

В.Н. Запорожан, А.И. Пономаренко

Одесский национальный медицинский университет, Одесса

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ СЛАБОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОМА: ОСНОВЫ ФИЗИЧЕСКОЙ ЭПИГЕНЕТИКИ



Разработана теория, согласно которой первичным акцептором магнитного поля в генетическом аппарате клетки являются белки семейства криптохромов (CRY), известные как репрессоры главного циркадного транскрипционного комплекса CLOCK/BMAL1. Представленный механизм позволяет магнитному полю выполнять функции биорегулятора на генетическом уровне. Опосредованная магнитным полем биорегуляция может отражаться на состоянии здоровья человека и влиять на эпидемиологические, эволюционные, климатические и другие глобальные процессы в биосфере.

Ключевые слова: электромагнитное поле, радикальные пары, криптохромы, экспрессия генов, NF-κB, циркадные ритмы, транскрипция.

Вы не можете этого увидеть
ощутить на вкус либо почувствовать
по запаху, но это — один из самых вездесущих
и всепроникающих факторов воздействия
в окружающей среде... — электромагнитные поля...
Cindy Sage, 2007

В начале 20-го века русский ученый *А.Л. Чижевский* предположил наличие взаимосвязи некоторых биологических явлений на Земле с циклами солнечной активности [1]. Однако механизмы такой взаимосвязи не выяснены до сих пор. К настоящему времени предложено немало гипотез, объясняющих данный феномен, однако все они нуждаются в теоретическом обосновании либо доказательствах.

За последнее десятилетие накоплено много данных, указывающих на существование биорегуляторных эффектов электромагнитного (ЭМ) поля и свидетельствующих о возможности влияния слабого магнитного поля на экспрессию генома в некоторых типах клеток [2–4].

Интригующе выглядит тот факт, что изменения в экспрессии генома и другие биологические последствия способны вызвать магнитное поле, энергия которого в локусе воздействия на несколько порядков уступает энергии хаотического теплового движения атомов и молекул. Указанные явления требуют теоретического осмысления и выяснения фундаментальных механизмов, лежащих в их основе. В настоящей статье мы предлагаем оригинальную теорию, раскрывающую механизм влияния магнитного (в частности, геомагнитного) поля на картину экспрессии генов в любом живом существе, вводя понятие «*физическая эпигенетика*».

Поскольку характеристики геомагнитного поля зависят от солнечной активности, пред-

ложенный механизм способен объяснить феномен влияния циклов солнечной активности на биосферу (включая влияние солнечной активности на эпидпроцесс при некоторых инфекциях), на течение сердечно-сосудистых и других заболеваний. Исследования в данной области могут быть полезными для эпидемиологии и терапии, для медицинской и биотехнологической индустрии а также для уточнения экологических прогнозов. В целях обоснования представленной концепции в статье предполагается затронуть следующие вопросы:

- ✦ электромагнитная природа ряда регуляторных сигналов и механизмов их трансмиссии в живом организме;
- ✦ теоретические предпосылки биорегуляторных эффектов магнитного поля;
- ✦ вероятные акцепторы магнитного поля в генетическом аппарате клетки;
- ✦ сигнальные пути, способные осуществить биорегуляторную (включая генорегуляторную) функцию электромагнитных полей;
- ✦ механизм регуляторного влияния циклических изменений активности геомагнитного поля на биологические процессы.

1. ПРИРОДА РЕГУЛЯТОРНЫХ СИГНАЛОВ В ЖИВЫХ СИСТЕМАХ

При углублённом изучении многих биологических явлений обнаруживается, что электромагнитные взаимодействия играют в них ключевую роль. Например, регуляторные сигналы водителя ритма (пейсмекера) в большинстве случаев имеют электромагнитную природу: сердцебиение, дыхание, перистальтические движения кишечника — все эти циклы существуют благодаря генерации и передаче электрических и химических сигналов в соответствующих нейронных цепях. Существует также множество других биологических процессов, где регуляторная функция электромагнитного поля (ЭМП) важна, хотя и не столь хорошо изучена. В качестве примера можно привести влияние ЭМП на процессы клеточной дифференцировки [3], на рост нервных воло-

кон, миграцию клеток, пространственную ориентацию делящихся клеток и интенсивность процессов деления, от чего зависит активность репаративных процессов [4], и т.д. В отчете Международного проекта «BioInitiative» [2] содержится справедливое утверждение: *«Люди — это биоэлектрические системы. Деятельность нашего сердца и мозга регулируется внутренними биоэлектрическими сигналами»*. В то же время окружающая среда буквально пронизана электромагнитными полями естественного и искусственного происхождения. Главные источники естественных ЭМП — это атмосферное электричество, геомагнитное поле Земли и его периодические колебания, вызванные взаимодействием указанного поля с потоками плазмы «солнечного ветра». Появляется всё больше оснований утверждать, что воздействия внешних ЭМП могут влиять на ход фундаментальных биологических процессов. По-видимому, не существует такой нижней границы напряжённости ЭМП, при которой утрачивалась бы его способность к биодействию [5].

Столь важная роль электромагнитных взаимодействий в процессах жизнедеятельности живых организмов имеет чёткое физическое обоснование. Действительно, любое, даже самое сложное проявление жизни представляет собой последовательность взаимодействий, биосигналов и ответных реакций. А науке известно всего 4 типа взаимодействий, причём 2 из них (*сильное и слабое ядерные взаимодействия*) в процессах биорегуляции, по-видимому, не участвуют, поскольку диапазон их действия не превышает границ атомного ядра. Ввиду того, что участие ядерных реакций в биологических процессах пока не доказано, остается лишь два типа взаимодействий, потенциально способных быть движущей силой всех проявлений жизни, это — *гравитационное и электромагнитное взаимодействия*, причём роль гравитационных сил в процессах взаимодействия между биомолекулами, клетками, органами или живыми существами ничтожно мала

по очевидним причинам. Таким образом, все теоретические предпосылки указывают на ведущую роль электромагнитных сил в процессах жизнедеятельности и биорегуляции. В современной литературе появляется всё больше научных данных, подтверждающих этот тезис [4, 6–9].

Следует заметить, что влияние Солнца на биосферу также имеет электромагнитную природу:

- ✦ в самом очевидном случае это — солнечный свет (электромагнитные волны), который имеет решающее значение для существования жизни на Земле и обуславливает циркадные ритмы жизнедеятельности биосистем;
- ✦ менее очевидные, но не менее значимые регуляторные воздействия на биосферу и её обитателей оказывают потоки заряженных частиц солнечной плазмы (так называемого *солнечного ветра*), вызывающие возмущения геомагнитного поля и обуславливающие периодичность ряда биологических процессов с длительным периодом (месяцы и годы);
- ✦ также стоит упомянуть влияние магнитного поля Солнца на магнитосферу Земли и медленно изменяющуюся микроволновую эмиссию солнечной короны.

2. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ И СВИДЕТЕЛЬСТВА БИОРЕГУЛЯТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ СЛАБЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ

Биорегуляторный потенциал электромагнитных полей с определёнными параметрами изучается и используется в медицине на протяжении многих лет [4, 5, 10–12]. Генетические исследования, проведенные за последние годы на различных клеточных культурах, предоставили убедительные доказательства влияния магнитных и электромагнитных полей на экспрессию отдельных генов. Указанный эффект наблюдался при воздействии на клетки как статических полей, так и переменных полей ультранизкой частоты (УНЧ) и радиоволнового диапазона [13, 14] (см. таблицу, которая воспроизводится с разрешения д-ра К. Меркер.

Представленные результаты получены при сравнительном изучении экспрессии генов и пока не были подтверждены другими методами).

Изучение механизмов указанных генетических эффектов представляет большой научный и практический интерес. Наиболее сложным и многообещающим является изучение механизмов биорегуляторных эффектов слабых магнитных и электромагнитных полей, поскольку в данном случае мы имеем дело не с тепловыми, а с информационными эффектами воздействия физических полей на живую материю [2, 15]. Иными словами, сверхслабое поле не вызывает нагрева ткани, но зато способно изменить активность сигнальных путей, управляющих жизнедеятельностью клетки и всего организма (подобно тому, как слабый сигнал электромагнитного ключа зажигания управляет работой двигателя). Экспериментальные и эпидемиологические данные, равно как и теоретические рассуждения, позволяют предположить, что биологические (в том числе — генетические) эффекты электромагнитного поля обусловлены в первую очередь его магнитной составляющей благодаря повышенной способности магнитного поля проникать через биологические ткани и большинство известных материалов [16, 17]. Поэтому ниже рассматриваются возможные механизмы биорегуляторных эффектов именно слабых магнитных полей.

Несмотря на значительное количество исследований в данной области, первичный биорецептор электромагнитных сигналов низкой интенсивности, равно как и структура сигнальных путей, последовательность событий между восприятием физического сигнала и физиологическим ответом организма, остаются невыясненными.

К настоящему времени предложено несколько гипотез для объяснения указанных механизмов [4, 13, 18–20]. Теоретически как электрические, так и магнитные сигналы низкой интенсивности способны вызвать нетепловые биологические эффекты: электрическое поле

может воздействовать на заряженные молекулы, поверхности биомембран и электрические диполи биомолекул, а магнитное поле может взаимодействовать с магнитными диполями электронных спинов неспаренных электронов, которые присутствуют в парамагнитных молекулах, ионах металлов и ион-радикалах [21]. Есть основания полагать, что именно электроны играют ведущую роль в механизмах биорегуляторных эффектов слабых магнитных полей, поскольку электроны являются непосредственными участниками любой биохимической реакции, и магнитное поле способно влиять на поведение электрона благодаря наличию у последнего магнитного дипольного момента [22].

