

СТОХАСТИЧЕСКИЙ РЕЗОНАНС МАГНИТОСОМ, ЗАКРЕПЛЕННЫХ В ЦИТОСКЕЛЕТЕ

© 2005 г. В.Н. Бинги, Д.С. Чернавский*,

Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 38

*Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, 119991, Москва, Ленинский пр., 53

E-mail: binhi@kapella.gpi.ru

Поступила в редакцию 03.08.04 г.

Рассмотрено вращение микроскопических магнитных частиц, встроенных в цитоскелет, под действием переменного магнитного поля и случайных тепловых возмущений. Показано, что динамика магнитосом соответствует режиму стохастического резонанса при не слишком жестких ограничениях на характер закрепления частиц. Регулярные вращения достигают величины порядка радиана, что облегчает объяснение биологических эффектов слабых низкочастотных магнитных полей и геомагнитных флуктуаций.

Ключевые слова: магнитосома, биогенный магнетит, стохастический резонанс, магнитное поле, биологический эффект.

Физическая природа биологических эффектов низкочастотных магнитных полей (МП) по-прежнему остается неясной. Для их объяснения предложено множество гипотетических механизмов, краткий обзор которых можно найти в [1], а подробное обсуждение в [2]. Экспериментальные данные многочисленны и разнообразны. Они свидетельствуют о том, что влияние слабого магнитного поля на биологические макромолекулы мало. Вместе с тем в экспериментах на клеточном и организменном уровнях иногда наблюдают значительные эффекты, однако интерпретировать их трудно.

Энергия влияния МП геомагнитного уровня на биологически активные молекулы очень мала. Она много меньше тепловых флуктуаций, величина которых $kT = 4 \cdot 10^{-14}$ эрг при физиологических температурах. Энергия элементарного магнитного момента в поле Земли порядка $0,5 \cdot 10^{-20}$ эрг, т.е. на семь порядков меньше kT . Столь малое отношение «сигнала» к «шуму» является основной проблемой. Она имеет специальное название «проблема kT ».

Существует несомненный фактор, в отношении которого проблема kT , хотя и значима, но не столь драматична – это субмикронные частицы, обладающие магнитным моментом. Они найдены во многих живых объектах. Маг-

нитный момент μ магнетитовых частиц превышает элементарный на семь-девять порядков. Энергия их поворота в слабом магнитном поле H существенно больше энергии тепловых флуктуаций kT . Для однодоменных частиц магнетита радиуса $r = 10^{-5}$ см или 100 нм в геомагнитном поле $\mu H = \nu JH = 24 kT$ (ν, J – объем и намагнитченность насыщения).

Вязко-упругие свойства примембранных слоев клетки таковы, что поворот микрочастицы вполне способен послужить стимулом к делению или возникновению нервного импульса. Особый интерес представляют частицы магнетита, обнаруженные в мозге многих животных и человека: с этим связывают один из механизмов действия слабых МП на организм человека [3]. Нервная ткань мозга отделена от кровеносной системы специальным барьером, непреодолимым для большинства химических веществ. В свою очередь, кровеносная система отделена от пищеварительной, поэтому ферромагнитные частицы не могут попасть в ткани мозга в виде загрязнений. Установлено, что они имеют биогенное происхождение, т.е. образуются со временем в результате кристаллизации непосредственно в мозге. Биогенные частицы магнетита часто называют «магнитосомами», впервые они обнаружены в бактериях, проявляющих магнитотаксис [4].

Плотность магнитосом в тканях мозга человека составляет не менее $5 \cdot 10^6$, а в мозговой оболочке более 10^8 кристаллов на грамм [5].

При этом около 90% частиц имеют размер 10 – 70 нм, а 10% обладают размером 90 – 200 нм. Частицы группируются в ансамбли по 50 – 100 штук.

Так как магнитный момент пропорционален объему, то нетрудно установить, что для частиц размера меньше 30 нм справедливо неравенство $\mu H < kT$. Такие частицы спонтанно перемагничиваются вследствие тепловых возмущений и без поворотов, т.е. пребывают в суперпарамагнитном состоянии. Частицы размером в несколько сотен нанометров и более переходят в многодоменные состояния (энергия доменной границы меньше энергии МП однодоменной частицы) и их остаточным магнитным моментом можно пренебречь. Такие частицы не испытывают вращательного момента в магнитном поле. Далее рассмотрена динамика «средней» частицы, магнитосомы радиуса $r \sim 100$ нм в однодоменном состоянии.

