

УДК 551.463

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
КВЧ БИОЭФФЕКТА

А.А.Сериков

Проведен обобщающий теоретический анализ модельных механизмов взаимодействия биологических макромолекул с микроволновым электромагнитным полем. Показано, что эффективному биологическому воздействию нетеплового излучения КВЧ диапазона отвечает добротность дипольно-активных колебаний первичных рецепторов $Q \geq 10^3 - 10^4$, совпадающая по величине с соответствующей характеристикой отдельных пиков в спектре действия излучения. Исходя из анализа модельных уравнений кинетики синтеза и распада молекулярных ассоциатов, предложено объяснение КВЧ биоэффекта, основанное на феномене высокой чувствительности к внешним воздействиям реакций с участием высокомолекулярных агрегатов.

Несмотря на достигнутое на сегодняшний день значительное продвижение в понимании физической природы КВЧ биоэффекта, поиск эффективных молекулярных механизмов данного явления остается актуальной проблемой. Необходимость анализа механизмов рецепции ЭМИ на биомолекулярном уровне определяется тем фактом, что функционирование биомолекул, представляющих нижайший специфически биологический уровень организации материи, можно интерпретировать в терминах механических степеней свободы (молекулярных мод), непосредственно взаимодействующих с ЭМИ.

Эффективность воздействия излучения на молекулярные превращения (элементарные акты реакций, конформационные перестройки и др.) можно охарактеризовать относительным изменением η под их влиянием аррениусовских факторов соответствующих констант скорости. Для слабых воздействий (линейное приближение) величина η представима выражением

$$\eta = \frac{\delta}{k_B T} - \frac{\epsilon_a \vartheta}{k_B T^2} \quad (1)$$

Здесь ϵ_a — энергия активации реакции, T — абсолютная температура, k_B — постоянная Больцмана; параметры δ и ϑ представляют собой поправки к значениям энергии активации и температуры под воздействием рассматриваемого фактора ($\epsilon_a \rightarrow \epsilon_a + \delta$, $T \rightarrow T + \vartheta$). Первое из слагаемых правой части этого равенства отвечает за динамическое (когерентное) воздействие поля излучения на электрически активные моды молекул, участвующих в реакции, второе слагаемое — характеризует тепловое воздействие ЭМИ.

А.А.Сериков

93

Регистрируемый при наблюдении КВЧ биоэффекта разогрев обычно не превышает значений $\vartheta \leq 0,2$ К. Таким образом, при $\epsilon_a/k_B T \sim 10$ "тепловое" слагаемое в (1) можно оценить величиной $\eta_T \sim 10^{-3}$. Такого порядка относительное изменение скорости молекулярных превращений само по себе, по-видимому, недостаточно для физически значимых эффектов, о чем и свидетельствуют контрольные эксперименты, в которых вместо воздействия ЭМИ исследуемые системы подвергались соответствующему подогреву. Трудно ожидать существенного усиления эффекта теплового воздействия ЭМИ и за счет локальности разогрева (вследствие неоднородности распределения центров, поглощающих излучение): ввиду малых размеров областей, характеризующихся значительными флуктуациями концентраций, для этого потребовались бы нереально большие температурные градиенты. На сей счет имеется также ряд прямых экспериментальных свидетельств. Напомним здесь еще, что тепловое воздействие ЭМИ само по себе не может обусловить наблюдаемый во многих экспериментах резонансный характер КВЧ биоэффектов (при отсутствии заметной дисперсии показателя поглощения систем в данной области спектра).

Переходя к оценке "динамического" слагаемого формулы (1), рассмотрим в качестве моды, взаимодействующей с ЭМИ, изолированное колебание миллиметрового диапазона (о наличие таких колебаний в биополимерах свидетельствуют расчеты, выполненные в работах [1, 2]. При подстановке в качестве δ энергии $\epsilon_r \equiv (E_0^2 e^2 / 2m\omega^2) Q^2$ резонансных вынужденных гармонических колебаний (E_0 — амплитуда напряженности электрической компоненты поля, e — колеблющийся заряд, $Q \equiv \omega/2\lambda$ — добротность колебаний, $\omega \equiv 2\pi\nu$ — циклическая частота, λ — обратное время релаксации осцилляций), полагая $E_0 = 1\text{в/см}$ (что соответствует плотности мощности излучения $W \approx 1\text{мВт/см}^2$), приходим к оценке $\eta_d \sim 10^{-13} Q^2$. Таким образом, заметное динамическое воздействие излучения на ход молекулярных превращений (в соответствии с критерием $\eta_d \geq 0,1$) возможно лишь при нереально больших величинах $Q \geq 10^6$, что свидетельствует о несостоятельности представлений, сводящих первичный механизм КВЧ биоэффекта к взаимодействию излучения с отдельно взятыми локальными колебаниями биомолекул.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕХАНИЗМОВ РЕЦЕПЦИИ, УЧИТЫВАЮЩИХ ПОЛИМЕРНУЮ СТРУКТУРУ БИОМОЛЕКУЛ

