

ДЕЙСТВИЕ СЛАБЫХ ИНФОРМАЦИОННО-УПРАВЛЯЮЩИХ СИГНАЛОВ В КЛЕТОЧНОЙ БИОЛОГИИ

И.М. Дмитриевский

Московский государственный инженерно-физический институт (технический университет), г. Москва
dmiigor(собака)yandex.ru

Введение и постановка задачи. Биологическая клетка – универсальное образование, играющее в биологии ту же роль, что и атом в физике и химии. Деятельность клетки – процессы размножения, старения, смерти, клеточной сигнализации и рецепции и др. аспекты – требуют, прежде всего, универсального, обобщенного сигнального языка. Вполне естественно предположить, что таким природным клеточным языком мог бы быть транспорт ионов. Звучит заманчиво. Но практически не продвигает нас вперед, поскольку механизм транспорта ионов (в первую очередь, - активного) до сих пор нам остается непонятен, в той же степени, что и механизмы клеточного функционирования. Ясно, что прогресс наступит одновременно во всех проблемах, связанных между собой самой широкой общностью. Ключом к решению этих проблем является раскрытие универсальных законов ионного транспорта. Путь к обретению этого ключа лежит через то, что мы называем биоэнергоинформационным взаимодействием.

Но усилившаяся дифференциация науки ведет к разобщенности и уменьшению внимания к соседним областям. К примеру, мембранологи не интересуются достижениями магнитобиологов, которые отвечают им той же взаимностью. При этом и те, и другие из-за этой разобщенности одинаково теряют резервы для своего развития. Но есть и еще один принципиальный аспект дифференциации. Казалось бы, биология развивалась естественно и логично: от описательной биологии организмов к клеточной биологии и дальше – к молекулярной. В последние десятилетия прогресс биологии связывался именно с молекулярной биологией. Но с годами эти надежды не возрастали, а падали. Несмотря на неоспоримые достижения молекулярной биологии (до 1/3 докладов на каждом съезде биофизиков посвящено деталям активного транспорта), мы по-прежнему не понимаем клетку. Статья Л.Б. Марголиса [1] так и называется «Почему мы не понимаем живую клетку или мифы молекулярной биологии». Г. Альбрехт-Бюлер [2] в своей статье «В защиту «немолекулярной» клеточной биологии» считает, что молекулярный анализ – это анализ “букв”, а не ”слов” или тем более предложений (порусски “За деревьями не видно леса”). И продолжает: «Задача клеточной биологии – исследование того, как интегрируются в одно функциональное целое физические и химические реакции внутри одной клетки. Чем больше мы уходим в молекулярные детали, тем дальше уходим от этой задачи. Из “букв” текст не сложится, необходима общая теория, оперирующая

надмолекулярными структурами». Клеточная и молекулярная биологии не конкурируют между собой, разве что за ассигнования. Но призыв к возврату от молекулярной биологии к клеточной в наши дни многими, естественно, воспринимается как анахронизм. В тоже время нельзя отрицать, что есть в этих «манифестах цитоплазматической революции» [3] не малая доля правды. Сами названия выходящих статей и книг говорят об уверенно амбициозных претензиях авторов (Г. Линг “Физическая теория живой клетки. Незамеченная революция” в русском переводе: изд-во Наука, 2008; Д. Полак “Клетки, гели и двигатели жизни” – доклад по этой теме в Вашингтонском университете в 2008 г. и т.д.). Стосель [3] справедливо замечает: «Хотя интерпретация Полака бросает вызов общепринятым представлениям, такие вызовы должны всегда приветствоваться». Но, по-видимому, всё дело в том, что за время этой революции не появилось пока “достаточно сумасшедших идей” (по выражению Бора), хотя обнародованные и преподносятся в качестве новой биопарадигмы. В этом парадигмальном поиске мы готовы предложить свой вариант. Может быть он окажется истинно сумасшедшим, который мы все хотим ухватить за хвост. В исследованиях, выполненных к этому моменту, у нас уже сложилась в немалой степени обоснованная парадигма – Реликтоэкология (или Обобщенная классическая механика), основанная на установленной нами новой фундаментальной роли реликтового излучения Вселенной во всех природных процессах нашего мира [4]. Эта парадигма родилась при решении биофизических проблем слабых воздействий, имеющих общенаучный характер. Её итогом стал магниторезонансный усилительный механизм, который был использован при решении фундаментальных физических задач. С его помощью была предложена реабилитация закона сохранения четности, решен парадокс существования стационарных квантовых орбит электронов в атоме, проблема дефицита солнечных нейтрино и многое другое. Сейчас пришла пора использования этой общезначимой парадигмы в физической теории клетки. Естественно было выбрать для критической проверки парадигмы наиболее загадочные задачи. Поэтому мы сосредоточились пока на 3-х узловых проблемах: 1) энергетическое обеспечение активного транспорта (ряд исследователей утверждает, что клетка работает с нарушением закона сохранения энергии), 2) решение энергетического парадокса с использованием предлагаемого магниторезонансного механизма активного транспорта и 3) парадокс постоянства мембранного потенциала, несмотря на его, казалось бы, неизбежное постоянное уменьшение при пассивном транспорте. В этом и заключается постановка задачи данного исследования с надеждой на то, что ее решение поможет пролить свет на все механизмы клеточной биологии.

