

УДК 576.3

БИОФИЗИКА ОСНОВНЫХ РЕЖИМОВ КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА. РЕЖИМ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТКИ (МИТОЗ)

А. Р. Зарицкий, В. С. Пронин

Работа посвящена рассмотрению кинетики важнейших параметров клетки – pH и концентрации АТФ цитоплазмы – при ее делении и является продолжением изложения наиболее важных с точки зрения авторов результатов проведенного ими анализа становления и эволюционного развития клетки.

В предыдущей работе [1] рассмотрена кинетика изменения важнейших параметров клетки, а именно pH и концентрации АТФ ($n_{АТФ}$) цитоплазмы в состоянии покоя и режиме активности. Методика анализа, как и в работе [2], заключается в исследовании кинетики скоростей противоположно направленных метаболических процессов – освобождения запасенной в энергоемких субстратах химической энергии и ее траты на нужды клетки и организма в целом.

Целью настоящей работы является рассмотрение кинетики изменения параметров pH и $n_{АТФ}$ цитоплазмы в режиме ее деления по методике, изложенной в работе [2], и выяснение на основе проведенного авторами анализа становления и эволюционного развития клетки роли кинетики изменений кислотности и концентраций макроэргов цитоплазмы в авторегуляции митотических процессов.

Режим деления клетки (митоз) – так же, как и режим ее активности, цикличен. Это объясняется тем, что оба указанных режима произошли от единого архаичного метаболического цикла, сформировавшегося при становлении (из предшествующих форм – бионтов) и дальнейшем совершенствовании первых клеток. Отличием современного митотического цикла от архаичного метаболического является то, что последний помимо репликации (воспроизводства копий) всех структур клетки нес двойную дополнительную функциональную нагрузку: во-первых, обеспечивал накопление энергии,

необходимой для процессов деления, и во-вторых, в то же время расходовал ее на восстановление поврежденных и утраченных структур. Из-за этого для репликации не хватало энергии, и даже при крайней простоте первых клеток ошибки при их делении были чрезвычайно частыми.

По мере совершенствования процессов клеточного метаболизма и увеличения мощности энерговыделения, способствующего накоплению в цитоплазме кислых продуктов реакций, траектория состояний клетки архаичного цикла на фазовой плоскости $\{pH; n_{АТФ}\}$ (замкнутая кривая, подобная траектории цикла активности [1]) сдвинулась в сторону более низких значений pH . Закисление цитоплазмы затрудняло репликацию клеточных структур. Для того, чтобы обеспечить “привычные” условия протекания процессов репликации (необходимое значение pH и набор макроэргов), в процессе эволюционных преобразований функциональный клеточный состав был пополнен группами ферментов, способными в нужный момент (при накоплении достаточного количества запасенной для деления энергии), во-первых, активировать и поддерживать реакции распада основных макроэргов, используемых клеткой в современных условиях, а во-вторых, стимулировать процесс направленного подщелачивания цитозоля до тех значений кислотности, при которых в клетке неизбежно возникает поступательный каскад характерных для митоза морфофункциональных изменений. (Разумеется, в обоих случаях действуют разные группы ферментов.) Так естественным образом произошло разделение архаичного цикла на два функциональных цикла: активности и митоза.

После разделения циклических режимов метаболизма каждый из них совершенствовался независимо. В цикле активности задействованы (правда не в полной мере) те же самые реакции распада основного макроэрга (АТФ) и подщелачивания цитоплазмы, что и при переходе к делению, однако при этом режиме они обеспечивают только баланс процессов синтеза и распада липидов за цикл, что гарантирует сохранение целостности их структур и клетки в целом.