Для выработки более реалистичных представлений о механизмах первичной рецепции ЭМИ КВЧ в биосистемах был рассмотрен ряд моделей, учитывающих полимерную структуру, а также динамику превращений биомолекул и, в силу этого, отражающих кооперативные эффекты их взаимодействия с излучением.

Так, была предложена модель резонансного механизма взаимодействия биомолекул с ЭМИ КВЧ, использующая идею рассмотрения биополимерной структуры в роли принимающей антенны [3, 4]. Известно, что функционирование целого ряда биологических макромолекул, в частности, ферментов, во многом определяется процессами в их активных центрах. Если предположить, что взаимодействие с излучением приводит к возбуждению дипольно-активных колебаний в мономерных группах цепочки, то можно рассмотреть опосредованное возбуждение с помощью этих колебаний активного центра макромолекулы, способное, к примеру, вызвать в нем конформационный переход. Расчет, основанный на простейшей модели биомолекулы как цепочки мономеров, каждый из которых характеризуется наличием в нем дипольно-активных колебаний, показал, что в наиболее благоприятном случае резонанса возбужденной полем излучения коллективной моды цепочки с локальным колебанием активного центра, непосредственно взаимодействующим с ближайшим к нему мономером (см. рис.1), удовлетворение критерия $\eta_d \geq 0,1$ может быть достигнуто при значениях добротности дипольно-активных молекулярных колебаний $Q \geq 10^4 - 10^5$ (амплитуды напряженности и E_0 резонансных полей, необходимых для достижения одинакового динамического эффекта, в случае одиночной моды и при использовании одномерной цепочки-антенны связаны соотношением $Q^{1/4} E_0 = E_0$). Еще на порядок эта оценка может быть снижена при использовании в качестве антенны двумерной либо трехмерной "сети" дипольно-активных колебательных мод.

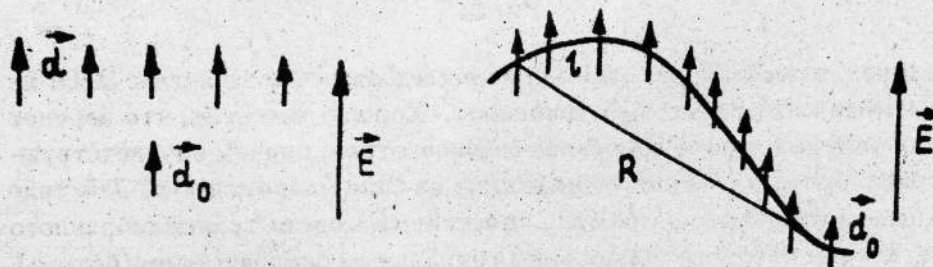


Рис.1, 2:

В качестве следующего примера в работах [3, 4] было исследовано влияние ЭМИ на форму биополимеров. Для получения оценок использовалась динамическая модель биомолекулы с заданной изгибной жесткостью α (см. рис.2). Исходя из выражения для вероятности флуктуаций, скручивающих молекулярную нить, получено выражение для среднего квадрата \bar{R}^2

расстояния между удаленными друг от друга на длину $L = Nl$ (N — число звеньев) вдоль цепи мономерами при заданной температуре. Значениям безразмерного параметра $Lk_B T/a \ll 1$ соответствует, при этом, близкая к линейной, форма молекулы ($\bar{R}^2 \sim L^2$), а значениям $Lk_B T/a \gg 1$ — "скрученная" форма или клубок ($\bar{R}^2/L^2 \rightarrow 0$). Далее предполагалось, что под действием ЭМИ в мономерах молекулярной цепи могут возбуждаться дипольно-активные осцилляции. Отталкивание соседних диполей приводит к добавочному вкладу $\Delta a = 3d_0^2/l^2$ в жесткость цепи (d_0 — амплитуда дипольного момента индуцированного полем колебания). В качестве критерия существенного влияния ЭМИ на форму нити выступает при этом неравенство $\Delta \geq Lk_B T$, приводящее (при $N \sim 100$) к требованию добротности возбуждаемых полем молекулярных колебаний $Q \geq 10^5$.

