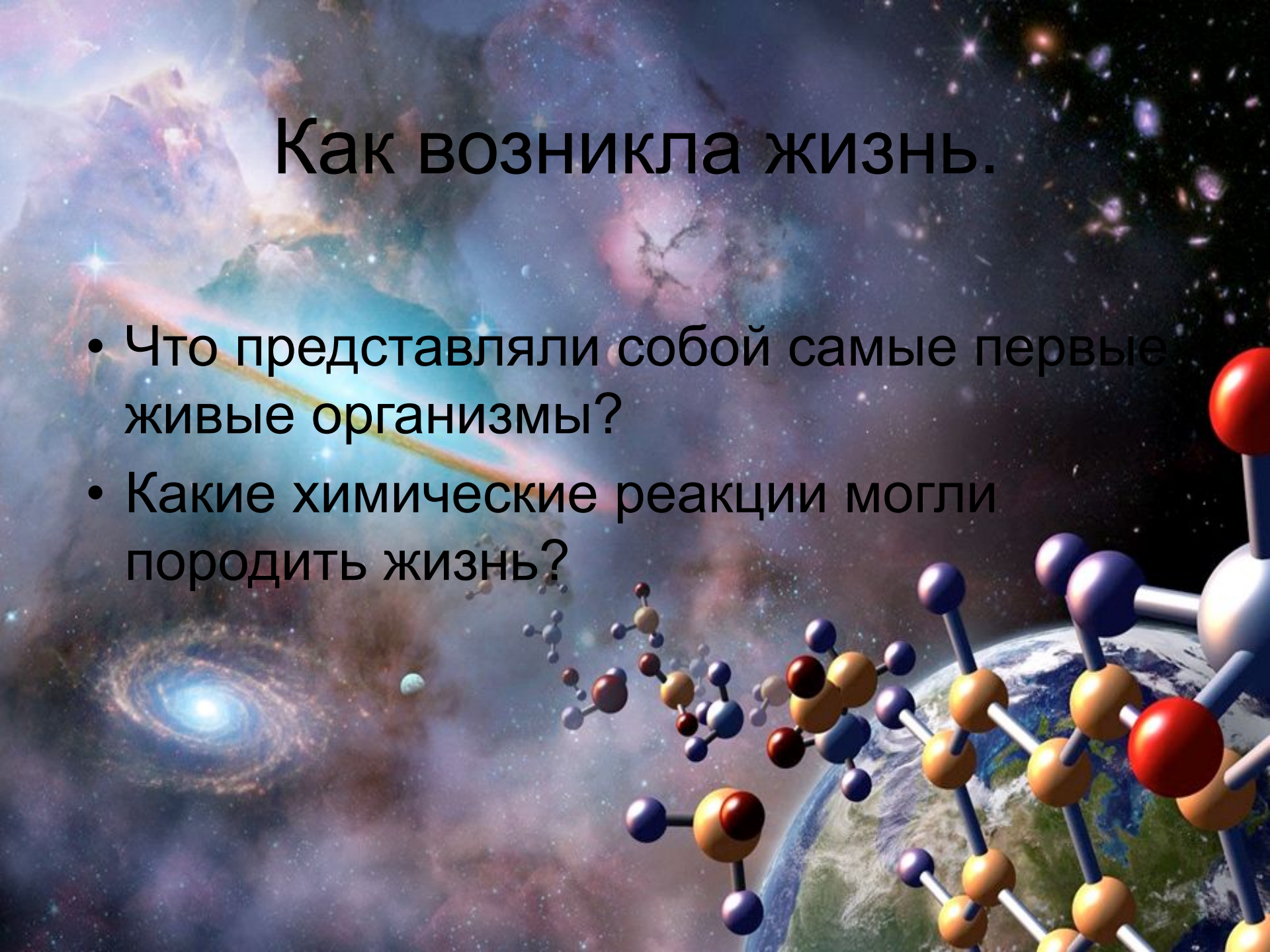


Как возникла жизнь.

- Что представляли собой самые первые живые организмы?
- Какие химические реакции могли породить жизнь?



Об одной распространённой неточности в изложении свойств ЖИВЫХ СИСТЕМ

- Часто говорят о самовоспроизведении живых систем.
- Точнее говорить о репликации носителей наследственной информации, приводящей к воспроизведению живых систем.

Самая фундаментальная черта живых систем – их способность сохранять организованное и упорядочённое состояние за счёт процессов запрограммированной репликации и самовоспроизведения

- Эволюция путём естественного отбора является автоматическим следствием этого.

Свободные органические вещества
подобного уровня сложности образуются в
неживых системах крайне редко

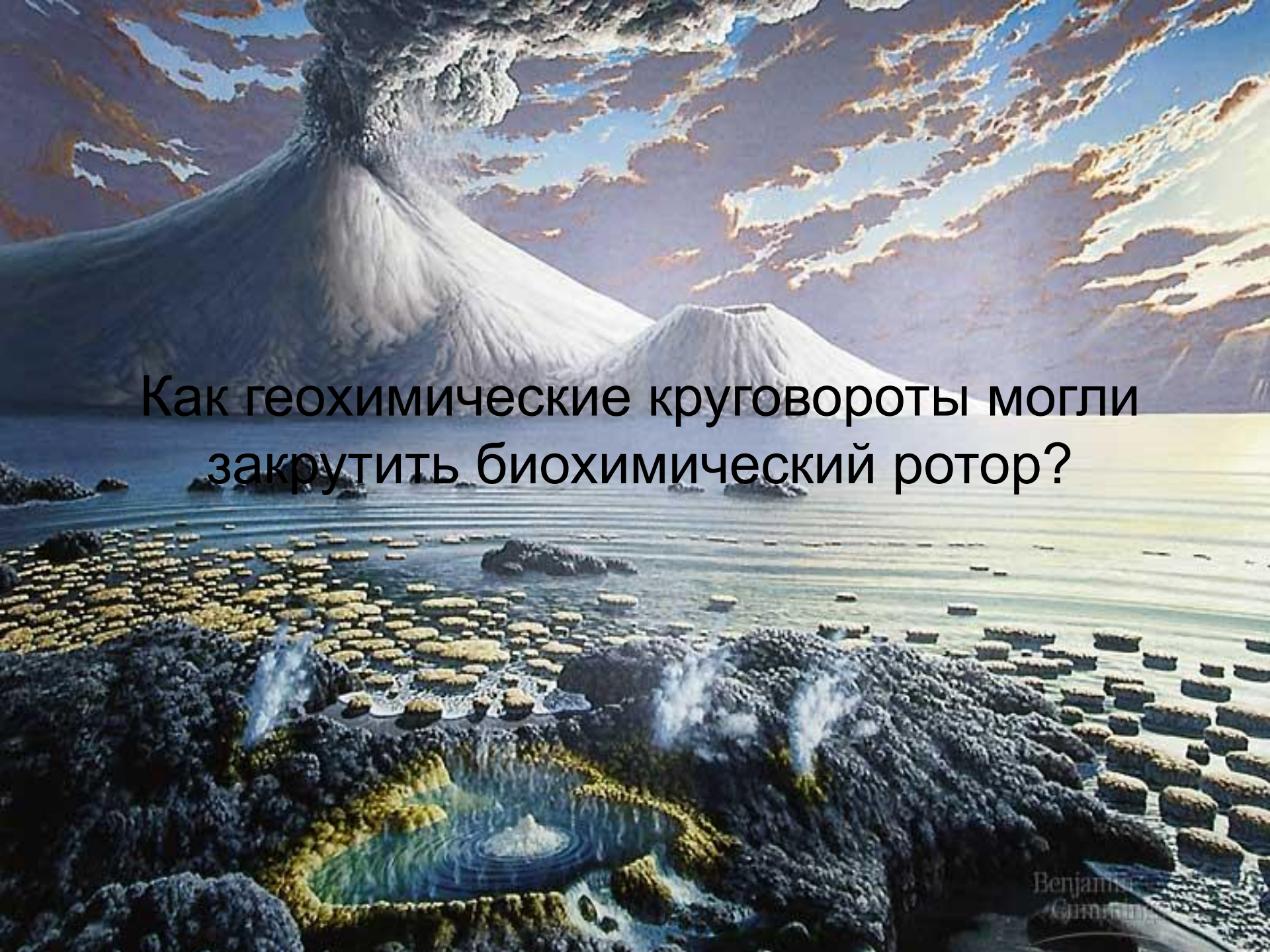
Сейчас признаётся, что устойчивая организация биологических систем основана на двух отнюдь не таинственных чертах:

- Организмы запрограммированы
- Этим программам подчинены системы, которые открыты для поступления вещества и энергии

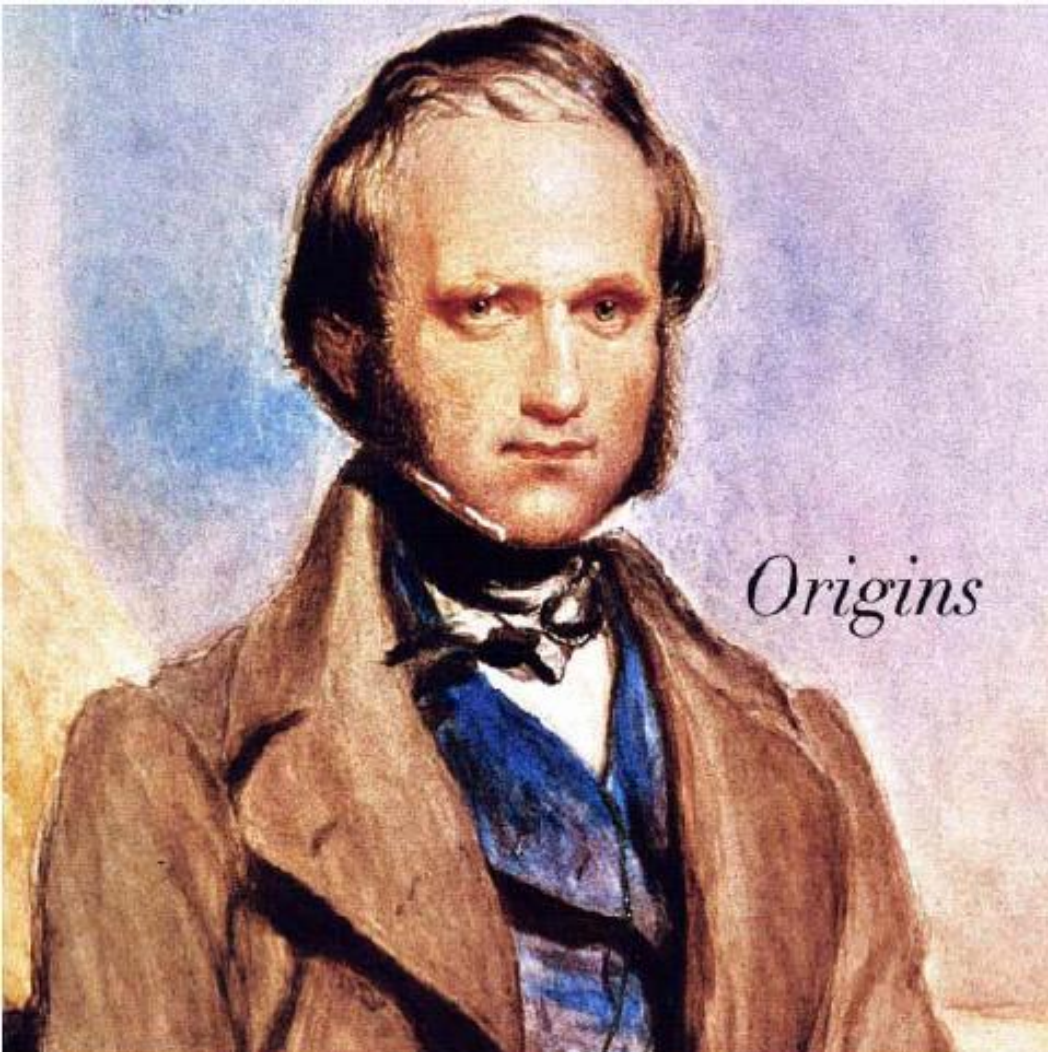
Основа жизни – метаболизм.

- Метаболизм – это набор химических реакций, протекающих в живом организме для поддержания жизни
- Основа метаболизма – катализаторы (ферменты) – вещества, ускоряющие химические реакции.

Чтобы понять, как возник метаболизм, надо знать, как он устроен.



Как геохимические круговороты могли
закрутить биохимический ротор?



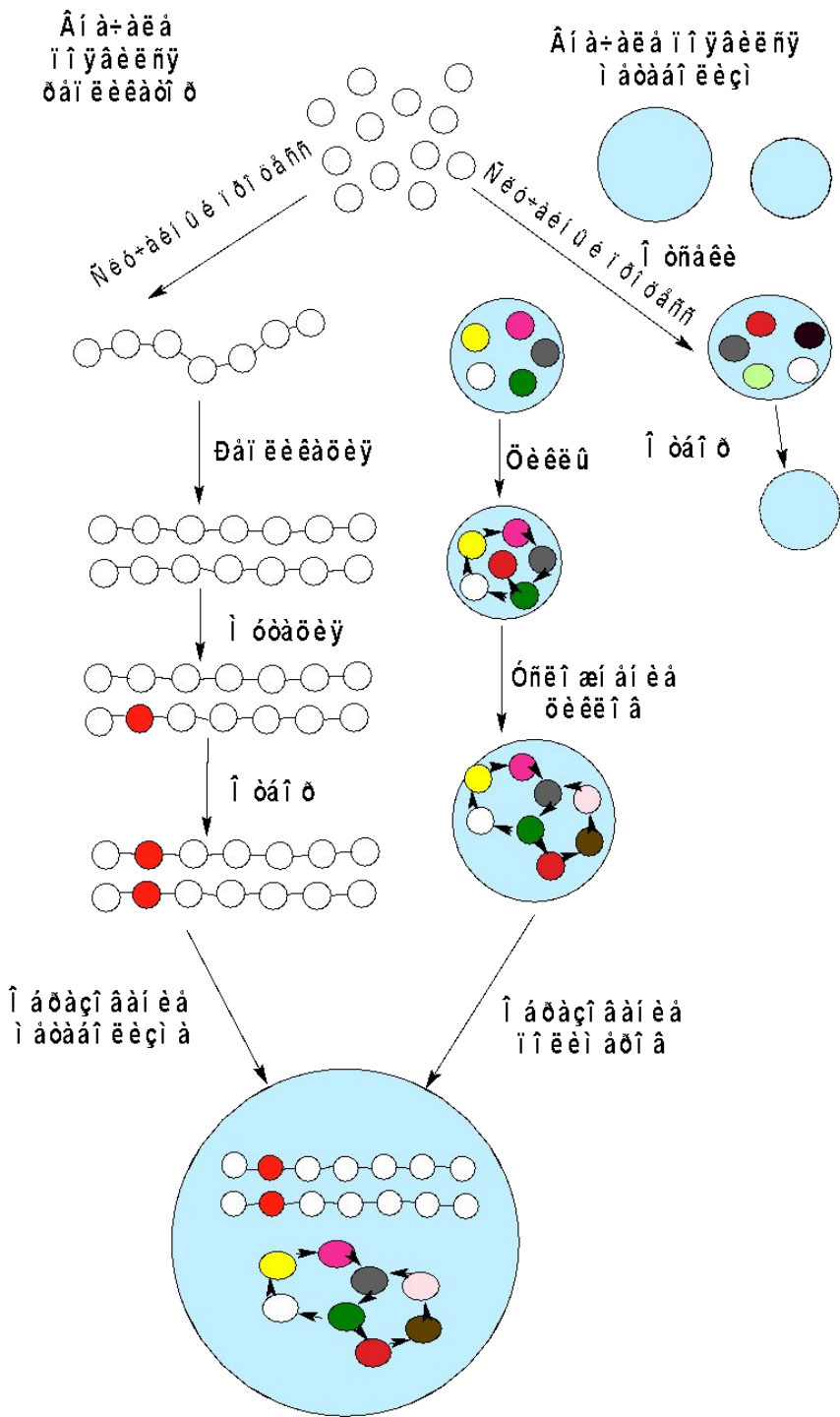
Если представить, что в некоторых тёплых лужах с различными солями аммония и фосфорной кислоты, с помощью света, тепла, электричества и т.п. образовались белки и более сложные структуры, то в настоящее время они практически сразу же были бы поглощены ныне живущими организмами ещё до того, как живые существа были

Ch. Darwin, 1871

Что было первым – метаболизм или ген?

Если первым был ген (репликатор), то нужно предположить абиогенный синтез сложной полимерной молекулы (например, РНК) из богатого первичного бульона.

Если первым был метаболизм, то ситуация существенно упрощается



Происхождение жизни с точки зрения первичности репликатора (слева) или метаболизма (справа). Все научные теории происхождения жизни относятся к одной из двух категорий, утверждающих первичность репликатора или метаболизма. В обоих случаях все начинается с малых молекул (шарики с символами), образующихся абиогенным путем.

Первичный бульон – богатая органикой колыбель жизни?



