

кислорода и механического повреждения клеточных мембран наночастицами, получавшими импульс от схлопывающихся пузырьков. Для медицинского применения наблюдавшегося эффекта, в частности для терапии злокачественных клеток, очевидно, необходимо исследовать режим сонодинамического воздействия, порождаемого ультразвуком, который сам по себе обладал бы меньшей цитотоксичностью, а также более детально изучить вклад в повреждение клеток различных имеющих место при соносенсибилизации факторов.

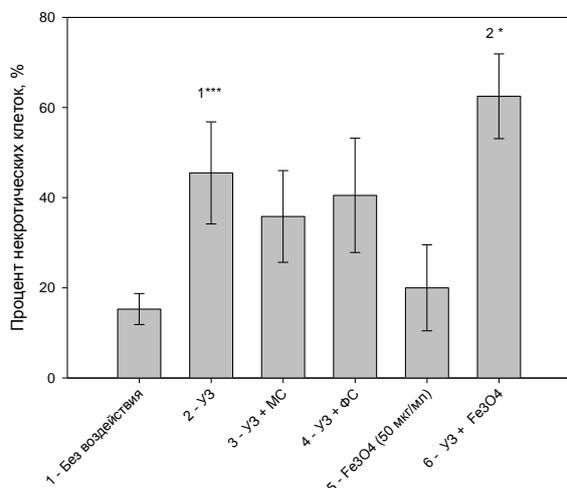


Рисунок 3 – Влияние ультразвука 44 кГц и сенситизаторов на выживаемость клеток (УЗ – ультразвук, МС - метиленовый синий, ФС – Фотосенс, Fe₃O₄ – наночастицы оксида железа)

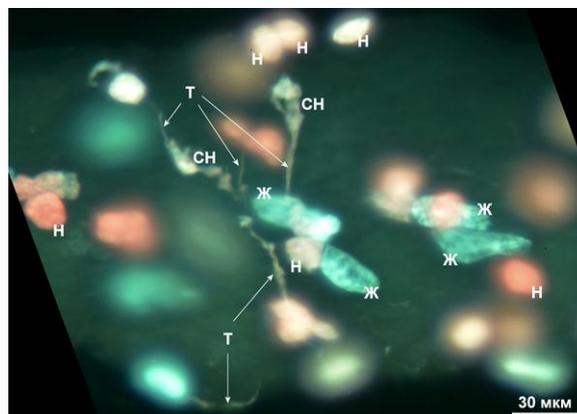


Рисунок 4 – ядра клеток рецептора растяжения речного рака после совместной обработки наночастицами оксида железа и ультразвуком 44 кГц (Ж – ядро живой клетки, Н – ядро некротической клетки, СН – «скомканное» ядро некротической клетки, Т – «треки» хроматина)

Авторы выражают благодарность сотруднику Международного исследовательского центра «Интеллектуальные материалы» Южного федерального университета Михаилу Солдатову за предоставленные наночастицы Fe₃O₄.

Список литературы / References:

1. Посудин Ю.И. *Лазерная фотобиология*. К.: Вища школа, 1989. [Posudin Yu.I. *Laser photobiology*. Kiev: Vishcha shkola, 1989. (In Russ.)]
2. Dougherty T.J., Gomer C.J., Henderson B.W., Jori G., Kessel D., Korbek M., Moan J., Peng Q. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.*, 1998, vol. 90, pp. 889-905.
3. Costley D., Mc Ewan C., Fowley C., McHale A. P., Atchison J., Nomikou N., Callan J. F. Treating cancer with sonodynamic therapy: A review. *International Journal of Hyperthermia*, 2015, vol. 31, pp. 107-117.
4. McHale A.P., Callan J.F., Nomikou N., Fowley C., Callan B. Sonodynamic Therapy: Concept, Mechanism and Application to Cancer Treatment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2016, vol. 880, pp. 429-450.
5. Маргулис М.А. *Основы звукохимии*, М.: Высш. шк., 1984. [Margulis M.A. *Fundamentals of sonochemistry*, Moskva, Vysshaya shkola, 1984. (In Russ.)]

ПРИНЦИПЫ БИОЛОГИИ КЛЕТКИ В ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ БИОФИЗИКЕ

Белобров П.И.

