

Самосборка кластерных пленок белка в процессе конденсации (аллотропная неравновесная некристаллическая его форма)

© Е.Г. Рапис

Соураский медицинский центр Тель-Авивского университета,
64239, Израиль

(Поступило в Редакцию 30 декабря 1998 г.)

Экспериментально обнаружена и описана новая аллотропная неравновесная форма белка (в дальнейшем для краткости "протос"), представляющая собой самосборку, кластерной пленки протеина *in vitro*, идентифицированной с "фолдингом"¹ белка *in vivo* [1-7]. Визуализация (на микро- и макроуровне) динамики процесса конденсации белка в неравновесных условиях в открытой системе белок-вода *in vitro* (при относительно быстром испарении воды) позволила установить нелинейную хаотическую динамику процесса. В полученной пленке белка отсутствовал дальний порядок и возникал новый морфологический высокоструйный порядок на нано- и макроуровне. При этом удалось получить целый спектр не идентифицированных ранее свойств белка (структурных, электрических, магнитных), которые существенно отличаются от свойств равновесных кристаллических образцов.

Введение

На базе неравновесной термодинамики, конденсации материи в последнее десятилетие быстро развивается новое направление науки — самосборка (Self-Assembly) молекулярных кластерных пленок [8,9]. Важно отметить, что такие пленки приобретают особые общие свойства независимо от состава материала, их образующего (органического и неорганического) [10]. Это направление основано на концепции биологической самоорганизации, "биомиметике". В то же время нерешенная "проблема фолдинга белка" [11], являясь ключевым звеном указанной концепции, оказалась как бы в стороне от этого направления и от самой неравновесной термодинамики, хотя естественная связь этой теоретической платформы и ее значение для разгадки механизма "фолдинга" белка уже предполагается именно в рамках данной области современной физики (в науке о самосборке тонких пленок) [12,13]. Наряду с этим в биологии трехмерная работающая структура белка по-прежнему изучается в равновесных условиях, необходимых для получения его кристаллов [14], хотя известно, что теория самоорганизации (неравновесная термодинамика) требует исключительно неравновесных условий [15-17]. Это относится и к самосборке кластерных пленок [8,9]. В связи с этим важно было попытаться получить подобную пленку белка в неравновесных условиях *in vitro*, используя для этого простейшую биологическую систему белок-вода. Это должно приблизить ее к требованиям теории самоорганизации, а также к методам создания самосборных кластерных пленок из других материалов и кажется тем более важным, что живые биологические структуры существуют только в неравновесных условиях [15-17]. При этом морфология пленок (или пластинок) в строении живого играет существенную роль [8,12] (например,

мембраны митохондрий, эластические мембраны сосудов и др.).

Методика

В этом отношении пригодным оказался использованный в нашей лаборатории метод визуального изучения динамики процесса конденсации белка и его фазовых переходов в неравновесных условиях: в открытой системе белок-вода, вдали от термодинамического равновесия. В этой системе использовали белок различного химического состава (альбумин, глобулин, гемоглобин, цитохром, лизоцим, кристаллин и другие белки животных и человека).

При атмосферном давлении и комнатной температуре на твердой подложке (стекло, пластмасса, дерево, железо и т.д.) относительно быстро испарялась вода и белок выпадал в осадок. Проведено 8500 опытов (разными исследователями). Процесс визуализировался различными микроскопическими и макроскопическими методами (оптический, поляризационный, электронный сканирующий (JEOL), конфокальный сканирующий электронный лазерный микроскоп). Проведен рентгеноструктурный анализ образцов [7]: определены магнитная чувствительность [6], вольт-амперные характеристики жидкого и твердого белка в неравновесных условиях, а также способность материала к лазерной флюоресценции (конфокальный микроскоп) [7].

Результат

При соблюдении качественно близких условий наблюдалась надежно и достоверно документируемая повторяемость результатов. Эксперименты показали следующую динамику конденсации белка. Постоянно наблюдалось движение фронта самоподдерживающихся осцилляций (автоколебаний) [17] с чередованием зон плотности. Это

¹ "Фолдинг" белка обычно означает спонтанную его самоорганизацию, когда из неработающих в растворе пептидов возникают трехмерные спиральные структуры работающих биологических "машин".