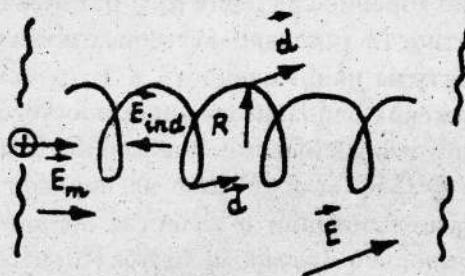


Рис.3:

Наконец, в этом же ряду примеров исследовалось воздействие ЭМИ на трансмембранный зарядовый транспорт. Хорошо известно, что перенос электронов и ионов лежит в основе биоэнергетики, причем соответствующие транспортные системы образованы на базе макромолекул. Действие ЭМИ было рассмотрено в рамках простейшей модели трансмембранного канала, стенки которого образованы спиральным биополимером (белком). Движение заряженных частиц (ионов) через канал происходит под действием мембранной разности потенциалов, определяющей напряженность (постоянного) поля E_m (см.рис.3). Такая модель позволяет оценить возможность управления транспортом заряда через мембрану с помощью слабого микроволнового ЭМИ (при этом трансмембранное поле E_m может быть весьма значительным). Были выяснены условия, при которых индуцированные излучением дипольно-активные осцилляции в звеньях биополимера порождают поле E_{ind} , способное "запереть" канал. По существу, биополимер (ввиду близости его групп к переносимому заряду) играет здесь ту же роль, что и управляющая сетка лампового триода. Расчет

эффекта сводится к сложению полей, действующих на переносимый ион со стороны зарядовых компонент индуцированных диполей. При усреднении по периоду колебаний остается постоянная составляющая напряженности $\langle E_{ind} \rangle$, вклад в которую дают все диполи биополимерной спирали. Приравнявая максимальное (по длине канала) значение $\langle E_{ind} \rangle_{max}$ напряженности трансмембранного поля E_m , можно получить выражение для амплитуды электрической составляющей микроволнового ЭМИ, обеспечивающего "запирание" канала: $E_0 \approx \sqrt{2E_m/3\epsilon^3 m \omega^2 R^2 Q}$. Откуда (при $R \sim 3 - 5 \text{ \AA}$, $E_m \sim 10^5 \text{ в/см}$) следует оценка требуемой добротности возбуждаемых полем излучения колебаний в звеньях биополимера: $Q \geq 10^5$.

Таким образом, анализ различного рода модельных механизмов первичной рецепции ЭМИ, использующих представление о биомолекулах-мишенях как стабильных полимерных соединениях, позволяет довести оценку требуемой для проявления КВЧ биоэффекта добротности молекулярных колебаний до значения $Q \geq 10^3 - 10^5$. Этот последний результат примечателен в том смысле, что соответствует "добротностям" отдельных пиков в спектрах действия ЭМИ КВЧ, наблюдаемых в ряде экспериментов, выполненных на биосистемах различного уровня организации. Однако, обоснование возможности реализации значений добротности молекулярных колебаний даже такого порядка требует специальных предположений о структуре резонансных центров поглощения биомолекул (см.[3]). К сожалению, прямые экспериментальные указания на этот счет пока что отсутствуют. "Слабым местом" рассмотренных выше моделей усиления эффекта воздействия ЭМИ является также невозможность формирования непосредственно на их основе каскада, позволяющего использовать такое усиление многократно.

ВЛИЯНИЕ ЭМИ НА ДИНАМИКУ МОЛЕКУЛЯРНЫХ АССОЦИАТОВ

В работах [5, 6] был рассмотрен другой класс моделей первичной рецепции ЭМИ биосистемами. В их основе был использован специфический механизм усиления слабых воздействий на высокомолекулярные агрегаты, участвующие в сложной системе химических реакций, как правило, каталитического типа.

