

УСПЕХИ ФИЗИЧЕСКИХ НАУК

530.161

**ОТ БЕСПОРЯДКА К УПОРЯДОЧЕННОСТИ — НА ПРИМЕРЕ
ДВИЖЕНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ***Г.Р. Иваницкий, А.Б. Медвинский, М.А. Цыганов*

(Институт биологической физики АН СССР, Пущино, Московская обл.)

СОДЕРЖАНИЕ

1. Постановка задачи	13
2. Закономерности движения одиночной бактерии	16
2.1. Некоторые особенности этого движения. 2.2. Механика движения микроорганизмов.	
2.3. Устройство и принцип работы двигателя бактерий. 2.4. Изменение поведения оди-	
ночной бактерии в ответ на изменение внешних условий. 2.5. Биофизика рецепции.	
2.6. Бактерии как индивидуальности. 2.7. Хемотаксис и эволюция.	
3. Структурообразование в популяциях бактерий	31
3.1. Популяционные волны как кооперативный хемотаксисный ответ бактерий. 3.2. Ро-	
ение бактерий. 3.3. Агрегация миксомицетов. 3.4. Формирование популяционной волны	
как результат магнитотаксиса бактерий. 3.5. Пространственные структуры, обуслови-	
ваемые биоконвекцией. 3.6. Пространственные структуры, возникающие в результа-	
те взаимодействия сближающихся популяционных волн, формируемых хемотаксиче-	
скими бактериями. 3.8. Пространственные структуры, связанные с неустойчивостью пра-	
вильной геометрической формы колец хемотаксиса. 3.9. Пространственные структуры,	
возникновение которых связано со взаимодействием бактерий и вирусов. 3.10. Про-	
странственные структуры, возникающие в результате взаимодействия сближающихся по-	
пуляционных бактериальных волн и зависящие от пола бактерий. 3.11. Влияние на про-	
странственную структуру возрастной гетерогенности популяций.	
4. Заключение	65
Список литературы	67

1. Постановка задачи. Вопрос: как в различных системах природы хаос самопроизвольно переходит в порядок? — является одним из основных вопросов физики и биофизики. Ответ на него, как нам кажется, должен основываться не на постулировании особых свойств времени [1], а на изучении общих закономерностей самосогласования и рассогласования циклических процессов на различных уровнях структурной организации материи.

Казалось бы, интуитивно ясно, что беспорядок не может сам перейти в порядок, а следовательно, "тупой" перебор не позволяет нам обеспечить то состояние неживой и живой материи, которое мы наблюдаем вокруг. Банальные в приложении к эволюционным процессам утверждения, что груда камней не может сложиться сама собой, например, в собор Парижской богородицы или что из случайного перебора букв алфавита практически никогда не воз-

никнуть роману "Война и мир", повторяются многократно в различных публикациях. Тем не менее эволюция живой и неживой материи дает множество примеров, обратных этим утверждениям. Следовательно, в наших знаниях имеется пробел, который не позволяет нам понять единую картину мира.

Блочно-иерархический принцип перебора показывает, что время, необходимое для отбора устойчивых к внешним условиям структур, может быть уменьшено на несколько порядков при параллельном переборе блоками [2]. Однако для понимания механизма перебора необходим ответ на вопросы: Какими локальными свойствами должны быть наделены на разных структурных уровнях элементы-блоки, самособирающиеся в целое следующего уровня? Как появились эти свойства. К каким разнообразным следствиям могут привести взаимодействия таких элементов?

Требуется найти компромисс между следующими тезисом и антитезисом: "Среда управляет объектом — объект формирует среду", а именно, — поставить между ними не разделительное "или", а соединительное "и". Другими словами, через обратную связь — замкнуть их на выделенном для исследования структурном уровне в цикл.

Наблюдая различные физические и биологические системы, можно заметить иерархию циклов "объект \rightleftharpoons внешняя среда" и иерархию запоминающих "устройств", обеспечивающую стабильность и изменчивость систем. Такие устройства имеют различное время запоминания и реализации накопленной информации. Например, скорость обновления крови — наиболее реактивной ткани организма человека — $15 \cdot 10^7$ эритроцитов в минуту, $2 \cdot 10^5$ лейкоцитов в минуту, тромбоцитов — $2,5 \cdot 10^8$; еще выше скорость обновления белковых мицелл. С другой стороны, как известно, нервная ткань структурно не обновляется: нейроны практически не размножаются. Время их жизни — это продолжительность жизни человека, но если рассматривать содержимое нейрона на другом структурном уровне — внутреннего биохимического метаболизма, то можно заметить весьма быстрые изменения.

На молекулярном уровне мы также подмечаем цикличность организации процессов. Если до 70-х годов считалось, что геномы организмов стабильны, то сейчас следует говорить о динамической стабильности: стабильное в одних внешних условиях состояние может стать нестабильным в других [3]. В ДНК обнаружены мобильные гены — участки, способные перемещаться под влиянием изменения внешней среды с места на место в геноме любых биологических систем — от бактерий до человека. Структура таких прыгающих участков может содержать один или несколько генов. Оказалось, что таких прыгающих генов довольно много. Возможно, что они обеспечивают механизм второго уровня генетических изменений, играющий важную роль в ускорении процессов биологической эволюции и приспособляемости живых организмов к окружающей среде в отличие от первого уровня — точечных мутаций. Таким образом, в природе помимо давно известного двуполого варианта, ускоряющего адаптацию живых организмов к изменениям среды, существует много других способов разупорядочения и монтажа генетического материала.

В биологии и демографии интересным типом циклов и порождаемых ими пространственных волн-структур являются смены поколений. Такие волны наиболее ярко проявляются во времени при размножении синхронной культуры микроорганизмов в ферментере, а в пространстве — при перенесении культур растений или животных из одного региона в другой или при освоении новых территорий популяцией исходно близких по возрасту людей и т.д. [4]. В основе механизма возникновения волн, с одной стороны, лежит циклический характер размножения живых организмов (например, цикл деления для различных микроорганизмов составляет 0,5 — 2 ч, для различных клеток человека — 10 — 100 ч, репродуктивный период синхронной во времени человеческой популяции 25 — 27 лет). С другой стороны, на форму и эволюцию образующихся при этом пространственно-временных структур существенное влияние оказывают внешние условия.

Чтобы разобраться во внешне сходных и тем не менее весьма специфичных процессах, важно выбрать такой объект экспериментального исследования, который бы отвечал как простоте обращения с ним, так и быстрым (во временном масштабе нашей жизни) структурным метаморфозам, — чтобы на сравнительно небольшом отрезке времени можно было сделать выводы о механизмах самоорганизации и о влиянии на них пространственно-временных характеристик внешней среды. Возможно, удачный выбор объекта позволит приблизиться к выяснению общих закономерностей и дать ответы на поставленные выше вопросы. Этими соображениями руководствовались мы, обратившись к миру бактерий.

Разумеется, аналогии не самый надежный вариант познания природы. Утешает только то, что в поиске ответов (через изучение микроорганизмов) на поставленные выше глобальные мировоззренческие вопросы мы решаем одновременно и практические задачи. Хорошо известно, что знание о характере поведения бактерий важно не только для биологии и медицины, но и для биотехники [5], биотехнологии [6]. В табл. I даны некоторые примеры использования микроорганизмов в биотехнологии.

Отметим, что изложенные ниже результаты отнюдь не претендуют на общую теорию синергизма и ни в коем случае не могут заменить исследование других реальных систем; они, как мы думаем, на основе аналогий и математического моделирования могут лишь вооружить дополнительной информацией и новыми идеями, необходимыми при изучении иных, небактериальных систем.

Убедиться в том, что отдельные бактерии движутся хаотично, может каждый. Для этого достаточно взглянуть в микроскоп на каплю питательной среды, предварительно засеянную, к примеру, кишечной палочкой (латинское название — *Escherichia (E.) coli*). Применяя изошренную экспериментальную технику, Берг смог показать это достаточно строго [7, 8].

Вместе с тем известно, что хаотично движущиеся бактерии могут при некоторых условиях распределяться в пространстве неравномерно, т.е. формировать пространственные структуры, — как меняющиеся во времени, так и неизменные (см., например, [9]).

Таблица I. Некоторые биотехнологические продукты и их продуценты

Продукты	Продуценты	Продукты	Продуценты
Микробные белки:			
Из отходов бумажной массы	<i>Candida utilis</i>	L-лизин, 5'-инозиновая и 5'-гуаниловая кислоты	<i>Corynebacterium glutamicum</i>
Из алифатических углеводов нефти	<i>Saccharomycopsis lipolytica</i>	Медицинские препараты, пенициллины	<i>Penicillium chrysogenum</i>
Из метана или метанола	<i>Methylophilus, methylotrophus</i>	Цефалоспорины	<i>Cephalosporium acremonium</i>
Ферменты:			<i>Streptomyces</i>
Амилазы	<i>Aspergillus oryzae</i>	Амфотерицин В, капамицины, неомицины, стрептомицин, тетрациклины и др.	
Глюкоамилаза	<i>Aspergillus niger</i>		
Целлюлаза	<i>Trichoderma reesii</i>		
Инвертаза	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Грамицидин S	<i>Bacillus brevis</i>
Лактаза	<i>Kluyveromyces fragilis</i>	Бацитрацин	<i>Bacillus subtilis</i>
Липаза	<i>Saccharomycopsis lipolytica</i>	Полимиксин В	{ <i>Bacillus polymyxa</i> <i>Rhizopus nigricans</i>
Витамины:		Стероидные модификации	{ <i>Arthrobacter simplex</i> <i>Mycobacterium</i>
Рибофлавин	<i>Eremothecium ashbyi</i>	Иммуноглобулины и моноклональные антитела	Гибридомы (получены методами клеточной инженерии)
Витамин B ₁₂	<i>Pseudomonas denitrificans</i>		
Полисахариды:			
Декстран	<i>Leuconostoc mesentroides</i>	Интерферон	Линии клеток млекопитающих (получены методами клеточной инженерии)
Ксантовая смола	<i>Xanthomonas campestris</i>		
Каротиноиды:			
Бета-каротин	<i>Blakeslea trispora</i>	Инсулин, гормон роста человека, соматостатин, интерферон	<i>Escherichia col.</i> (рекомбинация ДНК методами генной инженерии)
Астаксантин	<i>Phaffia rhodozyma</i>		
Аминокислоты и производные от нуклеотидов			

Обычно предполагается, что появление таких структур или самоорганизация в системе хаотично движущихся организмов управляются не биологическими законами, а фундаментальными физическими закономерностями [10]. А именно, причиной возникновения упорядоченности в системе может служить как ее удаленность от термодинамического равновесия, так и нелинейность ее характеристик [11]. Каковы механизмы конкретной реализации этих физических закономерностей при структурообразовании в популяциях подвижных бактерий? Обзор представляет собой попытку ответа на этот частный, но имеющий непосредственное отношение к поставленным выше общим вопросам.

2. Закономерности движения одиночной бактерии.

2.1. Некоторые особенности этого движения. Уже в конце XIX в. Кон, Энгельман, Пфедфер [32 — 36] показали, что,

находясь в питательной среде, бактерии способны изменять направление движения, избегая находиться в одних условиях и стремясь переместиться в другие. Однако систематическое изучение подвижности и поведения бактерий началось сравнительно недавно, и за последние 20 лет в этой области достигнуты значительные успехи.

Отличительным признаком многих бактерий является наличие у них специальных двигательных органелл — жгутиков. Перитрихиальные бактерии, имеющие жгутики, беспорядочно разбросанные по всей поверхности тела (к ним относятся бактерии *E. coli*, *Salmonella (S.) typhimurium*, *Bacillus* и др.; рис. 1), активно передвигаются, сменяя периоды ровного направленного плавания (свободного пробега) на периоды так называемого тамблинга (tumbling). В состоянии тамблинга клетки теряют ориентацию и совершают резкие хаотические движения, напоминающие дрожание и кувыркание. Периоды ровного плавания обычно составляют 1 — 4 с, а тамблинга — около 0,1 с [8, 14, 37] (рис. 2). Для того чтобы продемонстрировать такой характер движения,



Рис. 1. Бактерии *Salmonella typhimurium* в процессе свободного ровного плавания [117]

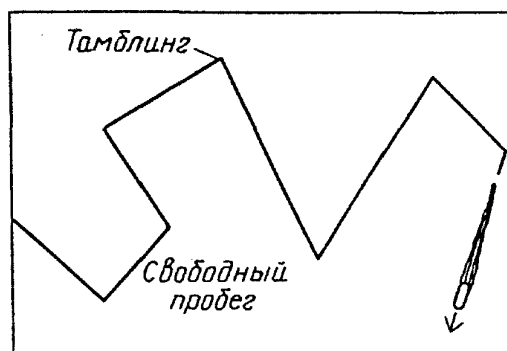


Рис. 2. Случайные блуждания, характерные для бактерии *Escherichia coli* [116]

Берг из Гарвардского университета экспериментально реализовал "лагранжеву систему координат". Он создал автоматизированный микроскоп, способный "отслеживать" движение отдельной клетки в трех измерениях [7, 8] (рис. 3).

В этом микроскопе изображение бактерии фокусировалось на окончаниях шести оптических волокон, каждое из которых соединялось с фотоумножителем. Волокна монтировались попарно. Одна пара "следила" за правой и

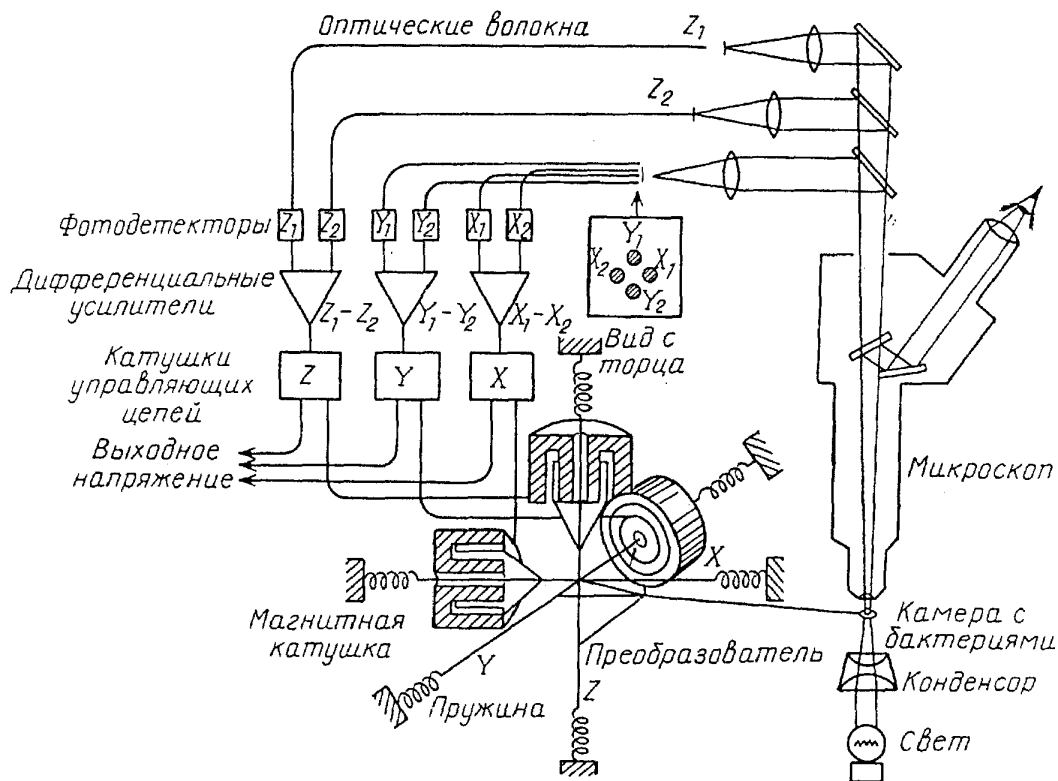


Рис. 3. Автоматизированная система для отслеживания движения отдельной бактерии [8]

левой сторонами изображения, другая — за его передней и задней сторонами, а третья пара волокон — за верхней и нижней частями изображения (над и под фокальной плоскостью). Разность сигналов от каждой пары усиливалась и использовалась для контроля геометрического положения небольшой камеры с плавающими в ней бактериями; камера располагалась внутри электромеханического преобразователя. При движении бактерии, находящейся в фокусе микроскопа, камера смещалась в том направлении, в котором амплитуды разностных сигналов уменьшались, при этом изображение бактерии все время оставалось в центре поля зрения микроскопа. Таким образом, координаты клетки в лабораторной системе отсчета не изменялись, а ее движение фиксировалось по перемещению камеры, в которой она плавала.

Оказалось, что частота тамблинга в неизменных условиях среды не изменяется во времени. Направление движения после каждого тамблинга изменяется случайным образом [8, 14].

Как уже указывалось, направленное движение многих бактерий обеспечивается жгутиками (флагеллами). Жгутики, являясь двигательным аппаратом бактерий, вращаются, переплетаясь в спиралеобразный пучок позади тела клетки (см. рис. 1). При этом создается гидродинамическая сила, толкающая клетку вперед [8, 38].

2.2. Механика движения микроорганизмов. Рассматривая движущиеся бактерии, исследователь вправе заинтересоваться вопросом: каковы законы этого движения? Оказывается, что бактерии в своей "обыденной жизни" придерживаются не ньютоновской, а аристотелевской механики. Иными словами, их движение (между тамблингами) полностью определяется скоростью в данный момент и не зависит от ее изменений в

предшествующие моменты [12]. Действительно, для микроорганизмов (с характерным размером ~ 1 мкм) значения числа Рейнольдса (Re) на много порядков меньше, чем в привычном нам мире, и составляют около 10^{-4} [13]. Легко показать, что при таких значениях Re путь, проходимый микробом по инерции, составляет $\sim 0,1$ Å, а время торможения (от начальной скорости 20 мкм·с $^{-1}$, характерной для бактерий [14], до полной остановки) — около $0,3$ мкс. Только на протяжении этого (столь малого!) промежутка времени движущаяся по инерции бактерия "помнит" о том, как она двигалась раньше.

Интересно, что зависимость скорости движения U клетки от вязкости питательной среды является не монотонной [40, 41]: с уменьшением вязкости U сначала резко возрастает, а потом постепенно уменьшается. Что это означает? В работе [42] было показано, что

$$U = (E/D)^{1/2} (d\omega/dt)^{1/2}, \quad (1)$$

где E — к.п.д. двигателя, D — сопротивление среды (для тел шарообразной формы радиуса A и при $Re \ll 1$ $D = 6\pi\mu A$, где μ — динамическая вязкость), $d\omega/dt$ — мощность, развиваемая организмом в процессе движения в вязкой среде. Согласно (1) рост U с увеличением вязкости может быть обусловлен увеличением E и (или) увеличением $d\omega/dt$. Есть основания предполагать [41], что скорость бактерий в основном зависит от их к.п.д. (E в уравнении (1)). В свою очередь величина E зависит от геометрических параметров пространственной спирали, образуемой флагеллами при направленном движении бактерий (см. рис. 1) [43, 44]. Это означает, что скорость U должна изменяться за счет конформационных изменений бактериальных жгутиков. Эксперименты подтвердили этот факт [41]. Конформация же жгутиков зависит от числа Рейнольдса [45, 46]. Таким образом, вязкость среды контролирует конформацию флагеллярной спиральной волны, а именно ее амплитуду n и волновое число k . Согласно [43], величина E с ростом вязкости растет, достигает максимума при $nk = 1$, а затем уменьшается. В соответствии с формулой (1) сходным образом изменяется и скорость U . Итак, скорость бактерий зависит не только от свойств среды, но и от параметра E , характеризующего также внутренние процессы, проходящие в клетках и обеспечивающие их жизнедеятельность.

Движения бактерий при $Re \ll 1$ требует постоянных затрат энергии для поддержания движения (даже с постоянной скоростью — в полном соответствии с аристотелевской физикой). Источником этой энергии является электрохимический градиент протонов ($\Delta \bar{\mu}_{H^+}$), приложенный поперек мембраны, отделяющей внутреннюю среду бактерий от окружающей среды [15 — 20]. Запасенная таким образом энергия расходуется на волнообразное движение бактериальных флагелл (жгутиков). Флагеллы, сплетаясь в пучок, образуют левостороннюю спираль (см., например, [47]). При вращении этого пучка против часовой стрелки по нему (от проксимальной к дистальной части) распространяется волна. При взаимодействии ее с вязкой жидкостью, как уже указывалось выше, возникают силы, толкающие клетку вперед [8, 38].

Другая мода бактериальной подвижности — тамблинг — возникает, когда пучок жгутиков начинает вращаться по часовой стрелке [47 — 50]. При этом

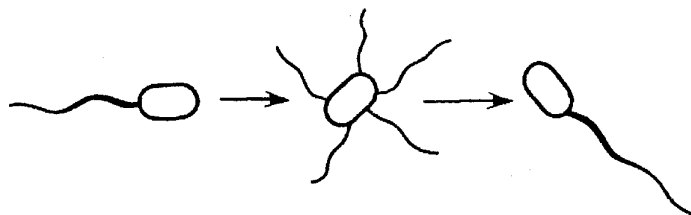


Рис. 4. Изменение направления движения бактерии в результате тамблинга, обусловленного расплетанием пучка филамент [84]

пучок расплетается (рис. 4) и направленное движение бактерий прекращается; оно сменяется хаотическим изменением ориентации клетки.

Неперитрихальные организмы для изменения направления используют другие принципы [27, 38, 51]. Например, биполярные бак-

терии *Rhodospirillum rubrum* или *Spirillum volutans* имеют два пучка флагелл, локализованных на противоположных полюсах. Ведущий тяж загнут назад и вращается вокруг тела клетки; другой тяж является продолжением клетки и вращается вокруг ее оси. Тяжи периодически меняют направление вращения и ориентацию относительно клетки, вызывая реверсию ее движения [51, 52]. Передний тяж вызывает поступательное движение, вращая клетку; являясь спиралью [21], клетка при этом "ввинчивается" в питательную среду. Гидродинамические закономерности такого движения исследовались в работах [42, 44, 53].

2.3. Устройство и принцип работы двигателя бактерий. В соответствии с данными электронной микроскопии жгутики состоят из трех основных частей: базального тела, расположенного в толще клеточной стенки, крючка и связанной с ним наружной спиральной нити, играющей роль винта при движении бактерий (рис. 5) [22 — 24]. Базальное тело в свою очередь состоит (см. рис. 5) из четырех колец, стержня, проходящего через их центр, а также цилиндра, соединяющего два дистальных кольца. Показано, что отдельные кольца, обнаруживаемые в поле зрения электронного микроскопа, имеют ось симметрии 16-го порядка. Возможно, что каждое кольцо построено из 16 белковых субъединиц.

Базальное тело соединяется с нитью жгутика крючком длиной около 90 нм (см. рис. 5). Нить бактериального жгутика представляет собой белковое спиралевидное образование длиной до 20 мкм и диаметром 12 — 20 нм. Шаг спирали — около 2,5 мкм [25 — 27]. Предполагается, что основную роль в поддержании структуры нити играют гидрофобные связи [28, 29].

