

Эволюционный аспект самоорганизации белка

© Е. Рапис

Лаборатория прикладной физики Тель-Авивского университета,
64230 Рамат-Авив, Израиль

(Поступило в Редакцию 13 ноября 2007 г.)

Многочисленные экспериментальные данные (опубликованные в 1988–2006 гг.) показали, что при дегидратации (высыхании) открытой, далекой от термодинамического равновесия системы белок–вода в 100% случаев происходит абиогенная самоорганизация белка с усложнением структуры, появлением трехмерной супрамолекулярной архитектуры с синхронной репликацией спиральных вихрей и образованием доменов (клеток) с ядрами с основной зеркальной спиральной симметрией правого и левого вращения, характерной для белка в живом организме. В многокомпонентном растворе, например сыворотке крови, при испарении растворителя возникает морфологическая структура белка, которая полностью соответствует морфологии его однокомпонентной системы. Таким образом, наблюдается конкурентная активность белка при его фазовом переходе в процессе самоорганизации.

Эти данные в свете новой эволюционной химической теории, основанной на концепции А.П. Руденко, позволяют выдвинуть гипотезу о появлении эволюционирующих свойств у белка в неравновесных, далеких от термодинамического равновесия условиях, поскольку источником энергии катализа и автокатализа может быть энергетически активная самоорганизующаяся система белка в процессе его фазового перехода при дегидратации однокомпонентной системы белок–вода.

Одним из важных аргументов в пользу предлагаемой гипотезы является наличие в данных неравновесных условиях опыта *in vitro* основного вида симметрии (спиральной зеркальной правого и левого вращения), присущей всей живой природе, белку в живом организме *in vivo*, а также процессу абиогенной самоорганизации белка *in vitro*.

PACS: 87.14.E-, 87.15.Cc, 87.15.Zg

Для того чтобы пролить свет на проблему эволюции живой материи из неживой, необходимо уловить переходную фазу белка и найти принципиально важное связующее звено между процессами его самоорганизации в биотических и абиотических условиях.

Изучая информацию о предбиологических эволюционных процессах, ученые построили цепь от геохимических явлений — минералообразования — к автокатализу (или эволюционному катализу). Общим направлением работ в лабораториях по абиогенному синтезу сложных органических соединений, в первую очередь, является создание аминокислот из простых исходных веществ: воды, аммиака, метана, окиси и двуокиси углерода, азота, водорода, кислорода. Их смеси подвергали нагреванию, воздействию электроразрядов и ударных волн и др. Самые различные влияния вызывали синтез аминокислот и других органических соединений. Возможность естественного возникновения отдельных аминокислот в условиях первичной Земли теперь не вызывает сомнений. Но дальше существует тупиковая ситуация, поскольку до сих пор не было данных о способности молекул белка, составленных из аминокислот, к самопроизведению.

Преобладает представление о том, что аминокислотные последовательности и полипептиды не способны к репликации, т.е. к прямому автокатализу. В то время проведенные нами в 1988–2006 гг. многочисленные эксперименты [1–16] дали возможность визуально наблюдать динамику самоорганизации белка *in vitro* при дегидратации (высыхании) открытой неравновесной од-

нокомпонентной системы белок–вода с выпадением белка в осадок. Они позволяют уже сейчас провести первую интерпретацию полученных результатов и попытаться ответить на вопрос: имеют ли какое-либо отношение полученные данные о самоорганизации белка в неравновесных условиях (в открытой системе) к выявлению эволюционирующих свойств белка и, прежде всего, к явлениям катализа и автокатализа.

Для того чтобы понять результаты в эволюционном аспекте, необходимо рассмотреть полученные факты в свете современной эволюционной химической концепции, основоположником которой является А.П. Руденко [17]. Ее положения следующие: белок является единственным катализатором в живом организме, по словам А.П. Руденко, жизнь начинается с момента, когда появляется каталитическая система, которая обретает возможность делиться в пространстве. Именно такая система выступает основным претендентом на роль промежуточной модели между живым и неживым.

