

УДК[631.413.2:631.433.1+550.4+628.388;628.4047]502.3

Соботович Є.В., Лысенко О.Б., Скульский Н.А., Лысенко М.О. (Украина, Киев)

ИЗОТОПНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ОРГАНИЗМА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Рассматривается проблема зарождения нового направления в химии - новой изотопии, основанной на различиях магнитных моментах ядер изотопов одних и тех же химических элементов.

Проведенные собственные исследования показали, что изотопы углерода (^{13}C) магния (^{25}Mg) и железа (^{57}Fe), имеющие ядерный магнитный момент, накапливаясь в организме, могут служить индикаторами патологий разной этиологии

Постановка проблемы

В современной биологии, как известно, существует два четких домена химической информации – микромолекулы (аминокислоты, липиды, сахара) и макромолекулы (белки, нуклеиновые кислоты и др.) Макромолекула состоит из микромолекул и можно сказать, является механизмом, который работает с микромолекулами в качестве подложки. Поэтому родство этих доменов четко определено и исходя из этого в большинстве случаев несложно различить тот домен, которому принадлежит определенная часть информации. Наиболее важным является то, что метаболизм оказывает известное воздействие на качественную и количественную химическую информацию этих доменов [3].

По мере того, как проявлялась картина все более глубокой дифференциации изотопного фракционирования в биосистемах, стало выясняться, что организмам свойственны наследственные (внутренние) соотношения изотопов, которые проявляются в каждой химически уникальной позиции в молекулах и их, по-видимому, можно рассматривать как компоненты микромолекулярного домена. Причем это обосновывается и тем, что соотношения изотопов можно рассматривать как внутримолекулярные явления, так как все химические реакции, которые стимулируют фракционирование, происходят между атомами внутри молекул. И сегодня пока неизвестно влияние метаболизма на этот домен [3].

Многочисленные науки о Земле давно показали, что соотношения стабильных изотопов сохраняют долговременные записи. В последние годы появилось большое количество научных работ, в которых описывались измерения наследственных (внутренних) соотношений изотопов в сложных абиогенных и техногенных системах для того, чтобы получить информацию о происхождении изучаемого объекта. И в большинстве из них говорится об изобилии информации, кодируемой в изотопах определенных биомолекул, в частности, о памяти заложенной в молекулу при ее рождении, т.е. памяти о химической эволюции вещества как о совокупности огромного количества химических реакций [2].

Эти новые исследования в изотопии делят ее на две части. Первая из них – классическая изотопия, основанная на хорошо изученном фундаментальном свойстве ядер – массе и где фракционирование изотопов в химических и биохимических реакциях обуславливается кинетическим изотопным эффектом. Вторая – новая изотопия, основанная на малоизученном магнитном моменте ядра, который и обуславливает магнитный изотопный эффект, в результате чего идет фракционирование ядер. Это явление было открыто в 1976 году академиком РАН Бучаченко А.В. С тех пор этот эффект установлен для многих химических элементов и оказывает большое влияние на течение и скорость химических реакций.

Цель настоящей статьи заключается в рассмотрении проблемы зарождения и развития нового направления в химических науках – новой изотопии, в основе которой лежит наличие у многих четно-нечетных ядер химических элементов ядерного магнитного момента (ядерного спина). Небольшие значения ядерного магнетизма, согласно работам Бучаченка А.Л. производят в химии мощный эффект, управляя реакционной способностью и фракционируя изотопы [2].

В результате ряда экспериментов, проводимых в Институте геохимии окружающей среды НАН и МЧС Украины с 2000 года по настоящее время, появились материалы, подтверждающие предположения о том, что различная степень техногенной нагрузки на организм может вызвать изменение на уровне изотопного метаболизма стабильных изотопов С, Н, Mg, Fe и других биогенных элементов.

