также молекулярный механизм включения *D*-Asp в гормональную регуляцию на крысах. У 87% мужчин (экспериментальная группа — 23 человека, контрольная группа — 20 человек) после эксперимента концентрация ЛГ повысилась на 33%, а тестостерона — на 42% ( $p < 0.001$ ).

Эксперименты на крысах подтвердили предложенный ранее другими исследователями молекулярный механизм синтеза и распределения гормонов (в гипофизе — регуляция посредством цГМФ, а в яичках — цАМФ). При этом данный вид регуляции специфичен только для *D*-энантиомера аспарагиновой кислоты. Кроме того, в тканях яичка и гипофиза обнаружили большие концентрации рацемазы *D*-аспартата, которая превращает *L*-Asp в *D*-Asp (и наоборот).

### 2.10. Физиологические и молекулярные механизмы старения

Известно, что в процессе старения происходит увеличение процентного содержания *D*-энантиомеров аминокислот в белках различных тканей организмов человека и животных. Этот процесс имеет термодинамическую природу: по оценке [45], энтропия гомохиральной цепи меньше энтропии гетерохиральной на величину

$$\Delta S = kN \ln(x_L \ln x_L + x_D \ln x_D),$$

где  $k$  — постоянная Больцмана,  $N$  — число мономеров в цепи,  $x_i$  — доля молекул  $i$ -го энантиомера в цепи. Таким образом, организм как неравновесная система, состоящая исключительно из *L*-энантиомеров, стремится к равновесию и, согласно принципу максимума энтропии, к балансу *L/D* энантиомеров.

В настоящее время не вызывает сомнений, что рацемизация аминокислот — это неизбежный процесс, сопровождающий старение организма, спонтан-

но происходящий во многих тканях различных организмов и, в частности, в организме человека.

Существует точка зрения, согласно которой рацемизация хиральных соединений в клетках в процессе старения носит не случайный характер, а формирует положительную обратную связь в системе регуляции процессов метаболизма, приводящую к развитию патологических состояний и ускорению старения: деградация белка → увеличение конформационной свободы → увеличение скорости рацемизации → конформационные и пространственные изменения → ускорение деградации [46, 47].

В составе белков наиболее нестабилен по отношению к рацемизации остаток аспарагина [46]. При его спонтанном деаминировании могут образовываться четыре продукта: *L*- и *D*-изомеры аспартата и изоаспартата. Но остаток аспарагиновой кислоты также нестабилен и изомеризуется с образованием *D*-изомеров аспартата и изоаспартата, а также *L*-изоаспартата [46, 48]. При окислительном стрессе неустойчивость аспарагина еще более возрастает [45]. Поскольку спонтанная деградация аспарагина идет с заметной скоростью, в ходе эволюции появился специальный механизм репарации его последствий: в клетках имеется специальный фермент — аминотрансфераза белкового изоаспартата (PIMT), — который специфично метилирует свободную  $\alpha$ -карбоксыльную группу *D*-аспартата или изоаспартата. Это облегчает образование сукцинимида, из которого затем образуется аспартат, но полной репарации до аспарагина не происходит [46].

Скорость рацемизации аспартата *in vivo* зависит от физико-химических характеристик окружающей среды. Так как концентрации солей, pH, температура флуктуируют весьма незначительно, скорость рацемизации аспартата зависит от соседних аминокислотных остатков, от расположения аспартата во вторичной структуре, от пространственного окружения, опосредованного третичной структурой. Во многих случаях образование сукцинимида происходит в терминальных концах белков, в открытых регионах на поверхности белков, а также на изгибах белковых цепей [49, 50].

Скорость рацемизации аспартата в белках и его процентное содержание может служить для определения времени жизни белков *in vivo*. В белках с большим временем жизни содержание *D*-аспартата постоянно, что является следствием равновесия между скоростью рацемизации и скоростью обновления белка. В структурных белках, обновления которых не происходит совсем, содержание *D*-аспартата линейно увеличивается с возрастом [49].