Краткое изложение поисков новой парадигмы. Надежда на достижение этой цели связана с поиском и учетом всемирной среды, которая принципиально отсутствует в квантовой механике. В связи с этим квантовая механика должна изобретать и использовать новые понятия, такие, например,

как «физический вакуум», «поле», косвенно учитывающие неосознаваемое влияние неизвестной среды. Квантовая механика не способна дать ответ на вопросы такого типа: «Где распространяются электромагнитные волны? В пустоте?!» Пресловутый парадокс волна-частица в квантовой механике порожден тем же не учетом реальной среды. Представьте себе камень, брошенный в воду и создающий в воде волны. Если бы мы, как и в квантовой механике, не видели и не учитывали среды (в данном случае – водной) и судили о волнах по их косвенным проявлениям (интерференции, дифракции и т.п.), то мы и в этом случае говорили о дуализме камня, обладающего признаками материального тела (частицы) и волны. И таких парадоксов, возникающих из-за игнорирования среды, в квантовой механике более, чем достаточно. Но поиски этой фундаментальной среды не легки. Об этом свидетельствует история эфира. Наиболее перспективным претендентом на роль универсальной среды из известных природных явлений является реликтовое излучение Вселенной, единственное – пронизывающее всю Вселенную с практически постоянной концентрацией. Но именно его никто не рассматривал в качестве претендента на роль активной среды. Физиков останавливало неверие в его достаточно ощутимое взаимодействие с объектами Вселенной. Поэтому поиск вселенской среды надо начинать с рассмотрения этой сложности. Эта трудность связана с общенаучной проблемой слабых воздействий (влияние солнечной активности; космофизические корреляции; КВЧ-терапия низкой интенсивности; биолокация; гомеопатия и т.д.). Какие воздействия – слабые? Самым естественным образом критерий слабых воздействий определяется универсальной зависимостью отклика биологической системы любого уровня организации на возрастающий стимул самой разной природы – рис. 1.

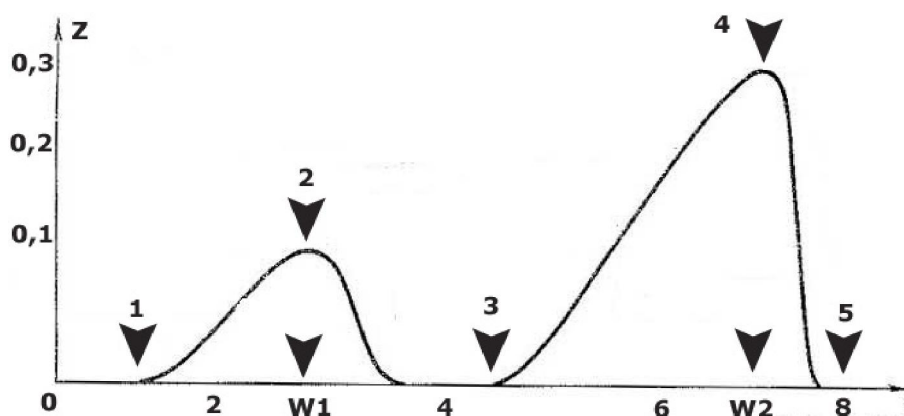


Рис. 1. Фазовая реакция Z – сложной системы на возрастающий стимул – W (мощность адекватного стимула, электромагнитного излучения, концентрация микроэлемента и т.д.) в относительных единицах, по оси абсцисс – логарифмический масштаб. 1 – абсолютный порог

чувствительности; 2 – порог включения компенсаторных систем; 3 – порог тотальной мобилизации; 4 – срыв; 5 – гибель.