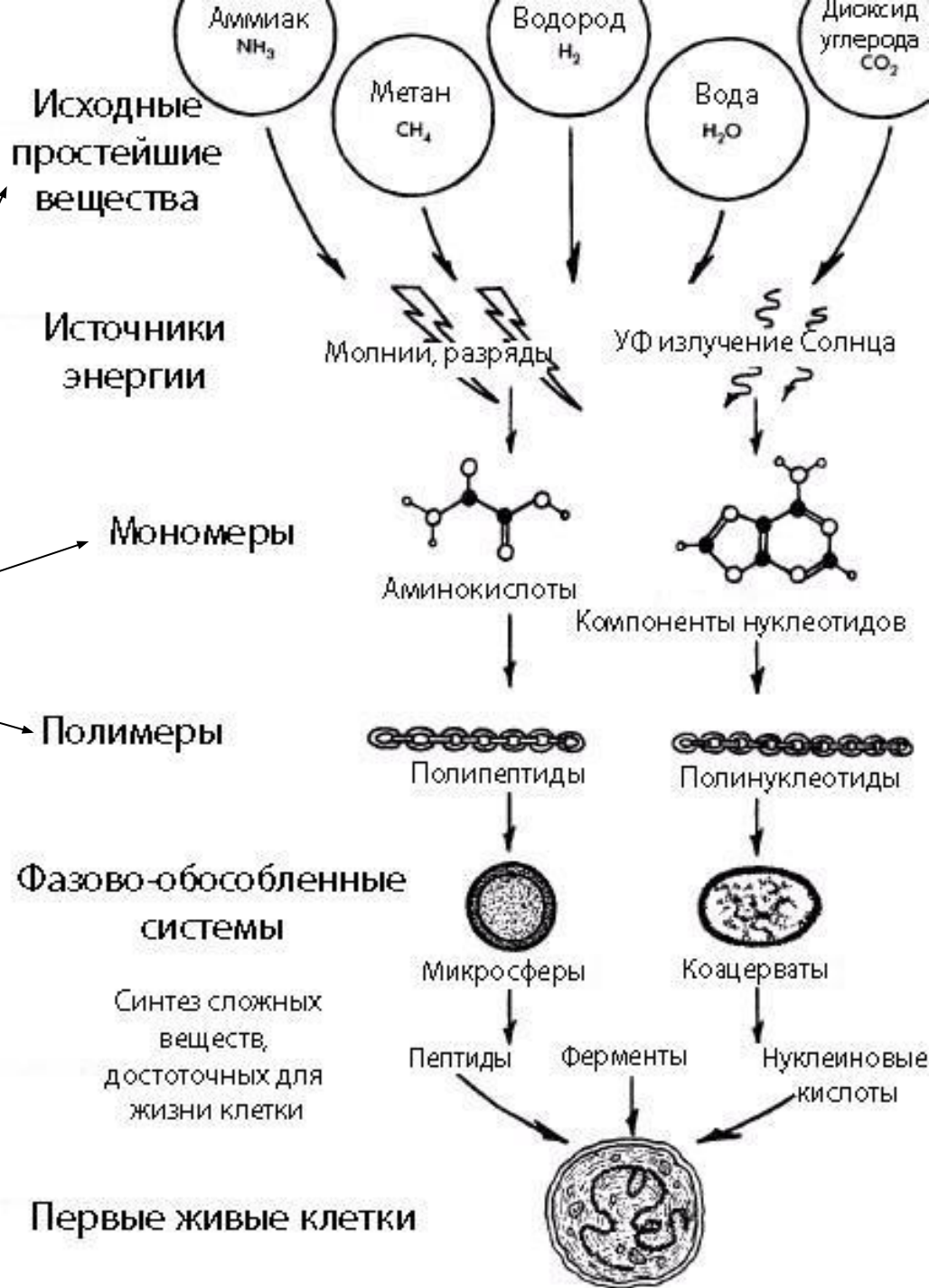
Александр Иванович
Опарин (1894 – 1980)

В 1921 году А.И. Опарин выдвинул предположение о возникновении жизни на Земле через превращение, в ходе постепенной химической эволюции углеродсодержащих молекул в первичный бульон, который состоял из аминокислот, сахаров, полипептидов, азотистых оснований, нуклеотидов. Он образовался под воздействием вулканической деятельности, электрических разрядов, высокой температуры и солнечного излучения. При этом атмосфера Земли в то время не содержала кислорода.

Происхождение

жизни из

первичного
бульона



Образование первичного бульона

Полимеры

Фазово-обособленные системы

Синтез сложных веществ, достаточных для жизни клетки

Первые живые клетки

А.И. Опарин, Дж. Холдейн,
Г. Юри, С. Фокс

На самом деле проблема оказалась очень сложной и далека от решения

- Что Вы думаете о происхождении жизни?
- Я тогда был очень маленький и потому ничего не помню, спросите-ка лучше академика Опарина.

Никола́й Влади́мирович Тимофе́ев-Ресо́вский
(1900-1981).

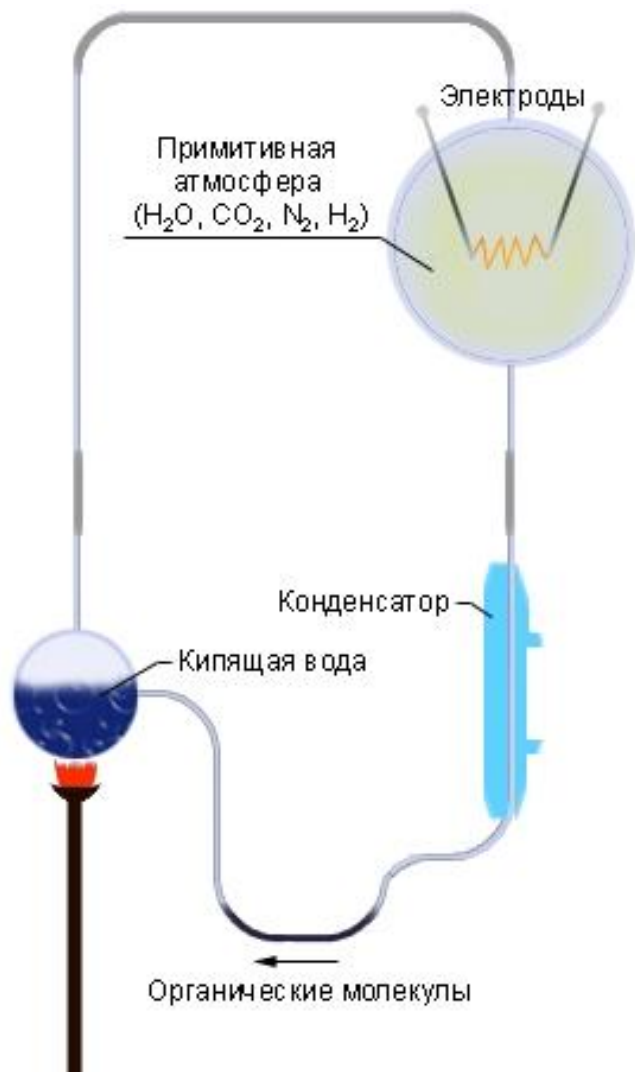


Условия, которые попытался смоделировать
С. Миллер



Эксперименты по моделированию абиогенного синтеза

- В многочисленных экспериментах компоненты жизни – аминокислоты, нуклеотиды, сахара, липиды действительно синтезируются.

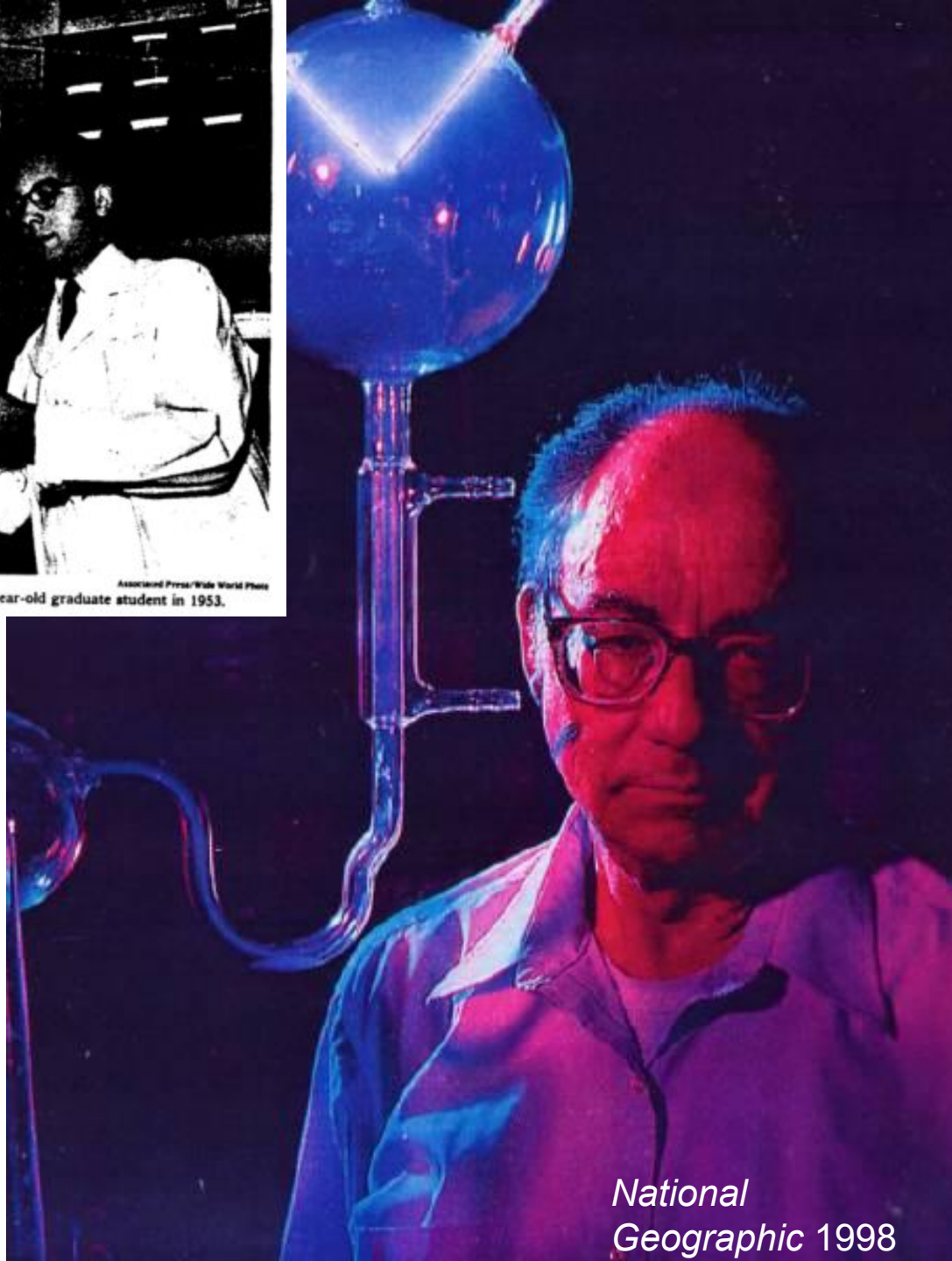


Однако:

1. Концентрации органических веществ очень низкие
2. Реально синтезируется смесь из сотен разных, как правило нестабильных веществ.
3. В живых организмах используются оптические изомеры, в опытах по синтезу – смеси всевозможных оптических изомеров, не дающих возможность синтезировать даже короткие молекулы РНК, способные быть генами.



Dr. Stanley L. Miller as a 23-year-old graduate student in 1953.

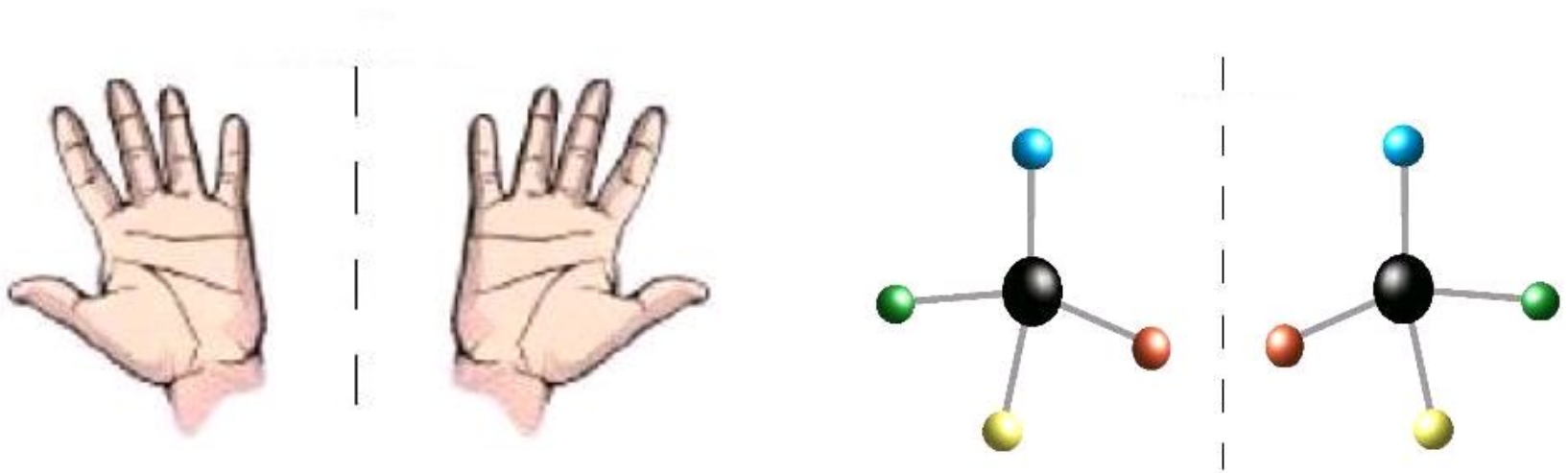


National
Geographic 1998

Стэнли Миллер:

«Химическое происхождение жизни более сложно, чем мы первоначально представляли».

Хиральные и ахиральные объекты.



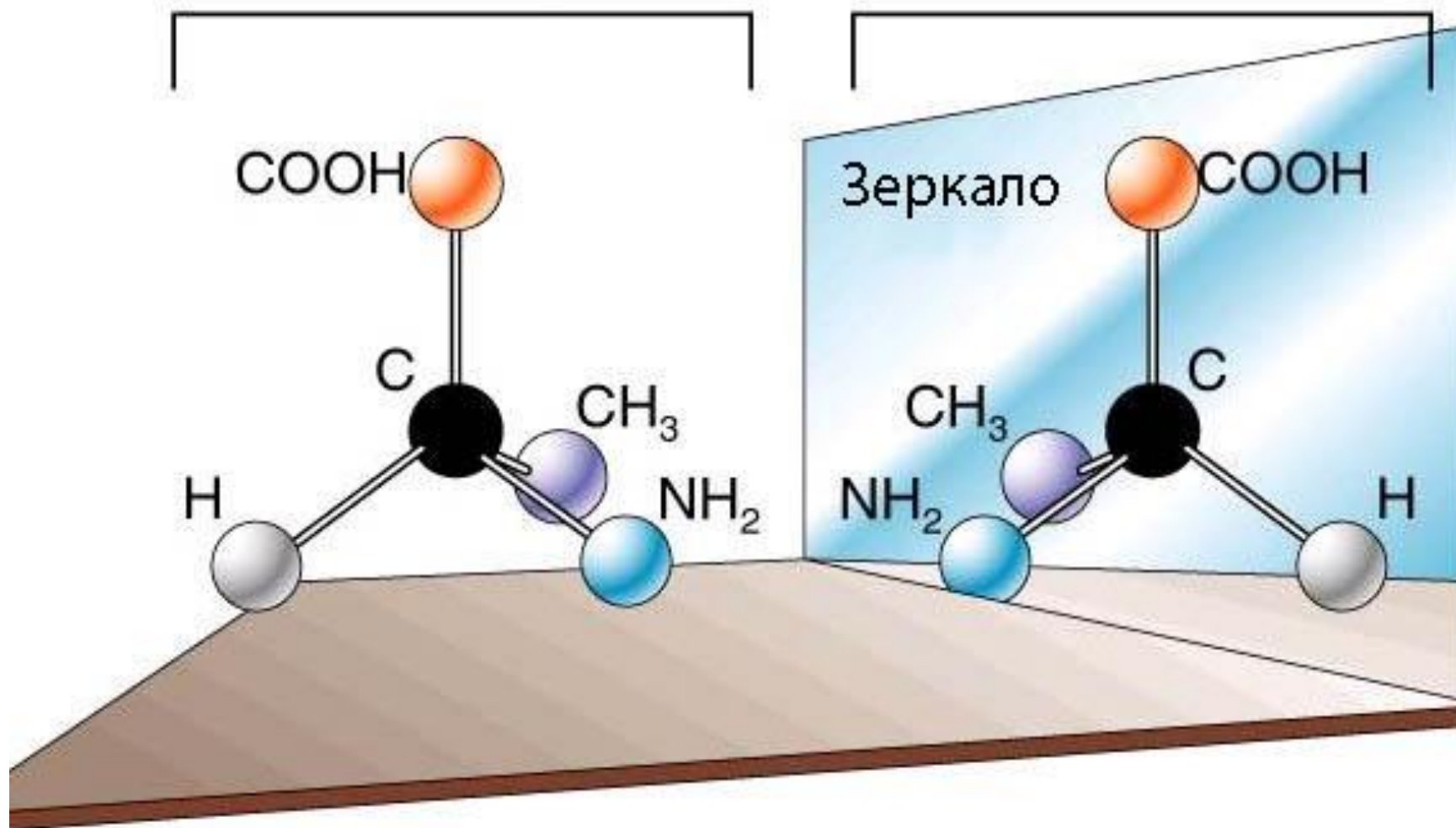
Оптические изомеры

Во всех живых организмах большинство молекул являются гомохиральными, то есть состоят из оптических изомеров одного типа и не совпадают со своим зеркальным отражением.

Оптические изомеры аланина

D-аланин

L-аланин



Молекула РНК не может матрично синтезироваться, если рибоза представлена разными хиральными изомерами.

Как же могли отобразиться оптические изомеры только одного вида?