Институт биофизики СО РАН и Сибирский федеральный университет

пр. Свободный, 79, г. Красноярск, 660041, РФ

e-mail: peter.belobrov@gmail.com

Аннотация. В статье сделан анализ проблемы построения платформы для основных принципов биологии клетки, что дает возможность развивать теоретическую биологию в рамках физической теории живых систем. Предложен метод решения этой проблемы, основанный на введении нечисловых переменных. Этот подход позволяет создавать дополнительные принципы биологии клетки, как-то: постоянного беспокойства, принципы созидания и возникновения нового, измерения состояния клеткой другой клеткой биологическими мерами, зависимости клеточных сигналов от состояния измеряющей клетки. Такой путь представляется перспективным для необходимой формализации всех разделов биологии в единую теорию.

Ключевые слова: нечисловые переменные, фундаментальные биологические константы, состояние живой клетки, биологическое действие, молекулярная книга клетки, измерение клетки клеткой, биологические меры.

PRINCIPLES OF CELL BIOLOGY IN THEORETICAL BIOPHYSICS

Belobrov P.I.

Institute of Biophysics SB RAS and Siberian Federal University

79 Svobodny Prospect, Krasnoyarsk, 660041, Russia

e-mail: peter.belobrov@gmail.com

Abstract. The problem of scaffold constructing for the basic principles of cell biology, that allow to develop theoretical biology within the framework of the physical theory of living systems is analyzed in the paper. The proposed solution of the problem is based on the introduction of non-numerical variables, which allows us to formulate additional principles of cell biology. We suggested the principles: permanent concern, creation and emergence principles, measurement of cell state by another cell, biological measures, dependence of cellular signals from the state of measuring cell. This approach has prospects for the necessary formalization of all descriptive biology into a unified theory.

Key words: non-numerical variables, fundamental biological constants, state of living cell, biological action, molecular cell book, cell-to-cell measurement, biological measures.

Постановка проблемы. В 2018 году «килограмм как артефакт будет отправлен на пенсию», и место его займут точно определенные значения нескольких квантовых единиц: элементарного заряда вместе с постоянными Авогадро, Больцмана и Планка, через которые будет выражен кг. С этим действительно эпохальным событием связано утверждение: «квантовая система единиц Природы создана». Сомнения можно выразить так: «видимо, всё-таки только физической природы». Чтобы говорить о различных сторонах единой многоликой Природы, надо обязательно предполагать кроме математической, физической и химической параметризации существование фундаментальных биологических законов. Биологическая теория Природы должна быть создана для живых объектов собственными методами биологии на языке биологических мер и переменных.

Подходы к решению проблемы. Биологическая теория создается различными методами [1-8], которые требуется дополнить анализом главных принципов биологии клетки для построения физической теории живых систем. Необходимо развитие классических принципов биологии клетки [1,5] для описания взаимодействия клеток в биологических переменных в рамках теоретической биологической физики. Применение только физических мер [2,7] для понимания биологических законов [1,3-6] уже невозможно без введения новых понятий для описания состояний и процессов в живых системах. Фундаментальная биология как точная наука накопила гигантский объём знаний, требующий новых подходов для понимания основных биологических законов. Последовательное развитие традиционных подходов к принципам клеточной биологии [1,6] возможно с помощью биологических переменных и параметров, которые не всегда могут быть выражены количественными мерами. Предстоит понять те меры, которыми одна клетка измеряет состояния других клеток и тканей, гармонично встраиваясь в коллективные взаимодействия органов в едином целостном организме.

Примеры нечисловых переменных. Важно подчеркнуть, что в любых формализациях различных сторон Природы обязательно присутствуют как количественные, так и нечисловые переменные и параметры. Нечисловые объекты и переменные существуют в каждой науке. Например, в математике – группы и топологии, в физике – частицы и поля, в химии – вещества и растворы. В биологии нечисловых объектов и переменных гораздо больше. По мысли Гюго, есть три ключика человеческого разума: число, буква и нота. При описании биологических отношений необходимы понятия страстей, симпатий и эмоций. Состояния живых объектов выражаются такими нечисловыми характеристиками и свойствами, как рождение, развитие, созидание, беспокойство, творчество, язык, мышление. Поэтому применение математических, физических и химических мер к живым объектам позволяет создавать лишь грубые модели процессов жизни, так как без применения биологических мер полностью описать живое нельзя.

