

Національна Академія наук України
Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова
На правах рукопису

Відбита
Олександр Костянтинович

УДК 537.39 + 538.569

**ДИНАМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ
ЗМІННИХ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ПОЛІВ НА
МАКРОМОЛЕКУЛЯРНІ ТА КООПЕРАТИВНІ
СИСТЕМИ**

01.04.02 — теоретична фізика

**Дисертація
на здобуття вченого ступеня доктора
фізико-математичних наук**

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ	8
--------------------------	----------

ВСТУП	9
--------------	----------

РОЗДІЛ 1

Рух зарядженої частки в нелінійних середовищах під впливом періодичного електричного поля	31
--	-----------

1.1. Вступ	31
1.2. Поняття неньютонівської рідини	34
1.3. Рівняння руху зарядженої частки в середовищі з нелінійним тертям	38
1.3.1. Умови застосування теорії збурень.	39
1.4. Усталений режим руху в періодичному полі	41
1.4.1. Існування, єдиність та глобальна стійкість усталеного руху.	42
1.4.2. Ітераційна схема розрахунку усталеного руху.	45
1.4.3. Визначення наявності напрямленого дрейфу по результату першої ітерації.	48
1.5. Направлений дрейф часток в періодичних полях	51
1.5.1. Незбалансовані періодичні функції.	52
1.5.2. Дрейф в синусоїдальному полі при наявності першого обертона.	55
1.5.3. Дрейф в пилкоподібному полі.	60

1.5.4.	Два точних приклади.	64
1.5.5.	Ефективність нелінійного електрофрікціофоре- зу.	70
1.6.	Оцінка можливої швидкості нелінійного електрофрі- кціофореу при рухові фрагментів ДНК в гелі . . .	74
1.6.1.	Матеріали і методи.	76
1.6.2.	Одержані результати.	83
1.7.	Напрявлений рух дисперсних часток в періодич- них полях, викликаний поляризацією подвійного е- лектричного шару	92
1.7.1.	Нелінійність електрофореу в сталих полях великої напруженості.	92
1.7.2.	Нелінійний електрофорез в періодичному полі — аперіодичний електрофорез.	95
1.8.	Висновки і обговорення	99

РОЗДІЛ 2

Модифікація потенційної функції механічної си- стеми під дією високочастотної зовнішньої сили 105

2.1.	Вступ	105
2.2.	Деякі особливості структури і динаміки біополімерів	109
2.3.	Механіка руху зарядженої молекулярної групи під впливом періодичного електричного поля	111
2.3.1.	Рівняння руху.	112
2.3.2.	Допоміжне рівняння.	115
2.3.2.1.	Вплив збурень правої частини. . .	116
2.3.2.2.	Зупиняюча сила.	118
2.3.2.3.	Режим слідування.	122

2.3.3.	Усталений рух в силовому полі ангармонічного потенціалу при наявності періодичного впливу.	129
2.3.3.1.	Існування та єдиність розв'язку. .	129
2.3.3.2.	Зглажений опис руху.	130
2.3.3.3.	Апроксимація розв'язків рівняння (2.3) сукупністю періодичних розв'язків рівняння (2.14).	133
2.3.4.	Перебудова набору конформаційних станів.	136
2.3.4.1.	Фінальний рух.	137
2.3.4.2.	Модифікована потенційна функція.	140
2.3.4.3.	Приклади модифікації потенційної функції і перебудови набору конформаційних станів.	142
2.4.	Висновки і обговорення	143

РОЗДІЛ 3

Особливості руху електричного диполя при дії суперпозиції високочастотних циркулярно поляризованих хвиль 149

3.1.	Вступ	149
3.2.	Фізична постановка задачі	152
3.3.	Аналіз рівняння руху	157
3.3.1.	Існування та єдиність розв'язку.	157
3.3.2.	Апроксимація розв'язків рівняння (3.22) сім'єю періодичних розв'язків рівняння типу (2.14).	160
3.4.	Поле зупиняючих моментів	165

3.4.1.	Означення поля зупиняючих моментів. . . .	165
3.4.2.	Оцінка точності апроксимації $l(\Theta)$ за допомогою $l^\dagger(\Theta)$	166
3.4.3.	Ітераційна схема розрахунку поля зупиняючих моментів $l(\Theta)$	169
3.4.4.	Зауваження щодо єдиності і стійкості. . . .	172
3.5.	Симетрійні властивості поля зупиняючих моментів	174
3.5.1.	Керування орієнтацією диполя за допомогою суперпозиції кругових гармонік	179
3.5.2.	Перемикання конформацій за допомогою пари кругових гармонік.	181
3.6.	Висновки і обговорення	184

РОЗДІЛ 4

Статистичний механізм підвищення селективності і чутливості в мультистабільних динамічних системах

187

4.1.	Вступ	188
4.2.	Бістабільна хімічна система	194
4.3.	Когерентний об'єм	196
4.4.	Пониження розмірності	198
4.5.	Врахування флуктуацій	200
4.5.1.	Розв'язок рівняння для твірної функції і обчислення спектральної функції шуму.	203
4.5.2.	Апроксимація шуму (4.34) білим шумом. . .	211
4.6.	Середній час чекання першого переключення . . .	212
4.7.	Чутливість щодо зовнішніх впливів	213
4.8.	Функція відгуку та селективність	216

4.9. Мікрохвильове поле	218
4.10. Хеморецепторний нейрон	221
4.10.1. Постановка задачі.	225
4.10.2. Математична оцінка.	226
4.10.3. Аналіз одержаної оцінки.	230
4.11. Висновки і обговорення	234

РОЗДІЛ 5

Особливості динаміки відгуку Ходжкін-Хакслієвського нейрону на мультисинаптичні стимули 237

5.1. Вступ	239
5.2. Постановка задачі	244
5.2.1. Параметричний підхід до складних стимулів. 244	
5.2.2. Стандартний поодинокий ЗПСП.	245
5.2.3. Мультисинаптичні стимули.	247
5.2.4. Динаміка мембранного потенціалу.	247
5.2.5. Врахування гальмування.	249
5.2.6. Опис чисельного алгоритму.	251
5.3. Одержані результати	252
5.3.1. Перевірка критерію порогу по напрузі для три-синаптичних стимулів.	252
5.3.2. Мультисинаптичні стимули.	254
5.3.2.1. Перевірка концепції часового вікна. 256	
5.4. Висновки і обговорення	259
5.4.1. Принцип порогу по напрузі для стимулів з складною часовою залежністю.	262
5.4.2. Нейрон як дискримінатор часової когерент- ності.	263

5.4.3. Зв'язування подій на рівні поодинокого ней-	
рона.	264
ВИСНОВКИ	267
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	273

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АЕФ аперіодичний електрофорез (стор. 33)

ДНК дезоксирібонуклеїнова кислота

ЗПСП збуджуючий постсинаптичний потенціал (стор. 242)

ЗСС збуджуючий синаптичний струм (Рис. 5.1)

ЕМП електромагнітне поле

НЕФФ нелінійний електрофрикціофорез (стор. 33)

НВЧ надвисокої частоти

ПК персональний комп'ютер

п.о. пар основ (стор. 76)

СДР стохастичне диференційне рівняння

ВСТУП

Аналіз особливостей динаміки систем еволюційного типу при дії на них тих чи інших зовнішніх чинників представляє значний інтерес як з чисто наукової, так і з практичної точок зору. Розуміння механізмів і наслідків дії зовнішнього впливу на ту чи іншу динамічну систему дозволяє одержати як позитивний результат шляхом спрямування еволюції в потрібному напрямку, так і уникнути негативних наслідків від неконтрольованих випадкових впливів. Цим пояснюється значна кількість публікацій в світовій літературі, присвячених такому аналізу. Серед публікацій знаходимо аналіз як впливу вібрацій на стійкість механічних систем [1], так і впливу променів лазеру на динаміку молекул [2], впливу світла на еволюцію і утворення структур в хімічних системах [3], впливу просторового розподілу хімічних речовин на динаміку багатоклітинних систем [4], особливостей еволюції біологічних видів [5], глобальної еволюції суспільних явищ [6], динаміки культурних явищ [7], впливу техногенних факторів на клімат [8].

Особливо слід відмітити ряд експериментальних робіт з вивчення взаємодії електромагнітних полів з біологічними об'єктами [9–11]. В дослідках з різними біологічними об'єктами було встановлено, що по-перше, змінне електромагнітне поле (ЕМП) впливає на життєдіяльність організмів від поодиноких клітин до високоорганізованих істот, причому характер впливу залежить від форми часової залежності застосованого сигналу, по-

друге, за певних обставин було зареєстровано надзвичайно високу чутливість вказаних систем до ЕМП, по-третє, в деяких випадках спостерігалась гостро-резонансна залежність ефекту від частоти прикладеного поля. Вказані особливості, котрі можна було б коротко зформулювати як специфічність, чутливість і селективність, мають місце і для інших типів впливу на біологічні об'єкти. Зокрема, ще в 1948 р. де Фріз помітив, що чутливість людини до слабких звукових сигналів неможливо пояснити чутливістю на рівні мембрани вуха, оскільки теплові стохастичні коливання мембрани мають енергію вищу ніж та, що одержується мембраною через звук на межі порогу чутливості [12]. Дискусію з цього приводу див. в [13]. Аналогічно, високі чутливість і дискримінаційна здатність (селективність) нюху [14], зору [15] вимагають для свого пояснення більш складних фізичних механізмів, ніж механізми первинної, в основному енергетичної взаємодії квантів світла чи молекул запаху з відповідними рецепторними молекулами. Механізми такого сорту звичайно прийнято пов'язувати з наявністю різного типу нелінійностей [4,16,128,129,150,151]. В даній дисертації розв'язується проблема ідентифікації таких механізмів на основі нелінійностей двох типів: пов'язаних з дисипацією енергії і з кооперативними взаємодіями. При цьому особлива увага приділяється механізмам, котрі з одного боку, могли б пояснити принциповий вплив форми часової залежності зовнішнього поля на величину і характер викликаного ним ефекту, а з іншого боку — надзвичайно високу чутливість і дискримінаційну здатність, котрі спостерігаються в деяких експериментах з ЕМП НВЧ. Перший тип особливостей, а саме, чутливість до форми часової за-

лежності змінного поля, знаходить в даній роботі пояснення в основному в рамках концепції нелінійної диссипації енергії. При цьому, в розд. 1-3 встановлено низку нових ефектів, характерних для систем з нелінійним тертям і розглянуто їх можливі застосування. Всі ефекти мають характерну особливість: для них не має місця принцип суперпозиції. В результаті при дії, наприклад, суми двох кратних синусоїдальних гармонік фазовий зсув між ними визначає результуючий ефект в кількісному і якісному відношенні. Інша особливість цих ефектів полягає в тому, що єдиним джерелом енергії для реалізації змін в системі є прикладене зовнішнє поле. Отже енергетична величина змін, викликаних зовнішнім впливом тут не перевищує енергії, одержаної від зовнішнього поля. В той же час, в відомих експериментах [9,10] спостерігаються ефекти (гіперчутливість) для яких енергетичні зміни в системі значно перевищують енергію, одержану від зовнішнього поля. Пояснення механізмів такої гіперчутливості вимагає розгляду систем для яких з одного боку можливий обмін енергією з зовнішнім середовищем і, з іншого боку, як стан системи до дії поля, так і її стан під дією чи після дії поля в певному сенсі притаманні самій системі без зовнішніх впливів. Таким чином, для одержання високої чутливості слід розглядати мультистабільні системи. В розд. 4 розглянуто декілька кооперативних мультистабільних систем і оцінено межі їх чутливості, зокрема до ЕМП НВЧ. Одержані величини свідчать про можливість організації надвисокої чутливості в таких системах не зважаючи на наявність теплового шуму і дають задовільне пояснення “нетеплового” характеру ефектів, знайдених в [9,10]. В розд. 5 розглянуто ситуацію, коли на

нелінійну мультистабільну систему діють електричні стимули нетривіальної часової залежності. В якості мультистабільної системи взято модель Ходжкіна-Хакслі збудливої нейрональної мембрани, в якості електричних стимулів — природні збуджуючі постсинаптичні потенціали. В цій ситуації одержано як наявність чутливості до форми сигналу, так і гіперчутливість, що дозволило зформулювати новий критерій запуску нервового імпульсу, адекватний для природних стимулів.

Зупинимось більш детально на змісті дисертації.

В розд. 1 розглянуто рух зарядженої частки в нелінійно-в'язкому середовищі під дією періодичного електричного поля, котре не містить сталої складової. Задача зводиться до дослідження поведінки розв'язку на великих часах (усталеного розв'язку) рівняння

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon G(v) = f(t), \quad \int_0^T f(t) dt = 0, \quad (0.1)$$

де $f(t)$ — сила, створена полем;

$\varepsilon G(v)$ — нелінійна компонента тертя. Основне питання: за яких умов усталений розв'язок, $v^*(t)$, буде мати сталу складову:

$$\int_0^T v^*(t) dt \neq 0. \quad (0.2)$$

Звичайно як в чистій теорії електрокінетичних явищ, так і при інтерпретації експериментальних даних вважається, що залежність $F(v) \equiv \lambda v - \varepsilon G(v)$ лінійна ($\varepsilon = 0$) [36–40]. В цьому випадку усталений розв'язок не може мати сталої складової, тобто (0.2) не має місця. З іншого боку лінійність залежності сили тертя від швидкості порушується для всіх середовищ (див. п. 1.2.). В розд. 1 проаналізовано наслідки нелінійності.

В результаті встановлено, що як правило, усталений розв'язок матиме сталу складову, отже частка буде здійснювати напрямлений дрейф (на тлі осциляцій) під дією сили, рівної нулю в середньому. Даний механічний ефект названо нелінійним електрофрикціофорезом (НЕФФ). До умов, необхідних для спостереження НЕФФ, відноситься крім нелінійності тертя наявність у діючого поля більше ніж одної чистої гармоніки. При цьому величина і напрям дрейфу залежать від зсуву фаз між гармоніками (п. 1.5.2., ф-ла (1.35)). Таким чином, тут має місце принципова залежність величини ефекту від форми часової залежності діючого поля. В п. 1.5.4. наведено два точних приклади, коли рівняння (0.1) можна розв'язати точно. В цьому ж розділі розглянуто споріднений ефект — аперіодичний електрофоре́з (АЕФ), коли сила $f(t)$ в (0.1) може мати сталу складову внаслідок нелінійної поляризації поверхні коллоїдної частки, навіть якщо прикладене електричне поле рівне нулю в середньому. В цьому випадку дрейф буде спостерігатись вже для лінійної залежності $F(v)$. В висновках обговорюється можливість експериментального розрізнення НЕФФ і АЕФ та їх практичного застосування¹.

В розд. 2 розглянуто дію змінних електричних полів на конформаційний стан біополімерів. При цьому проаналізовано літературні дані по структурі і динаміці біополімерів та їх фрагментів (п. 2.2.). В результаті, на основі даних експериментальних робіт [91,96,97] та матеріалів оглядів [88,92,99] встановлено, що феноменологічна концепція в'язкості є адекватною на просторово-часових масштабах, характерних для внутрішніх

¹ див. порівняння цих ефектів з ефектом броунівського храповика в зауваженні на стор. 17.

рухів біополімерів. Аналіз літератури з реології біологічних та подібних їм матеріалів [101–104] приводить до висновку, що під час внутрішніх рухів в біополімерах закон дисипації енергії відхиляється від лінійного². В результаті рівняння зарядженого фрагменту під дією зовнішнього періодичного поля матиме наступний вигляд

$$\dot{v} + F(v) = f(t) - \varphi(u), \quad \dot{u} = v, \quad (0.3)$$

де $\varphi(u)$ — сила, котра створюється конформаційним потенціалом молекули. Рівняння (0.3) — це рівняння другого порядку відносно координати u , отже дослідження його розв'язків потребує істотних зусиль. З метою аналізу ефектів дії високочастотної сили $f(t)$ на механічні властивості біополімера розроблено спеціалізований апарат (пп. 2.3.2., 2.3.3.), котрий дозволяє апроксимувати розв'язок $v(t)$ рівняння (0.3) сім'єю періодичних розв'язків рівнянь першого порядку типу

$$\dot{v} + F(v) = f(t) + d \quad (0.4)$$

з різними d . В результаті детально проаналізовано рух фрагменту під дією високочастотної періодичної сили і встановлено, що на першому етапі фрагмент може дрейфувати в певному напрямку на фоні осциляцій. В фінальному режимі рух буде осциляційним навколо нового положення рівноваги. Якщо розглядати систему в грубому просторово-часовому масштабі, коли

²Слід відмітити, що для більшості експериментів, в яких досліджуються внутрімолекулярні рухи, в'язкість вважається породженою ньютонівською рідиною і відповідно закон тертя — лінійним [91,96,97,99,98,100]. Це нормально, оскільки звичайно досліджується викликане в'язким тертям сповільнення проходження потенційних бар'єрів, або зменшення частоти власних коливань, для яких тонкощі закону тертя неістотні. Відмінність між лінійним і нелінійним законами стає принциповою, коли розглядається дія періодичної сили, рівної нулю в середньому.

високочастотними низькоамплітудними осциляціями можна знехтувати, то результат дії поля проявляється в модифікації потенційної функції шляхом додавання лінійного по координаті доданка. Умови, котрі забезпечують можливість такої інтерпретації, наступні:

$$\frac{m}{\Lambda T} \gg 1, \quad (0.5)$$

$$\frac{m\Phi\Phi_0}{\Lambda^2} \ll 1, \quad (0.6)$$

де Λ — коефіцієнт лінійної компоненти тертя;

m — маса фрагменту;

Φ_0, Φ — максимальне значення відповідно першої і другої похідної потенційної функції. Умова (0.5) означає високочастотність прикладеного поля, (0.6) — передемпфованість власних коливань. Висновок про модифікацію потенційної функції доведено математично строго, отже результат представляє інтерес як самостійне механічне явище, котре має місце не тільки в біополімерах, а в будь-яких механічних системах з нелінійним тертям. При цьому форма часової залежності сили $f(t)$ має вирішальне значення для прояву ефекту.

В розд. 3 розглянуто ситуацію, коли фрагмент макромолекули має обертальну ступінь вільності і електричний дипольний момент, непаралельний осі обертання. Така ситуація характерна для так званих молекул з внутрішнім обертанням. Електричне поле застосовується у вигляді суперпозиції плоских циркулярно поляризованих хвиль, з хвильовим вектором паралельним осі обертання. Рівняння руху для вільного обертання має наступ-

ний вигляд

$$\dot{v} + F(v) = f(t, \Theta), \quad \dot{\Theta} = v, \quad (0.7)$$

де Θ — кут повороту, а функція $f(t, \Theta)$ — поворотний момент, котрий створюється зовнішнім полем. Спеціалізований апарат, розвинутий в розд. 2 для аналізу рівнянь типу (0.3) за допомогою рівнянь типу (0.4), в даному розділі модифіковано для аналізу рівн. (0.7). В результаті встановлено, що суперпозиція кругових гармонік може викликати поворотний дрейф на фоні високочастотних осциляцій. При цьому має місце істотна відмінність від попередніх розділів. Оскільки (узагальнена) сила $f(t, \Theta)$ залежить від Θ , то при різних значеннях Θ форма часової залежності діючого моменту сил буде різною (див. Рис. 3.3, 3.4, на стор. 178, 179). Це приводить до того, що величина дрейфу і його напрям будуть різними в різних точках кола $\Theta \in [0; 2\pi[$. Якщо діюче поле — це суперпозиція двох кругових гармонік частоти ω і 2ω , поляризованих по $+z$, то знайдеться точно одне положення стійкої рівноваги Θ_0 по відношенню до дрейфу. Значення Θ_0 визначається відносним зсувом фаз гармонік. Отже, вибором зсуву фаз можна керувати орієнтацією фрагменту молекули. З іншого боку, при фіксованому зсуві фаз дія суперпозиції кругових гармонік проявляється в виникненні силового поля на конфігураційному просторі $\Theta \in [0; 2\pi[$. Якщо гармоніки слабо розстроєні (не точно кратні), то положення рівноваги Θ_0 (і все силове поле) буде обертатись, викликаючи обертання фрагменту молекули.

Таким чином, в розд. 1-3 запропоновано і проаналізовано нові механізми впливу ЕМП на макромолекулярні системи, коли

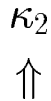
часова залежність діючого поля відіграє принципову роль. Ці механізми можуть мати практичне застосування для сепарації макромолекул (див. п. 1.6.), для впливу на функціонування біополімерів (розд. 2), в молекулярній мікроелектроніці (розд. 3).

Зауваження. Запропоновані в розд. 1-3 механізми можна трактувати як такі, що дозволяють одержання напрямленого руху з джерела, котре дає вплив, рівний нулю в середньому. Після публікації робіт здобувача [62–69, 110–117, 126, 127] з’явилися роботи, в яких розглядається механізм броунівського храповика (brownian ratchet) для одержання напрямлених переміщень в результаті дії сил, рівних нулю в середньому [25–34], огляд [24]. Слід відмітити ідейну близькість робіт [25–34] до робіт здобувача в тому, що в обох випадках спостерігається ефект “випрямлення” за рахунок нелінійності. При цьому головна відмінність механізму храповика від НЕФФ полягає в тому, що перший потребує періодичного асиметричного потенціалу для організації потрібної нелінійності, в той час як НЕФФ діє і для вільної частки. Друга відмінність полягає в тому, що в механізмі храповика прийнято розглядати стохастичні сили³, отже апарат дослідження цього механізму — це СДР, в той час як апарат розд. 1-3 — це аналіз поведінки розв’язків звичайних дифференціальних рівнянь.

Розглянуті в розд. 1-3 механізми діють вже на рівні однієї молекули, а енергія, необхідна для прояву ефектів, одержується безпосередньо від діючого поля. Отже в рамках цих

³в потенціалі типу храповика періодичні сили певних періодів і амплітуд викликають напрямлений дрейф тривіальним чином.

механізмів не слід очікувати високої чутливості. Для одержання гіперчутливості в розд. 4 розглянуто кооперативну бістабільну хімічну систему, в якій можливі наступні хімічні реакції



microwaves

де концентрації $[A]$, $[B]$, $[C] \equiv [C^*] + [C^\sim]$ підтримуються сталими. Система (0.8),(0.9) при фіксованому $[C^*]$ називається моделлю Шльогля [148]. Кооперативність тут присутня в реакції (0.8), коли зустріч двох молекул X породжує додаткову молекулу (позитивна кооперативність) і коли зустріч трьох X приводить до зникнення одної молекули (негативна кооперативність). Вважається, що зовнішнє поле може змінити рівновагу в реакції (0.10). Система (0.8)-(0.10) — бістабільна: при фіксованих параметрах можливі дві стійкі, x_1 , x_3 і одна нестійка, x_2 , концентрації речовини X . Вплив зовнішнього поля може викликати перемикання з стану x_1 в x_3 . В розд. 4 оцінюється чутливість і селективність такої системи до слабких впливів, зокрема до ЕМП НВЧ. Вважається, що C^* і $C^\sim$ це активний і неактив-

ний стани одної молекули, перехід між якими здійснюється в двоямному конформаційному потенціалі. Добротність коливань в кожній з ям вважається низькою ($Q = 1$) у відповідності до експериментальних даних [97]. Враховується статистична природа реакцій (0.8)-(0.10), в результаті якої перемикання між x_1 і x_3 можуть відбуватись спонтанно, в результаті флуктуацій. Зовнішнє поле впливає на величину середнього часу очікування першого перемикання, $\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}$. Головна проблема тут — це оцінити величину шуму⁴, який природнім чином присутній в СДР, котре описує динаміку системи (0.8)-(0.10). З цією метою вводиться поняття когерентного об'єму — максимального об'єму в якому неможливе співіснування двох стабільних станів⁵ x_1 і x_3 , і оцінюється число N молекул C в ньому. Розглянуто умови, при яких шум створюваний реакцією (0.10) — основний. Це дає можливість одержати кількісні характеристики шуму (ф-ли (4.33),(4.34)), апроксимувати кольоровий шум білим шумом (ф-ла (4.35)) і виписати відповідне рівняння Фоккера-Планка. Для оцінки зміни $\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}$ при слабких зовнішніх впливах використовується стандартна техніка теорії стохастичних процесів [143]. Оцінки, одержані для слабого ЕМП НВЧ, показують, що слабкий вплив на реакцію (0.10), котрий викликає

⁴при нехтуванні шумом в бістабільній системі можна одержати будь-які чутливість і селективність, Рис. 4.1 на стор. 191.

⁵Кожна з двох стабільних концентрацій підтримується за рахунок хімічних реакцій (0.8),(0.9). Припустимо, що в певному об'ємі створено дві області з різними стабільними концентраціями. Якщо в об'ємі працює механізм перемішування, наприклад, дифузія, то має місце конкуренція двох процесів: хімічні реакції (0.8),(0.9) намагаються підтримати в кожній частині свою стабільну концентрацію (границя між ними може рухатись), а перемішування намагається гомогенізувати об'єм. Оскільки елементарні акти в (0.8),(0.9) відбуваються не миттєво, а вимагають певного часу, котрий не залежить від об'єму, а процес гомогенізації стає все ефективнішим при зменшенні об'єму, то в достатньо малому об'ємі співіснування стабільних концентрацій протягом макроскопічного часу буде неможливе. Найбільший з таких об'ємів називається когерентним.

зміну концентрації $\Delta c^*/c^* \sim 10^{-8}$, може викликати надзвичайно велике скорочення середнього часу очікування першого перемикавання (ф-ли (4.51),(4.59)). При цьому залежність ефекту від частоти одержує гострорезонансний характер, котрий відповідає добротності $Q \sim 10000$. В п. 4.10. запропонований механізм гіперчутливості розглянуто в спрощеному варіанті для хеморецепторного нейрона під дією запахів. Одержано математично строгу оцінку селективності (ф-ла (4.76)), котра відтворює наближену оцінку (4.51), знайдену для системи (0.8),(0.10). Таким чином, в розд. 4 запропоновано новий механізм підвищення чутливості і селективності до зовнішніх чинників, зокрема до ЕМП НВЧ, в кооперативних, зокрема біологічних системах, котрий може мати практичне застосування для розробки біосенсорів.

В розд. 5 розглянуто ситуацію, коли фактори попередніх розділів, а саме, чутливість до характеру часової залежності впливу і гіперчутливість внаслідок кооперативності діють в сукупності. При цьому можна очікувати підвищеної чутливості до форми зовнішнього впливу. Проблеми такого типу виникають природнім чином при запуску нервового імпульсу в реальних нейронах. Збудлива нейрональна мембрана має природню бістабільність⁶, котра виникає внаслідок кооперативної взаємодії між потенціалзалежними йонними каналами [145]. Зовнішні електричні впливи, котрі одержує нейрон — це збуджуючі постсинаптичні потенціали (ЗПСП, Рис. 5.1). Для запуску нейрона на генерацію імпульсу потрібна сукупна дія $\sim 100 \div 1000$ поодиноких ЗПСП [181]. Поодинокі ЗПСП досягають нейрона з певною часовою дисперсією, отже суммарний стимул може мати

⁶якщо абстрагуватись від процесів відновлення.

складну часову залежність (Рис. 5.4, 5.5). В літературі досліджено процес запуску нейрона в лабораторних умовах спрощеними, сходинко-подібними стимулами і зформульовано принцип порогу по напрузі для оцінки здатності стимулу запустити нейрон [179]. В той же час вже поодинокій ЗПСП має порівняно складний часовий хід (Рис. 5.2) і не належить до сходинко-подібних стимулів. Тим не менше, до самого останнього часу здатність складних стимулів запустити нейрон оцінювалась виключно на основі їх амплітуди. В той же час існують експериментальні дослідження [19,20], де порівнюється роль напруги ЗПСП і її часової похідної при запуску імпульсу. В цитованих роботах з'ясовано, що самого лише порогу по напрузі не досить для з'ясування чи буде поодинокій ЗПСП успішним. Результати робіт [19,20] не одержали чіткої інтерпретації, а роботи, де розглядається дія суперпозиції декількох ЗПСП невідомі. Таким чином актуальними є задачі: (i) перевірки критерію порогу по напрузі для складних стимулів; (ii) формулювання адекватного критерію запуску для суперпозиції ЗПСП. Ці задачі розв'язано в розд. 5 за допомогою чисельного інтегрування рівнянь Ходжкіна-Хакслі, котрі описують динаміку напруги на мембрані для стимулів довільного типу. Для розв'язання задачі (i) розглянуто трисинаптичні стимули наступного вигляду

$$V_3(t) = EPSP(t - t_1) + EPSP(t - t_2) + EPSP(t), \quad (0.11)$$

де $EPSP(t)$ — стандартний поодинокій ЗПСП (п. 5.2.2.);

t_1, t_2 — стартові моменти, $t_i \in [-3.5 \text{ мс}; 3.5 \text{ мс}]$, $i = 1, 2$. Стимули (0.11) допускають параметризацію числами (t_1, t_2) , отже можуть бути зображені точками на площині. Розглянуто точки з

квадрату $[-3.5 \text{ мс}; 3.5 \text{ мс}] \times [-3.5 \text{ мс}; 3.5 \text{ мс}]$, розташовані еквідистантно з кроком 0.035 мс . Для кожної точки (t_1, t_2) побудовано стимул типу (0.11) і розв'язано систему рівнянь Ходжкіна-Хакслі з цим стимулом. В результаті локалізовано множину точок (t_1, t_2) , яким відповідають успішні стимули. Для кожного стимулу також знайдено його максимальне значення, V_{max} , і знайдено множини (криві) з одним і тим самим V_{max} . Порівняння області успішних стимулів з цими кривими (Рис. 5.3) показує, що критерій порогу по напрузі не адекватний для стимулів типу (0.11): можливі ситуації, коли менший за амплітудою стимул є більш успішним (точки А і В на Рис. 5.3). Для розв'язання задачі (ii) взято до уваги, що для збудження коркового нейрона потрібна сукупна дія ~ 1000 ЗПСР. Отже розглянуто стимули

$$V_N(t) = \sum_{k=1}^{NP} EPSP(t - t_k), \quad (0.12)$$

де t_i — незалежні випадкові числа;

$N = 100$, або $N = 1000$. Перебір всіх комбінацій $(t_1, t_2, \dots, t_N)$ тут неможливий, тому розглянуто єдиний параметр — мінімальне часове вікно W , до якого належать всі стартові моменти t_i . Оскільки W не задає стимул $V_N(t)$ однозначно, то тут слід оцінювати ймовірність $FP(W)$ запуску нейрона. При цьому гострота залежності $FP(W)$ від W (селективність по W) буде характеризувати придатність W для відбору успішних стимулів. Виходячи з ідей розд. 4 можна сподіватись, що залежність $FP(W)$ буде тим ближчою до сходинки, чим більше N . Функція $FP(W)$ знайдена методом Монте Карло для різних значень гальмування⁷ (Рис. 5.6, 5.9). Одржані результати дозволяють

⁷ гальмування включено в модель як додаткова калієва провідність, п. 5.2.5..

зформулювати новий критерій успішності для стимулів виду (0.11): стимул буде успішним тоді і тільки тоді, коли степінь часової когерентності між його елементарними складовими перевищує певний поріг. Величина порогу ефективно регулюється гальмуванням. Часова когерентність, TC , тут визначається як $TC = W^{-1}$. Знайдений критерій дозволяє зформулювати нову концепцію обробки інформації на рівні окремого нейрона (п. 5.4.3.).

Таким чином в даній роботі запропоновано і досліджено низку нових механізмів взаємодії змінних електромагнітних полів з об'єктами макромолекулярної і кооперативної природи, зокрема біологічних. Ці механізми дозволяють в межах однорідних концепцій пояснити сукупність спостережуваних в експериментах ефектів, зформулювати нові концепції функціонування відомих об'єктів, а також знайти низку нових фізичних ефектів, котрі можуть мати широке практичне застосування.

Актуальність теми.

Актуальність даного дослідження обумовлюється, зокрема тим, що слабкі змінні електромагнітні поля різної форми і частоти застосовуються в медичній практиці [21,22]. З іншого боку, в техногенному суспільстві існує значна кількість неконтрольованих електромагнітних полів, створюваних різними джерелами від силових електричних ліній до сотових телефонів [23], оцінка впливу яких на стан здоров'я та працездатності людини має включати крім емпіричних фактів також і розуміння можливих фізичних механізмів впливу ЕМП на біологічні об'єкти. Аналіз умов запуску нервового імпульсу спрощеними штучними стиму-

лами проведено ще в 1952 р. і зформульовано відповідний критерій запуску (принцип порогу по напрузі). В той же час критерії запуску імпульсу стимулами природнього типу, котрі характеризуються складними часовими залежностями, були відсутні. Вказані обставини обгрунтовують актуальність дослідження з метою ідентифікації можливих механізмів, котрі забезпечують вищеназвані особливості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження виконано в рамках наступних тем інституту теоретичної фізики:

1. “Исследование влияния электромагнитных полей на биомолекулярные и дисперсные системы с целью разработки рекомендаций по ферментативной и коллоидной биотехнологии”, шифр 1.3.1.8, No г.р. 0187.0026038.
2. “Теоретическое исследование кооперативных процессов в макромолекулярных и дисперсных системах”, шифр 1.4.7.10. No г.р. UA01001036P.
3. “Дослідження когерентних і стохастичних явищ в плазмових, молекулярних та клітинних системах”, шифр 1.7.2, No д.р. 0197U004783.

Окремі розділи безпосередньо пов'язані з державними планами або програмами: ”Комплексна програма з фізики живого і квантової медицини з кодовою назвою ‘Відгук’” (розд. 1-4).

Мета і задачі дослідження.

Мета даного дослідження — це ідентифікація механізмів, котрі забезпечують високі специфічність, чутливість і селективність при дії електричних стимулів на складні об'єкти, зокрема, біологічної природи.

Головна ідея даного дослідження полягає в тому, що вказані особливості обумовлені структурною складністю об'єктів, зокрема їх кооперативністю⁸ і, як наслідок, мультистабільністю, і їх нетривіальною динамікою, зокрема нелінійністю дисипації енергії, а також, в окремих випадках складним (несинусоїдальним) характером часової залежності стимулів. Отже, базуючись на цій ідеї, для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні задачі:

- 3.1 Дослідити особливості динаміки механічних систем різних типів, зокрема біополімерів, під дією зовнішніх електричних полів складної (несинусоїдальної) часової залежності при відхиленні закону дисипації енергії від лінійного;
- 3.2 Дослідити особливості динаміки кооперативних систем під дією слабких чинників, зокрема слабого електричного поля і слабких запахів;
- 3.3 Дослідити особливості динаміки кооперативної системи — збудливої нейрональної мембрани — під дією електричних стимулів складної часової залежності — суперпозиції збуджуючих постсинаптичних потенціалів.

⁸Термін “кооперативність” вживається скрізь в даній роботі як синонім терміну “синергетичність”, означеного в п. 1.10 книги [150], або на стор. 9 книги [151].

Наукова новизна одержаних результатів.

В результаті розв'язання зформульованих вище задач одержано наступні нові результати:

- Р.1.1. Для руху часток під дією періодичної електричної сили не-синусоїдальної форми в нелінійно-в'язкому середовищі вперше встановлено новий електрокінетичний ефект — нелінійний електрофрикціофоре́з⁹ [62–64,66,67,69];
- Р.1.2. Для руху часток під дією періодичної електричної сили не-синусоїдальної форми в умовах нелінійної поляризації вперше встановлено новий електрокінетичний ефект — аперіодичний електрофоре́з [65,68];
- Р.2. Вперше встановлено ефект модифікації потенційної функції механічної системи з нелінійною дисипацією енергії під дією періодичної сили, зокрема можливість перемикання конформацій біополімерів за допомогою високочастотних плоских лінійно поляризованих електромагнітних хвиль [110–117];
- Р.3. Вперше встановлено орієнтуючу дію суперпозиції двох і більше плоских поляризованих по колу електромагнітних хвиль на фрагменти макромолекул, котрі мають дипольний момент, в умовах нелінійної дисипації енергії [126,127];
- Р.4.1. Вперше встановлено ефекти підвищення чутливості, селективності і захищеності від теплового шуму в кооперативних системах, зокрема при дії слабких електромагнітних хвиль [157–162,164–173];

⁹Після виходу в світ робіт [62–64,66,67,69] з'явилися закордонні публікації, котрі мають віддалену ідейну аналогію з даним результатом. Огляд цих публікацій можна знайти в [24].

- Р.4.2. Вперше встановлено ефект підвищення селективності хеморецепторного нейрона порівняно з селективністю його рецепторних білків [163,174–176];
- Р.5.1. Для електричних стимулів складної часової залежності (суперпозиції збуджуючих постсинаптичних потенціалів) вперше одержано критерій генерації нервового імпульсу в термінах часової когерентності між елементарними складовими стимулу [200,201,206,207];
- Р.5.2. Для вищезгаданих стимулів вперше зформульовано інформаційну функцію поодинокого нейрона в термінах зв'язування елементарних подій, а також зформульовано роль гальмування в термінах обробки інформації [202–205,208,209].

Практичне значення одержаних результатів.

Результат Р.1.1 може мати практичне застосування для розробки нових методик сепарації макромолекул методом гел-електрофорезу.

Результат Р.1.2 може мати практичне значення для розробки нових методів дослідження поверхневих явищ.

Результати Р.2 і Р.3 можуть мати практичне застосування для здійснення керуючого впливу на функціонування механічних систем шляхом прикладення періодичних високочастотних силових полів, зокрема для зміни конформаційного стану біополімерів за допомогою змінних електричних полів.

Результати Р.4.1 і Р.4.2 можуть мати практичне застосування для побудови сенсорів.

Результати Р.5.1 і Р.5.2 можуть мати практичне застосування

для з'ясування принципів обробки інформації в природних нейронних системах і розробки методик обробки інформації, наближених до природних.

Особистий внесок здобувача.

Внесок здобувача в результат Р.1.1 полягає в формулюванні постановки задачі (60%), розробці методу розв'язання (80%), розв'язанні задачі як аналітично, так і на комп'ютері¹⁰ (100%), інтерпретації одержаних результатів (80%), написанні і оформленні публікацій (100%).

Внесок здобувача в результат Р.1.2 полягає в формулюванні постановки задачі (40%), розробці методу розв'язання (50%), розв'язанні задачі (50%), інтерпретації одержаних результатів (40%), написанні і оформленні публікацій (30%).

Внесок здобувача в результат Р.3 полягає в формулюванні постановки задачі (90%), розробці методу розв'язання (80%), розв'язанні задачі (50%), інтерпретації одержаних результатів (60%), написанні і оформленні публікацій (40%).

Результати Р.2, Р.4.1, Р.4.2, Р.5.1, Р.5.2 одержано без співавторів.

Апробація результатів дисертації.

Результати досліджень, включених до дисертації, оприлюднено здобувачем на наступних наукових з'їздах, конференціях, симпозіумах, нарадах:

- Всесоюзна конф. "Применение лазеров в биологии". - Кишинев: ИФ АН МССР. - 1986.

¹⁰Цей результат вимагав значного попереднього чисельного експериментування, котре не включено в основний текст роботи.

- International. Conf. "Electromagnetic fields and biomembranes, II International School". - Pleven(Bulgaria). - 1989 (дві доповіді).
- VII Всесоюзный Семинар "Применение КВЧ излучения низкой интенсивности в биологии и медицине". - Звенигород(Москва). - 1989.
- Всесоюзный симпозиум "Фундаментальные и прикладные аспекты применения миллиметрового электромагнитного излучения в медицине". - Киев. - 1989.
- International Conf. "The 8-th Balkan Biochemical and Biophysical Days". - Cluj-Napoca(Romania). - 1990.
- International Conf. "The 1-st International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP". - Diyarbakır(Türkiye). - 1991 (дві доповіді)
- 2nd Copenhagen Conference "Electromagnetic Hypersensitivity". - Copenhagen. - 1995.
- International Conf. "Statphys-Taipei-1995, Nonlinear and Random Processes". - Taipei(Taiwan). - 1995. (дві доповіді).
- International Conf. "BioNet'96 - Biologieorientierte Informatik und pulspropagierende Netze, 3-d Workshop". - Berlin: GFaI. - 1996.
- International School "De la Cellule au Cerveau, Session LXV". - Les Houches(France). - 1996.
- International Conf. "Neuronal Coding'97". - Versailles(France). - 1997.

- “II З’їзд Українського біофізичного товариства. - Харків. - 1998 (дві доповіді).
- International Conf. ”New Trends in Biosensor Development”. - Vorzel: NATO ARW. - 1998.
- ”International Workshop on Biodynamics & Membranes”. - Bucharest. - 1998 (дві доповіді).

Всього 19 доповідей¹¹.

Публікації.

Результати дисертації опубліковано наступним чином:

статті у наукових журналах – 22

в збірниках наукових праць – 3

в матеріалах конференцій – 1

в тезах конференцій – 17

препринти – 6

¹¹Вказано лише доповіді на тих конференціях, котрі опублікували тези доповідей або збірники праць. Результати також доповідались на семінарах в Києві: ІТФ, Інст. фізики, Інст. коллоїдної хімії та хімії води, Інст. біохімії, Інст. кібернетики, Інст. фізіології, КПІ, “Відгук”; в Москві: Каф. биофизики МГУ, Инст. физ. химии, Инст. радиотехники и электроники, ФИАН, МИАН, “Исток” (Фрязино); в Вільнюсі: Інст. фізики; в Мінську: Інст. фотобіології.

РОЗДІЛ 1

Рух зарядженої частки в нелінійних середовищах під впливом періодичного електричного поля

1.1. Вступ

Напрявлений дрейф дисперсних часток, зокрема макромолекул в рідинах під дією зовнішнього електричного поля здійснюється здебільшого внаслідок фізичного явища електрофорезу [35] та різних його модифікацій [36]. Досліджено ряд різновидів електрофорезу.

Звичайний електрофорез — напрямлене переміщення дисперсних часток в рідині під дією сталого просторово однорідного електричного поля.

Мікроелектрофорез — переміщення часток під дією змінного електричного поля в капілярі. Часова залежність поля — синусоїдальна. За допомогою мікроскопа спостерігають амплітуду коливального руху часток в залежності від віддалі до стінки капіляру, частоти поля та його напруженості.

¹ Матеріали цього розділу базуються на публікаціях [62–69].

Діелектрофорез — направлене переміщення часток діелектрика в неоднорідному полі [37–39]. Частки переміщуються в напрямку градієнту напруженості поля під дією сили що виникає при дії поля на власний або наведений дипольний момент. Ефект спостерігається як в сталому так і в змінному неоднорідному полі.

Диполофорез — направлений дрейф зарядженої частки в неоднорідному змінному електричному полі [40]. Ефект здійснюється завдяки дипольному моменту частки, котрий виникає завдяки впливу на подвійний електричний шар неоднорідного електричного поля. Величина цього ефекту пропорційна ∇E^2 .

В літературі з електрокінетичних явищ (наприклад [40]) вважається, що напрямлений дрейф заряджених часток в просторово однорідному періодичному полі неможливий². Така точка зору, ймовірно, обґрунтована при умові, що з розгляду виключаються нелінійні ефекти, зокрема, залежність поляризації коллоїдної частки від напруженості поля і нелінійний характер дисипації енергії в рідині.

В даному розділі розглядається рух коллоїдної частки під дією просторово однорідного періодичного в часі електричного поля в ситуації коли істотною є (і) нелінійність залежності сили тертя від швидкості, або (ii) залежність поляризації частки від напруженості поля.

При цьому, зокрема, для (і) обґрунтовано можливість напрямленого дрейфу часток спричиненого просторово однорідним періодичним полем, котре не має сталої складової. Відсутність сталої складової означає, що усереднена по часу сила прикла-

² вважається що періодичне поле не містить нульової гармоніки (сталого складової).

дена до частки з боку поля, дорівнює нулю. Тим не менше, повна сила, прикладена до частки, включає також і силу тертя. В результаті середнє значення повної сили може виявитись відмінним від нуля внаслідок нелінійності закону дисипації, що і служить причиною напрямленого дрейфу. Обумовлений нелінійним тертям напрямлений дрейф під дією змінної сили рівної в середньому нулю, називається далі нелінійним електрофрікціофрезом (НЕФФ).

У випадку (ii) залежність поляризації від величини поля надає нелінійного характеру залежності сили, прикладеної до частки з боку електричного поля, від напруженості поля. В результаті з'являється можливість аперіодичного дрейфу частки в періодичних полях, котрі не мають сталої складової. Цей ефект названо аперіодичним електрофрезом (АЕФ).

