

Некоторые экспериментальные доказательства в пользу концепции о молекулярном механизме биологического действия физико-химических факторов в сверхмалых дозах.

И.А. Ямсков, В.П. Ямскова, А.Н. Даниленко, З.С. Клеменкова, Б.Г. Антипов, Ф.Р. Черников, М.М. Гусынина, Е.Ю. Рыбакова.

Игорь Александрович Ямсков - доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией физиологически активных биополимеров Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН.

Научные интересы: биомедицинская химия, химия высокомолекулярных соединений.

Виктория Петровна Ямскова - кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной дифференцировки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН. Научные интересы: молекулярная и клеточная биология, биология развития.

Даниленко Анатолий Николаевич - старший научный сотрудник лаборатории Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН. Научные интересы: биоорганическая химия, химия

высокомолекулярных соединений, химия и биохимия физиологически активных соединений.

Зинаида Сергеевна Клеменкова - научный сотрудник лаборатории молекулярной спектроскопии Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН. Научные интересы: молекулярная физика и биофизика

Борис Геннадиевич Антипов - научный сотрудник лаборатории механизмов реакций Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН. Научные интересы: молекулярная физика и биофизика

Федор Романович Черников - кандидат медицинских наук, начальник лаборатории технических средств контроля АОЗТ «Эдас». Научные интересы: биофизика, исследование физико-химических свойств растворов веществ в сверхмалых концентрациях.

Маргарита Михайловна Гусынина - инженер лаборатории физиологически активных биополимеров Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН. Научные интересы: химия и биохимия физиологически активных соединений.

Елена Юрьевна Рыбакова - старший лаборант лаборатории клеточной дифференцировки Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН. Научные интересы: молекулярная и клеточная биология, биология развития.

Основные положения концепции сверхмалых доз

Ранее нами были сформулированы представления о механизме действия физико-химических факторов в сверхмалых дозах (СМД) [1,2]. Эти представления имеют принципиальные отличия от других объяснений феномена СМД [3-7] и заключаются в том, что отрицается необходимость физического переноса одиночных молекул биологически активных веществ для проявления ими соответствующих эффектов в СМД. Мы пред-

положили, что в основе действия физико-химических факторов в СМД лежит изменение пространственной организации структуры, названной «малый матрикс» (ММ). ММ заполняет вне- и внутриклеточное пространства, в него погружены соответственно конструкция внеклеточного матрикса, клеточные органеллы, цитоскелет. ММ межклеточного пространства объединяет все клетки, входящие в гистоструктуру соответствующего органа, в единую функционирующую

систему и обеспечивает поддержание ее целостности. ММ как со стороны цитоплазмы клетки, так и со стороны межклеточного пространства контактирует с плазматической мембраной. Возможно, что состав ММ цитоплазматического и межклеточного пространств различается, что связано с различными задачами, выполняемыми ММ внутри и вне клеток. Мы полагаем, что ММ микроокружения клетки обеспечивает восприятие, распространение по структуре органа и затем уничтожение поступившего извне информационного сигнала [2].

Благодаря способности изменять свою пространственную организацию, ММ инициирует или, наоборот,

блокирует развитие того или иного каскада молекулярных взаимодействий, которые являются материальной основой восприятия и распространения информационного сигнала по структуре ткани. Вариативность пространственной организации ММ обуславливает возможность соответствующих конформационных изменений молекул-участников данного каскада событий, связанных с распространением информационного сигнала. Способность ММ достаточно быстро изменять свою пространственную организацию определяется свойствами его компонентов - низкомолекулярных белков и воды, представленных в виде непрерывных систем [2].