Элементы биологических множеств. Давайте представим себе, что теорию множеств создавал бы не Кантор, но Кант – человек, будучи ещё учителем, в своей первой книге, в которой постеснялся (или же не захотел – история об этом умалчивает) поставить своё имя, сформулировал мысли о близких законах развития космических и биологических объектов. Конечно, Кант предложил бы рассматривать множества, состоящие не из одинаковых элементов, а из различных. Зачем это надо? А вот для чего. Если мы рассматриваем процессы распада на одинаковые части, то теорию таких процессов создать просто! Построение из одинаковых частиц заданной формы легко программируемо. Примерами организации одинаковых частиц является кристаллизация, самоорганизованная критичность и многие процессы роста неорганических материалов. И наоборот, если частицы неодинаковые? Тогда они все вместе создают ажурную береговую линию и привлекательные облака и клысы. Но вот сформулировать теорию создания новых объектов из различных активных частиц в беспокойных состояниях непросто, и часто кажется, что вряд ли возможно. Кроме теории множеств из неодинаковых элементов надо почти сразу представить весь органический мир в виде некоторого молекулярного алфавита.

По отношению к биомерам нечисловой природы ещё предстоит построить теорию непредсказуемых переменных, применяя понятия рождения и созидания нового (emergence). Рождение новых мер при созидании нечисловых характеристик – процесс существующий, хотя практически мало исследованный. Внешние и внутренние биологические меры, меры Хаусдорфа и работа с параметрами и переменными нечисловой природы, естественно, потребуют разных уровней повышения и понижения размерностей. Заметим, что все

математические формулы являются результатом биологического действия нейронов, созидających логические формулы при сильном влиянии эмоций.

С активностью клеток связан перенос паттерна по уровням. Эта мысль достаточно интересна и понятна лишь на основе процесса деления клеток, которые записывают в ДНК основные штрих-коды при подготовке деления и делятся на две дочерние клетки. При этом в М-фазе всё внутреннее содержание ядра перемешивается с содержанием цитоплазмы, образуя веретено деления, разделяющее хромосомы. После завершения разделения хромосом по двум клеткам в каждой из дочерних клеток перезаписываются в ядра хромосомные территории, образование которых связано с веретеном деления, которое «исчезает» даёт в каждой клетке оболочку ядер, в которую записывается часть информации для последующей упаковки, а в цитоплазму – дополнительную часть, необходимую для работы между двумя делениями. Шапиро очень точно подметил состояния чтения-записи генома [4]. При введении эпигенома и других мемов (memog-oms) возникает хранилище квантов памяти в исторической последовательности, делая этот процесс биологическим, позволяющим адекватно вводить меры. Гармония содержательности и частичной формализации теории возможна только после самосогласования связи количественных и нечисловых биологических мер.

Итак, клетки не передаются, но размножаются, обеспечивая передачу родословной в предполагаемой модели книги клетки (CellBook). Эта молекулярная книга записана не в одной клетке, но во всех клетках живого организма. При каждом делении каждой клетки происходит чтение, удвоение и запись генома с эпигеномом, что является сутью новых представлений не только о генетической передаче родословной.

Постоянное биологическое беспокойство. Представление о беспокойном состоянии живых клеток противоположно теории основного состояния в физике. Справедливо следующее утверждение: физические коллективные возбуждения (квазичастицы) строятся путём квантования малых колебаний вокруг устойчивых состояний. Биологические коллективные возбуждения всегда связаны с образованием и разрывом химических связей, которые обеспечивают сильное изменение состояний, обуславливающее отсутствие точек покоя, т.е. беспокойные состояния. Из этого принципа следует формула: «действие – это закон жизни». Неравенство действия и противодействия есть движущая сила развития. Отсутствие точек покоя видно в клеточных циклах и в эпигенетических модификациях стволовых клеток. Структура и функции клеток обеспечивают гармонию непрерывности «струны жизни» и дискретности организмов, формируя континуумы состояний клеток и тканей. Принцип биологического разнообразия поддерживает целостность живых организмов, обеспечивая непрерывность жизни в целом. Принцип созидания выражается формулой: «способность создавать и есть жизнь», что является одним из главных свойств живых клеток.

