

ЖИВОЕ СОСТОЯНИЕ: ЭЛЕКТРОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ И УПРАВЛЕНИЕ

Вначале немного истории. Думаю, читателю будет интересно узнать о том, как сотрудничество с другими учеными, знакомство с их идеями послужило толчком для превращения ТФЗЛ в единую физико-химическую теорию жизни — в *теорию ассоциации-индукции* (теорию АИ), первую в истории теорию такого рода.

История этой теории включает три ключевых события: появление ТФЗЛ в 1952 году, *теории ассоциации-индукции* — в 1962 и *теории многослойной организации поляризованной воды (МОПВ)* в клетке — в 1965. Несмотря на эту хронологию, я рассказал о самой поздней теории МОПВ *перед* тем, как изложить теорию АИ потому, что МОПВ, как и ТФЗЛ, рассматривает статические, *ассоциативные* характеристики, лежащие в основе физиологических отравлений клетки, а теория АИ объясняет ее динамические, *индуктивные* свойства. Поскольку динамика опирается на статические свойства, говорить о ней логично в последнюю очередь.

Для такой исторической непоследовательности в изложении есть еще одна причина. ТФЗЛ и теория МОПВ сосредоточены на молекулярных взаимодействиях (адсорбция ионов и воды), а теория АИ вторгается в сферу механизмов *электронной* регуляции этих взаимодействий, управления их ходом. Удивительно, но это направление молекулярной электроники также оставалось без внимания исследователей вплоть до появления теории АИ.

Свой рассказ об электронном управлении я разбил на две части. Первая часть — настоящая глава, в которой будет изложена природа и механизм электронного управления, его роль в поддержании так называемого *живого состояния*. Второй частью будет следующая глава. В ней будут рассмотрены электронные механизмы различных физиологических явлений и управление этими явлениями. Иначе говоря, это будет рассказ о том, как все это работает.

14.1. Появление теории ассоциации-индукции

1. Вступление

Как я уже говорил, мое обучение как физиолога началось под руководством профессора Ральфа Джерарда. Мне бы ни за что не удалось найти лучшего учителя и наставника, со столь обширными знаниями и интересами, блестящего в мыслях и действиях, и при этом так преданно воспитывавшего своих студентов, среди которых

14.1. Появление теории ассоциации-индукции

14.2. Что отличает жизнь от смерти на уровне клетки и субклеточных структур? Новая концепция «живого состояния»

14.3. Электронный механизм дистанционного каскадного управления

был я сам. В аспирантуре я занимался совершенствованием методики изготовления стеклянного капиллярного электрода и заполнения его раствором КС1, чтобы с его помощью можно было проводить точные и воспроизводимые измерения электрических потенциалов клеток. С его помощью профессор Джерард и я смогли продолжить исследование потенциалов покоя мышечных волокон лягушки, начатые им с Джудит Грэхем ранее [88, 441, 442, 443]. Спустя некоторое время это привело меня к вопросу о механизме избирательного накопления K^+ клетками, а в конечном итоге — к теории фиксированных зарядов Линга (ТФЗЛ).

В 1952 году, впервые представляя ТФЗЛ [96, Fig. 5], а также в 1955 в короткой статье [145], я указал, что теоретически та же самая система фиксированных зарядов (т. е. β - и γ -карбоксильные группы белков), которая в цитоплазме избирательно адсорбирует K^+ в присутствии Na^+ , могла бы играть также роль субстрата для возникновения потенциала покоя клетки (рис. 4С) в тонком поверхностном слое.

В 1949 году Ходжкин и Катц сделали эпохальное открытие, обнаружив, что во время *потенциала действия* селективные свойства клеточной мембраны изменяются: избирательная проницаемость для K^+ заменяется избирательной проницаемостью для Na^+ [233]. После этого удивительного известия я спросил себя: если потенциал покоя является результатом избирательной адсорбции K^+ фиксированными β - и γ -карбоксильными группами на поверхности покояющейся клетки (а не избирательной проницаемости ее мембраны), то не могут ли β - и γ -карбоксильные группы изменять свою избирательность с K^+ на Na^+ при формировании потенциала действия? И если да, то каким образом? Подсказки для ответа на этот интересный вопрос я нашел в экспериментах с ионообменными смолами и стеклянными электродами.

