

Механизм биологического действия физико-химических факторов в сверхмалых дозах

В. П. Ямскава, И. А. Ямсков

ВИКТОРИЯ ПЕТРОВНА ЯМСКОВА — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной дифференцировки Института биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН. Область научных интересов: молекулярная и клеточная биология, биология развития.

ИГОРЬ АЛЕКСАНДРОВИЧ ЯМСКОВ — доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией физиологически активных биополимеров Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН. Область научных интересов: биоорганическая химия, химия высокомолекулярных соединений, химия и биохимия физиологически активных соединений.

117813, Москва, ул. Вавилова, 28, ИНЭОС РАН, тел./факс (095) 135-50-37, E-mail: yamskov @ ineos.ac.ru

В последнее десятилетие внимание исследователей привлекает проблема биологического действия физико-химических факторов в сверхмалых дозах (СМД). Этот интерес связан, в первую очередь, с тем, что малое по величине воздействие может вызвать биологические эффекты, сопоставимые или даже более значительные, чем эффекты, наблюдаемые при действии существенно более высоких доз. Были предприняты попытки объяснения феномена СМД [1,2]. Однако не было предложено единого механизма биологического действия физических и химических факторов в СМД. Кроме того, предложенные механизмы действия биологически активных веществ в СМД основаны на допущении пассивной диффузии, результатом которой является взаимодействие одиночных молекул лигандов и клеточных рецепторов [3-5]. На наш взгляд, такое допущение является ошибочным. Во-первых, согласно современным представлениям, межклеточное пространство представляет собой сложноорганизованный гель [6], включающий биополимеры в высокой концентрации и молекулы воды; естественно, пассивная диффузия молекул через такой гель затруднена и представляется маловероятным процессом. Во-вторых, характер биологических эффектов, вызываемых физико-химическими факторами в СМД, указывает на то, что основой данного феномена является изменение процессов, обуславливающих прохождение регуляторного сигнала в биологических системах.

Высказанные соображения приводят к мысли о том, что все живые организмы обладают единообразно устроенной системой, функция которой заключается в восприятии, считывании, распространении и уничтожении информации, постоянно поступающей извне. Производимый физико-химическими факторами в СМД биологический эффект обусловлен тем, что в основе его лежат механизмы, аналогичные механизмам, по которым в биологических системах постоянно протекают гомеостатические процессы. По нашему мнению, такая система передачи информации должна быть универсальна для любых биологических объектов и функционировать с высокой степенью надежности. Этим требованиям удовлетворяет

система надмолекулярных структур микроокружения клетки.

Настоящая статья не является обзорной, поэтому рассмотрение характеристик надмолекулярной структуры клеточного микроокружения будет производиться с точки зрения предлагаемой нами концепции об этой системе как о системе передачи информации в биологических системах.

Клеточное микроокружение: организация, функция, роль в передаче регуляторного сигнала

Под микроокружением клетки понимают множество молекул, обеспечивающих кооперацию клеток, их позиционное положение в ткани и формообразование. Основой для этих морфогенетических процессов является клеточная адгезия, по сути представляющая собой взаимодействие поверхности клетки или с поверхностью другой контактирующей клетки, или взаимодействие с естественным субстратом, например внеклеточным матриксом (ВКМ) [7,8]. Цитоархитектоника ткани любого органа в значительной степени определяется наличием специализированных ультраструктур межклеточных контактов или специализированных контактных зон.

Кооперативные взаимодействия эпителиальных клеток являют собой парадигму многообразия различающихся между собой по молекулярным механизмам адгезионных процессов [9]. В эпителии полностью представлена система специализированных ультраструктур межклеточных контактов, из которых наиболее значимыми являются плотное и щелевое соединения и десмосомы [10]. Наличие этой системы объясняет феномен уникальной, в сравнении с клетками других тканей, полярности поверхности эпителиальных клеток [11]. Каждая из этих ультраструктур представляет собой сложноорганизованную надмолекулярную структуру, которая выполняет специфическую функцию в межклеточных взаимодействиях. Например, барьерную функцию обеспечивает ультраструктура плотного соединения [12], метаболическую общность клеток — щелевое соединение [13], устойчивость ткани к деформационным воздействиям — десмосомы [14].