Биологические сигналы принципиально зависят от приёмников, преобразующих полученные сигналы и раскрывающих их биологический смысл. Кроме традиционных сигнальных цепей феромонов насекомых есть реализация этого принципа на примере преобразователей генетических сигналов.

Иерархия, организация и сложность работы генов при построении белков и различных РНК лежит в основе биологии клетки и активно развивается в свете новой парадигмы экспрессии, суть которой определяется как геномом, так и эпигеномом – профилем метилирования минорных оснований генома. Родословная клетки формируется перемешиванием клеточных линий при наследовании, когда экспрессия генетического материала реализуется как ажурной сетью взаимодействия различных РНК и белков в цитоплазме, так и событиями в хромосомных территориях ядра.

При симбиотическом развитии горизонтальный перенос генов является причиной возникновения сложных генетических систем с многими видами, которые функционируют как целостные экологические образования. С этим связано новое понятие хологенома (hologenome) и хологеномного запутывания (hologenomic entanglement), которые случайные события в сложных экосистемах делают биологически организованными по принципу коллективной слабой доминанты. Понимание этого связано с информационными биологическими полями, работающими в надвидовых системах наследственности (hologenome heredity). В эволюции наиболее интегрированных симбиозов ключевую роль играют формы отбора, действующие на уровне надвидовых комплексов – холобионтов, которые обладают надвидовыми системами наследственности – хологеномами или симбиогеномами. Необходимость рассмотрения наследственности как закона перемешивания клеточных линий очевидна на этом примере. Ещё сильнее видна важность новых биологических моделей симбиозов. Глубокая гармония индивидуальности и целостности существует в биологических симбиозах, где согласованы врождённые иммунитеты бактерий, грибов, растений и животных. Эти представления развивались от открытия фагоцитов И.И. Мечниковым через иммунитет растений Н.И. Вавилова до современного понимания, недавно выраженного формулой «от теории генома к теории организма» [6].

Понимание биологической информации в клеточных процессах связано с применением понятия «условной энтропии меры по мере», следуя которому можно определить сложность длиной алгоритма, преобразующего одну клетку в другую. Соответствующая иерархия кодов и уровней организации расширяет понятие обычной энтропии, хотя развитие этого направления, начатого Колмогоровым, далеко не закончено в биологии клетки.

Интересно функционируют биологические сигналы, связанные с работой молекулярных алфавитов при чтении и записи генома на каждом цикле клеточного деления [4]. Заранее составленного плана собственной родословной у клетки нет. Нет и никакой программы в геноме [1], так как сам алгоритм преобразований формируется в процессе жизни самой клетки. Молекулярная книга клетки написана на алфавите гигантского числа букв из органических молекул. Клетке часто самой удаётся придумывать новые буквы, удалять старые буквы, строя новые слова, предложения и фразы. Причём это делается так, чтобы подготовиться к новому

делению, запаковать все тома книги клетки в хромосомы, пары которых разделятся по двум дочерним клеткам, которые прочитают материнскую молекулярную книгу и ... начнут писать свои книги со своими собственными молекулярными текстами.

Биологические взаимодействия имеют многомерную природу, которая гораздо шире комбинаторики белок–белковых сетей (interactome) и требует использования мер Хаусдорфа, описывающих размерность вместе с процессами образования и разрыва связей, изменяющих размерность.

Малые молекулы дцРНК в везикулах межклеточного обмена обеспечивают биологическую связь каждой клетки с другими сомальными, зародышевыми и стволовыми клетками всех тканей организма. Этот процесс прекрасно иллюстрирует собой реальное биологическое действие и тот факт, что в живых клетках и тканях действие никогда не равно противодействию.

Некоторые модели межклеточных биологических взаимодействий были рассмотрены ранее [8].