До последнего времени существовало три основных гипотезы, объясняющих механизмы

биорегуляторных эффектов слабых магнитных полей:

1) «*мембранная гипотеза*», согласно которой мембрана клетки является первичным биологическим приёмником магнитного поля. При этом воздействие магнитного поля вызывает перераспределение и изменение активности мембранных белков и ионных каналов (например, Ca^{2+} -каналов), что сопровождается изменением мембранного электрического потенциала. Однако указанная гипотеза не проясняет первичный механизм влияния МП на мембраноассоциированные белки;

2) «*свободно-радикальная гипотеза*» предполагает, что механизм магниточувствительности у живых организмов связан с явлением увеличения времени жизни (стабилизацией) свободных радикалов в магнитном поле. Это

Обобщённые результаты исследований по изучению генетических эффектов электромагнитного поля радиочастотного и ультра-низкочастотного диапазонов (из работы [14])

Клеточная линия	Тип клеток	Параметры воздействия	Продукты, кодируемые генами, экспрессия которых подвержена влиянию ЭМП (по типам биологического эффекта)			
			Стресс	Рост	Пролиферация	Дифференцировка
ES-1	Фибробласты	СНЧ ЭМП 24 ч	Актин	АТФ-синтаза Цитохром оксидаза Фактор элонгации трансляции 1 Рибосомальные белки	Гистон H3	Коллаген Декорин Протеогликан 2 Интегрины Пептид SPARC Актин
HL-60	Клетки лейкемии	РЧ ЭМП 24 ч	Цитокиновый рецептор CRL2	Фактор транскрипции E2F Фактор элонгации трансляции 1 Бета-галактозидаза	Белок CDC6	Белок CD84
U937	Лимфома	РЧ ЭМП 1 ч		Енолаза 1 Фруктозо-1,6-дифосфатаза Рибосомальные белки Рибосомальные белки	Тубулин	Белок CD84
EA.hy926	Эндотелиальные клетки	РЧ ЭМП 1 ч	Актиновые стрессовые волокна	Фактор элонгации трансляции 1 Фактор элонгации трансляции Tu		Актин Ламинин

приводит к увеличению концентрации свободных радикалов в клеточных компартаментах и соответствующим биологическим эффектам, включая активацию некоторых сигнальных путей [19];

3) *гипотеза ионного резонанса* [23, 24] предполагает сочетание влияния на биосистему слабого статического МП (например, геомагнитного) и ЭМП резонансной частоты.

Полагают также, что потенциальная способность электромагнитных полей управлять процессами в живой природе обусловлена существованием явлений электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР), что рассматривает *Е.Я. Фурса* в работах [20, 25]. По мнению автора, электроны и ядра, обладающие магнитным моментом, представляют собой «магнитные антенны» в любой биосистеме, включая человека. Они способны воспринимать и излучать электромагнитную энергию избирательно, в зависимости от частоты поля ν и гиромагнитного отношения γ . Автор резюмирует: «*Слабые магнитные и электромагнитные поля низкой частоты легко управляют спиновой динамикой ядер и электронов. Геомагнитное поле задаёт магнитное «смещение» для всех биохимических процессов в живой материи на Земле. Но, что самое удивительное, живые организмы никак не защищены от полей и волн, удовлетворяющих условию резонанса*».

Несмотря на существование указанных гипотез, механизмы влияния магнитного поля на генетический аппарат клетки до настоящего времени не раскрыты. Предлагаемая нами теория генетических эффектов магнитного поля опирается на современные достижения магнитно-спиновой химии и молекулярной генетики, в частности — на предложенный *К. Шульценом* с соавторами [26] механизм биологической магниторецепции, основанный на явлении влияния магнитного поля на спиновую динамику радикальных пар. Начнём с краткого обзора известных физико-химических принципов, лежащих в основе предлагаемой теории.

2.1. Радикальные пары и реакции с их участием как потенциальные химические сенсоры магнитного поля

Радикалы — это частицы (ионы, молекулы и атомы за исключением металлов), имеющие неспаренный электрон на внешней орбитали. Радикалы обладают парамагнитными свойствами и, как правило, высокой реакционной способностью. Для образования радикалов часто требуются затраты энергии (напр., воздействие тепла, света или ионизирующего излучения). Радикалы могут формироваться попарно. Пара радикалов, образованная из одного диамагнитного предшественника, называется *сдвоенной, или геминальной, радикальной парой* (geminate pair). Радикальные пары — это короткоживущие промежуточные продукты реакций. Как известно, электрон имеет такие векторные характеристики, как спин и магнитный момент. Спин электрона S равняется $\frac{1}{2}$ и обозначается символами \uparrow или \downarrow в зависимости от его направления. Спины неспаренных электронов в радикалах, образующих радикальную пару, могут быть либо противоположно направленными ($\uparrow\downarrow$, синглетное состояние — S , суммарный спин равняется нулю), либо однонаправленными ($\uparrow\uparrow$, триплетное состояние — T , суммарный спин равен единице).

Радикальные пары обладают уникальными свойствами: поскольку каждый электронный спин характеризуется магнитным моментом, то магнитные поля (и внутриатомного происхождения, и внешние) оказывают влияние как на химические свойства S - и T -состояний, так и на их взаимопревращения (рис. 1). Следовательно, минимально достаточным условием зависимости химической реакции с участием радикальных пар от внешнего магнитного поля, является то, чтобы одно из состояний радикальной пары (например, S) позволяло прохождение указанной реакции, а другое состояние (например, T) блокировало реакцию [27].

2.2. Некоторые особенности влияния магнитного поля на радикальные пары в химических и биологических процессах

Первые наблюдения влияния внешнего магнитного поля на радикальные реакции и его физическая интерпретация были проведены в 1972 г. Р.З. Сагдеевым и соавторами [28], а механизм восприятия магнитного поля биосистемами, основанный на особенностях реакций с участием радикальных пар, был впервые предложен Шульценом и соавторами [26]. Согласно указанному механизму, влияние магнитного поля на реакции с участием соединений, содержащих радикальные пары, обусловлено его влиянием на синглет-триплетные переходы в спин-коррелированных радикальных парах, что может существенно изменять кинетику реакции и выход тех или иных продуктов реакции. Дело в том, что переход из синглетного состояния радикальной пары в триплетное обычно имеет характер динамических осцилляций. Частота осцилляций зависит как от индукции внешнего магнитного поля (следствие эффекта Зеемана), так и от специфических особенностей самих радикалов, таких, как константа сверхтонкого взаимодействия (СТВ) с магнитным моментом ядра и гиромагнитный множитель [29]. Поэтому сверхслабые и зеэмановские взаимодействия (а следовательно — внешнее магнитное поле) способны влиять на выход продуктов реакции в разных реакционных каналах. Указанный феномен, а именно зависимость выхода продукта реакции от силы внешнего магнитного поля в реакциях с участием нейтральных радикалов, радикал-ионов, парных радикалов и пр., используется в таком современном методе исследований, как MARY-спектроскопия (MARY — *Magnetically Affected Reaction Yields*) [30].

Уникальной особенностью энзимных реакций с участием радикальных пар является то, что даже незначительные изменения в спиновой динамике, индуцированные слабым магнитным полем (индукцией в мкТл), могут заметно повлиять на ход реакции вследствие из-



Рис. 1. Схема реакции с участием радикальных пар и зависимым от магнитного поля выходом продуктов реакции. Перенос электрона с молекулы-донора (D) на молекулу-акцептор (A) приводит к образованию радикальной пары. Внешнее магнитное поле влияет на взаимопревращение (переход) между синглетным и триплетным состояниями радикальной пары (из работы [18], с изменениями)

менения активности фермента, содержащего радикальную пару [31, 32]. Слабое магнитное поле может оказать особо значительный эффект в случае, когда химические реакции описываются нелинейными кинетическими уравнениями. Влияние магнитного поля на ход реакции проявляется сильнее в вязких растворах (напр., в растворах мицелл).

Итак, слабое магнитное поле и его вариации способны влиять на ход определённых химических реакций с участием радикальных пар, что позволяет рассматривать содержащие радикальные пары соединения (особенно ферменты) в качестве химических и потенциально биологических сенсоров магнитного поля [33].

3. АКЦЕПТОРЫ МАГНИТНОГО ПОЛЯ В ГЕНЕТИЧЕСКОМ АППАРАТЕ КЛЕТКИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ К МАГНИТНОМУ ПОЛЮ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ

Для подтверждения и изучения геном-регуляторных эффектов магнитного поля очень важно идентифицировать непосредственный акцептор магнитного поля в геноме и его роль в генетическом механизме. Согласно нашей теории, слабое магнитное поле способно индуцировать определённые генетические эффек-

ты благодаря существованию магнито-чувствительного репрессора факторов транскрипции. Речь идёт о белке из семейства криптохромов/фотолиаз. Участие криптохромов (CRY) в биологических реакциях на изменения магнитного поля было продемонстрировано в экспериментах на растении *Arabidopsis thaliana* [34], однако возможные механизмы участия CRY в геном-регуляторных эффектах магнитного поля в указанной работе не обсуждались. Было высказано предположение о том, что если даже растения, для которых реакция на магнитное поле не имеет очевидного приспособительного значения, способны воспринимать его, значит и другие виды, содержащие в своей структуре CRY, возможно, чувствительны к параметрам магнитного поля благодаря наличию указанного белка [35].