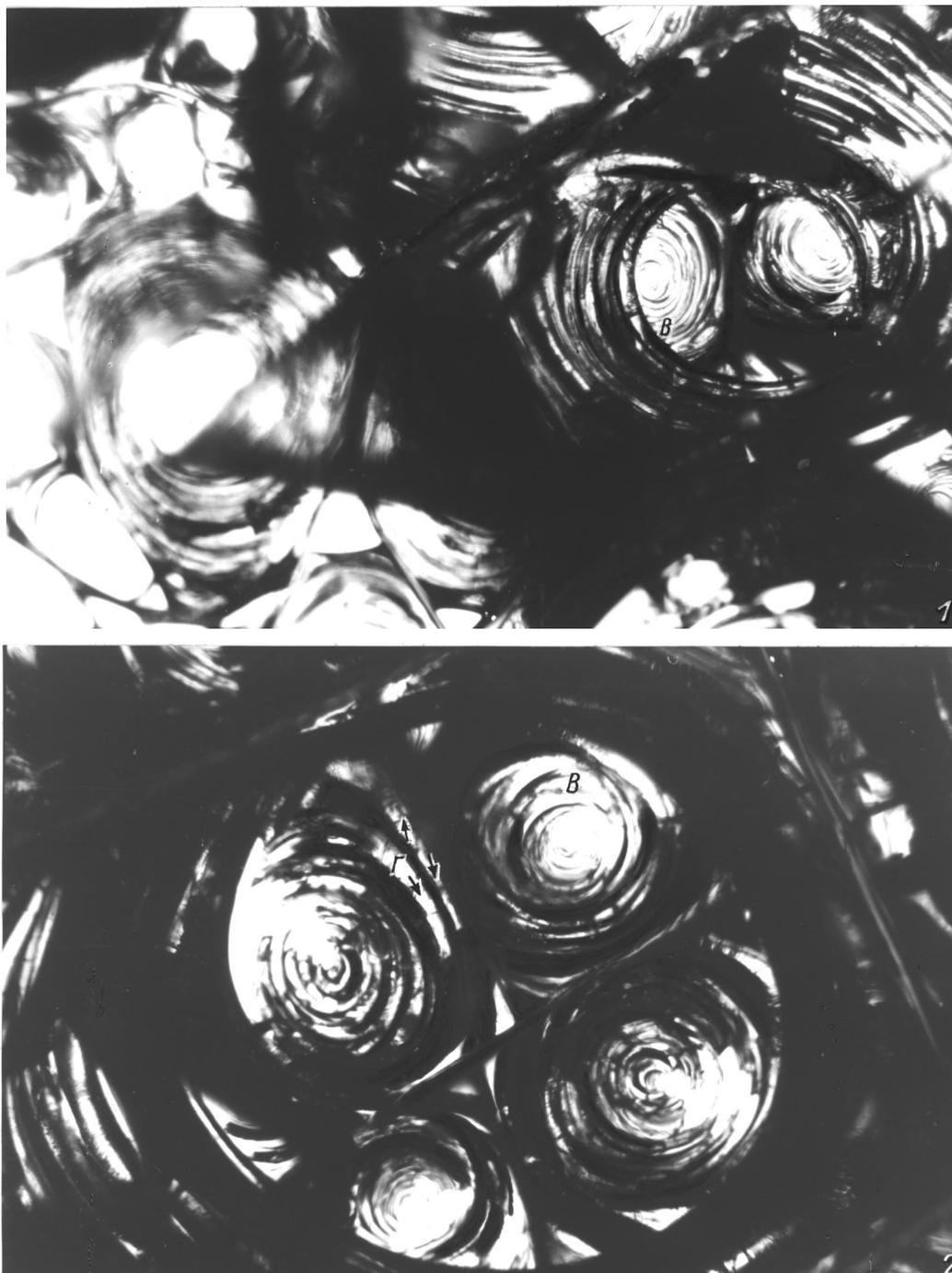


Рис. 1. Макроуровень 1, 2 (увеличение 20×10); микроуровень 3, 4 (электронный сканирующий микроскоп JEOL): 3 — увеличение 1×100 , $38 \mu\text{m}$; 4 — увеличение 2×430 , $38 \mu\text{m}$.

проявлялось в оптическом феномене распространения интерференционных полос или колец с трехцветной окраской. По-видимому, последние отражают чередование зон различной плотности белка, соответствующих отмеченным выше автоколебаниям. При этом в фазе жидкого кристалла наблюдалось скачкообразное изменение цвета (красный, желтый, зеленый), что можно связать с известными пульсирующими изменениями пленки или с обратными изменениями упругости, свойственными

биополимерным гелям [18,19]. При критическом увеличении плотности возникали структурные дефекты, связанные с явлениями нуклеации. Это создавало спонтанную радиальную, спиральную и хиральную симметрию и асимметрию трехмерной кластерной пленки белка. При этом в пленке образовывались морфологические структуры клетки или домены с ядрами. В каждом домене определялось одно ядро. Это отражает процесс спонтанной нуклеации пленки (рис. 1). Вокруг ядра выявлялись

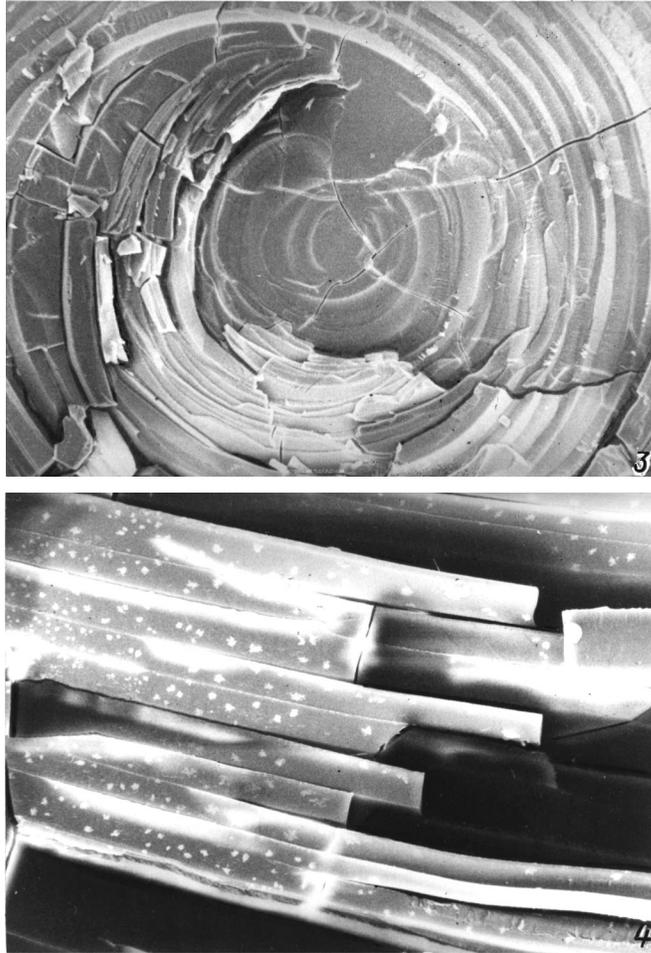


Рис. 1 (продолжение).

тонкие трехмерные сворачивающиеся пленки (со спиральными дефектами между ними по типу границ между зернами), образующие вихревые воронки. В дальнейшем ядра могли делиться [20]. Из рис. 1 (1, 2) видно, как ядро вихря прямолинейными дефектами делится на 2 и 4 подобных вихря малого размера ("дочерние" вихри B), а в них еще меньшие типа солитонов скрученные пленки (2, Γ), в которых удастся различить зоны сочленения отдельных фрагментов (стрелки \rightarrow). На макроуровне в подобной вихревой воронке также видны ступенчатые четкие грани повторяющихся пленок. Такая же картина наблюдалась и на микроуровне [7]. Так, сканирующая электронная микроскопия выявляла подобные по форме (в виде параллелепипедов) и отличающиеся по размерам пленки высотой приблизительно от 10 до 20 μm с ясной периодичностью и определенной ориентацией слоев, образуя в целом вихревые воронки. На рис. 1 (3) приведен вид вихря сверху — формообразование, подобное макроуровню (частично нарушена целостность препарата). Видны скрученные в трубки пленки в пленках, мелкая исчерченность и рельеф с ядром в центре. На рис. 1, 4 — тот же препарат, вид сбоку (на сколе). Видны пачки подобных пленок, ровно разрезанных дефектами

типа дислокаций, ступеней с гладкой поверхностью и островковыми агрегатами в их толще (в виде скопления белых точек в форме снежинок).

