

О неравновесном фазовом переходе белка

© Е. Рапис

Лаборатория прикладной физики Тель-Авивского университета, Рамат-Авив,
64230 Тель-Авив, Израиль

(Поступило в Редакцию 27 сентября 2006 г.)

Приведены соображения о том, что неравновесный фазовый переход белка сопровождается ростом коллоидного нанокристалла, или застекленной фазой жидкого кристалла.

До настоящего времени мало изучены динамические переходные фазы белка, которые являются „источником каталитической силы энзима“. Для этой цели нами использован метод визуального наблюдения за процессом дегидратации (высушивания) коллоидного раствора белка в открытой, далекой от термодинамического равновесия однокомпонентной системе белок–вода.

Этот метод позволил впервые обнаружить неравновесное состояние белка в динамике его переходной жидкокристаллической фазы, которая сопровождается ростом коллоидного нанокристалла (или застекленной фазы жидкого кристалла). В таком состоянии белок приобретает свойства, присущие самоорганизации материи, в том числе универсальные свойства роста коллоидных нанокристаллов различного происхождения, а именно: возникает нелинейная неравновесная хаотическая динамика с самокопированием, автокатализом, когерентностью, автоволновыми флуктуациями, синхронностью, фрактальностью, с 3-мерным эпитаксиальным ростом кип пленок, нуклеацией с появлением блоков (клеток) с ракушечными ядрами и т.п.

Отсюда следует, что полученная реальная модель неравновесного состояния белка в процессе роста его коллоидного нанокристалла позволяет начать количественную разработку специального направления. Оно даст возможность изучать динамику структурных и энергетически-информационных особенностей переходной и твердой коллоидной нанокристаллической фазы белка и позволит получить принципиально новые данные для понимания его энергетики не только в абиотических, но и в биотических условиях.

PACS: 87.15.Ne

Введение

Несмотря на гигантские успехи биологии последнего времени, по-прежнему недостаточное внимание обращается на динамичные переходы фазы белка [1,2]. Как ни странно, но именно эти чрезвычайно важные моменты его функционирования [3] пока почти не изучены. В настоящее время мало известно о кинетике и энергетике конформационных переходов в белке [1,4]. Только отдельные авторы считают, что сущность динамики белковых структур обеспечивает основу для его биологических функций, и полагают, что перед катализом развивается синергетическая связь между структурой и динамикой протеина, а основным принципом катализа считают способность энзима уменьшать энергию переходных состояний [1,4].

Указанные авторы пишут, что широкое распространение идеи о ригидных, неподвижных кристаллических протеиновых структурах затрудняет распространение информации о динамических структурах белка [1,4].

Только иногда появляются отдельные упоминания о неравновесной хаотической динамике при фазовом переходе в белке живого организма [5–8], а также единичные высказывания о том, что „переходные фазы белка генерируют свободную энергию, стабилизация которой является источником каталитической силы энзима“ [3]. Однако и эти исследования преимущественно базируются лишь на предположениях или на методах компьютерного моделирования.

Очевидно, это связано с тем, что до сих пор наиболее распространенным является метод рентгеноструктурного анализа протеина, изучающий равновесное, энергетически неактивное кристаллическое его состояние. Он не позволяет следить за фазовым переходом белка, без которого немислимо изучение его превращений — золя в гель и геля в золь.

В то же время в последние десятилетия многократно возрос интерес к процессам самоорганизации, а следовательно, и к методам, создающим неравновесные диссипативные структуры в различных видах материи при фазовых переходах [9–11] например, реакция Белоусова–Жаботинского, феномен Буравцева [10,11] и др. Это касается также особенностей дегидратации коллоидных растворов суспензий [12–14].

Однако это направление пока почти не затрагивает вопросов изучения диссипативных структур белка, возникающих при его самоорганизации. В связи с этим не получил распространения метод высушивания (дегидратации) раствора белка. Понять это сложно, так как белок также является коллоидальным раствором, и все структурно-энергетические процессы не могут обходиться без неравновесной дегидратации коллоидного раствора с последующей самоорганизацией (или самосборкой) протеина. Именно дегидратация коллоидального раствора белка является неизбежным компонентом его неравновесной переходной фазы, а следовательно — однозначным критическим условием любых видов функционирования протеина. Примером может служить

известная для коллоидов различного рода способность к самоорганизации при испарении, которая обеспечивает возможность протекания далеких от равновесия процессов [15].