Низкомолекулярные адгезивные белки

С явлением СМД мы столкнулись в 70-х годах, исследуя адгезивные белки из тканей млекопитающих [8-11]. Адгезивные белки из печени и легкого крыс оказывали мембранотропное действие в концентрациях 10⁻⁸ - 10⁻⁹ мг белка/мл и оказывали влияние на клеточную адгезию при 10⁻¹¹- 10⁻¹² мг белка/мл. Дальнейшие исследования показали, что обнаруженные нами адгезивные белки являются низкомолекулярными гликопротеинами, причем степень гликозилирования достигает 50-60%. По способности сохраняться в растворимом состоянии в насыщенном растворе сульфата аммония, идентифицированные адгезивные гликопротеины могут быть сопоставлены с S100 белками [12], первый представитель которых был обнаружен в 1965 г. [13].

В настоящее время S100 белки активно изучаются [14,15], однако сведения об их гликозилировании отсутствуют. Практически нет и сведений об их функции. Предполагается, что эта группа белков играет важную роль в процессах клеточной пролиферации, дифференцировки, адгезии, миграции, апоптоза и др. Считается, что такое многообразие биологических эффектов, производимых S100 белками, обусловлено способностью этих белков регулировать концентрацию ионов кальция, функционирующих в качестве вторичных мессенджеров, за счет их связывания [15,16].

Необходимо отметить, что в литературе отсутствуют сведения и о действии S100 белков в СМД. Обнаруженные нами низкомолекулярные адгезивные гликопротеины, согласно данным рН-изоэлектрофокусирования, условно делятся на три основные группы: кислые, нейтральные и основные (рис.1). Следует отметить, что такая картина количественного распределения адгезивных белков типична для исследованных нами тканей органов: кровь, печень, легкое, сердце, тимус, мозг, сетчатка и ретикулярный пигментный эпителий глаза.

Все адгезивные низкомолекулярные белки были исследованы с помощью оригинального метода оценки влияния на вязкоупругие свойства ткани печени при деформационных воздействиях [17]. Было установлено, что все белки проявляют биологическую активность в СМД, соответствующих 10⁻¹⁴-10⁻¹⁹ М р-ру.

Во всех тканях низкомолекулярные кислые и основные адгезивные белки являются доминирующими по сравнению с нейтральными. Однако, наиболее изученным нами к настоящему времени оказался белок из сыворотки крови млекопитающих с рI в области рН 4,6-4,7, относящийся к группе условно нейтральных адгезивных гликопротеинов.

Этот гликопротеин с мол. массой около 12000 Да, масса белковой части около 5500 Да, углеводной части, представленной N-олигоманнозидными цепями, - около 6500 Да, проявлял разнообразные биологические эффекты в сверхмалых дозах, а также в «мнимых» растворах (рис.2). Этот гликопротеин - ГПЯ-12 - оказывал влияние на свойства плазматической мембраны гепатоцитов (причем только в условиях сохранения гистоструктуры железы), клеточную пролиферацию, рост культуры фибробластов млекопитающих *in vitro*, а также проявлял ранозаживляющее, хондропротекторное и остеостимулирующее, гепатопротекторное действие [17-22].

Методом оценки влияния на вязкоупругие свойства ткани печени при деформационном воздействии было показано, что ГПЯ-12 проявляет биологическую активность в состоянии «мнимых растворов» (рис.2,3). Изучение зависимости величины биологического эффекта, производимого ГПЯ-12, от его концентрации показывает, что она имеет полимодальный характер, причем наиболее ярко выражен максимум биологической активности в области 10⁻¹⁰ и 10⁻¹⁴-10⁻¹⁹ М. Интересно отметить, что в состоянии «мнимых» растворов величина биологического эффекта ГПЯ-12 также всегда достоверно отличается от контрольных данных [область 10⁻²³- 10⁻²⁵ М] (рис.2,3). Исследование биологического эффекта, производимого ГПЯ-12 в трех концентрациях, соответствующих 10⁻⁹ М; 10⁻¹⁹ М; 10⁻²⁹ М р-ру, показало, что во всем временном интервале опытные данные статистически достоверно отличались от контрольных (рис.3). Небольшие различия между опытными и контрольными данными в первые две часа инкубации органной культуры печени, очевидно, объясняются адаптацией ткани печени в первые часы культивирования. Обращает на себя внимание тот факт, что характер кривых, отображающих временную зависимость величины биологического

эффекта ГПЯ-12, для всех исследуемых концентраций аналогичен. Эти данные позволяют высказать предположение о том, что молекулярный механизм, лежащий в основе биологического эффекта ГПЯ-12 в концентрациях 10(-9) М и 10(-19) М р-ра и в состоянии «много» раствора - 10(-29) М, одинаков и, очевидно, обусловлен изменением состояния воды, вызванным воздействием гликопротеина.