3.1. Криптохромы: древние регуляторные белки, восприимчивые к электромагнитным излучениям и постоянному магнитному полю

Криптохромы (CRY) представляют собой флавопротеины с молекулярной массой от 50 до 70 кД и присутствуют практически в любых живых организмах: бактериях, растениях, клетках насекомых и животных [36]. До последнего времени CRY были в основном известны как фоторецепторы голубого света. Они состоят из двух нековалентно связанных хромофоров: редоксактивного флавин-аденин-динуклеотида (FAD) и светопоглощающего кофактора. Идентификация нового класса криптохромов (cryptochrome DASH) в составе бактерий и растений позволила предположить, что CRY появились в составе живых существ очень давно — до разделения последних на эукариоты и прокариоты [37].

В 2000 г. возникло предположение, что криптохромы могут содержать магнито-чувствительные радикальные пары [18]. Считается, что активация либо ингибирование функциональной активности CRY вызывается конформационным изменением в активном центре протеина, что влияет на его взаимодействие со

следующим звеном сигнального каскада [36, 38]. Новые данные относительно непосредственных механизмов влияния магнитного поля на функциональную активность CRY содержатся в работе [39]. Разработанная указанными авторами теория представлена на рис. 2, где S_1 и S_2 — *неспаренные электронные спины, которые прецессируют в локальном магнитном поле, образованном наложением внешнего магнитного поля B на собственные магнитные поля I_1 и I_2 ядерных спинов указанных двух радикалов. Относительная ориентация спинов постоянно изменяется вследствие их прецессии. Прецессионное движение спинов постоянно нарушает их взаимную ориентацию, вызывая синглетно-триплетные переходы, что предопределяет эффекты магнитного поля и лежит в их основе. Обратный перенос электронов от триптофана на FADH гасит активное состояние криптохрома. Однако указанный обратный перенос может происходить только при условии нахождения электронных спинов в синглетном состоянии, и такая зависимость от спина позволяет внешнему магнитному полю B влиять на активацию криптохрома* (из статьи [39]).

Следует подчеркнуть, что участок взаимодействия с FADH на спиралевидном фрагменте молекулы CRY, где и наблюдаются индуцированные магнитным полем эффекты, является активным центром молекулы CRY.

Что нам известно про локализацию и функционирование CRY в эукариотической клетке и в масштабах организма? Установлено, что CRY экспрессируются в большинстве органов и тканей почти всех известных живых организмов на Земле и при этом локализуются преимущественно в клеточном ядре [36]. Отдельно следует отметить локализацию криптохромов в клетках эндокринных желез, в фибробластах и в супраоптическом ядре гипоталамуса, которое является центральным регулятором суточной периодичности функционирования всех органов и тканей организма: циркадных ритмов.

Особый интерес вызывает тот факт, что функция CRY непосредственно связана с процес-

сами регуляции экспрессии клеточного генома: указанные протеины относятся к группе репрессоров транскрипции [40, 41]. Среди уже известных функций CRY — регуляция процессов роста и развития у растений и регуляция, настраивание циркадных ритмов функционирования живых организмов [27]. Они являются неотъемлемой составной частью «главного циркадного осциллятора» — водителя ритма, биологических часов в мозгу животных и играют ведущую роль в регуляции, настройке циркадного ритма экспрессии генома (!) [42, 43]. Как известно, упомянутая система контроля циркадных ритмов способствует адаптации живых организмов к изменяющимся условиям окружающей среды (имеются в виду физические и другие факторы среды обитания) в течение жизни. Поэтому для животных — носителей мутаций в белке CRY — характерны серьёзные проблемы как на поведенческом, так и на молекулярном уровнях [44].

У растений CRY выполняет функцию рецептора световых волн в голубой и ультрафиолетовой частях спектра, индуцируя при этом сигналы, влияющие на морфогенез растения. Предполагается, что эволюционными предшественниками CRY являются светоактивируемые ферменты репарации ДНК-фотолиазы [36]. Повидимому, фермент репарации ДНК (фотолиаза) в процессе эволюции приобрёл функцию регуляции транскрипции. Имеющиеся данные свидетельствуют, что функциональная активность CRY может проявляться и вне зависимости воздействия света.

3.2. Криптохром — зависимые сигнальные пути и биологические эффекты

Итак, одно направление научных исследований демонстрирует важнейшие регуляторные функции CRY как на геномном, так и на клеточном и организменном уровнях, а другое научное направление изучает способность магнитного поля (включая геомагнитное) влиять на функциональную активность CRY. У нас возникла идея объединить указанные два на-

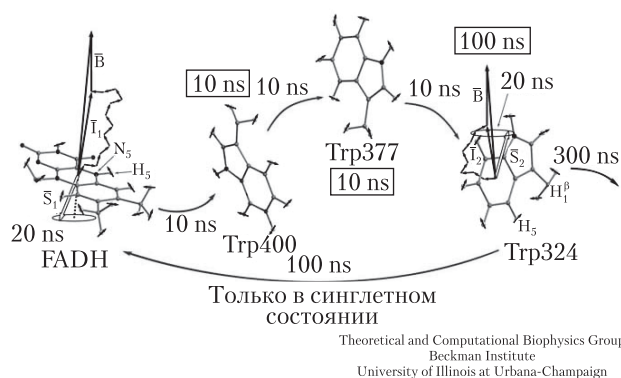


Рис. 2. Схема влияния магнитного поля на радикальные пары, формирующиеся между FADH (восстановленный флавинадениндуклеотид) и триптофаном в активном сайте молекулы CRY (из работы [39])

правления и продемонстрировать биорегуляторные, геном-регуляторные потенции магнитного поля как своеобразного эпигенетического фактора, воздействующего на организм посредством поистине убиквитарных для живой природы протеинов семейства криптохромов. Для достижения указанной цели необходимо проследить потенциально криптохром-зависимые сигнальные пути и соответствующие возможные биологические эффекты изменения функциональной активности CRY.

Недавно были раскрыты некоторые механизмы влияния CRY на экспрессию генов. Схема взаимодействия CRY с важнейшими регуляторными белками клетки представлена на рис. 3. Как оказалось, у дрозофил CRY взаимодействует с протеинами PER и TIM, которые являются ключевыми элементами так называемого циркадного комплекса. Причём указанное взаимодействие зависит как от условий освещённости, так и от температуры окружающей среды и опосредует соответствующие поведенческие реакции насекомых на изменение внешних условий [44]. У млекопитающих CRY ингибирует активность гетеродимера CLOCK/BMAL1 — белкового комплекса, который контролирует экспрессию сотен генов, включая гены-регуляторы циркадного ритма: *Per* и *Tim* [40, 41]. Считается, что суточные ритмы изменения множества фи-

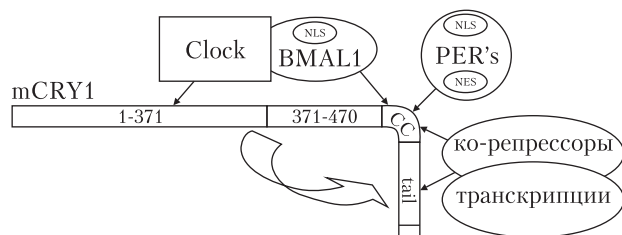


Рис. 3. Схема взаємодії молекули CRY з важливим фактором транскрипції і регулятором клітинного циклу – гетеродимером CLOCK/BMAL1, а також з ко-репресорами транскрипції і протеїном PER (із роботи [41])

зіологічних функцій організму підтримуються завдяки ритмічній експресії відповідних генів, координуваною комплексом CLOCK/BMAL1 [45]. Таким образом, накоплені дані свідчать про участь CRY в регуляції різноманітних адаптивних реакцій у живих істот включаючи циркадні ритми зміни кількості фізіологічних функцій, реакції на зміну температури і освітленості оточуючої середовища.

Згідно літературних даних, CRY1 і CRY2 приєднуються до білка BMAL1 поблизу його С-кінця [46], тобто в області, описаній як сайт взаємодії BMAL1 з коактиватором транскрипції CBP (CREB-binding protein), який проявляє активність гістон-ацетилювальної ферментації. Існує думка, що CRY здатні регулювати циркадний ритм експресії генів шляхом періодичного порушення взаємодії CLOCK/BMAL1 з гістон-ацетилювальною ферментацією (НАТ), що призводить до порушення доставки НАТ до специфічних промоторів і, відповідно, до гальмування експресії відповідних генів, які беруть участь у підтримці циркадних ритмів [47]. Пізніше були отримані дані, які вказують на те, що CRY може гальмувати транскрипцію генів опосередковано: шляхом зміни функції циркадного регулятора CLOCK/BMAL1 на протилежну і перетворення його з активатора транскрипції в репресор транскрипції [48]. Ми пропонуємо

дальше розвинути вказану концепцію, враховуючи залежність функціональної активності криптохромів від параметрів магнітного поля, в якому вони знаходяться. Таким чином, пропонується розглядати CRY як первинний «епігенетичний сенсор» магнітного поля або, іншими словами, магніточувствительного компонента епігенетичного механізму регуляції експресії генів (рис. 4). Як розглядалось вище, зовнішнє магнітне поле при певних умовах здатне змінити функціональну активність CRY. Відповідно до вищесказаного це може призвести або до порушення взаємодії CRY з гетеродимером CLOCK/BMAL1 і відновленню функцій останнього як активатора транскрипції (рис. 4, в), або до посилення опосередкованого впливу CRY як репресора транскрипції (на малюнку не показано).