Морфологически удавалось идентифицировать блоки (многослойные пачки тонких пленок различных размеров), имеющие ровные разрезанные края в определенных краевых зонах. Как правило, снаружи пленки разрезались разветвленными древовидными дефектами и появлялись новые структуры подобной формы, но только малого размера, отражая, по-видимому, фрактальные свойства. Чаще всего макро- и микроскопически наблюдался особый вид прерывистой симметрии, называемой "симметрией дикообраза" [21] с постоянно уменьшающимся размером конусовидных скачков (рис. 2). На макро- (рис. 2, 1–4) и микроуровне (рис. 2, 5) видны скручивающиеся древовидные пленки с дихотомическим делением (A), видны зоны дефектов (через все слои пленки), разделяющие зоны аттракции. Эти чередования зон создают структуры со спиральной (σ) и хиральной симметрией (A), а также с симметрией типа "дикообраза" (B). При этом по наружному краю пленки идут дефекты скачкообразно уменьшающиеся в размерах. Видна также мелкая поперечная исчерченность под определенным углом типа

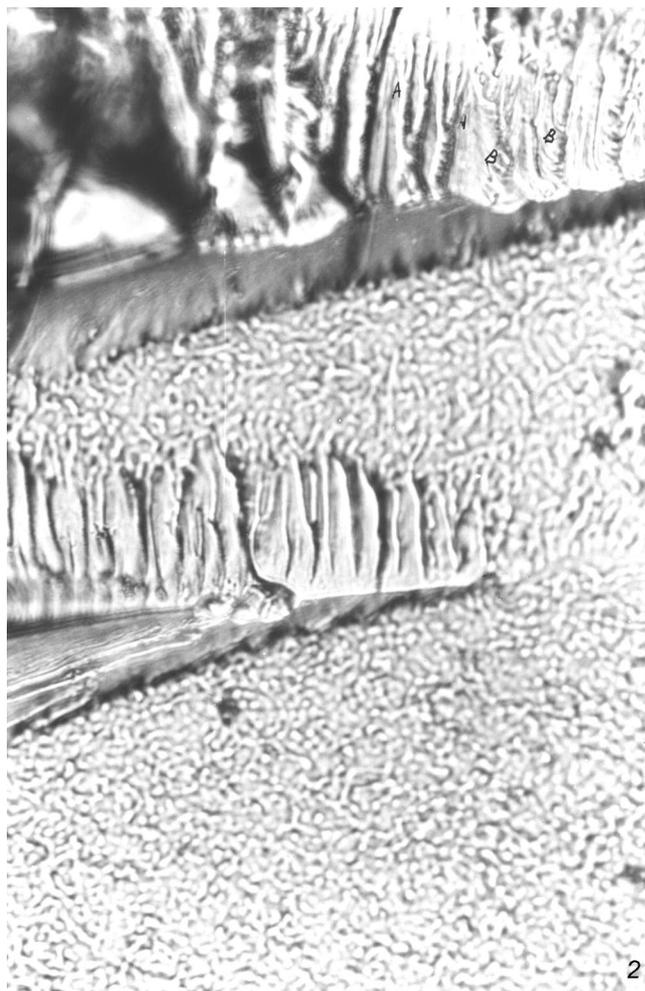
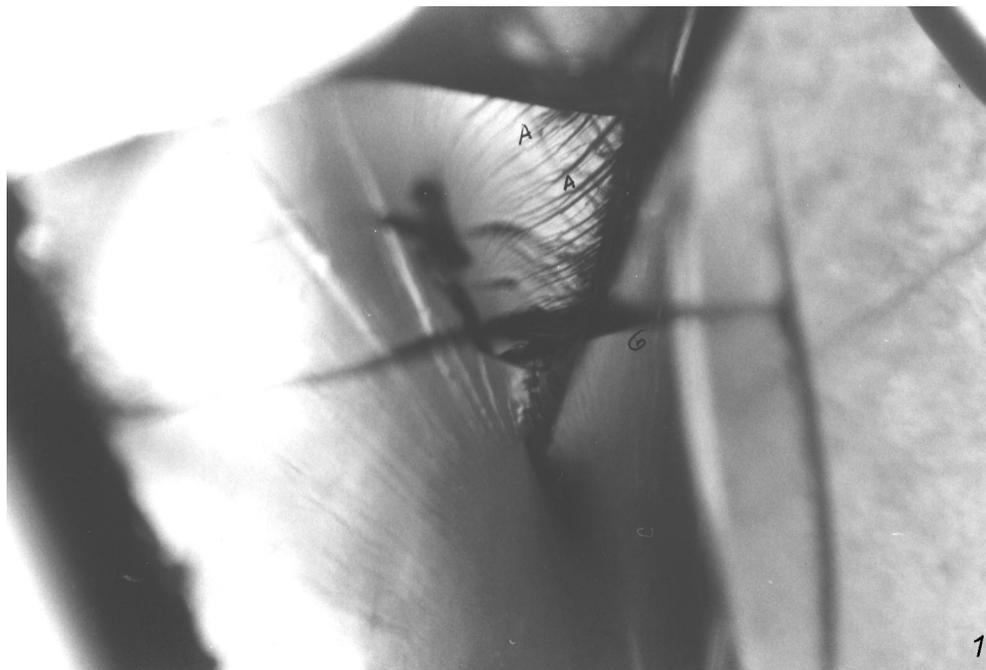


Рис. 2. Макроуровень 1, 2, 3 (увеличение 7×40), 4 (увеличение 10×40), микроуровень 5 (увеличение 1×1000 , $36 \mu\text{m}$).