Оптические изомеры могут
накапливаться только, если они
порождают изомеры своего же
вида

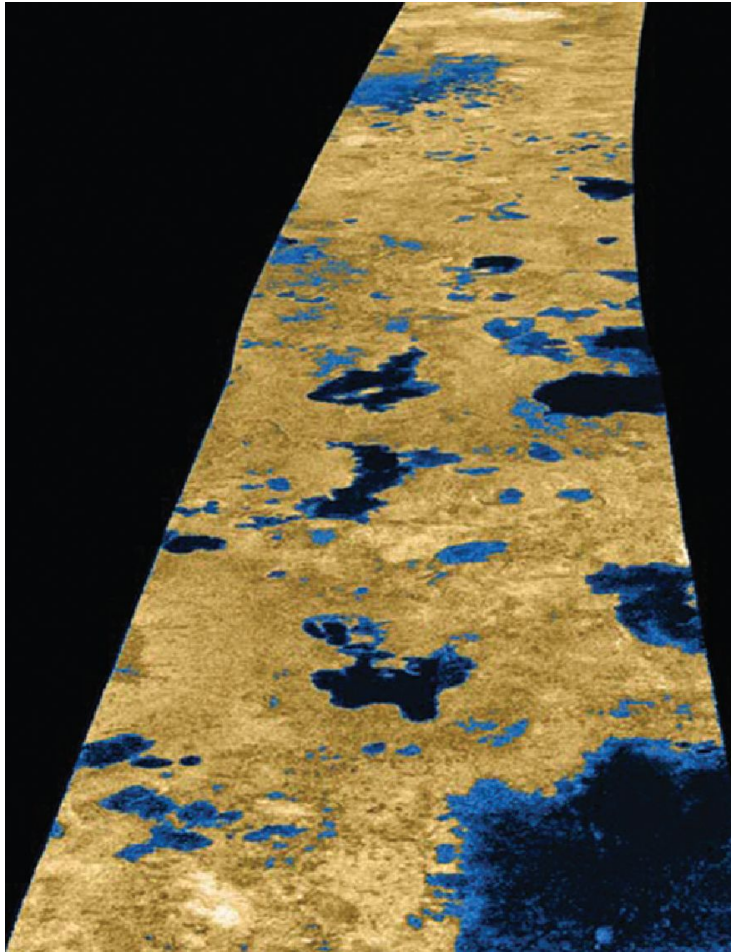
Это возможно только, если химические
реакции замкнуты в циклы.

Факт. Молекулы РНК очень нестабильны. Должны были быстро разрушаться. Возникает проблема их абиогенного синтеза из первичного бульона.

Гипотеза

Мир РНК не мог возникнуть непосредственно из первичного бульона. Ему должен был предшествовать сформировавшийся метаболизм

Биохимические циклы могли возникнуть из геохимических



Гипотеза первичного бульона подразумевает НАКОПЛЕНИЕ органических веществ в результате их абиогенного синтеза

Первые организмы – гетеротрофы.

Возможна альтернатива:

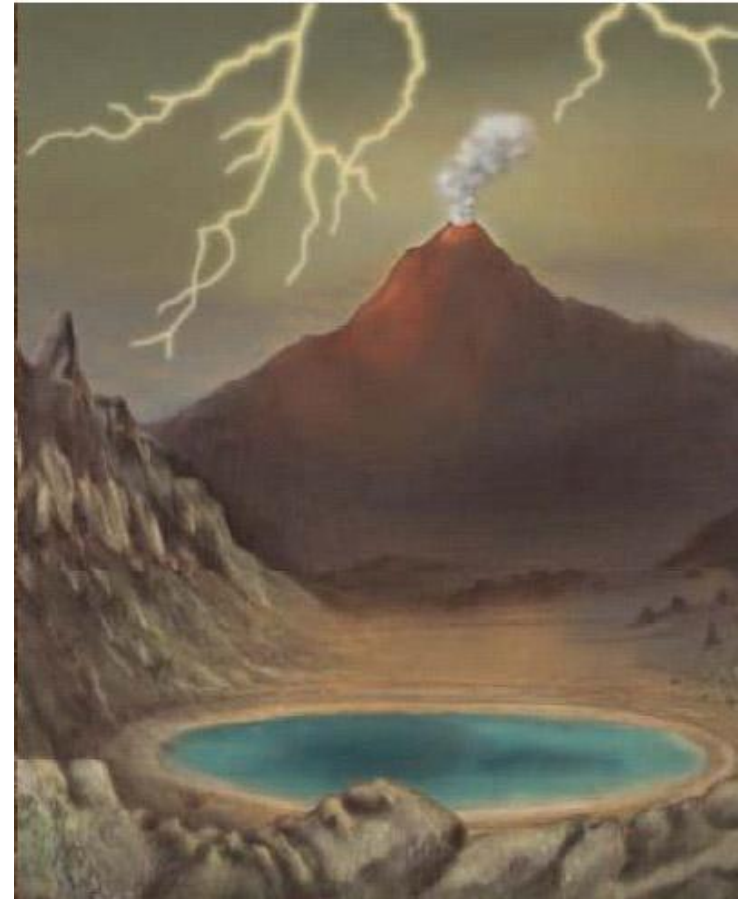
Вещества НЕ накапливались, а воспроизводились в результате циклических химических реакций.

Первые организмы могли быть автотрофными циклическими химическими реакциями.

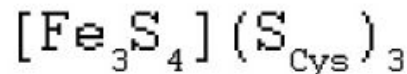
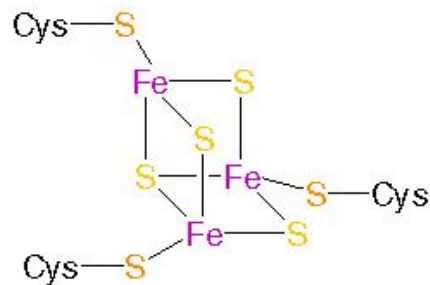
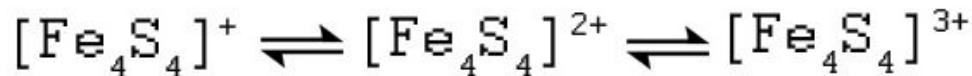
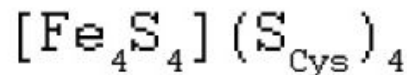
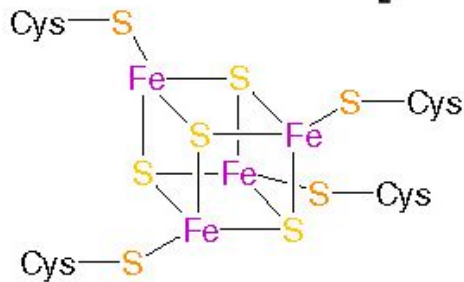
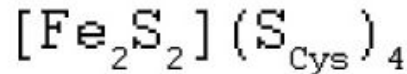
Катализаторы: роль переходных металлов

"Мы привыкли думать, что если бы мы могли понять, какова была роль углерода, водорода, азота, кислорода, фосфора и серы, мы сразу же могли бы понять всю биологию. Но теперь, когда мы обнаруживаем, что эти и другие довольно редкие элементы, переходные металлы, необходимы для биологии, мы спрашиваем, какова была их роль в происхождении жизни".

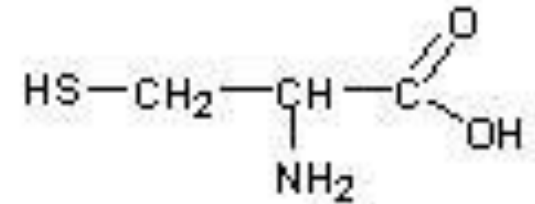
Morowitz H. J., Srinivasan V., Smith E. 2010.



Железо-серные комплексы в современных белках

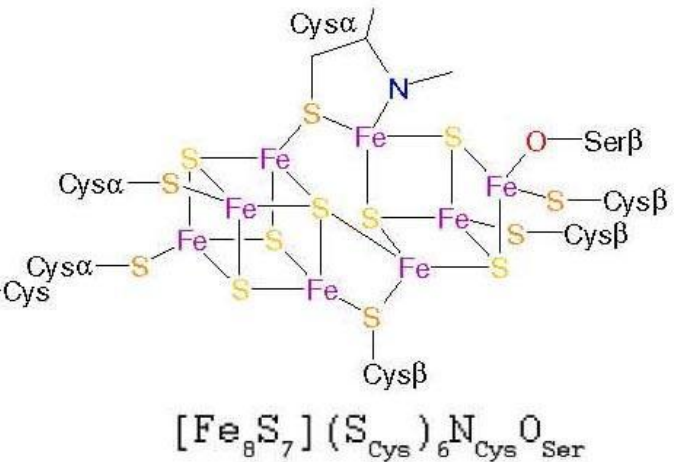
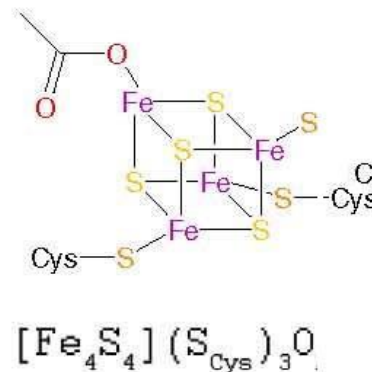
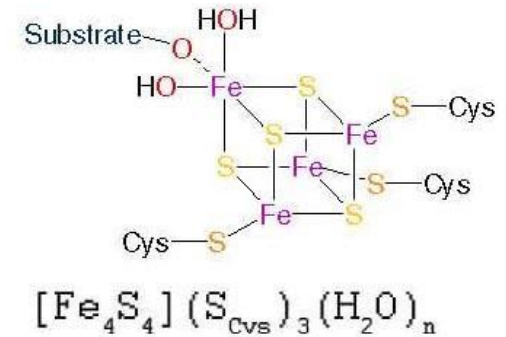
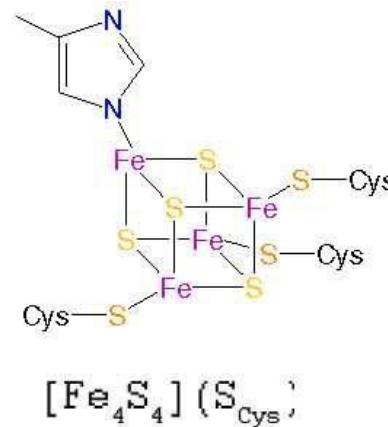
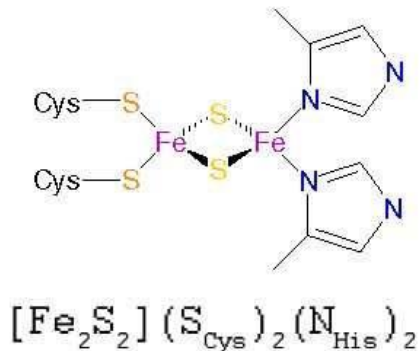
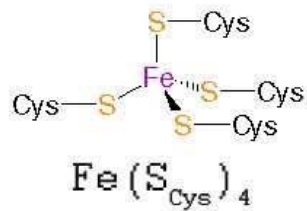


Cys – аминокислота цистеин, содержащая серу

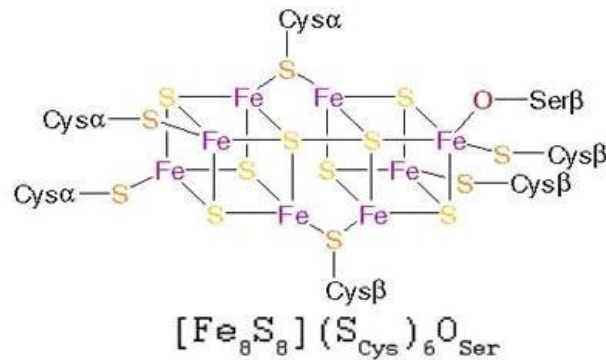
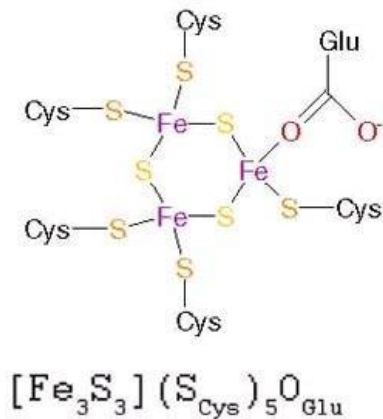
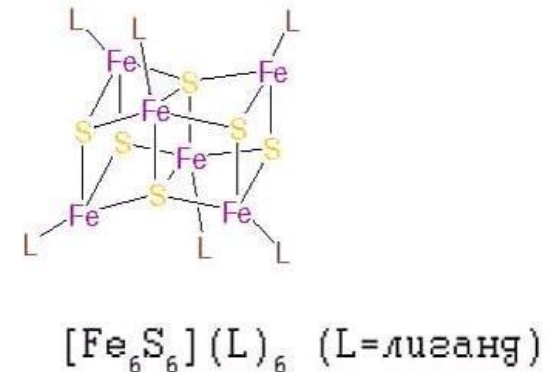
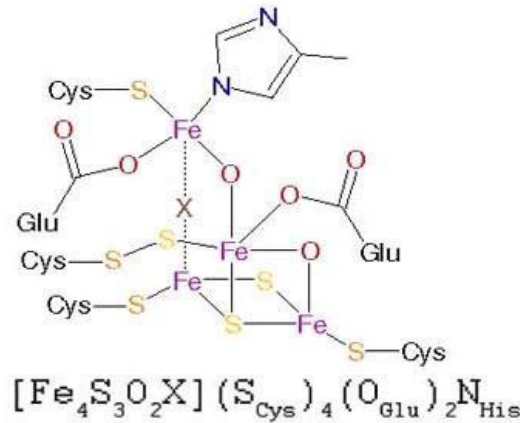
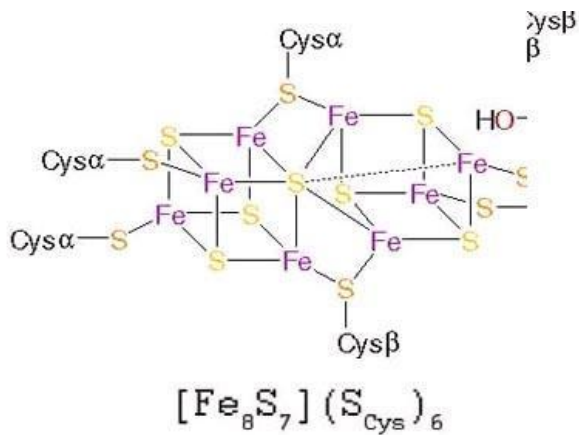


В FeS-белках сера может содержаться в цистеине или как неорганический компонент, связанный с железом.

Активные центры многих ферментов очень похожи на железо-серные кристаллы



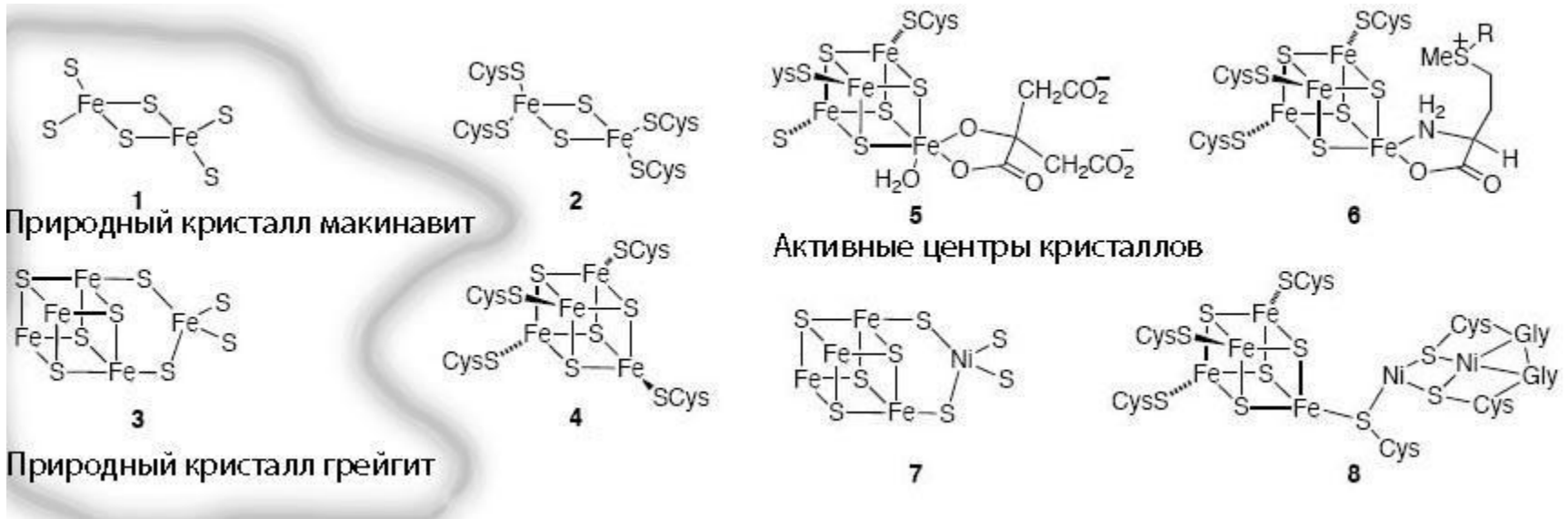
Активные центры многих ферментов очень похожи на железо-серные кристаллы



- Явление катализа – основа существования живой клетки и имело ключевое значение в процессе возникновения жизни.
- В современных организмах два типа ферментов – белки и РНК.
- Однако эти ферменты синтезируются ферментами. Откуда взялись первые ферменты?

Могли ли сами кристаллы и быть первыми ферментами?

Сходство природных кристаллов макинавита и грейгита с активными центрами ферментов.



Пирит FeS_2 – возможно один из минералов, породивших метаболизм



- Одна из ключевых функций железо-серных белков – связывание углекислого газа с образованием органических соединений.
- Этот процесс типичен для автотрофных микроорганизмов, то есть связан с фотосинтезом и хемосинтезом.

Могли ли первые организмы возникнуть как автотрофы без первичного бульона?