Теплоемкость водных растворов гликопротеина, выделенного из сыворотки крови

Первым доказательством изложенных выше положений послужили результаты исследования теплоемкости воды в присутствии ГПЯ-12. Для понимания механизма наблюдаемых биологических эффектов представлялось необходимым, первую очередь, изучить температурную зависимость теплоемкости растворов ГПЯ-12 как важнейшую термодинамическую характеристику этих растворов, которая представляет собой некоторую информацию не только о состоянии вещества в растворе, но и о изменении состояния растворителя при воздействии вещества [23].

Измерение температурных зависимостей избыточных теплоемкостей водных растворов ГПЯ-12 по отношению к воде проводили на дифференциальном $V_f \wedge C_p C_p = C_p, I$ -----

V_{Im} где: C_p, I - удельная теплоемкость воды, Дж/г.К;
 V_f и V_I - удельные объемы водных растворов ГПЯ-12 и воды соответственно, мл/г;
 $\wedge C_p$ - измеренная экспериментально разность теплоемкостей между водой и водным раствором ГПЯ-12, Дж/К;
 m - масса ГПЯ-12 в ячейке калориметра, г.

Значения удельных теплоемкостей и объемов для воды были взяты из литературных источников [25]. Парциальный удельный объем для ГПЯ-12 рассчитан, исходя из данных о его составе [18] и значений парциальных удельных объемов аминокислотных и углеводных остатков [26, 27], по аддитивной схеме и был равен 0,67 мл/г.

Было установлено, что термограммы водных растворов ГПЯ-12 не содержат эндотермических пиков, характерных при термической денатурации биополимеров, в частности, белков [28], во всем исследуемом температурном интервале, что свидетельствует, по видимому, о развернутом состоянии молекулы ГПЯ. Учитывая это обстоятельство, была вычислена удельная теплоемкость раствора ГПЯ-12 по аддитивной схеме, исходя из данных о составе ГПЯ-12 [18], с использованием данных по парциальным удельным теплоемкостям аминокислотных остатков [29] и экспериментально измеренной удельной теплоемкости гликозидной части ГПЯ-12. Это теоретически рассчитанное значение составило 1,8 Дж/г К. Следовало ожидать, что экспериментально измеряемая величина удельной

Таким образом, в свете сформулированной нами концепции о механизме феномена СМД, можно высказать предположение о том, что роль низкомолекулярных адгезивных белков, относящихся к семейству S100 белков, состоит в их способности влиять на воду и переводить ее в состояние, отвечающее стадии восприятия информационного сигнала.

сканирующем микрокалориметре ДАСМ-4 (Институт биологического приборостроения РАН) в интервале температур 290-380 К при скорости сканирования температуры 2 град/мин и избыточном давлении 0,49 МПа. Шкалу теплоемкостей калибровали по эффекту Джоуля-Ленца и дополнительно проверяли, используя в качестве калориметрического стандарта водный раствор метанола. Измеренная нами парциальная молярная теплоемкость раствора метанола при 298 К составила 153,2 Дж/моль К, что находится в хорошем соответствии с данными Махатадзе и Привалова - 153,3 Дж/моль К [24].

Расчет удельных теплоемкостей (C_p) растворов ГПЯ-12 производили по формуле 1:

теплоемкости ГПЯ-12 должна быть близкой к этому значению.

