

Магнитно-зависимые молекулярные и химические процессы в биохимии, генетике и медицине

А.Л.Бучаченко

*Институт проблем химической физики Российской академии наук
Россия, 142432 Черноголовка Московской обл., просп. Акад. Семенова, 1*

Молекулярная концепция в магнитобиологии представляется наиболее обоснованной и значимой в объяснении биомедицинских эффектов электромагнитных полей, в новой медицинской технологии транскраниальной магнитной стимуляции когнитивных процессов, в ядерно-магнитном управлении биохимическими процессами, в поиске новых магнитных эффектов в биологии и медицине. Главным структурным элементом концепции является ион-радикальная пара — приемник магнитных полей и источник магнитных эффектов. Существование таких пар обнаружено в двух главных жизнеобеспечивающих биохимических процессах — в ферментативном синтезе АТФ и ДНК.

Библиография — 80 ссылок.

Оглавление

I. Магнитобиология — наука?	1
II. Факты и артефакты	2
III. Транскраниальная магнитная стимуляция	2
IV. Магниторецепция: мобильные телефоны	3
V. Магнитный компас: ориентация и навигация животных	3
VI. Биологические часы	4
VII. Два физических механизма в магнитобиологии	4
VIII. Энергетическая догма	5
IX. Магнитно-зависимые реакции в биохимии и генетике	5
X. Какое поле главное — постоянное или переменное?	10
XI. Заключение	11

I. Магнитобиология — наука?

Магнитобиология — область знаний, рассматривающая явления, которые сопровождают взаимодействие постоянных и переменных магнитных полей с биологическими системами всех уровней — молекулярного, клеточного и организма в целом. Мало кто сомневается, что магнитные поля влияют на здоровье и самочувствие людей, и это главный стимул интереса к магнитной биологии. Есть и другие: влияние электромагнитных полей мобильных телефонов и высоковольтных линий электропередачи; магниторецепция, ориентация и навигация мигрирующих животных; связь статистики суицидов с магнитной активностью Солнца и с профессиональной деятельностью людей (установлено, что уровень самоубийств электриков, работающих в электромаг-

нитных полях, вдвое превышает средний уровень). Это означает, что магнитобиология приобрела социальную значимость.

Однако следует признать, что наблюдения в области магнитобиологии неоднозначны, невоспроизводимы, противоречивы — и это не от недобросовестности или непрофессионализма наблюдателей. Как заметил автор обзора¹, вся магнитобиология демонстрирует «невеселую картину противоречивых невоспроизводимых опытов». А если добавить сюда безудержную деятельность шарлатанов, спекулирующих от имени медицины магнитными браслетами, накладками, поясами, которые излечивают все и всех, то уже не удивительно, что магнитобиология заняла не слишком почетное место в списке областей знаний с сомнительной репутацией;² в лучшем случае ее считают иллюзорной наукой.

Физические идеи, используемые в магнитобиологии, разумны и основаны на известных знаниях физики магнетизма и электромагнетизма,^{3,4} однако во многих случаях они бесплодны или неуместны (например, вряд ли имеет смысл обсуждать циклотронный резонанс в живых организмах, рассматривать молекулу ДНК как резонатор или анализировать мифические состояния воды в магнитном поле). В области магнитобиологии накоплена огромная база наблюдений, не обращенных в доказательства и теории. Не

А.Л.Бучаченко (A.L.Buchachenko). Академик, доктор химических наук, научный руководитель теоретического отдела ИПХФ РАН. Телефон: (495)939–7128, e-mail: abuchach@chph.ras.ru
Область научных интересов: магнитные эффекты в химических реакциях, спиновая химия, радиоспектроскопия, химическая кинетика и катализ.

дано объяснения фактам, нет их понимания — значит, закрыты пути к контролю и управлению магнито-чувствительными процессами в биологии, медицине, социальной сфере. Такой уровень магнитобиологии сохраняется многие десятилетия.

На пути слепых и бесплодных поисков истины, на пути от гипотез к доказательствам, т.е. к пониманию, есть барьер — отсутствие описания молекулярных механизмов, составляющих фундамент химии магнитно-зависимых биологически значимых процессов. Анализ таких механизмов составляет предмет данного обзора.

II. Факты и артефакты

Обескураживающим обстоятельством для магнитобиологии является противоречивость и загадочность наблюдаемых явлений. Так, только для *Escherichia coli* из 18 работ, выполненных с целью обнаружить магнитно-полевые эффекты, в одной трети найдены эффекты одного знака, в другой трети — противоположного знака, а в оставшейся трети они вообще не были обнаружены. Аналогичная картина наблюдалась в исследованиях ферментов, бактерий и грибов (см. обзор⁵). Это относится и к постоянным, и к переменным полям. Например, в переменном поле 2–6 Гс (50 Гц) изменяется скорость транскрипции *lac* в *E. coli*: в поле 3 Гс подавляется транскрипция, но в поле 5.5 Гс она стимулируется.⁶ В поле 14 100 Гс повышается скорость транскрипции 21 гена, но снижается для 44 других генов в *Shevanelia oneidensis*.⁷ Слабые поля 0.8–8.0 Гс (60 Гц) стимулировали транскрипцию гена *c-myc* в организмах как мышей, так и человека.⁸ Статическое поле 1000 Гс не влияло на клетки HL-60 и на содержание в них ионов кальция.⁹ Обзор⁵ содержит огромное число таких примеров.

Как отмечено в публикации¹⁰, печальное состояние магнитобиологии — в неполноте исследования, в отсутствии системного анализа соотношения воздействие–отклик. Авторы сообщения¹¹ получили зависимости доза–отклик в экспрессии генов, производящих фенилаланинаммонийлиазу, хальконсинтазу и тубулин. Объектом исследования было популярное растение *Arabidopsis thaliana*, освещенное голубым светом (10 Вт·м⁻²). На зависимостях доза–отклик обнаружены четыре максимума стимулирования экспрессии генов в постоянных полях 15, 40, 60 и 90 мкТл (1 мкТл = 10⁻² Гс), причем амплитуда эффекта — разность между максимальным и минимальным значениями — достигала двух порядков. Похожие эффекты наблюдали в синтезе антоцианинов.¹¹ Сделан вывод, что магнитное поле «вмешивается» в функционирование генома на уровне экспрессии генов (магнитно-индуцированная экспрессия), хотя механизм этого эффекта не выяснен.

В фотосинтетической бактерии *Rhodobacter sphaeroides* в полях 1300–3000 Гс в 5 раз увеличивались выходы порфирина и производство 5-аминолевулиновой кислоты ферментом дегидратазой¹² — все это происходило за счет экспрессии соответствующих генов.

Магнитно-полевой эффект наблюдался в ферментативной реакции разложения пероксида водорода пероксидазой хрена;¹³ превращение этаноламина в ацетальдегид бактериальным ферментом этаноламинаммонийлиазой также зависит¹⁴ от магнитного поля.† Однако позднее магнитно-полевые эффекты в реакциях пероксидазы хрена и лиазы не воспроизводились,^{16,17} и причины этого не выяснены. Влия-

† Полный анализ магнитно-полевых эффектов в биохимических реакциях дан в обзоре¹⁵.

ние магнитного поля 5 Гс на рост рассады *Arabidopsis thaliana*, обнаруженное в работе¹⁸, не подтвердилось в исследовании¹⁹.

Окисление никотинамидадениндинуклеотида (NADH) молекулярным кислородом катализируется ферментом пероксидазой и происходит как осциллирующая реакция, в которой с периодом ~100 с изменяются концентрации реагентов, NADH и O₂. В этой реакции и частота осцилляций, и их амплитуда немонотонно меняются с изменением магнитного поля (в диапазоне 1000–4000 Гс); при этом и максимум по частоте, и минимум по амплитуде достигаются в поле ~1500 Гс и составляют 10–15%.²⁰ Обнаружение значительного магнитно-полевого эффекта надежно указывает, что в этой сложной реакции, которая включает 15–20 промежуточных стадий, есть стадии с участием радикальных пар, составленных радикалами с различающимися g-факторами.

Заметное влияние магнитного поля (550 и 800 Гс) на синтез аденозинтрифосфата (АТФ) креатинкиназой установлено в работе²¹. Одновременно с этим эффектом был обнаружен огромный изотопный эффект: фермент с ионами ²⁵Mg²⁺ (с магнитным ядром ²⁵Mg) производил АТФ в 2–3 раза больше, чем фермент с ионами ²⁴Mg²⁺ (с немагнитным ядром ²⁴Mg). Такой результат получил строгое физическое обоснование в рамках спиновой химии и спин-селективных химических реакций.²² Позднее эксперимент, описанный в работе²¹, был повторен в исследовании²³: ни изотопных эффектов магния, ни магнитно-полевых эффектов не было обнаружено. Ниже будет показано, что эта неудача обусловлена значимыми биохимическими причинами.

III. Транскраниальная магнитная стимуляция

В медицину, в частности в нейрофизиологию, стремительно входит новая технология стимулирования работы головного мозга и нейронов кортекса осциллирующими магнитными полями, которые подводят к голове пациента с помощью магнитных катушек. Создаваемое катушками переменное магнитное поле проникает сквозь кость черепа (отсюда название — транскраниальная) и воздействует на нейроны путем модуляции электрических потенциалов.^{24–26} В новом варианте этой технологии используется транскраниальная стимуляция (ТМС) совместно с томографией головного мозга, что открывает возможность прямой адресной стимуляции заданных участков мозга (навигационная транскраниальная магнитная стимуляция).²⁷

За этой технологией стоят два значимых вопроса:

— способны ли биологические объекты (в частности, нейроны) воспринимать магнитное поле?

— является ли магнитная рецепция значимой для функционирования этих объектов?

Прямой медицинский опыт отвечает положительно на оба вопроса: удается повысить эффективность лечения когнитивных расстройств и неврологических болезней (последствий инсультов, эпилепсии, болезни Паркинсона, болевых синдромов, паралича, шизофрении). Также есть надежные доказательства того, что вследствие транскраниальной магнитной стимуляции в кортексе происходят молекулярные преобразования, которые запоминаются и долго (в течение недель и месяцев) сохраняются после того, как сама операция ТМС закончена. Такой долговременный эффект — огромное достоинство ТМС как медицинской технологии. Но за ним стоит вопрос: каковы молекулярные механизмы эффекта? (Ответ на него см. ниже.)