Известно, что при воспроизведении высокоорганизованных животных и человека зародыш при своем нормальном развитии из оплодотворенной яйцеклетки повторяет основные этапы их эволюционного становления (биогенетический закон Э. Геккеля, [3]). По аналогии с этим законом мы пришли к выводу, что в процессе митоза в клетке воссоздаются условия протекания всех последовательных стадий цитогенеза от формирования предшественников клеток (пробионтов и бионтов по А. И. Опарину [4]) и их структурных элементов до становления первых клеток. Согласно нашей гипотезе, зарождение новой клетки начинается не с момента завершения деления предшествующей

особи, а, собственно, с момента накопления в ней критического количества энергии, достаточного (с запасом) для обеспечения всех энергозависимых процессов деления, и при котором в цитоплазме неизбежно создаются условия для перехода из режима активности к митотической деятельности. Разумеется, переход в режим деления, согласно [1], может осуществляться только из режима активности.

Полагаем, что в начале деления внутренняя среда клетки претерпевает изменения и в цитоплазме устанавливаются условия, по составу и кислотности сходные с теми, которые имели место сначала во внешней среде на ранних эволюционных этапах доклеточных форм нарождающихся живых систем, а затем во все более кислой внутренней среде развивающихся визикулярных форм (бионтов) – непосредственных предшественников клеток. Результатом перехода от режима активности к митозу является воспроизведение в цитоплазме указанных архаичных условий. Это касается, в первую очередь, не только величин кислотности, но и видов и концентраций макроэргов в цитоплазме клеток той эпохи. Полагаем, что архаичные макроэрги в современных клетках в режимах активности и покоя не проявляют себя по своему прямому назначению. Однако некоторые их группы могут входить в состав клеточных структур как элементы, выполняющие другие функции, и мобилизоваться из этих своеобразных депо только при митозе в начальной его фазе, действуя как макроэрги. При этом такие структуры полностью или частично разрушаются. По-видимому, фосфолипиды являются представителями одной из таких групп архаичных макроэргов, так как мобилизуются из внутриклеточных липидных структур при их распаде в самом начале деления клетки. Энергия распада фосфолипидов может быть использована для обеспечения воспроизведения самых древних элементов метаболических систем клетки, задействованных в процессах митоза, вплоть до начала утилизации запасенных полисахаридов (гликогена и крахмала) и синтеза за счет высвобождаемой при этом энергии современных макроэргов (АТФ и др).

Безусловно, митотический цикл клетки в его современном виде представляет собой сложную взаимозависимую последовательность событий. Тем не менее, с учетом вышеописанного сценария, в процессе митоза можно выделить фазы, при которых в цитоплазме воспроизводятся условия, характерные для периода первичного зарождения жизни, что является свидетельством следования клеткой при своем воспроизводстве закону, подобному биогенетическому закону Э. Геккеля, т.е. повторения клеткой основных этапов своего становления.

При наличии соответствующих условий (присутствия в клетке развитых систем

высвобождения химической энергии и направленного синтеза, а также специфического состава цитоплазмы, играющего роль первобытного “бульона”) процесс зарождения жизни перешел из разряда уникальных явлений в самый заурядный, совершаемый в природе ежедневно и в великом множестве. Существенно сократился и период зарождения живых объектов – от миллиардов лет до нескольких часов. Заметим, что такое стало возможно только после того, как в клетках сформировались простые и потому чрезвычайно устойчивые к вредному влиянию внешней среды, действующие по принципу обратных связей механизмы авторегуляции включения в строго определенной последовательности процессов воспроизводства в цитоплазме условий, характерных для основных этапов эволюционного становления клеток. Это в равной мере касается кислотности цитоплазмы, видов и концентраций макроэргов, других биологически активных соединений и функционального состояния формирующегося генома для каждого из эволюционных этапов.

Бесспорно, что вектор эволюционного развития живых систем направлен от старого, как правило, простого к более сложному, требующему соответствующих энергозатрат. Генеральной линией эволюционного развития всех клеточных систем является интенсификация утилизации энергоемких субстратов и на базе полученного энергетического выигрыша приобретение новых, полезных для организмов и их популяций структур с новыми свойствами без утраты прежних (в соответствии с принципом биологического консерватизма). Неизбежное при этом все большее закисление цитоплазмы проходило в строгом соответствии с переходом от предыдущей эволюционной эпохи к последующей. Появление в цитоплазме новых более эффективных макроэргов, других биологически активных соединений и их структур свидетельствовали о таких переходах, а исчезновение старых структур – об окончании эпохи.