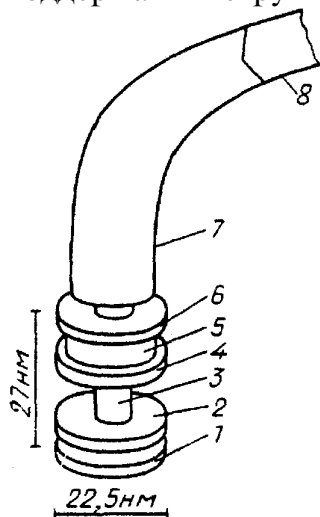


Рис. 5. Схема организации жгутика *E. coli* и некоторых других бактерий [27]. 1 — М-кольцо, 2 — S-кольцо, 3 — стержень, 4 — Р-кольцо, 5 — цилиндр, 6 — L-кольцо, 7 — крючок, 8 — нить жгутика

Одно из возможных объяснений механизма работы мотора бактериального жгутика заключается в том, что момент вращения генерируется потоком протонов между М-кольцом базального тела и S-кольцом, прикрепленным к жесткой структуре клеточной стенки [30, 31]. Глаголев и Скулачев предположили, что такая передача протонов возможна от аминокислотной группы, расположенной на М-кольце, к карбоксильной группе акцептора,

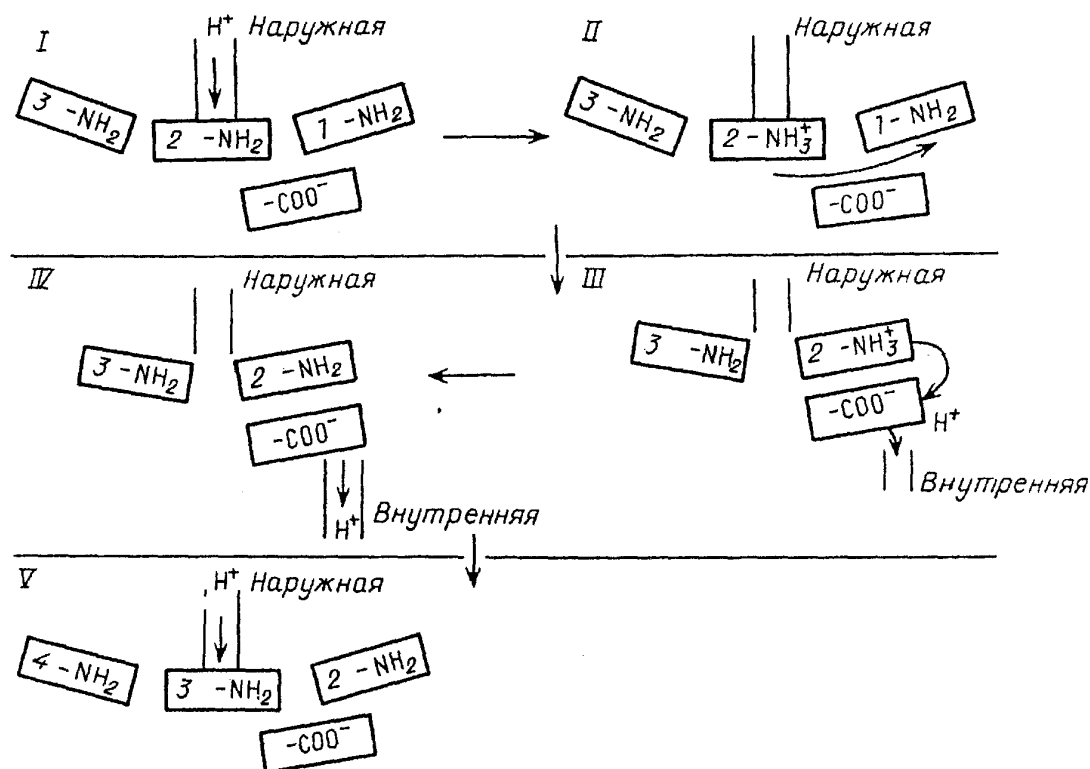


Рис. 6. Схема работы мотора бактериального жгутика [27]. I — под действием протондвижущей силы из наружной среды проникает протон, заряжающий аминокислотную группу субъединицы М-кольца; II — взаимодействие заряженной аминокислотной группы с карбоксильной группой акцептора приводит к вращению М-кольца; III — протон передается акцептору и поступает внутрь клетки; IV — между карбоксильной группой акцептора и аминокислотной группой, имеющей слабый отрицательный заряд, возникает взаимное отталкивание, что приводит к дальнейшему вращению М-кольца; V — место субъединицы 2 М-кольца занимает субъединица 3. Предполагается 15 — 17 протонных каналов на одно базальное тело и соответствующее число молекул акцептора

расположенного в цитоплазматической мембране (рис. 6). Расчеты показывают, что для одного оборота мотора необходима передача примерно 300 протонов [30].

Интересно, что моторы отдельных флагелл работают независимо друг от друга [54, 55].

2.4. Изменение поведения одиночной бактерии в ответ на изменение внешних условий. "Рыба ищет, где глубже, а человек — где лучше", — этот принцип оптимизации движения обычно соблюдается не только многоклеточными организмами, но и бактериями. Поведение бактерий феноменологически проявляется как движение к более предпочтительному окружению и убежание от менее предпочтительного [99].

Берг, Кошланд и их коллеги показали, что в градиенте аттрактанта или репеллента частота тамблинга (а следовательно, и длина ровного плавания)

изменяется. Если бактерии случилось плыть по градиенту аттрактанта (т.е. в "правильном" направлении), тамблинг частично подавляется, становится более редким. В градиенте репеллента эффект меняется на противоположный [14, 56 — 58]. Изменяя частоту тамблинга, бактерия, случайно блуждая, тем не менее постепенно смещается в сторону возрастания/убывания концентрации аттрактанта/репеллента.

Для кишечной палочки (*E. coli*) аттрактантами являются кислород, N-ацетил-D-глюкозамин, D-галактоза, D-глюкоза, L-аспартат, L-серин и некоторые другие соединения [51, 59 — 63]. А жирные кислоты, спирты, гидрофобные аминокислоты, а также многие другие вещества — репеллентами [51, 63, 64].

В качестве аттрактантов или репеллентов для бактерий могут выступать не только химические соединения, но и физические факторы: свет [51, 65 — 70, 83], температура [51, 71 — 76], электрические и магнитные поля [51, 77 — 79], гравитация [51, 80 — 82]. Так, например, интенсивный синий свет инициирует непрерывный тамблинг бактерий *E. coli*. Предполагается, что этот эффект связан с разрушением молекул флавина, что сопровождается окислением других, гипотетических химических соединений, управляющих поведением бактерий [47, 65 — 67, 83]. Еще один пример: переменные электрические поля могут увеличивать подвижность бактерий *E. coli*, но одновременно — ингибировать (примерно на 70%) их способность к хемотаксису [79].

Существенно, что все эффекты, связанные с воздействием аттрактантов или репеллентов, имеют место не только в пространственном, но и во временном градиенте, т.е. при изменении концентрации во времени [56, 57]. Это означает, что бактерии обладают памятью.

2.5. Биофизика рецепции. В 1969 г. Адлер установил, что бактерии чувствуют аттрактанты с помощью специального инструментария, названного хеморецепторами [59]. Рецепторы располагаются в клеточной оболочке [84]. Они представляют собой белковые молекулы, способные "измерять" изменения концентрации некоторых веществ и передавать полученную информацию на бактериальный мотор [8, 27, 50, 51, 63, 68, 85].

Механизм бактериальной хеморецепции точно не установлен. Известно, что рецептор проходит сквозь клеточную мембрану. Наружная часть рецептора (выходящая в примембранную среду, периплазму) способна связывать молекулу аспартата [86, 87]. При связывании, возможно, изменяется конформация рецептора [88 — 90], в результате чего информация о том, что рецептор "занят", поступает внутрь клетки, в цитоплазму.

Большинство рецепторов высокоспецифично по отношению к одному-двум химическим соединениям, но известны рецепторы и менее специфичные. Известно около 15 рецепторов, реагирующих на аттрактанты, и около 10 — на репелленты [64, 84, 91 — 93]. Каждый тип бактерий реагирует на присущий ему набор аттрактантов и репеллентов. Например, бактерии *Salmonella typhimurium* чувствительны к фенолу, а *E. coli* — нет [94]. Набор некоторых

рецепторов *E. coli* и *S. typhimurium* представлен в табл. II (по работе [84]), Поведение бактерий зависит от числа связанных рецепторов.

Т а б л и ц а II. Набор некоторых рецепторов *E.coli* и *S. typhimurium*

Наиболее активный хемотропный фактор для данного рецептора	Другие вещества, которые взаимодействуют с тем же рецептором	Характерны для:		Аттрактант (А) или репеллент (Р)
		<i>E.Coli</i>	<i>S.typhimurium</i>	
Глюцитол		+		А
N-ацетилглюкозамин		+		А
D-фруктоза		+		А
D-галактоза	D-глюкоза, D-фукоза	+	+	А
D-глюкоза		+		А
Аспартат	Глютамат	+	+	А
Серин	Цистеин, аланин, глицин	+	+	А
Ацетат	Валерат, бутират, пропионат	+	+	Р
Лейцин	Изолейцин, валин	+	+	Р
Фенол			+	Р
Фумарат			+	А

Показано [95], что в градиенте аттрактанта время ровного плавания (в промежутке между двумя тамблингами) определяется выражением

$$T(u) = T_0(1 + bu), \quad (2)$$

где u — косинус угла между направлениями движения и градиента, γ — величина, обратная расстоянию вдоль направления градиента, на котором концентрация аттрактанта уменьшается в $1/e$ раз. Константа b (в формуле (2)) измерялась экспериментально и оказалась равной 12 мм (при концентрации серина 1 мМ) [95]. Из выражения (2) ясно, что параметр b отражает чувствительность хемотаксисного "инструментария" бактерий к градиенту аттрактанта.

Представляет интерес ответ на вопрос: абсолютное (dN/dt) или относительное ($d\ln N/dt$) изменение числа связанных рецепторов управляет поведением бактерий?

В работе [95] показано, что тот или иной ответ на этот вопрос существенным образом определяет характер зависимости чувствительности b (см. формулу (2)) бактерий *E. coli* к градиенту аттрактанта серина. Этот факт отражен на рис. 7. Видно, что в одном случае (b зависит от $d\ln N/dt$) чувствительность монотонно уменьшается с ростом градиента кон-

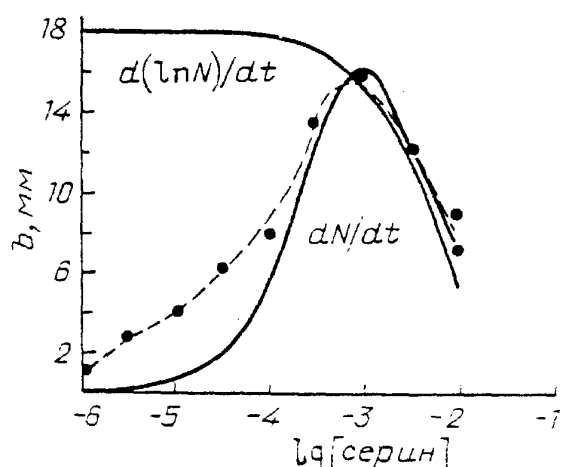


РИС. 7. Зависимость чувствительного к градиенту параметра b — из уравнения (2) — от концентрации аттрактанта (серина) [95]. Теоретические зависимости (для двух исследованных моделей) показаны сплошными линиями, экспериментальная зависимость — штриховой

центрации, а в другом (b зависит от dN/dt) чувствительность b достигает максимума, а затем уменьшается. Экспериментальные данные (также представленные на рис. 7) указывают на то, что поведение бактерий определяется абсолютным изменением числа связанных рецепторов.

Процесс связывания рецепторов (вслед за авторами работы [96]) будем описывать функцией $p(t)$, которая равна 1, когда рецептор связан, и нулю в остальное время. Средняя величина \bar{p} зависит от константы диссоциации K , т.е. от такого значения концентрации связываемых молекул (измеряемого в молях на литр), для которого $\bar{p} = 0,5$. Пусть $C_{1/2}$ — это та же концентрация, но измеряемая в числе молекул в см^3 . При текущей концентрации C

$$\bar{p} = C(C + C_{1/2})^{-1}. \quad (3)$$

Изменение числа связанных рецепторов обуславливает ответ — изменение поведения бактерий [95]. Таким образом, ответ пропорционален $d\bar{p}/dt$, где \bar{p} определяется формулой (3), и в результате случайно блуждающие бактерии постепенно смещаются в сторону большей концентрации аттрактанта. Подобное управление наиболее эффективно в том случае, если измерения концентрации C осуществляются достаточно быстро: пока величина смещения бактерии существенно меньше средней длины ровного плавания [97]. Время, необходимое для хемотаксического ответа, в любом случае не может превышать интервал τ_{rot} , который характеризует броуновское блуждание клетки. Пусть T — это время, необходимое клетке для "измерения" величины \bar{p} , а \bar{C} — средняя концентрация связываемого клеточными рецепторами аттрактанта. Среднеквадратичная ошибка такого измерения [96] такова:

$$\Delta C_{\text{rms}}/\bar{C} = [2\pi T D \bar{C} N S a (1 - \bar{p}) / (N S + \pi a)]^{-1/2}, \quad (4)$$

где a — радиус сферы, внутри которой бактерия "измеряет" концентрацию аттрактанта, N — число рецепторов, расположенных на бактерии. Ясно, что два последовательных (за время $2T$) "измерения" концентрации \bar{C} могут обусловить изменение поведения бактерии только в том случае, если разность результатов "измерений" превышает среднеквадратичную ошибку, т.е.

$$T/\bar{C} \cdot \partial \bar{C} / \partial t > \sqrt{2} \Delta C_{\text{rms}} / \bar{C}. \quad (5)$$

Из выражений (4) и (5), как показано в работе [96], следует, что

$$T > \left[\pi a D \frac{N S}{N S + \pi a} \frac{\bar{C} C_{1/2}}{\bar{C} + C_{1/2}} \left(\frac{1}{\bar{C}} \frac{d\bar{C}}{dt} \right)^2 \right]^{-1/3}. \quad (6)$$

Создавая с помощью ферментов временной градиент аттрактанта (L-глутамата), Браун и Берг [96] показали, что длительность ровного плавания в среднем удваивается (от 0,67 с до 1,34 с) при $d\bar{p}/dt = 1,05 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ ($\bar{C} = 1,61 \text{ мМ}$, $(1/\bar{C}) \partial \bar{C} / \partial t = 4,35 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$, $C_{1/2} = 2,3 \text{ мМ}$). Если $a = 0,8 \text{ мкм}$, $D = 9 \cdot 10^{-6} \text{ см}^2/\text{с}$ и $N S / (N S + \pi a) = 0,5$ [97], то $2T > 0,087 \text{ с}$. Временной интервал, необходимый для детектирования временного градиента, ровного

1/10 указанного выше значения, должен быть в соответствии с формулой (6) в $10^{23} = 4,64$ раза больше, что составляет около 0,4 с.

Далкуист с коллегами [95], экспериментировавшие с использованием искусственно задаваемого пространственного градиента аттрактанта L-серина, показали, что длина ровного плавания (около 10 мкм) удваивается, если расстояние, на котором поддерживается градиент, составляет около 1,4 см. При $C_{1/2} = 1$ мМ, $(1/\bar{C})' \partial \bar{C} / \partial x = 0,7 \text{ см}^{-1}$, $V = 15$ мкм/с, $a = 0,8$ мкм, $D = 10^{-5} \text{ см}^2/\text{с}$ и $NS/(NS + \pi a) = 0,5$ [97] $2T \geq 0,27$ с. Градиент, составляющий 1/10 указанного выше значения, может быть детектирован за $\sim 1,2$ с.

Месибов с соавторами опубликовали работу [98], где приведены пороговые значения аттрактантов DL- α -метиласпартата и D-галактозы, провоцирующие хемотаксический ответ бактерий E. coli. Используя данные этой работы, а также некоторые интерполяции, полученные Адлером [71], Берг и Перселл нашли, что для DL- α -метиласпартата $2T > 0,6$ с, а для D-галактозы $2T > 1,4$ с [97].

Все приведенные выше оценки показывают, что время, необходимое бактериям для детектирования изменения концентрации аттрактанта, составляет около 1 с. Большие времена "запрещаются" влиянием случайного движения бактерий [96, 97]. Хемотаксический "инструментарий" бактерий учитывает это обстоятельство.

Каков механизм кратковременной памяти бактерий? Макнаб и Кошланд предположили, что внутри клетки имеется некий регулятор (X) хемотаксического ответа [57, 84]. Гипотетическая схема действия этого (гипотетического) регулятора представлена на рис. 8. Согласно этой схеме X-регулятор контролирует частоту тамблинга. В отсутствие пространственного или временного градиента аттрактанта (репеллента) внутри бактерии поддерживается постоянное среднее значение величины $X = X_{ss}$. Если мгновенное значение величины $X = X_{ss}$ флуктуирует в соответствии с пуассоновским распределением вокруг некоторого критического значения $X = X_{cr}$, то эти флуктуации могут определять случайные блуждания бактерии в отсутствие градиента аттрактанта или репеллента во внешней среде. При $X_{ss} > X_{cr}$ тамблинг подавляется. Когда $X_{ss} < X_{cr}$ тамблинг становится возможным, и в результате бактерия время от времени меняет направление движения, блуждает случайным образом.

В рамках этой модели легко объясняется причина изменения поведения бактерий при изменении концентрации аттрактанта или репеллента (рис. 9). А именно, увеличение концентрации аттрактанта увеличивает скорость V_f синтеза регулятора X, а также — скорость V_d его разложения. Однако, как показано на рис. 9,а, V_f растет более быстро, чем V_d . В результате уровень содержания вещества X в клетке временно возрастает. Сходным образом объясняется и действие репеллента (рис. 9,б). Возвращение концентрации X к исходному уровню позволяет объяснить экспериментально наблюдавшуюся

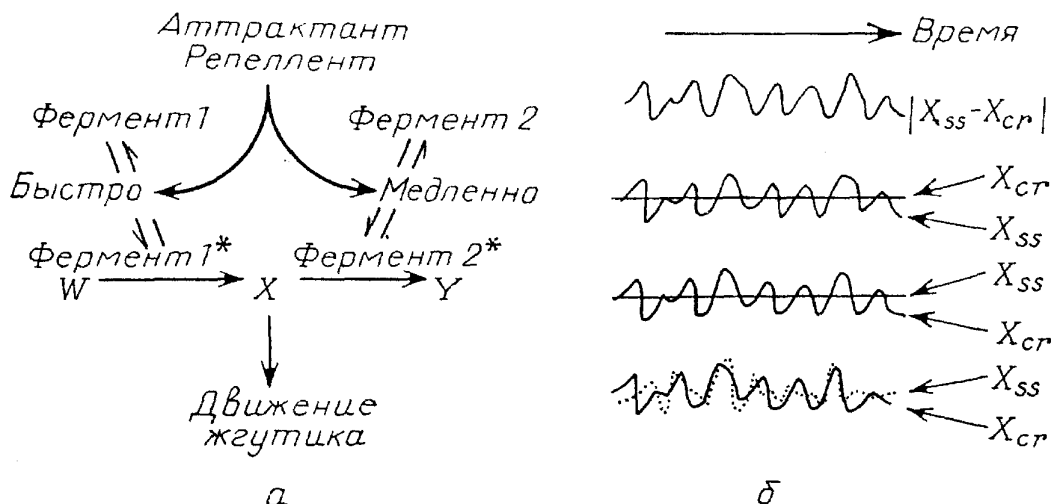


Рис. 8. Схематическое представление действия регулятора (X) хемотаксического ответа (модель Макнаба—Кошланда) [57, 84]. *а* — Аттрактант изменяет конформацию ферментов 1 и 2, активируя их. При этом фермент 1 активируется быстро, а 2 — медленно. Эти ферменты (1 и 2) контролируют синтез и разложение вещества X соответственно. Концентрация X возрастает при движении по градиенту, уменьшается при движении против градиента и остается неизменной, когда градиент отсутствует, *б* — Мгновенное значение величины $X = X_{ss}$ изменяется случайным образом по отношению к некоторой критической величине X_{cr} . Когда $X_{ss} - X_{cr} < 0$, генерируется тамблинг. При $X_{ss} - X_{cr} > 0$ тамблинг подавляется. Величина $X_{ss} - X_{cr}$ может изменяться в результате флуктуаций X_{ss} , X_{cr} или обеих этих величин

адаптацию поведения бактерий к повышенному содержанию в питательной среде аттрактанта или репеллента [47, 84, 87, 100 — 108]. Таким образом, согласно представленной модели, поведением бактерий "управляет" величина $(X_{ss} - X_{cr})$. Флуктуации X_{ss} и/или X_{cr} (см. рис. 8) обуславливают трансформацию ровного плавания в тамблинг и наоборот.

Нетрудно вычислить вероятность того, что $X_{ss} > X_{cr}$ (или $X_{ss} < X_{cr}$). Пусть начальная концентрация X равна X_{ss} ($X_{ss} = X_{cr}$). Плотность вероятности отклонения X от величины X_{ss} будет изменяться со временем по следующему закону:

$$\rho(t) = \sum_{k=1}^{\infty} p_k g_k(t), \quad (7)$$

где p_k — вероятность того, что случайные изменения целого числа, начиная с нуля, придадут этому числу значение, равное (для определенности) 1, точно за k шагов, а $g_k(t)$ — функция плотности вероятности прохождения k шагов за время t . Под шагом подразумевается изменение X_{ss} на единицу. Можно показать [109, 110], что

$$p_k = \frac{1}{k} \left[\frac{k}{(k+1)/2} \right] \cdot 2^{-k}, \quad (8)$$

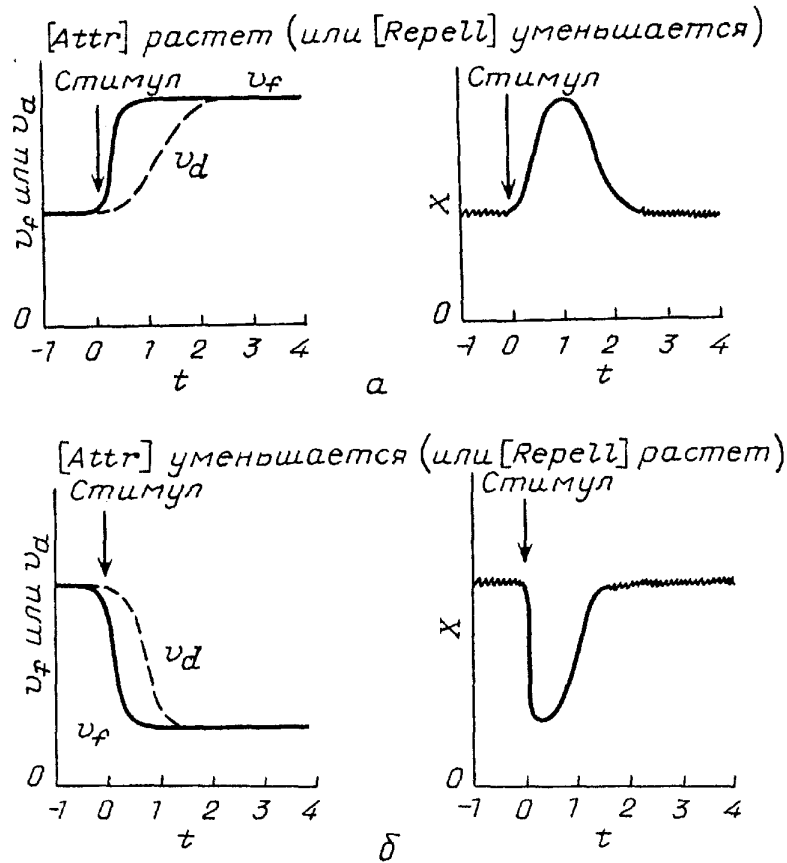


Рис. 9. Механизм изменения поведения бактерий в ответ на изменение концентрации аттрактанта или репеллента (по модели Макнаба—Кошланда) [84]. *а* — Увеличение концентрации аттрактанта [Attr] (или уменьшение концентрации репеллента — Repell) обуславливает рост K_f , более быстрый, чем V_d , что приводит к временному росту концентрации X и, как следствие, к уменьшению частоты тамблинга. *б* — Уменьшение концентрации аттрактанта (или рост концентрации репеллента) вызывает уменьшение V_f более быстрое, чем V_d . Это приводит к уменьшению концентрации X и временному увеличению частоты тамблинга

а

$$g_k(t) = \frac{(2\lambda)^k t^{k-1} e^{-2\lambda t}}{\Gamma(k)}, \quad (9)$$

где $\lambda = k_f$ — константа реакции синтеза вещества X (см. рис. 14), $\Gamma(k)$ — гамма-функция. Подстановка выражений (8) и (9) в уравнение (7) приводит (после некоторых преобразований) к следующей зависимости [110]:

$$\rho(t) = \frac{e^{-2\lambda t} I_1(2\lambda t)}{t}, \quad (10)$$

где I_1 — модифицированная функция Бесселя I рода. Функция (10) отличается от экспоненциальной. Случай, когда $X_{ss} \neq X_{cr}$, также не приводит к экспоненциальной зависимости $\rho(t)$ [110]. В то же время экспериментальные данные, представленные в работе [110], хорошо ложатся на экспоненту. В частности, в эксперименте не наблюдаются длинные интервалы вращения флага по часовой (равно как и против часовой) стрелке, предсказываемые описанной выше моделью Макнаба—Кошланда. Для больших t функция (10) уменьшается с ростом t как $t^{-3/2}$ и не может быть сведена к экспоненциальной

[110]. В связи с этим Берг и его коллеги предложили новую модель регуляции перехода от ровного плавания к тамблингу и наоборот [110]:



Эта модель характеризуется двумя состояниями, вероятность перехода между которыми в единицу времени остается постоянной. Каждое из состояний (ровное плавание или тамблинг) характеризуется экспоненциальной зависимостью от длины интервала и средними временами жизни, равными $1/k_r$ и $1/k_l$ соответственно. Константы k_r и k_l в (11) задают вероятности (в единицу времени) перехода от ровного плавания к тамблингу и от тамблинга к ровному плаванию. На молекулярном уровне эти константы могут описывать, например, чередующиеся конформации какого-то белка. Как показали эксперименты, хемотаксический сигнал смещает k_r и k_l в противоположных направлениях, но k_r изменяется сильнее, чем k_l [110]. В принципе модель (11) не исключает синтеза промежуточного продукта X (как в модели Макнаба—Кошланда; см. рис. 8), но направление вращения флагелл при этом не должно зависеть от величины X_{cr} , а следовательно, и от флуктуаций концентрации регулятора хемотаксического ответа X .

