

О МЕХАНИЗМЕ РОСТОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ СВЕРХМАЛЫХ ДОЗ ПРИРОДНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ

Ключевые слова: природные органические кислоты, биологическая активность, сверхмалые дозы, конформеры янтарной кислоты, механизм действия.

Работами Е.Б. Бурлаковой и других авторов была показана высокая активность сверхмалых доз (СМД) (10^{-7} - 10^{-15} М/дм³) биологически активных соединений на процессы в живых организмах и растениях [1]. Однако при обсуждении вопроса об их механизме действия было высказано несколько гипотез, но ни одна из них до настоящего времени не стала общепринятой [2]. В их основе лежат представления о концентрировании действующего вещества, наличии высокоэффективных систем усиления сигнала, формировании ответа в условиях неравновесного связывания лиганда с рецептором.

Известна и «теория водных кластеров и памяти воды». Вода как химический объект является предметом научных исследований вот уже на протяжении длительного периода времени, и интенсивность их не снижается и в настоящее время. Один из наиболее точных научных подходов к изучению структуры воды предполагает исследование водных кластеров в изолированном виде. Однако следует ожидать,

что изолированные водные кластеры при включении их в жидкую среду изменяются.

Существует другой подход к выявлению водных кластеров – изучение свойств очень разбавленных водных растворов. По этому направлению выполнен значительный объем работ, которые позволяют с большой вероятностью предполагать существование в нормальных условиях стабильных водных кластеров, ответственных за каталитические реакции, а также за стимуляцию разного рода биологической активности [3].

Проведенные нами исследования по изучению действия сверхмалых доз природных органических кислот на онтогенез растений редиса показали, что при уменьшении концентрации водных растворов малоновой, янтарной и щавелевой кислот до 10^{-7} М наблюдалось повышение урожайности от 170 до 340% по сравнению с контролем (вода) (табл. 1).

Такое же увеличение урожайности было отмечено и при использовании смеси водных растворов лимонной, α -кетоглутаровой, янтарной, яблочной, щавелевой кислот концентрации от 10^{-7} до 10^{-15} М (табл. 2).

Таблица 1

Влияние предпосевной обработки семян на урожайность редиса

Предпосевная обработка семян		Предпосевная и внекорневая обработка
массовая доля кислоты, моль/л	урожайность к контролю, %	урожайность к контролю, %
Малоновая кислота		
10^{-7}	338	342
10^{-11}	396	448
10^{-15}	292	348
Янтарная кислота		
10^{-7}	173	318
10^{-11}	200	330
10^{-15}	350	399
Щавелевая кислота		
10^{-7}	105	169
10^{-11}	21	36
10^{-15}	121	129

Влияние внекорневой обработки смесью кислот на урожайность редиса (среднее за 3 года)

	Массовая доля кислоты, моль/л								
	раствор № 1*			раствор № 2**			раствор № 3***		
	10 ⁻⁷	10 ⁻¹¹	10 ⁻¹⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻¹¹	10 ⁻¹⁵	10 ⁻⁷	10 ⁻¹¹	10 ⁻¹⁵
Урожайность к контролю, %	163	157	184	159	180	168	144	215	220

Примечание. Использовалась смесь лимонной, α-кетоглутаровой, янтарной, яблочной, щавелевой кислот в мольном соотношении: * 1:1:1:1:1; ** 1:2:3:4:5; *** 5:4:3:2:1.

Отметим также, что применение растворов янтарной кислоты с концентрацией 10⁻¹¹ М/дм³ в сочетании с ультразвуковым облучением приводило к увеличению массы корней черенков винограда до 300% при увеличении скорости роста до 1500-1700% по сравнению с контролем.

На основании представленных данных можно предположить, что повышение активности изученных кислот каким-то образом связано с изменением их строения в процессе разбавления.

Из всех применявшихся кислот наиболее подробно изучены свойства янтарной кислоты. Известно, что пространственное расположение карбонильных групп существенным образом сказывается на биологической активности препаратов янтарной кислоты [4]. Для обеспечения требуемой активности было заявлено несколько способов получения конформеров (трансоидных или заслоненных) янтарной кислоты [5]. Для получения определенного конформера янтарной кислоты в ряд препаратов (антипохмелин, янтавит) вводят не янтарную кислоту, а ее аммонийную соль [4]. Это связано с тем, что в дикарбоновых кислотах, в том числе и янтарной, состав смеси конформеров сильно зависит от рН среды: в кислой среде преобладают скошенные конформеры [6], а в щелочной – трансоидный конформер. Это связано с отталкиванием карбоксилат-анионов, образующихся в щелочной среде, что делает энергетически невыгодными скошенные конформации [7].

Изученные дикарбоновые кислоты относятся к слабым органическим кислотам и характеризуются константами диссоциации по первой и второй ступени pKa = 4-6 [8]. На основании закона разведения Оствальда α=(K/C)^{1/2} все изученные кислоты при концентрации 10⁻⁷ М продиссоциируют на 100% и в водных растворах будут присутствовать в виде полностью депротонированных анионов с зарядом -2 в виде трансоидных конформеров.

Из представленных расчетов следует, что при концентрации ниже 10⁻⁷ моль/дм³

все изученные кислоты присутствуют только в виде двухзарядных отрицательных анионов. Сопоставляя эти данные с урожайностью редиса, отметим увеличение урожайности при достижении этого разбавления – т.е. наличия в растворе двухзарядных анионов одного или нескольких видов (обычно для обработки семян используют растворы янтарной кислоты с концентрацией 0,2-0,0025%, или 1,7·10⁻²-2·10⁻⁴ моль/л [9]).