Энергия магнитосомы в геомагнитном поле $\sim 24 kT$; следовательно, регулярные изменения этой энергии в дополнительном переменном магнитном поле h составят около $(h/H_{\text{гео}}) \cdot 24kT$. Если эти регулярные изменения превышают случайные, имеющие порядок $kT/2$, то они могут вызвать биологическую реакцию. Это обстоятельство накладывает естественное ограничение на величину переменного МП, способного оказать заметное влияние на биологическую или биохимическую систему: $h \geq 1 - 2$ мкТл. Если, однако, магнитосомы связаны с колебательной системой, собственная частота которой близка к частоте внешнего поля, предельная величина МП, детектируемого на биологическом уровне, становится меньше.

Колебания макромолекулы белка (дипольный резонатор) в микроволновом электромагнитном поле исследовали в [6]. Динамика колебаний ферромагнитных микрочастиц в низкочастотном МП до сих пор детально не изучена. Теоретические оценки работоспособности механизма магниторецепции на основе вращений магнитосом в МП сделаны разными авторами. Например, в работе [7] показано, что магнитное поле частотой 50 Гц с амплитудой менее 5 мкТл едва ли способно вызвать биологический отклик.

В известных нам работах динамику магнитосом моделировали при помощи уравнения свободного вращения в вязкой жидкости, поскольку упругие свойства структур, к которым магнитосомы могут быть прикреплены, не оценивали. «Квазиупругий» момент возникал лишь в связи с энергией магнитного момента в по-

стоянном геомагнитном поле. Оказывается, что явный учет упругих свойств среды позволяет описать качественно иную, стохастическую вращательную динамику магнитосом, которая может оказаться полезной для объяснения особенностей магниторецепции слабых МП.

В настоящей статье рассмотрена динамика магнетитовой частицы, встроенной в цитоскелет. Цитоскелет образован трехмерной сеткой белковых нитей, которые включают в себя микрофиламенты, промежуточные волскна и микротрубочки. Концы нитей могут прикрепляться к поверхности мембраны и к различным клеточным органеллам. Здесь мы предполагаем, что нити также могут прикрепляться к поверхности магнитосомы, покрытой липидной бислоидной мембраной [8], фиксируя в некоторой степени ее пространственное положение. Стационарная ориентация магнитного момента такой магнитосомы в общем случае не следует за направлением постоянного МП.

Она определяется балансом упругого момента и момента «магнитных» сил. Момент сил m , действующих на частицу с магнитным моментом μ , в МП H равен $m = \mu \times H$. Здесь отвлечемся от трехмерного характера вращений магнитосомы и рассмотрим ее движение в плоскости, образованной двумя векторами – ортом в оси x , с которым совпадает вектор магнитного момента магнитосомы в отсутствие МП (равновесное положение, $\varphi = 0$), и вектором МП H . Уравнение Ланжевена для вращательных колебаний частицы имеет вид:

$$\ddot{\varphi} + \gamma \dot{\varphi} + k\varphi = -\mu H(t) \sin(\varphi - \varphi_0) + \xi(t), \quad (1)$$

$$\omega_0 = \sqrt{k/I},$$

где φ – угол поворота частицы, I – момент инерции частицы, γ – коэффициент затухания, k – коэффициент механической упругости вследствие изгиба нитей цитоскелета, $\xi(t)$ – случайный момент с корреляционной функцией $B(\Delta t) = \langle \xi(t) \xi(t + \Delta t) \rangle = 2\gamma k T \delta(\Delta t)$, ω_0 – частота собственных колебаний, φ_0 – направление МП. Далее мы полагаем, что количество нитей, закрепляющих магнитосому в цитоскелете, может меняться от частицы к частице и значительная часть магнитосом обладает достаточной подвижностью, чтобы заметно менять ориентацию в геомагнитном поле. Т.е. упругость механическая, связанная с изгибом нитей, одного порядка с упругостью «магнитной» или меньше: $k \leq \mu H = 24kT$. Для частиц магнетита Fe_3O_4 с плотностью $\rho = 5,2$ г/см³ радиуса $r \sim 10^{-5}$ см получаем по порядку величины $\omega_0 \sim$