Однако, рассчитанное по формуле 1 значение C_p на основании экспериментально полученной величины $\wedge C_p$ для раствора ГПЯ-12 при концентрации 120 мкг/мл было равно 0,74+0,04 Дж/г К. Эта величина в 2,5 раза меньше теоретически расчетного значения. Более того, экспериментально определенное значение удельной теплоемкости ГПЯ-12 оказалось меньше C_p , определенной для компактных глобулярных белков - 1,3 Дж/г К, а также и для белков с развернутой формой молекул в растворе 1,8-2,1 Дж/г К, к которым можно отнести ГПЯ-12 [29]. В чем кроется причина столь низкого значения удельной теплоемкости для растворов ГПЯ-12? Известно, что теплоемкость растворенного вещества в воде состоит из двух составляющих: собственной теплоемкости вещества и теплоемкости его гидратации. Собственная теплоемкость вещества имеет положительное значение, теплоемкость гидратации неполярных групп вещества имеет также положительное значение, а гидрофобных - отрицательное. Это относится, в частности, к белкам и другим биополимерам [23, 30]. В таком случае, можно предположить, что

более низкое значение экспериментального значения C_p для ГПЯ-12, по сравнению с расчетным, определяется необычно сильным влиянием гидрофильных групп молекул ГПЯ-12 на воду. Хроматографическим методом было установлено, что ГПЯ-12 в растворах присутствует преимущественно в виде молекулярных как следствие, - к более сильному влиянию ГПЯ-12 на состояние раствора ГПЯ-12 при концентрации 1,2 мкг/мл: она составила 3125 Дж/ г К (расчет производился по формуле 1). Это значение далеко выходит за рамки значений удельных теплоемкостей водорастворимых веществ и не может быть разумно объяснено никакими молекулярными особенностями ГПЯ-12: в литературе отсутствуют данные об отрицательных значениях удельных теплоемкостей веществ [31]. Поэтому единственно возможным объяснением полученных нами экспериментальных данных является представление об изменении структуры воды, возникшем в результате воздействия малых доз ГПЯ-12 (1,2 мкг/мл соответствует концентрации раствора 10⁻⁷ М).

Влияние сверхмалых доз сывороточного гликопротеина.

Изменение характера водородных связей между молекулами воды можно наблюдать с помощью ИК-спектроскопии. В связи с этим нами измерены ИК-спектры воды, входящей в состав раствора сверхмалых концентраций ГПЯ-12, соответствующих 10⁻⁹ - 10⁻²² М раствору. Спектры измерены для образцов в виде тонкого слоя между окнами CaF₂ на фурье-спектрометре (Nicolet «Magna 720») в области 4000-1200 см с разрешением 2 см⁻¹.

Для сравнения были изучены также ИК-спектры дважды перегнанной воды, бытовой воды, 1%-ного водного раствора бычьего сывороточного альбумина (БСА) (Serva) и 40%-ного этилового спирта.

В ИК-спектре воды внутренним колебаниям мономерной молекулы воды относят интенсивную несимметричную ИК-полосу в области 3400 см (симметричное и антисимметричное валентные колебания ОН) и симметричную полосу в области 1645 см (деформационное колебание НОН) [32]. В рассматриваемой области спектра присутствует также довольно широкая полоса с максимумом около 2120 см⁻¹, которая обычно интерпретируется как составной тон деформационного колебания с одним или несколькими межмолекулярными колебаниями. Широкую интенсивную полосу в спектре воды около 680 см⁻¹ обычно относят к «либрационной моде осцилляции мономера в поле соседних молекул; более слабую полосу 200 см⁻¹ соответственно относят к затрудненному трансляционному колебанию решетки» [33]. Обнаружено, что «структура воды в жидкой фазе представляет собой сетку сильно деформированных случайных водородных связей, слегка напоминающую существующую в кристалле льда. Диффузия в такой системе представляет собой не прыжковый процесс, а является скорее следствием непрерывного коллективного движения» [34].