Следуя [5, 6], рассмотрим здесь простейшие схемы молекулярной агрегации, в частности, кинетику образования полимерных цепочек из однотипных (направленных) мономерных звеньев. Процессы синтеза и распада полимерных цепочек схематически представлены на рис.4. В более общей постановке задачи речь может идти также об образовании и разрушении связей, ответственных за тот или иной уровень структурной организации полимеров: α -спирали, β -структуры и т.п. Обозначая (тождественные) n -звенные полимеры символами S_n и полагая константы

реакций синтеза k_+ и распада k_- не зависящими от длины полимерных цепочек, схему обратимой реакции можно при этом записать в виде



Была проанализирована также кинетика сорбции газа молекул S на стабильных макромолекулах (молекулярных образованиях) C в предположении, что на каждой из последних имеется N одинаковых и независимых (отсутствует аллостерический эффект) центров сорбции (см.рис.5).

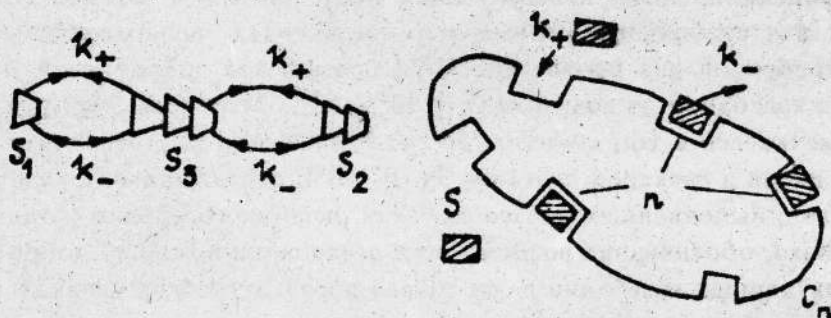
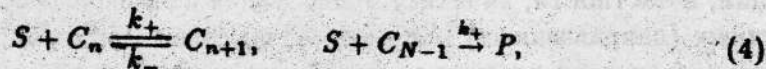


Рис.4, 5:

В грубом приближении данная модель может описывать, например, образование гидратных оболочек на поверхности макромолекул. При обозначении символом C_n ($n = 0, 1, 2, \dots, N$) макромолекулы, на которой сорбировано n молекул типа S , схема исследуемой реакции записывается в виде



Наконец, была рассмотрена кинетика ферментативного синтеза полимера, при котором на молекулах фермента C , как на матрице, из сорбирующихся молекул субстрата S путем последовательного синтеза формируются полимерные цепочки P определенной длины (с заданным числом N мономерных звеньев), тут же покидающих матрицу-фермент (см.рис.6). В простейшем варианте данные реакции записываются в виде



где C_n — матрица, на которой сорбировано n молекул субстрата, k_+ , k_- — константы сорбции и десорбции соответственно. С учетом конечного времени жизни λ^{-1} образующихся полимерных цепочек к схеме (4) следует добавить реакцию молекулярной гибели: $P \xrightarrow{\lambda} O$.

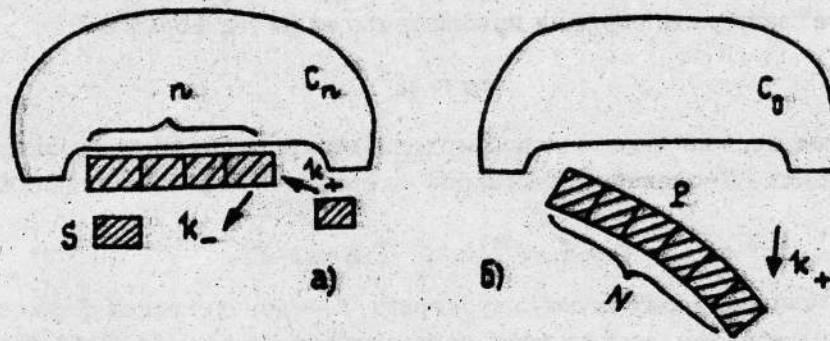


Рис.6:

В соответствии с законом действующих масс реакциям (2-4) можно поставить в соответствие системы уравнений эволюции для концентраций реагентов (некоторые из концентраций при этом поддерживаются постоянными за счет внешних условий). Так, в первом из рассмотренных примеров концентрации S_n n -звенных цепочек удовлетворяют системе нелинейных дифференциальных уравнений

$$\frac{ds_n}{dt} = -2k_+s_n \sum_{m=1}^{\infty} s_m - (n-1)k_-s_n + k_+ \sum_{m=1}^{n-1} s_m s_{n-m} + 2k_- \sum_{m=1}^{\infty} s_{n+m}. \quad (5)$$

