

# Wijziging van eiwitstructuur in ionenpoorten van de mens, veroorzaakt door elektromagnetische velden

Hugo Schooneveld

## Samenvatting

Om te begrijpen waarom sommige personen last hebben elektromagnetische velden (EMV) in de omgeving, moeten we op moleculair zoeken naar de primaire impact op het lichaam. Intrinsieke en exogene factoren zijn de variabelen die celactiviteiten beïnvloeden via ionenstromen door de celmembraan. De doorlaatbaarheid van de ionen'poorten' wordt bepaald door de vorm van het macro-eiwit en de elektrochemische gradiënten in het membraan. De vraag is of exogene elektromagnetische velden in staat zijn de poort open te zetten, wat de homeostase in de cel verstoort en functionele problemen schept. Signalen van verstoorde functies worden via het zenuwstelsel naar de hersenen doorgegeven. Verwerking daarvan in het limbische systeem zal gezondheidsklachten opleveren. De kernvraag blijft hoe het poorteiwit reageert op de externe velden. Conformatieveranderingen kunnen bredere effecten hebben op de werking van het immuunsysteem. In de medische wereld zijn genetische afwijkingen van de eiwitstructuur van poorteiwitten gerelateerd aan ziekten als epilepsie, hartritmië en chronische pijn. Reden om meer te gaan letten op de oorzaken van elektrostress.

## Motivatie

De meeste – zo niet alle - fysiologische verschijnselen en processen in levende materie worden veroorzaakt door interne elektrische spanningen en stromen. Blootstelling aan externe kunstmatige elektromagnetische velden geven een verandering van de structuur van macro-eiwitcomplexen in celmembranen. Eiwitten spelen een sleutelrol in het functioneren van ionenpoorten die de instroom van ionen regelen. Door sommige EMV worden de ionenpoorten open of dichtgezet, wat de elektrische belading van de cel verstoort. Homeostatische regulaties hebben daar geen vat meer op. Het kan uiteindelijk de gezondheid schaden en elektrostress veroorzaken door toedoen van het immuunsysteem [1]

Nadere analyse van dergelijke primaire effecten van EMV inwerking kan misschien het ontstaan van symptomen van EHS verhelderen en aanwijzingen opleveren voor tegenmaatregelen of therapieën.

## Veldeffecten op 'voltage-controlled calcium channels' (VGCC)

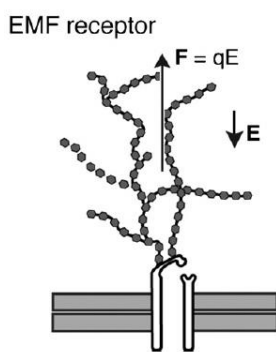
Ingegeven door de gevoeligheid van mensen voor elektromagnetische velden (EMV), heeft Martin Pall [2] al geprobeerd een relatie te leggen met slecht functionerende 'voltage-gated calcium channels' (VGCC) in de celwand van neuronen. De belangstelling voor ionenkanalen als regulatoren voor ionenstromen groeit sterk, wat samenhangt met de vormveranderingen die de membraaneiwitten ondergaan onder invloed van elektrische spanningen ('polariteit') van de celwand [3]. Externe – door de mens gemaakte EMV – zouden volgens Pall de unieke oorzaak zijn van gezondheidsproblemen als elektrohypersensitiviteit (EHS, of elektrostress). Dat is een voorbarige conclusie volgens sommigen omdat er zoveel andere membraaneigenschappen zijn die ontregeld kunnen worden [4].

Er zijn meerdere soorten membraanpoorten, ingericht voor doorlating van andere ionen, of die reageren op elektrische spanning, druk, warmte of kou, giftige verbindingen of pijn. De macro-eiwitten zijn evolutionair conservatief van structuur: in alle dieren, ook in evolutionair 'oude' soorten, hebben ze een bijna identieke structuur en functie. Mutaties in eiwitstructuur in de mens kunnen leiden tot ziekten ('kanaalpathieën') als epilepsie, hartritmië en chronische pijn. Ferrari [5] wijst er in een artikel in de NRC op dat  $Ca^{++}$ -poorten door een bepaalde genetische afwijking in staat zijn een 'spreading depolarisation' tot stand te brengen. Dat is een elektrische ontlading van zenuwcellen die zich langzaam uitbreidt over de hersenschors. De ene cel ontladde de

cel die ernaast ligt en er op meerdere manieren mee gekoppeld is. Oorzaak van migraine en depressie. Wellicht ook van EHS? (*eigen suggestie*).