Пропонуваний механізм дозволяє пояснити такі, здавалося б, дивні явища, як порушення циркадних ритмів у людей і лабораторних тварин в умовах впливу електромагнітного поля високочастотної частоти (ВЧ ЕМП) [49, 50] і помітне підвищення транскрипційної активності в клітинах, підданих впливу ВЧ ЕМП [51]. Авторами [49, 50] зареєстровано також збільшення вмісту матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) і зміни в кількісному співвідношенні синтезованих білків як результат впливу ВЧ ЕМП на клітини. Важливою особливістю впливу магнітного і електромагнітного полів на транскрипцію специфічних генів є залежність спостережуваного ефекту від напруженості поля, частоти і часу впливу (явище частотних і амплітудних «вікон») [52, 53]. Всі вказані особливості можуть бути пояснені з позицій запропонованої теорії, розглядаючи CRY як магніточувствительний компонент головного циркадного осцилятора.

Існують підстави вважати, що комплекс CLOCK/BMAL1/CRY1 здатний функціонувати як активний репресор транскрипції.

крипции, препятствуя активации промоторных участков ДНК различными «нециркадными» факторами транскрипции. К такому выводу пришли авторы [48], анализовавшие участие комплекса CLOCK/BMAL1/CRY1 в суточных вариациях чувствительности нормальных клеток и тканей к токсическому воздействию противоопухолевых препаратов. Отсюда следует, что разработка методов направленной модификации активности данного комплекса может открыть перспективы снижения побочных эффектов химио- и лучевой терапии. Согласно нашей теории, такого эффекта можно достичь при помощи комбинированного воздействия на пациентов магнитным полем и светом голубой части спектра в определенном режиме.

По данным других авторов [54], культивация клеток в условиях воздействия статического магнитного поля с заданными параметрами приводит к значительному уменьшению содержания мРНК для фактора транскрипции ALF1 и гистона H3.3A в нейронах гиппокампа.

Таким образом, разработка методик использования магнитно-светового воздействия для модуляции активности генов, прямо либо опосредованно зависящих от функционирования CRY и циркадного транскрипционного комплекса, очень важна для медицины, поскольку указанный комплекс физических факторов способен влиять на клеточный гомеостаз и функционирование клетки посредством изменения экспрессии множества регуляторных факторов, управляющих процессами транскрипции, трансляции, пролиферации, дифференцировки, созревания, поддержания жизнедеятельности и пр.

Итак, можно сделать заключение, что CRY являются уникальным компонентом живых систем, сочетающим в себе биосенсорные и биорегуляторные функции. Они являются своего рода посредниками между живой природой и окружающей физической средой, обеспечивая возможность живых существ реагировать на магнитное и электромагнитное поля, а также подстраивать биологические часы под су-

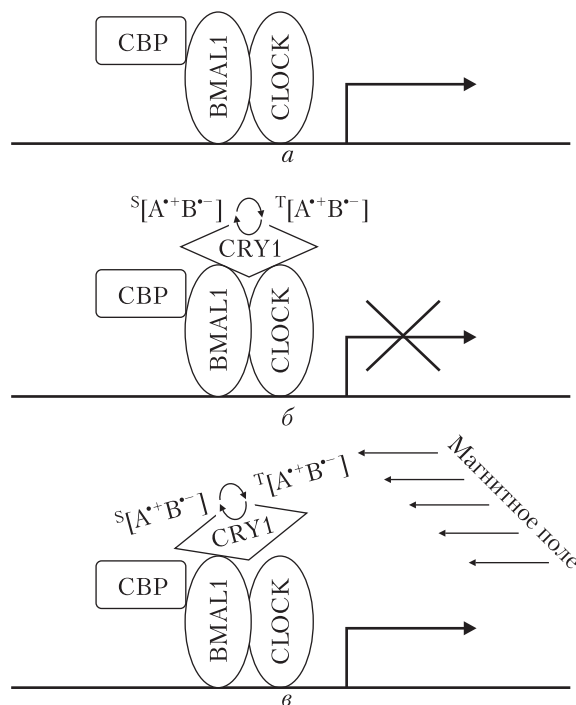


Рис. 4. Предлагаемый механизм влияния магнитного поля на экспрессию генома посредством магниточувствительного белка CRY: *а* – гетеродимер CLOCK/BMAL1 функционирует в качестве активатора транскрипции; *б* – взаимодействие CRY1 с транскрипционным комплексом CLOCK/BMAL1 вызывает инверсию функции последнего, превращая его в репрессор транскрипции; *в* – модуляция функциональной активности CRY под влиянием внешнего магнитного поля приводит к восстановлению функции активатора транскрипции у гетеродимера CLOCK/BMAL1. CBP – коактиватор транскрипции CREB – связывающий протеин

точные и другие ритмы изменения физических факторов среды обитания.

3.3. Свидетельства и возможные механизмы влияния магнитного поля на Ca^{2+} -зависимые сигнальные пути

Поскольку мы анализируем причины геном-регуляторных эффектов слабого магнитного поля, нельзя не упомянуть наиболее известные из ранее разработанных концепций, объясняющих механизмы указанного явления.

Большинство авторов в качестве основной мишени магнитных влияний на клеточный геном рассматривают ионы и ионные каналы кле-

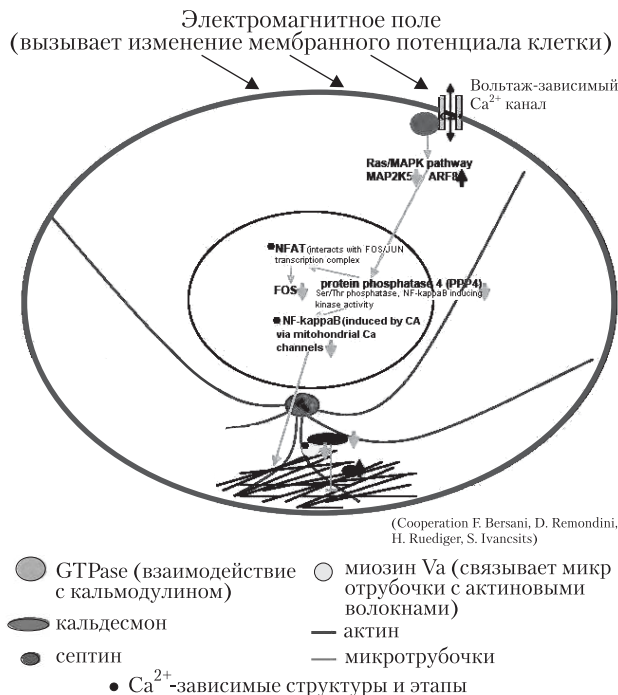


Рис. 5. Схема, отражающая современные представления о возможных механизмах влияния СНЧ ЭМП на Ca²⁺-зависимые пути передачи сигналов в клетке (из работы [18], с изменениями)

точных мембран. Наиболее часто в качестве элемента, реагирующего на слабые магнитные поля, рассматриваются ионы Ca²⁺ и Ca²⁺-зависимые механизмы регуляции транскрипции [55]. И это неудивительно, поскольку ионы кальция — это один из самых универсальных сигналов, используемых природой для управления различными биологическими процессами. В механизмах регуляции транскрипции Ca²⁺ отводится одна из центральных ролей [56]. Известно несколько протеинов — ключевых регуляторов различных транскрипционных путей, которые способны воспринимать и «расшифровывать» сигналы Ca²⁺ [57, 58]. Установлено, что транскрипция генов цитокинов в T-лимфоцитах также происходит при непосредственном участии ионов Ca²⁺ [59]. Современные представления о возможных механизмах влияния СНЧ ЭМП на Ca²⁺-зависимые пути передачи сигналов в клетке отображены на схеме (рис. 5).

Несмотря на имеющиеся экспериментальные данные и гипотезы, механизм влияния магнитного поля низкой интенсивности на Ca²⁺-опосредованные сигнальные пути окончательно не выяснен. При рассмотрении данного вопроса одной из возможных точек приложения действия магнитного поля считается клеточная мембрана, поскольку экспериментально установлено, что как постоянное, так и переменное магнитное поле различной интенсивности способны вызывать изменения трансмембранного потенциала [60]. А изменения трансмембранного потенциала вполне вероятно влекут за собой изменение функциональной активности так называемых *вольтаж-зависимых кальциевых каналов*. И действительно, ряд исследователей обнаружили многократное усиление поступления ионов Ca²⁺ в клетку в условиях воздействия СНЧ ЭМП [61]. Предполагают, что гиперполяризация плазматической мембраны под влиянием магнитного поля может запускать сигнальный каскад, обуславливающий явление угнетения апоптоза опухолевых клеток в магнитном поле [60]. И всё же непосредственная точка приложения действия магнитного поля на мембраны клетки окончательно не выяснена. Возможно, такой первичной мишенью воздействия магнитного и электромагнитного полей являются мембрано-ассоциированные ферменты. Изменение их активности в условиях воздействия магнитного поля показано в работе [62].