Примеры биологических мер. Самая разработанная биологическая мера – это мера разнообразия (Diversity Index). Мера разнообразия (также индекс разнообразия) – безразмерный показатель, применяемый в биологии для определения степени равномерности распределения признаков объектов выборки. Двойственным понятием для разнообразия является понятие однородности или концентрации. Меры разнообразия являются унарными мерами близости. Предложена абсолютная мера разнообразия, основанная на сравнении исследуемого весового множества с эталоном, имеющим максимальное разнообразие. Коэффициент сходства (также мера сходства, индекс сходства) — безразмерный показатель, применяемый в биологии для количественного определения степени сходства биологических объектов. Меры включения – несимметричные меры сходства, отражающие степень близости одного объекта относительно другого. Использовать меры включения по отдельности не имеет смысла. Меры включения также известны как асимметричные меры или направленные меры конвергенции. Меры включения отражают отношения «целого» и «части».

Реальные биологические меры возникают при анализе взаимного действия клеток друг на друга. Представление об измерении клетки клеткой вместе с биологическими числами [7] позволяет определить биологические меры и калибровки, разработка которых только начинается [8].

Логика случая. Экспериментальные исследования процессов в живых системах всё сильнее доказывают случайность биологических событий. Теоретический анализ этого моделями Кунина [3] позволил раскрыть много загадок природы и происхождения биологической эволюции и роль случая в эволюции генетического кода. Конечно, основной вопрос биологии о реализации наследования при случайных событиях в клетке пока открыт. Существование генов решает этот вопрос лишь частично. Возможно, предположение о том, что биологическая логика, лежащая в основе последовательности случайных событий в клетках, приводит к рождению слабой доминанты, приблизит нас к полному решению проблемы наследственности. Это может помочь выявить причины возникновения внутренних коллективных и самосогласованных правил с небольшой ошибкой в результате сетевых и стволовых биологических взаимодействий как многих молекулярных процессов внутри клеток, так и действия клеток друг на друга при формировании тканей.

Фундаментальные нечисловые биологические константы. Числовые константы, подобные физическим квантовым единицам, для фундаментальных законов биологических процессов вряд ли удастся создать. Достаточно перспективными нечисловыми постоянными можно предполагать понятия уровней организации клеток, генов, геномов, эпигеномов, тканей и многих других нечисловых переменных, созданных биологами для описания биологической сути процессов в живых клетках. Мы полагаем, что биологические преобразования и функции на этих переменных лягут в основу теоретической биологии в ближайшем будущем.

Математические методы описания процессов жизни в трудных случаях потребуют развития биологической математики (biomathic) с неполной системой аксиом, т.к. биология клетки является не полностью формализуемой наукой. Рассмотрение подобных моделей с введением необходимых и достаточных условий позволит формулировать прогнозы, проверяемые экспериментально. В заключение следует подчеркнуть, что без физических и математических методов невозможно было бы столь стремительное развитие понимания фундаментальной биологии. Хотя использование одних физических и математических мер в теоретической биофизике явно недостаточно для понимания сути биологических процессов.

Четыре века назад Галилей изобрел фундаментальную физику. Биология же как особая наука выделилась из естественных наук в XIX веке, когда было обнаружено, что все живые организмы обладают некоторыми общими свойствами и признаками, в совокупности не характерными для неживой природы. Будем надеяться, что ждать изобретения фундаментальной биологии придётся менее двух веков. Время, когда теоретическая биология сумеет сформулировать единые для всей описательной биологии законы, позволяющие делать научно обоснованные прогнозы, проверяемые в эксперименте, не за горами.

Выводы. Сделанный анализ проблемы построения платформы для основных принципов биологии клетки, который позволяет развивать теоретическую биологию в рамках физической теории живых систем, ещё не завершён. Предложенное решение этой проблемы, основанное на введении нечисловых переменных, далеко не полное, хотя оно позволило сформулировать дополнительные принципы биологии клетки: принцип постоянного беспокойства, принципы созидания и возникновения нового (эмерджентности), принцип измерения состояния клетки другой клеткой биологическими мерами, принцип зависимости клеточных сигналов от состояния измеряющей клетки и несколько других принципов.

Предложенные принципы – основа клеточной родословной, записанной в молекулярной книге клетки (Cell Book), которая читается самой клеткой и перезаписывается при каждом клеточном делении. Фундаментальная

биология точна по биологическим мерам, многие из которых пока лишь интуитивные, хотя позволяют создавать молекулярные устройства, использующие принципы биологии клетки *ab initio*.