### Послесловие

В настоящем обзоре авторы предприняли попытку изложить собственные и литературные данные относительно функциональной значимости ионной и хиральной асимметрий.

Модельные расчеты избирательности ряда ионных каналов (в частности, калиевого, KcsA) при полной *L/D*-изомеризации или частичной замене *L*-Asp на *D*-Asp в фильтре KcsA [51], показали, что при полной *L/D*-замене происходят незначительные изменения ион-специфичных характеристик канала, однако при



замене *L*-Asp на *D*-изомер в фильтре существенно изменяются ионная избирательность канала по ионам щелочных металлов вплоть до полного исчезновения проводимости канала. Подобные эксперименты существенно затруднены *in vivo*, однако численный эксперимент позволяет предположить, что возможные при старении и патологиях процессы хиральной рацемизации приводят к драматическому изменению ионной специфичности клеточных мембран.

Ион-специфичные и энантиомер-специфичные процессы, по-видимому, существенны для всех стадий онтогенеза, включая оплодотворение яйцеклетки сперматозоидом. Физиологическим эффектом связывания рецепторов *zona pellucida* (прозрачная оболочка) яйца с мембраной головки сперматозоида является увеличение концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в сперматозоиде [52]. Молекулярный механизм этого процесса связан с открытием потенциалзависимых кальциевых ионных каналов *T*-типа в мембране головки сперматозоида в результате ее деполяризации при связывании рецепторов *zona pellucida* с рецепторами мембраны сперматозоида (действие прогестерона). Прогестерон в наибольшей степени влияет на увеличение концентрации ионов  $Ca^{2+}$  внутри сперматозоида, так как активирует натриевые ионные каналы и таким образом вызывает деполяризацию мембраны сперматозоидов.

Во избежание полиспермии при оплодотворении, во-первых, мембрана яйца сразу утрачивает способность сливаться с мембранами сперматозоидов после проникновения первого спермия (Just, 1919) (за счет изменения электрического потенциала плазматической мембраны яйца с  $-70$  мВ до  $+20$  мВ — поступление в яйцо ионов натрия за счет активации натриевых каналов, а также за счет активации Na-насоса (Na,K-АТФазы) (Д.Р. Бериташвили, 1973)), а во-вторых, за счет кортикальной реакции.

В результате этой реакции увеличивается концентрация свободных ионов кальция в клетке, мембраны кортикальных гранул сливаются с плазматической мембраной яйца, вызывая тем самым экзоцитоз их содержимого. Волна экзоцитоза содержимого кортикальных гранул распространяется по кортексу от места проникновения сперматозоида к противоположному концу яйца. За распространение кортикальной реакции непосредственно отвечают ионы кальция. Возникнув, процесс высвобождения кальция распространяется самопроизвольно. Свободный кальций способен вызвать выход связанного кальция из мест, где он аккумулировался, создавая при этом волну высвобождения ионов кальция и экзоцитоз кортикальных гранул. Это и есть цитоплазматическая кальциевая автоволна.

Существует еще одно ключевое биологическое явление, связанное с появлением череды симметрий на ранних стадиях эмбриогенеза [53]. Речь идет о *симметризации* — возникновении билатеральной (двусторонней) симметрии у зародышей, развивающихся из радиально-симметричных яиц. Явление симметризации изучено преимущественно у позвоночных животных. Плоскость симметрии, разделяющая зародыш на правую и левую стороны, и одновременно дорсо-вентральная полярность определяются до начала дробления

(осетровые рыбы, земноводные) или в конце периода дробления (акуловые рыбы, птицы, млекопитающие).