При изучении влияния ЭМП на функциональную активность ионов кальция обращает на себя внимание зависимость наблюдаемого эффекта от частоты электромагнитных колебаний. Например, было показано, что электромагнитное излучение радиочастотного диапазона вызывает изменения активности Ca²⁺ только при условии амплитудной модуляции сигнала со строго определённой частотой: эффект наблюдался при частоте модулирующего сигнала 6; 9; 11; 16 и 20 Гц и не наблюдался при частоте модуляции 0,5; 3; 25 и 35 Гц [63]. Впоследствии было установлено, что ориентация исследуемой модели относительно гео-

магнитного поля и интенсивность внешнего магнитного поля в районе проведения эксперимента влияют на наблюдаемый эффект. Этот факт и некоторые другие наблюдения послужили основанием для разработки так называемой *ионо-резонансной модели* биологического действия электромагнитного поля [23, 24, 63, 64].

Следует заметить, что некоторые иммунологические и генетические эффекты воздействия магнитного и электромагнитного полей коррелировали с изменением внутриклеточной концентрации либо скорости трансмембранного транспорта ионов Ca^{2+} . Например, воздействие статического магнитного поля на иммунные клетки приводило к снижению их фагоцитарной активности, торможению митогенного ответа лимфоцитов на конканавалин А и активации процессов апоптоза в тимоцитах, причём всё это сопровождалось изменением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} [65]. А воздействие СНЧ ЭМП индуцировало изменения как скорости репликации ДНК, так и скорости поглощения ионов кальция стимулированными лимфоцитами [66]. Указанные факты рассматриваются в качестве свидетельства влияния магнитного поля на Ca^{2+} -зависимые механизмы регуляции транскрипции [67].

Таким образом, Ca^{2+} -зависимые сигнальные пути представляют собой одну из возможных мишеней геном-регуляторных эффектов магнитного и электромагнитного полей. Однако непосредственные механизмы наблюдаемых явлений окончательно не выяснены. Они могут быть связаны с феноменом ионного циклотронного резонанса и с изменением трансмембранного потенциала клеточной мембраны под влиянием ЭМП. Но возможно регистрируемые изменения являются вторичными и развиваются в результате изменения профиля экспрессии клеточных генов по причине модуляции магнитным полем активности CREB и циркадного транскрипционного комплекса.

4. НЕКОТОРЫЕ ДЕТАЛИ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕХАНИЗМА РЕГУЛЯТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Вышеизложенные факты и концепции составляют с большим вниманием рассматривать возможные биологические последствия влияния магнитного и электромагнитного полей на живые организмы включая человека и на биосферу в целом. Достаточно вспомнить, например, неоднократно отмечавшиеся негативные эффекты для здоровья человека, вызванные магнитными бурями в периоды всплесков солнечной активности [68]. В качестве иллюстрации опишем наши представления о возможной последовательности молекулярных событий в ответ на изменение параметров внешнего магнитного поля и сопутствующие эффекты со стороны иммунной и гормональной систем организма.

Известно, что ключевую роль в механизмах иммунного ответа играют белки семейства NF-κB. Белки NF-κB функционируют как факторы транскрипции и присутствуют в клетках большинства организмов, начиная от насекомых и заканчивая человеком. Фактор транскрипции NF-κB контролирует экспрессию более чем 150 генов, регулирующих иммунный ответ, клеточный цикл, процессы апоптоза и другие клеточные реакции. Отсюда понятно, почему нарушения функции NF-κB приводят к развитию аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований и снижают устойчивость организма к инфекциям. Начальным этапом сигнальных путей с участием NF-κB является его высвобождение из комплекса с ингибиторным белком IκB в цитоплазме и перемещение в ядро клетки, где он связывается со специфическими последовательностями в промоторных или энхансерных участках многих генов-мишеней, кодирующих провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, интерферон, индукторы апоптоза и прочие биологически активные молекулы [69, 70].

Может ли магнитное поле влиять на функциональную активность NF-κB и других регу-

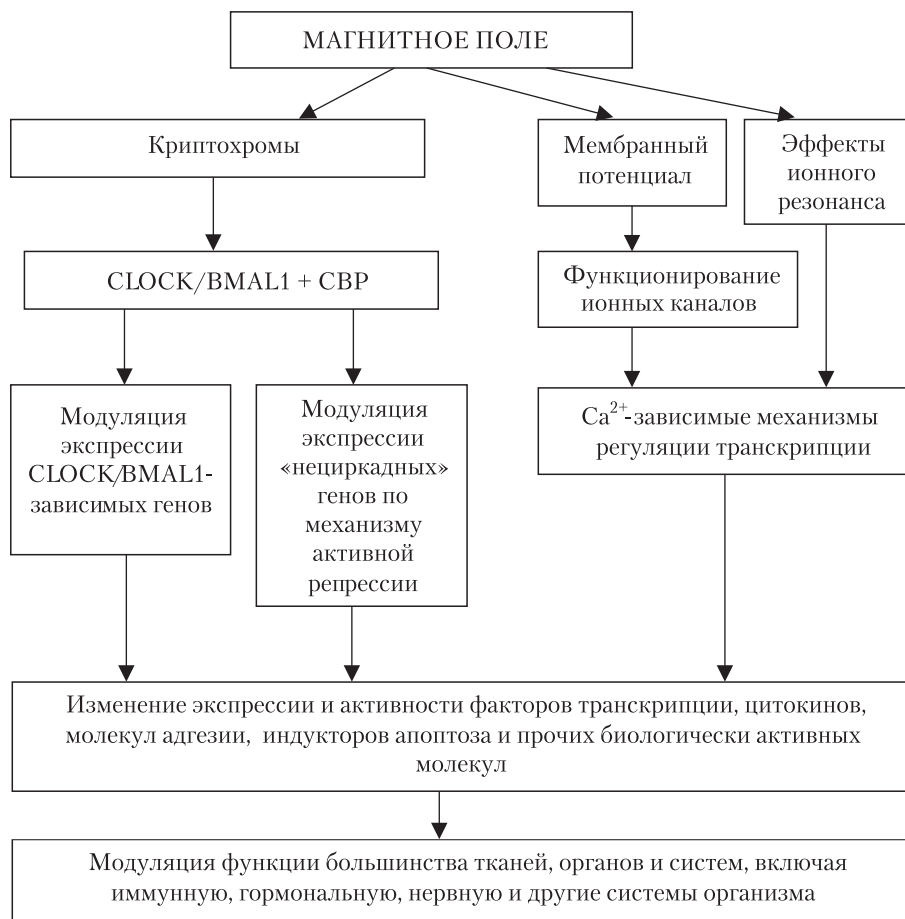


Рис. 6. Предполагаемые механизмы влияния магнитного поля на экспрессию генома и биологические системы организма

ляторов иммунного ответа? Изложенные в предыдущих разделах сведения позволяют представить несколько потенциально возможных механизмов такого влияния (рис. 6). *Во-первых*, следует отметить, что гены, кодирующие протеины семейства NF-κB, находятся под контролем циркадного транскрипционного комплекса CLOCK/BMAL1/CRY1 [71], чья активность, как указывалось выше, чувствительна к параметрам внешнего магнитного поля благодаря уникальным свойствам CRY (см. рис. 4). *Во-вторых*, известно, что комплекс CLOCK/BMAL1 способен ацетилировать специфический регион клеточного рецептора глюкокортикоидных гормонов (ГР), модулируя таким

образом его функциональную активность в качестве трансактиватора, что выражается в регуляции скорости транскрипции множества ГР-респонсивных генов и в изменении интенсивности соответствующих физиологических реакций [72]. Именно это является одной из причин суточных колебаний активности глюкокортикоидных гормонов и обуславливает потенциальную способность магнитного поля контролировать функциональную активность указанных гормонов и выраженность соответствующих стрессовых, иммунологических, адаптационных и психологических реакций в организме.

Помимо всего изложенного было установлено, что относительное содержание так назы-

ваемого СВР (*CREB-связывающего протеина*) в клеточном ядре влияет на функциональный антагонизм между NF-κB и ГР [73]. В то же время СВР связывается с BMAL1 в участке, тесно прилегающем к сайту связывания CRY. Отсюда можно предположить, что изменение активности CRY под влиянием внешнего магнитного поля способно отразиться на взаимодействии СВР с BMAL1 и, следовательно, на относительном содержании свободного СВР в ядре. А это в соответствии с вышесказанным повлияет на баланс между провоспалительными (NF-κB) и иммуно-супрессивными (ГР) сигналами в тканях организма.

Подводя итог вышеизложенному, можно утверждать, что циркадный транскрипционный комплекс CLOCK/BMAL1/CRY1 способен прямо либо косвенно влиять на функционирование практически любой ткани и органа посредством регуляции активности NF-κB-зависимых, глюкокортикоид-зависимых и других сигнальных путей.