Все ультраструктуры межклеточных контактов связаны с системой цитоскелета.

Адгезия типа клетка—ВКМ и клетка—клетка может быть опосредована также разными молекулярными механизмами: Ca^{2+} -зависимым и Ca^{2+} -независимым; гомофильным и гетерофильным механизмами, отражающими связывание соответственно идентичных или различающихся между собой молекул адгезии, экспрессированных на поверхности взаимодействующих клеток; мультивалентным типом взаимодействия, в котором задействованы молекулярные ансамбли клеточной поверхности [7,8].

Внеклеточный матрикс — сложноорганизованная надмолекулярная структура, заполняющая межклеточное пространство тканей многоклеточных организмов, отдельные компоненты которой секретируются пограничными клетками [6,15]. В качестве примера можно привести ВКМ между контактирующими эпителием и соединительной тканью, который получил название базальной мембраны и характеризуется специфическим молекулярным составом (коллаген IV типа, ламинин, тенасцин, гепарансульфатсодержащие протеогликаны) [16].

Надмолекулярную систему ВКМ отличает поразительно высокая упорядоченность строения. Четкая иерархия взаимодействия компонентов матрикса между собой обусловлена наличием в составе их молекул определенных доменов связывания, общих для всех компонентов ВКМ. Вариабельность ВКМ в разных тканях определяется сочетанием различных его компонентов — структурных (коллагены нескольких типов, эластины) и разнообразных углеводсодержащих белков, а также их полиморфизмом [6,15].

Изучению пространственной организации ВКМ и свойств отдельных его компонентов посвящено огромное количество работ. Такой интерес обусловлен уникальной ролью этой структуры в важнейших биологических процессах, обеспечивающих жизнедеятельность организмов, — клеточной миграции, пролиферации, дифференцировке, генной экспрессии [6,15,17].

Межклеточная адгезия осуществляется посредством трансмембранных белков — интегринов, представляющих собой суперсемейство рецепторов клеточной поверхности. Взаимодействие интегринов с системой цитоскелета осуществляет связь системы микроокружения клетки и ее внутреннего цитоплазматического пространства и является одним из основных путей регуляторной трансдукции [18].

Кроме указанных белков, обуславливающих кооперативное взаимодействие клеток в тканях органов, к важнейшим компонентам микроокружения клетки можно также отнести опосредующие межклеточные взаимодействия сигнальные молекулы: эндогенные гормоны, нейротрансмиттеры и цитокины, биологическая активность которых проявляется в достаточно низких концентрациях (пико-, наномолярные) обычно посредством влияния на продукцию (активность) другой эффекторной молекулы [19,20]. Биологическая активность этих веществ обусловлена

их локализацией в пространстве клеточного микроокружения; более того, для ее реализации необходимо установление определенных адгезивных взаимодействий между клетками и клетками и ВКМ. Так, например, для цитокинов показана следующая зависимость между их биологическим действием и клеточной адгезией [19]:

- 1) адгезия клеток к ВКМ индуцирует в них синтез цитокинов;
- 2) воздействие цитокинов вызывает перестройку матрикса;
- 3) цитокины оказывают влияние на функцию рецепторов клеточной адгезии;
- 4) биологическая активность цитокинов регулируется их взаимодействием с компонентами матрикса;
- 5) обнаружена взаимосвязь между рецепторами, участвующими в клеточной адгезии, и рецепторами к цитокинам.

При прохождении регуляторного сигнала внутрь клетки начальным этапом развития внутриклеточных событий является конформационное изменение состояния цитокиновых или гормональных рецепторов на клеточной поверхности. Следствием такой модификации рецепторов возникают каскадные процессы, опосредуемые вторичными мессенджерами [21,22]. Многообразие путей внутриклеточной сигнальной трансдукции, очевидно, обусловлено высокой степенью надежности этого события.