ассоциатов значительного молекулярного веса [18]. По этой причине следовало ожидать, что снижение концентрации ГПЯ-12 в растворе должно привести к диссоциации крупных межмолекулярных агрегатов ГПЯ-12 на более мелкие, к образованию значительных количеств его мономерной формы, и, Если отнести измеренное при концентрации раствора 1,2 мкг/мл значение C_p не к ГПЯ-12, а к воде, находящейся в ячейке калориметра, то, в таком случае, разность теплоемкостей между обычной водой и водой в растворе ГПЯ-12 будет равна 0,071 Дж/моль К (при 298 К). Полученный результат показывает, что «новое» состояние воды не особенно отличается по теплоемкости от обычной воды (75,161 Дж/моль К), а наблюдаемая разность теплоемкостей значительно меньше, чем, например, таковая при переходе «жидкая вода-лед», где различия достигают двукратной величины [25]. Наблюдаемое снижение теплоемкости воды в присутствии ГПЯ-12 по сравнению с обычной водой можно отнести к переходу ее молекул в более упорядочное состояние.

На наш взгляд, более корректно интерпретировать полосу 200 см⁻¹ в спектре воды как полосу, связанную со скоррелированным туннелированием протона в многоминимумном потенциале. Это предположение подтверждается заметным различием нормированных полуширин полос: для внутренних колебаний величины 100% в области 3400 и 1645 см⁻¹ составляют соответственно 10% и 5%, в то время как для полосы 200 см⁻¹ эта величина составляет 60%. При n-кратном периодическом потенциале происходит n-кратное расщепление уровней основного состояния, что и объясняет наблюдаемые различия в величинах 100% [35]. Туннелирование протона, как показано в [35], затрагивает, в основном, низколежащие уровни. В случае малой величины барьера возмущение остальных уровней является незначительным. Этим и объясняется различие различие нормированных полуширин полос, наблюдаемых в спектре воды.

Обращает на себя сходство проявления туннелирования в различных системах, как в углеводородах (циклобутан, циклопентан), так и в неорганических системах нормированных полуширин полос, наблюдаемых в спектре воды. Обращает на себя внимание сходство проявления ту (К НРО и других, основное состояние которых описывается одночастичным двухминимумным потенциалом [36-38]. (К НРО и других, основное состояние которых описывается одночастичным двухминимумным потенциалом [36-38].

В спектрах всех изученных образцов не наблюдается различий в области колебаний воды. Для полосы в области 2120 см⁻¹ в ряде случаев отмечены изменения в положении максимума и В спектрах всех изученных образцов не наблюдается различий в области колебаний воды. Для полосы в области 2120 см⁻¹ в ряде случаев отмечены изменения в положении максимума и

контур полосы. Поэтому основное внимание в настоящем исследовании уделено изучению ИК-спектров имеющихся образцов в области фармакологического действия [1] нами изучены ИК-спектры в средней области воды с добавлением ГПЯ-12, БСА, насыщающих концентраций NaCl, а также смеси вода-этанол в соотношении объемов 6:4. При добавлении NaCl к дважды перегнанной воде значение максимума 3400 см⁻¹ растет до 3408 см⁻¹. Рост частоты на 8 см свидетельствует об усилении внутримолекулярной связи. В то же время, значение максимума полосы поглощения 2100 см⁻¹ уменьшается на 18 см, что позволяет предположить ослабление межмолекулярных в чистый этанол не вызывает изменений в спектре. По видимому, это связано с тем, что в силу химического строения молекулы этанола не способны образовывать макроструктуры, подобные существующим в воде [НОН]_n.

Влияние ГПЯ-12 на воду нельзя объяснить электростатическим воздействием, так как при добавлении NaCl в воду наблюдаются сдвиги полос в области 3400 и 1645 см⁻¹, а в случае ГПЯ-12 подобных изменений в спектрах растворов ГПЯ-12 не обнаружено.

