

ОБЗОРЫ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

От "демона Максвелла" к самоорганизации процессов
массопереноса в живых системах

Г.Р. Иваницкий, А.Б. Медвинский, А.А. Деев, М.А. Цыганов

При циклическом взаимодействии "микрочастицы ↔ среда" часто возникает направленное стохастико-детерминированное движение микрочастиц. Из перемещающихся микрочастиц образуются динамические структуры. Обзор посвящен анализу возникновения направленного движения микрочастиц при наличии слабых управляющих асимметричных периодических полей. Приведена энергетическая оценка минимальной стоимости преобразования случайного движения в направленное. Обсуждается приложение этих результатов к описанию регуляторных процессов в биосистемах: при взаимодействии движущихся хемотаксисных бактерий и бактериальных вирусов, мышечном сокращении, при движении везикул, ферментов и ионов внутри живых клеток. Рассматриваются некоторые приложения этих явлений в наукоемких технологиях.

PACS numbers: 05.40.+j, 87.10.+e, 87.22.-q

Содержание

1. Введение (1221).
 - 1.1. Активная среда и пассивные микрочастицы. 1.2. Активные микрочастицы и пассивная среда. 1.3. Активные микрочастицы и активная среда. 1.4. Тепловой шум в биосистемах — необходимый компонент их работы.
 2. Сепарация смеси микрочастиц на основе модуляции броуновской подвижности (1223).
 - 2.1. Сепарация с помощью внешних асимметричных осциллирующих полей. 2.2. Направленное движение броуновских частиц как результат их "разрыхления"/"уплотнения". Перемещение бактериальных вирусов. 2.3. Сепарация при изменении внутренних ритмов на шкале "биологических часов".
 3. Минимальная энергетическая цена за направленность движения (1226).
 - 3.1. "Цена действия". 3.2. "Цена управления". 3.3. От макросистем к микросистемам.
 4. Внутри живых клеток нет стохастических процессов (1228).
 - 4.1. Процессы, изменяющие интегральные диффузионные законы в живой клетке. 4.2. Биофизика плюс биохимия.
 5. Области приложений (1230).
- Список литературы (1232).

1. Введение

Призрак "демона Максвелла" (1871 г.), сортирующего броуновские микрочастицы, т.е. отделяющего быстро движущиеся микрочастицы от медленных, более 100 лет интересует исследователей. Несколько поколений физиков изгоняли "демона" из науки. Были рассмотрены ограничения, не позволяющие микрочастице независимо от ее устройства векторизовать без притока дополнительной энергии случайную траекторию, проанализированы рост энтропии в системе "демон – микрочастицы" [1–3], влияние принципа неопределенности [4–6], невозможность регистрировать направление ударов в условиях температурного равновесия и т. п. [7–9]. Тем не менее интерес к этой проблеме сохранился. В новой интерпретации вопрос состоит в следующем: каковы минимальные энергетические затраты на векторизацию случайного блуждания микрочастиц?

Направленное движение микрочастиц в потоках протоплазмы в живых клетках было замечено еще 225 лет назад Корти [10] и с тех пор интенсивно изучается. На грибах и гигантских растительных клетках *Acetabularia*, *Nitella* и т. п. его можно видеть в оптический микроскоп, и в ряде случаев невооруженным глазом, например на *Physarum polycephalum* [11, 12].

Факт теплового движения микрочастиц был замечен Ж. Ингенгаузом (J. Ingenhousz) еще в 1785 г., т.е. через 150 лет после создания А. Левенгуком (A. Leeuwenhoek) основ оптической микроскопии. Сам Левенгук зарегистрировал движение живых бактерий, сперматозоидов и простейших, которое очень походило на движение, замеченное позднее Ингенгаузом при наблюдении неживых объектов — размельченных частиц древесного угля на поверхности спирта. Но само явление теплового движения было названо именем английского ботаника

Г.Р. Иваницкий, А.Б. Медвинский, А.А. Деев, М.А. Цыганов.
Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
142292 Пущино, Московская обл., Россия
Тел. (095) 923-96-68; (095) 923-74-67 (доб. 259)
Факс (7-0967) 79-05-53
E-mail: ivanitsky@venus.iteb.serpukhov.su

Статья поступила 5 июня 1998 г.

Р. Броуна (R. Brown), который опубликовал в 1828 г. свои исследования о движении мелких частичек, включающих пыльцу растений, пыль и сажу на поверхности воды [13]. В начале 70-х годов нашего века Х. Берг из Гарвардского университета с помощью следящего микроскопа в "лагранжевой системе координат" экспериментально зарегистрировал трехмерную траекторию движения отдельной бактерии и показал, что в изотропном поле аттрактанта она также имеет случайный характер, при котором небольшие интервалы ровного плавления сменяются кувырканиями (тамблингами) [14–17].

Частицы размером порядка 10^{-8} – 10^{-6} м, например, сажа или пыль в жидкости, демонстрируют стохастическое движение под действием как ударов молекул жидкости, так и взаимных столкновений ("бильярдная модель"). Броуновская подвижность была теоретически описана в 1905 г. А. Эйнштейном и М. Смолуховским [18–20]. В 1908 г. эта теория была дополнена П. Ланжевром [21]. Он постулировал наличие двух компонент силы, заставляющей двигаться броуновские частицы. Во-первых, это сила толчков молекул среды, происходящих с высокой частотой, которая заставляет микрочастицы изменять направление своего движения. При усреднении за некоторый промежуток времени эта сила равна нулю. Второй компонентой является сила, связанная с вязкостью среды, которая флуктуирует с низкой частотой.

Эти две силы независимы, и их влияние на движение частиц проявляется в аддитивной форме. Однако это справедливо лишь в первом приближении. При изменении параметров среды может происходить изменение формы частиц. Они могут "разрыхляться" или "округляться", влияя тем самым как на вязкость среды, так и на динамику собственного движения. С тех пор теория броуновского движения непрерывно модифицировалась с целью охвата различных его вариантов [22–24]. Возможны три варианта взаимодействий "микрочастицы ↔ среда" в зависимости от того, кому из двух партнеров приписать активные действия.

1.1. Активная среда и пассивные микрочастицы

В этом случае среда управляет объектом, а объект перемещается под действием флуктуаций среды (модель Ланжевена). Неоднородность пространственного распределения частиц является показателем неоднородности флуктуаций среды [21]. Однако в рамках таких представлений не всегда можно объяснить разнообразие и богатство возникающих структур, связанных с неоднородностью пространственного распределения движущихся микрочастиц [23–26, 28–31]. Этот вариант взаимодействия близок к модели, предложенной 45 лет назад Тьюрингом [27].

1.2. Активные микрочастицы и пассивная среда

В этом случае объект имеет внутреннюю программу самодвижения. В однородной среде такие частицы могут создавать неоднородные скопления в связи с синхронизацией циклов своих генетических программ движения. Эта модель отличается как от модели Тьюринга, так и от модели Ланжевена и относится к классу моделей объектов с внутренними "биологическими часами". При этом подвижность микрообъектов связана с "внутренним временем" — их возрастом. Например, многие режимы столкновения бактериальных популя-

ционных волн для объяснения возникающих структур из подвижных клеток требуют введения параметров, связанных с генетическими особенностями самодвижения объектов [28–34].

1.3. Активные микрочастицы и активная среда

Этот вариант, в котором реализуется замкнутый цикл взаимодействия равноправных партнеров "микрочастицы ↔ среда", является наиболее общим. Такое поведение определяется композицией временной развертки генетической внутренней программы движения самих объектов и вариаций разнообразия внешней среды [23, 24, 35].

Следует заметить, что в цикле взаимодействия "микрочастицы ↔ среда" часто (но не всегда) не важно, какой из ветвей цикла приписать активное начало; на вид финальной экспериментально наблюдаемой движущейся структуры, составленной из микрочастиц, это может не повлиять. В довольно широком диапазоне вариаций схожих результатов можно добиться как путем генетических изменений подвижности микрочастиц, так и вариаций параметров внешней среды.

1.4. Тепловой шум в биосистемах — необходимый компонент их работы

Механизмы и машины, создаваемые людьми, усложнялись по мере увеличения их степеней свободы. Тепловой шум в технике рассматривается как мешающий фактор, разрушающий упорядоченность. Тепловой шум в биосистемах, напротив, необходим и выполняет две полезные функции — поиск партнеров при молекулярных взаимодействиях и адаптационную изменчивость. Возникновение слабых полей на различных уровнях клеточной организации — от простейших до человека — сепарирует движущиеся неупорядоченно при температурах $T \sim 300$ К микрочастицы с разными физико-химическими свойствами. При биохимических взаимодействиях этап поиска и перебора в таких системах осуществляется в энергетическом отношении практически "задаром", за счет использования теплового движения, в то время как операция направленного перебора требует роста энергозатрат. Кроме того, фазовые траектории при описании движения микрочастиц в живых системах в норме имеют вид странных аттракторов [36–38]. При изменении внешних условий тепловой шум в биосистемах облегчает переход с одной траектории на другую. Для управления и стабилизации фазовых траекторий в этом случае достаточно кратковременных периодических воздействий. Такую коррекцию часто называют "эффектом бабочки" ("the butterfly effect") [39].

Изложенные выше в конспективной форме основные положения далее проиллюстрируем на физических моделях (раздел 2). Затем дадим оценку минимальной энергетической стоимости превращения под действием генерируемых слабых полей различной природы стохастического броуновского движения в направленное (раздел 3). Покажем, что преобразование стохастической подвижности микрочастиц в направленное движение имеет место внутри живых клеток (раздел 4). Наконец, изложим очередные задачи дальнейших биологических исследований и рассмотрим использование подобных методов управления стохастической подвижностью в новых наукоемких технологиях (раздел 5).