Следует отметить, что модель (11), по-видимому, верна не для всех типов бактерий. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что движение галобактерий (в отличие от бактерий *E. coli*) может определяться величиной X_{cr} [223], а следовательно, описываться моделью Макнаба—Кошланда.

Изменение (за время ~ 1 с [95]) констант k_r и k_l в формуле (11) адекватно описывает поведение бактерий *E. coli* при изменении концентрации аттрактантов или репеллентов во внешней среде. Изменение задаваемых этими константами частот перехода от ровного плавания к тамблингу и наоборот зависит, как указывалось выше, от скорости изменения числа связанных молекулами аттрактанта или репеллента рецепторов, т.е. от функции dp/dt . Это означает, что бактерия должна уметь сравнивать величину p в настоящий момент и в недавнем прошлом. Иными словами, хемотаксический ответ (т.е. сигнал, задающий изменение констант k_r и k_l и обозначаемый далее буквой R), пропорционален разности $(p - A)$:

$$R = g(p - A), \quad (12)$$

где g — константа пропорциональности, а A — уровень адаптации; в свою очередь A изменяется в соответствии с уравнением [110, 111]

$$dA/dt = \frac{p - A}{\tau}, \quad (13)$$

где τ — константа адаптации. Величина уровня адаптации A коррелирует с уровнем метилирования (т.е. связывания CH_3 -группы внутримембранного метилсвязывающего хемотаксического белка (так называемого МСР-белка).

Процесс адаптации клетки связан с процессом роста уровня метилирования, который в свою очередь запускается связыванием молекулы аттрактанта (см., например, обзор [102]). При $A = p$, согласно уравнению (13), $dA/dt = 0$, т.е. клетка полностью адаптирована. Решение уравнения (13) для $t \gg \tau$ имеет вид

$$A(t) = \frac{e^{-t/\tau}}{\tau} \int_0^t P(t') e^{t'/\tau} dt'. \quad (14)$$

Из (12) и (14) следует, что

$$R(t) = g\{p(t) - \frac{1}{\tau} \int_0^t p(t') \exp[(t'/\tau) - t] dt'\}. \quad (15)$$

Первый член в фигурных скобках в выражении (15), $p(t)$, характеризует число связанных в данный момент рецепторов. Второй член в уравнении (15) представляет собой усреднение функции p по всему прошлому с весовым фактором, который со временем экспоненциально уменьшается. Этот весовой фактор фактически описывает память бактерий. Согласно выражению (15), информация о числе связанных рецепторов сохраняется только на таких временных интервалах, которые не сильно превышают константу адаптации τ .

Итак, память бактерий связана с адаптацией клеток к окружающей среде; в основе этой адаптации лежат процессы метилирования внутримембранных МСР-белков. Память дает возможность бактериям, используя рецепторы, сравнивать концентрации аттрактантов или репеллентов в точках, расположенных вдоль траектории движения бактерий. Информация, полученная в ходе такого сравнения, используется для регуляции частоты тамблинга.

2.6. Б а к т е р и и к а к и н д и в и д у а л ь н о с т и .
В 1947 г. Лурия и Латарьет [112] обнаружили, что невозможно полностью уничтожить популяцию бактерий высокими дозами ультрафиолетового или рентгеновского излучения. От 10^{-2} до 10^{-4} общего числа клеток при этом выживают. Не исключено, что резистентность выживших клеток связана с тем, что они находились в стадии резкого замедления роста. Механизм этого замедления до сих пор не ясен [113]. Ясно, однако, что физиологическое состояние выживших клеток отличалось от физиологического состояния большинства клеток популяции. Иными словами, бактериальные популяции в определенном смысле гетерогенны. Составляющие их клетки, оказывается, наделены индивидуальными свойствами. Эти свойства проявляются не только в дифференцированном выживании бактерий, но и в различном их поведении в одной и той же питательной среде [114]. Поведение клеток исследовалось в работе [114] с помощью прикрепления клеточных флагелл к стеклу посредством антител, а затем регистрировалось направление вращения клеток (с использованием видеомагнитной записи). В основу экспериментов был положен тот факт, что вращение закрепленных клеток против часовой стрелки или по часовой стрелке (наблюдаемое вдоль оси, проходящей через закрепленную флагеллу) эквивалентно соответственно тамблингу или

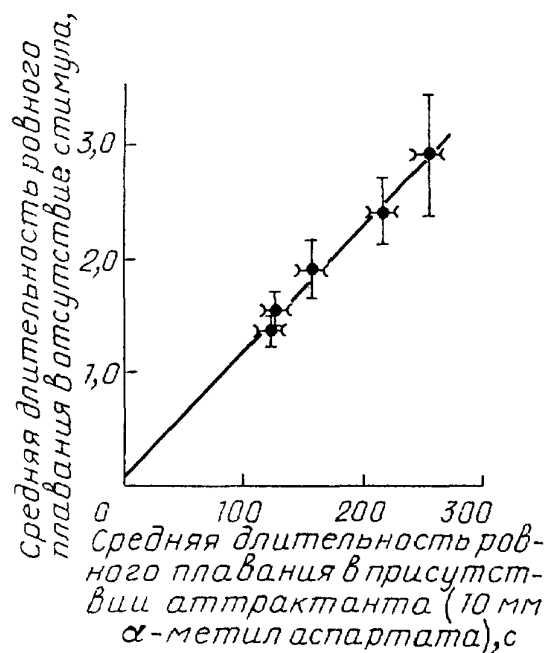


Рис. 10. Линейная корреляция интервалов времени равного плавания свободной клетки в отсутствие и при наличии аттрактанта [114]

часовой стрелки (что соответствует тамблингу) такая корреляция отсутствует [114]. Создается впечатление, что индивидуальность в поведении бактерий обусловлена в данном случае хемотаксисных ответов микроорганизмов на аттрактанты, но не на репелленты [51]. Спудик и Кошланд [114] объясняют индивидуальные различия малым числом молекул, регулирующих направление вращения жгутика. Вариации этого малого числа молекул, вызванные случайными причинами в ходе индивидуального развития, могут обуславливать различия между клетками. В рамках модели (11) это означает, что каждая клетка обладает своим индивидуальным набором значений констант k_r и k_l .

Очевидно, что, чем больше разнообразие членов популяции, тем выше вероятность выживания в крайних условиях и тем больше адаптационные возможности бактерий.

2.7. Хемотаксис и эволюция. По-видимому, хемотаксис возник уже на очень ранних стадиях развития жизни [101, 115]. Известные экспериментальные данные указывают на то, что хемотаксис бактерий и хемотаксис специализированных эукариотических клеток (из которых построены многоклеточные организмы) имеют много общего. Не исключено, например, что гормональные системы животных и человека развились из ранее существовавших систем, обеспечивающих хемотаксические функции одноклеточных организмов [101]. Поэтому исследования хемотаксиса (в частности, его роли в процессах структурообразования) могут приблизить нас к пониманию общих закономерностей развития живых систем.

ровному плаванию свободно плавающей бактерии [48]. Оказалось, что отдельные бактерии (*S. typhimurium*) характеризуются именно им присущими временными интервалами равного плавания как в ответ на α -метиласпартат (вызывающий продолжительное вращение по часовой стрелке), так и в его отсутствие. Для разных бактерий эти интервалы могут различаться в два раза. Кроме того, было установлено, что время вращения по часовой стрелке (эквивалентное времени равного плавания свободной клетки) в отсутствие α -метиласпартата линейно коррелирует с длительностью интервалов равного плавания в ответ на наличие α -метиласпартата (являющегося аттрактантом) (рис. 10); для времени вращения против

3. Структурообразование в популяциях бактерий.

3.1. Популяционные волны как кооперативный хемотаксический ответ бактерий. В середине и конце 60-х годов Адлер и его сотрудники установили, что бактерии, локально инокулированные в питательную среду, могут формировать распространяющиеся популяционные волны (рис. 11) [59, 118 — 121]. Было показано, что эти волны представляют собой макроскопический феномен, порожденный микроэффектами, а именно, изменением час-

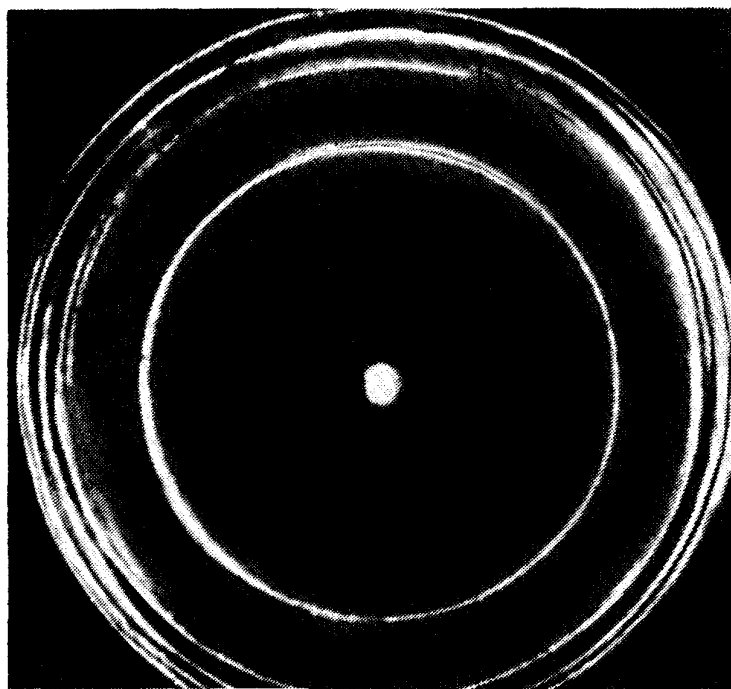


Рис. 11. Популяционная концентрическая бактериальная волна в чашке Петри [116]

тоты тамблинга каждой из бактерий при изменении концентрации какого-либо аттрактанта. Локальное уменьшение концентрации аттрактанта обуславливается его потреблением бактериями. Таким образом, возникает градиент этой концентрации. В хаотическом перемещении бактерий появляется составляющая, направленная по градиенту. Кроме того, бактерии продолжают размножаться. В результате рождается популяционная волна, легко различимая невооруженным глазом. Эта волна фактически визуализирует границу между областью пониженной концентрации аттрактанта (к примеру, внутри расширяющегося кольцевого фронта на рис. 11) и той областью, где концентрация аттрактанта все еще остается высокой [59, 116, 118 — 121].

Математическая модель движения такой волны предложена Келлером и Сегелем в 1971 г. [122, 123]. Пусть $f(c)$ — средняя частота тамблинга при движении в заданном направлении, а c — средняя концентрация потребляемого бактериями аттрактанта (субстрата), являющаяся функцией координаты x . Определим функцию $n(x)$ как плотность клеток в точке x . Поток

$J(x)$ бактерий в единицу времени в направлении роста координаты x [122]

$$J(x) = \int_{x-\Delta}^x f[c(s + \frac{1}{2}\alpha\Delta) \ln s] ds - \int_x^{x+\Delta} f[c(s - \frac{1}{2}\alpha\Delta) \ln s] ds. \quad (16)$$

Используя аппроксимацию, часто применяемую при теоретических исследованиях броуновского движения [124], запишем уравнение (16) в следующем виде:

$$J(x) = \Delta^2 [-f(c(x))dn(x)/dx + (\alpha - 1)df/dc \cdot n(x)dc/dx],$$

или

$$J(x) = -\mu dn/dx + \chi n dc/dx. \quad (17)$$

В выражении (17) коэффициент подвижности

$$\mu(c) \equiv \Delta^2/\Delta t = f(c)\Delta^2,$$

где $\Delta t \equiv 1/f(c)$ — средний временной интервал между двумя последовательными тамблингами, а хемотаксический коэффициент

$$\chi(c) = (\alpha - 1)\Delta^2 df/dc,$$

так что

$$\chi(c) = (\alpha - 1)d\mu/dc.$$

Так как

$$\partial n/\partial t = -\nabla J,$$

где [125]

$$J = -\mu \nabla n + \chi n \nabla c,$$

то (для одномерного случая)

$$\frac{\partial n}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x}(-\mu \frac{\partial n}{\partial x} + \chi n \frac{\partial c}{\partial x}). \quad (18)$$

Первый член в правой части уравнения (18) представляет собой движение бактерий в отсутствие хемотаксиса, а второй член описывает хемотаксический ответ бактерий.

Концентрация же питательного субстрата (являющегося аттрактантом для бактерий) изменяется (согласно модели Келлера—Сегеля [123]) в соответствии с уравнением

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -k(c)n + D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}, \quad (19)$$

где $k(c)$ — скорость потребления субстрата клеткой, D — коэффициент диффузии субстрата. Предполагается, что концентрация субстрата достаточно вы-

сока и не лимитирует скорость его потребления, т.е. в модели Келлера—Сегеля $k = \text{const}$ [123].

Решение системы дифференциальных уравнений (18), (19) может быть получено в аналитическом виде при некоторых дополнительных предположениях. Пусть

$$D = 0. \quad (20)$$

Тогда, воспользовавшись заменой

$$n(x, t) = n(\xi), \quad c(x, t) = c(\xi), \quad \xi = x - at, \quad (21)$$

получим

$$ac' = kn, \quad (22)$$

$$an' = (\chi nc')' - \mu n''. \quad (23)$$

В системе уравнений (22), (23) дифференцирование проводится по переменной χ . В работе [117] система уравнений (22), (23) решалась при следующих очевидных граничных условиях:

$$n \rightarrow 0, \quad n' \rightarrow 0, \quad c \rightarrow c_\infty \quad \text{при} \quad \xi \rightarrow \infty. \quad (24)$$

Интегрируя уравнение (23), получаем

$$an = \chi nc' - \mu n' + \text{const}. \quad (25)$$

С учетом граничных условий (24) $\text{const} = 0$. Интегрирование уравнения (25) дает

$$n = Qe^{g(c)/\mu} e^{-\bar{\xi}}, \quad (26)$$

где $g' \equiv \chi$, $\bar{\xi} = (a/\mu)\xi$. Из уравнений (22) и (26) легко получить, что

$$dc/d\xi = Qka^{-1} e^{g(c)/\mu} e^{-\bar{\xi}}. \quad (27)$$

Так как c монотонно растет, мы можем рассматривать ξ как функцию c . Тогда из выражения (27) следует

$$\xi = \ln \{ Qk\mu a^{-2} [\int_c^{c_\infty} e^{-g(p)/\mu} dp]^{-1} \}. \quad (28)$$

Как показано в работе [123], решение уравнения (28) существует при

$$\chi(c) = \delta c^\alpha, \quad (29)$$

где $\delta = \text{const}$, а $\alpha \leq -1$.

Интегрируя уравнение (22) с учетом выражений (26) и (29), получаем [123]

$$c = [Qka^{-2}(\delta - \mu)e^{-\bar{\xi}} + c_\infty^{1-\delta}]^{-1/(\delta-1)}. \quad (30)$$

В формуле (30) $\bar{\delta} = \delta/\mu$, $\alpha = -1$. Положив [123], что

$$Qka^{-2}(\delta - \mu) = c_{\infty}^{1-\bar{\delta}}, \quad (31)$$

уравнение (30) можем переписать в следующем виде:

$$\frac{c}{c_{\infty}} = (1 + e^{-\bar{\xi}})^{-1/(\bar{\delta}-1)}. \quad (32)$$

Соответствующее выражение для n выглядит так:

$$\frac{n}{a^2 c_{\infty} (\mu k)^{-1}} = \frac{1}{\bar{\delta} - 1} e^{-\bar{\xi}} (1 + e^{-\bar{\xi}})^{-\bar{\delta}/(\bar{\delta}-1)}. \quad (33)$$

При $\bar{\xi} \rightarrow -\infty$ уравнения (32) и (33) будут иметь конечные решения, если $\bar{\delta} > 1$, или $\delta > \mu$.

Тогда

$$\lim_{\bar{\xi} \rightarrow -\infty} c = 0, \quad \lim_{\bar{\xi} \rightarrow -\infty} n = 0. \quad (34)$$

Кривые, описываемые уравнениями (32) и (33), представлены на рис. 12.

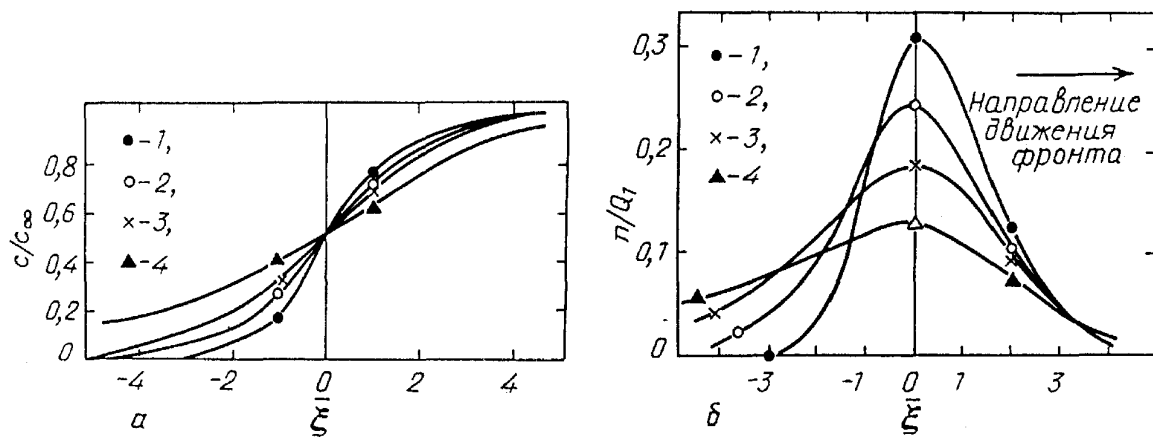


Рис. 12. Зависимость величин c/c_{∞} (а) и n/Q_1 (б), где $Q_1 = a^2 c_{\infty} / \mu k$, от $\bar{\xi}$ (в единицах μ/a ; a — скорость популяционной волны) для $\delta/\mu = 4/3$ (1), 2 (2), 3 (3) и 5 (4) [123]. Видно, что, чем слабее хемотаксический ответ, тем уже популяционная волна

Так как эти решения получены в предположении (20), интересно оценить, насколько это предположение соответствует реальности. С этой целью найдем отношение двух слагаемых в правой части уравнения (19) с учетом замены (21): $(D d^2 c / d \bar{\xi}^2) / kn$. При изменении $\bar{\xi}$ от $-\infty$ до ∞ это отношение изменяется от $(D/\mu) \bar{\delta} / (\bar{\delta} - 1)$ до D/μ [123]. Из этого следует, что условие (20) отражает реальность, если коэффициент диффузии D мал по сравнению с μ . Наиболее активно диффундирующий аттрактант — это кислород, для которого $D \sim 5 \cdot 10^{-2} \text{ см}^2/\text{ч}$ [126]. Эта величина мала по сравнению со значением $\mu = 0,25 \text{ см}^2/\text{ч}$, полученным в работе [120]. При этом, очевидно, можно пользоваться приближением (20). Однако по другим оценкам $\mu \sim 5 \cdot 10^{-3} \text{ см}^2/\text{ч}$

[127]. В таком случае $D/\mu = 10$, и использование приближения (20) неоправданно, а систему уравнений (19) — (20) приходится решать численными методами.

Модель Келлера—Сегеля имеет феноменологический характер. Это, в частности, обуславливает отсутствие ясного физического толкования функций μ и χ (уравнение (18)), а также разрыв между моделями поведения отдельных бактерий и их сообществ.

В принципе можно было бы попытаться описать движение клеточной популяции, исходя из детального анализа движения отдельных клеток. Такой путь исследования — от микроскопических событий к макроскопическим явлениям — позволил бы, возможно, придать реальный физический смысл функциям и параметрам, описывающим поведение клеточных популяций (к примеру, хемотаксически обусловленное движение бактериальной волны). Некоторый экспериментальный материал, необходимый для реализации такой программы, уже накоплен. Например, Берг и Браун [14] провели исследование движения бактерий *E. coli* в ответ на хемотаксический стимул: изучалось также движение отдельных лейкоцитов [128 — 131], амёб слизевика [132 — 136, 157], мышинных фибробластов [137] и миксоплазм [138].

Хорошей аппроксимацией траекторий движения всех этих клеток являются кусочно-гладкие кривые, прерываемые резкими изменениями направления движения (как на рис. 2). Определим, как связаны эти параметры, характеризующие случайные блуждания одной бактерии, с параметрами, определяющими движение популяционных волн, μ и $V_d = \chi \nabla C$ в системе уравнений (18) и (19). μ и V_d могут быть связаны со средними расстояниями, преодолеваемыми клетками за время t , следующими соотношениями [124]:

$$\mu \sim \lim_{t \rightarrow \infty} \left[\frac{1}{t} (\langle r_t^2 \rangle - \langle r_t \rangle \langle r_t \rangle) \right], \quad (35)$$

$$V_d \sim \lim_{t \rightarrow \infty} \left[\frac{1}{t} \langle r_t \rangle \right]. \quad (36)$$

Если дрейф под воздействием внешних факторов отсутствует, то $\langle r_t \rangle = 0$, и, согласно (35), (36),

$$V_d = 0, \quad \mu \sim \lim_{t \rightarrow \infty} \left[\frac{1}{t} \langle r_t^2 \rangle \right].$$

За время t бактерия проходит в направлении x (например, по градиенту аттрактанта) расстояние

$$x_t = \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau_i} x_i(s) ds, \quad (37)$$

где

$$t = \sum_{i=1}^n \tau_i.$$

Пусть $\phi_i(s)$ — угол между мгновенной скоростью бактерии $V(s)$ и вектором x . Тогда

$$\langle x_t \rangle = \left\langle \sum_{i=1}^n \int_0^{\tau_i} V_i(s) \cos \phi_i(s) ds \right\rangle. \quad (38)$$

Если между тамблингами величина скорости не изменяется, то уравнение (38) может быть переписано в следующем виде:

$$\langle x_t \rangle = \left\langle \sum_i V_i \tau_i \cos \phi_i \right\rangle$$

или [141]

$$\langle x_t \rangle = \sum_{i=1}^n \int V_i \tau_i \cos \phi_i P(\{V_i\}; \{\tau_i\}; \{\phi_i\}) d\{V_i\} d\{\tau_i\} d\{\phi_i\}. \quad (39)$$

В уравнении (39) P — вероятность того, что бактерия движется вдоль i -го участка траектории со скоростью V_i в течение времени τ_i , причем i -й участок ориентирован под углом ϕ_i по отношению к оси x . Функцию P можно конкретизировать с учетом следующих предположений: 1) блуждание клеток является марковским процессом; 2) скорость движения не зависит от направления; 3) распределение отрезков пути между двумя последовательными тамблингами является экспоненциальным; 4) процесс случайных блужданий клеток носит стационарный характер и 5) этот процесс пространственно изотропен. Тогда [141]

$$\langle x_t \rangle = \frac{1}{2\pi} n \int_0^\infty P(V) V dV \int_{-\pi}^\pi \cos \phi d\phi \int_0^\infty \tau \lambda(\phi, V) e^{-\lambda(\phi, V)\tau} d\tau, \quad (40)$$

где λ — частота тамблингов. В соответствии с имеющимися экспериментальными данными [95, 97] среднее значение λ пропорционально скорости изменения относительного числа связанных хемоаттрактантом рецепторов dN/dt (см. также рис. 7). Это дало основание предположить [141], что

$$\langle \ln \lambda \rangle = \begin{cases} \ln \lambda_0 - \alpha dN/dt, & \text{если } dN/dt > 0, \\ \ln \lambda_0 & \text{в противном случае.} \end{cases} \quad (41)$$

В уравнении (41) (см. [98])

$$\frac{dN}{dt} = \frac{K}{(K + c)^2} \frac{dc}{dt}, \quad (42)$$

где K — константа диссоциации для комплекса аттрактанта с рецептором. Если $dc/dt = V \cos \phi dc/dx$, то из уравнений (41) и (42) следует, что

$$\langle \lambda \rangle^{-1} = \begin{cases} \lambda_0^{-1} + \varepsilon V \cos \phi, & \text{если } |\phi| < \pi/2, \\ \lambda_0^{-1}, & \text{если } |\phi| \geq \pi/2, \end{cases} \quad (43)$$

где

$$\varepsilon \equiv \frac{\alpha K c}{\lambda_0 (K + c)^2} \frac{d \ln c}{dx}. \quad (44)$$

Тогда из уравнений (39) и (43) можно вывести следующее выражение [141]:

$$\langle x_i \rangle = \frac{\varepsilon}{4} n \langle V^2 \rangle, \quad (45)$$

где

$$\langle V^2 \rangle = \int_0^\infty V^2 P(V) dV,$$

а ε определяется формулой (44).