Чтобы научиться управлять химическими процессами, эволюционная химия сегодня поднялась до уровня междисциплинарных интересов химии, физики и биологии, так как ее базисом являются процессы биокатализа. Катализаторы определены самой природой — это белки, но до последнего времени оставалось неясным, в каких условиях белок становится катализатором. Считается, что важную критическую роль играют неравновесные условия. И поэтому в основе направления эволюционной биологии лежит открытие альтернативной неравновесной термодинамики [18].

На основе указанных представлений А.П. Руденко выдвинул теорию саморазвития открытых каталитических систем [17]. Очень скоро она была преобразована в общую теорию химической эволюции и биогенеза (1950–1960). Сущность этой теории состоит в том, что эволюционирующими веществами являются катализаторы, а не молекулы. В рамках функционального подхода к эволюционной химии прежде всего изучается катализ и выявляются законы, которым подчиняются процессы самоорганизации химических систем. Роль каталитических явлений усиливается по мере усложнения состава и структуры этих систем. Именно поэтому некоторые ученые стали связывать химическую эволюцию с самоорганизацией каталитических систем.

Саморазвитие, самоорганизация и самоусложнение таких систем происходят за счет постоянного притока „трансформированной“ энергии самоорганизации. Основным источником энергии является базисная каталитическая реакция, и потому максимальное эволюционное преимущество получают такие каталитические системы. Именно они являются не только источником энергии, но и орудием отбора наиболее прогрессивных эволюционных соединений, причем катализ неизменно сопряжен с автокатализом. В то же время доказано, что в ходе предбиологической и биологической эволюции конкурентноспособными могут быть только субстраты с автокаталитическими свойствами [19].

Таким образом, в эволюционной химии проблеме самоорганизации отводится существенное место. В то же время самоорганизация является движущей силой, которая ведет вверх к эволюции биологического мира из неживой материи [20]. Согласно концепции А.П. Руденко [17], теория самоорганизации отражает законы такого существования динамических систем, которое сопровождается их восхождением на все более высокие уровни сложности в системной упорядоченности или материальной организации, причем это возможно только в неравновесных условиях. В сущности речь идет об использовании химического опыта живой природы.

Происходит своеобразная биологизация химии. Химический реактор предстает как некое подобие живой системы, для которой характерны саморазвитие и определенные черты поведения. Под эволюционными проблемами понимают проблемы самопроизвольной самоорганизации новых химических соединений без участия человека. Эти соединения являются более сложными и более высокоорганизованными продуктами по сравнению с исходными веществами. Поэтому эволюционную химию заслуженно считают предбиологией, наукой о самоорганизации и саморазвитии химических систем. До последней трети XX века об эволюционной химии ничего не было известно.

Результаты и их обсуждение

Рассматривая полученные нами экспериментальные результаты [1–16] в свете приведенных достижений эволюционной химии и теории самоорганизации, приходим

к заключению о том, что, изменив условия синтеза материи и варьируя термодинамические и кинетические параметры, мы создали неравновесные условия при высыхании открытой системы белок–вода. Таким образом, нам удалось добиться возможности управления свойствами материала, измеряя их в направлении самоорганизации. Мы получили неравновесное или метастабильное состояние белка, обладающее тем не менее некоторой стабильностью (по терминологии Оствальда) с усложнением его структуры, с появлением ван-дер-ваальсовых связей, с образованием трехмерной супрамолекулярной архитектуры в процессе самоорганизации — с нано- до макроуровня. Эти факты наглядно подтверждают представления [19] об особом типе поведения, который устанавливается в сильно неравновесных условиях. При таком подходе жизнь перестает противоречить обычным законам физики. Можно добавить, что она становится моделируемой, так как известно, что генерация самоорганизации определяется супрамолекулярной нанохимией, при этом развиваются химические системы высокой сложности, взаимодействующие через нековалентные межмолекулярные силы [20].

