

ИТОГИ

Эта глава — больше, чем обычное резюме. В ней мы должны будем не только вспомнить сказанное, но и бросить взгляд на физиологию клетки с высоты нового понимания ее ключевых проблем. Это будет сведением мыслей и фактов в один фокус, в котором должно быть разрушено все непрочное, фальшивое и предвзятое.

16.1. Начало истории

В первой главе мы узнали о том, как была открыта живая клетка. Уже вскоре вслед за этим родилась физиология клетки. Однако вопрос о *сущности жизни* волновал людей задолго до этого.

Фалес (ок. 640—548 гг. до н. э.), известный как первый натур-философ Запада, признавал *воду* первопричиной мироздания [309, р. 22; 526]. Гиппон из Самоса (450 г. до н. э.) представлял жизнь как воду [309, р. 19]. Гераклит (500 г. до н. э.) и Демокрит (420 г. до н. э.) считали, что человеческое тело состоит, кроме воды, из земли и огня [309, р. 56].

Однако, помимо идей о *жизни как воде* или *огне*, у древних греков были и другие философские соображения по поводу жизни. Анаксимен (ок. 550 до н. э.), и Аристотель (384—322 до н. э.), к примеру, приравнивали жизнь к *организации, или форме* [309]. Отголоском этого представления можно считать «*état de chose*» Ламарка, упомянутое в разделе 14.2, п. 1, а также *состояние жизни* Лепешкина.

Однако *движение*, наиболее яркое проявление жизни, не всеми принималось как ее непременный атрибут. Согласно историку Томасу Холлу, причиной такого пренебрежения было смешение понятий «жизнь» и «душа», последнему из которых и приписывались *все виды движений* [309, р. 267].

Лишь в XVII веке Декарт (1596—1650) отверг душу как перво-причину движения животных и растений, и принялся искать его подлинный источник [309, р. 268]. Одно направление этого поиска слилось с путем, идущим от только что упомянутого представления о *жизни как огне*. В рамках несколько иного направления Дютроше (1776—1847), возможно, первый в истории физиолог-экспериментатор, приравнивал жизнь к движению.

Парацельс (1493—1541) и Френсис Бэкон (1561—1626) полагали, что жизнь — это огонь. Парацельс впоследствии предположил, что некая составляющая воздуха необходима как обычному огню, так и *Flama vitalis (живому огню)*. В 1774 году Джозеф Пристли (1733—

16.1. Начало истории

16.2. Мембранная теория

16.3. Первые физиологи протоплазматического направления

16.4. Теория фиксированных зарядов Линга (ТФЗЛ)

16.5. Теория многослойной организации поляризованной воды (МОПВ) в клетке

16.6. Теория ассоциации-индукции

16.7. История поиска сущности жизни на клеточном и протоплазматическом уровне

1804) поймал эту «некую составляющую», однако не сразу понял значение своего открытия. Сначала он решил, что это просто более чистый вид воздуха, или дефлогистированный воздух [529, р. 144], но после горячих споров со своим заклятым оппонентом — Антуаном Лавуазье (1743—1794) [527; 346] с восторгом принял его точку зрения.

Согласно Лавуазье, то, что Парацельс называл живым огнем — это *дыхание* [527]. При дыхании, как и горении, расходуется не *флогистон* сжигаемого вещества, представление, отстаивавшееся Георгом Шталем (1659—1734) [352, р. 122] и принятое в то время, а горючее вещество и вещество, открытое Пристли, которое Лавуазье переименовал в кислород. Теперь горение представляло собой химическую реакцию, и уже не было ничего удивительного в том, что и обычный, и «живой» огонь расходуют кислород, а производят двуокись углерода.

Луи Пастер (1822—1895) доказал, что жизнь может существовать и без кислорода [528]. В анаэробной среде дрожжевые клетки при ферментации образуют спирт, тогда как животные клетки при гликолизе — молочную кислоту [128]. В результате напряженной работы множества талантливых биохимиков Ломанн в 1929 году открыл АТФ [272] — конечный продукт любого энергетического обмена, как аэробного, так и анаэробного.

В 1941 году Липман предложил теорию *высокоэнергетических фосфатных связей*, которая завоевала большую популярность, однако имела незавидную судьбу [132]. Всего через 15 лет Подольский и Моралес, воспользовавшись более точными средствами измерения, доказали отсутствие исключительно высокого содержания энергии в фосфатных связях АТФ [133].

