

Изменение физической фазы неравновесной пленки комплекса белков плазмы крови у больных с карциномой

© Е. Рапис

Тель-Авивский университет, Рамат-Авив,
64239 Израиль

(Поступило в Редакцию 24 сентября 2001 г.)

Представлены выраженные изменения физической фазы и динамики фазового перехода белков высыхающей плазмы крови. Сравнительная морфологическая (топологическая) картина таких неравновесных пленок у доноров и пациентов с метастатической карциномой различной природы качественно отличалась нарушением динамики процесса самосборки пленок белка с изменением видов симметрии. Нарушалось дефектообразование, появлялись твердые кристаллы. Длительное время сохранялась фаза жидких кристаллов и др. Метод микроскопического изучения топологии высыхающей плазмы белка может быть диагностическим тестом для выявления метастазирования карциномы.

Введение

Одним из важнейших критериев функциональных и структурных свойств веществ в живой и неживой природе являются их физическое состояние (фаза) и особенности фазового перехода. Несмотря на это, до настоящего времени вопрос о связи между процессом образования функционирующего белка на супрамолекулярном (клеточном) уровне и его фазовыми переходами при разных условиях конденсации (переходе из золя в гель) изучен пока недостаточно, хотя такие процессы являются основой функционально-структурной деятельности белка в биологических системах. Они сопровождают все важнейшие динамические явления в живом организме (деление клеток и ядра, синтез белка, ферментативные, иммунные, двигательные процессы и т.д.) [1] и поэтому могут быть важным диагностическим тестом, различающим биологический и небиологический фазовый переход и физическое фазовое состояние белка.

Наши опыты подробно изложенные ранее [2–5], наглядно показали возможность экспериментально наблюдать динамику фазового перехода системы белок–вода *in vitro* в белке в соответствии с поведением высыхающего комплекса белков плазмы крови *in vivo* в норме с образованием неравновесной модификации белка "протос". При этом возникает биологическая самоорганизация белковой пленки со специфической геометрией (топологией) с характерными видами симметрии и ее масштабами (рис. 1).

Однако эти данные не использованы до сих пор с целью получить сравнительные физические параметры (фазового состояния, фазового перехода и др.) для определения нормы и патологии самоорганизации белка в биологии и медицине. В то же время хорошо известно, что при злокачественном новообразовании рост клеток имеет ряд общих черт, отражающих сущностное нарушение порядка симметрии на клеточном уровне. Изменяется распространение клеток в пространстве с отсутствием пленочного упорядоченного роста, что приводит в конце

концов к генерализации процесса и гибели организма [6–8]. Возникает вопрос, имеют ли эти патологические изменения какое-либо отношение к самоорганизации биологических систем. При этом известно, что образование клеток, их деление, размножение, определенное системное упорядоченное расположение в пространстве и во времени — все это прямые признаки самоорганизации биологических систем. Если это так, то в механизме патогенеза раковых новообразований главнейшим звеном патогенеза нужно считать нарушение самоорганизации белка на клеточном уровне. Однако патология рака изучается в основном на клеточном морфологическом уровне, в аспекте иммунологии, поисков онкогенов и др. методов. Так, есть данные о биохимических, коллоидных и др. изменениях показателей крови [9–12], появлении глютаминовой кислоты и ее белковых компонентов (Савина Л.В., Туев А.В., 1998), в то время как белок и его самоорганизацию рассматривают в основном на молекулярном и атомном уровне, изучая процесс спирализации цепей молекул [13]. Как видно, пока в биологии и медицине нет определенной тенденции изучения патологии злокачественных образований (в частности, карцином) с позиций нарушения процессов самоорганизации белка на надмолекулярном уровне.

Для того чтобы рассмотреть карциному в этом аспекте, основываясь на полученных данных о самоорганизации белка [2–5], мы провели соответствующие исследования.

Методика и материал

Методика состояла в оптической визуализации динамики процесса фазового перехода (из жидкого в твердое состояние) свежей плазмы, выделенной из крови пациентов до эксперимента, и плазмы крови, хранившейся при температуре +1.0°C в холодильнике до 3 суток. Плазма помещалась на твердую подложку в равных количествах (подробнее см. [2–5]).