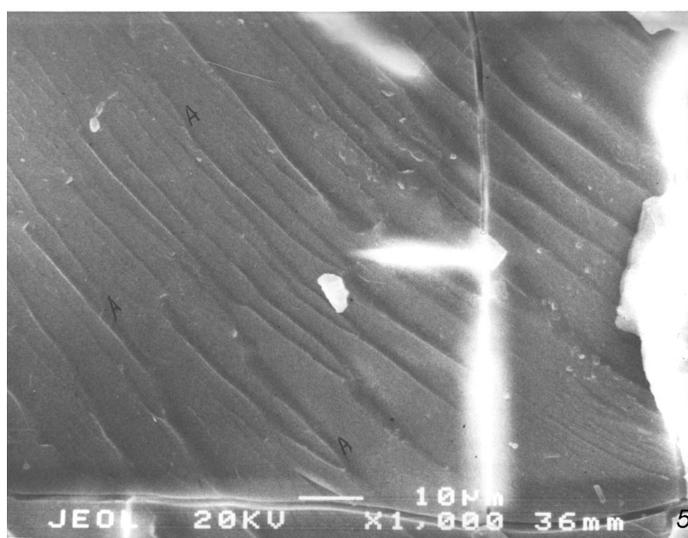
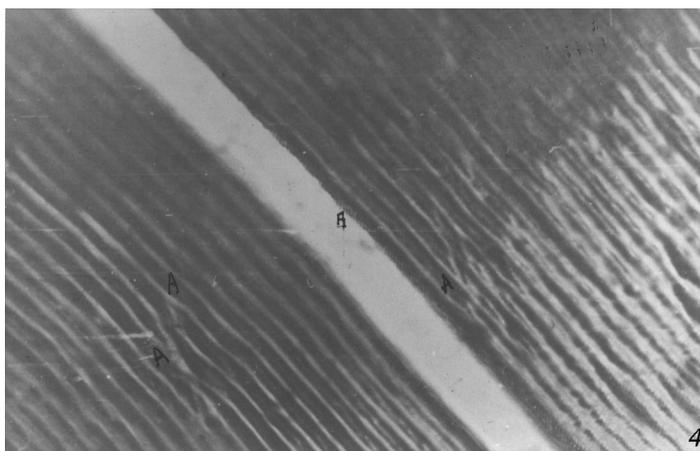
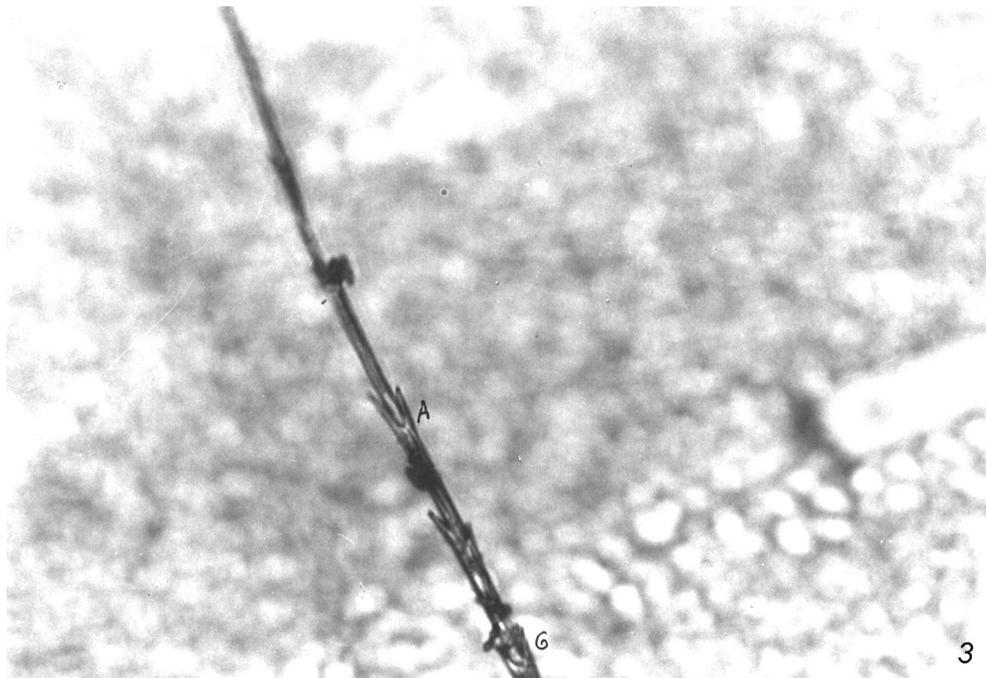


Рис. 2 (продолжение).

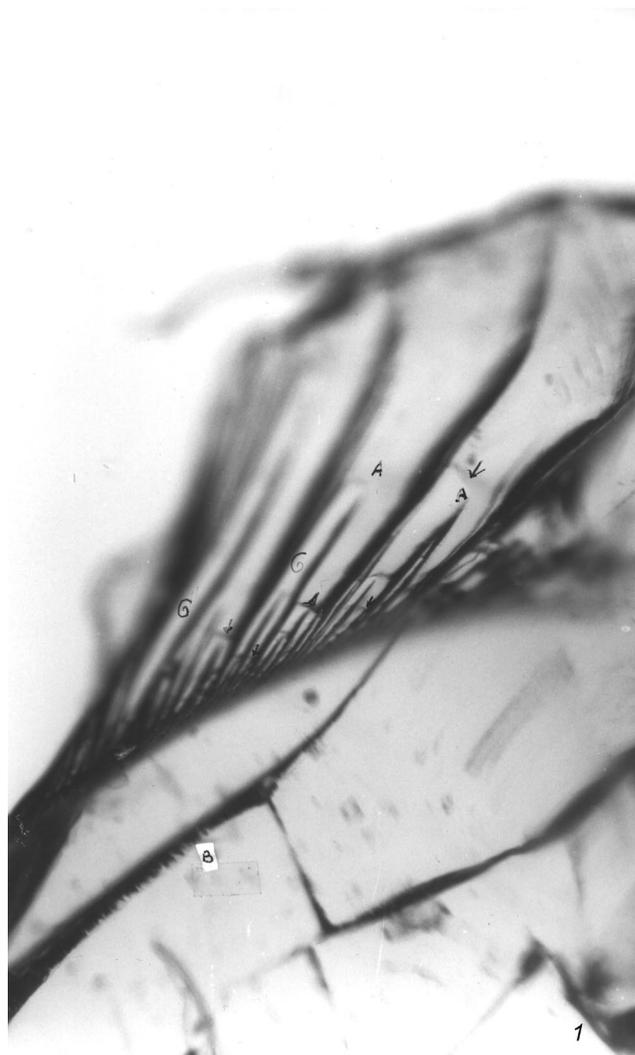


Рис. 3. Макроуровень 1, 2 (увеличение 8×40); микроуровень 3 (увеличение $\times 10\,000$, 38 mm).

