

## ОБ ОДНОМ ВОЗМОЖНОМ МЕХАНИЗМЕ ОНКОГЕНЕЗА\*

Д. Б. ДАВИДЯН

Предложен вероятный механизм патологии плазматических мембран делящихся и неделящихся клеток, идентифицируемый с перезарядкой коллоидных мицелл из отрицательного в положительное состояние. Выявлены признаки этой патологии: для делящихся клеток они соответствуют раковым заболеваниям.

*Ключевые слова:* онкогенез, раковые заболевания.

Ранее был предложен возможный механизм патологии плазматических мембран делящихся и неделящихся клеток, идентифицируемый с перезарядкой коллоидных мицелл из отрицательного в положительное состояние, сопровождаемый существенными структурными изменениями мембран, потерей ими своих специфических свойств и возникновением инородного состояния [5].

Мицеллы могут быть заряженными отрицательно или положительно и не иметь заряда в безионной среде. Перезарядка их связывается с переориентацией диполей молекул, образующих остов двойного электрического слоя (ДС) [5, 6], осуществляется электролитами и другими ионогенными и неионогенными веществами и сопровождается изменением рН среды. Необходимое условие возникновения коллоидного состояния—слабая растворимость потенциалопределяющих недиссоциирующих веществ.

В первой модели биологической мембраны Давсон и Даниэлли направили отрицательные полюса диполей липидов наружу, а положительные внутрь мембраны, что в дальнейшем оказалось характерным признаком биологических систем, определяющим отрицательную заряженность поверхностей мембран.

Возникает вопрос, не существует ли какая-либо патология, связанная с переориентацией диполей структурных липидов.

По М. И. Усановичу (кислота—положительный полюс молекулярного диполя, основание—отрицательный), такая патология должна характеризоваться закислением поверхностей мембран клетки. Кроме того, изменяются электростатический заряд поверхностей из отрицательного в положительный, катионная избирательность и нестехиометрия (следует ожидать анионную избирательность), адгезия между трансформированными клетками и трансформированными и здоровы-

\* Публикуется в порядке дискуссии.

ми клетками, состав структурных липидов и протеинов, ферментов и полисахаридов; мембраны оголяются и т. д. Таким образом, если переориентация не управляема специально, возникает устойчивое инородное состояние клетки.

Делящимся клеткам этой патологии соответствуют раковые заболевания. Ниже приводятся факты из литературных источников [4, 7—13, 15, 17, 18, 20—22], подтверждающие предложенный механизм онкогенеза:

1. Нарушается контроль роста неоплазмы, что связывают и с изменением свойств плазматических мембран и примембранных слоев.

2. Закисляется среда вокруг трансформированной клетки.

3. Выявляются малигнизированные клетки кислыми красителями.

4. Трансформируется поверхностный заряд малигнизированных клеток из отрицательного в положительный.

5. Оголяется мембрана (сходят ферменты и полисахариды или заменяются кислыми мукополисахаридами); клетка перестает выполнять свои функции и исчезают межклеточные контакты.

6. Изменяется состав структурных липидов и протеинов. Вероятно, не все они способны обращать диполи при трансформации мембраны, потому малигнизированные клетки имеют близкий липидно-протеиновый состав и однотипные нарушения.

7. Изменяется внутриклеточное давление. Клетки становятся плотными и похожими друг на друга, исчезают выросты (эффект Лабруста—изменяется площадь поперечного сечения липидов при переориентации диполей [5]).

8. Выходит из внутренней полости мембраны структурный холестерин (модель Финеана)—результат трансформации мембраны.

9. Изменяются внутриклеточные органеллы. Закисляется внутренняя среда клетки или же создаются предпосылки для этого положительными полями структурных диполей на внутренней стороне мембраны (отбрасываются рибосомы, подавляются митохондрии и т. д.).

10. Катализируется, вероятно, переход глюкозы в недоокисленные продукты положительно заряженной поверхностью малигнизированной клетки. Результатом качественного изменения мембран является нарушение равновесия между процессами анаболизма и катаболизма.

11. Нарушается K-Na-избирательность мембран. Концентрация K и Na вне и внутри клетки выравнивается; нарушается работа K-Na- и других насосов.

12. Нарушается катионная нестехиометрия. Внутри мембраны ликвидируется потенциальная яма для определенного типа протеинов и делокализованных электронов (иногда считают, что отрицательный заряд внутри мембраны—анион [2]), не выявляемых пока экспериментально. Л. А. Блюменфельдом высказывались обоснованные предположения о существовании делокализованных электронов в биологических системах [3]. Разрушенная структура мембран теряет потенциальную яму для электронов. Перевод электронов белковых молекул, находящихся вне

структуры с липидами и в иной среде, в свободное состояние (в зону проводимости, как это принято считать) будет требовать больше энергии. Делокализованный электрон в потенциальной яме может обладать на много меньшей энергией, не связанной с энергией выхода его в зону проводимости.