2. Сепарация смеси микрочастиц на основе модуляции броуновской подвижности

2.1. Сепарация с помощью внешних асимметричных осциллирующих полей

Допустим, что у нас имеется сосуд, содержащий равномерно перемешанную смесь из двух видов микрочастиц, A и B , с различными свойствами. Пусть частицы вида A обладают, например, электрическим зарядом, а частицы вида B нейтральны, но обладают, например, повышенной плотностью. Тогда, приложив к такому сосуду электрическое и ультразвуковое поля, можно заставить смесь частиц $A + B$ разделиться. Разделение может происходить и в одном виде поля, если частицы A и B имеют к нему разные чувствительности. Какова роль в процессах разделения броуновского движения? Казалось бы, отрицательная, так как оно будет мешать процессу разделения, перемешивая частицы. Однако это не всегда так. Возможны ситуации, когда броуновская подвижность будет способствовать разделению. Если при приложении поля под его действием будет уменьшаться гидродинамический радиус Стокса для частиц типа A и увеличиваться для частиц типа B , то частицы типа A будут под действием теплового поля ускорять свое движение, а частицы типа B замедлять. В этом случае движение частиц будет векторизоваться под одновременным действием двух сил: "тянущей"/"отталкивающей" с участием броуновской компоненты движения. В настоящее время предложено множество таких сепарирующих систем [40 – 42].

Суть их проста. Если записать диффузионное выражение для движения броуновских частиц под действием флуктуаций в дифференциальной форме, то оно будет иметь вид

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 P(x, t)}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{\gamma} P(x, t) \frac{dU(x)}{dx} \right], \quad (1)$$

где $P(x, t)$ — вероятность пространственно-временной концентрации частиц, задаваемая в пространстве бoльцмановским распределением $P(x) = P_0 \exp(-U(x)/(kT))$, $U(x)$ — потенциальная энергия, k — постоянная Больцмана, T — температура, γ — сопротивление среды (вязкость), D — коэффициент диффузии. Если отбросить второе слагаемое в правой части, то выражение (1) превращается в классический оператор броуновского движения Фоккера – Планка – Колмогорова [43, 44]. Такая редукция выражения (1) потребовала бы отказа от того, чтобы считать величину D постоянной. При этом D будет функцией $D = f(U, x)$. Наличие второго слагаемого в правой части позволяет считать D постоянной величиной. Знак второго слагаемого определяется знаком $dU(x)/dx$. Если $(dU(x)/dx) < 0$, то этот член будет "тормозящим", если $(dU(x)/dx) > 0$, то он будет "тянущим". Если функция $U(x)$ будет периодической и асимметричной, то броуновские частицы начнут двигаться или тормозиться, стремясь восстановить симметрию, т.е. в их движении появится направленность.

В качестве примера таких сепарирующих устройств приведем систему, созданную группой французских исследователей [41]. Она основана на комбинации асимметричных периодических пространственных потенциалов, возникающих на асимметричных пространственных лабиринтах-ситах, вход которых заполняется броунов-

скими частицами. К стенкам лабиринтов сосуда приложена временная последовательность асимметричных П-образных импульсов напряжения. В пространстве эти импульсы создадут пилообразный потенциал (рис. 1а). Форма сосуда была сделана методом литографии. Лабиринты имеют пространственную геометрию "елки" (рис. 1б). Частицами служили шарики из полистирольного латекса разных диаметров — от 0,1 до 0,5 мкм. Был подобран электролит и приняты специальные меры, чтобы на процессе не сказывался гидролиз воды. Эффект оказался следующим: частицы тормозились полем, сепарировались и одновременно перемещались направленно из ловушки в ловушку вдоль оси x .

Было показано, что средняя скорость пространственного перемещения микрочастиц \bar{v} определяется выражением

$$\bar{v} = \frac{pL}{\tau_{\text{off}} + \tau_{\text{on}}}, \quad (2)$$

$$P = \frac{1}{2} \left[\exp \left(-\frac{\alpha^2}{4D\tau_{\text{off}}} \right) \right], \quad (3)$$

где $p \leq P$, P — вероятность появления частиц в последовательных ловушках; τ_{off} и τ_{on} — временные интервалы

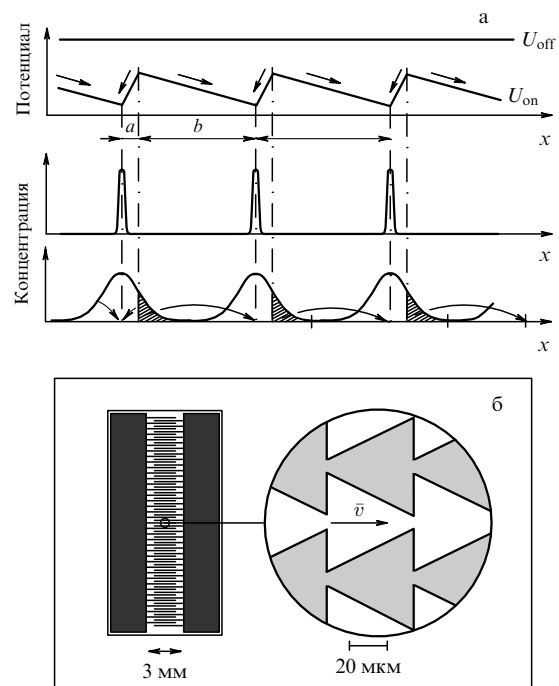


Рис. 1. Один из вариантов устройства, сепарирующего броуновские микрочастицы и основанного на создании пространственного асимметричного периодического электрического поля [41]. Поле создается путем включения (on) и выключения (off) потенциала на электродах — стенках сосуда, имеющих вид "елки": (а) потенциал поля (верхний график) и последовательные изменения пространственной концентрации микрочастиц (средний и нижний графики). Поле путем торможения теплового движения микрочастиц во временном интервале (on) концентрирует их (средний график). Тепловое движение на временном интервале (off) размывает концентрационное распределение микрочастиц, обеспечивая тем самым их направленное движение (нижний график); (б) схема устройства (слева) и его увеличенный фрагмент, показывающий форму электродов-стенок (справа). Стрелкой показано направление движения микрочастиц.

появления и исчезновения изменения пилообразного электрического пространственного поля; α — эффективный размер сечения канала, соединяющего ловушки. Последний параметр учитывает трехмерные эффекты, связанные с толщиной кюветы и формой электродов. Частицы, попадая в зону максимальной плотности силовых линий поля, поляризуются и тормозятся. Для частиц 0,25; 0,4 и 1 мкм значение α было соответственно 19, 18 и 14 мкм. Величина D — диффузионная константа. Величина L — период решетки электродов; $L = 50$ мкм. Изменение τ_{off} от 10 до 120 с при фиксированном τ_{on} (~ 30 с) обеспечивало векторизацию движения частиц во всех случаях и давало среднюю величину скорости макроперемещения частиц $\bar{v} = 0,2$ мкм с^{-1} . В этой модели геометрия пространства жестко контролируется, так как она задается геометрией электродов и детерминированной пилообразной формой возникающих потенциалов.

В другой работе [42] поле задавалось также пилообразным изменением пространственного потенциала, но в качестве второго элемента использовалась простейшая циклическая химическая реакция с добавлением фермента и последующим образованием комплекса Михаэлиса, играющего роль броуновской частицы. При этом возникало направленное движение комплекса в электрическом поле из-за изменения гидродинамического радиуса Стокса микрочастицы при присоединении к ней фермента. Наличие фермента накладывает реакцию асимметричной. Асимметрия реакции накладывается на асимметрию осциллирующего электрического поля, что и создает направленность движения частиц. Направление движения комплексов определяется фазовым совпадением периодически появляющейся асимметрии электрического поля и стадии химической периодической реакции.

Возникает вопрос: могут ли такие системы с направленным движением броуновских частиц совершать работу?

Можно показать [42, 45], что развиваемая таким броуновским мотором сила есть

$$|F_{\text{max}}| \leq \frac{\Delta U}{(1 - \alpha)L}, \quad (4)$$

где ΔU — превращение потенциальной энергии, α — показатель асимметрии ($\alpha = (b - a)/(b + a)$; см. рис. 1а), L — величина шага решетки ("елки" на рис. 1б). Величина этой силы невелика: от 0,5 до 1,5 пН (пиконьютон); но если таких силовых элементов много, то при их сложении суммарная сила может быть существенной. На этом принципе основан механизм мышечного сокращения [46]. Развиваемая мышцей сила зависит от двух процессов: от кинетики локализованной в каждой точке пространства химической реакции (асимметрии мономолекулярных констант перехода в ветвях энзиматического цикла тянущих мостиков) и от асимметрии распределения потенциала по длине фибриллярных белков (актина и миозина). Если бы такая система работала только на флуктуациях, без притока энергии, создаваемой асимметрией потенциала, то эффективность ее была бы очень низкой. Благодаря гидролизу АТФ создается периодический асимметричный потенциал, который задает направленность движения и преобразует неупорядоченное движение скользящих друг относительно друга белковых нитей актина и миозина в упорядоченное [46].

2.2. Направленное движение броуновских частиц как результат их "разрыхления"/"уплотнения".