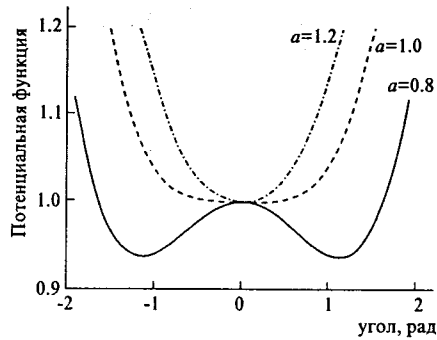


Рис. 1. Потенциальная функция магнитосомы при разных значениях параметра упругости a .

10^6 рад/с. Резонанс, однако, невозможен, так как инерционные силы намного меньше вязких сил: $\omega_0 \ll \gamma$. Далее вклад инерции в уравнениях движения не учитываем.

Оценим амплитуду колебаний частицы в низкочастотном МП величиной $h(t)$ и частотой Ω в отсутствие случайного момента $\xi(t)$. Уравнение движения запишем в виде:

$$\dot{\varphi} + \mu H \sin(\varphi - \varphi_0) + k\varphi = -\mu h(t) \sin(\varphi - \varphi_0). \quad (2)$$

Здесь φ_0 – угол между \mathbf{n} и \mathbf{h} – вектором переменной составляющей МП. В простом случае, когда постоянное МП направлено вдоль \mathbf{n} , а переменное перпендикулярно \mathbf{n} получим для не слишком больших углов

$$\dot{\varphi} + (\mu H + k)\varphi = \mu h \sin(\Omega t)$$

или, учитывая, что $k \sim \mu H$, $\gamma \Omega \ll \mu H$, $\varphi \sim (h/2H) \sin(\Omega t)$. Амплитуда регулярных смещений в этом случае равна по порядку величины $h/2H$. В то же время тепловые флуктуации угла составляют с учетом «магнитной» упругости* $\sqrt{kT/2\mu H} = \sqrt{1/48} = 1/7$ рад. Отношение мощностей регулярных и случайных смещений (отношение сигнал/шум) есть, очевидно, $12(h/H)^2$. Оно равно единице для амплитуд переменного МП около 14 мкТл в геомагнитном поле. От-

* Оценка величины флуктуаций получается интегрированием момента вязко-упругих сил, действующих на частицу

$$m = \dot{\varphi} + k\varphi. \text{ Энергия поворота на угол } \delta\varphi \text{ равна в среднем } kT/2. \text{ Полагая } \dot{\varphi} = \varphi/\delta t \text{ получим: } \int_0^{\delta\varphi} m d\varphi = \left(\gamma \frac{1}{\delta t} + k \right) \times$$

$$\times \int_0^{\delta\varphi} \varphi d\varphi \sim kT/2, \text{ откуда } \delta^2\varphi = \frac{kT}{k + 2\gamma/\delta t}.$$

метим, что если не учитывать упругость среды, то, как видно из последнего уравнения, амплитуда регулярных колебаний была бы больше в два раза, а случайных – только в $\sqrt{2}$, так что предельная амплитуда составила бы 10 мкТл. Оценка предельной амплитуды 5 мкТл в [7] представляется заниженной: в этой работе суммарный коэффициент упругости (механический и магнитный) k' был свободным параметром, его выбирали исходя из наибольшего возможного эффекта – практически это достигалось выбором $k' = \gamma\Omega$. В нашей оценке $k' \sim 2\mu H$; соответственно, предельная амплитуда в $\sqrt{2\mu H/\gamma\Omega}$ раз больше.