В большинстве работ по ТМС преследуются чисто медицинские терапевтические цели. Среди биохимических иссле-

дований, выполненных на молекулярном уровне, можно выделить два типа. Авторы работ первого типа анализируют влияние полиморфизма генов на их чувствительность к ТМС (иными словами, пытаются установить, какие гены являются приемниками ТМС, а какие к ТМС нечувствительны). Авторы исследований второго типа изучают изменения в геноме вследствие ТМС.

Примером работ первого типа может служить исследование влияния полиморфизма серотонинового рецептора 5-HT_{1A} на ТМС-сигналы (у 99 пациентов).²⁸ Было показано, что воздействию ТМС гораздо более подвержены пациенты с С/С-полиморфизмом, тогда как пациенты с С/С- и G/G-полиморфизмом гораздо менее восприимчивы к сигналам ТМС. Другой яркий пример — разная восприимчивость генетического полиморфизма к ТМС, обусловленная различием аллелей Val66Met и Val66Val нейротрофического фактора BDNF — одного из многих генов, влияющих на пластичность синапсов.²⁹ Влияние мутаций в рецепторе γ -аминоглутаминовой кислоты (GABA_A) на восприимчивость кортекса к сигналам ТМС рассмотрено в работе.³⁰ Исследования, в которых терапия сочетается с генетикой, надежно и однозначно указывают на то, что геном — главный фактор, который управляет эффектами ТМС, — определяет восприимчивость к ТМС и масштаб эффектов от ТМС.

Другая группа работ посвящена поиску изменений активности ферментов и экспрессии генов, стимулированных ТМС. В режиме повторяющихся импульсов ТМС (1–10 Гц) установлена повышенная экспрессия генов, транскрибирующих белки *c-fos* и *zif/268* в кортексе крыс.³¹ В режиме низкой частоты (0.1 Гц) высокоамплитудной (5000–100 000 Гц) ТМС обнаружены значимые изменения в пролиферации и дифференциации нейронных стволовых клеток в кортексе крыс в неонатальном периоде развития,³² причем максимальный эффект достигался в поле 40 000 Гц.

У крыс, подвергавшихся электромагнитному облучению в течение 5 сут (частота 60 Гц, амплитуда 20 Гс), был обнаружен высокий уровень нейромедиатора NO и циклического гуанозинмонофосфата в церебральном кортексе, в бороздках и в гиппокампе, при этом ни число нейронов, ни морфология не изменялись. Сделано единственное возможное заключение, что причину эффектов следует искать в увеличении экспрессии генов, ответственных за синтез нейрональной NO-синтазы в коре головного мозга крыс, подвергавшихся ТМС.³³

Многочисленные работы такого типа однозначно доказывают, что магнитные сигналы ТМС запускают и стимулируют экспрессию генов и производство ряда белков-ферментов — именно в этом причина долговременного лечебного действия ТМС.

IV. Магниторецепция: мобильные телефоны

Одно из следствий развития цивилизации — заполнение окружающей среды электромагнитными полями разной частоты и амплитуды (от линий электропередачи, телекоммуникационных систем, бытовой техники и т.д.). Высокая плотность и постоянное присутствие этих полей стали причиной беспокойности их биомедицинскими эффектами и возможными опасными последствиями.^{34–37} В терминах магнитобиологии наиболее обсуждаемыми являются две темы:

— пространственная ориентация и навигация мигрирующих животных (см. ниже);

— воздействие на человека микроволновых полей от работающих мобильных телефонов и космических систем навигации.

Вторая проблема имеет большое социальное значение. Она обсуждается в многочисленных социологических и медико-биологических исследованиях, выводы которых противоречивы: в одних работах утверждается повышение риска онкологических заболеваний, в других — такой риск не обнаружен. Все эти работы статистически не обоснованы и поэтому ненадежны и малозначимы.

Однако есть статистически надежное и заслуживающее профессионального доверия исследование³⁸, в котором животных (крыс определенной генетической линии), свободно содержащихся в вольерах, непрерывно облучали радиочастотными сигналами, которые имитировали сигналы мобильных телефонов. В экспериментах с непрерывным облучением в течение 17 и 24 месяцев никаких вредных для здоровья макроскопических эффектов (по отношению к контрольной группе, не подвергавшейся облучению) не наблюдалось; не были обнаружены также патологии на уровне анатомии.

В другой серии экспериментов облучение длилось годами (36 и 37 месяцев для двух групп подопытных животных вплоть до их естественной смерти). Оказалось, что время жизни облученных животных сокращалось в среднем на 9% (т.е. на 72 сут при продолжительности жизни 799 сут в первой группе и на 77 сут при продолжительности жизни 852 сут во второй группе). Не обнаружено влияния облучения на стимулирование канцерогенеза.³⁸

Эти результаты свидетельствуют о преувеличенной опасности микроволновых магнитных полей радиотелефонов на выживаемость и здоровье живых организмов. Эффекты незначительны и, конечно, находятся далеко не в первых рядах тех опасностей, которые угрожают человеку и человечеству.

V. Магнитный компас: ориентация и навигация животных

Открытие спин-селективных и потому магнитно-чувствительных химических реакций внесло новые идеи в исследование проблемы пространственной ориентации и навигации мигрирующих животных.^{39–45} В соответствии с одной из них в качестве биомагнитного компаса рассматриваются наноразмерные магнитные частицы — магнитосомы, являющиеся продуктами метаболизма; считается, что их магнитное поле ориентирует мигрантов по направлению магнитного поля Земли. Эта идея воспринимается с большим недоверием как физически нереалистичная. В самом деле, миграция животных — птиц, насекомых, амфибий, крабов, рыб, млекопитающих (всего свыше 50 видов) — происходит в разнообразных направлениях и почти никогда вдоль магнитных силовых линий Земли. В связи с этим возникают вопросы: как мигранты определяют угол между направлением магнитного поля и направлением миграции и что именно является физиологическим датчиком этого угла? Ответа на эти вопросы нет, и он даже не предвидится, что делает саму идею бессодержательной.

В соответствии с другой идеей, основанной на достижениях спиновой химии, приемником магнитных полей и источником магнитных эффектов служат радикальные пары. Прямых доказательств, что эта идея «работает» в живых организмах, нет. Можно указать лишь на примеры фотосинтетических молекул, реакции которых зависят от магнитного поля. Так, фотосинтетические молекулы, извлеченные из бактерий *Rhodobacter sphaeroides*, снижают фотоиндуцированное производство синглетного кислорода на 50% даже в слабом магнитном поле 20 мТл (которое больше поля Земли

в 400 раз). Молекула CPF, состоящая из фрагментов каротиноида (C), порфирина (P) и фуллера (F), при фотолизе образует бирадикальное состояние — внутримолекулярную радикальную пару, время жизни которой зависит от магнитного поля (≤ 50 мкТл).⁴⁶ Но еще более значим другой результат: если молекула CPF жестко фиксирована в жидком кристалле, время жизни пары зависит от ориентации ее осей относительно направления поля, т.е. появляется анизотропная часть магнитной чувствительности (через анизотропию зеемановского взаимодействия). А это именно то, что требуется от магнитного компаса: зависимость любого сигнала от ориентации его датчика. Предполагается, что этот механизм реализуется в реакциях светочувствительных белков — криптохромов, обнаруженных в органах зрения птиц.⁴⁶

Сама идея магнитно-химической навигации воспринимается с недоверием; ее называют даже псевдонаучной (см. дискуссию в работе⁴⁶). Значимым аргументом недоверия является тот факт, что человек как вершина биологической эволюции не способен к магниторецепции, не имеет биодатчиков поля и его ориентации. Но даже этот факт неубедителен, так как эволюционные пути человека и животных-мигрантов разошлись много миллионов лет назад, и последние могли создать свой магнитный компас. Авторы работ^{39–41, 43} настойчиво развивают эту идею. Однозначного ответа на вопрос, существует ли магнитный биологический компас, не дано; все идеи остаются лишь гипотезами.^{47, 48}

С высокой вероятностью можно сказать, что навигация и ориентация животных не имеют отношения к магниторецепции; возможно, магнитный вклад и его роль в навигации сильно переоценены по отношению к другим средствам — зрению и памяти. Действительно, имеются гораздо более надежные факторы, контролирующие навигацию живых существ, например такие как внешняя и внутренняя память, причем универсальным фактором является внутренняя память, которая определяется биологическими часами организма, положением Солнца и их взаимной коррелированностью; этому можно найти множество доказательств.^{48, 49}

VI. Биологические часы

Биологические часы действуют в каждой клетке живого организма; они определяют суточную периодичность в жизни всех живых существ, включая растения. Установлено, что эти часы не связаны с метаболизмом; даже полная остановка метаболических процессов не влияет на их ритм. Однако яды, нарушающие считывание генетической информации (например, актиномицин D, препятствующий синтезу мРНК РНК-полимеразами), искажают функционирование часов. Ряд наблюдений показал, что механизм работы биологических часов заложен в геноме. Так, в определенных участках хромосом дрозофилы найден ген *Per*, определяющий циркадную периодичность. Показано, что мутации этого гена приводят к наследуемым изменениям хода биологических часов. Аналогичные гены обнаружены у низшего гриба нейроспоры и у растения *Arabidopsis thaliana*.