Однако в настоящее время остается непонятным: каким образом сигнальные молекулы (гормоны, цитокины) достигают собственных рецепторов, локализованных на клеточной поверхности? Данные, полученные с помощью электронной микроскопии, свидетельствуют о том, что межклеточное пространство представляет собой протнупакованную, надмолекулярную структуру, через которую пассивная диффузия даже низкомолекулярных веществ весьма маловероятна, а тем более — диффузия отдельных молекул, которая подразумевается многими исследователями при объяснении феномена СМД [1,2].

Согласно представленной нами концепции, межклеточная среда представляет собой неоднородный микрогетерогенный гель, образованный небольшими белковыми молекулами и молекулами воды и получивший название "малый матрикс", в который погружена надмолекулярная конструкция ВКМ [23]. Кроме ВКМ, компоненты малого матрикса контактируют с другими надмолекулярными структурами: плазматической мембраной клетки и ультраструктурами межклеточных контактов.

Микрогетерогенная система малого матрикса, так же как и надмолекулярные структуры плазматической мембраны и ВКМ, может быть описана в терминах жидкокристаллического состояния вещества, благодаря чему она должна обладать рядом отсутствующих у обычных жидкостей свойств, а именно статической сдвиговой упругостью, необычными характеристиками вязкого течения и специфическими оптическими свойствами [24, 25]. Существование взаимодействия между

этим надмолекулярными структурами, одной из которых является малый матрикс, а другой — или ВКМ, или плазматическая мембрана, представляет собой случай взаимодействия равновесных биконтинуальных структур, в которых обе контактирующие фазы являются непрерывными в пространстве и образуют две взаимопроникающие структуры, полностью заполняющие данное пространство — пространство клеточного микроокружения [25].

Хотелось бы отметить также, что, по нашему представлению, и пространственная организация цитоплазмы клетки описывается в тех же терминах: малый матрикс цитоплазмы клетки взаимодействует с надмолекулярными структурами плазматической мембраны, цитоскелета и мембран внутриклеточных органелл.

Строение и функция малого матрикса

Исследуя адгезивные белки тканей позвоночных, мы столкнулись с проблемой СМД, существовавшей в 70-е годы. В серии статей, опубликованных в то время, были представлены данные по исследованию молекулярных и биологических свойств обнаруженных нами в печени и легком крыс адгезивных белков [26-29]. Позже в сыворотке крови позвоночных был найден другой, низкомолекулярный адгезивный белок, биологическое действие которого осуществлялось по совершенно иному механизму, но характеризовалось также проявлением биологической активности в СМД [30-33].

Все идентифицированные нами адгезивные белки проявляли поразительное свойство: они изменяли вязкоупругие свойства плазматической мембраны клеток, адгезию клеток и их пролиферативный статус в исключительно малых концентрациях, соответствующих 10^{-10} — 10^{-15} мг белка/мл или 10^{-14} — 10^{-19} М раствора. В дальнейших исследованиях было установлено, что в тех же сверхмалых дозах адгезивные гликопротеины оказывали влияние на уровень синтеза белка в гепатоцитах крыс, причем только в условиях органного культивирования, т.е. полного сохранения гистоструктуры железы, обеспечивающего в этих условиях неизменность состояния межклеточного окружения [34].

Сравнение физико-химических и биологических свойств, проявляемых адгезивными гликопротеинами, с другими группами эффекторов позволяет сопоставить их с цитокинами или пептидными гормонами, а также суперсемейством S-100 белков. Однако следует отметить, что биологическое действие адгезивных белков характеризуется наличием колоколообразной дозовой зависимости: проявление биологического эффекта в определенном диапазоне СМД, его отсутствие при более высоких концентрациях, а для сывороточного гликопротеина — проявление биологического эффекта в состоянии "мнимого" раствора [35].