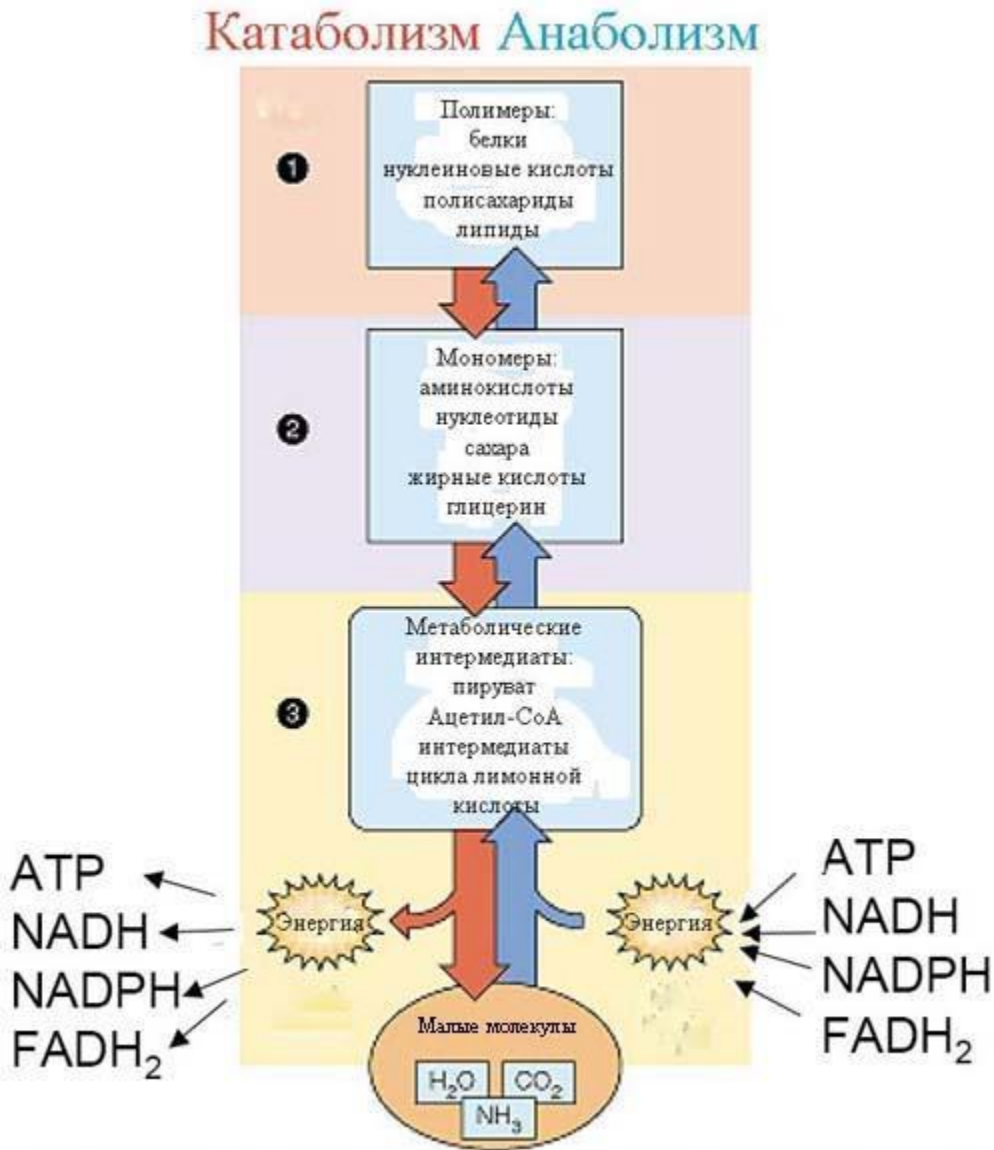
Что является наиболее древней частью метаболизма?

" Если эволюция метаболических путей шла путем последовательного добавления новых ферментативных реакций к существовавшим ранее, то, подобно самым старым годовым кольцам на срезе ствола, наиболее древние реакции должны находиться ближе всего к центру "метаболического древа" — там, где синтезируются наиболее существенные молекулярные "кирпичики".

Б. Албертс, Д. Брей, Дж. Льюис, М. Рэфф, К. Робертс, Дж. Уотсон. "Молекулярная биология клетки", 1994)

Гипотеза. Самая древняя часть современного метаболизма – промежуточный метаболизм.

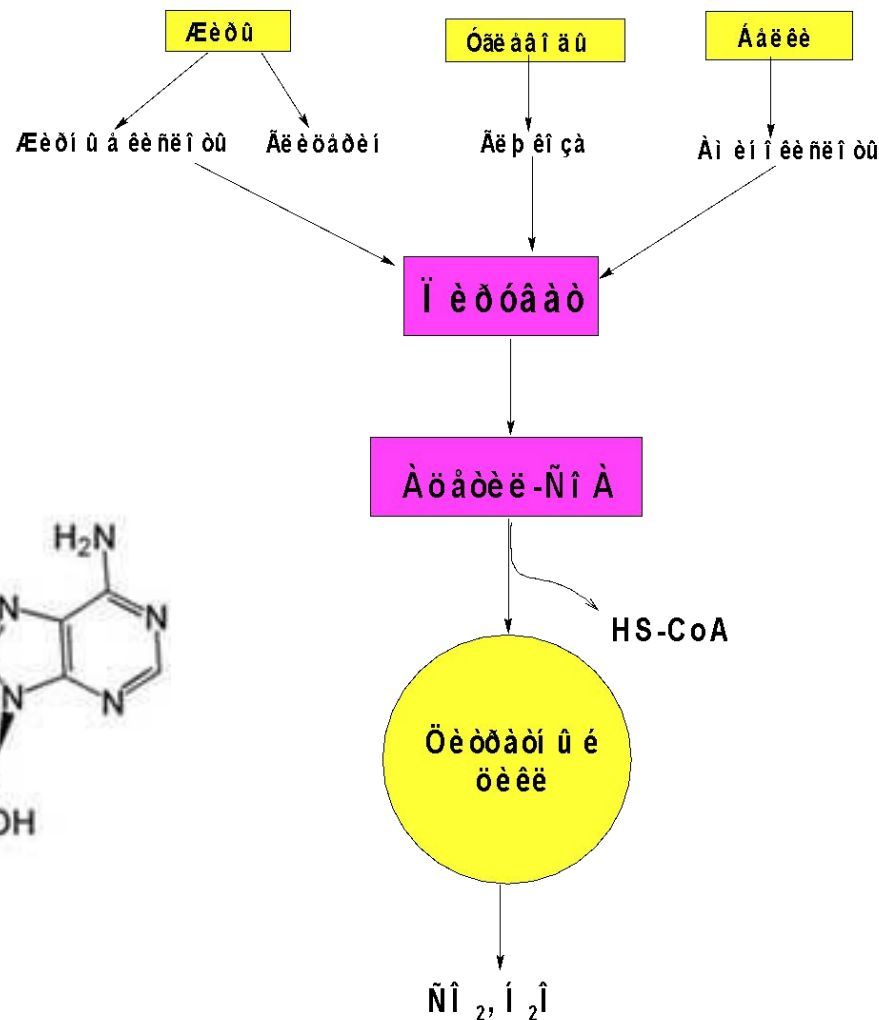
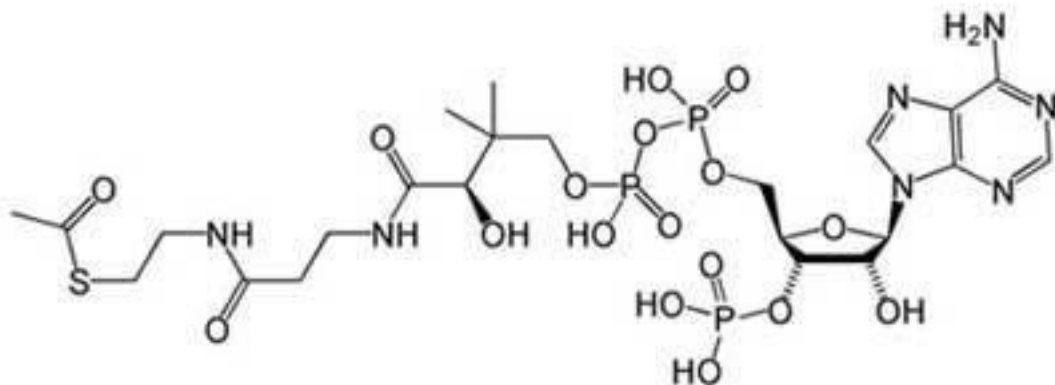
Промежуточный метаболизм представлен **метаболическими интермедиатами.**



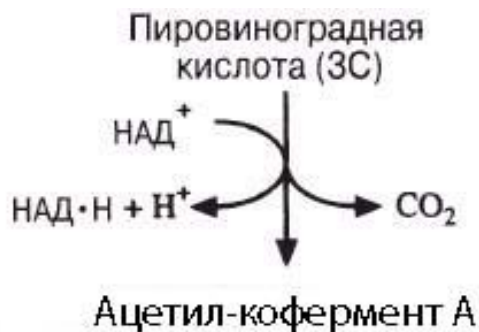
В большинстве эукариот и многих прокариотах промежуточный метаболизм представлен циклом Кребса (или цитратным циклом).

Ацетил-S-CoA ↔ HS-CoA

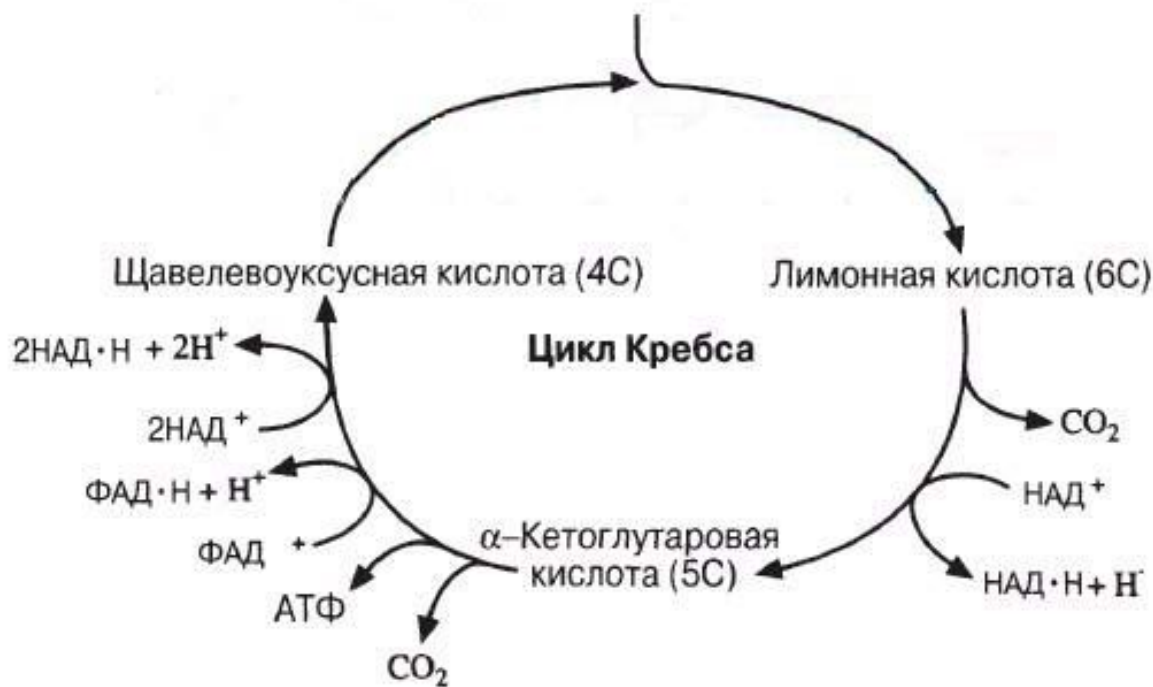
Кофермент А (HS-CoA) – универсальный переносчик ацильной группы CH₃CO – реликт рибонуклеотидного мира.



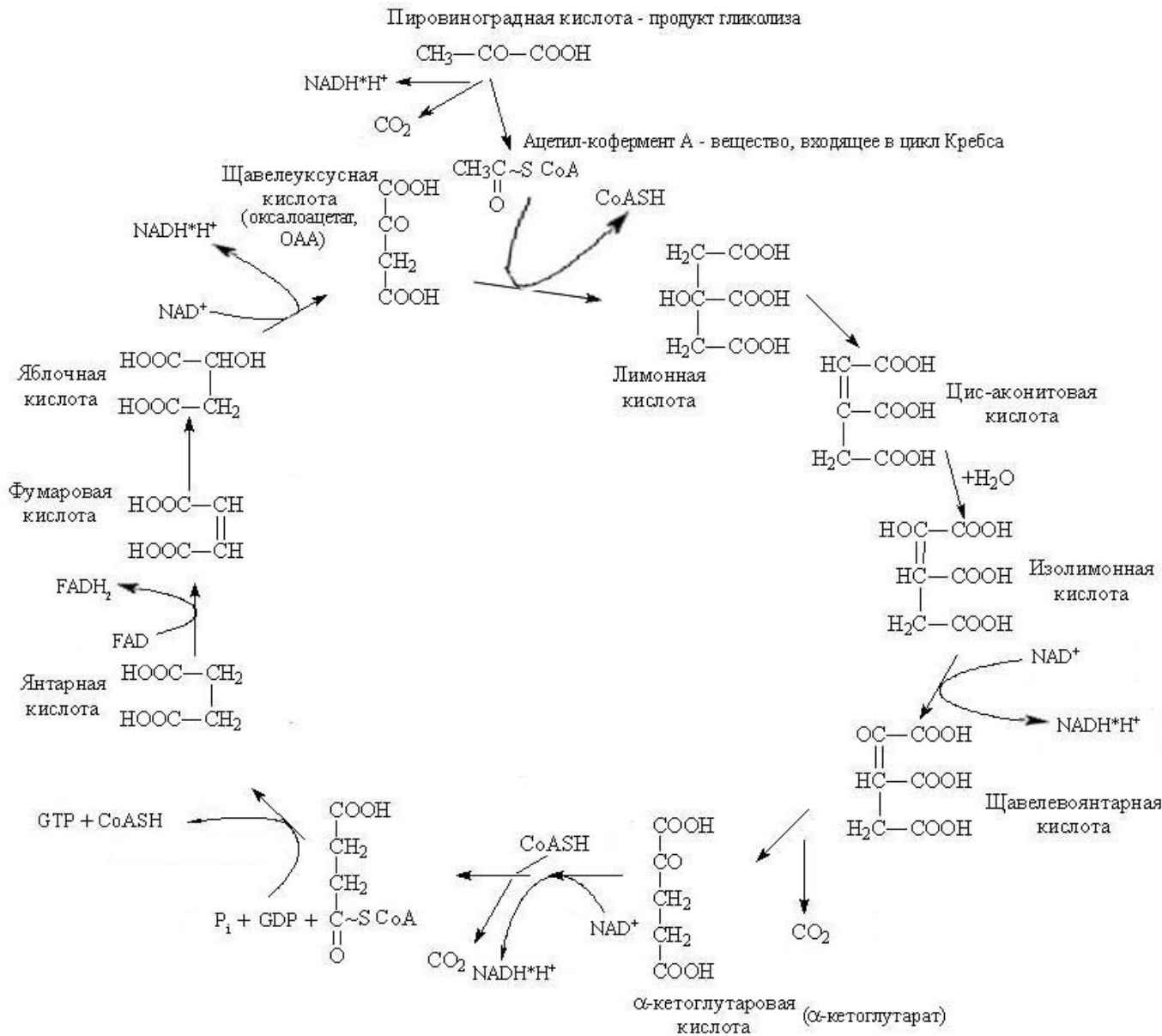
Промежуточный метаболизм – интерфейс между неорганическим и биоорганическим миром

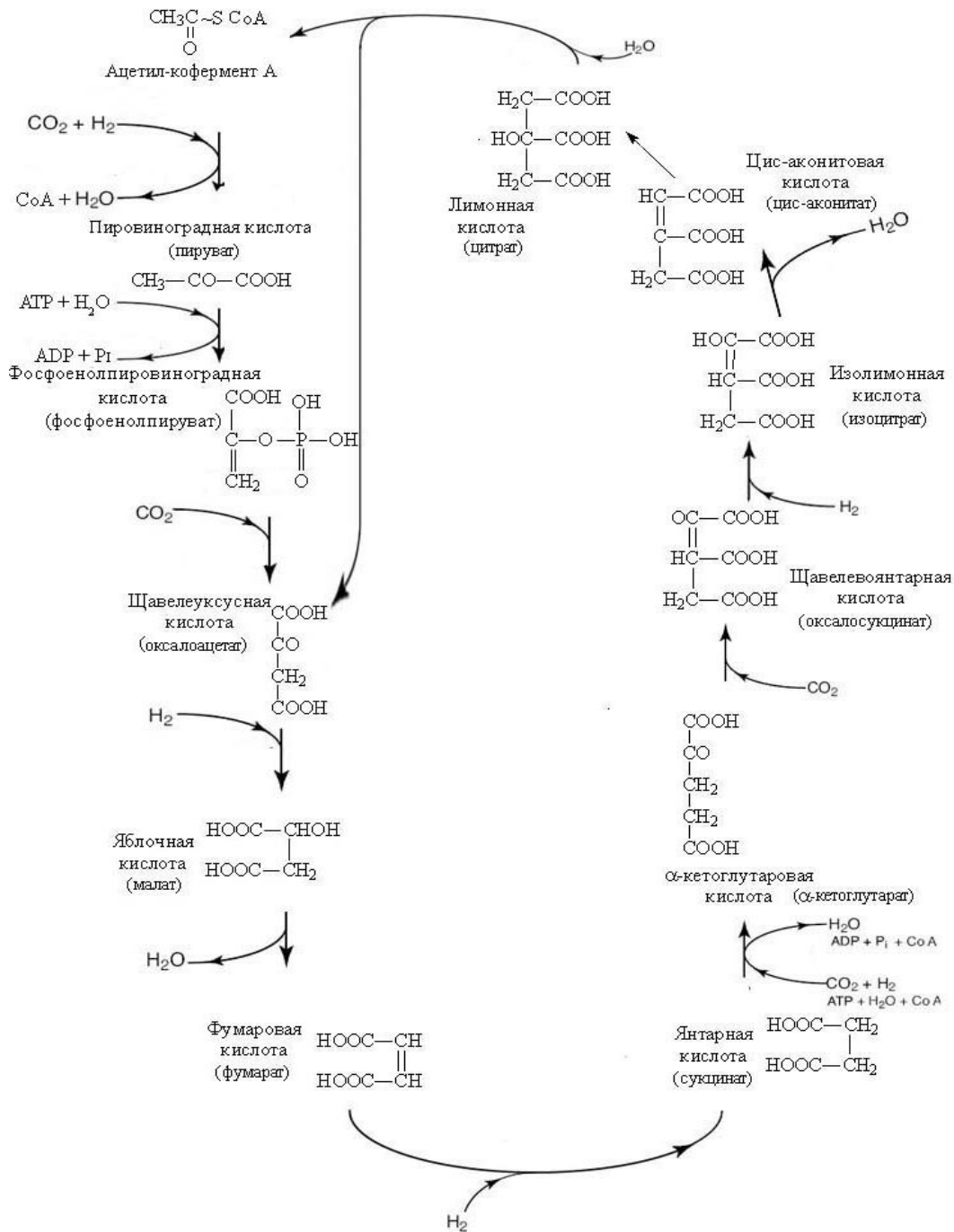


Только промежуточные метаболиты являются непосредственными реагентами, участвующими в связывании CO_2 и синтезе АТФ



Так цикл Кребса вращается у большинства эукариот.