С учетом формул (36) и (43) можно показать [141], что

$$t = n \lambda_0^{-1} + o(\varepsilon), \quad (46)$$

если ε , а также суммарное время тамблинга τ_w — малые величины. Наконец, из (36), (44) и (45) прямо следует, что

$$V_d \approx \frac{\alpha}{4} \langle V^2 \rangle \frac{K c}{(K + c)^2} \frac{d \ln c}{dx}. \quad (47)$$

Если время τ_w не мало, то значение V_d вместо формулы (47) будет определяться следующим выражением [141]:

$$V_d \approx \frac{\alpha \langle V^2 \rangle}{4(1 + \lambda_0 t)} \frac{K c}{(K + c)^2} \frac{d \ln c}{dx}. \quad (48)$$

Параметр μ , определяемый формулой (35), также может быть связан с параметрами, характеризующими случайные блуждания клетки (см. работы [132, 139—1421]):

$$\mu \sim \lambda_0^{-1} (\langle V^2 \rangle - \langle V \rangle^2 + \frac{\langle V \rangle^2}{1 - \langle \cos \phi \rangle}). \quad (49)$$

Формулы (47) — (49) связывают "макроскопические" величины μ и $V_d = \chi \nabla c$ уравнения (18) с "микроскопическими" параметрами V , K , c , λ_0 , τ_w . При этом предполагается, конечно, что феноменологические уравнения (18) и (19) верны. Однако насколько обосновано такое предположение?

Чтобы разобраться в этом, можно попытаться вывести уравнения (18) и (19) из более фундаментальных кинетических уравнений. Такая попытка была реализована Завальским и его коллегами [143 — 145].

Согласно их модели, хемотаксис описывается уравнением вида [144]

$$\frac{df(\mathbf{r}, \mathbf{n}, t)}{dt} + V \mathbf{n} \nabla f(\mathbf{r}, \mathbf{n}, t) = -\gamma(V, \mathbf{n}, \partial c / \partial t, \nabla c) f(\mathbf{r}, \mathbf{n}, t) + \quad (50)$$

$$+ \frac{1}{4\pi} \int_{\mathbf{n}} \gamma(V, \mathbf{n}, c, \partial c / \partial t, \nabla c) \beta(\mathbf{n}, \mathbf{n}') f(\mathbf{r}, \mathbf{n}', t) d\mathbf{n}', \quad (50)$$

где f — плотность распределения клеток, движущихся в направлении \mathbf{n} в окрестности точки \mathbf{r} в момент времени t ; γ — частота тамблинга, $\beta(\mathbf{n}, \mathbf{n}')$ — вероятность того, что бактерия, двигавшаяся до тамблинга в направлении \mathbf{n} , после него будет двигаться в направлении \mathbf{n}' . Вслед за Завальским [145] будем считать, что взаимодействие рецепторов с субстратом описывается уравнением первого порядка (42), где

$$\frac{dc}{dt} = \frac{\partial c}{\partial t} + V\nu \frac{\partial c}{\partial x}. \quad (51)$$

В формуле (51) $V = \text{const}$ — скорость движения бактерии в среде с постоянным градиентом концентрации хемоэффектора, причем направление градиента составляет с осью x угол, косинус которого равен ν ; $\partial c / \partial t$ определяется уравнением (19). Подставляя определение (51) функции dc/dt в уравнение (42), получаем:

$$\frac{dN^*}{dt} = \frac{KN_0}{(K + c)^2} V\nu \frac{\partial c}{\partial x}, \quad (52)$$

где N^* — абсолютное число связанных рецепторов, а N_0 — общее число рецепторов для данного хемоэффектора. При выводе формулы (52) учитывалось то обстоятельство, что в соответствии с имеющимися экспериментальными данными $\partial c / \partial t \ll V\nu \partial c / \partial x$ [145]. Переход от уравнения (42) к уравнению (52) фактически означает переход от "временной" рецепции к рецепции "пространственной".

Согласно экспериментальным данным Брауна и Берга [96], функция γ из уравнения (50) определяется следующим образом:

$$\gamma = \gamma_0 \exp(-\alpha dN^* / dt), \quad (53)$$

где α — коэффициент пропорциональности, зависящий от штамма бактерий и типа рецептора. С учетом (52) формула (53) может быть переписана в следующем виде:

$$\gamma = \gamma_0 \exp(-\Psi\nu), \quad (54)$$

где

$$\Psi = \frac{\alpha N_0 K}{(K + c)^2} V \frac{\partial c}{\partial x}. \quad (55)$$

"Микроскопические" параметры, входящие в формулу (55), в принципе могут быть определены экспериментально.

Для построения функции $\beta(\mathbf{n}, \mathbf{n}')$ из уравнения (50) Завальский [145] использовал результаты экспериментов Берга и Брауна [14]; он аппроксими-

мировал функцию β полиномом третьей степени:

$$\beta(\mathbf{n}, \mathbf{n}') = 3\pi(1 + 4\langle \mathbf{n}, \mathbf{n}' \rangle - \langle \mathbf{n}, \mathbf{n}' \rangle^2 - 4\langle \mathbf{n}, \mathbf{n}' \rangle^3), \quad (56)$$

где через $\langle \mathbf{n}, \mathbf{n}' \rangle$ обозначены косинус угла между векторами \mathbf{n} и \mathbf{n}' .

После подстановки функций (54) и (56) в уравнение (50) в диффузионном приближении можно получить [145]

$$\frac{\partial n}{\partial t} - \frac{V}{3} \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{\omega_1} \left(V \frac{\partial n}{\partial x} + \omega_0 n \right) \right] = 0, \quad (57)$$

где

$$\omega_0 = -\frac{1}{5}(\Psi + \frac{1}{10} \Psi^3 + \frac{1}{280} \Psi^5 + \frac{1}{15 \cdot 120} \Psi^7 + \dots), \quad (58)$$

$$\omega_1 = \frac{1}{5}(1 + \frac{1}{6} \Psi^2 + \frac{1}{120} \Psi^4 + \frac{1}{5040} \Psi^6 + \dots) + \\ + \frac{2}{75}(\Psi^2 + \frac{1}{14} \Psi^4 + \frac{1}{504} \Psi^6 + \dots), \quad (59)$$

а n — плотность бактерий. Интересно, что уравнение (57) с коэффициентами (58) и (59) было получено без каких-либо ограничений на величины градиентов концентраций субстрата-хемоэфектора (согласно формуле (55), такие градиенты определяют функцию Ψ в равенствах (58) и (59)). В частности, если функция dc/dx настолько мала, что $\Psi \ll 1$, в разложениях (58) и (59) можно пренебречь членами высокого порядка, и тогда уравнение (57) может быть сведено к следующему виду [145]:

$$\frac{\partial n}{\partial t} - \frac{5V^2}{3\gamma_0} \frac{\partial n^2}{\partial x^2} + \frac{V}{3} \Psi \frac{\partial n}{\partial x} + \frac{V}{3} \frac{\partial \Psi}{\partial x} n = 0. \quad (60)$$

Уравнение (60) по форме совпадает с феноменологическим уравнением (18), но в отличие от уравнения (18) в (60) все функциональные параметры имеют четко определенный физический смысл. Однако анализ экспериментальных данных Адлера [118, 119], проведенный Завальским [145], показал, что обычно $\Phi \geq 1$. Поэтому переход от уравнения (57) к уравнению (60) может оказаться неправомерным. Это означает, что коэффициенты μ и χ , используемые в уравнении (18), не могут быть выражены посредством простых аналитических функций. Оценки, проведенные в работе [145], показали, что коэффициент μ , используемый для оценки подвижности бактерий (например, по формуле (49)), на самом деле может сильно превышать значения подвижности, наблюдаемые экспериментально. Возможно, это обстоятельство объясняет существенные различия между оценками μ , полученными в работах [120, 127] (следует отметить, что параметр μ вообще с трудом поддается теоретическим оценкам [146]). Итак, кинетическое уравнение (50), по-видимому, более адекватно моделирует кооперативный хемотаксический ответ бактерий (проявляющийся в виде распространения популяционных волн), чем феноменологическая формула (18).

Результаты экспериментальных и теоретических исследований, приведенные выше, наглядно показывают, что хемотаксис может приводить к по-

явлению сильных пространственных неоднородностей в живых системах (например, в клеточных популяциях).

Интересно, однако, что хемотаксис клеток не является необходимым условием возникновения популяционных волн. В отсутствие хемотаксиса такие волны могут возникать как результат зависимости коэффициента подвижности бактерий от концентрации субстрата (например, в следующем виде:

$$\frac{\mu(c)}{\mu_0} = 1 + \frac{4cc_0}{(c + c_0)^2},$$

где μ_0 и c_0 — константы [228]) или в результате сбалансированных роста и гибели случайным образом движущихся особей [229, 230].

Другой интересный пример коллективного поведения бактерий, обуславливающего структурирование их популяций, это — явление роения,

3.2. Роение бактерий. Оно обнаружено у бактерий рода *Proteus* [147] и проявляется как особый тип движения бактерий, называемых швермерами, в десятки раз превышающих (в состоянии роения) обычные бактерии длиной и в сотни раз — количеством жгутиков [149]. Швермеры осуществляют коллективное радиальное перемещение (собственно роение) и через определенное время, равное периоду роения ($\sim 1 - 3$ ч [150]), дают начало новой колонии нормально делящихся клеток, характеризующихся обычной длиной и количеством жгутиков. Затем роение возобновляется. В результате поверхность питательной среды оказывается покрытой кольцевыми популяциями, концентрическими относительно точки инокуляции (рис. 13).

Было выдвинуто несколько гипотез относительно механизмов роения бактерий. Наиболее широко была распространена "гипотеза отрицательного хемотаксиса" [151], согласно которой бактерии *Proteus* в процессе жизнедеятельности выделяют токсичные продукты метаболизма, ингибирующие клеточное деление. Это и обуславливает, согласно гипотезе, необычно большую длину швермеров. Диффузия токсичных агентов через агаризованную питательную среду, на которой растет клеточная популяция, в таком случае может вызвать формирование градиента их концентрации. Отрицательный таксис инициирует движение швермеров против градиента. Швермеры движутся до тех пор, пока концентрация продуктов клеточного метаболизма не упадет ниже некоторого порогового значения. Деление и рост клеток при этом возобновляется, что вызывает, в свою очередь, рост концентрации выделяемых клетками токсических агентов. В результате через некоторое время явление роения повторяется.

От "гипотезы отрицательного таксиса" [151] принципиально не отличается "теория положительного таксиса" [152]. Согласно последней, в области роста бактериальной популяции уменьшается концентрация питательных веществ, что приводит к формированию градиента этой концентрации. Швермеры возникают в результате недостатка питания. Их хемотаксический ответ на увеличение концентрации питательного субстрата при удалении от зоны роста вызывает направленное движение, т.е. роение бактерий. Затем процесс повторяется.

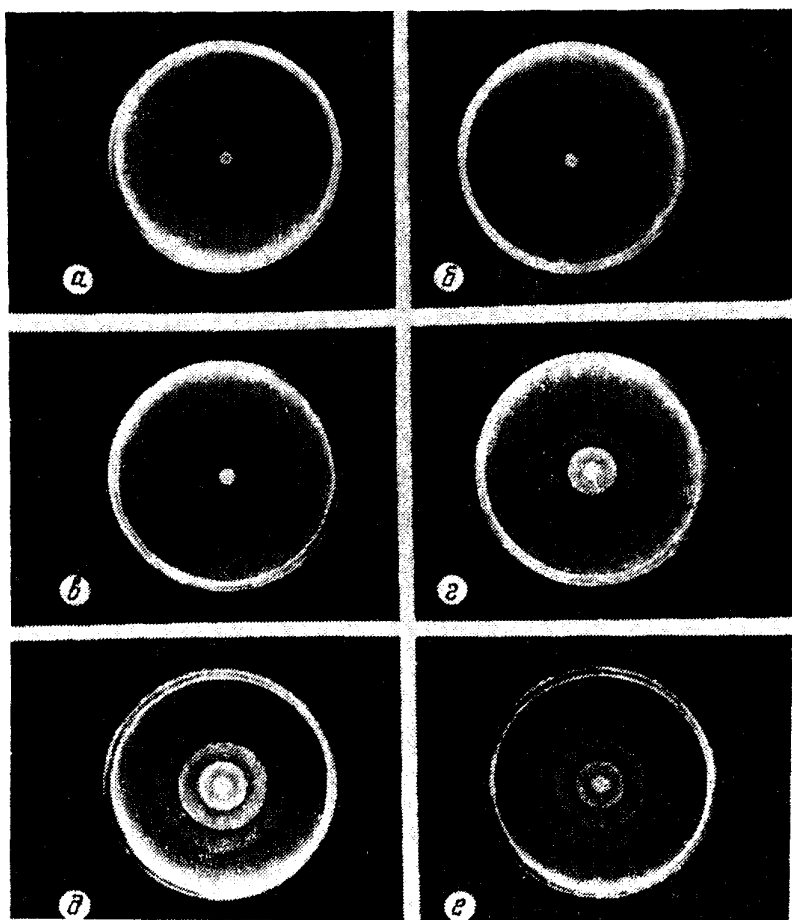


Рис. 13. Роение бактерий *Proteus mirabilis*, спустя 2 (а), 3 (б), 4 (в), 8 (г), 12 (д) и 16 (е) часов после инокуляции [150]

Результаты экспериментов, однако, не подтвердили ни одной из этих [151, 152] гипотез. Оказалось, что роение бактерий не связано с хемотаксисом [153]. В связи с этим для объяснения роения бактерий был предложен новый механизм этого явления: "генетический триггер", работающий в автоколебательном режиме [154]. Предложенный в работе [154] механизм роения связывает синтез белка флагеллина, из которого состоят жгутики, с синтезом некоторого гипотетического белка P_3 , необходимого для завершения процессов деления бактерий. Гипотетическая схема работы триггера следующая: летучий продукт метаболизма бактерий P_2 снимает катаболитную репрессию с синтеза флагеллина P_1 , и при последующей конкуренции за общий субстрат S (внутриклеточный аминокислотный пул) синтез P_3 резко падает. Переключение триггера на нормальный синтез P_3 (второе устойчивое состояние) не связано с внешними условиями, а определяется собственно внутриклеточными процессами, т.е. период роения является собственной характеристикой триггера, что не противоречит имеющимся экспериментальным данным [154, 155]. Движение швермеров является следствием их способности перемещаться по поверхности твердой среды, покрытой пленкой жидкости. Хемотаксис не может являться причиной этого движения

ввиду того, что продукт метаболизма P_2 предполагается летучим. В работе [154] предложена простая математическая модель роения:

$$\begin{aligned}\frac{\partial P_1}{\partial t} &= f_1(P_1, P_2, S) + \nabla(D(P_1)\nabla P_1), \quad D \sim P_1^n (n > 1), \\ \frac{\partial P_2}{\partial t} &= f_2(P_1, P_2, S), \\ \frac{\partial S}{\partial t} &= f_3(P_1, P_2, S).\end{aligned}\tag{61}$$

В рамках модели (61) движение роя швермеров можно рассматривать как движение флаголлина P_1 с коэффициентом диффузии $D(P_1)$. Зависимость $D \sim P_1^n$ отражает как коллективный характер роения, так и конечную скорость распространения швермеров [148]. Наблюдаемую структуру популяций *Proteus* (см. рис. 13) можно трактовать в терминах теории автоволновых процессов [10, 156 — 167] как результат движения фронта флаголлина, амплитуда и скорость распространения которого испытывают релаксационные колебания во времени. К сожалению, детализировать вид функций f_1, f_2 и f_3 в уравнениях (61) не представляется возможным ввиду недостатка экспериментальных данных. Таким образом, в частности, нельзя а priori исключить возможность связи роения с функциональной взаимозависимостью подвижности бактерий и их возрастом [168, 169].

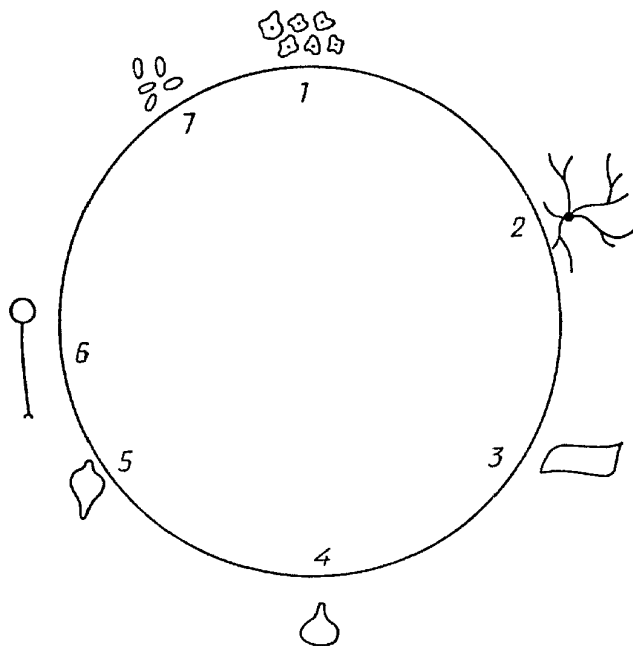


Рис. 14. Схематическое представление жизненного цикла слизевика *Dictyostelium discoideum* [136]. 1 — свободноживущие амёбы, 2 — агрегация, 3 — мигрирующий слизевик, 4 — ранняя кульминация, 5 — развитая кульминация, 6 — формирование плодового тела, наполненного спорами, 7 — споры

3.3. А г р е г а ц и я м и к с о м и ц е т о в .

Кооперативное поведение микроорганизмов наиболее детально изучено для миксомицетов *Dictyostelium discoideum* [132 — 136, 157]. Жизненный цикл этого слизевика представлен на рис. 14. Из рис. 14 видно, что *Dictyostelium discoideum* может существовать как в виде отдельных амёб (стадия 1)), так и в виде многоклеточного организма (стадия 6)). Стадия 1) сопровождается активными клеточными делениями и продолжается, пока среда обитания богата пищей. Коллективная форма существования амёб наступает при истощении питания. При этом

отдельные клетки становятся центрами агрегации, собирая с окружающей территории (площадью $\sim 1 \text{ см}^2$) примерно 10^5 клеток на каждый такой центр [133, 170]. Агрегация возникает в результате хемотаксиса отдельных амёб на аттрактант, периодически выделяемый центрами агрегации, а именно на циклическую аденозинмонофосфорную кислоту (цАМФ). Если разность концентраций цАМФ на диаметрально противоположных сторонах клетки превышает некоторое пороговое значение ($\sim 10^{-12} \text{ М}$), клетка начинает смещаться в направлении возрастания концентрации [133]. Распределение цАМФ в среде устанавливается под воздействием следующих процессов: 1) синтеза в клетках; 2) диффузии по объёму; 3) распада (под действием специального фермента) [133, 157].

Математическая модель, описывающая процесс агрегации миксомицетов, была предложена в работе [134]. Эта модель во многом сходна с описанной выше моделью Келлера—Сегеля [122, 123, 125]. Она представляет собой систему двух дифференциальных уравнений:

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \nabla(D_a \nabla a - D_c \nabla \rho), \quad (62)$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \nabla(D_\rho \nabla \rho) + f(\rho, a) - k(\rho, a),$$

где $a = a(\mathbf{r}, t)$ и $\rho = \rho(\mathbf{r}, t)$ — концентрации амёб и молекул цАМФ соответственно, D_a и D_ρ — их коэффициенты диффузии, а коэффициент D_c характеризует силу хемотаксического ответа отдельных клеток; f — скорость синтеза цАМФ, k — скорость его распада. Разумный выбор функций f и k представляет собой отдельную проблему [134] и, естественно, должен учитывать имеющиеся экспериментальные данные [133, 135, 136]. Анализ модели (62) показал, что явление хемотаксиса позволяет достаточно полно описать процесс агрегации отдельных амёб (подробнее см. в работах [134, 157]).

3.4. Ф о р м и р о в а н и е п о п у л я ц и о н н о й в о л н ы к а к р е з у л ь т а т м а г н и т о т а к с и с а б а к т е р и й . В начале семидесятых годов молодой исследователь Блэйкмор случайно обнаружил, что некоторые бактерии могут двигаться вдоль силовых линий магнитного поля [77, 171 — 173]. Оказалось, что магнитотаксис (т.е. чувствительность к магнитному полю), характерный для этих организмов, обусловлен цепочками внутриклеточных частиц магнетита (Fe_3O_4) [77, 171 — 178]; такие частицы называются магнетосомами (рис. 15). Цепочки этих частиц проявляют свойства магнитного диполя и ведут себя в геомагнитном поле подобно стрелке компаса. В результате клетки ориентируются вдоль силовых линий, причем это характерно не только для живых, но и для мертвых клеток [173]. Ориентации клеток препятствует броуновское движение молекул питательной среды, в которой обитают бактерии. Степень ориентации клеток характеризуется средним значением косинуса угла (θ) между направлением магнитного момента (\mathbf{M}) клетки и

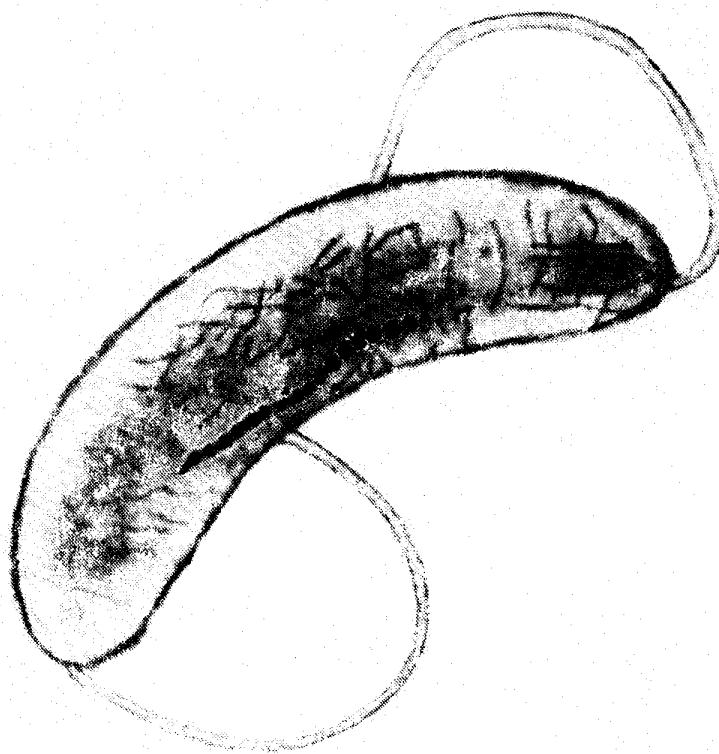


Рис. 15. Фотоизображение магнитотаксической бактерии [172]. Видна цепочка магнетосом

направлением внешнего магнитного поля (B):

$$\langle \cos \theta \rangle = \frac{\int \cos \theta \exp(-E_m/kT) dV}{\int \exp(-E_m/kT) dV} = L(\alpha), \quad (63)$$

где $E_m = -MB \cos \theta$, k — константа Больцмана, T — температура среды, по объему которой проводится интегрирование, $L(\alpha)$ — функция Ланжевена: $L(\alpha) = \text{cth}(\alpha) - (1/\alpha)$, $\alpha = MB/kT$. При $\alpha \geq 10$ $\langle \cos \theta \rangle \rightarrow 1$, т.е. клетки должны быть почти полностью ориентированы вдоль магнитного поля. Измерения показали, что $\alpha \sim 16$ [173, 179 — 181]. Таким образом, в отличие, например, от бактерий *E. coli* магнитотаксические бактерии движутся чрезвычайно упорядоченно [171 — 173]. Оказалось, что такая упорядоченность может инициировать возникновение популяционных волн.

Процесс их формирования и последующего распространения впервые описан в работах [182, 183]. На рис. 16 показаны две такие волны. Они возникают в результате квазистатического гидродинамического взаимодействия между соседними, параллельно ориентированными бактериями. Сила, действующая на бактерию [184],

$$F = F_0 + F^+, \quad (64)$$

где

$$F_0 = -6\pi\mu aU, \quad (65)$$

$$F^+ = 6\pi\mu a[v^\infty + \frac{a^2}{6\mu}(\nabla p^\infty)]. \quad (66)$$



Рис. 16. Фотография популяционных волн, сформированных магнитотаксическими бактериями [184]. Волны двигались вдоль силовых линий магнитного поля. Направление движения показано стрелкой

В формуле (64) F_0 — это обычная стоксовская сила сопротивления со стороны жидкости, характеризующейся динамической вязкостью μ , приложенная к телу, движущемуся со скоростью U (см. равенство (65), где a — характерный размер тела); при этом предполагается, что число Рейнольдса $Re \ll 1$, что, как было показано выше, характерно для движения бактерий; F^+ — это дополнительная гидродинамическая сила, действующая на одну бактерию со стороны другой, близко расположенной (расстояние между клетками не должно превышать величину $\sim 10a$). В уравнении (66) \mathbf{v}^∞ и p^∞ — соответственно невозмущенные поля скоростей и давлений жидкости вдали от взаимодействующих клеток. Как показано в работе [184], сила F^+ может быть определена следующим образом:

$$F^+ = \hat{x} \cdot \frac{9}{2} \pi \mu a U \frac{t^*}{a} \left(\frac{a}{r} \right)^2 \left[3 \cos^2(\hat{u}, \hat{x}) - 1 \right], \quad (67)$$

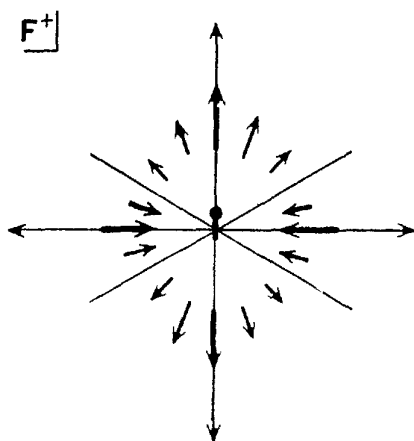


Рис. 17. Поле направлений силы F^+ , генерируемой клеткой, расположенной в центре рисунка [184]

где \hat{x} — единичный вектор, $\hat{u} = U/|U|$, (\hat{u}, \hat{x}) — угол между векторами \hat{u} и \hat{x} , r — расстояние от клетки, $l^* = (1/2)(L + l_2)$, L — расстояние от переднего края до окончания движущей бактерию флагеллы, l_2 — расстояние между двумя крайними точками спиралевидной части этой флагеллы. На рис. 17 показано вычисленное по формуле (67) поле направлений силы F^+ , генерируемой клеткой, расположенной в центре рисунка. Видно, что сила гидродинамического взаимодействия обуславливает взаимное притяжение параллельно ориентированных клеток, плывущих бок о бок. Все остальные бактерии отталкиваются друг от друга. Такой характер

взаимодействия бактерий инициирует формирование популяционных волн, подобных тем, что изображены на рис. 16.