Перемещение бактериальных вирусов

В этом случае изменение поля задается концентрационным потенциалом. Вторым элементом служат сами микрочастицы с изменяющейся геометрией, имеющие набор конформационных состояний. Такой вариант был рассмотрен нами на примере направленного движения бактериальных вирусов к бактерии [47]. Бактерия периодически выбрасывает продукты своего метаболизма в окружающую ее среду. Их концентрация изменяется в пространстве в соответствии с больцмановским распределением. Взаимодействие метаболита с полярными элементами вируса (его фибриллами) приводит к изменению гидродинамического радиуса Стокса (рис. 2). Вероятность образования комплекса с метаболитом $p_i(x, t)$ или его разрушения $p_j(x, t)$ зависит от направления движения вируса в пространстве и описывается диффузионно-реакционным уравнением [42], а само движение вирусов описывается уравнением, аналогичным уравнению (1):

$$\frac{\partial \phi(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 \phi(x, t)}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left[\chi \phi(x, t) \frac{dB(x, t)}{dx} \right], \quad (5)$$

где D — броуновская диффузия вирусов; $\phi(x, t)$ — концентрация вирусов; $B(x, t)$ — концентрация метаболита

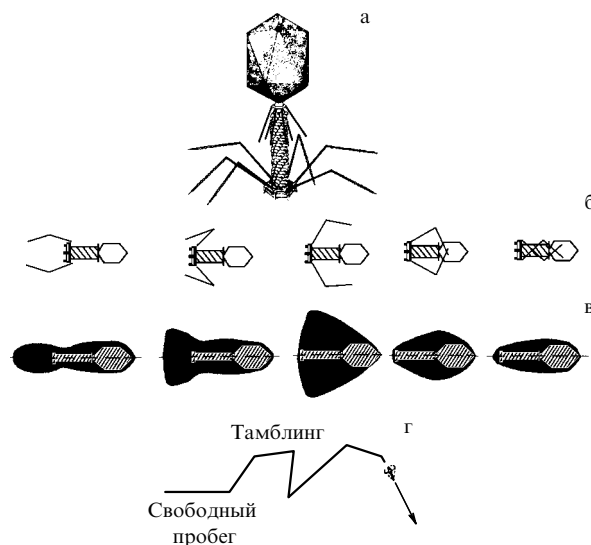


Рис. 2. Бактериофаг Т4 (вирус бактерий) как пример микрочастицы с изменяющейся геометрией; размер частицы порядка 10^{-7} м. Концевые фибриллы бактериофага, раскрываясь при росте температуры и присоединении метаболитов, меняют его гидродинамический профиль и радиус Стокса. При этом стохастическое движение бактериофагов преобразуется в стохастико-направленное, управляемое концентрационным градиентом метаболитов, выбрасываемых бактериями: (а) модель бактериофага, полученная на основе его реконструкции с помощью ракурсных электронно-микроскопических снимков; (б) различные положения фибрилл по отношению к телу бактериофага при присоединении метаболитов; (в) гидродинамические профили бактериофага, определяемые положением фибрилл; (г) траектория движения бактериофага. В увеличивающемся градиенте метаболита по мере приближения к бактерии количество тамблингов на единицу свободного пробега уменьшается, что ускоряет его движение к бактерии. Соответствующее изменение профиля схематически показано на (в) справа налево.

лита, выбрасываемого бактериями; χ — хемотаксисная чувствительность вирусов (изменение гидродинамического радиуса); dB/dx — пространственный градиент метаболита (концентрационное поле), управляющий подвижностью вирусов. Если он имеет асимметрию, то возникает "тянущая" компонента, так как вероятности прямого и обратного движения неодинаковы: $|p_i(x, t)| \neq |p_j(x, t)|$, что обеспечивает направленное движение вирусов к бактерии. Аналогичное управление существует внутри живых клеток [48] (см. раздел 5). Подвижность макромолекул, имеющих наборы конформационных состояний, управляется за счет посадки на их активные центры сорбентов (ионов или катионов), которые изменяют их гидродинамический радиус.

2.3. Сепарация при изменении внутренних ритмов на шкале "биологических часов"

В этом случае свойства асимметричной сепарирующей системы заложены внутри самой микрочастицы. Ее подвижность определяется внутренними "биологическими часами". В работе [32] нами был рассмотрен случай диффузионной подвижности популяции делящихся микроорганизмов, когда их подвижность сцеплена с возрастным циклом. Модель с "биологическими часами" получается путем добавления к уравнению динамики изменения возрастного состава популяции диффузионного члена, меняющегося в зависимости от плотности популяции:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial \tau} = -m(\tau)n + \text{div}[D \text{grad}(n)], \tag{6}$$

где t — внешнее время; τ — внутреннее время (возраст); x, y — пространственные переменные; $n(t, \tau, x, y)$ — возрастная плотность численности популяции; $m(\tau)$ — коэффициент смертности популяции; D — коэффициент пространственной диффузии особей.

Уравнение (6) должно удовлетворять следующим начальным и граничным условиям:

$$n(t, 0, x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} b(\tau)n(t, \tau, x, y) d\tau, \tag{7}$$

$$n(0, \tau, x, y) = \varphi(\tau, x, y), \tag{8}$$

где $b(\tau)$ — коэффициент рождаемости в популяции; $\varphi(\tau, x, y)$ — начальное распределение популяции по возрастам в пространстве.

Рассмотрим процесс развития популяции, если исходно она была точечной и синхронной:

$$\varphi(\tau, x, y) = N_0 \delta(x, y) \delta(\tau - \tau_0), \tag{9}$$

где N_0 — начальная численность популяции; δ — дельта-функция. Из эксперимента известно, что во многих случаях движение особей зависит как от их численности, так и от возраста [49]. Коэффициент диффузии возрастает с ростом численности популяции особей, а активизация их движения происходит в некотором интервале возрастов, т.е. в определенной фазе их развития. При указанных постулатах происходит увеличение пространственно-неоднородных распределений в популяции. На рисунке 3 приведен пример развития исходно синхронной популяции в пространстве в предположении, что движение особей может происходить, когда их суммарная плотность в данной точке превышает некоторое

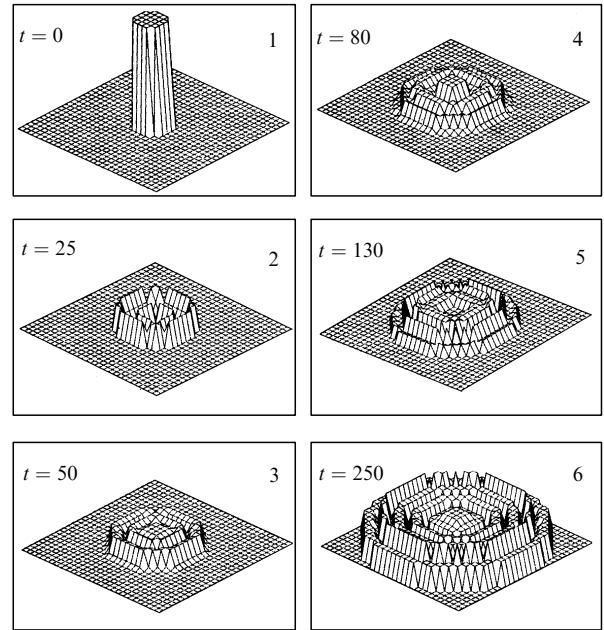


Рис. 3. Последовательные стадии расселения на плоскости исходно точечной синхронной по возрастам размножающейся популяции микроорганизмов. Подвижность на шкале их возраста ("биологического времени") повышается лишь на определенном временном интервале. Кратковременность их максимальной подвижности по сравнению с продолжительностью жизни приводит к тому, что вместо колоколообразного "расползающегося" концентрационного распределения, характерного для броуновского движения, возникают кольца с максимумами концентрации микроорганизмов. Слева вверху каждого кадра показано время в условных единицах с момента инокуляции исходной точечной популяции (первый кадр).

критическое значение $N_{кр}$, а возраст особей не превышает значение $\tau_{кр}$. В этом случае $\mathfrak{R} = \text{div}[D \text{grad}(n)]$ примет вид

$$\mathfrak{R} = \theta(N - N_{кр})\theta(\tau_{кр} - \tau), \quad N = \int_0^{\infty} n(\tau, x, y) d\tau, \tag{10}$$

где θ — ступенчатая функция Хевисайда. Эта модель и численный эксперимент объясняют механизм возникновения пространственно-неоднородных изменений, характерных для ряда популяционных и демографических задач при возникновении популяционных волн [18, 74–78]. Суть модели проста: $\mathfrak{R} = f(N, \tau)$. Функция f имеет два порога: $N_{кр}, \tau_{кр}$. При росте численности популяции за счет размножения при достижении порога $N_{кр}$ индивиды начинают перемещаться в пространстве (x, y) , и плотность популяции за время $\tau - \tau_{кр}$ быстро уменьшается, затем процесс повторяется. При этом \mathfrak{R} будет изменяться скачками:

$$\begin{aligned} \mathfrak{R} &= 1 \quad \text{при } t \leq \tau_{кр} - \tau, \\ \mathfrak{R} &= 0 \quad \text{при } t > \tau_{кр} - \tau, \end{aligned} \tag{11}$$

Качественный эффект выражения (11) для \mathfrak{R} не изменится, если закон накопления численности популяции будет любым, например

$$N = (N_{кр} - N_0) \left[1 - \exp\left(-\frac{t}{\tau_{кр}}\right) \right] \exp\left(-\frac{t}{\tau_{кр} - \tau}\right). \tag{12}$$

Последовательность скачков показателя диффузии $\mathfrak{R} = 0$ и $\mathfrak{R} = 1$ останется периодической функцией с временным интервалом τ .

3. Минимальная энергетическая цена за направленность движения

3.1. "Цена действия"

Существует ли предельный минимум энергии, необходимый для выполнения микрочастицей одного направленного шага, и за что "взывается" основная энергетическая плата при обработке информации в потенциал-асимметричных системах из движущихся микрочастиц? Ограничимся кратким резюме современных исследований.