Ещё один возможный механизм влияния магнитного поля на секрецию биологически активных соединений обусловлен способностью комплекса CLOCK/BMAL1/CRY активно ингибировать транскрипцию «нециркадных» генов (см. раздел 3.2). Например, индукция NF-κB-зависимых генов в ответ на стресс будет более эффективной в условиях (период суток и параметры внешнего магнитного поля), когда комплекс CLOCK/BMAL1 функционирует как активатор транскрипции и не блокирует активность других факторов транскрипции. И наоборот, когда комплекс CLOCK/BMAL1/CRY функционирует как активный репрессор транскрипции, активация NF-κB-зависимых генов будет тормозиться. Таким образом, выраженность реакции организма на стресс зависит от функциональной активности CRY, которая, в свою очередь, может определяться параметрами внешнего магнитного поля.

Приведенные факты и их анализ демонстрируют потенциальную способность магнитного поля оказывать существенное влияние на

картину экспрессии генов и физиологические реакции практически любого живого организма. Экспериментальные данные, в свою очередь, убедительно демонстрируют биорегуляторные потенции магнитного и электромагнитного полей, в том числе способность влиять на экспрессию «нециркадных» генов [3, 13, 14, 48, 74–77]. Есть сообщения о влиянии ЭМП на функции иммунных клеток [78]. У мышей, длительное время находившихся под воздействием слабого ЭМП с определёнными параметрами, наблюдалось снижение содержания лейкоцитов, в частности — лимфоцитов и моноцитов, а также эритроцитов в крови [79]. Причём интенсивность магнитной составляющей в указанных экспериментах не превышала 5 мкТл, что в несколько раз меньше интенсивности геомагнитного поля. У людей длительное воздействие СНЧ ЭМП (50 Гц, 0,2–6 мкТл) сопровождалось заметным снижением относительного содержания лимфоцитов и их T-хелперной субпопуляции, при этом возрастало содержание естественных киллеров. Среди других последствий указанного длительного воздействия СНЧ ЭМП наблюдался рост нейровегетативных расстройств: ускорение физической утомляемости, увеличение количества психоастенических симптомов, повышение раздражительности и более частое развитие депрессивных состояний [80]. В макрофагах, подвергавшихся воздействию СНЧ магнитного поля, регистрировались существенное усиление фагоцитарной активности и повышение выработки IL-1b и свободных радикалов [81].

Изложенные материалы относительно биорегуляторных возможностей магнитного поля позволяют рассмотреть с новых позиций перспективы использования магнитного поля с определёнными характеристиками в терапевтических целях. Например, сигнальные пути и реакции, контролируемые фактором NF-κB, играют важную роль при многих заболеваниях человека. Увеличение экспрессии NF-κB вызывает либо сопровождает патологию иммунологической реактивности, наблюдаемую при

целом ряде заболеваний (артриты, астма, септические состояния и др.). Имеются свидетельства важной роли NF-κB в процессах канцерогенеза, особенно на ранних стадиях развития опухоли; этот же фактор является ключевым медиатором устойчивости опухоли к химиотерапии [82]. Следовательно, подавление активности NF-κB могло бы затормозить пролиферацию опухолевых клеток, повысить их чувствительность к химиотерапии и запустить процессы апоптоза. Поэтому неудивительно пристальное внимание исследователей и фармацевтических фирм к разработке ингибиторов транскрипционных факторов семейства NF-κB и их использованию для лечения онкологических и хронических воспалительных заболеваний [83]. В свете сказанного возможность разработки терапевтических методик с использованием магнитного поля для регуляции экспрессии и активности протеинов Rel/NF-κB/IκB, основываясь на магниточувствительности функционально активного сайта CRY, представляется чрезвычайно перспективной.

Способность магнитного поля регулировать процессы транскрипции и соответствующие физиологические процессы недавно нашла очередное успешное применение в клинике. А именно воздействие СНЧ ЭМП стали с успехом применять для стимуляции процессов ангиогенеза и других репаративных процессов при раневых повреждениях. При этом наблюдается стимулирующее влияние СНЧ ЭМП на экспрессию рецептора вазо-эндотелиального фактора роста (VEGF) [75]. Другими исследователями [3] обнаружено, что магнитное поле сверхнизкой частоты активирует экспрессию генов GATA-4 и Nkx-2.5, способствующих дифференцировке стволовых клеток в кардиомиоциты и усиливает экспрессию гена продинорфина в эмбриональных стволовых клетках мыши. Указанные генетические эффекты играют ключевую роль при формировании новых кардиомиоцитов из стволовых клеток, что открывает перспективы использования маг-

нитного поля как для активации репаративных процессов в миокарде в клинике, так и для направленной дифференцировки стволовых клеток с целью получения тканей сердца в биотехнологических лабораториях.

Необходимо учитывать, что длительные глобальные изменения параметров магнитного поля (например, в периоды высокой солнечной активности и частых магнитных бурь) могут иметь негативные последствия и не только в форме ухудшения самочувствия у части населения, но и в виде активации процессов генетической рекомбинации и реассортации в микробных и вирусных популяциях. Ведь бактериальные клетки также содержат белки из семейства криптохромов/фотолиаз, функция которых влияет на изменчивость возбудителя и чувствительна к параметрам магнитного поля. В сочетании с возможным снижением уровня популяционного иммунитета населения под влиянием тех же факторов указанные изменения в популяциях возбудителя способны повысить риск развития эпидемий.

ВЫВОДЫ

Итак, жизнедеятельность подавляющего большинства живых организмов может зависеть от параметров внешнего магнитного поля благодаря магниточувствительности некоторых важнейших биорегуляторных механизмов, в том числе — биологических часов и кальций-зависимых сигнальных путей. В частности, функция белков CRY, регулирующих активность транскрипционного комплекса CLOCK/BMAL1, чувствительна к воздействию слабого магнитного поля вследствие образования в активном центре указанного белка так называемых радикальных пар. Поэтому активность главного циркадного транскрипционного комплекса и экспрессия сотен зависимых от него генов может модулироваться при изменении параметров геомагнитного поля и под влиянием других внешних магнитных полей. Таким образом, магнитное поле при определённых условиях способно влиять на фундаментальные био-

логические процессы в живых системах, что подтверждает концепцию биоинформационной и биорегуляторной функций электромагнитного поля. Учитывая тот факт, что главным «дирижером» параметров геомагнитного поля являются процессы на Солнце, представленные в данной статье материалы можно рассматривать в качестве ещё одного подтверждения гениальных идей А.Л. Чижевского об электромагнитной природе коммуникаций между пространственно разобщёнными элементами единой системы, включающей Солнце и биосферу Земли.

Представленные нами данные обосновывают возможность использования магнитного поля для модификации профиля экспрессии генома в различных типах клеток, включая стволовые клетки, без привлечения молекулярно-генетических методов и фармпрепаратов. Таким образом, предложенный механизм биорегуляторного воздействия магнитного поля открывает новые перспективы и молекулярные мишени для разработки оригинальных биотехнологических, терапевтических и профилактических методов, включая также и методы противоэпидемической направленности.

Согласно прогнозам Центра предсказания космической погоды (Space Weather Prediction Center NOAA/SWPC) очередной максимум солнечной активности следует ожидать в 2013 году [84]. Исходя из вышесказанного, это означает, что в период с 2011 по 2015 год возмущение солнечной активности и сопутствующая динамика геомагнитного поля могут способствовать глобальным генетическим и иммунологическим изменениям в популяциях человека и других обитателей Земли, что может иметь определённые медико-биологические последствия, включая повышение риска возникновения и распространения эпидемических заболеваний. Поэтому становится очевидной необходимость активации исследований по изучению биорегуляторных эффектов магнитного поля (в частности, геомагнитного).

На основе проведенного анализа накопленных научных данных и разработанной нами

теории представляется возможным сформулировать следующие принципы предлагаемого нового научно-практического направления под названием «*физическая эпигенетика*»:

1. К числу наиболее вероятных биодетекторов регуляторных сигналов магнитного поля относятся белки семейства CRY и Ca²⁺-опосредованные сигнальные пути. Криптохромы являются чувствительной к магнитному полю частью эпигенетического регуляторного аппарата клетки и способны выполнять функцию биосенсора флуктуаций геомагнитного поля.

2. Зависимость функциональной активности CRY от параметров магнитного поля объясняется регулярным возникновением в их функционально-активном участке радикальных пар, спиновое состояние которых чувствительно к параметрам внешнего магнитного поля и влияет на реакционную активность как самой радикальной пары, так и всей молекулы CRY.

3. Поскольку CRY выполняют функцию репрессоров транскрипции и в комплексе с гетеродимером CLOCK/BMAL1 способны блокировать экспрессию многих генов (циркадных, стресс-индуцируемых, генов иммунного ответа и т.д.), внешнее магнитное поле при определённых условиях посредством CRY может влиять на экспрессию соответствующих генов, регулируя таким образом иммунологическую реактивность организма, его гормональный баланс, адаптационные реакции и пр.

4. Вариации потока космической плазмы (так называемого «солнечного ветра»), коррелирующие с колебаниями уровня солнечной активности, вызывают периодические изменения показателей геомагнитного поля, что может индуцировать координированные изменения картины экспрессии генов у живых организмов, населяющих Землю. Указанная зависимость от уровня солнечной активности глобальная регуляция экспрессии генов может иметь иммунологические, эпидемиологические и другие значимые для человека последствия.

5. Проведенный анализ позволяет предположить, что Солнце и циклы солнечной

активності виконують функцію глобально-го біорегулятора біосферних процесів, періодизують процеси мікроеволюції живих організмів і настраивають інші багаторічні біоцикли завдяки механізмам магнітної біорегуляції.