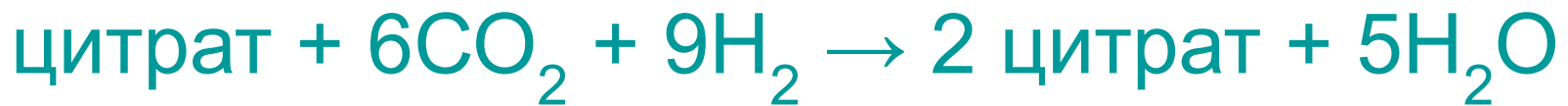
У многих автотрофов - эвкариот и прокариот цитратный цикл может вращаться в противоположную сторону.

Тогда он называется

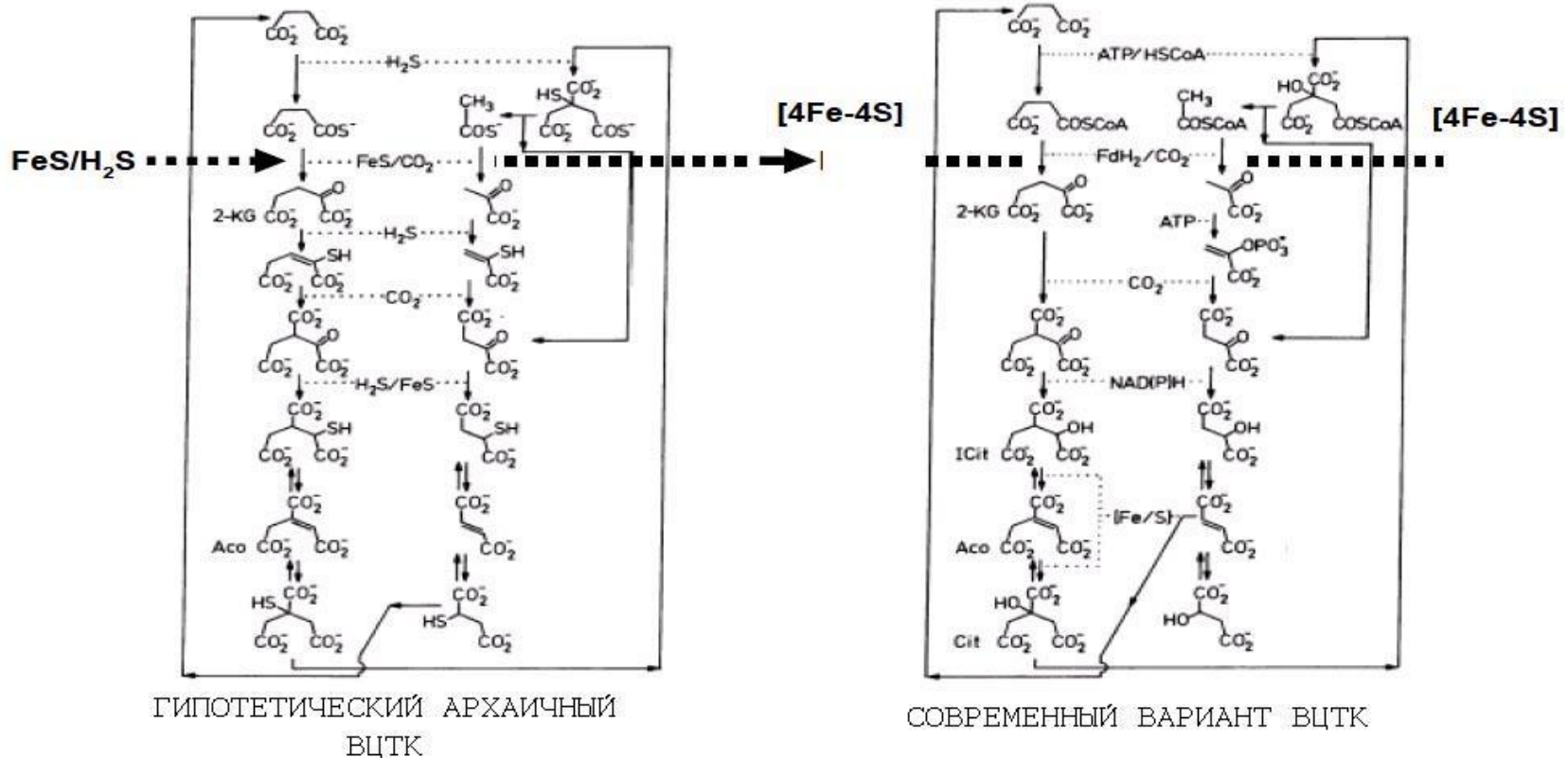
восстановительным циклом Кребса (восстановительным циклом трикарбоновых кислот, ВЦТК).

Биохимический ротор может вращаться в обе стороны

- Окислительный цикл Кребса происходит с высвобождением энергии в виде АТФ (или его энергетических эквивалентов)
- Восстановительный цикл Кребса происходит с поглощением энергии в виде АТФ или его эквивалентов

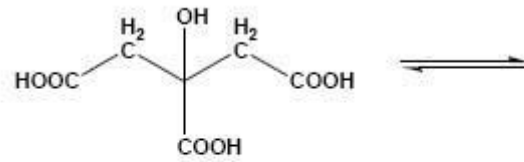
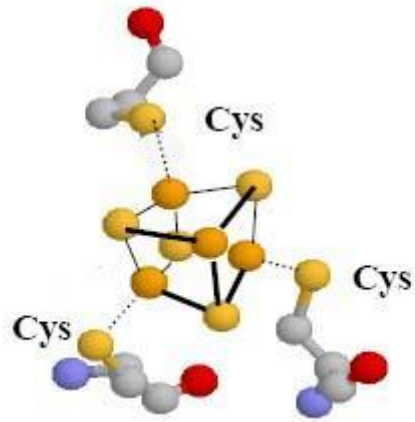


Фиксация углерода в восстановительном цикле трикарбоновых кислот происходит с участием железо-серных ферментов

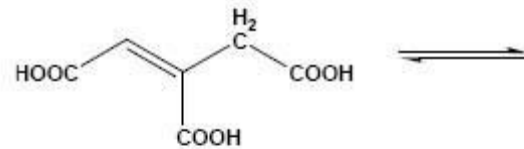


Связывание углекислого газа в восстановительном цикле Кребса

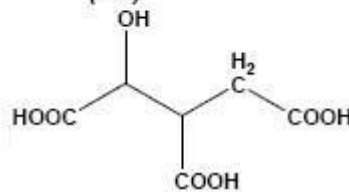
Происходит с участием FeS-белков



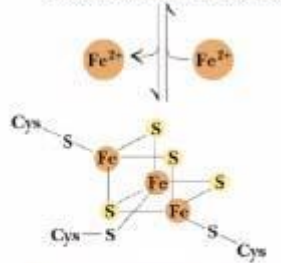
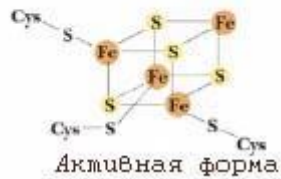
лимонная кислота (91%)



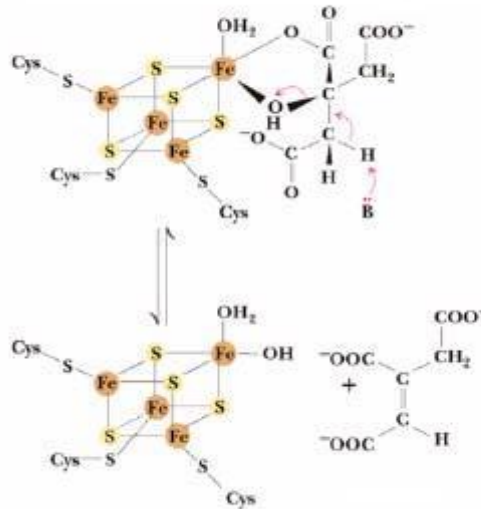
цис-аконитовая кислота (3%)



Изолимонная кислота (6%)



Неактивная форма



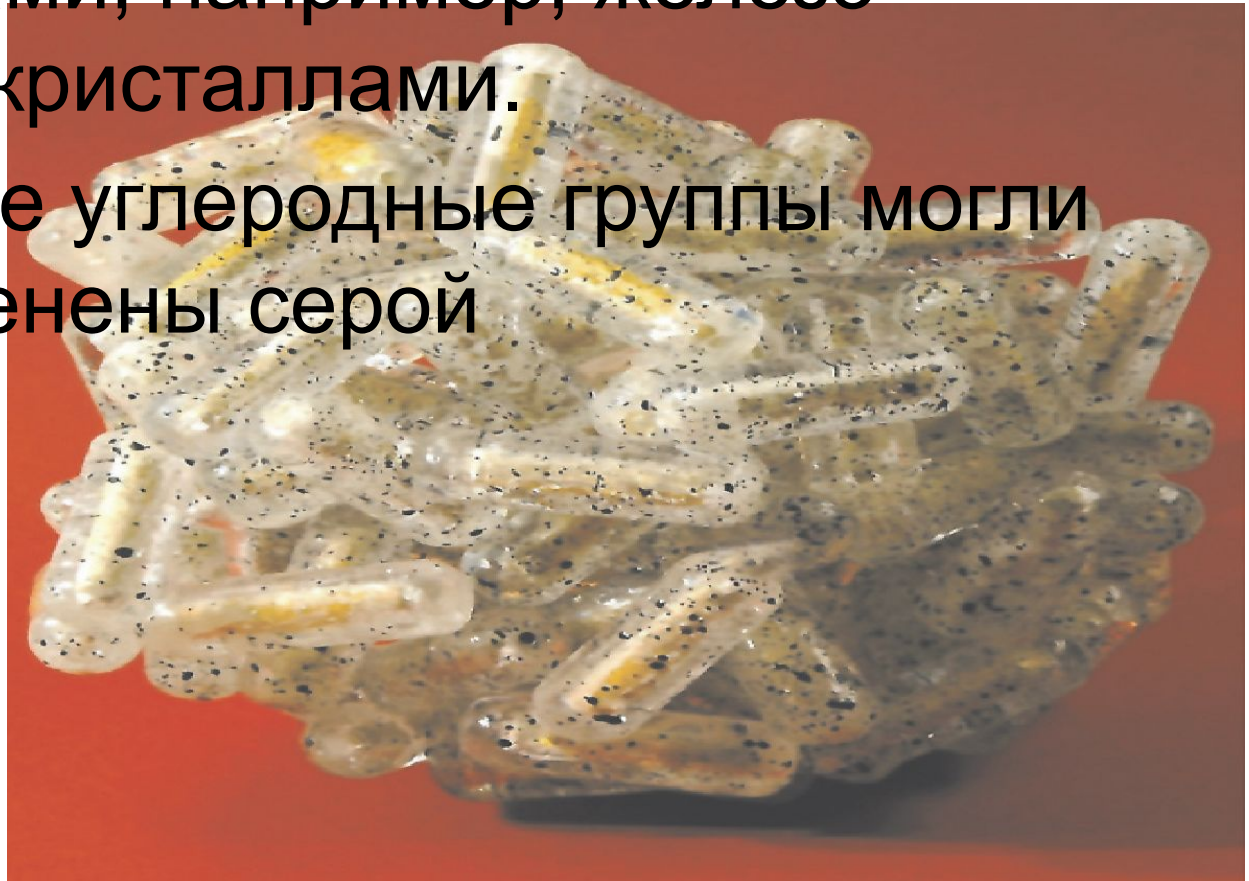
цис-аконитовая кислота

Роль Fe_3S_4 -кластера в обратимом превращении цитрата в изоцитрат в цикле Кребса.

Как мог выглядеть архаичный вариант восстановительного ЦК?

- Катализ мог осуществляться минералами, например, железосерными кристаллами.

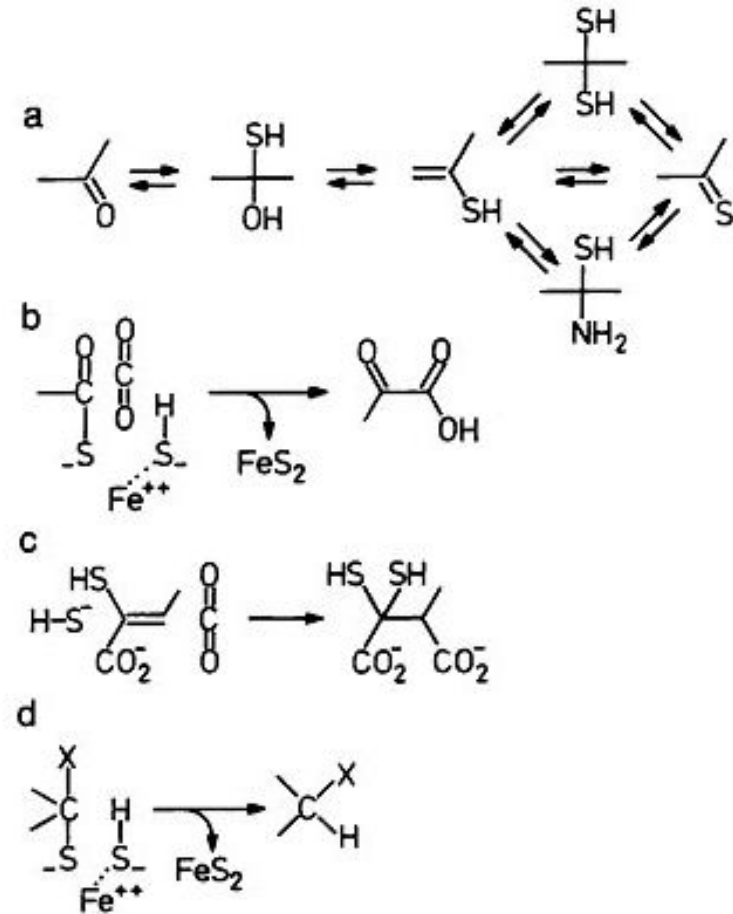
- Некоторые углеродные группы могли быть заменены серой



Есть ли экспериментальные подтверждения?

В присутствии металло-серных катализаторов возможны:

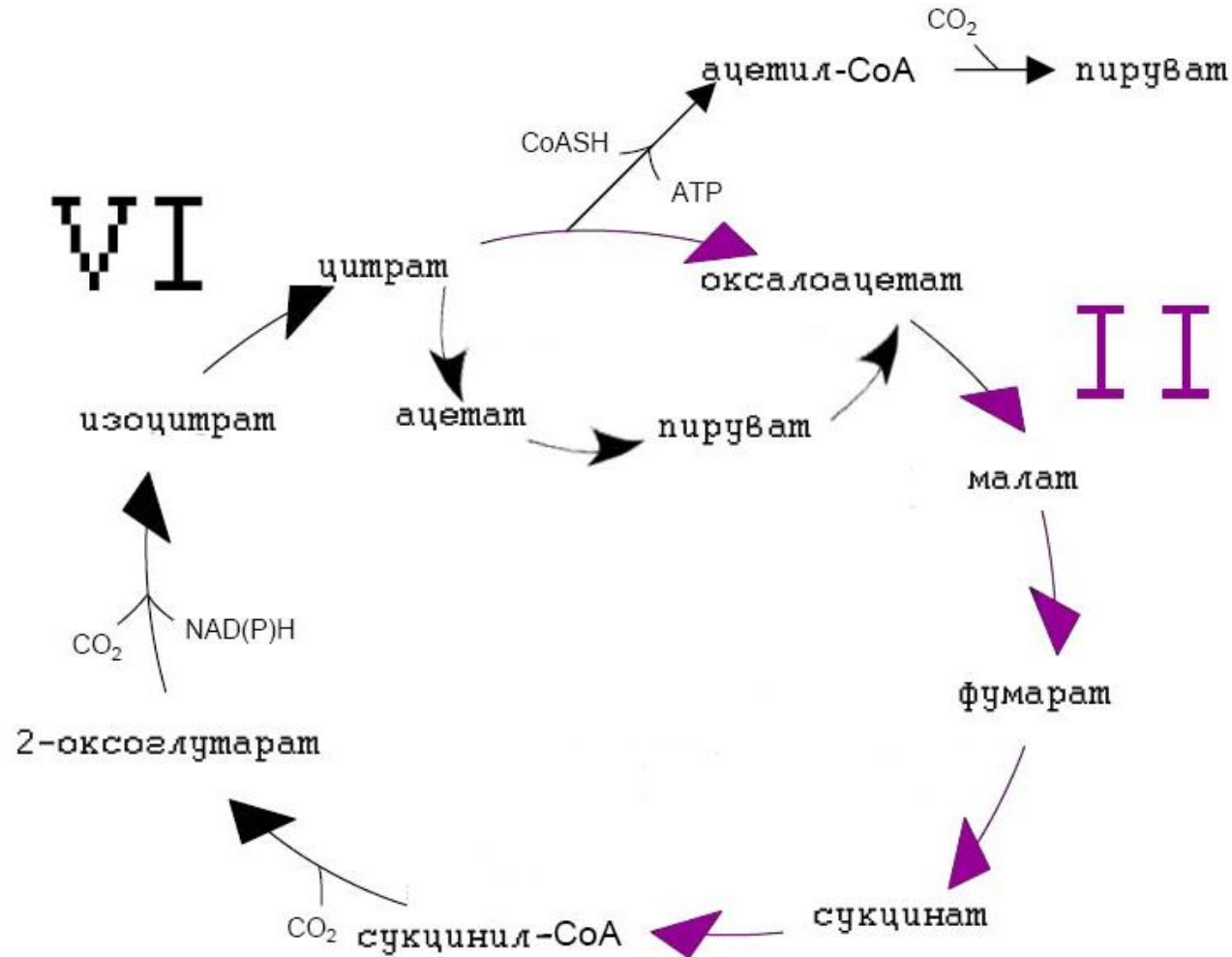
- Абиогенная фиксация углекислого газа и протекание некоторых реакций ВЦТК
- Обратимая замена углерода на серу