Физико-химические свойства молекул, особенно органических соединений, существенным образом зависят от кислотности среды. Это позволило в циклическом режиме архаичного метаболизма (возможно еще до появления АТФ) естественным образом установиться необходимым для авторегуляции процессов репликации клеточных структур обратным связям между степенью закисления цитоплазмы и включением процессов, характерных для прошлых эпох, с последующей их сменой по мере усиления закисления. Изменение кислотности стало системообразующим фактором. Мы считаем, что по мере мобилизации и утилизации запасенных для деления полисахаридов (гликогена у животных и крахмала у растительных клеток) именно постепенное закисление цитоплазмы диктует последовательность включения всей совокупности процессов и смены

всех явлений в делящейся клетке. В процессе эволюционного совершенствования митотического аппарата по мере увеличения объема информации в геноме и усложнения его функции помимо кислотности стали действовать другие системообразующие факторы, в первую очередь, новые макроэрги.

В свете вышесказанного получает свое объяснение наблюдаемая “запрограммированность” событий в последовательных фазах деления клетки, которая имеет достаточно простое объяснение, органично вытекающее из особенностей условий формирования первых клеток. Из огромного многообразия метаболических структур и элементов, опробованных пробионтами, бионтами (предклеточными формами жизни) и первыми клетками в процессе естественного отбора сохранились лишь те, которые позволяли последующим поколениям клеток полностью воспроизводить себя, обеспечивая сохранение и рост их популяций.

Обратимся теперь к фазовому портрету цикла деления, представленному на рис. 1. Траектория состояний клетки при митозе – замкнутая кривая 2 – охватывает другой участок плоскости $\{n_{ATФ}; pH\}$, нежели траектория ее активности – замкнутая кривая 1. Кривая KL – равенства скоростей синтеза и распада липидов. Точкам под кривой соответствуют состояния клетки, при которых доминируют процессы их распада, а точкам выше кривой – синтеза.

Фазовые портреты режимов, представленные на рис. 1, позволяют уточнить некоторые важные детали процессов. На рис. 1а приведены идеализированные фазовые портреты циклов активности и митоза (идеализированные в том смысле, что следующие друг за другом процессы не перекрываются, последующий включается только после завершения предыдущего). На отрезке O_7O_8 траектории выхода клетки из режима активности (полная траектория его состояний $OO_1O_2O_3O_4O_5O_6O_7$) на режим деления (в результате действия специального механизма, приуроченного к моменту окончания процессов накопления энергии для митоза) полностью снимается ингибирование реакций распада основного макроэрга и концентрация АТФ в цитоплазме падает практически до нуля. На отрезке O_8O_9 идут процессы подщелачивания цитоплазмы, практически те же, что и на отрезке O_7O_4 режима активности, но с большей интенсивностью. В результате достигаются более высокие значения pH , близкие к тем, которые были в водах архаичного океана. На отрезке O_9O_{10} преобладают процессы мобилизации архаичных макроэргов, в том числе и фосфолипидов, с разрушением большинства внутриклеточных липидных структур и органелл. Часть энергии, выделяющейся при этом, идет на синтез АТФ и ее концентрация в цитоплазме растет. Накопление продуктов распада ор-