Автори благодарять проф. Леоніда Семеновича Годлевського за цінні поради, використані при написанні даної статті.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. 2-е ed. — М: Мысль, 1976. — 367 с.
2. Sage C., Carpenter D. Eds. BioInitiative Report. A Rationale for a Biologically-based Public Exposure Standard for Electromagnetic Fields (ELF and RF). — 2007; Available from: www.bioinitiative.org.
3. Ventura C. et al. Turning on stem cell cardiogenesis with extremely low frequency magnetic fields // *FASEB J.* — 2005. — **19**(1). — P. 155–157.
4. McCaig C.D. et al. Controlling cell behavior electrically: current views and future potential // *Physiol. Rev.* — 2005. — **85**(3). — P. 943–978.
5. Carpenter D.O. and C. Sage. Setting prudent public health policy for electromagnetic field exposures // *Rev. Environ Health.* — 2008. — **23**(2). — P. 91–117.
6. Mycielska M.E. and Djamgoz M.B. Cellular mechanisms of direct-current electric field effects: galvanotaxis and metastatic disease // *J. Cell. Sci.* — 2004. — **117**(Pt 9). P. 1631–1639.
7. Slack J.M. The spark of life: electricity and regeneration // *Sci. STKE.* — 2007. — **2007**(405). — P. 54.
8. Zaporozhan V.N. and Ponomarenko A.I. Evidences of regulatory and signaling role of electromagnetic fields in biological objects (review of literature and own studies) // *Proceedings of the 4th WSEAS Int. Conf. on Cellular and Mol. Biology, Biophysics and Bioengineering (BIO'08), Canary Islands, December 2008.* — P. 43–47; Available from: <http://www.wseas.us/e-library/conferences/2008/tenerife/CD-BC/paper/BC07.pdf>.
9. McCaig C.D., Song B. and Rajnicek A.M. Electrical dimensions in cell science // *J. Cell. Sci.* — 2009. — **122**(Pt 23). — P. 4267–4276.
10. Zaporozhan V.N., Khait O.V. and Rebrova T.B. Short-wave therapy application in the complex treatment of benign and malignant uterine tumors // *In Intl Meeting Microwaves in medicine'91*, 1991, Belgrad. — P. 101–102.
11. Zaporozhan V.N., Khait O.V. and Bespoyasnaya V.V. Application of short-wave therapy in complex treatment for endometrial cancer // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* — 1993. — **14**(4). — P. 296–301.
12. Zaporozhan V.N., Bespoyasna V.V., Sobolev P.V. Комбінована з електромагнітним випромінюванням корекція основних регуляторних систем організму при доброякісних пухлинах яєчників // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* — 1997(1). — P. 78–82.
13. Lupke M. et al. Gene expression analysis of ELF-MF exposed human monocytes indicating the involvement of the alternative activation pathway // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2006. — **1763**(4). — P. 402–412.
14. Maercker C. In vitro gene expression studies and their impact on high content screening assays in EMF research. in *Application of Proteomics and Transcriptomics in EMF Research.* — 2005, Helsinki, Finland.
15. Zaporozhan V.N. та ін. Можливі механізми біологічної дії геомагнітного поля (огляд літератури) // *Експериментальна і клінічна медицина.* — 2001. — № 3. — P. 153–156.
16. Goldberg R.B. and Creasey W.A. A review of cancer induction by extremely low frequency electromagnetic fields. Is there a plausible mechanism? // *Med. Hypotheses.* — 1991. — **35**(3). — P. 265–274.
17. Wertheimer N. and Leeper E. Adult cancer related to electrical wires near the home // *Int. J. Epidemiol.* — 1982. — **11**(4). — P. 345–355.
18. Ritz T., Adem S. and Schulten K. A model for photoreceptor-based magnetoreception in birds // *Biophys. J.* — 2000. — **78**(2). — P. 707–718.
19. Simko M. Cell type specific redox status is responsible for diverse electromagnetic field effects // *Curr. Med. Chem.* — 2007. — **14**(10). — P. 1141–1152.
20. Fursa E.Y. Magnetic resonance as a channel of directed transmission of electromagnetic energy in animate nature, 2002.
21. Бучаченко А.Л., Кузнецов Д.А., Бердинский В.Л. Новые механизмы биологических эффектов электромагнитных полей // *Биофизика.* — 2006. — **51**(3). — P. 545–552.
22. Nagakura S.O., Hayashi H. and Azumi T. Dynamic spin chemistry: magnetic controls and spin dynamics of chemical reactions. 1998, Tokyo, New York: Kodansha; Wiley. — 297 p.
23. Lednev V.V. Possible mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems // *Bioelectromagnetics.* — 1991. — **12**(2). — P. 71–75.
24. Liboff A.R. Electric-field ion cyclotron resonance. *Bioelectromagnetics.* — 1997. — **18**(1). — P. 85–87.
25. Фурса Е.Я. Мироздание — мир волн, резонансов и ... ничего более. — Минск: УниверсалПресс, 2007. — 480 с.
26. Schulten K., Swenberg C.E. and Weller A. A biomagnetic sensory mechanism based on magnetic field modulated coherent electron spin motion // *Z. Phys. Chem.* — 1978. — **NF111**. — P. 1–5.
27. Rodgers C.T. and Hore P.J. Chemical magnetoreception in birds: the radical pair mechanism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — **106**(2). — P. 353–360.

28. *Sazdеев P.З. и др.* Влияние магнитного поля на радикальные реакции // Письма в ЖЭТФ. — 1972(16). — P. 599–602.
29. *Jonah C.D. and Madhava Rao B.S.* Radiation chemistry: present status and future trends. 1st ed. Studies in physical and theoretical chemistry 87. — 2001, Amsterdam; New York: Elsevier. — 755 p.
30. *Hayashi H.* Introduction to dynamic spin chemistry: magnetic field effects on chemical and biochemical reactions, in World scientific lecture and course notes in chemistry. — vol. 8. — 2004, World Scientific: River Edge, N.J.
31. *Eichwald C. and Walleczek J.* Model for magnetic field effects on radical pair recombination in enzyme kinetics // Biophys. J. — 1996. — **71**(2). — P. 623–631.
32. *Izmaylov A.F., Tully J.C. and Frisch M.J.* Relativistic interactions in the radical pair model of magnetic field sense in CRY-1 protein of Arabidopsis thaliana // J. Phys. Chem. A. — 2009. — **113**(44). — P. 12276–12284.
33. *Brocklehurst B.* Magnetic fields and radical reactions: recent developments and their role in nature // Chem. Soc. Rev. — 2002. — **31**(5). — P. 301–311.
34. *Ahmad M. et al.* Magnetic intensity affects cryptochrome-dependent responses in Arabidopsis thaliana // Planta. — 2007. — **225**(3). — P. 615–624.
35. *Harris S.R. et al.* Effect of magnetic fields on cryptochrome-dependent responses in Arabidopsis thaliana // J. R. Soc. Interface, 2009. **6**(41). — P. 1193–11205.
36. *Lin C. and Todo T.* The cryptochromes // Genome Biol. — 2005. — **6**(5). — P. 220.
37. *Brudler R. et al.* Identification of a new cryptochrome class. Structure, function, and evolution // Mol. Cell. — 2003. — **11**(1). — P. 59–67.
38. *Partch C.L. and Sanchar A.* Photochemistry and photobiology of cryptochrome blue-light photopigments: the search for a photocycle // Photochem Photobiol. — 2005. — **81**(6). — P. 1291–1304.
39. *Solov'yov I.A. and Schulten K.* Magnetoreception through cryptochrome may involve superoxide // Biophys. J. — 2009. — **96**(12). — P. 4804–4813.
40. *Zhu H., Conte F. and Green C.B.* Nuclear localization and transcriptional repression are confined to separable domains in the circadian protein CRYPTOCHROME // Curr. Biol. — 2003. — **13**(18). — P. 1653–1658.
41. *Chaves I. et al.* Functional evolution of the photolyase/cryptochrome protein family: importance of the C terminus of mammalian CRY1 for circadian core oscillator performance // Mol. Cell. Biol. — 2006. — **26**(5). — P. 1743–1753.
42. *Allada R. et al.* Stopping time: the genetics of fly and mouse circadian clocks // Annu. Rev. Neurosci. — 2001. — **24**. — P. 1091–1119.
43. *Cashmore A.R.* Cryptochromes: enabling plants and animals to determine circadian time // Cell. — 2003. — **114**(5). — P. 537–543.
44. *Kaushik R. et al.*, PER-TIM interactions with the photoreceptor cryptochrome mediate circadian temperature responses in Drosophila // PLoS Biol. — 2007. — **5**(6). — P. 1257–1266.
45. *Panda S. and Hogenesch J.B.* It's all in the timing: many clocks, many outputs // J. Biol. Rhythms. — 2004. — **19**(5). — P. 374–387.
46. *Langmesser S. et al.* Interaction of circadian clock proteins PER2 and CRY with BMAL1 and CLOCK // BMC Mol Biol. — 2008. — **9**. — P. 41.
47. *Etchegaray J.P. et al.* Rhythmic histone acetylation underlies transcription in the mammalian circadian clock // Nature. — 2003. — **421**(6919). — P. 177–182.
48. *Kondratov R.V. et al.* Dual role of the CLOCK/BMAL1 circadian complex in transcriptional regulation // FASEB J. — 2006. — **20**(3). — P. 530–532.
49. *Reiter R.J.* Static and extremely low frequency electromagnetic field exposure: reported effects on the circadian production of melatonin // J. Cell. Biochem. — 1993. — **51**(4). — P. 394–403.
50. *Choi Y.M. et al.* Extremely low frequency magnetic field exposure modulates the diurnal rhythm of the pain threshold in mice // Bioelectromagnetics. — 2003. — **24**(3). — P. 206–210.
51. *Goodman R. et al.* Transcription in Drosophila melanogaster salivary gland cells is altered following exposure to low-frequency electromagnetic fields: analysis of chromosome 3R // Bioelectromagnetics. — 1992. — **13**(2). — P. 111–118.
52. *Litovitz T.A. et al.* Amplitude windows and transiently augmented transcription from exposure to electromagnetic fields // Bioelectromagnetics. — 1990. — **11**(4). — P. 297–312.
53. *Wei L.X., Goodman R., and Henderson A.*, Changes in levels of c-myc and histone H2B following exposure of cells to low-frequency sinusoidal electromagnetic fields: evidence for a window effect // Bioelectromagnetics. — 1990. — **11**(4). — P. 269–272.
54. *Hirai T. and Yoneda Y.* Transcriptional regulation of neuronal genes and its effect on neural functions: gene expression in response to static magnetism in cultured rat hippocampal neurons // J. Pharmacol. Sci. — 2005. — **98**(3). — P. 219–224.
55. *Barnes F.S. and Greenebaum B.* Handbook of biological effects of electromagnetic fields. Bioengineering and biophysical aspects of electromagnetic fields. 3rd ed. 2007, Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis. [xxxvi]. — 440 p.
56. *Mellstrom B. and Naranjo J.R.* Mechanisms of Ca(2+)-dependent transcription // Curr Opin Neurobiol. — 2001. — **11**(3). — P. 312–319.
57. *Mellstrom B. et al.* Ca2+-operated transcriptional networks: molecular mechanisms and in vivo models // Physiol. Rev. — 2008. — **88**(2). — P. 421–449.
58. *Bootman M.D. et al.* An update on nuclear calcium signaling // J. Cell. Sci. — 2009. — **122**(Pt 14). — P. 2337–2350.