3.5. Пространственные структуры, обуславливаемые биоконвекцией. Уже с 1848 г. известно, что многие плавающие микроорганизмы могут формировать на поверхности питательной среды пространственные структуры, напоминающие ячейки Бенара

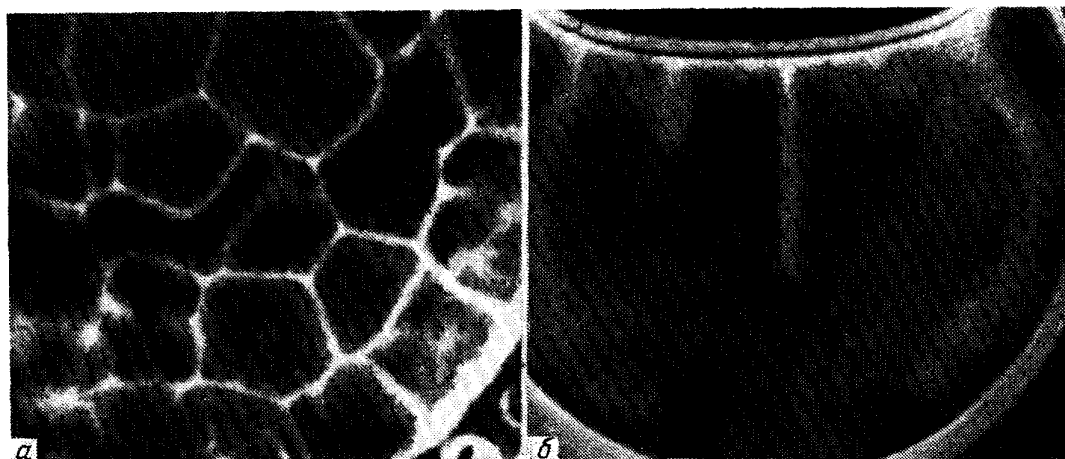


Рис. 18. Пространственные структуры, возникающие в результате биоконвекции в культуре микроорганизмов (в данном случае — инфузорий *Tetrahymena pyriformis*) [81]. *a* — Вид сверху. *б* — Вид сбоку

[185 — 190] (рис. 18, *a*). Было предложено, что эти структуры возникают в результате тепловой неустойчивости. Однако эксперименты не подтвердили эту гипотезу [189]. Наиболее вероятным механизмом их возникновения является неустойчивость Рэлея—Тейлора [193], т.е. неустойчивость верхних слоев питательной среды по мере ее заполнения всплывающими микроорганизмами [81]. Причиной всплывания (отрицательного геотаксиса) является, по-видимому, положительный таксис микробов на атмосферный кислород, или, иными словами, окситаксис [191]. В результате неустойчи-

ности образуются потоки микроорганизмов, направленные вниз (рис. 18,б); возникает биоконвекция.

Действительно, верхний слой питательной среды, обогащенный микроорганизмами, можно рассматривать как жидкость, плотность которой превышает плотность нижележащих слоев [80]. Ввиду несжимаемости жидкости [80]

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + u \frac{\partial \rho}{\partial x} + w \frac{\partial \rho}{\partial z} = 0. \quad (68)$$

В уравнении (68) мы ограничиваемся двумерным рассмотрением, причем ρ — плотность жидкости, u — скорость микроорганизмов в направлении x , а w — в направлении z . Будем предполагать, что сила тяжести действует вдоль оси z . Уравнение (68) дополним уравнением неразрывности

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} (\rho u) + \frac{\partial}{\partial z} (\rho w) = 0. \quad (69)$$

Тогда из уравнений (68) и (69) следует, что

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial w}{\partial z} = 0. \quad (70)$$

Введем следующие обозначения:

$$p^* = p + p',$$

$$\rho^* = \rho + \rho',$$

где p и ρ — соответственно давление и плотность жидкости в отсутствие биоконвекции, а p' и ρ' — малые возмущения. При этом

$$\frac{dp}{dz} = -g\rho. \quad (71)$$

Линеаризованные уравнения движения в направлениях x и z имеют следующий вид [80]:

$$\rho \frac{\partial u}{\partial t} = - \frac{\partial p'}{\partial x}, \quad (72)$$

$$\rho \frac{\partial w}{\partial t} = - \frac{\partial p'}{\partial z} - g\rho'. \quad (73)$$

Уравнение (68) в линеаризованном виде

$$\frac{\partial \rho'}{\partial t} + w \frac{\partial \rho}{\partial z} = 0. \quad (74)$$

Предполагая, что зависимости ρ' , p' , u и w от x и t имеют вид $\exp(nt + ikx)$, получаем из уравнений (74), (70), (72) и (73) соответственно

$$n\rho' + w \frac{d\rho}{dz} = 0, \quad (75)$$

$$iku + w_z = 0, \quad (76)$$

$$n\rho u + ikp' = 0, \quad (77)$$

$$n\rho w + p_z' + g\rho' = 0. \quad (78)$$

В уравнениях (75) — (78) $w_z = dw/dz$, $p_z' = dp'/dz$. Из уравнений (76) и (77) следует,

$$-p' = \frac{n\rho w_z}{k^2},$$

а из уравнений (75) и (78)

$$-p_z' = n\rho w - \frac{g}{n}\rho_z w.$$

Исключая p' из последних двух уравнений, получаем

$$w_{zz} + \beta w_z - wk^2(1 - \frac{g\beta}{n^2}) = 0, \quad (79)$$

где $\beta = \rho_z/\rho$, $\beta = \text{const}$ (это верно, если, например, $\rho(z) = \rho_0 e^{\beta z}$). Решение уравнения (79) имеет вид [80]

$$w = e^{ikx+nt}(Ae^{m_1 z} + Be^{m_2 z}),$$

где

$$m_1 = 1/2 \cdot \{-\beta + [\beta^2 + 4k^2(1 - g\beta/n^2)]^{1/2}\}, \quad (80)$$

$$m_2 = 1/2 \cdot \{-\beta - [\beta^2 + 4k^2(1 - g\beta/n^2)]^{1/2}\}. \quad (81)$$

Если при $z = 0$ $w = 0$, то

$$w = Ae^{ikx+nt}(e^{m_1 z} - e^{m_2 z}).$$

Можно показать [80], что на верхней границе жидкости (при $z = d$) разумное граничное условие имеет вид

$$w = 0.$$

Тогда

$$\exp[(m_1 - m_2)d] = 1,$$

или

$$(m_1 - m_2)d = 2il\pi, \quad (82)$$

где l — целое число. Из уравнений (80) — (82) следует, что

$$n^2 = \frac{g\beta k^2 d^2}{k^2 d^2 + (1/4)\beta^2 d^2 + l^2 \pi^2}, \quad (83)$$

где $l = 1, 2, 3, \dots$ Исключаем из рассмотрения $l = 0$, так как при $l = 0$ $w = 0$ для всех значений z .

С учетом вязкости формула (83) заменяется следующим уравнением (при $l = 1$). [194]:

$$n^2 + 2\nu k^2 n - \frac{g\beta k^2 d^2}{k^2 d^2 + (1/4)\beta^2 d^2 + \pi^2} = 0,$$

где ν — кинематическая вязкость. Это уравнение при $k' = kd$, $\beta' = \beta d$, $n' = n/(\beta g)^{1/2}$, $\nu' = \nu/d^2(\beta g)^{1/2}$ приобретает следующий вид:

$$n'^2 + 2\nu'^2 k'^2 n' - \frac{k'^2}{k'^2 + (1/4)\beta'^2 + \pi^2} = 0. \quad (84)$$

Для значений параметров: $d = 1$ см, $\beta = 5,9 \cdot 10^{-4}$ см $^{-1}$, $g = 10^3$ см/с 2 , $\nu = 0,01$ см 2 /с $n'(k')$ имеет максимум при $k' = 4$ [80]. Такое значение k' соответствует длине волны $\lambda = 1,6$ см. Характерный размер ячеек, возникающих в поверхностном слое, при биоконвекции близок к этому значению λ [81].

3.6. Пространственные структуры, возникающие в результате гиротаксиса микроорганизмов. Наряду с окситаксисом [191] отрицательный геотаксис, т.е. предпочтительное движение микроорганизмов против направления силы тяжести, может вызываться и другими причинами. Одна из них связана с несовпадением центра масс с геометрическим центром микроорганизмов (таких, например, как клетки *Chlamydomonas* или *Dunaliella* [82, 195, 196]). Такое несовпадение может обуславливаться несимметричной локализацией клеточных органелл. Условное изображение сфероидальной клетки представлено на рис. 19,а. Радиус такой клетки обычно составляет 3 — 5 мкм, а скорость движения $v_c \leq 200$ мкм \cdot с $^{-1}$ [196]. Смещение центра масс по отношению к центру сферы задано вектором \mathbf{L} (см. рис. 19,а). Обусловленный этим смещением момент вращения равен $\mathbf{L} \times \mathbf{g} = \varphi mgL \sin \theta$, где $\mathbf{g} = -g\hat{\mathbf{z}}$, $\hat{\boldsymbol{\varphi}} = \hat{\mathbf{z}} \times \hat{\mathbf{r}}$, $\hat{\mathbf{r}}$, $\hat{\boldsymbol{\varphi}}$ и $\hat{\mathbf{z}}$ — единичные векторы. Как известно [197], тело, погруженное в поток жидкости, испытывает действие гидродинамического вращающего момента, возникающего в результате градиента скорости жидкости $\mathbf{u}(\hat{\mathbf{r}})$. Гидродинамический и гравитационный моменты вращения суммируются; их сумма

$$\mathbf{T} = 8\pi\mu\alpha^3\left(\frac{1}{2}(\nabla \times \mathbf{u}) - \omega\right) + m\mathbf{L} \times \mathbf{g},$$

где ω — угловая скорость вращения сферы, $\nabla \times \mathbf{u}$ — вихрь, а μ — вязкость; влияние движения флагелл считается пренебрежимо малым [196]. Когда $\mathbf{u} = u(r)\hat{\mathbf{z}}$ (см. рис. 19,а), условие $\mathbf{T} = 0$ дает

$$\sin \theta = \beta/v_c(\nabla \times \mathbf{u})_\varphi, \quad (85)$$

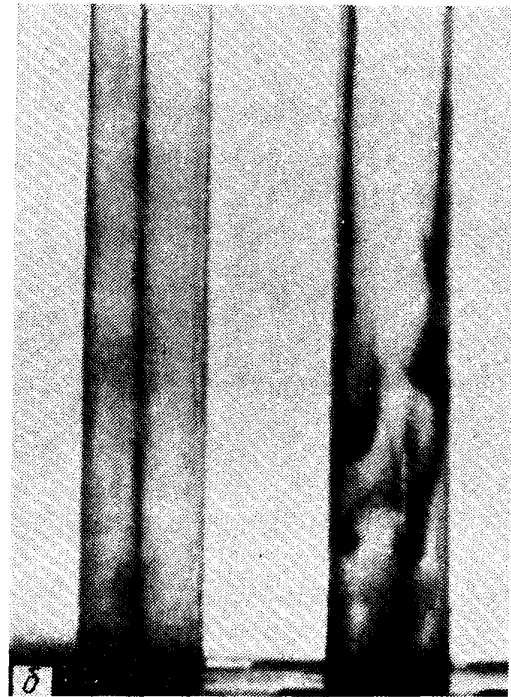
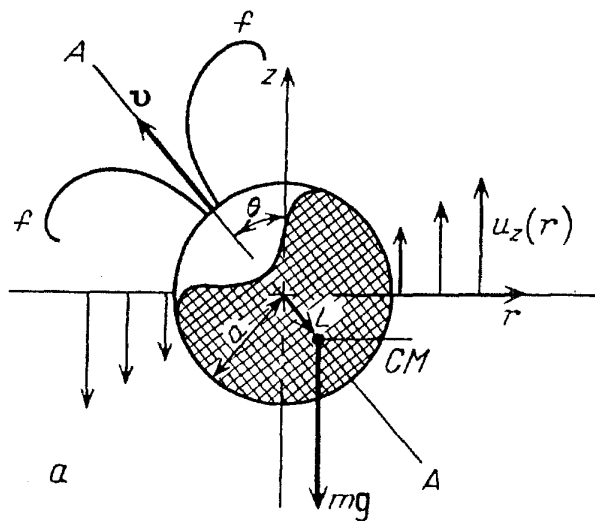


Рис. 19. *а* — Идеализированная сферическая клетка в движущейся относительно нее жидкой среде [196]. $U_z(r)$ — относительная скорость жидкости. Флагеллы (*f*) двигают клетку в направлении *AA'* со скоростью *v*. Сила тяжести продуцирует вращающий момент, численно равный $mgL \sin \theta$; *CM* — центр масс. *б* — Фокусировка свободно плавающих микроорганизмов *Chlamydomonas nivalis*, обусловленная гиротаксисом [196]. В левом цилиндре, где поток жидкости был направлен вниз, клетки аккумулировались вблизи оси цилиндра; в правом цилиндре, где поток жидкости был направлен вверх, клетки уходили на периферию

где гиротаксический масштаб $\beta = 4\pi\mu a^3 v_c / mgL$. При $a = 4$ мкм, $v_c = 200$ мкм·с⁻¹ и $L = 0,03 a$ $\beta = 0,05$ см.

Если вертикально сверху вниз направленный поток жидкости ограничен цилиндром радиуса *R*, то

$$u(r) = -u_0(1 - r^2/R^2)\hat{z},$$

и поэтому

$$v_c \sin \theta = 2u_0 r \beta / R^2.$$

В лабораторной системе отсчета скорость клетки

$$c = -(v_c \sin \theta)\hat{r} + [v_c \cos \theta - u_0(1 - r^2/R^2)]\hat{z}. \quad (86)$$

Из формулы (86) следует прежде всего, что даже в отсутствие потока жидкости ($u_0 = 0$) клетки (подобные той, схематическое изображение которой представлено на рис. 19, *а*) ориентируются флагеллами вверх; при этом они всплывают (стиль их плавания напоминает брасс). Направленное движение микроорганизмов против силы тяжести (отрицательный геотаксис) не связано в данном случае с работой какого-либо специально приспособленного для этого

клеточного инструментария (который необходим, например, для хемотаксиса, проявляемого бактериями *E. coli*). Клетки просто продолжают плыть в том направлении, в каком они ориентированы вследствие собственной асимметрии.

В результате такого направленного движения клетки накапливаются в верхнем слое питательной среды. Когда их концентрация превышает некоторое пороговое значение, по механизму Рэля—Тейлора возникает биоконвекция. При этом появляются пространственные структуры, подобные тем, что изображены на рис. 18 [82]. Таким образом, ячеистые структуры, характеризующие распределение микроорганизмов в верхнем слое питательной среды, необязательно обуславливаются хемотаксисом.

В условиях биоконвекции возникают потоки не только микроорганизмов, но и жидкости, являющейся их питательной средой. Пусть характерный радиус такого потока равен R . Тогда в соответствии с формулами (85) и (86) клетки будут плыть вверх, навстречу направленному вниз потоку и одновременно стягиваться к его центральной оси. Если поток направлен снизу вверх, знаки u_0 и $\nabla \times \mathbf{u}$ меняются на противоположные. Следовательно, как видно из формулы (85), происходит также реверсия знака величины $\sin \theta$. Это означает, что в направленном вверх потоке клетки должны уходить от оси и аккумуляроваться на периферии потока. Эксперимент полностью подтвердил эти выводы (см. рис. 19,б).

Гиротаксис — это направленное движение клеток, вызываемое компенсацией моментов вращения, обусловленных внешними силами. Такое движение, как показано на рис. 19,б, может порождать пространственно неоднородное распределение микроорганизмов.

Рассмотрим более внимательно ситуацию, когда поток жидкости направлен сверху вниз (на рис. 19,б эта ситуация реализована в левом цилиндре). При этом всплывающие (относительно жидкости) клетки стягиваются к оси цилиндра. За счет возрастания концентрации клеток вблизи оси цилиндра скорость потока в непосредственной близости от оси увеличивается. Так как при этом растет и величина $(\nabla \times \mathbf{u})_\varphi$, то в соответствии с формулой (85) $\sin \theta$ также возрастает. Из рис. 19,а ясно, что это приводит к ускорению аккумуляции клеток вокруг оси потока (на рис. 19,а угол θ отсчитывается против часовой стрелки). Такое ускорение обуславливает дальнейший рост скорости потока и т.д. При этом радиус потока уменьшается, а границы его становятся более резкими. Подобная, вызванная гиротаксисом самофокусировка клеток водорослей называется "зеленой дырой" (по очевидной аналогии с "черными дырами") [82].

Итак, всплывающие клетки могут (в результате возникающих неустойчивостей типа Рэля—Тейлора) формировать потоки жидкости и клеток, направленные вниз. Возникает конвекция клеток. Направленные вниз потоки превращаются в "зеленые дыры". Эти эффекты обуславливаются гиротаксисом.

В заключение этого раздела укажем работы, где феномен гиротаксиса рассматривался более подробно: [198 — 201].

3.7. Пространственные структуры, возникающие в результате взаимодействия сближающихся популяционных волн, формируемых хемотаксическими бактериями. Выше (см. раздел 2,1) было показано, что подвижные бактерии (например, *E. coli*, посеянные на полужидкую питательную среду, могут формировать фронты, характеризующиеся повышенной плотностью микроорганизмов [59, 116, 118—121]. Миграция этих фронтов может рассматриваться как распространение автоволны и описываться типичными автоволновыми уравнениями типа "реакция—диффузия" [122, 123, 125, 127, 139 - 141, 145, 154, 202].

Одновременный посев бактерий в несколько точек одной чашки Петри обуславливает взаимодействие сближающихся фронтов (называемых также кольцами хемотаксиса).

Кольца хемотаксиса могут сталкиваться. Такое столкновение показано на рис. 20. Иногда популяционные волны могут проходить друг сквозь друга

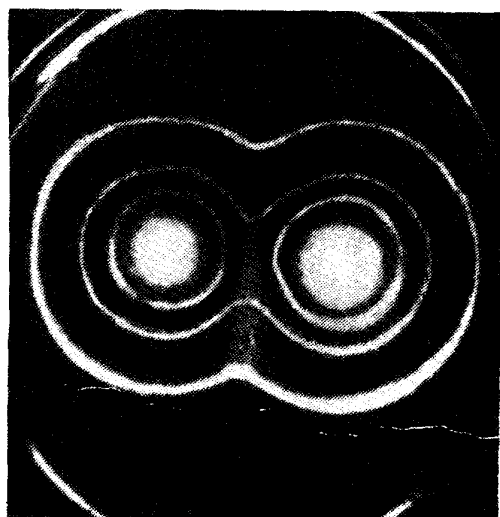


Рис. 20. Столкновение колец хемотаксиса [119]. Из каждой точки инокуляции последовательно одна за другой выходят три популяционные волны. Первая волна состоит из бактерий, демонстрирующих положительный таксис к серину (и потребляющих его), вторая волна — к аспартату, а третья — к треонину

[203]. При этом, как было показано в 1990 г. Шахбазяном, происходит переключение бактерий с потребления одного субстрата (до момента столкновения) на потребление другого, чем и обуславливается взаимопenetрация волн друг сквозь друга.

Однако кольца хемотаксиса далеко не всегда сталкиваются. В некоторых случаях они при сближении тормозятся и останавливаются, не вступая в непосредственный контакт друг с другом [9, 204 — 206]. На рис. 21 продемонстрированы последовательные стадии этого процесса. Видно, что кольца, сближаясь, деформируются (кривизна фронта при этом локально уменьшается). Затем кольца хемотаксиса тормозятся и останавливаются (без столкновения). Формируется пространственная структура из четырех бактериальных популяций, разделенных крестообразной демаркационной зоной. Такая структура сохраняется длительное время (более десяти часов после столкновения).

Оказалось, что тип структуры — столкновительный (как на рис. 20, например) или бесстолкновительный (см. рис. 21) — определяется скоростями расширения колец хемотаксиса [9]. Столкновения волн не происходит, когда их средняя скорость не превышает значения ~ 4 мм/ч.

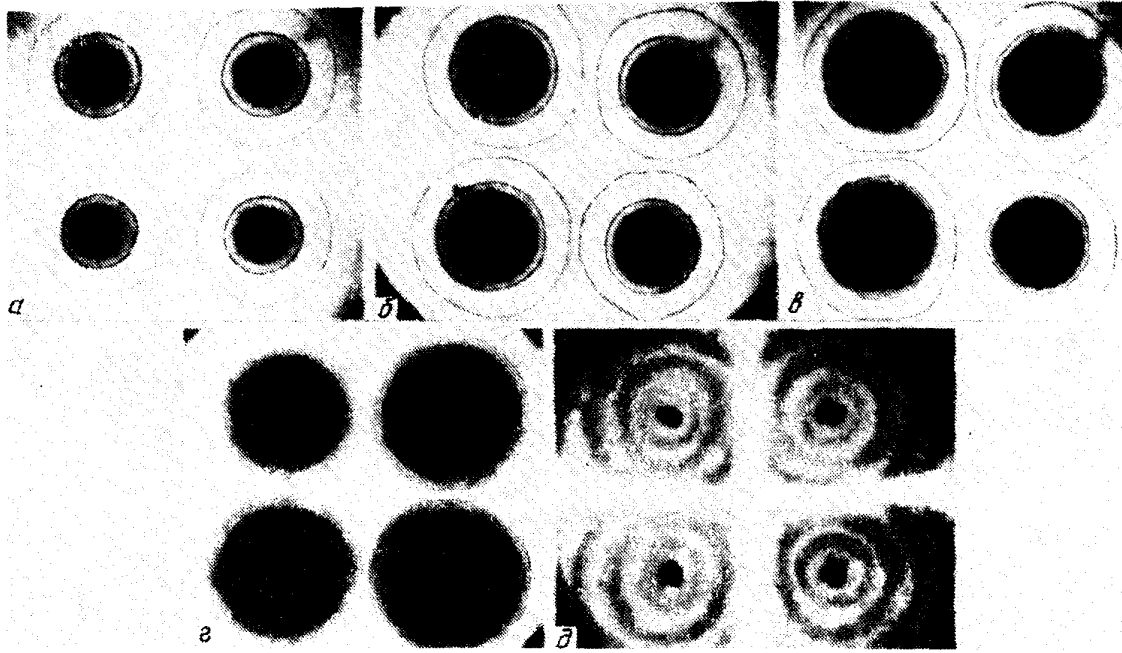


Рис. 21. Возникновение бесстолкновительной структуры при сближении колец хемотаксиса [9]. *a* — Расширяющиеся (от точек инокуляции) два кольца хемотаксиса, *б, в* — Торможение, деформация колец, образование крестообразной структуры при сближении; отдельные бактериальные популяции разделены плоскими демаркационными зонами, *г* — Вторые кольца хемотаксиса не могут преодолеть демаркационные зоны, *д* — Растущие (вслед за кольцами хемотаксиса) бактериальные газоны также не преодолевают демаркационные зоны, которые формируют неподвижную структуру; видно, что характерные стационарные кольца (не кольца хемотаксиса), образуемые бактериальным газоном, "рвутся" на этой структуре

Было выдвинуто предположение, что возникновение бесстолкновительных структур связано с дефицитом питательного субстрата (одновременно являющимся аттрактантом) перед медленно движущимися популяционными волнами [9]. В узких демаркационных зонах, разделяющих отдельные популяции (см. рис. 21), такой дефицит может, по-видимому, играть ключевую роль в формировании бесстолкновительных структур. Проведенное нами математическое моделирование процессов взаимодействия сближающихся популяционных волн продемонстрировало обоснованность такого предположения.