Идея настоящей статьи состоит в исследовании динамики магнитосом, закрепленных в цитоскелете и ориентированных преимущественно против направления постоянного МП; далее полагаем $\varphi_0 = \pi$. Потенциальная энергия магнитосомы в единицах μH в отсутствие переменного МП

$$U = \cos(\varphi) + \frac{a}{2}\varphi^2, \quad a = \frac{k}{\mu H}$$

показана на рис. 1. Как видно, для небольших углов при $a < 1$ есть два устойчивых положения равновесия φ_{\pm} и неустойчивое $\varphi_0 = 0$. В пределах каждой из ям этого двуямого потенциала движение магнитосомы близко к выше рассмотренному. Вместе с тем вследствие тепловых возмущений возникают переходы из ямы в яму даже тогда, когда нет сигнала переменного МП. При этом происходят случайные повороты частицы на значительный угол. Регулярная внешняя сила, переменное МП в нашем случае, вносит упорядоченность в такие переходы, причем величина этого порядка достигает максимума при определенном оптимальном уровне шума. В этом состоит явление так называемого стохастического резонанса (СР), впервые предложенного в [9] для объяснения геофизических процессов.

Возможное проявление СР в динамике магнитосом ранее не изучали. Рассмотрим совместное действие на магнитосому магнитного сигнала и случайного момента $\xi(t)$. Уравнение

движения принимает вид: $\dot{\varphi} = \mu H \sin(\varphi) + k\varphi - \mu h \sin(\Omega t) = \xi(t)$. С обозначениями

$$\dot{h} = \frac{h}{H}, \quad \beta = \frac{\gamma\Omega}{\mu H}, \quad \tau = \frac{\mu H}{\gamma}, \quad D = \frac{2kT}{\mu H} \quad (3)$$

уравнение приводится к виду

$$\dot{\varphi} + \partial_{\varphi} U(\varphi, \tau) = \sqrt{D} \xi(\tau) \quad (4)$$

с потенциалом

$$U(\varphi, \tau) = \cos(\varphi) + \frac{a}{2}\varphi^2 - \beta h' \sin(\beta\tau). \quad (5)$$

Здесь $\xi(\tau)$ – центрированный гауссов процесс с единичной дисперсией (использовано тождество $\delta(\alpha t) = \delta(t)/|\alpha|$).

Известно несколько теорий СР; мы используем результаты работы [10], в которой получено общее выражение для спектра мощности колебаний бистабильной системы, возмущенной регулярным и случайным сигналами. Отношение сигнал/шум определено как отношение амплитуды спектра на частоте регулярных возмущений к уровню шумовой составляющей спектра на этой же частоте. Для системы (4) с двуямым потенциалом общего вида отношение сигнал/шум равно

$$R_{sn} = \frac{\sqrt{U''(\varphi_0)} U''(\varphi_{\pm})}{D} \left(\frac{U_1}{D} \right)^2 \exp\{-2U_0/D\}, \quad (6)$$

где U_0 и U_1 – высота и амплитуда модуляции потенциального барьера, U'' – кривизна потенциала в соответствующих точках равновесия. Эта функция достигает максимума при оптимальном уровне шума $D = U_0$. Т.е. имеется интервал D , в котором рост мощности шума неожиданно приводит к увеличению отношения сигнал/шум – именно это и составляет отличительную особенность СР.

Величины U_0 и др. потенциала (5) не имеют точного аналитического представления. Здесь получаем их в виде разложений по параметру $1 - a$, который будем полагать малым:

$$\varphi_{\pm}^2 = 6(1-a), \quad U_0 = \frac{3}{2}(1-a)^2, \quad U_1^2 = 6h^2(1-a),$$

$$U''(0) = a - 1, \quad U''(\varphi_{\pm}) = 2(1-a).$$

Подстановка в (6) приводит к следующему выражению для отношения сигнал/шум:

$$R_{sn} = \frac{6\sqrt{2}h^2(1-a)^2}{D^2} \exp\{-3(1-a)^2/D\}.$$

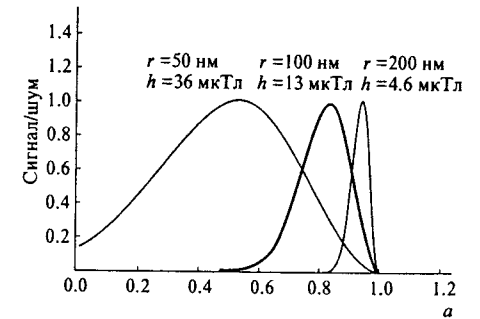


Рис. 2. Отношение сигнал/шум вращений магнитосомы при разных значениях радиуса магнитосомы и амплитуды переменного МП.

Графики этой функции при различных значениях параметров шума D , связанного с размером магнитосомы, и амплитуды переменного МП h' приведены на рис. 2.