К настоящему времени уже обнаружены 7 генов (*Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, *Clock*, *Bmal1*), которые обеспечивают самоподдерживающиеся устойчивые ритмы функционирования и метаболизма в организмах. Установлено, что ритmicность задается фоточувствительными главными часами, которые располагаются в области гипоталамуса и посылают управляющие сигналы локальным часам, «тикающим» во всех органах и в каждой клетке. Семейство циркадных генов *Per* кодирует *Per*-белки; нарушение синтеза этих белков под

действием различных ингибиторов останавливает биологические часы.^{50–52} Уникальным свойством *Per*-белков является их способность обеспечивать температурную независимость хода часов, и именно это свойство всегда оставалось загадочным. Аминокислотные цепи *Per*-белка формируют петлю, а отдельные молекулы белка, соединяясь друг с другом, образуют димеры. Процессы внутри- и межмолекулярного взаимодействия противоположным образом зависят от температуры, компенсируя друг друга, так что активность белка остается постоянной, а часы функционируют независимо от температуры. Биологические часы являются универсальным продуктом эволюции и «работают» во всех организмах. Имеются многочисленные свидетельства (хотя и нет прямых доказательств), что биологические часы восприимчивы к магнитному полю;^{48, 53, 54} очевидны значимость биологических часов и их магнитно-полевая зависимость для состояния живых организмов и в первую очередь для самочувствия и здоровья человека.

VII. Два физических механизма в магнитобиологии

Можно выделить два типа физических механизмов — макроскопические и молекулярные, которые могут реализовываться в магнитобиологии и создавать магнитные эффекты. Первые возможны в процессах с участием крупных частиц — микрокристаллов, митохондрий, мембран. Если такие частицы обладают большой анизотропией магнитной восприимчивости, то энергия их взаимодействия с постоянным магнитным полем может оказаться сравнимой с тепловой энергией (kT). В таком случае частицы будут ориентироваться или деформироваться в магнитном поле (подобно жидким кристаллам). В результате свойства и реакционная способность деформированных частиц (например, мембран) изменятся. Однако магнитные эффекты такого типа значимы лишь в сильных и долгодействующих магнитных полях, т.е. в экзотических условиях. Поэтому вклад макроскопических механизмов в магнитобиологию можно игнорировать. Магнитная томография — не исключение, так как воздействие поля в этом методе кратковременное.

Гораздо более значимый и, вероятнее всего, единственный вклад в магнитную зависимость биосистем вносят химические процессы, в которых рождаются или участвуют радикалы, ион-радикалы, парамагнитные частицы. Неспаренные электроны в них являются носителями спинового магнетизма; именно они взаимодействуют с постоянными и переменными магнитными полями.

Часто наивно полагают, что появления парамагнитных частиц в химических (биохимических) реакциях достаточно для реализации магнитно-биологических эффектов. Постоянное магнитное поле может лишь ориентировать спин электрона, а микроволновое излучение может изменять его ориентацию, однако химия не зависит от ориентации спина индивидуального радикала. Будучи приемником микроволнового излучения, спин не может обеспечить ни магнитно-полевых, ни электромагнитных биологических эффектов. Эти эффекты могут проявляться только в многоспиновых системах, в условиях, когда имеются хотя бы два спина. Пара радикалов или ион-радикалов может быть в двух спиновых состояниях — синглетном (с полным электронным спином, равным нулю) или триплетном (с полным электронным спином, равным единице). Будучи химически тождественными, эти состояния сильно различаются по реакционной способности. Магнитные поля могут индуцировать спиновые триплет-синглетные переходы в таких парах, изменять

их спиновое состояние и реакционную способность. Именно эта физически ясная и экспериментально обоснованная концепция лежит в основе спиновой химии и спиновой биохимии.^{55–58}

VIII. Энергетическая догма

Наблюдения магнитных эффектов в химии и биохимии, независимо от их достоверности, всегда встречали недоверие. Сами эффекты объявляли лженаучными, а авторов обвиняли в невежестве на том основании, что магнитные энергии ничтожны; они на 4–6 порядков меньше kT , т.е. гораздо меньше энергии теплового фона, поэтому их влиянием следует пренебречь — таков смысл энергетической догмы.

Трудности энергетической догмы в описании магниторецепции общеизвестны и суммированы в работе⁵⁹. Чтобы их преодолеть, авторы публикации⁵⁹ предложили физическую модель взаимодействия осциллирующего магнитного поля с молекулярными белковыми комплексами, в которых существуют заряды, неоднородно распределенные в объеме комплекса. Такое взаимодействие может вызывать, по мнению авторов, смещения, повороты и даже вращение комплекса, стимулируя его конформационные перестройки; последние могут изменять биохимическое функционирование белков.

Слабость модели в том, что переменное поле взаимодействует лишь с движущимися зарядами, порождая силы Лоренца

$$F = \frac{e}{c} \mathbf{v} \mathbf{B} \sin \alpha$$

где \mathbf{v} и \mathbf{B} — векторы скорости движущихся зарядов и напряженности магнитного поля, α — угол между ними. Но в диэлектрических средах движущихся зарядов (подобных тем, что существуют в металлах, в плазме или в полупроводниках) нет, поэтому магнитные силы Лоренца в биологических средах не функционируют, и предложенная в работе⁵⁹ модель не дает механизма магниторецепции.

Другая модель, предложенная в этой же работе, рассматривает наноразмерные магнитные частицы (преимущественно кристаллический магнетит) — продукты метаболизма живых организмов, которые и называют магнитосомами.^{48, 59} В частности, концентрация магнитосом в мозге человека $\sim 10^8 \text{ г}^{-1}$. Под действием переменного поля эти частицы могут перемещаться, поворачиваться, однако такие движения вряд ли влияют на биохимию. Влияние может оказывать само поле магнитосом, но проблема опять сводится к механизмам магниторецепции. Определенно можно утверждать, что никакой связи между существованием магнитосом и их возможным функционированием не обнаружено.

Энергетическая догма нанесла огромный вред магнитобиологии и спиновой химии, лишив их стимулов к развитию и затормозив его на десятилетия. И до сих пор обсуждается «фальшивая» проблема: почему слабые магнитные взаимодействия существенно влияют на химические и биохимические процессы? Причина в том, что для протекания любой реакции помимо преодоления энергетического барьера (это справедливо утверждает энергетическая догма) требуется еще и сохранение полного углового момента (спина) реагентов, а именно это условие игнорируется в энергетической догме. Все реакции подчиняются закону сохранения спина: если электронные спины реагентов и продуктов не совпадают, реакция строго запрещена. Этот закон, устанавливающий спиновый контроль за любой реакцией, доказан экспериментально.⁶⁰

Магнитные взаимодействия уникальны: только они управляют спином реагентов и способны изменить спин. Будучи пренебрежимо малыми по энергии, они снимают запреты по спину, переключая реакции в радикальных парах со спин-запрещенных каналов на спин-разрешенные; именно так они управляют реакциями. Радикальные (ион-радикальные) пары служат спиновыми нанореакторами, которые функционируют как приемники постоянных и переменных магнитных полей. Молекулярные и химические процессы, управляемые магнитными полями в таких нанореакторах, являются источниками всех магнитных эффектов в химии и биохимии.

IX. Магнитно-зависимые реакции в биохимии и генетике

В биохимии известно много реакций, в которых рождаются или участвуют парамагнитные частицы (радикалы, ион-радикалы), но они не обнаруживают какой-либо значимой (детектируемой экспериментально) магнитно-полевой зависимости; возможно, что в этих реакциях вклад спиновых пар как спиновых нанореакторов незначителен и не оказывает большого влияния на результат реакции. Однако недавно были открыты ион-радикальные механизмы двух ферментативных реакций, имеющих фундаментальное жизнеобеспечивающее значение в биологии.^{61–65}

— синтез АТФ — главного энергоносителя в живых организмах;

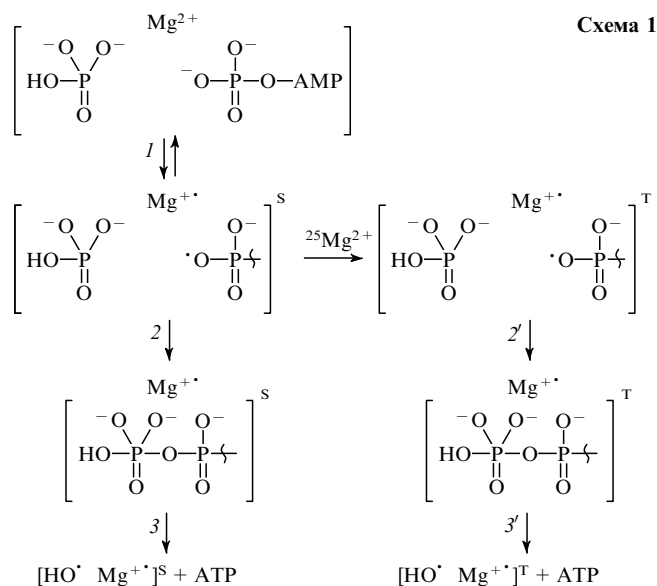
— репликация ДНК полимеразой — процесс, имеющий прямое отношение к химии генов и генетике.

Обе реакции обеспечивают функционирование живых организмов, обе катализируются ионами металлов (магния, цинка) и для обеих обнаружено сильное различие каталитических активностей ионов с магнитными ядрами (^{199}Hg , ^{25}Mg , ^{67}Zn , ^{43}Ca). Последнее явление известно как магнитный изотопный эффект;^{66–68} его детектирование служит надежным индикатором ион-радикального механизма, в котором ключевая роль принадлежит ион-радикальным парам. Именно эти пары, в которых спиновая конверсия управляется магнитными полями (как внешними, так и внутренними полями магнитных ядер), ответственны за проявление магнитных эффектов.

1. Магнитно-зависимый синтез АТФ

Синтез АТФ киназами, митохондриями и даже *in vivo* в живых организмах зависит от того, какой изотоп магния находится в каталитическом сайте. Скорость синтеза АТФ ферментами, в которых катион магния имеет магнитное ядро ^{25}Mg , в 2–3 раза выше, чем скорость генерирования АТФ теми же ферментами и в тех же условиях, но с бесспиновыми немагнитными ядрами ^{24}Mg и ^{26}Mg (см.⁶²). Скорости синтеза АТФ ферментами с изотопами ^{24}Mg и ^{26}Mg не различаются. Обнаружение такого гигантского ядерно-магнитного изотопного эффекта — надежное и однозначное доказательство того, что синтез АТФ — ион-радикальная реакция, в которой участвуют парамагнитные интермедиаты — ион-радикалы и ион-радикальные пары. Этот механизм реализуется в процессе окислительного (схема 1) и субстратного фосфорилирования аденозиндифосфата (АДФ) АТФ-синтазой.