Внутриклеточные процессы по сравнению с процессами в современных электронных системах в большинстве случаев очень медленные, с характерными временами 0,1–0,01 с. Массы перемещающихся частиц сравнительно большие: 10^{-18} – 10^{-12} г. Исключение составляют системы фотосинтеза (характерные времена — пикосекунды). Они используют высокоэнергетические кванты света и квантовые переходы электронов и не имеют отношения к броуновским процессам. Для сравнения разных биосистем "цену действия" (энергия \times время) принято измерять в постоянных Планка $\hbar = 6,626 \times 10^{-34}$ Дж с или в kTt , где k — постоянная Больцмана ($1,380 \times 10^{-23}$ Дж К $^{-1}$), T — температура в градусах Кельвина, t — время в секундах. Нижний предел затрачиваемой энергии на один неупорядоченный шаг для броуновской частицы равен $kT \ln 2 = 0,7kT$ [50–55].

Если время достижения цели частицей неограничено, то не существует минимально необходимой дополнительной к тепловой энергии E , которую нужно заплатить за эту операцию [50–52]:

$$E \sim \ln \left(\frac{n\tau_n}{m\tau_m} \right), \quad (13)$$

где n и m — количество шагов в прямом и обратном направлениях, τ_n и τ_m — постоянные времена прямого и обратного шагов. Для медленного дрейфа достаточно и тепловых флуктуаций. Однако при этом мы не можем предсказать, когда микрочастица достигнет цели. Прогнозировать можно в соответствии с формулой Эйнштейна–Смолуховского [20] только среднее вероятностное время встреч. Потребность в дополнительной энергии у частиц возникает, когда есть лимит времени и необходимо преобразование неупорядоченного движения в направленное. Основная энергетическая плата в этом случае определяется "ценой управления" — изменением количества поворотов при движении частиц, т.е. забыванием предыдущей при создании новой траектории.

3.2. "Цена управления"

Чтобы запомнить вектор очередного "удара" молекул среды, микрочастица должна вначале "забыть" информацию о результатах предыдущих взаимодействий. Естественно, если микрочастица обладает неограниченной памятью, то она будет непрерывно накапливать информацию о взаимодействии со средой путем присоединения сорбентов и изменения своих физических параметров, например объема. Тогда будет происходить увеличение энтропии памяти частицы с одновре-

менным понижением энтропии окружающей среды. Микрочастица достигнет цели на одной ветви цикла энергетического обмена "среда \leftrightarrow частица".

Допустим, что при присоединении сорбента к частице, объем ее увеличился. Частица является упорядоченной частью системы "среда \leftrightarrow частица". Поскольку ее объем увеличился, то, вроде бы, возрастает упорядоченность системы в целом, т.е. понижается энтропия. Однако и сорбенты, и частицы до этого времени находились в этой же системе. Возникает парадокс: откуда взялась энергия на понижение энтропии системы? Извне она не поступала. Ответ прост. В этом случае происходит перераспределение энергии, которая уже содержалась в системе и была затрачена при создании напряженной структуры частиц при их синтезе ("структурная энергия"). Если учитывать структурную энергию при составлении энергетического баланса для системы "среда \leftrightarrow частица", то можно показать, что энтропия системы всегда увеличивается. На первом этапе при сорбции молекулы происходит увеличение или уменьшение структурной энергии (зависит от устройства частицы) через повышение/понижение энтропии только среды (но не системы). На втором этапе при восстановлении первоначального объема частицы только часть этой энергии, аккумулированной в напряженной структуре, возвращается обратно. Другая затрачивается на отмывание сорбента, переходит в тепло и рассеивается. Чтобы существенным образом повлиять на изменение траектории частицы, реакция образования/разрушения комплекса с сорбентом должна быть асимметричной и смещена в сторону его образования, т.е. частица должна "помнить" свое новое состояние хотя бы на протяжении нескольких (например, десяти) шагов.

Проиллюстрируем это простым примером [9]. Пусть каждая молекула сорбента из среды, присоединяясь к частице, изменяет ее объем на величину ΔV . При этом рассеивается квант энергии $h\nu_1$, что увеличивает энтропию среды S_c на величину

$$\Delta S_c = \frac{h\nu_1}{T_0} = kb, \quad (14)$$

где T_0 — температура среды,

$$\frac{h\nu_1}{kT_0} = b > 1. \quad (15)$$

Допустим, что энтропия всей системы первоначально была

$$S_0 = k \ln P_0, \quad (16)$$

где P_0 — термодинамическая вероятность состояния системы. После присоединения сорбента к частице в целом неупорядоченность среды уменьшается на некоторую величину P . Общий баланс энтропии —

$$\Delta S = k \left[b - \ln \left(\frac{P}{P_0} \right) \right] > 0, \quad (17)$$

так как $b > 1$ и $(P/P_0) \ll 1$, и общая энтропия системы возрастет. Если объем частицы увеличивается, то она начнет тормозиться. Если в среде будут находиться два источника с разными сортами молекул, одни из которых

могут увеличивать объем частицы, а другие — уменьшать, то она сможет корректировать свое движение, направляясь к одному источнику и удаляясь от другого. Однако в этом случае на выбор траектории на каждый шаг между тамблингами потребуется дополнительная энергия $\Delta S_c = 2kb$. Каждая степень свободы управления частицей будет приводить к соответствующему увеличению энтропии среды

$$\Delta S_c = nkb, \tag{18}$$

где n — число степеней свободы, $b = hv/(kT)$. Несложно показать, что такая микрочастица будет работать в рамках цикла Карно [9]. Переход неупорядоченного движения в направленное всегда сопровождается соответствующим увеличением энтропии системы в целом. Нижний предел значения затрачиваемой энергии на один неупорядоченный шаг равен $k \ln 2$. В случае α конформационных состояний (степеней свободы) микрочастицы при q градациях в каждом минимальные затраты составят величину

$$\alpha k \ln q \tag{19}$$

или $\alpha k \ln 2$ при двух градациях. Общие минимальные затраты на один цикл, оцениваемые через прирост энтропии ΔS , как следует из выражений (18) и (19), будут равны

$$\Delta S = k(nb + \alpha \ln q), \tag{20}$$

где $b = hv/(kT)$. Первое слагаемое в выражении (20) связано с прямым циклом конформационных изменений (например, комплексобразованием с сорбентом, т.е. запоминанием информации), а второе слагаемое — с обратным циклом (разрушением комплекса, т.е. забыванием). Если $n = \alpha$ и имеют место две градации в каждом конформационном состоянии, то

$$\Delta S = k(nb + n \ln 2) = n(A + B), \tag{21}$$

где $A = hv/T$, $B = k \ln 2 = 0,7k$. Обычно $B > A$.

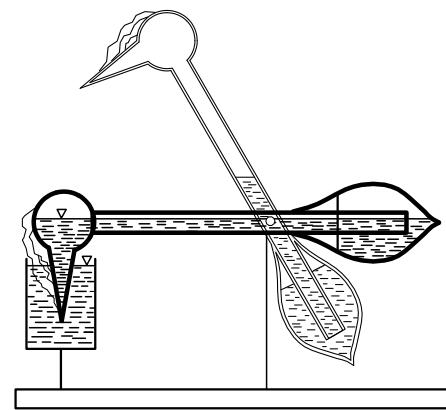
Таким образом, на локальное изменение направления движения частиц в живой клетке при памяти (удержании сорбента) на 10 шагов затрачивается порядка $10 \times 0,7kT$ свободной энергии на каждую степень свободы ее движения. Если управление осуществляется в трехмерном пространстве, то затраты составят уже $\sim 20kT$. Если необходимо достичь цели за время порядка 0,1 с, то минимальная "цена действия" будет $\sim 10^{13}h$, где h — постоянная Планка. При этом частота кувырканий (тамблинга) уменьшится на протяжении этой траектории в 10 раз, а выигрыш в скорости достижения цели будет находиться в интервале от 10 до 100. Обычно реальная энергетическая плата за направленность движения частиц к источнику молекул сорбента много больше и определяется константой связывания сорбентов с частицами. Это значение составляет $10^{-19} - 10^{-20}$ Дж град $^{-1}$, т.е. $10^2 - 10^3 kT$.

Следует еще раз подчеркнуть, что преобразование неупорядоченного движения в направленное в биосистемах всегда сопровождается увеличением энтропии системы в целом, поэтому может происходить лишь в системах с притоком энергии или неравновесных систе-

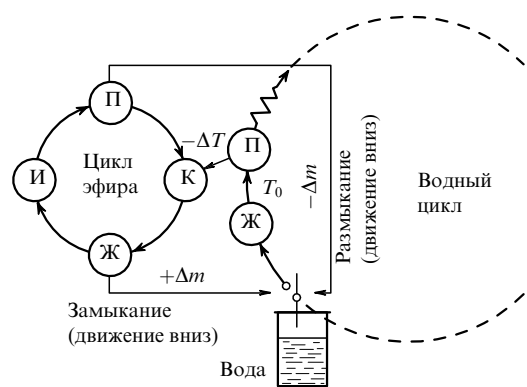
мах с аккумулированным запасом энергии. Технологическое воспроизведение устройств, аналогичных биологическим системам, не дает надежд на нарушение законов термодинамики и создание вечного двигателя.