”отпечатков пальцев” (B). Эти явления наблюдаются *in vitro* (1–3) и *in vivo* (4) (скол нативного хрусталика).

Характерна была также сильная адгезия пленок с твердой подложкой (рис. 3). На рис. 3 (1, 2) видны мелкие детали размером в 10 nm , наблюдаются также спиральная, хиральная (A) симметрия и ”симметрия дикообраза” (B), под которой подразумевается определенный перескок энергии от $+2$ до 0). На рис. (3, 2) такие перескоки видны в виде однонаправленных стрелок. Здесь также удастся отчетливо наблюдать феномен крепкой адгезии пленки протеина с твердой подложкой. Видно, что большая часть поверхности пленки отскочила, тогда как самая нижняя, прилегающая к подложке, сохраняется со множеством деталей. На рис. 3, 1 хорошо видны фрактальные свойства структур с уменьшенным объемом элементов, удаленных от основания, напоминающих построение костного скелета конечностей. Особенно это сходство заметно в зонах сочленения фрактальных элементов, которые подобны ”самокомплиментарному” соединению фрагментов в биологических объектах, ти-

па ”ключа к замку”. (Эти структуры получены при конденсации пленки протеина на нейлоне). На рис. 3, 3 на микроуровне (на электронном сканирующем микроскопе) также видны фрактальные свойства — самоподобие, уменьшение объема при делении и удалении от основания агрегатных комплексов, которые выглядят как скопление снежинок на боковом сколе пленок. Кроме того, видны вихревые воронки на наноуровне с ядром в центре (a) размером около 10 nm .

Надмолекулярная структура пленок проявляла в поляризованном свете высокое двойное лучепреломление. Яркая зеленая флюоресценция спонтанно возникала в свете конфокального лазерного сканирующего микроскопа [7], свидетельствуя об оптической активности материала. В более плотном материале с большим постоянством внезапно (лавинообразно) возникали подобные дискретные конусообразные пленки, которые дихотомически делились, образуя древовидные ветвящиеся структуры (рис. 4). Росли они синхронно, чаще всего принимая спиральное скручивающееся направление, подобное



Рис. 3 (продолжение).

солитонам. Их самоподобие, изменение размеров отдельных элементов (от большего к меньшему и наоборот) с образованием конусовидной фигуры в целом и изменение объема каждого элемента с удалением от основания позволяет говорить о фрактальных свойствах данных структур. Кроме того, обнаруживались также трехмер-

ные террасоподобные, трубкообразные, древовидные с бронхиальными отростками, хиральные конусообразные структуры, а также трубки в трубках, спирали в спиралях с ярко выраженной асимметрией. Они составляли пары типа вихревых воронок противоположного направления вращения с прямолинейным дефектом ме-

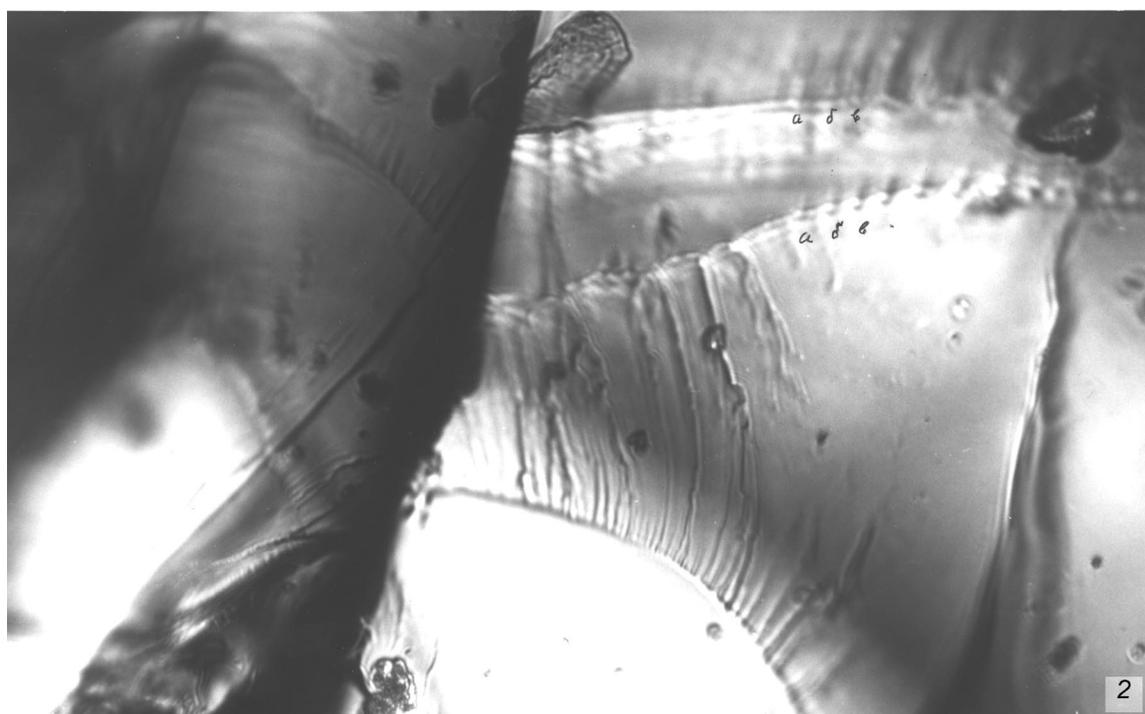


Рис. 4. Микроскоп с фиолетовым фильтром 1, 3 (увеличение 8×40), 2 (увеличение 7×20).