Возникает вопрос: реально ли в эксперименте создать искомое переходное неравновесное состояние белка с последующей его самоорганизацией? Оказалось — возможно.

Полученные нами экспериментальные данные, описанные ранее [15–22], позволили обнаружить со 100% повторяемостью в высыхающей открытой однокомпонентной системе белок–вода все характерные свойства, присущие динамическим структурам при самоорганизации. Исползованный экспериментальный метод исследования — высыхание коллоидной открытой системы белок–вода — дал возможность впервые наблюдать при дегидратационной конденсации белка неравновесную его динамику с процессами флуктуации, подобными автоволновым колебаниям [10,11,23,24]. Визуализировалось распространение концентрических анизотропных двучетных пространственных структур вокруг спонтанно возникающих центров (водителей ритма), рис. 1–5, в [19].

Происходили самопроизвольные осцилляции с периодическим изменением цвета. Автоволны аннигилировали при столкновении. Возможно, эти процессы приводили к дефектообразованию с нуклеацией и возникновением блоков (клеток), в центрах которых формировались спиральные вихревые дефекты (или ракушечные ядра). В динамике высыхания центральные ядра делились по середине ширины поля и появлялись дочерние вихри правого и левого вращения. Такая структурная упорядоченность наблюдалась с нано- до макромасштаба. Об этом свидетельствовали данные рентгеноструктурного анализа. Они показали, что описанный порядок сверхрешетки возникнул только с 10.5 и 4.33 Å, т. е. с 0.5–1.0 nm, что соответствует смешанной аморфно-наноструктурной организации материала. Причем масштабы сверхрешетки *in vitro* коррелировали с масштабами упорядочения наноструктур *in vivo*. И те и другие зависят от размеров и не соответствуют кристаллической решетке дальнего порядка, независимой от размера.

Важно подчеркнуть, что данный процесс конденсации и самоорганизации протеина протекал с появлением не только аналогичных масштабов, но и видов симметрии *in vitro* и *in vivo* (см. рис. 1–5 [19]).

В противоположность всем вышеописанным свойствам белка, появляющимся в открытой системе белок–вода, в более закрытой системе (под покровным стеклом) при ее конденсации возникают двумерные кристаллические структуры белка с решеткой дальнего порядка.

Опыты показали, что новая геометрическая форма коллоидной неравновесной жидкокристаллической и твердой фаз наноструктур белка сопровождалась изменениями его важнейших свойств — оптических, механических, электрических, магнитных (подробно см. [19]).

В исследуемой белковой структуре нами обнаружено особое свойство адгезии пленки белка с твердой подложкой в зависимости от ее смачиваемости [19].

Обсуждение

Известно, что в жидкой фазе белок не работает. В растворе он находится в равновесном состоянии с хаотическим движением полипептидных нитей. Отсюда следует, что для функционирования белка в живом организме он неизбежно должен претерпевать фазовый переход: из золя превращаться в гель или из геля — в золь. Таким образом, общепризнана объективная необходимость существования активного переходного состояния белка. Однако как происходит такой переход, какова его физическая фаза, морфология, энергетика и др.? Все эти принципиальные вопросы остаются почти неизученными.

Проведенные нами исследования с наблюдением за высыханием открытой системы белок–вода показали динамику формирования строго упорядоченных жидкокристаллических, а затем застеклованных наноструктур белка в выпадающем его осадке. Феноменологические особенности таких белковых образований имеют характерные свойства, присущие процессам самоорганизации материи в неравновесном состоянии. Такие особенности структур присущи классическим процессам самоорганизации, в частности, автоволновым [10,11,23,24].

Возникает вопрос, что лежит в основе появления неравновесного состояния белка, иными словами — какова сущность его энергетической активности? Какие особенности белка наиболее значимы для данного вида самоорганизации?