3.3. От макросистем к микросистемам

На рисунке 4а показана одна из известных сосредоточенных макросистем, работающая на флуктуациях параметров внешней среды. Эта стилизованная под фигурку пьющей воду утки игрушка была весьма популярна в конце 50-х годов. Туловищем утки служит стеклянная трубочка, верхний конец которой заканчивается маленьким шариком в виде головки с клювом, а нижний конец трубочки представляет собой сосуд, наполненный эфиром. Для того чтобы "оживить" утку, нужно слегка смочить ее головку и поставить перед стаканом с водой. При этом, наклоняясь вперед, утка будет периодически погружать свой клюв в воду, а потом откидываться назад.



а



б

Рис. 4. Пример маятниковой макросистемы, функционирующей на двух связанных циклах — внутреннем и внешнем: (а) два крайних состояния макросистемы; (б) схема работы. Обозначения: Ж — жидкость, П — пар, И — испарение, К — конденсация, T_0 — температура внешней среды, Δm — переносимая масса эфира в "цикле эфира" при изменении температуры (дальнейшие пояснения в тексте).

Причиной движения является периодически возникающая асимметрия за счет поведения паров эфира в макросистеме: в ее головке и в сосуде в нижней части. Если увлажнить головку утки водой, то вследствие испарения воды с ее поверхности температура головки понизится и станет ниже температуры окружающего воздуха. Для усиления этого эффекта на головке обычно

укрепляется испаритель — любой пористый материал, например кусочек ваты. При понижении температуры давление паров эфира в головке падает, и жидкий эфир из нижнего сосуда по трубочке поднимается вверх. При этом центр тяжести фигурки перемещается по направлению к голове, и утка наклоняется вперед. При горизонтальном положении туловища-трубочки происходят два процесса.

Во-первых, утка опускает клюв в воду, так что ватный хохолок на ее головке вновь увлажняется. Во-вторых, насыщенные пары и жидкий эфир из верхней и нижней частей смешиваются, давление их выравнивается. Жидкий эфир под действием собственного веса возвращается в нижний сосуд, в результате чего утка поднимается. Очевидно, что качания утки происходят благодаря тому, что в ней, как в макромашине, заложены два связанных цикла поведения, объединенных обратной связью: внутренний цикл — переход эфира между двумя фазами (пар/жидкость) и цикл внешний — переход воды между двумя фазами (пар/жидкость) (рис. 4б).

Описанная система будет функционировать до тех пор, пока не наступит равновесие с окружающей средой, т.е. либо кончится вода в стакане, либо воздух в комнате увлажнится до состояния насыщенного пара и испарение воды прекратится [58].

Таких осциллирующих технических макросистем, которые используют флуктуации температуры, влажности, давления, движения воздуха, флуктуаций концентраций химических веществ, существуют десятки. Известны, например, барометрические часы англичанина Кокса (конец XIX в.), основанные на опытах Торричелли с ртутным манометром. Колебания атмосферного давления заводили эти часы на 7 суток. Другой пример: еще более древние часы Пьера Жака Дроза (середина XVIII в.), использующие флуктуации температуры для подзаводки за счет деформации биметаллической пластинки, например сталь/латунь [58].

Расчет показывает, что, хотя такие макроустройства работают как бы "даром" (только за счет флуктуаций среды), затраты на их изготовление не позволяют получить коэффициент полезного действия, превышающий 3%. Простой пример: для суточного завода обычных пружинных ручных часов требуется работа примерно 0,4 Дж, что составляет около 5×10^{-6} Дж на каждую секунду их хода, т.е. мощность пружины часового механизма — 5×10^{-9} кВт. Если расходы на изготовление основных частей описанных устройств, действующих, например, по принципу теплового расширения, принять равными хотя бы 0,05 долл. США, то за силовую машину мощностью 1 кВт, состоящую из параллельно объединенных таких устройств, пришлось бы заплатить 10 млн долл. Конечно, использование таких дорогих моторов в массовых масштабах абсолютно невыгодно.

Однако биологические системы, которые конструируются на принципах самосборки, могут для многих целей оказаться весьма полезными и выгодными энергетически. Так, на уровне биомикромасштабов порядка 0,1–50 Å любая макромолекула глобулярного белка содержит порядка 5000 атомов, которые в этом масштабе могут рассматриваться как микромятники, работающие на флуктуациях. Они отклоняются вокруг ковалентных связей в полипептидном остове на углы порядка 20–60°. Эти движения, как правило, не согласованы

между собой, но под влиянием периодических реакций расщепления АТФ или флуктуаций изменения рН могут синхронизироваться.

Хорошо известна низкочастотная динамика разбавленных растворов линейных полимеров [59]. Флуктуации атомов, расположенных внутри белка, не превышают 0,5 Å, но на поверхности могут достигать 2 Å и более с характерными временами 10^{-9} – 10^{-3} с. Если флуктуации "заморозить", то, например, в молекуле миоглобина энергетические барьеры для проникновения молекулы кислорода составили бы более 100 ккал моль⁻¹. Благодаря флуктуациям барьеры снижаются почти в 20 раз. Это позволяет миоглобину выполнять свою функцию втягивания и связывания молекул кислорода с затратой всего 8,5 ккал моль⁻¹ [60–62]. Подобные управляемые средой конформационные переходы, в основе которых лежит броуновское движение, характерны для работы практически всех биосистем.

4. Внутри живых клеток нет стохастического движения

4.1. Процессы, изменяющие интегральные диффузионные законы в живой клетке

В последние годы появился ряд публикаций [63–66], посвященных обсуждению неправомерности применения к описанию тепловых и концентрационных перемещений микрочастиц в живых клетках как выражения Эйнштейна–Смолуховского [20]

$$\langle \bar{x}^2 \rangle = Dt, \quad (22)$$

так и закона Фика [67]

$$i = \frac{dC}{dt} = D \text{grad} C. \quad (23)$$

(В этих выражениях x — линейное смещение броуновской частицы, D — коэффициент диффузии, t — время, i — поток микрочастиц, C — их концентрация.)

Как уже отмечалось, управление движением броуновских микрочастиц в клетках связано с притоком энергии от расщепления макроэргических связей соединений АТФ в циклических реакциях или с накоплением энергии путем депонирования ионов, что делает системы внутри клеток неравновесными [68–72]. При этом изменяются значения трансмембранных потенциалов и тем самым создаются асимметричные силовые поля внутри клетки. Силовые поля превращают стохастическое движение микрочастиц в направленное и разделяют микрочастицы с отличающимися физико-химическими свойствами. Сократительные структуры, находящиеся внутри клетки, под действием этих полей работают как помпы [48].

Изменение силовых полей, определяемое циклическими внутриклеточными процессами (изменением хода "биологических часов"), зависит от внешних полей. Как было показано нами, этот факт легко наблюдать на ранних стадиях эмбриогенеза по изменению в пространстве Фурье частоты трансмембранного потенциала любой клетки в пуле делящихся клеток [35]. Первые стадии развития зародыша характеризуются синхронным делением клеток, однако, когда количество клеток достигает 500–1000, частотный спектр Фурье расши-

ряется и наступает десинхронизация деления. Аналогичные процессы можно наблюдать при моделировании нейронных сетей [73–75].

Любопытно отметить, что переходы процессов движения в живых клетках

"стохастические \rightarrow стохастико-направленные \rightarrow
 \rightarrow направленные (баллистические)"

характеризуются не только увеличением энергетических затрат, но и изменением характерных масштабов движения. Линейная модель движения частицы в тепловом поле, описываемая в модели Орнштейна–Уленбека [76], соответствует классической динамике Ньютона. В асимптотической модели Эйнштейна–Смолуховского (22), которая вводит константу диффузии $D = x^2/t$, характерные времена пропорциональны уже не $\langle x \rangle$, а $\langle \bar{x}^2 \rangle$, т.е. площади, и скорости изменяются на шкале времени в пределах малых t , как $t^{-1/2}$. Физический смысл смены шкал перемещения от линии к поверхности связан с тем, что непрерывные броуновские траектории не имеют точно определенной траектории в каждой точке. При стохастико-направленных движениях характерная размерность лежит где-то между 1 и 2. Такое описание соответствует уже не траектории абсолютно направленного движения в виде линии (в баллистическом выражении Ньютона), но и не площади, как в абсолютно стохастическом движении (в предельном выражении Эйнштейна). Этот промежуточный вариант описания учитывает образование вариаций в концентрации движущихся частиц, как, например, в случае стай или скачков Леви [77–79]. В ряде случаев такое движение микрочастиц может приводить к их фракталоподобным скоплениям [80, 81]. Наглядно такие переходы от стохастических к фрактальным структурам проявляются, например, в эксперименте с движением популяций бактерий [82–86]. Другими словами, мы имеем следующее соответствие:

стохастическое \rightarrow стохастико-направленное \rightarrow
 \rightarrow направленное движение,

т.е.

$$x^2 \rightarrow x^R \rightarrow x^1,$$

где $2 > R > 1$; x — смещение частиц.

4.2. Биофизика плюс биохимия

Успехи биохимии, клеточной биологии и молекулярной генетики, достигнутые за последние 20–25 лет, вызывают сомнения в том, что детальное рассмотрение векторизации броуновского движения при приложении слабых полей важно для понимания сути процессов внутри живой клетки. Как и почему биохимики обходились без детального рассмотрения броуновского движения?

Дело в том, что был изобретен особый язык в терминах ферментов (катализаторов), где диффузионный оператор броуновского движения $\partial/\partial t = D\partial^2/\partial x^2$ (оператор, используемый в уравнении Фоккера–Планка–Колмогорова [25, 31]) был включен как составная часть принципа работы фермента.