Первой (ключевой) стадией синтеза является перенос электрона от фосфатной группы АДФ к Mg^{2+} (реакция 1, АМР — аденозинмонофосфат), вследствие которого создается ион-радикальная пара из оксирадикала АДФ и катион-радикала магния. Именно эта пара служит приемником всех магнитных полей (внутреннего поля магнитного ядра ^{25}Mg ,



внешнего магнитного поля, а также микроволнового радио-частотного поля) и источником магнитных эффектов.

В ион-радикальной паре (ее спиновое состояние синглетное, как для всякой термически генерированной радикальной пары) оксирадикал присоединяется по двойной связи P=O фосфата (реакция 2); новый оксирадикал распадается по типу β-распада (реакция 3). В этой реакции образуются АТФ и вторичная радикальная пара, составленная ионом Mg⁺ и гидроксильным радикалом. Вследствие обратного переноса электрона от Mg⁺ к гидроксильному радикалу регенерируется ион Mg²⁺, и гидроксильный радикал превращается в HO⁻ и далее в H₂O.

Скорость синтеза АТФ по синглетному каналу (левая часть схемы 1, реакции 1–3) ограничена обратным переносом электрона, который разрешен по спину. В результате переноса регенерируются исходные реагенты и резко снижается выход АТФ. Но если в каталитическом сайте присутствует изотопный ион ²⁵Mg²⁺, то взаимодействие неспаренного электрона в катион-радикале Mg⁺ с магнитным ядром ²⁵Mg изменяет спин пары и переводит ее в триплетное состояние, из которого обратный перенос электрона запрещен по спину. Это означает, что появляется дополнительный необратимый триплетный канал синтеза АТФ (правая часть схемы 1, реакции 2', 3'), который по эффективности превосходит синглетный канал.

Суть магнитного изотопного эффекта магния в синтезе АТФ заключается в том, что в результате магнитного взаимодействия неспаренного электрона катион-радикала Mg⁺ с магнитным ядром изменяется электронный спин пары и происходит ее спиновая конверсия из синглетного в триплетное состояние. Изменение спина открывает новый реакционный канал в радикальной паре — это и есть ядерно-спиновый контроль химической реакции: магнитное ядро управляет электронным спином радикальной пары и ее реакционной способностью.

Такое управление может производить и внешнее магнитное поле. Анализ зависимостей скорости синтеза АТФ креатинкиназой, катализируемого катионами магния (рис. 1), показал, что скорость синтеза действительно зависит от магнитного поля: фермент с ионами ²⁵Mg²⁺ активируется магнитным полем, а фермент с ионами ²⁴Mg²⁺ в магнитном поле немного снижает каталитическую активность.²¹

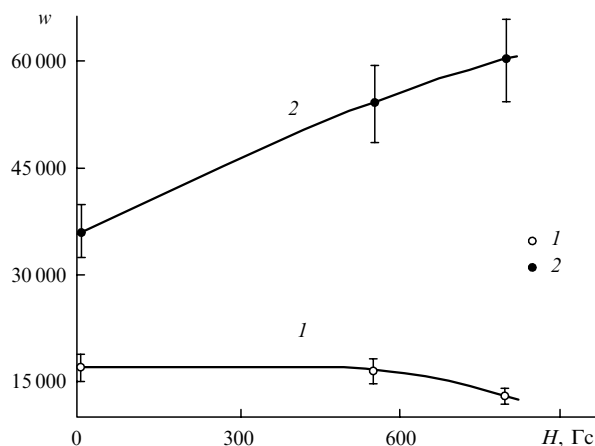


Рис. 1. Скорости синтеза АТФ (*w*) креатинкиназой, катализируемого ионами ²⁴Mg²⁺ (1) и ²⁵Mg²⁺ (2), как функции магнитного поля.²¹

Ион-радикальная пара служит приемником микроволнового поля; количественная теория такого приема рассмотрена в работе⁶⁹, в которой также приведены количественные оценки магнитного эффекта. Полная теория представлена в работах^{70,71}.

Ион-радикальный магнитно-зависимый механизм синтеза АТФ функционирует при достаточно больших концентрациях ионов магния, превосходящих их физиологические концентрации в митохондриях и клетках.⁷² Однако нельзя исключить его вклада в синтез АТФ при физиологических концентрациях: он может быть малым, но действовать постоянно и сопровождаться значимыми магнитно-биологическими эффектами именно в ходе синтеза АТФ — главного энергоносителя.

Результаты прямого измерения параметров синтеза АТФ в организмах крыс, кроликов, коз^{73,74} доказали ион-радикальный механизм *in vivo*. Зависимости выхода АТФ в

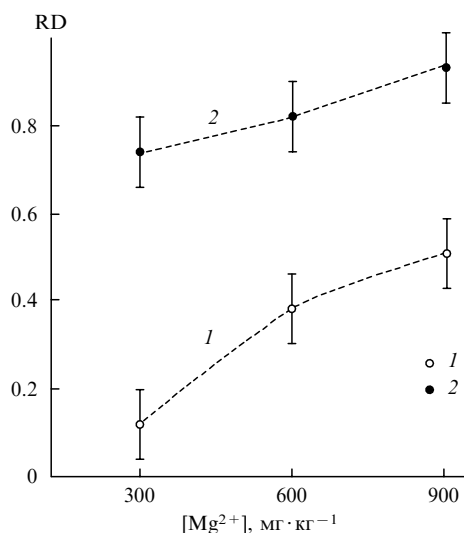


Рис. 2. Зависимости выхода АТФ в сердечной мышце живых крыс от количества ²⁴MgCl₂ (1) и ²⁵MgCl₂ (2).⁷³ RD (Recovery Degree) — степень восстановления уровня АТФ по отношению к нормальному уровню после приведения животных в состояние с пониженным содержанием АТФ (гипоксия) и введения изотопных форм MgCl₂.

сердечной мышце живых крыс от концентрации введенных изотопных форм хлорида магния (рис. 2) показывают, что скорость синтеза АТФ с изотопными ионами $^{25}\text{Mg}^{2+}$ значительно (в 3–6 раз) выше скорости синтеза с немагнитными ионами $^{24}\text{Mg}^{2+}$. С учетом этого эффекта предложены лекарства от гипоксии и сердечной недостаточности и разработаны средства их адресной доставки в сердечную мышцу.²² Открываются также перспективы управления ростом микроорганизмов в биотехнологии.

2. Какой путь синтеза АТФ главный — магнитный или немагнитный?

Выше (см. раздел IX.1) было отмечено сильное влияние магнитного поля на синтез АТФ креатинкиназой,²¹ в той же реакции был обнаружен огромный изотопный эффект: фермент с магнитным ядром ^{25}Mg производил в 2–3 раза больше АТФ, чем фермент с немагнитным ядром ^{24}Mg . Позднее эксперименты, проведенные в работах^{21, 61}, были повторены,²³ однако ни изотопных эффектов магния, ни магнитно-полевых эффектов обнаружено не было. Этот результат замечателен тем, что в обоих образцах хлорида магния ($^*\text{MgCl}_2$ с природным изотопным содержанием магния и $^{25}\text{MgCl}_2$ с 97.7% $^{25}\text{Mg}^{2+}$), которые были использованы авторами исследования²³, содержалось огромное количество примесного железа — 14.6 и 9.7 мкг·мл⁻¹ соответственно. Позднее авторы публикации²³ признали, что эти значения ошибочны и привели новые — 0.05 мкг·мл⁻¹ в $^*\text{MgCl}_2$ и 0.36 мкг·мл⁻¹ в $^{25}\text{MgCl}_2$ (см.⁷⁵). В любом случае возникают подозрения, что примесные катионы Fe^{2+} (или Fe^{3+}) разрушают ядерно-спиновую селективность и уничтожают магнитно-изотопный и магнитно-полевой эффекты.

Чтобы выяснить интригующую роль ионов железа, была измерена каталитическая активность креатинкиназы в двух сериях экспериментов: в одной серии креатинкиназа содержала $^{25}\text{MgCl}_2$, в другой — $^*\text{MgCl}_2$; количества добавленного FeCl_2 в обеих сериях были одинаковыми. Результаты представлены в табл. 1.

Видно, что магнитный эффект обнаруживается лишь в присутствии наиболее чистого хлорида магния с содержанием FeCl_2 в следовых количествах (первая строка таблицы): хлорид с магнитными ядрами ^{25}Mg почти в три раза активнее, чем природный хлорид. С ростом содержания FeCl_2 (вторая и последующие строки таблицы) изотопный эффект быстро уменьшается (рис. 3), т.е. примесь железа уже в концентрации 10^{-2} ммоль·л⁻¹ полностью уничтожает магнитно-изотопный эффект.

Данные табл. 1 отражают и другой значительный результат. Активность креатинкиназы с $^*\text{MgCl}_2$ сравнительно не-

Таблица 1. Скорость синтеза АТФ креатинкиназой [(ммоль АТФ)·л⁻¹·мин⁻¹·(г креатинкиназы)⁻¹], катализируемого $^*\text{MgCl}_2$ и $^{25}\text{MgCl}_2$ в присутствии различных количеств FeCl_2 .

$[\text{FeCl}_2]$, 10^{-4} ммоль·л ⁻¹	$^{25}\text{MgCl}_2$	$^*\text{MgCl}_2$
0.8	27.9	9.6
3.9	—	8.6
28.0	12.2	8.5
754.8	7.9	—
1135.6	—	8.5

Примечание. Скорость синтеза АТФ измерялась с точностью 6%; содержание ^{25}Mg в $^{25}\text{MgCl}_2$ и в $^*\text{MgCl}_2$ составляло 98.6 и 11% соответственно. Количество добавленного FeCl_2 были такими же, как в работах^{23, 75}.