Объектами настоящего исследования служили образцы плазмы 5 пациентов (45 проб) с метастазирован-

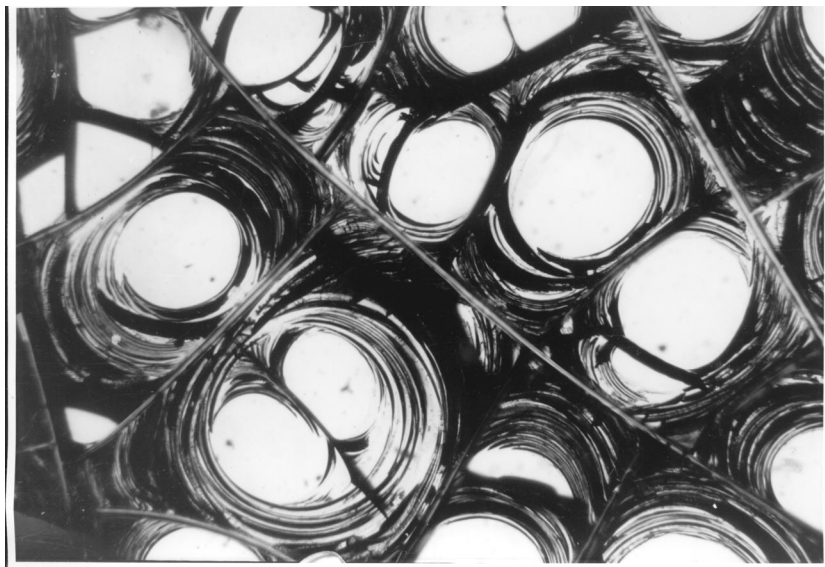


Рис. 1. Характерный вид симметрии белка.

ным раком (карцинома грудной железы, шейки матки, легких). Их сравнивали с образцами крови здоровых доноров 20 человек (45 проб) (рис. 2).

Пока нами проведены только феноменологические исследования, однако даже качественные данные оказались довольно убедительными. Результаты сравнитель-

ных исследований морфологической картины (топологии) высыхающей пленки крови у больных достоверно отличались от морфологии пленки доноров. Эти отличия касались ряда физических параметров: характера фазового перехода, видов и масштабов симметрии, физической фазы белка и др. Нарушения состояли в следующем: неравномерное деление на блоки (пленки) белка с отсутствием их симметрии и подобия, увеличения ядер клеток. Центральная зона клетки (ядра) становилась несоразмерно большой с неровным подвижным (текущим) краем с большой массой асимметричных дефектов (рис. 3).

Есть лишь тенденция к сгибанию линий дефектов и пленок, однако нет правильных параллельных, входящих друг в друга изогнутых (flux) линий или пленок (рис. 2). Сами пленки теряют свою строгую орбитальную (спиральную) форму, напоминая то листья, то бородавки с неровными изъеденными краями и загадочными тонкими ажурными структурами внутри. Часто видны небольшие конусовидные выступы, расположенные беспорядочно. Самое удивительное — это скопление правильных, хорошо ограниченных кубических кристаллов, которые, как правило, не образуются при неравновесных условиях. Они как бы надеты на прямые тонкие нити, расположенные параллельно друг другу. Со временем (через несколько месяцев) такие кристаллы формировали крупные скопления, не теряя своей правильной формы.

Кроме того, в структуре поразило то, что описанные кристаллические формы появлялись в зоне образования самих пленок белка (половина пленки имеет обычный черный цвет в световом микроскопе, а другая половина имела неправильную форму и необычный белый цвет), а внутри были видны очертания групп скопившихся кристаллов.

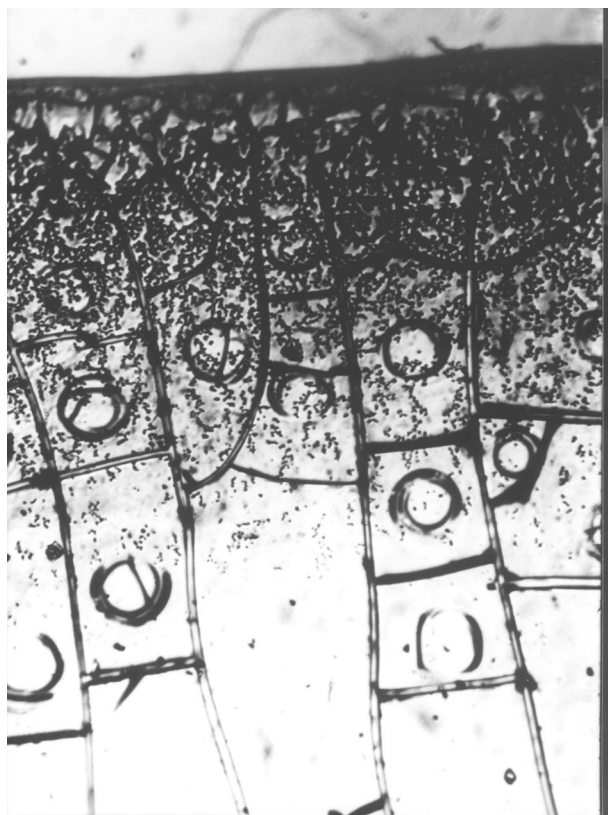


Рис. 2. Образец фотографий высыхающей плазмы здорового человека.

