

ОБЗОРЫ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

От динамики популяционных автоволн,
формируемых живыми клетками, к нейроинформатике

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

Живые клетки и их сообщества представляют собой объект исследования, с помощью которого можно пытаться подойти к решению достаточно общих проблем: каковы алгоритмы обработки информации в живых системах? В чем отличие живых "компьютеров" от их технических аналогов? Показано, что техническая реализация поведения "клетки", обладающей подвижностью, памятью и таксисом и способной размножаться, может дать существенный выигрыш во времени при анализе изображений по сравнению с телевизионными автоматами. Исследования динамики популяционных автоволн, формируемых живыми клетками, представляют особый интерес для физики автоволн, поскольку популяционные автоволны существенно отличаются от "классических волн" в активных средах. В математических моделях специфика популяционных автоволн проявляется как дополнительный член, описывающий не беспорядочное, а направленное движение отдельных клеток ("эффект хемотаксиса"). Подробный анализ таких моделей и описываемых ими феноменов (например, образование статических структур при взаимодействии популяционных автоволн, а также нарушение симметрии образуемых ими волновых картин) может явиться целью будущих исследований.

PACS numbers: 87.22.-q, 89.70.+c

Содержание

1. Введение и постановка задачи (1041).
1.1. Компьютерная программа и мышление. 1.2. Таксис, подвижность, размножение. 1.3. Память. 1.4. Автоволны.
2. Популяционные волны как кооперативный ответ хемотаксисных бактериальных клеток (1049).
2.1. Феноменологическая модель. 2.2. Теория Завальского. 2.3. Теория Риверо.
3. Взаимодействие бактериальных популяционных волн и образование статических пространственных структур (1052).
3.1. Ω - и $K\Omega$ -структуры. 3.2. ТЭВ-волны.
4. Неустойчивые режимы распространения популяционных волн, формируемых подвижными хемотаксисными клетками (1060).
4.1. Устойчивость классических автоволн, сформированных элементами, не обладающими памятью. 4.2. Нарушение симметрии автоволновых картин, формируемых подвижными хемотаксисными микроорганизмами. 4.3. Неустойчивость популяционных автоволн, формируемых хемотаксисными клетками.

5. Краткое резюме (1068).

Список литературы (1069).

1. Введение и постановка задачи

1.1. Компьютерная программа и мышление

Эта статья посвящена обзору исследований динамики популяционных автоволн, формируемых живыми клетками, а также — структур, образуемых такими автоволнами.

Для нас живые клетки и их сообщества представляют собой объект исследования, с помощью которого мы пытаемся приблизиться к ответу на достаточно общие вопросы: по каким алгоритмам обрабатывается информация в живых системах? В чем отличие живых "компьютеров" от их технических "аналогов" на данном этапе развития информационных технологий?

К середине нашего века научные и научно-популярные журналы запестрели заголовками: "Мозг как вычислительная машина", "Может ли машина мыслить?", "Вычислительные машины и человеческий разум" и т.п. Была сформулирована цель: создать машины, способные воспроизвести или объяснить основные закономерности работы мозга.

В чем суть проблемы? Длительность нервного импульса в мозге составляет около 3 мс плюс рефрактерный "хвост", длительность которого примерно в 2 раза больше. Таким образом, быстродействие нашего мозга

Г.Р. Иваницкий, А.Б. Медвинский, М.А. Цыганов. Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Московская область, 142292, Россия
Тел. (095) 925-59-84; (095) 923-96-68 (доб. 259)
E-mail: ivanitsky@venus.iteb.serpukhov.su

Статья поступила 26 мая 1994 г.

— "вычислительного устройства на нейронах" — должно было бы составлять не более 10^2 операций в секунду, тогда как у существующих сегодня микропроцессоров оно уже превысило 10^7 с^{-1} . К тому же нужно принять во внимание то обстоятельство, что в ближайшее время ожидается создание компьютеров с производительностью выше 10^9 с^{-1} , а по прогнозам к началу следующего столетия быстродействие компьютеров составит 10^{12} операций в секунду. Тем парадоксальнее представляется тот факт, что наш "медленный" мозг в доли секунды может отличить кошку от собаки, узнать в толпе знакомого, распознать любую букву, написанную разными почерками и шрифтами, в то время как "быстрые" компьютеры (даже с параллельной логикой) с трудом справляются с примитивными задачами распознавания, затрачивая на это часы машинного времени. Следовательно, мозг умеет делать еще "нечто", чего мы пока не понимаем [1].

Аргументация сторонников искусственного интеллекта проста. Компьютеры имеют дело не с самими явлениями, а с их моделями, материализованными в виде программ. Одна и та же модель может описывать разные природные явления. В этом смысле программа универсальна и, в принципе, казалось бы, может воспроизвести работу мозга с достаточной точностью. С этой точки зрения все существующие ограничения базируются всего лишь на тех упрощениях, которые неизбежны сегодня, но настанет время, когда более совершенные программы позволят избавиться от этих ограничений и тем самым качественно изменить интеллектуальные способности компьютерной техники. Оценка совершенства программы базируется на результатах эксперимента, основанного на операционном методе. Его основные положения были сформулированы еще Эшби [2]: 1) метод должен быть определен в форме рабочего приема; 2) он должен быть применим к исследованию всех материальных "машин" — как одушевленных, так и неодушевленных; 3) способ получения информации от "машины" должен быть доступен для воспроизведения и демонстрации; 4) источником информации должна служить сама машина — никакой другой источник не допускается.

В рамках этого метода сорок лет назад Тьюринг предложил тест [3], с помощью которого он хотел ответить на вопрос: мыслит ли машина? Тест заключался в том, что человек-экзаменатор печатает сообщение двум скрытым от него субъектам: одно — человеку, другое — компьютеру, запрограммированному так, чтобы "разумно" отвечать на вопросы. Если в ходе длительного эксперимента экзаменатор не сможет отличить ответы человека от ответов машины, то программа успешно проходит тест, и машина считается мыслящей. Сравнительно недавно американский философ Сирл доказал несостоятельность теста Тьюринга [4]. Подход Сирла, известный под названием "китайская комната", состоял в том, что экзаменатор записывает некоторую историю, а также ряд относящихся к ней вопросов и передает это сообщение в закрытую от него комнату. При этом соблюдается необычное требование: все сообщения пишутся с помощью китайских иероглифов. Человек, находящийся в закрытой комнате, имеет некоторые инструкции по работе с иероглифами, что позволяет ему оперировать этими знаками, пользуясь комбинаторными правилами, но не понимая смысла сообще-

ний, поскольку предполагается, что китайским языком он не владеет. Тем самым для экзаменатора, знающего китайский язык и владеющего китайской письменностью, создается видимость того, что человек в комнате также знает китайский язык, понимает смысл сообщений и разумно отвечает на вопросы. Мысленный эксперимент Сирла показывает, что видимость разума можно создать даже в том случае, когда смысл текстов, спрятанный за непонятными символами, заведомо не осознается. Поэтому использование некоторым устройством комбинаторных правил (т.е. некоторой программы, пускай даже очень совершенной) еще не может свидетельствовать о его разумности. Кроме того, Сирл отмечает, что отрыв программы от материала, из которого сделано это устройство, представляет собой необоснованную, искусственную операцию. Отрывать программу поведения от ее материального носителя нельзя, так как развитие реального мира не есть эволюция символов и информационных признаков, из которых строятся программы. Мышление является результатом длительной эволюции живых органических систем. Поэтому никакую деятельность каких бы то ни было анализирующих систем, существующих на другой материальной основе, с другим набором врожденных реакций нельзя называть мышлением [4].

Может показаться, что этот спор лишен смысла. Он несет на себе груз таких понятий, как "разум" и "мышление", терминов для многих целей полезных, но неопределенных. Существенно, однако, то, что содержательная часть разногласий затрагивает более общий вопрос о стратегии познания окружающего нас мира. Мечта многих исследователей состояла в том, чтобы сформулировать базисный набор аксиом и правил, чтобы затем, вооружившись, например, компьютерной техникой, построить картину мироздания, последовательно, одну за другой получая его конструкции из базисного набора по правилам формальной логики, подобно тому как доказываются математические теоремы. Такой подход, однако, противоречит теореме Гёделя, согласно которой в непротиворечивой замкнутой системе, основанной на формальной логике, всегда появляются выводы, о которых в рамках данной системы нельзя сказать, истинны они или ложны [5, 6]. Такую неопределенность можно назвать "проклятием неопределенности границ". Второе проклятие — это сложность самих задач и операция перебора. Что есть сложность? В качестве меры сложности данной последовательности нулей и единиц $\{x_i\}$ (при помощи таких последовательностей можно описать любой процесс) Колмогоров предложил взять измеренную в битах длину программы (l), которая переводит некоторую данную последовательность $\{y_j\}$ в $\{x_i\}$ [7, 8]. Если сложность задачи невелика, то l существенно меньше длины (N) последовательности $\{x_i\}$, которую в этом случае можно рассматривать как детерминированную. В противоположном случае процесс не поддается алгоритмическому сокращению, и его можно считать нерегулярным, случайным. Для нерегулярных процессов $l \sim N$, и алгоритм перевода $\{x_i\} \rightarrow \{y_j\}$ сводится к посимвольной записи самой последовательности $\{x_i\}$. Таким образом, для решения задач, связанных со случайными процессами, необходимо иметь сведения о каждом их пространственно-временном состоянии. Между полностью нерегулярными и полностью регулярными алгоритмизируемыми

задачами существует класс задач со скрытой регулярностью [9]. Эти задачи можно условно назвать детерминированно-стохастическими или стохастико-детерминированными. Переход от порядка к хаосу лежит через такие задачи [10].

Как же найти набор рецептов для решения если не полностью нерегулярных задач, то хотя бы задач со скрытой регулярностью? Традиционный подход к поиску решения базируется на простой идее. Давайте сделаем компьютер, который имеет \mathfrak{N} устойчивых состояний, и поместим его в среду со скрытой упорядоченностью, которая имеет \mathfrak{M} устойчивых состояний ($\mathfrak{N} > \mathfrak{M}$). Заставим компьютер обучаться. Обучение — это присвоение устойчивому состоянию из множества \mathfrak{N} индекса из множества состояний среды \mathfrak{M} . В результате в компьютере появляется модель состояния среды. Иными словами, компьютер способен обнаруживать в случайном процессе скрытую упорядоченность. В соответствии с этой идеей сейчас пытаются построить нейронно-сетевые вычислительные устройства [11, 12]. Однако при подобном подходе мы сталкиваемся как с "проклятием неопределенности границ", так и с "проклятием перебора". Поясним это. В математике предполагается, что существует самостоятельный идеальный мир алгоритмов, независимый от нас. Цель исследователя состоит в том, чтобы выявить закономерности этого мира. Однако взаимоотношения исследователя с реальным миром далеки от этого идеала. В природе не только среда управляет объектом, но и сам объект изменяет среду. Иными словами, процесс вычислений изменяет и состояние компьютера, и состояние среды, внося неопределенность в их взаимодействие. Только очень медленные процессы вычислений при решении сравнительно простых задач позволяют провести условную границу между объектом и средой.

Получение и переработка информации компьютером связаны с поглощением энергии среды и переизлучением ее в другом диапазоне как внутри, так и снаружи компьютера. Сам процесс переработки информации требует затрат энергии, получаемой из внешней среды. Эта энергия в другом виде опять поступает во внешнюю среду, изменяя ее состояние. Естественным образом возникает вопрос: где же находится граница между компьютером и внешней средой?

Казалось бы, "шум", производимый достаточно совершенным компьютером, пренебрежимо мал: в адиабатически изолированной системе он равен kT (k — постоянная Больцмана, T — температура) на одну степень свободы, т.е. всего лишь около 10^{-16} эрг град $^{-1}$. Однако при большом числе степеней свободы даже эта малая величина становится существенной. Допустим, что машина с параллельной логикой перебирает возможные состояния со скоростью 10^{22} с $^{-1}$. В таком случае излучаемая ею мощность при самой идеальной технической реализации составит около 100 кВт. Такая мощность уже является заметным вкладом в состояние окружающей среды.

Необходимо учесть также, что биохимические "компьютеры", какими являются биочипы, выбрасывают в окружающую среду химические отходы своего метаболизма. При этом граница между биообъектом и окружающей средой, естественно, размывается.

Необходимо учесть также, что для выделения границ среды необходимо знать ее свойства. Если мы знаем

параметры среды, то конструирование "интеллектуального автомата" становится только технической проблемой. Изучив свойства среды, мы тем самым в итоге имеем ее описание, а значит — алгоритм поведения. Этот алгоритм можно заложить в компьютер. Если же мы не знаем свойств среды, то мы не можем выделить ее границу. Значит, универсального алгоритма распознавания быть не может; не может быть построен и универсальный автомат, распознающий любые ситуации. Наконец, — "проклятие перебора". Если компьютер имеет хотя бы 10^3 элементов, то число состояний будет $\sim 10^{3!}$, так что перебрать все эти состояния практически невозможно. Тем не менее живые организмы решают сложные задачи (в том числе — и задачи распознавания образов) сравнительно быстро. Каким образом?

1.2. Таксис, подвижность, размножение

Сегодня надежды разработчиков искусственного интеллекта связываются с работами физиологов и психологов, изучающих головной мозг человека как систему, приспособленную для решения нерегулярных задач со скрытой упорядоченностью. Однако в мозгу трудно выделить существенные параметры, а кроме того, мозг настолько чувствителен и служит таким мощным усилителем воздействующих на него сигналов, что мы едва ли можем установить те минимальные физические пороговые значения, ниже которых сигналы не могут изменить его состояние. Наконец, внутри мозга так много петель обратной связи, что это делает практически недоступными другие подходы к его изучению, кроме рассмотрения мозга в виде единого целого. Но такой подход мало может дать для инженерной мысли при конструировании технических систем искусственного интеллекта [1].

У нас возникла мысль: с целью подхода к созданию нового класса интеллектуальных автоматов вместо задачи распознавания решать другую задачу — синхронного развития структуры автомата вместе с непрерывным расширением его границ. На наш взгляд, вместо рассмотренного выше отображения $\mathfrak{M} \rightarrow \mathfrak{N}$ необходимо искать вариант такого поведения автомата, когда скорость изменения среды соответствовала бы скорости прироста числа устойчивых состояний самого автомата. В этом случае все перечисленные ранее "проклятия" снимаются, так как наполнение множеств и локализация их границ становятся несущественными. Важна лишь динамика их изменения.

Таким образом, то, что мы называем "разумом" в приложении к сложно организованным системам (биологическим организмам, включая человека), — это функция развития систем и окружающей их среды. Другими словами, мы должны исследовать реализацию внутренней программы развития автомата при изменении внешней среды. Предполагается, что развитие структуры автомата должно отслеживать развитие окружающей среды.

В биологии этой задаче соответствует задача исследования морфогенеза (образования и развития во времени живых пространственных структур). Мы предлагаем, как это ни парадоксально, искать разгадку основ разумного поведения, исследуя поведение сравнительно простых микроорганизмов (например, изучая изменения в развитии сообщества бактерий под действием изменений среды) [13]. Следует заметить, что аналогичный подход предлагается и некоторыми японскими

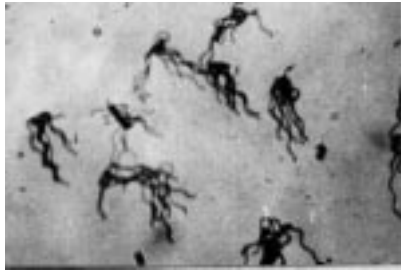


Рис. 1. Бактерии *Styphimurium* в процессе свободного ровного плавания [20]

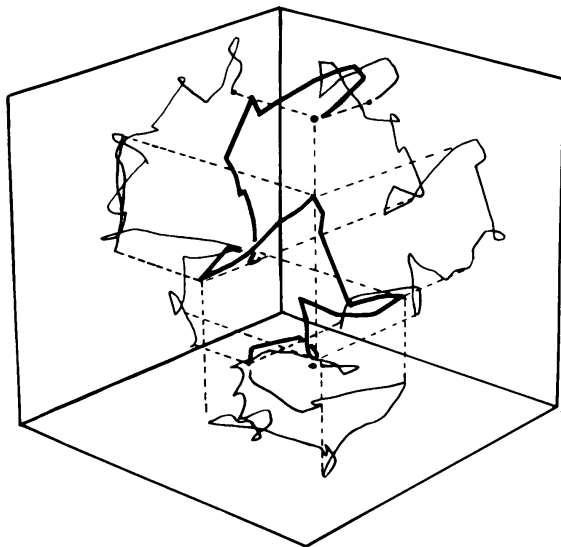


Рис. 2. Случайные блуждания, характерные для бактерий *E.coli* [21]

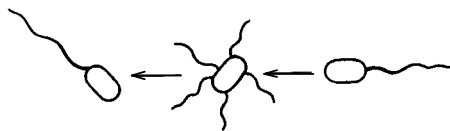


Рис. 3. Изменение направления движения бактерии в результате тамблинга, обусловленного расплетанием пучка филламент [26]

исследователями, которые в отличие от нас в качестве объекта изучения для тех же целей избрали не бактериальные сообщества, а популяции нематод *Caenorhabditis elegans* [14]. В чем достоинство такого подхода? Прежде чем попытаться ответить на этот вопрос, необходимо привести некоторые сведения, касающиеся поведения бактериальных клеток: их подвижности, таксиса, размножения.

Уже в конце XIX в. Кон, Энгельман, Пфедфер показали, что бактерии, находясь в питательной среде, способны изменять направление движения, избегая одних условий и стараясь переместиться в другие [15–19]. Однако систематическое изучение подвижности и поведения бактерий (в том числе — и эффектов памяти клеток) началось сравнительно недавно, и за последние четверть века в этой области достигнуты значительные успехи.

Как перемещаются бактерии? Отличительным признаком многих бактериальных клеток является наличие у

них специальных двигательных органелл — жгутиков. Перитрихальные бактерии, имеющие жгутики, беспорядочно разбросанные по всей поверхности тела (к ним относятся бактерии *E.coli*, *Salmonella (S.) typhimurium*, *Vacillus* и др.; рис. 1), активно передвигаются, сменяя периоды ровного направленного плавания (свободного пробега) на периоды так называемого тамблинга (tumbling). В состоянии ровного плавания жгутики вращаются, переплетаясь в спиралеобразный пучок позади тела клетки (см. рис. 1). При этом создается периодическая сила, толкающая клетку вперед [21, 22]. В состоянии тамблинга пучок жгутиков расплетается, 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 [21, 23, 24] (рис. 2). Частота тамблинга в неизменных условиях среды обитания бактерий не изменяется. Направление движения после каждого тамблинга меняется [13, 21, 23, 25] (рис. 3).

Однако в градиенте некоторых веществ частота тамблинга (а следовательно, и длина ровного плавания) изменяется. Если бактерии случилось плыть к более предпочтительному окружению (вещества, создающие такое окружение, называются аттрактантами), тамблинг частично подавляется, становится более редким. В неблагоприятной среде (обусловленной присутствием веществ, называемых репеллентами) эффект меняется на противоположный [23, 27–29]. Изменяя частоту тамблинга, бактерия, случайно блуждая, тем не менее постепенно смещается в сторону возрастания концентрации аттрактанта или убывания концентрации репеллента (эффекты хемотаксиса).

Вообще говоря, таксис — реакция на внешние раздражители — это древнее свойство всех живых систем. Примеры: положительный фототаксис определяет ориентацию пчелы или шляпки подсолнечника в зависимости от положения солнца; отрицательный фототаксис (избегание освещенных мест) характерен для клопов и тараканов. Стереотипность ответов на внешние раздражители характерна для всех низших организмов, насекомых, рептилий, многих птиц, а также — для отдельных клеток высших организмов. У млекопитающих, в том числе у человека, поведение определяется не только инстинктами (например, раздражительным, игровым, миграционным, сексуальным, стадным), но и обучением, и находится под контролем сознания (верхних слоев коры головного мозга).

Для кишечной палочки (*E.coli*) аттрактантами являются кислород, N-ацетил-D-глюкозамин, D-галактоза, D-глюкоза, L-аспартат, L-серин и некоторые другие соединения [13, 30–35]. А жирные кислоты, спирты, гидрофобные аминокислоты, а также многие другие вещества — репеллентами [30, 35, 36].

В качестве аттрактантов или репеллентов для бактерий могут выступать не только химические соединения, но физические факторы: свет [30, 37–42], температура [30, 43–47], электрические и магнитные поля [48–50], гравитация [30, 51–56]. Так, например, интенсивный синий цвет 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 [37–39, 57–58]. Еще один пример: переменные электрические поля могут увеличи-

вать подвижность бактерий *E.coli*, но одновременно — ингибировать (примерно на 70 %) их способность к хемотаксису [50].

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 этих веществ во времени [27, 28]. Это и означает, что бактерии обладают памятью.

В 1969 г. было показано, что бактерии воспринимают аттрактанты с помощью хеморецепторов [31]. Они представляют собой белковые молекулы, способные "измерять" изменения концентрации некоторых веществ и передавать полученную информацию на бактериальный мотор, задавая тем самым частоту тамблинга [21, 30, 35, 40, 59–61].

Механизм бактериальной хеморецепции в точности не установлен. Известно, однако, что рецептор проходит сквозь клеточную мембрану [26]. Наружная часть рецептора способна связывать молекулу аттрактанта [62, 63]. При связывании, по-видимому, изменяется конформация рецептора [64–66], в результате чего информация о том, что рецептор занят, поступает внутрь клетки — в цитоплазму. Процесс связывания рецепторов с молекулами аттрактанта или репеллента, а следовательно, и изменение частоты перехода от ровного плавания к тамблингу, и наоборот, зависит от скорости изменения числа связанных рецепторов [67], характеризуемого величиной dp/dt , где p — усредненное по всем рецепторам значение некоторой функции $p(t)$, которая равна единице, когда рецептор связан, и — нулю в остальное время; предполагается [68], что

$$p = c(c + c_{1/2})^{-1}. \quad (1)$$

В формуле (1) $c_{1/2}$ — это такая концентрация связываемых молекул, для которой $p = 0,5$. Изменение числа связанных рецепторов обуславливает ответ — изменение поведения бактерий [67]. Именно поэтому изменение частоты тамблинга пропорционально dp/dt . В результате такого изменения случайно блуждающие бактерии постепенно смещаются в сторону большей концентрации аттрактанта.