Механизм возникновения катионной нестехиометрии (избыток катионов по отношению к неорганическим анионам для всей клетки) не известен; он может быть объяснен существованием делокализованных электронов и перестройками ионов. Неясно пока, как это можно согласовать с доннановским равновесием. Как анионная, так и катионная нестехиометрии широко распространены [14]. Гидратированный, короткоживущий электрон получен радиолизом [19]. Сольватированный, долгоживущий электрон получен при растворении щелочных металлов в менее полярных, чем вода, растворителях [16]. Время жизни зависит от соответствующих ловушек в виде отдельных молекул или групп ориентированных молекул, не реакционноспособных к электрону. Гидратированный электрон более реакционноспособен в щелочных средах, в кислых же он остается свободным. С учетом того, что жирные кислоты не реакционноспособны к электрону [19], а положительные полюса диполей структурных липидов направлены внутрь мембраны и создают область, имеющую другую полярность (для микромира диэлектрическая проницаемость не известна), чем вода, свободный электрон будет существовать внутри мембраны, несмотря на то, что щелочные металлы в чистой воде не создают пару электрон—катион. Обычно такая пара называется экситоном.

Существование свободных электронов также может быть обосновано потенциалом действия в электровозбудимых мембранах [5]. Возникновение и передачу нервного импульса можно связать с кратковременной переориентацией структурных диполей остовов двух ДС мембраны. Перезарядка может осуществляться электрическим стимулом или специфическими веществами, причем в жизнедеятельности клетки она может быть локальной или обширной с перемещением вдоль мембраны. Восстановление среды является наиболее важным компонентом жизнедеятельности клетки.

13. Изменяется потенциал покоя клетки, но пока он не служит признаком малигнизации. Трансформация мембраны вызывает появление другой системы свободных зарядов, и поэтому разность потенциалов между цитоплазмой клетки опухоли и поверхностью здоровых клеток или раствором Рингера, определяемая по обычной методике [1, 11, 24], будет включать в себя также и скачок потенциала между опухолью и здоровой тканью или раствором Рингера. В кардиологии этот скачок между извращенной областью и здоровым миокардом искажает нормальную ЭКГ.

Трудность определения потенциала покоя на мембране связана с тем, что он складывается из разностей потенциалов двух ДС мембраны [5, 6], имеющих различный состав, определяющий селективность кати-

онов и настройку потенциал—концентрация электролитов. Суммарная разность потенциалов будет зависеть от состояния межклеточной среды, возраста клеток, всевозможных внешних воздействий и искажаться в зависимости от методики измерений и др. Снижение [1, 11, 24] или извращение [11, 24], или же неизменность [25] разности потенциалов на «мембране» малигнизированной клетки связаны с причинами, указанными выше.

Для здоровых клеток электроотрицательность цитоплазмы (понятие относительное, не содержащее действительный знак свободных зарядов) совпадает с отрицательным потенциалопределяющим зарядом поверхности клетки. Положительный потенциалопределяющий заряд малигнизированной клетки должен выявляться при электрофорезе в кислых средах. Эксперимент выявил, наоборот, повышение отрицательного заряда [23]. Чем это может быть вызвано? Отдельные малигнизированные клетки не приживаются в организме и погибают. Оголенные малигнизированные клетки в искусственных средах, вероятно, вновь перезаряжаются, поэтому их заряд будет более отрицательным, чем у здоровых клеток. Оголенные здоровые клетки также увеличивают подвижность, то же самое наблюдается и у мицелл, лишенных стабилизаторов (изменяется индукционная составляющая диполь-дипольного взаимодействия).

14. Уменьшается адгезия между клетками. Адгезия между родственными, как малигнизированными, так и здоровыми, клетками может быть значительной, хотя они и имеют одинаковые по знаку поверхностные заряды (то же самое наблюдается и в неорганике). Основная среда и полисахариды для здоровых клеток, кислая среда и специфические вещества для малигнизированных клеток—необходимые условия для возникновения адгезии (аналогия в металлургии—межкристаллитная внутренняя адсорбция). Казалось бы, отрицательный заряд здоровой клетки и положительный заряд малигнизированной должны создавать благоприятные предпосылки для их склеивания, но на самом деле этого не происходит, потому что у них антагонистические среды, поддерживающие нужную ориентацию структурных диполей. Взаимодействие малигнизированных со здоровыми клетками приводит к распаду последних и очень редко к малигнизации соседних здоровых клеток. Известно, что положительно заряженные лиофобные мицеллы устойчивы в более широкой области концентраций электролитов, иногда в сотни раз, а отрицательно заряженные мицеллы предшествуют положительно заряженным и существуют при минимальных концентрациях электролитов (неправильные ряды). Леофильные золи более устойчивы, чем лиофобные, но как это отражается на биологических системах, необходимо еще исследовать.