жду ними. При этом в каждой из таких воронок также можно было проследить соединение ветвей с противоположным направлением вращения. На рис. 4, 1 — конусообразные (остроконечные) фрактальные пленки все уменьшающегося размера (A). Спиральные, воронкообразные пленки типа закрученных ракушек (B). На рис. 4, 2 представлены тонкие древовидные пленки с

синхронно появляющимися и растущими когерентно и фрактально диссипативными структурами (а, б, в). Среди этого многообразия структур чаще всего удавалось наблюдать микро- и макроскопические структуры в виде разделенных пространством двутрубчатых спиральных блоков, соединяющихся в прямой анизотропный стержень с конусовидной вершиной, имеющей особую чет-

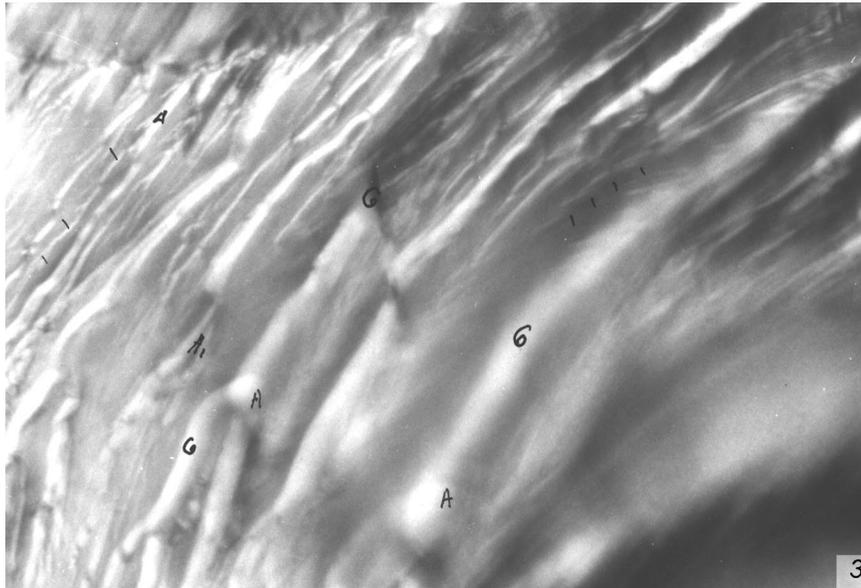


Рис. 4 (продолжение).

кую ориентацию в пространстве (рис. 4, 3), подобно известным диблокам других полимеров. На рис. 4, 3 приведен диблок, соединяющийся в один корпус. Отчетливо видны утолщения зон — ”сочленения” (*A*), спиральное закручивание пленок (σ), дискретность, дихотомия (*Al*).

Особенно важно отметить, что наши результаты показали с соответствием в тончайших деталях, что подобные структуры, порядок их строения, поведения, расположения и всей архитектуры *in vitro* удивительно повторялся на макроскопическом и мезоскопическом уровнях в биологических живых системах и в белке *in vivo* (рис. 2, 4) [7]. Ярким примером является проявляющаяся постоянно в фазе конденсации *in vitro* хорошо известное в живом свойство ”самокомплиментарности” при соединении звеньев белка по принципу ”ключ к замку” (рис. 3, 1). Поддавалась наблюдению динамика процесса самосборки. Удавалось наблюдать, как малые точки, соединяясь, образовывали более крупные конгломераты надмолекулярной архитектуры ”лесов” (рис. 4, 2) и других структур, определяемых и на макроуровне.

Как видно, это соответствует представлению о возникновении наноструктур, свойства которых зависят от размера. Их особенности возникают лишь на наноуровне (в силу образования новых химических (слабых) связей). Эти новые структуры и их свойства не исчезают, а распространяются до функционирующего макромасштаба [9,13,22,23]. С этим связано и появление нового наноэнергетического уровня (или наноманетизма) [9,13], определяющего функционирование ”макромашии” белка.

Следует особо подчеркнуть, что совсем недавно, исходя из экспериментальных и теоретических данных, касающихся образования наноструктур в пленках других материалов, были предсказаны свойства наноструктур белка [22]. Эти предсказанные теоретически свой-

ства, а именно трехмерность, сильная структурная адгезия с подложкой, их формообразование и др., полностью совпали со свойствами описанных выше структур (рис. 1, 3, 4).

Полученное нами экспериментально подобие структур мезоскопического (10–100 Å) и макроразмера, а также совпадение теоретически предсказанных и экспериментально полученных свойств дают основание считать, что процесс конденсации действительно происходит при самосборке кластерных пленок, отражая ”фолдинг” белка от наноуровня до функционирующего макроуровня. Поэтому оказалось возможным говорить о том, что наблюдаемые структуры пленок (при их самосборке) следует отнести к диссипативным наноструктурам белка в неравновесных системах, возникающих при его конденсации и ”фолдинге”.

Кроме того, получено следующее: в твердотельном состоянии пленка протеина имеет смешанную структуру — преимущественно аморфную с примесью кристаллической; данные рентгеноструктурного анализа показали упорядоченность структуры только на уровне 10,5 и 4,33 Å. В поляризованном свете выявлены высокая анизотропия (двойное лучепреломление в скрещенных николях [1,2]) и яркая зеленая флюоресценция в лазерных лучах (конфокальный сканирующий лазерный микроскоп [7]). Установлены вольт-амперные зависимости, подобные таковым в высокоомных полупроводниках [7].

Дискуссия

Проведенные нами эксперименты показали, что пленка белка с перечисленными свойствами формируется только при неравновесных условиях. Для сравнения проводилась конденсация белка в более равновесных

условиях (в закрытой системе при медленном удалении растворителя). Сформированный при этом кристаллический материал белка на макроуровне (в микроскопе) выглядел как бездефектный монолит либо материал с единичными дефектами.

Наши опыты показали также, что в случае наблюдения конденсации белка в закрытой системе, результат был совершенно иной — формировалась сетка белка с двойным лучепреломлением, как это показано на рис. 5, 6 в работе [4].