Зміст розділу розподілено по підрозділах наступним чином. В р. 1.2. дається елементарне поняття неньютонівської рідини, як середовища з нелінійною дисипацією енергії. В р. 1.3. виписане рівняння Ньютона для руху частки середовищі з нелінійним тертям. При цьому ми не слідуємо певній конкретній моделі типу рівняння (1.2). Вважається лише, що середовище не підкоряється моделі Ньютона, тобто сила тертя залежить від швидкості нелінійним чином. В р. 1.4. доведено, що після деякого перехідного етапу рух частки виходить на усталений режим, коли швидкість залежить від часу періодичним чином. Розвинено ітераційний метод розрахунку усталеного руху і розглянуто умови при яких наявність напрямленого дрейфу в усталеному режимі можна встановити по результату першої ітерації. В р. 1.5. розглянуто конкретні приклади нелінійного електрофрік-

ціофореzu. При цьому виявляється, що швидкість дрейфу істотним чином залежить від закону зміни поля в часі при незмінній амплітуді. Наприклад, монохроматичний сигнал, котрий складається з однієї гармоніки, не здатен викликати дрейф для жодного закону нелінійної дисипації. В той же час сумми основного тону і першого обертона в сукупності з нелінійним тертям достатньо для спостереження електрофрикціофореzu. При цьому напрям дрейфу та його абсолютне значення істотним чином залежать від зсуву фаз між гармоніками. В цьому сенсі можна стверджувати що розглядувана система (як і інші нелінійні системи) є чутливою до інформаційного змісту зовнішнього впливу, котрий в даному контексті може трактуватись як сигнал. В р. 1.5. також проведено порівняння ефективності нелінійного електрофрикціофореzu з електрофореzом у сталому полі. В р. 1.7. на двох конкретних прикладах розглянуто рух частки під дією періодичного поля в ньютонівському середовищі при наявності додаткової поляризації частки, викликаній прикладеним полем. В цьому випадку також може спостерігатись односторонній дрейф.

В р. 1.8. підсумовано умови за яких НЕФФ і АЕФ можуть спостерігатись в експериментальних умовах, а також обговорюються їх можливі практичні застосування.

1.2. Поняття неньютонівської рідини

Відомо, що та чи інша модель рідини як суцільного середовища визначається формулою залежності зсувного напруження, P , від градієнту швидкості деформації, $\dot{\gamma}$. Якщо ця залежність лінійна, то модель називається моделлю Ньютона, а рідина —

ньютонівською. Для ньютонівської рідини маємо:

$$P = \eta \dot{\gamma}, \quad (1.1)$$

де η — коефіцієнт в'язкості. Саме це співвідношення забезпечує лінійність у відомій формулі Стокса для залежності сили тертя від швидкості при рухові кулі у в'язкому середовищі³.

З іншого боку, в природі існує значна кількість рідин для яких модель (1.1) неадекватна. Це, в першу чергу, розчини та розплави полімерів, метали в стані рідини, суспензії, емульсії, колоїдні розчини, кров [41–43]. Зокрема, рідини, молекули яких здатні формувати просторові структури, наприклад шляхом утворення водневих зв'язків, характеризуються наявністю зсувної міцності і називаються в'язкопластичними. Моделлю в'язкопластичної рідини може служити наступне реологічне рівняння

$$P = P_T + \eta^* \dot{\gamma}^n, \quad (1.2)$$

³Формулу

$$F_{fr} = 6\pi r \eta v \quad (*)$$

для сили опору при рухові кулі в рідині одержано Стоксом шляхом розв'язання рівнянь Нав'є-Стокса для ньютонівської рідини при нехтуванні інерцією рідини (часові похідні в рівняннях покладені рівними нулю). Часткове врахування інерції рідини дає формулу Озеєна [53, стор. 193]

$$F = (6\pi r \eta + \frac{9}{4} \rho \pi r^2 |v|) v.$$

Формула (*) дає помітне відхилення від експериментальних даних для чисел Рейнольдса $Re > 1.5$. Отже вже в рамках теорії, котра дає формулу Стокса, можна знайти нелінійність залежності сили тертя від швидкості. Слід зауважити, що для біофізичних рухів $Re \ll 10^{-3}$, отже в біосистемах причини нелінійності інші (див. напр. рівн. (1.2)).

де η^* — пластична в'язкість. При $n = 1$ рівняння (1.2) називається моделлю Бінгама [41]. Для рідин, котрі описуються рівнянням (1.2), характерна наявність зсувної міцності: течія можлива лише при умові, що зсувне напруження перевищує величину P_T .

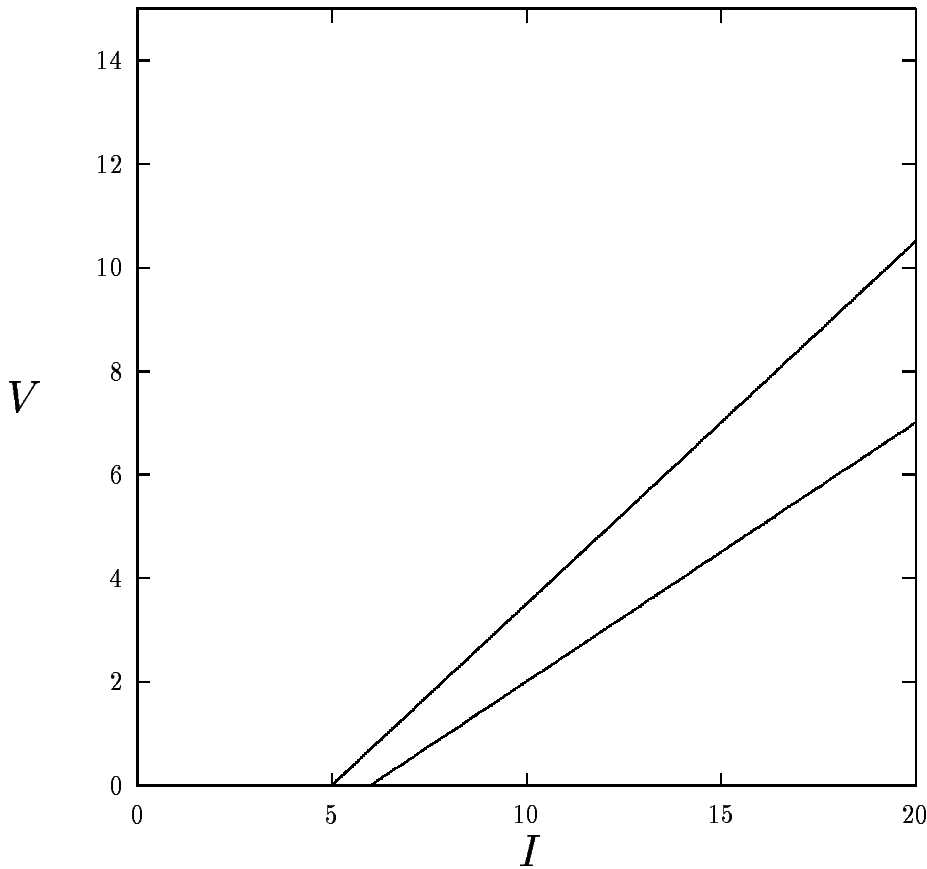


Рис. 1.1: Залежність швидкості (V) протікання води через капіляр від градієнту напору (I) [44]. Різні графіки відповідають різним діаметрам капіляру. Одиниці умовні. За лінійною теорією (в моделі Ньютона) прямі мають проходити через початок координат.

Рідини, котрі традиційно розглядаються в рамках моделі Ньютона, також можуть проявляти себе як нелінійно в'язкі за певних фізичних умов. В роботі [44] досліджувалась швидкість протікання води через капіляр в залежності від градієнту напору. Одержані залежності (Рис.1.1) вказують на наявність зсувної міцності у води. Досліджувалась також залежність ко-

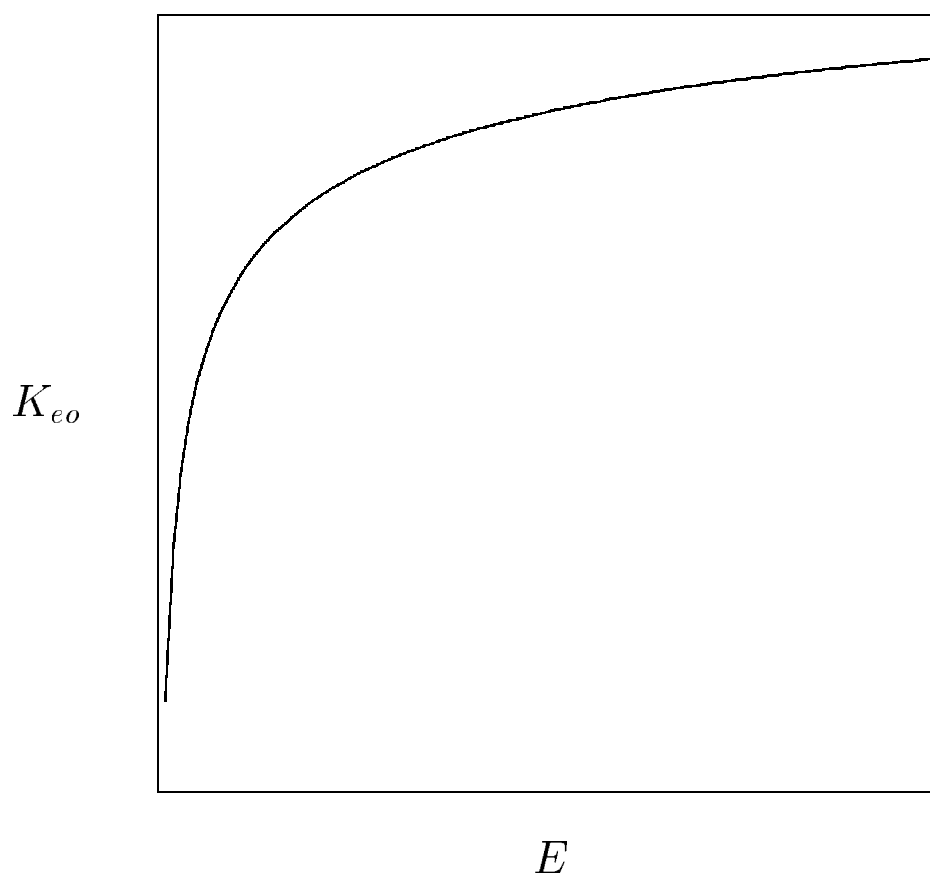


Рис. 1.2: Залежність коефіцієнту електроосмосу, K_{eo} , від напруженості електричного поля, E (за [55].) В рамках лінійної теорії K_{eo} не залежить від E .

ефіцієнту електроосмосу від напруженості поля. Якщо справедливе рівняння (1.1), то коефіцієнт електроосмосу має бути сталим [36]. Одержані експериментальні дані [36] (Рис.1.2) вказують на нелінійно в'язкі властивості води.

В роботах [45,46] досліджувались коливання кварцового резонатора в контакті з певною рідиною. В результаті встановлено, що при частоті коливань 10^5 Гц більшість рідин, включаючи воду, мають відмінну від нуля зсувну міцність, величина якої лежить в межах $10^4 - 10^6$ дін/см². Додаткові міркування на користь нелінійності дисипації енергії див. на стор. 113

Виділено клас рідин, названих неньютонівськими рідинами [41]. Ці рідини характеризуються тим, що коефіцієнт в'язкості η в формулі (1.1) залежить від $\dot{\gamma}$. В неньютонівському середовищі залежність сили тертя від швидкості буде нелінійною.

1.3. Рівняння руху зарядженої частки в середовищі з нелінійним тертям

У відповідності до сказаного вище рівняння руху частки в середовищі з нелінійним тертям під впливом періодичної сили має наступний вигляд

$$m\dot{V} + \Lambda V - E \cdot G \left(\frac{V}{V_0} \right) = F(\tau), \quad (1.3)$$

де τ , V , $\dot{V}$ — час, швидкість та прискорення частки з масою m ; $\Lambda > 0$ характеризує лінійну компоненту тертя (якщо її можна виділити);

константи $E > 0$, $V_0 > 0$ і функція G характеризують нелінійне тертя;

функція $F(\tau)$ визначається як добуток залежної від часу напруженості поля і заряду частки. Перейдемо в рівнянні (1.3) до безрозмірних величин

$$t = \tau/T, v = V/V_0, \lambda = \Lambda T/m, \varepsilon = ET/(mV_0),$$

$$f(t) = \frac{T}{mV_0} F(Tt),$$

де T — період функції $F(\tau)$. В безрозмірних змінних рівняння (1.3) приймає наступний вигляд

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon G(v) = f(t), \quad (1.4)$$

де функція $f(t)$ має період 1.

1.3.1. Умови застосування теорії збурень. Подальший розгляд проводиться для загального рівняння (1.4), але для побудови конкретних прикладів НЕФФ буде зручно обмежитись першим членом у розкладі $G(v)$ за ступенями v . Розглянемо коротко умови за яких таке обмеження можливе. З фізичних міркувань ясно, що функція $\lambda v - \varepsilon G(v)$ котра характеризує повне тертя, має бути непарною і зростаючою, отже непарною має бути і функція $G(v)$. Припустимо що функція $G(V)$ розкладається в степеневий ряд

$$G(v) = v^3 + a_5 v^5 + a_7 v^7 + \dots$$

При малих швидкостях руху можна обмежитись першим доданком розкладу і рівняння (1.4) приймає вигляд

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon v^3 = f(t). \quad (1.5)$$

Тут функція $\lambda v - \varepsilon v^3$, котра наближено характеризує повне тертя, буде зростаючою, якщо швидкість задовільняє оцінку

$$\sup_t |v(t)| \leq \left(\frac{\lambda}{3\varepsilon} \right)^{1/2}. \quad (1.6)$$

Умова (1.6) дає верхню межу по швидкості при якій рівняння (1.5) має фізичний зміст. Нижче доведено, що розв'язок рівняння (1.4) в усталеному режимі є періодичним і однозначно визначається через силу $f(t)$. Таким чином, мають існувати умови на $f(t)$, котрі забезпечують виконання нерівності (1.6). Нехай $\bar{t}$ і $\underline{t}$ — моменти часу коли швидкість досягає найбільшого та найменшого значень, $\bar{v} = v(\bar{t})$, $\underline{v} = v(\underline{t})$. Тоді $\dot{v}(\bar{t}) = \dot{v}(\underline{t}) = 0$, звідки

$$\lambda \bar{v} - \varepsilon \bar{v}^3 = f(\bar{t}), \quad (1.7)$$

$$\lambda \underline{v} - \varepsilon \underline{v}^3 = f(\underline{t}). \quad (1.8)$$

Коли амплітуда змушуючої сили в рівнянні (1.5) змінюється від 0 до деякої малої величини, те сам відбувається з амплітудою усталеного руху. Тому при достатньо малій амплітуді функції $f(t)$ в рівняннях (1.7), (1.8) слід брати менший по модулю корінь. Цей корінь буде лежати на інтервалі зростання функції $\lambda v - \varepsilon v^3$, якщо $f(\bar{t})$ не більше додатнього екстремума, а $f(\underline{t})$ не менше від'ємного екстремума функції $\lambda v - \varepsilon v^3$. Введемо позначення

$$\|f\| = \sup_{0 \leq t \leq 1} |f(t)|.$$

Необхідну умову на $f(\bar{t})$, $f(\underline{t})$ буде задовільнено, якщо

$$\|f\| \leq \frac{2}{3} \lambda \left(\frac{\lambda}{3\varepsilon} \right)^{1/2}. \quad (1.9)$$

Умова (1.9) є достатньою, але не необхідною для виконання (1.6), оскільки швидкість і сила досягають екстремальних значень в різні моменти часу, але чим більше λ тим (1.9) ближче до необхідного.

1.4. Усталений режим руху в періодичному полі

В цьому розділі рівняння (1.4) досліджується математично. Буде доведено, що якщо частка рухається під дією періодичної сили згідно з рівнянням (1.4), то її рух релаксує до періодичного руху, період якого співпадає з періодом змушуючої сили, а швидкість

усталеного руху не залежить від початкової швидкості. Буде з'ясовано яких умов достатньо для того, щоб усталений рух мав сталу складову, тобто щоб частка здійснювала напрямлений дрейф в певному напрямку.

1.4.1. Існування, єдиність та глобальна стійкість усталеного руху. Позначимо через $F(v)$ силу тертя в рівнянні (1.4): $F(v) = \lambda v - \varepsilon G(v)$. Тоді рівняння (1.4) матиме вигляд

$$\dot{v} + F(v) = f(t). \quad (1.10)$$

Як було сказано вище, сила тертя має рости з ростом швидкості:

$$F'(v) \equiv \frac{d}{dv} F(v) \geq 0. \quad (1.11)$$

Доведемо, що для будь якої гладкої періодичної сили $f(t)$, розв'язок рівняння (1.10) прямує при $t \rightarrow \infty$ до періодичного розв'язку $v^*(t)$, котрий є єдиним, має період 1 і не залежить від початкової швидкості.

Доведення базується на ідеї А. Пуанкаре [47] заміни дослідження поведінки неперервного потоку (розв'язок рівняння (1.10)) дослідженням зв'язаного з ним дискретного відображення (каскаду). А саме, нехай $v(v_0, t)$ — розв'язок рівняння (1.10) з початковою умовою $v(v_0, 0) = v_0$. Зауважимо, що умови існування, єдиності та розповсюдження по t для всіх $t \in [0, \infty[$

виконані (див. [48], гл. 11) і тому функція $v(v_0, t)$ однозначно визначається по заданому v_0 . Розглянемо послідовність v_n значень швидкості в моменти часу $0, 1, 2, \dots, n, \dots$: $v_1 = v(v_0, 1)$, $v_2 = v(v_0, 2)$, $\dots$, $v_n = v(v_0, n)$. Для доведення зформульованого твердження досить довести, що для будь якого v_0 існує границя

$$\lim_{n \rightarrow \infty} v_n = v_0^*,$$

і v_0^* не залежить від v_0 . Тоді з факту існування та єдиності розв'язку буде слідувати наявність періодичного розв'язку, так і збіжність до нього всіх розв'язків при $t \rightarrow \infty$.

Введемо в розгляд числову функцію $\phi(x)$, $x \in] - \infty, \infty[$ наступним чином:

$$\phi(x) = v(x, 1).$$

Таким чином, $\phi(x)$ — це значення розв'язку рівняння (1.10) при $t = 1$, при початковій умові $v_0 = x$. Всю послідовність v_n можна одержати рекурентно:

$$v_n = \phi(v_{n-1}), \quad n = 1, 2, \dots \quad (1.12)$$

Доведемо що

$$|\phi'(x)| < 1 \quad \text{при} \quad \text{всіх} \quad x \in] - \infty, \infty[. \quad (1.13)$$

Звідси буде слідувати наявність єдиної інваріантної швидкості v_0^* у відображення ϕ :

$$\phi(v_0^*) = v_0^*,$$

і v_0^* може бути одержана шляхом ітерацій співвідношення (1.12), починаючи з довільної початкової швидкості v_0 , що еквівалентно зформульованому вище твердженню.

Для доведення (1.13) припустимо що функція $f(t)$ диференційована по t . Тоді зв'язок $v(v_0, t)$ буде диференційованим по початковим даним [48]. Розглянемо похідну $w(x, t) = \frac{d}{dx}v(x, t)$. Функція $w(x, t)$ задовільне наступному рівнянню

$$\dot{w}(x, t) + F'(v(x, t))w(x, t) = 0 \quad (1.14)$$

та початковій умові

$$w(x, 0) = 1. \quad (1.15)$$

Шукане значення похідної $\phi'(x) = w(x, 1)$. Розв'язок задачі Коші (1.14), (1.15) подається у вигляді

$$w(x, t) = \exp \left(- \int_0^t F'(v(x, \vartheta)) d\vartheta \right)$$

отже

$$\phi'(x) = \exp \left(- \int_0^1 F'(v(x, \vartheta)) d\vartheta \right).$$

З умови (1.11) слідує додатність інтегралу

$$\int_0^1 F'(v(x, \vartheta)) > 0,$$

отже

$$0 < \phi'(x) < 1,$$

чим завершається доведення зформульованого вище твердження.

1.4.2. Ітераційна схема розрахунку усталеного руху. В цьому розділі обґрунтовано ітераційну схему знаходження періодичного розв'язку рівняння (1.4) в якій результатом кожної ітерації буде періодична функція. Оцінки даного розділу будуть використані для встановлення наявності дрейфу по результату першої ітерації в наступному розділі.

Припустимо що нелінійна компонента тертя в рівнянні (1.4) задовільняє умову

$$\sup_{v_1, v_2} |G(v_1) - G(v_2)| \leq |v_1 - v_2| \cdot A \quad (1.16)$$

при деякому $A > 0$.

Для відшукування періодичного розв'язку рівняння (1.4) розглянемо наступну ітераційну схему

$$\dot{v}_0 + \lambda v_0 = f(t), \quad (1.17)$$

$$\dot{v}_n + \lambda v_n - \varepsilon G(v_{n-1}^*) = f(t), n = 1, 2, \dots, \quad (1.18)$$

де ітерація $v_n^*(t)$ є усталеним (періодичним) розв'язком відповідного рівняння. Відомо [49], що періодичний розв'язок рівняння (1.17) можна знайти за формулою

$$v_0^*(t) = \frac{1}{e^\lambda - 1} \int_t^{t+1} e^{-\lambda(t-\vartheta)} f(\vartheta) d\vartheta, \quad 0 \leq t \leq 1. \quad (1.19)$$

Періодичний розв'язок рівняння (1.18) можна аналогічно обчислити за формулою

$$v_n^*(t) = v_0^*(t) + \frac{\varepsilon}{e^\lambda - 1} \int_t^{t+1} e^{-\lambda(t-\vartheta)} G(v_{n-1}^*(\vartheta)) d\vartheta, \quad 0 \leq t \leq 1, \quad (1.20)$$

де мається на увазі періодичне продовження за межі інтервалу $[0,1]$. Введемо наступне позначення:

$$\Delta_n(t) = \Delta_n = v_n^*(t) - v_{n-1}^*(t).$$

Тоді

$$v^*(t) = v_0^*(t) + \sum_{n \geq 1} \Delta_n(t). \quad (1.21)$$

Оцінімо вклад від n -ної ітерації:

$$\begin{aligned}
& \|\Delta_n\| = \\
& = \sup_{0 \leq t \leq 1} \frac{\varepsilon}{e^\lambda - 1} \left| \int_0^1 e^\lambda \vartheta (G(v_{n-1}^*(\vartheta + t)) - G(v_{n-2}^*(\vartheta + t))) d\vartheta \right| < \\
& < \sup_{0 \leq t \leq 1} \frac{\varepsilon}{e^\lambda - 1} \int_0^1 e^\lambda \vartheta |G(v_{n-1}^*(\vartheta + t)) - G(v_{n-2}^*(\vartheta + t))| d\vartheta \leq \\
& \leq \sup_{0 \leq t \leq 1} \frac{\varepsilon}{e^\lambda - 1} \int_0^1 e^\lambda \vartheta A |v_{n-1}^*(\vartheta + t) - v_{n-2}^*(\vartheta + t)| d\vartheta \leq \\
& \leq A\varepsilon/\lambda \|\Delta_{n-1}\|,
\end{aligned}$$

звідки

$$\|\Delta_n\| \leq \left(A \frac{\varepsilon}{\lambda}\right)^{n-1} \|\Delta_1\|,$$

де

$$\Delta_1(t) = \frac{\varepsilon}{e^\lambda - 1} \int_0^1 e^\lambda \vartheta G(v_0^*(t + \vartheta)) d\vartheta.$$

Таким чином ряд (1.21) збігається рівномірно по t якщо $A \frac{\varepsilon}{\lambda} < 1$.
Перепишемо (1.21) у вигляді

$$v^*(t) = v_1^*(t) + \sum_{n \geq 2} \Delta_n(t). \quad (1.22)$$

Тоді вклад всіх ітерацій починаючи з другої можна оцінити наступним чином

$$\|v^*(t) - v_1^*(t)\| \leq \sum_{n \geq 2} \|\Delta_n(t)\| < \sum_{n \geq 2} \left(A \frac{\varepsilon}{\lambda}\right)^{n-1} \|\Delta_1\|,$$

або

$$\|v^*(t) - v_1^*(t)\| < \frac{\sigma}{1 - \sigma} \|\Delta_1\|,$$

де $\sigma = A \frac{\varepsilon}{\lambda}$.

1.4.3. Визначення наявності напрямленого дрейфу по результату першої ітерації. Наявність напрямленого переміщення частки в усталеному режимі руху означає, що функція $v^*(t)$ має відмінну від нуля сталу складову, котра і дає середню швидкість дрейфу частки. Позначимо сталу складову періодичної функції $v(t)$ через $\langle v \rangle$:

$$\langle v \rangle = \int_0^1 v(t) dt.$$

Найпростіший спосіб одержати розв'язок $v^*(t)$ з відмінною від нуля сталою складовою це припустити її наявність у змущуючої сили $f(t)$. Тоді вже усталений розв'язок рівняння (1.17) $v_0^*(t)$ буде мати сталу складову, котра збережеться при наступних ітераціях, якщо значення ε досить мале. Але якщо сила $F(\tau)$ в рівнянні (1.3) створюється електричним полем в провідному середовищі, то для підтримки сталої складової електричного поля необхідним буде постійний електричний струм. Саме таким чином здійснюється електрофорез у сталому електричному полі в розчинах електролітів. Нас цікавить біологічно

орієнтована ситуація, коли пропускання постійного струму небажане. Таким чином, ми припускаємо, що $\langle f \rangle = 0$. З рівняння (1.17) в цьому випадку слідує, що $\langle v_0^* \rangle = 0$, тобто стала складова може з'явитись лише після першої (або наступних) ітерації. В п. 1.5. досліджена така можливість і наведено приклади, коли це відбувається з необхідністю. В даному розділі ми припускаємо, що $v_1^*(t)$ має відмінну від нуля сталу складову:

$$\langle v_1^* \rangle \neq 0$$

і знайдемо достатні умови того, що вона збережеться при наступних ітераціях, тобто $\langle v^* \rangle$ визначається по $\langle v_1^* \rangle$.

Із формули (1.22) видно, що стала складова точного розв'язку одержується додаванням вкладів від послідовних ітерацій:

$$\langle v^* \rangle = \langle v_1^* \rangle + \sum_{n \geq 2} \langle \Delta_n \rangle,$$

звідки

$$|\langle v^* \rangle - \langle v_1^* \rangle| \leq \sum_{n \geq 2} \langle |\Delta_n| \rangle,$$

або

$$|\langle v^* \rangle - \langle \Delta_1 \rangle| \leq \sum_{n \geq 2} \langle |\Delta_n| \rangle. \quad (1.23)$$

Оцінимо величину $\langle |\Delta_n| \rangle$:

$$\langle |\Delta_n| \rangle =$$

$$\begin{aligned}
& \int_0^1 dt \left| \frac{\varepsilon}{e^\lambda - 1} \int_0^1 d\vartheta e^\lambda \vartheta (G(v_{n-1}^*(\vartheta + t)) - G(v_{n-2}^*(\vartheta + t))) \right| \leq \\
& \leq \frac{\varepsilon}{e^\lambda - 1} \int_0^1 dt \int_0^1 d\vartheta e^\lambda \vartheta |G(v_{n-1}^*(\vartheta + t)) - G(v_{n-2}^*(\vartheta + t))| \leq \\
& \leq A \frac{\varepsilon}{\lambda} \langle |\Delta_{n-1}| \rangle,
\end{aligned}$$

звідки

$$\langle |\Delta_n| \rangle \leq \sigma^{n-1} \langle |\Delta_1| \rangle.$$

Таким чином, з (1.23) маємо

$$|\langle v^* \rangle - \langle v_1^* \rangle| \leq \frac{\sigma}{1 - \sigma} \langle |\Delta_1| \rangle. \quad (1.24)$$

Для сталої складової точного розв'язку можна вказати наступні межі:

$$\langle v^* \rangle < \langle v_1^* \rangle + \frac{\sigma}{1 - \sigma} \langle |\Delta_1| \rangle, \quad (1.25)$$

$$\langle v^* \rangle > \langle v_1^* \rangle - \frac{\sigma}{1 - \sigma} \langle |\Delta_1| \rangle. \quad (1.26)$$

Припустимо що σ задовільняє наступну нерівність

$$\frac{\sigma}{1 - \sigma} < \frac{|\langle \Delta_1 \rangle|}{\langle |\Delta_1| \rangle}.$$

Тоді з (1.25), (1.26) слідує, що $\langle v^* \rangle$ має той самий знак, що і $\langle v_1^* \rangle$, а її модуль оцінюється знизу

$$|\langle v^* \rangle| > |\langle v_1^* \rangle| - \frac{\sigma}{1 - \sigma} \langle |\Delta_1| \rangle.$$

Знайдемо вираз для $\langle v_1^* \rangle$. Розглянемо рівняння

$$\dot{v} + \lambda v = \phi(t), \quad (1.27)$$

де $\phi(t)$ — періодична функція. В усталеному режимі (коли $v(t)$ — періодична функція) $\langle \dot{v} \rangle = 0$, звідки

$$\langle v \rangle = \frac{1}{\lambda} \langle \phi \rangle. \quad (1.28)$$

Рівняння (1.18) для v_1^* має вигляд (1.27) із

$$\phi(t) = f(t) + \varepsilon G(v_0^*(t)),$$

звідки

$$\langle v_1^* \rangle = \frac{\varepsilon}{\lambda} \langle G(v_0^*) \rangle. \quad (1.29)$$

1.5. Направлений дрейф часток в періодичних полях

Як слідує з результатів р.1.4.3., наявність направленого дрейфу часток під впливом періодичної сили тісно пов'язана з наступ-

ним математичним феноменом. Дано деяку періодичну функцію часу $v_0^*(t)$ і деяку непарну функцію $G(v)$; функція $v_0^*(t)$ не має сталої складової, а функція $G(v_0^*(t))$ — має. Така ситуація швидше правило ніж виключення, якщо тільки функція $G(v)$ відмінна від лінійної. Нижче ми приведемо необхідну умову для того, щоб вказаний феномен мав місце. В цьому розділі ми також приводимо декілька прикладів нелінійного електрофрікціофореzu, як точних так і по результату першої ітерації, котрі відрізняються як законом зміни сили $f(t)$ в часі, так і характером нелінійного тертя $G(v)$, і проводимо порівняння ефективності нелінійного електрофрікціофореzu і електрофореzu в постійному полі. При цьому відмітимо важливу обставину. На відміну від лінійних ситуацій, ефективність нелінійного електрофрікціофореzu визначається не тільки силовими характеристиками впливу, такими як амплітуда та період функції $F(\tau)$, але і в рівній мірі його інформаційними характеристиками, такими як спектральний склад функції $F(\tau)$ та відносні фази окремих гармонік. Так зміна фази першого обертона може змінити напрям дрейфу на протилежний або звести його до нуля.

1.5.1. Незбалансовані періодичні функції. Назвемо періодичну функцію $v(t)$, котра не має сталої складової, збалансованою, якщо рівність

$$\int_0^1 v(t) dt = 0 \quad (1.30)$$

$$x \leq |v(t)| \leq x + \beta$$

має місце для всіх $\beta > 0$, $x > 0$. (1.30) можна замінити еквівалентною умовою

$$\mu(x \leq v(t) \leq x + \beta) = \mu(-x - \beta \leq v(t) \leq -x), \quad (1.31)$$

де $\mu(A)$ — міра множини точок t , для котрих виконується умова A . Інтуїтивно умова (1.31) означає: скільки раз на своєму періоді функція $v(t)$ приймає деяке додатне значення, стільки ж раз вона має прийняти рівне йому по модулю від'ємне значення. В якості прикладу можна взяти будь-яку непарну функцію, наприклад $(\sin 2\pi t)^3$, а також чисту гармоніку $\cos(2\pi t + \psi)$.

Покажемо, що якщо в формулі (1.29) $v_0^*(t)$ — збалансована функція, то перша ітерація не має сталої складової: $\langle v_1^* \rangle = 0$. Для доведення необхідно знайти значення інтегралу

$$\int_0^1 G(v_0^*(t)) dt,$$

або

$$\int_0^1 F(v_0^*(t)) dt, \quad (1.32)$$

де $F(v) = \lambda v - \varepsilon G(v)$. Оскільки $F(v)$ — монотонно зростаюча функція, то цю ж властивість має і обернена до неї функція F^{-1} . Для обчислення інтегралу (1.32) запишемо його в формі інтегралу Радона [50]. Позначимо

$$\beta_N = \sup_t |v_0^*(t)|/N.$$

Тоді

$$\begin{aligned}
& \int_0^1 F(v_0^*(t)) dt = \\
& = \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{k=0}^{N-1} (k\beta_N \mu(k\beta_N \leq F(v_0^*(t)) \leq \\
& \leq (k+1)\beta_N) - k\beta_N \mu(-(k+1)\beta_N \leq F(v_0^*(t)) \leq -k\beta_N)) = \\
& = \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{k=0}^{N-1} k\beta_N (\mu(F^{-1}(k\beta_N) \leq v_0^*(t) \leq F^{-1}((k+1)\beta_N) - \\
& - \mu(F^{-1}(-(k+1)\beta_N) \leq v_0^*(t) \leq F^{-1}(-k\beta_N))) = \\
& = \lim_{N \rightarrow \infty} \sum_{k=0}^{N-1} k\beta_N (\mu(F^{-1}(k\beta_N) \leq v_0^*(t) \leq \\
& \leq F^{-1}((k+1)\beta_N)) - \mu(-F^{-1}((k+1)\beta_N) \leq v_0^*(t) \leq -F^{-1}(k\beta_N))).
\end{aligned}$$

Якщо $v_0^*(t)$ — збалансована, то завдяки (1.31) різниця мір в останньому виразі рівна нулю в кожному доданку по k , тобто $\langle v_1^* \rangle = 0$. Звідси ще не слідує, що точний розв'язок не має сталої складової, оскільки вона може з'явитись при наступних ітераціях, крім того метод ітерацій не завжди може бути застосовано. Але якщо ми бажаємо встановити наявність напрямленого дрейфу в точному розв'язку по результату першої ітерації, то інтерес представляють такі сили $f(t)$, для котрих розв'язок

лінійної задачі (1.17) подається незбалансованою функцією. Зауважимо, що якщо сила змінюється за гармонічним законом, $f(t) \sim \sin 2\pi t$, то $v_0^*(t)$ — збалансована. Таким чином однієї гармоніки не досить для появи напрямленого дрейфу в першому порядку по ε , незалежно від характеру нелінійного тертя $G(v)$.

Твердження про відсутність напрямленого дрейфу для сили $f(t)$, котра змінюється за гармонічним законом, справедливе поза рамками теорії збурень. Дамо його точне формулювання. Функція $f(t)$ називається антиперіодичною, якщо існує таке число $A > 0$, що для всіх t виконане співвідношення $f(t + A) = -f(t)$. Очевидно, кожна антиперіодична функція буде також і періодичною з періодом $2A$. Якщо в рівнянні (1.4) сила $f(t)$ задається антиперіодичною функцією, то його точний розв'язок $v^*(t)$ не має сталої складової:

$$\forall_t [f(t + A) = -f(t)] \Rightarrow \langle v^*(t) \rangle = 0.$$

Функція $\sin 2\pi t$ — антиперіодична з $A = \frac{1}{2}$. Цю ж властивість має будь-який непарний ступінь $\sin 2\pi t$ або $\cos 2\pi t$. Отже сили котрі задаються такими законами не здатні викликати напрямленого дрейфу. Але, як показано в наступному розділі, вже двох гармонік може виявитись досить для прояву ефекту.

1.5.2. Дрейф в синусоїдальному полі при наявності першого обертона. Розглянемо наближене рівняння (1.5) для випадку, коли електричне поле складається з двох гармонік:

$$f(t) = a \cos 2\pi t + b \cos(4\pi(t + \psi)). \quad (1.33)$$

Будемо діяти в наступній послідовності: за формулою (1.19) знайдемо нульову ітерацію $v_0^*(t)$, за формулою (1.29) — $\langle v_1^*(t) \rangle$. Підберемо величину $\frac{a}{b}$ і ψ так, що величина $\langle v_1^* \rangle$ буде найбільшою. Оцінимо величину сталої складової точного розв'язку за формулами (1.24), (1.25), (1.26).

У відповідності до (1.19)

$$v_0^*(t) =$$

$$\frac{e^{-\lambda t}}{e^\lambda - 1} \int_t^{t+1} e^\lambda \vartheta (a \cos 2\pi \vartheta + b \cos(4\pi(\vartheta + \psi))) d\vartheta =$$

$$= \frac{a}{\sqrt{\lambda^2 + 4\pi^2}} \cos(2\pi t + \varphi_1) + \frac{b}{\sqrt{\lambda^2 + 16\pi^2}} \cos(4\pi(t + \psi) + \varphi_2),$$

де фазові зсуви φ_1 , φ_2 визначаються з наступних співвідношень

$$\begin{cases} \sin \varphi_1 = -\frac{2\pi}{\sqrt{\lambda^2 + 4\pi^2}} \\ \cos \varphi_1 = \frac{\lambda}{\sqrt{\lambda^2 + 4\pi^2}} \end{cases}, \quad \begin{cases} \sin \varphi_2 = -\frac{4\pi}{\sqrt{\lambda^2 + 16\pi^2}} \\ \cos \varphi_2 = \frac{\lambda}{\sqrt{\lambda^2 + 16\pi^2}} \end{cases}. \quad (1.34)$$

У відповідності до (1.29)

$$\langle v_1^* \rangle = \frac{\varepsilon}{\lambda} \langle (v_0^*(t))^3 \rangle = \quad (1.35)$$

$$\frac{\varepsilon}{\lambda} \frac{a^2 b}{2(\lambda^2 + 4\pi^2)\sqrt{\lambda^2 + 16\pi^2}} \cos(2\varphi_1 - \varphi_2 + 4\pi\psi).$$

Нехай ψ вибрано так, що

$$|\cos(2\varphi_1 - \varphi_2 + 4\pi\psi)| = 1. \quad (1.36)$$

Тоді

$$|\langle v_1^* \rangle| = \frac{\varepsilon}{\lambda} \frac{a^2 b}{2(\lambda^2 + 4\pi^2)\sqrt{\lambda^2 + 16\pi^2}}.$$

Припустимо, що амплітуда сили (1.33) приблизно фіксована на рівні M . Точніше, ми припускаємо, що виконується наступна рівність

$$a + b = M, \quad a \geq 0, \quad b \geq 0. \quad (1.37)$$

(З-за наявності в (1.33) фазового зсуву ψ сума $a + b$ може дещо перевищувати M при амплітуді сили рівній M .) Найбільше значення виразу $a^2 b$ при умові (1.37) дорівнює $\frac{4}{27}M$ і досягається при $a = \frac{2}{3}M$, $b = \frac{1}{3}M$. Таким чином, якщо права частина рівняння (1.5) має вигляд

$$f(t) = \frac{V}{3}(2 \cos 2\pi t + \cos(4\pi(t + \psi))),$$

де ψ визначається через λ у відповідності з (1.34), (1.36), то стала складова у першого наближення дається формулою

$$|\langle v_1^* \rangle| \geq \frac{2}{27} \frac{\varepsilon}{\lambda} \left(\frac{M}{\lambda} \right)^3 \frac{1}{\left(1 + \frac{4\pi^2}{\lambda^2}\right) \sqrt{1 + \frac{16\pi^2}{\lambda^2}}}. \quad (1.38)$$

Для оцінки величини сталої складової в точному розв'язку потрібно у відповідності до (1.24), (1.25), (1.26) оцінити $\langle |\Delta_1| \rangle$ і $\sigma/(1 - \sigma)$:

$$\begin{aligned} \langle |\Delta_1| \rangle &= \frac{\varepsilon}{e^\lambda - 1} \int_0^1 \left| \int_0^1 e^\lambda \vartheta (v_0^*(\vartheta + t))^3 d\vartheta \right| dt < \\ &< \frac{\varepsilon}{e^\lambda - 1} \int_0^1 e^\lambda \vartheta \int_0^1 |(v_0^*(\vartheta + t))^3| dt d\vartheta < \\ &< \frac{\varepsilon}{\lambda} \sup_t |v_0^*(t)|^3 \leq \\ &\leq \frac{1}{27} \frac{\varepsilon}{\lambda} \left(\frac{M}{\lambda} \right)^3 \left(\frac{2}{\sqrt{1 + \frac{4\pi^2}{\lambda^2}}} + \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{16\pi^2}{\lambda^2}}} \right)^3. \end{aligned}$$

Для оцінки величини $\sigma/(1 - \sigma)$ потрібно оцінити величину A , визначену співвідношенням (1.16), коли $G(v) = v^3$. Якщо відома максимальна швидкість усталеного руху, $\|v^*\|$, то $A = 3\|v^*\|^2$. Нехай розглядаються сили $f(t)$ такі, що величина $\|v^*\|$ складає деяку частину максимально допустимої (див.(1.7)) швидкості:

$$\|v^*\| \leq k \left(\frac{\lambda}{3\varepsilon} \right)^{1/2}, \quad 0 \leq k \leq 1. \quad (1.39)$$

Тоді $A \leq k^2 \lambda / \varepsilon$, $\sigma/(1 - \sigma) \leq k^2/(1 - k^2)$. Враховуючи (1.7), (1.8), одержуємо достатню умову на M , котра забезпечує (1.39):

$$M \leq \lambda \left(\frac{\lambda}{3\varepsilon} \right)^{1/2} \left(k - \frac{k^3}{3} \right). \quad (1.40)$$

Оцінку знизу для $|\langle v^* \rangle|$ одержимо припустивши, що вклади всіх ітерацій, починаючи з другої, мають знак, протилежний до $\langle v_1^* \rangle$, оцінку зверху — припустивши, що вклади всіх ітерацій — одного знаку з $\langle v_1^* \rangle$ (див. (1.24)):

$$|\langle v^* \rangle| > \frac{\varepsilon}{\lambda} \left(\frac{M}{\lambda} \right)^3 \left(7,41 \cdot 10^{-2} \frac{1}{\left(1 + \frac{4\pi^2}{\lambda^2}\right) \sqrt{1 + \frac{16\pi^2}{\lambda^2}}} - \right. \quad (1.41)$$

$$\left. - \frac{k^2}{1-k^2} \cdot 3,70 \cdot 10^{-2} \left(\frac{2}{\sqrt{1 + \frac{4\pi^2}{\lambda^2}}} + \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{16\pi^2}{\lambda^2}}} \right)^3 \right),$$

$$|\langle v^* \rangle| <$$

$$< \frac{\varepsilon}{\lambda} \left(\frac{M}{\lambda} \right)^3 \left(7,41 \cdot 10^{-2} \frac{1}{\left(1 + \frac{4\pi^2}{\lambda^2}\right) \sqrt{1 + \frac{16\pi^2}{\lambda^2}}} + \right. \quad (1.42)$$

$$\left. + \frac{k^2}{1-k^2} \cdot 3,70 \cdot 10^{-2} \left(\frac{2}{\sqrt{1 + \frac{4\pi^2}{\lambda^2}}} + \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{16\pi^2}{\lambda^2}}} \right)^3 \right).$$

Припустимо, що λ мале, так що забезпечена нерівність $1 \ll \frac{4\pi^2}{\lambda^2}$, тоді замість (1.41), (1.42) маємо

$$|\langle v^* \rangle| > \frac{\varepsilon}{\lambda} M^3 \left(\frac{5}{12\pi} \right)^3 \left(\left(\frac{2}{5} \right)^3 - \frac{k^2}{1-k^2} \right), \quad (1.43)$$

$$|\langle v^* \rangle| < \frac{\varepsilon}{\lambda} M^3 \left(\frac{5}{12\pi} \right)^3 \left(\left(\frac{2}{5} \right)^3 + \frac{k^2}{1-k^2} \right).$$

Таким чином, якщо $k > 0, 25$, то знак сталої складової точного розв'язку співпадає зі знаком $\langle v_1^* \rangle$, а її модуль оцінюється по (1.43).

Припустимо, що λ велике так, що $\frac{16\pi^2}{\lambda^2} \ll 1$. Тоді із (1.41), (1.42) маємо

$$|\langle v^* \rangle| > \frac{\varepsilon}{\lambda} \left(\frac{M}{\lambda} \right)^3 \left(\frac{2}{27} - \frac{k^2}{1-k^2} \right), \quad (1.44)$$

$$|\langle v^* \rangle| < \frac{\varepsilon}{\lambda} \left(\frac{M}{\lambda} \right)^3 \left(\frac{2}{27} + \frac{k^2}{1-k^2} \right).$$

Таким чином, при $k < 0, 26$ можна гарантувати, що в цьому випадку $\langle v_1^* \rangle$ визначає $\langle v^* \rangle$ згідно з (1.44). Аналогічно може бути розглянутий і загальний випадок з довільним λ .