В качестве математической модели использовалась модифицированная система уравнений Лапидуса—Шиллера [207]:

$$\frac{\partial b}{\partial t} = R(s)b + D_b \frac{\partial^2 b}{\partial x^2} - V \frac{\partial}{\partial x} \left(b \frac{\partial f(s)}{\partial x} \right), \quad (87)$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} = -\lambda(s)b + D_s \frac{\partial^2 s}{\partial x^2}, \quad (88)$$

где в отличие от исходной [207] модели λ (как в работе [208]) не является константой; мы полагали, что $\lambda(s) = \alpha R(s)$, $\alpha = \text{const}$ ($\alpha \leq 1$); b — концент-

рация бактерий, s — плотность субстрата,

$$\begin{aligned} R(s) &= R_0 s(s + s_k)^{-1}, \quad R_0 = \text{const}, \quad s_k = \text{const}, \\ f(s) &= s(s + s_k)^{-1}. \end{aligned} \quad (89)$$

Начальные условия задавались следующим образом:

$$b(x, t = 0) = \begin{cases} b_0 & \text{при } 0 \leq x \leq \varepsilon \text{ и } (L - \varepsilon) \leq x \leq L, \\ 0 & \text{при остальных значениях координаты } x, \end{cases}$$

где L — расстояние между "задними", не обращенными друг к другу границами областей начальной концентрации бактерий (ε — характерный размер этих областей),

$$s(x, t = 0) = s_0.$$

Первый член в правой части уравнения (87) описывает размножение бактерий, причем скорость размножения R зависит от плотности питательного субстрата s в данной точке среды; наличие этого члена существенным образом отличает математическую модель (87), (88) от модели Келлера—Сегеля (18), (19). Вторым членом в правой части уравнения (87) описываются случайные блуждания бактерий (D_b — коэффициент диффузии; предполагается, что D_b — константа), а третий член — градиент потока бактерий, обусловленного хемотаксисом. В отличие от модели Келлера—Сегеля [122] в модели Лапидуса—Шиллера [207] этот поток зависит не от градиента субстрата ds/dx , а от df/dx , где функция $f(s)$, задаваемая равенством (89), — это так называемая функция чувствительности бактерий к данному субстрату (являющемуся одновременно аттрактантом). Такое представление лучше соответствует имеющимся экспериментальным данным [98]. Второе уравнение анализируемой математической модели (уравнение (88)) описывает изменение концентрации аттрактанта (субстрата); здесь D_s — коэффициент диффузии субстрата. В уравнениях (87), (88) для простоты рассмотрен одномерный случай.

Проведенные нами компьютерные эксперименты показали, в частности, что бесстолкновительные структуры позникают в тех случаях, когда параметр V в уравнении (87) не очень велик ($V \leq 1$), или, иными словами, когда хемотаксически обусловленные неоднородности концентрации бактерий (т.е. популяционные волны) распространяются не слишком быстро. Этот результат качественно согласуется с данными, полученными в работе [9].

На рис. 22 показаны последовательные стадии формирования бесстолкновительной структуры, равно как и сопутствующие распределения субстрата. Видно, что на завершающей стадии концентрация субстрата в щели между остановившимися популяционными волнами падает до нуля. Таким образом, бесстолкновительная структура может образовываться в результате выедания субстрата в пространстве между двумя сближающимися популяционными волнами (если скорость их сближения не слишком велика).

Этот вывод подтвержден и в натурных экспериментах, где кольца хемотаксиса распространялись, сближаясь, в синтетической питательной среде. Такая среда содержала только один субстрат (аттрактант), например D-глюкозу. Результаты этих экспериментов показаны на рис. 23. Ясно видно, что кон-

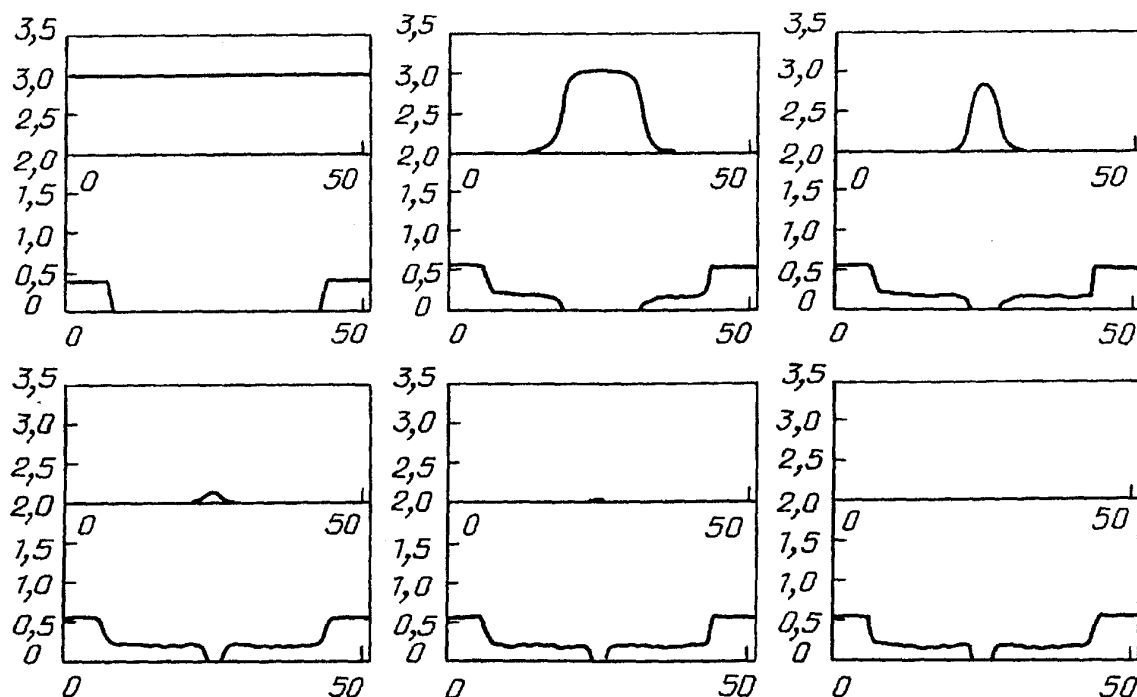


Рис. 22. Последовательные стадии формирования бесстолкновительной структуры. На каждой из шести показанных стадий верхний график — это зависимость $s(x)$, а нижний — $b(x)$

центрация D-глюкозы в демаркационной зоне, образуемой двумя сближающимися бактериальными кольцами, резко падает по сравнению с начальной. А именно, если начальная концентрация аттрактанта составляла (в разных экспериментах) от 0,67 до 1,46 мкМ/мл, то в демаркационной зоне она падала до значений 0 — 0,16 мкМ/мл.

Интересно, что демаркационные зоны сохраняются в течение десятков часов и не исчезают в результате собственной диффузии бактерий [9]. Это легко объясняется зависимостью подвижности бактерий от концентрации субстрата. К примеру, в работе [23] предполагалось, что коэффициент подвижности

$$\mu(c) = \begin{cases} \mu_0(ac)^n & \text{при } c \leq 1/a, \\ \mu_0 & \text{при } c > 1/a, \end{cases}$$

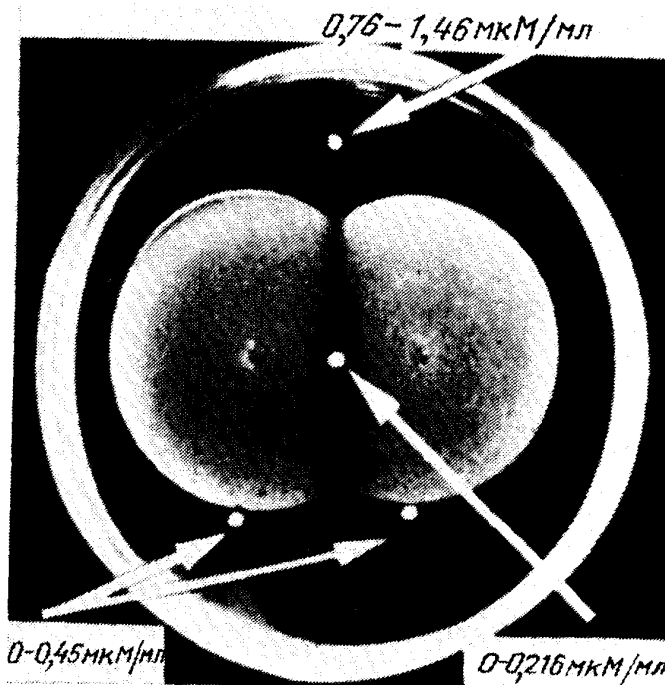


Рис. 23. Уменьшение концентрации D-глюкозы в питательной среде при формировании бесстолкновительной популяционной структуры. Показаны места взятия проб для измерения концентрации D-глюкозы: вдали от сближающихся волн (контроль), в непосредственной близости перед набегающей волной и в демаркационной зоне

где a и n — неотрицательные константы. Видно, что при уменьшении c $\mu(c)$ может существенно уменьшиться. Демаркационные зоны при этом, очевидно, стабилизируются. Возможно, некоторую роль в их стабилизации играют продукты метаболизма, ингибирующие подвижность бактерий [9].

3.8. Пространственные структуры, связанные с неустойчивостью правильной геометрической формы колец хемотаксиса. Мы видели, что бактериальные популяционные волны обычно (если они не взаимодействуют) имеют правильную геометрическую форму, например кольцообразную (как на рис. 11). Однако устойчивость этой формы в процессе распространения популяционной волны сохраняется не всегда.

В некоторых случаях, как было показано в наших экспериментах [209], правильная форма кольца хемотаксиса нарушается по достижении им некоторого критического радиуса (R_{cr}). При этом формируются выбросы в виде сегментов, отделенные щелями от исходной бактериальной популяции (рис. 24). Число этих выбросов обычно варьирует от трех до пяти. Часто эти

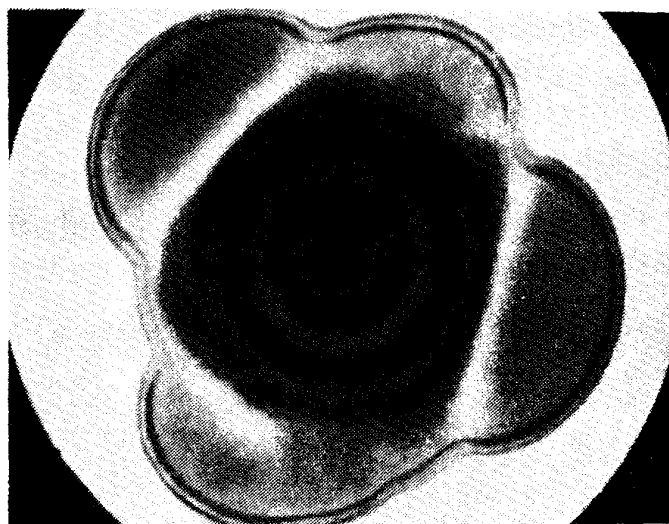


Рис. 24. Пространственная бактериальная структура, сформированная в результате неустойчивости правильной геометрической формы кольца хемотаксиса, образуемого бактериями *E. coli*

сегменты в свою очередь формировали вторичные выбросы. Величина R_{cr} зависит от рН питательной среды. А именно, R_{cr} монотонно уменьшается (примерно в два раза) при увеличении рН от 4 до 8.

Механизм формирования структур, подобных той, что представлена на рис. 24, пока не ясен. Можно предположить, что нарушение геометрической формы колец хемотаксиса обуславливается накоплением репеллента или репеллентов, являющихся

продуктом жизнедеятельности бактерий. Выбросы могут формироваться по достижении концентрации репеллента некоторой пороговой величины; при этом радиус колец хемотаксиса достигает значений R_{cr} . Формирование выбросов в таком случае связано с уходом бактерий против градиента репеллента от области максимальной его концентрации, совпадающей, очевидно, с кольцом хемотаксиса, характеризующимся повышенной плотностью бактерий. Появление выбросов определяется (в рамках этой гипотезы) флуктуациями градиента репеллента. Ширина щелей, определяющих сегментообразные выбросы от исходной популяции (см. рис. 24), может зависеть от максимального значения градиента репеллента, при котором исчезает направленное движение бактерий против этого градиента.

3.9. Пространственные структуры, возникновение которых связано со взаимодействием бактерий и вирусов. Название "вирус" (*лат. virus* — яд) применяли сначала для обозначения различных малоизученных болезнетворных агентов. Позднее оно закрепилось за группой возбудителей, открытых в 1892 г. Ивановским, которые оказались способными проходить через бактериальные фильтры [21]. Вирусы отличаются от микроорганизмов следующими особенностями: 1) они содержат нуклеиновую кислоту только одного типа — или ДНК, или РНК; 2) для их репродукции необходима только нуклеиновая кислота; 3) они не способны размножаться вне живой клетки (см., например, [21, 210]). Вирусы, таким образом, не являются самостоятельными организмами, а используют для своего размножения живые клетки: их репродукция происходит в клетке-хозяине. Клеточные механизмы нужны как для репликации нуклеиновой кислоты, так и для синтеза белковой оболочки вируса. Развитие вируса приводит к гибели клетки-хозяина. Вне клетки вирус существует в виде вирусной частицы (вириона), которая состоит из нуклеиновой кислоты и белковой оболочки — капсида.

Вирусы, поражающие бактерии, называются бактериофагами. Бактериофаги выявляются по образованию так называемых "стерильных пятен", или "бляшек", в сплошном бактериальном газоне (рис. 25). Клеточный лизис сопровождается выделением в питательную среду вновь сформированных вирионов.

Из рис. 25 ясно, что морфология бляшек может определяться видом фага. В частности, некоторые бактериофаги продуцируют бляшки, окруженные гало (например, фаг Т3; рис. 25). Возможный механизм образования гало был предложен в работе [212]. В этой работе было показано, что лизируемые клетки могут выделять некоторый фермент, который препятствует дальнейшему лизису. В области, где концентрация этого фермента достаточно велика, лизис замедляется и образуется гало. Дальнейшее выделение фермента при этом еще уменьшается. Это вызывает появление еще одной, кольцеобразной зоны лизиса, окружающей гало (как при действии фага Т3 на рис. 25); возникают мишенеобразные бляшки. Иногда они имеют довольно сложную, многокольцевую структуру.

Анализ этой модели показал, однако, что она нуждается в дополнении [214]. А именно образование мишенеобразных бляшек стерильности должно включать перенос адсорбированных фагов потоком лизируемых (в процессе переноса) клеток, возникающим в результате отрицательного хемотаксиса этих клеток на вещества, выделяемые в питательную среду в зоне активного лизиса. Соответствующая математическая модель была предложена одним из авторов этого обзора (Цыгановым). Она представляет собой систему уравнений

$$\partial b / \partial t = \mu(s)b - \eta b + D_b \nabla^2 b + VQ(h) \nabla(b \nabla Q(h)), \quad (90)$$

$$\partial p / \partial t = N\eta b - kbp + D_p \nabla^2 p, \quad (91)$$

$$\partial p_a / \partial t = kbp - \eta p_a + VQ(h) \nabla(p_a \nabla Q(h)), \quad (92)$$

$$\partial h / \partial t = \alpha \eta b + D_h \nabla^2 h, \quad (93)$$

$$\partial s / \partial t = -\beta(s)b. \quad (94)$$

В уравнениях (90) — (94) b — концентрация бактерий, p — плотность вирионов, p_a — средняя плотность бактериофагов, адсорбированных на бактериях, h и s — концентрация фермента-ингибитора лизиса и концентрация субстрата соответственно. Уравнение (90) описывает изменение концентрации

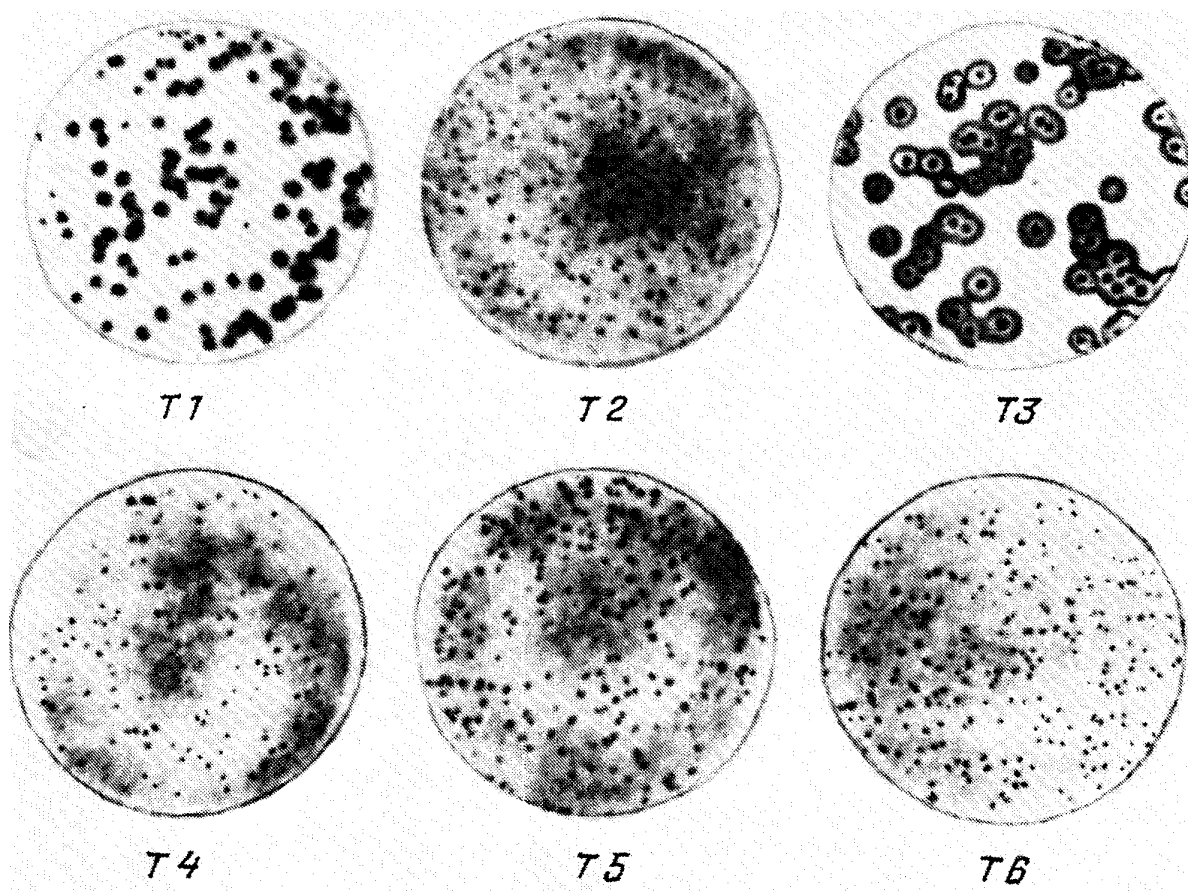


Рис. 25. Бляшки, образованные шестью различными видами фагов в сплошном газоне бактерий *E. coli* [211]

бактерий со временем за счет следующих процессов: 1) размножения (μ — удельная скорость роста числа бактерий); 2) лизиса ($\eta(m)_0$ — удельная скорость лизиса, где множественность $m = p_a/b$ имеет вид, представленный на рис. 26); 3) диффузии (D_b — коэффициент диффузии) и 4) отрицательного таксиса бактерий на зону лизиса, при этом $Q(n) = h/(h + h_k)$, где h_k — константа, а $V = \text{const}$ определяет силу хемотаксисного ответа бактерий. Уравнение (91) описывает изменение концентраций вирионов со временем за счет следующих процессов: 1) выхода вирионов из гибнущих клеток (N — средний выход вирионов при лизисе одной бактерии); 2) связывания фагов клетками (k — константа связывания) и 3) диффузии вирионов (D_p — коэффициент

их диффузии). Уравнение (92) описывает изменение концентрации фагов, связанных еще нелизированными клетками. При этом предполагается, что клетки, уходящие (за счет отрицательного хемотаксиса) из зоны лизиса, несут на себе связанные с ними бактериофаги — источник их будущей гибели. Этот процесс описывается третьим слагаемым в правой части уравнения (92).

Уравнение (93) связывает изменение концентрации фермента — ингибитора лизиса с концентрацией лизируемых клеток (α — константа) и с диффузией этого фермента (D_h — коэффициент диффузии). Наконец, уравнение (94) описывает изменение концентрации субстрата за счет его потребления бактериями (β — удельная скорость потребления; она зависит от концентрации субстрата таким же образом, как и функция $\lambda(b)$ в модифицированной модели Лapidуса—Шиллера; см. уравнения (87), (88)). Модель Цыганова позволяет анализировать процесс формирования мишенеобразных пятен стерильности [213].

На рис. 27,а представлен пример компьютерного эксперимента, проведенного на основе этой модели. На рис. 27,б показана эволюция мишенеобразных пятен, зарегистрированная в ходе натурального эксперимента (инфицирования бактериального газона *E. coli* фагом Т7). Видно, что компьютерный эксперимент хорошо воспроизводит основные особенности процесса формирования таких пятен.

Рассмотрим еще один вариант образования пространственных структур при взаимодействии фагов с бактериями. Известно, что фаговая инфекция иногда сопровождается неполным лизисом. Это может быть связано с наличием в популяции клеток, резистентных к фагу [210, 215]. Но даже в отсутствие таких клеток существуют условия, при которых пространственно распределенная популяция бактерий может выжить, несмотря на вирусную инфекцию [216, 217]. На рис. 28 демонстрируется результат воздействия фага Т7 на пространственные структуры, формируемые двумя различными штаммами бактерий: J621 и К-12. На рис. 28,а показаны точки нанесения фаговой инфекции. Результаты инфицирования представлены на рис. 28,б,в. Видно, что по прошествии пяти часов популяция штамма J621 практически погибает. В то же время популяция К-12 остается почти не затронутой лизисом: действие фага ограничивается только областью вблизи точки начальной инфекции, не распространяясь ни далеко вдоль фронта хемотаксиса, ни в глубь расширяющейся бактериальной популяции (ср. рис. 28,б и в). В результате популяция штамма К-12 в целом выживает, оказываясь устойчивой к инфекции бактериофагом. Каков механизм этого выживания?