Такое различие в свойствах твердотельного белка в зависимости от условий образования образца (равновесных и неравновесных) можно объяснить как с помощью классической физико-химической теории его структурообразования и гелеобразования [24], так и теории поведения коллоидных суспензий в фазе жидких нематических анизотропных кристаллов [25] и эластических пленок [13,21,26,27]. Эти теории определяют поведение белка в жидкой фазе как коллоидальную суспензию (поскольку его макромолекулы всегда соизмеримы с размером частиц коллоидальной суспензии). Такая суспензия только при определенных неравновесных условиях конденсации проходит фазу жидкого нематического кристалла [25]. В последней всегда происходит образование гелей и дисперсных структур с разными свойствами [24]. При этом показано существование только двух различных видов солидации коллоидальной суспензии. В рамках указанной теории установлено, что при медленном удалении растворителя или его сохранении (т.е. в условиях, приближающихся к равновесным) возникает так называемый конденсационно-кристаллизационный вид твердой фазы белка (классификация В.Н. Измайловой и П.И. Ребиндера) [24]. Такая фаза имеет твердый гелеобразный каркас, дисперсные частицы непосредственно и прочно связываются друг с другом. Таким образом, получается довольно цельный пласт белка, который дает при рентгеноструктурном анализе четкую картину молекулярной структурной решетки [28]. В этом случае речь идет о рождении равновесной кристаллической структуры белка, появляющейся при более равновесных условиях.

В то же время установлено, что при быстром удалении растворителя появляются неравновесные условия и при этом возникает гетерофазная система. В этом случае рождаются дисперсные структуры второго типа с совершенно иными свойствами. Кроме того, недавние работы показали, что коллоидальная суспензия нематического анизотропного жидкого кристалла является уже сама по себе метастабильной жидкой коллоидальной фазой, где силы отталкивания и дефекты определяют характер ее стабилизации [25,29]. Показано, что в основе этих свойств лежит надмолекулярный процесс агрегации в нанометрическом масштабе заряженных частиц с образованием диполей, подобных магнитным [13]. В этом случае в твердой фазе белка указанные агрегаты имеют полидисперсную структуру, механическую крепость, ломкость и термодинамическую нестабильность [23,29,30]. Это

связывается с наличием в таком материале высоких внутренних напряжений, отсутствующих в равновесных структурах.

В целом полученные данные позволяют думать о наличии унифицированных нелинейных и диссипативных свойств белка в неравновесных условиях, которые зависят именно от этой неравновесности при конденсации и агрегации его молекул больше, чем от химических особенностей его первичной структуры.

При этом все переходные фазы в неравновесных условиях оказываются диссипативными системами: жидкая фаза коллоидальной суспензии или система белок-вода [7], фаза пленки жидкого нематического анизотропного кристалла [25], фаза эластической пленки [27] и фаза пленок нестабильного хрупкого твердотельного материала (подобного известным пленкам из другого материала) [23,29,30]. Такое поведение белка во всех перечисленных фазах объясняется наличием достаточно выраженного внутреннего напряжения, зависящего от неравновесных условий образования материала во всех диссипативных системах, в которых и возникают диссипативные структуры. Известно, что последние, минимизируя энергию, являются ее источником [15,17]. Отсюда становится понятным, отчего во всех фазах конденсации белка возникают диссипативные структуры, которые и можно считать источником энергии для работы биологических "машин".

Поскольку в данном случае речь идет о формировании конденсирующейся пленки белка, то можно с большой вероятностью считать, что конкретная сфера проявлений диссипации энергии внутреннего напряжения белка сказывается на колебаниях механических свойств упругости в соответствии с теорией упругости [31]. Иначе говоря, появляются основания для понимания диссипативной нелинейной природы "фолдинг" белка, определяющего механизм его работы. Можно полагать, что здесь речь идет о неизвестной ранее аллотропной форме белка. Она представляет собой некристаллическую самосборку кластерной пленки с новым морфологическим высокоструктурированным уровнем порядка.

Такая форма белка получена нами путем изменения кинетики формирования пленки при ускоренном удалении растворителя из системы белок-вода. Это соответствует сегодняшним представлениям о возможности модифицировать структуру пленок (в частности, углеродосодержащих) и тем самым изменять свойства материала, варьируя кинетические условия их образования [32,33].

Приведенные соображения дают возможность понять, почему реальная структура "фолдинг" белка, его аллотропная форма повторялась экспериментально в 100% случаев. По-видимому, для такого вида накопления и диссипации энергии имеется механизм, требующий простых условий с достаточно широким диапазоном их вариаций. Быстрое испарение воды из открытой системы белок-вода при обычных условиях земной атмосферы (комнатной температуры и атмосферном давлении) приводит к возникновению сложнейшего процесса взаимодействия

его молекул с образованием их комплексных агрегатов, самосборки неравновесных кластерных пленок белка *in vitro*. Как видно, эти условия близки тем, которые требуются для развития живых систем *in vivo*.

Эта простота условий отличает неравновесные пленки данной формы белка от пленок небелковой природы, которым для появления нелинейной хаотической динамики требуются более специфические условия (высокие температуры, давление и др.) [8,29].

Унифицированные физико-химические свойства молекул и макромолекул белка независимо от химических различий, создавая уникальную активную среду в системе с водой, определяют рамки указанных условий, необходимых для его неравновесной самоорганизации. Таким образом, минимум требований к внешним условиям, их естественность и простота, способность материала при этом (как бы из ничего) максимально накапливать напряжение и затем диссипировать энергию при конденсации — все это и определяет место данной аллотропной формы белка в иерархии соединений, имеющих спонтанный источник энергии для возникновения и существования живых систем.

Таким образом, к критическим условиям самосборки кластерных пленок белка можно отнести: неравновесные условия, иерархию масштабов длин, концентрацию и др., причем, особое значение имеют скорость удаления растворителя, адгезия с подложкой.

Удалось установить *in vitro*, что динамика процесса конденсации и самосборки пленки белка приобретает свойства, присущие живым объектам: прерывистую спиральную и хиральную симметрию и асимметрию (аналогичный характер дефектообразования), морфологическое самоподобие структурных образцов, нуклеацию, бронхиальный рост и фрактальность древовидных пленок; в целом процесс имеет нелинейную, хаотическую динамику с явлениями когерентности, спонтанности, синхронности и др. Подчеркнем, что проведенные эксперименты показали, что для появления всех перечисленных свойств белка *in vitro* достаточно системы белок-вода (при отсутствии каких-либо ферментативных и энергетических ингредиентов живых организмов). Это свидетельствует о том, что образование аллотропных белковых, а следовательно "простейших биологических структур возможно в абиотических условиях" (Е. Браудо). И это дает основание предполагать, что система белок-вода в значительной степени определяет их свойства, по крайней мере морфологические каркасные.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе установлена и дана качественная (феноменологическая) оценка надмолекулярной укладки при самосборке пленок белка в неравновесных условиях. Поведение и структура материала находятся в согласии с общей теорией кластерных пленок (жидкокристаллических и эластических) [8,12,30], но имеет отмеченные особенности поведения.