По способности оставаться в растворимом состоянии в насыщенном растворе сульфата аммония идентифицированные нами гликопротеины могут быть отнесены к семейству S-100 белков, которые представляют собой Са-связывающие, в основном

низкомолекулярные белки, обнаруженные в клетках различных тканей. S-100 Белки являются Са-зависимыми регуляторами не только внутриклеточных процессов, но и эффективно влияют на процессы клеточного деления, дифференцировки, контракции, гомеостаза ионов Са, сигнальной трансдукции, апоптоза [36, 37].

В серии работ была изучена преимущественно внутриклеточная локализация S-100 белков и продемонстрирована их способность взаимодействовать с компонентами цитоскелета (например, с тубулином, тяжелыми цепями миозина), цитоплазматическими ферментами альдолазой, аденилатциклазой, гликогенфосфорилазой, с белками щелевого контакта, с важнейшими регуляторными белками p53 и p87 [36, 37].

Отнесение обнаруженных нами гликопротеинов к группе S-100 белков на основании проявляемой ими способности оставаться в растворимом состоянии в насыщенном растворе сульфата аммония представляется достаточно формальным. На наш взгляд, это свойство отражает исключительную способность белков обеих групп специфическим способом взаимодействовать с молекулами воды. Очевидно, что существует некая особенность в структуре и конформации белковой молекулы, которая обуславливает наличие и проявление ею такого свойства. Мы полагаем, что именно сложный механизм взаимодействия молекул адгезивных белков и воды лежит в основе пространственно-функциональной организации малого матрикса и объясняемого с этой позиции феномена СМД.

Мы уделили значительное внимание рассмотрению модели надмолекулярной структуры микроокружения клетки, введя дополнительно понятие малого матрикса как его составной части. Именно малый матрикс, по нашему мнению, обеспечивает восприятие, распространение по тканевой структуре и уничтожение входящей извне информации.

Полученные нами данные, а также осмысление данных других исследователей способствовали формированию гипотезы, объясняющей биологические эффекты, производимые физико-химическими факторами в СМД. Основные положения заключаются в следующем.

1. Действие физико-химических факторов в СМД обусловлено их способностью оказывать влияние на постоянно протекающие в организме гомеостатические процессы.

2. Распространение регуляторного сигнала по соответствующей тканевой структуре и дальнейшее прохождение его в каждую отдельную клетку через системы вторичных мессенджеров осуществляется благодаря изменениям пространственной организации надмолекулярных структур клеточного микроокружения.

3. Система клеточного микроокружения представлена идентифицируемой электронной микроскопией конструкцией ВКМ, погруженной в микрогетерогенный гель, который образован определенным образом ассоциированными между

собой молекулами небольших белков и воды — малый матрикс.

4. Малый матрикс в биологических системах является матрицей для считывания, распространения и уничтожения информационного сигнала, поступающего извне в ткань; он присутствует как во внеклеточном пространстве, так и в цитоплазме клетки.

5. Трехмерная сетка малого матрикса взаимодействует с конструкцией ВКМ и плазматической мембраной благодаря связыванию отдельных доменов белковых молекул этих структур.

6. Пространственная организация малого матрикса, состояние которого описывается в терминах жидко-кристаллического состояния вещества, постоянно модифицируется за счет изменения свойств и концентрации входящих в него компонентов, в том числе и надмолекулярных ансамблей воды.

7. Состояние надмолекулярных ансамблей воды в биологических системах определяется воздействием физико-химических факторов, в том числе компонентов малого матрикса, функция которых и заключается в способности индуцировать и поддерживать такое состояние ансамблей воды, которое обеспечивает постоянное считывание, передачу и уничтожение поступающей информации.

В дополнение к последнему положению необходимо отметить, что обнаруженные нами адгезивные гликопротеины обладают рядом специфических молекулярных свойств, а именно поразительной устойчивостью их молекул к различного рода воздействиям и ярко выраженной тенденцией к межмолекулярной агрегации как гомологичных молекул гликопротеинов между собой, так и к образованию смешанных макромолекулярных структур [38].