Еще в 1957–1961 гг. Комиссия по ферментам Международного биохимического союза разработала единую классификацию и номенклатуру ферментов, согласно

которой все известные на тот период ферменты были разделены на шесть классов. Затем "генеалогическое дерево" ферментов непрерывно расширялось, и на нем появлялись новые ветви. Однако шесть главных стволов этого дерева сохранились [87, 88]. Какие операции выполняют ферменты? Основная их функция катализирующая (усилительная), задающая направление превращения субстратов реакции в их продукты. Если рассмотреть в обобщенном виде, например, простейшую химическую реакцию вида



где AB — субстрат, A^+ и B^- — продукты реакции, то обычно такая реакция симметрична во времени и в пространстве, а следовательно, обратима. Химические константы прямого и обратного путей реакции во времени равны: $K_{12} = K_{21}$. В пространстве концентрация ионов A^+ и B^- описываются распределением Максвелла–Больцмана

$$\begin{aligned} [A^+](x) &= \left\langle [A^+] \exp \frac{U(x)}{kT} \right\rangle, \\ [B^-](x) &= \left\langle [B^-] \exp \frac{-U(x)}{kT} \right\rangle, \end{aligned} \quad (25)$$

где угловые скобки означают усреднение за один период изменения потенциальной энергии $U(x)$, в котором происходит реакция; k — постоянная Больцмана; T — температура. При симметричном пространственном потенциале выражение (25) переходит в концентрационную запись выражения (24), когда реакция идет только во времени и не зависит от пространственных координат:

$$[AB] = K \langle [A^+][B^-] \rangle, \quad (26)$$

где K — постоянный коэффициент. Очевидно, что равновесие такой реакции может быть нарушено разными способами управления как по пространству, так и по времени, например путем уже рассмотренного изменения пространственной симметрии потенциальной энергии $U(x)$. В биохимии рассматриваются способы временного управления равновесием реакции. Условно можно выделить три таких варианта.

1. Модифицировать один из продуктов, A или B (или оба), в точке, т.е. в том месте, где идет реакция. Модификацию продукта можно сделать путем присоединения его к катализатору — ферменту E (операция "приклеивания"), например с образованием комплекса EA (комплекс Михаэлиса). В этом случае обратный путь восстановления из продуктов субстрата будет нарушен, т.е. $K_{12} > K_{21}$, или, в терминах вероятности, $p_{12} > p_{21}$ (к таким ферментам относятся лиазы, лигазы, изомеразы).

2. Модифицировать процесс расщепления самого субстрата AB путем использования ферментов — "ножниц", которые разрезают AB на составные части по определенным связям, но не сшивают продукты A и B . В этом случае остается один путь (1) в реакции (24) и $K_{12} > K_{21} = 0$ или $p_{12} > p_{21} = 0$ (ферменты — гидролазы).

3. Модифицировать процесс отведения одного из продуктов, A или B (или обоих), от того места, где идет реакция, и тем самым ввести асимметрию в реакцию по какому-либо из принципов: отрезал, унес и приклеил в другом месте. Другими словами, совмещаются функции

"ножниц" с операциями "переноса" и "приклеивания" (по пп. 1, 2). Однако перенос продуктов реакции требует участия броуновского движения или направленного движения с затратой энергии, или того и другого одновременно. Эта третья группа ферментов — трансфераз — обеспечивает пространственный перенос различных химических групп и остатков. По существу класс трансфераз включает в себя оператор движения со всеми его модификациями.

Какой язык удобнее для описания внутриклеточных процессов — язык ферментативных реакций или язык с выделением физических операторов модификации броуновского движения в пространстве? Ответ на этот вопрос аналогичен ответу на вопрос: что удобнее — иероглифическая или алфавитная письменность? Выбирая иероглифы, которые обозначают слова или целые понятия, мы тем самым сжимаем на начальных стадиях развития понятийного аппарата объем записи, но по мере его развития вынуждены увеличивать количество иероглифов, что приводит при описании макровзаимодействий к громоздкости описаний. Увеличивая алфавит, наоборот, на начальных стадиях развития понятийного аппарата мы увеличиваем объем записи, но экономим объем записи в дальнейшем при описании сложных взаимодействий. Следовательно, ответить на этот вопрос в общем случае практически невозможно. Если следовать Колмогорову [89, 90], то сложность описания можно измерить в битах длины программы, которая переводит некоторую данную последовательность $\{y_i\}$ в $\{x_i\}$, где $\{y_i\}$ — описание разнообразия кинетик в терминах разнообразия ферментов, а $\{x_i\}$ — описание того же разнообразия кинетик в терминах констант равновесий с добавлением операторов движения. Если длина последовательности $\{x_i\}$ есть N , а длина $\{y_i\}$ есть M , то при выполнении симметрии вида

$$N \log M = M \log N \quad (27)$$

оба описания эквивалентны, так как длины программ равны. Однако для конкретной задачи эта симметрия может нарушаться в ту или другую сторону.

Казалось бы, такое отличие описаний не является принципиальным. Однако в последние годы особый интерес стал проявляться к задаче исследования клеточного морфогенеза, т.е. к образованию и развитию пространственных структур, а также к проблеме влияния космофизических факторов и слабых полей различной природы на живые организмы [24, 91]. Выяснение этих механизмов основано на изучении изменения пространственной подвижности, поэтому в терминах ферментативных реакций без учета управления подвижностью ферментов и их комплексов описание таких процессов невозможно.

5. Области приложений

Изложенные выше результаты имеют широкую область приложений в фундаментальных исследованиях и в наукоемких технологиях. Принципы броуновской подвижности, управляемой слабыми асимметричными полями, лежат в основе многих биологических процессов с участием фибриллярных компонентов. Участие АТФ обеспечивает управление тепловой броуновской подвижностью на периодической решетке. Функция гидролиза АТФ — задать направление и периодичность

остановок на макрошкале, а тепловая броуновская подвижность обеспечивает движение на микрошкалах. Фибрилла, по которой движется ферментный мотор (микрочастица), демонстрирует периодичность и пространственную асимметрию, задаваемую генетической природой этих структур. Макрошаг решетки фибриллы определяет темп перемещения фермента. Можно предположить, что гидролиз АТФ — это источник "цвета" для теплового "белого шума" [44], который перемещает элемент системы на фиксированных пространственных потенциалах, а сам элемент может находиться в двух или более различных состояниях. АТФ-гидролиз индуцирует тепловые переходы между этими состояниями. Подвижный фермент на фибриллярной структуре и броуновские частицы, проскакивающие через сито, аналогичны во многих аспектах.

В разделе 2.1 была рассмотрена модель с асимметричными пространственными электродами и асимметричным пространственным потенциалом, который создавал периодическую смену направления движения броуновских микрочастиц между двумя энергетическими уровнями on и off. Заметим, что шкала скоростей 10^{-7} м с⁻¹ в этой модели меньше, чем в реальных биологических системах. Однако искусственно созданный с помощью литографии период лабиринтов-решеток в этой модели был слишком большим ($L = 50$ мкм) по сравнению с реальными периодами в биологических фибриллярных системах. Например, период филаментного белка тубулина равен 8 нм. В этом случае скорость перемещения должна быть 10^{-4} м с⁻¹, что по порядку величин соответствует реально наблюдаемой в эксперименте.

Молекулярные машины, составленные из фибриллярных белков, таких, как кинезин, актин или миозин, имеют протяженность многомикронной длины, и по ним внутри клеток под действием асимметричных полей могут транспортироваться микрочастицы, подобные везикулам или хромосомам. Динамика этих процессов полностью еще не понята, потому что наблюдаемые кристаллизованные фибриллярные структуры, например, волокна мышечного миозина, имеют стабильное состояние, а изучение кинетики требует их исследования с нанометрическим разрешением, но в динамике.

Кроме того, не обязательно для создания движения использовать сравнительно "жесткие" периодические пространственные структуры (фибриллы, лабиринты-решетки, сита). Их аналогом может быть и осциллирующее поле, создающее периодическую тормозящую/ускоряющую силу. Направленное движение и сепарацию частиц можно наблюдать и при модуляции амплитуды зубьев пространственного потенциала — "пилы". Это может производиться путем включения двух различных сдвинутых в пространстве асимметричных периодически изменяющихся потенциалов, что эквивалентно тому, что броуновские частицы сами имеют различные внутренние состояния, каждое из которых соответствует различным асимметричным потенциалам среды.

Очевидно, что движение ионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и т.д.) через каналы мембран клеток может создавать слабые электромагнитные поля. Например, для акта возбуждения нервной клетки характерен вход ионов Na^+ внутрь клетки и выход ионов K^+ наружу. При этом напряжение на мембране клетки изменяется приблизительно на 80–100 мВ (от –60 до +40 мВ). Каждый

отдельно взятый канал в мембране клетки — это проводник, по которому движутся ионы. Вокруг такого проводника должно возникать поле. Медиаторы модулируют работу таких каналов в диапазоне от 0,5 до 30 Гц, что, например, интегрально проявляется как ритмы электроэнцефалограммы. Поля от таких локальных источников-каналов, интерферируя, должны создавать на мембранах клеток динамические мозаики суммарных полей. Этот суммарный макромасштабный мембранный потенциал ("цветной шум") необходим для управления. Он модулирует величину мелкомасштабной тепловой равновесности ("белый шум"). При "цветном шуме" средний поток микрочастиц в примембранных слоях теряет стохастичность, становится стохастико-направленным и должен демонстрировать сепарацию частиц с достоверно различающимися значениями максимумов.