Анализ экспериментальных данных показывает, что отношение стимулов W_1 и W_2 , соответствующих максимумам равно $(10^4 - 10^5)$ (иногда $(10^4 - 10^5)^2$ или $(10^4 - 10^5)^{1/2}$).

Первыми эту зависимость получили академик Павлов И.П. и другие физиологи, но не было речи о слабых воздействиях, говорили о процессах адаптации и компенсации (Кисловский Л.Д., 1982). Но два максимума этой зависимости естественным образом определяют область «сильных» и «слабых» воздействий [5]. Вопрос о первичном механизме слабых воздействий длительное время оставался открытым. По оценкам Д. Чернавского и Ю. Хургина (1989) во всех предложенных механизмах не хватало коэффициента усиления, по крайней мере, не меньше 10^4 . Именно такой коэффициент усиления был обнаружен нами [5] экспериментально при воздействии поляризованного света по сравнению с неполяризованным в области малых интенсивностей. При этом исправлено неправильное толкование эксперимента И. Фейгенберга [7] и всеобщее убеждение, что существенной разницы при воздействии поляризованного и неполяризованного излучения – нет. Позже этот вывод был подтвержден в диапазоне мм-излучения в экспериментах с клетками E.coli и профагом-λ. Установлено, что усиление возникает только от одной из циркулярно поляризованных компонент линейнополяризованного света, что связывается нами с известной асимметрией, присущей живой природе. Обнаруженный эффект позволил объяснить многие ранее не понятные явления: высокую эффективность зрительного рецептора – палочки; равенство квантовой эффективности палочки – 0,5; повышенную остроту зрения (на два порядка) у космонавтов, наблюдавших земные объекты невооруженным глазом; и многое другое. После открытия усилительного механизма уже не представляло большого труда предложить молекулярный механизм слабых воздействий [4, 5]. Для этого следовало лишь указать природные источники возникновения поляризованного излучения. Это – спиновые механизмы ядерного магнитного и электронного парамагнитного резонанса (ЯМР и ЭПР), основанные на эффекте Зеемана – расщеплении энергетических уровней по спину в постоянном магнитном поле. Отметим, что ЭПР и ЯМР, известные до сих пор как методы измерения, выступают здесь как способы управления и регуляции, присущие самим природным объектам и процессам (И.Д. 2007). Необходимо также обратить внимание на экспериментальную работу [8], которая может рассматриваться, как прямое подтверждение предлагаемого нами механизма. В работе на клетках дрожжей и E.coli при изучении диэлектрических характеристик суспензии этих клеток был обнаружен резонанс в области 2 кГц, соответствующий ларморовской частоте протонного магнитного резонанса в земном магнитном поле, аналогичные резонансы обнаружены и для других ионов. При погибших

клетках, предварительно облученных ультрафиолетом, подобные резонансы не наблюдались. Для проверки универсальности разработанного МРМ мы обратились к ядерной физике [4]. На это нас надоумил остроумный вопрос Р. Фейнмана, остававшийся до сих пор без ответа: «Почему при бета-распаде ядро стреляет электронами из левонарезанного ружья?», т.е. левополяризованными. При этом налицо практически полное сходство между этим биофизическим механизмом (эффективного преодоления мембранного диффузионного барьера при активном мембранном транспорте ионов против градиента их концентрации) и механизмом слабого β -распада (эффективного преодоления W^- -бозоном (электрон-нейтринной парой) кулоновского барьера ядра. Мы задумались над механизмом нарушения фундаментального закона сохранения четности (левая-правая симметрия) в β -распаде, который более 50 лет остается неизвестным. Высказав предположение, что несохранение четности связано с неполнотой, незамкнутостью рассматриваемой системы (а законы сохранения справедливы только для замкнутых систем), мы определили характеристики недостающей компоненты в системе, которая и восстанавливала закон сохранения четности. Далее мы обратили внимание на то, что характеристики этой компоненты точно совпали с характеристиками соответствующей компоненты такого фундаментального природного явления, как реликтовое излучение Вселенной. Были вновь проанализированы эксперименты по несохранению четности и вывод неравенств Белла. Указаны ошибки в их интерпретации, связанные с неучетом реликтового излучения. Так возникла новая парадигма – реликтоэкология [9].