Таким образом, крах теории высокоэнергетических фосфатных связей замыкает собой целый ряд провалившихся попыток объяснить энергообеспечение физиологических функций. Теорию мышечного сокращения Энгельмана — теорию теплового двигателя [347] — опроверг Фик простым сопоставлением доводов теории и законов термодинамики [383; 530, р. 144]. Теория мышечного сокращения Хилла — теория молочной кислоты [357] — не устояла после опытов Лунсгора, показавшего, что мышца способна к нормальным сокращениям и после обработки иодуксусной кислотой, то есть без образования молочной кислоты [372; 530, р. 145]. Опровержение теории, что аккумулятором энергии является АТФ, поставило биологические науки в столь безвыходное положение, что им оставалось только одно — не замечать самого факта опровержения. Однако проблема энергетического кризиса решается, если отступить от привычных схем и попробовать разобраться в теории ассоциации-индукции (АИ).

Вначале новое объяснение роли АТФ как источника энергии для физиологических процессов было предложено теорией АИ, представлявшей тогда собой составную часть теории фиксированных

зарядов Линга (ТФЗЛ). При этом АТФ не приписывалось свойств, противоречащих закону сохранения энергии или элементарным фактам. Напомню, что этот закон был открыт физиологом-физиком Германом фон Гельмгольцем в возрасте всего 26 лет [352, р. 213]. Позднее соотношение теорий АИ и фиксированных зарядов претерпело изменения.

16.2. Мембранная теория

Вполне возможно, что именно из-за низкой разрешающей способности первых микроскопов основатель клеточной теории Теодор Шванн пришел к ошибочному представлению о клетке как о водном растворе, заключенном в емкость из некой мембраны. Ошибка Шванна вскоре была исправлена гистологами. Однако физиологи продолжали заблуждаться на этот счет.

Первой всеохватывающей теорией в физиологии клетки стала мембранная теория, автором которой часто называют Вильгельма Пфелфера (сомнения по поводу правомерности такого вывода см. в главе 3). Сторонники этой теории, исходя из все того же предположения Шванна — что клетки представляют собой сосуды с разбавленным раствором электролитов и других соединений и что клеточная мембрана проницаема для воды, но *всегда* непроницаема для таких веществ, как сахароза и NaCl, — объясняли, казалось успешно, четыре фундаментальных свойства клетки: избирательную проницаемость, избирательное накопление и выведение веществ, регуляцию объема клетки и электрические потенциалы.

Но подкупающая простота мембранной теории оказала науке медвежью услугу (как кто-то верно подметил, не так благотворна истина, как зловредна ее видимость). Когда Насонов, Айзенберг и Камнев в своих обезоруживающе простых опытах показали, что клеточная мембрана на самом деле проницаема для сахарозы и галактозы, парадигме об уникальных свойствах мембраны был нанесен опасный удар.

В условиях тяжелого кризиса появилась идея о натриевом насосе. Однако только натриевого насоса оказалось недостаточно. Чтобы сохранить теорию на плаву, список насосов пришлось продолжить, и он регулярно пополняется по сей день. Но, как было установлено, и этот анализ остается непровергнутым до сих пор, для работы одних только натриевых насосов необходимо в *15—30 раз* больше энергии, чем та, которую клетка в действительности может вырабатывать. А как же другие насосы? А как другие энергетические потребности клетки? Опять мембранная теория оказалась в тупике, и выход из него остается неясным на протяжении вот уже нескольких десятков лет.

Однако нехватка энергии — далеко не единственное свидетельство против теории мембранных насосов и того строя мыслей, который их породил. Да, несоответствие закону сохранения энергии — самое вопиющее расхождение между теорией и фактами. Несмотря

на это, часть мембранной теории, а именно, положение о существовании наружной протоплазменной кожи, или клеточной мембраны, наделенной фантастическими свойствами, которое отстаивал еще Пфедфер, продолжает жить в сознании исследователей. Но и в этой части теория требует серьезной доработки по сравнению с общепринятыми представлениями на том простом основании, что клеточная мембрана не *полупроницаема* (согласно оригинальному определению Вант-Гоффа) и не является ключевым звеном в механизме осморегуляции. Список принципиальных недостатков мембранной теории будет приведен в разделе 16.6, п. 3.2.

16.3. Первые физиологи протоплазматического направления

В начале XX века, когда мембранная теория, казалось, безраздельно властвовала умами ученых, целый ряд независимо мыслящих исследователей имел смелость выдвинуть совершенно иные концепции структуры и функции клетки. Несмотря на некоторые различия, Фишер, Мур, Роуф, Лепешкин, Насонов, Эрнст и другие, вплоть до Трошина, сходились в одном: то, что сторонники мембранной теории считали исключительным свойством клеточной мембраны, на самом деле является свойством всей протоплазмы и любой ее части.

