

## ФИЗИКА ТВЕРДОГО ТЕЛА

УДК 577.3

**БИОФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХИРАЛЬНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ  
БИОСФЕРЫ****В. В. Сидорова, В. А. Твердислов***(кафедра биофизики)*

Большинство биологических молекул построено с участием асимметричного (хирального) углерода, определяющего оптическую активность и стереоспецифические свойства этих соединений: ферментативную активность белков, специфичность клеточных рецепторов, репликацию нуклеиновых кислот и пр. Это важнейшее свойство всех живых систем закреплено в процессе биологической эволюции. В настоящее время организмы сталкиваются с множеством хиральных соединений, формируемых химической, фармацевтической, пищевой промышленностью и являющихся токсичными, что ставит перед человечеством новую проблему хиральной экологической безопасности.

**Введение**

Одним из основополагающих физических свойств биосферы является молекулярная хиральная асимметрия. Стереоспецифичность живого вещества закреплена в ходе биологической эволюции, реализуется на генетическом уровне и в биосинтезе. Крайне актуальна проблема экологической безопасности населения и вмещающей экосистемы в условиях антропогенно индуцированных катастроф, а также антропогенного воздействия на качество окружающей среды. Появилась новая угроза здоровью человека в связи с нарушением природной асимметрии в результате интенсивного использования энантиомеров органических веществ, оказывающих негативное воздействие на живые системы. Проблема хиральной чистоты биосферы приобретает огромное значение. Важнейшая задача физики и биофизики — создание теоретической и методической базы для мониторинга хиральных соединений.

**1. Необходимость хиральной асимметрии  
биосферы**

Хиральные соединения содержат один или более асимметричных атомов углерода, являются оптическими энантиомерами, вращающими плоскость поляризации света в разные стороны, и не могут быть совмещены со своим зеркальным изображением [1].

Основой термодинамической неравновесности первичных трехмерных добиологических образований стали ионная и хиральная асимметрии. Хиральная чистота мономеров, *L*-аминокислот и *D*-сахаров, является необходимым условием использования белков и нуклеиновых кислот в качестве информационно значимых молекул. Необходимость хиральной и ионной асимметрии также диктуется требованиями термодинамической неравновесности системы, так как только в неравновесной системе возможно

формирование регулярных упорядоченных структур, таких, как живые клетки.

Динамические структуры, которыми являются термодинамически неравновесные границы раздела фаз лед/вода, вода/атмосфера и поверхность наноразмерных водных кластеров, обладают свойством частичного фракционирования *L*- и *D*-изомеров и способны их концентрировать в водно-воздушных аэрозолях. Граница океан-атмосфера является термодинамически неравновесной структурой, поскольку испарение воды и инфракрасное излучение охлаждают тонкий поверхностный слой и способствуют формированию градиента температур. В таком неравновесном поверхностном слое — так называемой «холодной пленке» — могут формироваться колебательные и волновые регулярные динамические структуры и происходить термодиффузионные процессы разделения ионов и органических веществ [2].

В период абиогенной эволюции химическим путем синтезировалось огромное количество хирально асимметричных органических веществ. Считается, что простым химическим синтезом невозможно получить хирально чистые соединения, однако группа Г. Кукса (Университет Пердью, Уэст-Лафайетт, Индиана) обнаружила, что только *L*-форма серина способна образовывать пептидные кластеры, которые в свою очередь могут образовывать соединения только с левыми изомерами аминокислот. Кроме того, серин, вероятно, способен менять хиральность при воздействии хиральных физических факторов (поляризованный свет), что могло привести к абиогенному образованию в первичном бульоне преимущественно левосторонних аминокислот.

В этом хиральном первичном бульоне произошло обособление протоклеток. Протоклетка должна обладать запасом свободной энергии для создания систем реагирования и регуляции метаболизма. Критерием возникновения этого запаса должно быть осмотическое равенство между протоклеткой и окру-

жающей средой при отсутствии термодинамического равновесия в условиях обогащения ионами калия и кальция, которых мало в морской воде, взамен натрия и магния, которых много. Таким образом, концентрации осмотических активных частиц внутри и снаружи примерно равны, но благодаря ионной асимметрии в термодинамически неравновесной системе появился запас свободной энергии.

Формирование протоклеток произошло, вероятнее всего, по следующей схеме. Когда на поверхности находится разреженный монослой фосфолипидов, «пленочные» микробрызги, образующиеся при разрыве кавитационных пузырей воздуха, обогащенные концентрированными в поверхностном слое калием, кальцием, энантиомерами, могут формировать липидные везикулы. Подобные образования рассматриваются как прототипы клеток, способные служить объектами отбора в процессе биологической эволюции.