Применение реликтоэкологии к разрешению парадоксов активного транспорта ионов. Энергетика активного транспорта. Величина электрохимического барьера для иона Na^+ (11,7 кДж/моль) и энергия, выделяющаяся при гидролизе молекулы АТФ (40-60 кДж/моль), оказываются одного порядка (Владимиров Ю.А. 1983, с. 14) Это, по-видимому, и сформировало распространенное мнение, что энергетического несоответствия в клетке нет. Главный вызов, который бросает Линг (в упомянутой выше книге) общепринятым представлениям – это утверждение, что теория натриевого насоса нарушает закон сохранения энергии. Его расчеты показывают, что для поддержания наблюдаемого обмена ионами K^+ и Na^+ между клеткой и средой насосу требуется в несколько тысяч раз больше энергии, чем клетка способна произвести. К сходной оценке пришли и мы, исходя из данных о выделении и последующем поглощении тепла (100 и 93 мкДж/г на импульс соответственно) при генерации импульса в нерве на опыте с вагусом кролика (Волькенштейн М.В., 1988, с. 357). Как же разрешить этот энергетический парадокс? Г. Линг видит спасение в отказе от ионных насосов, несмотря на их экспериментальную обоснованность. Но с точки зрения реликтоэкологии в этом нет нужды, т.к. парадокс разрешается повышенной эффективностью использования затраченной энергии, равной как раз величине 10^4 , необходимой для решения парадокса. И последний парадокс. Каков механизм поддержания постоянства мембранного потенциала? Ведь по законам диффузии (пассивный транспорт) он должен постоянно падать. Решение этого парадокса подобно решению парадокса стационарных квантовых орбит электрона в атоме. Энергия, теряемая электроном (как заряженной частицы, движущейся с ускорением), компенсируется энергией резонансно поглощаемых реликтовых фотонов. Резонанс обеспечивается равенством энергии реликта расщеплению энергетических уровней электрона за счет спин-орбитального взаимодействия. Как только электрон теряет небольшую часть своей энергии на излучение, он попадает в зону оптимального резонанса, компенсирует потерю и возвращается в прежнее состояние. Такой же подход годится для объяснения постоянства мембранного потенциала клетки. Все та же компенсация за счет реликта. Все условия для резонанса имеются. Штарковское расщепление в электрическом поле нормального потенциала (10^5 В/см) здоровой клетки соответствуют средней энергии реликтового излучения 10^{-4} эВ). Здоровые клетки регулярно подкачиваются энергией реликта. Патологические клетки нуждаются в искусственной подкачке (КВЧ-терапия) [10].

Заключение. Мембранный потенциал и ионный транспорт могут быть универсальным языком клеточной биологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марголис Л.Б. // Природа (1991) (3).

2. *Albrecht-Buchler G.* // Int. Rev. of Cytology (1990) 120: 191-241.
3. *Stossel T. P.* // SCIENCE (2001) 293: 611.
4. *Дмитриевский И.М.* // Полигнозис. (2000). (2): 38-59.
5. *Дмитриевский И.М.* // Биофизика. (1992). 37. С.674-680.
6. *Дмитриевский И.М.* // Биофизика. (2001). 46 (5). 852-85.
7. *Фейгенберг И.М.* Доклады АН СССР (1980), 253, 500-503.
8. *Jafary-Asl A.H. et. el.* // J. Biol. Phys. (1983), (11), 15-23.
9. *Дмитриевский И.М.* // «Сб-к избранных трудов» 5-ого международного конгресса «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине», С-Петербург, 2009. С. 127-135.
10. *Дмитриевский И.М.* // Стратегия жизни в условиях планетарного экологического кризиса в 3 тт. том II СПб Гуманистика, 2002. С. 268-276.

Приложение. Рассмотрим энергетический аспект клетки по Владимирову Ю.А. Изменение электро-химического потенциала при переходе системы из состояния 1 в состояние 2 определяется изменением химической и электрической энергий:

$$\Delta\mu = \mu_{02} - \mu_{01} + RT \ln(c_2/c_1) + zF(\varphi_2 - \varphi_1) \quad (1)$$

Концентрация Na^+ внутри клеток равна 0,015 моль/л, а снаружи 0,15 моль/л. Осмотическая работа на каждый ион перенесенного иона равна при 37° С $RT \ln(0.15/0.015) = 5.9$ кДж/моль. Внутри клетки энергетический потенциал составляет $\varphi_1 = -60$ мВ, если принять наружный потенциал $\varphi_2 = 0$. Электрическая работа составляет $zF(\varphi_2 - \varphi_1) = 9.65 \cdot 10^4$ Кл/моль $\cdot 60 \cdot 10^{-3} = 5.8$ кДж/моль. Так как с Na при переносе через мембрану в конечном счете не происходит никаких химических превращений, и он оказывается примерно в таком же водном окружении, что и раньше, то $\Delta\mu_0 = 0$. Отсюда по уравнению (1) находим $\Delta\mu = 0 + 5,9 + 5,8 = 11,7$ кДж/моль.