На основании полученных данных мы считаем, что объяснение всего комплекса перечисленных сложных и малоизученных явлений в данной форме белка следует искать в универсальном поведении материи при ее конденсации в неравновесных условиях. Универсальность этих законов обусловлена появлением хаотической нелинейной динамики, возникающей в процессе самоорганизации различных видов материи. Характер описанных динамических преобразований белка при фазовом его переходе в неравновесных условиях при самоорганизации дал основание отнести их к диссипативным процессам, возникающим при релаксации и стабилизации высокоэнергетического его состояния.

Механизм формирования неравновесного состояния белка несомненно связан, в первую очередь, с поведением золя белка при дегидратации и переходе в гель. Можно этот процесс рассмотреть в рамках общего подхода к обезвоживанию таких систем, как показано в [26], и первой математической модели неравновесного состояния наноструктур белка [15]. В ней показано, что гель, полученный при обезвоживании раствора белка, должен обладать свойствами жидкого кристалла

холестерического типа на наноуровне, так как в нем появляется направление [15].

Можно привести множество примеров, в которых с большой полнотой обнаружены подобные сложные явления, возникающие при самоорганизации жидких кристаллов, неравновесных наноструктур неорганических и органических полупроводников, и даже сверхпроводников [26,27].

Остановимся на новых данных, отражающих свойства переходных фаз при конденсации различных коллоидных растворов. Например, переходная фаза при образовании стекла [28], при плавлении, замораживании и т.д. Особенно важно заострить внимание на данных о фазовых переходах с образованием коллоидных нанокристаллов [14,29–31] при высыхании материала [13,32]. Так, например, исследование полимерного геля с помощью дегидратации показало формирование образцов, в основе которых лежит не только механическая нестабильность, но и реакционно-диффузионная динамика с типичными признаками неравновесного феномена в процессе переходной фазы [30,31]. Причем показано, что в этом случае можно использовать масштабный метод анализа, который чрезвычайно полезен для выяснения основ формирования образцов. Такой подход оказался универсальным [31].

Кроме того, в настоящее время коллоидальные суспензии разного происхождения широко используются для изучения роста нанокристаллов при осаждении, например, при химической реакции.

Наши опыты показали, что химическая реакция испарения воды из открытой коллоидной системы белок–вода приводит к появлению жидкокристаллического состояния белка с переходом его в плотную застеклованную фазу с нано- до макроуровня, которую, по нашему мнению, можно назвать также коллоидным нанокристаллом.

Мы считаем важным это подчеркнуть, чтобы уловить общность между кажущимися на первый взгляд совершенно разными явлениями. Это существенно отметить для того, чтобы найти точки сближения пока мало связанных, но несомненно сопредельных дисциплин протеомики (науки о белке и его самоорганизации) и нанонауки, нанотехнологии. Эти два направления науки, на наш взгляд, имеют зону взаимопроникновения, когда речь идет о конденсации белка при его самоорганизации. Прежде всего это относится к наличию коллоидальной суспензии белка, являющейся исходным состоянием при фазовом переходе открытой системы из жидкой в твердую фазу, с явлением его самоорганизации. В этом случае процессу сопутствует особая наноструктурная организация материала в активном неравновесном состоянии, которая изучается в рамках нанонауки и нанотехнологии, в том числе под названием коллоидных нанокристаллов.

Это суждение подтверждается анализом литературы по коллоидным нанокристаллам за последние десятилетия [13,14,29–33]. Обзор ее позволил установить,

что суммарное описание общих свойств коллоидных нанокристаллов различного происхождения (неорганических и органических видов материи) достаточно полно соответствует полученным нами экспериментальным свойствам твердых коллоидных нанокристаллов белка, в частности:

— по методике получения материала — нередко используется кинетика испарения и взаимодействия частиц с жидкостно-воздушной поверхностью, причем быстрая стадия испарения продуцирует быструю нуклеацию и рост нанокристалла. Процесс перехода золя в гель происходит при каталитическом росте нанокристалла. Он эффективен при условии отношения большой поверхности к объему и при доступе воздуха;

— по характеру процесса самоорганизации (или самосборки) с самокопированием в неравновесном состоянии, с автокатализом, автоволновыми флюктуациями и др. известными для этих процессов свойствами;