## 2. Эффекты воздействия хиральных соединений на живые системы

Принцип воздействия биологически активных веществ (БАВ) на организм состоит в восприимчивости к ним определенных рецепторов. Рецептор и молекула вещества должны идеально подходить друг другу по форме («ключ–замок»), иначе взаимодействия не будет или оно будет ослаблено. Взаимосвязь между пространственной структурой и биоактивностью называют стереоспецифичностью действия, т. е. пространственная структура чувствительного участка клеточной мембраны должна быть комплементарно воспроизведена в структуре молекул БАВ. Система распознавания — «свой» изомер или «чужой» может осуществляться при соединении ферментов с субстратами, прохождении изомера через мембранные каналы, распределении вещества между тканями или во внутриклеточных процессах [1, 3, 4].

Степень взаимодействия асимметричной молекулы БАВ с активным центром рецептора определяется контактом в ряде точек. При этом в структурах вещества и рецептора могут существовать как точки связи, так и точки взаимного отталкивания. Если силы взаимодействия асимметрично построенной молекулы БАВ с активным участком рецептора или фермента сосредоточены в трех точках, то два изомера вещества могут одинаково ориентировать по отношению к данной поверхности только две из трех групп, участвующих в процессе. Различная ориентация третьей группы может объяснить различие в биологической активности оптических изомеров. Если третья группа пространственно препятствует контакту вещества с рецептором в двух других точках, то появляется различие между биологической активностью энантиомеров. Так, три группы молекулы  $D(-)$ -адреналина могут соединяться с соответствующими группами рецептора. У  $L(+)$ -адре-

налина спиртовая гидроксильная группа так ориентирована по отношению к поверхности рецептора, что молекула может взаимодействовать с рецептором только в двух точках, поэтому  $D(-)$ -адреналин обладает в десятки раз большей фармакологической активностью, чем синтезированный  $L(+)$ -изомер [1].

Эффект действия лекарственных веществ, инсектицидов, а также органолептических проявлений принципиальным образом связан с их хиральной чистотой. Хиральные изомеры обладают различными иммуномодулирующими, цитостатическими, тератогенными и мутагенными свойствами по причине стереоспецифичности действия. Ряд фармпрепаратов, используемых при лечении заболеваний ферментативной и иммунной систем, представляют собой смесь двух и более оптических изомеров, отличающихся по своему биологическому действию [3].

Как правило, лекарства имеют положительный эффект в «левой» форме, что связано с эволюционной стереоспецифической организацией клеточных рецепторов, транспортных систем, комплементарностью взаимодействия белков и нуклеиновых кислот с лигандами. В качестве примера можно привести историю использования препарата талидамид: его  $L$ -изомер обладал положительным действием, а «правый» — выраженным тератогенным эффектом. Примеров такого рода множество: антиопухолевый препарат сарколизин активен лишь в «левой» форме, антикоагулянт варфарин и ряд противовоспалительных средств замедляют метаболические процессы только в  $L$ -форме, инсулин, допамин и многие синтетические гормоны также должны быть хирально чистыми «левыми» изомерами. Фермент  $L$ -аспарагиназа, применяемый при лимфо- и ретикулосаркомах, по причине специфичности используется только в природной  $L$ -конфигурации [5, 6]. Вместе с тем восприимчивость к  $L$ -форме не является исключительно положительным свойством, так как и  $L$ -изомеры могут вызывать нежелательные эффекты.

Многие БАВ, такие как противоопухолевые, антиметастатические, радиозащитные, нейротропные препараты, ингибиторы и стимуляторы роста, гормоны, иммуномодуляторы, антиоксиданты, эффективно воздействующие на биологические объекты в области «обычных» концентраций, снижают свое воздействие в области относительно малых концентраций и вновь увеличивают его в области «сверхмалых» доз ( $10^{-12} - 10^{-15}$  М) [4, 7–8]. Биологический эффект сверхмалых доз (СМД) вызывается связыванием единичных лигандов биологически активных веществ с рецепторами и может быть объяснен на основании представлений о существовании высокоэффективных систем проведения и усиления рецепторного сигнала с положительными и отрицательными обратными связями. Существуют примеры синергического усиления действия препаратов, один из которых присутствует в сверхмалой концентрации.

Так, увеличивается результирующая активность нескольких гербицидов, если один из них применяется в СМД [4].

Такие воздействия характеризуются нелинейной зависимостью «доза–эффект». Максимумы активности наблюдаются в определенных интервалах доз и разделены диапазоном концентраций (от  $10^{-11}$  до  $10^{-15}$  М), где система практически нечувствительна к воздействиям. Эффект СМД проявляют такие вещества как гормоны, морфины, витамины.