Зависимость поведения бактерий от производной по времени dp/dt означает, что бактериальная клетка должна уметь сравнивать величину p в настоящий момент и в недавнем прошлом. Иными словами, хемотаксисный ответ клетки (т.е. сигнал, задающий изменение частоты тамблинга и обозначаемый далее буквой R) пропорционален разности $(p - A)$:

$$R = g(p - A), \quad (2)$$

где g — константа пропорциональности, A — уровень адаптации. В свою очередь A изменяется следующим образом [69, 70]:

$$\frac{dA}{dt} = \frac{p - A}{\tau}, \quad (3)$$

где τ — константа адаптации. Величина уровня адаптации A коррелирует с уровнем метилирования, т.е. связывания СН₃-группы внутримембранного метилсвязывающего хемотаксисного белка (так называемого МСР-белка) [71]. Процесс адаптации бактериальной

клетки связан с процессом роста уровня метилирования, который, в свою очередь, запускается процессом связывания клеточным рецептором молекулы аттрактанта [71, 72]. При $A = p$, согласно уравнению (3), $dA/dt = 0$, т.е. клетка полностью адаптирована. Решение уравнения (3) для $t \gg \tau$ имеет вид

$$A(t) = \frac{\exp(-t/\tau)}{\tau} \int_0^t p(t') \exp \frac{t'}{\tau} dt'. \quad (4)$$

Из (2) и (4) следует, что

$$R(t) = g \left[p(t) - \frac{1}{\tau} \int_0^t p(t') \exp \frac{t' - t}{\tau} dt' \right]. \quad (5)$$

Первый член в фигурных скобках в выражении (5), $p(t)$, характеризует число связанных в данный момент рецепторов. Второй член в правой части уравнения (5) представляет собой усреднение функции $p(t)$ по всему прошлому с весовым фактором, экспоненциально уменьшающимся со временем. Фактически этот весовой фактор описывает память бактерий. Согласно выражению (5) информация о числе связанных рецепторов сохраняется только в течение времени $t - t'$, которое не сильно превышает значение константы адаптации τ .

Наконец, еще одно важное свойство живых систем, в том числе и бактерий, — размножение. Интересно отметить, что одним из первых приложений математики для описания биологических процессов было решение задачи размножения. В 1202 г. Леонардо из Пизы (Фибоначчи) дал вариант расчета прироста числа кроликов за год при условии, что вначале была только одна пара — самец и самка. Соответствующий ряд чисел, где каждый последующий член равен сумме двух предыдущих, вошел в историю науки как ряд чисел Фибоначчи. Любопытно, что 1) отношение последующего члена к предыдущему в этом ряду стремится к знаменитому числу 1,618 (так называемое золотое сечение); 2) рост числа кроликов N можно описать экспоненциальным законом:

$$N = 1,171 \exp[0,4812(n - 1)],$$

где n — номер цикла деления. Позднее стало ясно, что численные коэффициенты такой экспоненты разнятся для разных видов организмов и зависят от параметров среды.

Теперь ответим на вопрос: кто быстрее справится с некоторой сравнительно простой математической задачей — бактериальная популяция или телевизионный автомат? Задача будет состоять в следующем: пусть некоторая ограниченная поверхность (например, площадью 1 см²) покрыта сеткой из M точек (шаг сетки примем равным 5 мкм, т.е. приблизительно равным длине бактериальной клетки). N точек из M заполнены аттрактантом; их необходимо найти. Для покрытия всех N точек потребуется $2 \cdot 10^{13}$ бактериальных клеток. Зная длительность цикла генерации (например, 20 мин), легко определить время, необходимое для наработки такого числа бактерий; оно составляет около 3 ч. Общие затраты времени на поиск N точек (при скорости перемещения бактерий 2 мм мин⁻¹) составляют около

200 мин. Операция поиска идет параллельно с размножением бактерий, так что суммарное время заполнения N точек, наполненных аттрактантом, увеличивается несущественно.

Для телевизионного автомата, анализирующего поверхность по строкам с тем же разрешением 5 мкм, потребуется опросить все $M = 2 \cdot 10^{15}$ точек. Если время опроса одной точки составляет 10^{-9} с (очень быстрый автомат!), то общее время анализа составит около 600 ч.

"Медленные" бактерии справляются с этой задачей в сотни раз быстрее. С ростом анализируемого пространства выигрыш во времени будет возрастать в соответствии с формулой

$$\beta \cong \frac{\tau}{\theta} \frac{M}{\ln N},$$

где τ — время опроса телевизионным автоматом каждой из M точек, θ — длительность бактериального цикла генерации, N — подмножество информативных точек множества M . Эта формула показывает, что выигрыш техники за счет быстрогодействия (учитываемый первым сомножителем) полностью нивелируется за счет размножения и подвижности биологических организмов (принимаемых во внимание вторым сомножителем). Для нашего примера первый сомножитель составляет около 10^{-12} , а второй — около 10^{14} . Таким образом, применение принципов, аналогичных бактериальным, позволяет существенно сократить время анализа.

1.3. Память

Как известно, в компьютерах используются по крайней мере три уровня запоминания: долговременные запоминающие устройства на магнитных или оптических лентах, дисках или дискетах, оперативные — на ферритовых кольцах, триггерах и т.п. и, наконец, динамическая память, т.е. распределенная память самого процесса вычисления (например, наличие или отсутствие импульсов в различных участках интегральных схем). Если принять за верхний предел 50 лет — приблизительное время жизни информации, записанной на магнитной ленте, а за нижний — 10^{-7} с (время пребывания импульса в данном месте интегральной схемы), то временной макроцикл хранения информации в технических устройствах составит около 16 порядков.

В живых системах изменение конформации белка (например, бактериального рецептора), служащее сигналом о восприятии внешнего стимула, также можно рассматривать как динамическую память. Время хранения информации в этом случае лежит в пикосекундном диапазоне. С другой стороны, существенное изменение наследственной памяти, записанной в виде генетического кода на молекулах ДНК, исчисляется несколькими поколениями. У живых систем имеется и промежуточное по длительности хранилище информации, полученной в процессе обучения каждого отдельного организма и записанной на его нейронах.

Память бактерий сравнительно кратковременна. Она связана с адаптацией клеток к окружающей среде (см. уравнение (5)); в основе этой адаптации лежат процессы метилирования внутримембранных МСР-белков. Бактериальную память можно рассматривать как частный случай информационной памяти. Понятие об информационной памяти вводилось для обозначения периода, в течение которого система теряет информа-

цию о воздействовавших на нее шумах [73]. Память дает возможность бактериям, используя рецепторы, сравнивать концентрации аттрактантов или рецепторов в точках, расположенных вдоль траектории движения бактерии (эффект хемотаксиса). Информация, полученная в ходе такого сравнения, используется для регуляции частоты тамблинга, которая обуславливает смещение бактерий в наиболее оптимальные условия обитания. При этом может возникать кооперативный эффект — формирование бактериальных популяционных автоволн. В основе этого кооперативного эффекта, как указывалось выше, лежит явление бактериального хемотаксиса.

В физике аналогом памяти являются временные корреляции, возникающие, например, при столкновениях упругих некоррелированных частиц (необходимо отметить, однако, что столкновения не только создают, но и разрушают такие корреляции).

Другой аналог памяти — это рефрактерный период в активных физических, химических и биологических средах, т.е. в средах с распределенными в них источниками энергии. К таким средам, к примеру, относится наш мозг [74, 75].

1.4. Автоволны

В активных средах могут распространяться самоподдерживающиеся волны (автоволны), которые в установившемся режиме сохраняют неизменными свои характеристики: период, длину волны, амплитуду и форму. Эти характеристики зависят только от локальных свойств активных сред и не зависят от начальных условий. Примерами автоволн являются волны горения, нервные импульсы, волны в распределенных туннельных переходах и т.п. (см., например, [76, 77]). Автоволновые процессы лежат в основе большинства процессов управления и передачи информации в биологических системах. Кратко остановимся на их свойствах.

Простейший тип активных сред — однокомпонентная среда. В такой среде энергия, расходуемая на поддержание автоволны, не восстанавливается, и автоволна представляет собой волну переключения из высокоэнергетического состояния в состояние с низким содержанием энергии. Базовой моделью, используемой для описания однокомпонентных сред, является параболическое уравнение типа Колмогорова–Петровского–Пискунова [78]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D\Delta u + f(u), \\ u(-\infty) &= u_3, \quad u(+\infty) = u_1, \end{aligned} \quad (6)$$

где u — переменная, описывающая состояние среды, D — коэффициент диффузии, f — нелинейная функция.

Базовая модель (6) в некотором смысле является антиподом классических, в том числе нелинейных, волновых систем. Последние так или иначе возникают из линейной гиперболической системы

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} - \Delta u = 0, \quad (7)$$

для которой синусоидальные волны являются фундаментальными решениями. В отличие от (7) в базовой модели (6) все волновые процессы порождаются динамикой

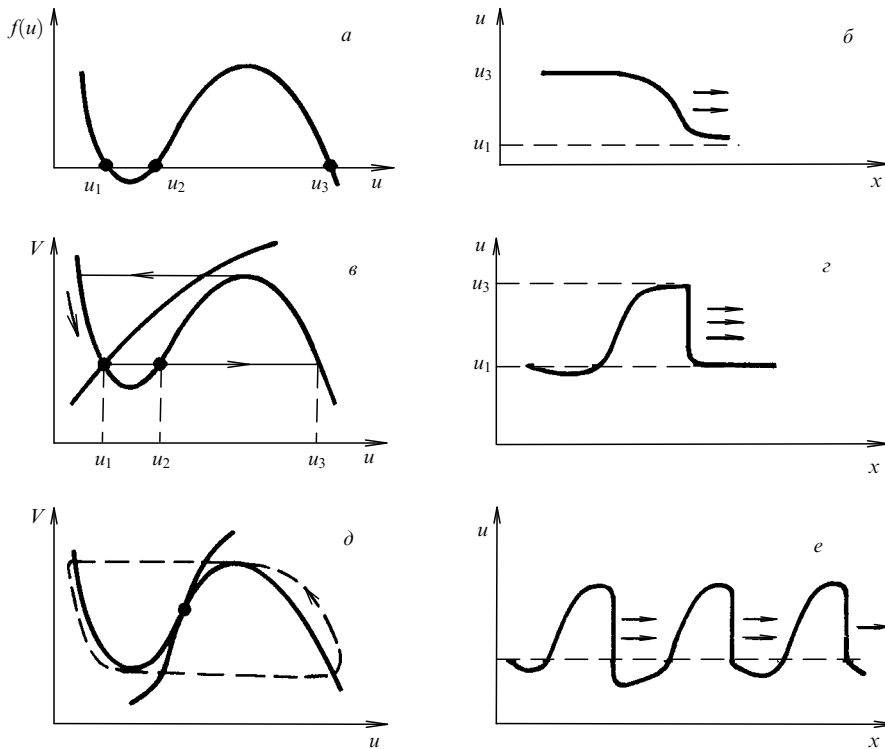


Рис. 4. Бегущие волны в моделях возбудимых сред. *a, б* — Однокомпонентная модель (1). *в-е* — Двухкомпонентная модель (4), (5), причем *в, г* — ждущий режим, *а, д, е* — автоколебательный режим; $u \equiv \theta, V \equiv \eta$

нелинейной точечной системы

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u), \tag{8}$$

которая является актуально или потенциально автоколебательной. Автоволны характеризуются существенными отличиями от волн, описываемых гиперболическими уравнениями. Это хорошо видно из табл. I.

Таблица I. Сравнение свойств волн и автоволн [79]

Свойство	Волны	Автоволны
Сохранение энергии	+	-
Сохранение амплитуды и формы	-	+
Интерференция	+	-
Аннигиляция	-	+
Отражение	+	-
Дифракция	+	+

Знак "+" означает наличие данного свойства, знак "-" — его отсутствие

При характерной для многих активных сред N-образной зависимости $f(u)$ имеются два устойчивых состояния, которым соответствуют левый и правый нули функции $f(u)$ (рис. 4, *a*). Автоволна при этом представляет собой бегущий волновой перепад (рис. 4, *б*).

Гораздо более широкий класс автоволновых процессов возможен в активных средах с восстановлением. В них бегущая автоволна имеет конечную длительность и состояние среды после ее прохождения возвращается к исходному. Примером таких сред являются цепочки связанных генераторов ван-дер-полевского типа, нервные волокна, распределенные химические системы с

автокатализатором и т. п. [76, 77, 79, 80]. Базовой моделью активных сред с восстановлением является система двух уравнений [81, 82]

$$\tau_\theta \frac{\partial \theta}{\partial t} = l^2 \Delta \theta - q(\theta, \eta, A), \tag{9}$$

$$\tau_\eta \frac{\partial \eta}{\partial t} = L^2 \Delta \eta - Q(\theta, \eta, A), \tag{10}$$

где $\tau_\theta, \tau_\eta, l$ и L суть характерные времена и длины, а A — параметр, отвечающий за уровень возбуждения системы. Обычно предполагается, что

$$\frac{\partial q}{\partial \theta} < 0, \quad \frac{\partial Q}{\partial \eta} > 0. \tag{11}$$

Если условия (11) для уравнений (9), (10) выполняются, то при $\theta = \text{const}$ флуктуации ингибитора затухают, в то время как при $\eta = \text{const}$ флуктуации активатора нарастают. При исследовании различных моделей физических, химических и биологических систем, описываемых уравнениями (9) и (10), вид функций q и Q выбирается сравнительно простым. Например, [83–86]

$$q = \theta - B - A\theta^2 \eta^{-1}, \quad Q = \eta - C\theta^2, \tag{12}$$

или [87]

$$q = \theta - (B + \theta^2 \eta)(I + A)^{-1}, \quad Q = \eta \theta^2 - A\theta, \tag{13}$$

или [77]

$$q = \theta^3 - \theta - \eta, \quad Q = \theta + \eta + \frac{2}{3^{3/2}} - A. \tag{14}$$

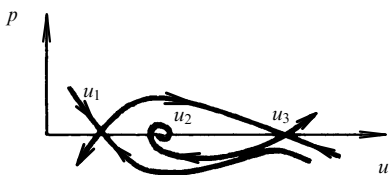


Рис. 5. Траектория на фазовой плоскости однокомпонентной модели

Модели (12) и (14) исходно созданы для описания процессов морфогенеза, а модель (13) — это хорошо известный "брюсселятор". Для (12)–(14) условия (11) выполняются.

Соответствующая уравнениям (9), (10) точечная система уравнений

$$\begin{aligned} \tau_\theta \frac{\partial \theta}{\partial t} &= -q(\theta, \eta, A), \\ \tau_\eta \frac{\partial \eta}{\partial t} &= -Q(\theta, \eta, A) \end{aligned} \tag{15}$$

обычно представляет собой релаксационную систему с N-образной характеристикой, которая может быть как ждущим генератором одиночных импульсов (рис. 4, в, з), так и автогенератором (рис. 4, д, е).

Для химических систем $l \neq 0$ и $L \neq 0$; для клеточных возбудимых мембран $L = 0$. Смысл переменных в уравнениях (9), (10) при этом таков: для возбудимых мембран θ — потенциал на мембране, η — проводимость медленной компоненты ионного тока; для химической возбудимой среды θ и η — концентрации реагентов.

Бегущие волны — простейший тип решений уравнений (9)–(10). Такие волны имеют собственную амплитуду, определяемую параметрами среды и не зависящую от начальных и краевых условий, а также — собственную скорость. Это сравнительно просто продемонстрировать на примере одномерного варианта уравнения (6):

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u). \tag{16}$$

После замены переменных $\xi = at - x$ (a — скорость волны) уравнение (16) приобретает вид

$$a \frac{du}{d\xi} = D \frac{d^2 u}{d\xi^2} + f(u), \tag{17}$$

$$u(-\infty) = u_1, \quad u(+\infty) = u_3. \tag{18}$$

Стандартная замена $du/d\xi = p$ переводит уравнение (17) в уравнение первого порядка

$$Dp \frac{dp}{du} - ap + f(u) = 0. \tag{19}$$

Если $f(u)$ имеет вид кубического полинома, т. е.

$$f(u) = -k(u - u_1)(u - u_2)(u - u_3),$$

то прямое интегрирование уравнения (19) позволяет найти значение скорости волны a [88]:

$$a = \sqrt{\frac{kD}{2}}(u_1 + u_3 - 2u_2).$$

Решение в виде уединенной автоволны, движущейся со скоростью a , соответствует сепаратрисе, идущей из седла u_1 в седло u_3 (рис. 5), т. е.

$$p = \text{const} \cdot (u - u_1)(u - u_3).$$

Амплитуда такой волны равна разности $u_3 - u_1$.

Скорость периодических волн зависит от их периода (T): она падает с уменьшением T [76, 77]. Анализ показывает, что стационарное распространение оказывается возможным лишь при $T > T_{\min}$. Зависимости T_{\min} и скорости периодических автоволн от параметров среды исследовались в работах [89, 90]. Распространение при $T < T_{\min}$ оказывается весьма своеобразным: волны распространяются без затухания, но не все; к примеру, выпадает (не распространяется) каждая третья или четвертая (в зависимости от T) волна. В двумерной неоднородной среде при этом могут возникать разрывы фронта волны. Эволюция этих разрывов часто приводит к формированию дополнительных источников волн — ревербераторов [76, 77, 79].

Существование T_{\min} обусловлено тем, что автоволна не может распространяться, пока не завершатся процессы восстановления, описываемые в уравнениях (9), (10) медленной переменной η . Характерное время восстановления называется рефрактерностью и связано с движением изображающей точки по левой ветви изоклины $\dot{\theta} = 0$ (рис. 4, в).

Таким образом, в течение рефрактерного периода, пока возбудимость не восстановлена, среда "помнит" о недавнем событии — прохождении автоволнового фронта. Именно это обстоятельство позволяет нам рассматривать рефрактерность как физический аналог кратковременной памяти.

Наличие рефрактерности объясняет аннигиляцию автоволн при столкновении (см. табл. I). Из-за того, что вслед за передним фронтом автоволны (на фазовой плоскости ему соответствует область перескока с левой ниспадающей ветви изоклины $\dot{\theta} = 0$ на правую; рис. 4, в, д) по возбудимой среде распространяется рефрактерный хвост, т.е. область, где возбуждение невозможно (область медленных движений на фазовой плоскости), в результате две автоволны не могут пройти одна сквозь другую — и гаснут. По этой же причине не наблюдается отражение автоволн от границ возбудимой среды.

Рефрактерность ("память" активной среды) в значительной мере обуславливает специфику автоволновых явлений, моделируемых уравнениями (9) и (10). Однако все богатство автоволновых явлений уравнения (9), (10) не охватывают. В частности, эти уравнения не описывают автоволны, формируемые элементами, которые сами обладают памятью (пример — популяционные автоволны).

Коренная математическая особенность автоволн, образуемых элементами с памятью, заключается в том, что они характеризуются функцией q , зависящей не только от функций $\theta(x, y, t)$ и $\eta(x, y, t)$, как в уравнениях (9), (10), но и от пространственных производных этих функций [13, 91]. Таким образом, даже по формальным признакам, подобные автоволны могут быть выделены в отдельный класс [91].

Что общего у этого класса автоволн с другими автоволнами? Какие новые специфические эффекты

могут обуславливаться памятью отдельных элементов? В данном обзоре представлены полученные недавно результаты исследований таких эффектов и продемонстрировано, что они играют существенную роль не только в процессах образования, распространения и формирования популяционных автоволн, а также в ходе развития диффузионной неустойчивости и в процессах морфогенеза (образования пространственных структур).

2. Популяционные волны как кооперативный ответ хемотаксисных бактериальных клеток

2.1. Феноменологическая модель

В середине 60-х годов Адлер и его сотрудники установили, что бактерии, локально инокулированные в питательную среду, могут формировать распространяющиеся популяционные волны (рис. 6) [31, 92–95]. Было показано, что эти волны представляют собой макроскопический феномен, порожденный микроэффектами клеточной памяти, а именно, изменением частоты 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 автоволна, легко различимая невооруженным глазом. Эта волна фактически делает видимой границу между областью пониженной концентрации аттрактанта (например, внутри расширяющегося кольцевого фронта на рис. 6) и той областью, где концентрация аттрактанта все еще остается высокой [25, 31, 92–95].

Математическая модель движения такой волны впервые была предложена в 1971 г. [96, 97].

Пусть $f(c)$ — средняя частота тамблинга при движении в заданном направлении, а c — средняя концентрация потребляемого бактериями аттрактанта, являющаяся функцией координаты x (в одномерном случае). Пусть $b(x)$ — плотность бактериальных клеток в точке x . Поток $J(x)$ таких клеток в единицу времени в направлении роста координаты x определяется выражением [96]

$$J(x) = \int_{x-\Delta}^x f\left(c\left(s + \frac{1}{2}\alpha\Delta\right)\right)b(s) ds - \int_x^{x+\Delta} f\left(c\left(s - \frac{1}{2}\alpha\Delta\right)\right)b(s) ds. \quad (20)$$

В (20) α — отношение эффективной длины бактериальной клетки к расстоянию (Δ), проходимому клеткой за единицу времени, так что эффективная длина клетки суть $\alpha\Delta$. Используя аппроксимацию, часто применяемую при теоретических исследованиях броуновского движения [98], запишем уравнение (20) в следующем виде:

$$J(x) \cong \Delta^2 \left[-f(c(x)) \frac{db}{dx} + (\alpha - 1) \frac{df}{dc} b(x) \frac{dc}{dx} \right],$$

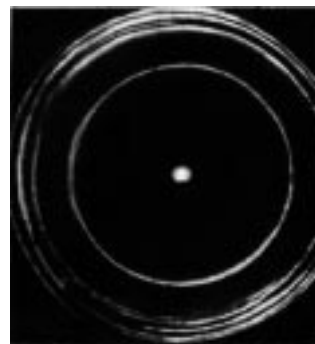


Рис. 6. Популяционная бактериальная волна в чашке Петри [25]

или (в таком приближении)

$$J(x) = -\mu \frac{db}{dx} + \chi b \frac{dc}{dx}. \quad (21)$$

В формуле (21) подвижность бактериальных клеток характеризуется коэффициентом

$$\mu(c) = \Delta^2 (\Delta t)^{-1} = f(c) \Delta^2, \quad (22)$$

где $\Delta t = 1/f(c)$ суть средний временной интервал между двумя последовательными тамблингами; хемотаксисный ответ бактерий на изменение окружения характеризуется коэффициентом

$$\chi(c) = (\alpha - 1) \Delta^2 \frac{df}{dc}, \quad (23)$$

где df/dc описывает изменение поведения бактерий как результат наличия у них кратковременной памяти. Из (22) и (23) следует, что

$$\chi(c) = (\alpha - 1) \frac{d\mu}{dc}.$$

Так как

$$\frac{\partial b}{\partial t} = -\vec{\nabla} \mathbf{J},$$

где [99]

$$\mathbf{J} = -\mu \vec{\nabla} b + \chi b \vec{\nabla} c,$$

то (для одномерного случая)

$$\frac{\partial b}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} \left(-\mu \frac{\partial b}{\partial x} + \chi b \frac{\partial c}{\partial x} \right). \quad (24)$$

Первый член в правой части уравнения (24) представляет собой движение бактерий в отсутствие хемотаксиса, а второй член описывает хемотаксисный ответ бактериальных клеток.