Несмотря на определенные отличия уравнений эволюции в каждом из рассмотренных выше случаев их стационарные решения имеют сходный вид. Так, в первом из примеров стационарные концентрации определяются выражением

$$s_n = s_1(k_+s_1/k_-)^{n-1} \quad (6)$$

где s_1 — концентрация газа мономеров. При малой полной концентрации вещества $s \equiv \sum_{n=1}^{\infty} ns_n$ (такой, что $k_+s \ll k_-$) формула (6) может быть переписана в виде

$$s_n \approx k_- \xi^n / k_+, \quad \xi \equiv k_+s/k_-. \quad (6a)$$

Аналогично, во втором из примеров стационарное значение концентрации C_n молекул с n "заселенными" центрами сорбции задаются выражениями

$$c_n = C_N^n c_0 \xi^n, \quad \xi \equiv k_+s/k_-, \quad (7)$$

где s — концентрация молекулярного газа, c_0 — концентрация макромолекул с полностью "свободными" центрами. При $N\xi \ll 1$ параметр c_0 в (7) можно заменить полной концентрацией макромолекул $c = \sum_{n=0}^N c_n =$

$c_0(1 + \xi)^N$. В частности, концентрация макромолекул с полностью "заселенными" центрами сорбции приближенно задается формулой

$$c_N \approx c\xi^N. \quad (8)$$

Точно так же, в последнем из рассмотренных примеров концентрация синтезируемых (N -звенных) полимеров может быть записана приближенно в виде

$$p = k_- c\xi^N / \lambda, \quad \xi \equiv k_+ s / k_-, \quad (9)$$

где s — концентрация молекул субстрата, c — концентрация фермента.

Таким образом, во всех этих примерах выражения (6а, 8, 9) для стационарных концентраций молекулярных агрегатов, образованных из N субединиц, пропорциональны N -й степени величины $\xi \equiv k_+ s / k_-$, представляющей собой отношение стационарных заселенностей состояний, различие которых заключается в образовании одной дополнительной связи. При тепловом равновесии величина ξ представима в виде

$$\xi = \xi_0 \exp \left[(\Delta - \mu) / k_B T \right], \quad (10)$$

где μ — химический потенциал молекул S , $\Delta (> 0)$ — абсолютное значение энергии связи. Как отмечалось выше, влияние ЭМИ на ход реакций образования и разрыва химических связей может иметь динамический характер, что в рассматриваемом случае отвечает изменению параметров Δ либо μ (при наличии соответствующим образом локализованных электрически активных в рассматриваемом частотном диапазоне колебательных мод) на величину δ ($|\delta| \leq \epsilon_+$). Тепловое влияние сводится к соответствующему повышению температуры. Относительное изменение величины ξ под действием слабого ЭМИ при этом представимо выражением, подобным (1). Что же касается концентрации синтезируемых молекулярных агрегатов, то согласно полученным ранее выражениям относительное ее изменение будет характеризоваться фактором N . Так, например, исходя из (9), получим

$$\eta_P \equiv \frac{p - p_0}{p_0} \approx N \eta_\xi. \quad (11)$$

где η_ξ — относительное изменение величины (10). Таким образом, при вполне реалистичных для биомолекулярных образований значениях $N \sim 10^2 - 10^3$ на соответствующее число (2-3) порядков увеличиваются относительные поправки к скорости протекания реакций с участием рассматриваемых биополимеров, например, реакции синтеза вещества с полимером P в роли фермента: $A + P \xrightarrow{k} P + B$.

В рамках предлагаемой концепции механизма усиления, обуславливающего возможность заметного влияния слабых полей на протекание реакций с участием нестабильных многочастичных (высокомолекулярных)

агрегатов, могут быть, в частности, интерпретированы данные экспериментов, в которых отмечена высокая чувствительность к ЭМИ КВЧ реакционной способности частично гидратированных белков. Данная трактовка хорошо согласуется с представлениями о молекулах воды как первичных мишенях при воздействии излучения на биосистемы (см. [7]). Основываясь на представлении о квазистабильных молекулярных образованиях, участвующих в переносе окислительно-восстановительных эквивалентов через мембраны эритроцитов, в работах [5, 6] проведена детальная качественная и количественная интерпретация экспериментальных результатов [8] по исследованию воздействия СВЧ-излучения на восстановление феррицианида в растворе, содержащем клетки эритроцитов.