Если быть точным, внимание первых физиологов протоплазматического направления было сосредоточено на *двух* из четырех вышеупомянутых фундаментальных проблем физиологии клетки: *распределении веществ* между клеткой и средой и *регуляции объема*. При этом *проницаемость клеток* и *электрические потенциалы* остались, по большому счету, в тени. Насонов отвергал даже само существование клеточной мембраны (вместе с ее *избирательной проницаемостью*), а также *потенциала покоя* [86, р. 164; 178] (здесь — глава 8).

Эти первые физиологи в качестве искусственной модели протоплазмы часто выбирали желатин. Они считали, что и протоплазма, и желатин — коллоиды. Лепешкин и Трошин утверждали, что клетка представляет собой особый вид коллоида — *коацерват*. Еще Овертон приводил доказательства, что, по меньшей мере, часть клеточной воды представляет собой *имбибирующую* («Quellungswasser»), связанную воду.

Интересную идею, что именно внутриклеточная адсорбция является причиной накопления клетками таких веществ, как K^+ , в концентрации *выше*, чем в окружающей среде, впервые предложили в 1908 году независимо друг от друга Бенджамин Мур с Гербертом Роуфом [77] и Мартин Фишер [78]. Фишер, кроме того, объяснял более *низкую* концентрацию ряда веществ в клетке по сравнению с окружающей средой «законом распределения» вещества между средой и клеткой. Это было для физиологии того времени прорывом, но Фишер не стал развивать эти представления, и они остались в истории науки только в виде краткого комментария, сделанного им в пространной работе, посвященной отеку [78].

Впоследствии Трошин объединил взаимосвязанные явления адсорбции веществ и их частичного вытеснения в двухчленном уравнении Трошина (уравнение А1 в приложении). Он показал, что этому уравнению подчиняется распределение разных неэлектролитов между средой и *комплексным коацерватом* (желатина и гуммиарабика) с одной стороны, и клеткой — с другой.

Физиологии протоплазматического направления был нанесен тяжелейший удар, как многие подумали, неопровержимыми опытами Хилла, и позднее — убедительной демонстрацией Ходжкиным и Кейнсом свободного состояния K^+ в клетке. Итог этого этапа истории состоял в признании, что клеточная вода не отличается от обычной, а клеточный K^+ свободен. Неспособность первых коллоидных химиков опровергнуть выводы Хилла и предложить более внятное определение коллоидов и коацерватов (то есть предложить более основательные критерии, чем только размер ассоциатов или частиц), а также объяснить отличие желатина от глобулярных белков, также ослабляла позиции физиологов коллоидного направления. Это видно из следующего, относительно недавнего, высказывания противников коллоидного подхода: «Помимо чисто технических сложностей, химия белков пострадала от пагубного воздействия безосновательной идеи, которую можно назвать *коллоидной концепцией*» [538, р. 4] (курсив оригинала).

16.4. Теория фиксированных зарядов Линга (ТФЗЛ)

Мембранная теория до своего крушения опиралась на великие теории Аррениуса, Дебая, Хюккеля, Вант-Гоффа, блестяще объяснившие свойства разбавленных растворов электролитов и других веществ. У первых физиологов протоплазматического направления не было такой мощной опоры. И Карл Людвиг, и Мартин Фишер открыто сетовали на скудость знаний в области физической химии. Однако к тому времени, когда я стал физиологом, ситуация существенно улучшилась. Статистическая механика, химия белков, коллоидная химия, химия полимеров уже либо вошли в стадию зрелости, либо вступали в нее. Именно прогресс науки дал мне возможность, которой были лишены мои предшественники, — возможность предложить разумные физико-химические механизмы, на которые должны опираться наши представления о физиологии клетки, и, в конце концов, выдвинуть всеохватывающую физико-химическую теорию самой жизни — *теорию ассоциации-индукции*.

Кроме того, как раз вовремя появились новые ценные экспериментальные методы. Например, метод меченых атомов и капиллярные микроэлектроды Джерарда—Грэхем—Линга. Так, опровергнуть теорию натриевого насоса ввиду ее энергетической несостоятельности (глава 12) удалось лишь благодаря двум этим методам.

После публикации в 1952 году ТФЗЛ еще десять лет мне потребовалось на разработку теории ассоциации-индукции (АИ). Для удобства я разделю эту последнюю теорию на две части: *ассоциацию* и *индукцию*. Начнем с ассоциации.