Концентрация питательного субстрата, являющегося аттрактантом для бактерий, изменяется в соответствии с модифицированным уравнением диффузии

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -k(c)b + D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}, \quad (25)$$

где первый член в правой части описывает потребление субстрата бактериальными клетками, D — коэффициент диффузии субстрата. Часто предполагается, что

концентрация субстрата достаточно высока и не лимитирует скорость его потребления, т. е. $k(c) = k_0 = \text{const}$. Предположив дополнительно, что в уравнении (24) $\mu(c) = \mu_0 = \text{const}$, $\chi(c) = \delta/c$ (в соответствии с законом Вебера–Фехнера, гласящим, что реакция на раздражитель пропорциональна его относительной интенсивности), а в уравнении (25) $D = 0$, можно получить [97], что

$$b(\xi) = \frac{u^2 c_\infty}{\mu_0 k_0 (\bar{\delta} - 1)} \exp(-\bar{\xi}) [1 + \exp(-\bar{\xi})]^{-\bar{\delta}/(\bar{\delta}-1)}, \quad (26)$$

$$c(\xi) = c_\infty [1 + \exp(-\bar{\xi})]^{-1/(\bar{\delta}-1)}, \quad (27)$$

где $\bar{\xi} = (u/\mu_0)\xi$ (u — постоянная скорость движения популяционной волны), $\xi = x - ut$, $\bar{\delta} = \delta/\mu_0$. Решение (26)–(27) получено при следующих граничных условиях:

$$b \rightarrow 0, \quad \frac{db}{d\xi} \rightarrow 0, \quad c \rightarrow c_\infty \quad \text{при} \quad |\xi| \rightarrow \infty.$$

Такое решение достаточно точно описывает наблюдавшееся в эксперименте [93] однородное (вдоль капилляра) движение локального уплотнения бактериальных клеток (популяционной волны) вследствие а) потребления аттрактанта бактериями и б) функционально связанного с их кратковременной памятью хемотаксисного ответа бактерий на постоянно возникающий в районе волнового фронта градиент аттрактанта.

В уравнении (24) хемотаксисный ответ задается выражением $V_{\text{ch}} b$, где

$$V_{\text{ch}} = \chi \frac{\partial c}{\partial x} \quad (28)$$

суть так называемая хемотаксисная скорость.

В последующем, т. е. после 1971 г., выражение для V_{ch} претерпело существенные изменения, связанные с накоплением новых экспериментальных данных. Так, например, в экспоненциальном градиенте аттрактанта формула (28) в предположении

$$X(c) = \frac{\delta}{c}$$

предсказывает $V_{\text{ch}} = \text{const}$, в то время как эксперименты продемонстрировали значительные изменения величины хемотаксисной скорости при этих условиях [100]. Анализируя данные экспериментов, Скрибнер и его коллеги модифицировали вид функции $\chi(c)$ таким образом, чтобы $\chi(c) \rightarrow 0$ при $c \rightarrow 0$, если только концентрация (c) потребляемого бактериями аттрактанта ниже некоторого порогового значения [101]. Липидус и Шиллер в 1976 г. предложили новый вид функции V_{ch} [102]:

$$V_{\text{ch}} = \delta \left(\frac{d}{dc} \frac{c}{k+c} \right) \frac{dc}{dx}, \quad (29)$$

где $\delta = \text{const}$, k — константа, определяющая хемотаксисную чувствительность, а именно, константа диссоциации связи аттрактант–рецептор. Выражение (29) хорошо соответствует результатам экспериментов, согласно которым хемотаксисный ответ пропорционален градиенту функции f концентрации аттрактанта, причем $f = c/(k+c)$ [103]. Тем не менее, как оказалось, вид функции f требует дальнейшего уточнения. Это связано с тем, что хемотаксисный ответ при высоких концентрациях аттрактанта (для серина более 10 мМ) не испыты-

вает насыщения, но продолжает возрастать [104]. В соответствии с такой особенностью хемотаксисного ответа было предположено, что [105]

$$V_{\text{ch}} = \chi_M \left(\frac{d}{dc} \frac{c^n}{k^n + c^n} \right) \frac{dc}{dx}, \quad n = \frac{1}{2}. \quad (30)$$

Вид функции (30) может отражать существование гетерогенной популяции рецепторов с разным химическим сродством к одному и тому же аттрактанту [105]. Наконец, в работе [106] была предложена математическая модель, позволяющая описывать хемотаксисные ответы бактериальных клеток на более чем один химический стимул. При этом

$$V_{\text{ch}} = v_0 \sum_i \left[\frac{d}{dc_i} \frac{(c_i/c_i^s)^2}{1 + (c_i/c_i^s)^2} \right] \frac{dc_i}{dx}, \quad (31)$$

где v_0 — так называемый "хемотаксисный потенциал", а c_i^s — некоторая пороговая концентрация аттрактанта.

2.2. Теория Завальского

Модель (24), (25), где $V_{\text{ch}} = (\delta/c)\partial c/\partial x$, равно как и ее модификации (29)–(31), очевидно, носит феноменологический характер. В середине 80-х годов Завальского и его коллегам удалось вывести уравнения (24), (25) из более фундаментальных кинетических уравнений [107–109].

Согласно модели Завальского, движение бактериальной популяционной волны описывается уравнением следующего вида [108]:

$$\frac{\partial f(\mathbf{r}, \mathbf{n}, t)}{\partial t} + V \mathbf{n} \nabla f(\mathbf{r}, \mathbf{n}, t) = -\gamma \left(V, \mathbf{n}, \frac{\partial c}{\partial t}, \nabla c \right) f(\mathbf{r}, \mathbf{n}, t) + \frac{1}{4\pi} \int_{\mathbf{n}} \gamma \left(V, \mathbf{n}, \frac{\partial c}{\partial t}, \nabla c \right) \beta(\mathbf{n}, \mathbf{n}') f(\mathbf{r}, \mathbf{n}', t) d\mathbf{n}', \quad (32)$$

где f — плотность распределения клеток, движущихся в направлении \mathbf{n} в бесконечно малой окрестности точки \mathbf{r} в момент времени t ; γ — частота тамблинга, $\beta(\mathbf{n}, \mathbf{n}')$ — вероятность того, что бактерия, двигавшаяся в процессе ровного плавания в направлении \mathbf{n} , будет после тамблинга двигаться в направлении \mathbf{n}' . Вслед за Завальским [109] будем считать, что хемотаксисная скорость задается формулой (29) и определяется изменением относительного числа (N) рецепторов, связанных с молекулами аттрактанта. Иными словами,

$$\frac{dN}{dt} = \frac{k}{(k+c)^2} \frac{dc}{dt}, \quad (33)$$

где (в одномерном случае) [103]

$$\frac{dc}{dt} = \frac{\partial c}{\partial t} + V_v \frac{\partial c}{\partial x}. \quad (34)$$

В уравнении (34) $V = \text{const}$ — это скорость движения бактерий в среде с постоянным градиентом концентрации хемотаксисного агента, причем направление градиента составляет с осью x угол, косинус которого равен v ; $\partial c/\partial t$ определяется уравнением (25). Из (33) и (34) следует, что

$$\frac{dN^*}{dt} = \frac{kN_0}{(k+c)^2} V_v \frac{\partial c}{\partial x}, \quad (35)$$

где N^* — абсолютное число связанных рецепторов, N_0 — общее число рецепторов для данного хемотропического фактора. При выводе формулы (35) учитывалось то обстоятельство, что в соответствии с имеющимися экспериментальными данными $\partial c/\partial t \ll V\nu \partial c/\partial x$ [109]. Переход от уравнения (33) к уравнению (35) фактически означает переход от "временной" рецепции к рецепции пространственной.

Согласно экспериментальным данным [68], функция γ из уравнения (32) может быть определена следующим образом:

$$\gamma = \gamma_0 \exp\left(-\alpha \frac{dN^*}{dt}\right), \quad (36)$$

где α — коэффициент пропорциональности, зависящий от выбора бактериального штамма, а также — от типа рецептора (т.е. от потребляемого бактериями субстрата). С учетом (35) формула (36) записывается в виде

$$\gamma = \gamma_0 \exp(-\Psi\nu), \quad (37)$$

где

$$\Psi = \frac{\alpha N_0 k}{(k+c)^2} V \frac{\partial c}{\partial x}. \quad (38)$$

"Микроскопические" параметры, входящие в формулу (38), могут быть, в принципе, определены экспериментально.

Для построения функции $\beta(\mathbf{n}, \mathbf{n}')$ из уравнения (32) Завальский [109] использовал результаты экспериментальных исследований Берга и Брауна [23]; он аппроксимировал функцию β следующим полиномом третьей степени:

$$\beta(\mathbf{n}, \mathbf{n}') = 3\pi(1 + 4\langle \mathbf{n}, \mathbf{n}' \rangle - \langle \mathbf{n}, \mathbf{n}' \rangle^2 - 4\langle \mathbf{n}, \mathbf{n}' \rangle^3), \quad (39)$$

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

После подстановки формул (37) и (39) в уравнение (32) в диффузионном приближении можно получить [109]

$$\frac{\partial b}{\partial t} - \frac{V}{3} \frac{\partial}{\partial x} \left[\frac{1}{\omega_1^1} \left(V \frac{\partial b}{\partial x} + \omega_0^1 b \right) \right] = 0, \quad (40)$$

где

$$\omega_0^1 = -\frac{1}{5} \left(\Psi + \frac{1}{10} \Psi^3 + \frac{1}{280} \Psi^5 + \frac{1}{15120} \Psi^7 + \dots \right), \quad (41)$$

$$\omega_1^1 = \frac{1}{5} \left(1 + \frac{1}{6} \Psi^2 + \frac{1}{120} \Psi^4 + \frac{1}{5040} \Psi^6 + \dots \right) + \frac{2}{75} \left(\Psi^2 + \frac{1}{14} \Psi^4 + \frac{1}{504} \Psi^6 + \dots \right), \quad (42)$$

а b — концентрация бактериальных клеток. Интересно, что уравнение (40) с коэффициентами (41) и (42) было выведено без каких-либо ограничений на величину градиента концентрации субстрата — хемотропического фактора, который согласно формуле (38) определяет функцию Ψ в равенствах (41) и (42). В частности, если производная $\partial c/\partial x$ настолько мала, что $\Psi \ll 1$, в разложениях (41) и

(42) можно пренебречь членами высокого порядка, и тогда уравнение (40) может быть сведено к следующему виду [109]:

$$\frac{\partial b}{\partial t} - \frac{5V^2}{3\gamma_0} \frac{\partial^2 b}{\partial x^2} + \frac{V}{3} \Psi \frac{\partial b}{\partial x} + \frac{V}{3} \frac{\partial \Psi}{\partial x} b = 0. \quad (43)$$

Уравнение (43) по форме совпадает с феноменологическим уравнением (24), но, в отличие от него, в (43) все функциональные параметры имеют четко определенный физический смысл. При $\Psi \geq 1$ переход от уравнения (40) к уравнению (43) может оказаться неправомерным. В таком случае коэффициенты μ и χ , используемые в уравнении (24), не могут быть выражены через простые аналитические функции параметров отдельной бактериальной клетки.

2.3. Теория Риверо

Другая попытка описать миграцию бактериальных популяций в терминах свойств отдельных бактерий была предпринята Риверо с сотрудниками [110]. Им удалось получить формулы, связывающие коэффициент подвижности бактериальных клеток μ (см. уравнение (22)) и хемотаксисную скорость со скоростью отдельных бактерий и вероятностями их тамблинга. Кратко рассмотрим этот подход.

Обозначим через n^+ число клеток, движущихся в направлении $+x$, и через n^- — число клеток, движущихся в направлении $-x$. Пусть V — скорость бактерий. В такой одномерной модели V составляет $1/\sqrt{3}$ часть истинной скорости бактериальных клеток [111]. Пусть p^+ суть вероятность того, что клетка, плывущая в направлении $+x$, испытает тамблинг и изменит направление движения; для клетки, движущейся в направлении $-x$, соответствующая вероятность составляет p^- . Из факта сохранения общего числа (b) клеток (в отсутствие размножения) следует

$$\frac{\partial n^+}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} (Vn^+) = p^- n^- - p^+ n^+, \quad (44)$$

$$\frac{\partial n^-}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x} (Vn^-) = p^+ n^+ - p^- n^-, \quad (45)$$

$$b = n^+ + n^-, \quad (46)$$

$$J = V(n^+ - n^-), \quad (47)$$

где J — поток бактериальных клеток (выше дано другое определение (см. формулу (20))). Из уравнений (44)–(47) легко получить следующее выражение:

$$\frac{\partial J}{\partial t} - \frac{1}{V} J \frac{\partial s}{\partial t} = -J(p^+ + p^-) - V \frac{\partial}{\partial x} (Vb) - Vb(p^+ - p^-). \quad (48)$$

Предположим, что скорость V не зависит от концентрации аттрактанта (это верно для широкой области значений концентраций [22, 112]). Предположим также, что поток бактерий достиг равновесного значения (время, требуемое для этого, должно существенно превышать величину $(p^+ + p^-)^{-1}$). Тогда, как следует из уравнения (48),

$$J = -\frac{V^2}{p^+ + p^-} \frac{\partial b}{\partial x} + \frac{V(p^- - p^+)}{p^+ + p^-} b. \quad (49)$$

Вид формулы (49) сходен с феноменологическим выражением

$$J = -\mu \frac{\partial b}{\partial x} + V_{\text{ch}} b, \quad (50)$$

которое легко получить из уравнения (24) и равенства (28). Прямое сравнение формул (49) и (50) показывает, что

$$\mu = \frac{V^2}{p^+ + p^-}, \quad (51)$$

$$V_{\text{ch}} = \frac{V(p^- - p^+)}{p^+ + p^-}. \quad (52)$$

Формулы (51) и (52) демонстрируют функциональную зависимость "макроскопических" величин μ и V_{ch} от характеристик одиночных клеток: V , p^+ и p^- . Величины μ и V_{ch} можно выразить также через изменение относительного числа (N) рецепторов бактериальных клеток, связанных с молекулами аттрактанта. Для этого учтем, что:

а) изменение числа N связанных рецепторов в общем случае происходит как в результате изменения концентрации аттрактанта со временем, так и в результате пространственных изменений этой концентрации вокруг бактериальной клетки, плывущей со скоростью V ; следовательно,

$$\frac{dN}{dt} = \frac{\partial N}{\partial t} + V \frac{\partial N}{\partial x}; \quad (53)$$

б) направление движения клеток после тамблинга не является полностью случайным [23], так что [113]

$$p^{+/-} = \gamma \frac{1 - \varphi}{2} \quad (54)$$

(для бактерий *E. coli*, демонстрирующих хемотаксисный ответ на изменение концентрации какой-либо аминокислоты, величина φ близка к 0,3 [113]); в формуле (54), как и в уравнении (32), γ — частота тамблинга;

в) в соответствии с формулой (36)

$$\gamma = \gamma_0 \left(-\alpha_0 \frac{dN}{dt} \right), \quad (55)$$

где $\alpha_0 = \alpha N_0$ (N_0 — это, как и в формуле (35), общее число рецепторов для данного хемотаксиса).

Подстановка уравнений (53) и (55) в формулу (54), а затем, полученного в результате этого выражения, в формулы (51) и (52) дает следующий окончательный результат [110]:

$$\mu = \frac{V^2}{(1 - \varphi)\gamma_0} \exp\left(\alpha \frac{dN}{dc} \frac{\partial c}{\partial t}\right) \operatorname{sech}\left(\alpha V \frac{dN}{dc} \frac{\partial c}{\partial x}\right), \quad (56)$$

$$V_{\text{ch}} = V \tanh\left(\alpha V \frac{dN}{dc} \frac{\partial c}{\partial x}\right). \quad (57)$$

Величина dN/dc в формулах (56)–(57) отражает изменение числа связанных рецепторов в зависимости от изменения концентрации аттрактанта. В соответствии с уравнением (33)

$$\frac{dN}{dc} = \frac{k}{(k + c)^2} \quad (58)$$

(k — константа диссоциации связи "аттрактант—рецептор").

И модель Завальского, и модель Риверо позволяют описать влияние клеточной памяти, лежащей в основе хемотаксиса отдельных бактерий, на формирование макроскопических динамических структур — популяционных волн. Задачей будущих исследований является выяснение вопроса, как эти модели соотносятся между собой и с экспериментами *in vivo*. В связи с этим представляют интерес результаты работы [114], где показано, что модель Риверо удовлетворяет экспериментальным данным, полученным ранее в работе [100], а именно, она достаточно точно описывает как профиль бактериальных популяционных волн, так и зависимость скорости этих волн от концентрации субстрата-аттрактанта.

В заключение отметим, что как уравнения (40), (43), полученные Завальским, так и уравнение Риверо (49) применимы, строго говоря, только для анализа одномерных режимов распространения популяционных волн. Тем не менее трудно переоценить эпистемологическое значение этих теорий, поскольку они служат теоретическим базисом феноменологических уравнений, таких как (24), (25) или им подобных. Экстраполяция результатов анализа одномерных моделей на случаи двух и трех измерений (реализуемая, например, искусственным путем — редукцией скорости клеток в \sqrt{n} раз, где n — число измерений [115]) не имеет достаточного теоретического обоснования, но, как оказалось, неплохо соответствует имеющимся экспериментальным данным [116, 117].

В целом теория автоволн, формируемых элементами с памятью, пока еще далека от завершения.

3. Взаимодействие бактериальных популяционных волн и образование статических пространственных структур

3.1. Ω - и $K\Omega$ -структуры

Итак, как мы видели выше, подвижные бактериальные клетки, посеянные на полужидкий агар, могут формировать волновые фронты, характеризующиеся повышенной плотностью микроорганизмов. Миграция таких фронтов может рассматриваться как распространение автоволны и описываться автоволновыми уравнениями типа "реакция—диффузия" [91, 107–110, 118].

Интересно, что сближение бактериальных волн может инициировать формирование неподвижных, стационарных структур — демаркационных зон. Такие зоны разделяют отдельные бактериальные сообщества, препятствуя формированию сплошного бактериального газона [119–121].

В работе [121] было показано, что демаркационные зоны могут возникать после столкновения и последующего взаимного отражения фронтов (колец хемотаксиса). В таком случае они располагаются вдоль линий фронтального столкновения (рис. 7). Отражение, равно как и излучение нескольких последовательных автоволновых бактериальных фронтов, происходит в результате "переключения" бактерий с потребления одного субстрата (концентрация которого в зоне посева, а также в зоне сближения фронтов падает практически до нуля) на потребление другого [13, 122]. Формируемые при этом

стационарные демаркационные зоны будем называть Ω -структурами [123].

Другой тип демаркационных зон (назовем их $K\Omega$ -структурами [124]) наблюдается в тех экспериментах, где волновые фронты (кольца хемотаксиса), формируемые различными бактериальными сообществами, не могут вступить в непосредственный контакт друг с другом [119, 120]. Фронты при этом не сталкиваются (рис. 8).

Таким образом, сближающиеся в результате распространения популяционных автоволн бактериальные сообщества могут образовывать два типа статичных пространственных структур: Ω и $K\Omega$. Характерно, что трансформация Ω -структур в $K\Omega$ -структуры может вызываться уменьшением подвижности бактериальных клеток (например, за счет увеличения концентрации агара).

Формирование $K\Omega$ -структур (в отличие от Ω -структур) происходит за счет разрыва сближающихся фронтов, которые затем расходятся в направлениях, перпендикулярных к линии, соединяющей точки инокуляции (посева); тем самым они "отслеживают" границы демаркационной зоны (рис. 8, *a–в*). Вторые кольца хемотаксиса, распространяющиеся вслед за первыми, также не могут преодолеть эту демаркационную зону (рис. 8, *з*). Зона сохранялась и спустя 10–15 часов после ее формирования (рис. 8, *д*).

Оба указанных выше механизма образования демаркационных зон характеризуются различной структурой волновых картин при сближении популяционных волн. При формировании Ω -структур, как видно из рис. 7, *б*, в точках пересечения колец хемотаксиса плотность бактерий заметно выше, чем на других участках. При формировании $K\Omega$ -структур этот эффект отсутствует.