В 1952 году я привел в поддержку ТФЗЛ данные о целом ряде *систем фиксированных зарядов*, существующих в неживой природе, среди которых были пермутиты, почвы, а также синтетические ионообменные смолы [96, p. 773]. Все они несут фиксированные анионы, и избирательно накапливают K^+ в присутствии Na^+ . Можно вспомнить, что еще задолго до этого Бенджамин Мур и Герберт Роуф упоминали почвы в этом же контексте [77] (глава 7).

Ионообменные смолы — гораздо более удобные модели для исследования, чем почвы. Во-первых, они проще по строению, и потому более понятны. Во-вторых, это продукт стремительно развивающихся новых технологий. Когда ТФЗЛ еще только вставала на крыло, непрерывно появлялись все новые и новые открытия о взаимосвязи между химическим строением смол и их ионообменными свойствами [15, p. 261—263; 478]. Все K^+ -селективные смолы, на которые я ссылаясь в 1952 году [96], несут фиксированные анионные *сульфонатные* группы ($-SO_3H$). Когда же появились ионообменные смолы с фиксированными *карбоксильными* группами, оказалось, что они

избирательны к Na^+ в присутствии K^+ [143], на что первым обратил мое внимание профессор Конвей из Дублина, когда оспаривал мое мнение, что β - и γ -карбоксильные группы в клетках способны избирательно адсорбировать K^+ в присутствии Na^+ (раздел 10.1, п. 3). Несмотря на резкую дискуссию, навязанную им, я был благодарен ему за эту находку.

Уже тогда я был твердо убежден в том, что именно β - и γ -карбоксильные группы в мышечных волокнах избирательно адсорбируют K^+ : помимо прочих причин, никакие другие фиксированные *анионные* группы в клетках не были достаточно многочисленны, чтобы обеспечить адсорбцию всего клеточного K^+ . Однако в ионообменных смолах карбоксильные группы избирательно адсорбировали вовсе не K^+ , как предписывала моя теория, а, наоборот, Na^+ [143]. Могут ли карбоксильные группы действовать по-разному? Если да, то как это можно объяснить?

Джекоб Брегман, систематизировавший знания о катионообменных смолах, отметил в 1953 году в своем обзоре [143, р. 135], что сульфонатные группы (более избирательные к K^+ , чем к Na^+) весьма кислотны — имеют низкое рК, тогда как карбоксильные группы (более избирательные к Na^+ , чем к K^+) слабо кислотны — имеют высокое рК. Пытаясь дать объяснение этим различиям в избирательности, он процитировал Тёниссена и Бунгенберг-де-Йонга [319], видевших причину различной избирательности коллоидов к K^+ и Na^+ в различной *поляризуемости* сульфонатных и карбоксильных групп.

Когда (гораздо позже) я решил копнуть поглубже, то обнаружил, что Бунгенберг-де-Йонг и его сотрудники очень много работали над вопросом ионной селективности коллоидов, но их основные публикации на эту тему появились в далеких 1930-х и 1940-х годах. Во избежание искажения их идей, я привожу их высказывания по большей части дословно.

Упомянутый уже не раз коллоидный химик Бунгенберг-де-Йонг, а также Тёниссен и другие ученые исследовали перемещение коллоидов в воде под влиянием постоянного тока. Они заметили, что при введении в раствор различных катионов направление перемещения коллоидов может меняться. Бунгенберг-де-Йонг с сотрудниками приписали это смене суммарного электрического заряда коллоида и назвали это явление «реверсией заряда» [161, р. 159—334]. Бунгенберг-де-Йонг позднее пояснил, что «если... реверсию заряда обычно вызывает связывание избыточного количества (положительно заряженных) катионов с ионизированными (отрицательно заряженными) группами (коллоида), то сродство катионов и ионизированных групп должно зависеть от *валентности, радиуса и поляризующей силы катиона, а также от поляризуемости отрицательно заряженных ионизированных групп коллоида*» (курсив Бунгенберг-де-Йонга) [61, р. 287].