Работа выполнена за счет средств государственного задания на проведение фундаментальных исследований РАН (проект № АААА-А17-117013050026-4).

Список литературы / References:

1. Noble D. *Dance to the Tune of Life: Biological Relativity*. CUP, 2017, 300 p.
2. Иваницкий Г.Р. Самоорганизующаяся динамическая устойчивость биосистем, далёких от равновесия. *УФН*, 2017, т. 187, № 7, с. 757-784. [Ivanitskii G.R. The self-organizing dynamic stability of far-from-equilibrium biological systems. *Phys. Usp.*, 2017, vol. 60, no. 7, pp. 757-784. (In Russ.)]
3. Koonin E.V. Frozen Accident Pushing 50: Stereochemistry, Expansion, and Chance in the Evolution of the Genetic Code. *Life*, 2017, vol. 7, № 2, pp. 22-34.
4. Shapiro J.A. Exploring the read-write genome: mobile DNA and mammalian adaptation. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, vol. 52, no. 1, pp. 1-17.
5. Plopper G. *Principles of Cell Biology*. 2nd ed. Jones & Bartlett Learning, 2016, 566 p.
6. Longo G., Soto A.M. Why do we need theories? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2016, vol. 122, no. 1, pp. 4-10.
7. Milo R., Phillips R. *Cell Biology by the Numbers*. Garland Science, 2015, 395 p.
8. Zimin A.A., Denisov I.A., Yakimov A.S., Belyanina I.V., Nikiforova V.S., Lukyanenko K.A., Belobrov P.I. Cell-to-cell microfluidic interaction models in the science of health. *Scientific and Practical Journal of Health and Life Sciences*, 2013, no. 4, pp. 10-18.

БИОФИЗИКА ОТКРЫТЫХ СИСТЕМ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ЭВОЛЮЦИОННЫЕ МАШИНЫ

Брильков А.В.¹, Брилькова Е.В.², Логинов Ю.Ю.³

¹Сибирский федеральный университет

пр. Свободный, 79, г. Красноярск, 660041, РФ

e-mail: abrilkov@sfu-kras.ru

²Институт биофизики ФИЦ СО РАН

Академгородок, 50 стр. 50, г. Красноярск, 660036, РФ

e-mail: evmorbril@mail.ru

³Сибирский государственный университет науки и технологий им. ак. М.Ф.Решетнева

пр. Красноярский рабочий, 31, г. Красноярск, 660037, РФ

e-mail: loginov@sibsau.ru

Аннотация. Статья представляет собой краткий обзор современного состояния проблемы термодинамических критериев эволюции открытых биологических систем. Рассмотрены эксперименты по экспериментальной эволюции (микроэволюции) популяций микроорганизмов в непрерывных культурах. С точки зрения термодинамики, непрерывные культуры микроорганизмов - это открытые термодинамические системы, способные находиться в устойчивых стационарных состояниях. В соответствии с классификацией М. Эйгена, хемостат соответствует случаю постоянных потоков (постоянная скорость разбавления), в то время как турбидостат - случаю постоянной организации (постоянная плотность популяции микроорганизмов). Как следует из общих принципов неравновесной термодинамики (принцип Онзагера, теорема Пригожина) открытые системы обоих типов в стационарном состоянии должны эволюционировать в направлении снижения скорости производства энтропии. Однако, результаты экспериментов по эволюции микроорганизмов в хемостате и турбидостате противоречат этому. Показано, что в процессе экспериментальной эволюции генетически модифицированных микроорганизмов (ГМО) в открытых системах обоих типов при лимитировании развития энергетическим субстратом скорость производства энтропии должна возрастать, а не уменьшаться, как следует из основных положений неравновесной термодинамики. Результаты экспериментов свидетельствуют о необходимости дальнейшего развития термодинамической теории открытых биологических систем, дальнейшего изучения общих закономерностей биологического развития.

Ключевые слова: Неравновесная термодинамика, открытые системы, эволюция стационарных состояний, непрерывные культуры микроорганизмов, турбидостат и хемостат, закономерности микроэволюции.