Нам удалось показать, что тип структуры определяется различными внешними факторами, а именно, не

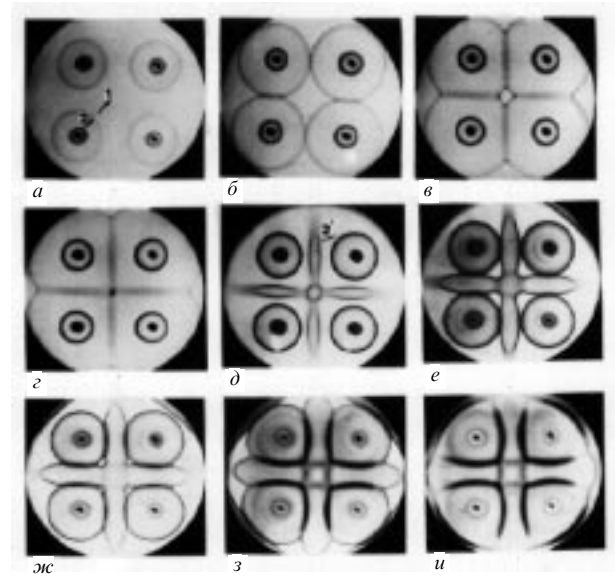


Рис. 7. Формирование бактериальных Ω -структур [123]. *a* — Сближающиеся кольца хемотаксиса. *б–з* — Их столкновение. *д* — Их "отражение" от области столкновения. *е* — Столкновение отраженных автоволн со вторыми волнами хемотаксиса. *ж–и* — Формирование стационарной крестообразной структуры

только концентрацией агара, но и начальными значениями pH питательной среды. На рис. 9 представлены результаты экспериментов, демонстрирующие тип структуры: Ω или $K\Omega$ в зависимости от pH питательной среды и концентрации агара. Отчетливо прослеживаются две области, характерные для каждой из структур. Видно, что генезис $K\Omega$ -структур характеризуется меньшими (в сравнении с Ω -структурами) скоростями расширения колец хемотаксиса. А именно, фронты

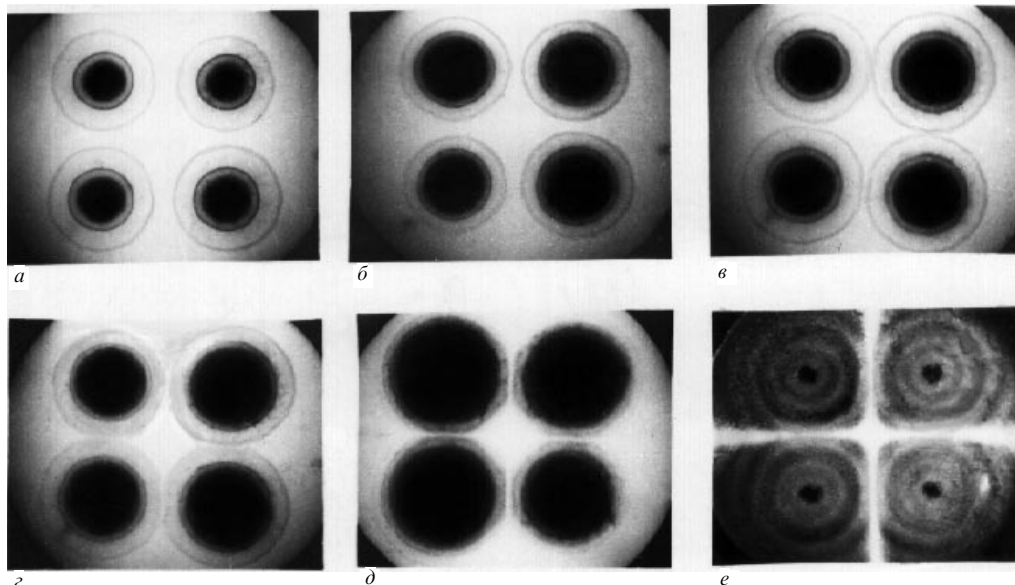


Рис. 8. Формирование бактериальных $K\Omega$ -структур. *a* — Два кольца хемотаксиса, расширяющиеся из точек инокуляции [125]. *б, в* — Формирование крестообразной волновой картины при сближении бактериальных популяционных волн. *з* — Вторые кольца хемотаксиса не способны проникнуть в демаркационную зону. *д* — Бактериальные газоны, расширяющиеся вслед за кольцами хемотаксиса, также не могут проникнуть в демаркационную зону. Внутри каждого бактериального газона видны характерные стационарные кольца, терпящие разрыв на границах демаркационной зоны (*е*)

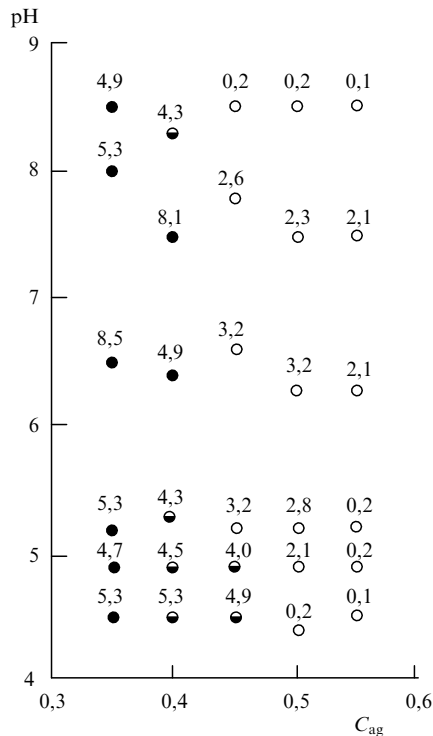


Рис. 9. Зависимость типа структур, возникающих при автоволновом взаимодействии сближающихся хемотаксисных популяций *E. coli*, от параметров питательной среды — ее pH и плотности агара C_{ag} [125]. Темные кружки соответствуют Ω -структурам, светлые — $K\Omega$ -структурам. Наполовину зачерненные кружки обозначают такие режимы, при которых тип структуры зависит не только от pH и C_{ag} , но также от расстояния между точками инокуляции. Над кружками указаны средние значения скоростей (мм ch^{-1}) расширения соответствующих колец хемотаксиса

не сталкиваются, когда их средняя скорость меньше критического значения, которое составляет около 4 мм ch^{-1} [124]. Так, к примеру, никогда не сталкиваются (и не образуют Ω -структуры) популяционные волны, формируемые клетками *Halobacterium halobium*, скорость которых по крайней мере на порядок меньше критической [125].

Переход от одного типа структуры к другому при вариации параметров (например, C_{ag} и pH) может быть связан как с изменением во времени интегральных, не зависящих от бактерий свойств питательной среды (ее структуры, вязкости), так и с ее локальными изменениями под воздействием самих микроорганизмов. В работе [124] было показано, что последняя причина является определяющей, а именно различия в типах пространственных структур, по-видимому, обуславливаются влиянием бактерий на питательную среду в местах сближения фронтов. Характер такого влияния потребовал специального изучения.

Было высказано предположение, что тип структуры зависит от подвижности бактерий, которая, в свою очередь, регулируется параметрами внешней среды: C_{ag} и pH [124]. Действительно, как видно из рис. 9, возникновение $K\Omega$ -структур, в отличие от Ω -структур, характеризуется меньшими скоростями расширения колец хемотаксиса, что может быть связано с уменьшением подвижности бактерий при соответствующих (см. рис. 9) значениях pH и концентрации агара. Контрастность колец хемотаксиса при скоростях, меньших критиче-

ской, также существенно меньше и заметно уменьшается с увеличением их диаметра. Это, очевидно, свидетельствует о том, что формирование $K\Omega$ -структур характеризуется не только падением подвижности бактерий, но и уменьшением скорости их размножения. Уменьшение подвижности бактерий делает вероятным рост концентрации репеллентов, продуктов метаболизма, непосредственно перед медленно движущимся кольцом хемотаксиса. Такие вещества, вызывающие отрицательный таксис бактерий, могут помешать сближению фронтов [124]. Действие этих веществ может быть как прямым, так и опосредованным — через локальные изменения pH среды. В пользу последней возможности свидетельствует факт изменения pH в областях, охваченных распространяющимися бактериальными популяционными волнами [126, 127]. Другой возможный механизм генезиса $K\Omega$ -структур — это появление дефицита питательных веществ перед медленно сближающимися кольцами хемотаксиса [128]. Дальнейшие исследования выявили механизмы морфогенеза, обусловленного сближающимися популяционными автоволнами: Ω - и $K\Omega$ -подобными.

Интересно, что понятия Ω - и $K\Omega$ -автоволн вначале были введены для описания автоволн, образуемых элементами, которые не обладают памятью. Такие автоволны (как, например, концентрационные волны в реакции Белоусова–Жаботинского [76, 77, 79, 81, 82, 129–131]) математически могут быть описаны уравнениями (4), (5).

Кернером и Осиповым было показано, что уравнения (4), (5) описывают два существенно различных типа автоволн. При этом управляющим параметром является $\varepsilon = l/L$ [81]. Свойства таких автоволн, которые распространяются по среде, где $\varepsilon \ll 1$ ($K\Omega$ -волн), радикально отличаются от свойств автоволн, распространяющихся по среде, где $\varepsilon > 1$ (Ω -волн) [81]. В частности, как известно, сходящиеся Ω -волны аннигилируют [76, 77, 79, 87, 129–134], в то время как $K\Omega$ -волны — нет [81]. Это обусловлено тем, что для $K\Omega$ -волн $L \gg l$; это означает, что впереди волнового $K\Omega$ -фронта бежит "диффузионный предшественник" — рефрактерная область размером $\sim L$ [81, 135]. В результате две сближающиеся $K\Omega$ -волны начинают взаимодействовать на расстояниях, заметно превышающих толщину фронта ($\sim l$).

Естественен вопрос: может ли математическая модель бактериальных популяционных волн (т.е. автоволн, формируемых клетками, обладающими памятью и, как следствие, хемотаксисом) описать как Ω -, так и $K\Omega$ -волны? Ответ не очевиден. Действительно, такая модель существенно отличается от классической модели (9)–(10). Чтобы продемонстрировать это, рассмотрим следующую модель бактериальной популяционной автоволны [118]:

$$\frac{\partial b}{\partial t} = r(p)b + \nabla[\lambda(p)\nabla b - v\nabla(X(p)b\nabla p)], \quad (59)$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -r(p)b + \Delta p, \quad (60)$$

где

$$\nabla \equiv \frac{\partial}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y}, \quad \Delta \equiv \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2},$$

t — время, b — плотность бактериальных клеток, p — концентрация потребляемого бактериями аттрактанта.

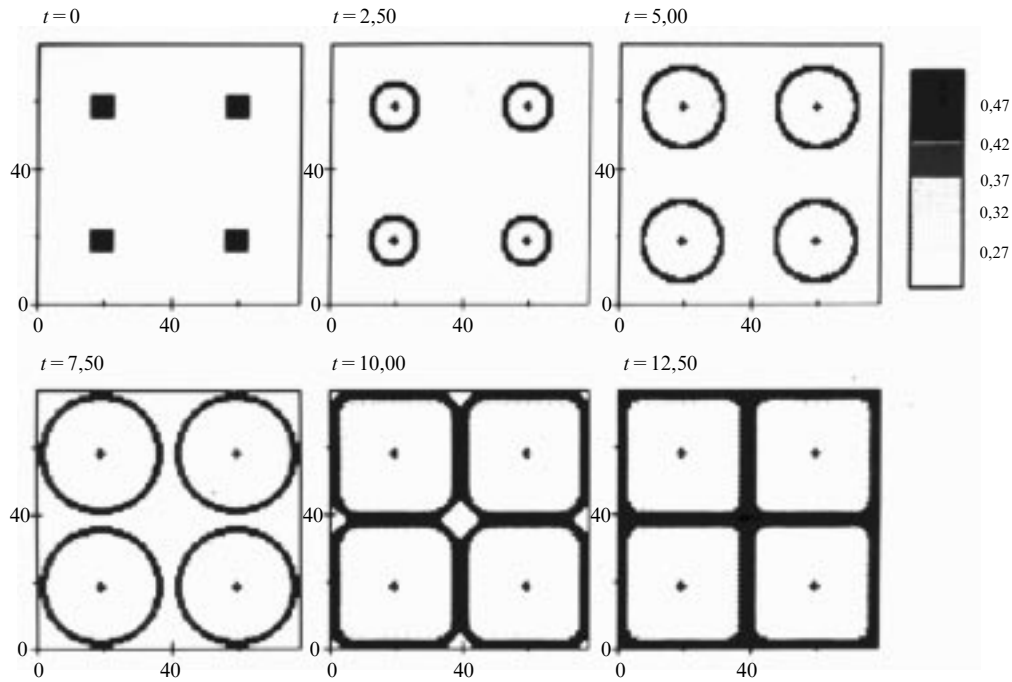


Рис. 10. Формирование крестообразной статичной структуры, характеризуемой повышенной бактериальной плотностью, в результате столкновения Ω -подобных популяционных волн [119]; шкала в правой части рисунка соответствует плотности бактерий

Первые слагаемые в уравнениях (59) и (60) описывают рост числа клеток и потребление ими субстрата соответственно. При этом скорость роста числа клеток

$$r(p) = p(p + P_r)^{-1}, \quad (61)$$

где P_r — константа Моно [131]. Второе слагаемое в уравнении (59) описывает хаотическое движение бактерий в отсутствие хемотаксисных эффектов. При этом подвижность бактерий

$$\lambda(p) = \begin{cases} \lambda_0 & \text{при } p > p_0, \\ \lambda_0 \frac{p}{p_0} & \text{при } p \leq p_0, \end{cases} \quad (62)$$

где p_0 и λ_0 — константы. Из формулы (62) видно, что падение концентрации субстрата p (при $p \leq p_0$) сопровождается уменьшением подвижности бактерий. Третье слагаемое в уравнении (59) описывает хемотаксисную реакцию бактериальных клеток на градиент субстрата-хемoeffектора ∇p . Если хемoeffектор является аттрактантом, то клетки, сравнивая его концентрации в соседних точках (эффект бактериальной памяти; см. формулу (5)), постепенно смещаются в область более высокой концентрации p . Константа v описывает силу хемотаксисного ответа бактериальных клеток, а $X(p)$ суть хемотаксисная чувствительность бактерий. Она описывается следующей функциональной зависимостью:

$$\chi(p) = \begin{cases} p^{-1} \text{ или } P_k(p + P_k)^{-2} & \text{при } p > p_0, \\ \frac{(p/p_0)^i}{p} & \text{при } p \leq p_0, \end{cases} \quad (63)$$

где P_k — константа диссоциации мембранных рецепторов того или иного бактериального хемoeffектора.

Из уравнений (59) – (62) с очевидностью следует, что миграция бактериальных популяционных автоволн зависит не только от функций $b(x, y, t)$ и $p(x, y, t)$, но и от их

пространственных производных. Этим модель (59) – (60) и ей подобные (например, модель (24), (25)) отличаются от классических моделей (4)–(9). И это отличие — не единственное. Так, например, хаотическое движение бактерий, в отличие от хаотического движения молекул реагентов, описываемого диффузионными членами в уравнениях (4) и (5), характеризуется не константой, а функциональной зависимостью $\lambda(p)$ (см. формулу (62)). Кроме того, в отличие от модели (9)–(14), в которой обычно предполагается, что $\tau_\theta \ll \tau_\eta$ [81], в модели (59), (60) характеристическое время изменения плотности бактерий b есть величина того же порядка, что и характеристическое время изменения концентрации питательного субстрата p .

Численное решение модели (59)–(63) показало, что эта модель, характеризующая распространение бактериальных популяционных волн, способна описывать как сталкивающиеся (Ω -подобные), так и не сталкивающиеся ($K\Omega$ -подобные) волны [118, 123].

Рис. 10 иллюстрирует поведение Ω -подобных автоволновых решений уравнений (59), (60). Как видно из этого рисунка, автоволны, возникшие в четырех точках двумерной среды, при сближении сталкиваются. В результате формируется крестообразная статичная структура, характеризующаяся **повышенной** (по сравнению с ее окружением) плотностью бактерий.

Рис. 11 показывает динамику пространственно-временных изменений плотности бактерий и концентрации потребляемого бактериальными клетками субстрата вдоль линии, соединяющей два источника Ω -подобных волн. Можно видеть, что в момент их столкновения концентрация субстрата в этой области еще не равна нулю, и требуется некоторое время, чтобы она упала до нулевой отметки.

Рис. 12 демонстрирует $K\Omega$ -подобную динамику популяционных волн, полученную при решении тех же

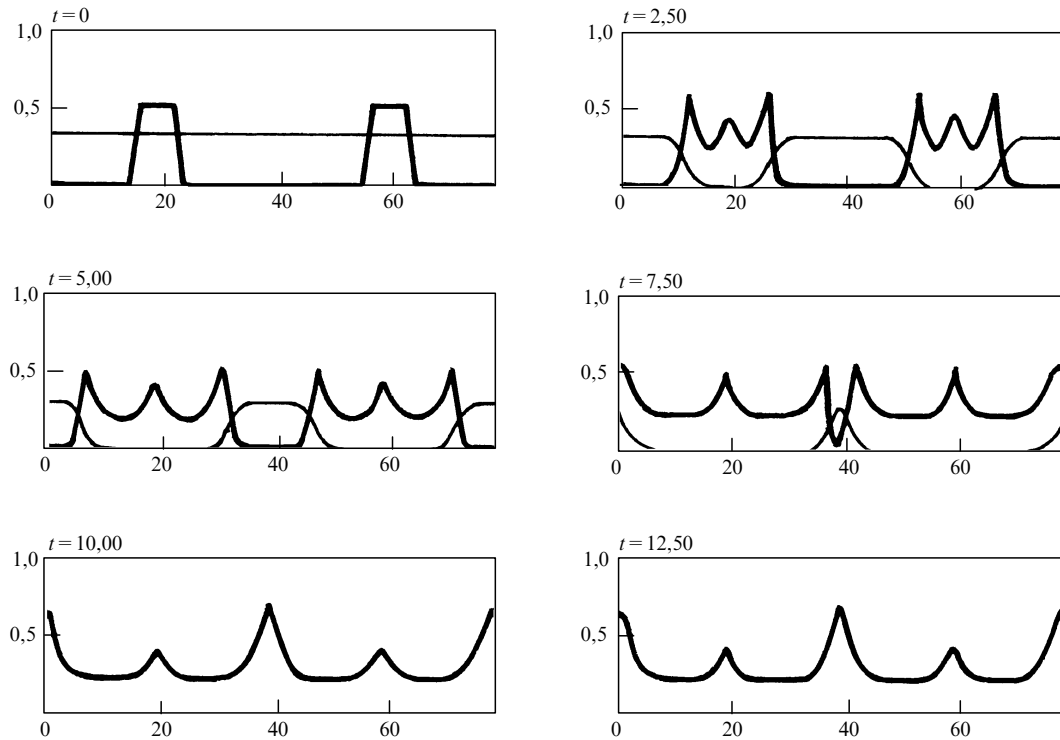


Рис. 11. Динамика изменений плотности бактерий b (толстые линии) и концентрации субстрата p (тонкие линии), потребляемого бактериями, при сближении Ω -подобных волн [119]

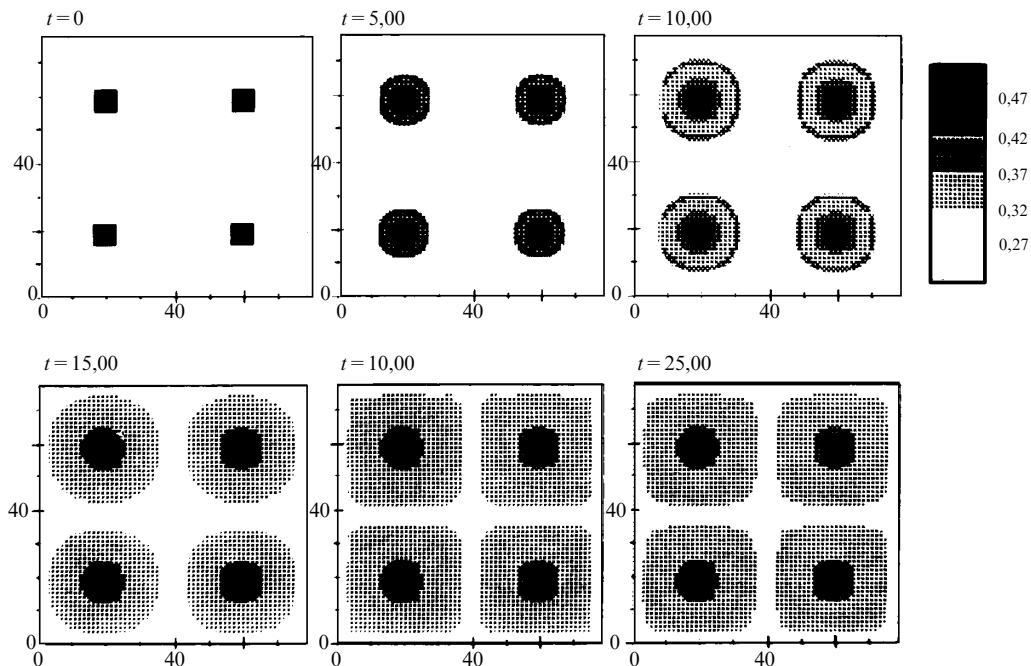


Рис. 12. Формирование крестообразной статической структуры, характеризуемой пониженной плотностью бактерий, при сближении двух $K\Omega$ -подобных бактериальных волн [119]. Шкала в правой части рисунка соответствует плотности бактерий

уравнений (59), (60). Можно видеть, что $K\Omega$ -подобные волны формируют крестовидную статическую структуру, характеризующуюся пониженной (по сравнению с ее окружением) плотностью бактерий. Таким образом, пространственные структуры, формируемые $K\Omega$ -подобными волнами, качественно отличаются от структур, образуемых при столкновении Ω -подобных волн.

Рис. 13 демонстрирует динамику изменений b и p вдоль линии, соединяющей два источника $K\Omega$ -подобных волн. Видно, что амплитуда $K\Omega$ -подобных волн падает в ходе их сближения вдоль этой линии. Очевидно, такое падение связано с формированием демаркационной зоны, разделяющей две сближающиеся популяции; при сближении популяционные волны расходятся в направ-

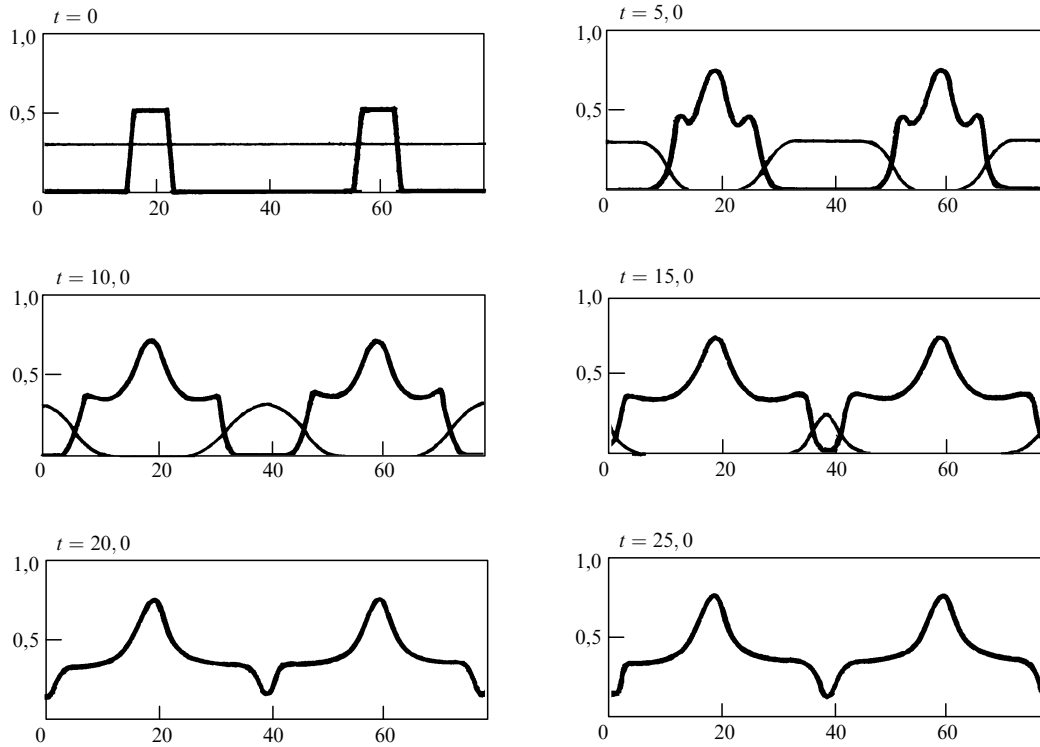


Рис. 13. Динамика плотности бактерий b (толстые линии) и концентрации субстрата p (тонкие линии) для КΩ-подобных популяционных волн [119]

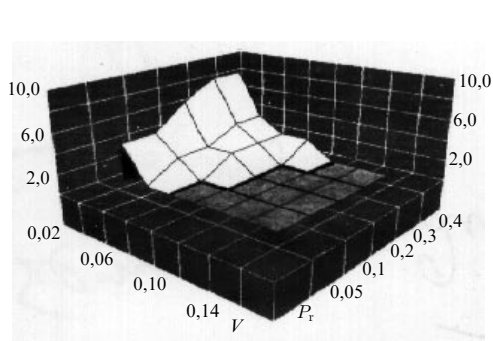


Рис. 14. Зависимость ширины демаркационной зоны δ (ось z) от параметров v и P_T ; $\chi(p) = 1/p$. Затемненная область соответствует Ω-режиму [119]

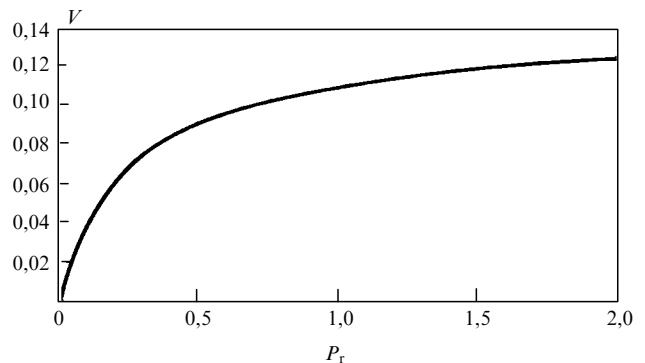


Рис. 15. Граница, разделяющая две области — Ω и КΩ — в пространстве (v, P_T) [119]

лениях, перпендикулярных к линии, связывающей источники этих волн, "отслеживая" границы демаркационной зоны (см. рис. 12).