Далее он продолжил: «Если же говорить, к примеру, об одновалентных ионах — Li, Na и K, то, если ограничиться только «напряженностью поля» на поверхности этих ионов, связывание с данной отрицательно заряженной группой будет легче всего для наименьшего иона — Li, и более

проблематичной для более крупных ионов — Na и K. Однако необходимо учитывать и вклад энергии поляризации. Если ионизированная группа более поляризуема, чем вода, то энергия поляризации суммируется с кулоновской энергией. В таком случае приведенный выше порядок катионов не изменится, но в ряду $Li > Na > K$ увеличатся различия в энергии взаимодействия... Если же поляризуемость ионизированной группы меньше, чем у воды, то энергия поляризации молекул воды (при гидратации катиона) будет вычитаться из энергии кулоновского взаимодействия. В этом случае ион Li, как самый гидратированный, будет наиболее склонным оставаться в растворе, в состоянии полной гидратации» [61, р. 287—288] (А ионы по склонности к связыванию выстроятся в обратном порядке: $K > Na > Li$, — *добавление ГЛ*).

Бунгенберг-де-Йонг с сотрудниками также попытались объяснить различную избирательность к ионам коллоидов, *несущих карбоксильные группы*, различиями в их *поляризуемости*. Следующая цитата прояснит ход их мыслей:

«Кажется вполне естественным приписать меньшую поляризуемость карбоксильных групп последнего (то есть — арабината, карбоксильная группа которого сравнивалась с карбоксильной группой олеата, — *пояснение ГЛ*) некоему конституциональному влиянию. Они (арабинаты) являются производными полимерных углеводов, поэтому их карбоксильные группы соседствуют с гидроксильными, что и могло стать причиной снижения поляризуемости...» [61, р. 293].

Проверяя предположение, что ключевую роль играет именно поляризуемость анионных групп, Тёниссен, Розенталь и Зайер [144] показали в 1938 году, что наличие множества гидроксильных групп в молекуле арабината коррелирует с рядами избирательности $K^+ > Na^+ > Li^+$ и $Mg^{2+} > Ca^{2+} > Sr^{2+} > Ba^{2+}$, тогда как у олеата, чья молекула лишена гидроксильных групп, порядок избирательности обратный.

Ионообменные смолы, как модельные системы, побудили меня к поиску более убедительной теоретической модели, которая могла бы объяснить не только ионную избирательность $K^+ > Na^+$ (как в модели ТФЗЛ 1952 года), но и обратную — $Na^+ > K^+$. Но только встреча с Джорджем Эйзенманом, Дональдом Рудином и Джимом Кесби, а также предложенная ими позднее в качестве расширения ТФЗЛ новая гипотеза изменения ионной селективности, послужили для меня толчком к немедленным действиям.

В 1955 году я представил свою новую теорию электрических потенциалов клеток на собрании Федерации обществ экспериментальной биологии США в Атлантик-сити. И в устном выступлении, и в опубликованных тезисах я подчеркивал, что моя новая теория электрических клеточных потенциалов «тесно связана с теорией потенциала стеклянного электрода» [145].

Среди моих слушателей был профессор Гарри Грандфест из Колумбийского университета. Кроме того, эти собрания (но не мои выступления) посетил молодой доктор медицины из Гарварда Джордж Эйзенман. Незадолго до этого Эйзенману, Дональду Рудину и Джиму Кесби было предложено организовать отдел фундаментальных исследований в только что созданном Психиатрическом институте Восточной Пенсильвании (ПИВП) в Филадельфии. И среди наиболее интересующих их направлений были исследования электрических явлений в центральной нервной системе.