Кроме того, биологическая активность адгезивных гликопротеинов, взятых в сверхмалых концентрациях, реализуется только в условии сохранения гистоструктуры органа, т.е. в условии сохранения пространственной организации микроокружения клетки [34]. Было естественным предположить, что молекулярной структурой-мишенью для адгезивных гликопротеинов является надмолекулярная структура микроокружения клетки [38].

Разнообразие биологических эффектов, вызываемых адгезивными гликопротеинами, свидетельствует об их способности инициировать каскадные процессы, обеспечивающие жизнедеятельность биологических систем (влияние на проницаемость плазматической мембраны клетки, выживаемость клеток при культивировании, их адгезивность, пролиферативный статус, уровень синтеза белка) [33, 38].

Вода в малом матриксе является важнейшим структурным компонентом, а не инертным растворителем. Ее уникальные физико-химические свойства, основанные на способности образовывать различные межмолекулярные ассоциаты, обуславливают основную функцию воды в живых объектах как участника процесса передачи информации.

Постоянно контактирующими веществами с водой организма являются различные биополимеры, в том числе и микроокружения клетки. В этом аспекте основной функцией обнаруженных нами низкомолекулярных адгезивных гликопротеинов является индукция определенного сочетания квантовомеханических состояний воды, которое необходимо для осуществления многоэтапного процесса восприятия и передачи информационного сигнала в пределах данного органа.

Согласно теории информационного поля воды в биосистемах, специфические проявления "памяти воды" являются парадоксальными с точки зрения классических структурно-геометрических представлений о механизмах этого явления.

Предложенный автором [39] принцип передачи информации кратко можно сформулировать следующим образом.

1. Существуют квантовые метастабильные состояния жидкой воды, природа которых связана со спиновым порядком подсистемы протонов.

2. В воде реализуются условия, способствующие сверхизлучательному переходу всего образца из одного квантового состояния в другое.

3. Природа излучения, взаимодействующего с квантовыми состояниями воды, не ограничена электромагнитными полями.

Количество и сочетание таких состояний воды определяется воздействием различных физико-химических факторов. Одни из них могут действовать кратковременно, но интенсивно, например быстрое и значительное изменение электромагнитного поля, интенсивности некоторых излучений, воздействие значительных доз химических веществ. "Память воды", возникающая после такого контакта фактора и воды в организме, может привести к значительному сбою постоянно протекающих гомеостатических процессов и повлечь за собою весьма тяжелые последствия для организма. Такое воздействие можно сравнить с нанесением травмы, поражением, вызывающим "шок" интегральной цитосистемы передачи информации во всем организме и/или отдельных органах.

Другой эффект должны вызывать физико-химические факторы, действующие в СМД и обеспечивающие таким образом стабильный фон постоянного воздействия на организм. С одной стороны, всегда существующие в природе физико-химические факторы являются "движущей силой" гомеостатических процессов (постоянный фон различных излучений, физических полей, а также веществ). Минимальные изменения фона интенсивности этих "вечных" физико-химических факторов или добавление к ним воздействия других факторов (особенно, на наш взгляд, в этом плане опасны загрязнение воды в микродозах) могут привести к возникновению нарушений процессов считывания, распространения и уничтожения информации. Такая ситуация является основой для развития системных заболеваний.

Таким образом, при воздействии одних и тех же физико-химических факторов в зависимости от значения доз в организме будут реализованы совершенно разные молекулярные механизмы. В

первом случае происходит быстрая интенсификация процессов, обеспечивающих уничтожение последствий оказанного воздействия (включение систем детоксикации, стимуляция репаративных процессов и т.д.). Во втором случае организм как бы не замечает оказываемого воздействия, но возникшие нарушения в процессах восприятия и передачи информации постепенно приводят к развитию соответствующего системного заболевания. Ситуация значительно усугубляется, когда к наличию неблагоприятных условий среды обитания присоединяется определенная, генетически обусловленная предрасположенность индивидуума к нарушению функции отдельной регуляторной системы. Таким образом, становится очевидным, что роль малого матрикса в патогенезе практически всех системных заболеваний является принципиальной.