— по морфологическим (или топологическим) особенностям с возникновением двух- или трехмерных пространственных структур с крупномасштабными дефектами, генерирующими нуклеацию с наиболее типичным делением на домены (блоки или клетки) с ядрами ракушечного типа, с формированием тонких пленок с монослойными нанотрубками, с квантовыми точками и соединением типа стрелок и многим другим;

— по оптическим свойствам — анизотропии, спонтанной люминесценции;

— по энергетической активности и способности к катализу в ходе стабилизации энергии;

— по характеристике типов жидких кристаллов-смектиков, нематиков и т.д. и множеством других свойств, аналогичных свойствам структур белка.

При этом возможны, как и в других материалах, непосредственное наблюдение и довольно совершенный контроль за формой и размером коллоидных частиц белка в динамике его фазового перехода, а также в конечной фазе в неравновесном состоянии в реальном трехмерном пространстве. В то время как изучение кристаллов белка позволяет устанавливать лишь двумерные равновесные его структуры.

Один из наиболее впечатляющих примеров морфологического сходства картины самоорганизации высыхающего белка встретился нам в высыхающем латексе [13]. Он с необыкновенной точностью повторял феноменологию белковых коллоидных нанокристаллов (см. рис. 1–5 в [19]). На этом основании мы можем предположить, что формирование данной морфологической картины имеет ту же природу, что и в экспериментах, описанных в [13]. Автор [13] считает, что коллоидные частицы концентрируются вблизи трехфазной линии и наибольшие напряжения, возрастающие со временем (следовательно, и с ростом обезвоживания), локализуются именно здесь, определяя геометрию структуры. Однако в этой работе не анализируется роль микроскопически наблюдаемых на фотографиях автоволновых процессов.

Наши опыты показали, что форма крупномасштабных дефектов и их симметрия с образованием блоков (клеток) в высыхающей пленке белка аналогична, с одной стороны, возникновению крупномасштабных дефектов в жидкокристаллической фазе неорганических и органических коллоидов *in vitro*, а с другой стороны, подобна поведению белка при делении клеток в живом организме. Это соответствует поведению жидких кристаллов различного происхождения при дегидратации открытых систем [34,35].

Высказанные соображения подтверждаются рядом известных морфологических, функциональных, экспериментальных и теоретических данных.

1. Морфологически доказано, что в живом организме имеется жидкокристаллическая фаза белка [35] и отсутствуют его кристаллы с решеткой дальнего порядка. Последние появляются только при патологии или в мертвых тканях [36]. Это позволяет понять, почему в плотной жидкокристаллической фазе белка в живом организме, так же как и *in vitro* (т.е. в одинаковом фазовом состоянии), наблюдаются крупномасштабные дефекты, которые ведут к нуклеации белка с образованием структурных системных единиц — клеток.

2. Доказательством аналогичного энергетически-структурного процесса самоорганизации белка *in vitro* в неравновесных условиях и его самоорганизации в живом организме являются экспериментальные данные об одинаковых видах и масштабах симметрии белка *in vitro* (при наличии одного белка и отсутствии других важнейших компонентов живого: ДКН, АТФ и др.) и *in vivo* в присутствии белка и массы других компонентов. Это свидетельствует, по-видимому, о том, что описанные процессы в обоих случаях происходят автономно и характеризуют общие свойства самоорганизации одного белка, проявляясь в особенности симметрии возникающих структур. По нашему мнению, он связан с автоволновой конденсацией коллоида белка при супрамолекулярной его самоорганизации в неравновесных биотических и абиотических условиях. Это подтверждают данные морфологии и патоморфологии живого организма, отражающиеся в строении клеток, волокон (мышечных, коллагеновых, нервных, фибриновых), а также различных тканей (костной, соединительной, мышечной и др.), в которых нет кристаллов, но есть жидкокристаллические фазы белка, а следовательно, и коллоидные нанокристаллы. Это предположение подтверждается также наличием автоволновых процессов в живом организме: сердце, сетчатке и т.д. [23].