Для подтверждения высказанной гипотезы были измерены ИК-спектры поглощения в области 600-50 см⁻¹ образцов, помещенных в разборную кювету, состоящую из двух кремневых окон толщиной 0,2 мм, между которыми помещается полиэтиленовый вкладыш толщиной 10 мкм. Спектры в этой области получены при разрешении 4 см⁻¹. Измерен большой набор водных растворов ГПЯ-12 с концентрациями от 10⁻⁹ до 10⁻²² М, причем между ними не обнаружено заметных различий. Результаты измерений представлены в таблице 2. Значение для ГПЯ-12 является средним из измерений 10 образцов (для каждого образца выполнено 2-3 измерения).

Лазерное светорассеяние - мощный инструмент изучения влияния физико-химических факторов на структуру воды.

Растворы гликопротеина ГПЯ-12 были исследованы методом молекулярного флуктуационного светорассеяния [39]. Измерение флуктуаций квазиупругого светорассеяния образцов проводилось на флуктуационном спектрометре АГЛС ЭДАС-1. Регистрация рассеянного света проводилась в режиме гомодинамизации (смещение пучков рассеянного на образце света от двух точек кюветы) под углом 90° при наложении на образец постоянного МП напряженностью 280А/м после предварительного освещения образца когерентным ИК-излучением с $\lambda = 890$ нм. Накопление значений интенсивности рассеянного света проводилось в течение 3 минут с шагом интегрирования 5мс. Полученные временные ряды значений интенсивности рассеянного света подвергались преобразованию Фурье с вычислением спектральных характеристик - спектральной плотности мощности и спектральной дисперсии, в частотном диапазоне 0,35 - 5 Гц. Полученные спектральные характеристики подвергались дальнейшей обработке с вычислением их производных и интегралов.

Для лучшего понимания характера влияния ГПЯ-12 в сверхмалых дозах на воду как причины его

Оказалось, что полоса в области 200 см⁻¹, характеризующая прямое проявление водородной связи в ИК-спектре воды, для раствора ГПЯ-12 в сверхмалых дозах (10⁻⁹ - 10⁻²² М) смещается по сравнению с водой ($\lambda = 196$ см⁻¹ для дважды перегнанной воды; $\lambda = 200$ см⁻¹ в случае бытовой воды) в область более низких частот до значения $\lambda = 186$ см⁻¹, то есть в сторону значений, полученных для 40%-ного раствора этанола, у которого $\lambda = 176$ см⁻¹. Низкое значение величины у спиртового раствора объясняется отсутствием поперечных сшивков молекул воды, образованием которых препятствуют СН-группы молекул этанола. Напротив, молекулы БСА, благодаря своей разветвленной структуре, инициируют как продольное, так и поперечное сшивание цепей молекул воды, что выражается в закономерном повышении значений до 208 см⁻¹, которое наблюдается даже при 10⁻⁵ М концентрации белка в растворе.

Таким образом, учитывая разность величин диэлектрических проницаемостей ($\epsilon \sim 80$ для воды и ~ 25 для этанола) можно понять наблюдаемые эффекты. На основании приведенных данных можно заключить, что спектр воды, по крайней мере, в области межмолекулярных колебаний, зависит от природы примесей. Разброс максимумов полос от 176 см⁻¹ (вода-этанол) до 208 см⁻¹ (раствор БСА) подтверждает предположение об образовании различных молекулярных структур воды в присутствии примесей.

Таким образом, в данной работе впервые продемонстрировано прямое доказательство изменения состояния воды в присутствии сверхмалых доз вещества - низкомолекулярного гликопротеина ГПЯ-12.

Было показано, что повышение разведения препарата приводит к увеличению отклонения интегралов обеих характеристик (плотности спектральной мощности и спектральной дисперсии) от значений интегралов чистого растворителя (дистиллированной воды) (рис. 4,5). Зависимость эта не гладкая, а имеет 3 пиковых значения, равных или превышающих значения интегралов чистого растворителя и отстоящих друг от друга на 4 шага по разведению: 8-е, 10-е, 18-е и 26-е.