На основании экспериментов можно считать, что в неравновесных условиях в отличие от равновесных белок имеет новую физическую фазу пленки (жидкокристаллическую, эластическую, твердую) с высокотекстурированным порядком на мезо- и макроуровне; термодинамически неравновесное состояние с появлением диссипативных систем и структур с нелинейной хаотической динамикой и фрактальной геометрией; новые химические и энергетические свойства выявленной аллотропной формы белка в неравновесных условиях (диссипативные наноструктуры).

Мы полагаем, что нами сделаны лишь первые шаги качественного изучения данной аллотропной формы белка. Однако простота методики ее создания позволяет получить количественные характеристики. Это будет полезно для решения задачи управления энергией живых систем в норме и в патологии, а также может сыграть определенную роль в развитии важной области технологии — наноробототехники, примером для которой служит работа макромолекул белка [34].

В заключение считаю своим приятным долгом поблагодарить за моральную поддержку при проведении исследований, обсуждение полученных результатов и выдвинутых гипотез, высказанные при этом ценные замечания М. Амусью, А. Ареля, Е. Браудо, В. Волкова, А. Заикина, М. Клигера, С. Моисеева, Ю. Неемана, И. Пригожина.

Выражаю глубокую благодарность организации "Юзма" (Израиль) и лично ее председателю Е. Холмянскому за финансовую поддержку проекта в течение 3 лет.

Список литературы

- [1] *Panuc E.G.* // Письма в ЖТФ. 1988. Т. 14. № 17. С. 1560–1564.
- [2] *Panuc E.G., Гасанова Г.Ю.* // ЖТФ. 1991. Т. 61. № 4. С. 62–71.
- [3] *Panuc E.G., Ботин А.С., Заикин А.Н.* // Тез. докл. Международная конф. "К 100-летию Ф-групп". М., 1991.
- [4] *Panuc E.G.* // Письма в ЖТФ. 1995. Т. 21. С. 13–20.
- [5] *Rapis E.C.* *Symmetry, Culture and Science.* 1995. Vol. 6. N 3. P. 439–441.
- [6] *Panuc E.G.* // Письма в ЖТФ. 1997. Т. 23. Вып. 7. С. 28–38.
- [7] *Rapis E.G.* *Self-Assembly Protein Film Cluster* (in press).
- [8] *Aksay A. et al.* // *Science.* 1996. Vol. 273. N 8. P. 892–902.
- [9] *Zhang Zh., Lagally M.* // *Science.* 1997. Vol. 276. N 4. P. 377–383.
- [10] *Preskill J.* // *Science.* 1996. Vol. 272. N 5. P. 966–967.
- [11] *Pennisi E.* // *Science.* 1997. Vol. 277. N 9.
- [12] *Parkinson J.* // *Science.* 1995. Vol. 270. N 11.
- [13] *Aggeli A. et al.* // *Nature.* 1997. Vol. 386. N 6622. P. 259–262.
- [14] *Liu D. et al.* // *Nature.* 1995. Vol. 376. N 6536. P. 191–194.
- [15] *Prigogine J.* // *Self-Organisation Phenomena in Physics and Chemistry.* San Francisco, 1980.
- [16] *Winfree A.* // *The Geometry of Biological Time.* Berlin: Springer, 1980.
- [17] *Zaikin A.N., Zhabotinsky A.M.* // *Nature.* 1970. Vol. 225. P. 535.

- [18] *Dennin M.* et al. // *Science*. 1996. Vol. 272. N 4. P. 388–390.
- [19] *Elperin T.* et al. // *Physics of complex systems. Book of Abstract. V Bar-Ilan Conference on Frontiers in Condensed Matter Physics*. Israel, 1997. P. 33.
- [20] *Wilen L.* et al. // *Science*. 1995. Vol. 270. N 11. P. 1164.
- [21] *Poulin Ph.* et al. // *Science*. 1997. Vol. 275. N 3. P. 1770–1773.
- [22] *Stupp S.* et al. // *Science*. 1997. Vol. 276. April. P. 384–389.
- [23] *Chen Ch.* et al. // *Science*. 1997. Vol. 276. April. P. 396–400.
- [24] *Измайлова В.Н., Ребиндер П.И.* Формообразование структуры в белковых системах. М.: Наука, 1974.
- [25] *Joanny J.F.* // *Science*. 1997. Vol. 275. P. 1751–1752.
- [26] *Perkins T.* // *Science*. 1997. Vol. 276. June.
- [27] *Steinberg V.* // *Physics of Complex Systems. Conf. on Frontiers in Condensed Matter Physics*. Israel, 1997. P. 8.
- [28] *Nishizaka Takayuki* et al. // *Nature*. 1995. Vol. 377. N 6546. P. 251–254.
- [29] *Jerome B., Commadeur J.* // *Nature*. 1997. Vol. 386. N 6625. P. 589–592.
- [30] *Shi J.* et al. // *Science*. 1996. Vol. 271. N 2. P. 937–942.
- [31] *Steinbock O.* et al. // *Science*. 1995. Vol. 267. N 5199. P. 868–871.
- [32] *Понов А.И.* // Аморфные и микроскопические полупроводники. Тез. докл. Всероссийского симпозиума с участием ученых из стран СНГ. С.-Пб.: ФТИ им. А.Ф. Иоффе РАН. 1998. С. 14.
- [33] *Лигачев В.А.* Условия получения–морфология–спектры электронных состояний–свойства — новая схема исследований аморфных полупроводниковых материалов. Тез. докл. Всероссийского симпозиума. СПб.: ФТИ им. А.Ф. Иоффе, 1998. С. 17.
- [34] *Santoli S.* // *Biosystems*. 1997. Vol. 42. P. 77–84.