В результате приведенных соображений распространение регуляторного сигнала можно представить следующим образом: изменение пространственной организации малого матрикса → изменение пространственной организации ВКМ → изменение пространственной организации интегральной цитосистемы, обеспечивающей восприятие, распространение и уничтожение поступающей в орган информации → изменение состояния системы интегринов и сопряженной системы вторичных мессенджеров → изменение интенсивности функционирования ферментных систем → изменение компарментализации ядерного матрикса → генная экспрессия → изменение хода внутрисинтетических процессов.

В основе феномена СМД, на наш взгляд, лежит именно такой каскад последовательных событий, связанный с изменением пространственной организации надмолекулярных структур, непосредственно взаимодействующих друг с другом, причем начальным этапом является изменения малого матрикса.

Каким же образом каскад последовательных пространственных перестроек надмолекулярных структур, присущих всем биологическим системам, приводит к передаче поступающего извне информационного сигнала?

Для проявления биологического эффекта совершенно не обязателен физический перенос в пространстве молекул биологически активного вещества (процесс пассивной диффузии). Мы полагаем, что в нормально развивающихся тканях участники биохимических процессов всегда существуют в необходимом для протекания той или иной реакции количестве в непосредственной близости друг от друга; например, около рецептора всегда находится соответствующий ему лиганд, около фермента — соответствующий субстрат и т.д. Для того, чтобы осуществилось необходимое взаимодействие, участвующие в нем молекулы должны согласованным образом пространственно расположиться относительно друг друга. Разрешение или запрет на протекание соответствующего процесса определяется состоянием надмолекулярной структуры, в пределах которой происходит это взаимодействие. Таким образом, биологические процессы, в том числе и проведение регуляторного

сигнала, подчиняются простому правилу отбора: "да—нет". В случае биологически активных веществ, действующих в СМД, производимый ими эффект обусловлен влиянием этих веществ на структуру надмолекулярных ансамблей воды, которые, контактируя с гелем малого матрикса, вызывают в нем изменения пространственной организации, что влечет за собой волну перестроек других клеточных, надмолекулярных структур. Такой характер распространения информационного сигнала, поступающего извне, отвечает требованиям высокой степени надежности осуществления этого процесса в биологических системах. Кроме того, при таком механизме передачи информации обеспечивается высокая скорость восприятия и передачи поступившего сигнала, а также его быстрое уничтожение.

В свете рассматриваемой концепции становится ясно, что любое воздействие на воду, которая далее попадает в биологический объект, является прямым путем воздействия на существующую в нем систему восприятия и передачи информации. Такое воздействие может происходить при контакте с любым веществом или физическим фактором. На наш взгляд, все химические вещества (независимо от их растворимости) в СМД вызывают те или иные изменения в пространственной организации надмолекулярных ансамблей воды. Таким образом, в биологические системы может поступать самая разнообразная информация. В нормально развивающемся организме осуществляется определенный отбор постоянно поступающей информации, в котором значительную роль играет малый матрикс. Часть информационных сигналов уничтожается в малом матриксе, другая часть проходит и распространяется по всему объему ткани. Мы полагаем, что дискриминация одного сигнала и разрешение другого обусловлено их несоответствием или соответствием регуляторным сигналам, присущим постоянно протекающим в организме гомеостатическим процессам. Тем более понятно, что физические факторы оказываются весьма эффективными в СМД, поскольку непосредственно воздействуют на воду, входящую во все надмолекулярные структуры биологических систем.

Предложенная нами концепция объясняет ряд особенностей, выявленных при изучении биологических эффектов, вызываемых воздействием физико-химических факторов в СМД. В частности, колебательный характер дозовой зависимости величины наблюдаемых эффектов, а также наличие "мертвой зоны" (интервала доз между двумя пиками биологических эффектов, в котором не проявляется биологическая активность физико-химических факторов [1,2]) обусловлены, на наш взгляд, волновым характером распространения по объему ткани пространственных перестроек надмолекулярных структур, свойства которых описываются в терминах жидкокристаллического состояния вещества [24,25].