15. Наблюдается широкая вариабельность раковых опухолей. Для одной и той же потенциалопределяющей молекулы можно получить десятки различных коллоидных растворов, заменяя только противомолекулу, а сложные биомолекулы имеют еще и различные вариации.

16. Запускается переориентация потенциалопределяющих диполей также неорганическими канцерогенами или продуктами их взаимодействий. Противомолекулой могут служить различные вещества биологического происхождения или продукты метаболизма (самопроизвольная малигнизация ткани без доступа кислорода, без возобновления нормальной среды или же при нарушении обмена среды при введении в ткани инородных тел большой площади—пластмассовый канцероген). Канцероген может также разрушить клетку (аналогия в эмульсиях). Механизм действия неионогенных веществ, перезаряжающих мицеллы, в коллоидной химии не известен. В общей химии, катализе и т. д. известны многочисленные факты значительного влияния микроприсадок на кинетику процессов. Механизмы действия присадок не всегда ясны.

Потенциалопределяющие молекулы, так же как и канцерогены, слабо растворяются и не диссоциируют. После трансформации клетки канцерогены не токсичны, так как они уже выполнили свою функцию. Это явление известно давно [4].

17. В малигнизированных клетках не обнаруживаются вещества, специфические только для них. Наблюдаются количественные изменения. Это объясняется тем, что положительно заряженное состояние формируется веществами, имеющимися в организме (например, стероиды, медиаторы и любые другие переносчики). Разнозаряженность наблюдается в модельных мембранах [2].

Были развиты представления о том, что мембранные структуры обладают высокой степенью кооперативности, а конформационные перестройки в них имеют как регуляторные, так и патологические свойства [10]. Кооперативность создается электростатическим взаимодействием разнополярных неионизированных молекул [5, 6], а избирательность их взаимодействия, вероятно, связана с определенными уровнями полярностей. Отсюда одно и то же действие вызывается различными молекулами, имеющими совершенно разную природу и структуру.

Электростатическое взаимодействие диполей в здоровой мембране обосновывалось распадом их в кислых средах. Устойчивость малигнизированных мембран в этих же средах привела к мнению, что взаимодействие в мембранах в основном гидрофобное, но для трансформированной мембраны диполь—дипольное взаимодействие в кислой среде более устойчиво и *in vivo*, наоборот, само будет создавать кислую среду в при-мембранных областях. Такие эффекты в коллоидной химии известны давно. Добавление в раствор веществ, не изменяющих рН, вызывает скачкообразное изменение заряда мицелл и рН раствора.

18. Возникает вопрос, все ли биологические системы (микробы, вирусы и различные органеллы) заряжены отрицательно. Не существуют ли и положительно заряженные, тогда их присутствие в организме может быть также бесконтрольным или же выполнять специальные функции.

19. Выявляется особенность: если в лиофобных коллоидных растворах мицеллы только однозарядны, то в биологических системах возмож-

но существование клеток с разными поверхностными зарядами (оба состояния близки к нейтральному рН). В основе этого явления лежит, вероятно, предыстория современного биологического состояния. Не исключается, что оно возникло в виде положительно заряженной мицеллы, а отрицательное состояние явилось результатом скачкообразного развития. Иногда природу онкогенеза также связывают и с возвратом клетки в эмбриональное или предбиологическое состояние.

20. Отмечается необычная ситуация—в мембране сконцентрированы многочисленные физические и химические явления, природа которых на фундаментальном уровне не известна. К ним относятся: химические связи, дисперсионные и диполь-дипольные взаимодействия, кислоты и основания, активные центры, активация, катализ, ферменты, диссоциация ковалентных и ионных связей, связь диполь-дипольного взаимодействия с периодическим законом (периодический закон был найден благодаря анализу молекулярных перестроек в результате химических реакций), дальное действие «короткодействующих» вандерваальсовых сил, структурная роль неполярных адсорбатов, дипольный момент (неизвестны составляющие—в современном понимании), полярность, уровни полярностей, необходимые для диполь-дипольного взаимодействия, коллоидное состояние (необычайная направленность всей природы концентрироваться в микрокристаллы, мицеллы, клетки), физика жидкого состояния, связанная вода, жидкокристалличность, растворимость, красители, адсорбция, абсорбция, межкристаллитная внутренняя адсорбция, различия в средах для аниона и делокализованного электрона (сухого, свободного, гидратированного, сольватированного), осмос, Дюнаново распределение, проницаемость, нестехиометрия, диффузия, поверхностные явления, адгезия, когезия, сверхтекучесть, смачиваемость, поверхностное натяжение, полупроводниковые явления, выпрямление, скачки потенциалов, потенциалы Вольта и Гальвани, двойной электрический слой и его остов, перезарядка, туннельный эффект, потенциальные ямы, дефекты, поляроны, экситоны, биолюминесценция, сверхпроводимость и многое другое. И ко всему этому тяжелейшая патология, приводящая к массовому нарушению свойств, проявлений и взаимодействий перечисленных явлений.