Как видно из рис. 13, демаркационная зона характеризуется следующими двумя условиями: 1) $b_{zone} \rightarrow 0$; 2) $p_{zone} \rightarrow 0$. Первое из этих условий может рассматриваться как определение КΩ-подобных волн, в то время как второе позволяет нам заключить, что само формирование демаркационных зон (где $p_{zone} = 0$) обусловливается постепенным падением до нуля концентрации субстрата в ходе взаимного сближения популяционных волн. Как видно из уравнений (62), (63), подвижность бактерий и их хемотаксисный ответ при этом также существенно уменьшаются, что предотвращает столкновение таких волн.

Как Ω-подобные, так и КΩ-подобные волны являются решениями одной и той же системы уравнений (59), (60).

Переход от одного типа волн к другому происходит в результате соответствующих изменений параметров v , P_k и P_T , от которых зависят хемотаксисный ответ бактерий и скорость их роста (см. формулы (59), (61) и (63)).

Рис. 14 демонстрирует зависимость ширины (δ) демаркационной зоны от параметров v и P_T в предположении, что $\chi(p) = 1/p$ (см. формулу (63)). Видно, что δ изменяется от 0 (Ω-подобный режим) до $\cong 8,0$. Переход от Ω-подобного к КΩ-подобному режиму распространения популяционной автоволны происходит при уменьшении v и увеличении P_T , т.е. тогда, когда и хемотаксисный ответ клеток, и скорость их размножения уменьшаются (рис. 15).

Рис. 16 показывает полученную нами зависимость $\delta(v, P_T)$ в предположении, что $\chi(p) = P_k/(p + P_k)^2$ (см. формулу (63)). При этом переход от Ω-подобного

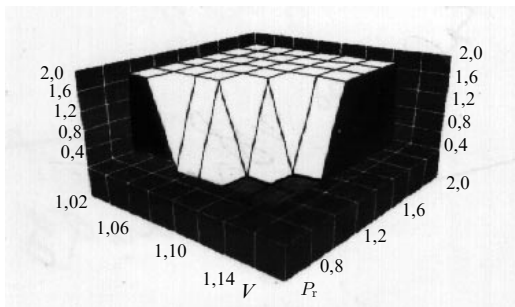


Рис. 16. Зависимость ширины демаркационной зоны δ (ось z) от параметров v и P_r ; $\chi(p) = P_k/(p + P_k)^2$, $P_k = 0, 1$. Затемненная область соответствует Ω -режиму [119]

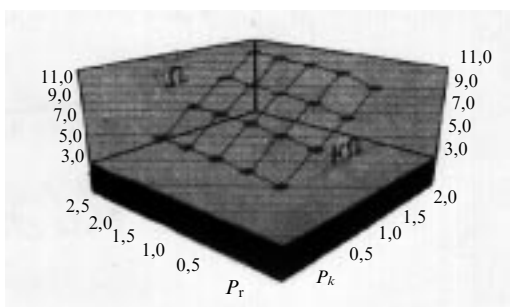


Рис. 17. Двумерная поверхность, разделяющая две области — Ω и $K\Omega$ — в пространстве (v, P_k, P_r) [119]

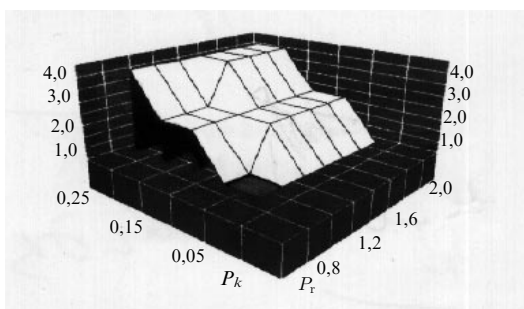


Рис. 18. Зависимость ширины демаркационной зоны δ (ось z) от параметров P_k и P_r ; $v = 1, 1$. Затемненная область соответствует Ω -режиму [119]

к $K\Omega$ -подобному режиму осуществляется более резко (ср. с рис. 14).

Рис. 17 четко демонстрирует деление пространства v, P_k, P_r на две области — Ω и $K\Omega$. В случае, когда $\chi(p) = P_k/(p + P_k)^2$, хемотаксисный ответ зависит уже не от одного, а от двух параметров: v и P_k . Вследствие этого изменения ширины демаркационной зоны δ в зависимости от параметров P_k и P_r представляют особый интерес. Зависимость $\delta(P_k, P_r)$ показана на рис. 18.

Из рис. 18 видно, что переход от Ω -подобного режима (когда $\delta = 0$) к $K\Omega$ -подобному режиму осуществляется при росте обоих параметров: и P_k , и P_r (что соответствует уменьшению как хемотаксисного ответа, так и скорости роста плотности микроорганизмов).

Рис. 19 показывает зависимость скорости (U) популяционной автоволны от параметров v, P_k и P_r для обоих типов функциональной зависимости $\chi(p)$ (в соответствии с формулой (63)). Можно видеть, что U слабо зависит от параметра P_k , но существенно растет как с увеличением

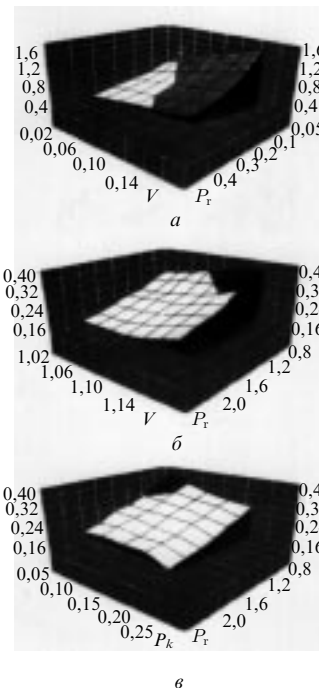


Рис. 19. Зависимости скорости популяционной волны U (ось z) от параметров v и P_r , $x(p) = 1/p$ (а), v и P_r , $x(p) = P_k/(p + P_k)^2$, $P_k = 0, 1$ (б), P_k и P_r , $v = 1$ (в). Затемненная область соответствует Ω -режиму [119]

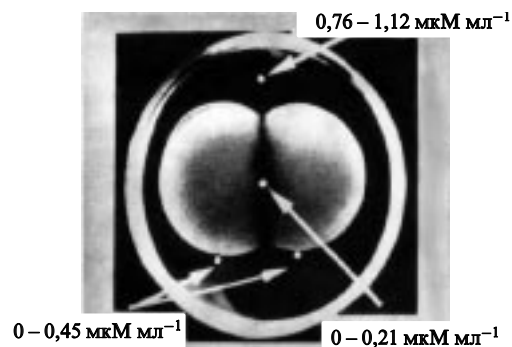


Рис. 20. Уменьшение концентрации глюкозы в агаризованной питательной среде при формировании демаркационной зоны. Показаны места взятия проб для определения концентрации глюкозы: вдали от сближающихся волн (контроль), прямо перед волновыми фронтами и в демаркационной зоне [119, 138]

v , так и с уменьшением P_r . Из рис. 19 ясно видно, что Ω -подобные волны распространяются с более высокими скоростями по сравнению с $K\Omega$ -подобными волнами. Критические значения (U_{cr}), при которых реализуется переход из Ω - в $K\Omega$ -область в пространстве параметров, зависит от самих этих параметров. Но зависимость эта слабая: все значения U_{cr} лежат в сравнительно узкой области значений скоростей распространения популяционных волн: 0,3–0,5 для $\chi(p) = 1/p$ и 0,2–0,3 для $\chi(p) = P_k/(p + P_k)$.

Эти результаты хорошо согласуются с данными наших экспериментов *in vivo* на подвижных хемотаксисных бактериях [118, 123–125, 136, 137]. Рис. 20 показывает пространственную структуру, которая формируется при сближении двух $K\Omega$ -подобных бактериальных волн в реальном эксперименте. На нем показаны также изменения концентрации питательного субстрата (глюкозы)

Таблица II. Изменения концентрации глюкозы при сближении двух КΩ-подобных бактериальных популяционных волн

Точки взятия проб	Концентрация глюкозы, мМ				
	Эксперимент 1	Эксперимент 2	Эксперимент 3	Эксперимент 4	Эксперимент 5
Контроль	1,12 ± 0,2	0,76 ± 0,13	0,87 ± 0,08	0,96 ± 0,14	1,00 ± 0,1
Перед фронтом волны	0,14 ± 0,33	0,22 ± 0,01	0	0,25 ± 0,01	0,45 ± 0,02
В демаркационной зоне	0,11 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0	0,09 ± 0,01	0,21 ± 0,06

непосредственно перед волновыми фронтами, а также в демаркационной зоне, разделяющей эти две популяции (по сравнению с контрольными точками, расположенными вдалеке от распространяющихся волн). Ясно видно, что концентрация глюкозы снижается перед волновыми фронтами и еще более резко падает в пределах демаркационной зоны. Табл. II дает более детальное представление о результатах этих экспериментов. Видно, что концентрация глюкозы в демаркационной зоне (0–21 % контрольных значений) в среднем падает более резко, чем перед фронтами популяционных волн (0–45 % контрольных значений).

Эти результаты, полученные биохимическими методами, подтверждены экспериментами с применением радиоактивной метки [123, 136, 138].

Интересно, что концентрации глюкозы по обе стороны границы демаркационной зоны были близки настолько, что отношение этих концентраций в наших экспериментах никогда не превышало 2. Но, как известно [103], хемотаксисный ответ бактерий *E.coli* на сахарá может проявиться только в том случае, если это отношение близко к 100.

Таким образом, падение концентрации аттрактанта (глюкозы) является, по-видимому, определяющей причиной формирования демаркационной зоны. Такой же эффект наблюдался в компьютерных экспериментах (рис. 13). Существенно, что в полном соответствии с результатами компьютерных экспериментов в натуральных опытах переход от КΩ-подобных волн к Ω-подобным волнам характеризовался увеличением скорости распространения волны до некоторой критической величины (около 4 мм ч⁻¹ [124]).

Естествен вопрос: почему, как было показано нами [124], демаркационная зона не диссипирует даже спустя 10 и более часов после ее возникновения? Это, очевидно, может быть связано с падением концентрации субстрата в демаркационной зоне ниже некоторого критического значения, что вызывало существенное уменьшение бактериальной подвижности (в соответствии с формулой (62)). При невыполнении этого условия в компьютерных экспериментах демаркационные зоны не образовывались [123].

Подведем некоторые итоги. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что пространственные структуры, формируемые подвижными бактериями, могут быть неустойчивыми. Пример — локальные бактериальные кластеры, образующиеся вокруг точек инокуляции бактериальных клеток [13, 31, 35, 93, 96, 101, 103, 119, 137]. Неустойчивость таких структур (схематически представленных на рис. 21, А) может обуславливаться непрерывным изменением потребляемого бактериями субстрата, а также — хемотаксисом и подвижностью бактериальных клеток. Неустойчивые структуры постепенно трансформируются в другие,

сравнительно более устойчивые. Характер трансформации зависит как от свойств бактерий, так и от параметров окружающей их питательной среды. Два типа формируемых в ходе такой трансформации структур показаны на рис. 21, В и 21, С (ср. с рис. 7 и 8). Представляет интерес тот факт, что пространственная структура, показанная на рис. 21, В, в свою очередь, при некоторых условиях оказывается неустойчивой (это происходит тогда, когда бактерии, образующие популяционные волны в многокомпонентной среде, могут переключаться с потребления одного набора субстратов на предпочтительное потребление других субстратов). В результате формируется структура, имеющая сходство с той, что показана на рис. 21, С [13, 121–124]. Переход А → В (рис. 21) реализуется быстрыми Ω-подобными волнами (распространяющимися со скоростями выше критической), а переход А → С осуществляется медленными КΩ-подобными волнами. В последнем случае формируется демаркационная зона, разделяющая отдельные клеточные популяции (см. рис. 8, 12 и 20).

3.2. ТМ-волны

Интересно, что, помимо двух указанных выше режимов взаимодействия бактериальных волн, недавно обнаружен и третий [139]. Оказалось, что сверхбыстрые бактериальные волны (со скоростями выше 9 мм ч⁻¹) при сближении ведут себя подобно солитонам (т.е. совершенно необычным для автоволн образом): они проходят друг сквозь друга без задержки и изменения скорости. Такой характер взаимодействия был назван ТМ-режимом, а соответствующие волны — ТМ-волнами [139].

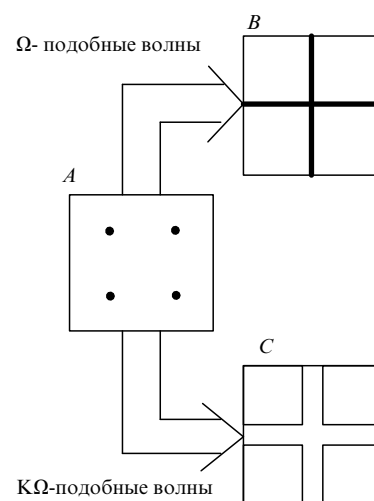


Рис. 21. Автоволновая трансформация неустойчивых бактериальных кластеров в два вида пространственных структур [119]

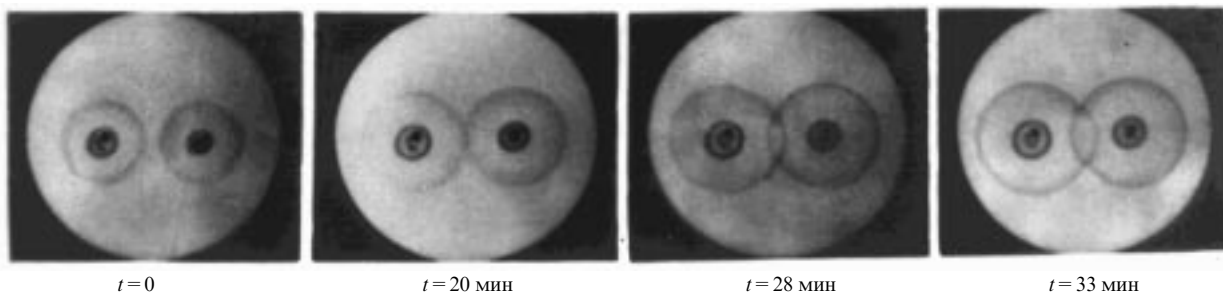


Рис. 22. Солитоноподобное поведение двух сближающихся бактериальных популяционных автоволн (ТМ-волн) [139]

Солитоноподобное поведение ТМ-волн показано на рис. 22. Возможный механизм индукции ТМ-режима исследовался в численных экспериментах с применением математической модели (59)–(63) [139]. Оказалось, что позади ТМ-волн остается некоторое количество неметаболизированного бактериальными клетками субстрата, достаточное для возникновения его градиента в характеризующейся повышенной плотностью клеток области фронтального столкновения ТМ-волн. В результате распространение каждой из ТМ-волн может продолжаться и после их столкновения без переключения бактериальных клеток на потребление другого субстрата (в отличие от Ω -подобных популяционных волн [13, 118]) вплоть до того момента, когда концентрация потребляемого бактериями субстрата непосредственно перед ТМ-волнами упадет до нуля в результате его потребления теми бактериями, которые отстали и не вошли в состав популяционных ТМ-волн [139].

Известно, что автоволны принимают активное участие в морфогенезе многоклеточных организмов: это и волны механической активности клеток эпителия [140], и кальциевые волны, возникающие в яйцеклетке после оплодотворения [141], и агрегация клеток *Dictyostelium discoideum*, а также волновые процессы, включенные в последующие за агрегацией стадии развития этого слизевика [13, 142–144]. Участие автоволн в этих процессах обуславливает растущий интерес к обнаружению новых типов автоволн (например, ТМ-волн), а также — к исследованию взаимодействия автоволн (с памятью и без) и их роли (наряду с механизмом Тьюринга [77, 81, 82, 87, 131, 135, 145]) в формировании биологических структур.

4. Неустойчивые режимы распространения популяционных волн, формируемых подвижными хемотаксисными клетками

4.1. Устойчивость классических автоволн, сформированных элементами, не обладающими памятью

Проблема устойчивости автоволн — одна из центральных в физике возбудимых сред [123]. Еще в начале 40-х годов Кокочашвили впервые обнаружил нарушение устойчивости фронта распространения пламени в смеси водорода с бромом (35–40 % H_2 и 60–65 % Br_2) [146, 147]. Теория этого явления была разработана Зельдовичем [147]. Оказалось, что для устойчивости (или неустойчивости) фронта пламени существенно соотношение коэффициентов диффузии и теплопроводности. В смесях, где коэффициент диффузии превышает коэффициент тепло-

проводности, на случайно возникшем выпуклом участке фронта увеличение подачи горючего за счет диффузии преобладает над теплоотдачей несгоревшей смеси; в результате скорость горения растет. Напротив, смесь, охваченная вогнутым фронтом, теряет горючее (за счет диффузии) быстрее, чем нагревается. Скорость пламени при этом падает. Таким образом, плоская автоволна становится неустойчивой [147].

Позднее подробный теоретический анализ устойчивости автоволн (в средах с восстановлением и без) был проделан в работах Курамото [148–151]. Курамото показал, что автоволновой фронт может терять устойчивость в том случае, когда коэффициент диффузии ингибитора превышает коэффициент диффузии активатора. При этом предполагалось, что такой фронт формируется элементами, не обладающими памятью, т.е. он может быть описан обычными уравнениями типа "реакция — диффузия". В векторной форме они имеют вид

$$\frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} \right) \mathbf{X} + F(\mathbf{X}), \quad (64)$$

где $\mathbf{X} = (X_1, X_2, \dots, X_n)$ — вектор, координаты которого представляют собой концентрационные переменные, а D — диагональная диффузионная матрица. Для того чтобы исследовать устойчивость автоволн, описываемой уравнением (64), следуя обычной методике, зададим небольшую пространственную деформацию волнового фронта, подобную той, что изображена на рис. 23. Медленная зависимость \mathbf{X} от координаты y может быть формально отражена следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \mathbf{X}}{\partial t} &= F(\mathbf{X}) + D \frac{\partial^2 \mathbf{X}}{\partial x^2} + \varepsilon p, \\ p &= D \frac{\partial^2 \mathbf{X}}{\partial y^2}. \end{aligned} \quad (65)$$

По аналогии с возмущением одномерной системы, которое может быть представлено в виде

$$\mathbf{X}(z, t) = \mathbf{X}_0 + \mathbf{u}(z, t),$$

где $z = x - c(t + \psi_0)$, c — скорость фронта, двухмерное возмущение автоволнового фронта моделировалось следующим образом [150, 152]:

$$\mathbf{X}(x, y, t) = \mathbf{X}(\xi, [\Phi]) \equiv \mathbf{X}_0(\xi) + \mathbf{u}(\xi, [\Phi]), \quad (66)$$

где

$$\xi = x - c\Phi(y, t), \quad (67)$$

$$\mathbf{X}(\xi, [\Phi]) \equiv \mathbf{X}\left(\xi, \sqrt{\varepsilon} \frac{\partial \Phi}{\partial y}, \varepsilon \frac{\partial^2 \Phi}{\partial y^2}, \dots\right), \quad (68)$$

$$\mathbf{u}(\xi, [\Phi]) \equiv \mathbf{u}\left(\xi, \sqrt{\varepsilon} \frac{\partial \Phi}{\partial y}, \varepsilon \frac{\partial^2 \Phi}{\partial y^2}, \dots\right). \quad (68a)$$

В (67) $\Phi(y, t)$ — функция, медленно изменяющаяся в зависимости от y , что находит свое отражение в малом множителе ε . Вид этой функции определяется следующим эволюционным уравнением [151]:

$$\frac{\partial \Phi}{\partial t} = 1 + \Omega[\Phi], \quad (69)$$

где

$$\Omega[\Phi] \equiv \Omega\left(\sqrt{\varepsilon} \frac{\partial \Phi}{\partial y}, \varepsilon \frac{\partial^2 \Phi}{\partial y^2}, \dots\right).$$

Вид функции $\Omega[\Phi]$ может быть определен подстановкой выражения (66) (с учетом тождества (68) и уравнения (69)) в уравнение (65) с последующим разложением по степеням ε :

$$\Omega[\Phi] = \sum_{v=1}^{\infty} \varepsilon^v \Omega_v[\Phi], \quad (70)$$

где [152]

$$\Omega_1[\Phi] = \alpha \frac{\partial^2 \Phi}{\partial y^2} + \beta \left(\frac{\partial \Phi}{\partial y}\right)^2, \quad (71)$$

$$\Omega_2[\Phi] = -\gamma \frac{\partial^4 \Phi}{\partial y^4} + \dots + \delta \left(\frac{\partial \Phi}{\partial y}\right)^4 \quad (72)$$

и т.д. Коэффициенты α, β, γ (коэффициент δ в последующем нам не понадобится) определяются следующим образом [151]:

$$\alpha \equiv (0|D|0), \quad (73a)$$

$$\beta \equiv -c \left(0 \left| D \frac{d}{d\xi} \right| 0\right), \quad (73б)$$

$$\gamma \equiv \sum_{l \neq 0} \lambda_l^{-1} (0|D|l)(l|D|0), \quad (73в)$$

где используется обозначение

$$(l|A|m) \equiv \int_{-\infty}^{\infty} \mathbf{u}_l^*(\xi) A \mathbf{u}_m(\xi) d\xi. \quad (74)$$

В формулах (73) и (74) λ_l и \mathbf{u}_l ($l = 0, 1, 2, \dots$) суть собственные значения и соответствующие им собственные векторы оператора

$$\Gamma(z) = L(z) + c \frac{d}{dz} + D \frac{d^2}{dz^2}. \quad (75)$$

В (75) $L(z)$ — якобиан, ij -й элемент которого суть $\partial F_i(\mathbf{x}_0)/\partial x_{0j}$. \mathbf{u}_l^* в (74) — это соответствующий собственному значению λ_l собственный вектор оператора

$$\Gamma^*(z) = {}^t L(z) - c \frac{d}{dz} + {}^t D \frac{d^2}{dz^2}, \quad (76)$$

где индекс t обозначает транспонирование. Собственные векторы ортонормированы следующим образом:

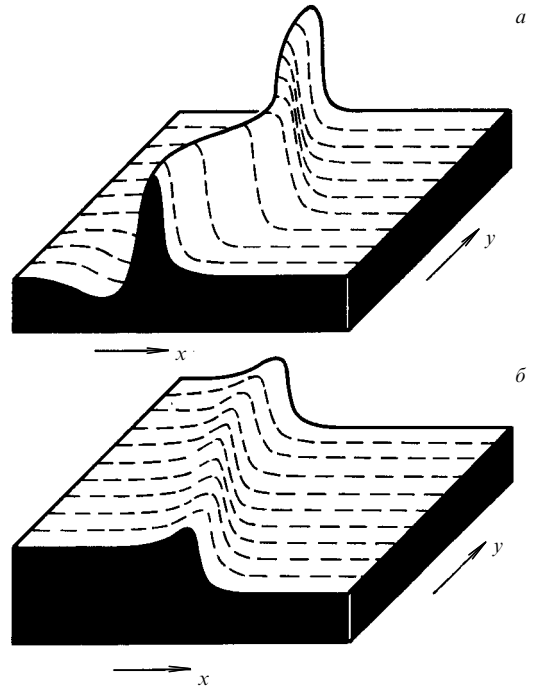


Рис. 23. Деформированные волновые фронты импульсного типа (а) и волны переключения (б) [151]

$$\int_{-\infty}^{\infty} \mathbf{u}_l^*(z) \mathbf{u}_m(z) dz = \delta_{lm},$$

где δ_{lm} — символ Кронекера. Предполагается, что $\mathbf{u}_0(z) = d\mathbf{X}_0/dz$.