Учитывая то, что областью воздействия отрицательно заряженных частиц могут быть органеллы митохондрий, имеющие области различного заряда и изменяющие свою величину в процессе функционирования, можно предположить, что двухзарядные отрицательные анионы природных органических кислот, адсорбируясь на поверхности митохондрий, изменяют величину мембранного потенциала, что приводит к интенсификации цикла Кребса за счет снижения энергии активации его стадий. Причем вид аниона может определять тип взаимодействия с поверхностью: однозарядные анионы и двухзарядные гошконформеры взаимодействуют с положительно заряженными частями поверхности, уменьшая величину суммарного положительного заряда, в то время как адсорбируемые трансоидные конформеры изменяют положительный заряд поверхности на отрицательный, более существенно изменяя величину мембранного потенциала. Возможно, для этого нет необходимости иметь большую концентрацию анионов, поскольку митохондрии представляют связанную систему, которая изменяется под воздействием изменений в небольшой части [10]. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о повышении урожайности при использовании еще более разбавленных растворов до 10⁻¹⁵ М/дм³. Следует отметить, что использование смеси природных органических кислот (смесь № 3) оказалось более эффективным, чем использование этой же смеси кислот в эквимолярном соотношении или одной янтарной кислоты, что дает основание предположить

более выгодное для процесса Кребса изменение мембранного потенциала. Предлагаемая модель аналогична модели двойного электрического слоя, где изменение электродного потенциала существенным образом сказывается на скорости движения ионов.

При изучении влияния сверхмалых доз на хранение картофеля было обнаружено, что применение СМД смеси интермедиатов цикла Кребса (10^{-11} М) не только повышают урожайность картофеля, но и в 2,5-4,5 раза ускоряют процессы расходования сухих веществ и крахмала в клубнях картофеля при хранении по сравнению с контролем. Это явление с учетом высказанной выше гипотезы может быть объяснено сохраняемостью во времени изменений мембранного потенциала митохондрий.

Сигнальную роль сукцинат-иона, отмеченную в работах М.Н. Кондрашовой и И.А. Тарчевского, возможно объяснить изменением мембранного потенциала митохондрий [11, 12].

Таким образом, на основании проведенного анализа можно предложить механизм действия анионов дикарбоновых кислот по аналогии с катализаторами гетерогенного катализа и электрокаталитическими процессами. Так же как и в случае катализаторов, когда происходит уменьшение величины энергии активации химической реакции, адсорбированные анионы на положительно заряженной поверхности мембран изменяют величину мембранного потенциала за счет частичной перезарядки поверхности, что приводит к существенному увеличению скорости энерговыделения и проницаемости мембран растений. Для верификации высказанной гипотезы необходимы дополнительные исследования по измерению изменения мембранного потенциала *in vitro* и проведение исследований на других культурах для выяснения условий возможного применения по фазам развития растений и технологических аспектов применения.

Библиографический список

1. Бурлакова Е.Б. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов / Е.Б. Бурлакова, А.А. Конрадов, Е.Л. Мальцева // Химическая физика. – 2003. – Т. 22. – № 2. – С. 21-40.
2. Блюменфельд Л.А. Понятие конструкции в биологической физике. К вопросу о механизме действия сверхмалых доз

/ Л.А. Блюменфельд // Биофизика. – 1993. – Т. 38. – № 1. – С. 129.

3. Robinson G.W. Water in Biology, Chemistry and Physics / G.W. Robinson, S. Zhu, S. Singh, M. Evans. – World Scientific, 1996. – 528 p.

4. Патент 2160569 РФ, МПК А61К31/375. Средство для снижения алкогольного опьянения, предупреждения и снятия алкогольной интоксикации и похмельного синдрома и способ снижения алкогольного опьянения, предупреждения и снятия алкогольной интоксикации и похмельного синдрома с использованием этого средства / А. Кашлинский, Д.Н. Мясников, Е.И. Маевский, М.Н. Кондрашова, М.Л. Учитель // заявитель и патентообладатель Кашлинский Алекс (US), Мясников Д.Н. (RU), ЗАО «Научно-производственное объединение производственный центр «Биофизика» (RU). – № 99108900/13; заявл. 21.04.1999; опублик. 20.12.2000.

5. Патент Великобритании № 1063465 от 13 марта 1964 г. Конформеры янтарной кислоты и способ их получения.

6. Morawetz H. Ionization equilibria in dicarboxylic acids undergoing conformational transitions / H. Morawetz, Siu Choi Ling // J. Phys. Chem. – 1986. – V. 90. – № 17. – P. 4119-4121.

7. Потапов В.М. Стереохимия / В.М. Потапов. – М.: Химия, 1988. – С. 169.

8. Dawson R.M.C. Data for Biochemical Research / R.M.C. Dawson, D.C. Elliot, W.H. Elliot, K.M. Jones // Oxford Science Publications. – Oxford, 1986. – 3rd ed. – 496 p.

9. Низова Г.К. Влияние предпосевной обработки семян янтарной кислотой на качество зеленой массы и зерна овса / Г.К. Низова, Н.П. Ярош // Науч.-техн. бюл. ВИР. – 1988. – Т. 184. – С. 17-20.

10. Скулачев В.П. Энергетика биологических мембран / В.П. Скулачев. – М.: Наука, 1989. – 564 с.

11. Kondrashova M.N. Succinic acid as a physiological signal molecule / M.N. Kondrashova, S.P. Volkova, E.V. Grigorenko, A.M. Babsky, A. Podoletz, G.D. Kuznetzova // Signal Molecule and Behaviour / Editors W. Winlow, O.S. Vinogradova, D.A. Sakharov. – Manchester & NY: Manchester University Press. – 1991. – P. 295-300.

12. Тарчевский И.А. Сигнальные системы клеток растений при стрессе / И.А. Тарчевский. – М. Наука, 2002. – 296 с.