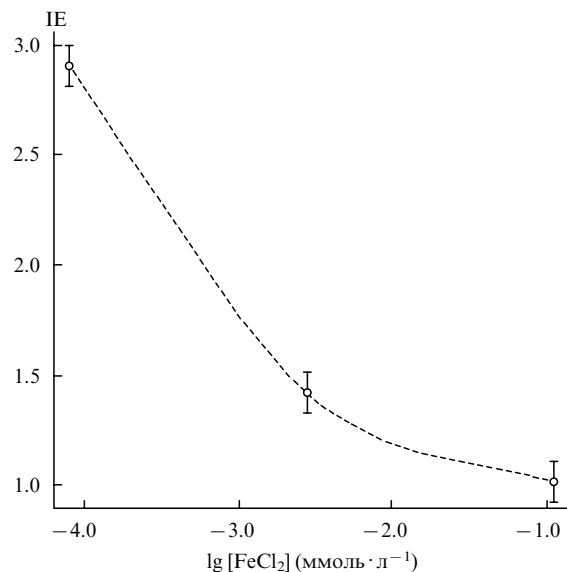


Рис. 3. Изотопный эффект магния (IE) как функции концентрации FeCl_2 .⁷⁶

лика и почти не зависит от присутствия FeCl_2 (за исключением первой порции FeCl_2 в концентрации $4 \cdot 10^{-4}$ ммоль·л⁻¹, которая снижает активность креатинкиназы лишь на 10%). Напротив, активность креатинкиназы с $^{25}\text{MgCl}_2$ почти в три раза превосходит активность креатинкиназы с $^*\text{MgCl}_2$ при почти полном отсутствии FeCl_2 (первая строка таблицы); активность сильно подавляется добавками FeCl_2 (рис. 3). Изотопный эффект, определяемый отношением скоростей синтеза АТФ креатинкиназой с $^{25}\text{MgCl}_2$ и с $^*\text{MgCl}_2$, исчезает (приближается к единице) уже при концентрации FeCl_2 около 10^{-2} ммоль·л⁻¹. Это означает, что в данных условиях синтез АТФ протекает только по нуклеофильному механизму; ион-радикальный механизм «выключен». Отсюда следует количественное соотношение: ион-радикальный (магнитный) механизм в три раза более эффективен в синтезе АТФ, чем нуклеофильный (немагнитный) механизм. Другими словами, магнитный канал синтеза в три раза более эффективен, чем немагнитный.

Значимый вопрос, почему ионы Fe^{2+} подавляют магнитный канал синтеза АТФ, но не затрагивают немагнитный? Прежде всего следует иметь в виду, что катионы Fe^{2+} связываются в каталитическом сайте с фосфатными группами гораздо прочнее, чем Mg^{2+} , поэтому они вытесняют магний из активного центра. Но еще важнее другое обстоятельство: катион Fe^{2+} прочно удерживает молекулы воды в гидратной оболочке и, в отличие от иона Mg^{2+} , не способен к дегидратации при сжатии каталитического сайта. Это означает, что в присутствии Fe^{2+} исключен перенос электрона, а следовательно, не может включиться ион-радикальный механизм; однако нуклеофильный канал функционирует независимо от того, какой ион присутствует в каталитическом сайте, Fe^{2+} или Mg^{2+} .

Подавление катионами Fe^{2+} ион-радикального канала синтеза АТФ подтверждено при исследовании митохондрий, выделенных из разных органов крысы.⁷⁶ В экспериментах одновременно измеряли содержание железа и производство АТФ митохондриями с $^{25}\text{MgCl}_2$ и с $^{24}\text{MgCl}_2$. Отношение скоростей синтеза АТФ этими митохондриями (изотопный эффект) сильно зависит от количества железа в них (рис. 4). В митохондриях из почки, мозга и сердечной мышцы, в которых железа мало (< 0.5 мкг на 1 г митохондрий), изотопный эффект велик (~ 1.8), т.е. синтез АТФ происходит по

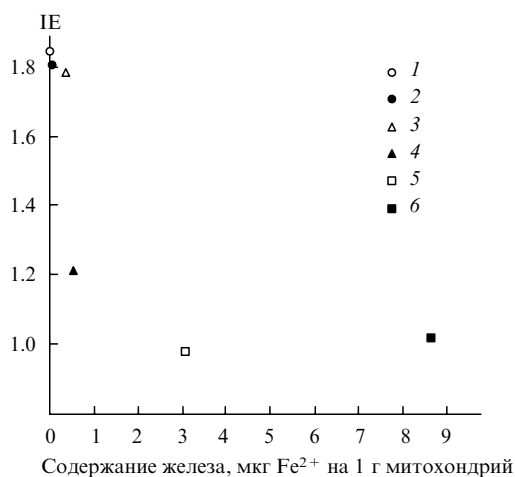


Рис. 4. Изотопный эффект в синтезе АТФ митохондриями из разных органов крысы как функция содержания в них железа.⁷⁶ Орган: 1 — мозг, 2 — почка, 3 — сердце, 4 — скелетная мышца, 5 — печень, 6 — селезенка.

обоим механизмам. Напротив, в митохондриях из печени и селезенки, где железа много, изотопный эффект равен единице, т.е. синтез АТФ протекает по нуклеофильному немагнитному механизму; в присутствии железа выключается ион-радикальный магнитный канал синтеза. Значительное стимулирование синтеза АТФ *in vivo* в сердечной мышце (см. рис. 4) ионами $^{25}\text{Mg}^{2+}$ достигается именно потому, что в сердечных митохондриях содержание железа мало.

Из истории фактов и артефактов (см. раздел II) следуют два важных заключения. Во-первых, обнаружение магнитных эффектов однозначно свидетельствует о том, что биохимические реакции протекают с участием парамагнитных интермедиатов; напротив, даже если в реакции реализуется радикальный или ион-радикальный механизм, далеко не всегда обнаруживаются магнитно-полевые или магнитно-изотопные зависимости. Во-вторых, магнитные эффекты могут быть замаскированы и даже исключены в присутствии парамагнитных примесей (катионов железа, меди, кобальта, марганца и др.). Это доказано экспериментально при исследовании синтеза АТФ креатинкиназой и митохондриями (см. выше). Не исключено, что и в других случаях источником невоспроизводимости являются парамагнитные примеси. При этом наличие примесей не обязательно исключает радикальные или ион-радикальные механизмы; примеси могут просто прятать, маскировать эффект.

3. Магнитно-зависимый синтез ДНК

Общепринятый механизм репликации ДНК подразумевает последовательное нуклеофильное присоединение нуклеотидов (Nu) к растущей цепи ДНК; никаких парамагнитных интермедиатов этот механизм не допускает. Синтез ДНК осуществляется ДНК-полимеразами и катализируется ионами магния. Авторы исследований^{77,78}, используя чистые изотопные формы ионов магния $^{24}\text{Mg}^{2+}$, $^{25}\text{Mg}^{2+}$ и $^{26}\text{Mg}^{2+}$, нашли, что скорость синтеза ДНК β -полимеразой зависит от того, какой изотоп магния находится в каталитическом сайте фермента. Как и в случае ферментов синтеза АТФ, обнаружен магнитный изотопный эффект: катион магния с магнитным ядром ^{25}Mg сильно (в 3–5 раз) подавляет синтез ДНК в сравнении с ионами $^{24}\text{Mg}^{2+}$ и $^{26}\text{Mg}^{2+}$ (рис. 5 и 6). Скорости синтеза ДНК β -полимеразой с ионами $^{24}\text{Mg}^{2+}$ и $^{26}\text{Mg}^{2+}$ в каталитическом сайте не различались.

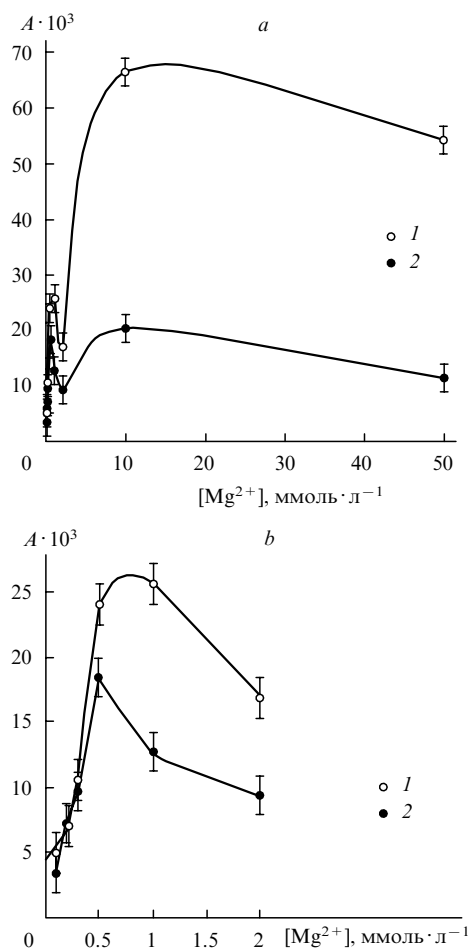
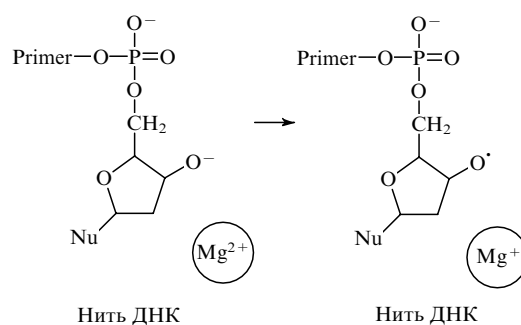


Рис. 5. Зависимости скорости синтеза ДНК от концентрации $^{24}\text{MgCl}_2$ (1) и $^{25}\text{MgCl}_2$ (2).⁷⁸

Скорость измерена по радиоактивности A [(число импульсов · мин⁻¹ · (мг ДНК)⁻¹] синтезированной ДНК с введенным нуклеотидом dTTN, меченным тритием. Зависимости на рис. а и b представлены в разных масштабах.

Аналогичный эффект обнаруживается в случае β -полимераз, несущих в каталитических сайтах ионы Zn^{2+} : ионы с магнитными ядрами ^{67}Zn сильно (в 2–3 раза) подавляют каталитическую активность фермента в сравнении с ионами, ядра которых немагнитны (рис. 7).