Изомерные формы различных веществ в СМД также могут проявлять иные эффекты, чем в обычных дозах. Поэтому существенным представляется учет эффективного влияния СМД хиральных соединений на биосистемы.

### 3. Использование хиральных соединений

В настоящее время из десятков тысяч синтезируемых в мире органических соединений только 30% соединений, используемых в фармацевтической промышленности, и 25% веществ, используемых в качестве сырья в агрохимической промышленности, можно считать гомохиральными. Новые методы защиты сельскохозяйственных растений также используют хиральные нейропептиды, стереоизомеры традиционного пестицида. Лишь 15% синтетических препаратов в Европе производится в виде отдельных изомеров, остальные 85% представляют собой смеси. В Европе быстрыми темпами увеличивается спрос на хиральные реагенты и промежуточные соединения, необходимые для получения лекарственных препаратов. К первой группе относятся многочисленные соединения для производства лекарств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, а также гербицидов. Ко второй группе относятся стереоизомеры фенилглицина и гидроксифенилглицина; их используют для получения антибиотиков и аминокислот.

Около 30% всего выброса антропогенных загрязнителей в мире являются отходами сельского хозяйства [9]. Так, некоторые методы защиты растений основаны на использовании хиральных нейропептидов.

Компания ICI, сделав упор на развитие биотехнологий в области изготовления фармацевтических препаратов, биоактивных добавок, продуктов для сельского хозяйства, разработала процесс получения *L*-хлорпропионовой кислоты для производства одного из своих гербицидов.

Компания «Avesia» также выпускает около 150 комплексных хиральных соединений и полупродуктов. Компания «Wauer» является производителем тонких органических соединений, ароматических и душистых веществ, сердечных лекарств на основе антагонистов кальция, гербицидов и системных инсектицидов. Огромное количество наименований хиральной продукции производит ICN [10]. Компании «Флюка» и «Ридель–де Хен» выпускают около 22 000 хиральных химических соединений [11, 12].

До 30% поллютантов, загрязняющих Великие озера (США), являются продуктами фармацевтической промышленности или отходами косметической индустрии, еще около 30% — отходы агрокомплекса. В последнее время проявился так называемый эффект самоочищения Великих озер за счет испарения и ветрового выноса токсичных продуктов, означающий распространение хиральных поллютантов в составе водно-воздушных аэрозолей на соседние территории, что обостряет проблему трансграничных загрязнений.

Терпеноиды включаются в состав многих пищевых добавок, косметических изделий. Найдены методы синтеза огромного количества соединений терпенового ряда, являющихся перспективными полупродуктами для тонкого органического синтеза и получения хиральных комплексов переходных металлов. Следует отметить, что мировая индустрия, связанная с производством пищевых добавок и широко применяющая химический синтез, не контролирует энантиомерный состав используемых соединений [3].

Хиральные соединения применяются в электронной оптике в многокомпонентных волокнах, включающих полимеры полимолочной кислоты с различным содержанием *L* и *D*. Волокно может быть использовано при изготовлении нетканых структур, например одноразовых абсорбирующих изделий. Разработаны методы синтеза хиральных жидкокристаллических полимеров и широкого круга хиральных полимерных соединений, содержащих бинафтолпроизводные с целенаправленно меняющимися заместителями.

Представляется важным вопрос о хиральной чистоте метаболитов хиральных соединений. В природе мало биологических видов, способных использовать зеркальные изомеры биологически активных веществ, менять их хиральность или делать ахиральными. К их числу можно отнести некоторые виды бактерий, использующие сахара другой хиральности в качестве естественной защиты. Однако организмы используют и синтезируют хиральные соединения одной хиральной конфигурации, такие как витамины, гормоны, антибиотики, эйкозаноиды, терпеноиды, метаболиты хвойных пород, пигменты фотосинтеза.

Надо отметить, что на сегодняшний день практически не существует удовлетворительных норм ПДК на содержание многих химических соединений в природных средах, а существующие вызывают нарекания природоохранных организаций. Но, что особенно важно, ни санитарные нормы ПДК [13], ни нормативные документы в области международного законодательства не рассматривают проблемы предельно допустимых концентраций изомерных форм, в особенности в СМД. Таким образом, в числе основных компонентов экодиагностирования изомерные формы не указаны. Так, гигиенические нормативы смеси ксилитинов не содержат указания изомеров

(всего их шесть). Ксилидины входят в состав горючего ТГ-02, или самина, применяемого в качестве компонента топлива для жидкостных ракетных двигателей. Самин является смесью изомерных ксилидинов и технического триэтиламина (извлечение из ГОСТ 171147-80). В связи с этим можно упомянуть тот факт, что в 1997 г. близ Печоры было сожжено около 40 т самина.