Видно, что имеется значительный интервал параметра упругости $a = k/\mu H$, в котором отношение сигнал/шум близко к единице. Эталонная магнитосома радиуса 100 нм, закрепленная в цитоскелете с упругостью 0,7 – 0,9 μH , совершает в переменном МП с амплитудой 13 мкТл и геомагнитном поле (46 мкТл) регулярные вращения того же порядка, что и хаотические. Особенно это заметно для частиц радиуса 50 нм и меньше, почти все они находятся в условиях СР. Частицы радиуса 200 нм совершают регулярные повороты при относительно небольших МП ($\approx 4,6$ мкТл). Хотя во всех этих случаях не происходит выигрыша в величине эффективного переменного МП в сравнении со случаем движения в потенциале одной ямы, важным является то, что амплитуда поворотов становится на порядок больше, около 1 рад. При таком размахе регулярных поворотов проще объяснить связь вращений магнитосом с биохимическими процессами.

Отметим, что увеличение отношения сигнал/шум сопровождается потерей когерентности сигнала в спектре колебаний. Для детектирования сигнала поэтому требуется дискриминатор следующего уровня – возможно, нелинейная система биохимических реакций, обладающая собственным характерным временем $\sim \Omega$ – для «принятия решения» о наличии магнитного сигнала в шумах.

Существенно, что этот механизм магнито-биологических эффектов, не обладая частотной избирательностью в низкочастотном диапазоне ≤ 100 Гц, допускает экспериментальную проверку. Поскольку параметр $a = k/\mu H$ зависит от величины постоянного МП, то «резонанс» на рис. 2 должен проявиться так же, как наличие окна в величине постоянного МП, когда возможен эффект. Поэтому если передача сигнала МП на биохимический уровень обусловлена СР с магнитосомами какого-то определенного размера в пределах 10–20%, то биологический эффект в переменном МП будет иметь место только в постоянном МП вблизи уровня $H \sim k/\mu$. Действительно, с уменьшением МП потенциал становится односторонним и большой размах ротаций невозможен. С ростом поля увеличивается потенциальный барьер и магнитосома остается в одной из ям, что также исключает проявление СР.

Очевидно, хаотические повороты на большой угол имеют место для части магнитосом и в отсутствие переменного МП. Если с ними связан определенный средний уровень какой-либо биохимической реакции, то она должна быть чувствительна к небольшим вариациям постоянного МП, поскольку частота переходов

из ямы в яму экспоненциально зависит от величины МП. Это, вообще говоря, не исключает возможности для биологической системы реагировать на медленные геомагнитные флуктуации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бинги В.Н., Савин А.В. // УФН. 2003. Т. 173, вып. 3. С. 265–300.
2. Бинги В.Н. Магнитобиология: эксперименты и модели. М.: «МИЛТА», 2002. 592 с.
3. Биогенный магнетит и магниторецепция. Новое о биомагнетизме / Ред. Дж. Киршвинк, Д. Джонс, Б. Мак-Фадден. М.: Мир, 1989. Т. 1. 352 с. Т. 2. 523 с.
4. Blakemore R.P. // Science. 1975. V. 190, № 4212. P. 377–379.
5. Kirschvink J.L., Kobayashi-Kirschvink A., Woodford B.J. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. V. 89, № 16. P. 7683–7687.
6. Чернавский Д.С., Хургин Ю.И. // Миллиметровые волны в медицине и биологии / Ред. Н.Д. Девятков. М.: ИРЭ АН СССР, 1989. С. 227–235.
7. Adair R.K. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. V. 91, № 8. P. 2925–2929.
8. Gorby Y.A., Beveridge T.J., Blakemore R.P. // J. Bacteriol. 1988. V. 170. P. 834–841.
9. Benzi R., Sutera A., Vulpiani A. // J. Phys. A. 1981. V. 14. P. L453–L457.
10. McNamara B., Wiesenfeld K. // Phys. Rev. A. 1989. V. 39, № 9. P. 4854–4869.