59. Savignac M., Mellstrom B., and Naranjo J.R. Calcium-dependent transcription of cytokine genes in T lymphocytes // *Pflugers Arch.* — 2007. — **454**(4). — P. 523–533.
60. Nuccitelli S. et al. Hyperpolarization of plasma membrane of tumor cells sensitive to antiapoptotic effects of magnetic fields // *Ann. N-Y Acad. Sci.* — 2006. — **1090**. — P. 217–225.
61. Cho M.R. et al. Transmembrane calcium influx induced by ac electric fields // *FASEB J.* — 1999. — **13**(6). — P. 677–683.
62. Chionna A.D.M. et al. Cell shape and plasma membrane alterations after static magnetic fields exposure // *Eur. J. Histochem.* — 2003. — **47**(4). — P. 299–308.
63. Blackman C.F. et al. Effects of ELF (1-120 Hz) and modulated (50 Hz) RF fields on the efflux of calcium ions from brain tissue in vitro // *Bioelectromagnetics.* — 1985. — **6**(1). — P. 1–11.
64. Liboff A.R. Electric polarization and the viability of living systems: ion cyclotron resonance-like interactions // *Electromagn. Biol. Med.* — 2009. — **28**(2). — P. 124–134.
65. Flipo D. et al. Increased apoptosis, changes in intracellular Ca²⁺, and functional alterations in lymphocytes and macrophages after in vitro exposure to static magnetic field // *J. Toxicol. Environ. Health A.* — 1998. — **54**(1). — P. 63–76.
66. Conti P. et al. A role for Ca²⁺ in the effect of very low frequency electromagnetic field on the blastogenesis of human lymphocytes // *FEBS Lett.* — 1985. — **181**(1). — P. 28–32.
67. Walleczek J. Electromagnetic field effects on cells of the immune system: the role of calcium signaling // *FASEB J.* — 1992. — **6**(13). — P. 3177–3185.
68. Запорожан В.Н. и др. Влияние изменений геомагнитного поля на формирование особенностей развития острых нарушений мозгового кровообращения // *Експериментальна і клінічна медицина.* — 2002(2). — P. 100–102.
69. Bonizzi G. and Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity // *Trends. Immunol.* — 2004. — **25**(6). — P. 280–288.
70. Hayden M.S. and Ghosh S. Signaling to NF-kappaB // *Genes. Dev.* — 2004. — **18**(18). — P. 2195–2224.
71. Bozek, K. et al. Promoter analysis of Mammalian clock controlled genes // *Genome Inform.* — 2007. — **18**. — P. 65–74.
72. Nader N., Chrousos G.P. and Kino T. Circadian rhythm transcription factor CLOCK regulates the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor by acetylating its hinge region lysine cluster: potential physiological implications // *FASEB J.* — 2009. — **23**(5). — P. 1572–1583.
73. McKay L.I. and Cidlowski J.A. CBP (CREB binding protein) integrates NF-kappaB (nuclear factor-kappaB) and glucocorticoid receptor physical interactions and antagonism // *Mol. Endocrinol.* — 2000. — **14**(8). — P. 1222–1234.
74. Nikolova T. et al. Electromagnetic fields affect transcript levels of apoptosis-related genes in embryonic stem cell-derived neural progenitor cells // *FASEB J.* — 2005. — **19**(12). — P. 1686–1688.
75. Delle Monache S. et al. Extremely low frequency electromagnetic fields (ELF-EMFs) induce in vitro angiogenesis process in human endothelial cells // *Bioelectromagnetics.* — 2008. — **29**(8). — P. 640–648.
76. Goodman R. et al. Extremely low frequency electromagnetic fields activate the ERK cascade, increase hsp70 protein levels and promote regeneration in Planaria // *Int. J. Radiat. Biol.* — 2009. — P. 1–9.
77. Maercker C. Do electromagnetic fields induce stress response? A whole-genome approach helps to identify cellular pathways modulated by electromagnetic fields in Application of Proteomics and Transcriptomics in EMF Research. — 2005, Helsinki, Finland.
78. Simko M. and Mattsson M.O. Extremely low frequency electromagnetic fields as effectors of cellular responses in vitro: possible immune cell activation // *J. Cell. Biochem.* — 2004. — **93**(1). — P. 83–92.
79. Bonhomme-Faivre L. et al. Alterations of biological parameters in mice chronically exposed to low-frequency (50 Hz) electromagnetic fields // *Life Sci.* — 1998. — **62**(14). — P. 1271–1280.
80. Bonhomme-Faivre L. et al. Study of human neurovegetative and hematologic effects of environmental low-frequency (50-Hz) electromagnetic fields produced by transformers // *Arch. Environ. Health.* — 1998. — **53**(2). — P. 87–92.
81. Frahm, J. et al. Alteration in cellular functions in mouse macrophages after exposure to 50 Hz magnetic fields // *J Cell Biochem.* — 2006. — **99**(1). — P. 168–177.
82. Pikarsky E. and Ben-Neriah Y. NF-kappaB inhibition: a double-edged sword in cancer? // *Eur. J. Cancer.* — 2006. — **42**(6). — P. 779–784.
83. Li Q., Withoff S. and Verma I.M., Inflammation-associated cancer: NF-kappaB is the lynchpin // *Trends. Immunol.* — 2005. — **26**(6). — P. 318–325.
84. Solar Cycle Progression Space Weather Prediction Center (NOAA/SWPC) 2009; Available from: <http://www.swpc.noaa.gov/SolarCycle/>.

В.М. Запорожан, А.І. Пономаренко

МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ СЛАБКОГО
МАГНІТНОГО ПОЛЯ НА ЕКСПРЕСІЮ ГЕНОМУ:
ОСНОВИ ФІЗИЧНОЇ ЕПІГЕНЕТИКИ

Розроблена теорія, згідно з якою акцептором магнітного поля у генетичному апараті клітини є протеїни сімейства криптохромів (CRY), відомі як репресори головного циркадного транскрипційного комплексу CLOCK/ BMAL1. Представлений механізм дозволяє магнітному полю виконувати функції біорегулятора на генетичному рівні. Опосередкована магнітним полем біорегуляція

може позначатись на здоров'ї людини, а також впливати на епідеміологічні, еволюційні, кліматичні та інші глобальні процеси в біосфері.

Ключові слова: електромагнітне поле, радикальні пари, криптохроми, експресія генів, NF-κB, циркадні ритми, транскрипція.

V.N. Zaporozhan, A.I. Ponomarenko

MECHANISMS OF WEAK MAGNETIC FIELD
INFLUENCE ON GENE EXPRESSION: BASICS
OF PHYSICAL EPIGENETICS

According to the developed theory, proteins of the Cryptochrome family (CRY) are the primary magnetic fi-

eld acceptor in the cell genome. These proteins are known as repressors of the major circadian transcriptional complex CLOCK/BMAL1. The mechanism described allows magnetic field to perform bioregulation functions on genome level. The magnetic field-mediated bioregulation is able to influence human health and may have epidemiological, evolutionary, climate-regulatory and other global consequences for biosphere.

Key words: electromagnetic field; radical pairs; Cryptochrome; gene expression; NF-κB; circadian rhythms, transcription.

Стаття надійшла до редакції 10.03.11