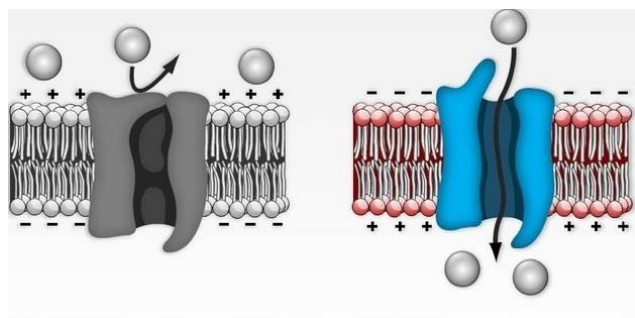
### Hoe werkt een ionenpoort?

Vele publicaties gaan over het mechanisme van de poortfunctie zelf en de moleculaire herschikking van elektrische ladingen daarin door externe EMV. Aanschouwelijk voorgesteld zou de poort er uitzien als een eenvoudige buisvormige structuur door de celmembraan, met een glycoproteïne vertakking (figuur 1). Door vormverandering kan een 'klep' bediend worden waardoor de instroom van ionen zou worden gereguleerd [6]. We weten nu dat de vormverandering primair gebeurt onder invloed van potentiaalveranderingen in de celwand: verhoging leidt tot meer ionendoorgang. Maar ook externe EMV zouden ladingverdeling binnen het molecuul verschuiven, met het gevolg dat de vorm van het eiwit verandert en de klep open of dicht gaat. Een van de voorgestelde oorspronkelijke modellen is afgebeeld in figuur 2.



**Figuur 1.** Aanvankelijke opvatting van de structuur van een ionenpoort. In een dwarsaanzicht van de celwand (donker gekleurd) ligt een ionenpoort: een buisje met daarop een glycoproteïnestaart, voorzien van geladen groepen. Elektrische velden zouden de staart in beweging brengen, waarbij het deksel de poort zou openen.

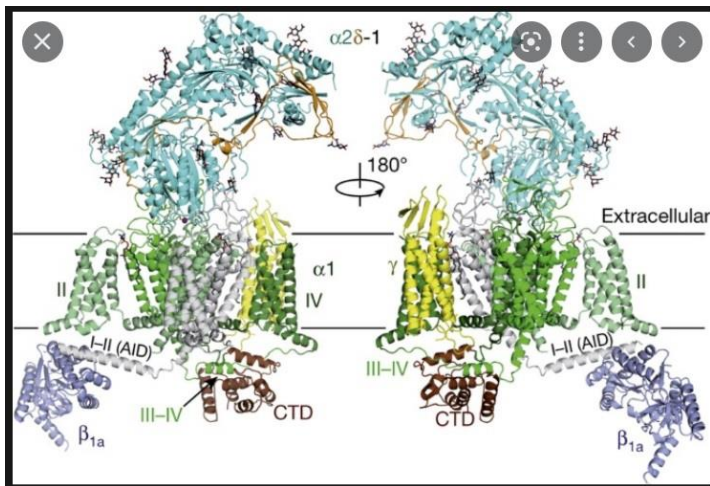
Bron: [7]



**Figuur 2.** Sterk vereenvoudigde weergave van een K<sup>+</sup>-ionkanaal in gesloten toestand (links) en open (blauw), ingebed in een dubbellaag van fosfolipide celmembraan. Bij aankomst van een potentiaalverandering van + naar – reageert het eiwit met een structuurverandering waardoor een doorgang (pore) voor K<sup>+</sup>-ionen ontstaat, vanuit de extracellulaire ruimte naar het binnenste van de cel.

Bron: [8]

De werkelijkheid is wat gecompliceerder (figuur 3). Het poorteiwit is zeer groot en wordt grotendeels opgebouwd uit 'slingers' van aminozuren die elkaar in positie houden door de aantrekking van geladen groepen in aanpalende aminozuren. Ieder poorteiwit heeft zijn eigen structuur. Het middendeel (groen) ligt steeds ruimtelijk binnen de binnen- en buitenwand van de membraan, bestaande uit een fosfolipide dubbelmembraan (horizontale lijnen in de figuur). Een deel steekt buiten de cel uit (blauw) en houdt contact met de intercellulaire ruimte; het basale deel ligt in het cytoplasma (grijs), en reageert op signalen vanuit de cel zelf. Het molecuul heeft een elektrosensorgedeelte dat reageert op de polariteit van het membraan. Het doet zo door een vormverandering van het molecuul door te voeren die de ionen-passage reguleert. in hoeverre externe kunstmatige velden eveneens in staat zijn de membraanpotentiaal te beïnvloeden is de grote vraag. EMV vergroten de instroom. Weliswaar stelt Pall dat blokkering van de Ca<sup>++</sup>-instroom door farmaca ook de door EMV veroorzaakte instroom remt, maar dat is geen bewijs dat EMV alleen de Ca<sup>++</sup> ionenpoort opent. Vele andere bio-elektrisch geregelde celprocessen kunnen daarbij betrokken zijn.