С учетом (70)–(76) эволюционное уравнение (69) преобразуется к следующему виду [149, 151]:

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} = \alpha \frac{\partial^2 \psi}{\partial y^2} + \beta \left(\frac{\partial \psi}{\partial y}\right)^2 - \gamma \frac{\partial^4 \psi}{\partial y^4} + \dots, \quad (77)$$

где $\psi = \Phi - t$. Если в правой части уравнения (77) отбросить все слагаемые, кроме первых двух, и ввести замены [152]

$$\psi = \frac{\alpha}{\beta} \ln U,$$

$$y = \frac{\alpha}{\beta} u,$$

то "укороченное" эволюционное уравнение преобразуется к виду

$$\frac{\partial U}{\partial t} = \frac{\beta^2}{\alpha} \frac{\partial^2 U}{\partial u^2}. \quad (78)$$

Уравнение (78) по форме совпадает с уравнением диффузии, причем коэффициенту диффузии соответствует дробь β^2/α . Понятно, что при $\alpha < 0$ решения эволюционного уравнения становятся неустойчивыми. Вопрос состоит в том, может ли α принимать отрицательные значения. В работах [149, 151] Курамото на конкретной модели

$$\frac{\partial x}{\partial t} = -X + H(X - a) - Y + D_x \Delta X,$$

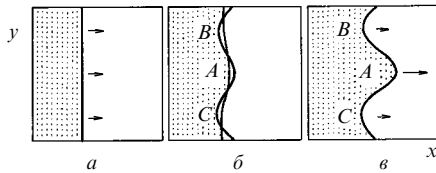


Рис. 24. Механизм неустойчивости автоволнового фронта [152]

$$\frac{\partial Y}{\partial t} = bX - cY + D_y \Delta Y \quad (79)$$

($H(X - a)$ — функция Хевисайда) показал, что величина α определяется следующей формулой:

$$\alpha = \sqrt{\varepsilon \tilde{D}_x} \left[1 - \frac{\tilde{b}}{(1 - 2a)^2} \left(\frac{D_y}{\tilde{D}_x} \right)^2 \right] \quad (80)$$

и может принимать отрицательные значения. В (79) и (80) a, b, D_x и D_y — неотрицательные параметры модели, ε — параметр, определяющий малость величин b, c и D_x :

$$b = \varepsilon \tilde{b},$$

$$c = \varepsilon \tilde{c},$$

$$D_x = \sqrt{\varepsilon \tilde{D}_x}.$$

Согласно (80) переход от положительных к отрицательным значениям α осуществляется при движении в пространстве параметров, например, при увеличении коэффициента диффузии D_y "ингибитора" Y . Учет членов более высокого порядка также не исключает возникновения неустойчивых режимов [148, 151, 153, 154].

Для того чтобы сделать механизм их возникновения более наглядным, рассмотрим бистабильную систему, состоящую из активатора X и ингибитора Y . Предположим, что вся среда разделяется автоволновым фронтом на две области так, как показано на рис. 24, а, причем каждая из этих областей соответствует своему устойчивому состоянию: (X_1, Y_1) и (X_2, Y_2) . Предположим также, что $X_1 > X_2$ и в результате этого $Y_1 > Y_2$.

Предположим, что плоский фронт испытал небольшое возмущение (рис. 24, б). Проследим за его эволюцией. Для возникновения автоволновой неустойчивости (как и для появления структур Тьюринга [145]) необходимо, чтобы Y диффундировал быстрее, чем X [147, 149, 151, 155]. Вследствие этого изоконцентрационный контур Y выглядит и является несколько более сглаженным по сравнению с фронтом X (рис. 24, б). В результате наиболее выпуклая часть фронта X (обозначенная буквой A на рис. 24, б) попадает в область с пониженной концентрацией ингибитора Y . В то же время вогнутые части фронта X (обозначенные на рис. 24, б буквами B и C) попадают в область с повышенной концентрацией Y (рис. 24, б). Дефицит Y ускоряет продукцию X , в то время как повышенная концентрация Y ингибирует ее. Если эти эффекты достаточно велики для того, чтобы противостоять сглаживающему действию диффузии, они способны усилить первоначально небольшие возмущения формы автоволнового фронта, что ведет к развитию диффузионной неустойчивости (рис. 24, в).

Еще один интересный механизм автоволновой неустойчивости характерен для бистабильных анизотропных активных сред, диффузионные свойства которых, не изменяясь вдоль произвольного направления, изме-

няются при переходе от одного направления к другому. Такая неустойчивость исследована Морневым [156].

Анизотропные активные среды характеризуются тем, что коэффициент диффузии имеет тензорную природу. При этом вместо уравнения диффузионного потока

$$\mathbf{J} = -D \vec{\nabla} u$$

(u — концентрационная переменная) мы получаем

$$\mathbf{J} = -\hat{D} \vec{\nabla} u, \quad (81)$$

где \hat{D} — линейный оператор, осуществляющий поворот векторов \mathbf{y} и $\vec{\nabla} u$ друг относительно друга (эффект диффузионной анизотропии). Уравнение (81) может быть переписано в следующем виде:

$$J_\alpha = -D_{\alpha\beta} \frac{\partial u}{\partial x_\beta}, \quad (82)$$

где по повторяющемуся индексу β осуществляется суммирование. В (81) и (82) $-\hat{D}$ — диффузионный тензор возбудимой (активной) среды, задаваемый в каждой пространственной системе координат соответствующей матрицей своих компонент $[D_{\alpha\beta}]$, J_α — компоненты \mathbf{J} в этой же системе координат.

Тензор \hat{D} в уравнении (81), по-видимому, должен удовлетворять следующим двум требованиям:

1) он должен быть невырожден, т.е.

$$\det [D_{\alpha\beta}] \neq 0;$$

2) все собственные числа \hat{D} должны быть положительными.

Требование 1) является следствием того факта, что связь между \mathbf{J} и $\vec{\nabla} u$ должна быть взаимно однозначной. Отсюда автоматически вытекает наличие у \hat{D} полного набора ненулевых собственных чисел D_1, D_2, \dots , а также — соответствующих главных осей, задаваемых единичными линейно независимыми собственными векторами $\alpha_1, \alpha_2, \dots$.

Требование 2) вытекает из физического смысла собственных чисел D_1, D_2, \dots тензора \hat{D} : D_k суть коэффициент диффузии в условиях, когда $\vec{\nabla} u$ лежит на k -й главной оси тензора \hat{D} . Ясно, что коэффициент диффузии не может быть отрицателен.

В анизотропной среде уравнение (6) принимает следующий вид:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_{\alpha\beta} \frac{\partial^2 u}{\partial x_\alpha \partial x_\beta} + f(u). \quad (83)$$

В (83) по повторяющимся индексам производится суммирование.

Наличие в активной среде, описываемой уравнением (83), анизотропии приводит к тому, что стационарная скорость (a) плоской автоволны, движущейся в такой среде, зависит от направления \mathbf{n} ее распространения: $v = v(\mathbf{n})$.

В случае, когда тензор \hat{D} симметричен, $D_{\alpha\beta} = D_{\beta\alpha}$, т.е. когда главные оси \hat{D} взаимно ортогональны, зависимость скорости от направления достаточно проста. А именно, при движении автоволны переключения вдоль k -й главной оси ее скорость V_k пропорциональна $\sqrt{D_k}$,

где D_k — k -е собственное число тензора \hat{D} . Такая среда ($D_{\alpha\beta} = D_{\beta\alpha}$) подробно изучалась в связи с анализом распространения волн возбуждения в анизотропных нервно-мышечных синцитиях (при этом электрическая проводимость синцития играла роль диффузионного тензора) [157].

В случае, когда $D_{\alpha\beta} \neq D_{\beta\alpha}$, две главные оси тензора \hat{D} не являются взаимно ортогональными, и наименьший смежный угол θ между ними (так называемый "угол анизотропии" [156]) является параметром, от которого существенным образом зависит картина распространения автоволн. Для такого случая, как было показано в работе [156], скорость автоволны зависит от направления ее распространения и параметров анизотропии, задаваемых тензором \hat{D} . Эта зависимость дается формулой [156]

$$a = \alpha(\mathbf{n})a_c, \quad (84)$$

где

$$\alpha(\mathbf{n}) = \sqrt{\hat{D} : \hat{n}^2}. \quad (85)$$

В формуле (84) a_c — скорость плоской автоволны в эталонной изотропной ($D = 1$) среде и с той же функцией $f(u)$, что и у анизотропной среды (эталонная изотропная среда описывается уравнением (6), анизотропная — уравнением (83)). В формуле (85) $\alpha(\mathbf{n})$ — абсолютный автоволновой показатель преломления анизотропной среды в направлении \mathbf{n} , а выражение в скобках есть двойная свертка тензора $\hat{D} \equiv [D_{\alpha\beta}]$ с тензором $\hat{n}^2 \equiv [n_\mu n_\nu]$, т.е.

$$\hat{D} : \hat{n}^2 = D_{\alpha\beta} n_\alpha n_\beta. \quad (86)$$

В (86) по повторяющимся индексам производится суммирование.

Выражения (84)–(86) получены из следующих простых соображений. Пусть

$$\begin{aligned} u &= u_c(\tau), \\ \tau &= t - \mathbf{n}\mathbf{x}a_c^{-1}, \\ \mathbf{n}\mathbf{x} &= n_\alpha x_\alpha, \\ n^2 &= n_1^2 + n_2^2 + \dots = 1 \end{aligned} \quad (87)$$

суть автомодельное решение уравнения (6) с $D = 1$. Такое автомодельное решение, как известно, соответствует волне переключения, движущейся в изотропной ("эталонной") среде со скоростью a_c вдоль направления \mathbf{n} . Подставив (87) в (6), получим (при $D = 1$) следующее дифференциальное уравнение:

$$\kappa \frac{d^2 u_c}{d\tau^2} - \frac{du_c}{d\tau} + f(u_c) = 0, \quad (88)$$

где

$$\kappa = \frac{1}{a_c^2}. \quad (89)$$

Уравнению (88) соответствуют граничные условия, которые (для волны переключения) задают два устойчивые состояния активной среды при $\tau \rightarrow \pm\infty$. Поскольку эти условия фиксированы, то значение параметра κ , определяемого равенством (89) и являющегося собственным

значением краевой задачи, определяется без какого-либо произвола, однозначно. Тем самым определена и скорость $a_c = \kappa^{-1/2}$.

Рассмотрим теперь автомодельное решение

$$\begin{aligned} u &= u(\tau), \\ \tau &= t - \mathbf{n}\mathbf{x}a^{-1}, \\ \mathbf{n}\mathbf{x} &= n_\alpha x_\alpha, \\ n^2 &= n_1^2 + n_2^2 + \dots = 1 \end{aligned} \quad (90)$$

уравнения (83), описывающего автоволну переключения, распространяющуюся по направлению \mathbf{n} в анизотропной бистабильной среде. Подстановка (90) в (83) приводит к краевой задаче, включающей уравнение

$$\kappa \frac{d^2 u}{d\tau^2} - \frac{du}{d\tau} + f(u) = 0, \quad (91)$$

где

$$\kappa = \frac{D_{\alpha\beta} n_\beta n_\beta}{a^2}. \quad (92)$$

Видно, что уравнение (91) совпадает с уравнением (88). Будем предполагать, что краевые условия задач (88) и (91) также совпадают. Это означает, что параметр κ имеет в обеих задачах одно и то же значение. Тогда, приравняв (89) и (92), получим

$$a \equiv a(\mathbf{n}) = a_c \sqrt{D_{\alpha\beta} n_\alpha n_\beta} = a_c \sqrt{\hat{D} : \hat{n}^2}, \quad (93)$$

что и доказывает формулу (84) с учетом равенств (85) и (86).

Из (93) вытекает важное следствие: распространение плоских автоволн оказывается невозможным вдоль тех направлений \mathbf{n} (так называемых "направлений автоволновой непрозрачности", или "запрещенных направлений распространения" [156]), вдоль которых имеет место неравенство

$$\alpha^2(\mathbf{n}) = (\hat{D} : \hat{n}^2) \leq 0. \quad (94)$$

Действительно, вдоль направлений автоволновой непрозрачности показатель преломления, определяемый формулой (85), либо равен нулю (при равенстве нулю правой части (94)), либо является чисто мнимым (при строгом выполнении неравенства (94)). Соответственно и скорость a , определяемая формулой (84) и пропорциональная $\alpha(\mathbf{n})$, оказывается на этих направлениях либо нулевой, либо чисто мнимой величиной. Последнее означает, что на запрещенных направлениях \mathbf{n} уравнение (83) не допускает автоволновых решений в виде волн переключения, движущихся с действительной ненулевой скоростью a .

В работе [156] показано, что величина $\alpha^2(\mathbf{n}) = \hat{D} : \hat{n}^2$ может быть определена следующим образом:

$$\alpha^2(\varphi) = A + B(\theta) \sin 2\varphi. \quad (95)$$

В (95) θ — угол анизотропии, φ — угол между направлением \mathbf{n} и осью абсцисс,

$$A = \frac{1}{2}(D_2 + D_1), \quad B = \frac{1}{2 \sin \theta}(D_2 - D_1),$$

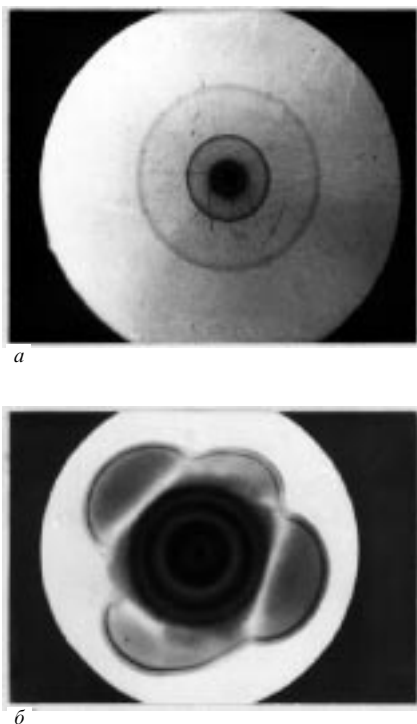


Рис. 25. *а* — Типичная симметричная волновая картина, образуемая хемотаксисными бактериями *E.coli* в полужидкой питательной среде [118, 124, 158], концентрация агара — 0,28 %. *б* — Типичная асимметричная картина, образуемая хемотаксисными бактериями *E.coli* в полужидкой питательной среде [118, 124, 158], концентрация агара — 0,34 %. В каждом из протуберанцев видны две волны, последовательно распространяющиеся друг за другом

$D_1 > 0$ и $D_2 > 0$ — собственные числа тензора \hat{D} . Из (95) следует, что направления автоволновой непрозрачности удовлетворяют неравенству

$$A + B(\theta) \sin 2\varphi \geq 0. \quad (96)$$

Неравенство (96) соответствует таким углам анизотропии θ , для которых график функции $\alpha^2(\varphi)$ касается оси абсцисс или пересекает ее. Аналитическое условие появления секторов непрозрачности, как оказалось, имеет следующий вид [156]:

$$\theta < \arcsin \frac{D_2 - D_1}{D_2 + D_1}.$$

Какова физическая причина появления запрещенных направлений? Для ответа на этот вопрос проследим взаимосвязь геометрии расположения векторов \mathbf{J} и $\vec{\nabla}u$ с автоволновым показателем преломления α . Представим \mathbf{J} в виде суммы векторов:

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}_{\parallel} + \mathbf{J}_{\perp},$$

где \mathbf{J}_{\parallel} лежит на той же прямой, что и $\vec{\nabla}u$, а \mathbf{J}_{\perp} перпендикулярен ей. Поскольку

$$\mathbf{J}_{\parallel} = (\text{пр.}_{\mathbf{q}} \mathbf{J}_{\parallel}) \mathbf{q} = (\mathbf{J}_{\parallel} \mathbf{q}) \mathbf{q} \cong J_{\alpha} q_{\alpha} \mathbf{q},$$

где \mathbf{q} — единичный вектор, сонаправленный с $\vec{\nabla}u$, а q_{α} — направляющие косинусы \mathbf{q} , то с учетом (82) имеем

$$\mathbf{J}_{\parallel} = -D_{\alpha\beta} q_{\alpha} \frac{\partial u}{\partial x_{\beta}} \mathbf{q}. \quad (97)$$

Заметим теперь, что

$$\frac{\partial u}{\partial x_{\beta}} = |\vec{\nabla}u| q_{\beta}.$$

Поэтому (97) принимает вид

$$\mathbf{J}_{\parallel} = -D_{\alpha\beta} q_{\alpha} q_{\beta} |\vec{\nabla}u| \mathbf{q} = -(\hat{D} : \hat{q}^2) \vec{\nabla}u.$$

Отсюда и из (85) следует, что

$$\mathbf{J}_{\parallel} = -\alpha^2(\mathbf{q}) \vec{\nabla}u. \quad (98)$$

Из (98) прямо видно, что \mathbf{J}_{\parallel} направлен против градиента u тогда и только тогда, когда $\alpha^2(\mathbf{q}) > 0$. Если же $\alpha^2(\mathbf{q}) = 0$, то \mathbf{J}_{\parallel} ортогонален к $\vec{\nabla}u$; если же $\alpha^2(\mathbf{q}) < 0$ (т.е. показатель преломления $\alpha(\mathbf{q})$ в направлении \mathbf{q} является мнимым), то \mathbf{J}_{\parallel} сонаправлен с $\vec{\nabla}u$. Последнее означает, что при совпадении $\vec{\nabla}u$ с одним из направлений, лежащих в секторах непрозрачности, в среде появляется компонента потока активатора (она дается вектором \mathbf{J}_{\parallel}), направленная в сторону возрастания ее концентрации. Это обстоятельство и является причиной невозможности распространения автоволн вдоль направлений, соответствующих мнимым и нулевым значениям $\alpha(\mathbf{q})$.

В результате любой плоский автоволновой фронт, имеющий нормаль в области сектора непрозрачности, неминуемо потеряет устойчивость и разрушится на отдельные фрагменты. Необходимо указать, правда, что реализация активных сред с диффузионным тензором, характеризующимся неортогональными собственными направлениями, самому автору работы [156], в которой была разработана модель такой среды, представляется сомнительной.

4.2. Нарушение симметрии автоволновых картин, формируемых подвижными хемотаксисными микроорганизмами

Поскольку в отличие от классических автоволн популяционные волны часто формируются "частицами" (особями), обладающими памятью и таксисом, то легко предположить, что это отличие придает специфичность не только процессам установившегося распространения и взаимодействия популяционных волн, но и возможным нарушениям пространственных картин, формируемых этими волнами. В этом разделе основное внимание будет уделено нарушению симметрии таких автоволновых картин.

Обычно сразу после посева в некоторую точку полужидкой (агаризованной) питательной среды бактериальные клетки, размножаясь, формируют расширяющийся круглый бактериальный газон. На рис. 25, *а* такой газон виден в центре волновой картины. Затем от него, как от материнской популяции, одна за другой отщепляются расширяющиеся концентрические популяционные волны [93] (рис. 25, *а*). Механизм отщепления подробно исследован в работе [101], где показано, в частности, что для отщепления популяционной бактериальной волны необходимо преобладание эффектов хемотаксиса бактерий над эффектами, обусловленными их подвижностью.

Симметрия таких автоволновых картин может спонтанно нарушаться при увеличении концентрации агара [13, 91, 123, 159]. Это наблюдается при увеличении концентрации агара до 0,3% и выше (если только

бактериальные клетки сохраняют подвижность); при этом от материнской популяции отщепляются не концентрические, а случайным образом локализованные аркообразные волны ("протуберанцы") [13, 91, 123, 159] (рис. 25, б).

Каков механизм перехода от симметричных (рис. 25, а) к асимметричным волновым картинам? Ответ на этот вопрос был предсказан компьютерным моделированием.

Математическая модель, построенная для этой цели [123], описывает движение "клеток" нулевого размера в концентрационном поле аттрактанта в соответствии с "хемотаксисным кодексом поведения". Каждая такая "клетка" является независимым объектом, движущимся с постоянной скоростью (v) в течение некоторого времени (T) в направлении, определяемом углом ϑ .

По истечении времени T угол ϑ изменяется случайным образом в интервале $[0, 2\pi]$. Время T в модели, как и для живых бактерий, зависит от концентрации аттрактанта: T возрастает на величину T_1 в том случае, если клетка в момент $t + \tau$ (τ — шаг по времени) оказывается в точке с концентрацией аттрактанта более высокой, чем та, что была в предшествующей точке пространства в предшествующий момент t (эффект "клеточной памяти"). Константа T_1 является параметром этой модели.

Концентрационное поле представляет собой $K_x \cdot M_y$ квадратов. Концентрация аттрактанта (C_0) в любом из этих квадратов в момент $t + \tau$ зависит от концентрации в N соседних квадратах в момент t (эффект диффузии), и эта зависимость определяется формулой

$$C_0(t + \tau) = \left(\sum_n C_n(t) + DC_0(t) \right) (D + n)^{-1}, \quad (99)$$

где D — некоторая константа. Если, например, $D = 1$, $n = 8$, $C_0(t) = 9$, $C_n(t) = 0$ ($n = 1, 2, 3, \dots, 8$), то, как видно из (99), $C_0(t + \tau) = 1$ (рис. 26). При $C_0 \leq C_{\min}$ (C_{\min} — параметр модели) скорость "клетки" падает по параболическому закону. Таким образом, когда концентрация ниже пороговой, "клетка" теряет подвижность (в модели (59), (60) это обстоятельство учитывалось формулой (62)).

В дополнение к указанному выше "хемотаксисному кодексу поведения" предполагается также, что "клетки" могут размножаться. Процесс размножения каждой из них характеризуется величинами τ_{cell} , которые в начальный момент распределены между ними случайным образом в интервале $[0, \tau_{\text{max}}]$, где τ_{max} — время жизни отдельной "клетки". Когда τ_{cell} достигает значения τ_{max} , соответствующая "клетка" делится пополам. τ_{max} является параметром модели.