Известно, что фаговый лизис возможен только в растущих бактериальных популяциях [218]. Как было показано в работе [217], длительность фазы роста штамма J621 существенно превышает длительность этой фазы для К-12:

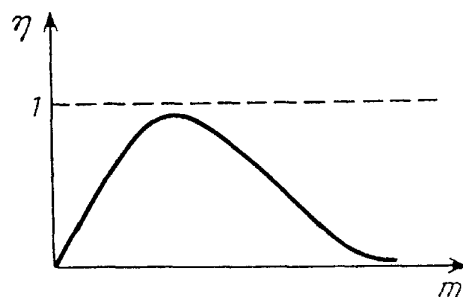


Рис. 26. Функция $\eta(m)$ в математической модели Цыганова (уравнения (90) — (94))

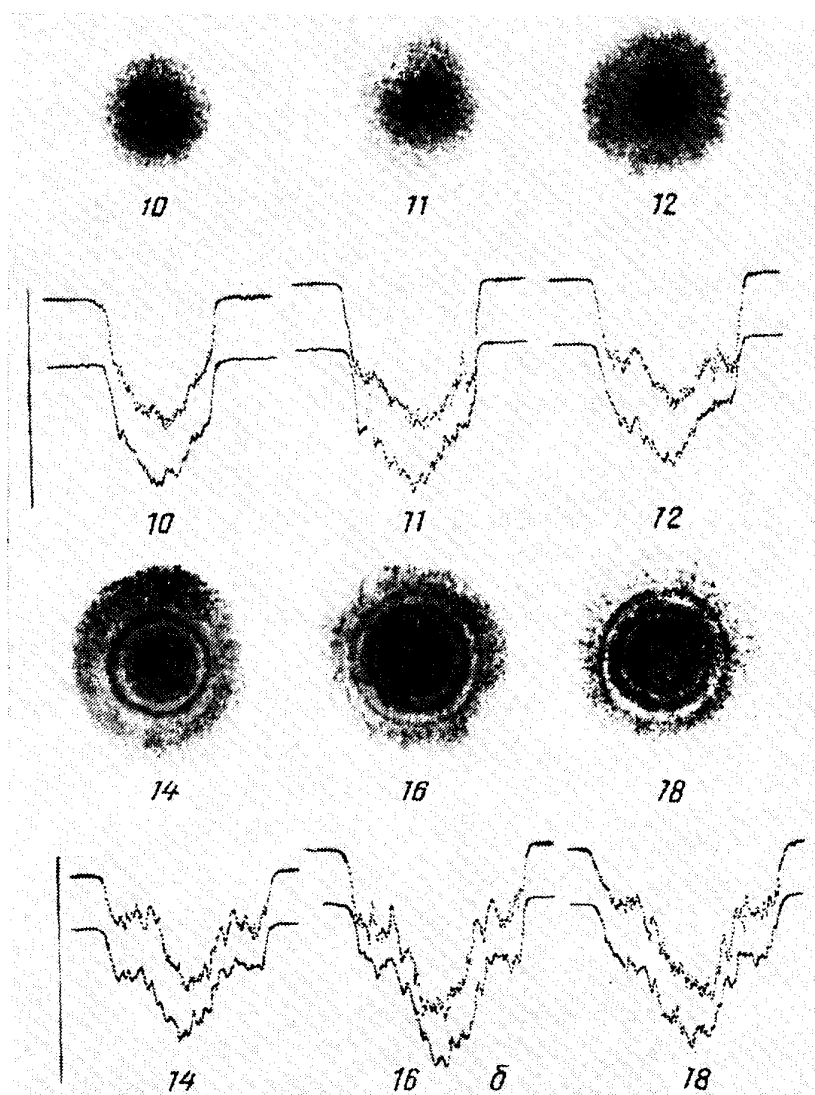
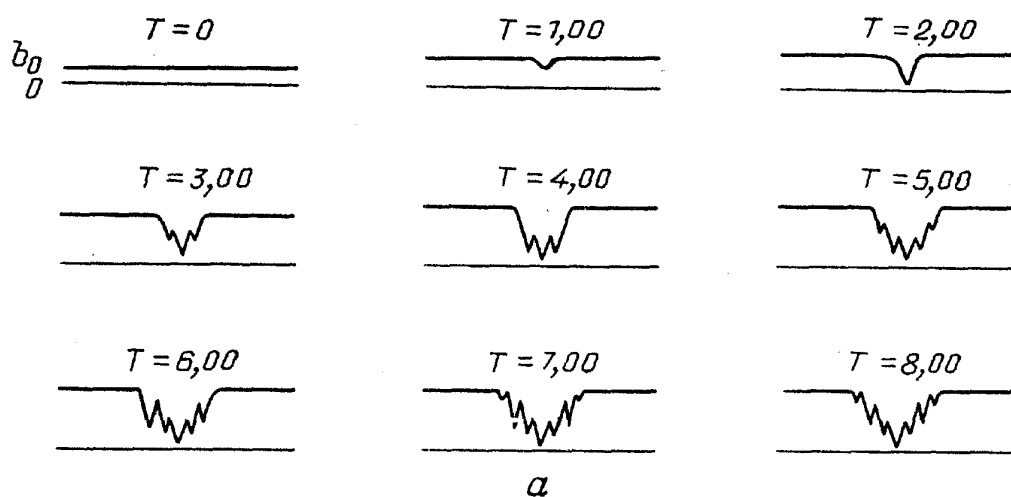


Рис. 27. *a* — Численное моделирование формирования мишенеобразных структур на базисе уравнений (90) — (94). *б* — Эволюция пятен стерильности (объекты — бактерии *E. coli* и бактериофаг T7). Показаны пространственные структуры, а также изменение их оптической плотности в двух взаимно перпендикулярных направлениях

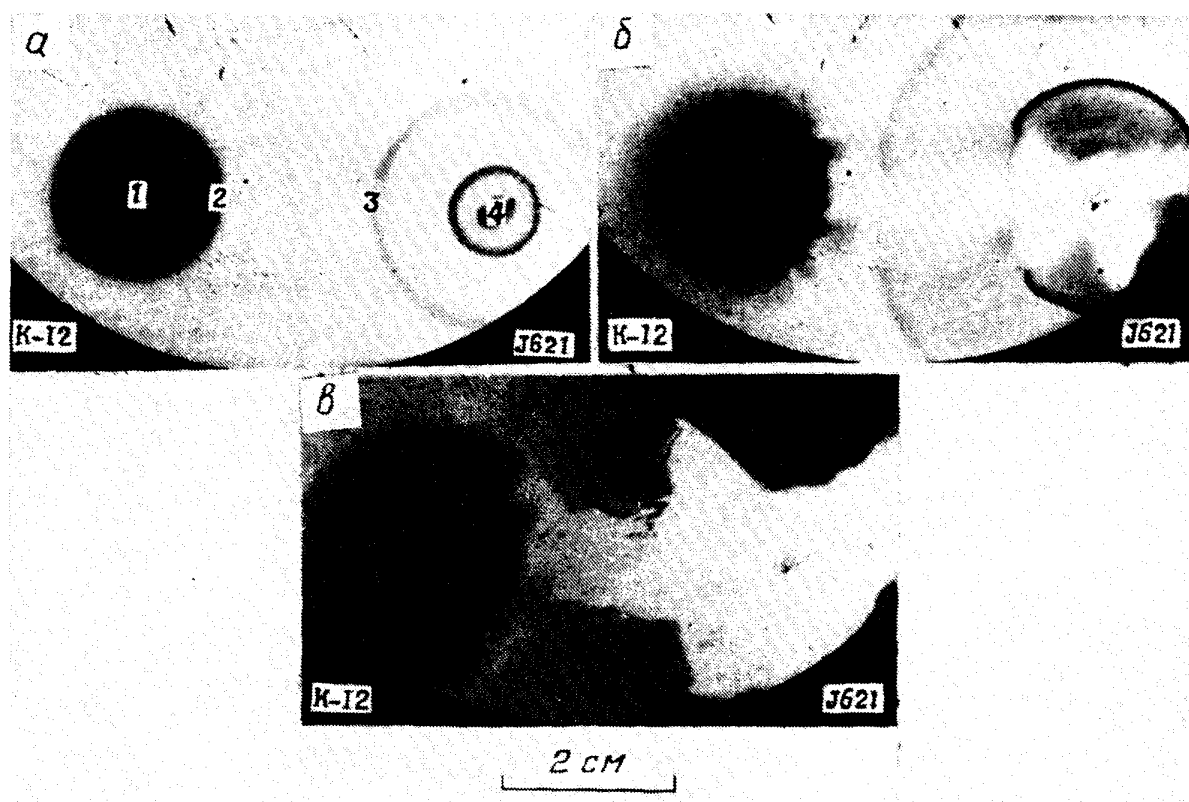


Рис. 28. Результат воздействия бактериофага Т7 на пространственные структуры, формируемые штаммами J621 и К-12 [217]. *а* — Картина в момент инфицирования; 1 — 4 — точки нанесения инфекции. *б* — Картина спустя 2,5 часа после инфицирования. *в* — Картина спустя 5 часов после инфицирования

спустя 200 мин после начала измерений рост популяции К-12 резко замедляется, в то время как популяция штамма J621 продолжает наращивать свою плотность. Поэтому при заражении бактериальной культуры К-12 бактериофагом на поздних стадиях фазы ее роста культура успевает выйти из этой фазы прежде, чем фаг начинает на нее действовать. Лизис при этом отсутствует. В то же время культура J621 растет и подвержена лизису на всем протяжении эксперимента, т.е. при одновременном инфицировании разных бактериальных популяций более устойчивой к лизису оказывается та, у которой длительность фазы роста меньше.

Поскольку в популяции штамма К-12 имеет место локальный лизис только на фронте вблизи точки нанесения инфекции, следовательно, непосредственно за фронтом эта популяция находится вне фазы роста. Иными словами, длительность (T) фазы роста и средняя скорость (V) расширения кольца хемотаксиса таковы, что лизису подвержено только узкое кольцо, примыкающее к фронту. В приведенном случае $V \sim 1,5$ мм/ч, $T \sim 3$ ч; следовательно, ширина этого кольца (Δl) должна составлять около 4,5 мм, что согласуется с экспериментальными данными (см рис. 28) [217]. Для J621 $V \sim 5$ мм/ч (см. также [9]), $T \sim 5$ ч и, следовательно, $\Delta l \sim 25$ мм, что почти совпадает с радиусом кольцевого фронта хемотаксиса (см. рис. 28).

Зависимость выживания многоклеточной системы от фазы жизни не является специфической чертой взаимоотношений фагов с бактериями. Инте-

ресно, что идея возможных последствий инфицирования человека фазозависимым вирусом была высказана в фантастическом романе Мерля [219]: автор предположил, что возбудитель болезни может убивать мужчин в репродуктивном периоде их жизни. Существенно, однако, что фазозависимый характер воздействия паразита на хозяина имеет место и для реальных ситуаций. Например, ранняя стадия развития насекомых обладает менее развитой защитной реакцией против эндопаразитов [220] (другие примеры можно найти в монографии [221]).

3.10. Пространственные структуры, возникающие в результате взаимодействия сближающихся популяционных бактериальных волн и зависящие от пола бактерий. Еще в середине 40-х годов этого столетия удалось показать, что у бактерий может происходить своего рода спаривание. При этом происходит перенос генетического материала от донора ("мужского" штамма) к реципиенту ("женскому" штамму). Половые различия бактерий обуславливаются так называемым фактором F (от *англ.* fertility — плодовитость). Клетки, не содержащие фактора F (клетки F^-), могут функционировать только как реципиенты. Клетки-доноры получили название Hfr (см., например, [21]).

Было показано [222], что как Hfr-, так и F^- -штаммы бактерий *S. typhimurium* могут формировать кольца хемотаксиса. Оказалось, что пространственные структуры, обусловленные сближением Hfr- и F^- -кольцевых фронтов, имеют интересную особенность. Как видно из рис. 29, Hfr-бактерии формировали в зоне контакта двух популяций дугообразную волну, проникающую на некоторое расстояние в глубь популяции F^- -клеток. Предполагается, что в основе механизма возникновения такой пространственной структуры может лежать положительный хемотаксис Hfr-бактерий на некоторый гипотетический метаболит, выделяемый клетками F^- [222].

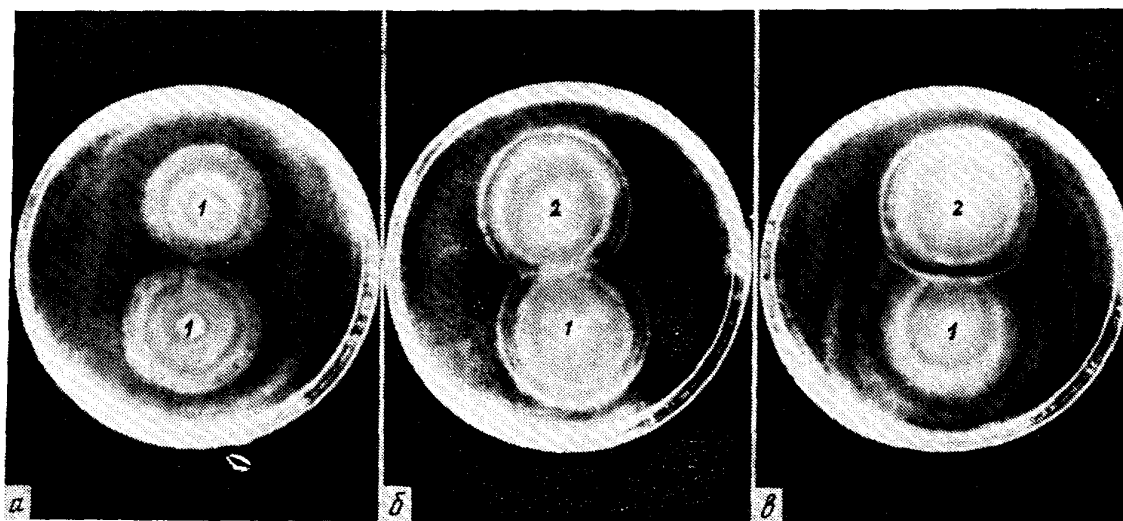


Рис. 29. Пространственные структуры, возникающие в результате воздействия сближающихся колец хемотаксиса и зависящие от пола бактерий [222]. 1 — точка посева F^- -штамма бактерий *S. typhimurium*, 2 — точка посева Hfr-штамма

3.11. Влияние на пространственную структуру возрастной гетерогенности популяций. В некоторых случаях возрастная гетерогенность популяций оказывает определяющее воздействие на их судьбы. В этом мы убедились, в частности, исследуя выживание расширяющихся популяций бактерий при локальной вирусной инфекции (см. раздел 3.9): оказалось, что выживание определяется степенью пространственной гетерогенности клеточных коллективов относительно фазы роста [217]. Возможны и другие эффекты, связанные с возрастной гетерогенностью, например появление пульсаций пространственного распределения численности делящихся организмов. Чтобы показать это, достаточно добавить в уравнение динамики возрастного состава популяции диффузионный член [224]:

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \frac{\partial n}{\partial \tau} = -\alpha(\tau)n + \operatorname{div}(D \operatorname{grad}(n)), \quad (95)$$

где t — время, τ — возраст, $n(t, \tau, x, y)$ — возрастная плотность популяции, x, y — пространственные переменные, $\alpha(\tau)$ — коэффициент смертности, D — коэффициент диффузии организмов. Уравнение (95) должно удовлетворять следующим условиям:

$$n(t, 0, x, y) = \int_0^{\infty} b(\tau)n(t, \tau, x, y)d\tau,$$

$$n(0, \tau, x, y) = \varphi(\tau, x, y),$$

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

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

$$\varphi(\tau, x, y) = N_0 \delta(x, y) \delta(\tau - \tau_0), \quad (96)$$

где N_0 — начальная численность популяции, δ — функция Дирака. При $D = \text{const}$ (см. уравнение (95)) пространственно неоднородные структуры не возникают [224]. Для того чтобы они возникли, необходимо наложить дополнительные условия (которые следуют из биологического смысла задачи). К примеру, можно предположить, что подвижность особей зависит не только от их численности, но и от возраста. Для бактерий *E. coli* подобную зависимость удалось продемонстрировать экспериментально [225, 226]. В работе [224] предполагалось, что коэффициент диффузии D возрастает с ростом численности организмов, а их подвижность сохраняется только в некотором интервале возрастов, т.е. на определенной фазе развития. При указанных предположениях возникновение пространственно неоднородных распределений в популяции становится возможным. На рис. 30 приведен пример развития исходно синхронной точечной (т.е. удовлетворяющей условию (96)) популяции в пространстве. При этом предполагалось, что

$$D = H(N - N^*)H(\tau^* - \tau), \quad (97)$$

где

$$N = \int_0^{\infty} n(\tau, x, y) d\tau,$$

H — ступенчатая функция Хевисайда, а N^* и τ^* — критическое число особей и критический возраст соответственно. Интересно, что эволюция пространственного распределения, показанная на рис. 30, неплохо воспроизводит пространственную неоднородность в заселении и росте городов, где плотность населения на единицу площади территории колеблется от центра к периферии [224].

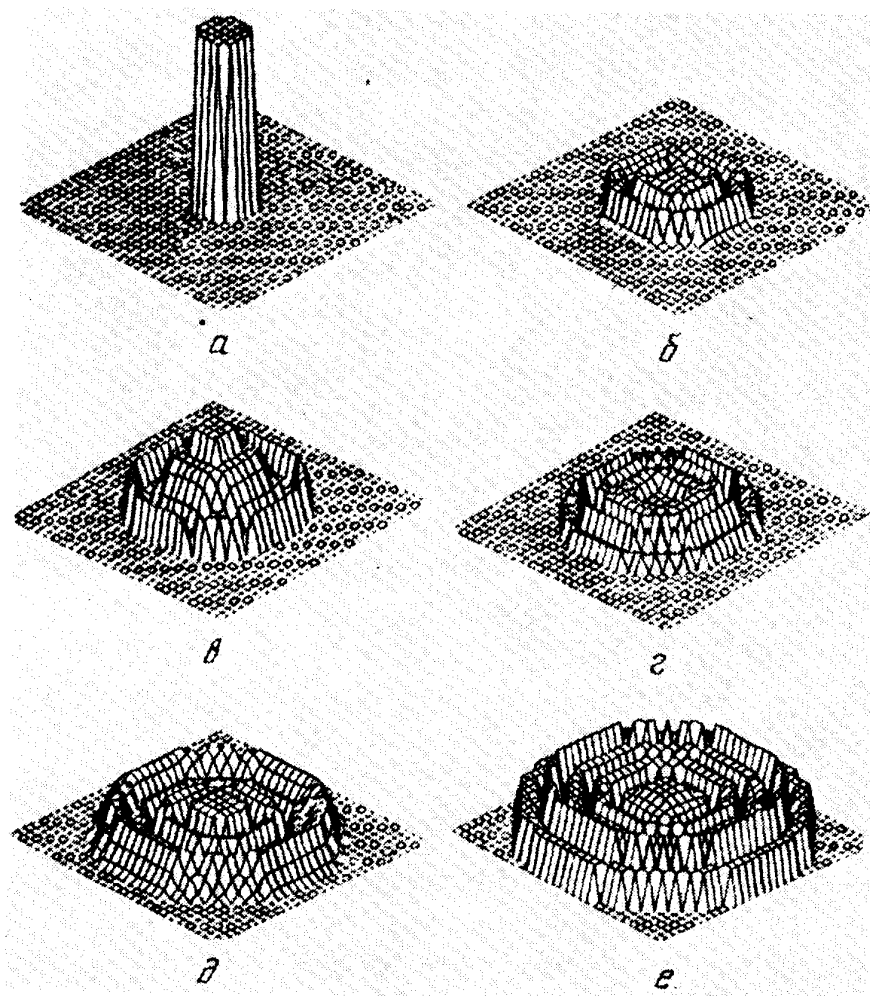


Рис. 30. Эволюция в пространстве синхронной точечной популяции в случае зависимости коэффициента диффузии от численности и возраста организмов [224]

Для бактерий *E. coli* зависимость подвижности (коэффициента диффузии) от возраста отличается от той, что задавалась (вообще говоря, произвольно) равенством (97). А именно, бактерии сохраняют подвижность на протяжении всей жизни, однако максимум подвижности каждой клетки приходится приблизительно на середину ее жизни [225, 226]. Хемотаксический ответ каждой отдельной бактерии также не сохраняется постоянным [226]. Вместе с тем скорость расширения бактериальных колец хемотаксиса, быстро установившись, затем остается неизменной [169, 227]. Таким образом, изменчивость

во времени таксиса и подвижности отдельных клеток резко контрастирует с постоянством скорости движения клеточных коллективов — популяционных волн.

4. Заключение. Казалось бы, детальное биофизическое исследование поведения индивидуальных микроорганизмов и их популяций представляет чисто научный интерес и трудно этим результатам найти практические приложения. Однако это не так.

Как уже отмечалось в начале статьи (см. табл. I), многие виды удобрений, витаминов, кормовых белков, антибиотиков являются продуктами микроорганизмов. Продуктом биотехнологии может быть и производство технических устройств и целых систем. Использованию микроорганизмов наряду с биомолекулярными комплексами (белками, ферментами и т.д.), возможно, будет принадлежать в будущем особая роль в создании биологических измерительных устройств.

Если раньше в основном ставилась задача воспроизведения в технике принципов действия живых систем, то сегодня уже создаются гибридные системы, включающие как элементы, выполненные в металле, так и биоэлементы. Началась разработка биологических систем технического приложения [5, 232].

Из изложенного выше очевидно, что микроорганизм — это своеобразный логический модуль — "биочип", размером меньше 10 мкм, объединяющий в одном "корпусе" сенсор, логическое и исполнительное (поисковое) устройство. Благодаря созданию непрерывных методов культивирования микроорганизмы дешевы, их ресурсы практически не ограничены. Очевидно, что, понимая индивидуальную и коллективную жизнь микроорганизмов, можно попытаться развить особую технологию производства из них логических вычислительных микроустройств, основанную на параметрических (химических или физических) воздействиях, которые будут стимулировать и направлять процесс самоорганизации микроорганизмов в микроустройство.

Достаточно очевидно (хотя это нелегко формально обосновать), что возникающие в микробных популяциях структуры являются открытыми системами, находящимися вдали от термодинамического равновесия. Очевидно также, что такие системы могут поддерживать свою упорядоченность только тогда, когда процессы, управляющие их поведением, существенно нелинейны (см., [10, 11]). Действительно, например, частота тамблинга, как показано в работах [97, 145], нелинейно зависит от градиента аттрактанта. Это, по видимому, и обуславливает нелинейный характер уравнений, моделирующих распространение бактериальных волн хемотаксиса (см. уравнения (18), (57), (87)). Математические модели гиротаксиса также существенно нелинейны [198]. На основе микробиологических модулей можно попытаться разрабатывать аналоговые волновые устройства, способные моделировать нелинейные процессы в развивающихся системах.

Мы видели, что в результате нелинейного воздействия на микроорганизмы окружающей среды или физических факторов возникают подвижные или неподвижные пространственные структуры: популяционные волны (см. рис. 11, 16), рои швермеров (см. рис. 13), ячейки Рэлея—Тейлора (см. рис. 18), "зеленые дыры" (см. рис. 19) и т.п. В свою очередь эти структурно организованные

популяции организмов изменяют окружающую среду таким образом, чтобы поддержать свое существование. Так, кольца хемотаксиса вызывают появление градиента концентрации аттрактанта, который является необходимым условием существования таких колец (см. раздел 3.1). Другой пример: сближающиеся кольца хемотаксиса формируют демаркационную зону (см. рис. 21). Отсос питательного субстрата из нее (см. рис. 23) и возможная зависимость подвижности бактерий от концентрации субстрата способствует стабилизации этой зоны (см. раздел 3.7).

Таким образом, генезис формируемых микроорганизмами популяционных волн и структур — это результат обусловленного взаимодействием организмов и среды перехода от случайного, хаотичного движения отдельных клеток к детерминированному движению клеточных коллективов.

Подобный переход — от случайных флуктуаций к упорядоченным волновым движениям и пространственным структурам — характерен не только

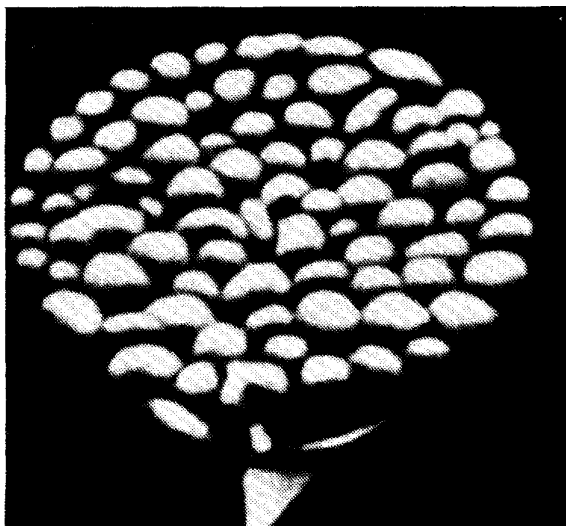


Рис. 31. Ячеистая структура пламени [192]

для живых систем, но и для некоторых сравнительно простых физико-химических процессов (классический пример — возникновение ячеистого пламени [39]; рис. 31). Исследование аналогий между неживыми и живыми системами может представить немалый интерес для исследователя.

Как уже отмечалось, микроорганизмы способны преобразовывать энергию самых различных видов: химическую, световую, механическую, магнитную. Они обеспечивают регистрацию широкого спектра веществ и в ряде случаев характеризуются высокой чувствительностью (концентрация обнаруживаемых веществ $\sim 10^{-6}$ М [96]). С

их помощью, возможно, удастся регистрировать микропримеси ионов и сложных молекул в воде и в многокомпонентных жидкостях. Измерительная система типа "бактерия на оптическом поводке" может основываться на уже описанной системе Берга (см. рис. 3).