Кроме того, структурная упорядоченность возникает при самоорганизации белка *in vitro* только с наноуровня, что согласуется с известными морфологическими данными о том, что в живом все виды функционирования и структурообразования (деление клеток, их размножение и т.д.) начинаются только с наномасштаба.

3. Морфологические данные показали, что конденсация и самоорганизация протеина в процессе роста коллоидного нанокристалла *in vitro* в однокомпонентной

белковой системе, а также в комплексах белков сыворотки крови *in vitro* протекала с появлением аналогичных видов и масштабов симметрии. Это свидетельствует, по-видимому, о том, что общий план структурообразования зависит только от свойств белка, независимо от его вида. Поэтому возникает одинаковая морфологическая картина белка в одно- и многокомпонентной белковой системе. Скорей всего, имеется одна общая причина энергетических и структурных проявлений, возникающих при конденсации белка.

4. Использованный нами метод высыхания коллоидного раствора белка в открытой системе позволил впервые визуально наблюдать и начать изучение переходной фазы белка в неравновесном состоянии при росте его коллоидного нанокристалла. Это особенно важно, поскольку метод высушивания коллоидного раствора белка не получил пока достаточного распространения, хотя для изучения роста нанокристаллов различного происхождения он широко используется [13,14,28–33]. По мнению авторов, этот метод позволяет получать критические параметры растущих нанокристаллов при определении формы и размеров новообразованных структур, а также характера их взаимодействий [38].

К особенностям поведения коллоидных растворов, к которым и принадлежат растворы белков, относят их флуктуации, объясняющиеся особой агрегационной кинетикой коллоидов. Считается, что при их конденсации на пути агрегации неизбежно возникает коллективное возбуждение или собственные дискретные силы, а также адсорбция и десорбция заряженных частиц [37,38]. Очевидно, что поведение коллоидов при дегидратации можно связать с появлением активной среды с автоволновыми колебаниями. Это приводит к появлению крупномасштабного эпитаксиального роста жидкокристаллических столбчатых пленок [24].

Следует особо подчеркнуть, что синтез коллоидального нанокристалла зависит от качества подложки. В то же время уже известно, что смачиваемость в системе твердое тело—пленка—жидкая фаза характеризует энергетику взаимодействия в такого рода системах и является структурно-чувствительным методом, позволяющим оценить состояние поверхности твердого тела и нанесенной на него пленки [29]. Взаимодействие с подложкой определяет возникновение двугетерогенных участников в создании нанокристалла белка.

Наши опыты это наглядно подтвердили. Они показали, что поведение сурфактанта (поверхностно активного вещества, к которым относится белок), его стабилизация в определенной форме, описанной в [19], возможны только при наличии смачиваемой подложки. При этом возникают вышеописанные совершенно определенные поверхностные структуры нанокристаллов, повторяющиеся в 100% случаев. Вот почему мы наблюдаем одинаковую картину нанокристалла однокомпонентной системы белок—вода и такую же морфологию сыворотки крови, представляющую собой многокомпонентную систему

живого организма, в которой конкурентно активным оказывается белок, его коллоидные нанокристаллы. Наши данные согласуются с имеющимися представлениями о том, что возможность получения нанокристаллов белка зависит от скорости взаимодействий молекул белка и воды, иначе говоря, от кинетики процессов дегидратации при конденсации и самоорганизации протеина. Как показали наши исследования, нанокристаллы могут быть получены только в неравновесных условиях.

Геометрическое описание структур может давать некоторые представления об энергетических свойствах нанокристалла [28–31,33]. В сложных системах точно установлена корреляция между феноменологией и коллективным связанным поведением электронов, плотность которых, как известно, повышается при конденсации материи и образовании кластеров. С этим связано повышение электрической проводимости и уменьшение сопротивления.

Это подтвердили и наши опыты. Они показали, что феноменология наноструктур, возникающих при самоорганизации жидкокристаллических супрамолекулярных пленок белка во многом аналогична самосборке наноструктур органических полимерных проводников и сверхпроводников второго рода с установленными в них высокоэнергетическими электромагнитными и магнитными свойствами [26,27]. Так, например, при конденсации протеина в процессе его самосборки возникали белковые кластеры, в которых копировались кипы пленок конусовидной дендритной формы от нано- до макроуровня. Процесс неизменно сопровождался появлением вихрей противоположного вращения, рождая при этом прерывистую спиральную и зеркальную симметрию, которая, как известно, носит название магнитной.