Ядерно-магнитная зависимость синтеза ДНК однозначно свидетельствует, что механизм синтеза включает ион-радикальные стадии, в которых генерируются ион-радикальные пары. Именно они служат источниками магнитно-изотопных эффектов. Предполагается, что ключевой реакцией ион-радикального механизма является перенос элект-



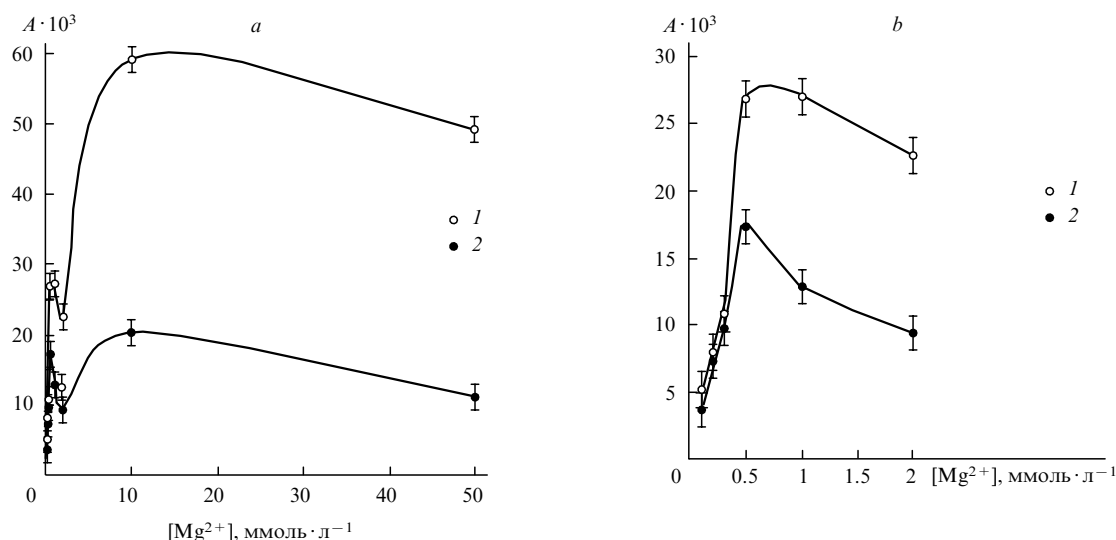
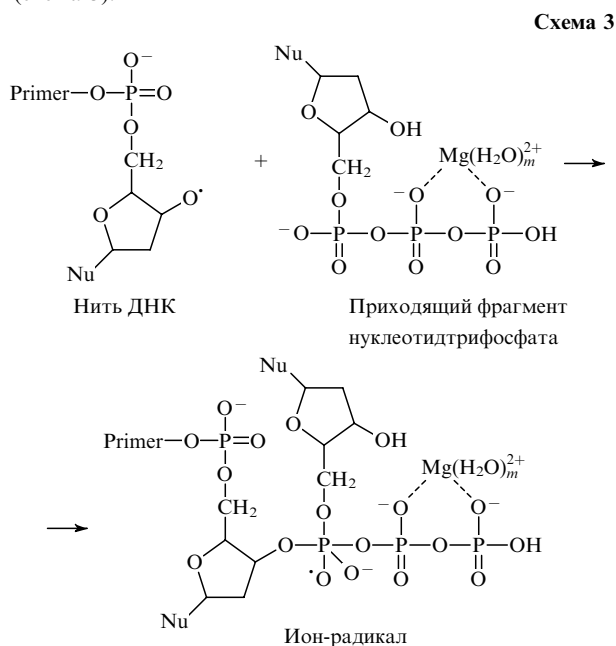


Рис. 6. Зависимости скорости репликации ДНК от концентрации $^{26}\text{MgCl}_2$ (1) и $^{25}\text{MgCl}_2$ (2).⁷⁹ Скорость измерена по радиоактивности A [(число импульсов \cdot мин $^{-1}$ \cdot (мг ДНК) $^{-1}$] синтезированной ДНК с введенным нуклеотидом dTTN, меченным тритием. Зависимости на рис. *a* и *b* представлены в разных масштабах.

рона от аниона рибозы растущей цепи ДНК к иону магния (схема 2):

Далее оксирадикал рибозы присоединяется к двойной связи $\text{P}=\text{O}$ у α -атома нуклеотида, создавая новый оксирадикал (схема 3):



Оксирадикал может распадаться по трем каналам (модельные реакции показаны на схеме 4), два из которых (каналы 2 и 3) обрывают синтез ДНК; только в первом канале происходят отщепление пирофосфатного аниона и присоединение нуклеотида.

Нетрудно видеть, что ион-радикальный механизм имитирует нуклеофильный. Различие лишь в том, что вместо одноступенчатого нуклеофильного присоединения оксианиона рибозы к α -атому фосфора с высвобождением пирофосфатного аниона ион-радикальный механизм включает последовательность трех стадий: перенос электрона, присоединение оксирадикала рибозы к α -атому фосфора и распад нового оксирадикала.

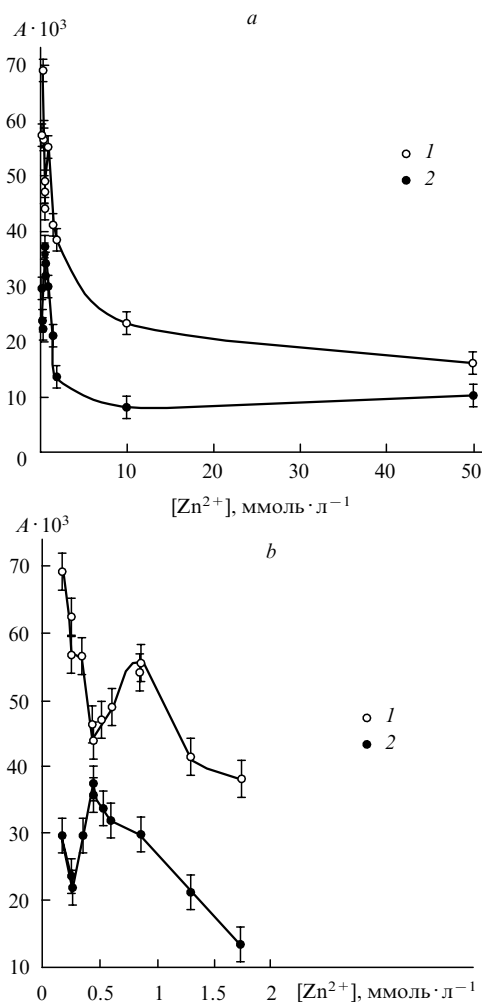
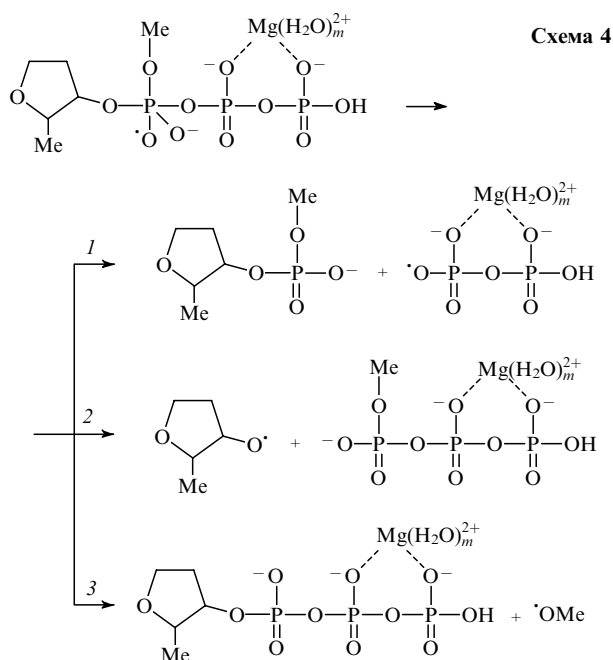


Рис. 7. Зависимости скорости синтеза ДНК от концентрации $^{64}\text{ZnCl}_2$ (1) и $^{67}\text{ZnCl}_2$ (2).⁷⁸ Скорость измерена по радиоактивности A [(число импульсов \cdot мин $^{-1}$ \cdot (мг ДНК) $^{-1}$] синтезированной ДНК с введенным нуклеотидом dTTN, меченным тритием. Зависимости на рис. *a* и *b* представлены в разных масштабах.



Источником изотопных эффектов магния и цинка является первичная ион-радикальная пара, которая находится в синглетном спиновом состоянии. Обратный перенос электрона регенерирует исходные реагенты и сокращает время жизни пары, подавляя дальнейшие реакции оксирадикалов. Однако в присутствии магнитных ядер ^{25}Mg или ^{67}Zn происходит спиновая конверсия ион-радикальной пары — преобразование короткоживущей синглетной пары в долгоживущую триплетную. В последней обратный перенос электрона запрещен по спину; это обстоятельство стимулирует дальнейшие реакции оксирадикалов, направляя реакцию по каналам 1–3. Но присоединение нуклеотида (и следовательно, синтез ДНК) происходит только по первому каналу, который эндотермичен, т.е. энергетически невыгоден (в отличие от экзотермических каналов 2 и 3). Подавление синтеза ДНК ионами с магнитными ядрами ^{25}Mg и ^{67}Zn происходит именно потому, что магнитно-изотопные ионы включают триплетный канал ион-радикального механизма, создающего конкуренцию нуклеофильному механизму.

Эти представления соответствуют идеям спиновой химии — надежной и твердо обоснованной науки. Более того, они предсказывают зависимость синтеза ДНК от магнитного поля,⁷⁸ что подтверждается диаграммой, представленной на рис. 8. Магнитное поле значительно (в несколько раз) увеличивает скорость синтеза ДНК. Физическая причина эффекта очевидна: магнитное поле отключает триплетный канал ион-радикального механизма, конкурирующего с нуклеофильным механизмом. Другими словами, магнитное поле стимулирует синтез ДНК, компенсируя угнетающую функцию магнитных ядер. В терминах спиновой химии это явление есть результат конкуренции магнитного электрон-ядерного взаимодействия, которое включает триплетный канал, с зеемановским магнитным взаимодействием, которое частично отключает этот канал.