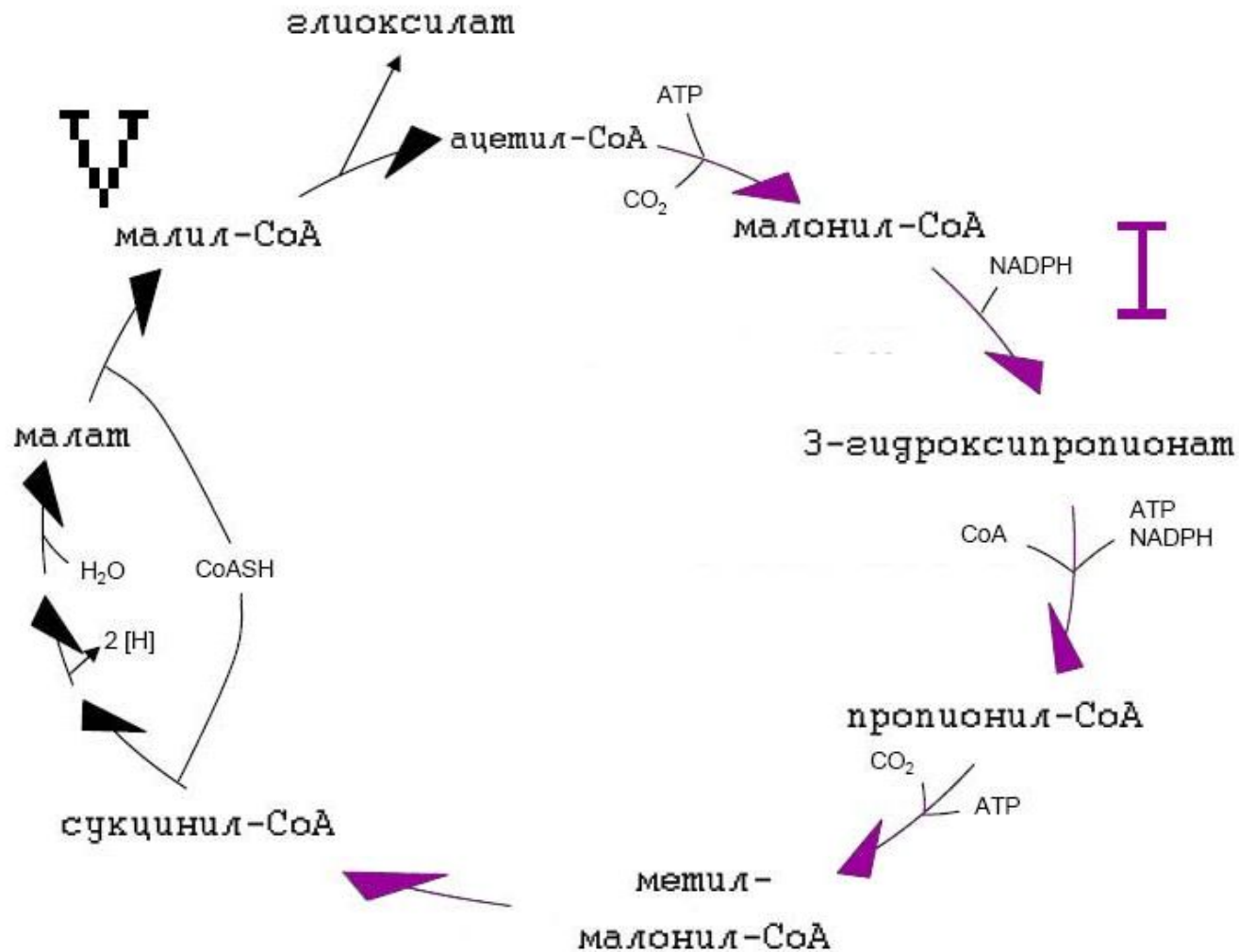
Восстановительный ЦК – единственный способ архаичной фиксации углерода?

- Существуют ещё три цикла фиксации углерода, удивительным образом похожие на восстановительный цикл Кребса.
- Все они начинаются с ацетил-СоА и заканчиваются сукцинил-СоА, то есть зависят от наличия рибонуклеотидного кофактора

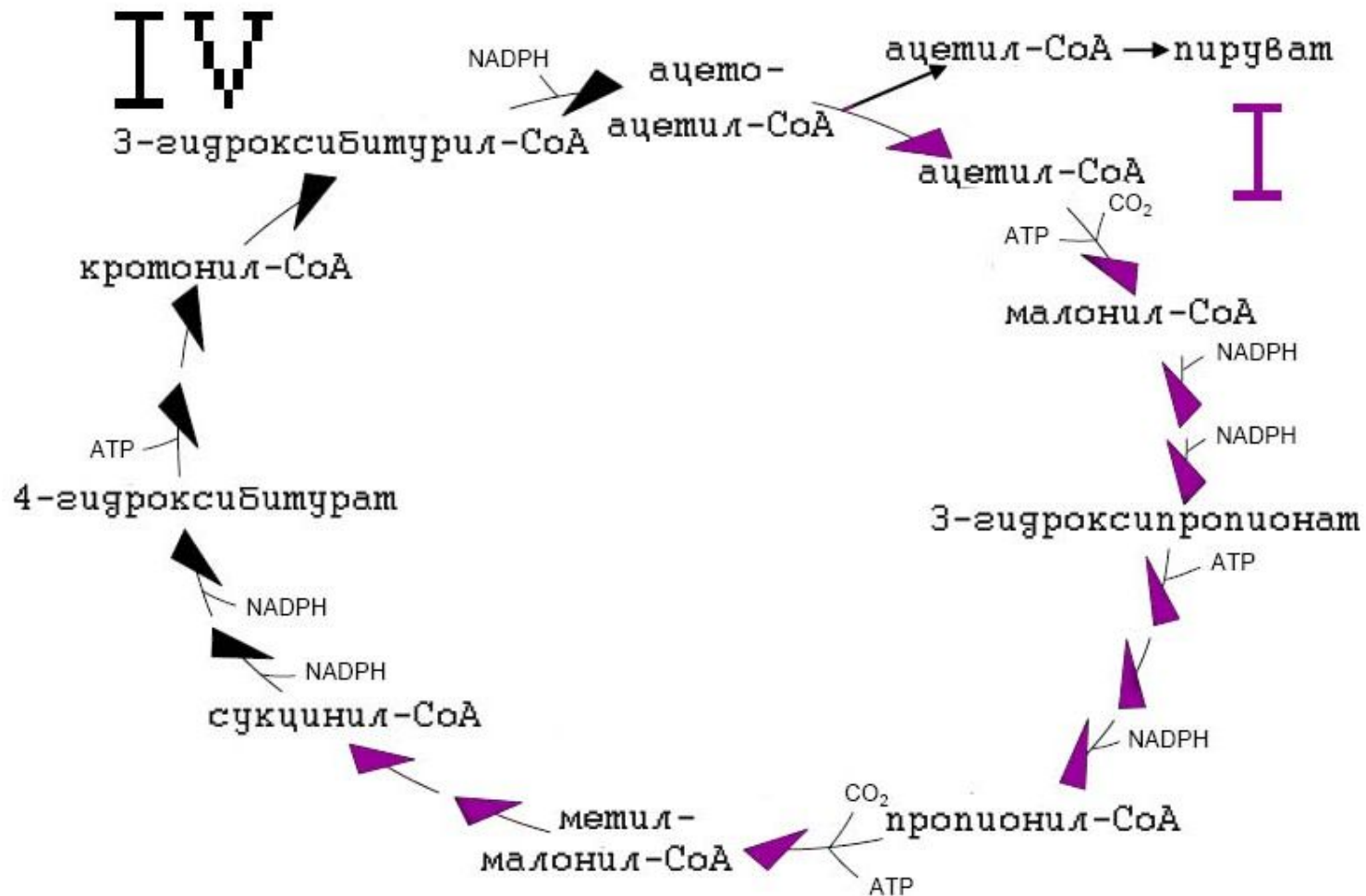
Восстановительный цикл Кребса



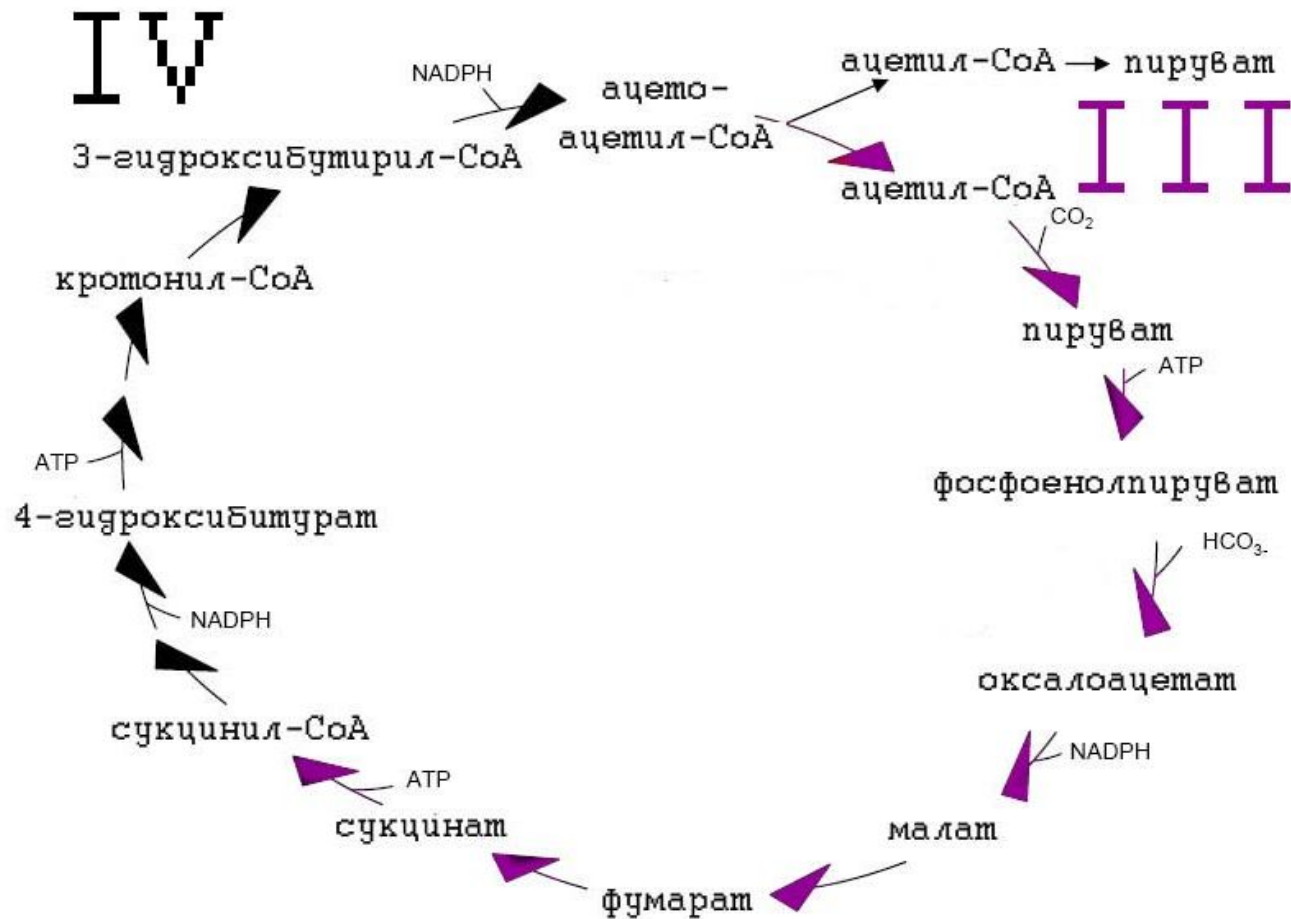
3-гидроксипропионатный путь



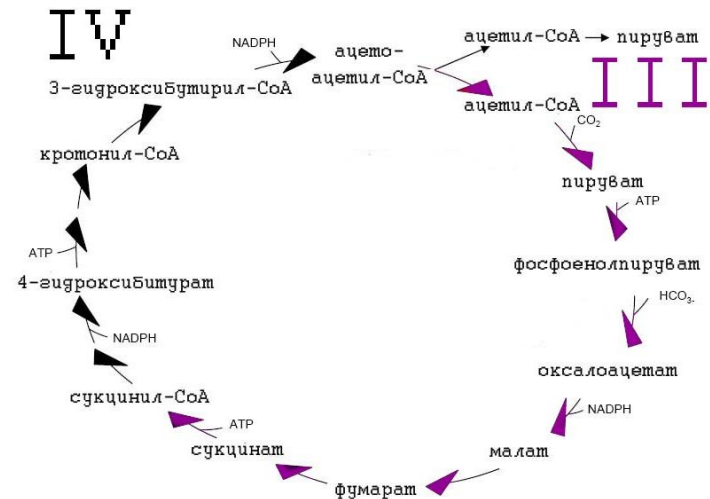
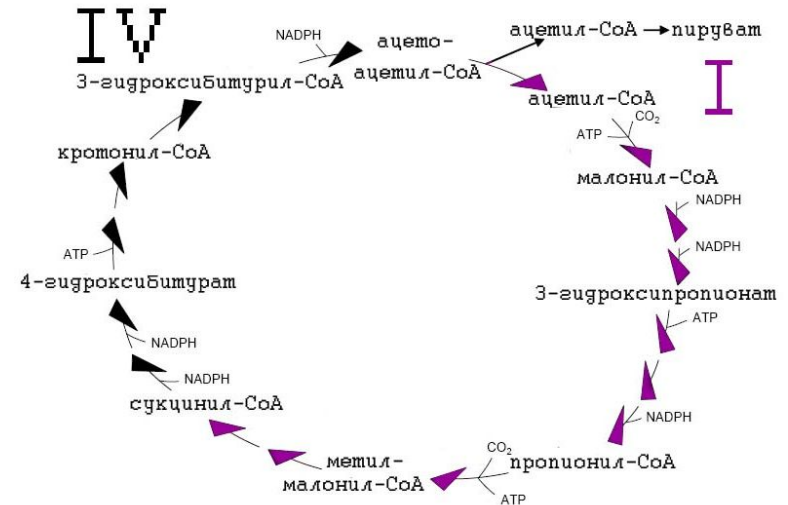
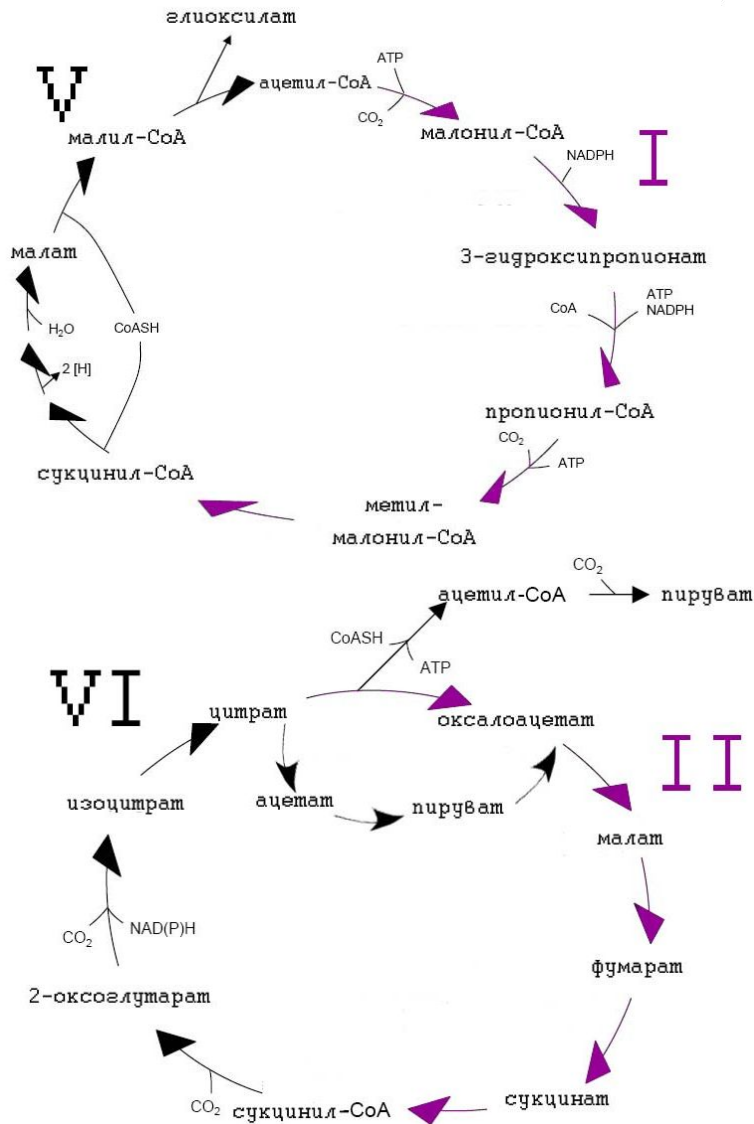
3-гидроксипропионатный-4-гидроксибутиратный цикл