На рисунке 5а приведен некоторый условный "алфавит" из четырех видов полей. При этом распределение колец интенсивностей поля не обязательно должно быть равномерным. Оно зависит от модуляции потока ионов через каналы. Ширина и интервалы между кольцами могут изменяться по любому закону. Мы для примера взяли четыре закона: синусоидальный; спадающий от центра ($\exp(-x)$); растущий к центру ($1 - \exp(-x)$); спираль Архимеда. На рисунке 5б показано изображе-

ние интенсивностей суммарного поля, полученного из двух локальных полей ближайших проводников-каналов, показанных на рис. 5а, как функция расстояния между каналами. При этом (рис. 5б) имеет место осевая симметрия, но возникает богатство кластерных структур поля.

Однако наиболее интересной является ситуация, когда два канала, расположенных по соседству, генерируют поля различной конфигурации; тогда происходит трансформация образа суммарного поля, приводящая к появлению асимметрии в распределении кластеров. На рисунке 5в дан такой пример. Здесь показан набор асимметричных структур полей, полученных суммированием полей, показанных на рис. 5а. Возможно, что в живых клетках таким образом реализуется управление подвижностью в примембранных слоях, хотя эта гипотеза требует проверки.

Любопытно отметить, что сама операция наложения полей необратима. Любая логическая операция ("и", "или", "исключенное или"), при которой происходит суммирование полей, неизбежно приводит к потере информации из-за невозможности по суммарному полю однозначно определить исходные поля. Чтобы операцию наложения сделать обратимой, нужно запомнить первичную информацию о пространственной конфигурации интенсивностей исходных полей. Подвижные микрочастицы, изменяющие свои кинетические параметры под действием полей, например, скорость и направление движения, могут служить такой памятью. Смеси из микрочастиц, сепарирующихся по-разному под действием полей, в возникающей из них концентрационной гетерогенности фиксируют конфигурацию полей-слагаемых. При этом операция наложения полей становится обратимой, так как фиксируется в определенных динамических структурах.

Возможно, что такие способы динамической памяти существуют внутри клеток. Таким элементом для запоминания может быть цитоскелет клеток. Прокладка нервного пути между клетками при организации нервных сетей идет в динамическом режиме через сборку/разборку цитоскелета клеток из полимеризующихся микрочастиц-белков [92]. На уровне бактериальных сообществ такой динамической памятью является структура колоний. Она проявляет и фиксирует концентрационное поле аттрактантов или репеллентов. Концентрационные поля аттрактантов и репеллентов сильно влияют на характер движения бактериальных популяционных волн и на пространственную конфигурацию образующихся из них колоний [23–28, 75, 93].

Биофизическое исследование кинетики взаимодействий "микрочастицы ↔ среда" необходимо для развития биотехнологии, в рамках которой на основе самоорганизации создаются сейчас биоматериалы, биосенсоры и даже целые биосистемы [94]. Не случайно в начале 90-х годов появился (возможно, и не очень удачный) термин "интеллектуальные материалы". Это композиционные материалы для протезирования элементов организма, биочипы для компьютерной техники и новые методы управления кооперативной подвижностью сложных молекулярных комплексов через модификацию среды и самого объекта. Первая международная конференция по "интеллектуальным" материалам проходила еще в марте 1992 г. в г. Оисо (Япония). Тогда речь шла о композитах, способных под действием

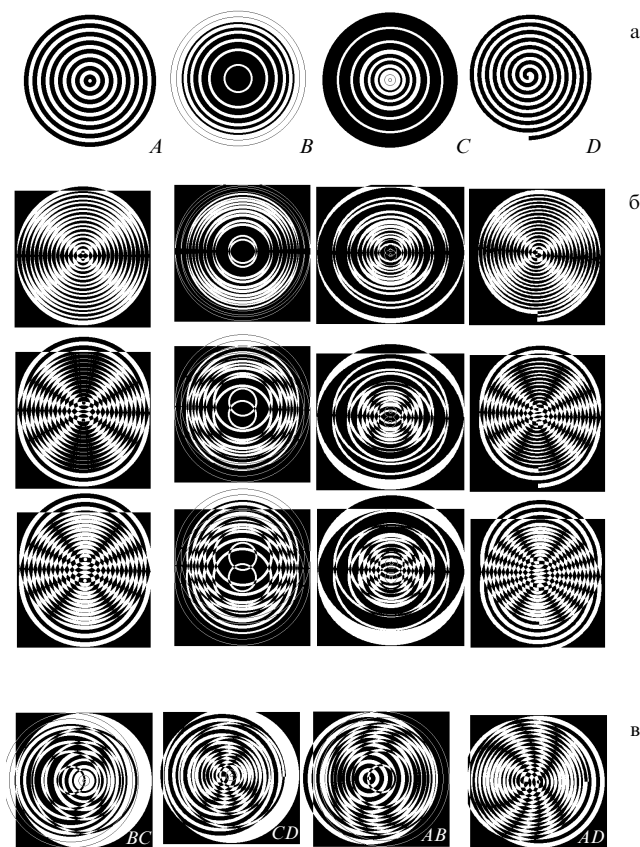


Рис. 5. Образы полей при их взаимодействии в логике "исключенного или": (а) исходный набор четырех полей разной конфигурации (алфавит *A*, *B*, *C* и *D*); (б) симметричные образы, возникающие при суммировании полей одного вида из исходного алфавита в зависимости от их взаимного сдвига при взаимодействии (вертикальные столбцы); (в) асимметричные образы ("мутанты"), возникающие при парном суммировании полей разных видов, выбранных из исходного алфавита.

изменений среды программируемо (обратимо или необратимо) изменять форму, цвет и другие физические параметры. Эта способность закладывается в материал путем создания его структурной гетерогенности при сборке и реализуется в кинетическом цикле взаимодействия с внешней средой. Простейшим вариантом такого материала являются хорошо известные спиновые стекла, а материалом биологического происхождения, например, родопсины. Искусственные гетерогенные образования могут быть не только закрепленными на соответствующих подложках, но и пространственно перемещающимися. В качестве примера можно привести быстро развивающуюся отрасль фармакологии, связанную с созданием капсул-переносчиков (в виде везикул) для лекарственных соединений, генетических корректоров [95] или газов [96]. В сентябре 1997 г. в г. Пекине прошел уже двадцатый Международный конгресс по искусственным клеткам, заменителям крови и иммобилизованной биотехнологии. При конструировании капсулы в ее структуру закладывается изменение ее физико-химических параметров, чтобы создать соответствующую траекторию движения к мишени, к которой необходимо доставить и которой необходимо передать содержимое капсулы.

В этом смысле бактерия — это тоже своеобразный подвижный самоуправляемый модуль, "биочип", созданный Природой, размером меньше 10 мкм, объединяющий в одном " корпусе" системы подвижности, сенсор, логическое и исполнительное (поисковое) устройства, в то время как вирусы бактерий — это композиционный гетерогенный макромолекулярный комплекс, не обладающий системами метаболизма и направленного самодвижения, но обладающий наборами конформационных состояний, системами рецепции и распознавания при поиске адресата. Раздельное и совместное изучение подвижности таких систем позволяет провести границу между активными живыми и пассивными частицами, но в асимметричных внешних средах вторые также могут двигаться направленно.

Будущие технологии на основе управляемого броуновского движения с помощью слабых асимметричных полей, возможно, позволят создать принципиально новые способы доставки активных соединений внутри организма. Например, большой контейнер "матка-база" нагружается требуемым клеткам организма продуктом и движется по протокам кровоснабжения или по тканевой жидкости организма, а циркулирующие между контейнером и клетками органов "микрокапсулы-перевозчики" адресно переносят содержимое контейнера к различным тканям и органам. Такая "микромашинная технология" уже создается [97]. Первые, пока сравнительно простые варианты реализованы: созданы газотранспортные плазмозаменители крови [98]. Идея их основана на том, что частицы перфторуглерода размером 0,07–0,1 мкм переносят кислород из оставшихся после кровопотери эритроцитов в ткань. Эритроцит в артериальной крови, размер которого в 100 раз больше частиц эмульсии, выполняет функцию "матки-базы", нагруженной кислородом. Периодически циркулируя за счет пульсирующих гидродинамических потоков крови между эритроцитами и тканью и образуя структуры типа "жемчужных нитей", частицы перфторуглерода эстафетно переносят кислород от эритроцита к стенкам кровеносного сосуда, откуда он сам диффундирует в ткань.

В заключение обзора отметим, что перечисленные выше прикладные задачи — это предмет ближайших экспериментальных исследований и основа новых технологий XXI века.

Работа частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 96-04-48192, 96-15-97851, 97-04-48404).