И еще одно соображение, связанное с аминокислотными асимметриями. Известно, что у людей имеется несколько аминокислот, которые относятся к классу «незаменимых». Они не синтезируются в организме и могут поступать в него исключительно с пищей. Для взрослого здорового человека незаменимыми являются 8 аминокислот: валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан и фенилаланин; для детей незаменимыми являются также аргинин и гистидин. По имеющимся данным, эти аминокислоты в функционально значимых количествах не встречаются в организмах млекопитающих. Из этого можно заключить, что для обеспечения надежности в работе системы *D*-аминокислотной регуляции в организмах в этой системе используются только те аминокислоты, которые имеют эндогенное происхождение и не являются незаменимыми.

Подытоживая материалы обзора, можно отметить, что стартовые процессы возникновения предшествеников живых клеток, связанные с возникновением молекулярной — хиральной и клеточной — ионной асимметрий, прямым образом транслируются на стартовые процессы оплодотворения яйцеклетки и начало ее деления у многоклеточных организмов. В этом, как нам представляется, состоит новое, расширенное понимание филогенетического закона Эрнста Геккеля.

Обе асимметрии, имеющие физико-химическую основу, способны перейти в поле информационных процессов. Относительно ионной асимметрии можно сказать, что она служит непосредственным регулирующим фактором для многих метаболических и транспортных процессов, а также основой важнейшего информационного процесса у многоклеточных организмов — нервного импульса. Для передачи информации аксон реализует двоичную систему: «да»/«нет». Наподобие химических хиральных переключателей [54] энантиомеры биологически значимых хиральных соединений могут быть ключевыми не только в комплементарных взаимодействиях, но и служить логическим элементом — переключателем информации, причем не только на уровне простого кодирования «да»/«нет», но и на уровне перекодирования «осмысленного» сигнала (рис. 2).

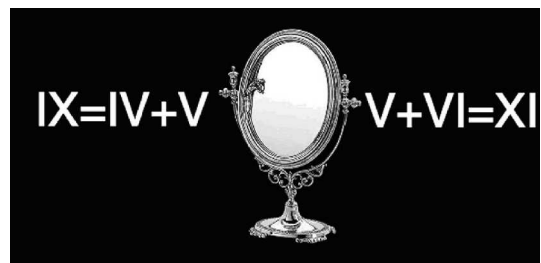


Рис. 2. Римская шутка

Авторы благодарят за помощь в работе Т. В. Юрову, А. Малык, И. Поволоцкую, С. Каминову, Е. Ю. Симоненко, С. А. Яковенко, А. В. Дмитриева, А. Э. Сидорову.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 10-08-90435-Укр\_а).