Восстановительный дикарбоксилатный/4- гидроксипитруратный цикл



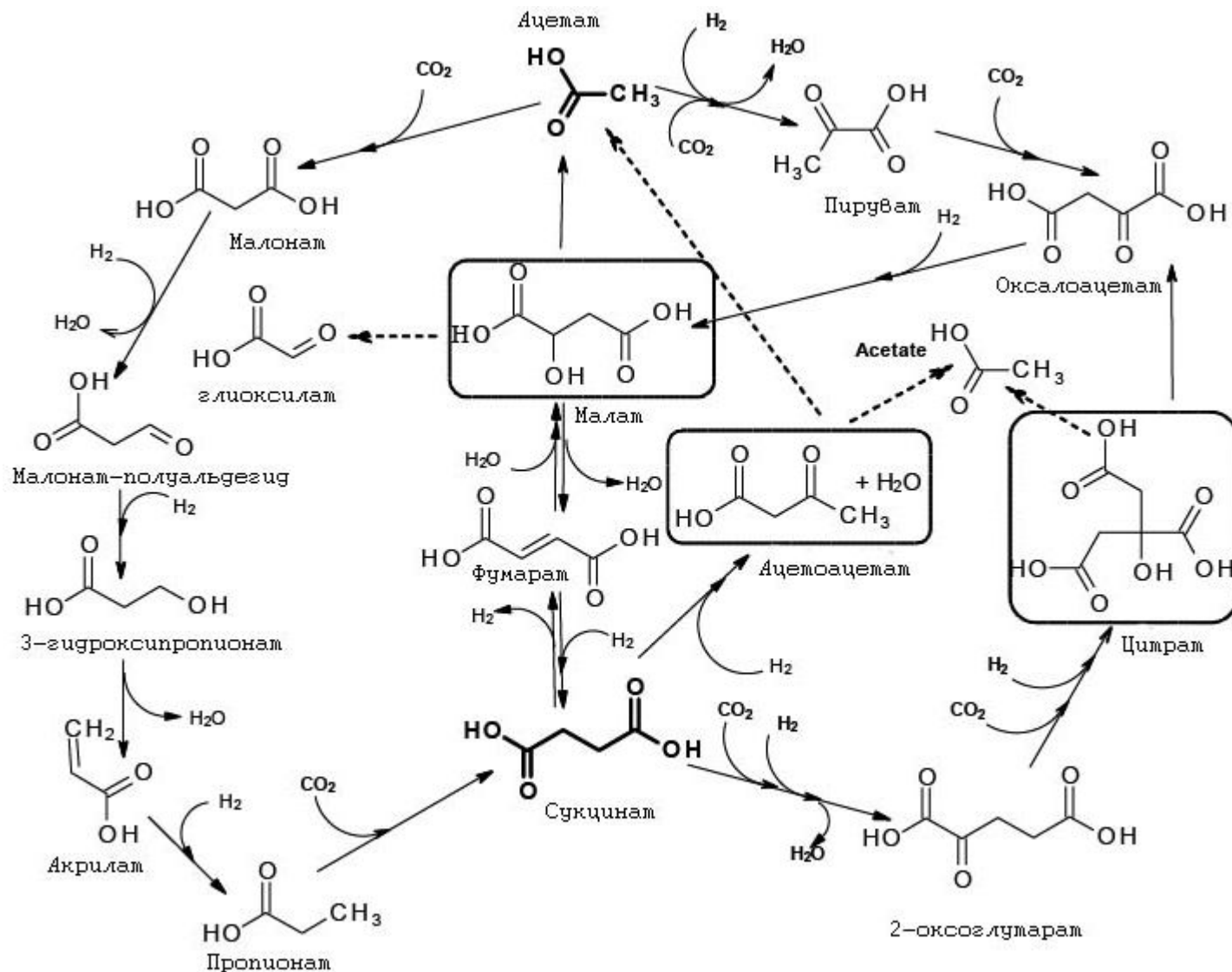
А ведь эти циклы имеют общие части



Эти 4 цикла имеют общие части.

- Попробуем соединить общие части.
- Возникает метаболическая сеть
- Ключевой особенностью этой сети является обязательное наличие в ней нуклеотидных кофакторов
- Возможно такая сеть уже была на стадии рибонуклеотидного мира

Возникает метаболическая сеть

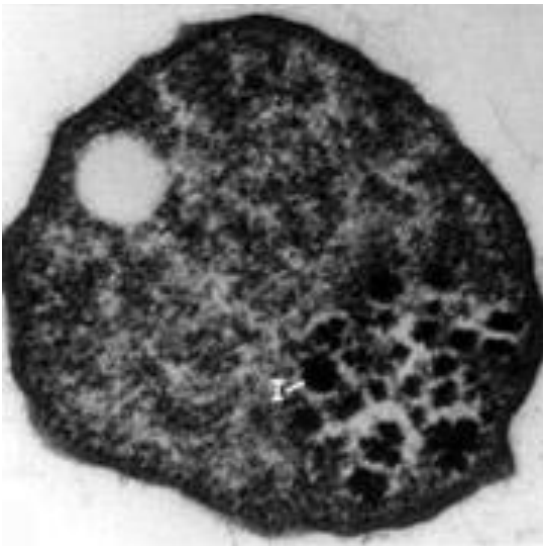


Метаболическая сеть – основа существования рибонуклеотидного мира.

- *"Помню, в детстве я замороженно следил, как вода из прохудившегося шланга, стекая под уклон, продвигается к ближайшему сточному колодцу. Если возникала преграда, струя терпеливо искала обходные маршруты. Точно так же, если колебание кислотности среды или какие-то другие обстоятельства «перекроют дорогу» от В к А, то поток вещества будет изменять направление, пока не отыщется другой путь к цели. Последовательно вводя аналогичные изменения, мы получим не замкнутый цикл, а сеть. Такое освоение химического ландшафта методом проб и ошибок может привести к появлению веществ, катализирующих важные этапы цикла, благодаря чему повысится эффективность использования энергии" [Шапиро Р. 2007].*

Существует ли более простой путь фиксации углерода?

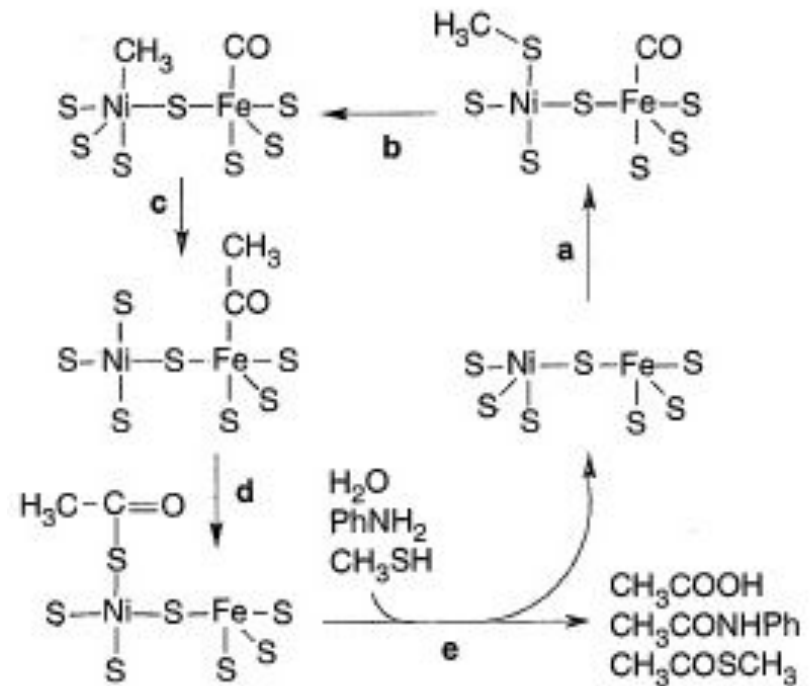
Ацетилкоэнзимный путь - единственный способ фиксации без затрат АТФ в прямой реакции CO или CO_2 и H_2 .



Methanosarcina acetivorans, возможно, демонстрирует унаследованную от ранних существ одну из самых древних и простых реакций обмена веществ

Ацетилкоэнзимный путь катализируется металло-серными белками.

- Его абиогенный аналог в горячих источниках катализируется металло-серными кристаллами



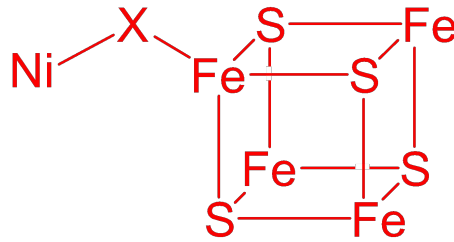
- Существующие в бактерии *Methanosarcina acetivorans* ферменты (в частности — ацетат киназа) могли служить важным кирпичиком в метаболизме гипотетической древней протоклетки. Ацетат мог реагировать вне неё с сульфидом железа, создавая тиоэфир, который использовался бы самой протоклеткой, в ходе ряда реакций преобразовывавшей тиоэфир обратно в ацетат.
- Главное же, что в ходе этих превращений в протоклетке синтезировался бы аденозинтрифосфат — эффективная молекула-энергоноситель.
- Производящая ацетат разновидность — это прямой потомок одного из самых ранних микробов, считают исследователи, а ацетат киназа — один из самых древних на Земле ферментов. Авторы работы представляют свою версию эволюции: они пишут, как минеральная протоклетка эволюционировала в свободно живущую клетку, и какие ещё биохимические реакции могли развиваться из описанной выше химической цепочки.

Почему мы плохо представляем архаичные метаболические сети в дорибонуклеотидном мире?

Потому что все современные варианты промежуточного метаболизма содержат рибонуклеотидные кофакторы.

Мы лишь можем предполагать, что первые архаичные варианты отдалённо напоминали современные варианты промежуточного метаболизма – были их **биомиметические варианты**.

Биомиметическая фиксация углерода в ацетилкоэнзимном пути

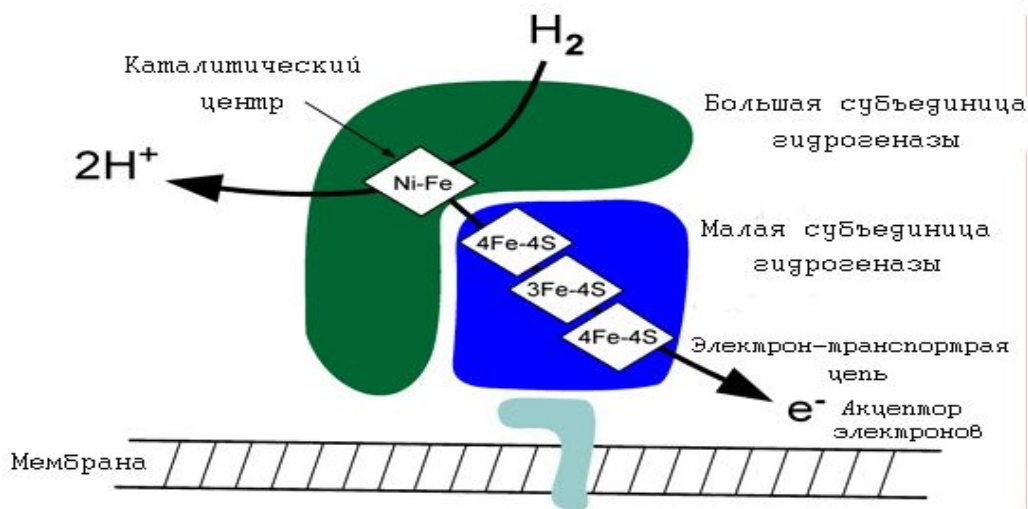


Фермент, связывающий углерод
в ацетилкоэнзимном пути



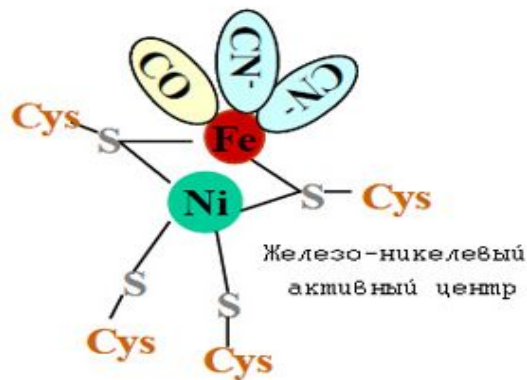
NiS, FeS,
 $\text{H}_2\text{O, } 100^\circ\text{C}$

Присоединение водорода при ацетилкоэнзимном пути



Ключевую роль играют FeS и Fe,Ni,S активные центры.

Получены искусственные железо-серные и Fe,Ni,S-комплексы, способные осуществлять аналогичную реакцию



Промежуточный метаболизм
должен был существовать на
стадии рибонуклеотидного мира,
так как:

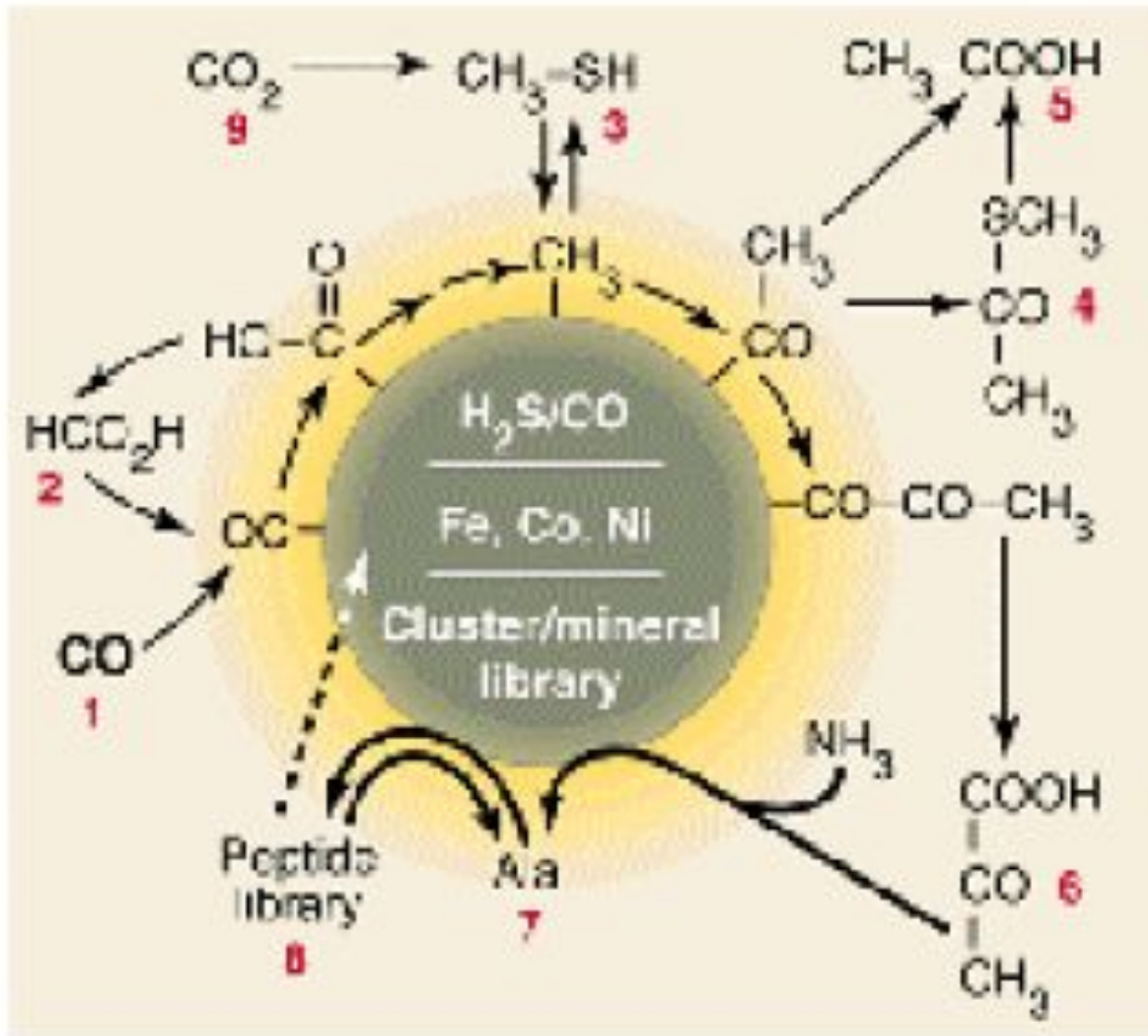
Именно промежуточный метаболизм мог
обеспечить снабжение рибонуклеотидного
мира «кирпичиками» для построения
новых катализаторов, нуклеотидов,
аминокислот.

Однако его существование в
современной форме возможно лишь
при наличии рибонуклеотидов

Как мог выглядеть архаичный промежуточный метаболизм до появления рибонуклеотидов.