В то же время существует зависимость между структурой молекул или комплексов и реакционной способностью веществ. Впервые на повышение энергетической неравновесности при слабых химических связях обратил внимание А.М. Бутлеров [21]. Такие соединения способны легко и быстро разрываться и поляризоваться, за счет чего белок простейшим образом взаимодействует со средой, освобождая энергию. Это качественно изменяет поведение белка, усиливая его реакционную подвижность. Вслед за неизбежным возникновением на этом пути супрамолекулярной химии рождаются энергетические особенности под влиянием коллективных слабых магнитных полей (ван-дер-ваальсовых связей).

Полученные результаты исследований белка при фазовых переходах (в процессе высыхания открытой системы биологических жидкостей) [1–16] позволили визуально устанавливать конкурентную активность белка. Например, было показано, что при конденсации и отвердевании сыворотки крови в ее высыхающей пленке возникает только одна морфологическая картина, свойственная белку „протос“ (рис. 1). Морфология любых других ингредиентов, присутствующих в данной многокомпонентной системе, не выявлялась. Можно считать, что причиной такой активности белка при его фазовом переходе является наличие „активной среды“ в неравновесных условиях, с неизменным появлением спиральных наиболее высокочастотных автоволновых процессов, которые, как известно, подавляют все низкочастотные колебания, делая эти среды конкурентно активными. Опыты показали, что в динамике автоволновые колебания синхронизируются, ускоряются и занимают всю площадь системы, создавая явление автокатализа [22].

Наши наблюдения визуально показали динамику процесса самоорганизации с синхронным самокопированием и появлением множественных репликаций, структур

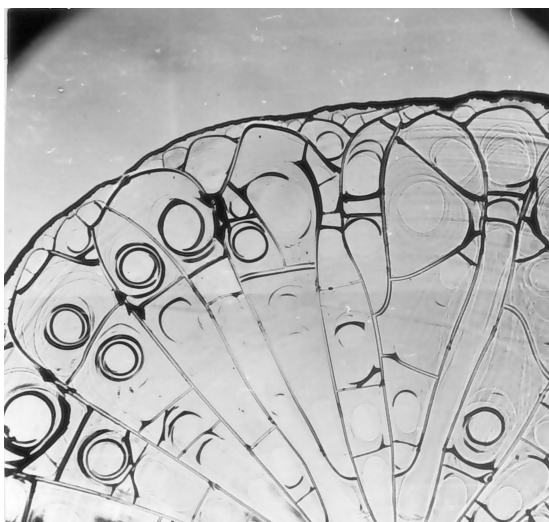


Рис. 1. Неравновесная пленка белка „протос“ (высушенная капля сыворотки крови человека) с геометрически подобными блоками (клетками) с ядрами. Оптический микроскоп. Увелич. 200.

с одинаковым типом симметрии основного вида — зеркальной правого и левого вращения, с образованием доменов и ядер (рис. 2–4). Картина захватывала все пространство высыхающего материала, была повторяемой и совершенно определенной. В осадке получали исключительно одну морфологию белка, тогда как морфология других веществ многокомпонентной системы подавлялась. Важно, что проведенный нами эксперимент позволяет реально сопоставить и оценить с единых позиций результаты поведения системы раствора белка и растворов ДНК и РНК в различных соотношениях. Опыты показали, что в растворах ДНК и РНК при высыхании, в отличие от раствора белка, не возникает репликаций, самокопирования и процесса самоорганизации.

На основе полученных результатов была выдвинута гипотеза о том, что самоорганизация белка определяет его каталитические и автокаталитические свойства в силу своей энергетической активности, способности к синхронной репликации (рис. 2–4) с усложнением структуры (рис. 3, 4), обладающей свойствами конкурентной активности (рис. 1).

Одним из важных аргументов в пользу предлагаемой гипотезы является наличие в неравновесных условиях опыта *in vitro* основного вида симметрии (спиральной, зеркальной, правого и левого вращения) (рис. 3), присущей всей живой природе, белку в живом организме *in vivo*, а также процессу абиогенной самоорганизации белка *in vitro* (рис. 3). Такой вид симметрии не встречается в кристаллической равновесной форме белка.