Концентрация Na^+ внутри клеток равна 0,015 моль/л, а снаружи 0,15 моль/л. Осмотическая работа на каждый ион перенесенного иона равна при 37° С $RT \ln(0,15 / 0,015) = 5,9$ кДж/моль. Внутри клетки энергетический потенциал составляет $\varphi_1 = -60$ мВ, если принять наружный потенциал $\varphi_2 = 0$. Электрическая работа составляет $zF(\varphi_2 - \varphi_1) = 9,65 \times 10^4$ Кл/моль $\times 60 \times 10^{-3} = 5,8$ кДж/моль. Так как с Na при переносе через мембрану в конечном счете не происходит никаких химических превращений, и он оказывается примерно в таком же водном окружении, что и раньше, то $\Delta\mu_0 = 0$. Отсюда по уравнению (1) находим $\Delta\mu = 0 + 5,9 + 5,8 = 11,7$ кДж/моль.

Таким образом величина физико-химического барьера для одного иона Na^+ и энергия, выделяющаяся при гидролизе одной молекулы АТФ (40-60 кДж/М), оказываются одного порядка. Это, по-видимому, и послужило основанием для распространенного мнения, что энергетического несоответствия в клетке нет.

Однако в «Биофизике» Волькенштейна приводятся следующие данные (стр. 357): при генерации импульса в нерве на опыте для вагуса кролика

выделение и последующее поглощение тепла соответственно равны 100 и 93 мкДж/г на импульс. Из опыта же известно, что аксоны способны проводить до 10^5 - 10^6 импульсов в течении нескольких часов. Из указанных данных, принимая, что указанное число импульсов проводится за 6 часов, получим $(10^5-10^6) / 6 \times 10^5 \sim 1$ имп/с. Тогда, принимая величину энергии, затраченную на прохождение одного импульса $100-93=7$ мкДж/г, получим 7 (мкДж/г·имп) = 7×10^{-6} (Дж/г·имп) $\times 1$ (имп/с) $\times 5 \cdot 10^{-10}$ (г/клетку) = $3,5 \times 10^{-15}$ (Дж/клетку \times с) (диаметр клетки положили равным 10 мкм, плотность 1 г/см³).

При этом пропускная способность для натриевого канала 10^7 ионов/с, для калиевого 10^6 ион/с. Исходя из этих представлений, для преодоления барьера, используя энергию гидролиза АТФ, ионам натрия необходима энергия: 10^7 (ион/с·клетка) $\times (7-10) \cdot 10^{-20}$ Дж/мол АТФ = $(7-10) \times 10^{-13}$ Дж/клетку·с = 1×10^{-12} (Дж/Клетку \times с).

Сравнение двух результатов свидетельствует о наличии энергетического парадокса. Энергия АТФ примерно в 10^4 раз используется более эффективно, чем считается.

Этот вывод также подтверждается исследователями фотобиологических процессов (Волькенштейн, стр. 456): "...энергия одного кванта недостаточна для физиологической стимуляции рецепторной клетки. Расчеты показывают, что для этого нужно усиление в несколько тысяч раз. Предположительно усиление имеет биохимический характер и происходит в результате ферментативного гидролиза АТФ, механизм этого гипотетического процесса пока совершенно загадочен".

Важно также замечание Волькенштейна (с 367): "Изложенные модельные теории генерации нервного импульса являются феноменологическими и не раскрывают соответствующие молекулярные механизмы". И далее: "Удается оценить количественные характеристики каналов, число которых на 1 мкм^2 мембраны составляет несколько сотен. Проводимость одиночного натриевого канала $4 \cdot 10^{-12} \text{ Ом}^{-1}$, калиевого $12 \cdot 10^{-12} \text{ Ом}^{-1}$. Пропускная способность первого $\approx 10^7$ ион/с, второго $\approx 10^6$. Тем не менее трудно сказать, что представляет собой канал в структурном смысле. Ионный канал можно трактовать как своего рода "векторный фермент", катализирующий перенос иона".

Таким образом имеется немало аргументов в пользу существования энергетического парадокса в клетке. Для его решения требуется нахождение механизма повышения эффективности использования энергии АТФ. Такой механизм изложен в статье выше.