The Stochastic Resonance of Magnetosomes Fixed in the Cytoskeleton

V.N. Binhi* and D.S. Chernavskii**

*Prokhorov Institute of General Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 38, Moscow, 119991 Russia

**Lebedev Physics Institute, Russian Academy of Sciences, Leninskii pr. 53, Moscow, 119991 Russia

The rotation of microscopic magnetic particles, magnetosomes, embedded into the cytoskeleton and subjected to ac magnetic field and thermal noise was considered. The dynamics of magnetosome is shown to comply with the conditions of the stochastic resonance under not too tight constraints on the character of particle fastening. The excursion of regular rotations attains the value of the order of radian, which facilitates explaining the biological effects of low-frequency weak magnetic fields and geomagnetic fluctuations.

Key words: magnetosome, biogenic magnetite, stochastic resonance, magnetic field, biological effect

УДК 577.3.04+577.23

ОПОСРЕДОВАННОЕ И ПОВТОРНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ КРАЙНЕ ВЫСОКИХ ЧАСТОТ НА БАКТЕРИИ *Escherichia coli*

© 2005 г. В. Исаханиян, А. Трчунян

Ереванский государственный университет, 375025, Ереван, ул. А. Манукяна 1, Армения
E-mail: Trchounian@ysu.amПоступила в редакцию 02.10.00 г.
После доработки 14.10.04 г.

Показано, что раздельное облучение «шумовым» электромагнитным излучением крайне высоких частот (53,5 – 68 ГГц), или миллиметровыми волнами (длина волн от 4,2 до 5,6 мм), малой интенсивности (мощность потока 0,01 мВт) бидистиллированной воды или фосфатно-трисового буфера, содержащего неорганические ионы, куда переносятся бактерии *Escherichia coli* K12, выращенные в анаэробных условиях при сбраживании сахара (глюкозы), в течение 30 или 60 мин приводит к разнонаправленным результатам, изменяя последующий рост этих бактерий. При этом облучение воды оказывает бактерицидный эффект, а облучение буфера, наоборот, ускоряет рост, хотя сам рост бактерий после перенесения в буфер падает. Эти результаты указывают на роль воды в бактерицидном воздействии электромагнитного излучения крайне высоких частот, они подтверждают также значение мембранотропных эффектов. Бактерицидный эффект практически исчезает при повторном облучении в 10 или 30 мин с перерывом в 2 часа. Такой результат свидетельствует о наличии компенсаторных механизмов у бактерий.

Ключевые слова: бактерии, электромагнитное излучение крайне высоких частот, бактерицидное действие, вода, ионы.

Биологические эффекты электромагнитного излучения крайне высоких частот (ЭМИ КВЧ), или миллиметровых волн малой интенсивности с нетепловым действием привлекают широкое внимание исследователей в связи с их использованием в медицине [1].

Ранее в нашей лаборатории было показано, что «шумовое» (с широкополосной частотой и случайно изменяющимися фазами) ЭМИ КВЧ оказывает бактерицидное воздействие на *Escherichia coli* при росте в анаэробных условиях и сбраживании сахара [2–3]. Такое воздействие вызвано, скорее всего, мембранотропными эффектами, проявляющимися в изменении поверхностных свойств мембраны, транспорта ионов через нее и процессов превращения энергии в ней. При этом наблюдаемые эффекты зависели от продолжительности воздействия излучения: бактерицидное действие усиливалось, а мембранотропные эффекты уменьшались при увеличении времени облучения [2]. Такой результат

мог бы указывать на значение мембранотропных эффектов при наличии компенсаторных механизмов у бактерий, он предполагал также возможное участие других факторов. Эффекты ЭМИ КВЧ зависели также от фазы роста бактерий: воздействие такого излучения наблюдалось на клетки в стационарной, но не в логарифмической фазе [2]. Полученные результаты совпадали с бактерицидным воздействием и мембранотропными эффектами когерентного (с определенными частотами и фазами) ЭМИ КВЧ на различные бактерии и другие клетки [4–9], которые также сильно зависели от продолжительности облучения, фазы роста бактерий, физиологического состояния клетки и других факторов.

В биологическом действии вместе с мембранотропными эффектами предлагается воздействие ЭМИ КВЧ на структуру молекул воды [10–12], что может приводить к повышению химической активности ее молекул (и возможно, степени гидратации биологических макромолекул), также отражающемуся на свойствах, транспортных и биоэнергетических функциях мембраны.

Сокращение: ЭМИ КВЧ – электромагнитное излучение крайне высоких частот.