Полное соответствие морфологии пленки при высыхании многокомпонентного раствора белка (например, сыворотки крови) и однокомпонентного раствора

белок–вода позволяет говорить о конкурентной активности белка при его абиогенном неравновесной фазовом переходе в процессе самоорганизации.

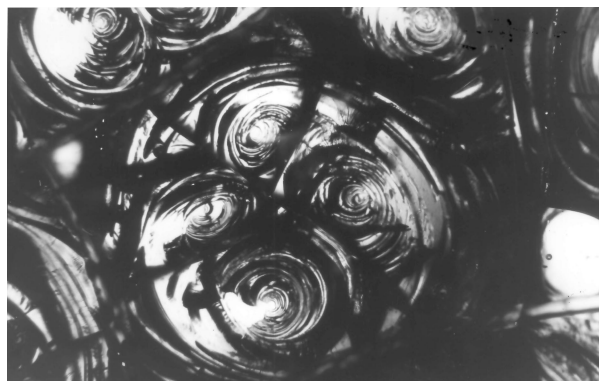


Рис. 2. Усложненная трехмерная структура белка. Синхронное копирование спиральных вихрей. Появление в ядре „материнской“ спирали деления центрального поля с образованием четырех „дочерних“ вихрей (типа soil-coil). Оптический микроскоп. Увелич. 140.

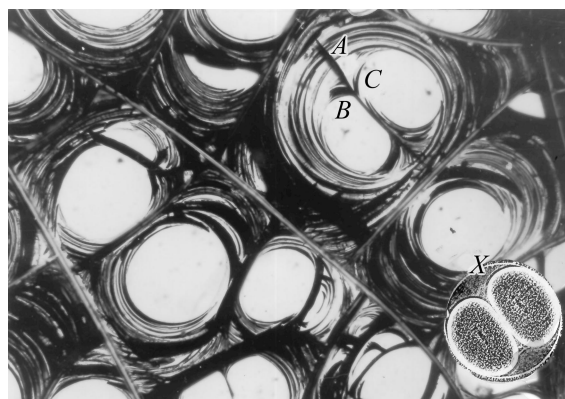


Рис. 3. Синхронное копирование спиральных вихрей белка при высыхании открытой системы белок-вода. Деление центра (ядра) первичной спирали (A) с образованием зеркальной симметрии правого и левого вращения *in vitro* (B, C). Оптический микроскоп. Увелич. 120. Внизу (x) подобное деление яйца змеи *in vivo*. Оптический микроскоп. Увелич. 185.

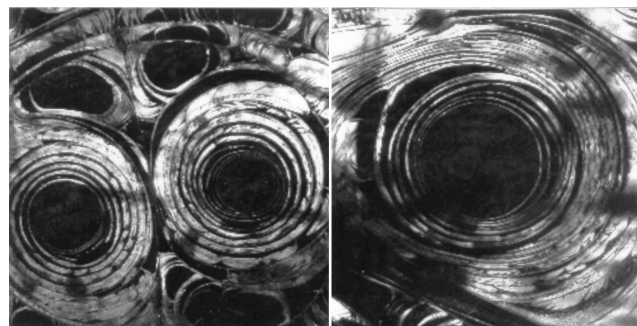


Рис. 4. Усложненная супрамолекулярная архитектура белка с выраженной периодичностью и с самокомплементарной организацией в виде „ключ к замку“. Конфокальный сканирующий лазерный электронный микроскоп. Увелич. 1 500 000.

Таким образом, с позиций эволюционной химии метод дегидратации открытой, далекой от термодинамического равновесия системы белок–вода критически важен и адекватен для изучения эволюционного аспекта белка, поскольку он позволяет создавать и изучать открытую абиогенную энергетически активную и конкурентоспособную систему самоорганизации, рождающую эффект катализа и автокатализа.

Выявленные нами свойства белка — способность при неравновесных условиях существования на Земле открытой системы (при естественном высыхании), при комнатной температуре и атмосферном давлении с автоволновыми колебаниями развивать описанный нами эффект, который приводит к пространственно-временному упорядочению (структурообразованию), а следовательно, к процессу самоорганизации — все эти особенности белка можно, по-видимому, отнести к достижениям предбиологического эволюционного отбора.