1. Изотопная память внутримолекулярных соотношений изотопов

Общепринято, что здоровье организма определяется в значительной степени условиями окружающей среды в течении всего эволюционного периода. Геном, являясь программой для организма и играющий все возрастающую роль в диагностировании многих болезней, не записывает влияния окружающей среды на здоровье. Протеом (последний набор протеинов представленных в ткани/клетке), по-видимому, может помочь установить недавние события в окружающей среде и здоровье, но трудно предполагать, что он является однозначной записью событий давно прошедших эпох. Предполагается, что только изотопные соотношения в долгоживущих молекулах, в долгоживущих клетках могут быть записью изотопных соотношений ранних экологических событий т.е., что они могут представлять наследственную запись разных событий и быть таким образом мощным инструментом для понимания этих явлений [3].

В биохимии изотопы уже давно используются как свидетели последовательности химических превращений, определения конкурирующих параллельных реакций, измерения скорости превращения промежуточных продуктов, медико-биологические свидетельства патологий (метод меченных атомов). В современной науке уже доказано, что молекула хранит память о своем рождении, которая записывается и может быть обнаружена. И эта память может быть короткой – длительностью в тысячные и миллиардные доли секунды после рождения, и память длинная – длительностью в тысячелетия [2].

Самым ярким примером того, что изотопный состав некоторых макромолекул не изменяется под действием внешних факторов, т.е. сохраняет изотопную память заложенную при рождении, стала работа в которой было показано, что изменение внешних условий жизни человека не отображается на изотопном составе углерода серого вещества головного мозга. В то же время белое вещество ощутимо изменяет свой изотопный состав, тем самым, приспосабливаясь к новым условиям жизни. Из этих данных сделан вывод, что серое вещество является консервативной системой – период ее цикла обновления превышает 71 год, т.е. остается практически неизменной и характеристической на протяжении всей жизни человека [5].

Однако основная масса работ указывает на то, что изотопный состав макромолекул изменяется, в зависимости от действия внешних факторов. Так например обнаружено, что изотопные отпечатки ^{13}C и ^{15}N животных приблизительно такие же, как и в их рационе питания. В целом, результаты этого исследования показали, что разные эндогенные и экзогенные факторы могут влиять на изотопные отпечатки в организме животных. Эти открытия усилили необходимость в проведении контрольных измерений для дальнейших исследований экологических факторов, которые влияют на изотопное фракционирование в живых организмах. В более ранних исследованиях отмечается, что эти стабильные изотопы могут быть эффективными при описании азотного и углеродного стресса у пресмыкающихся [4].

2. Биологическое фракционирование основных биогенных элементов

Наиболее изучены механизмы внутримолекулярного фракционирования так называемых органогенных элементов С, Н, N, О, что обусловлено их подавляющим количеством в составе всех живых организмов на Земле. Такая распространенность связана со способностью легко образовывать ковалентные связи посредством спаривания электронов и реагировать друг с другом, заполняя свои внешние электронные оболочки. Мало того, среди элементов способных образовывать ковалентные связи, они самые легкие, и так как прочность ковалентной связи обратно пропорциональна атомным массам связанных с ее помощью атомов. Из этого становится ясно, почему именно им отведена роль быть структурными элементами всех биогенных молекул. Среди изучаемых элементов можно так же выделить так называемые «жизненно необходимые» микроэлементы (P, S, Na, K, Mg, Ca, Cl, Fe, Cu, Zn, Mn, Cr, Se, Mo, I, Co) недостаток или избыток которых угнетает жизнедеятельность организма [1].

Каждая стехеометрически уникальная позиция этих элементов во всех химических соединениях имеет изотопное соотношение, которое потом отражает физические и химические процессы анаболизма и катаболизма молекул, содержащих эти элементы. Начиная с 2008 г. нами совместно с Институтом геронтологии АМНУ были поставлены исследования по изучению биологического фракционирования изотопов С, Mg, Fe, Zn и др. Особенно большое значение для организма человека имеет Mg так как без иона Mg^{2+} не работает креатинкиназа (КК) – магний-зависимый фермент. Ион Mg^{2+} не только участвует в каталитическом акте, но и оказывает влияние

на субстратное фосфорилирование, т.е. синтез АТФ. КК зависит от изотопии иона Mg^{2+} : в присутствии изотопа ^{25}Mg (так называемого магнитного изотопа) скорость фосфорилирования возрастает более чем вдвое. В присутствии Mg с природным изотопным составом ($^{24}Mg \sim 80\%$, $^{25}Mg \sim 10\%$, $^{26}Mg \sim 10\%$) скорость синтеза АТФ (главного энергоносителя в организме) почти равна сумме вклада от каждого изотопа [2].