Производные спектров исследованных разведений по своему отчетливо разделяются на две группы (рис. 6). В первую группу входят разведения со значениями интегралов превосходящих или равных величине интегралов чистой воды: 4-е, 6-е, 8-е, 10-е, 18-е и 26-е. Они имеют высокие начальные значения производной в широкой частотной области, свидетельствующие о быстрой релаксации спектра с узкой областью низких частот. Вторая группа (12-е, 14-е, 16-е, 20-е, 22-е, 24-е и 28-е) имеют низкие значения производной с узкой начальной и широкой областью плавного падения ее

величины, что свидетельствует о большом наборе частот с мало различающимся уровнем плотности спектральной мощности. Полученные результаты свидетельствуют о том, что процедура разведения до сверхмалых концентраций вещества существенно изменяет физические характеристики растворителя, приводя к значительному изменению состояния воды при концентрациях вещества до $10(-28)$ М. Процедура разведения дает нелинейную зависимость характеристик состояния воды от концентрации. Характеристики второй группы разведений (12-е, 14-е, 16-е, 20-е, 22-е, 24-е, 28-е) говорят о более высоких по сравнению с первой группой растворов скорости процессов ассоциро-

вания - диссоцирования оптических неоднородностей (водных ассоциатов) разного размера. В нашей работе [40] было показано, что процесс множественного разведения приводит к увеличению времен жизни свободных ОН-групп в воде, то есть к увеличению скоростей процессов ассоцирования - диссоцирования. Эти концентрационные области разделяются зонами концентраций (первая группа растворов) с повышенным уровнем ассоцирования. Таким образом, по мере разведения от $10(-4)$ до $10(-28)$ М наблюдается смена типа структурированности жидкой среды.

Заключение.

Данные, полученные на примере исследования физико-химических и биологических свойств ГПЯ-12-низкомолекулярного адгезивного гликопротеина из сыворотки крови, свидетельствуют в пользу сформулированной нами концепции о механизме, лежащем в основе феномена СМД. Эти результаты представляют собой не только еще одно доказательство способности биологически активных веществ производить эффекты в СМД, но и демонстрируют уникальное влияние та-

ких веществ на состояние воды. На наш взгляд, роль низкомолекулярных адгезивных белков - структурных компонентов ММ, заключается в поддержании такого состояния воды в биологических системах, которое обеспечивает распространение в них информационного сигнала.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ N96-04-48890 и N97-03777/-33025.