1.5.3. Дрейф в пилкоподібному полі. Нехай сила $f(t)$ в рівнянні (1.5) змінюється за законом (Рис. 1.3)

$$f(t) = 2Mt, \quad t \in \left[-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right], \quad (1.45)$$

$$f(t \pm 1) = f(t), \quad t \in]-\infty, \infty[.$$

Тоді у відповідності до (1.19) (див. Рис. 1.4)

$$v_0^*(t) = \frac{e^{-\lambda t}}{e^\lambda - 1} \int_t^{t+1} e^{\lambda \vartheta} f(\vartheta) d\vartheta =$$

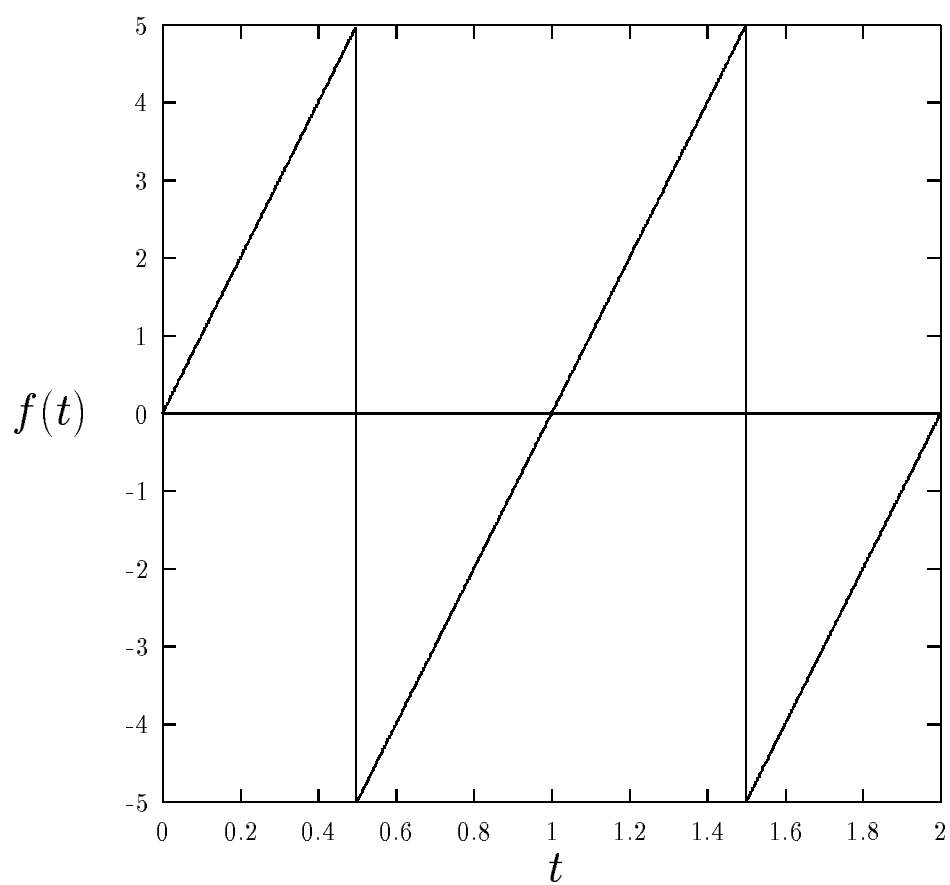


Рис. 1.3: Пилкоподібний сигнал. $t, f(t)$ — умовні одиниці.

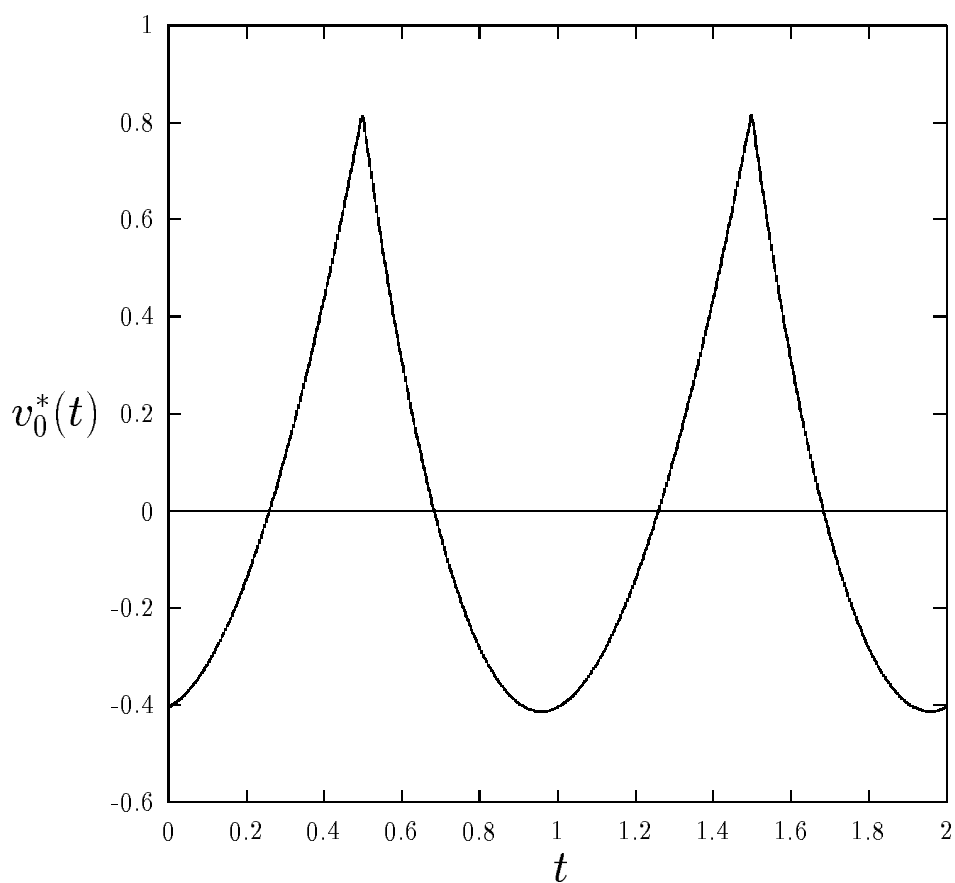


Рис. 1.4: Розв'язок в нульовому наближенні $v_0^*(t)$ (умовні одиниці) для пилкоподібного сигналу. Видно, що $v_0^*(t)$ — незбалансована функція. При цьому її середнє по часу доівнює нулю: $\int_0^1 v_0^*(t) dt = 0$.

$$2M \left(\frac{t}{\lambda} - \frac{1}{\lambda^2} + \frac{1}{\lambda} \frac{e^{\frac{1}{2}\lambda} \cdot e^{-\lambda t}}{e^\lambda - 1} \right), \quad t \in \left[-\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right].$$

У відповідності до (1.29) $\langle v_1^* \rangle = \frac{\varepsilon}{\lambda} \langle (v_0^*)^3 \rangle$. Будемо вважати λ великим так, що $\frac{1}{\lambda} \gg \frac{1}{\lambda^2}$, і збережемо в виразі, котрий одержується після обчислення інтегралу, доданки, котрі мають порядок малості не вище $\frac{1}{\lambda^5}$. Тоді

$$\langle v_1^* \rangle = \frac{56}{3} \cdot \frac{\varepsilon M^3}{\lambda^5}.$$

Оцінимо величину $\langle |\Delta^1| \rangle$:

$$\langle |\Delta^1| \rangle = \int_{-\frac{1}{2}}^{\frac{1}{2}} \left| \frac{\varepsilon}{e^\lambda - 1} \int_t^{t+1} e^{\lambda(\vartheta-t)} (v_0^*(\vartheta))^3 d\vartheta \right| dt.$$

Аналогічно попередньому збережемо тут величини, котрі містять найнижчу степінь $\frac{1}{\lambda}$. В результаті маємо

$$\langle |\Delta^1| \rangle \leq \frac{1}{4} \frac{\varepsilon M^3}{\lambda^4}.$$

Звідси, у відповідності до (1.26),

$$\langle v^* \rangle > \frac{\varepsilon M^3}{\lambda^5} \left(17 - \frac{\sigma \lambda}{1 - \sigma} \cdot \frac{1}{4} \right). \quad (1.46)$$

Припустимо, по аналогії з р.1.5.2., що

$$\|v^*\| \leq k \left(\frac{\lambda}{3\varepsilon} \right)^{1/2},$$

тоді $\frac{\sigma}{1-\sigma} \leq \frac{k^2}{1-k^2}$. Підставивши це в (1.46), одержимо

$$\langle v^* \rangle > \frac{\varepsilon M^3}{\lambda^5} \left(17 - \frac{\lambda k^2}{4(1 - k^2)} \right).$$

Використовуючи оцінку (1.40) для найбільшого значення M , одержуємо

$$\langle v^* \rangle > \frac{1}{3\sqrt{3\lambda\varepsilon}} \left(17 - \frac{\lambda k^2}{4(1 - k^2)} \right) \left(k - \frac{k^3}{3} \right)^3, \quad (1.47)$$

звідки видно, що для того щоб наявність напрямленого дрейфу можна було гарантувати виходячи з результатів першої ітерації, досить виконання наступної нерівності

$$17 - \frac{\lambda k^2}{1 - k^2} > 0.$$

При цьому, в залежності від значень параметрів λ , ε швидкість дрейфу може бути як завгодно великою.

1.5.4. Два точних приклади. Розглянемо спочатку рівняння, в якому залежність повного тертя від швидкості має вигляд степеневої функції з показником меншим від одиниці

$$\dot{v} + \lambda v^{1/3} = f(t). \quad (1.48)$$

Така залежність для малих швидкостей правильно передає якісний характер тертя у в'язко пластичній рідині (див. рівн (1.2), Рис. (1.2)). Зауважимо, що метод ітерацій, розвинений в попередніх розділах, не може бути застосований в даному випадку.

Нехай залежність сили $f(t)$ в рівнянні (1.48) подається суперпозицією гармонік наступного вигляду⁴ (див. мал. 1.5)

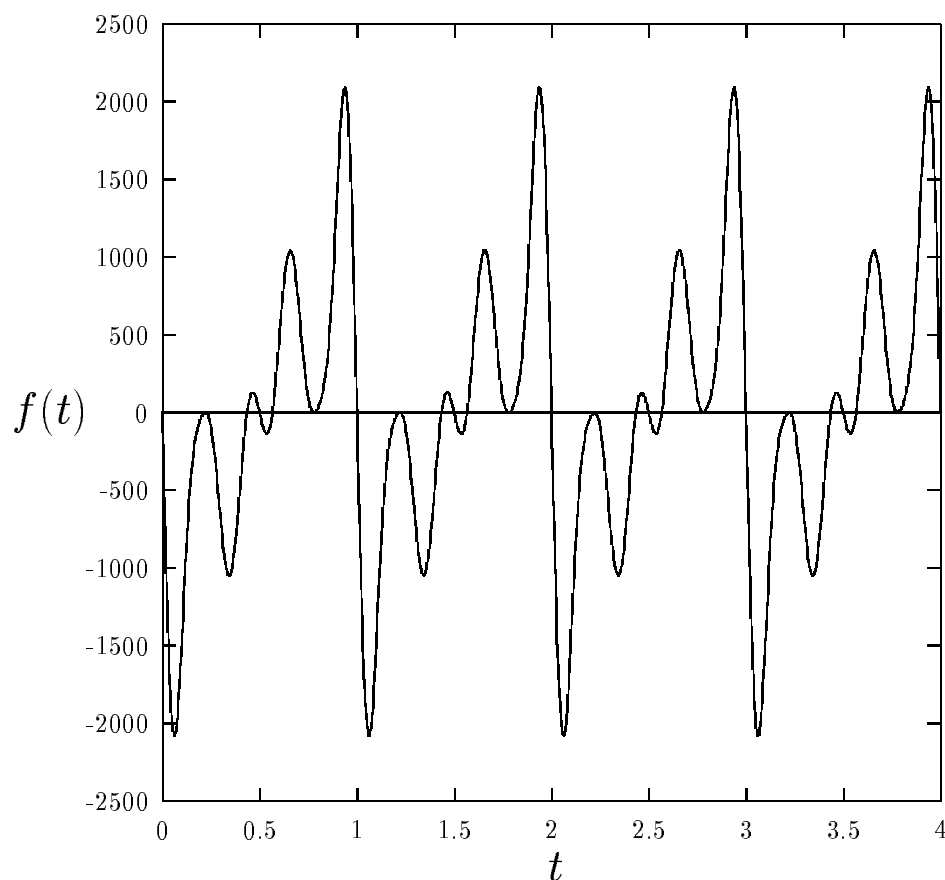


Рис. 1.5: Залежність сили $f(t)$ (умовні одиниці) від часу t (умовні одиниці) в першому точному прикладі

$$f(t) =$$

$$\lambda a \cos 2\pi t + \lambda \cos 4\pi t - \frac{3\pi}{2}(a^3 + 2a) \sin 2\pi t -$$

$$-3\pi(2a^2 + 1) \sin 4\pi t - \frac{3\pi}{2}(a^3 + 3a) \sin 6\pi t -$$

$$-6\pi a^2 \sin 8\pi t - \frac{15\pi a}{2} \sin 10\pi t - 3\pi \sin 12\pi t,$$

⁴конкретні вирази для коефіцієнтів вибрано із міркувань зручності розрахунків

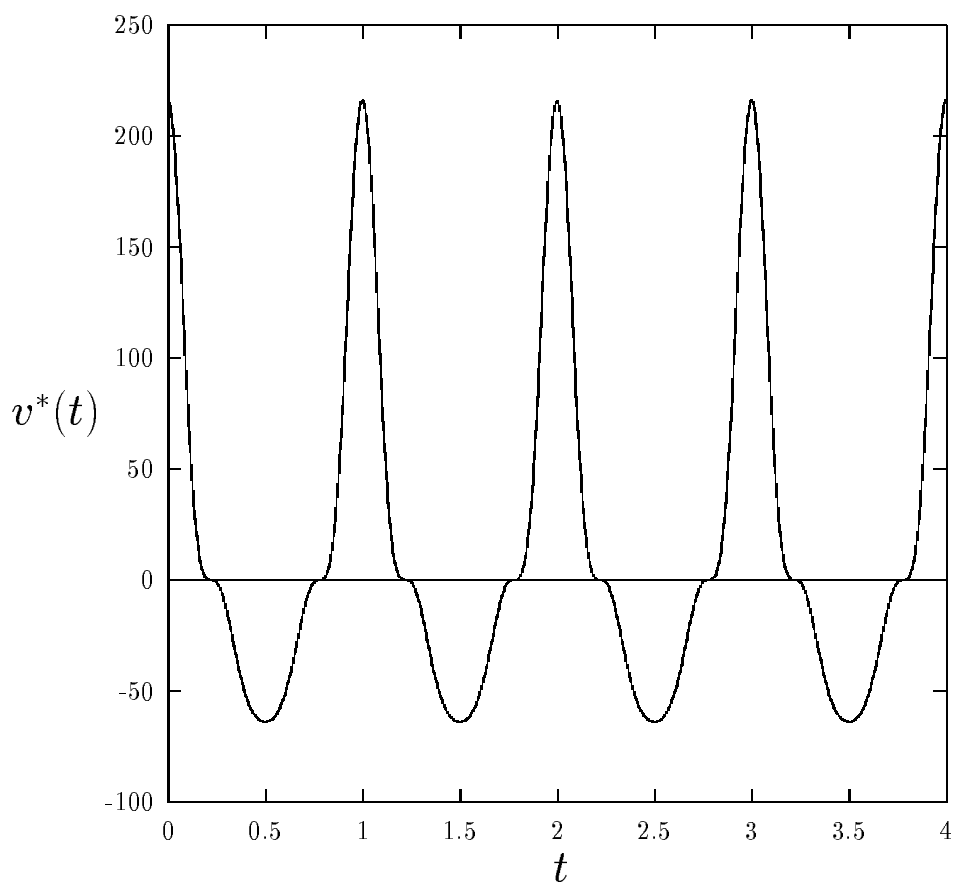


Рис. 1.6: Залежність швидкості усталеного руху $v^*(t)$ (умовні одиниці) від часу в першому точному прикладі

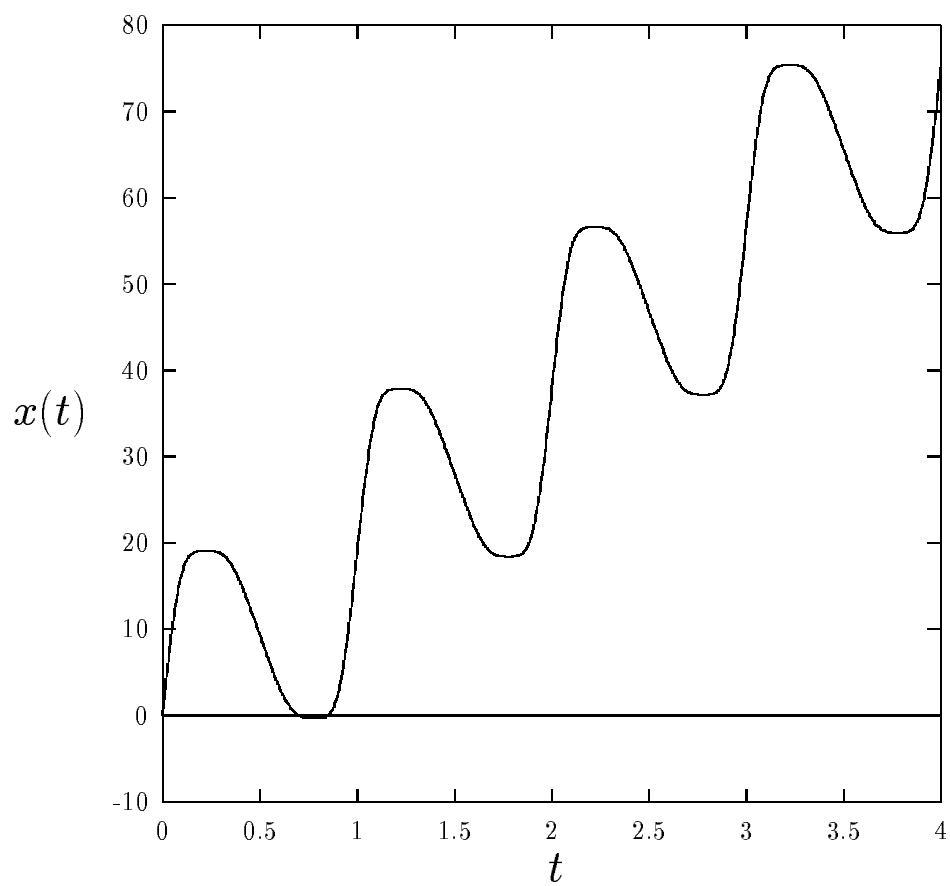


Рис. 1.7: Залежність зміщення $x(t) = \int_0^t v^*(t)dt$ (умовні одиниці) від часу в першому точному прикладі

де a — деяке дійсне число. Легко бачити, що $f(t)$ немає сталої складової: $\langle f \rangle = 0$. Прямою перевіркою пересвідчуємось, що усталений розв'язок рівняння (1.48) має в даному випадку вигляд (Рис. 1.6)

$$\begin{aligned} v^*(t) = & \frac{3a^2}{4} + \\ & + \frac{3}{4}(a^3 + 2a) \cos 2\pi t + \frac{3}{4}(2a^2 + 1) \cos 4\pi t + \\ & + \frac{1}{4}(a^3 + 3a) \cos 6\pi t + \frac{3a^2}{4} \cos 8\pi t + \\ & + \frac{3a}{4} \cos 10\pi t + \frac{1}{4} \cos 12\pi t. \end{aligned}$$

Таким чином, усталений розв'язок рівняння (1.48) містить сталу складову

$$\langle v^* \rangle = \frac{3a^2}{4}, \quad (1.49)$$

величина якої може бути як завгодно великою при відповідному виборі параметру a , котрий характеризує амплітуди окремих гармонік змушуючої сили. Часову залежність зміщення показано на Рис. 1.7.

Наведемо приклад точного розв'язку рівняння (1.5). Рівняння (1.5) в залежності від вигляду $f(t)$ має багато періодичних розв'язків таких, що $\langle f \rangle = 0$, але $\langle v^* \rangle \neq 0$. Нас цікавлять лише розв'язки, котрі знаходяться в межах застосування рівняння (1.5). Такі розв'язки будуть стійкими, вони приймають

значення лише на інтервалі зростання функції $\lambda v - \varepsilon v^3$, що забезпечується нерівністю

$$\|v^*\| < \sqrt{\frac{\lambda}{3\varepsilon}}. \quad (1.50)$$

Нехай α — число на інтервалі $]0; 0,0755[$. Покладемо

$$b = \sqrt{\frac{\lambda}{\varepsilon} \cdot \frac{\alpha}{\alpha^3 + 3\alpha + \frac{3}{4}}}. \quad (1.51)$$

Нехай сила $f(t)$ в рівнянні (1.5) залежить від часу наступним чином (див. попередню зноску)

$$\begin{aligned} f(t) = & -2\pi b \sin 2\pi t - 4\pi b \sin 4\pi t + \\ & + \left(\lambda b - \varepsilon b^3 \left(3\alpha^2 + 3\alpha + \frac{9}{4} \right) \right) \cos 2\pi t + \\ & + \left(\lambda b - \varepsilon b^3 \left(3\alpha^2 + \frac{3\alpha}{2} + \frac{9}{4} \right) \right) \cos 4\pi t - \\ & - \varepsilon b^3 (3\alpha + 1) \cos 6\pi t - \varepsilon b^3 \left(\frac{3\alpha}{2} + \frac{3}{4} \right) \cos 8\pi t - \\ & - \frac{3\varepsilon b^3}{4} \cos 10\pi t - \frac{\varepsilon b^3}{4} \cos 12\pi t. \end{aligned} \quad (1.52)$$

Тут також $\langle f \rangle = 0$. Прямою перевіркою можна пересвідчитись, що усталений розв'язок рівняння (1.5) має в даному випадку вигляд

$$v^*(t) = b(\alpha + \cos 2\pi t + \cos 4\pi t). \quad (1.53)$$

Таким чином тут також має місце напрямлений дрейф:

$$\langle v^* \rangle = \alpha b.$$

Зауважимо, що при вказаному виборі значення α нерівність (1.50) задовільняється, тобто розв'язок (1.53) стійкий.

1.5.5. Ефективність нелінійного електрофрикціофореzu. Для оцінки практичного значення описаного вище ефекту нелінійного електрофрикціофореzu буде корисним порівняти його ефективність із ефективністю електрофореzu в постійному полі, практичне значення якого відоме. Зауважимо, що задача порівняння руху частки під впливом сталої сили з напрямленим рухом під дією сили, середнє по часу від якої дорівнює нулю, не чітко поставлена, оскільки в другому випадку на перший погляд напрямлений рух має бути відсутній. З іншого боку, як показано в попередніх розділах, напрямлений рух може мати місце за досить загальних обставин. Його ефективність можна порівняти із ефективністю руху в постійному полі за наступною схемою. Нехай є періодичне поле $f(t)$, $\langle f \rangle = 0$. Розглянемо породжене ним періодичне поле $|f(t)|$. Ясно, що в той час як під впливом поля $f(t)$ швидкість $v^*(t)$ міняє свій знак не менше одного разу за період, то під дією сили $|f(t)|$ частка буде перміщатись в одному і тому ж напрямку весь час. Дію сили $|f(t)|$ можна в нульовому наближенні замінити дією сталої

сили $\langle |f| \rangle$. В результаті дії такої сили частка буде рухатись в усталеному режимі з деякою сталою швидкістю Υ . В якості ефективності нелінійного електрофрікціофореzu κ візьмемо значення відношення

$$\kappa = \frac{\langle v^* \rangle}{\Upsilon}.$$

Відмітимо, що таке порівняння (як і будь-яке інше) не є цілком коректним, оскільки ефект має принципово іншу природу ніж звичайний електрофореz, і в рамках лінійної парадігми не може бути навіть встановлений. Відмітимо також, що усталений рух $v^*(t)$ складним чином залежить від форми сигналу $f(t)$. При цьому інтегральні характеристики сили, такі як $\langle f \rangle$, $\langle |f| \rangle$, $\|f\|$, можуть залишатись незмінними. В цьому сенсі можна сказати, що система з нелінійністю чутлива до інформаційних характеристик впливу. Змінюючи їх, наприклад відносні фази гармонік, котрі складають сигнал $f(t)$, можна радикальним чином змінювати характер усередненого руху часток, тобто здійснювати керування. З цієї причини не можна стверджувати, що приведені в попередньому пункті розв'язки дають найбільшу швидкість напрямленого дрейфу при заданій амплітуді впливу $f(t)$. Значення, які ми одержимо, дають таким чином оцінку знизу для κ і не виключено, що сигнал тієї ж амплітуди, але більше вдалої форми приведе до більших значень κ .

Розглянемо перший точний приклад п.1.5.4.. Оцінимо сталу складову сили $|f(t)|$:

$$\begin{aligned} \langle |f| \rangle &\leq \\ &\leq \frac{2}{\pi} (3\pi a^3 + 12\pi a^2 + a(\lambda + 15\pi) + lm + 6\pi). \end{aligned} \quad (1.54)$$

Якщо в рівнянні (1.48) діє стала сила, $f(t) = M$, то швидкість усталеного руху обчислюється за формулою

$$\Upsilon = \left(\frac{M}{\lambda}\right)^3. \quad (1.55)$$

Якщо λ досить велике, то з (1.49), (1.54), (1.55) маємо

$$\Upsilon = \left((a+1)\frac{2}{\pi}\right)^3.$$

Звідси слідує

$$\kappa(a) = \frac{3a^2/4}{((a+1)2/\pi)^3}.$$

При $a = 2$ останній вираз дає величину

$$\kappa = 43\%.$$

Розглянемо другий точний приклад. З (1.52) маємо

$$\langle |f| \rangle \leq \frac{2}{\pi} b \left(6\pi + 2\lambda + \varepsilon b^2 \left(6\alpha^2 + 9\alpha + \frac{29}{4} \right) \right).$$

Якщо в рівнянні (1.5) замість $f(t)$ підставлено сталу $M \leq \frac{2}{3}\lambda \left(\frac{\lambda}{3\lambda}\right)^{1/2}$, то швидкість усталеного руху не перевищує величини

$$\overline{\Upsilon} = \frac{3M}{2\lambda}. \quad (1.56)$$

Таким чином,

$$\Upsilon \leq \frac{3}{\pi} b \left(\frac{6\pi}{\lambda} + 2 + \frac{\varepsilon}{\lambda} b^2 \left(6\alpha^2 + 9\alpha + \frac{29}{4} \right) \right).$$

Припустимо, що $\lambda \gg 6\pi$, тоді використовуючи (1.51) маємо

$$\Upsilon \leq \frac{3}{\pi} b \left(2 + \frac{\alpha \left(6\alpha^2 + 9\alpha + \frac{29}{4} \right)}{\alpha^3 + 3\alpha + \frac{3}{4}} \right).$$

Звідси

$$\kappa(\alpha) \geq \frac{\pi \alpha}{3 \left(2 + \frac{\alpha \left(6\alpha^2 + 9\alpha + \frac{29}{4} \right)}{\alpha^3 + 3\alpha + \frac{3}{4}} \right)}.$$

При $\alpha = 0,0755$

$$\kappa \approx 2,8\%.$$

Знайдемо також значення ефективності для результатів р.1.5.2., 1.5.3.. З формул (1.38), (1.56) припускаючи, що $16\pi^2/\lambda^2 \ll 1$, знайдемо

$$\kappa = \frac{1}{9} \cdot \frac{\varepsilon}{\lambda^3} M^2. \quad (1.57)$$

(Тут припускається, що $\langle v^* \rangle \approx \langle v_1^* \rangle$). Нехай амплітуда M складає деяку частину максимально допустимої: $M = k \frac{2}{3} \lambda \left(\frac{\lambda}{3\varepsilon} \right)^{1/2}$, $k \in [0; 1]$. Тоді з (1.57) маємо

$$\kappa \approx 1,64 \cdot 10^{-2} k^2.$$

Для випадку пилкоподібної змушуючої сили (1.45) $\langle |f| \rangle = \frac{M}{2}$, звідки

$$\Upsilon = \frac{3}{4} \cdot \frac{M}{\lambda}.$$

Таким чином, використавши (1.47), знаходимо

$$\kappa = \frac{4}{9} \frac{1}{\lambda} \left(k - \frac{k^3}{3} \right)^2 \cdot \left(17 - \frac{\lambda k^2}{4(1 - k^2)} \right).$$

Враховуючи, що при одержанні (1.47) припускалось, що $1/\lambda^2$ нехтувано мале порівняно з $1/\lambda$, виберемо $\lambda = 75$, $k = 0,5$. Тоді

$$\kappa \approx 1,3\%$$

Тут значення ефективності одержано в припущенні, що всі ітерації, починаючи з другої, мають знак, протилежний до $\langle v_1^* \rangle$. Якщо припустити, що знаки постійних складових вищих ітерацій чередуються так, що їх сумарний вклад дорівнює нулю, то при $\lambda = 100$, $k = 1$

$$\kappa \approx 33\%.$$

1.6. Оцінка можливої швидкості нелінійного електрофрікціофореzu при рухові фрагментів ДНК в гелі

В попередніх розділах розглянуто теорію нового механічного ефекту, котрий може мати різноманітні практичні застосування. Одна з можливих областей застосування — це задача сепарації

коллоїдних часток і, зокрема, актуальна для біології і медицини сепарація біологічних макромолекул⁵.

Звичайно, сепарація біологічних макромолекул здійснюється за допомогою їх електрофорезу в гелі. Гель — це пористий матеріал, фрагменти якого можуть відхилятися від рівноважного положення при дії зовнішніх сил (флексибільність). Порожнини в структурі гелю заповнюються електролітом (буфером). Макромолекули в буфері мають певний заряд, що забезпечує можливість їх електрофорезу крізь пори гелю.

Процес руху макромолекул в гелі не можна трактувати як рух в в'язкій рідині. Пропонувались інтерпретації гелю в даному контексті як суміші двох рідин з різними в'язкостями [51]. Більш точна інтерпретація — це ґратка з флексибільними елементами структури [52]. Для задач, розглянутих в попередніх пунктах важливо щоб залежність сили тертя від швидкості була нелінійною, а механізм, котрий забезпечує цю нелінійність неістотний. Техніка гель-електрофорезу ДНК широко розповсюджена і доступна, отже її було вибрано для оцінки швидкості нелінійного електрофрікціофорезу. З іншого боку, в інформації про комерційно доступні гелі залежність сили тертя від швидкості не описується. Таким чином, єдиний спосіб одержати потрібну залежність і з'ясувати міру її відхилення від лінійної — це виміряти її експериментально. В даному параграфі описано постановку і результати таких експериментів, виконаних автором в двох університетах м. Ізмір, Туреччина, в співпраці з професійними експериментаторами. Автору в даній частині ро-

⁵Біологічні макромолекули мають достатньо великі розміри, щоб їх можна було розглядати як коллоїдні частки.

боти належать теоретичне обґрунтування, розробка методології експериментів, обробка результатів вимірювань в парадигмі нелінійного електрофрікціофореzu і висновки, включаючи оцінку швидкості дрейфу⁶.

1.6.1. Матеріали і методи. Експерименти проведено в двох серіях. Необхідну кількість агарози (Sigma, A-9539) розчиняли в $0.5 \times \text{TBE}$ (0.045 M Tris-borate, 0.001 M EDTA) буфері для досягнення концентрації 1.50 % (w/v) агарози. В першій серії експериментів розчинення агарози забезпечувалось швидким (2 хв.) нагрівом в мікрохвильовій печі, а охолодження — під проточною водою з крану. В другій серії експериментів розчин одержувався нагрівом в киплячій воді протягом 15 хв., а охолодження — спонтанне при кімнатній температурі протягом 20 хв. Після охолодження до 50-60°C розчин виливався в касету і залишався 30 хв. в спокої для солідифікації гелю. В якості електрофоретичної комірки взято горизонтальну модель (Hoefler, HE 100 Supersub).

Маркер ДНК

Застосовано комерційно доступний маркер ДНК (Promega, G210 100 bp DNA ladder) котрий складається з 11 фрагментів з розмірами 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1,000 і 1,500 пар основ (п.о.) (Рис. 1.8). 7 μl маркера (70 нг/фрагмент крім фрагменту 500 п.о. котрий містить 210 нг/фрагмент ДНК) в буфері постачальника (10 mM Tris-HCl, pH 7.4 і 1 mM EDTA) змішувались з 1.2 μl 30 % гліцеролу в дистильованій воді і

⁶Відповідні статті подано до наукових журналів в 1999 р.

завантажувались в лунку без додаткових забарвників. Після здійснення електрофорезу маркер забарвлювався за допомогою етідіум броміда (EtBr). Після цього гель фотографувався на фотопapіp (Polaroid 667 ASA 3,000) при ультрафіолетовій підсвітці. Всі фотознімки виконано при одних і тих самих параметрах, таких як відстань, апертура, параметри експозиції.

Термічна калібровка електрофоретичної комірки

Під час електрофорезу в об'ємі гелю виділяється тепло. Зміни температури можуть змінити характеристики руху ДНК крізь гель. Оскільки в наших експериментах треба порівнювати дані зняті при різних напругах, то потрібно підтримувати одну й ту саму температуру гелю у всіх експериментах навіть якщо струм через гель змінюється від експерименту до експерименту. Термостатне коло електрофоретичної комірки було приєднано до водяного термостату. В підготовчих експериментах було оцінено здатність термостату підтримувати сталу температуру в комірці коли вихід джерела живлення⁷ змінювався від 50 В до 250 В. Оскільки питомий опір буфера зменшується при підвищенні температури, то варіації температури можна оцінити вимірюючи опір буфера. З цією метою було змонтовано додаткову пару електродів для зняття напруги безпосередньо з області розташування гелю. Величина струму зчитувалась з індикатора на джерелі живлення. Виявилось, що теплообмін між термостатним колом і буфером недостатній для підтримки сталого опору, а отже сталої температури в буфері при зміні напруги живлення. Тому для досягнення сталої температури буферу при різних на-

⁷Використано джерело живлення: Atta, Model: Constapower 3500

пругах було підібрано різні температури охолоджуючої води так що опір буфера залишався приблизно сталим. Знайдені температури подано в табл.1.1.

Вибір напруг і часів електрофорезу

Коли заряджена частка рухається в гелі з сталою швидкістю v під дією сталого електричного поля напруженості E , то сила тертя $F(v)$ врівноважується електричною силою:

$$F(v) + Q \cdot E = 0, \quad (1.58)$$

де Q — повний заряд частки. В лінійному випадку функція $F(v)$ лінійна:

$$F(v) = k \cdot v, \quad (1.59)$$

де k — коефіцієнт тертя. Отже, в лінійній парадигмі швидкість v прямо пропорційна напруженості поля E . Для цього випадку, якщо вибирати час електрофорезу обернено пропорційним до E , то відстань міграції (зміщення) кожного фрагменту ДНК має бути одним і тим самим для всіх напруг. Різні зміщення в експериментах з різними напругами будуть свідчити про те, що сила тертя залежить від швидкості нелінійним чином. Таким чином, зручно вибирати часи електрофорезу і напруги таким чином, що їхній добуток, $U \cdot T$ сталий (див.табл.1.1).

Якщо ліва частина в рівнянні (1.59) нелінійна, то коефіцієнт тертя в його правій частині, k буде залежати від швидкості. З

Таблиця 1.1: Умови прогонки гелів. Примітка. U — вихідна напруга джерела живлення; T — час прогонки; T — температура охолоджуючої води, котра різна для різних U з причин викладених в тексті; $E(1)$, $E(2)$ — напруженість електричного поля в гелі для першої і другої серій експериментів. Напруженість поля чутлива до рівня буфера в комірці завдяки переросподілу напруги між буфером в гелі і в анодному і катодному об'ємах, звідси відмінності між $E(1)$ і $E(2)$. Для кожної колонки таблиці $T \cdot U = 600000$ В·с.

U , V	50	90	130	170	210	250
T	$3^h 20^m 0^s$	$1^h 51^m 6^s$	$1^h 16^m 55^s$	$58^m 48^s$	$47^m 36^s$	$40^m 0^s$
T , °C	30.3	30.1	29.6	28.7	27.2	24.8
$E(1)$, V/m	185	335	490	653	803	928
$E(2)$, V/m	184	331	478	629	783	930

метою подати цю залежність в термінах вимірюваних величин, підставимо (1.59) в (1.58):

$$k \cdot v + Q \cdot E = 0. \quad (1.60)$$

Для фрагменту ДНК повний заряд $Q = n \cdot 2e$, де n — число пар основ (довжина) фрагменту; $e = 1.6 \cdot 10^{-19}$ С — елементарний заряд. Підставивши це в (1.60) ми одержимо

$$k \cdot v + 2ne \cdot E = 0,$$

або

$$\frac{k}{2ne} = -\frac{E}{v}. \quad (1.61)$$

Тут в лівій частині подано коефіцієнт тертя на одну пару основ поділених на $2e$, а права частина складається з експериментально вимірюваних величин. Введемо поняття оберненої рухливості, σ як

$$\sigma = \frac{E}{v}. \quad (1.62)$$

З рівняння (1.61) слідує, що в лінійному випадку σ не буде залежати від швидкості; в протилежному випадку σ буде різним для різних швидкостей і напруженостей поля. Головна мета експериментальної частини даної роботи — це з'ясувати яка з двох альтернатив має місце, або більше точно — знайти залежності $\sigma(v)$, і/або $\sigma(E)$.

Вимірювання відстаней міграції

Після кожної прогонки гель окрашувався і фотографувався як описано вище. За допомогою ПК було виготовлено точні лінійки з кроком 0.5 мм і товщиною ліній 0.1 мм. Фотознімки з приклеєними лінійками сканувались на спеціалізованому сканері (BIO-RAD, Model GS-700) і положення окремих ліній (зміщення) вимірювалось за допомогою спеціалізованої програми (BIO-RAD, Multi-Analyst/PC). Програма дозволяє виміряти зміщення з точністю не гірше ніж 0.1 мм. Приклад фото дано на Рис. 1.8.

Метод обчислення швидкості дрейфу в періодичному полі

Як було сказано вище, якщо залежність сили тертя від швидкості нелінійна, то напрямлений дрейф можна одержати застосу-

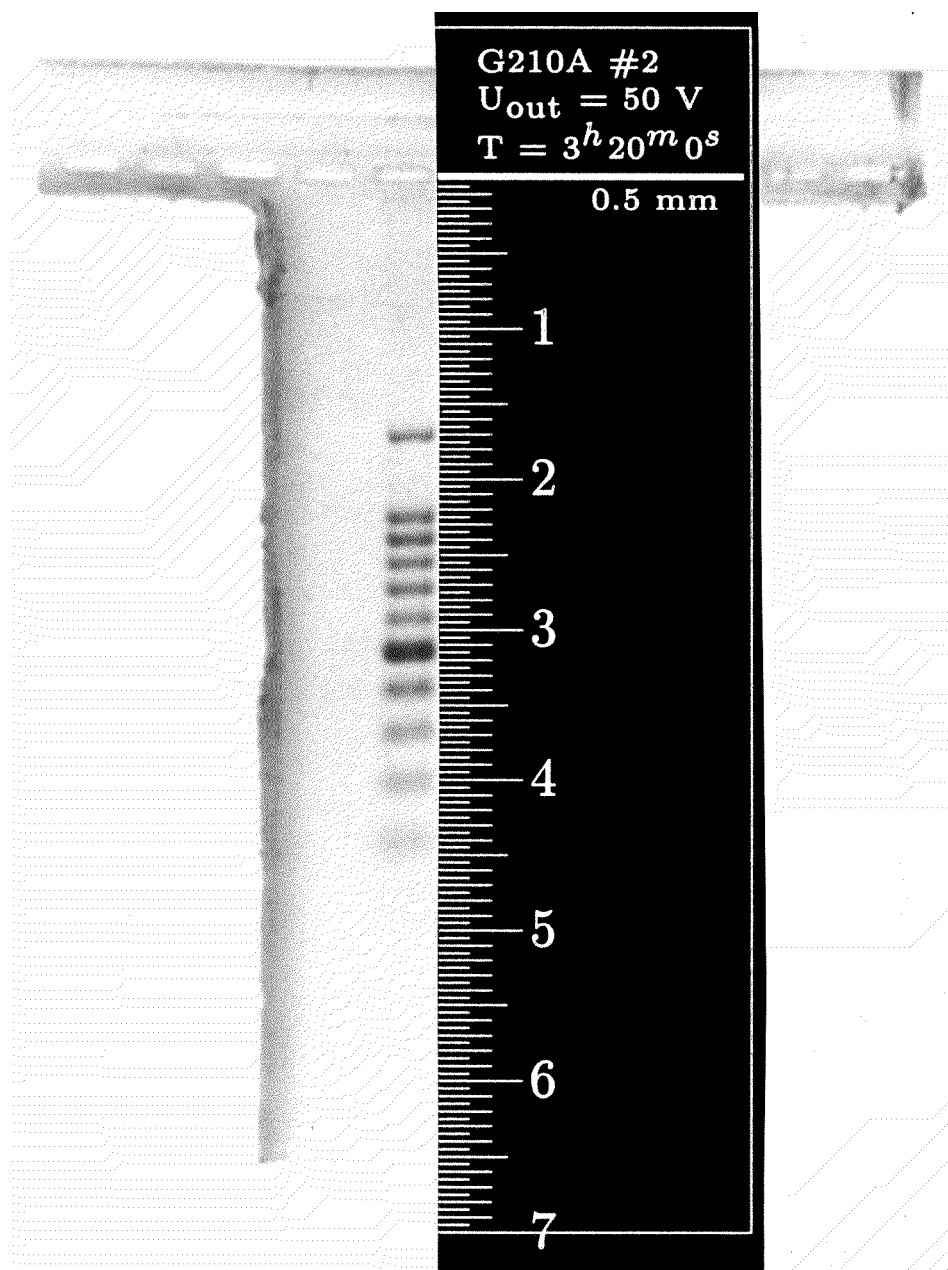


Рис. 1.8: Приклад фото гелю відсканованого з прикріпленою лінійкою в вікні програми Multi-Analyst/PC (вжито негативні кольори). Оскільки лінійку було прикріплено до фото а не до гелю, то зчитані тут зміщення слід помножити на 1.178 (масштабний фактор фотокамери) для одержання реальних зміщень.

ванням періодичного електричного поля, що не містить сталої складової. Умови, необхідні для спостереження такого ефекту, обговорюються в даному розд., вище. Основна вимога полягає в тому, що електричне поле $E(t)$ складається більше ніж з однієї гармоніки. Наприклад, поле наступного вигляду буде ефективним:

$$E(t) = A \cdot \sin(\omega t) + B \cdot \sin(2\omega t + \varphi). \quad (1.63)$$

Для цього поля в п. 1.5.2. доведено, що напрям дрейфу і його величина залежать від фазового зсуву φ і відносних амплітуд A , B , при умові, що максимальне значення $|E(t)|$ залишається незмінним коли A , B , φ змінюються. Для A і B фіксованих існують два значення фази, φ_1 і $\varphi_2 = \varphi_1 + \pi$, для яких дрейф відсутній. Для всіх інших фазових зсувів поле (1.63) буде викликати дрейф в тому чи іншому напрямі.

Величину дрейфу можна знайти проінтегрувавши по періоду усталений (періодичний) розв'язок, $v^*(t)$, рівняння руху:

$$m\dot{v} + F(v) = Q \cdot E(t) \quad (1.64)$$

де m — маса частки;

Q — заряд частки;

$F(v)$ — функція, котра описує залежність сили тертя від швидкості.

Вище було запропоновано декілька аналітичних методів оцінки дрейфу в усталеному розв'язку рівняння типу (1.64). Всі

вони потребують щоб залежність $F(v)$ від v була гладенькою. На жаль експериментально знайдені залежності мають скінченний стрибок при $v = 0$ (див. Рис. 1.12, 1.13). Інша можливість — знайти періодичний розв'язок прямою чисельною інтеграцією рівняння (1.64) з експериментально визначеною залежністю $F(v)$. А саме, використавши означення (1.62) величини σ , ми можемо переписати (1.64) в наступній формі

$$\frac{m}{Q} \cdot \dot{v} = -\sigma(v) \cdot v + E(t), \quad (1.65)$$

де $\sigma(v)$ — експериментально визначена залежність. Для ДНК $m/Q = 3.44 \cdot 10^{-6}$ кг/С. Враховуючи, що $E(t)$ і $\sigma(v)$ приймають відносно великі значення, можна знехтувати лівою частиною в (1.65):

$$0 = -\sigma(v) \cdot v + E(t). \quad (1.66)$$

Останнє рівняння можна розв'язати інверсією:

$$v^*(t) = f^{-1}(E(t)), \quad (1.67)$$

де f^{-1} — функція, обернена до функції $f(v) = \sigma(v) \cdot v$.

1.6.2. Одержані результати. Одержані результати подано на графіках в цьому розділі. На Рис. 1.9-1.11 лівий і правий графіки відповідають першій і другій процедурам приготування гелю.

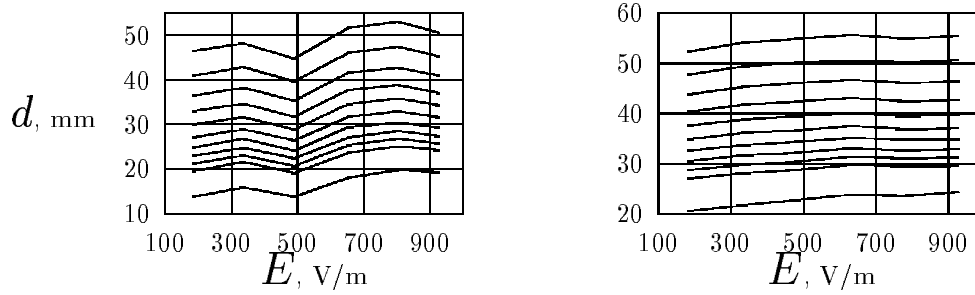


Рис. 1.9: Зміщення в залежності від напруженості електричного поля. Криві зверху вниз відповідають фрагментам ДНК довжини від 100 п.о. з кроком 100 п.о. до 1000 п.о., і 1500 п.о.

Зміщення при електрофорезі в сталих полях різної напруженості

Після прогонки гелів в умовах, вказаних в табл.1.1, вони окрашувались, фотографувались і зміщення кожної лінії було виміряно і масштабовано, як описано в п. 1.6.1.. Одержані зміщення показано на Рис. 1.9. Експериментальна точка для $E = 630$ В/м ($U = 170$ В) вимірювалась двічі для другої процедури приготування гелю, і бралось середнє значення з двох вимірювань ($d_1 = 49.8, 45.6, 42.2, 39.0, 36.4, 34.0, 32.0, 30.0, 28.6, 27.2, 22.0$ мм, $d_2 = 44.5, 40.1, 37.1, 34.1, 31.6, 29.6, 27.6, 26.1, 24.6, 23.4, 18.4$ мм). Як видно з графіків, зміщення кожної лінії має тенденцію бути більшим для коротших часів прогонки (і вищих напруженостей електричного поля), що вказує на можливість нелінійної залежності сили тертя від швидкості (див. стор. 78,78).