- Какие могут быть кандидаты на роль архаичного предка для рибонуклеотидной метаболической сети:
- 1. Вариант первый: архаичный аналог ацетилкоэнзимного пути
- 2. Вариант второй: архаичный аналог восстановительного цикла Кребса или сходных путей, рассмотренных выше

Абиогенный синтез органики в горячих источниках

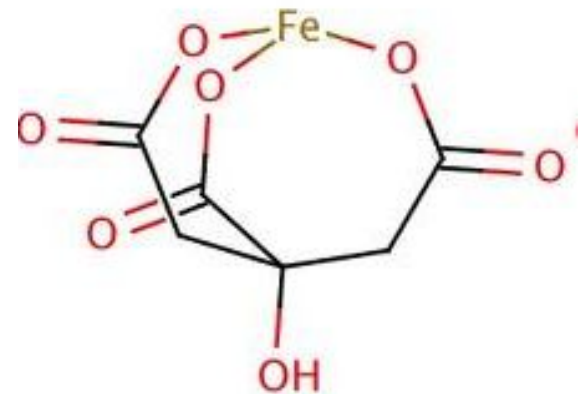
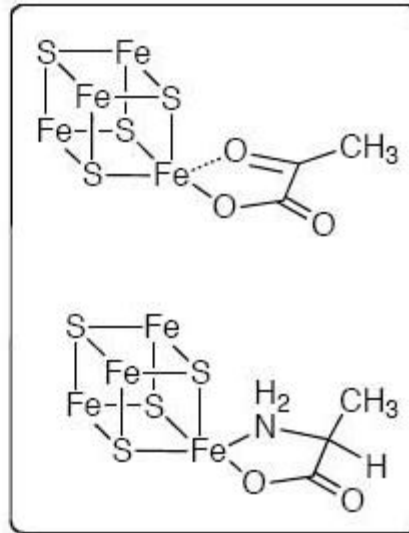
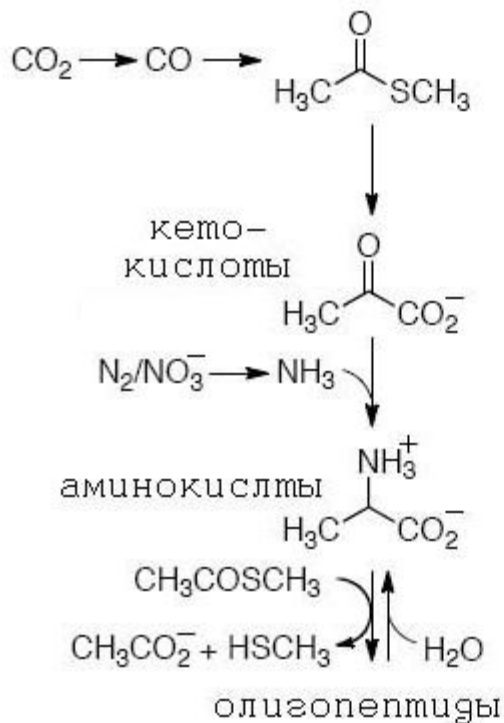


Первый живой организм – автотрофная метаболическая сеть, катализируемая минералами

- Катализ минералами аналогов промежуточного метаболизма дал начало второму поколению катализаторов – соединениям металло-серных и ионов металлов с продуктами промежуточного метаболизма

Последовательная смена первых катализаторов, предшествовавших РНК-миру

- Продукты архаичного аналога цикла Кребса могли служить катализаторами:



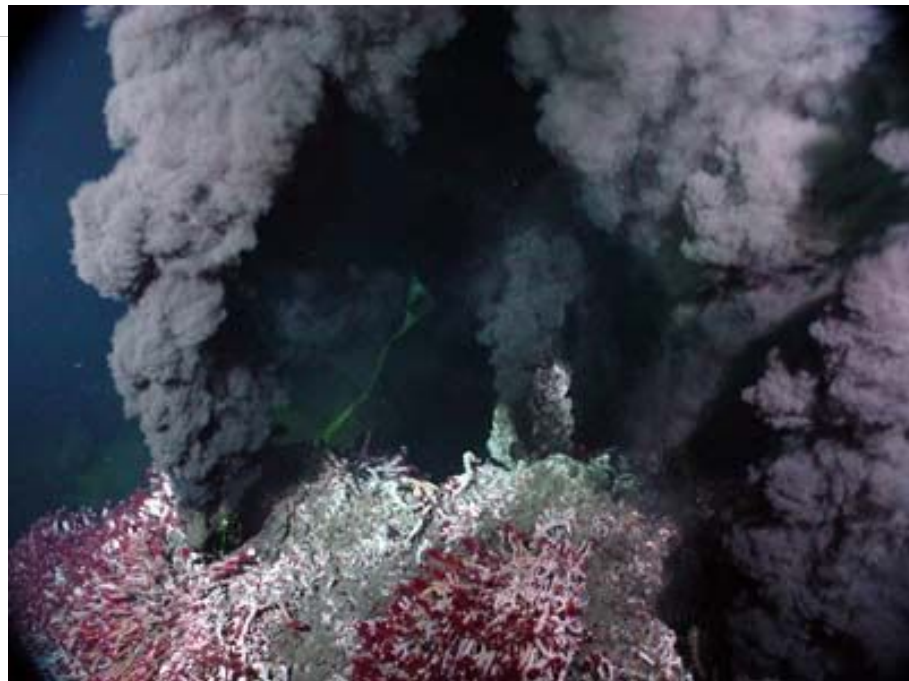
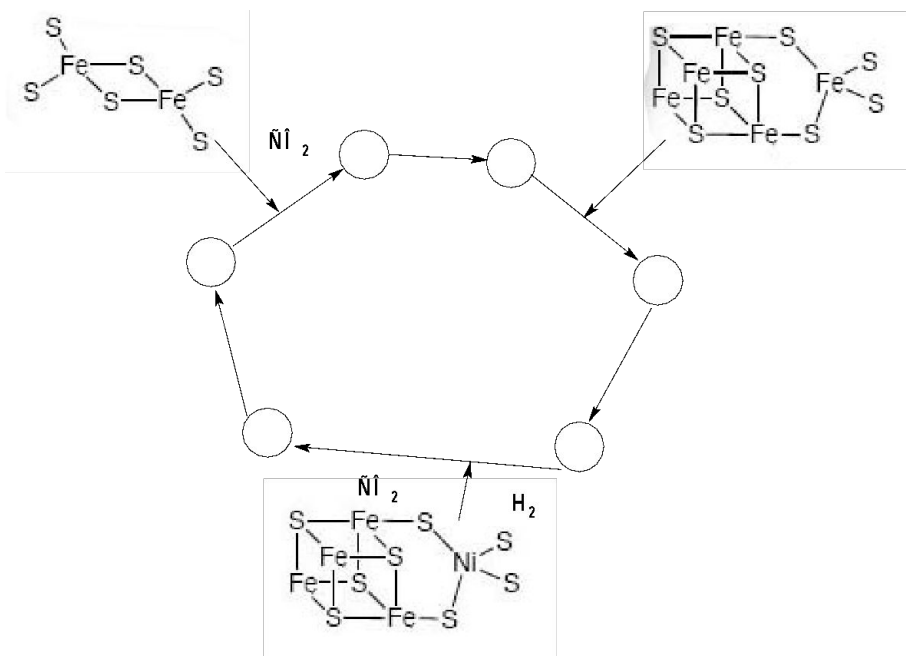
Цитрат железа – потенциальный кандидат на роль древнего катализатора.

В чём мы можем быть уверены?

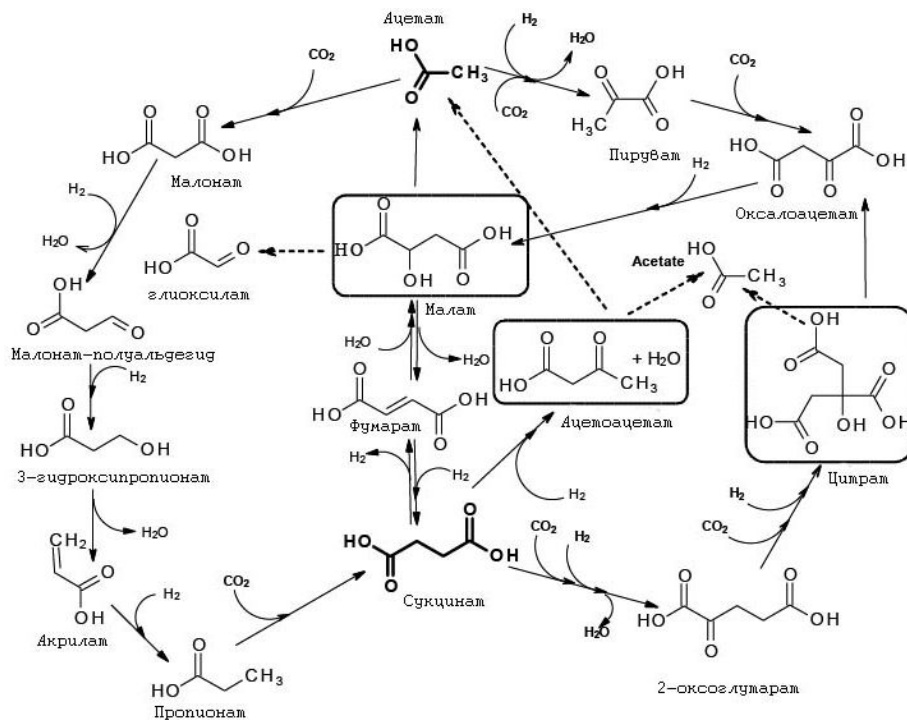
- В рибонуклеотидном мире уже существовали современные варианты промежуточного метаболизма – восстановительный цикл Кребса и (или) другие варианты.

Резюме

1. Первые организмы представляли собой связывающие CO_2 сети из циклических химических реакций, катализируемые металлосерными кристаллами.



- 2. Первые метаболиты - низкомолекулярные органические молекулы, такие, как уксусная, лимонная, яблочная, щавелевоуксусная и др. кислоты, обеспечили частичное растворение твёрдых металло-серных осадков и переход их в виде координационных соединений в настоящий или коллоидных раствор, служивший как принципиально новые типы катализаторов.

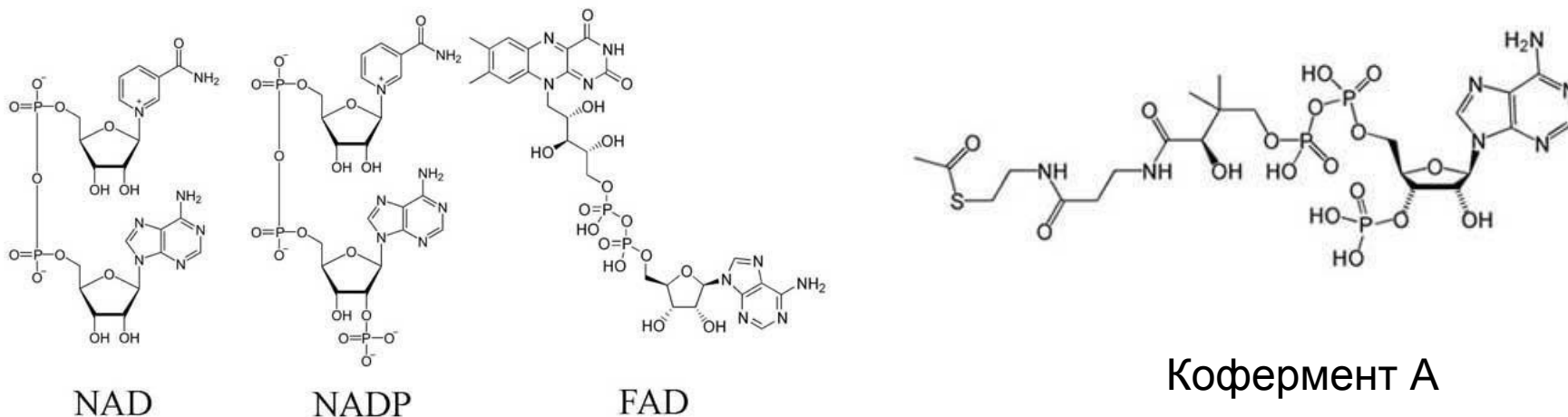


Новый тип катализаторов

3. Особенно важную роль среди этих химических реакций играли прообразы современных восстановительного цитратного цикла и ацетил-коэнзимного пути, в которых FeS- и Fe-NiS-кристаллы играли ключевую роль в катализе реакций, ставшими основой универсального предкового метаболического комплекса.

- 4. Продукты промежуточного метаболизма дали начало **рибонуклеотидному миру**.

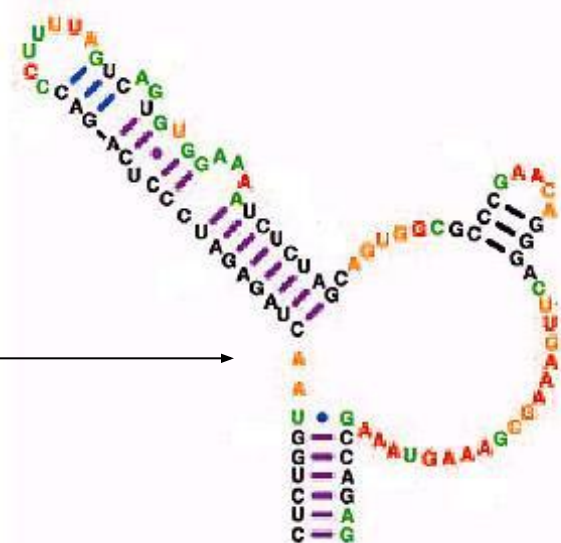
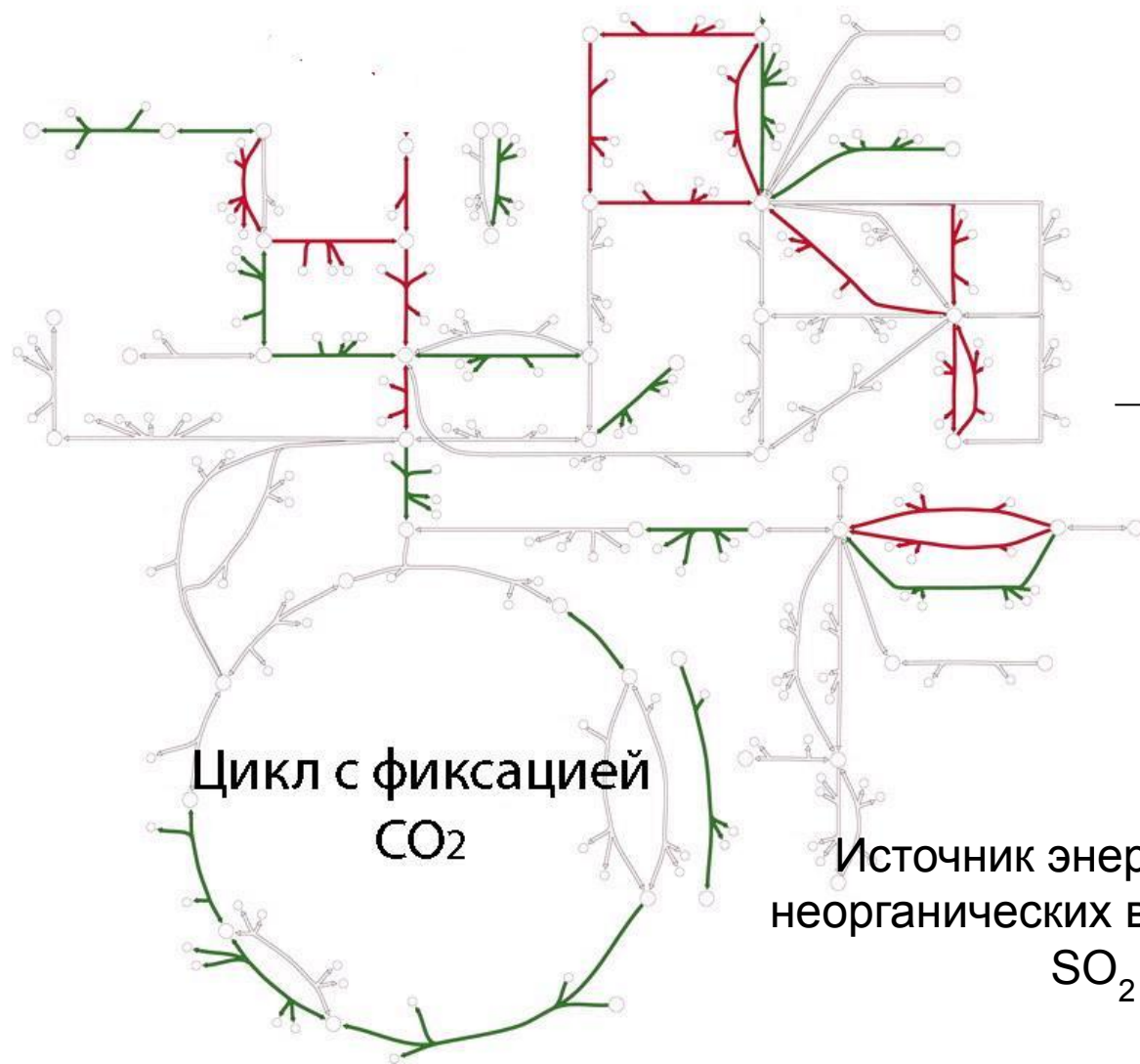
Рибонуклеотидные кофакторы и РНК переняли эстафету каталитической активности и сосуществовали с минеральным катализом



Рибонуклеотидные кофакторы – новые участники метаболических циклов и новый тип катализаторов, играющие ключевую роль в катализе и в современных организмах

5. Из метаболических циклов с рибонуклеотидами возникли полимерные молекулы РНК.

Синтез рибонуклеотидных кофакторов и аминокислот

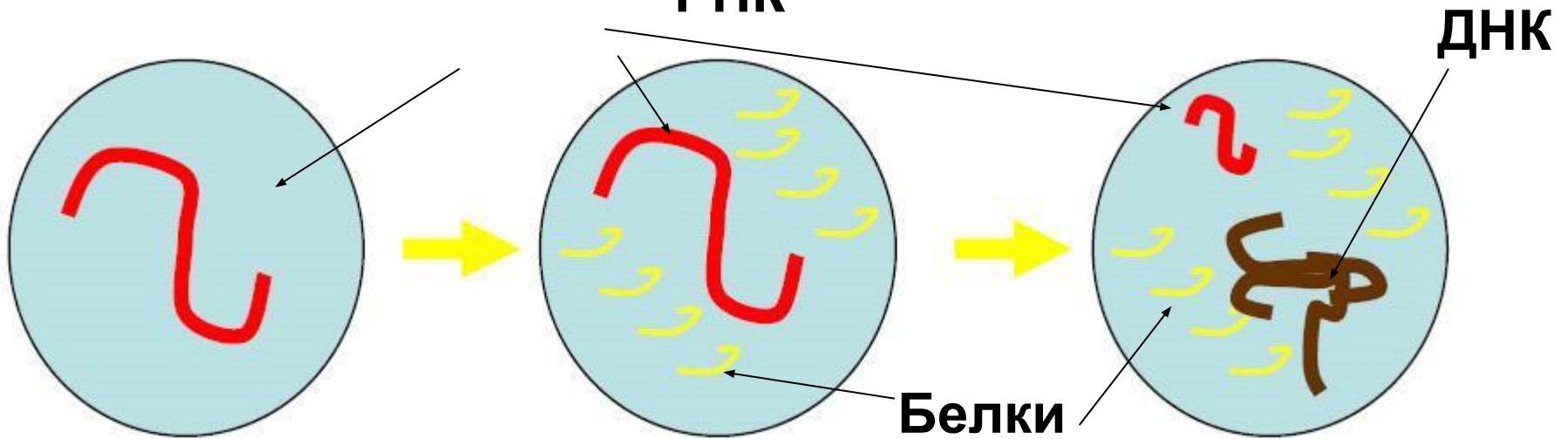


Появление РНК

Источник энергии – окисление неорганических веществ (H₂, Fe²⁺, S, SO₂ и др.).

6. Молекулы РНК стали новым хранилищем наследственной информации и новым типом катализаторов.

Молекулы РНК дали начало белковому синтезу и далее – ДНК-организмам



Молекулы РНК взяли под контроль часть метаболизма и собственное воспроизведение.

На основе РНК-метаболизма и РНК-репликации сформировался кодируемый белковый синтез.

РНК-белковый мир обеспечил возможность более сложного синтеза ДНК.