Список литературы

1. Ямсков И.А., Ямскова В.П. Рос. хим. ж. (ЖВХО им. Д.И. Менделеева). 1997. Т.42. N3. С.85-90
2. Ямскова В.П., Ямсков И.А. Рос. хим. ж. (ЖВХО им. Д.И. Менделеева). 1999. в печати
3. Бурлакова Е.Б. Вестник Российской академии наук. 1994. Т.64. N 5. С.425-431.
4. Сазанов Л.А., Зайцев С.В. Биохимия. 1992. Т.57. вып.10. С.1443-1459.
5. Бурлакова Е.Б., Корядов А.А., Худяков И.В. Известия РАН. Сер. биол. 1990. N 2. С.184-193.
6. Блюменфельд Л.А. Биофизика. 1993. N 1. С.129-132..
7. Zaitsev S.V., Sazanov L.A. J. of Chem. and Biochem. Kinetict. 1991. V.1. N 3. P.21-26.
8. Ямскова В.П., Модянова Е.А., Левенталь В.И., Ланковская Т.П., Бочарова О.К., Маленков А.Г. Биофизика. 1977. Т.22, С.168-174.
9. Маленков А.Г., Модянова Е.А., Ямскова В.П. Биофизика. 1977. Т.22, С.156-157.
10. Ямскова В.П., Модянова Е.А., Резникова М.М., Маленков А.Г. Молекулярная биология. 1977. Т.11. N5. С.1147-1154.
11. Ямскова В.П., Резникова М.М. Успехи биологической химии. 1979. Т.20, С.95-112. 12. Donato R. Cell Calcium. 1986. V.7. P. 123-145.
13. Moore V.W. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1965. V.19. P.739-744.
14. Berchtold M. J. Mol. Evol. 1993. V. 36. P. 489-496.
15. Santella L. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. V.244. P.317-324
16. van Eldik L., Zimmer D.B. J. Dairy Sci. 1988. V.71. P. 2028-2034.
17. Ямскова В.П., Резникова М.М. Журнал общей биологии. 1984. Т.45. N3. С.373-382.
18. Ямскова В.П., Резникова М.М. Журнал общей биологии. 1991. Т.52, N2. С.181-191.
19. Буеверова Э.И., Брагина Е.В., Резникова М.М., Ямскова В.П., Хрущов Н.Г. ДАН СССР. 1985. Т.281. N1. С.158-160.
20. Ямскова В.П., Нечаева Н.В., Туманова Н.Б., Юровицкий Ю.Г., Новикова Т.Е., Фатеева В.И.,
21. Туманова Н.Б., Попова Н.В., Ямскова В.П. Известия Акад. наук. серия биол. 1996. N.6. С.653-657.
22. Гундорова Р.А., Хорошилова-Маслова И.П., Ченцова Е.В., Илатовская Л.В., Ямскова В.П., Романова И.Ю. Вопросы офтальмологии. 1997. т.113. N2. с.12-15.
23. Makhatadze G.I., Privalov P.L. Adv. Protein Chem. 1995. V.7. P.307-417.
24. Makhatadze G.I., Privalov P.L. J. Mol. Biol. 1990 V.213. P.375-384.

25. Hodgman M.S., Weast R.W., Selby S.M.(Ed) Handbook of Chemistry and Physics. The chemical Rubber Co. Cleveland, Ohio, USA. 1955-1956. 3156P.
26. Zamyatnin A.A. Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 1984. V.13. P.145-163.
27. Hiland H. In: Thermodynamic data for Biochemistry and Biotechnology. Ed. Hinz H.-J., Springer-Verlag, Berlin. P.17-45.
28. Privalov P.L. Adv. Protein Chem. 1979. V.35. P.1-104.
29. Privalov P.L., Makhatadze G.I. J. Mol. Biol. 1990. V.213. P.385-391.
30. Privalov P.L., Makhatadze G.I. J. Mol. Biol. 1992. V.224. P. 715-723.
31. Cabani S., Gianni P., Mollica V., Lepori L. J. Sol. Chem. 1981. V.10. N.8. P.563-595.
32. Юхневич Г.В. Инфракрасная спектроскопия воды. 1973. М. Наука. 209 С.
33. Roberison C.W., Curnutte B., Williams D. Molecular Physics. 1973. V.26. P.1.
34. Крокстон К. Физика жидкого состояния. Статическое введение. 1978. М., Мир, 400 С. Rahman A., Stilling F.H. J. Chem. Phys. 1971. V.55. P. 3336; 1972. V.57. P.1281.
35. Vibration spectra and Structure. v.1. Edited by James R.Durig. Marcel Dekker, Inc., New York, 1972. 196P.
36. Алексанян В.Т., Антипов Б.Г., Узерницкая М.Г. Оптика и спектроскопия. 1981. Т.50. Вып.6. С. 1113-1116.
37. Алексанян В.Т., Антипов Б.Г. Химическая физика. 1985. Т.4. N4. С.551-556.
38. Блиц Р., Жекш Б. Сегнетоэлектрики и антисегнетоэлектрики. Динамика решетки. М. Мир. С.152.
39. Черников Ф.Р., Сорокин В.Н., Оленев А.Л., Мифтахутдинов С.Г. Способ определения качества гомеопатических лекарственных средств и устройство для его реализации. Патент Российской Федерации RU 2112976 С1.
40. Черников Ф.Р. Биофизика. 1991. Т.36. С.741.