Результаты наших исследований позволили по-иному подойти к пониманию эволюционной и информационной „технологии“ белка в неравновесном состоянии *in vitro* и *in vivo*. Указанные „технологические“ процессы при конденсации в неравновесных условиях при комнатной температуре и атмосферном давлении превращают систему белок–вода в активную среду с автоволновыми колебаниями, которые, как известно, играют основную информационную роль в биологической системе, определяя специфический конформационный переход белка в неравновесное состояние при его самоорганизации. В этом состоянии проявляется поведенческая активность белка, он становится источником энергии, способным к работе. Эти процессы сопряжены с информационным принципом самосборки наночастиц белка по типу „ключ в замке“ (рис. 4) в твердой его фазе. Такая система может существовать самостоятельно, и в то же время она обладает богатыми эволюционными возможностями. Простота условий отличает неравновесные пленки белка „протос“ от пленок небелковой природы, которым для появления процесса самоорганизации с хаотической неравновесной динамикой требуются более специфические условия: высокие или низкие температуры, давление и т. д.

Термодинамические и кинетические характеристики белка, необходимые для возникновения его самоорганизации, одинаковы независимо от его химических ковалентных связей. Эти свойства присущи всему классу белковых полимеров, возникающих в ходе предбиологической эволюции в процессе конкурентного отбора. Исходя из такого предположения можно считать, что белок в живом организме выполняет универсальную информационную функцию активности. Его самоорганизация в неравновесных условиях является источником жизненной энергии.

Как видно, полученные нами экспериментальные данные во многом согласуются с общей теорией химической эволюции и биогенеза, построенной на основе концепции А.П. Руденко. Они позволяют выдвинуть

гипотезу о появлении эволюционирующих свойств белка только в условиях, предписанных данной теорией, а именно в открытой, далекой от термодинамического равновесия системе белок–вода.

Из приведенных экспериментальных фактов становится очевидной функция аденазин-три-фосфорной кислоты (АТФ) в эволюционировании белка. Результаты демонстрируют, что процесс самоорганизации белка происходит в отсутствие АТФ в однокомпонентной системе белок–вода. Это лишний раз подтверждает теорию самоорганизации в отношении энергетически активной самодостаточности самоорганизующихся систем. С другой стороны, эксперименты выявили, что быстрое удаление воды из системы (ее испарение), а затем добавление воды являются достаточными критическими условиями, которые необходимы для генерации повторных циклов самоорганизации и последующего растворения белка. Стало понятно, что именно эту важную функцию природа предназначила выполнять химическому механизму АТФ–АДФ (аденазин-ди-фосфорная кислота), поскольку известно, что быстрый гидролиз АТФ забирает воду из системы белок–вода, а возникающая при этом АДФ также быстро отдает воду.

Эволюция биосферы и составляющих ее экосистем идет в целом в сторону возникновения все более совершенных, т. е. устойчивых и экономных круговоротов веществ и энергии. В этом отношении эволюционные способности белка беспрецедентны, его возможность циклически повторять процесс самоорганизации при быстрой дегидратации и гидратации с помощью циклически действующего химического механизма АТФ–АДФ подчеркивает исключительно экономически выгодное, „безотходное“ расходование материала (белка).

Способность белка адаптироваться к простым природным условиям существования на Земле можно считать одним из стимулов к созданию удивительно разнообразной живой природы с несравненной эволюционной потенциальностью химических соединений.

Нанотехнология белка

Использованная нами экспериментальная технология высыхания (дегидратации и осаждения) белка из открытой, далекой от термодинамического равновесия системы белок–вода при комнатной температуре и атмосферном давлении позволила получить наноструктуры белка в 100% проведенных опытах от нано- до макроуровня. Об этом с достоверностью свидетельствовали данные рентгеноструктурного и электронно-микроскопического исследования, где порядок начинался с 1 nm и достигал макромасштаба [4–16]. Примененный метод позволил получить наноструктуры белка как усложнением и упорядочением в процессе самоорганизации в неравновесных условиях с наноуровня, поэтому можно назвать эту технологию нанотехнологией.