21. Малигнизация только одного органа и последующее метастазирование приводят к мысли, что существует, вероятно, какой-то фактор отрицательности, который поддерживает ориентацию структурных диполей в норме; его поиск может быть облегчен при изучении самопроизвольной малигнизации *in vitro*.

Отдельные факты самоизлечения от рака указывают на то, что при определенных условиях (инфекции, некардинальные операции и т. д.) осуществляется биохимический сдвиг во внутренней среде в противоположном от обычного направлении в организме опухоленосителя, тогда самоизлечение возможно и без специального лекарственного или другого воздействия непосредственно на опухоль.

Առաջարկվում է տրոհվող և շտրոհվող բջիջների պլազմատիկ մեմբրանների պաթոլոգիայի մի հնարավոր մեխանիզմ, որը նույնացվում է կոլոիդալին միցելների վերալիցքավորման պրոցեսի հետ (բացասականից դրական): Այդ դեպքում էապես փոփոխվում են մեմբրանի կառուցվածքը, ինչպես նաև բջիջների հատկանշական հատկությունները, որոնք դառնում են օտար մարմիններ:

Բացահայտված են այն ախտանշանները, որոնք պետք է ուղեկցեն առաջարկված պաթոլոգիային:

Տրոհվող բջիջների այդ պաթոլոգիային համապատասխանում են քաղցկեղային հիվանդությունները: Գրական աղբյուրներից բերվում են փաստեր, որոնք հաստատում են օնկոգենեզի առաջարկվող մեխանիզմը:

## ON THE PROBABLE MECHANISM OF ONCOGENESIS

D. B. DAVIDIAN

A probable mechanism of the pathology of plasmatic membranes of proliferating and nonproliferating cells being identified with the colloid micells from negative to positive state has been proposed. Signs of this pathology have been revealed: proliferating cells correspond to cancer-diseases.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балицкий К. П., Шуба Е. П. Вопросы онкологии, 8, 3, 1962.
2. Богуславский Л. И. Биоэлектрические явления и граница раздела фаз. М., 1978.
3. Блюменфельд Л. А. Проблемы биологической физики. М., 1977.
4. Васильев Ю. М. Биология злокачественного роста. М., 1965.
5. Давидян Д. Б. Биолог. ж. Армении, 32, 8, 1979.
6. Давидян Д. Б. Арм. хим. журн., 31, 5, 1978.
7. Кавецкий Р. Е. Взаимодействие организма и опухоли. Киев, 1977.
8. КAUDРИ Е. Раковые клетки. М., 1958.
9. Конев С. В., Мажуль В. М. Межклеточные контакты. Минск, 1977.
10. Конев С. В., Аксентьев С. Л., Черницкий Е. А. Кооперативные переходы белков в клетке. Минск, 1970.
11. Латманнизова Л. В. Физиологические механизмы злокачественного роста. М., 1962.
12. Манойлов С. Е. Биохимические основы злокачественного роста. Л., 1971.
13. Маленков А. Г. Ионный гомеостаз и автономное поведение опухоли. М., 1976.
14. Нестехиометрические соединения. Под ред. Л. Манделькорна. М., 1971.
15. Петляев М. М. Биофизические подходы к диагностике злокачественных опухолей. М., 1972.
16. Пикаев А. К. Сольватированный электрон в радиационной химии. М., 1969.
17. Поликар А. Молекулярная цитология мембран животной клетки и ее окружение. Новосибирск, 1975.
18. Проблемы канцерогенеза и антиканцерогенеза. Киев, 1979.

19. Харт Э., Амбар М. Гидратированный электрон. М., 1973.
20. Шабод Л. М. Эволюция концепций бластомогенеза. М., 1979.
21. Шапог В. С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М., 1975.
22. Швембергер И. Н. Рак и дифференцировка клетки. Л., 1976.
23. Ambrose E. V., James A. M., Lowick J. H. Nature, 177, 576, 1956.
24. Johnson B. M. Nature, 183, 411, 1959.
25. Tokioka S., Morioka H. J. Cancer. Res., 48, 4, 353, 1957.