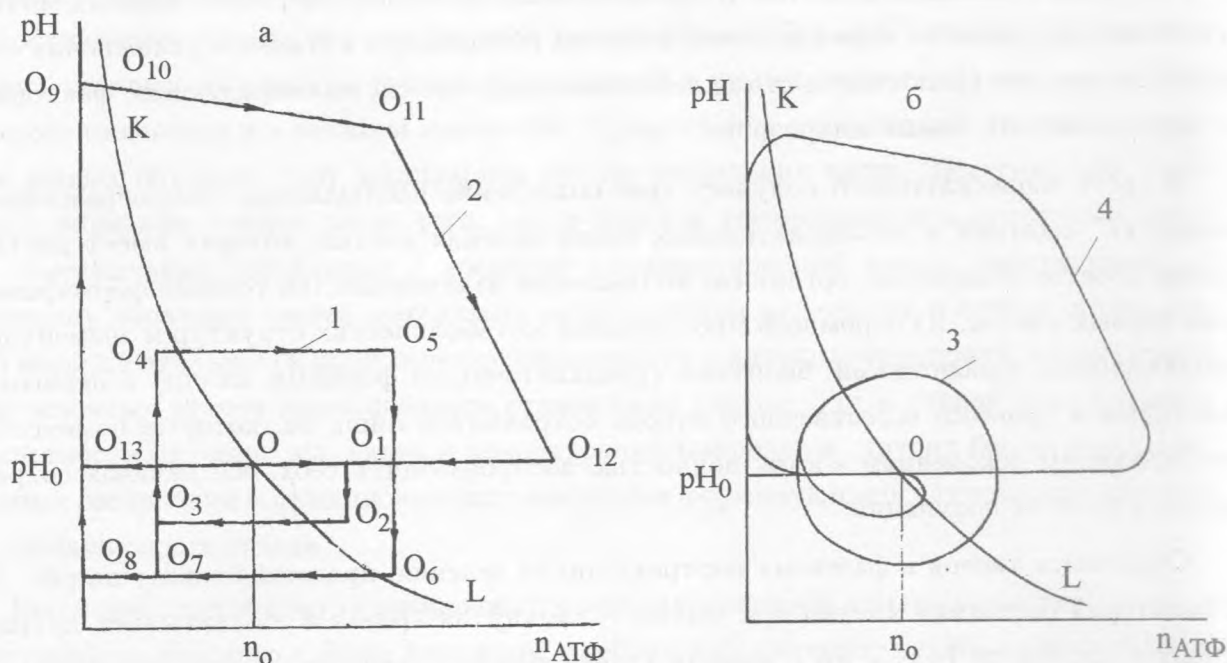


Рис. 1. Фазовый портрет митотического цикла в сравнении с портретом цикла активности клетки. а) идеализированные циклы: кривая 1 – траектория состояний клетки режима активности; кривая 2 – траектория состояний клетки режима ее деления; б) реальные циклы: кривая 3 – фазовый портрет цикла активности; кривая 4 – фазовый портрет митотического цикла; KL – кривая равенства скорости синтеза и распада липидов в клетке.

ганических соединений приводит к постепенному закислению цитоплазмы. На отрезке $O_{10}O_{11}$ все с большей интенсивностью идет анаэробная утилизация запасенных ранее полисахаридов. Накопление конечных продуктов реакций обуславливает прогрессирующее закисление цитоплазмы, которое и задает строгую последовательность в смене процессов и явлений, присущих митозу, воспринимаемую исследователями как запрограммированную. На отрезке $O_{11}O_{12}$ в уже разделившихся дочерних клетках в результате продолжающейся утилизации полисахаридов накапливаются запасы АТФ, процесс синтеза липидов преобладает над процессом их распада и вместе с ростом липидной массы увеличиваются размеры клеток. На отрезке $O_{12}O$, за счет энергии гидролиза АТФ, пополняется ферментативный пул в каждой из дочерних клеток. На отрезке OO_{13} продолжается распад АТФ в результате действия тех же самых реакций, что и на отрезке O_7O_8 , снова понижая его концентрацию практически до нуля.

Таким образом формируется цикл режима деления клетки (траектория

$O_{13}O_9O_{10}O_{11}O_{12}O_{13}$), который (в отличие от цикла активности) может повториться всего несколько раз, поскольку в норме специальный механизм переводит клетку в режим покоя прежде, чем она истратит в режиме деления весь свой запас полисахаридов. Заметим, что участок траектории справа от кривой KL баланса скоростей синтеза и распада липидов значительно длиннее ее участка слева. Поэтому в целом за цикл доминируют процессы синтеза липидов и их хватает для формирования структур дочерних клеток. Следует подчеркнуть, что ферментативный пул в клетках в полной мере пополняется лишь в режиме покоя.

На рис. 16 на плоскости $\{n_{ATФ}; pH\}$ приведены схематично фазовые портреты реального цикла деления (замкнутая кривая 4) и цикла активности (замкнутая кривая 3) клеток. В отличие от идеализированных циклов, их траектории состояний клетки представляют собой замкнутые линии без изломов с плавно меняющейся кривизной, поскольку в действительности процессы частично перекрываются и идут параллельно.