Проведенные нами исследования в 2008 году по определению соотношения стабильных изотопов магния у двух групп людей, в которые входили здоровые и больные люди приблизительно одинакового возраста, показали, что в организме больных людей содержание ^{25}Mg существенно больше чем у здоровых. Такой тренд к увеличению содержания ^{25}Mg в организме больных людей можно объяснить сильным увеличением потребности клеток в энергии, что обусловлено изменением функционального состояния организма, в результате чего интенсивность синтеза АТФ в клетках резко увеличивается. При этом увеличивается и содержания ^{25}Mg , так как именно он в большей степени отвечает за субстратное фосфорилирование (синтез АТФ). Исходя из этого, можно предположить, что в каждый момент клетка находится в определенном функциональном состоянии, соответствующем данному уровню энергетических и биосинтетических потребностей клетки, которые контролируются системой регуляторных связей. В некотором диапазоне этот уровень может меняться, вызывая соответствующие изотопные изменения.

Что касается изотопов Fe и Zn, то современные публикации говорят о возможности использования стабильных изотопов этих двух элементов для определения и объяснения возникновения аномалий в живых организмах, в частности у человека. Проведенные исследования над людьми с гемохроматозом и проявляющейся гомозиготной мутацией HFE гена показали, что изотопные соотношения Fe и Zn в цельной крови отражают полиморфизм HFE гена [6].

Результаты наших исследований, проведенных в 2008 году, также показали разницу в изотопном составе железа в цельной крови здоровых и больных людей. Причем, наблюдается тренд к увеличению содержания тяжелого изотопа железа (^{57}Fe) в цельной крови больных людей. На данном этапе мы не можем прийти к единой схеме механизма фракционирования изотопов железа.

Открытие магнитного изотопного эффекта в биохимических реакциях показало, что изотопный состав многих токсичных элементов влияет на ферментативную активность КК. Одним из наиболее сильных ядов, ингибирующих действия КК является, метилртутьхлорид (CH_3HgCl) который вызывает тяжелые неврологические расстройства. В последнее время появились данные о селективном воздействии метилртутьхлорида на КК в зависимости от изотопного состава ртути [2].

Проведенный научно-теоретический поиск обширного количества работ, посвященных влиянию магнитного изотопного эффекта на фракционирование изотопов и собственные исследования показали, что комплексное изучение кинетического и магнитного изотопных эффектов откроют новые возможности для изучения механизма фракционирования изотопов других биогенных элементов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Бгатов А.В. Биогенная классификация химических элементов. Журнал "Философия науки", 1999. - №2 (6). – http://www.water.ru/digest/biogen_classification.shtml
2. Бучаченко А.Л. Новая изотопия в химии и биохимии. – М.: Наука, 2007. – 189 с.
3. Brenna J.T. Natural intramolecular isotope measurements in physiology: elements of the case for an effort toward high-precision position-specific isotope analysis //Rapid communications in mass spectrometry, 2001. –15. – P.1252–1262.
4. McCue M.D. Endogenous and Environmental Factors Influence the Dietary Fractionation of ^{13}C and ^{15}N in Hissing Cockroaches //Physiological and Biochemical Zoology, 2008. – 81. – P.14-24
5. Slatkin D., Friedman L., Irsa A., Micca P. The stability of DNA in human cerebellar neurons //Science, 1985. – 15. – P.1002-1004
6. Stenberg A., Malinovsky D., Öhlander B., Andrén H., Forsling W., Engström L.-M., Wahlin A., Engström E., Rodushkin I., & Baxter D.C. Measurement of iron and zinc isotopes in human whole blood: preliminary application to the study of HFE genotypes //Journal of trace elements in medicine and biology, 2005. – 19. – P. 55–60.