Биотехника, создаваемая на базе органических материалов, в том числе микроорганизмов, делает первые шаги, но не будет ничего удивительного, если в ближайшем будущем она получит распространение наряду с традиционными техническими микроустройствами. Одна из целей этого обзора: привлечь внимание — особенно молодых исследователей — к этой области науки, лежащей на границе физики, биофизики, биохимии и техники.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Пригожин И. От существующего к возникающему. — М.: Наука, 1985.
2. Иваницкий Г.Р., Есипова Н.Г., Абаган Р.А., Шноль С.Э. // Биофизика. 1985. Т. 30. С. 418.
3. Хесин Р.Б. Непостоянство генома. — М.: Наука, 1985.
4. Иваницкий Г.Р. Ритмы развития сложных систем. — М.: Знание, 1989. — (Сер. "Кибернетика, математика", № 9).
5. Биотехника — новое направление компьютеризации. — М.: Наука, 1990.
6. Овчинников Ю.А., Иваницкий Г.Р. // Вестн. АН СССР. 1982. № 7. С. 32.
7. Berg H.C. // Rev. Sci. Instrum. 1971. V. 42. P. 868.
8. Berg H.C. // Sci. Amer. 1975. V. 233, No. 1. P. 36.
9. Цыганов М.А., Медвинский А.Б., Пономарев В.М., Иваницкий Г.Р. // ДАН СССР. 1989. Т. 306. С. 731.
10. Волькенштейн М.В. Биофизика. — М.: Наука, 1981.
- [11] Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. От диссипативных структур к упорядоченности через флуктуации. — М.: Мир, 1979.
12. Franklin A. // Am. J. Phys. 1976. V. 44. P. 527.
13. Purcell E.M. // Ibidem. 1977. V. 45. P. 3.
14. Berg H.C., Brown D.A. // Nature, London. 1972. V. 239. P. 500.
15. Белякова Т.Н., Глаголев А.Н., Скулачев В.П. // Биохимия. 1976. Т. 41. С. 1478.
16. Glagolev A.N., Skulachev V.P. // Nature, London. 1978. V. 272. P. 280.
17. Larsen S.H., Adier J., Gargus J.J., Hogg R.W. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1974. V. 71. P. 1239.
18. Manson M.D., Tedesco P., Berg H.C., Harold P.M., van der Drift C. // Ibidem. 1977. V. 74. P. 3060.
19. Matsumura P., Silverman M., Simon M. // J. Bacteriol. 1977. V. 132. P. 996.
20. Shioi J.I., Imae J., Oosawa F. // Ibidem. 1978. V. 133. P. 1083.
- [21] Шлегель Х.Г. Общая микробиология. — М.: Мир, 1987.
22. De Pamphilis M.L., Adler J. // J. Bacteriol. 1971. V. 105. P. 376.
23. De Pamphilis M.S., Adler J. // Ibidem. P. 384.
24. De Pamphilis M.L., Adler J. // Ibidem. P. 396.
25. Lawn A.M. // J. Gen. Microbiol. 1911. V. 101. P. 111.
26. Mc Donough M.W. // J. Mol. Biol. 1965. V. 12. P. 342.
27. Поглазов Б.Ф., Метлина А.Л., Новиков В.В. // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1981. № 5. С. 672.
28. Bode W., Blume A. // FEBS Lett. 1973. V. 36. P. 318.
29. Gerber B.R., Asakura S., Oosawa F. // J. Mol. Biol. 1973. V. 74. P. 467.
30. Berg H.C. // Nature, London. 1974. V. 249. P. 77.
- [31] Manson M.D., Tedesco P.M., Berg H.C. // J. Mol. Biol. 1980. V. 138. P. 541.
32. Cohn F. // Beilr. Biol. Pflanz. 1875. Bd 1. S. 127.
33. Engelmann T.W. // Pflugers Arch. Gesamte Physiol. Menschen und Tiere. 1881. Bd 25. S. 285.
34. Engelmann T.W. // Ibidem. Ed 26. S. 537.
35. Engelmann T.W. // Ibidem. 1883. Bd 30. S. 95.
36. Pfeffer W. // Unters. Bot. Inst. Tubingen. 1884. Bd 1. S. 363.
37. Macnab R.M. // Trends Biochem. Sci. 1979. V. 4. P. No. 10.
38. Berg H.C. // Nature, London. 1975. V. 254. P. 389.
39. Мержанов А.Г., Руманов Э.Н. // УФН. 1987. Т. 151. С. 553.
40. Shoesmith J.G. // J. Gen. Microbiol. 1960. V. 22. P. 528.
- [41] Schneider W.R., Doetsch R.N. // J. Bacteriol. 1974. V. 117. P. 696.
42. Srhreinor K.E. // J. Biomech. 1971. V. 4. P. 73.
43. Holwill M.E.J., Burge R.E. // Arch. Biochem. Biophys. 1963. V. 101. P. 249.
44. Coakley C.J., Holwill M.E.J. // J. Theor. Biol. 1972. V. 35. P. 525.
45. Holwill M.E.J., Miles C.A. // Biophys. J. 1971. V. 11. P. 851.
46. Machin K.E. // J. Exp. Biol. 1958. V. 35. P. 796.
47. Macnab R.M. // Escherichia coli and Salmonella typhimurium. Cellular and Molecular biology/Ed. F.C. Neidhardt. — Washington: American Society for Microbiology, 1981. — V. 1. P. 732.
48. Larsen S.H., Reader R.W., Kort E.N., Tso W.W., Adler J. // Nature, London. 1974. V. 249. P. 74.
49. Taylor B.I., Koshland D.E., Jr. // J. Bacteriol. 1974. V. 119. P. 640.
50. Berg H.C. // Ann. Rev. Biophys. and Bioengin. 1975. V. 4. P. 119.
- [51] Глаголев А.Н. // Усп. микробиол. 1983. Т. 18. С. 163.

52. Krieg N.R. // *Bacteriol Rev.* 1976. V. 40. P. 55.
53. Chwang A.T., Wu T.Y. // *Proc. Roy. Soc. Ser. B.* 1971. V. 178. P. 327.
54. Ishihara A., Segall J.E., Block S.M., Berg H.C. // *J. Bacteriol.* 1983. V. 155. P. 228.
55. Macnab R.M., Han D.P. // *Cell.* 1983. V. 32. P. 109.
56. Tsang N., Macnab R.M., Koshland D.E., Jr. // *Science.* 1973. V. 181. P. 60.
57. Macnab R.M., Koshland D.E., Jr. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1972. V. 69. P. 2509.
58. Koshland D.E., Jr. // *FEES Lett.* 1974. V. 40. P. S3.
59. Adler J. // *Science.* 1969. V. 166. P. 1588.
60. Adler J., Hazelbauer G.L., Dahl M.M. // *J. Bacteriol.* 1973. V. 115. P. 824.
- [61] Mesibov R.E., Adler J. // *Ibidem.* 1972. V. 112. P. 315.
62. Hazelbauer G.L., Mesibov R.E., Adler J. // *Proc Nat. Acad. Sci. USA.* 1969. V. 64. P. 1300.
63. Adler J. // *Primitive Sensory and Communication Systems; The Taxes and Tropisms of Micro-Organisms and Cells*/Ed. M.J. Carlile. — London; New York; San Francisco: Academic Press, 1975. — P. 92.
64. Tso W.-W., Adler J. // *J. Bacteriol.* 1974. V. 118. P. 560.
65. Macnab R.M., Koshland D.E., Jr. // *J. Mol. Biol.* 1974. V. 84. P. 399.
66. Taylor B.L., Koshland D.E., Jr. // *J. Bacteriol.* 1975. V. 123. P. 557.
67. Taylor B.L., Miller J.B., Warrick H.M., Koshland D.E., Jr. // *Ibidem.* 1979. V. 140. P. 567.
68. Carlile M.J. // [63]. — P. 1.
69. Lend F., Colombetti G. // *Ann. Rev. Biophys. and Bioengin.* 1978. V. 7. P. 341.
70. Nultsch W. // [63]. — P. 30.
- [71] Adler J. // *J. Gen. Microbiol.* 1973. V. 74. P. 77.
72. Imae Y., Mizuno T., Maeda K. // *J. Bacteriol.* 1984. V. 159. P. 368.
73. Maeda K., Imae Y., Shioi J.-I., Oosawa F. // *Ibidem.* 1976. V. 127. P. 1039.
74. Imae Y. // *Sensing and Response in Microorganisms*/Eds. M. Eisenbach, M. Balaban. — Amsterdam: Elsevier, 1985. — P. 73.
75. Ingraham J. // [47]. — P. 1543.
76. Miller J.B., Koshland D.E., Jr. // *J. Mol. Biol.* 1977. V. 111. P. 183.
77. Frankel R.B., Blakmore R.B. // *Bioelectromagnetics.* 1989. V. 10. P. 223.
78. Eckert R. // *Science.* 1972. V. 176. P. 473.
79. Eisenbach M., Zimmerman J.R., Ciobotariu A., Fischler H., Korenstein R. // *Bioelectrochem. and Bioenerg.* 1983. V. 10. P. 499.
80. Plesset M.S., Whipple C.G., Winet H. // *J. Theor. Biol.* 1976. V. 59. P. 331.
- [81] Plesset M.S., Winet H. // *Nature, London.* 1974. V. 248. P. 441.
82. Kessler J.O. // *Comm. Theor. Biol.* 1989. V. 1. P. 85.
83. Taylor B.L., Koshland D.E., Jr. // *J. Supramol. Struct.* 1976. V. 4. P. 343.
84. Koshland D.E., Jr. // *Physiol. Rev.* 1979. V. 59. P. 811.
85. Adler J. // *J. Supramol. Struct.* 1976. V. 4. P. 305.
86. Russo A.F., Koshland D.E., Jr. // *Science.* 1983. V. 220. P. 1016.
87. Russo A.F., Koshland D.E., Jr. // [74]. — P. 27.
88. Strange P.O., Koshland D.E., Jr. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1976. V. 73. P. 762.
89. Zukin R.S., Koshland D.E., Jr. // *Science.* 1976. V. 193. P. 405.
90. Zukin R.S. // *Biochemistry.* 1979. V. 18. P. 2139.
- [91] Adler J. // *Ann. Rev. Biochem.* 1975. V. 44. P. 341.
92. Koshland D.E., Jr. // *Advances in Neurochemistry*/Eds. B.W. Agranoff, M.H. Aprison. V. 2. — New York: Plenum, 1977. — P. 277.
93. Tsang N.R., Macnab R., Koshland D.E., Jr. // *Science.* 1973. V. 181. P. 60.
94. Lederberg J. // *Genetics.* 1956. V. 41. P. 845.
95. Dahlquist F.W., Elwell R.A., Lovely P.S. // *J. Supramol. Struct.* 1976. V. 4. P. 329.
96. Brown D.A., Berg H.C. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1974. V. 71. P. 1388.
97. Berg H.C., Parcell E.M. // *Biophys. J.* 1977. V. 20. P. 193.
98. Mesibov R., Ordal G.W., Adler J. // *J. Gen. Physiol.* 1973. V. 62. P. 203.
99. Thomsen D.E. // *Scl News.* 1984. V. 125. P. 298.
100. Hazelbauer G.L. // *Nature, London.* 1979. V. 279. P. 18.
- [101] Ordal G.W. // *Bio Science.* 1980. V. 30. P. 408.
102. Springer M.S., Goy M.F., Adler J. // *Nature, London.* 1979. V. 280. P. 279.
103. Springer M.S., Goy M.F., Adler J. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1977. V. 74. P. 183.

104. *Adler J.* // [74]. — P. 9.
105. *Khan S., Macnab R.M., De Franco A.L., Koshland D.E., Jr.* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1978. V. 75. P. 4150.
106. *Goy M.F., Springer M.S., Adler J.* // *Cell.* 1978. V. 15. P. 1231.
107. *Goy M.F., Springer M.S., Adler J.* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1977. V. 74. P. 4964.
108. *Koshland D.E., Jr.* // *Science.* 1977. V. 196. P. 1055.
109. *Феллер В.* Введение в теорию вероятностей и ее приложения. — М.: Мир, 1984.
110. *Block S.M., Segall J.E., Berg H.C.* // *J. Bacteriol.* 1983. V. 154. P. 312.
- [111] *Delbruck M., Reichardt W.* // *Cellular Mechanisms in Differentiation and Growth*/Ed. D. Rudnick. — Princeton: Princeton University Press, 1956. — P. 3.
112. *Luria S.E., Latarjet R.* // *J. Bacteriol.* 1947. V. 53. P. 149.
113. *Koch A.L.* // [47]. — V. 2. P. 1606.
114. *Spudich J.L., Koshland D.E., Jr.* // *Nature, London.* 1976. V. 262. P. 467.
115. *Woese C.R., Fox G.E.* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1977. V. 74. P. 5088.
116. *Adler J.* // *Sci. Amer.* 1976. V. 234. P. 40.
117. *Lengeler J.W.* // *La Recherche.* 1990. T. 21. P. 20.
118. *Adler J.* // *J. Bacteriol.* 1966. V. 92. P. 121.
119. *Adler J.* // *Science.* 1966. V. 153. P. 708.
120. *Adler J., Dahl M.M.* // *J. Gen. Microbiol.* 1967. V. 46. P. 161.
- [121] *Adler J., Templeton B.* // *Ibidem.* P. 175.
122. *Keller E.F., Segel L.A.* // *J. Theor. Biol.* 1971. V. 30. P. 225.
123. *Keller E.F., Segel L.A.* // *Ibidem.* P. 235.
124. *Chandrasekhar S.* // *Rev. Mod. Phys.* 1943. V. 15. P. 57.
125. *Keller E.F., Segel L.A.* // *J. Theor. Biol.* 1970. V. 26. P. 399.
126. *McCabe M., Laurent T.V.* // *Biochem. and Biophys. Acta.* 1975. V. 399. P. 131.
127. *Holz M., Chen S.-H.* // *Biophys. J.* 1979. V. 26. P. 243.
128. *Peterson S.C., Noble P.B.* // *Ibidem.* 1972. V. 12. P. 1048.
129. *Zigmond S.H.* // *Nature, London.* 1974. V. 249. P. 450.
130. *Nossal R., Zigmond S.H.* // *Biophys. J.* 1976. V. 16. P. 1171.
- [131] *Hall R.L., Peterson S.C.* // *Ibidem.* 1979. V. 25. P. 365.
132. *Hall R.L.* // *J. Math. Biol.* 1977. V. 4. P. 327.
133. *Konijn T.M.* // [68]. — P. 101.
134. *Nanjundiah V.* // *J. Theor. Biol.* 1973. V. 42. P. 63.
135. *Robertson A.D.J., Grutsch J.F.* // *Cell.* 1981 V. 24. P. 603.
136. *Nanjundiah V.* // *Proc. Ind. Acad. Sci. Anini. Sci.* 1985. V. 94. P. 639.
137. *Gail M., Boone C.W.* // *Biophys. J.* 1970. V. 10. P. 980.
138. *Bredt W., Hofling K.H., Heunert H.H., Milthaler B.* // *Zs. Med. Mikrobiol. und Immunol.* 1970. Bd 156. S. 39.
139. *Nossal R., Weiss G.H.* // *J. Theor. Biol.* 1974. V. 47. P. 103.
140. *Nossal R., Weiss G.H.* // *J. Stat. Phys.* 1974. V. 10. P. 245.
- [141] *Nossal R.* // *Biological Growth and Spread*/Eds. W. Jager, H. Rost, P. Tautu. — Berlin: Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1980. — P. 410. — (Lecture Notes in Biomathematics. V. 38).
142. *Lovely P.S., Dahlquist F.W.* // *J. Theor. Biol.* 1975. V. 50. P. 477.
143. *Завальский Л.Ю., Светогоров Д.Е., Брезгунов В.Н., Попов В.Г.* // *ДАН СССР.* 1984. Т. 279. С. 488.
144. *Завальский Л.Ю., Светогоров Д.Е., Брезгунов В.Н.* // *Биофизика.* 1985. Т. 30. С. 93.
145. *Завальский Л.Ю.* // *Биофизика.* 1988. Т. 33. С. 328.
146. *Segel L.A., Jackson J.L.* // *J. Mechanochem. Cell Mobility.* 1973. V. 2. P. 25.
147. *Hauser G.* *Über Faulnisbakterien und deren Beziehungen zur Septicaemia.* — Leipzig: F.G.W. Vogel, 1885.
148. *Schwarzhoff R.H.* *The Role of Chemotaxis in The Swarming of Proteus mirabilis.* — Iowa State University, 1974.
149. *Hoening F.J.M.* // *J. Gen. Microbiol.* 1965, V. 40. P. 29.
150. *Williats F.D., Schwarzhoff R.H.* // *Ann. Rev. Microbiol.* 1978. V. 32. P. 101.
- [151] *Lominski I., Lendrum A.C.* // *J. Pathol. Bacteriol.* 1947. V. 59. P. 688.

152. *Moltke O.* Contributions to The Characterization and Systematic Classification of *Bac. proteus vulgaris* (Hauser). — Copenhagen: Levin and Munksgaard, 1927.
153. *Williams F.D., Anderson D.M., Hoffman P.S., Schwarzhoff R.H., Leonard S.*//J. Bacteriol. 1976. V. 127. P. 237.
154. *Бабский В.Г.*//Термодинамика необратимых процессов. — М.: Наука, 1987. — С. 146.
155. Микроорганизмы в космическом полете/Под ред. К.М. Сытник. — Киев: Наукова думка, 1983.
156. *Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернявский Д.С.* Математическая биофизика. — М.: Наука, 1984.
157. *Белинцев Б.Н.*//УФН. 1983. Т. 141. С. 55.
158. *Белоусов Л.В.* Проблема эмбрионального формообразования. — М.: Изд-во МГУ, 1971.
159. *Жаботинский А.М.*//Нелинейные волны. Самоорганизация. — М.: Наука, 1983. — С. 16.
160. *Франк-Каменецкий М.М.* Диффузия и теплопередача в химической кинетике. — М.: Наука, 1987.
- [161] *Васильев В.А., Романовский Ю.М., Яхно В.Г.*//УФН. 1979. Т. 128. С. 625.
162. *Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Сельков Е.Е.* Математическая биофизика клетки. — М.: Наука, 1978.
163. *Кринский В.И.*//Вестн. АН СССР. 1980. № 1. С. 6.
164. *Кринский В.И., Жаботинский А.М.* Автоволновые процессы в системах с диффузией. — Горький: ИПФ АН СССР. 1981. — С. 6.
165. *Кринский В.И., Медвинский А.Б., Панфилов А.В.* Эволюция автоволновых вихрей (Волны в сердце). — М.: Знание, 1986.
166. *Кринский В.И., Михайлов А.С.* Автоволны. — М.: Знание, 1984.
167. *Полак Л.С., Михайлов А.С.* Самоорганизация в неравновесных физико-химических системах. — М.: Наука, 1983.
168. *Dworkin M.* Microbiol. Differentiation. — Cambridge: University Press, 1973. — P. 125.
169. *Медвинский А.Б., Цыганов М.А., Фишов И.Л., Карпов В.А., Пономарева В.М., Иваницкий Г.Р.*//ДАН СССР. 1990. Т. 314. С. 1495.
170. *Зуссман М.* Биология развития. — М.: Мир, 1977.
- [171] *Blakmore R.P.*//Science. 1975. V. 190. P. 377.
172. *Blakmore R.P., Frankel R.B.*//Sci. Am. 1981. V. 245. P. 42.
173. *Blakmore R.P.*//Ann. Rev. Microbiol. 1982. V. 36. P. 217.
174. *Balkwill D., Maratea D., Blakmore R.P.*//J. Bacteriol. 1980. V. 141. P. 1399.
175. *Tom K.M., Moench T.T.*//Earth Planetary Sci. Lett. 1981. V. 52. P. 213.
176. *Gorby Y.A., Beveridge T.J., Blakmore R.P.*//J. Bacteriol. 1988. V. 170. P. 834.
177. *Frankel R.B., Papaefthymion G.G., Blakmore R.P., O'Brien W.D.*//Biochem. and Biophys. Acta. 1983. V. 763. P. 147.
178. *Mann S., Frankel R.B., Blakmore R.P.*//Nature, London. 1984. V. 310. P. 405.
179. *Frankel R.B., Blakmore R.P.*//J. Mag. and Magn. Mater. 1980. V. 15 — 18. P. 1562.
180. *Kalmijn A.J.*//IEEE Trans. Magnet. 1981. V. Mag-17. P. 1113.
- [181] *Teague B.D., Gilson M., Kalmijn A.J.*//Biol. Bull. 1979. V. 157. P. 399.
182. *Spormann A.M.*//FEMS Microbiol. Ecol. 1987. V. 45. P. 37.
183. *Carlile M., Dudeney A.W.L., Hebenstreit B.K., Heerema R.H.*//J. Mag. and Magn. Mater. 1987. V. 67. P. 291.
184. *Guell D.C., Brenner H., Frankel R.B., Hartman H.*//J. Theor. Biol. 1988. V. 135. P. 525.
185. *Wager H.*//Proc. Roy. Soc. Ser. B. 1911. V. 83. P. 94.
186. *Teodoresco E.G., Angelesco E.*//Kolloid Zs. 1941. Bd 97. S. 216.
187. *Loefer J.B., Mefferd R.B., Jr.*//Am. Nat. 1952. V. 86. P. 325.
188. *Robbins N.J.*//Bull. Torrey Bot. Club. 1952. V. 79. P. 107.
189. *Platt J.R.*//Science. 1961. V. 133. P. 1766.
190. *Gittleson S.L., Jalin T.L.*//Exp. Cell Res. 1968. V. 51. P. 579.
- [191] *Швирст Э.М., Кринский В.И., Иваницкий Г.Р.*//Биофизика. 1984. Т. 29. С. 649.
192. *Льюис Б., Эльбе Г.* Горение, пламя и взрывы в газах. — М.: Мир, 1968.
193. *Rayleigh*//Proc. Lond. Math. Soc. 1883. V. 14. P. 170.
194. *Plesset M.S., Whipple C.G.*//Phys. Fluids. 1974. V. 17. P. 1.
195. *Roberts A.M.*//Swimming and Flying/Eds. Wu J.T. et al. — New York: Plenum, 1975. V. 1. P. 377.

196. Kessler J.O.//Nature, London. 1985. V. 313. P. 218.
197. Happel J., Brenner H. Low Reynolds Number Hydrodynamics. — New York: Prentice-Hall, 1965.
198. Kessler J.O.//J. Fluid. Mech. 1986. V. 173. P. 191.
199. Childress W.S., Levandowsky M., Spiegel E.A.//Ibidem. 1975. V. 63. P. 591.
200. Kessler J.O.//Contem. Phys. 1985. V. 26. P. 147.
- [201] Pedley T.J., Hill N.A., Kessler J.O.//J. Fluid Mech. 1988. V. 195. P. 223.
202. Rosen G.//Math. Biosci. 1975. V. 24. P. 17.
203. Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Цыганов М.А., Агладзе К.И.//Биофизика. 1988. Т. 33. С. 372.
204. Будрене Е.О.//ДАН СССР. 1985. Т. 283. С. 470.
205. Будрене Е.О.//Биофизика. 1988. Т. 33. С. 373.
206. Шохбозян В.Ю., Медвинский А.Б., Агладзе К.И., Цыганов М.А., Иваницкий Г.Р.//ДАН СССР. 1990. Т. 310. С. 737.
207. Lapidus R., Schiller R.//Biophys. J. 1978. V. 22. P. 1.
208. Rosen G.//Bull. Math. Biol. 1983. V. 45. P. 837.
209. Medvinsky A.B., Tsyganov M.A., Shakhbazian V.Yu., Ponomareva V.M., Ivanitsky G.R.//10th International Biophysics Congress. — Vancouver, 1990. — P. 445.
210. Лурия С., Дарнелл Д., Балтимор Д., Кэмпбелл Э. Общая вирусология. — М.: Мир, 1981.
- [211] Demerec P., Fano H.//Genetics. 1945. V. 30. P. 119.
212. Adams M.H., Park B.H.//Virology. 1965. V. 2. P. 719.
213. Ivanitsky G.R., Kunisky A.S., Tsyganov M.A.//Self-Organization: Autowaves and Structures Far from Equilibrium/Ed. V.I. Krinsky. — Berlin: Heidelberg; New York; Tokyo: Springer-Verlag, 1984. — P. 214.
214. Tsyganov M.A., Jvanitsky G.R.//[209]. — P. 538.
215. Письман Т.Н., Елкина Т.В., Теремова М.И., Печуркин Н.С., Терсков И.А.//ДАН СССР. 1978. Т. 241. С. 955.
216. Medvinsky A.B., Fishov I.L., Tsyganov M.A., Ivanitsky G.R.//[209]. — P. 537.
217. Медвинский А.Б., Фишов И.Л., Цыганов М.А., Иваницкий Г.Р.//ДАН СССР. 1990. Т. 311. С. 1479.
218. Тихонечко А.С. Ультроструктура вирусов бактерий. — М.: Наука, 1968.
219. Merle R. Les Homines proteges. — Paris: Editions Gallimard, 1914.
220. Солт Д.//Механизмы биологической конкуренции. — М.: Мир, 1964. — С. 124.
- [221] Kennedy C.R. Ecological Animal Parasitology. — Oxford; London; Edindurg; Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1975.
222. Bezděk M., Šaška J. //Folia microbiologica. 1972. V. 17. P. 366.
223. Schimz A., Hildebrand E.//Nature, London. 1985. V. 317. P. 641.
224. Иваницкий Г.Р., Панфилов А.В., Цыганов М.А.//Биофизика. 1987. Т. 32. С. 354.
225. Медвинский А.Б., Фишов И.Л., Карпов В.А., Милонова И.Н., Цыганов М.А., Иваницкий Г.Р.//ДАН СССР. 1991.
226. Fishov I.L., Medvinsky A.B., Karpov V.A., Tsyganov V.A., Ivanitsky G.R.//Nature (submitted).
227. Wolfe A.J., Berg H.C.//Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1989. V. 86. P. 6973.
228. Lapidus I.R.//J. Theor. Biol. 1980. V. 86. P. 91.
229. Lauffenburger D., Kennedy C.R., Aris R.//Bull. Math. Biol. 1984. V. 46. P. 19.
230. Lauffenburger D., Aris R., Keller K.//Biophys. J. 1982. V. 40. P. 209.
- [231] Scribner T.L., Segel L.A., Rogers E.H.//J. Theory. Biol. 1974. V. 46. P. 189.
232. Иваницкий Г.Р.//Вестн. АН СССР. 1984. № 3. С. 118.

Статья поступила 22.11.90г.