Таким образом, простой геометрический описательный подход позволил установить аналогию симметрии белка в неравновесных условиях *in vitro* и *in vivo* с визуальными феноменологическими свойствами магнитных полей по ряду важных признаков: орбитальных взаимодействий, вращательных нелинейных квантовых эффектов, вихрей противоположного вращения с дефектами между ними, с зеркальной симметрией и др. Особенно ярко аналогия проявлялась в динамике поведения вихревых структур, которые аналогичным образом копируются в трехмерном пространстве, синхронизируются и ведут себя необратимо в обоих случаях. Кроме того, характерно также дальнейшее одинаковое поведение вихревых структур, кратное деление поля белка в геометрической прогрессии, в ядре „домена“ (клетки), с появлением 2–4 дочерних вихрей с начальным дефектом по середине ширины поля, что также подобно особенностям сверхпроводников второго рода, обладающих особыми магнитными свойствами.

Такая аналогия становится более понятной и оправданной на базе новых многочисленных научных данных. Так, по словам Н. Shirakawa (2002), в 2001 г. была открыта эра полимерных органических проводников. Они названы синтетическими металлами, так как имеют

высокую электронную мобильность и пригодны для технологического использования (для создания компьютеров, телевизоров и т.д.).

В этом свете становится ясно, что неравновесное состояние белка обладает универсальными высокоэнергетическими свойствами активности, появляющейся при росте коллоидных нанокристаллов, связанной с их особой способностью к электронной кооперации. Именно супрамолекулярные наноструктуры с нековалентными ван-дер-ваальсовыми связями способны суммировать энергию, создавая макроструктуры [39] с накоплением макроэнергетики при увеличении электропроводности. Последняя, как известно, играет первостепенную информационную роль не только в технике, но и в функционировании белковых и живых систем. Только такое неравновесное состояние белка с формированием супрамолекулярных наноструктур способно создавать основу для биологической самоорганизации.

В связи с этим в застеклованной жидкокристаллической фазе белка (иначе, в процессе роста коллоидного нанокристалла) появляется возможность изучать поверхностные морфологические особенности, которые отражают его электронное состояние. Последнее имеет прямое отношение к процессам, проходящим в белке при его конденсации и самоорганизации. Наличие упорядоченных квантовых точек (рис. 12, [19]), связанных крупномасштабных дефектов и др., по-видимому, выявляет периодичность возбудимых электронных зон притяжения и отталкивания (аттракции и репульсии). Можно думать, что подробное изучение всех этих явлений будет полезным для выявления особенностей электронного состояния белка, а возможно, и характера проводимости.

Для изучения нанокристаллов белка мы использовали, как это принято для других нанокристаллов, контрастную томографию при сканирующей электронной и конфокальной лазерной микроскопии, а также обычный и поляризационный микроскопы. Это оказалось целесообразным, так как проведенные нами опыты позволили подтвердить, что симметрия макромасштабных белковых кластеров повторяет симметрию наноуровня [16–22].

Подобный подход к исследованию биологических объектов при использовании флюоресценции квантовых точек уже начали применять для диагностики в медицине. Метод может быть в дальнейшем апробирован для выявления нормы и патологии самоорганизации белка, определяя характер дефектов, размеры, структурные формы, особенности свечения квантовых точек и т.д., на созданных *in vitro* коллоидных нанокристаллах белка при осаждении их из открытых систем биологических жидкостей, где коллоидные нанокристаллы белка являются конкурентно и поверхностно активным субстратом.

Известно, что синтез коллоидного материала при осаждении из водной фазы оптимизирует создание коллоидных полупроводниковых нанокристаллов. Не исключено, что, варьируя условия синтеза нанокристаллов

белка (используя разные подложки, изменяя температурные, количественные и др. условия), возможно, удастся найти способ получения таких коллоидальных полупроводниковых нанокристаллов белка, которые позволят с наибольшим эффектом использовать их с диагностической целью в биологии, в медицине, а также в нанотехнологии.