Поведение "клеток" в рамках этой модели задается тремя основными параметрами: 1) клеточной подвижностью, т.е. расстоянием l , проходимым "клеткой" за время τ ; 2) хемотаксисным ответом T_1 ; 3) хемотаксисной чувствительностью, т.е. минимальной разностью концентраций аттрактанта, которую "клетка" еще способна почувствовать:

$$\min \Delta C_0 = \min(C_0(t + \tau) - C_0(t)).$$

Рис. 27 демонстрирует развитие устойчивой волновой картины (а-в), а также — возникновение неустойчивости (г-е) в ходе компьютерного эксперимента с применением

C_1	C_2	C_3
C_8	C_0	C_4
C_7	C_6	C_5

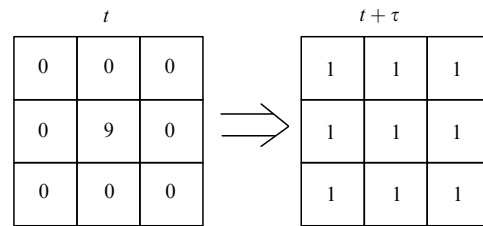


Рис. 26. Диффузия аттрактанта в соответствии с формулой (99)

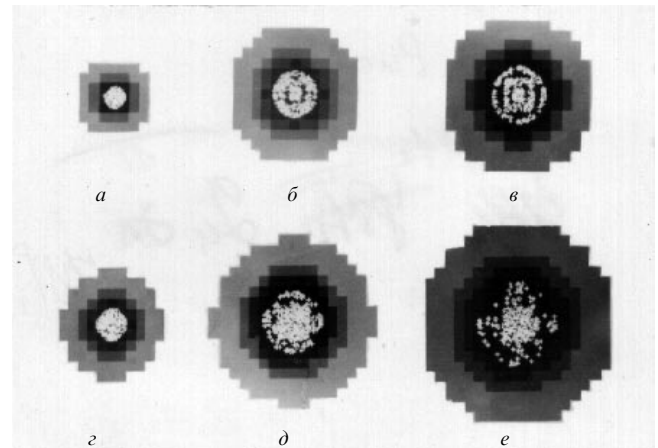


Рис. 27. Формирование симметричных (а-в) и асимметричных (г-е) волновых картин в компьютерном эксперименте [124]. Видно стационарное (неподвижное) кольцо, образуемое вслед за расширяющейся популяционной волной (б). Характеристические параметры: $T_1 = 4$, $l = 0, 8$, $\min \Delta C_0 = 1$ (для симметричной волновой картины) и $T_1 = 4$, $l = 0, 8$, $\min \Delta C_0 = 10$ (для асимметричной волновой картины)

описанной выше автоматной модели. Видно, что начальные стадии обоих этих волновых режимов весьма сходны: наблюдается формирование и расширение из начальной точки круглой бесструктурной популяции "клеток", сходной с теми, что наблюдаются в натуральных экспериментах (см. рис. 25). Однако последующие стадии существенно различались. При этом возможность нарушения симметрии волновой картины (рис. 27, г,е) определяется указанными выше клеточными параметрами: подвижностью клеток l , их хемотаксисным ответом T_1 и хемотаксисной чувствительностью. Так, например, нарушение симметрии может обуславливаться уменьшением хемотаксисной чувствительности (как это и случилось в компьютерном эксперименте, представленном на рис. 27).

Рис. 28 ясно показывает деление пространства параметров ($l, T_1, \min \Delta C_0$) на две области: RW (где наблюдаются правильные, симметричные волновые картины) и DW (где симметрия нарушается). Из рис. 28 видно, что переход $RW \rightarrow DW$ практически не зависит от хемотаксисного ответа, если только подвижность l не больше 1. Критические значения хемотаксисной чувствительности резко возрастают при росте подвижности, если хемотаксисный ответ не очень велик (см. рис. 28).

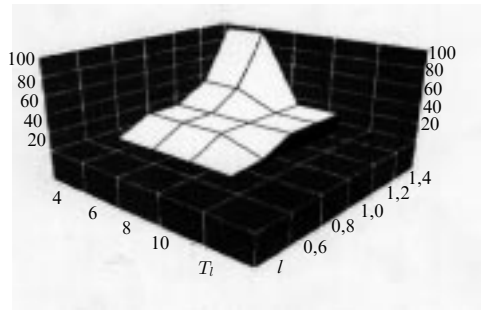


Рис. 28. Поверхность раздела RW - и DW -областей в параметрическом пространстве $(T, l, \min \Delta C_0)$. DW -область расположена над этой поверхностью

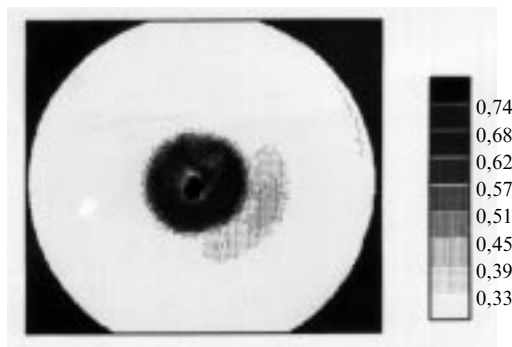


Рис. 29. Двумерная карта распределения оптической плотности во время формирования протуберанца [159]. Шкала в правой части рисунка соответствует плотности бактерий. В середине формируемого протуберанца видна маленькая область первоначальной локализации бактериальных клеток

Таким образом, описанная выше сравнительно простая математическая модель демонстрирует возможность нарушения симметрии автоволновых картин, формируемых подвижными элементами с памятью (и хемотаксисом). Можно предположить, что такие нарушения симметрии обусловлены флуктуациями плотности бактериальных клеток (подобно тому, как флуктуации амёб *Dictyostelium discoideum* вызывают неустойчивость потоков этих клеток в процессе их агрегации [159]).

Как видно из рис. 28, переход $RW \rightarrow DW$ может быть реализован в экспериментах с живыми клетками, обладающими пониженной хемотаксисной чувствительностью или сильным хемотаксисным ответом (если только их подвижность достаточно велика), или, наконец, при уменьшении подвижности клеток. Последняя возможность легко реализуется экспериментально (рис. 25, б). Остается, однако, неясным, действительно ли в экспериментах *in vivo* формирование протуберанцев и, соответственно, асимметричных волновых картин обуславливается флуктуациями бактериальной плотности. Данные в пользу такого предположения были получены в работах [91, 123, 159].

Рис. 29 демонстрирует двумерную картину оптической плотности, полученную спустя 2 часа после возникновения одного из протуберанцев. Отчетливо видно, что его локализация коррелирует с флуктуацией (локальным увеличением плотности бактерий) вблизи границы материнской популяции. Как показано в работах [123, 159], такая корреляция имела место всегда, когда наблюдалось образование протуберанцев. В некоторых

случаях подобные флуктуации плотности бактерий не сопровождались образованием протуберанцев. Это дает основание заключить, что флуктуации необходимы, но не достаточны для нарушения симметрии бактериальных автоволновых картин. В то же время мутации, по-видимому, не являются необходимым условием такой неустойчивости. В пользу этого говорят следующие факты [91, 123]. Бактерии, пересеянные из протуберанцев на свежую агаризованную питательную среду, в свою очередь формировали популяционные волны, причем их скорость не отличалась от скорости расширения материнской популяции ($< 1 \text{ мм ч}^{-1}$ [91, 123]). Протуберанцы формировались и в этом случае. Аминокислотный анализ и ЯМР-спектроскопия проб среды, взятых как непосредственно за фронтом материнской популяции, так и сразу вслед за дугообразной границей протуберанца, показали идентичность химического состава этих проб. Бактерии, пересеянные на свежую питательную среду как с протуберанцев, так и с фронтов концентрических волн, имели одно и то же время удвоения T и характеризовались практически совпадающими кривыми роста ($T \cong 65 \text{ мин}$ при 36°C [91, 123]).

Интересно, что протуберанцы (в отличие от кольцевых волн [158]) характеризуются эволюцией во времени такого важного параметра, как средняя длина бактериальных клеток (L) [91, 123, 158]. Сразу после возникновения протуберанцев составляющие их клетки характеризуются большими значениями L , чем исходная, материнская, популяция (на рис. 25, б такая популяция видна, как круглое пятно в центре волновой картины) (рис. 30). Максимум распределения клеток в зависимости от длины в начале процесса формирования протуберанца (рис. 30, б) смещается в область больших длин по сравнению с материнской популяцией (рис. 30, а). Затем (уже спустя 3 часа) максимум такого распределения, а также средняя длина клеток возвращаются к начальным величинам, характерным для материнской популяции (рис. 30, в) [91, 123, 158]. Было показано, что такие перераспределения клеток в зависимости от их длины могут определяться: 1) увеличением клеток при уменьшении их плотности и ростом длины при последующем увеличении плотности клеток в популяции [161], а также 2) зависимостью подвижности клеток *E.coli* от их длины [162].

Примечательно, что никакие протуберанцы не формировались в тех случаях, когда скорость распространения бактериальной популяционной волны была выше некоторого критического значения (U_{cr}). U_{cr} составляло примерно 1 мм ч^{-1} . Скорость волны $U > U_{cr}$ достигалась при понижении концентрации агара до 0,3 % и ниже [91]. Неустойчивыми оказывались только медленные волны. Низкая скорость таких волн обуславливалась, по-видимому, достаточно высокой концентрацией агара. Действительно, подвижные бактерии, живущие в агаризованной среде, время от времени наталкиваются на агаровые волокна и при этом останавливаются [163]. В результате подвижность клеток и скорость формируемой ими волны при повышении плотности агара падает. Отсюда можно заключить, что именно низкая подвижность клеток инициирует параметрическую неустойчивость бактериальных популяционных волн.

Механизм такой неустойчивости может быть следующий [91, 123, 159]: протуберанец формируется, если наиболее подвижные и немногочисленные вначале

клетки, оказавшиеся перед фронтом расширяющейся материнской популяции, успевают нарастить (в результате размножения) свою плотность до достаточно больших значений и сформировать популяционную хемотаксисную волну прежде, чем набегающий фронт включит эти клетки в свой состав и, тем самым, поглотит нарождающийся протуберанец (рис. 31).

Для оценки величины U_{cr} воспользуемся моделью (59)–(60). Для бактерий, оказавшихся впереди фронта материнской популяции, имеем [91]

$$\begin{aligned} b &= \varepsilon\beta, \\ p &= p^* + \varepsilon\pi \quad (p^* \text{ — константа, } p^* > p_0), \\ \lambda(p) &= \lambda_0, \\ r(p) &= r(p^*) + \varepsilon\pi(p^* + \varepsilon\pi + P_k), \end{aligned} \tag{100}$$

где ε — малый параметр ($\varepsilon > 0$). Так как $\lambda_0 < r(p^*) \sim 1$ [118], то подстановка (100) в модель (59), (60) позволяет линеаризовать уравнение (59) и представить его в следующем виде [91, 123]:

$$\frac{\partial \beta}{\partial t} \cong \beta.$$

Поэтому

$$t = \ln \frac{\beta}{\beta_0}, \tag{101}$$

где $\beta_0 = \beta(t=0)$. В уравнении (101) τ — безразмерное время [118]. Размерное время

$$t^* = \frac{1}{K} t,$$

где $K = 0,76 \text{ ч}^{-1}$ [136]. Следовательно,

$$t^* = \frac{1}{K} \ln \frac{\beta}{\beta_0}. \tag{102}$$

За время t^* плотность бактериальных клеток перед набегающим фронтом материнской популяции увеличивается от β_0 до β . Критическая скорость

$$U_{cr} = \frac{L}{t} = KL \ln^{-1} \frac{\beta}{\beta_0}. \tag{103}$$

В (103) L — характерный размер формируемого протуберанца. Обычно L — около 5 мм [91, 123]. Следовательно, при $\beta/\beta_0 \sim 10^2 - 10^3$ величина $U_{cr} = 0,6 - 0,8 \text{ мм ч}^{-1}$. Эта величина хорошо соответствует экспериментальным данным [91, 123, 159].

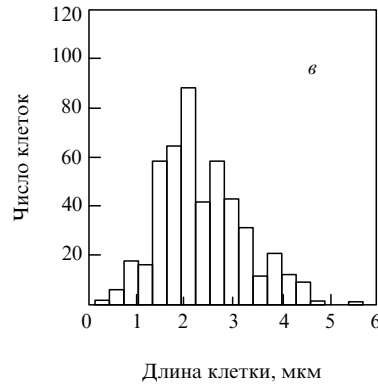
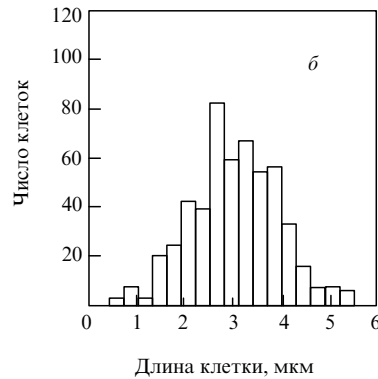
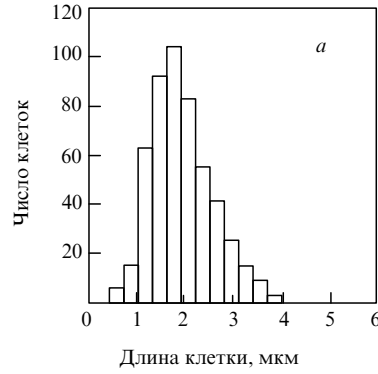


Рис. 30. Распределения клеток в зависимости от длины в материнской популяции (а) и в протуберанцах — сразу после возникновения (б) и спустя 3 ч (в) [91, 123, 159]

Механизм нарушения симметрии волновых картин, формируемых хемотаксисными бактериями, исследовался в основном экспериментально. Аналитические

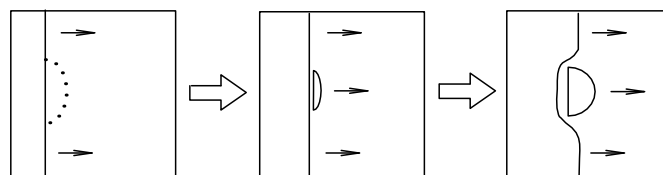
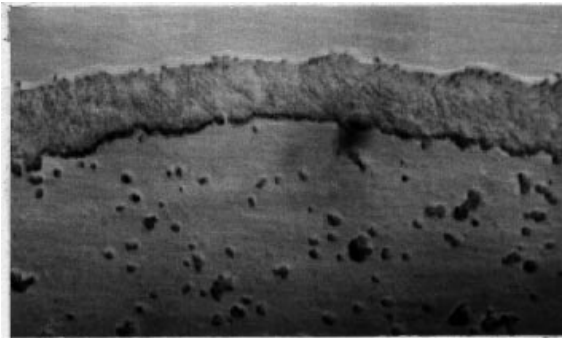
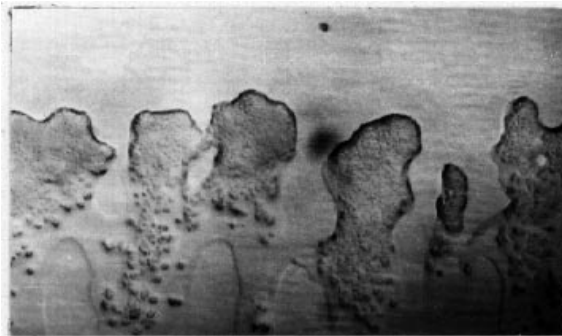


Рис. 31. Гипотетический механизм неустойчивости бактериальной волны и формирования протуберанца. Точечная линия показывает еле видимую границу вновь образуемого протуберанца. Непрерывные линии показывают отчетливо видимую границу уже сформированного протуберанца, а также — край расширяющейся материнской популяции. Направление распространения волн показано стрелками



а



б

Рис. 32. Участки устойчивой (а) и неустойчивой (б) популяционных волн, образуемых клетками *Dictyostelium discoideum*

обобщения до сих пор проведены не были. Можно, однако, предположить, что подход, развиваемый в работах Курамото по исследованию устойчивости автоволн (см. [148–151, 153, 154]) применим и для исследования популяционных волн, формируемых элементами с памятью (и их математических моделей). В частности, можно надеяться на результативность такого подхода не только в изучении нарушения симметрии волновых картин, но и в исследованиях механизмов неустойчивости бактериальных популяционных волн. Ввиду того, что математические модели таких волн (см. выше) существенно отличаются от классической модели "реакция — диффузия" (9), (10), можно надеяться на обнаружение новых механизмов неустойчивости.

4.3. Неустойчивость популяционных автоволн, формируемых хемотаксисными клетками

В предыдущем разделе речь шла о спонтанном нарушении симметрии автоволновых картин, развивающемся при движении системы по пространству параметров. Помимо этого значительный интерес могут представлять возможные механизмы неустойчивости популяционных волн, формируемых хемотаксисными клетками и распространяющихся в реальном пространстве и времени.

На рис. 32, а показан участок фронта популяционной волны, сформированной хемотаксисными амебами *Dictyostelium discoideum* в градиенте аттрактанта (фолиевой кислоты). При увеличении градиента, как оказалось, устойчивость фронта может нарушаться: вместо непрерывного фронта формируются отдельные клеточные кластеры, движущиеся по градиенту аттрактанта (рис. 32, б). Подобная "перфорация" фронтов наблюдается и при распространении популяционных волн, обра-

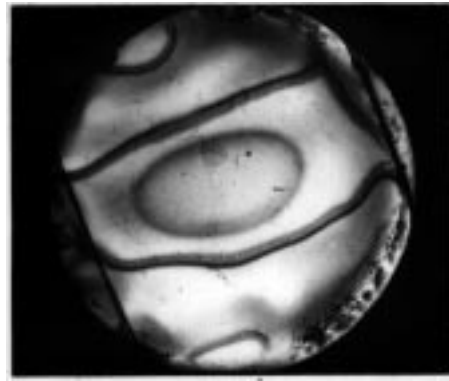


Рис. 33. Неустойчивая популяционная бактериальная волна [172]. Видны "перфорированные" участки

зуемых хемотаксисными бактериальными клетками *E.coli* (рис. 33). Можно предположить, что подобная неустойчивость инициируется наличием "запрещенных направлений" [156], как это следует, например, из формул (93), (94). До сих пор неясно, однако, как связаны эти математические формулы с реально наблюдаемыми неустойчивостями клеточных популяционных автоволн. Механизмы подобных неустойчивостей сегодня активно изучаются.

5. Краткое резюме

Итак, "память" среды — ее рефрактерность обуславливает специфику волновых явлений во многих активных средах (см. табл. I). Такая специфика нашла свое отражение в изобретении специального термина — "автоволны" [1, 76, 77, 79].

Особый класс автоволн представляют собой волны в активных средах, отдельные элементы которых обладают собственной памятью. Собственная память позволяет этим элементам отслеживать изменения параметров окружающей их среды и "организовывать" свое движение в соответствии с этими изменениями. Таким образом, эти элементы обладают не только памятью, но и таксисом. Примером подобных "неклассических" автоволн являются популяционные волны, формируемые подвижными хемотаксисными бактериальными клетками [13, 91, 93].

Математические модели этих волн (см., например, уравнения (24), (25), а также (59), (60)) отличаются от классических уравнений типа "реакция — диффузия" (9), (10) наличием членов, описывающих направленную компоненту движения клеток, обусловленную их хемотаксисом. Уравнения такого типа до сих пор остаются слабо исследованными.

В связи с этим обстоятельством особое значение приобретают экспериментальные подходы к изучению памяти клеток как структурообразующего фактора. Важно выделить эффекты, специфичные для систем, сформированных частицами, обладающих памятью (и хемотаксисом). Примечательно, что такая специфика не свойственна, например, процессам формирования пространственных КΩ-подобных структур. Действительно, КΩ-подобные структуры наблюдались не только при сближении бактериальных популяционных волн [13, 118, 123, 124, 136, 138, 139], но также при сближении химиче-

ских автоволн, формируемых молекулами реагентов, которые, по-видимому, не обладают ни памятью, ни хемотаксисом [161]. В то же время можно ожидать, что специфичность эффектов памяти проявляется прежде всего в новых, отличных от классических механизмах неустойчивости пространственных структур, возникающих в активных средах. К примеру, нарушение симметрии автоволновых картин, образуемых подвижными бактериями, и процесс формирования протуберанцев существенно зависят от хемотаксисных свойств, т.е. от памяти отдельных клеток (см. формулу (5)) [107]. Время формирования протуберанцев t^* , определяемое выражением (102) и составляющее несколько часов, можно рассматривать как время информационной памяти [73] на уровне клеточной популяции. Оно на три порядка превышает время информационной памяти, характерное для отдельной бактериальной клетки [171], определяемое уравнением (5).

Исследование простейших нелинейных (автоволновых) систем, элементы которых обладают памятью, представляет интерес не только для физики автоволн, но и для подхода к пониманию механизмов мышления. Гипотеза, что сложные организмы эволюционно формировались из простейших путем их объединения с сопутствующей потерей ряда свойств, но зато и с приобретением новых качеств вследствие кооперации, высказывалась давно. Изучение социальной жизни микроорганизмов, как было показано, дает удивительные примеры их метаморфоз. Из изложенного выше можно сделать два фундаментальных вывода. Первый имеет отношение к биофизике, второй — к развитию новых информационных технологий.

1. Для клеток многоклеточного организма внешней средой является внутренняя среда организма. Например, для нейронов — это мозговая жидкость, продукты жизнедеятельности окружающих их глиальных клеток и соседних нейронов. Очевидно, что поведение всех клеток нашего организма теснейшим образом связано с тем, насколько наша внутренняя среда сохраняет свои характеристики в физиологических пределах. Отклонение ее параметров за рамки физиологических по любым причинам имеет драматические последствия [1].

Удастся выделить две группы факторов, заставляющих клетки обнаруживать различные формы коллективного поведения. Первая группа зависит от параметров внешней среды, вторая связана с внутренней генетической эволюционно обусловленной программой развития организма. У разных типов клеток степень жесткости программы поведения и возможность ее изменения (т.е. обучения) варьируют в широких пределах. Так прошлое (эволюционная история) смыкается с настоящим [165].

2. Свойства живых клеток: память, таксис, подвижность и размножение могут найти применение в новых поколениях информационных систем. Первые, пока скромные, попытки уже сделаны [166]. Системы с памятью, таксисом и подвижностью при их технической реализации приводят к телевизионным автоматам со следящей разверткой. Один из таких автоматов был создан в нашем институте еще в 1970 г. [167], а затем реализован совместно с фирмой "Карл Цейсс, Йена" в серийном приборе "Морфоквант" для компьютерного обнаружения и анализа хромосом человека.