Ион-радикальный механизм несовместим с общепринятым нуклеофильным механизмом и потому представляется невероятным; кажется, что это артефакт, ошибка неизвестного происхождения. Однако оба эффекта — и магнитно-полевой, и ядерно-магнитный — однозначно доказывают его существование. Среди многих рассмотренных нами механизмов лишь один, представленный выше, позволяет одновре-

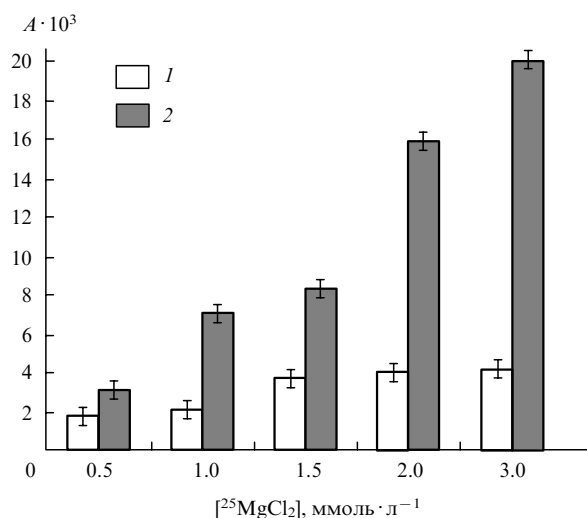


Рис. 8. Магнитно-полевой эффект в скорости синтеза ДНК, катализируемого $^{25}MgCl_2$.⁷⁹ Скорость измерена по радиоактивности A [(число импульсов · мин⁻¹ · (мг ДНК)⁻¹]. 1 — магнитное поле Земли, 2 — магнитное поле 1600 Гс.

менно понять и объяснить и синтез ДНК, и магнитные эффекты. Более того, открытие ион-радикального механизма является одновременно надежным доказательством нуклеофильного механизма: при малых концентрациях ионов изотопный эффект не наблюдается — в этом случае за синтез ДНК отвечает нуклеофильный механизм.

Является ли ион-радикальный механизм значимым *in vivo*, в живых организмах, — открытый вопрос. Из того факта, что при малых концентрациях ионов ядерно-магнитный изотопный эффект неизмеримо мал (см. рис. 3–5) следует, что вклад ион-радикального механизма в синтез ДНК *in vivo* невелик. Однако если принять во внимание неоднородности в распределении ионов и их локальные концентрации, превосходящие средние, следует отнестись к этому заключению с недоверием. Ясно лишь, что оба механизма сосуществуют и что при малых концентрациях ионов доминирует нуклеофильный механизм, а при значимых концентрациях включается ион-радикальный механизм. И это свойство следует использовать в медицине (для контроля злокачественных новообразований, лечения когнитивных заболеваний путем транскраниальной стимуляции, клеточной пролиферации и т.д.).

X. Какое поле главное — постоянное или переменное?

Время изменения спина в радикальной (ион-радикальной) паре, т.е. время спиновой конверсии, определяется соотношением

$$\tau_s = (\Delta g \beta H + \sum a_i m_i)^{-1}$$

в котором первый член характеризует вклад в спиновую конверсию зеемановского взаимодействия, второй — вклад сверхтонкого электрон-ядерного взаимодействия. Здесь Δg — разность g -факторов радикалов в паре, a_i — константа сверхтонкого взаимодействия, m_i — проекция спина магнитного ядра; сумма берется по всем ядрам пары i . Обычно τ_s составляет 10^{-7} – 10^{-10} с, что сравнимо с временем химической жизни самой пары.

Постоянное магнитное поле (и внешнее, и внутреннее ядерно-магнитное) производит спиновую конверсию за счет прецессии электронов пары. Разностью частот прецессии электронов, принадлежащих партнерам, равной ($\Delta g\beta H + \sum a_i m_i$), обусловлен процесс расфазирования спинов, а время полного расфазирования (разворот спинов пары на угол π) есть время спиновой S–T-конверсии τ_s .

Влияние переменного, осциллирующего магнитного поля на электронные спины пары зависит от частоты этого поля ω , т.е. от периода осцилляций

$$\tau_0 = \omega^{-1}$$

Низкочастотные поля (такие, что $\tau_0 \gg \tau_s$) производят только расфазирование спинов, т.е. действуют как постоянные поля: период осцилляции поля гораздо длительнее, чем время S–T-конверсии. Другими словами, радикальная пара «видит» любое низкочастотное поле, осциллирующее с частотой $\tau_0^{-1} \ll \tau_s^{-1}$, как постоянное.

Высокочастотные поля (такие, что $\tau_0 \ll \tau_s$) действуют по двум механизмам: они производят спиновую конверсию на всех частотах через расфазирование и через переворот (перориентацию) спинов на резонансных частотах, когда частота переменного поля совпадает с зеемановской частотой электронов. Плотность таких резонансных полей мала (составляет ничтожную часть от всех фоновых полей), поэтому влиянием резонансных высокочастотных полей в магнитобиологии можно уверенно пренебречь (за исключением экзотических случаев, когда частоты специально настраивают в резонанс). Практически это означает, что все осциллирующие магнитные поля с частотами < 100 МГц можно считать постоянными по отношению к короткоживущему приемнику — радикальной (ион-радикальной) паре. Осциллирующие магнитные поля с частотами > 100 МГц (если они не резонансные) действуют на электронный спин, как и постоянные, но эффективность их низка, потому что медленная спиновая система слабо реагирует на быстрые высокочастотные колебания магнитного поля.

XI. Заключение

Ион-радикальный механизм синтеза АТФ и ДНК — пролог новой биохимической парадигмы; она непривычна, не традиционна и потому воспринимается с недоверием. Прав МакАртур,⁸⁰ заметивший по поводу фальшивого обнаружения гена долголетия, что чем более поразителен результат, тем менее вероятно, что он верен. На первый взгляд, такого же отношения заслуживает ион-радикальная парадигма, и потому почти все биохимики относятся к ней подозрительно.

Однако следует иметь в виду, что эта парадигма убедительно доказана магнитно-изотопным эффектом (на магнитных ядрах ртути, магния, цинка, кальция); она неоспоримо подтверждена воздействием магнитного поля на синтез АТФ и ДНК. Наконец, она неопровержимо утверждает себя в митохондриях различных органов живых организмов. Надежно и однозначно установлено, в каких условиях и в каких масштабах функционирует ион-радикальный механизм, как его можно «включать» и «выключать», используя ионы изотопов и ионы железа. Известно также, в каких органах живого организма ион-радикальный механизм функционирует наиболее эффективно.

Ясно, как можно использовать этот механизм, чтобы стимулировать синтез АТФ и исключить его дефицит при заболеваниях сердца, а также использовать магнитно-изотопные ионы как медицинские средства против гипоксии и сердечной недостаточности, как средства управления проли-

ферацией и деструкцией клеток злокачественных новообразований.

Открытие ион-радикальных и, следовательно, магнитно-зависимых механизмов двух ключевых жизнеобеспечивающих процессов — синтеза АТФ и репликации ДНК — формирует в магнитобиологии физически ясную молекулярно-химическую концепцию как основу ее дальнейшего развития. Ключевым элементом концепции служит ион-радикальная пара, в которой конкуренция химических и физических процессов (прямой и обратный переносы электрона, спиновая магнитно-индуцированная конверсия, а также реакции распада и присоединения радикалов) управляется магнитными взаимодействиями. Синтез АТФ и репликация ДНК играют главную роль в функционировании живых организмов: в делении клеток, в работе генетического аппарата, в экспрессии генов и синтезе соответствующих им ферментов, в управлении биологическими часами. Молекулярная концепция в магнитобиологии представляется наиболее обоснованной и практически значимой и в медицинских применениях, и в использовании биомедицинских эффектов электромагнитных полей. Нет сомнений, что ион-радикальная пара может служить приемником микроволнового излучения, используемого в транскраниальной магнитной стимуляции. Ион-радикальные механизмы являются ключом к пониманию многочисленных явлений, наблюдаемых в магнитобиологии и в медицине. Более того, они подсказывают идеи новых поисков на пути превращения магнитобиологии в уважаемую науку.

Автор признателен А.В.Червякову, сотруднику Неврологического центра РАМН, который привлек внимание автора к технологии транскраниальной магнитной стимуляции и дал первые сведения в этой области. Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 12-03-00314), Программы перспективных исследований Российской академии наук и Министерства науки и образования.