Список литературы

1. Smoluchowski M *Phys. Z.* **13** 1069 (1912)
2. Scillard L *Phys. Z.* **53** 840 (1929)
3. Lewis G N *Phys. Z.* **71** 569 (1930)
4. Slater J C *Introduction to Chemical Physics* (New York: McGraw-Hill Book Co., 1939)
5. Demers P *Can. J. Research* **22** 27 (1944)
6. Demers P *Can. J. Research* **23** 47 (1945)
7. Brillouin L *Am. Scientist* **37** 554 (1949)
8. Brillouin L J. *Appl. Phys.* **22** 334 (1951)
9. Brillouin L *Science and Information Theory* (New York: Acad. Press, 1956) [Русск. пер.: (М.: Физматгиз, 1960)]
10. Corti B *Osservazioni microscopiche sulla tremella e sulla circolazione del fluido in una pianta acquajuola* (Lucca, 1774)
11. Kamiya N "Protoplasmic streaming", in *Protoplasmologia. Handbuch. Band VIII* (Wien: Springer-Verlag, 1959) [Русск. пер.: (М.: ИЛ, 1962)]
12. Романовский Ю М, Теплов В А *УФН* **165** 555 (1995)
13. Brown R *Philos. Mag.* (1828)
14. Berg H C, Brown D A *Nature* (London) **239** 500 (1972)
15. Berg H C *Nature* (London) **254** 389 (1975)
16. Berg H C *Sci. Amer.* **233** (1) 36 (1975)
17. Berg H C *Random Walks in Biology* (Princeton, N.J.: Princeton Univ. Press, 1983)
18. Einstein A *Ann. Phys* (Leipzig) **17** 549 (1905)
19. Smoluchowski M *Ann. Phys* (Leipzig) **21** 756 (1906)
20. Эйштейн А, Смолуховский М *Броуновское движение* (Л.: Гл. ред. общетехн. лит., 1936)
21. Langevin P C.R. *Acad. Sci.* **146** 530 (1908)
22. Климонтович Ю Л *УФН* **164** 811 (1994)
23. Иваницкий Г Р, Медвинский А Б, Цыганов М А *УФН* **161** (4) 13 (1991)
24. Иваницкий Г Р, Медвинский А Б, Цыганов М А *УФН* **164** 1041 (1994)
25. Adler J *Science* **153** 708 (1966)
26. Adler J "Primitive Sensory and Communication Systems", in *The Taxes and Tropisms of Micro-Organisms and Cells* (Ed. M J Carlile) (New York: Academic Press, 1975) p. 92
27. Turing A M *Philos. Trans. R. Soc. London Ser. B* **237** 37 (1952)
28. Medvinsky A B et al. *FEMS Microbiol. Lett.* **84** 279 (1991)
29. Agladze K et al. *Proc. R. Soc. London Ser. B* **253** 131 (1993)
30. Medvinsky A B et al. *FEMS Microbiol. Lett.* **112** 287 (1993)
31. Medvinsky A B et al. *Physica D* **64** 299 (1994)
32. Иваницкий Г Р, Панфилов А В, Цыганов М А *Биофизика* **32** 354 (1987)
33. Иваницкий Г Р "Волны в обществе", в кн. *Наука и человечество 1995–1997* (М.: Знание, 1997) с. 247
34. *Nonlinear Dynamics in Human Behavior* (Eds W Sulis, A Combs) (Singapore: World Scientific, 1996)
35. Иваницкий Г Р и др. *Биофизика* **36** 358 (1991)
36. Goldberger A et al. *Experientia* **44** 983 (1988)
37. Goldberger A, Rigney D, Mietus E *Sci. Amer.* **262** (2) 25 (1990)
38. *Chaos Theory in Psychology and the Life Sciences* (Eds R Robertson, A Combs) (Mahwah, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates, 1995)
39. Shinbrot T, Grebogi C, Ott E, Yorke J A *Nature* (London) **363** 411 (1993)
40. Magnasco M O *Phys. Rev. Lett.* **71** 1477 (1993)
41. Rousselet J et al. *Nature* (London) **370** 446 (1994)
42. Huan-Xiang Zhou, Yi-der Chen *Phys. Rev. Lett.* **77** 194 (1996)
43. Riskin H *The Fokker-Plank Equation* (Heidelberg: Springer-Verlag, 1984)
44. Horsthemke W, Lefever R *Noise-Induced Transitions* (Berlin: Springer-Verlag, 1984) [Русск. пер.: (М.: Мир, 1987)]

45. Astumian D R *Science* **276** 917 (1997)
46. Сидоренко Н П, Дещеревский В И, Иваницкий Г Р *ДАН* **335** 806 (1994)
47. Иваницкий Г Р и др. *Биофизика* **40** 60 (1995)
48. Иваницкий Г Р, Кринский В И, Сельков Е Е *Математическая биофизика клетки* (М.: Наука, 1978)
49. Медвинский А Б и др. *ДАН* **318** 454 (1991)
50. Bennett Ch H, Landauer R *Sci. Amer.* **253** (1) 24 (1985)
51. Bennett Ch H, Landauer R *Int. J. Theor. Physics* **21** 905 (1982)
52. Bennett Ch H, Landauer R *Ann. N.-Y. Acad. of Sci.* **426** 161 (1985)
53. Либерман Е А *Биофизика* **17** 932 (1972)
54. Либерман Е А *Биофизика* **19** 148 (1974)
55. Либерман Е А *Биофизика* **20** 432 (1975)
56. Crick F *Science* **204** 264 (1979)
57. Ziff E В *Nature* (London) **287** 491 (1980)
58. Михал С *Вечный двигатель вчера и сегодня* (М.: Мир, 1984)
59. Покровский В Н *УФН* **164** 397 (1994)
60. McCammon J A, Gelin В R, Karplus M *Nature* (London) **267** 585 (1977)
61. McCammon J A, Gelin В R, Karplus M *Sc. Amer.* **254** (4) 4 (1986)
62. Ringe D, Petsko G A *Prog. Biophys. & Mol. Biol.* **45** 197 (1985)
63. Whetly D N *Life Sci.* **36** 299 (1985)
64. Agutter P S, Malone P C, Wheatly D N *Theor. Biol.* **176** 261 (1995)
65. Wheatly D N *J. Biol. Edu* **27** 181 (1993)
66. Wheatly D N, Malone P C *Biol. Cell* **79** 1 (1993)
67. Fick A *Ann. Phys.* (Leipzig) **170** 59 (1855)
68. Скулачев В П *Трансформация энергии в биомембранах* (М.: Наука, 1972)
69. Skulachev V, in *Molecular Mechanisms in Bioenergetics* (Ed. L Ernster) (Amsterdam: Elsevier, 1992) p. 37
70. Харакоз Д П *Биофизика* **40** 1354 (1995)
71. Wijmans J G, Baker R W J *Memb. Sci.* **107** 1 (1995)
72. Блюменфельд Л А *Проблемы биологической физики*. (М.: Наука, 1977)
73. Gray C M et al. *Nature* (London) **338** 334 (1989)
74. Борисюк Р М *Осцилляторные нейронные сети*. Автореф. дис... д-ра физ.-мат. наук (Пушино: ИТЭБ РАН, 1996)
75. Абарбанел Х Д и др. *УФН* **166** 363 (1996)
76. Uhlenbeck G E, Ornstein L S *Phys. Rev.* **36** 823 (1930)
77. Levy P *Theorie de l'Addition des Variables Aleatoires* (Paris: Gauthier-Villars, 1937) 2 ed (1954)
78. Shlesinger M F, Zaslavsky G M, Klafter J *Nature* (London) **363** 31 (1993)
79. Klafter J, Shlesinger M F, Zumofen G *Physics Today* **February** 33 (1996)
80. Олемской А И, Флат А Я *УФН* **163** (12) 1 (1993)
81. *Fractals in Physics* (Eds L Pietronero, E Tosatti) (Amsterdam: North-Holland, 1986) [Русск. пер.: (М.: Мир, 1988)]
82. Крестьева И Б и др. *ДАН* **351** 406 (1996)
83. Цыганов М А и др. *ДАН* **351** 561 (1996)
84. Ben-Jacob E, Shmueli H *Physica A* **187** 378 (1992)
85. Ben-Jacob E *Contemp. Phys.* **34** 247 (1993)
86. Ben-Jacob E, Schochet O *Nature* (London) **368** 46 (1994)
87. Калинин Ф Л, Любов В П, Жидков В А *Справочник по биохимии* (Киев: Наукова думка, 1971)
88. Уайт А и др. *Основы биохимии* (М.: Мир, 1981) [Пер. с англ.: White A et al. *Principles of Biochemistry* (New York: McGraw-Hill, 1978)]
89. Колмогоров А Н *Проблемы передачи информации* **1** (1) 3 (1965)
90. Колмогоров А Н *Проблемы передачи информации* **5** (3) 3 (1969)
91. Матер. симп. "Космофизические флуктуации в биологических и физико-химических системах" *Биофизика* **37** (3–4) (1992)
92. Иваницкий Г Р *Нейроинформатика и мозг* (Сер. Физика, Вып. 6) (М.: Знание, 1991)
93. Цыганов М А и др. *ДАН* **333** 532 (1993)
94. Иваницкий Г Р и др. *Биотехника — новое направление компьютеризации* (Ред. Г Р Иваницкий) (М.: Наука, 1990)
95. Тараховский Ю С, Иваницкий Г Р *Биохимия* **63** 5 (1998)
96. Иваницкий Г Р, Воробьев С И *Вестн. РАН* **67** 998 (1997)
97. *New Technology* (Токуо: NEDO, 1997)
98. Иваницкий Г Р, Воробьев С И *Биофизика* **41** 178 (1996)

From Maxwell's Demon to the selforganization of mass transfer processes in living systems

G.R. Ivanitsky, A.B. Medvinsky, A.A. Deev, M.A. Tsyganov

Institute for Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences,

142292 Pushchino, Moscow Region, Russia

Tel. (7-095) 923-96 68, (7-095) 923-74 67 (ext. 259)

Fax (7-0967) 79-05 53

E-mail: ivanitsky@venus.iteb.serpukhov.su

As a result of cyclic interactions with their environment, microparticles are often drawn into a directed, stochastically determined motion and subsequently arrange themselves into dynamical structures. In the present review, the possibility of a directed motion of microparticles in the presence of weak, asymmetric, periodic governing fields is analyzed. The minimum energy requirement for changing from random to directed motion is estimated. Applications to regulatory processes in biosystems, such as the virus-bacterium interaction and intercellular movement of vesicles, enzymes, and ions, are discussed and certain high-technology uses of these effects considered.

PACS numbers: **05.40. + j**, **87.10. + e**, **87.22. – q**

Bibliography — 98 references

Received 5 June 1998