Залежність оберненої мобільності від напруженості поля і швидкості

Обернена мобільність як функція напруженості поля і швидкості руху обчислювалась на основі даних, представлених на Рис.

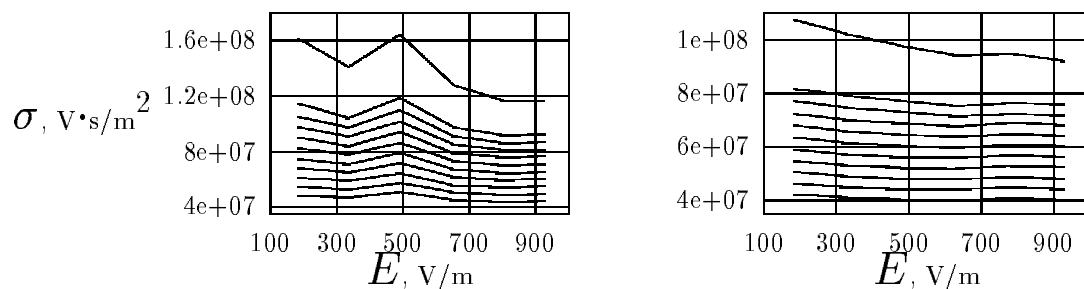


Рис. 1.10: Обернена мобільність (σ) як функція напруженості поля (E). Криві знизу вверх відповідають фрагментам ДНК довжини від 100 п.о. з кроком 100 п.о. до 1000 п.о., і 1500 п.о.

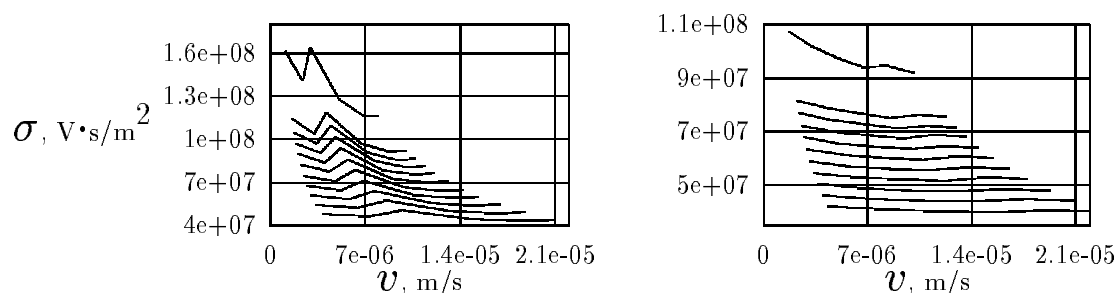


Рис. 1.11: Обернена мобільність (σ) як функція швидкості руху (v). Криві знизу вверх відповідають фрагментам ДНК довжини від 100 п.о. з кроком 100 п.о. до 1000 п.о., і 1500 п.о.

1.9. Одержані залежності подано на Рис. 1.10, 1.11.

Для лінійної залежності сили тертя від швидкості всі графіки мають бути горизонтальними прямими лініями. Хід кривих на графіках Рис. 1.10, 1.11 свідчить, що тертя може бути нелінійною функцією швидкості при русі ДНК в агарозному гелі.

Залежність сили тертя від напруженості поля і швидкості

Ми можемо обчислити залежність сили тертя, $F(v)$ від швид-

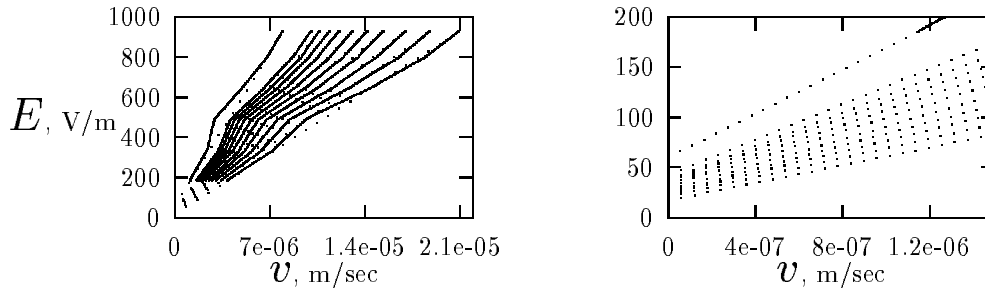


Рис. 1.12: Залежність напруженості електричного поля від швидкості для гелю, приготовленого за першою процедурою. Криві знизу вверх відповідають фрагментам ДНК довжини від 100 п.о. з кроком 100 п.о. до 1000 п.о., і 1500 п.о. Правий графік — область початку координат в збільшеному масштабі.

кості для кожного фрагменту ДНК на основі вимірюаних зміщень (стор. 84) і даних табл.1.1. Але в рівнянні (1.65) ми маємо іншу функцію, а саме, $f(v) = \sigma(v) \cdot v$, котра пропорційна до $F(v)$:

$$F(v) = Q \cdot f(v).$$

За умови правильного вибору масштабу по вертикалі, обидві функції матимуть один і той самий графік. Більше того, оскільки експериментальні дані на стор. 84 одержано для сталого електричного поля, рівняння (1.66) буде точним для цих даних. Отже, побудувавши залежності E від v , ми одержимо графіки $f(v)$ для кожного фрагменту ДНК. Ці графіки подано на Рис. 1.12, 1.13. Зауважимо, що всі залежності мають скінченний стрибок в точці $v = 0$.

Оцінка величини нелінійного електрофрикціофорезу

Оцінка можливої величини дрейфу в періодичному розв'язку нелінійного рівняння типу (1.64), або (1.66) не є добре поставленою математичною задачею, оскільки дрейф залежить склад-

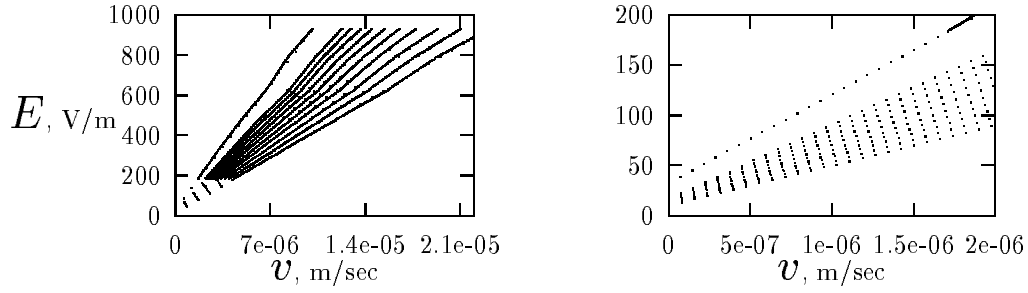


Рис. 1.13: Залежність напруженості електричного поля від швидкості для гелю, приготовленого за другою процедурою. Криві знизу вверх відповідають фрагментам ДНК довжини від 100 п.о. з кроком 100 п.о. до 1000 п.о., і 1500 п.о. Правий графік — область початку координат в збільшеному масштабі.

ним чином від часової залежності прикладеного електричного поля $E(t)$, і неясно які залежності будуть найбільш ефективними. Можна стверджувати напевне, що швидкість дрейфу не може перевищити швидкість, v_{max} , забезпечену дією сталого поля величина якого дорівнює максимальному значенню $|E(t)|$, хоча може бути близькою до v_{max} (див. [62,111]). Зупинившись на конкретній залежності для $f(v)$ серед зображених на Рис. 1.12, 1.13, ми можемо вибрати періодичне поле з амплітудою

$$E_{max} \equiv \sup_{0 \leq t \leq T} |E(t)| \leq 927.7 \text{ В/м}, \quad (1.68)$$

що відповідає в нашому випадку вихідній напрузі джерела живлення 250 В, і можемо обчислити періодичний розв'язок $v^*(t)$ за допомогою (1.67) і величину дрейфу v_{dr} за формулою:

$$v_{dr} = \int_0^T v^*(t) dt.$$

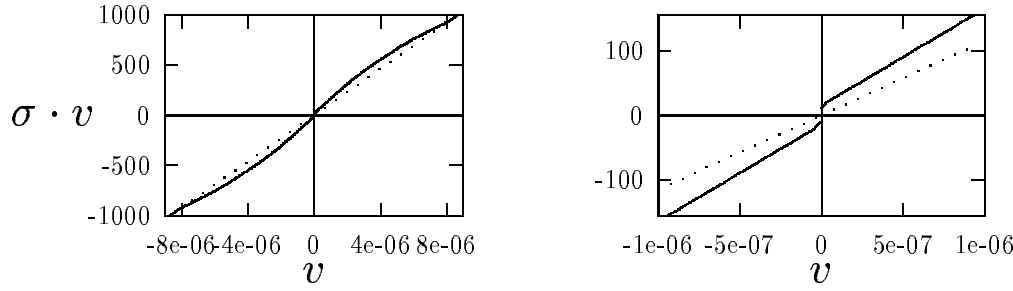


Рис. 1.14: Графік співвідношення $f(v) = \sigma(v) \cdot v$, використаного для чисельних оцінок.

Варіюючи параметри $E(t)$ при збереженні умови (1.68), можна спробувати знайти таку часову залежність $E(t)$, котра забезпечує максимальний дрейф.

Цю програму було реалізовано для залежності $f(v) = \sigma(v) \cdot v$ зображеної на Рис. 1.12 для фрагменту ДНК довжини 1500 п.о. Експериментальну криву було зглажено, кінцеву функцію, $f(v)$ використану для чисельних оцінок показано на Рис. 1.14. Часовий хід $E(t)$ було реалізовано у вигляді суми п'яти синусоїдальних гармонік з різними амплітудами і фазовими зсувами:

$$E(t) = \sum_{1 \leq n \leq 5} A_n \sin(2\pi \cdot n \cdot t + \varphi_n). \quad (1.69)$$

За допомогою простої оптимізаційної процедури було знайдено комбінацію десяти параметрів в виразі (1.69), котра забезпечує максимальний дрейф при збереженні умови (1.68). Знайдені параметри⁸ подано в табл.1.2, а графіки функцій $E(t)$, $v^*(t)$, та зміщення, $q(t)$ в процесі усталеного руху — на Рис.1.15.

Теоретичні оцінки, зроблені для експериментально знайденої залежності сили тертя від швидкості для фрагменту ДНК

⁸Одну з п'яти фаз можна вибрати довільною, отже ми маємо тут тільки 9 незалежних параметрів.

Таблиця 1.2: Параметри періодичного електричного поля, $E(t)$, знайдені в результаті оптимізаційної процедури.

No	1	2	3	4	5
Амплітуди, В/м	627.2	431.6	31.3	126.9	97.1
Фази, рад.	4.00	1.53	2.42	6.20	4.35
Частоти, Гц	1	2	3	4	5

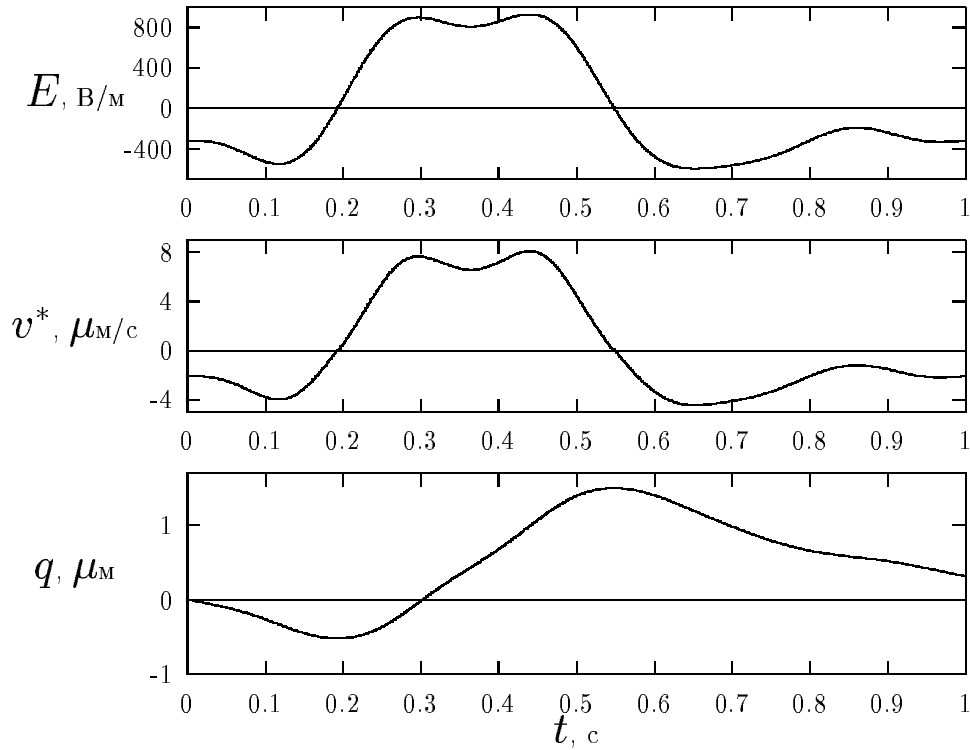


Рис. 1.15: Графіки часової залежності електричного поля, $E(t)$, швидкості при усталеному русі, $v^*(t)$, і зміщення, $q(t)$, знайдені за допомогою оптимізації. Величина дрейфу $v_{dr} = 0.31 \mu\text{m/s}$.

довжиною 1500 по дають швидкість дрейфу $v_{dr} = 0.31 \mu\text{м/с}$ для періодичного поля з амплітудою напруги, прикладеної до комірки 250 В, що співрозмірне швидкості дрейфу в сталому полі, породженому напругою 50 В (див. Рис. 1.11, 1.12, 1.13, 1.15).

Особливості дисипації енергії при русі молекулярного ланцюга в гелі

Одержані експериментальні дані дозволяють нам запропонувати можливий механізм дисипації енергії при русі молекулярного ланцюга крізь гель. Перш за все, навіть якщо гель з буфером може в деяких випадках моделюватись як система двох рідин з різними в'язкостями [51], наші дані не підтримують ідеї що сила тертя створюється за рахунок в'язкості. Дійсно, обернена рухливість σ , означена рівняннями (1.61), (1.62), має фізичний зміст коефіцієнту тертя на одну пару основ поділеного на $2e$. Ця величина не повинна залежати від довжини ланцюга у випадку в'язкого тертя, оскільки в цьому випадку сила тертя створюється незалежно (локально) для кожного елементарного фрагменту ланцюга. Отже, в парадигмі в'язкого тертя повний коефіцієнт тертя для ланцюга мав би бути пропорційним його довжині n . Беручи до уваги, що електрична сила, прикладена до ланцюга, також пропорційна n , можна стверджувати, що електрофоретична сепарація за довжиною ДНК, котра є головною метою гель-електрофорезу ДНК, була б неможливою для в'язкого тертя.

Дані, наведені на Рис. 1.10, 1.11 свідчать, що саме σ лінійно пропорційне до n . Отже повний коефіцієнт тертя ланцюга буде пропорційним до n^2 . Саме цей факт (залежність σ від n) ро-

бить можливою сепарацію⁹. Якою може бути причина цієї n^2 -залежності? Пояснення можна запропонувати якщо розглянути рух ланцюга крізь гель як розсіяння на перешкодах [52]. Рух має включати відносно довгі проміжки часу коли ланцюг або його частина переміщається в буфері з прискоренням не торкаючись перешкод. Тоді ймовірність зіштовхнутись з перешкодою на одиницю довжини траєкторії лінійно пропорційна до n . Інтенсивність розсіяння енергії при взаємодії з перешкодою лінійно пропорційна масі, що прискорювалась¹⁰, а отже також до n . Ці дві лінійні з n залежності породжують n^2 -залежність повного коефіцієнту тертя. Для даного механізму необхідно, щоб розмір пори в гелі був значно більший ніж елементарний фрагмент (пара основ для ДНК).

Парадигма лінійного тертя походить від формули Стокса для сили опору рухові кулі в ньютонівській рідині [53]. В той же час кожна реальна рідина, включаючи чисту воду, за певних умов відхиляється від ідеальної концепції ньютонівської рідини [44,45]. Якщо механізм попереднього розділу, або інший складний механізм (наприклад [52]) має місце, то природньо очікувати відхилення від лінійного випадку. Іншу можливу причину нелінійності можна запропонувати виходячи з даних поданих на Рис. 1.12, 1.13. З цих даних слідує, що існує певна порогова сила (напруженість електричного поля), котра має бути прикладена раніше ніж почнеться рух. Ця властивість вносить нелінійність в залежність сили тертя від швидкості оскільки в лінійному ви-

⁹ зауважимо, що відношення Q/m в рівнянні руху (1.65) не залежить від n .

¹⁰ Інша можливість: контакт з перешкодою триває досить довго. ДНК після контакту з фрагментом гелю, деформує його (див. [52]), виконуючи роботу. В цьому випадку розсіяна енергія пропорційна силі QE , котра також пропорційна n .

падку графіки Рис. 1.12, 1.13 мають бути прямими лініями, що проходять через початок координат.

1.7. Напрявлений рух дисперсних часток в періодичних полях, викликаний поляризацією подвійного електричного шару

1.7.1. Нелінійність електрофорезу в сталих полях великої напруженості. Останнім часом теорія електрокінетичних явищ розвивається найбільш інтенсивно в області нелінійних ефектів. Це можна сказати і про основне електрокінетичне явище — електрофорез. Нелінійний електрофорез, тобто рух часток в сталому електричному полі із швидкістю, котра нелінійно залежить від напруженості електричного поля E , спостерігався в ряді експериментів [54,55]. Була також створена теорія нелінійного електрофорезу в сталому полі для сферичних часток [56], котра пояснює це явище поляризацією подвійного електричного шару на межі поділу двох фаз.

Відмінність нелінійного електрофорезу від класичного лінійного можна проілюструвати графіком залежності швидкості руху частки під дією сталого електричного поля v_{ef} від напруженості цього поля E (Рис. 1.16). В області не дуже високих напруженостей цю криву можна апроксимувати двочленом

$$v_{ef} = v_1 E + v_2 E^3. \quad (1.70)$$

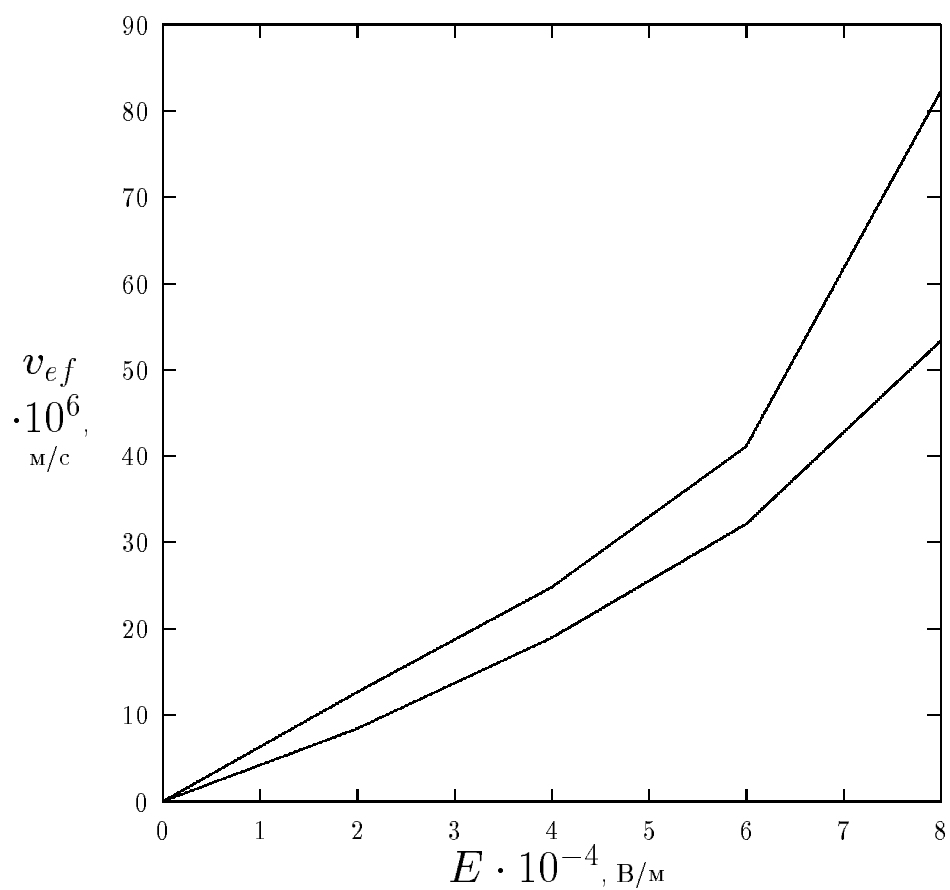


Рис. 1.16: Залежність швидкості електрофорезу, V_{ef} в постійному полі від напруженості електричного поля, E (за [55]). Частки поліпропілену (верхня крива) та полікарбонату (нижня крива) в гексані. Нелінійний характер залежності свідчить про наявність ефектів поляризації.

Фактично цей вираз одержується [56] розкладом сили по малому параметру $\epsilon = \frac{Eea}{kT}$, де e — заряд електрону, a — радіус дисперсної частки, k — стала Больцмана, T — абсолютна температура. Нерівність

$$\epsilon < 1 \quad (1.71)$$

виконується, наприклад для мікронних часток при $E < 250$ В/см.

Кінетичні коефіцієнти v_1 і v_2 залежать від фізико-хімічних властивостей середовища та поверхні дисперсних часток. Величину першого коефіцієнту v_1 добре досліджено як теоретично так і експериментально, оскільки дуже просто реалізувати умови, коли буде проявлятися лише перший доданок в формулі (1.70). Для цього досить застосовувати слабе електричне поле, що звичайно і робиться в електрофоретичних експериментах. Дослідження кінетичного коефіцієнту v_2 ускладнено з декількох причин. По-перше, нелінійна компонента швидкості в сталому полі спостерігається тільки на тлі значного лінійного доданку. По-друге, значні електричні поля, необхідні для проявлення нелінійної компоненти, викликають конвективне перемішування та електродні процеси. З цієї причини в водних розчинах в сталому електричному полі нелінійний електрофорез взагалі не спостерігається, оскільки він подавлений конвективним переносом дисперсних часток. В той же час дослідження нелінійного електрофорезу могло б дати додаткову інформацію про поверхню розділу фаз, а також послужити основою для розробки нових

технологічних процесів.

1.7.2. Нелінійний електрофорез в періодичному полі — аперіодичний електрофорез. В даному розділі пропонується нова експериментальна конфігурація, котра дозволяє виключити роль першого доданку в формулі (1.70), що забезпечує оптимальні умови для дослідження саме нелінійної компоненти електрофорезу в полях невисокої інтенсивності. А саме, припустимо, що спостерігається рух дисперсної частки під дією періодичного поля $E(t)$ котре не має сталої складової:

$$\int_0^T E(t) dt = 0, \quad (1.72)$$

де T — період поля. За цих обставин лінійна компонента швидкості в (1.70) породжує тільки коливальний рух частки навколо фіксованої позиції, якщо відволіктись від броунівського руху. В той же час, базуючись на аналогії з матеріалом попередніх підрозділів, можна очікувати, що нелінійна компонента швидкості в (1.70) може викликати напрямлений дрейф, навіть якщо періодичне поле не має сталої складової. Знову ж по аналогії з попереднім можна зрозуміти, що даний ефект буде мати місце не для кожного періодичного поля і буде залежати нетривіальним чином від форми сигналу представленого часовою залежністю поля.

Розглянемо рівняння руху дисперсної частки під дією періодичного електричного поля

$$m\dot{v}_{ef} + \Lambda v_{ef} = F(E(t)), \quad (1.73)$$

де $F(E)$ — сила, прикладена до чатки з боку поля E з врахуванням нелінійної поляризації;

Λ — коефіцієнт в'язкого тертя¹¹. При достатньо низьких частотах залежність $F(E)$ можна знайти з (1.70):

$$\frac{1}{\Lambda}F(E) = v_1 E + v_2 E^3. \quad (1.74)$$

Якщо $E(t)$ в (1.73) — періодична функція, то це рівняння типу (1.17), (1.27). Воно має єдиний періодичний розв'язок котрий характеризує рух в усталеному режимі. Постійна складова швидкості в усталеному режимі може бути знайдена за формулою (1.28):

$$\langle v_{ef} \rangle = \frac{1}{\Lambda} \langle F(Et) \rangle = v_2 \langle E(t)^3 \rangle. \quad (1.75)$$

Розглянемо, наприклад, поле, котре складається з основного тону та першого обертона:

$$E(t) = E_1 \sin \omega t + E_2 \sin(2\omega t + \psi). \quad (1.76)$$

Для такого поля маємо з (1.75)

$$\langle v_{ef} \rangle = \frac{1}{T} \int_0^T v_{ef}^*(t) dt = -\frac{3}{4} v_2 E_1^2 E_2 \sin \psi, \quad (1.77)$$

¹¹В даному випадку розглядається ньютонівська рідина, отже залежність тертя від швидкості — лінійна.

де T — період функції (1.76).

В якості іншого прикладу можна взяти знакозмінну послідовність прямокутних імпульсів (Рис.1.17):

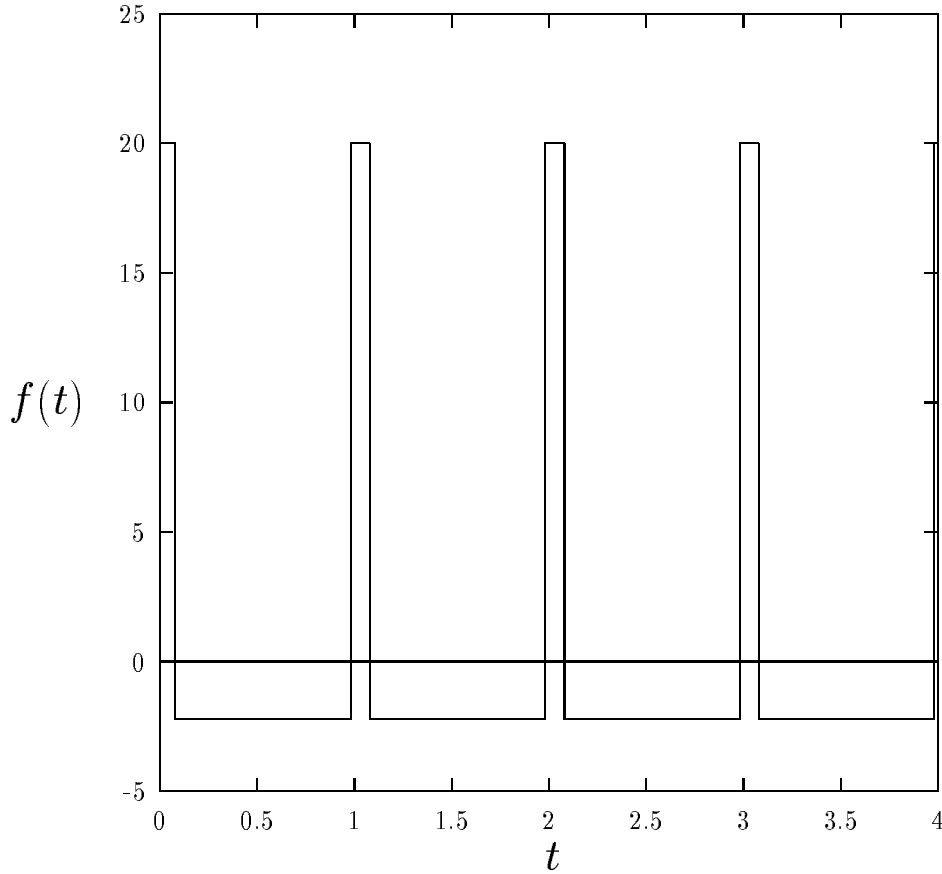


Рис. 1.17: Прямокутний періодичний сигнал, котрий може викликати аперіодичний електрофрез. Значення функції $f(t)$ обчислюється за формулою $f(t) = E_0$, при $\{t\} \leq \alpha$, $f(t) = -\frac{\alpha \cdot E_0}{(1-\alpha)}$, при $\{t\} > \alpha$ (тут $\{t\}$ — дробова частина, $E_0 = 20, \alpha = 0.1$). При $\alpha \neq 0.5$ залежність буде незбалансованою функцією.

$$\begin{cases} E(t) = E_0, & 0 \leq t < \alpha T, \\ E(t) = -\frac{\alpha}{1-\alpha} E_0, & \alpha T \leq t < T, \end{cases} \quad (1.78)$$

де $\alpha \in]0; 1/2[$. В цьому випадку поле також не містить сталої складової. В той же час, формула (1.75) дає швидкість напрям-

леного дрейфу частки в усталеному режимі:

$$\langle v_{ef}^*(t) \rangle = v_2 E_0^3 \alpha \left(1 - \frac{\alpha^2}{(1 - \alpha)^2} \right). \quad (1.79)$$

Як слідує з міркувань р.1.5.1. і формули (1.75), необхідною умовою появи напрямленого дрейфу в ситуації коли джерелом нелінійності є нелінійна поляризація подвійного електричного шару буде незбалансованість (див. п. 1.5.1.) залежності напруженості діючого електричного поля від часу. В цьому проявляється істотна відмінність розглядуваного в даному розділі ефекту від нелінійного електрофрікціофореzu. Наприклад збалансований пилкоподібний сигнал (1.45) може буди причиною напрямленого дрейфу в неньютонівській рідині (див.(1.46)), але він не здатен привести до дрейфу в даній ситуації. Ця властивість, зокрема, може служити для розрізнення двох ефектів в експериментах.

Наведені міркування дозволяють стверджувати, що досліджене в даному розділі явище напрямленого дрейфу є самостійним електрокінетичним явищем — аперіодичним електрофореzом.

Оцінімо можливий діапазон абсолютних значень швидкості аперіодичного електрофореzu для сигналу (1.78). Максимальна швидкість в формулі (1.79) досягається при $\alpha = 1/3$ і рівна

$$\langle v_{ef}^* \rangle = v_2 \frac{E_0^3}{4}. \quad (1.80)$$

Для оцінки абсолютної величини швидкості необхідно конкретизувати другий кінетичний коефіцієнт v_2 , котрий виникає внаслі-

док поляризації подвійного електричного шару зовнішнім електричним полем.

Згідно з розрахунками [56] величина другого кінетичного коефіцієнта дорівнює

$$v_2 = \frac{\varepsilon a^2 e Rel}{4\pi\eta kT}, \quad (1.81)$$

де ε — діелектрична проникність;

η — динамічна в'язкість;

Rel — критерій поляризації¹².

На Рис. 1.18 приведено графіки залежності $|\langle v_{ef}^* \rangle|$ від E_0 для часової залежності поля згідно з (1.78). Видно, що швидкість аперіодичного електрофореzu може бути досить значною в полях, що задовільняють умову (1.71).

1.8. Висновки і обговорення

В попередніх розділах було розглянуто особливості нелінійної динаміки частки в періодичному по часу і однорідному в просторі силовому полі. Досліджені системи можуть служити моделлю руху коллоїдної частки в в'язкому середовищі під дією періодичного електричного поля. При цьому теоретично обґрунтовано можливість і досліджено властивості двох нових електрокінетичних явищ — нелінійного електрофрикціофореzu (НЕФФ) та аперіодичного електрофореzu (АЕФ). Головна характеристика обох явищ спільна — частка здатна рухатись в певному напрямку (в середньому) під дією електричного поля, котре не має

¹² $Rel = \kappa^\sigma / (K \cdot a)$, де κ^σ — питома поверхнева провідність коллоїдної частки, K — питома об'ємна провідність, a — радіус частки [58].

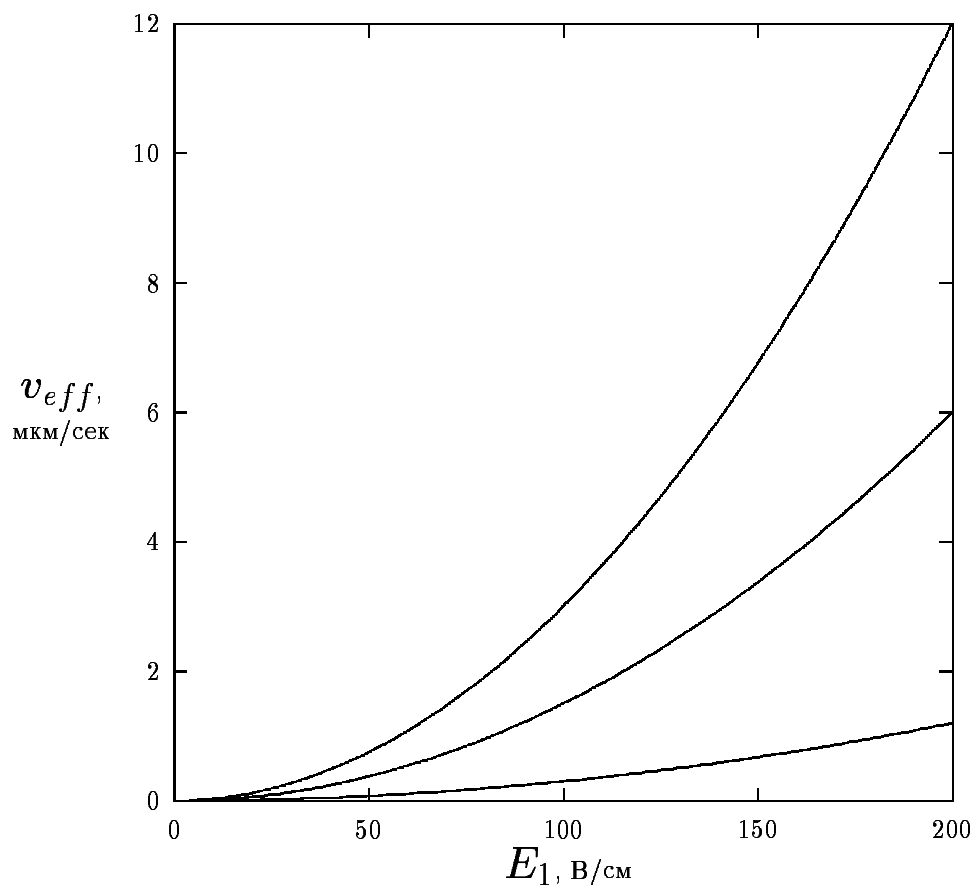


Рис. 1.18: Залежність швидкості аперіодичного електрофорезу від напруженості основного тону E_1 для часток радіуса 10^{-6} м, напруженості першого обертону $E_2 = 25$ В/см, зсуву фаз між основним тоном і першим обертоном $\psi = \pi/2$. Криві зверху вниз відповідають значенням $Rel = 1, 0.5, 0.1$.

сталюї складової (його середнє по часу значення рівне нулю). З математичної точки зору причини обох явищ подібні — це ті чи інші нелінійності. В той же час умови спостереження та фізичні причини цих явищ принципово відрізняються. Дійсно, для спостереження нелінійного електрофрикціофореzu необхідна наявність наступних умов.

По-перше, середовище, в якому спостерігається дрейф, повинно забезпечувати нелінійний закон залежності сили тертя від швидкості, наприклад бути неньютонівським. Як сказано вище, поведінка будь-якої рідини за певних умов відхиляється від ньютонівської, отже тут задача зводиться до вибору таких умов.

Другий важливий момент — це закон зміни в часі силового поля (вигляд функції $f(t)$ в рівнянні (1.4)). Як сказано в кінці розділу 1.5.1., для НЕФФ завідомо непридатні антиперіодичні функції. Зокрема, функції $\sin(2\pi t)$, $\cos(2\pi t)$, а також їхні непарні степені є антиперіодичними, отже вони не можуть викликати напрямлений дрейф, якою б не була залежність сили тертя від швидкості. Тим не менше, матеріал попередніх підрозділів дозволяє очікувати, що клас сигналів $f(t)$, котрі придатні для НЕФФ, є надзвичайно широким.

Для аперіодичного електрофореzu закон тертя не є вирішальним. Електричне поле, як і для попереднього ефекту, має бути періодичним без сталюї складової. В той же час напруженість поля має бути досить високою, щоб забезпечити поляризацію подвійного електричного шару, достатню для прояву нелінійних ефектів в сталому полі.¹³ Якщо поле залежить від часу

¹³В задачу даної роботи не входить дослідження природи цих недінійностей. Розгляд аперіодич-

таким чином, що третя степінь цієї залежності має сталу складову, то на відміну від НЕФФ, вже права частина в рівнянні руху (1.73) має сталу складову, що і спричиняє напрямлений дрейф частки.

Таким чином, принципова відмінність між НЕФФ і АЕФ з точки зору механіки полягає в тому, що у випадку АЕФ періодична сила, котра діє на частку, має сталу складову. Ця стала складова виникає внаслідок нелінійних ефектів поляризації на поверхні частки, незважаючи на те, що середнє по часу від зовнішнього електричного поля рівне нулю. У випадку НЕФФ стала складова у сили, прикладеної до частки з боку поля, відсутня. Виникає природне питання: *яким чином можна було б погодити ефект направленого руху під дією сили, рівної нулю в середньому, з законом збереження імпульсу?* Відповідь полягає в тому, що крім електричної сили до частки прикладено силу тертя з боку середовища. Частка дійсно одержує від поля в середньому нульовий імпульс. Але рух частки вліво і вправо здійснюється в різному темпі внаслідок відсутності симетрії $f(t) = f(-t + \alpha)$, $|\alpha| \in [0; 1[$ у функції $f(t)$, котра задає закон зміни поля в часі в рівнянні (1.4). В результаті абсолютні величини кількості руху, переданого середовищу часткою при русі вліво і в право можуть бути не рівні між собою. Ця несиметрична втрата імпульсу і викликає напрямлений дрейф.

Зупинимось більш детально на математичній причині появи сталої складової в НЕФФ, оскільки ця причина, в іншому контексті, добре відома в літературі з механіки. Мається на увазі теорія малих ангармонічних коливань (див. наприклад

ного електрофорезу базується на експериментально встановленій наявності таких нелінійностей [55].

[59, §28]). Рівняння руху при наявності ангармонізму містять нелінійні по координаті доданки (наприклад [59, рівняння (28,8)]). В результаті розв'язок (координата) може одержати сталу по часу складову [59, (28,12)]. Цим сталим зміщенням зокрема пояснюється термічне розширення кристалів [60, стор. 233], [61, стор. 73]. Якщо ж рівняння руху містить нелінійні по швидкості доданки, то математично той самий механізм може привести до появи сталої складової у швидкості, що і було продемонстровано вище в загальному і на прикладах.

Експериментальне дослідження нелінійного електрофрикціофореzu та аперіодичного електрофореzu потрібно проводити при забезпеченні наведених вище умов, стосовно середовища, поляризаційних ефектів та закону зміни в часі зовнішнього електричного поля. При цьому слід зауважити, що вибором часової залежності періодичного поля можна розділити два явища. Наприклад, пилоподібний сигнал може викликати нелінійний електрофрикціофореz (п. 1.5.3.), але, будучи збалансованою функцією, він непридатний для спостереження аперіодичного електрофореzu.

В розділі 1.6. описано першу спробу експериментального дослідження нелінійного електрофрикціофореzu. При цьому криві залежності сили тертя від швидкості, встановлені експериментально, свідчать про нелінійність закону дисипації при русі ДНК в гелі, а отже придатність такої системи для спостереження нелінійного електрофрикціофореzu. Теоретичні оцінки величини ефекту, зроблені для знайдених експериментальних кривих, дають швидкості співрозмірні з швидкістю руху в сталому полі (стор. 90).

З природи нелінійного електрофрикціофореzu слідує, що ефект може бути основою для нової техніки сепарації, якщо залежності тертя від швидкості у різних матеріалів різні. В принципі, відмінності закону тертя допускають розділення і в постійному полі, але для цього може знадобитись дуже довгий пробіг. Застосування періодичного поля без сталої складової виключає рух в сталому полі, що сприяє утриманню матеріалів в зручних межах в процесі сепарації.

На завершення зауважимо, що як аперіодичний електрофореz так і електрофрикціофореz міг проявлятись в експериментах при дії змінного електричного поля на дисперсні системи. Це пов'язано з тим, що генератори змінної напруги не дають чистого синусоїдального сигналу, оскільки неможливо виключити спотворення повністю. Амплітуда спотворень істотно менша від амплітуди основного тону. З цієї причини вони не істотні для класичних електрокінетичних явищ. В той же час наявність вищих гармонік в сигналі може викликати напрямлений дрейф в ситуації, коли класичні ефекти дають лише нульову середню швидкість руху.

Останнім часом ідеї, близькі до викладених в даному розділі, розвиваються в ситуації, коли істотним є статистичний характер руху в системі (див. напр. огляд [24]).

РОЗДІЛ 2

Модифікація потенційної функції механічної системи під дією високочастотної зовнішньої сили

2.1. Вступ

Властивість органічних молекул змінювати форму у відповідь на зовнішні впливи забезпечує важливий в живих системах механізм керування типу "ввімкнення-вимкнення" [70–75]. Концепція, котра розглядає форму молекули в якості керуючого фактора, зформувалась при дослідженні ферментів [71], але принципи регулювання за допомогою зміни форми, встановлені для ферментів, виявляються справедливими і для інших біополімерів. Зокрема, зміни конформацій в процесі функціонування характерні для білків, котрі утворюють канали в мембранах клітин [72]. Конформаційні перебудови відіграють вирішальну роль при функціонуванні деяких мембранних рецепторів та інших мембранних білків [73–75], а також при функціонуванні ДНК в комплексі з простими білками — гістонами (хроматину) [76,77].

З іншого боку, відомі експерименти, в яких досліджується

¹ Матеріали цього розділу базуються на публікаціях [110–117].

вплив періодичних електричних полів на біологічні об'єкти [78–80], зокрема, на клітини. При цьому помічено, що періодичне поле модифікує відгук на зовнішній гуморальний стимул². Вважається, що передача зовнішнього гуморального стимулу всередину клітини включає не менше трьох послідовних кроків [78]. Первинна подія відбувається за межами мембрани і полягає в зв'язуванні ліганду³ відповідним рецептором. Вторинна подія — це передача інформації крізь товщу мембрани вздовж мембранних білків. Третій крок — це передача сигналу вздовж елементів цитоскелету⁴ до внутріклітинних виконуючих систем. В реалізації другого і третього кроків припускається участь давидівських солітонів [78–81]. На першому кроці в результаті зв'язування ліганду рецептором останній зазнає конформаційних змін [73–75], котрі за своїм характером відповідають зв'язаному ліганду. Припускається [78–80], що періодичне електричне поле впливає на перший і другий кроки в цьому ланцюзі подій.

Мета даного розділу — запропонувати фізичний механізм впливу періодичного електричного поля на конформаційний стан макромолекули. Буде показано, що періодичне поле здатне спричинити деформацію можливих конформаційних станів, а також що наявність поля може за певних фізичних обставин якісно змінити конформаційні характеристики біополімера. Зокрема, деякі стійкі конформаційні стани можуть зникнути, а також можуть з'явитись нові конформаційні стани, тривалість існування

²гуморальні стимули — це хімічні стимули, котрі передаються через кров та інші біологічні рідини.

³ліганд певного рецептора — це хімічна речовина, котра може зв'язуватись з даним рецептором.

⁴цитоскелет — це видовжені макромолекулярні структури в середині клітини, типу мікротрубочок. Встановлено, що вздовж поверхні мікротрубочок здійснюється направлений транспорт речовин.

яких обмежена тривалістю дії поля. Подібні перебудови набору конформаційних станів рецепторної молекули здатні модифікувати процес зв'язування лігандів і, як наслідок, модифікувати реакцію клітини на зовнішній гуморальний стимул, що спостерігається в експериментах [78–80].

Зупинимось коротко на змісті цього розділу. В п.2.2. наводиться короткий огляд деяких особливостей структури та динаміки біополімерів, котрі використовуються при побудові теоретичної моделі. В п.2.3.1. виписане рівняння руху зарядженої молекулярної групи в періодичному електричному полі. В спрощеному модельному підході розглядається єдина ступінь вільності. При цьому виписане рівняння за формою співпадає з рівнянням руху частки в полі ангармонічного потенціалу під дією періодичної сили при наявності тертя. Мінімуми ангармонічного потенціалу інтерпретуються як конформаційні стани. Вирішальною обставиною виявляється нелінійність залежності сили тертя від швидкості (іншими словами, середовище, в якому відбувається рух, не підкоряється моделі Ньютона). Рівняння, таким чином, містить дві нелінійності обумовлені відповідно ангармонізмом та неньютоновістю. В пп. 2.3.2. - 2.3.4. виконано математичне дослідження розв'язків вихідного рівняння. При цьому істотним чином використовуються результати попереднього розділу. В результаті встановлено, що якщо період T змушуючої сили істотно менший характерного часу конформаційної перебудови (котрий визначається в'язкістю середовища та масою молекулярної групи), то можливе введення двох часових масштабів. "Швидка" шкала часу дозволяє розрізняти зміщення, котрі відбуваються за час порядку T , та

”повільна” шкала, згідно з якою малі дрижання з періодом T усереднюються по інтервалу часу $\approx 10T$. При цьому, при виконанні певних співвідношень між фізичними параметрами і в залежності від форми часової залежності діючого поля в ”повільній” шкалі буде спостерігатись викликаний періодичним впливом дрейф із стійкого положення рівноваги (див. пп. 2.3.4.1., 2.3.4.2.). Нове положення рівноваги може відстояти на малу відстань від вихідного (деформація конформаційного стану), або може виявитись віддаленим новим мінімумом потенціальної функції, наявним лише на момент дії поля (якісна перебудова набору конформаційних станів). Крім того, можливий перехід з одного конформаційного стану в інший (перемикання конформацій, викликане дією поля).