**Figuur 3.** Visuele versie van de structuur van een membraaneiwit in zijaanzicht: een calciumkanaal. Het eiwit ligt deels binnen het membraan (midden-groen), deels buiten de cel (boven blauw) en binnen de cel (onder grijs). De 'pijpenkrullen' bestaan uit opgerolde ketens van aminozuren. Waar de voltage-sensor ligt is niet precies aan te geven.

Bron: [9]

### Invloed van EMV op de structuur van membraaneiwitten

De membraaneiwitten reageren op variaties in de membraanpotential en openen of sluiten daarbij de betreffende ionenstroom [10, 11]. Sterke externe EMV worden in de biochemie gebruikt om cellen via een proces van *elektroporese* toegankelijk te maken voor bepaalde farmaca. De werking daarvan berust op schadeverwekking in ionenpoorten, waardoor de stofwisseling van de cel in de war loopt, de celwand daarvoor permeabel wordt en farmaca toegang krijgen tot de cel [12]. Het effect van zwakke velden is waarschijnlijk nog nooit kwantitatief onderzocht.

Normaliter varieert de membraanpotential met hoogstens enkele tientallen millivolts. In hoeverre externe EMV uit de gewone woon/werk omgeving de membraanpotential inderdaad merkbaar kunnen beïnvloeden is nog maar de vraag. Er zijn behalve de  $Ca^{++}$ -poorten zoveel andere membraaneiwitten die invloed hebben op de in- en uitstroom van negatief en positief geladen ionen. Denk maar aan de gewone actiepotentialen van zenuwcellen, die dramatische potentialverhogingen te zien kunnen geven. Naast de veel bestudeerde zenuwcellen hebben ook andere exciteerbare cel- of weefseltypen ionenpoorten, zoals (hart)spiers, endocriene klieren, geslachtszellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes [13].

In de sfeer van toepassingen van kennis ligt het voor de hand bijzondere aandacht te geven aan het immuunsysteem. Herkenning van ongewenste pathogenen en chemische verbindingen in het lichaam berust op de herkenning van eiwitstructuren. Dat is bij uitstek een taak van het immuunsysteem in al zijn specialisaties.

### Invloed van externe velden op de membraanpotential?

De kardinale vraag is nu of externe EMV in onze omgeving wel sterk genoeg zijn om een configuratieverandering in het eiwit af te dwingen, tegen de normale regelmechanismen in. Dat de negatieve membraanpotential zover verhoogd kan worden (minder negatief wordt) dat een actiepotential wordt voorbereid is zeer onwaarschijnlijk. Want de membraanpotential van bijvoorbeeld -70 mV wordt heerst over de membraan 'dikte' van slechts enkele nanometers. In gewone termen: dat resulteert in een elektrische veldsterkte van meer dan een miljoen V/m over de membraan [14]. Een veldsterkte van enkele V/m, zoals geldt voor de communicatiezenders in onze omgeving, zal daarop geen directe invloed kunnen uitoefenen. Maar wel misschien wanneer die velden in resonantie gaan met de interne leidingen in het eiwitmolecuul. De vorming van actiepotentialen wordt wellicht vergemakkelijkt. Dat geldt voor laagfrequente ELF velden met frequenties tot hoogstens enkele honderden hertz. Radiofrequente velden van mobiele telefoons kunnen actiepotentialen weliswaar activeren, maar dat komt waarschijnlijk doordat GSM signalen laagfrequent gepulst zijn op 217 Hz [15].