В заключение нам хотелось бы отметить, что предложенная нами концепция впервые с единых позиций объясняет действие разнообразных физических и химических факторов в СМД на

биологические системы. Эта концепция объясняет также и биологические эффекты, производимые веществами в состоянии "мнимых растворов" [35]. Мы полагаем, что основой для функционирования как отдельных клеток, так и тканей органов является поэтапное изменение пространственной организации специализированных надмолекулярных структур микроокружения клетки и ее цитоплазмы (ВКМ, плазматическая мембрана, цитоскелет, ядерный матрикс), для каждой из которых выявлена и доказана значимость в протекании важнейших биологических процессов, в том числе и участие в генной экспрессии [20,40].

Таким образом, нами предполагается каскад структурных перестроек, возникающих при поступлении в ткань извне информационного сигнала, причем в качестве триггера выступает сложноорганизованная структура клеточного микроокружения. В дополнение к достаточно изученным надмолекулярным структурам (ВКМ, плазматическая мембрана, ультраструктуры межклеточных контактов, цитоскелет) нами предложена надмолекулярная структура малого матрикса как составная часть системы микроокружения клетки, обладающая способностью быстро изменять свою пространственную организацию за счет уникальных свойств составляющих ее компонентов — низкомолекулярных гликопротеинов и воды. Именно вода, по нашему мнению, является той матрицей, которая осуществляет быстрое восприятие информации и распространение ее по тканевой структуре. Функция же низкомолекулярных адгезивных гликопротеинов, образующих в результате самосборки определенную надмолекулярную структуру, заключается именно в постоянном поддержании специфического состояния молекул воды, обеспечивающего восприятие каждого нового информационного сигнала, поступающего извне, а следовательно, уничтожение, "стирание" предварительно полученной информации.

Подтверждением выдвинутой нами гипотезы явится экспериментально полученное доказательство изменения состояния воды при ее контакте с адгезивными гликопротеинами. Следует отметить, что такие результаты нами получены и в ближайшее время они будут опубликованы.

В данной статье основное внимание нами было уделено рассмотрению эффекта СМД, наблюдаемого на организменном и органно-тканевом уровне. Это было вызвано наибольшей сложностью рассматриваемых объектов. Естественно, что выдвинутой нами концепция может быть применена для объяснения эффекта СМД, наблюдаемых в условиях *in vitro*. Например, в случае ферментов эффект СМД, на наш взгляд, объясняется также влиянием молекул фермента на состояние воды, изменение которого приводит к благоприятному для осуществления каталитического акта состоянию субстрата, т.е. в данном случае, как, впрочем, и в случае других биохимических реакций, функцию самого фермента выполняют надмолекулярные ансамбли воды, образовавшиеся под воздействием молекул биокатализатора.

И, наконец, последнее. На наш взгляд, в условиях *in vivo* реализуются биохимические процессы как непосредственного взаимодействия молекул участников реакций, так и взаимодействия, опосредованного надмолекулярными ансамблями воды, проявляющимися свойствами молекул участников реакций. Это связано, во-первых, с высокой степенью надежности протекания этих процессов, во-вторых, со значительным снижением энергозатрат, которые необходимо использовать биологической системе для обеспечения такой степени надежности.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 96-04-48890 и 97-03-33025