При описанні руху в ”повільній” шкалі часу дію періодичної сили можна замінити дією сталої сили, величина і напрям якої залежать від закону зміни в часі прикладеної періодичної сили (котра не містить сталої складової) та характеру нелінійного тертя, а також іншими фізичними параметрами, виключаючи вихідний потенціал. Таким чином, дія періодичного поля в ”повільній” часовій шкалі зводиться до модифікації вихідної потенціальної функції (див. п.2.3.4.2.). В п.2.3.4.3. наводяться приклади модифікованих потенційних функцій та обумовлених модифікацією перебудов набору конформаційних станів, зокрема, здатних викликати перемикання конформацій. В п.2.4. обговорюється якісна відповідність встановленого механізму наявним експериментальним даним, а також можливість його кількісної експериментальної перевірки.

2.2. Деякі особливості структури і динаміки біополімерів

При описанні структури біологічних макромолекул прийнято виділяти чотири ієрархічних рівні [82,83]. При цьому первинна структура характеризується ковалентними зв'язками поліпептидної молекули, четвертинна структура — сукупністю та взаємним розташуванням субодиниць, котрі складають макромолекулу. Вторинна та третинна структури описують взаємне розташування різних частин однієї субодиниці. Для біологічних макромолекул в розчині характерна наявність заряджених молекулярних груп (полійонів) [82–84]. Кожна структура, за виключенням первинної, стабілізується переважно нековалентними взаємодіями: гідрофобними та гідрофільними, ван-дер-ваальсовими, водневими зв'язками, електростатичною взаємодією між полійонами [70,82,83]. При цьому в ряді випадків відмічається вирішальна роль електростатичної взаємодії між полійонами для утворення [82,83,85] та функціонування [76,82,83] четвертинної структури. Цей факт важливий для нашого підходу, оскільки електростатичний зв'язок достовірно відчуває вплив зовнішнього електричного поля.

Послідовна теорія механічних властивостей біополімерів, зокрема глобулярних білків знаходиться на стадії становлення. Матеріал глобулярного білка трактується як анізотропне тверде тіло, як в'язко-пружне середовище [86]. В білковій молекулі розрізняють рух дрібних та середніх кластерів [84], блочні рухи [87], коливання глобули як цілого [86]. У відповідності до ієрархії просторових масштабів, для внутрімолекулярних рухів

існує ієрархія характерних часових масштабів: 10 с, 10^{-3} с, 10^{-5} – 10^{-8} с, 10^{-12} с [70,71,84,88,89].

Загальноновизнаними є наявність [90] та визначальний вплив інтеркальованої води та оточуючого молекулу розчинника на її внутрішню динаміку [84,87,89]. На основі спектроскопічних досліджень стверджується, що особливості внутрішніх рухів в білках нагадують рух в "дуже в'язкому середовищі" [88].

Особливо слід відмітити вплив в'язкості розчинника (оточуючого середовища) на функціонування біополімерів. Зокрема, в роботах [91,92] досліджувалась швидкість зв'язування O_2 і CO міоглобіном в багатьох різних розчинниках. Було встановлено, що швидкість зв'язування визначається швидкістю міграції ліганду в об'ємі глобули⁵. Остання швидкість приблизно обернено пропорційна в'язкості розчинника в широкому інтервалі значень в'язкості. Динамічна взаємодія середовища з протеїном здійснює керуючий вплив на всі швидкості проходу бар'єрів, за виключенням швидкості формування ковалентного зв'язку. В'язкість розчинника, аналогічно температурі, виявляється вирішальним фактором функціонування біополімерів.

З результатів робіт [91,92] слідує важливий для теорії висновок: феноменологічне поняття в'язкості, введене для описання суцільного середовища, виявляється адекватною характеристикою при описанні внутрішньої динаміки біополімерів в масштабах відстаней та часів, котрі відповідають їх біологічній функції.

Враховуючи вищесказане, можна для дослідження впливу

⁵центри зв'язування знаходяться в об'ємі білкової молекули, отже необхідним етапом є міграція крізь матеріал глобулярного білка.

зовнішніх сил на функціонування біополімеру скористатись наступною його моделлю. Біополімер — це механічна система, окремі частини якої зв'язані між собою потенційними силами [93,94]. Коливання у відповідних потенційних ямах передемпфовані (завдяки великій в'язкості), отже, внутрімолекулярні рухи мають характер дифузії в полі потенціалу і слабо залежать від пружних властивостей відповідної потенційної ями [86,95].

2.3. Механіка руху зарядженої молекулярної групи під впливом періодичного електричного поля

В цьому підрозділі випикується основне рівняння руху (п. 2.3.1.), математичне дослідження розв'язків якого є головною задачею данного розділу. З метою такого дослідження в п. 2.3.2. встановлено ряд додаткових математичних властивостей рівняння, котре описує нелінійний електрофрикціофрез, і котре досліджувалось в попередньому розділі. Це рівняння служить для основного рівняння допоміжним. В п. 2.3.3. обгрунтовується можливість апроксимації розв'язків основного рівняння сім'єю періодичних розв'язків допоміжного рівняння, існування котрих доведено в попередньому розділі. Допоміжне рівняння, на відміну від основного, має перший порядок і не містить нелінійностей пов'язаних з ангармонізмом, отже воно допускає більш повне дослідження. В результаті, в п. 2.3.4. встановлено, що якщо розглядати вплив періодичного поля в часовому масштабі великому порівняно з періодом поля, то результатом такого впливу

буде модифікація потенційної функції шляхом додавання до неї лінійного члену вигляду KU , де U — координата молекулярної групи, K — деяка константа, яка залежить від прикладеного поля та властивостей середовища, але не залежить від потенційної функції. В п. 2.3.4.3. наведено приклади з яких слідує, що така модифікація може спричинити якісну перебудову набору можливих конформаційних станів, а також сприяти переходу молекули з одного конформаційного стану в інший.

2.3.1. Рівняння руху. З метою модельного теоретичного розгляду обмежимося однією ступінню вільності. Потенційна функція та відповідне силове поле будуть тоді залежати від однієї координати U , причому мінімумам потенційної функції відповідатимуть стійкі конформаційні стани. Ми нехтуємо криволінійністю можливих переміщень молекулярної групи, вважаючи, що швидкості руху малі завдяки тертю, отже, центробіжна сила не грає ролі.

Характер сили тертя відіграє в даній теорії вирішальну роль. Коли розглядається внутрімолекулярна динаміка глобулярних білків, то дисипація енергії звичайно трактується в рамках концепції в'язкого (рідинного) тертя [91,96–100]. В цьому контексті звичайно вживається ньютонівська реологічна модель, що приводить до лінійної залежності сили тертя від швидкості. Реологічні відмінності не мають істотного впливу на такі ефекти, як викликані в'язкістю сповільнення проходжень бар'єрів, або зниження частоти власних коливань. Навпаки, відмінність моделі Ньютона від інших (нелінійних) реологічних моделей стає фундаментальною коли досліджуються коливання,

викликані зовнішньою періодичною силою. Ця фундаментальна відмінність вже була продемонстрована для нелінійного електрофрікціофорезу в попередньому розділі.

На даний момент дослідження спрямовані на безпосереднє з'ясування закону дисипації енергії при внутрімолекулярних рухах відсутні. Але дослідження біологічних матеріалів та їх аналогів (розчини полімерів, рідкі кристали) цілком визначено свідчать, що ньютонівська реологічна модель не буде адекватною у зазначеному контексті [101–103]. Зокрема, в природніх умовах, глобулярні білки часто утворюють інтегральну частину бімолекулярної фосфоліпідної мембрани, котра знаходиться в рідко-кристалічній смектичній фазі [104]. Самі глобулярні білки можуть в деякому наближенні також розглядатись як аперіодичні рідкі кристали, маючи на увазі їхню структурну визначеність та низькі енергії активації внутрішніх рухів [87].

Як вже було відмічено, вторинна та третинна структури глобули стабілізовані, зокрема, водневими зв'язками. Але саме водневі зв'язки забезпечують наявність зсувної міцності та відхилення від лінійності в законі тертя для води (див. стор. 38). Отже, сам матеріал глобули при рухах певного просторово-часового масштабу [88] може забезпечити нелінійність закону тертя.

Враховуючи вищесказане, рівняння руху зарядженої молекулярної групи в періодичному полі запишемо у наступному вигляді:

$$m\dot{V}(\tau) + \Lambda V(\tau) - E g\left(\frac{V(\tau)}{V_0}\right) = F_0 f\left(\frac{\tau}{T}\right) - \Phi_0 \varphi\left(\frac{U(\tau)}{U_0}\right), \quad (2.1)$$

$$\dot{U} = V,$$

де m — маса молекулярної групи;

Λ характеризує лінійну компоненту тертя;

константи E, V_0 та безрозмірна функція g характеризують не-лінійну компоненту тертя;

f — періодична функція одиничного періоду, котра характеризує закон зміни в часі зовнішнього поля;

T — період поля,

F_0 — його амплітуда;

$\Phi_0 \varphi\left(\frac{U}{U_0}\right)$ — силове поле породжене іншими частинами молекули.

Розмірні константи $F_0 > 0$, $\Phi_0 > 0$ вибрано так, що безрозмірні функції f, φ не перевищують одиниці:

$$\sup_t |f(t)| = 1, \quad \sup_u |\varphi(u)| = 1. \quad (2.2)$$

Введемо безрозмірні час $t = \tau/T$, координату $u = U/(V_0 T)$, швидкість $v = V/V_0$. Тоді розмірні величини можуть бути одержані з безрозмірних за формулами:

$$U(\tau) = V_0 T u(\tau/T), \quad V(\tau) = V_0 v(\tau/T).$$

Рівняння руху для безрозмірних величин має вигляд

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = f_0 f(t) - \varphi_0 \varphi(k_0 u), \quad \dot{u} = v, \quad (2.3)$$

де крапка означає дифференціювання по безрозмірному часу, а безрозмірні константи одержуються з розмірних за формулами:

$$\begin{aligned} \lambda &= \Lambda T/m, & \varepsilon &= ET/(mV_0), & f_0 &= F_0 T/(mV_0), \\ \varphi_0 &= \Phi_0 T/(mV_0), & k_0 &= V_0 T/U_0. \end{aligned} \quad (2.4)$$

2.3.2. Допоміжне рівняння. Розглянемо рівняння (2.3) при $\varphi_0 = 0$:

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = f_0 f(t). \quad (2.5)$$

Рівняння типу (2.5) розглядались в попередньому розділі в зв'язку з дослідженням явища нелінійного електрофрикціофору. Воно описує рух частки в неньютонівській рідині під дією періодичної сили $f_0 f(t)$. В розд. 1 зокрема доведено, що яким би не був періодичний сигнал $f_0 f(t)$, розв'язок рівняння (2.5) виходить на періодичний режим $v^*(t)$, коли швидкість — періодична функція часу ($v^*(t \pm 1) = v^*(t)$), котра не залежить від початкових даних. В розд. 1 також доведено можливість нелінійного електрофрикціофору — напрямленого дрейфу частки під впливом просторово-однорідного періодичного по часу електричного поля, середнє в часі від якого дорівнює нулю. Математично це твердження формулюється наступним чином. Якщо закон тертя нелінійний ($\varepsilon g(v) \neq 0$), то можливі такі періодичні

сигнали $f_0 f(t)$ без сталої складової, що усталений розв'язок рівняння (2.5) має сталу складову:

$$\int_0^1 f(t) dt = 0, \text{ але } \int_0^1 v^*(t) \neq 0.$$

В розд. 1 розглянуто в якості прикладів таких $f(t)$ пилкоподібний сигнал, а також сумму основного тону та першого обертоу. Сигнал, що складається лише з основного тону (монохроматичний), не здатен викликати напрямлений дрейф. Встановлено також, що в залежності від значень параметрів, котрі входять в рівняння (2.5), середня швидкість може бути як завжди великою, незважаючи на те, що вона викликана силою, рівною нулю в середньому.

В пп. 2.3.2.1. - 2.3.2.3. ми встановимо деякі додаткові властивості рівняння (2.5), котрі будуть корисними при дослідженні рівняння (2.3).

2.3.2.1. Вплив збурень правої частини. Рівняння (2.5) належить до типу

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = h(t), \quad (2.6)$$

де $h(t)$ — деяка диференційована функція. Припустимо, що функція $g(v)$ задовільняє наступну умову. Існує така константа G , що

$$\sup_{v_1, v_2} \left| \frac{g(v_1) - g(v_2)}{v_1 - v_2} \right| \leq G. \quad (2.7)$$

Тоді розв'язок рівняння (2.6) існує для будь-яких початкових даних і для будь-якого моменту часу (див. [48]).

Рівняння (2.6) еквівалентне наступному інтегральному рівнянню

$$v(t) = e^{-\lambda t} v^0 + \int_0^t e^{\lambda(\vartheta-t)} h(\vartheta) d\vartheta + \varepsilon \int_0^t e^{\lambda(\vartheta-t)} g(v(\vartheta)) d\vartheta, \quad (2.8)$$

де $v^0 = v(0)$ — початкова умова. Якщо припустити, що праву частину рівняння (2.6) збурено деякою функцією δh , то розв'язок також зміниться на деяку функцію δv і замість (2.8) ми одержимо

$$\begin{aligned} v(t) + \delta v(t) &= e^{-\lambda t} v^0 + \int_0^t e^{\lambda(\vartheta-t)} (h(\vartheta) + \delta h(\vartheta)) d\vartheta \\ &+ \varepsilon \int_0^t e^{\lambda(\vartheta-t)} g(v(\vartheta) + \delta v(\vartheta)) d\vartheta, \end{aligned} \quad (2.9)$$

Віднімаючи (2.8) з (2.9) одержуємо

$$\begin{aligned} \delta v(t) &= \int_0^t e^{\lambda(\vartheta-t)} \delta h(\vartheta) d\vartheta \\ &+ \varepsilon \int_0^t e^{\lambda(\vartheta-t)} (g(v(\vartheta) + \delta v(\vartheta)) - g(v(\vartheta))) d\vartheta. \end{aligned} \quad (2.10)$$

Нехай $\delta h(t)$ — обмежена функція:

$$\|\delta h\| \equiv \sup_{t \geq 0} |\delta h(t)| < \infty.$$

Тоді з (2.10) маємо

$$|\delta v(t)| \leq \frac{1}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t}) \|\delta h\| + \frac{\varepsilon G}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t}) \|\delta v\|,$$

або

$$\|\delta v\| \leq \frac{1}{\lambda} \|\delta h\| + \frac{\varepsilon G}{\lambda} \|\delta v\|. \quad (2.11)$$

Припустимо, що

$$\frac{\varepsilon G}{\lambda} < 1. \quad (2.12)$$

Тоді з (2.11) слідує

$$\|\delta v\| \leq \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1 - \frac{\varepsilon G}{\lambda}} \|\delta h\|. \quad (2.13)$$

2.3.2.2. Зупиняюча сила. Припустимо, що права частина рівняння (2.5) не має сталої складової, але забезпечує напрямлений дрейф:

$$\langle f \rangle = 0, \quad \langle v^* \rangle \neq 0,$$

де $\langle f \rangle = \int_0^1 f(t) dt$. Розглянемо разом з рівнянням (2.5) рівняння

$$\dot{v}_d + \lambda v_d - \varepsilon g(v_d) = f_0 f(t) + d, \quad (2.14)$$

де d — деяка стала. Якщо застосувати результати п. 2.3.2.1. до рівняння (2.14) з $h(t) = d$, $\delta h(t) = f_0 f(t)$, то можна зробити висновок, що при достатньо великих d дрейф буде додатнім, а при достатньо малих — від'ємним, яка б не була фіксована змінна сила $f_0 f(t)$:

$$\lim_{d \rightarrow \infty} \langle v_d^* \rangle = \infty, \quad \lim_{d \rightarrow -\infty} \langle v_d^* \rangle = -\infty.$$

Оскільки величина дрейфу залежить від d неперервно (див. [48]), то має існувати зупиняюча сила d_0 , котра визначається наступним співвідношенням

$$\langle v_{d_0}^* \rangle = 0. \quad (2.15)$$

Знайдемо умови при яких величина d_0 визначається рівністю (2.15) однозначно. Використовуючи відомі [49] формули для знаходження періодичних розв'язків лінійних рівнянь з періодичними правими частинами, можна одержати інтегральне рівняння для єдиного (див. розд. 1) періодичного розв'язку рівняння (2.14)

$$\begin{aligned} v_d^*(t) = & \frac{1}{e^{\lambda}-1} \int_0^1 e^{\lambda \vartheta} (f_0 f(\vartheta + t) + d) d\vartheta \\ & + \frac{\varepsilon}{e^{\lambda}-1} \int_0^1 e^{\lambda \vartheta} g(v_d^*(\vartheta_t)) d\vartheta. \end{aligned} \quad (2.16)$$

Припустимо, що існують дві різних зупиняючих сили, d_0 і d_1 . Записавши для відповідних періодичних розв'язків рівняння виду (2.16), віднявши одне з другого і прирівнявши сталі складові лівої і правої частини, одержимо

$$\langle v_{d_1}^* - v_{d_0}^* \rangle = (d_1 - d_0)/\lambda \quad (2.17)$$

$$\frac{\varepsilon}{\varepsilon\lambda - 1} \left\langle \int_0^1 e^{\lambda\vartheta} (g(v_{d_1}^*(\vartheta + t)) - g(v_{d_0}^*(\vartheta + t))) d\vartheta \right\rangle.$$

Враховуючи (2.15) та використовуючи (2.7), (2.13), маємо з (2.17)

$$|d_1 - d_0| \cdot \left(1 - \frac{\varepsilon G/\lambda}{1 - \varepsilon G/\lambda} \right) \leq 0. \quad (2.18)$$

Припустимо

$$\frac{\varepsilon G}{\lambda} \leq \frac{1}{2}, \quad (2.19)$$

тоді (2.18) може бути виконано лише при $d_1 = d_0$.

З встановленої в розд.1 необмеженості швидкості напрямленого дрейфу (при відповідних значеннях параметрів) слідує, що у відповідних обставинах зупиняюча сила d_0 також може бути як завгодно великою. Дійсно, нехай v^* — періодичний розв'язок рівняння (2.5), $v_{d_0}^*$ — періодичний розв'язок рівняння

(2.14), котрий задовільняє (2.15). Тоді з (2.13), рахуючи $\delta h(t) = d_0$, маємо

$$|\langle v^* \rangle| = |\langle v^* - v_{d_0}^* \rangle| \leq \|v^* - v_{d_0}^*\| \leq \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{|d_0|}{1 - \frac{\varepsilon G}{\lambda}},$$

звідки

$$|d_0| \geq |\langle v^* \rangle|(\lambda - \varepsilon G). \quad (2.20)$$

Знайдемо оцінку для швидкості напрямленог дрейфу, якщо стала сила в правій частині рівняння (2.14) відрізняється від зупиняючої на деяку константу b . Рівняння руху тоді має вигляд

$$\dot{v}_{d_0+b} + \lambda v_{d_0+b} - \varepsilon g(v_{d_0+b}) = f_0 f(t) + d_0 + b.$$

З рівняння (2.17) при $d_1 = d_0 + b$ слідує

$$|\langle v_{d_0+b}^* \rangle| \leq \frac{|b|}{\lambda} + \frac{\varepsilon}{\lambda} |\langle g(v_{d_0}^*) \rangle - \langle g(v_{d_0+b}^*) \rangle|,$$

$$|\langle v_{d_0+b}^* \rangle| \geq \frac{|b|}{\lambda} - \frac{\varepsilon}{\lambda} |\langle g(v_{d_0}^*) \rangle - \langle g(v_{d_0+b}^*) \rangle|.$$

Звідси та з (2.7), (2.12), (2.13) маємо

$$\frac{|b|}{\lambda} \left(1 - \frac{\varepsilon G/\lambda}{1 - \varepsilon G/\lambda} \right) \leq |\langle v_{d_0+b}^* \rangle| \leq \frac{|b|}{\lambda} \left(1 + \frac{\varepsilon G/\lambda}{1 - \varepsilon G/\lambda} \right).$$

Таким чином, швидкість дрейфу як функція b може бути подана у наступному вигляді

$$\langle v_{d_0+b}^* \rangle = \frac{b}{\lambda} (1 + \mathcal{V}(b)), \quad (2.21)$$

де

$$|\mathcal{V}(b)| \leq \frac{\varepsilon G / \lambda}{1 - \varepsilon G / \lambda} \quad (2.22)$$

Тут як і вище припускається, що нелінійна компонента тертя мала порівняно з лінійною (див. (2.19)).

2.3.2.3. Режим слідування. В цьому розділі розглядається рівняння типу (2.6) в ситуації, коли $h(t)$ складається з періодичної і неперіодичної частин, причому неперіодична частина змінюється в часі повільно, порівняно з періодичною частиною. При цьому буде ґрунтовано можливість апроксимації усталеного розв'язку рівняння (2.6), котрий не буде періодичним, усталеними (періодичними) розв'язками рівняння (2.14) з різними d .

З розд. 1 відомо, що розв'язки рівнянь (2.5), (2.14) при будь-яких початкових даних виходять на єдиний усталений режим руху, котрий описується періодичною функцією $v^*(t)$ і не залежить від початкових умов. Для подальшого потрібно оцінити кількісно швидкість виходу на усталений режим. З метою одержання такої оцінки розглянемо відображення за період $W(X)$ для рівняння (2.14). Нагадаємо, що відображення $W(X)$, де $X \in R^1$, визначається наступним чином. Нехай $V_X(t)$ — розв'язок задачі Коші для рівняння (2.14) з початковою умовою

$V^0 = X$. Тоді $W(X) = V_X(1)$. Для похідної $\frac{d}{dX}W(X)$ в розд. 1 одержано формулу

$$\frac{d}{dX}W(X) = \exp\left(-\int_0^1(\lambda - \varepsilon g'(V_X(t)))dt\right). \quad (2.23)$$

Враховуючи (2.7) одержуємо з (2.23)

$$\left|\frac{d}{dX}W(X)\right| \leq e^{-(\lambda - \varepsilon G)}. \quad (2.24)$$

Припустимо є два розв'язки рівняння (2.5) $v_1(t)$ і $v_2(t)$, котрі відповідають початковим значенням v^1 і v^2 , відповідно. Значення $v_1(1)$ і $v_2(1)$ можуть бути записані за допомогою функції $W(X)$:

$$v_1(1) = W(v^1), \quad v_2(1) = W(v^2).$$

Звідси, використовуючи (2.24), маємо

$$|v_1(1) - v_2(1)| = |W(v^1) - W(v^2)| \quad (2.25)$$

$$\leq \sup_X \left|\frac{d}{dX}W(X)\right| |v^1 - v^2| \leq e^{-(\lambda - \varepsilon G)} |v^1 - v^2|.$$

Припустимо, що $v_1(t)$ — періодичний розв'язок: $v_1(1) = v_1(0) = v^1$. Тоді з (2.25) слідує оцінка

$$|v^*(t+1) - v_2(t+1)| \leq k \cdot |v^*(t) - v_2(t)|,$$

де

$$k = e^{-(\lambda - \varepsilon G)}.$$

Нехай функція $b(t)$ повільно міняється з часом:

$$\sup_t \left| \frac{d}{dt} b(t) \right| = B \ll \lambda^2. \quad (2.26)$$

Розглянемо разом з рівнянням (2.5) рівняння⁶

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = f_0 f(t) + b(t). \quad (2.27)$$

Оскільки $b(t)$ не періодична функція, то рівняння (2.27) не буде мати періодичних розв'язків. З іншого боку, якщо $b(t)$ змінюється з часом достатньо повільно, то можна очікувати, що по проходженні деякого часу розв'язок рівняння (2.27) буде мало відрізнятись від функції $v_{b(t)}^*(t)$, котра визначається при кожному t як значення в цей момент t періодичного розв'язку рівняння

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = f_0 f(t) + c \quad (2.28)$$

з сталою $c = b(t)$.

Образно кажучи, тут розглядаються два часові масштаби: дрібний, або швидкий масштаб, котрий характеризується періодом сигналу $f_0 f(t)$, та грубий, або повільний масштаб, котрий

⁶Насправді наступні оцінки справедливі для будь-яких значень B , але вони представляють інтерес лише для малих B (див. (2.37))

визначається швидкістю зміни функції $b(t)$. Описана картина руху має бути тим більш адекватною, чим повільніше міняється функція $b(t)$ і чим більша сила тертя (тобто в'язкість).

Для подальшого потрібно зформулювати наведені міркування в кількісній формі. Введемо з цією метою послідовність часових інтервалів вигляду $[0; 1[, [1; 2[, \dots, [n; n + 1[, \dots$. Разом з функцією $b(t)$ розглянемо кусочно-сталу функцію $\tilde{b}(t)$:

$$t \in [n; n + 1[\rightarrow \tilde{b}(t) = b(n).$$

З умови (2.26) слідує

$$\|b - \tilde{b}\| \leq B. \quad (2.29)$$

Разом з рівнянням (2.27) розглянемо рівняння

$$\dot{\tilde{v}} + \lambda \tilde{v} - \varepsilon g(\tilde{v}) = f_0 f(t) + \tilde{b}(t). \quad (2.30)$$

Згідно з (2.13), (2.29)

$$\|v - \tilde{v}\| \leq \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{B}{1 - \varepsilon G/\lambda}, \quad (2.31)$$

де v , $\tilde{v}$ мають рівні початкові значення.

Дослідимо поведінку розв'язку $\tilde{v}(t)$ рівняння (2.30). На кожному інтервалі часу $[n; n + 1[$ рівняння (2.30) співпадає по формі з рівняннями (2.14), (2.28) (оскільки $\tilde{b}(t)$ стала в межах

інтервалу) і тому справедливі міркування котрі приводять до формули (2.25).

Введемо наступні позначення

$$\Delta_0 = |\tilde{v}(\vartheta) - v_{b(0)}^*(\vartheta)|, \quad \Delta_n = |\tilde{v}(n + \vartheta) - v_{b(n)}^*(n + \vartheta)|,$$

де $\vartheta \in [0; 1[$.

Тоді з (2.25) маємо оцінку

$$|\tilde{v}(1 + \vartheta) - v_{b(0)}^*(1 + \vartheta)| \leq k\Delta_0.$$

Аналогічно з (2.25), (2.13) маємо оцінку

$$\Delta_n \leq |\tilde{v}(n + \vartheta) - v_{b(n-1)}^*(n + \vartheta)| +$$

$$+ |v_{b(n-1)}^*(n + \vartheta) - v_{b(n)}^*(n + \vartheta)| \leq$$

$$\leq k\Delta_{n-1} + \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{B}{1-\varepsilon G/\lambda}.$$

З останнього одержуємо індукцією по n

$$\Delta_n \leq k^n \Delta_0 + \frac{1-k^n}{1-k} \cdot \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{B}{1-\varepsilon G/\lambda} <$$

$$< k^n \Delta_0 + \frac{1}{1-k} \cdot \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{B}{1-\varepsilon G/\lambda}.$$

В останній оцінці доданок, котрий залежить від n , спадає експоненційно з n (з часом). Тому по проходженні деякого часу, потрібного для "забування" початкових умов, остання оцінка може бути замінена наступною

$$|\tilde{v}(t) - v_{b(t)}^*(t)| \leq \Delta_\infty, \quad (2.32)$$

де

$$\Delta_\infty = \frac{B}{1-k} \cdot \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1-\varepsilon G/\lambda}. \quad (2.33)$$

Використовуючи (2.13), (2.31), (2.32), (2.33), одержимо наступну оцінку

$$\begin{aligned} & |v(t) - v_{b(t)}^*(t)| \leq \\ & \leq |v(t) - \tilde{v}(t)| + |\tilde{v}(t) - v_{b(t)}^*(t)| + |v_{b(t)}^*(t) - v_{b(t)}^*(t)| \leq \\ & \leq \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{B}{1-\varepsilon G/\lambda} + \frac{B}{1-k} \cdot \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1-\varepsilon G/\lambda} + \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{B}{1-\varepsilon G/\lambda}. \end{aligned}$$

Таким чином, по проходженні часу, необхідного для ”забування” початкових умов, якості апроксимації точного розв’язку рівняння (2.27) сукупністю усталених (періодичних) розв’язків рівнянь типу (2.14) оцінюється наступним чином

$$|v(t) - v_{b(t)}^*(t)| \leq \frac{3-2k}{1-k} \cdot \frac{B}{\lambda} \cdot \frac{1}{1-\varepsilon G/\lambda}. \quad (2.34)$$

Режим руху, для якого справедлива оцінка (2.34), будемо називати режимом слідування для рівняння (2.27).

В контексті впливу електромагнітного поля на біоб'єкти (див. п. 2.3.3.2.), в рівнянні (2.1) слід припускати малість розмірного періоду T . З'ясуємо зміст оцінки (2.34) в розмірних величинах. У відповідності до способу обезрозмірювання п. 2.3.1., функцію $b(t)$ одержано з деякої розмірної функції розмірного часу $B(\tau)$ за формулою

$$b(t) = \frac{T}{mV_0} \mathcal{B},$$

звідки

$$B = \frac{T^2}{mV_0} \mathcal{B}, \quad (2.35)$$

де

$$\mathcal{B} = \sup_{\tau} \left| \frac{d}{d\tau} B(\tau) \right|.$$

Домноживши (2.34) на V_0 та підставивши розмірні величини, одержимо, використавши (2.35)

$$\begin{aligned} & \left| V(\tau) - V_{B(\tau)}^*(\tau) \right| \leq \\ & \leq V_0 \frac{3 - 2 \exp\left(\left(\frac{EG}{V_0} - \Lambda\right) \frac{T}{m}\right)}{1 - \exp\left(\left(\frac{EG}{V_0} - \Lambda\right) \frac{T}{m}\right)} \cdot \frac{\frac{T^2}{mV_0} \mathcal{B}}{\frac{\Lambda T}{m}} \cdot \frac{1}{1 - \frac{EG}{\Lambda V_0}}. \end{aligned}$$

Спростимо останній вираз якщо T вважати малим

$$\left| V(\tau) - V_{B(\tau)}^*(\tau) \right| \leq \frac{m\mathcal{B}}{\Lambda^2} \cdot \frac{1}{\left(1 - \frac{EG}{\Lambda V_0}\right)^2}. \quad (2.36)$$

Повертаючись до безрозмірних величин, одержимо з (2.36) замість (2.34)

$$|v(t) - v_{b(t)}^*(t)| \leq \frac{B}{\lambda^2} \cdot \frac{1}{(1 - \varepsilon G/\lambda)^2}. \quad (2.37)$$

З (2.36), (2.37) слідує, що точність апроксимації в режимі слідування тим вища, чим більше тертя (в'язкість) і чим повільніше міняється неперіодична добавка.

2.3.3. Усталений рух в силовому полі ангармонічного потенціалу при наявності періодичного впливу. В цьому підрозділі досліджується поведінка розв'язків рівнянь (2.1), (2.3). Загальну теорію рівнянь типу (2.3) викладено в роботах [105,106]. Нас цікавить частинний в математичному відношенні випадок, окреслений нижче. Обмеження частинним випадком дозволяє продвинути далі, ніж в загальній ситуації. В результаті вдається обґрунтувати можливість апроксимації розв'язків рівняння (2.3) сукупністю періодичних розв'язків рівнянь типу (2.14).

2.3.3.1. Існування та єдиність розв'язку. Припустимо, що для рівняння (2.3) поставлено задачу Коші з деякими початковими умовами $(u(0), v(0)) = (u^0, v^0)$. Обмеження, котрі було накладено раніше на функції g , φ , f , забезпечують виконання умов теореми Пікара-Ліндельофа [48], з якої слідує, що на деякому інтервалі часу $t \in [0, \alpha[$ розв'язок задачі Коші існує і єдиний. Довжина α існування розв'язку залежить від максимального значення швидкості можливого в результаті руху

згідно з (2.3). З його збільшенням $\alpha \rightarrow 0$. Очевидно, швидкість в рівнянні (2.3) не може зростати необмежено. Максимальне значення швидкості (на етапі "забування" початкових даних) визначається величинами констант і виглядом функцій, котрі входять в (2.3). Наближену оцінку $\|v\|$ можна одержати, розглядаючи рівняння (2.3) як рівняння типу (2.6) з $h(t) = 0$, $\delta h(t) = f_0 f(t) - \varphi_0 \varphi(k_0 u)$. В цьому випадку (2.13) дає

$$\|v\| \leq \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1 - \varepsilon G / \lambda} (f_0 + \varphi_0). \quad (2.38)$$

Очевидний також з фізичних міркувань факт обмеженості максимальної швидкості руху дозволяє, вибравши в якості початкового моменту $t_0 = \alpha$, застосувати теорему Пікара-Ліндельофа повторно і так далі, розповсюдивши при цьому інтервал існування та єдиності розв'язку до безмежності.

2.3.3.2. Зглажений опис руху. Відомо, що характерний час T_1 , необхідний для конформаційної перебудови глобулярного білку, вимірюється мілісекундами [88], а інколи досягає десятків хвилин [71]. Період T в звичайній експериментальній ситуації має порядок 10^{-6} – 10^{-9} с [78–80]. Співвідношення між характерними часами дозволяють припустити, що дрібномасштабні короточасні зміни конфігурації біополімера з частотою діючого поля не істотні для його функціонування. З точки зору функціонування, представляють цікавість крупномасштабні зміни, котрі відбуваються за час T_1 , необхідний для переміщення з одного мінімуму потенціалу в інший. Враховуючи сказане, розглянемо

разом з залежною від часу координатою $u(t)$, котра дається точним розв'язком рівняння (2.3), усереднену по декількох періодах координату

$$\bar{u}(t) = \frac{1}{2N} \int_{t-N}^{t+N} u(\vartheta) d\vartheta. \quad (2.39)$$

Тут інтервал усереднення $[t - N, t + N]$ вибирається так, щоб згладити дрібномасштабні вібрації конфігурації, котрі не несуть біологічно значущої інформації, і залишити в $\bar{u}(t)$ крупномасштабні зміни, характерні для конформаційних перебудов. В найбільш природній ситуації, коли власні коливання м'яких зв'язків в макромолекулі передемпфовані [86,88], єдиним джерелом дрібномасштабних рухів буде періодичний електричний вплив⁷. В цьому випадку для ефективного згладжування дрібномасштабних вібрацій достатньо покласти в формулі (2.39) $N = 1 \div 10$. Відхилення зглаженого значення координати від істинного можна оцінити наступним чином

$$|u(t) - \bar{u}(t)| = \left| \frac{1}{2N} \int_{t-N}^{t+N} (u(\vartheta) - u(t)) d\vartheta \right| \leq \quad (2.40)$$

$$\leq \frac{1}{2N} \int_{t-N}^{t+N} \|v\| \cdot |\vartheta - t| d\vartheta \leq \frac{1}{2} N \|v\|,$$

де $\|v\|$ оцінюється нерівністю (2.38).

Розглянемо разом з рівнянням (2.3) рівняння для швидкості⁸

⁷теплові коливання в рівнянні (2.3) не враховуються.

⁸Таким чином, рівняння (2.3) в даному контексті трактується як рівняння першого порядку для швидкості в праву частину якого підставлено функцію $u(t)$, котра існує, як доведено вище.

в яке замість істинного значення координати $u(t)$ підставлено зглажену функцію $\bar{u}(t)$:

$$\dot{\hat{v}} + \lambda \hat{v} - \varepsilon g(\hat{v}) = f_0 f(t) - \varphi_0 \varphi(k_0 \bar{u}(t)). \quad (2.41)$$

Праві частини рівнянь (2.3) і (2.41) відрізняються на функцію

$$\delta h(t) = \varphi_0 \varphi(k_0 u(t)) - \varphi_0 \varphi(k_0 \bar{u}(t)),$$

котра може бути оцінена на основі нерівностей (2.38), (2.40):

$$\|\delta h(t)\| \leq \varphi_0 \Phi k_0 N \|v\|/2, \quad (2.42)$$

де

$$\Phi = \sup_{x,y} \frac{|\varphi(x) - \varphi(y)|}{|x - y|}.$$

Останнє, разом з (2.13), (2.38) дає можливість оцінити міру відмінності розв'язків рівнянь (2.3) і (2.41):

$$\|v - \hat{v}\| \leq \left(\frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1 - \varepsilon G/\lambda} \right)^2 \varphi_0 \Phi k_0 N (f_0 + \varphi_0)/2 \quad (2.43)$$

Як і можна було сподіватись, точність апроксимації $v(t)$ за допомогою $\hat{v}(t)$ буде тим більшою, чим більша в'язкість (велике λ), чим слабше силове поле залежить від координати (мале

$\varphi_0 \Phi k_0$), і чим слабший вплив як з боку потенціалу, так з боку зовнішнього поля (мале $f_0 + \varphi_0$).

2.3.3.3. Апроксимація розв'язків рівняння (2.3) сукупністю періодичних розв'язків рівняння (2.14). В цьому розділі обґрунтовується можливість апроксимації точного розв'язку $v(t)$ рівняння (2.3) за допомогою функції $v_{b(t)}^*(t)$, де

$$b(t) = -\varphi_0 \varphi(k_0 u(t))$$

а функція $v_{b(t)}^*(t)$ визначається так само, як і в п.2.3.2.3. (це означення не використовує "повільність" зміни функції $b(t)$). Така апроксимація дозволить одержати наближену оцінку швидкості $v(t)$, котра задовольняє рівняння (2.3), в кожний момент часу виходячи з усталеного розв'язку рівняння першого порядку (2.14).

Шукану апроксимаційну оцінку можна одержати з нерівності

$$|v(t) - v_{b(t)}^*(t)| \leq \quad (2.44)$$

$$|v(t) - \hat{v}(t)| + |\hat{v}(t) - v_{\hat{b}(t)}^*(t)| + |v_{\hat{b}(t)}^*(t) - v_{b(t)}^*(t)|,$$

де

$$\hat{b}(t) = -\varphi_0 \varphi(k_0 \bar{u}(t)). \quad (2.45)$$

Перший доданок в (2.44) вже оцінено (див.(2.43)). Оцінимо другий доданок за допомогою нерівності (2.37), де в якості B слід

взяти найбільше значення похідної заданої формулою (2.45) функції $\hat{b}(t)$:

$$B \leq \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1 - \varepsilon G/\lambda} (f_0 + \varphi_0) \varphi_0 \Phi k_0.$$

Звідси

$$|\hat{v}(t) - v_{\hat{b}(t)}^*(t)| \leq \left(\frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1 - \varepsilon G/\lambda} \right)^3 (f_0 + \varphi_0) \varphi_0 \Phi k_0. \quad (2.46)$$

Для міркувань, котрі проводяться нижче в п. 2.3.4., достатньо вже нерівності (2.46). Але більш переконливо буде провести ці міркування виключно в термінах величин, котрі входять в рівняння (2.3). Отже, знайдемо оцінку третього доданку в (2.44). З оцінки (2.13) з $\delta h(t) = \hat{b}(t) - b(t)$ (див. (2.42)) маємо

$$|v_{\hat{b}(t)}^*(t) - v_{b(t)}^*(t)| \leq \left(\frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1 - \varepsilon G/\lambda} \right)^2 \varphi_0 \Phi k_0 N (f_0 + \varphi_0) / 2.$$

Підставивши це разом з (2.43), (2.46) в (2.44), маємо

$$|v(t) - v_{b(t)}^*(t)| \leq \quad (2.47)$$

$$\left(\frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1 - \varepsilon G/\lambda} \right)^2 \varphi_0 \Phi k_0 (f_0 + \varphi_0) \left(N + \frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1 - \varepsilon G/\lambda} \right).$$

Перепишемо останню оцінку в термінах розмірних величин:

$$|V(\tau) - V_{B(\tau)}^*(\tau)| \leq \left(\frac{1}{\Lambda} \cdot \frac{1}{1 - \frac{EG}{\Lambda V_0}} \right)^2 \frac{\Phi \Phi_0}{U_0} (F_0 + \Phi_0) T \left(N + \frac{m}{\Lambda T} \cdot \frac{1}{1 - \frac{EG}{\Lambda V_0}} \right). \quad (2.48)$$

Припустимо, що безрозмірний коефіцієнт $m/(\Lambda T)$ задовільняє оцінку

$$\frac{m}{\Lambda T} \gg N$$

Остання нерівність може виконуватись, якщо період зовнішнього поля досить малий, що знаходиться у відповідності до концепції даного розділу. В цьому випадку замість (2.48) можна написати

$$|V(\tau) - V_{B(\tau)}^*(\tau)| \leq \left(\frac{1}{\Lambda} \cdot \frac{1}{1 - \frac{EG}{\Lambda V_0}} \right)^3 \frac{m \Phi \Phi_0 (F_0 + \Phi_0)}{U_0}. \quad (2.49)$$

Повертаючись до безрозмірних величин, одержимо наступну оцінку

$$|v(t) - v_{b(t)}^*(t)| \leq \left(\frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1 - \varepsilon G / \lambda} \right)^3 \varphi_0 \Phi k_0 (f_0 + \varphi_0). \quad (2.50)$$

З формул (2.49), (2.50) слідує, що точність апроксимації розв'язків рівняння другого порядку (2.1), (2.3) сукупністю періодичних розв'язків рівнянь першого порядку (2.14) тим вища,

чим більше тертя, чим менш жорстка потенційна функція, і чим менша маса кластера, рух якого досліджується. При цьому вважається, що амплітуда діючої зовнішньої сили не перевищує максимального значення потенційної сили, Φ_0 .

2.3.4. Перебудова набору конформаційних станів. В цьому підрозділі, на основі одержаних раніше результатів встановлено, що розв'язок $u(t)$ рівняння (2.3) буде мати дрейфову компоненту. А сама, як тільки пам'ять про початкову швидкість буде втрачено (що відбудеться швидко з-за високого тертя) середнє по значення функції $u(t)$ буде монотонно зростати (спадати) до тих пір поки не опиниться в середині деякої малої області, з якої надалі не виходить. Якщо спотереження за системою ведеться в масштабі, в якому розміром згаданої області можна знехтувати, то можна вважати, що система приходить до стійкого положення рівноваги, після чого рух обмежується дрібномасштабним дрижанням. При цьому, якщо діючий сигнал $f_0 f(t)$ вибрано так, що він забезпечує нелінійний електрофорез (див. розділ 1), то як встановлено нижче, це стійке положення рівноваги може достовірним чином відрізнитись від мінімуму потенційної функції, котра забезпечує силове поле $-\varphi_0 \varphi(k_0 u)$ в (2.3). В загальному випадку при крупномасштабному описі дію сигналу $f_0 f(t)$ можна замінити додаванням сталого в часі силового поля до вихідного. Потенційна функція при цьому змінюється на лінійний по координаті доданок⁹.

⁹скрізь в даному розділі вважається, що конфігураційний простір реалізовано як пряму лінію певним чином орієнтовану в фізичному просторі. Якщо прийняти до уваги, що внутрімолекулярні рухи це як правило обертання, то модифікація потенційної функції буде більш складною. Тим не менш, на коротких відрізках траєкторії модифікацію також можна буде вважати лінійною.

2.3.4.1. Фінальний рух. Перепишемо рівняння (2.3) в наступному вигляді

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = f_0 f(t) + d_0 - (\varphi_0 \varphi(k_0 u) + d_0 - d), \quad (2.51)$$

де d_0 — зупиняюча сила в рівнянні (2.14). Якби періодичне поле було відсутнім ($f_0 = d_0 = 0$), то фінальний рух для розв'язків рівняння (2.51) характеризувався б нульовою швидкістю та координатою u , котра задовільняє співвідношення

$$\varphi_0 \varphi(k_0 u) - d = 0, \quad (2.52)$$

тобто прикладена зовнішня сила d компенсується силою зв'язку. Отже сила d в рівнянні 2.51 виконує функцію пробної сили для зондування ефективної потенціальної функції. Очевидно оцінка (2.50) буде в силі для розв'язку рівняння (2.51), якщо в якості $b(t)$ взяти функцію

$$b(t) = -(\varphi_0 \varphi(k_0 u) + d_0 - d), \quad (2.53)$$

f_0 замінити на $f_0 + d_0$, а φ_0 — на $\varphi_0 + |d_0 - d|$:

$$\left| v(t) - v_{b(t)}^*(t) \right| \leq \quad (2.54)$$

$$\left(\frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1 - \varepsilon G / \lambda} \right)^3 (\varphi_0 + |d_0 - d|) \Phi k_0 (f_0 + d_0 + \varphi_0 + |d_0 - d|).$$

З підрозділів 2.3.2.2., 2.3.2.3. слідує, що якщо значення функції $b(t)$, заданої формулою (2.53), в деякий момент часу відмінне від нуля і ця відмінність зберігається протягом часу, достатнього для виходу на режим слідування, описаний в п. 2.3.2.3.