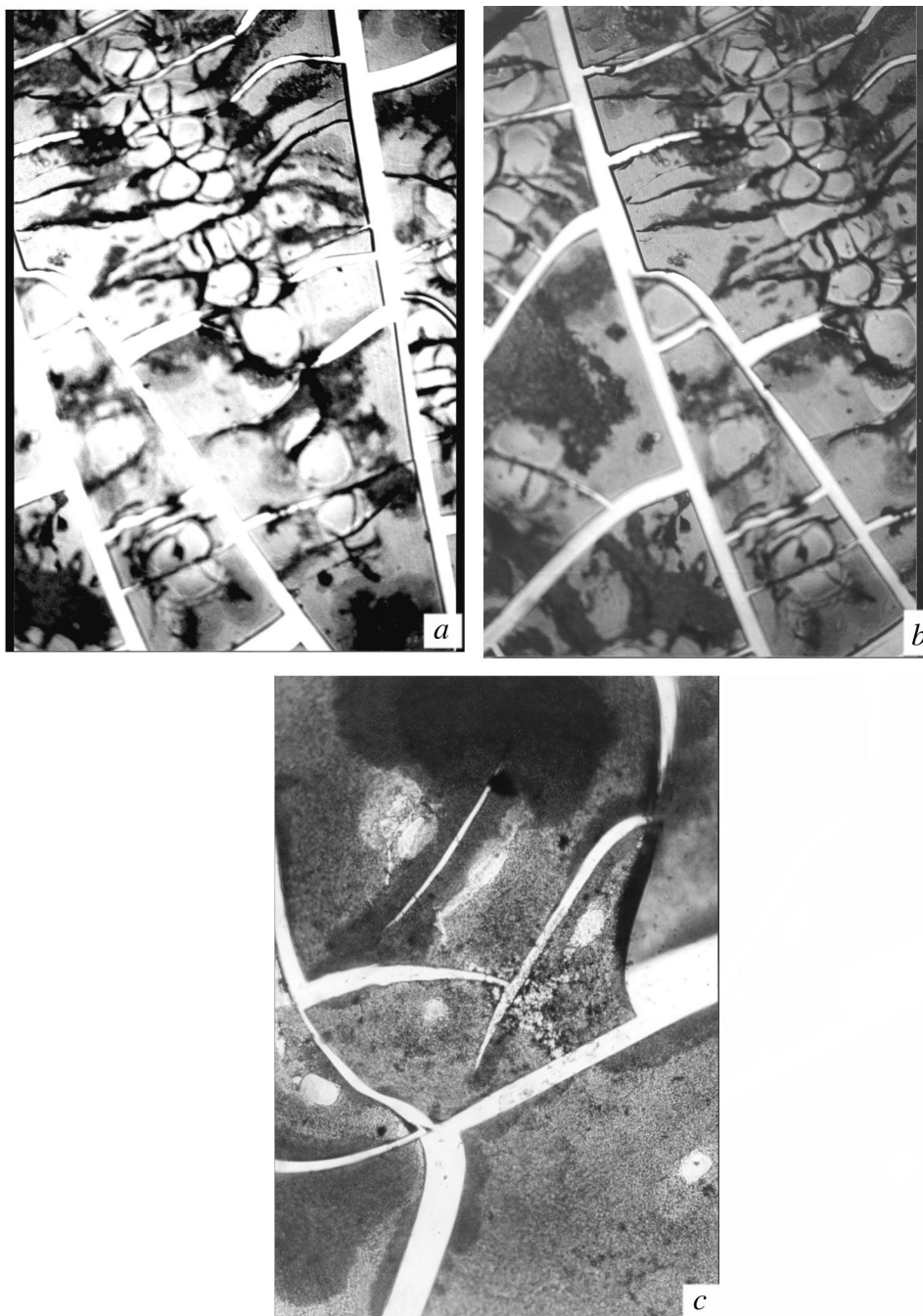


Рис. 3. Образцы фотографий высыхающей плазмы крови раковых больных.