Литература

1. А.Ю.Гроссберг. *Успехи физ. наук*, **173**, 1145 (2003)
2. R.L.Park. *Voodoo Science: the Road from Foolishness to Fraud*. Oxford University Press, Oxford, 2002
3. В.Н.Бинги, А.В.Савин. *Успехи физ. наук*, **173**, 265 (2003)
4. S.Johnsen, K.J.Lohmann. *Nature Rev., Neurosci.*, **6**, 703 (2005)
5. A.Pazur, C.Schimek, P.Galland. *Centr. J. Biol.*, **2**, 597 (2007)
6. E.Aarholt, E.Flinn, C.Smith. *Phys. Med. Biol.*, **27**, 606 (1982)
7. W.Gao, Y.Liu, J.Zhou, H.Pan. *Bioelectromagnetics*, **26**, 558 (2005)
8. U.Heien, P.Schuler. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **61**, 536 (2003)
9. C.Rozanski, M.Belton, F.Prato, J.Carson. *Bioelectromagnetics*, **30**, 213 (2009)
10. P.Galland, A.Pazur. *J. Plant Res.*, **118**, 371 (2005)
11. S.Kumar, P.Galland. *Spin Chemistry Meeting 2011. (Abstracts of papers)*. Noordwijk, Netherland, 2011. P. 24
12. T.Ustinomiya, Y.-I.Yamane, M.Watanabe, K.Sosaki. *J. Biosci. Bioeng.*, **95**, 401 (2003)
13. M.Taraban, T.Leshina, M.Anderson, Ch.Grissom. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5768 (1997)
14. T.Harkins, Ch.Grissom. *Science*, **263**, 958 (1994)
15. Ch.Grissom. *Chem. Rev.*, **95**, 3 (1995)
16. A.Jones, N.Scrutton, J.Woodward. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8408 (2007)
17. A.Jones, S.Hay, J.Woodward. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 15718 (2007)
18. M.Ahmad, P.Galland, T.Ritz, R.Wiltschko, W.Wiltschko. *Planta*, **225**, 615 (2007)
19. S.-R.Harris. *J. Res. Soc. Interface*, **6**, 1193 (2009)

20. A.Moller, A.Lundingand, L.Olsen. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2**, 3443 (2000)
21. A.Buchachenko, D.Kouznetsov. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 12868 (2008)
22. A.Buchachenko, D.Kuznetsov, N.Breslavskaya. *Chem. Rev.*, **112**, 2042 (2012)
23. D.Crotty, G.Silkstone, S.Poddar, R.Ranson, A.Prina-Mello, M.Wilson, J.Coe. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 1439 (2012)
24. C.Bailey, J.Karhu, R.Ilmonieli. *Scand. J. Psychol.*, **42**, 297 (2001)
25. S.Yamaguchi-Sekino, M.Sekino, Sh.Ueno. *Magn. Res. Med. Sci.*, **10**, 1 (2011)
26. P.T.Huerta, B.T.Volpe. *J. Neuroeng. Rehabil.*, **6** (7) (2009), doi: 10.1186/1783-0003-6-7
27. А.В.Червяков, М.А.Пирадов, Н.Г.Савицкая, Л.А.Черникова, Е.И.Кремнева. *Анналы клин. эксперим. неврол.*, **6** (3), 37 (2012)
28. R.Zanardi, L.Magri, D.Rossini, A.Malaguti, S.Giordani, C.Lorenzi, A.Pirovano, E.Sineraldi, A.Lucca. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **17**, 651 (2007)
29. V.Cheeran, P.Taletti, F.Mori, G.Coch, A.Suppa, H.Houlden, K.Bhatia, M.Edwards, R.Greenwood, J.Rothwell. *J. Physiol.*, **586**, 5717 (2008)
30. M.Fedi, S.Berkovic, R.Macdonell, J.Curatolo, C.Marini, D.Reutens. *Cerebral Cortex*, **18**, 664 (2008)
31. A.-A.Selcen, J.Trippe, K.Funke, E.Ulf, B.Alia. *Exp. Brain Res.*, **188**, 249 (2008)
32. D.Meng, X.Tao, G.Fengjin, W.Yin, P.Tao. *J. Huanzhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.*, **29**, 732 (2009)
33. S.Cho, Y.Nam, L.Chu, J.Lee, J.Bang, H.Kim, Y.Lee, H.-D.Kim, J.Sul, D.Kim, Y.Chung, J.Jeong. *Bioelectromagnetics*, **33**, 568 (2012)
34. *Interaction between Electromagnetic Fields and Cells.* (Eds A.Chiaabrera, C.Nicoloni, H.Schwan). New York, Plenum Press, 1985
35. *CRC Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields.* CRC, Boca Raton, 1986
36. *Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields: the Question of Cancer.* (Ed. B.Wilson). Columbus, Batelle, 1991
37. W.Grundler, F.Kaiser, F.Keilmann, J.Walleczek. *Naturwissenschaften*, **79**, 1 (1992)
38. H.Bartsch, H.Kupper, U.Scheurlen, F.Deerberg, E.Seebald, K.Dietz, D.Mecke, H.Probst, T.Stehle, Ch.Bartsch. *Neuroendocrinol. Lett.*, **31**, 457 (2010)
39. C.Rodgers, P.Hore. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 353 (2009)
40. T.Ritz, P.Hore. *Biophys. J.*, **96**, 3451 (2009)
41. C.Rodgers. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 6746 (2007)
42. M.Walker, E.Todd, D.Joseph, L.Kirschvink. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **12**, 735 (2002)
43. T.Ritz, P.Thalau, J.Phillips, R.Wiltschko, W.Wiltschko. *Nature (London)*, **429**, 177 (2004)
44. S.Johnsen, K.Lohmann. *Nat. Rev. Neurosci.*, **6**, 703 (2005)
45. J.Johnes, P.Hore. *Chem. Phys. Lett.*, **488**, 90 (2010)
46. K.Maeda, K.Henbest, F.Cintolesi, I.Kuprov, C.Rodgers, P.Liddell, D.Gust, C.Timmel, P.J.Hore. *Nature (London)*, **453**, 387 (2008)
47. K.Lohmann. *Nature (London)*, **464**, 1140 (2010)
48. *Биогенный магнетизм и магниторецепция. Новое о биомагнетизме. Т. 1, 2.* (Под ред. Дж.Киршвинка, Д.Джонса, Б.Мак-Фаддена). Мир, Москва, 1989
49. Р.Уорд. *Живые часы. Книга по требованию.* Мир, Москва, 2012
50. A.G.Lai, C.J.Doherty, B.Mueller-Roeber, S.A.Kay, J.H.Schippers, P.P.Dijkwel. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 17129(2012)
51. B.J.Waddell, M.D.Wharfe, R.C.Crew, P.J.Mark. *Placenta*, **33**, 533 (2012)
52. V.Wenden, D.L.Toner, S.K.Hodge, R.Grima, A.J.Millar. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 6757 (2012)
53. V.Zaporozhan, A.Ponomarenko. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health*, **7**, 938 (2010)
54. B.Piskorz-Bińczycka, M.Nowak, J.Fiema. *Acta Biol. Cracov., Ser. Botanica*, **45**, 111 (2003)
55. K.M.Salikhov, Yu.N.Molin, R.Z.Sagdeev, A.L.Buchachenko. *Spin Polarization and Magnetic Effects in Radical Reactions.* Elsevier, Amsterdam, 1984
56. A.L.Buchachenko, E.L.Frankevich. *Chemical Generation and Reception of Radio- and Microwaves.* VCH Publishers, New York, 1994
57. А.Л.Бучаченко. *Новая изотопия в химии и биохимии.* Наука, Москва, 2007
58. A.L.Buchachenko. *Magnetic Isotope Effects in Chemistry and Biochemistry.* Nova Science Publishers, New York, 2009
59. В.Н.Бинги, В.А.Миляев, Д.С.Чернавский, А.Б.Рубин. *Биофизика*, **51**, 553 (2006)
60. E.N.Step, A.L.Buchachenko, N.J.Turro. *J. Org. Chem.*, **57**, 7018 (1992)
61. A.L.Buchachenko, D.A.Kouznetsov, S.E.Arkhangel'sky, M.A.Orlova. *Cell Mol. Biol. Rep.*, **46**, 808 (2007)
62. A.Buchachenko, D.Kouznetsov, S.Arkhangel'sky, M.Orlova, A.Markaryan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 10793 (2005)
63. A.Buchachenko, D.Kouznetsov, N.Breslavskaya, M.Orlova. *J. Phys. Chem. B*, **112**, 708 (2008)
64. А.Л.Бучаченко, Д.А.Кузнецов. *Мол. биол.*, **40**, 1 (2006)
65. A.L.Buchachenko, D.A.Kouznetsov, A.V.Shishkov. *J. Phys. Chem. A*, **108**, 707 (2004)
66. А.Л.Бучаченко, Г.А.Никифоров. *Докл. АН СССР*, **228**, 379 (1976)
67. A.L.Buchachenko. *Chem. Rev.*, **95**, 2507 (1995)
68. A.L.Buchachenko. *J. Phys. Chem. B*, **117**, 2231 (2013)
69. A.L.Buchachenko, D.A.Kouznetsov, V.L.Berdinsky. *Biophysics*, **51**, 489 (2006)
70. A.L.Buchachenko, N.N.Lukzen, J.B.Pedersen. *Chem. Phys. Lett.*, **434**, 139 (2007)
71. J.B.Pedersen, M.Mojaza, N.N.Lukzen. *Chem. Phys. Lett.*, **496**, 212 (2010)
72. A.L.Buchachenko, D.A.Kouznetsov, N.N.Breslavskaya. *J. Phys. Chem. B*, **114**, 2287 (2010)
73. S.Rezayat, S.Boushehri, B.Salmanian, A.Omidvari, S.Tarighat, S.Esmaeli, S.Sarkar, N.Amirshahi, R.Alyautdin, M.A.Orlova, I.V.Trushkov, A.L.Buchachenko, D.A.Kuznetsov. *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 1554 (2009)
74. N.Amirshahi, R.Alyautdin, S.Sarkar, S.Rezayat, M.A.Orlova, I.V.Trushkov, A.L.Buchachenko, D.A.Kuznetsov. *Arch. Med. Res.*, **39**, 549 (2008)
75. D.Grotty, G.Silkstone, S.Poddar, R.Ranson, A.Prina-Mello, M.Wilson, J.M.D.Coe. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 7126 (2012)
76. A.A.Svistunov, Yu.K.Napolov, A.A.Bukhvostov, O.A.Shatalov, R.N.Alyautdin, D.A.Kuznetsov. *Cell Biochem. Biophys.*, **66**, 417 (2013)
77. А.П.Орлов, Д.А.Кузнецов, В.П.Чехонин, А.Л.Бучаченко. В кн. *Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии, фармакологии и медицине. Т. 3.* (Под ред. А.П.Кудинова, Б.В.Крылова). Изд-во Политех. ин-та, Санкт-Петербург, 2011. С. 39
78. A.L.Buchachenko, A.P.Orlov, D.A.Kuznetsov, N.N.Breslavskaya. *Nucleic. Acids Res.*, **41**, 8300 (2013)
79. A.L.Buchachenko, A.P.Orlov, D.A.Kuznetsov, N.N.Breslavskaya. *Chem. Phys. Lett.*, **586**, 138 (2013)
80. D.MacArthur. *Nature (London)*, **487**, 7408 (2012)