(для “забування” початкової швидкості), то рух з швидкістю $v_{b(t)}^*(t)$ буде дрейфовим (середнє по часу від $v_{b(t)}^*(t)$ за декілька періодів буде відмінним від нуля), причому напрям дрейфу буде визначатись знаком $b(t)$. Якщо швидкість дрейфу $\langle v_{b(t)}^*(t) \rangle$ перевищує величину в правій частині оцінки (2.54), то істинна швидкість $v(t)$ матиме дрейфову компоненту того ж знаку. При цьому крупномасштабні (в шкалі “повільного” часу) зміни координати $u(t)$ будуть визначатись швидкістю дрейфу до тих пір поки буде зберігатись знак $b(t)$. Якщо ж в результаті зміни зовнішнього впливу, та координати $u(t)$ значення $b(t)$ змінить свій знак на протилежний, то траєкторія почне дрейфувати в протилежний бік. Припустимо, що

$$\left. \frac{d}{du} \varphi(k_0 u) \right|_{u=u_0} > 0, \quad (2.55)$$

де u_0 — значення координати $u(t)$ при переході через яке $b(t)$ змінює знак на протилежний:

$$\varphi_0 \varphi(k_0 u_0) + d_0 - d = 0. \quad (2.56)$$

Тоді можна очікувати, що траєкторія $u(t)$ буде весь час залишатись в малому околі точки u_0 . Якщо ж в процесі дрейфу точка u_0 , визначена в (2.55), (2.56) не зустрінеться, то траєкторія піде на безмежність, що в нашому контексті означає розрив нековалентного зв'язку.

Для подальшого потрібно подати наведені міркування в кількісній формі. У відповідності до (2.21), (2.22) і (2.55) для гаузування наявності сталої складової у швидкості $v(t)$ досить

виконання нерівності

$$\left(\frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1-\varepsilon G/\lambda}\right)^3 (\varphi_0 + |d_0 - d|) \Phi k_0 (f_0 + d_0 + \varphi_0 + |d_0 - d|) < \\ \frac{1}{\lambda} |\varphi_0 \varphi(k_0 u) - d - d_0| \left(1 - \frac{\varepsilon G/\lambda}{1-\varepsilon G/\lambda}\right). \quad (2.57)$$

Введемо позначення

$$\delta = \left(\frac{1}{\lambda} \cdot \frac{1}{1-\varepsilon G/\lambda}\right)^2 \frac{1}{1-2\varepsilon G/\lambda} (\varphi_0 + |d_0 - d|) \Phi k_0 (f_0 + d_0 + \varphi_0 + |d_0 - d|).$$

Тоді з (2.55), (2.57) слідує, що траєкторія фінального руху, котрий встановиться у відповідь на включення сили d , буде зосереджена в області значень u , котрі визначаються нерівністю

$$|\varphi_0 \varphi(k_0 u) - d + d_0| \leq \delta. \quad (2.58)$$

Розмірний варіант нерівності (2.58) має вигляд

$$\left| \Phi_0 \varphi \left(\frac{U}{U_0} \right) - D + D_0 \right| \leq \Delta, \quad (2.59)$$

де

$$\Delta = \frac{m \Phi (\Phi_0 + |D_0 - D|) (F_0 + D_0 + \Phi_0 + |D_0 - D|)}{U_0 \Lambda^2 \left(1 - \frac{EG}{\Lambda V_0}\right)^2 \left(1 - 2 \frac{EG}{\Lambda V_0}\right)}. \quad (2.60)$$

Ясно, що наведені вище оцінки представляють інтерес лише при

$$|D_0| < \Phi_0, \quad |D - D_0| < \Phi_0, \quad (2.61)$$

оскільки в протилежному випадку не буде існувати значення U , котре задовільняє (2.59), і дрейф викличе необмежене зростання $U(t)$. З врахуванням (2.61) можна помітити, що малість Δ забезпечується малістю безрозмірної константи

$$\frac{m\Phi\Phi_0}{\Lambda^2 U_0} \ll 1. \quad (2.62)$$

Фізичний сенс останньої нерівності можна зрозуміти на прикладі лінійного осцилятора. Для лінійного осцилятора

$$\Phi = 1, \quad \Phi_0/X_0 = k_0$$

і умова 2.62 переходить в наступну

$$\frac{mk_0}{\Lambda^2} = Q^2 \ll 1,$$

де Q позначає добротність осцилятора. Остання нерівність означає передемпфованість коливань в полі власного потенціалу, коли замість пружних коливань спостерігається монотонний рух до положення рівноваги в полі цього потенціалу, що знаходиться у відповідності до експериментальних даних для глобулярних білків [86,88].

2.3.4.2. Модифікована потенційна функція. Для подальшого розгляду найбільший інтерес представляє випадок, коли

$$D_0 \gg \Delta, \quad (2.63)$$

оскільки в цьому випадку область, в якій зосереджується фінальний рух, визначена нерівністю (2.59), не буде включати

в себе положення рівноваги при відсутності періодичної сили. Груба оцінка величини D_0 на основі формули (2.20) показує, що D_0 має нульовий порядок відносно Λ , в той час як Δ , згідно з (2.60), має порядок Λ^{-2} , тобто велика в'язкість сприяє виконанню (2.63). Абсолютне значення D_0 , як це слідує з (2.20) та п. 1.5.5., може бути досить великим. Таким чином можна очікувати, що за певних умов (2.62) і (2.63) виконані одночасно. В цьому випадку з вищесказаного слідує, що якщо до ангармонічного осцилятора підданого дії періодичного поля прикладено сталу силу D , то траєкторія $U(t)$ на фінальному етапі руху буде зосереджена в області, котра достовірним чином відрізняється від положення рівноваги, визначеного в рівнянні (2.52). При макроскопічному спостереженні з врахуванням малості Δ еволюцію всередині області (2.59) (розміром якої нехтуємо) можна вважати рівновагою в положенні U^1 , котре визначається з рівняння

$$\Phi_0 \varphi(U^1/U_0) + D_0 - D = 0. \quad (2.64)$$

Порівнюючи (2.52) і (2.64), можна стверджувати, що з точки зору крупномасштабного спостереження, осцилятор, на який діє періодична сила, веде себе так немов би силове поле $\Phi_0 \varphi(U/U_0)$ замінено на нове силове поле $\Phi_0 \varphi(U/U_0) + D_0$. Вихідна потенційна функція $\Phi_0 \Phi(U/U_0)$ при цьому модифікується, переходячи в нову потенційну функцію

$$\Psi(U) = \Phi_0 \Phi(U/U_0) + D_0 U. \quad (2.65)$$

Потенціал $\Psi(U)$ в залежності від вихідного потенціалу та значення D_0 може за своїми фізичними властивостями радикальним чином відрізнитись від вихідного потенціалу. Зокрема, у модифікованого потенціалу можуть зникнути деякі положення рівноваги і виникнути нові. Осцилятор в полі періодичної високочастотної сили буде себе вести принципово іншим способом, ніж при її відсутності. З стійкими положеннями рівноваги в макромолекулі прийнято ототожнювати конформаційні стани. Викликана модифікацією (2.65) перебудова сукупності положень рівноваги приводить до того, що деякі конформаційні стани стають неможливими (зникнення мінімумів), деякі виявляються більше ймовірними (поглиблення мінімумів), що можна трактувати як перемикання конформаційних станів. Крім того можуть з'явитись нові мінімуми, тобто конформаційні стани, не характерні для даної молекули в звичайних умовах.

2.3.4.3. Приклади модифікації потенційної функції і перебудови набору конформаційних станів. Приклад 1. Припустимо, що вихідна потенційна функція $\Phi(U)$ має наступний вигляд

$$\Phi(U) = \Phi_0 \sin(U/U_0),$$

де

$$U \in [0; 4\pi U_0], \quad \Phi_0 > 0, \quad U_0 > 0. \quad (2.66)$$

Тут присутні два рівноймовірних конформаційних стани $U_1 = \frac{3}{2}\pi U_0$ і $U_2 = \frac{7}{2}\pi U_0$. У відповідності до формули (2.65), модифікована потенційна функція має вигляд

$$\Psi(U) = \Phi_0 \sin(U/U_0) + D_0 U.$$

Якщо $D_0 > 0$, то ймовірність другої конформації виявляється нижчою, ніж першої, причому кожна з конформацій виявляється трохи деформованою (див. мал. 2.1). Якщо $D_0 < 0$, то конформація U_2 більше ймовірна. Якщо $|D_0 U_0| > \Phi_0$, то в області (2.66) зміни координати конформаційні стани зникають.

Приклад 2. Нехай вихідна потенційна функція має вигляд

$$\Phi(U) = \Phi_0 \left(\left(\frac{U}{U_0} \right)^4 - \alpha \left(\frac{U}{U_0} \right)^2 \right), \quad \alpha > 0, \quad \Phi_0 > 0. \quad (2.67)$$

Тут є дві рівноймовірні конформації: $U_1 = U_0 \sqrt{\frac{\alpha}{2}}$ і $U_2 = -U_0 \sqrt{\frac{\alpha}{2}}$.

При наявності високочастотного періодичного впливу модифікована потенційна функція має вигляд

$$\Psi(U) = \Phi_0 \left(\left(\frac{U}{U_0} \right)^4 - \alpha \left(\frac{U}{U_0} \right)^2 \right) + D_0 U. \quad (2.68)$$

Таким чином, при $D_0 > 0$ конформаційний стан U_1 виявляється менш ймовірним, ніж U_2 і при зростанні D_0 , пройшовши через ряд спотворень, зникає (див. мал. 2.2).

Якщо в якості вихідної потенційної функції взяти функцію (2.68) з одним мінімумом, то дія поля $-f_0 f(t)$ (при цьому D_0 переходить в $-D_0$) приводить до модифікованої потенційної функції (2.67) з двома мінімумами, тобто з'являється новий конформаційний стан.

2.4. Висновки і обговорення

В цьому розділі проаналізовано механічний ефект — модифікацію потенційної функції механічної системи при дії високочастотного впливу.

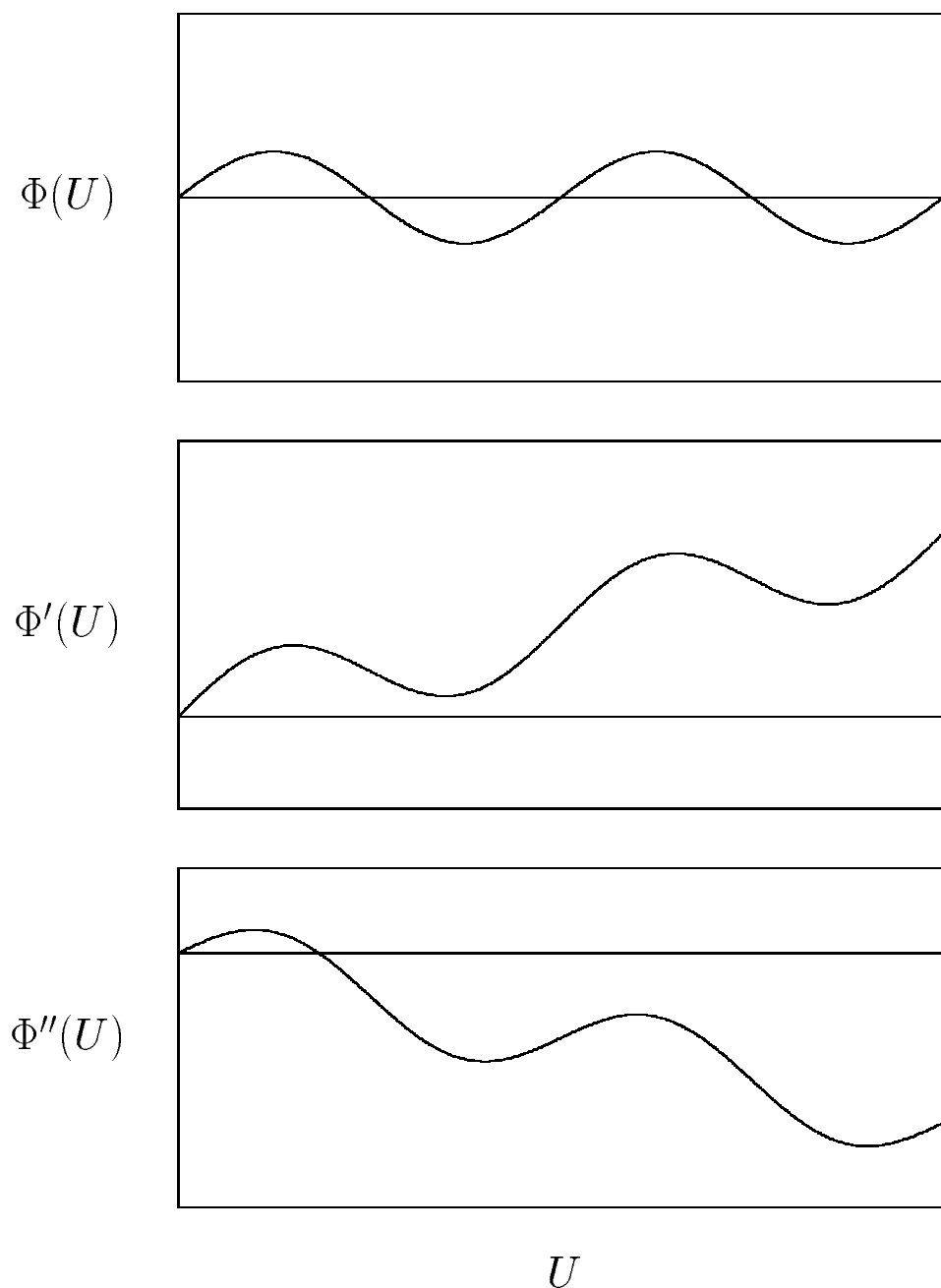


Рис. 2.1: Приклад 1 модифікації потенціальної функції. $\Phi(U)$, $\Phi'(U)$, $\Phi''(U)$ — вихідна потенціальна функція, та модифіковані функції при дії періодичних полів протилежних знаків. Видно, що відносно заселення конформаційних станів може змінитись під впливом зовнішньої високочастотної періодичної сили.

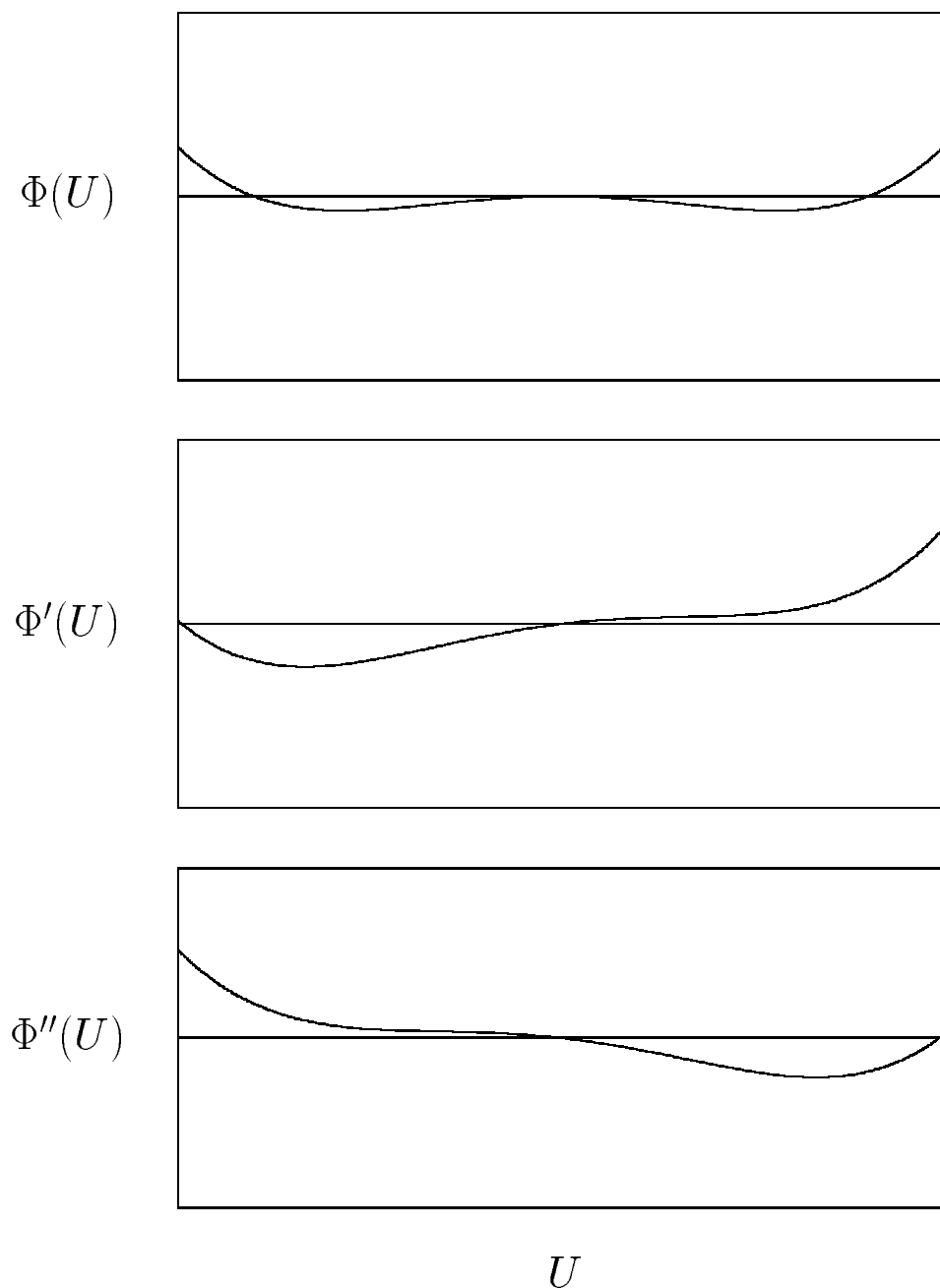


Рис. 2.2: Приклад 2 модифікації потенціальної функції. $\Phi(U)$, $\Phi'(U)$, $\Phi''(U)$ — вихідна потенціальна функція, та модифіковані функції при дії періодичних полів протилежних знаків. Видно, що при дії високочастотної періодичної сили набір конформаційних станів може зазнавати принципової перебудови, як за рахунок зникнення, так і за рахунок появи нових конформаційних станів.

стотної сили в умовах нелінійного тертя. Цей ефект пропонується як один з можливих механізмів впливу високочастотних періодичних електричних полів на біооб'єкти. В рамках запропонованої моделі дія поля проявляється в зміні конформаційних станів макромолекули. Перш за все відмітимо, що конформаційними станами не вичерпуються можливі з теоретичної точки зору механізми впливу електричних полів на біооб'єкти [107,108]. Запропонована модель узгоджується якісно з експериментальними даними як в вихідних посилках (див. пп. 2.2., 2.3.1.), так і в наслідках, що сліднують з посилок [73–75,78–80]. Для кількісного порівняння потрібно задатись конкретним біополімером, з'ясувати чисельні значення констант і функцій g , φ , котрі входять в рівняння (2.1) і в відповідності до пп. 2.3.2.2., 2.3.4.2. одержати вигляд модифікованої потенційної функції, як це продемонстровано в п. 2.3.4.3.. Біологічні наслідки результуючої перебудови конформаційних станів можуть спостерігатись експериментально. До таких спотережуваних ефектів можна віднести зсув рівноваги реакції, контрольованої аллостеричним¹⁰ ферментом, зміну спорідненості антитіл до своїх антигенів, зміну спектральних властивостей глобулярних білків. У випадку, коли конформаційна перебудова є основним результатом зв'язування ліганду рецептором, як це припускається для ацетілхолін--залежного йонного каналу [73–75], періодичне електричне поле може, в принципі, імітувати дію відповідного ліганду, зокрема,

¹⁰ Аллостеричні ферменти — це ферменти, функціональна ефективність яких залежить від перебування в активній конформації [71]. Активної конформації фермент набуває в результаті приєднання до нього молекули кофактора. Таким чином, дія високочастотного поля може імітувати ефект приєднання кофактора.

ацетілхоліну та інших медіаторів¹¹.

Підкреслимо, що закон зміни періодичного поля в часі (функція $f(t)$ в рівнянні (2.1)) грає при цьому вирішальну роль і має бути відмінним від монохроматичного сигналу для забезпечення відмінної від нуля зупиняючої сили D_0 (див. п. 2.3.2.2.). Закон зміни в часі періодичної функції $f(t)$ визначається амплітудами та відносними фазами окремих гармонік, котрі складають $f(t)$. Дані такого роду звичайно зв'язуються з інформаційним складом сигналу $f(t)$. В цьому сенсі можна стверджувати, що вплив періодичного електричного поля $f(t)$ на конформаційні стани біополімерів визначається його інформаційним складом. Зауважимо, що чутливість до інформаційного складу є відомою характерною рисою нелінійних систем.

З іншого боку, в ряді експериментів [78–80] встановлено наявність впливу на живі об'єкти монохроматичного сигналу, котрий не несе інформації. З цього приводу слід зауважити, що середовище, в якому знаходяться біологічні макромолекули, виявляється істотно нелінійним завдяки поляризаційним ефектам в мембранах та подвійних електричних шарах на поверхнях структурних елементів, а також наявності ненульових дипольних моментів переходу між енергетичними рівнями молекул. Отже за рахунок ефектів комбінаційного розсіяння істинний сигнал, прикладений до певного зв'язку в молекулі, не може бути чисто синусоїдальним, навіть якщо зовнішнє поле міняється за синусоїдальним законом (див. [109]). Таким чином, задача кількісного порівняння результатів даного розділу з експериментом

¹¹медіатори - молекули, за допомогою яких відбувається передача біохімічних сигналів між різними підсистемами біоб'єкту.

включає в себе також і визначення форми сигналу $f(t)$ в рівнянні (2.3), що вимагає врахування не тільки амплітуд розсіяних гармонік, як це прийнято в спектроскопії [109], але і їх відносних фаз.

РОЗДІЛ 3

Особливості руху електричного диполя при дії суперпозиції високочастотних циркулярно поляризованих хвиль

3.1. Вступ

Дослідження можливостей маніпуляції внутрішніми рухами об'єктів молекулярних масштабів, зокрема, представляють інтерес для молекулярної електроніки, від якої очікується реалізація новітніх засобів обробки інформації [118,119]. Пропонується організувати ланцюги переносу електронів вздовж біологічних макромолекул. Але, як відомо, для забезпечення умов переносу заряду в біологічній системі (створення так званої електронної стежки) необхідні певні умови [120]. Важливою частиною цих умов є правильна взаємна орієнтація макромолекул та їх частин [121–123]. В умовах, відмінних від природніх, процеси самозбирання порушуються. Отже певний практичний інтерес представляє задача орієнтації молекулярних груп під певним кутом за допомогою зовнішніх впливів. Задача керування орієнтацією та

¹ Матеріали цього розділу базуються на публікаціях [126,127].

внутрішньою структурою мікроскопічних об'єктів вимагає для свого розв'язання інструментів, зокрема фізичних полів, розмір (локалізація) яких має той самий порядок, що і самі об'єкти. В даному розділі розглядається ситуація, коли область в якій зосереджене електричне поле, значно перевищує розмір об'єкту керування, отже поле можна вважати просторово-однорідним. При цьому ефекти, подібні до ефектів нелінійного електрофрікціофрезу, дозволяють впливати потрібним чином на орієнтацію мікрооб'єктів за допомогою просторово-однорідних та ізотропних змінних полів нетривіальної часової залежності.

Відомо, що молекули деяких хімічних сполук, зокрема, ті що мають C–C зв'язок, можуть здійснювати внутрішнє обертання. Розглянемо в якості прикладу молекулу етану $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_3$. Тут можливе обертання навколо осі C–C, котре не є вільним, а здійснюється в полі потенціалу

$$V(\Theta) = \frac{V_0}{2}(1 + \cos 3\Theta), \quad (3.1)$$

де Θ – торсійний кут;

V_0 – висота потенційного бар'єру. Для етану $V_0 = 1.9 \cdot 10^{-20}$ Дж. При цьому конформаційні стани, котрі відповідають $\Theta = \pi/3, \pi, 5\pi/3$, нерозрізняються. Для похідних етану, наприклад 1,2-діхлоретану, потенціал, в якому відбувається обертання, також наближено описується формулою (3.1), але всі три конформації фізично і геометрично розрізняються. Припустимо, що частина молекули (ClH_2C в випадку діхлоретана) якимось чином іммобілізована. Виникає питання яким чином можна було б

керувати просторовим положенням незакріпленої частини молекули з тим щоб забезпечити певний конформаційний стан всієї молекули. В випадку коли незакріплена частина молекули має дипольний момент, непараллельний осі обертання (наприклад 1,2-діхлоретан), для керування можна використати електричне поле. При цьому для орієнтації поодинокі молекули в неполярному розчиннику або в вакуумі можна використати стателе поле адекватної величини і орієнтації. Якщо потрібно зорієнтувати ансамбль молекул в полярному розчиннику, як це має місце для біополімерів, то вплив сталого поля буде знищено ефектами екранування та поляризації. В цьому випадку потрібну орієнтацію можна здійснити спираючись на нелінійність тертя, притаманну більшості біологічних середовищ [101]. Аналогічно попередньому розділу, можна скористатись періодичним електричним полем нетривіальної часової залежності. На відміну від попереднього розділу, де поле мало лінійну поляризацію, в даному випадку доцільно застосувати поля, циркулярно поляризовані по z або по $-z$ (z — вісь обертання вільної частини молекули). При цьому, як показано нижче, поле також повинно мати нетривіальну часову залежність. Зокрема, суперпозицією двох гармонік частоти ω і 2ω можна забезпечити бажану поворотну орієнтацію частини молекули. На відміну від розділу 1, кратні гармоніки не можуть забезпечити постійне обертання навколо осі. Замість цього буде спостерігатись обертання до досягнення певної орієнтації під кутом Θ_0 , в околі якого рухома частина буде здійснювати дрібномасштабні осциляції. Положення Θ_0 визначається відносним зсувом фаз в парі гармонік (див. підрозділи 3.5., 3.5.1.). Таким чином, вибором відносного

зсуву фаз в діючому полі можна забезпечити орієнтацію рухомої частини макромолекули під будь-яким наперед заданим кутом. З іншого боку, неперервне обертання диполя навколо осі (при відсутності конформаційного потенціалу) можна здійснити парою кратних гармонік при їх мінімальній розстройці (кратність – не точна, див. підрозділ 3.5.1.).

3.2. Фізична постановка задачі

Позначимо дипольний момент рухомої частини макромолекули через $\vec{p}$. Момент сили, прикладений з боку електричного поля $\vec{E}$ дається формулою [124]

$$\vec{N} = \vec{p} \times \vec{E} \quad (3.2)$$

Якщо ортогональну систему координат в просторі вибрано так, що $\vec{e}_x \times \vec{e}_y = \vec{e}_z$, де $\vec{e}_x$, $\vec{e}_y$, $\vec{e}_z$ — орти вздовж координатних осей, то компоненти вектора напруженості електричного поля циркулярно-поляризованої хвилі мають наступний вигляд² [125]:

стояча хвиля, поляризована по +z:

$$\begin{cases} E_x = A \cos \omega t \sin kz, \\ E_y = A \cos(\omega t - \frac{\pi}{2}) \sin kz, \\ E_z = 0, \end{cases} \quad (3.3)$$

²В практично цікавих випадках ансамбль макромолекул іммобілізується на плоскій підложці, отже, маючи на увазі, що вплив на всі макромолекули має бути ідентичним, поле вважається однорідним в площині $(\vec{e}_x, \vec{e}_y)$

стояча хвиля, поляризована по $-z$:

$$\begin{cases} E_x = A \cos \omega t \sin kz, \\ E_y = A \cos(\omega t + \frac{\pi}{2}) \sin kz, \\ E_z = 0, \end{cases} \quad (3.4)$$

біжуча хвиля, поляризована по $+z$:

$$\begin{cases} E_x = A \cos(\omega t - kz), \\ E_y = A \cos(\omega t - kz - \frac{\pi}{2}) \sin kz, \\ E_z = 0, \end{cases} \quad (3.5)$$

біжуча хвиля, поляризована по $-z$:

$$\begin{cases} E_x = A \cos(\omega t - kz), \\ E_y = A \cos(\omega t - kz + \frac{\pi}{2}) \sin kz, \\ E_z = 0. \end{cases} \quad (3.6)$$

Оскільки нас цікавить поле при певному значенні z (площина підложки перпендикулярна осі z), то залежність від z в формулах (3.3)-(3.6) можна елімінувати, змінивши масштабний коефіцієнт A і початок відліку часу. При цьому різниця між стоячими і біжучими хвилями також зникає:

поляризація по $+z$:

$$\begin{cases} E_x = A \cos \omega t, \\ E_y = A \sin \omega t, \\ E_z = 0, \end{cases} \quad (3.7)$$

поляризація по $-z$:

$$\begin{cases} E_x = A \cos \omega t, \\ E_y = -A \sin \omega t, \\ E_z = 0. \end{cases} \quad (3.8)$$

Якщо обертання рухомої частини макромолекули може відбуватись тільки навколо осі z , то вплив на неї поля (3.7) або (3.8) визначається компонентою її дипольного моменту, перпендикулярною до осі z . Подамо цю компоненту в полярних координатах:

$$\begin{cases} p_x = |\vec{p}| \cos \Theta, \\ p_y = |\vec{p}| \sin \Theta. \end{cases} \quad (3.9)$$

З (3.2), (3.7), (3.8), (3.9) одержимо істотню для обертання навколо осі z компоненту моменту сили, що виникає при дії поля на диполь $\vec{p}$:

поляризація по $+z$:

$$N_z(t, \Theta) = A|\vec{p}| \sin(\omega t - \Theta) \quad (3.10)$$

поляризація по $-z$:

$$N_z(t, \Theta) = -A|\vec{p}| \sin(\omega t + \Theta) \quad (3.11)$$

Таким чином, якщо диполь закріплено під кутом Θ , то з боку поля (3.7), (3.8) на нього діє змінний в часі момент сили, фаза якого залежить від орієнтації диполя. Залежність фази від кута Θ має наступну симетрію:

$$N_z(\Theta + \pi) = -N_z(\Theta), \quad (3.12)$$

а також

$$N_z(\Theta + 2\pi) = N_z(\Theta), \quad (3.13)$$

котра слідує з попередньої.

Якщо на диполь діє суперпозиція циркулярно поляризованих хвиль, котрі мають кратні частоти і різні фази (стартові моменти), то результуючий момент сили можна подати у вигляді функції

$$N_z = N_0 f\left(\frac{t}{T}, \Theta\right), \quad N_0 > 0, \quad (3.14)$$

котра задовільняє наступні умови симетрії:

$$f(t \pm 1, \Theta) = f(t, \Theta \pm 2\pi) = -f(t, \Theta \pm \pi) = f(t, \Theta), \quad (3.15)$$

де T — період основного тону в суперпозиції.

Рівняння руху диполя під дією моменту сил (3.14) має наступний вигляд:

$$J\ddot{\Theta} + F(\dot{\Theta}T) = N_0 f\left(\frac{t}{T}, \Theta\right), \quad (3.16)$$

де J — момент інерції відносно осі обертання рухомої частини макромолекули;

$F(\dot{\Theta}T)$ — момент сил тертя, котрий залежить від кутової швидкості нелінійним чином. Припустимо, що тертя можна розкласти на лінійну та нелінійну частини:

$$F(\dot{\Theta}T) = \Lambda\dot{\Theta} - Eg(\dot{\Theta}T). \quad (3.17)$$

Тут $g(x)$, $f(t, x)$ — безрозмірні функції безрозмірних аргументів, котрі задовільняють додатковим умовам:

$$g(-x) = -g(x), \quad (3.18)$$

$$\sup_x |g(x)| = 1, \quad \sup_{t,x} |f(t, x)| = 1. \quad (3.19)$$

Перейдемо в (3.16) до безрозмірного часу $t \rightarrow t/T$ і врахуємо (3.17). В результаті одержимо рівняння руху

$$\ddot{\Theta} + \lambda\dot{\Theta} - \varepsilon g(\dot{\Theta}) = f_0 f(t, \Theta), \quad (3.20)$$

де

$$\lambda = \frac{\Lambda T}{J}, \quad \varepsilon = \frac{ET^2}{J}, \quad f_0 = \frac{N_0 T^2}{J}, \quad (3.21)$$

а диференціювання виконується по безрозмірному часу.

3.3. Аналіз рівняння руху

Введемо позначення $\dot{\Theta} = v$. Тоді задача Коші для рівняння (3.20) записується в наступному вигляді:

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = f_0 f(t, \Theta(t)), \quad \Theta(0) = \Theta_0, \quad v(0) = 0. \quad (3.22)$$

Рівняння (3.22) відрізняється від рівнянь, розглянутих в попередніх розділах тим, що закон зміни в часі діючого моменту сил $f(t, \Theta)$ залежить від кутової координати Θ . Як видно з формул (3.10), (3.11), та (1.33), положення Θ визначає фазовий зсув між гармоніками, котрі описують часову залежність моменту сили, і тим самим впливає на величину і напрям дрейфу. Тим не менше, результати і методи попередніх розділів можуть бути застосвані для аналізу задачі (3.22). В даному розділі ми доводимо існування та єдиність розв'язків задачі (3.22), а також можливість їх апроксимації сім'єю періодичних розв'язків допоміжних рівнянь першого порядку, типу рівняння (1.4) або (2.14).

3.3.1. Існування та єдиність розв'язку. Позначимо через $M(v)$ момент сил тертя в рівнянні (3.22):

$$M(v) = \lambda v - \varepsilon g(v).$$

Похідну $M'(v)$ можна назвати ефективним коефіцієнтом тертя:

$$K(v) = M'(v).$$

Припустимо, що ефективний коефіцієнт тертя обмежений:

$$\sup_v K(v) = \bar{K} < \infty. \quad (3.23)$$

Припустимо також, що права частина рівняння (3.22) неперервно диференційована. Оскільки область визначення $f(t, \Theta)$ — компакт, то справедлива оцінка

$$\sup_{t, \Theta} f_0 |f'_\Theta(t, \Theta)| = \bar{F} < \infty. \quad (3.24)$$

Нерівності (3.23), (3.24) забезпечують виконання умов теореми Пікара-Ліндельофа [48] для системи двох рівнянь першого порядку

$$\begin{cases} \dot{v} = -M(v) + f_0 f(t, \Theta), \\ \dot{\Theta} = v(t), \end{cases} \quad (3.25)$$

еквівалентної рівнянню (3.22). З теореми Пікара-Ліндельофа випливає, що система (3.25), або рівняння (3.22) має єдиний розв'язок для будь-яких початкових умов на деякому часовому інтервалі $[0; \alpha_1]$. Для продовження розв'язку на всю напіввісь

$t \in [0; \infty[$ досить довести рівномірну обмеженість правих частин системи (3.25). (Рівномірність по відношенню до послідовних кроків продовження). Для цього досить довести рівномірну обмеженість кутової швидкості. Останній факт, очевидний з фізичних міркувань, можна математично обґрунтувати наступним чином. Якщо на початку деякого інтервалу продовження $[\alpha_n; \alpha_{n+1}]$ кутова швидкість $v(\alpha_n)$ буде дуже великою, то права частина першого рівняння системи (3.25) буде від'ємною, отже в момент α_{n+1} кутова швидкість буде меншою: $v(\alpha_{n+1}) < v(\alpha_n)$. Останнє гарантує, що наступний інтервал продовження $[\alpha_{n+1}; \alpha_{n+2}]$ буде не коротшим від попереднього. З наведених міркувань слідує, що послідовність довжин інтервалів продовження буде обмежена знизу строго позитивним числом. Останнє забезпечує можливість продовження розв'язку до безмежності.

Для подальшого буде потрібна більш точна оцінка максимального значення кутової швидкості в рівнянні (3.22). Зрозуміло, що максимальне значення кутової швидкості залежить від її початкового значення на перших етапах еволюції. Також з фізичних міркувань зрозуміло, що початкова енергія буде витрачена на подолання тертя і в усталеному режимі єдиним джерелом, котре забезпечує наявність руху, буде права частина рівняння (3.22). Оскільки нас цікавить саме усталений режим руху, то, оцінюючи швидкість можна вважати, що початкова швидкість — нульова. Рівняння (3.22) можна розглядати, як рівняння виду

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = 0, \quad v(0) = 0, \quad (3.26)$$

з збуренням $f_0 f(t, \Theta(t))$. Задача Коші (3.26) має єдиний розв'язок $v(t) = 0$, а розв'язок збуреного рівняння задовільняє, згідно з (2.13), оцінку

$$\|v\| = \sup_t |v(t)| \leq \frac{f_0}{\lambda - \varepsilon G}, \quad (3.27)$$

де константа G визначається так само як в (2.7).

3.3.2. Апроксимація розв'язків рівняння (3.22) сім'єю періодичних розв'язків рівняння типу (2.14).

Рівняння (3.22) описує складну динамічну систему, котра може здійснювати різні, принципово відмінні за своїми характеристиками рухи. Нас в даному розділі цікавить режим руху, характерний для нелінійного електрофрикціофореzu. В цьому режимі, під впливом зовнішньої сили $\Theta(t)$ здійснює швидку осциляцію, в той же час середнє за період $\langle \Theta \rangle = \Theta_0$, де Θ_0 змінюється повільно. За таких умов, раніше ніж Θ_0 зміниться істотно, $v(t)$ встигає вийти на режим, близький до $v^*(t)$ — періодичного розв'язку наступного рівняння

$$\dot{v} + \lambda v - g(v) = f_0 f(t, \Theta_0), \quad (3.28)$$

з деяким фіксованим $\Theta(t) = \Theta_0$. Близькість $v(t)$ до $v^*(t)$ дозволить провести аналіз поведінки точних розв'язків рівняння (3.22).

Наведені вище міркування потребують точних математичних оцінок. З метою їх одержання розглянемо кусочно-сталу функцію $\tilde{\Theta}$,

$$\tilde{\Theta}(t) = \Theta(n) \text{ при } t \in [n; n + 1[,$$

де $\Theta(n)$ — значення точного розв'язку рівняння (3.22) при $t = n$.
Справедлива оцінка

$$\|\tilde{\Theta} - \Theta\| \leq \|v\|, \quad (3.29)$$

а $\|v\|$ оцінюється в (3.27). Розглянемо рівняння першого порядку з залежною від часу правою частиною³:

$$\dot{\tilde{v}} + \lambda \tilde{v} - \varepsilon g(\tilde{v}) = f_0 f(t, \tilde{\Theta}(t)). \quad (3.30)$$

Різниця правих частин рівнянь (3.22) і (3.30) оцінюється, згідно з (3.24), (3.27), (3.29):

$$\sup_t |f_0 f(t, \Theta(t)) - f_0 f(t, \tilde{\Theta}(t))| \leq \frac{\bar{F} f_0}{\lambda - \varepsilon G}. \quad (3.31)$$

Остання нерівність дозволяє оцінити, згідно з (2.13), різницю розв'язків⁴ рівнянь (3.22) і (3.30):

³Права частина рівняння (3.30) може бути розривною по t в цілочислених точках. В результаті похідна розв'язку $\tilde{v}(t)$ також буде розривною в цих точках. В подальшому ми приймаємо цю узагальнену точку зору на розв'язок.

⁴Рівняння (3.22) тут розглядається як рівняння першого порядку відносно v , в праву частину якого підставлено розв'язок $\Theta(t)$ рівняння (3.22), розглядуваного як рівняння другого порядку відносно Θ .

$$\|v - \tilde{v}\| \leq \frac{\bar{F} f_0}{(\lambda - \varepsilon G)^2}. \quad (3.32)$$

Позначимо через $v_b^*(t)$ періодичний розв'язок рівняння

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = f_0 f(t, b), \quad (3.33)$$

де b — фіксоване. Нехай функція $v_{\Theta(t)}^*(t)$, де $\Theta(t)$ — розв'язок рівняння (3.22), будується наступним чином. Для кожного t в рівняння (3.33) підставляється $b = \Theta(t)$ і знаходиться його періодичний розв'язок $v^*(t)$. Значення цього розв'язку в момент t дає значення функції $v_{\Theta(t)}^*(t)$ в момент t . Оцінимо точність апроксимації розв'язку $v(t)$ рівняння (3.22) функцією $v_{\Theta(t)}^*(t)$. З цією метою оцінимо спочатку точність апроксимації розв'язків рівняння (3.30) функцією $v_{\tilde{\Theta}(t)}^*(t)$ коли $t \rightarrow \infty$. Оскільки $\tilde{\Theta}(t)$ — стала на інтервалах $[n; n+1[$, то при $n \leq t < n+1$ розв'язок (3.30) наближається до відповідного періодичного розв'язку $v_{\Theta(n)}^*(t)$, а швидкість наближення оцінюється нерівністю (2.25). При переході через цілочислену точку $(n+1)$ $\tilde{\Theta}(t)$ міняється стрибком, але $\tilde{v}(t)$ зберігає неперервність по часу (безмежні прискорення тут неможливі). В той же час $v_{\tilde{\Theta}(t)}^*(t)$ міняється стрибком від $v_{\Theta(n)}^*(t)$ до $v_{\Theta(n+1)}^*(t)$ і процес конвергентної еволюції до періодичного розв'язку (згідно з (2.25)) розпочинається на наступному інтервалі. Отже, найбільші відхилення $\tilde{v}(t)$ від $v_{\tilde{\Theta}(t)}^*(t)$ на кожному інтервалі $[n; n+1[$ будуть спостерігатись в цілочисленних точках. Позначимо

$$\Delta_n = |\tilde{v}(n) - v_{\Theta(n)}^*(n)|, \quad n = 0, 1, 2, \dots$$

Перепишемо вираз для Δ_n у вигляді

$$\begin{aligned} \Delta_n &= |\tilde{v}(n) - v_{\Theta(n-1)}^*(n) + v_{\Theta(n-1)}^*(n) - v_{\Theta(n)}^*(n)| \\ &\leq |\tilde{v}(n) - v_{\Theta(n-1)}^*(n-1)| + |v_{\Theta(n-1)}^*(n) - v_{\Theta(n)}^*(n)|. \end{aligned}$$

Тут перший доданок описує процес конвергенції до періодичного розв'язку⁵ і оцінюється за (2.25), а другий — перехід від одного періодичного розв'язку до наступного і оцінюється за (2.13). Отже, з останньої нерівності, враховуючи (3.24), (3.27), (3.31), маємо:

$$\Delta_n \leq k\Delta_{n-1} + \frac{\bar{F}f_0}{(\lambda - \varepsilon G)^2},$$

де $k = \exp(\varepsilon G - \lambda) < 1$. З останньої нерівності маємо індукцією по n :

$$\Delta_n \leq k^n \Delta_0 + \frac{1 - k^n}{1 - k} \cdot \frac{\bar{F}f_0}{(\lambda - \varepsilon G)^2}. \quad (3.34)$$

Оскільки нас цікавлять великі значення t , то в (3.34) можна здійснити граничний перехід $n \rightarrow \infty$. В результаті з (3.34) одержимо для великих t

$$|\tilde{v}(t) - v_{\Theta(t)}^*(t)| \leq \Delta_\infty, \quad (3.35)$$

⁵Зауважимо, що $v_{\Theta(n-1)}^*(n-1) = v_{\Theta(n-1)}^*(n)$.

де

$$\Delta_{\infty} = \frac{1}{1-k} \cdot \frac{\bar{F}f_0}{(\lambda - \varepsilon G)^2}. \quad (3.36)$$

Використовуючи оцінки (2.13), (3.27), (3.29), (3.32), (3.35), (3.36), одержимо шукану оцінку точності апроксимації:

$$|v(t) - v_{\Theta(t)}^*(t)| \leq$$

$$\leq |v(t) - \tilde{v}(t)| + |\tilde{v}(t) - v_{\check{\Theta}(t)}^*(t)| + |v_{\check{\Theta}(t)}^*(t) - v_{\Theta(t)}^*(t)| \leq$$

$$\leq \frac{\bar{F}f_0}{(\lambda - \varepsilon G)^2} + \frac{1}{1-k} \cdot \frac{\bar{F}f_0}{(\lambda - \varepsilon G)^2} + \frac{\bar{F}f_0}{(\lambda - \varepsilon G)^2} = \frac{3-2k}{1-k} \cdot \frac{\bar{F}f_0}{(\lambda - \varepsilon G)^2}.$$

Отже, при $t \rightarrow \infty$

$$|v(t) - v_{\Theta(t)}^*(t)| \leq \frac{3-2k}{1-k} \cdot \frac{\bar{F}f_0}{(\lambda - \varepsilon G)^2}. \quad (3.37)$$

Таким чином, точність апроксимації розв'язку рівняння (3.22) сукупністю періодичних розв'язків рівнянь типу (1.4) забезпечується (див. (3.21)) високим тертям, високою частотою зовнішнього впливу (див. стор. 135), низькою амплітудою зовнішнього впливу.

3.4. Поле зупиняючих моментів

3.4.1. Означення поля зупиняючих моментів.