Возникает вопрос, обладает ли такая нанотехнология какими-то универсальными свойствами, которые могут

способствовать пониманию нанотехнологических приемов вообще? Можно гипотетически представить себе, что универсальность самоорганизации материи является предпосылкой для наличия общих свойств различных нанотехнологий в том случае, если бы они базировались на одном принципе с белком, а именно на принципе самоорганизации.

Возможно, нанотехнологии — это не просто переход к манипуляциям на более мелких масштабах (на уровне атомов или молекул), как считают многие. На наш взгляд, целесообразно рассмотреть и другую точку зрения. Так, например, по мнению академика Ю.Д. Третьякова нанотехнология — это технология, основанная на работе с молекулами и атомами, но она включает в себя атомную сборку молекул, локальную стимуляцию химических реакций на молекулярном уровне. Нет ли в этом определении, в некотором смысле, обращения к процессам самоорганизации? Если речь идет об атомной сборке молекул без участия человека, то значит, процесс идет самопроизвольно и ничем не отличается от самосборки или самоорганизации. Более определенно о самоорганизации в нанонауке и в нанотехнологии свидетельствует работа [20], в которой говорится о том, что для нанотехнологии скорее характерны коллективные действия, чем маленькие размеры. Исходя из этих высказываний можно предполагать, что нанотехнология — это принципиально новый подход к работе с материалом, имеющий что-то общее с принципом нанотехнологии белка, непосредственно сопряженным с процессом самоорганизации.

Хорошо известно, что сам по себе наномасштаб уже имеет принципиальные отличия. Так, к примеру, кристаллическая решетка одинакова на любом масштабе, она не зависит от размера. В то же время наноструктуры зависят от масштаба. Или, например, порядок в живой природе начинается с наноуровня и идет до макроуровня. Только с наномасштаба происходит функционирование живого: деление, размножение и все другие процессы самоорганизации, поэтому технологию живой природы можно смело причислить к нанотехнологии. Но в живом организме принцип нанотехнологии, несомненно, основан на самоорганизации в неравновесных условиях. Возможно, что в нанотехнологиях неорганического мира имеется что-то подобное или близкое, однако эта гипотеза требует осмысления и тщательной экспериментальной проверки.

Нельзя исключать предположение о том, что при переходе человечества от более простых технологий к классу новейших нанотехнологий следует учитывать уже известные особенности наномасштаба, его специфику, которая ярче всего проявляется в нанотехнологии живого, а именно в его самоорганизации с наноуровня. В модели высыхания белка можно наблюдать за динамикой его нанотехнологического процесса, который приобретает базисные свойства самоорганизации, необходимые для возникновения эволюционирующего субстрата. Иначе говоря, в случае с белком речь идет

о самом эффективном нанотехнологическом изобретении природы, который приводит, в конечном итоге, к созданию живой материи. Поскольку этот процесс имеет такое глобальное значение, может быть, следует иметь в виду этот пример, используя его как природный эталон, который может оказаться с какой-либо степенью полезным в понимании сущности нанотехнологии в целом.

Мы полагаем, что проведенный эксперимент с абиогенной самоорганизацией белка при использовании метода его осаждения из открытой системы позволил не только разгадать секрет нанотехнологии белка при его самоорганизации, но и, возможно, при тщательном экспериментальном изучении подскажет наиболее целесообразные подходы к управлению свойствами других материалов, а также к созданию новых конструкций, обучаясь у природы. Не исключено, что он может оказаться полезным на пути поиска наиболее выгодных альтернативных источников энергии. Можно экспериментально создать систему циклического повторения самоорганизации белка, управляемого подачей и удалением воды с различными механизмами управления — механическим или химическим (АТФ–АДФ).