## Список литературы

1. Хокинг С., Пенроуз Р., Шимони А., Картрайт Н. Большое, малое и человеческий разум. М., 2008.
2. Грин Б. Ткань космоса: пространство, время и текстура реальности. М., 2009.
3. Александров П.С. // Успехи матем. наук. 1936. № 2. С. 3.
4. Физическая энциклопедия. В 5 т. М., 1988.
5. Пригожин И., Канделупи Д. Современная термодинамика. От тепловых двигателей до диссипативных структур. М., 2002.
6. Твердислов В.А., Яковенко Л.В. О происхождении предшественников живой клетки, возникновении ионной и хиральной асимметрий и о филогенетическом законе // Проблемы биологической физики / Под ред. В.А. Твердислова. М., 2010. С. 10.
7. Дайсон Ф.Дж. // Успехи физ. наук. 1971. **103**, № 3.
8. Опарин А.И. Жизнь как форма движения материи. М., 1963.
9. Твердислов В.А., Яковенко Л.В. // Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон. 2008. № 3. С. 3.
10. Блюменфельд Л.А. Проблемы биологической физики. 2-е изд. М., 1977.
11. Шноль С.Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М., 1979.
12. Твердислов В.А., Тихонов А.Н., Яковенко Л.В. Физические механизмы функционирования биологических мембран. М., 1987.
13. Johnson A.P., Cleaves H.J., Dworkin J.P. et al. // Science. 2008. **322**. P. 404.
14. Бакстон Ш., Робертс С. Введение в стереохимию органических соединений. М., 2005.
15. Твердислов В.А., Яковенко Л.В., Жаворонков А.А. // Журн. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. 2007. **LI**, № 1. С. 13.
16. Fujii N., Saito T. // Chem. Record. 2004. **4**. P. 267.
17. Goldanskii V.I., Kuz'min V.V. // Nature. 1991. **352**. P. 114.
18. Small D.M. // Handbook of lipid research / Ed. by D. J. Hanahan. N. Y.; L., 1986.
19. Haldane J.B.S. // The Origins of Prebiological Systems / Ed. by S. Fox. N. Y., 1965.
20. Bernal J.D. The Origin of Life. L., 1967.
21. Яковенко Л.В., Твердислов В.А. // Биофизика. 2003. **48**, № 6. С. 1137.
22. Твердислов В.А., Жаворонков А.А., Юрова Т.В., Яковенко Л.В. // Экология урбанизированных территорий. 2008. № 2. С. 6.
23. Яковенко Л.В., Кожевников А.А., Твердислов В.А., Салов Д.В. // Нелинейные явления в открытых системах. М., 1997. С. 109.
24. Chandrashekar K.N., Muralidhara. // Amino Acids. DOI 10.1007/s00726-009-0288-x.
25. D'Aniello A., D'Onofrio G., Pischetola M. et al. // J. Biol. Chem. 1993. **268**, N 36. P. 26941.
26. D'Aniello A. // Brain Res. Rev. 2007. **53**. P. 215.
27. Твердислов В.А., Ивлиева А.А., Яковенко Л.В. Лекции по биофизике. Ионная и хиральная асимметрии как физические факторы биогенеза и онтогенеза. М., 2010.
28. Сидорова В.В., Твердислов В.А. // Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон. 2005. № 5. С. 44.
29. Ивлиева А.А., Твердислов В.А. // «Биохимическая физика». IX ежегодная международная молодежная конференция ИБХФ РАН-ВУЗЫ. М., 2009. С. 104.
30. Furuchi T., Homma H. // Biol. Pharm. Bull. 2005. **28**, N 9. P. 1566.
31. Dunlop D.S., Niedle A., McHale D. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1986. **142**. P. 27.
32. Spinelli P., Brown E., Ferrandino G. et al. // J. Cell. Physiol. 2006. **206**. P. 672.
33. D'Aniello G., Ronsini S., Guida F. et al. // Fertility and Sterility. 2005. **84**, N 5. P. 1444.
34. D'Aniello G., Grieco N., Di Filippo M.A. et al. // Human Reproduction. 2007. **22**, N 12. P. 3178.
35. Каминова С.Ю., Симоненко Е.Ю. // Тез. докл. конф. «Ломоносов-2010». Секция «Физика». М., 2009. Т. 1. С. 87.
36. Lamanna C., Assisi L., Vittoria A. et al. // Theriogenology. 2007. **67**. P. 249.
37. Nagata Y., Homma H., Matsumoto M., Imai K. // FEBS Lett. 1999. **454**. P. 317.
38. Rosselli M., Keller P.J., Dubey R.K. // Human Reproduction Update. 1998. **4**, N 1. P. 3.
39. Dubey N., Pathak N., Lal B. // Gen. Compar. Endocrinol. 2009. **160**. P. 12.
40. Dixit V.D., Parvizi N. // Anim. Reprod. Sci. 2001. **65**. P. 1.
41. D'Aniello A., Fiore M.M. di, Fisher G.H. // FASEB J. 2000. **14**, P. 699.
42. D'Aniello G., Tolino A., D'Aniello A. et al. // Endocrinology. 2000. **141**, N 10. P. 3862.
43. Macchia G., Topo E., Mangano N. et al. // Anim. Reprod. Sci. 2009.
44. Topo E., Soricelli A., D'Aniello A. et al. // Reproductive Biol. Endocrinol. 2009. **7**. P. 120.
45. Ingrosso D., D'Angelo S., Carlo E. di et al. // Eur. J. Biochem. 2000. **267**. P. 4397.
46. Fujii N., Momose Y., Harada K. // Intern. J. Peptide Protein Res. 1996. **48**. P. 118.
47. Navarro C.L., Cau P., Levy N. // Hum. Mol. Genet. 2006. **15**, N 2. P. 151.
48. Fujii N., Satoh K., Harada K., Ishibashi K. // J. Biochem. 1994. **116**. P. 663.
49. Ritz-Timme S., Collins M.J. // Ageing Res. Rev. 2002. **1**. P. 43.
50. Kuge K., Brack A., Fujii N. // Chemistry. 2007. **13(19)**. P. 5617.
51. 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.
52. Гилберт С. Биология развития: В 3 т. Т. 1. М., 1993.
53. Биологический энциклопедический словарь. 2-е изд., исправл. М., 1986.
54. Canary J.W., Zahn S. US Patent Issued. 2003. 1 April.