### Заключение

На сегодняшний день, несмотря на то что опасность хирального загрязнения становится вполне реальной угрозой, не существует системы биосферного мониторинга. При этом хиральные соединения представляют опасность не только в промышленных зонах, где скапливаются отходы химической и топливной промышленности. Бытовой мусор, содержащий различные изомерные формы вполне безопасных соединений, скапливается в жилых районах и может стать причиной обострения эпидемической ситуации. В настоящее время в мире не существует целостной системы хирального мониторинга в атмосфере, гидросфере и почвенных экосистемах. Проблема эта связана не только с зонами, в которых активно развивается перерабатывающая и химическая промышленность, но и с зонами, где образуются аэрозоли или выпадают атмосферные осадки. Так, в зоне Великих озер США около 30% всех поллютантов составляют лекарственные и гормональные препараты. Кроме того, существуют зоны вторичной эмиссии поллютантов. К числу таких зон можно отнести «холодную пленку», где осуществляется образование воздушных масс, насыщенных хиральными БАВ, формирование облаков в результате поднятия микробызг [3]. С поверхности океана данные вещества переносятся с барическими водными и ветровыми потоками на межконтинентальные расстояния, а последствия фракционирования рацематов из промышленных отходов совершенно неизвестны. Для разделения смеси энантиомеров достаточно воздействия физических факторов, например, циркулярно поляризованного света, комбинации конвекции (возникающей при испарении) с постоянным магнитным полем плюс постоянное электрическое и гравитационное поля, которые всегда существуют на границе раздела фаз вода–воздух, лед–вода [2]. Таким образом, необходимый набор факторов, дифференцирующих хиральные молекулы, на границе вода–атмосфера всегда присутствует. Стоит также упомянуть о том, что при попадании в морскую воду хиральные БАВ благодаря эффекту СМД могут усиливать токсические свойства.

Положительным, но дорогостоящим и пока недостаточным является стремление химической промышленности синтезировать хирально безопасные энантиомеры. Наряду с внесением промышленных

хиральных загрязнений для биосферы существенно также скорость биохимической утилизации разных энантиомеров в природных условиях. Специализированных методов утилизации изомерных форм БАВ пока не существует.

Необходимыми являются создание соответствующей базы данных, разработка норм ПДК и физических методов контроля, комплекса биосенсоров для определения хиральной конфигурации БАВ на основе технологии пленок Ленгмюра–Блоджетт с использованием *L*-, *D*-специфичных ферментов для создания систем промышленного контроля и экологического мониторинга.

Наряду с радиационным, бактериальным загрязнением или парниковым эффектом опасность распространения искусственных хиральных соединений и увеличения содержания природных изомерных форм различных органических соединений может стать лимитирующей в развитии человечества. Все большее распространение приобретают энантиомерсодержащие фармацевтические препараты, технические изделия, увеличивается масштаб нефтяных загрязнений. Все это может привести к необратимому изменению экосистем различных уровней.

Настоящая работа выполнена при частичной поддержке гранта НШ (грант 1881.2003.2).

### Литература

1. Бокстон Ш., Робертс С. // Введение в стереохимию органических соединений. М., 2005.
2. Яковенко Л.В., Твердислов В.А. // Биофизика. 2003. **48**, № 6. С. 1137.
3. Твердислов В.А., Сидорова В.В. // Биофизика. 2004. **49**, № 3. С. 501.
4. Буракова Е.Б. // Хим. физика. 2003. **22**, № 2. С. 21.
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 1995.
6. Регистр лекарственных средств России / Под ред. Ю. Ф. Крылова. М., 1997–1998.
7. Блюменфельд Л.А. // Биофизика. 1993. **38**. С. 129.
8. Гуревич К.Г. // Вестн. Моск. ун-та. Химия. 2001. **42**, № 2. С. 131.
9. Экология, охрана природы, экологическая безопасность / Под ред. А. Т. Никитина, С. А. Степанова. М., 2000.
10. Biomedical Research Products. ICN, 2000.
11. Реактивы для биохимии и исследований в области естественных наук: Каталог. Сигма–Алдрич, 2004–2005.
12. Aldrich catalog. Sigma, 2003–2004.
13. Безопасность России. Правовые, социально-экономические и научно-технические аспекты. Экологическая безопасность, устойчивое развитие и природоохранные проблемы. М., 1999.

Поступила в редакцию  
26.03.04