В данной работе и в [1] предложен новый подход к анализу клеточного цикла. Авторы, проведя анализ становления и эволюционного развития клеток, пришли к выводу, что клеточный цикл включает три основных режима метаболизма: состояние покоя, активность и собственно деление клетки (митоз). Каждый из них несет особую функциональную нагрузку. Для состояния покоя характерно постоянство основных параметров клетки, в то время, как два других режима цикличны. Такое функциональное разделение клеточного цикла на режимы обеспечивает простейшим наибольшую выживаемость при неблагоприятных для их жизнедеятельности периодах, максимальную эффективность накопления энергии для деления при благоприятных и практически безошибочное деление. Что касается специализированных клеток, то им к тому же в условиях организма гарантировано достижение максимально возможной функциональной мощности.

В данных работах в общих чертах рассмотрена кинетика изменений важнейших параметров клетки pH и $n_{ATФ}$ цитоплазмы, что позволило прояснить принципы согласования двух противоположно направленных метаболических процессов – освобождения химической энергии при утилизации пищевых энергосубстратов и ее трат на нужды клетки в указанных трех основных режимах. Приведены их фазовые портреты в плоскости $\{n_{ATФ}; pH\}$, которые иллюстрируют, каким образом в режиме активности за счет их временного разобщения достигаются максимальные мощности процессов, требующих для своего протекания, с одной стороны, энерговложений (т. е. эти процессы конкурируют в использовании макроэргов) и, с другой, – разной кислотности среды.

Состояние покоя иллюстрируется точкой $(n_0; pH_0)$ баланса скоростей указанных процессов на низком уровне, достаточном только для восполнения до нормы ферментативного пула после митотической деятельности или замены и восстановления поврежденных и утраченных в режиме активности структур. Фазовая траектория состояний клетки митотического цикла существенно смещена относительно траектории цикла активности в сторону высоких значений pH , проходит на начальных участках по области с нулевыми значениями $n_{АТФ}$, т.е. с характеристиками водной среды архаичного океана, где по мнению многих исследователей появились первые клетки.

Авторы рассматривают митоз как процесс повторения основных эволюционных этапов биохимической эволюции. Если исходить из того, что наблюдаемая в процессе митотического деления последовательность событий представляет собой отражение исторических этапов формирования и совершенствования клеток, а основой этого эволюционного движения являлся неуклонный рост интенсивности энерговыделений при утилизации пищевых субстратов, сопровождавшейся все большим закислением внутренней среды клеток и появлением в ней новых, более эффективно действующих макроэргов, то логично признать системообразующими факторами в цитогенезе и митозе, в первую очередь, указанное закисление цитоплазмы и затем действие этих макроэргов с момента появления в среде. Мы признаем вслед за Э. М. Галимовым важную роль АТФ как системообразующего фактора [5], однако считаем, что архаичные макроэрги – более простые соединения, появившиеся до АТФ, сыграли в генезисе и развитии живого мира не менее важную роль.

Итак, предложенный авторами подход к анализу кинетики внутриклеточных процессов, совершаемых на различных стадиях клеточного цикла, позволяет перейти от простой констатации наблюдаемой последовательности их смены к построению строгих цепочек причинно-следственных связей между процессами и получить ясную картину, как клетка работает.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] З а р и ц к и й А. Р., П р о н и н В. С. Краткие сообщения по физике ФИАН, N 12, 8 (2006).
- [2] Ф о к М. В., З а р и ц к и й А. Р. Авторегуляция как основа гомеостаза клеток, М., Космосинформ, 1997.
- [3] Г и л ь б е р т С. Биология развития, М., Мир, 3, 309 (1995).
- [4] О п а р и н А. И. Феномен жизни, М., Московский рабочий, 1957.

[5] Г а л и м о в Э. М. Феномен жизни, М., Едитореал УРСС, 2001.

Поступила в редакцию 3 июля 2006 г.