Заключение

1. Приведенные данные свидетельствуют о том, что метод высушивания коллоидального раствора белка, создавая условия для роста его коллоидных нанокристаллов, является критически важным для изучения его неравновесного состояния. Это связано с тем, что в таких нанокристаллах на базе рождения стоячих волн при автоволновой конденсации и самоорганизации белка сохраняется своего рода „портрет“ энергетической динамики переходной жидкокристаллической фазы белка в неравновесном состоянии, доступный для реального изучения. Таким образом, проведенные опыты позволили обнаружить, что неравновесное высокоактивное жидкокристаллическое состояние является источником энергии белка.

2. Обнаружена аналогия видов и масштабов симметрии коллоидного нанокристалла белка в абиотических (*in vitro*) и биотических условиях (*in vivo*), а также в живом организме. Это свидетельствует о том, что основа симметрии во всех трех случаях одинакова. Очевидно, она связана с автономной работой белка в процессе его фазового перехода из равновесного в неравновесное состояние.

Эксперимент позволил установить, что неперенным критическим условием для такой аналогии является достаточно высокая скорость дегидратационной конденсации белка из открытой системы белок–вода. Причина сходства симметрии, по-видимому, состоит в том, что этим методом нам удастся в эксперименте (*in vitro*) воссоздать открытую систему, далекую от термодинамического равновесия. Именно это необходимо для неравновесного фазового перехода (с концентрацией, полимеризацией и самоорганизацией белка) в процессе роста коллоидного нанокристалла.

Однако для экстраполяции экспериментальных исследований *in vitro* в живые системы необходимо циклическое повторение энергетически активного и информативного неравновесного состояния самоорганизации белка, с фазовыми переходами (из жидкого в твердое и из твердого в жидкое состояние). Проведенные опыты дали возможность предложить гипотезу, объясняющую механизм цикличности этого процесса в живом организме. Исследования показали, что критическим условием самоорганизации белка является быстрая дегидратация системы белок–вода. Отсюда следует, что в живом организме должен существовать подобный механизм. Однако он должен, не только спонтанно действуя, осуществлять

необходимую для конденсации и самоорганизации белка быструю химическую дегидратацию, но и последующую его диссоциацию (или растворение) при быстром поступлении воды в систему.

На этой основе правдоподобным кажется предположение о том, что таким механизмом, скорее всего, является существующая в живом организме химическая макрофосфатная система АТФ–АДФ, поскольку известно, что она всегда связана с белком и в то же время АТФ быстро гидролизует, забирая воду из системы, а АДФ быстро отдает воду.

Наличие простой, наглядной, повторяющейся в 100% случаев экспериментальной модели самоорганизации белка *in vitro* позволяет начать создание общей математической модели самоорганизации белка и роста его коллоидного нанокристалла, которая откроет перспективы развития науки о белке не только в равновесном, но и в неравновесном состоянии с нано- до макроуровня. Такая модель может быть основой существенного развития ряда научных и прикладных направлений, где все большее значение приобретают наноструктуры белка.

В заключение считаю своим приятным долгом поблагодарить за моральную поддержку и помощь в проведении исследований, в обсуждении полученных результатов, выдвинутых гипотез и высказанные при этом ценные замечания и предложения профессоров: М. Амусья, В. Буравцева, В. Волкова, А. Заикина, М. Клигера, Л. Маневича, Ю. Неемана и И. Пригожина.