В попередньому підрозділі обґрунтовано можливість апроксимації точного розв'язку $v(t)$ рівняння (3.22) періодичними розв'язками рівнянь для нелінійного електрофрикціофореzu, досліджених в розд. 1, 2. З цих розділів, зокрема впливає, що періодичний закон зміни швидкості, $v_{\Theta_0}^*(t)$, може мати сталу складову, навіть якщо змушуючий момент $f(t, \Theta_0)$ її не містить (тут Θ_0 — фіксовано). Отже, при кожному фіксованому Θ_0 , по аналогії з п. 2.3.2.2., можна означити зупиняючий момент $l^\dagger(\Theta_0)$ такий, що періодичний розв'язок рівняння

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = f_0 f(t, \Theta_0) + l^\dagger(\Theta_0) \quad (3.38)$$

не містить сталої складової. Якщо при деякому Θ_0 $l^\dagger(\Theta_0) \neq 0$, то покладення $l^\dagger(\Theta_0) = 0$ приведе до появи сталої складової (дрейфу) в розв'язку рівняння (3.38). Виникнення дрейфу в рівнянні (3.38) — це суто нелінійний ефект, залежний від характеру нелінійності $g(v)$ і типу часової залежності $f_0 f(t, \Theta_0)$, величину котрого неможливо оцінити в термінах лише f_0 , λ , ε в загальному випадку. З іншого боку, оптимістичні оцінки, виконані для конкретних прикладів (див. розд. 2, а також [112, нер. (10)]), стверджують, що за певних обставин зупиняючий момент може наближатись до амплітуди змушуючого моменту, f_0 як завгодно близько. Наявність сталої складової в рівнянні (3.38) при покладенні $l^\dagger(\Theta_0) = 0$ дає підстави сподіватись, що сталу складову буде мати також і усталений розв'язок рівняння (3.22) в околі

кута Θ , маючи на увазі оцінку (3.37). Для цього необхідно, щоб величина сталої складової $\langle v_{\Theta}^*(t) \rangle$ перевищувала похибку оцінки (3.37). Оцінку величини сталої складової $\langle v_{\Theta}^*(t) \rangle$ можна одержати на основі (2.21), поклавши там $b = -l^{\dagger}(\Theta_0)$. З (2.21) слідує, що $\langle v_{\Theta}^*(t) \rangle \sim \lambda^{-1}$, а точність апроксимації усталеного розв'язку рівняння (3.22), $v(t)$, періодичними розв'язками рівняння (3.38) пропорційна λ^{-2} , згідно з (3.37). Отже можна очікувати, що при достатньо великих значеннях λ , $l^{\dagger}(\Theta_0)$, точний усталений розв'язок $v(t)$ в момент, коли $\Theta(t) = \Theta_0$ буде мати сталу складову того ж знаку, що і $v_{\Theta_0}^*(t)$. В силу неперервної залежності розв'язку $\Theta(t)$ від параметрів, для зупинки дрейфу точного розв'язку $\Theta(t)$ в позиції Θ_0 також буде необхідно ввести додатковий момент в рівняння (3.22), причому усталений розв'язок одержаного рівняння буде періодичним:

$$\begin{aligned} \dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) &= f_0 f(t, \Theta(t)) + l(\Theta_0), \\ \Theta(0) &= \Theta_0, \quad \langle v(t) \rangle = 0. \end{aligned} \quad (3.39)$$

Функцію $l(\Theta_0)$, визначену умовами (3.39), будемо називати полем зупиняючих моментів сил на колі $[0; 2\pi[$.

3.4.2. Оцінка точності апроксимації $l(\Theta)$ за допомогою $l^{\dagger}(\Theta)$. Рівняння (3.39) можна розглядати як рівняння типу (3.38), в якому періодичну силу збурено і відповідно змінилась зупиняюча сила. Знайдемо оцінку впливу збурень періодичної сили в (3.38) так, що (3.38) переходить в (3.39) на величину зупиняючої сили. Випишемо для зручності збурене і незбурене рівняння в загальному випадку:

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = f(t) + l, \quad (3.40)$$

$$\frac{d}{dt}(v + \delta v) + \lambda(v + \delta v) - \varepsilon g(v + \delta v) = f(t) + \delta f(t) + l + \delta l, \quad (3.41)$$

де δv і δl — збурення v і l , викликані збуренням $\delta f(t)$. Розглядаються періодичні розв'язки рівнянь (3.40), (3.41), причому необов'язково $\langle \delta f \rangle = 0$, оскільки точна часова залежність моменту в правій частині рівняння (3.22), $f_0 f(t, \Theta(t))$, може мати сталу складову внаслідок додаткової часової залежності f через $\Theta(t)$. В той же час $\langle v \rangle = 0$, $\langle \delta v \rangle = 0$. Віднявши (3.40) від (3.41) одержимо:

$$\delta \dot{v} + \lambda \delta v - \varepsilon(g(v + \delta v) - g(v)) = \delta f(t) + \delta l$$

$$\Downarrow$$

$$\delta l = \delta \dot{v} + \lambda \delta v - \varepsilon(g(v + \delta v) - g(v)) - \delta f(t).$$

Усереднюючи останню рівність по періоду маємо

$$\delta l = -\varepsilon \langle g(v + \delta v) - g(v) \rangle - \langle \delta f \rangle,$$

$$\Downarrow$$

$$|\delta l| \leq \varepsilon \|g(v + \delta v) - g(v)\| + \|\delta f(t)\|$$

$$\Downarrow$$

$$|\delta l| \leq \varepsilon G \|\delta v\| + \|\delta f\|.$$

Використаємо оцінку (2.13):

$$\begin{aligned} |\delta l| &\leq \frac{\varepsilon G}{\lambda - \varepsilon G} (\|\delta f\| + |\delta l|) + \|\delta f\| \\ &\quad \Updownarrow \\ |\delta l| &\leq \frac{\lambda}{\lambda - 2\varepsilon G} \|\delta f\|. \end{aligned} \tag{3.42}$$

Для даного конкретного випадку

$$f(t) = f_0 f(t, \Theta_0), \quad \delta f(t) = f_0 f(t, \Theta(t)) - f_0 f(t, \Theta_0),$$

$$\|\delta f\| \leq \frac{f_0 \bar{F}}{\lambda - \varepsilon G}.$$

Підставивши ці значення в (3.42) одержимо шукану оцінку:

$$|\delta l| \leq \frac{\lambda}{\lambda - 2\varepsilon G} \cdot \frac{f_0 \bar{F}}{\lambda - \varepsilon G}. \tag{3.43}$$

Остання оцінка дозволяє сподіватись, що при великих значеннях $\lambda - \varepsilon G$ поле $l^\dagger(\Theta)$ буде задовільно апроксимувати поле $l(\Theta)$ принаймні для тих значень Θ для яких $l^\dagger(\Theta)$ приймає достатньо велике за абсолютною величиною значення.

3.4.3. Ітераційна схема розрахунку поля зупиняючих моментів $l(\Theta)$. Нехай $\Theta_0 \in [0; 2\pi[$ — фіксований кут. Розрахунок зупиняючого моменту $l(\Theta_0)$ можна здійснити за наступною ітераційною процедурою:

$$\dot{v}_1 + \lambda v_1 - \varepsilon g(v_1) = f_0 f(t, \Theta_0) + l_1, \quad (3.44)$$

$$\dot{v}_2 + \lambda v_2 - \varepsilon g(v_2) = f_0 f(t, \Theta_1(t)) + l_2,$$

.....

$$\dot{v}_{n+1} + \lambda v_{n+1} - \varepsilon g(v_{n+1}) = f_0 f(t, \Theta_n(t)) + l_{n+1}, \quad (3.45)$$

.....

Тут кожне рівняння належить до типу (3.40). Під $v_n(t)$, $n = 1, \dots$ розуміється єдиний періодичний розв'язок відповідного рівняння. Зупиняючі моменти l_n , $n = 1, \dots$ вибираються так, що функції $v_n(t)$, $n = 1, \dots$ не мають сталої складової. Функції $\Theta_n(t)$, $n = 1, \dots$ визначені наступним чином:

$$\Theta_n(t) = \Theta_0 + \int_0^{t(mod 1)} v_n(\tau) d\tau. \quad (3.46)$$

Отже, в схемі (3.44)–(3.45) шукається послідовність періодичних функцій $v_n(t)$, $n = 1, \dots$ і констант l_n , $n = 1, \dots$ так, що виконано умови:

$$v_n(t \pm 1) = v_n(t), \quad \langle v_n(t) \rangle = 0,$$

а означені в 3.46 функції $\Theta_n(t)$, $n = 1, \dots$ задовільняють наступні умови:

$$\Theta_n(t \pm 1) = \Theta_n(t), \quad |\Theta_n(t) - \Theta_0| \leq \frac{f_0}{\lambda - \varepsilon G}.$$

Введемо позначення $\delta f_{n+1}(t) = f_0 f(t, \Theta_n(t)) - f_0 f(t, \Theta_{n-1}(t))$, $\delta l_{n+1} = l_{n+1} - l_n$, $\delta v_n(t) = v_n(t) - v_{n-1}(t)$. Справедливі наступні оцінки

$$\begin{aligned} \|\delta f_{n+1}\| &\leq \bar{F} \|\Theta_n(t) - \Theta_{n-1}(t)\| = \\ &= \bar{F} \sup_t \left| \int_0^{t(mod 1)} (v_n(\tau) - v_{n-1}(\tau)) d\tau \right| \leq \\ &\leq \bar{F} \|v_n - v_{n-1}\|. \end{aligned}$$

Згідно з (3.42)

$$|\delta l_{n+1}| \leq \frac{\lambda \bar{F}}{\lambda - 2\varepsilon G} \|\delta v_n\|.$$

Згідно з (2.13)

$$\begin{aligned} \|\delta v_{n+1}\| &\leq \frac{1}{\lambda - \varepsilon G} (\|\delta f_{n+1}\| + |\delta l_{n+1}|) \leq \\ &\leq \frac{1}{\lambda - \varepsilon G} \left(\bar{F} \|\delta v_n\| + \frac{\lambda \bar{F}}{1 - 2\varepsilon G} \|\delta v_n\| \right) = \\ &= \frac{\bar{F}}{\lambda - \varepsilon G} \left(1 + \frac{\lambda}{\lambda - 2\varepsilon G} \right) \|\delta v_n\| = \\ &= \frac{\bar{F}}{\lambda - \varepsilon G} \cdot \frac{2 - \frac{2\varepsilon G}{\lambda}}{1 - \frac{2\varepsilon G}{\lambda}} \|\delta v_n\| = \end{aligned}$$

$$= \frac{\bar{F}}{\lambda} \cdot \frac{2}{1 - \frac{2\varepsilon G}{\lambda}} \|\delta v_n\|.$$

Нехай

$$Z = \frac{\bar{F}}{\lambda} \cdot \frac{2}{1 - \frac{2\varepsilon G}{\lambda}} \leq 1. \quad (3.47)$$

Тоді послідовність $v_n(t)$ збігається в рівномірній нормі до функції

$$v(t) = \lim_{n \rightarrow \infty} v_n(t) = v_1(t) + \sum_{k \geq 2} \delta v_k(t), \quad (3.48)$$

оскільки

$$\left\| \sum_{k \geq N} \delta v_k \right\| \leq Z^N \cdot \frac{1}{1 - Z} \rightarrow 0 \text{ коли } N \rightarrow \infty.$$

Внаслідок рівномірної збіжності в (3.48), можна перейти до границі по n в (3.46). В результаті одержимо, що послідовність функцій $\Theta_n(t)$ також збігається в рівномірній нормі до деякої функції:

$$\Theta(t) = \Theta_0 + \int_0^{t(mod 1)} v(\tau) d\tau. \quad (3.49)$$

Рівняння (3.45) еквівалентне інтегральному рівнянню типу (2.16):

$$v_{n+1}(t) = \frac{1}{e^\lambda - 1} \int_0^1 e^{\lambda\tau} (f(t + \tau, \Theta_n(t + \tau)) + l_{n+1}) d\tau +$$

$$+\frac{\varepsilon}{e^\lambda-1}\int_0^1 e^{\lambda\tau}g(v_{n+1}(t+\tau))d\tau.$$

Тут збіжність підінтегральних функцій рівномірна по t коли $n \rightarrow \infty$, що дозволяє перейти до границі по n під знаком інтегралу в останньому рівнянні:

$$\begin{aligned} v(t) = & \frac{1}{e^\lambda-1} \int_0^1 e^{\lambda\tau} (f(t+\tau, \Theta(t+\tau)) + l) d\tau + \\ & + \frac{\varepsilon}{e^\lambda-1} \int_0^1 e^{\lambda\tau} g(v(t+\tau)) d\tau. \end{aligned} \quad (3.50)$$

З останнього також слідує, що числова послідовність l_n збігається до границі l .

Перетворимо (3.50) шляхом заміни $t + \tau \rightarrow \tau$:

$$\begin{aligned} v(t) = & \frac{e^{-\lambda t}}{e^\lambda-1} \int_t^{t+1} e^{\lambda\tau} (f(\tau, \Theta(\tau)) + l) d\tau + \\ & + \frac{\varepsilon e^{-\lambda t}}{e^\lambda-1} \int_t^{t+1} e^{\lambda\tau} g(v(\tau)) d\tau. \end{aligned}$$

Диференціюючи останній вираз по t пересвідчуємось, що означені в (3.48), (3.49) функції задовільняють рівняння (3.39).

3.4.4. Зауваження щодо єдиності і стійкості.

Існування поля зупиняючих моментів доведено математично строго в пп. 3.4.3.. Існування також строго слідує з факту неперервної залежності розв'язків рівняння (3.39) від параметрів (в даному випадку — від l), як це зауважено в пп. 3.4.1.. Для математично строгого доведення єдиності поля $l(\Theta)$ методика,

розвинута в пп. 2.3.2.2. непридатна. Порівняно з пп. 2.3.2.2. тут виникають додаткові труднощі, оскільки періодична сила $f_0 f(t, \Theta(t))$ в правій частині (3.39) може мати різну часову залежність для різних l в усталеному режимі при непорушності умови $\Theta(0) = \Theta_0$. Зокрема, її середнє по часу може бути відмінним від нуля. Отже, оцінки пп. 2.3.2.2. тут не проходять.

З іншого боку, природньо очікувати, що якщо в праву частину (3.39) вводити малі додаткові моменти δl , то величина дрейфу $\langle v \rangle$ в перехідному режимі і нове значення Θ_0 в усталеному режимі будуть монотонно залежати від δl . В цьому випадку єдиність слідує з наведених вище міркувань неперервності. Формулювання математичних умов, за яких вказана монотонність має місце, не є метою даної роботи.

Аналогічно, ми не формулюємо тут строгих умов стійкості розв'язку (3.39). З фізичних міркувань зрозуміло, що стійкість може мати місце для тих значень Θ_0 , для яких виконується нерівність

$$\frac{d}{d\Theta_0} l(\Theta_0) > 0, \quad (3.51)$$

і не може мати місця коли

$$\frac{d}{d\Theta_0} l(\Theta_0) < 0. \quad (3.52)$$

3.5. Симетрійні властивості поля зупиняючих моментів

Як зазначено в пп. 3.2., функція $f_0 f(t, \Theta)$ виникає внаслідок дії на диполь суми циркулярно поляризованих гармонік з кратними частотами. Оскільки кругові гармоніки мають певні властивості симетрії, то можна очікувати, що поле $l^\dagger(\Theta)$, означене в (3.38), також матиме деякі симетрійні властивості. Спираючись на оцінку (3.43) можна очікувати, що аналогічні симетрії буде мати поле $l(\Theta)$. Розглянемо, наприклад, суперпозицію двох кругових гармонік частоти ω і 2ω з певним зсувом фаз. Згідно з (3.11), (3.10):

$$N_z = |p|(A_1 \cos(\omega t \pm \Theta) + A_2 \cos(2\omega t \pm \Theta + \psi)), \quad (3.53)$$

де знаки $\pm$ вибираються незалежно. Фазовий зсув ψ можна визначити в одиницях фази першої хвилі, тоді $\psi \in [0; \pi[$. Зокрема, фазовий зсув нульовий, якщо в якийсь момент часу співпадають максимуми двох гармонік в (3.53) (Рис. 3.1), і рівний $\frac{\pi}{2}$, якщо співпадають мінімуми (Рис. 3.2). Роль Θ в формулі (3.53) полягає в тому, що в різних точках кола $\Theta \in [0; 2\pi[$ відносний зсув фаз гармонік буде різним, тобто часова залежність в (3.53) буде різною при різних фіксованих Θ .

Можливі наступні випадки вибору знаків в (3.53) (вибору між поляризацією по z і по $-z$):

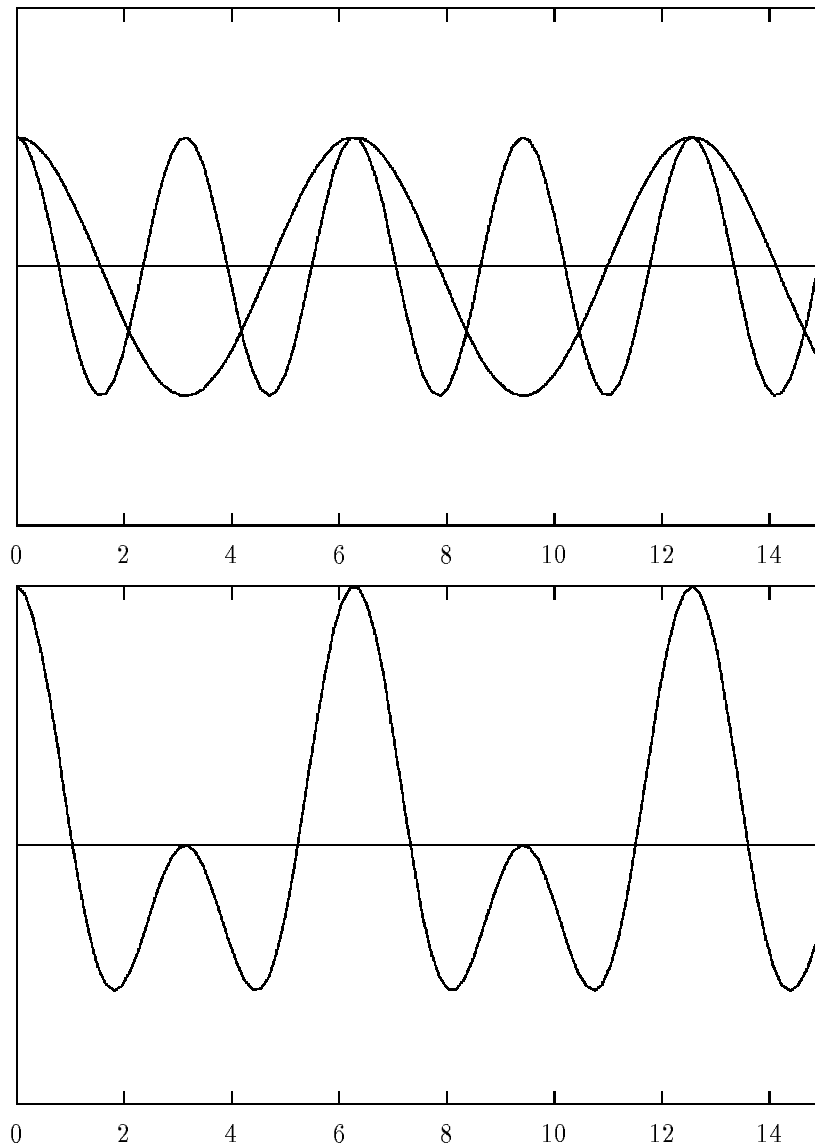


Рис. 3.1: Часовий хід двох кратних гармонік та їх суми при зсуві фаз $\psi = 0$. Тут по вертикалі відкладено значення гармонічних компонент обертаючого моменту N_z (верхній графік) та їх сума (нижній графік) при $A_1 = A_2 = 1$, $\Theta = 0$, $\omega = 1$ в формулі 3.53, по горизонталі — час.

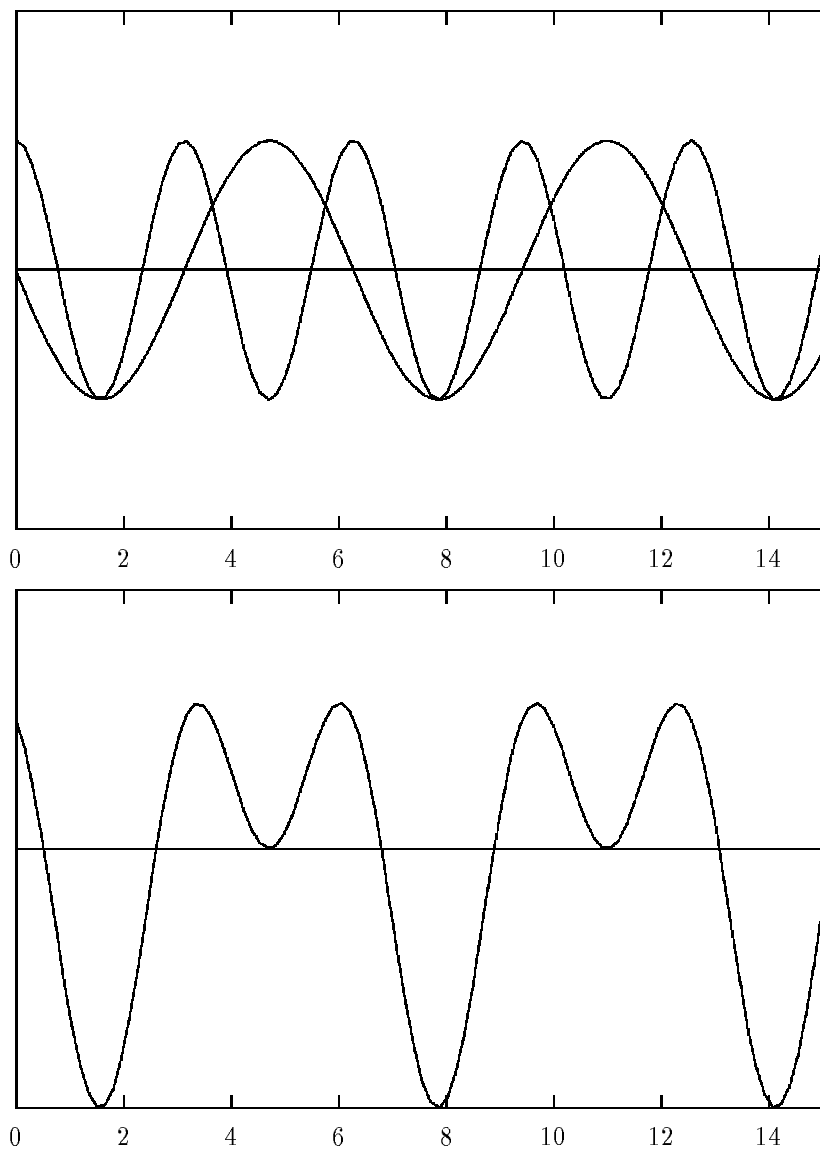


Рис. 3.2: Часовий хід двох кратних гармонік та їх суми при зсуві фаз $\psi = \pi/2$. Тут по вертикалі відкладено значення гармонічних компонент обертаючого моменту N_z (верхній графік) та їх сума (нижній графік) при $A_1 = A_2 = 1$, $\Theta = 0$, $\omega = 1$ в формулі 3.53, по горизонталі — час.

$$\begin{aligned}
1. & \quad A_1 \cos(\omega t + \Theta) + A_2 \cos(2\omega t + \Theta + \psi_1), \\
2. & \quad A_1 \cos(\omega t + \Theta) + A_2 \cos(2\omega t - \Theta + \psi_2), \\
3. & \quad A_1 \cos(\omega t - \Theta) + A_2 \cos(2\omega t + \Theta + \psi_3), \\
4. & \quad A_1 \cos(\omega t - \Theta) + A_2 \cos(2\omega t - \Theta + \psi_4).
\end{aligned} \tag{3.54}$$

Вибір знаків в (3.54) не істотний, якщо розглядається одне фіксоване значення Θ , оскільки зсув відліку часу і фази ψ дозволяє перевести кожен випадок в будь-який інший. Здійснити те саме розглядаючи формули (3.54) як функції двох аргументів (t, Θ) , неможливо. Точніше, (3.54.4) можна перевести в (3.54.1) змінивши напрям відліку Θ . Аналогічно (3.54.2) переводиться в (3.54.3). Встановити подібний зв'язок між двома групами, наприклад, між (3.54.1) і (3.54.2) неможливо. Для розгляду причин зручно подати різницю фаз між першою і другою гармоніками в термінах часового запізнення першої гармоніки по відношенню до другої. Часове запізнення Δt не може бути довшим від періоду другої гармоніки: $\Delta t \in [0; \frac{\pi}{\omega}]$. Часові запізнення в (3.54.1)–(3.54.4) рівні:

$$\begin{aligned}
1. & \quad \Delta t_1 = \frac{\Theta}{2\omega} - \frac{\psi}{2\omega} \pmod{\pi/\omega}, \\
2. & \quad \Delta t_2 = \frac{3\Theta}{2\omega} - \frac{\psi}{2\omega} \pmod{\pi/\omega}, \\
3. & \quad \Delta t_3 = -\frac{3\Theta}{2\omega} - \frac{\psi}{2\omega} \pmod{\pi/\omega}, \\
4. & \quad \Delta t_4 = -\frac{\Theta}{2\omega} - \frac{\psi}{2\omega} \pmod{\pi/\omega}.
\end{aligned} \tag{3.55}$$

Формула (3.54.1) породжує певний розподіл часових залежностей діючого обертаючого моменту на колі. Ці залежності

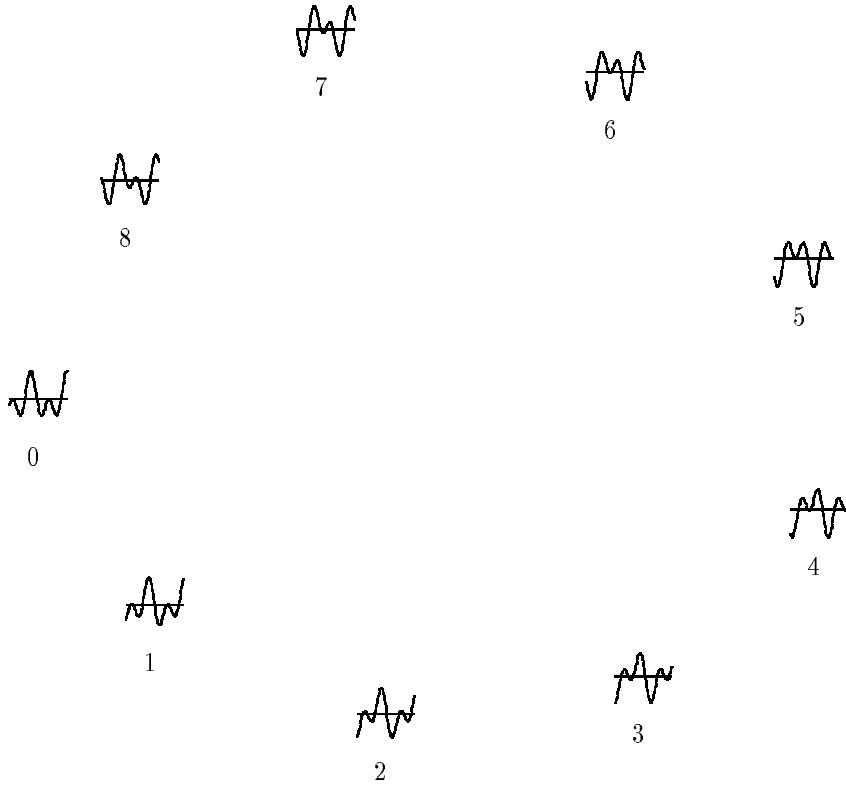


Рис. 3.3: Типи часової залежності моменту сили, створеного суперпозицією двох кратних кругових гармонік, поляризованих по $+z$. Зображено приблизно 1.5 періода кожної функції. Числам $n = 0, 1, \dots, 8$ відповідають кути $\Theta = 2\pi/9 \cdot n$.

індексуються кутом Θ і характеризуються часовими запізненнями (3.55.1). Формула (3.54.4) породжує той самий набір часових залежностей, але вони перераховуються в протилежному напрямку по Θ і зсунуті по відношенню до (3.54.1) на кут 2ψ . Аналогічний зв'язок має місце між (3.54.2) і (3.54.3). В той же час, порівнюючи (3.55.2) і (3.55.3), можна зауважити, що розподіл часових залежностей на колі, породжений (3.54.1) буде пробігатись трикратно в формулі (3.54.2) коли Θ змінюється від 0 до 2π . Ситуацію проілюстровано на Рис. 3.3, 3.4.

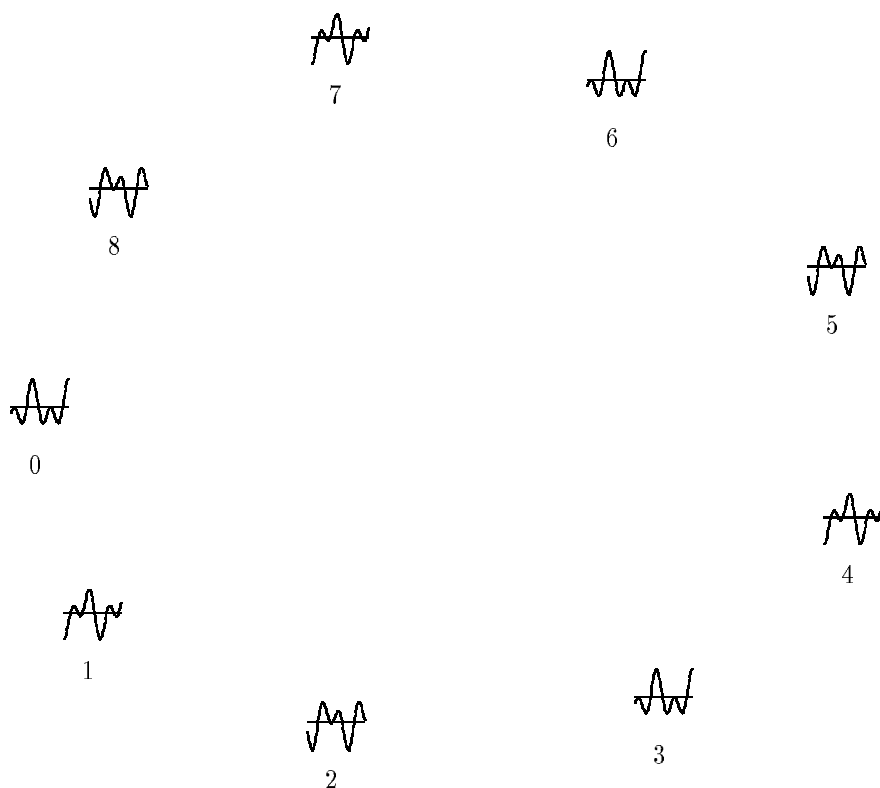


Рис. 3.4: Типи часової залежності моменту сили, створеного суперпозицією двох кратних кругових гармонік, поляризованих по $+z$ і по $-z$. Зображено приблизно 1.5 періода кожної функції. Числам $n = 0, 1, \dots, 8$ відповідають кути $\Theta = 2\pi/9 \cdot n$.

3.5.1. Керування орієнтацією диполя за допомогою суперпозиції кругових гармонік Зауважимо, що рівняння (3.39) інваріантні відносно заміни

$$\begin{cases} v \rightarrow -v, \\ \Theta(t) \rightarrow \Theta(t) + \pi, \\ \Theta_0 \rightarrow \Theta_0 + \pi, \\ l \rightarrow -l. \end{cases} \quad (3.56)$$

Отже, якщо в деякій позиції Θ_0 на колі зупиняючий момент відмінний від нуля, то в позиції $\Theta_0 + \pi$ зупиняючий момент буде

рівним по модулю і протилежного напрямку. Звідси слідує, що для суперпозиції двох однонапрямлено поляризованих кругових гармонік на колі існує не менше двох значень кута, для яких зупиняючий момент рівний нулю. Половина цих значень будуть положеннями стійкої рівноваги по відношенню до дрейфу, в другій половині точок рівновага буде нестійкою⁶. Для протилежно поляризованої пари гармонік згаданий набір положень рівноваги буде трикратно повторено.

З результатів п. 3.3.2. та з щойно сказаного слідує, що в усталеному режимі руху під впливом суперпозиції просторово-однорідних кругових гармонік диполь буде здійснювати дрібномасштабні осциляції навколо одного з положень стійкої по відношенню до дрейфу рівноваги. Шляхом зміни фазового зсуву ψ в (3.53) можна перемістити положення рівноваги в будь-яку точку на колі, тобто забезпечити будь-яку орієнтацію диполя за допомогою пари циркулярно поляризованих хвиль.

Розглянемо також ситуацію, коли в (3.53) гармоніки не точно кратні:

$$f(t, \Theta) = A_1 \cos(2\pi t \pm \Theta) + A_2 \cos(4\pi t + \varepsilon t \pm \Theta + \psi), \quad (3.57)$$

де

$$\varepsilon \ll \sup_{\psi, \Theta_0} |\langle v^* \rangle|, \quad (3.58)$$

⁶мається на увазі стійкість і нестійкість в контексті нерівностей (3.51), (3.52).

де v^* — періодичний розв'язок рівняння (3.28) з правою частиною в вигляді (3.53). (3.57) можна переписати в наступному вигляді:

$$f(t, \Theta) = A_1 \cos(2\pi t \pm \Theta) + A_2 \cos(4\pi t \pm \Theta + \psi(t)), \quad (3.59)$$

де $\psi(t) = \psi + \varepsilon t$. З умови (3.58) і вищесказаного випливає, що момент сил (3.59) буде створювати поле зупиняючих моментів $l_t(\Theta)$, котре обертається з кутовою швидкістю $-\varepsilon$. Умова (3.58) забезпечує можливість захвату диполя в околі положення стійкої рівноваги (по відношенню до дрейфу). Отже суперпозиція двох слабо розстроєних гармонік (3.57) може забезпечити обертання диполя з кутовою швидкістю $-\varepsilon$.

Таким чином, дія суперпозиції високочастотних кругових гармонік на диполь, котрий вільно обертається навколо осі z в умовах нелінійного тертя, породжує просторово-неоднорідне силове поле на конфігураційному просторі $\Theta \in [0; 2\pi[$. При слабкій розстройці гармонік це поле буде обертатись з певною кутовою швидкістю. Ситуація тут принципово відмінна від випадку, розглянутого в розділі 1, де породжене силове поле було просторово однорідним.

3.5.2. Перемикання конформацій за допомогою пари кругових гармонік. В попередніх пунктах було розглянуто ситуацію, коли диполь вільно обертається навколо певної осі в нелінійно-в'язкому середовищі, а певні обмеження на його рух (поле зупиняючих моментів) з'являються лише під

впливом суперпозиції кругових гармонік. В той же час, як відмічено у вступі, субодиниці деяких макромолекул можуть обертатись навколо осі в полі конформаційного потенціалу $V(\Theta)$. Мінімумам потенціалу відповідають конформаційні стани молекули. В даному підрозділі оцінюється можливість перемикання між різними конформаційними станами за допомогою пари кругових гармонік при заданому законі тертя. Переключення конформацій, тобто дрейф з одного мінімуму $V(\Theta)$ в інший буде можливий, якщо зупиняючий момент $l(\Theta)$ перевищує силу $-V'(\Theta)$, створювану конформаційним потенціалом, на всьому шляху $]\Theta_1; \Theta_2[$ між конформаційними станами Θ_1 і Θ_2 . Потрібно знайти умови на інтенсивність впливу, в залежності від максимальної крутизни⁷ $V(\Theta)$:

$$\sup_{\Theta_1 < \Theta < \Theta_2} |V'(\Theta)|.$$

Подальший розгляд ведеться для закону тертя виду (1.5); також ми покладаємось на можливість розділення швидких і повільних рухів, обгрунтовану нерівністю (3.37). Отже потрібно оцінити величину зупиняючого моменту l в рівнянні

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = A_1 \cos(2\pi t - \Theta) + A_2 \cos(4\pi t - \Theta + \psi) + l, \quad \dot{\Theta} = v. \quad (3.60)$$

Можливість розділення швидких і повільних рухів означає, що в (3.60) для знаходження l можна вважати Θ сталим,

⁷тут, як і в розд. 2 висота потенціального бар'єру між Θ_1 і Θ_2 не грає ролі.

як і в рівнянні (3.38). При Θ сталому⁸ замінимо початок відліку часу так, що $2\pi t - \Theta \rightarrow 2\pi t$. Тоді замість (3.60) маємо

$$\dot{v} + \lambda v - \varepsilon g(v) = A_1 \cos(2\pi t) + A_2 \cos(4\pi t + \Theta + \psi) + l, \quad \dot{\Theta} = v. \quad (3.61)$$

Для знаходження періодичного розв'язку і зупиняючого моменту застосуємо до (3.61) ітераційну процедуру аналогічну процедурі розд. 1:

$$\dot{v}_0^* + \lambda v_0^* = A_1 \cos(2\pi t) + A_2 \cos(4\pi t + \Theta + \psi), \quad (3.62)$$

$$\dot{v}_1^* + \lambda v_1^* - \varepsilon g(v_0^*) = A_1 \cos(2\pi t) + A_2 \cos(4\pi t + \Theta + \psi) + l_1, \quad (3.63)$$

.....

$$\dot{v}_{n+1}^* + \lambda v_{n+1}^* - \varepsilon g(v_n^*) = A_1 \cos(2\pi t) + A_2 \cos(4\pi t + \Theta + \psi) + l_{n+1},$$

.....

$$\langle v_i^* \rangle = 0, \quad i = 0, 1, 2, \dots$$

⁸Фактично тут ми обмежуємось рівнянням (3.44) точної ітераційної схеми розрахунку $v(t), \Theta(t), l(\Theta_0)$.

Розв'язок рівняння (3.62) знайдено в розділі 1:

$$v_0^* = \frac{A_1}{\sqrt{\lambda^2 + 4\pi^2}} \cos(2\pi t + \varphi_1) + \frac{A_2}{\sqrt{\lambda^2 + 16\pi^2}} \cos(4\pi t + \psi + \varphi_2),$$

де фазові зсуви φ_1, φ_2 визначаються з (1.34).

Рівняння (3.63) дозволяє знайти зупиняючий момент l_1 в першому порядку по ε (при фіксованому Θ):

$$l_1 = -\varepsilon \langle g(v_0^*) \rangle = -\frac{\varepsilon A_1^2 A_2 \cos(2\varphi_1 - \varphi_2 - \Theta - \psi)}{2\lambda(\lambda^2 + 1)\sqrt{\lambda^2 + 4}}. \quad (3.64)$$

Згідно з (3.1), найбільша крутизна потенціалу (найбільший повертаючий момент) дорівнює $\frac{2}{3}V_0$. Беручи в (3.64) найбільше по ψ значення, маємо оцінку на амплітуди кругових гармонік при яких можливе перемикання конформацій:

$$A_1^2 |A_2| > 3V_0 \lambda (\lambda^2 + 1) \sqrt{\lambda^2 + 4} / \varepsilon. \quad (3.65)$$

3.6. Висновки і обговорення

В даному розділі розглянуто рух диполя, котрий має одну кутову ступінь вільності — обертається навколо осі, під дією суперпозиції електромагнітних хвиль циркулярної поляризації, в умовах нелінійної залежності сили тертя від кутової швидкості.

Подібна постановка задачі виникає при описанні дії електромагнітних хвиль на макромолекули, здатні до внутрішнього обертання, але не виключає інших інтерпретацій.

Встановлено, що результат дії суперпозиції двох і більше кратних кругових високочастотних гармонік, з точки зору крупномасштабних рухів, проявляється в виникненні поля зупиняючих моментів в конфігураційному просторі диполя (на колі), (стор. 166). При цьому виникає одне або більше положень стійкої рівноваги і така ж кількість положень нестійкої рівноваги по відношенню до крупномасштабних (повільних) рухів. Одна високочастотна циркулярно поляризована хвиля неспроможна створити зупиняючі моменти (викликати обертальний дрейф) в рамках розглянутого механізму. В усталеному режимі руху диполь під дією суперпозиції циркулярних гармонік опиняється в одному з стійких положень рівноваги, а в перехідному режимі — дрейфує до цього положення.

Розташування положень рівноваги залежить від амплітуд і відносних зсувів фаз в суперпозиції гармонік. Отже, змінюючи фазу однієї з гармонік можна забезпечити орієнтацію диполя в будь-якому заданому напрямку (стор. 180). Для цього досить мати суперпозицію двох гармонік частоти ω і 2ω .

Якщо частоти двох гармонік не точно кратні, то така суперпозиція може забезпечити неперервний обертальний дрейф диполя з певною кутовою швидкістю в певному напрямку (стор. 181).

Розглянуто також ситуацію, коли диполь не вільний, а рухається в полі певного (конформаційного) потенціалу. При цьому встановлено умови за яких суперпозиція двох кратних

гармонік може викликати перемикання конформацій (перехід з одного мінімуму конформаційного потенціалу в інший).

Всі розглянуті ефекти можливі лише при умові нелінійної залежності моменту сил тертя від кутової швидкості і наявності більше однієї кругової гармоніки в діючому полі.

РОЗДІЛ 4

Статистичний механізм підвищення селективності і чутливості в мультистабільних динамічних системах

В попередніх розділах встановлено можливі механізми дії змінних ЕМП на макромолекулярні системи. Спільною рисою цих механізмів є чутливість до форми часової залежності змінного поля. Ці механізми можуть бути ефективними вже на рівні окремої макромолекули. При цьому потужність змінних полів має бути досить високою, оскільки для розглянутих механізмів зовнішнє поле є єдиним джерелом енергії для здійснення змін. В той же час, як відзначено у вступі, в деяких ситуаціях спостерігаються аномально високі чутливість і селективність до зовнішніх чинників, коли зміни в системі, викликані зовнішнім впливом, за своєю енергією значно перевищують енергію, одержану від поля. Подібні ефекти потребують для свого пояснення відкритих систем, котрі одержують енергію з оточуючого середовища. Крім того, як вихідний стан системи, так і стан, котрий реалізується в результаті дії поля, мають бути в певному

¹ Матеріали цього розділу базуються на публікаціях [157–176].

сенсі притаманні системі незалежно від зовнішнього впливу. Таким чином, ми приходимо до висновку, що для пояснення ефектів надвисокої чутливості слід розглядати мультистабільні системи. Нижче на прикладі системи в якій бістабільність виникає завдяки кооперативній² взаємодії між її елементарними складовими, показано, що за реалістичних фізичних умов чутливість і дискримінаційна здатність системи до зовнішніх чинників, зокрема до змінного електромагнітного поля, може бути надзвичайно високою.

Зауважимо, що як для загальних нелінійних динамічних систем, так і для кооперативних систем конкретні числові значення параметрів відіграють вирішальну роль. Зміна параметру в третьому - четвертому знаці інколи якісно змінює поведінку системи. Цим пояснюється та увага, яка приділяється в даному (і наступному) розділах оцінці конкретних числових величин на основі реалістичних фізичних даних.

4.1. Вступ

Кооперативні системи з пороговим реагуванням на зовнішні стимули є об'єктом інтенсивного дослідження в фізиці [128], хімії [129], біології [130]. Як було відмічено в [131], такі системи мають відігравати важливу роль при підтримці гомеостазу в живому організмі. В той же час для біологічних об'єктів типові висока чутливість і селективність (специфічність) при відповіді на зовнішні та внутрішні стимули. Зокрема, у відомих експери-

²Термін “кооперативність” вживається скрізь в даній роботі як синонім терміну “синергетичність”, означеного в п. 1.10 книги [150], або на стор. 9 книги [151].

ментах [9,132,10] спостерігаються висока чутливість і селективність до електромагнітного поля (ЕМП) мікрохвильового діапазону. Відомо, що ЕМП може впливати на функціонування біополімерів, але чутливість і селективність на рівні окремої молекули з зрозумілих причин виявляються дуже низькими. Однією з причин низьких чутливості і селективності є зазначена в розд. 2 низька добротність їх власних коливань. При цьому, якщо в розд. 2 низька добротність і навіть передемпфованість (стор. 140, також формула (2.62)) власних коливань була тим необхідним фактором, котрий забезпечував ефективність механізму нелінійного електрофрикціофореzu (розділ 1) для модифікації конформаційного потенціалу і зрештою перемикування конформацій (пп. 2.3.4.3., 3.5.2.) змінним полем, то в даному розділі невисока добротність, котра за деякими експериментальними даними [86] приймає значення значно менші від 10-ти, унеможливорює високу чутливість і селективність до слабких зовнішніх впливів на рівні окремої молекули. В згаданих вище експериментах застосовувалась дуже низька, "нетеплова", інтенсивність поля. Це означає, що енергія, яку може одержати окрема молекула від зовнішнього ЕМП, набагато нижча від енергії хаотичних теплових коливань $k_B T$, котрі в даному контексті грають роль шуму. Проте на рівні цілого організму спостерігався значний відгук на слабкий чинник. Аналогічний ефект підвищення селективності і чутливості цілого організму до фізичних чинників, порівняно з селективністю і чутливістю систем, котрі здійснюють первинну рецепцію певного фізичного сигналу, спостерігався в інших експериментах [15,133–139], незалежних від [9,10,132]. Отже виникає усвідомлена в фізичній літературі (див.

[12,13,141,140]) проблема знаходження можливого механізму, котрий забезпечує вказане підвищення інформаційної якості в процесі сприйняття фізичних сигналів. Адекватний механізм повинен враховувати, що первинна рецепція, як правило здійснюється одночасно великою кількістю ідентичних рецепторів, отже бути статистичним.