Дискуссия

Таким образом, метод позволил впервые визуализировать при метастазированном раке выраженные изменения фазового перехода и фазового состояния белков плазмы крови. Так, в неравновесных условиях вместо описанной [2–5] твердотельной модификации ”протос”, выявляемой в плазме доноров, наблюдалось сосуществование трех фазовых состояний белка: 1) самым удивительным было длительное сохранение фазы жидкого кристалла (до 6–8 месяцев) с невиданной ранее

подвижностью (или ”текучестью”), при этом наблюдалось очень грубое нарушение оптических эффектов (следовательно, ориентации оптических осей); 2) имелись резкие изменения формы ”протос” с потерей спиральной симметрии, самоподобия, трехмерности, фрактальности с нарушением нуклеации и отсутствием адгезии с твердой подложкой; 3) появлялась фаза равновесного твердого кристалла в неравновесных условиях конденсации.

Это означает, что нам удалось установить изменения в поведении комплекса белков плазмы крови у раковых

больных при конденсации белка в процессе самоорганизации (при фазовых переходах).

Это связано с тем, что предложенный нами метод позволяет в сложной комплексной системе в плазме крови по топологической (морфологической) картине устанавливать наличие нормальной самоорганизации белка с определенными видами симметрии и масштабами. Это основано на свойстве белка к конкурентной активности в сравнении с другими ингредиентами плазмы. Результаты показали, что в плазме крови здорового человека достаточна концентрация белка для формирования закономерно повторяющейся морфологии высыхающей белковой пленки (рис. 2).

Обнаружение грубых качественных изменений физических свойств белков плазмы крови больных с метастазированной карциномой высвечивает новые аспекты проблемы — внеклеточное патологическое изменение белков с нарушением их способности к самоорганизации (при фазовых переходах), которое приводит к изменению фазового состояния белка.

Отсюда особенно ясным становится необходимость детального и тщательного профессионального изучения фазовых свойств и видов симметрии твердотельной модификации белка, а также фазы жидкого кристалла при разных формах рака не только в руках медиков, но и физиков различного профиля с использованием современных биологических и физических технологий. Эта задача становится одной из первоочередных в проблеме рака, поскольку до сих пор имеется мало определенных данных о химических и морфологических изменениях раковых клеток, а тем более нет представлений об изменениях физической фазы белков плазмы крови. Поэтому нужно использовать возможность понять причины физических изменений, которые реально и документально удалось установить в эксперименте. Вряд ли их можно игнорировать и не считать важным звеном патогенеза злокачественного перехода поражения организма.

Закономерность полученных данных дает основание сообщить уже о первых наблюдениях с целью как можно скорей привлечь внимание научной общественности к этим единичным фактам, не дожидаясь статистически достоверных результатов.

В заключение считаю своим приятным долгом поблагодарить за моральную помощь в проведении исследований, за обсуждение полученных результатов, выдвинутых гипотез и за высказанные при этом ценные замечания и предложения профессоров М. Амусья, А. Ареля, Е. Брандо, В. Буравцева, В. Волкова, А. Заикина, М. Клигера, Л. Маневича, С. Моисеева, Ю. Неэмана, И. Пригожина, М. Сафро.

Список литературы

- [1] *Alberts Bruce et al. // Molecular. Biology of the Cell. 1994.*
- [2] *Panuc E.G., Гасанова Г.Ю. // ЖТФ. 1991. Т. 61. Вып. 4. С. 462–470.*
- [3] *Panuc E. // Письма в ЖТФ. 1995. Т. 21. С. 13–20.*
- [4] *Panuc E. // Письма в ЖТФ. 1997. Т. 23. Вып. 4. С. 263–267.*
- [5] *Panuc E. // ЖТФ. 2000. Т. 70. Вып. 1. С. 121–131.*
- [6] *Coffey D.S. // Nature Medicine. 1998. Vol. 4. N 12. P. 1342–1343.*
- [7] *Backman V. et al. // Nature. 2000. Vol. 406. N 6. P. 36.*
- [8] *Goetze T., Briokman J. // Biophys. J. 1992. Vol. 61. P. 109–118.*
- [9] *Classman A.B., Jones E. // Ann. Clin. Sci. 1994. Vol. 24. N 1. P. 1–5.*
- [10] *Buccheri G., Ferringino D., Ginardi C. et al. // Eur. J. Cancer. 1977. Vol. 33. N 1. P. 50–55.*
- [11] *Gurvits B.Ya., Korotkov K.G. // Consciousness and Physical Reality. JSSN. N 1029–4716. Vol. 1. N 1. Publishing Company Folium, 1998. P. 84–90.*
- [12] *Forrester J.A., Ambrose E.J., Stoker M. // Nature. 1964. N 945.*
- [13] *Wolynes P.G., Eaton W.A. // Physics Wold. 1999. September. P. 39–44.*