Список литературы

- [1] Yuanpeng J. Huang et al. // Nature. 2005. Vol. 438. N 3. С. 36–37.
- [2] Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. Биофизическая динамика продуктивных процессов. 2004. 464 с.
- [3] Carcia-Viloca M. et al. // Science. 2004. Vol. 303. P. 186–190.
- [4] Eisenmesser E.Z. et al. // Nature. 2005. Vol. 438. N 3. P. 117–121.
- [5] Rieder C. et al. // Science. 2003. Vol. 300. P. 91–96.
- [6] Garner E. // Science. 2004. Vol. 306. P. 1021–1026.
- [7] Kong Xiang Yang et al. // Science. 2004. Vol. 303. P. 1343.
- [8] Higuchi T. et al. // Nature. 2005. Vol. 433. P. 171–175.
- [9] Пригожин И. От существующего к возникающему. М., 1985. С. 101.
- [10] Zaikin A., Zhabotinsky A. // Nature. 1970. Vol. 225. P. 535–538.
- [11] Буравцев В.Н. // ЖФХ. 1983. Т. 57. С. 18–22.
- [12] Pauchard L., Parisse F., Allain // Phys. Rev. E. 1999. Vol. 59. P. 3737.
- [13] Pauchard L. // Europhys. Lett. 2006. Vol. 74. P. 188–194.
- [14] 1. Zhu G. et al. // Chemistry. 2004. Vol. 10. P. 4750–4754; 2. Li J.J. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2003. Vol. 125. P. 12567–12575; 3. Vanmaekelbergh D. et al. // Chem. Soc. Rev. 2005. Vol. 34/4. P. 299–312; 4. Houtepen A.J. et al. // J. Am. Chem. Soc. 2006. Vol. 128/21. P. 6792–6793.
- [15] Гольбрайх Е., Папис Е.Г., Мусеев С.С. // ЖТФ. 2003. Т. 73. Вып. 10. С. 116–121.

- [16] *Rapic E.G., Gassanova G.* // ЖТФ. 1991. Т. 61. Вып. 4. С. 62–71.
- [17] *Rapic E., Ботин А., Заикин А., Буравцев В.* // Тез. докл. 2 Съезда биофизиков. М., 1999. С. 443.
- [18] *Rapic E.* // ЖТФ. 2003. Т. 48. Вып. 12. С. 1575–1578.
- [19] *Rapic E.* Белок и жизнь (Самоорганизация, самосборка и симметрия наноструктурных супрамолекулярных пленок белка). Иерусалим: Филобиблон, 2003.
- [20] *Rapic E.* // ЖТФ. 2004. Т. 74. Вып. 4. С. 11.
- [21] *Rapic E.* // ЖТФ. 2005. Т. 75. Вып. 9. С. 129–131.
- [22] *Rapic E.* // ЖТФ. 2006. Т. 76. Вып. 2. С. 121–127.
- [23] *Кринский В., Михайлов А.* Автоволны. М.: Знание, 1984. С. 22.
- [24] *Васильев З., Романовский Ю., Яхно В.* Современные проблемы физики. М.: Наука, 1987.
- [25] *Deegan R.D., Vakajan O.* et al. // Phys. Rev. E. 2000. Vol. 62. P. 756.
- [26] *Mori S.* et al. // Nature. 1998. Vol. 392. P. 473–478.
- [27] *Blaauwgers R.* et al. // Nature. 2000. Vol. 404. P. 471–473.
- [28] *Mirjam E., Leunissen* et al. // Nature. 2005. Vol. 437. P. 235–239.
- [29] *Yadong Yin, Alivisatos A.P.* // Nature. 2005. Vol. 437. P. 664–669.
- [30] *Tanaka T.* et al. // Nature. 1987. Vol. 325. P. 736.
- [31] *Neda Z.* et al. // Phys. Rev. Lett. 2002. Vol. 88. P. 5502.
- [32] *Katsuragi H.* // Europhys. Lett. 2006. Vol. 73. N 5. P. 793–799.
- [33] *Michalet X.* et al. // Science. 2005. Vol. 307. P. 538.
- [34] *Heald R.* et al. // Nature. 1996. Vol. 382. P. 420–426.
- [35] *Мишч Р., Кононенко Е.* // Природа. 1984. Т. 6. С. 36–54.
- [36] *Mark H., Meier K.* // Zschr. Bd 1929. Vol. 214. P. 1929.
- [37] *Murray Ch.A.* // Nature. 1997. Vol. 385. P. 210–293.
- [38] *Parsegian B.* // Science. 1995. Vol. 270. P. 1157–1161.
- [39] *Lehn J.M.* // PNAS. 2002. Vol. 99. N 8. P. 4763–4768.