Техническая реализация поведения "клетки", обладающей подвижностью, памятью и таксисом, дает

выигрыш во времени по сравнению с телевизионными автоматами, анализирующими изображение по строкам, приблизительно равный отношению суммарного пути, проходимого зондом при построчном сканировании, к суммарному периметру информативных зон. Эта величина, в зависимости от характера изображения, лежит в интервале от 10 до 100. Она существенно возрастает, если "клетки" способны размножаться.

Первые попытки создания систем с размножением относятся еще к 50-м годам. Один из таких алгоритмов был предложен и реализован в 1960 г. [168]. Существуют десятки идей реализации активных сред, в которых можно было бы размножать анализирующие зонды — "клетки". К таким средам относятся химически активные среды с добавкой в них светочувствительных катализаторов на основе рутения; матрицы из фотодиодов, включенных в цепь обратной связи, и активных (нелинейных) элементов; жидкокристаллические светочувствительные среды; спиновые стекла; матрицы из белковых светочувствительных молекул типа бактериородопсина, а также твердотельные светочувствительные матрицы с комбинациями р-п-переходов [166]. Какие из них найдут массовое применение? Это вопрос технологии и рыночной конкуренции.

Хотя автоволновые принципы анализа внешних сигналов (например, изображения), возможно, реализуются в процессе мышления, однако понимания этих принципов далеко недостаточно для того, чтобы ответить на основной интересующий нас вопрос: как мы мыслим? Можно предположить, что мышление во многом сводится к познанию, моделированию окружающего мира (причем качество моделей определяется реакцией мира на их применение). По мнению немецкого этнографа Фробениуса, человечество разыгрывает порядок вещей в природе так, как оно этот порядок воспринимает [169]. Это замечание относилось к культовым церемониям. Однако не в меньшей мере, на наш взгляд, оно относится к процессу познания и к мышлению в целом. Моделирование окружающего мира является, по-видимому, естественным свойством достаточно сложно организованных систем. Необходимым условием такого моделирования является существование таких блоков моделирующей системы, которые слабо задействованы в процессах обработки текущей информации. Такие блоки разыгрывают разные возможные сценарии развития той или иной ситуации. Подобное моделирование напоминает процесс игры [170]. Его исследование может оказаться существенным для понимания феномена мышления. Изучение эффективных алгоритмов обработки информации, например, автоволновых, — только первый шаг на этом пути.

Феномен мышления состоит в сомнениях, озарениях, умении сострадать и ужасаться, оценивая возможные последствия своих действий. На такое способен лишь высокоразвитый мозг человека. Бактерии и компьютеры на это не способны, и в этом плане они счастливее нас. Если мы в погоне за мифическим счастьем упрощаем свое существование, живем на уровне инстинктов, то, приобретая иллюзию простоты мира, можем совершить массу ошибок, поставив под угрозу даже свое существование, как вида.

Работа выполнена при поддержке International Science Foundation (Grant NRMW000).

Список литературы

1. Иваницкий Г Р *Нейроинформатика и мозг* (М.: Знание, 1991)
2. Эшби У Р *Кострукция мозга* (М.: ИИЛ, 1962)
3. Тьюринг А *Может ли машина мыслить?* (М.: ИИЛ, 1960)
4. Сирл Д В *мире науки* (3) 7 (1990)
5. Gödel K *Monatshefte Math. und Phys.* **38** 173 (1931)
6. Нагель Э, Ньюман Д Р *Теорема Гёделя* (М.: Мир, 1970)
7. Колмогоров А Н *Проблемы передачи информации* **1** 3 (1965)
8. Колмогоров А Н *Проблемы передачи информации* **5** 3 (1965)
9. Шустер Х Г *Детерминированный хаос* (М.: Наука, 1988)
10. Кравцов Ю А *УФН* **158** (1) 93 (1989)
11. Абу-Мостафа Я С, Псалтис Д В *мире науки* (5) 42 (1987)
12. Тэнк Д У, Хопфилд Д Д В *мире науки* (2) 44 (1988)
13. Иваницкий Г Р, Медвинский А Б, Цыганов М А *УФН* **161** 13 (1991)
14. Cross M *New Scientist* (26 January 1991) 51
15. Cohn F *Beitr. Biol. Pflanz.* **1** 127 (1875)
16. Engelman T W *Pflügers Arch. gesamte Physiol. Menschen und Tiere* **25** 285 (1881)
17. Engelman T W *Pflügers Arch. gesamte Physiol. Menschen und Tiere* **26** 537 (1881)
18. Engelman T W *Pflügers Arch. gesamte Physiol. Menschen und Tiere* **30** 95 (1883)
19. Pfeffer W *Unters. Bot. Inst. Tübingen* **1** 363 (1884)
20. Lengeler J W *La Recherche* **21** 20 (1990)
21. Berg H C *Sci. Amer.* **233** (1) 36 (1975)
22. Berg H C *Nature* **254** 389 (1975)
23. Berg H C, Brown D A *Nature* **239** 500 (1972)
24. Macnab R M *Trends Biochem. Sci.* **4** 10 (1979)
25. Adler J *Sci. Amer.* **234** (4) 40 (1976)
26. Koshland D E, Jr. *Physiol. Rev.* **59** 811 (1979)
27. Tsang N, Macnab R M, Koshland D E, Jr. *Science* **181** 60 (1973)
28. Macnab R M, Koshland D E, Jr. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **69** 2509 (1972)
29. Koshland D E, Jr. *FEBS Lett.* **40** S3 (1974)
30. Глаголев А Н *Усп. микробиол.* **18** 163 (1983)
31. Adler J *Science* **166** 1588 (1969)
32. Adler J, Hazelbauer G L, Dahl M M *J. Bacteriol.* **115** 824 (1973)
33. Mesibov R E, Adler J *J. Bacteriol.* **112** 315 (1972)
34. Hazelbauer G L, Mesibov R E, Adler J *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **64** 1300 (1969)
35. Adler J Primitive Sensory and Communication Systems, in *The Taxes and Tropisms of Micro-Organisms and Cells* (Ed. M J Carlike) (London; New York; San Francisco: Academic Press, 1975) p. 92
36. Tso W-W, Adler J *J. Bacteriol.* **118** 560 (1974)
37. Macnab R M, Koshland D E, Jr. *J. Mol. Biol.* **84** 399 (1974)
38. Taylor B L, Koshland D E, Jr. *J. Bacteriol.* **123** 557 (1975)
39. Taylor B L, Miller J B, Warrick H M, Koshland D E, Jr. *J. Bacteriol.* **140** 567 (1979)
40. Carlike M J In [35] p. 1
41. Lenci F, Colombetti G *Ann. Rev. Bioengin.* **7** 341 (1978)
42. Nultsch W In [35] p. 30
43. Adler J *J. Gen. Microbiol.* **74** 77 (1973)
44. Imae Y, Mizuno T, Maeda K *J. Bacteriol.* **159** 368 (1984)
45. Imae Y In *Sensing and Response in Microorganisms* (Eds. M Eisenbach, M Balaban) (Amstredam: Elsevier, 1985) p. 73
46. Ingraham J, in *Escherichia coli and Salmonella typhimorium. Cellular and Molecular Biology* (Ed. F C Neidhardt) (Washington: American Society for Microbiology, 1981) Vol. 1, p. 1543
47. Miller J B, Koshland D E, Jr. *J. Mol. Biol.* **111** 183 (1977)
48. Frankel R B, Blakmore R B *Bioelectromagnetics* **10** 223 (1989)
49. Eckert R *Science* **176** 473 (1972)
50. Eisenbach M, Zimmerman J R, Ciobotariu A, Fischler H, Korenstein R *Bioelectrochem. and Bioenerg.* **10** 499 (1983)
51. Plesset M S, Whipple C G, Winet H *J. Theor. Biol.* **59** 331 (1976)
52. Plesset M S, Winet H *Nature* **248** 441 (1974)
53. Kessler J O *Comm. and Theor. Biol.* **1** 85 (1989)
54. Kessler J O *Nature* **313** 218 (1985)
55. Kessler J O *J. Fluid Mech.* **173** 191 (1986)
56. Kessler J O *Contem. Phys.* **26** 147 (1985)
57. Macnab R M In [46] p. 732
58. Taylor B L, Koshland D E, Jr. *J. Supramol. Struct.* **4** 343 (1976)
59. Поглазов Б Ф, Метлина Ф Л, Новиков В В *Изв. АН СССР. Сер. биол.* (5) 672 (1981)
60. Berg H C *Ann. Rev. Biophys. and Bioengin.* **4** 119 (1975)
61. Adler J *J. Supramol. Struct.* **4** 305 (1976)
62. Russo A F, Koshland D E, Jr. *Science* **220** 1016 (1983)
63. Russo A F, Koshland D E, Jr. In [45] p. 27
64. Strange P G, Koshland D E, Jr. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **73** 762 (1976)
65. Zukin R S, Koshland D E, Jr. *Science* **193** 405 (1976)
66. Zukin R S *Biochemistry* **18** 2139 (1979)
67. Dahlquist F W, Elwell R A, Lovely P S *J. Supramol. Struct.* **4** 329 (1976)
68. Brown D A, Berg H C *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **71** 1388 (1974)
69. Block S M, Segal J E, Berg H C *J. Bacteriol.* **154** 312 (1983)
70. Delbruck M, Reichardt W In *Cellular Mechanisms in Differentiation and Growth* (Ed. D Rudnick) (Princeton: Princeton University Press, 1956) p. 3
71. Manson M D *Adv. Microb. Physiol.* **33** 277 (1992)
72. Springer M S, Goy M F, Adler J *Nature* **280** 279 (1979)
73. Crutchfield J P, Packard N H *Inter. J. Theor. Phys.* **21** 433 (1982)
74. Иваницкий Г Р В кн. *Наука и человечество* (М.: Знание, 1989) с. 211
75. Ivanitsky G R, Krinsky V I, Zaikin A N, Zhabotinsky A M *Sov. Sci. Rev. D* **2** 279 (1981)
76. Кринский В И, Жаботинский А М, в кн. *Автоволновые процессы в системах с диффузией* (Ред. М Т Грехова, В А Антонец, В И Кринский, Л А Островский, М И Рабинович, В Г Яхно) (Горький: ИПФ АН СССР, 1981) с. 6
77. Романовский Ю М, Степанова Н В, Чернавский Д С *Математическая биофизика* (М.: Наука, 1984)
78. Колмогоров А Н, Петровский И Е, Пискунов Н С *Вопросы кибернетики* (12) 3 (1975)
79. Кринский В И, Медвинский А Б, Панфилов А В *Эволюция автоволновых вихрей (волны в сердце)* (М.: Знание, 1986)
80. Franck U F In *Biological and Biochemical Oscillators* (Eds B Chance, E K Pye, A K Ghosh, B Hess) (New York; London: Academic Press, 1973) p. 7
81. Кернер Б С, Осипов В В *УФН* **160** 1 (1990)
82. Kerner B S, Krinskii V I, Osipov V V In *Thermodynamics and Pattern Formation in Biology* (Berlin: De Gruyter, 1988) p. 265
83. Gierer A, Meinhardt H *Kybernetics* **12** 30 (1972)
84. Meinhardt H, Gierer A *J. Cell Sci.* **15** 321 (1974)
85. Meinhardt H *J. Cell Sci.* **23** 117 (1977)
86. Gierer A *Naturwissenschaften* **68** 245 (1981)
87. Nicolis G, Prigogine I *Self-Organization in Non-equilibrium Systems* (New York: Wiley, 1977)
88. Nagumo J, Yoshizawa S, Arimoto S *IEEE Trans. Commun. Technol.* **12** 400 (1965)
89. Храмов Р Н *Биофизика* **23** 871 (1978)
90. Храмов Р Н, Кринский В И *Биофизика* **22** 512 (1977)
91. Медвинский А Б, Цыганов М А, Кутышенко В П, Шахбазян В Ю, Крестьева И Б, Кузьмин С В, Лысанская В Я, Иваницкий Г Р *ДАН* **323** 236 (1993)
92. Adler J *J. Bacteriol.* **92** 121 (1966)
93. Adler J *Science* **153** 708 (1966)
94. Adler J, Dahl M M *J. Gen. Microbiol.* **46** 161 (1967)
95. Adler J, Templeton B *J. Gen. Microbiol.* **46** 175 (1967)
96. Keller E F, Segel L A *J. Theor. Biol.* **30** 225 (1971)
97. Keller E F, Segel L A *J. Theor. Biol.* **30** 235 (1971)
98. Chandrasekhar S *Rev. Mod. Phys.* **15** 57 (1943)
99. Keller E F, Segel L A *J. Theor. Biol.* **26** 399 (1970)
100. Dalquist F W, Lovely P, Koshland D E, Jr. *Nature. New Biol.* **236** 120 (1972)
101. Scribner T L, Segel L A, Rogers E H *J. Theor. Biol.* **46** 189 (1974)
102. Lapidus I R, Schiller R *Biophys. J.* **16** 779 (1976)
103. Mesibov R, Ordal G W, Adler J *J. Gen Physiol.* **62** 203 (1973)
104. Clarke S, Koshland D E, Jr. *J. Biol. Chem.* **254** 9695 (1979)
105. Segel L A In *Physical and Chemical Aspects of Cell Surface Events in Cellular Regulation* (Eds. C De Lisi, R Blumenthal) (New York: Elsevier, 1979) p. 293
106. Boon J-P, Herpigny B *Bull. Math. Biol.* **48** 1 (1986)
107. Завальский Л Ю, Светогоров Д Е, Брезгунов В Н, Попов В Г *ДАН* **279** 488 (1984)

108. Завальский Л Ю, Светогоров Д Е, Брезгунов В Н *Биофизика* **30** 93 (1985)
109. Завальский Л Ю *Биофизика* **33** 328 (1988)
110. Rivero M A, Tranquillo R T, Buettner H M, Lauffenburger D A *Chem. Engng Sci.* **44** 2881 (1989)
111. Segel L A *SIAM J. Appl. Math.* **32** 653 (1977)
112. Nossal R, Chen S H *Nature. New Biology* **244** 253 (1973)
113. Alt W J *Math. Biol.* **9** 147 (1980)
114. Ford R M, Lauffenburger D A *Bull. Math. Biol.* **53** 721 (1991)
115. Macnab R M In *Biological Regulation and Development* (Ed. R Goldberger) (New York: Plenum Press, 1980) p. 377
116. Ford R M, Quinn J A, Phillips B R, Lauffenburger D A *Biotechnol. and Bioengin.* **37** 647 (1991)
117. Ford R M, Lauffenburger D A *Biotechnol. and Bioengin.* **37** 661 (1991)
118. Medvinsky A B, Tsyganov M A, Shakhbazian V Yu, Kreteva I B, Ivanitsky G R *Physica D* **64** 267 (1993)
119. Будрене Е О *ДАН* **283** 470 (1985)
120. Будрене Е О *Биофизика* **33** 373 (1988)
121. Иваницкий Г Р, Кринский В И, Цыганов М А, Агладзе К И *Биофизика* **33** 372 (1988)
122. Agladze K I, Budrene E, Ivanitsky G R, Krinsky V I, Tsyganov M A, Shakhbazian V Yu *Proc. Roy. Soc. London B* **253** 131 (1993)
123. Медвинский А Б Диссертация ... докт. физ.-мат. наук (Пушино: ИТЭБ РАН, 1993)
124. Цыганов М А, Медвинский А Б, Пономарева В М, Иваницкий Г Р *ДАН* **306** 731 (1989)
125. Шахбазян В Ю, Медвинский А Б, Агладзе К И, Цыганов М А, Иваницкий Г Р *ДАН* **310** 737 (1990)
126. Решетиллов А Н, Медвинский А Б, Елисеева Т П, Шахбазян В Ю, Цыганов М А, Боронин А М, Иваницкий Г Р *ДАН* **323** 971 (1992)
127. Reshetilov A N, Medvinsky A B, Eliseeva T P, Shakhbazian V Yu, Boronin A M, Ivanitsky G R *FEMS Microbiol. Lett.* **94** 59 (1992)
128. Holz M, Chen S-H *Biophys. J.* **26** 243 (1979)
129. Жаботинский А М *Концентрационные автоколебания* (М.: Наука, 1974)
130. Кринский В И, Михайлов А С *Автоволны* (М.: Знание, 1984)
131. Волькенштейн М В *Биофизика* (М.: Наука, 1981)
132. Winfree A T *The Geometry of Biological Time* (Berlin: Springer-Verlag, 1980)
133. Winfree A T *When Time Breaks Down. The Three-Dimensional Dynamics of Electrochemical Waves and Cardiac Arrhythmias* (Princeton University Press, 1987)
134. Vasilev V A, Romanovskii Yu M, Chernavskii D S, Yakhno V G *Autowave Processes in Kinetic Systems* (Dordrecht, Holland: Kluwer, 1987)
135. Кернер Б С, Осипов В В *УФН* **157** 201 (1989)
136. Medvinsky A B, Shakhbazian V Yu, Tsyganov M A, Ivanitsky G R *FEMS Microbiol. Lett.* **84** 279 (1991)
137. Lauffenburger D, Kennedy C R, Aris R *Bull. Math. Biol.* **46** 19 (1984)
138. Медвинский А Б, Шахбазян В Ю, Цыганов М А, Барышников Л М, Иваницкий Г Р *ДАН* **317** 1001 (1991)
139. Цыганов М А, Крестьева И Б, Медвинский А Б, Иваницкий Г Р *ДАН* **333** 532 (1993)
140. Belintsev B J, Belousov L V, Zarsky A G *J. Theor. Biol.* **129** 369 (1987)
141. Busa W B, Nuccitelli R *J. Cell. Biol.* **100** 1324 (1985)
142. Robertson A D, Grutsch J F *Cell.* **24** 603 (1981)
143. Siegert F, Weijer C J *Physica D* **49** 224 (1991)
144. Steinbock O, Hashimoto H, Müller S C *Physica D* **49** 223 (1991)
145. Turing A M *Phil. Trans. Roy. Soc. London B* **237** 37 (1952)
146. Кокочавили В И Диссертация ... канд. физ.-мат. наук (М.: ИХФ АН СССР, Тбилисский гос. ун-т, 1942)
147. Зельдович Я Б *Теория горения и детонации газов* (М.: Изд-во АН СССР, 1944)
148. Kuramoto Y, Yamada T *Prog. Theor. Phys.* **55** 679 (1976)
149. Kuramoto Y *Prog. Theor. Phys.* **63** 1885 (1980)
150. Kuramoto Y, Koga S *Phys. Lett. A* **92** 1 (1982)
151. Kuramoto Y *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence* (Berlin; Heidelberg; New York; Tokyo: Springer-Verlag, 1984)
152. *Колебания и бегущие волны в химических системах* (М.: Мир, 1988)
153. Yamada T, Kuramoto Y *Prog. Theor. Phys.* **56** 681 (1976)
154. Kuramoto Y *Prog. Theor. Phys. Suppl.* **64** 346 (1978)
155. Кернер Б С, Осипов В В *Автосолитоны* (М.: Наука, 1991)
156. Морнев О А Диссертация ... канд. физ.-мат. наук (Пушино: ИБФ АН СССР, 1989)
157. Маркин В С, Пастушенко В Ф, Чизмаджев Ю А *Теория возбудимых сред* (М.: Наука, 1981)
158. Медвинский А Б, Фишов И Л, Цыганов М А, Иваницкий Г Р *ДАН* **311** 1479 (1990)
159. Medvinsky A B, Tsyganov M A, Kutysenko V P, Shakhbazian V Yu, Kreteva I B, Ivanitsky G R *FEMS Microbiol. Lett.* **112** 287 (1993)
160. Levine H, Reynolds W *Phys. Rev. Lett.* **66** 2400 (1991)
161. Медвинский А Б, Шахбазян В Ю, Крестьева И Б, Цыганов М А, Кузьмин С В, Иваницкий Г Р *ДАН* **326** 194 (1992)
162. Медвинский А Б, Фишов И Л, Карпов В А, Цыганов М А, Милонова И Н, Иваницкий Г Р *ДАН* **318** 454 (1991)
163. Wolf A J, Berg H C *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **86** 6973 (1989)
164. Lee K J, McCormick W D, Quyang Q, Swinney H L *Science* **261** 192 (1993)
165. Иваницкий Г Р *Мир глазами биофизика* (М.: Педагогика, 1985)
166. *Биотехника — новое направление компьютеризации* (Ред. Г Р Иваницкий) (М.: Наука, 1990)
167. Agadzhanian D, Ivanitsky G, Shamarov A Scanning method and a scan microscope for its realization. United States Patent N3, 780, 298 (1973)
168. Lee C Y *IRE Trans. Elec. Comput.* **EC-10** 346 (1961)
169. Frobenius L *Kulturgeschichte Afrikas. Prolegomena zu einer historischen Gestaltlehre* (Phaidon-Verlag, 1933)
170. Хейзинга Й *Homo ludens. В тени завтрашнего дня* (М.: Прогресс; Академия, 1992)
171. Morimoto V H, Koshland D E, Jr *FASEB J.* **5** 2061 (1991)
172. Цыганов М А, Крестьева И Б, Медвинский А Б, Иваницкий Г Р *ДАН* (в печати)

FROM CELL POPULATION WAVE DYNAMICS TO NEUROINFORMATICS**G.R. Ivanitsky, A.B. Medvinsky, M.A. Tsyganov***Institute for Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences**142292, Pushchino, Moscow Region, Russia**Tel. (7-095) 925-5984; (7-095) 923-9668 (add. number 259)**E-mail: ivanitsky@venus.iteb.serpukhov.su*

Research into living cells and their communities can be extended to more general problems, e.g. what is the algorithm of data processing in living systems, or what is the difference between living systems and computers. It has been shown that a computerised system simulating cell behaviour, i.e. multiplication, motility, taxis, can be abetter at image processing than video-based automatic devices. Studying the dynamics of population waves formed by living cells is of special interest for autowave physics since population waves differ essentially from the "classical" waves in active media. Mathematical models of population waves are found to feature an additional term describing not a chaotic but a directed motion of individual cells ("the effect of chemotaxis"). Detailed analysis of models like these and related phenomena (e.g. pattern formation as a result of population wave interaction, or symmetry bursting of population wave patterns) should be the subject of further research.

Bibliography — 172 references

Received 26 May 1994

К читателям журнала "Успехи физических наук" ("УФН")

Редакция "УФН" извещает, что сейчас появилась возможность получать по электронной почте оглавления очередных номеров нашего журнала. Эту бесплатную услугу оказывает специальная служба ИНФОМАГ, организованная при поддержке Московского физико-технического института специально для распространения по электронным сетям оглавлений журналов и другой научно-технической информации. Оглавления журналов распространяются через электронную почту еще до выхода в свет соответствующего номера журнала.

Для регулярного получения оглавлений "УФН" следует направить письмо со словами

SUBSCRIBE UFN/R

по адресу:

infomag@lgrant.mipt.msk.su

Оглавления английской версии журнала высылаются в ответ на команду

SUBSCRIBE UFN/E

Для получения полной информации на русском или английском языке о деятельности службы ИНФОМАГ нужно соответственно отправить команды

HELP/R

или

HELP/E

по тому же адресу.