Важной особенностью рассмотренного механизма увеличения эффективности внешних воздействий в системах цепных реакций (характерных для биохимических процессов) является возможность формирования на его основе каскада из двух, трех и т.д. "усилителей". Такого рода каскад формируется, например, последовательностью ферментативных реакций синтеза, при которой продукты реакции с участием синтезирующего полимера в качестве фермента служат исходным веществом для создания "новых" полимерных цепочек и т.д. Относительное изменение концентрации продуктов каждой из последующих стадий реакции в присутствии ЭМИ (непосредственно воздействующего на реагенты "первичного" синтеза) при этом дополнительно умножается на фактор, характеризующий количество вновь образованных связей: $\eta_p \approx N' \eta_p \approx N' N \eta_c$. Наличие подобного каскада даже небольшого числа (двух, трех) реакций при $N, N', \dots \sim 10^2 - 10^3$ позволяет, в принципе, достичь значительной эффективности воздействия ЭМИ рассматриваемой интенсивности на протекание реакции, продукты которой могут играть физиологически важную роль.

Во всех рассмотренных выше примерах исследуемые системы химических реакций при заданных значениях констант скорости и ряда фиксированных концентраций реагентов характеризовались единственным устойчивым состоянием равновесия. Воздействие ЭМИ, изменяя те или иные параметры системы, приводило тем самым к соответствующему смещению этого равновесия. Если спустя какое-то время убрать источник излучения, такая система снова возвратится в исходное состояние. В общем случае, однако, система нелинейных уравнений химической кинетики допускает существование нескольких различных устойчивых стационарных решений при одних и тех же значениях управляющих параметров. Более того, число имеющих физический смысл устойчивых решений может быть различным в зависимости от значений параметров (накачки и т.п.). Воздействие ЭМИ на подобные системы может привести к эффекту переключения, при котором после удаления источника излучения система стабилизируется в состоянии, отличном от исходного. Применительно к

методам МРТ здесь можно говорить о переходе под действием излучения от "патологического" к "нормальному" состоянию организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков С.Н., Косевич А.М. // Мол.биол. 1987. Т.21. N 3. С.797.
2. Чернавский Д.С., Хургин Ю.И., Шноль С.Э. // Мол.биол. 1967. Т.1. N 3. С.419.
3. Сериков А.А., Христофоров Л.Н. Резонансные эффекты воздействия слабых микроволновых полей на биомолекулы // Препринт ИТФ-88-39Р: Киев, 1988. 23 с.
4. Сериков А.А., Христофоров Л.Н. – В кн.: Исследование взаимодействия электромагнитных волн мм и субмм диапазонов с биообъектами. – Киев: Наукова думка, 1989. С.41.
5. Сериков А.А. О механизмах воздействия низкоинтенсивного микроволнового излучения на биомолекулярные превращения // Препринт ИТФ-89-30Р: Киев, 1989. 21 с.
6. Хургин Ю.И., Бецкий О.В., Черевитинова Н.Г., Перепечкина Т.Л. – В кн.: Медико-биологические аспекты мм-излучения. – М.: ИРЭ АН СССР, 1987. С.193.
7. Цыбышев В.П., Штемлер В.М., Кузнецов А.Н. // Биофизика. 1985. Т.30 N 5. С.911.

Институт теоретической физики
АН Украины

Поступила в редакцию
28 июля 1993 г.

MOLECULAR MECHANISMS OF THE EHF BIOEFFECT

A.A.Serikov

Generalised analysis of simulated mechanisms of interaction between biological macromolecules and microwave electromagnetic field is carried out. It is demonstrated that an effective biological action of nonthermal radiation of the EHF range is associated with a quality factor of dipole-active vibrations of the primary receptors being of the order of $10^3 - 10^4$, which is equal to the value of the corresponding characteristic of some peaks in the radiation spectrum of action. Proceeding from the model equations of the kinetics of synthesis and decay of molecular associates, the EHF bioeffect explanation is suggested which based upon the phenomenon of extreme sensitivity of reactions characterized by participation of high-molecular aggregates with respect to external action.