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурлакова Е.Б. Вест. РАН, 1994, т.64, 5, с.425-431.
2. Сазанов Л.А., Зайцев С.В. Биохимия, 1992, т.57, вып.10, с.1443-1459.
3. Бурлакова Е.Б., Коратов А.А., Худяков И.В. Изв. РАН, серия биол., 1990, 2, с.184-193.
4. Блюменфельд Л.А. Биофизика, 1993, 1, с.129-132.
5. Zaitsev S.V., Sazanov L.A. J. Chem. and Biochem. Kinetic, 1991, v.1, 3, p.21-26.
6. Cell Biology of Extracellular Matrix. Ed. E.D. Hay. N.-Y.—L.: Plenum press, 1982, 417p.
7. Anderson H. Experientia, 1990, v.46, p.2-13.
8. Turner M.L. Biol. Rev., 1992, v.67, p.359-377.
9. Gumbiner B.M. Cell, 1996, v.84, 2, p.345-357.
10. Farguhar M.G., Palade G.E. J. Cell Biol., 1963, v.17, p.375-412.
11. Byers S.W., Citi S., Anderson J.M., Hoxter B. J. Reprod. Fert., 1992, v.95, p.385-396.
12. Gumbiner B.M. J. Cell Biol., 1993, v.121, p.1631-1633.
13. Paul D., Curr. Opin. Cell Biol., 1995, v.7, 5, p.665-673.
14. Garrod D.R. Ibid., 1993 v.5, 1, p.30-40.
15. Guidebook to the Extracellular Matrix and Adhesion Proteins. Ed. T. Kreis, R. Vale. O.—Y.—T.: Oxford University Press, 1993, 176p.
16. Хасигов П.З., Хасанбаева Г.Ш., Рубачев П.Г. и др. Биохимия, 1996, т.61, вып.7, с.1152-1168.
17. Gumbiner B.M., Yamada K.M. Curr. Opin. Cell Biol., 1995, v.7, 5, p.615-749.
18. Yamada K.M., Miyamoto S. Ibid., p.681-690.
19. Nathan C., Sporn M. J. Cell Biology, 1991, v.113, 5, p.981-986.
20. Roskelley C., Srebrow A., Bissell M. Curr. Opin. Cell Biol., 1995, v.7, 5, p.736-749.
21. Guidebook to Cytokines and their Receptor. Ed. N. Nicola. O.—Y.—T.: Oxford University Press, 1994, 261p.
22. Hill C., Treisman R. Cell, 1995, v.80, 2, p.199-211.
23. Ямсков И.А., Ямскова В.П. Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева), 1998, т.42, 3, с.85-90.
24. Браун Г., Уолкен Дж. Жидкие кристаллы и биологические структуры. М.: Мир, 1982, 125 с.
25. Милиц Р.И., Кононенко Е.В. В кн.: Жидкие кристаллы в биологических системах. М.: ВИНТИ, сер. биофиз., 1982, т.13, с.117
26. Ямскова В.П., Модянова Е.А., Левенталь В.И. и др. Биофизика, 1977, т.22, с.168-174.
27. Маленков А.Г., Модянова Е.А., Ямскова В.П. Там же, с.156-157.
28. Ямскова В.П., Модянова Е.А., Резникова М.М., Маленков А.Г. Молек. биол., 1977, т.11, 5, с.1147-1154.
29. Ямскова В.П., Резникова М.М. Усп. биол. хим., 1979, т.20, с.95-112.
30. Ямскова В.П., Резникова М.М. Ж. общ. биол., 1984, т.45, 3, с.373-382.
31. Ямскова В.П., Резникова М.М. Там же, 1985, т.46, 5, с.697-703.
32. Буеверова Э.И., Брагина Е.В., Резникова М.М. и др. Докл. АН СССР, 1985, т.281, 1, с.158-160.

33. Ямскова В.П., Резникова М.М. Ж. общ. биол., 1991, т.52, 2, с.181-191.
34. Ямскова В.П., Нечаева Н.В., Туманова Н.Б. и др. Изв. РАН, серия биол., 1994, .2, с.190-196.
35. Бинги В.Н. Препринт N3. М.: МГГЦВЕНГ, 1991, 35 с.
36. Donato R. Cell Calcium, 1991, v.12, p. 713-726.
37. Donato R. In: 4th European Symposium on Calcium Binding Proteins in Normal and Transformed Cells. Perugia, Italy, 1996, p.91-92.
38. Ямскова В.П., Туманова Н.Б. Усп. соврем. биол., 1996, т.116, вып.2, с.194-205.
39. Binhi V.N. Electro-Magnetobiology, 1997, v.16, 3, p.203-214.
40. Gumbiner B.M. Cell, 1996, v.84, .3, p.345-357.