## EMV- beïnvloeding van macro-eiwitten in het algemeen

EMV kunnen evengoed conformatieveranderingen veroorzaken in andere complexe eiwitten, zeker in andere exciteerbare weefsels (zie boven) en cellen en eiwitproducten van het immuunsysteem. Te denken is aan de effecten van radiofrequente velden op cytokineproductie in macrofagen [16]. Immuuncellen zijn gespecialiseerd in eiwitherkenning op liganden. Jaren geleden schreef Olle Johansson al een overzicht van de negatieve effecten van EMV en verstoringen van immuunreacties, toentertijd nog zonder kennis van de chemo-fysische reacties die daaraan ten grondslag liggen [17]. Inmiddels worden radiofrequente velden op talloze manieren positief ingezet voor activering van specifieke immuuncomponenten. Het betreft veelal laagfrequent gepulste velden voor de bevordering van botgroei en -heling [18] en radiofrequente velden voor wondheling [19]. Alle reden dus om meer wetenschappelijke aandacht te geven aan de precieze manier waarop hoog- of laagfrequente EMV hun invloed uitoefenen. Trouwens, omdat ook synaptische transmissies vaak te doen hebben met eiwit-ligand bindingen, kan detailaandacht voor neuronale regelcircuits evengoed lonend zijn. Mogelijk levert dat op termijn inzichten op t.a.v. risico-evaluaties en -beperking bij blootstelling aan EMV in onze leefomgeving.

### De 'take-home message'

Grote eiwitten zitten op alle cellen en hebben uiteenlopende functies. Eén ervan is het besturen van de activiteit van ionenpompen. Een ander is de binding met liganden, zoals met chemoreceptoren bij immuunreacties en synaptische transmissie. In de medische wetenschappen zijn al heilzame EMV-therapieën ontwikkeld voor de bevordering van botgroei en wondheling. Fundamenteel wetenschappelijk onderzoek is dringend nodig. Kennis van de beïnvloedbaarheid van eiwitstructuren kan ons leren hoe EMV ons beïnvloeden en hoe we daarmee om moeten gaan.

### Literatuur

1. Mahaki H. et al. 2018. A review on the effects of extremely low frequency electromagnetic field (ELF-EMF) on cytokines of innate and adaptive immunity. <https://bit.ly/3wrdNWB>
2. Pall M. 2015. Microwave frequency electromagnetic fields (EMFs) produce widespread neuropsychiatric effects including depression. <https://bit.ly/3dUvC9N>
3. Luiz M.L. & R.L. Kraus 2015. Sodium-gated sodium channels: structure, function, pharmacology, and clinical indications. <https://bit.ly/3AMd300>
4. Leszczynski D.L. 2022. Martin Pall's claims on EMF, VGCC and Alzheimer's lack scientific evidence of proof or even likelihood <https://bit.ly/3ccX6at>
5. Ferrari M. 2022 Uiteenzetting in een interview met Niki Korteweg in NRC van 20-8-2022 over 'Aan je likdoorn voelen dat er een storm aankomt'. <https://bit.ly/3pHi7Nw>
6. Carruba S. et al. 2009a. The electric field is a sufficient physiological determinant of the human magnetic sense. <https://bit.ly/3ws8HJp>
7. Marino A. A. et al. 2009. Evidence that transduction of electromagnetic field is mediated by a force receptor. <https://bit.ly/3pJrkVD>
8. Wu J. 2018. Structure of the voltage-gated calcium channel Cav1.1 at 3.6 Å resolution. <https://bit.ly/3R4PtRZ>
9. Choudhury K. 2022. Ion channel gating. Molecular biophysics Stockholm. <https://bit.ly/3wtLtCN>
10. Bezanilla F. 2008. How membrane proteins sense voltage. <https://bit.ly/3dOnEPE>
11. Kasimova M. A. et al. 2018. Determining the molecular basis of voltage sensitivity in membrane proteins. <https://bit.ly/3KoKbyQ>
12. Hille B. 2001. Ion channels of excitable membranes. <https://amzn.to/3KfxOVJ>
13. Carruba S. et al. 2009b. Mobile-phone pulse triggers evoked potentials. <https://bit.ly/3CuSabG>
14. Narita E. et al. 2012. Influence of a high-frequency electromagnetic field at 2.45 GHz on cytokine productions in macrophage-like U937 cells. <https://bit.ly/3R1kGW8>
15. Johansson O. 2009. Disturbance of the immune system by electromagnetic fields – A potentially underlying cause for cellular damage and tissue repair reduction which could lead to disease and impairment. <https://bit.ly/3chgL93>
16. Costantini E. et al. 2022. Evaluation of cell migration and cytokines expression changes under the radiofrequency electromagnetic field on wound healing in vitro model <https://bit.ly/3Cy7ggF>
17. Rosado M. et al. 2018. Immune-modulating perspectives for low frequency electromagnetic fields in innate immunity. <https://bit.ly/3AlnulO>

Dr. Hugo Schooneveld, Wageningen, 25-8-2022 – EHS blog 65

Voor voorgaande EHS blogs, zie de blogpagina op mijn website <https://hugoschooneveld.nl>

Via de Contactpagina kunt u zich aanmelden voor automatische toezending van EHS blogs