**Ionic and chiral asymmetries as physical factors of biogenesis and ontogenesis****V. A. Tverdislov<sup>1,a</sup>, L. V. Yakovenko<sup>1,b</sup>, A. A. Ivlieva<sup>1</sup>, I. L. Tverdislova<sup>2</sup>**<sup>1</sup>*Department of Biophysics, Faculty of Physics, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia.*<sup>2</sup>*Department of Physical Chemistry of Biological Membranes, Faculty of Biology, M. V. Lomonosov Moscow State University, Moscow 119991, Russia.**E-mail: <sup>a</sup>tverdislov@mail.ru, <sup>b</sup>leo.yakovenko@mail.ru.*

The proposed approach to the evolution of the universe and life on the Earth is based on general physical principles that lead to the assertion that their rise was made possible through the chain of emergencies and collapses of symmetries in the states of dynamic systems.

The hypothesis is proposed and substantiated that the phylogenetic law of Haeckel (each species in its ontological development repeats its evolutionary history) might be extended so as to include two comparable from the point of view of Biophysics processes: emergence of the discrete predecessors of the cell in the ancient Ocean and initial stages of embryogenesis. A new proposition is made and grounded that formation of the two fundamental biological asymmetries (cellular — ionic, and molecular — chiral) are similar and constitute coupled bifurcations that gave rise to the life on the Earth and the individual life of a multicellular organism.

This work is aimed at the solution of the principal contradiction between the notions of essentially thermodynamic non-equilibrium nature of all living cells and conventional equilibrium models of their origination. The authors (and their colleagues) give first experimental evidence that the original deviation of the living cells predecessors from the state of thermodynamic equilibrium may be directly related to the spontaneous generation of the two fundamental biological asymmetries (ionic and molecular) in the ocean thin surface layer.

The ionic asymmetry predefined the ability of discrete protocells to react on external stimuli which was the necessary condition of their inclusion into the process of biological evolution whereas the chiral asymmetry predetermined the unique molecular stereospecificity of carbon compounds in the processes of biosynthesis and metabolism.

Enantiomers of biologically important chiral substances may not only play a key role in complementary interactions but also serve as a logical element for triggering information and not only at the level of simple coding of the type “yes/no” but also at the level of conversion of “sensible” signals.

*Keywords:* chirality, biological evolution, developmental biochemistry, systems biology.

PACS: 87.18.Vf, 87.15.B-, 87.23.Kg.

*Received 1 December 2010.*

English version: *Moscow University Physics Bulletin* 2(2011).

**Сведения об авторах**

1. Твердислов Всеволод Александрович — докт. физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой; тел.: (495) 939-11-95, e-mail: tverdislov@mail.ru.
2. Яковенко Леонид Владимирович — докт. физ.-мат. наук, доцент, профессор; тел. (495) 939-30-07, e-mail: leo.yakovenko@mail.ru.
3. Ивлиева Анна Александровна — студентка; e-mail: ivlievaanna@gmail.com.
4. Твердислова Ирина Леонидовна — канд. хим. наук, ст. науч. сотр.; e-mail: itverd@mail.ru.