Заключение

1. Белок, в отличие от других ингредиентов живого (ДНК, РНК), способен в неравновесных условиях не только к биогенной, но и к абиогенной самоорганизации. Его самоорганизация из полипептидов *in vitro* сопровождается появлением устойчивого усложнения, пространственно-временного упорядочения с образованием доменов (клеток) с ядрами, с синхронной репликацией такой химической структуры, а также с появлением конкурентно активных свойств.

2. Нами выдвинута гипотеза о том, что система самоорганизации белка создает каталитические и автокаталитические свойства в силу своей энергетической активности и способности к синхронной репликации с усложнением химической структуры, обладающей конкурентной активностью. Метод дегидратации открытой, далекой от термодинамического равновесия системы белок–вода критически важен для изучения эволюционного аспекта протеина, поскольку он позволяет создавать и изучать *in vitro* динамику открытой энергетически активной системы самоорганизации белка.

3. Экспериментально установлен принцип нанотехнологии эволюционирующего субстрата живого — белка. Это дает возможность начать развитие нового направления нанотехнологии, основанного на копировании реальной экспериментальной модели абиогенного синтеза белка при его самоорганизации в неравновесном состоянии. Этот процесс является наиболее выгодным природным источником энергии, который возникает циклически при повторной самоорганизации белка. Искусственное копирование подобной модели может служить прообразом „живой машины“, создающей альтернативный энергетический ресурс.

Выражаю глубокую признательность проф. М. Я. Амуся за чтение рукописи и критические замечания к работе.

Список литературы

- [1] *Rapis E.* // Письма в ЖТФ. 1988. Т. 14. Вып. 17. С. 1561–1564.
- [2] *Rapis E.* // Письма в ЖТФ. 1995. Т. 21. С. 13–20.
- [3] *Rapis E.* // Письма в ЖТФ. 1997. Т. 23. С. 28–38.
- [4] *Rapis E.* // ЖТФ. 2000. Т. 70. Вып. 1. С. 122–133.
- [5] *Rapis E.* // ЖТФ. 2001. Т. 71. Вып. 10. С. 104–111.
- [6] *Rapis E.* // Techn. Phys. 2001. Vol. 46. N 10. P. 1307–1319.
- [7] *Rapis E.* // ЖТФ. 2002. Т. 72. Вып. 4. С. 139.
- [8] *Гольбрайх Е., Рapis Е., Моисеев С.С.* // ЖТФ. 2003. Т. 73. Вып. 10. С. 116.
- [9] *Rapis E.* Белок и жизнь (Самоорганизация и симметрия наноструктур белка). Иерусалим; Москва: „Милта-ПКПТИТ“, 2003. 257 с.
- [10] *Rapis E.* // Techn. Phys. 2003. Vol. 48. N 12. P. 1575–1578.
- [11] *Rapis E.* // ЖТФ. 2003. Т. 73. Вып. 4. С. 137.
- [12] *Rapis E.* // ЖТФ. 2003. Т. 73. Вып. 12. С. 76–80.
- [13] *Rapis E.* // ЖТФ. 2004. Т. 74. Вып. 4. С. 117–122.
- [14] *Rapis E.* // ЖТФ. 2005. Т. 75. Вып. 6. С. 107.
- [15] *Rapis E.* // ЖТФ. 2005. Т. 75. Вып. 9. С. 129.
- [16] *Rapis E.* // ЖТФ. 2006. Т. 76. Вып. 2. С. 121.
- [17] *Руденко А.П.* Теория саморазвития открытых каталитических систем. М.: Изд-во МГУ, 1969. 78 с.
- [18] *Пригожин И., Стенгерс И.* Порядок из хаоса. М.: Прогресс, 1986. 432 с.
- [19] *Николис Г., Пригожин И.* Самоорганизация в неравновесных системах. М.: Мир, 1979. 512 с.
- [20] *Lehn J.M.* PNAS. 2002. Vol. 99. N 8. P. 4763–4768.
- [21] *Бутлеров А.М.* Избранные работы по органической химии. М., 1951.
- [22] *Васильев В.А.* и др. Современная проблема физики. М.: Наука, 1987. 240 с.