Природньо сподіватись, що механізми забезпечення високої інформаційної якості сприймання сигналу на фоні значних шумів структурно і організаційно єдині як для наведеного вище прикладу, так і для відомих сенсорних систем, призначених, зокрема, для сприймання звукових [135], хімічних [138], та світлових [15] сигналів. Для останніх прикладів спільними структурними і організаційними особливостями є ієрархічність і пороговість. Це означає, що сприйнятий первинною структурою сигнал послідовно обробляється в структурах більш високих рівнів, а передача сигналу у вищу структуру відбувається лише тоді, коли рівень збудження в попередній структурі перевищує деякий поріг. Вказані особливості за відсутності шумів можуть забезпечити доволно високі чутливість і селективність. Для забезпечення чутливості досить однієї порогової структури, поріг якої встановлено на достатньо низькому рівні. Довільно висока селективність може бути забезпечена в ієрархічній системі з двох структур, якщо перша з них має мінімальну селективність. Потрібно тільки встановити поріг в другій структурі на рівні, близькому до максимального відгуку першої структури (див. мал. 4.1).

При наявності внутрішніх шумів реєстрація сигналу (збудження вищих рівнів тракту обробки сигналу) набуває ймовір-

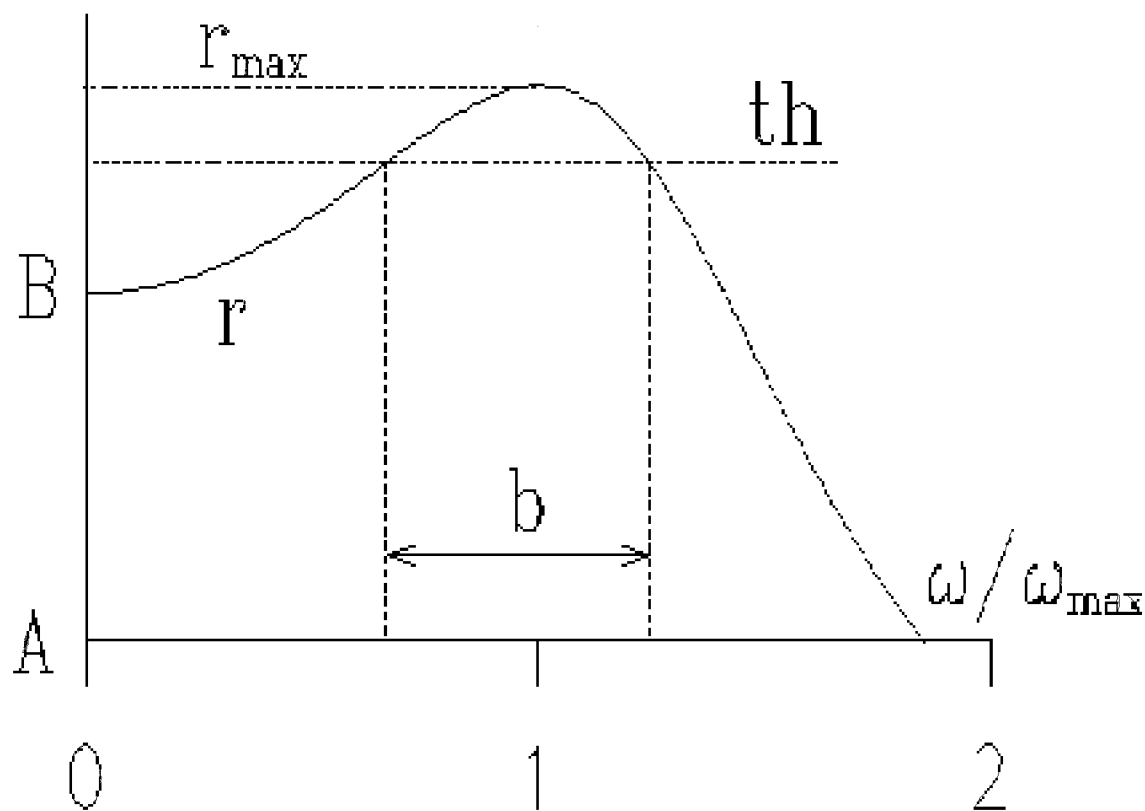


Рис. 4.1: Організація надвисокої селективності в ієрархії з двох сприймаючих структур при відсутності шуму. Крива r зображає функцію відгуку первинної структури; th — рівень порогу для передачі сигналу в структуру другого рівня; $\omega_{\max}$ — частота максимального вігуку першої структури. Селективність визначається як $S = 1/b$. S прямує до безмежності коли поріг th наближається до максимального відгуку, $r_{\max}$. Щодо значень величин A , B , див. підпис до мал. 4.3.

носного характеру: навіть за відсутності сигналу час від часу відбуваються помилкові реєстрації. При цьому як адекватну характеристику процесу сприймання сигналу слід взяти середній час чекання першої реєстрації T [143]. За наявності сигналу час T зменшується, а те, в якій мірі зменшиться T у відповідь на певний сигнал, визначає чутливість системи. Природньо чекати, що високі чутливість і селективність можуть бути отримані в системі з низькими порогами, але пониження порогів при незмінних рівнях внутрішніх шумів спричиняє інтенсивні помилкові реєстрації. Отже, тут має місце колізія протилежних факторів і для оцінки можливої інформаційної якості системи з порогамі потрібне кількісне дослідження на прикладі системи, *в якій величини порогів і шумів не довільні, а виникають узгодженим чином з її структури*. Одним з поширених зразків порогових систем є кооперативні системи. Останні складаються з великого числа (ансамбль) ідентичних первинних рецепторів, кожний з них може перебувати в активованому стані. Наявність у кооперативній системі позитивних і негативних зворотніх зв'язків (що становить суть кооперативності) на рівні первинних рецепторів або (як правило) на більш високих рівнях робить залежності стимул - реакція нелінійними (S-подібними [144]). При достатньо глибокому позитивному зв'язку система стає мультистабільною і в ній природнім чином з'являються пороги переключення з одного стабільного стану в інший³. Прикладами цих систем можуть бути система потенціал-залежних іонних каналів нейрональної мембрани [145], система репресора

³Отже, в даному розділі терміни кооперативна система, мультистабільна система, ансамбль з порогом, кооперативний ансамбль вживаються як синоніми.

λ-фага [146], та ін. Аналогічна ситуація спостерігається для деяких хімічних систем з автокаталізом, котрий забезпечує позитивний зворотній зв'язок [147]. Для кількісного дослідження інформаційної якості, що досягається в кооперативній системі за наявності теплового шуму, в даному розділі розглянуто модельну бістабільну хімічну систему, яка є узагальненням відомої моделі Шльогля [148]. Модель Шльогля описує динаміку хімічної системи з автокаталізом. Відповідна динамічна система описується системою нелінійних диференціальних рівнянь, котра має два стійких і один нестійкий стани спокою. Переключення з одного стійкого стану спокою в інший може здійснюватись шляхом зовнішнього впливу, інтенсивність якого перевищує деякий поріг. Отже модель Шльогля може розглядатись як приклад ансамблю з порогом. Узагальнення, запропоноване в даному розділі, полягає в тому, що один з типів молекул (первинні рецептори) вважається здатним реагувати на зовнішній вплив шляхом зміни конформаційного стану. Крім того, враховується ймовірнісна природа констант швидкості реакцій, що означає появу теплового шуму в фізичній системі. Відповідні рівняння руху з детерміністичних перетворюються на стохастичні. Досліджується селективність ансамблю з порогом у порівнянні з селективністю окремої молекули. Встановлено, що кооперативний ансамбль має значно вищі інформаційні якості ніж окремі первинні рецептори (формули (4.51), (4.54)). Як приклад розглянуто дію ЕМП мікрохвильового діапазону нетеплової інтенсивності при фізіологічній температурі. Встановлено, що вплив такого поля на рівні окремої низькодобротної молекули абсолютно незначний (формули (4.57), (4.58)). Однак цей

вплив виявляється достатнім, щоб викликати драматичні зміни в динаміці бістабільної системи (формула (4.59)), що свідчить про її високу чутливість. Залежність величини ефекту від частоти також характеризується гострорезонансною кривою, селективність якої може перевищувати селективність окремої молекули на декілька порядків (мал. 4.3). Зазначимо, що вказані ефекти (підвищення інформаційної якості на рівні кооперативної системи) проявляються тим сильніше, чим більше первинних рецепторів міститься в когерентному об'ємі (розд. 4.3.).

В п. 4.10. розглянуто спрощений варіант ансамблю з порогом, в якому динаміка присутня лише в неявній формі через частотне означення ймовірності. Статистика активних первинних рецепторів в ансамблі задається біноміальним розподілом. В такій постановці, задача порівняння селективності ансамблю з селективністю окремих первинних рецепторів розв'язується точно, без додаткових фізичних припущень, необхідних в моделі Шльогля. Одержана для біноміального розподілу математично строга оцінка (формула (4.76)) має таку саму (експоненційну) залежність від кількості первинних рецепторів в когерентному об'ємі, як і наближена оцінка (формула (4.53)) для моделі Шльогля, що служить додатковим аргументом на користь формули (4.53).

4.2. Бістабільна хімічна система

Розглядається наступна множина хімічних реакцій:



де C^* , $C^\sim$ позначають два різних стани однієї молекули. Зокрема, це можуть бути різні конформаційні стани (див. розділ 4.9.). Концентрації речовин A , B , C підтримуються постійними. Кінетика концентрацій $[X]$ і $[C^*]$ описується рівняннями

$$\frac{d[X]}{dt} = -k_1^- [X]^3 + k_1^+ [A][X]^2 - k_2^- [B][X] + k_2^+ [C^*], \quad (4.4)$$

$$\frac{d[C^*]}{dt} = -\gamma [C^*] + k_2^- [B][X] + \kappa_2 [C] - k_2^+ [C^*], \quad (4.5)$$

де $\gamma = \kappa_1 + \kappa_2$. Динамічна система (4.4), (4.5) має два стійких $([X]_1, [C^*]_1)$, $([X]_3, [C^*]_3)$ і один нестійкий $([X]_2, [C^*]_2)$ стани спокою, де величини $[X]_1 < [X]_2 < [X]_3$ є коренями такого рівняння

$$\begin{aligned}
& -k_1^- [X]^3 + k_1^+ [A][X]^2 - k_2^- [B](1 - k_2^+ / (\gamma + k_2^+)) [X] \\
& + k_2^+ \kappa_2 [C] / (\gamma + k_2^+) = 0
\end{aligned}
\tag{4.6}$$

(вважаємо, що параметри в рівнянні (4.6) забезпечують існування трьох коренів). Схема реакцій (4.1), (4.2) відома як модель Шльогля [148]. Припускаємо, що константи κ_1 , κ_2 залежать від зовнішнього впливу. Отже, молекули відіграють роль первинних рецепторів, що і дозволяє розглянути питання чутливості і селективності.

4.3. Когерентний об'єм

Якщо об'єм, в якому розглядаються реакції (4.1)-(4.3), достатньо великий, то можлива ситуація, коли в різних його частинах підтримуються різні стійкі концентрації $[X]_1$, $[X]_3$, межі між якими можуть бути нерухомими або рухатись. Очевидно, що розбиття всього об'єму на області з різними концентраціями не може бути як завгодно дрібним. Це пов'язано з тим, що для здійснення на молекулярному рівні реакцій (4.1), (4.2), котрі підтримують стійкі концентрації, потрібен певний час τ , який залежить від концентрацій і констант швидкості реакцій. Якщо області замалі, то за час τ наявне перемішування приведе до однорідного розподілу.

Таким чином, швидкості реакцій (4.1), (4.2) спільно з ефективністю перемішування визначають мінімальний розмір L не-

однорідності, яку здатен підтримати механізм автокаталізу в (4.1). Цей розмір можна назвати довжиною когерентності. На це ж явище можна подивитись з іншого боку. З наведених вище причин в реакторі достатньо малого розміру неможливе співіснування двох стійких концентрацій протягом макроскопічного проміжку часу⁴. Максимальний з таких реакторів має розмір L . Називатимемо цей реактор когерентним. В деяких експериментах для забезпечення просторової однорідності застосовують інтенсивне механічне перемішування і розмір L досягає значення 10^{-2} - 10^{-1} м [149]. Якщо перемішування здійснюється тільки за рахунок теплової дифузії, то L оцінюється з нерівності

$$\frac{kL^2}{2D_X} \leq 1, \quad (4.7)$$

де D_X — коефіцієнт дифузії молекул X ; k — швидкість найшвидшого процесу в (4.1), (4.2). Розглядаючи молекули X як сфери з радіусом r , які дифундують в рідині з в'язкістю η при температурі T , маємо з (4.7)

$$L \approx \left(\frac{k_B T}{3\pi\eta r k} \right)^{1/2}. \quad (4.8)$$

Оцінімо можливу кількість N молекул в когерентному об'ємі, вважаючи, що їх об'ємна концентрація — c . Позначивши радіус молекули через r_1 , з (4.8) маємо

$$N \approx \frac{c(k_B T / (3\pi))^{1.5}}{r_1^{1.5} r^3 \eta^{1.5} k^{1.5}}. \quad (4.9)$$

Приймемо для спрощення $r_1 = r$ і позначимо числове зна-

⁴Під макроскопічним розуміється проміжок t , який задовольняє нерівність $t > \tau$.

Таблиця 4.1: Числові значення величин, використані для оцінок.

Речовина	В'язкість, η , Па·с	L , м	N
Вода при 20°C	10^{-3}	$3 \cdot 10^{-5}$	$2 \cdot 10^{12}$
Ліпідна мембр., 37°C [83]	10^{-1}	$3 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^9$

чення r в ангстремах через R . Тоді при $T = 310$ К і $c = 0,01$ з (4.9) маємо

$$N \approx 10^{11} / (R^{4,5} \eta^{1,5} k^{1,5}), \quad (4.10)$$

де η вимірюється в Па·с, k — в с^{-1} .

Для оцінок можливих значень L , N візьмемо такі числові значення параметрів⁵: $R = 5\text{\AA}$ (розмір невеликих білків), $k = 1 \text{ с}^{-1}$. Одержані за формулами (4.8), (4.10) величини наведено в табл.4.1.

4.4. Пониження розмірності

Припустимо, що процеси в схемі (4.3) відбуваються значно швидше, ніж будь-який процес в (4.1), (4.2). Тоді при описанні спільної динаміки концентрацій $[X]$, $[C^*]$ можна скористатись принципом подавлення швидких мод повільними [150,151], згідно з яким швидка змінна $[C^*]$ встигає завершити власну еволюцію раніше,

⁵Зазначимо, що для вибору можливих значень швидкості k , яка істотнім чином впливає на розмір об'єму когерентності, літературні дані залишають широкі межі. Так, для однієї експериментально дослідженої коливальної хімічної реакції [149, розд. 8] константи швидкості різних тримолекулярних реакцій змінюються в інтервалі $2,1 \cdot 10^{-10} - 8,0 \cdot 10^9 \text{ М}^{-2} \cdot \text{с}^{-1}$.

ніж відбудеться помітна зміна $[X]$. При описанні еволюції $[X]$ це дозволяє обчислювати $[C^*]$ з рівняння $[C^*] = (\kappa_2[C] + k_2^- [B][X]) / \gamma$. Для того щоб максимально висвітлити ідейний бік справи, припустимо, що швидкість реакції (4.3) настільки велика, що в останньому співвідношенні можна знехтувати доданком $k_2^- [B][X]$ порівняно з $\kappa_2[C]$. В результаті замість системи рівнянь (4.4), (4.5) маємо

$$\frac{d[X]}{dt} = F([X]) \quad (4.11)$$

де

$$F(x) = -k_1^- x^3 + k_1^+ [A]x^2 - k_2^- [B]x + k_2^+ [C^*],$$

$$[C^*] = \kappa_2[C] / \gamma. \quad (4.12)$$

Таким чином, в зроблених припущеннях ми повернулися до стандартної моделі Шльогля для середньої концентрації $[X]$. Порівняння фазових портретів систем (4.4), (4.5) і (4.11), (4.12) показує, що ці системи є топологічно еквівалентні, причому один портрет являє собою незначну деформацію іншого. Отже, пониження розмірності, а точніше, декомпозиція двовимірної системи на дві одновимірні є адекватною апроксимацією. Замість рівняння (4.6) для визначення станів спокою маємо рівняння.

$$F([X]) = 0.$$

4.5. Врахування флуктуацій

Система рівнянь (4.11), (4.12) або (4.4), (4.5) описує детерміністичну еволюцію середніх значень концентрацій. В той же час процеси в (4.1)-(4.3) мають імовірнісну природу і викликають флуктуації концентрації (тепловий шум). Кожен з шести процесів в (4.1)-(4.3) є самостійним джерелом флуктуацій, але одночасне врахування їх всіх на рівноправній основі аналітично неможливе. Припускаємо, що флуктуації, викликані процесами в (4.3), значно інтенсивніші, ніж всі інші, отже, останніми можна знехтувати. Вказана ситуація реалізується, зокрема, коли в когерентному об'ємі число молекул C^* значно більше⁶ від X :

$$[C^*]V \gg [X]V. \quad (4.13)$$

Дійсно, якщо розглянути реакцію (4.3) ізольовано від (4.1), (4.2), то імовірносний розподіл числа молекул C , в стані C^* дається біноміальним розподілом:

$$P\{N^* = n\} = C_N^n p^n (1 - p)^{N-n}, \quad p = \frac{\kappa_2}{\kappa_1 + \kappa_2}. \quad (4.14)$$

Тут N^* — число молекул C , в стані C^* , $0 \leq N^* \leq N$. Для великих значень N розподіл (4.14) можна замінити нормальним розподілом [152] за формулою Муавра-Лапласа:

⁶В елементарній статистичній фізиці [153] вважається, що флуктуації концентрації зменшуються при зростанні повного числа часток: $\delta c^* \sim (1/\overline{N^*})^{1/2}$. Це уявне протиріччя з формулою (4.13) знімається міркуваннями, приведеними на стор. 201

$$P\{N^* = n\} = \frac{1}{\sqrt{2\pi\overline{N}^*(1-p)}} \exp\left(-\frac{1}{2} \cdot \frac{(n - \overline{N}^*)^2}{\overline{N}^*(1-p)}\right), \quad (4.15)$$

де $\overline{N}^* = Np$. Інтенсивність шуму характеризується величиною дисперсії, причому нульовій дисперсії відповідає відсутність шуму, а великим значенням дисперсії — великі значення шуму. В формулі (4.15) дисперсія $\sigma^2 = \overline{N}^*(1-p)$. Отже, шум N^* зростає при збільшенні N . При розгляді рівняння (4.11) нас цікавить шум величини концентрації $[C^*]$. Виконаємо в (4.15) наступні заміни: $N^* = c^*V$, $\overline{N}^* = \overline{c}^*V$:

$$P\{c^* = c\} = \frac{\sqrt{V}}{\sqrt{2\pi\overline{c}^*(1-p)}} \exp\left(-\frac{1}{2} \cdot \frac{(c - \overline{c}^*)^2}{\overline{c}^*(1-p)}V\right), \quad (4.16)$$

звідки видно, що концентрація також розподілена за нормальним законом з дисперсією $\overline{c}^*(1-p)/V$, котра зростає при збільшенні середньої концентрації $\overline{c}^*$ (об'єм фіксовано).

Зроблене припущення дозволяє одержати прозорий аналітичний результат (див. формулу (4.54)). В той же час, як впливає з наступного розгляду, в ситуації (4.13), коли число молекул C^* зростає, ефекти підвищення селективності і чутливості також збільшуються.

Для адекватного врахування шуму в рівнянні (4.11) нам знадобляться його кількісні характеристики. Зауважимо, що в когерентному об'ємі неоднорідності розподілу молекул C^* неістотні, отже, замість концентрації $[C^*]$ можна розглядати повне число N^* цих молекул.

Позначимо через $P(n, t | n', 0)$ умовну ймовірність того, що в момент часу t $N^* = n$, при умові, що в момент $t = 0$ $N^* = n'$. Тоді балансне рівняння (Master equation) має вигляд

$$\begin{aligned} \frac{dP(n, t | n', 0)}{dt} = & \\ & -(\kappa_1 n + \kappa_2(N - n))P(n, t | n', 0) \\ & + \kappa_1(n + 1)P(n + 1, t | n', 0) \\ & + \kappa_2(N - n + 1)P(n - 1, t | n', 0), \end{aligned} \quad (4.17)$$

$$0 \leq n \leq N,$$

де $N = [C]V$ — число молекул сорту C в когерентному об'ємі. Замість системи (4.2) розглянемо рівняння для твірної функції $G(s, t)$:

$$G(s, t) = \sum_{n \geq 0} s^n P(n, t | n', 0),$$

$$\frac{\partial G(s, t)}{\partial t} = (\kappa_1 + (\kappa_2 - \kappa_1)s - \kappa_2 s^2) \frac{\partial G(s, t)}{\partial s} + \kappa_2 N(s - 1)G(s, t) \quad (4.18)$$

з початковими і граничними умовами

$$G(s, 0) = s^{n'}, \quad G(1, t) = 1. \quad (4.19)$$

4.5.1. Розв’язок рівняння для твірної функції і обчислення спектральної функції шуму. Введемо наступні позначення:

$$f_1(s) = \kappa_2 s^2 - (\kappa_2 - \kappa_1)s - \kappa_1,$$

$$f_2(s) = \kappa_2 N(s - 1).$$

В цих позначеннях рівняння (4.18) приймає наступний вигляд:

$$\frac{\partial G(s, t)}{\partial t} = -f_1(s) \frac{\partial G(s, t)}{\partial s} + f_2(s) G(s, t). \quad (4.20)$$

Зробимо наступну заміну змінних в (4.20):

$$G(s, t) = \exp(h(s))g(s, t),$$

де функція $h(s)$ знаходиться з умови:

$$h'(s) = \frac{f_2(s)}{f_1(s)},$$

або

$$h(s) = \kappa_2 N \int \frac{(s - 1)ds}{\kappa_2 s^2 - (\kappa_2 - \kappa_1)s - \kappa_1} + C =$$

$$\begin{aligned}
&= \kappa_2 N \left(-\frac{1}{\kappa_2 + \kappa_1} \ln \left| \frac{s-1}{s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2}} \right| \right) \\
&+ \kappa_2 N \left(\frac{1}{2\kappa_2} \ln |\kappa_2 s^2 - (\kappa_2 - \kappa_1)s - \kappa_1| \right) + \\
&+ \kappa_2 N \left(\frac{\kappa_2 - \kappa_1}{2\kappa_2(\kappa_2 + \kappa_1)} \ln \left| \frac{s-1}{s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2}} \right| \right) + C = \\
&= \frac{N}{2} \left(\ln |f_1(s)| - \ln \left| \frac{s-1}{s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2}} \right| \right) + C = \\
&= N \ln \left(s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2} \right) + C.
\end{aligned}$$

Поклавши в останній рівності $C = 0$, одержимо

$$G(s, t) = \left(s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2} \right)^N g(s, t), \quad (4.21)$$

з початковими і граничними умовами для функції $g(s, t)$

$$g(s, 0) = s^{n'} \left(s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2} \right)^{-N}, \quad (4.22)$$

$$g(1, t) = \left(1 + \frac{\kappa_1}{\kappa_2} \right)^{-N}. \quad (4.23)$$

Підставивши (4.21) в (4.18), одержимо наступне рівняння для $g(s, t)$:

$$\frac{\partial g(s, t)}{\partial t} = -f_1(s) \frac{\partial g(s, t)}{\partial s} \quad (4.24)$$

Нехай

$$g(s, t) = \phi(z(s), t),$$

де $z(s)$ визначається з умови:

$$f_1(s)z'(s) = 1,$$

отже

$$z(s) = \frac{1}{\kappa_1 + \kappa_2} \ln \frac{s-1}{s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2}}.$$

Підставивши останнє в (4.24), одержимо рівняння для функції $\phi(z, t)$:

$$\frac{\partial \phi(z, t)}{\partial t} = -\frac{\partial \phi(z, t)}{\partial z},$$

звідки

$$\phi(z, t) = F(z - t),$$

де $F(\cdot)$ — довільна функція. Виберемо її в формі

$$f \circ \exp \circ \gamma,$$

де $f(\cdot)$ також довільна. Отже

$$g(s, t) = f \left(e^{-\gamma t} \frac{s-1}{s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2}} \right). \quad (4.25)$$

Початкові і граничні умови (4.22), (4.23) для $g(s, t)$ дають:

$$g(1, t) = f(0) = \left(1 + \frac{\kappa_1}{\kappa_2}\right)^{-N},$$

$$g(s, 0) = f\left(\frac{s-1}{s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2}}\right) = s^{n'} \left(s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2}\right)^{-N}.$$

Для знаходження явного вигляду $f(x)$ позначимо⁷

$$\varphi(s) = \frac{s-1}{s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2}} \Leftrightarrow \varphi^{-1}(x) = \frac{1 + x \frac{\kappa_1}{\kappa_2}}{1 - x}.$$

Отже,

$$f(\varphi(s)) = s^{n'} \left(s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2}\right)^{-N}$$

$$\Updownarrow$$

$$f(x) = f(\varphi(\varphi^{-1}(x))) = \left(\frac{1 + x \frac{\kappa_1}{\kappa_2}}{1 - x}\right)^{n'} \cdot \left(\frac{1 + \frac{\kappa_1}{\kappa_2}}{1 - x}\right)^{-N}.$$

Для одержання $g(s, t)$ слід, згідно з (4.25), підставити в останній вираз замість x $e^{-\gamma t} \left(\frac{s-1}{s + \frac{\kappa_1}{\kappa_2}}\right)$:

$$g(s, t) = \left(\frac{1 + \frac{\kappa_1}{\kappa_2} e^{-\gamma t} \frac{s-1}{s+q}}{1 - e^{-\gamma t} \frac{s-1}{s+q}}\right)^{n'} \cdot \left(\frac{1 + q}{1 - e^{-\gamma t} \frac{s-1}{s+q}}\right)^{-N},$$

де $q = \kappa_1/\kappa_2$.

Прямою перевіркою пересвідчуємось, що знайдений для $g(s, t)$ вираз задовільняє умови (4.22), (4.23).

⁷ $\varphi^{-1}(x)$ позначає функцію, обернену до функції $\varphi(s)$.

Використавши (4.21), маємо:

$$G(s, t) = \left(\frac{1 + qe^{-\gamma t} \frac{(s-1)}{(s+q)}}{1 - e^{-\gamma t} \frac{(s-1)}{(s+q)}} \right)^{n'} \cdot \left(\frac{s + q - e^{-\gamma t}(s-1)}{1 + q} \right)^N. \quad (4.26)$$

Стационарна твірна функція $G(s)$ має вигляд

$$G(s) = ((s + q)/(1 + q))^N.$$

Згідно з означенням $G(s, t)$:

$$\langle n(t)[n', 0] \rangle = \left. \frac{\partial G(s, t)}{\partial s} \right|_{s=1} = n' e^{-\gamma t} + N \frac{\kappa_2}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}), \quad (4.27)$$

де $\langle n(t)[n', 0] \rangle$ позначає середнє значення n в момент t , якщо в момент $t = 0$ n точно дорівнює n' .

Обчислимо також стаціонарне середньоквадратичне значення $N^*(t)$:

$$\begin{aligned} \overline{(N^*)^2} &= \lim_{t \rightarrow \infty} \langle (n(t))^2 [n', 0] \rangle = \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \sum_{0 \leq n \leq N} n^2 P(n, t | n', 0) = \\ &= \lim_{t \rightarrow \infty} \left(\frac{\partial G(s, t)}{\partial s} + \frac{\partial^2 G(s, t)}{\partial s^2} \right) \Big|_{s=1} = \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{\partial G(s)}{\partial s} \Big|_{s=1} + \frac{\partial^2 G(s)}{\partial s^2} \Big|_{s=1} = \\
&= N \frac{1}{1+q} + N(N-1) \frac{1}{(1+q)^2}.
\end{aligned} \tag{4.28}$$

З фізики процесу (4.3), взятого ізольовано від (4.2), випливає, що перехідні ймовірності стаціонарні:

$$P(n, t + \tau | n', \tau) = P(n, t | n', 0). \tag{4.29}$$

Рівняння (4.17) зберігає властивість (4.29). Отже, процес (4.3) з реалізаціями $N^*(t)$ можна назвати однорідним (в часі) скінченним⁸ марківським ланцюгом [154].

Корреляційна функція $c(t + \tau, \tau)$ процесу $N^*(t)$ визначається за формулою:

$$\begin{aligned}
&c(t + \tau, \tau) = \\
&\langle (n(t + \tau) - \langle n(t + \tau) | n', 0 \rangle) (n(\tau) - \langle n(\tau) | n', 0 \rangle) \rangle =
\end{aligned} \tag{4.30}$$

⁸оскільки $N^*(t) \in \{0, 1, \dots, N\}$.

$$\begin{aligned}
&= \sum_{\substack{0 \leq n_1 \leq N \\ 0 \leq n_2 \leq N}} (n_2 - \langle n(t + \tau)[n', 0] \rangle)(n_1 - \langle n(\tau)[n', 0] \rangle) \times \\
&\quad \times P(n_2, t + \tau; n_1, \tau | n', 0),
\end{aligned}$$

де $P(n_2, t + \tau; n_1, \tau | n', 0)$ — імовірність того, що $[N^*(t + \tau) = n_2] \wedge [N^*(\tau) = n_1]$, якщо $N^*(0) = n'$. З врахуванням (4.29), очевидно

$$P(n_2, t + \tau; n_1, \tau | n', 0) = P(n_2, t | n_1, 0)P(n_1, \tau | n', 0).$$

Враховуючи останнє співвідношення і (4.27), маємо замість (4.30)

$$\begin{aligned}
&c(t + \tau, \tau) = \\
&= \sum_{\substack{0 \leq n_1 \leq N \\ 0 \leq n_2 \leq N}} n_1 n_2 P(n_2, t | n_1, 0) P(n_1, \tau | n', 0) - \quad (4.31) \\
&\quad - \langle n(t + \tau)[n', 0] \rangle \langle n(\tau)[n', 0] \rangle = \\
&= \sum_{0 \leq n_1 \leq N} n_1 \left(n_1 e^{-\gamma t} + N \frac{\kappa_2}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}) \right) P(n_1, \tau | n', 0) - \\
&\quad - \langle n(t + \tau)[n', 0] \rangle \langle n(\tau)[n', 0] \rangle.
\end{aligned}$$

Враховуючи (4.27) ще раз, маємо з (4.31):

$$\begin{aligned}
 c(t + \tau, \tau) &= e^{-\gamma t} \langle (n(\tau))^2 [n', 0] \rangle + \\
 &+ N \frac{\kappa_2}{\gamma} (1 - e^{-\gamma t}) \langle n(\tau) [n', 0] \rangle - \\
 &- \langle n(t + \tau) [n', 0] \rangle \langle n(\tau) [n', 0] \rangle.
 \end{aligned} \tag{4.32}$$

Під усталеною, або стаціонарною кореляційною функцією $c(t)$ розуміється наступна границя:

$$c(t) = \lim_{\tau \rightarrow \infty} c(t + \tau, \tau).$$

Використавши (4.28) і (4.32), маємо

$$\begin{aligned}
 c(t) &= \\
 &= e^{-\gamma t} \left(N \frac{1}{1 + q} + N(N - 1) \frac{1}{(1 + q)^2} \right) + \\
 &+ \left(N \frac{\kappa_2}{\gamma} \right)^2 (1 - e^{-\gamma t}) - \left(N \frac{\kappa_2}{\gamma} \right)^2 = \\
 &= \frac{\kappa_1 \kappa_2}{\gamma^2} N e^{-\gamma t},
 \end{aligned} \tag{4.33}$$

де $q = \kappa_1 / \kappa_2$.

Виконавши перетворення Фур'є кореляційної функції $c(t)$, одержимо спектр процесу $N^*(t)$:

$$S(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} e^{-i\omega t} c(t) dt = N \frac{\kappa_1 \kappa_2}{\pi \gamma} \cdot \frac{1}{\gamma^2 + \omega^2}. \quad (4.34)$$

4.5.2. Аппроксимация шума (4.34) білим шумом.

Функції (4.33), (4.34) характеризують корельований шум, але час релаксації кореляцій $1/\gamma$, значно менший ніж час t , потрібний для здійснення елементарного акту за участю молекул X . Звідси випливає що підсистема (4.1), (4.2) буде сприймати шум системи (4.3) як некорельований, інтенсивність якого забезпечує спектральну густину (4.34) при $\omega = 0$. Отже, з погляду впливу на $[X]$, замість стохастичного процесу $n(t) - \langle n \rangle$ можна розглянути "білий шум" наступного вигляду:

$$\left(\frac{2\kappa_1 N^*}{\gamma^2} \right)^{1/2} \xi(t), \quad (4.35)$$

де $\langle \xi(t) \rangle = 0$;

$\langle \xi(t) \xi(0) \rangle = \delta(t)$. Математично послідовне інкорпорування шуму (4.35) в рівняння (4.11) вимагає розгляду відповідного стохастичного диференціального рівняння (СДР). Приймаючи інтерпретацію СДР в концепції Іто, скористаємось зв'язком між СДР і рівнянням Фоккера-Планка [143, п. 4.3.4] і випишемо відразу еквівалентне рівняння Фоккера-Планка:

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial (U'(x) P(x, t))}{\partial x} + D \frac{\partial^2 P(x, t)}{\partial x^2} \quad (4.36)$$

де прийнято позначення $x = [X]$, $P(x, t) = P(x, t | x', t')$,

$$U(x) = - \int^x F(y) dy,$$

$$D = \frac{k_2^{+2} c^{*2} \kappa_1}{N^* \gamma^2}, \quad N^* = c^* V, \quad c^* = [C^*]. \quad (4.37)$$

4.6. Середній час чекання першого переключення

Припустимо, що розглядувана система перебуває в своєму стійкому стані $[X]_1$. У випадку детерміністичної еволюції стан $[X]_1$ може підтримуватись як завгодно довго. Збільшення керуючого параметра $[C^*]$ на величину $\Delta c^* \geq F(x_0)$, де x_0 — точка мінімуму функції $F(x)$, приведе до перемикання в стан $[X]_3$. За наявності шуму (4.7) існує відмінна від нуля імовірність перемикання без зовнішнього впливу. Середній час очікування першого перемикання позначимо $\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}$.

Для оцінки величини $\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}$ через параметри рівняння (4.8) припустимо, що "потенціал" $U(x)$ має добре виявлений максимум:

$$(U(x_2) - U(x_1))/D \gg 1,$$

$$(U(x_2) - U(x_3))/D \gg 1, \quad x_{1,2,3} \equiv [X]_{1,2,3}.$$

У цьому випадку діє наближення Арреніуса [143]

$$\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3} = 2\pi |U''(x_1)U''(x_2)|^{-2} \exp(U_{1,2}/D), \quad (4.38)$$

де $U_{1,2} = U(x_2) - U(x_1)$.

4.7. Чутливість щодо зовнішніх впливів

Припустимо, що деякий зовнішній вплив на молекули викликає мале збільшення Δc^* концентрації c^* : $\Delta c^*/c^* \ll 1$. Якщо c^* змінюється, то змінюється $\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}$. Будемо твердити, що система має високу чутливість, якщо малий приріст Δc^* викликає значне зменшення часу очікування перемикавання: $\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}(c^*)/\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}(c^* + \Delta c^*) \gg 1$. Нехай Δc^* настільки мале, що справджується нерівність

$$k_2^+ \Delta c^* \ll -F(x_0). \quad (4.39)$$

Припустимо також, що точка перегину функції $F(x)$ розташована не нижче осі x . Тоді з (4.39) випливає нерівність

$$k_2^+ \Delta c^* \ll (x_2 - x_1) |F'(x_i)|, i = 1, 2. \quad (4.40)$$

Це саме припущення дозволяє чекати, що парабола, яка проходить через точки $(x_1; 0)$, $(x_2; 0)$, $((x_1 + x_2)/2; F(x_0))$, має

бути доброю апроксимацією функції $F(x)$ при обчисленні площі під кривою на сегменті $[x_1; x_2]$. Звідси одержуємо наближений вираз для $U_{1,2}$:

$$U_{1,2} = \frac{2}{3} F(x_0)(x_1 - x_2). \quad (4.41)$$

Для спрощення кінцевих виразів цього розділу припустімо, що задовольняються такі нерівності:

$$(x_2 - x_1)/c^* \leq 1, \quad (4.42)$$

$$\kappa_1/\kappa_2 \geq 2. \quad (4.43)$$

Відповідно до (4.38) $\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}$ може змінитись за рахунок зміни передекспоненційного множника, так і показника степеня. Зміна величин $U''(x_i)$ викликана зміщенням точок спокою x_i , спричиненим заміною $F(x) \rightarrow F(x) + k_2^+ \Delta c^*$. Зміщення Δx_i оцінюються в першому порядку по Δc^* :

$$\Delta x_i = -k_2^+ \Delta c^* / F'(x_i). \quad (4.44)$$

Оцінка $|\Delta x_i| \ll (x_2 - x_1)$, яка випливає з (4.40), (4.44), дозволяє знехтувати зміною передекспоненційного множника. Показник експоненти в (4.38) змінюється завдяки зміні як D , так і $U_{1,2}$: $D \rightarrow D + \Delta D$, $U_{1,2} \rightarrow U_{1,2} + \Delta U$. З точністю до першого порядку по Δc^* маємо

$$\Delta U = (x_1 - x_2) k_2^+ \Delta c^*, \quad (4.45)$$

$$\Delta D = D(1 - 2\kappa_2/\kappa_1)\Delta c^*/c^*. \quad (4.46)$$

Для доведення останнього співвідношення запишемо коефіцієнт диффузії D у вигляді

$$D = \frac{k_2^{+2}\kappa_1}{N}c^2\frac{\kappa_2}{\gamma^3}, \quad (4.47)$$

де $c = [C^*] + [C]$. Вважається, що приріст c^* виникає в результаті збільшення швидкості κ_2 , оскільки

$$c^* = \frac{\kappa_2}{\gamma}c \quad (4.48)$$

Беручи перший дифференціал по κ_2 від (4.47) маємо

$$\Delta D = D\frac{\kappa_1 - 2\kappa_2}{\gamma} \cdot \frac{\Delta\kappa_2}{\kappa_2}. \quad (4.49)$$

З іншого боку, беручи перший дифференціал по κ_2 від (4.48) маємо

$$\frac{\Delta c^*}{c^*} = \frac{\Delta\kappa_2}{\kappa_2} \cdot \frac{\kappa_1}{\gamma}.$$

Підставивши останнє в (4.49) одержимо (4.46).

Зауважимо, що завдяки (4.43) величини (4.45) і (4.46) впливають на $\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}$ в одному і тому ж напрямку. Використовуючи (4.41), (4.45), (4.46) і залишаючи тільки перший порядок Δc^* в експоненті, маємо

$$\begin{aligned} & \frac{\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}(c^*)}{\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}(c^* + \Delta c^*)} = \\ & = \exp \left(\frac{1}{D}(x_2 - x_1) \frac{\Delta c^*}{c^*} \left(k_2^+ c^* + \frac{2}{3} |F(x_0)| (1 - 2\kappa_2/\kappa_1) \right) \right) \end{aligned} \quad (4.50)$$

Ми можемо вважати, для визначеності, що в (4.43) має місце рівність або просто знехтувати другим доданком в (4.35), зменшуючи остаточний ефект. В результаті маємо з (4.37), (4.42), (4.50)

$$\frac{\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}(c^*)}{\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}(c^* + \Delta c^*)} \approx \exp \left(\frac{3}{2} N^* \frac{\gamma}{k_2^+} \cdot \frac{\Delta c^*}{c^*} \right). \quad (4.51)$$

(Тут використано рівність в (4.43).)

Припущення стосовно швидкостей реакцій дають

$$\frac{\gamma}{k_2^+} \gg 1. \quad (4.52)$$

Беручи останнє до уваги разом з (4.10) і числовими оцінками табл.4.1, з (4.51) отримуємо що надзвичайно мала зміна концентрації може істотним чином змінити швидкість перемикання. Дуже великі відношення в (4.51) означають, що при відсутності зовнішнього впливу перемикання неможливе, а мінімальний вплив викликає негайне перемикання.

4.8. Функція відгуку та селективність

У даному розділі вважаємо, що зовнішній вплив, здатний змінити рівновагу реакції (4.3), характеризується (при незмінній інтенсивності) деяким параметром ω . Зокрема, ω може означати частоту зовнішнього ЕМП. Як наслідок, Δc^* і $\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}$ залежатимуть від ω . Нехай молекули C^* мають мінімальну селективність, тобто функція $\Delta c^*(\omega)$ має максимум при деякому значенні ω . Нормована функція відгуку окремої молекули має вигляд

$$\nu(\omega) = \frac{(c^* + \Delta c^*(\omega))}{(c^* + \Delta c^*(\omega_{\max}))}.$$

Нормована функція відгуку кооперативного ансамблю визначається так:

$$\mu(\omega) = \frac{\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}(c^* + \Delta c^*(\omega_{\max}))}{\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}(c^* + \Delta c^*(\omega))}.$$

Для отримання зв'язку між двома функціями скористаємось (4.51) з $\Delta c^*(\omega)$ і $\Delta c^*(\omega_{\max})$ замість Δc^* . В результаті з точністю до першого порядку по $\Delta c^*/c^*$ отримуємо

$$\mu(\omega) = (\nu(\omega))^P, \quad (4.53)$$

де $P = 3N^*\gamma/(2k_2^+)$. З табл.4.1 і (4.52) випливає, що показник P може набувати досить великих значень. У цьому випадку незначний максимум функції $\nu(\omega)$ проявиться гострим резонансно-подібним максимумом функції $\mu(\omega)$ (Рис. 4.3). Даний ефект можна охарактеризувати зменшенням напівширини функції відгуку. Нехай B_m і B_e — напівширини функцій відгуку молекули і ансамблю відповідно. З (4.53) одержується така оцінка

$$\mathbf{B}_e = \mathbf{B}_m / ((1 - \nu_0)P)^{1/2}, \quad (4.54)$$

де $\nu_0 = c^*/(c^* + \Delta c^*(\omega_{\max}))$ — нормований рівень власного шуму окремої молекули.

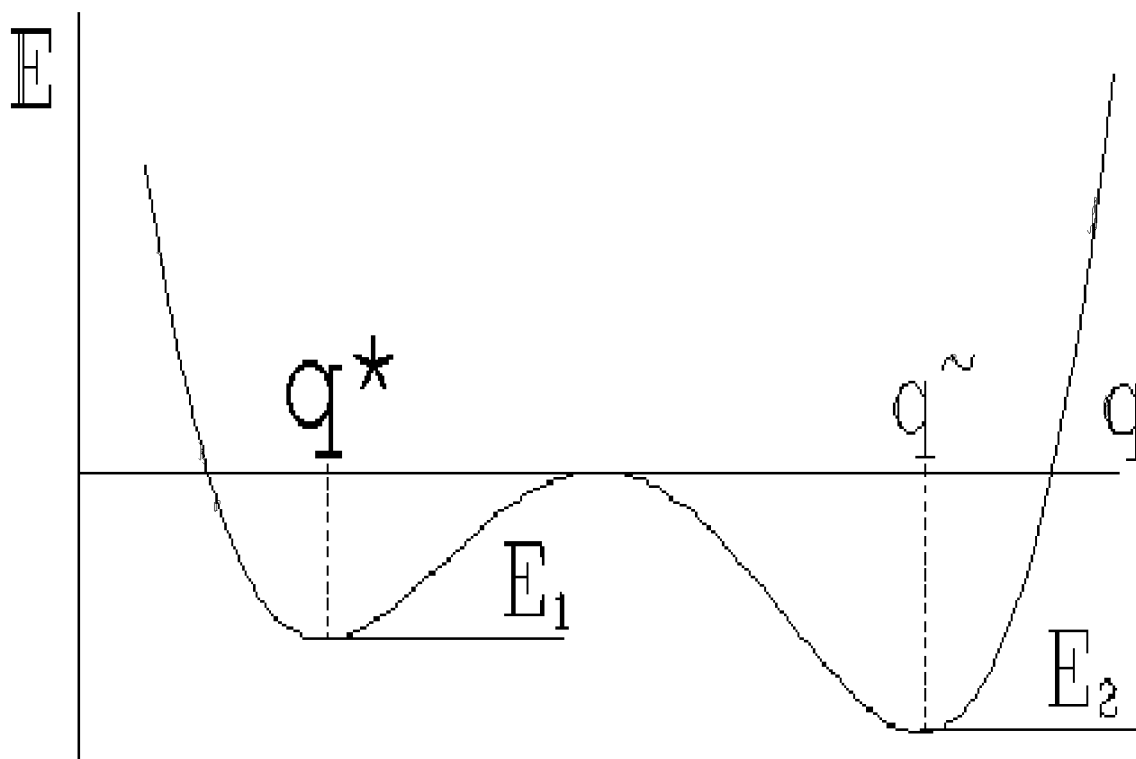


Рис. 4.2: Залежність потенціальної енергії від координати реакції для реакції (4.3).

4.9. Мікрохвильове поле

Розглянемо ситуацію коли константи швидкості κ_1 , κ_2 формуються в процесі конформаційних переходів в деякому конформаційному потенціалі $E(q)$, де q — координата реакції ($C^* \leftrightarrow C^\sim$), Рис. 4.2. У цьому випадку формула Арреніуса дає

$$\kappa_i = A_i \exp(-E_i/(k_B T)), \quad i = 1, 2.$$

Малі коливання молекули $C^\sim$ в околі координати $q^\sim$ розглядатимемо як лінійні. Нехай власна частота, маса, добротність осцилятора дорівнюють відповідно ω_0 , m , Q . Зв'язок осцилятора з ЕМП здійснюється через заряд e (при фізіологічній температурі коливання в мікрохвильовому діапазоні можуть роз-

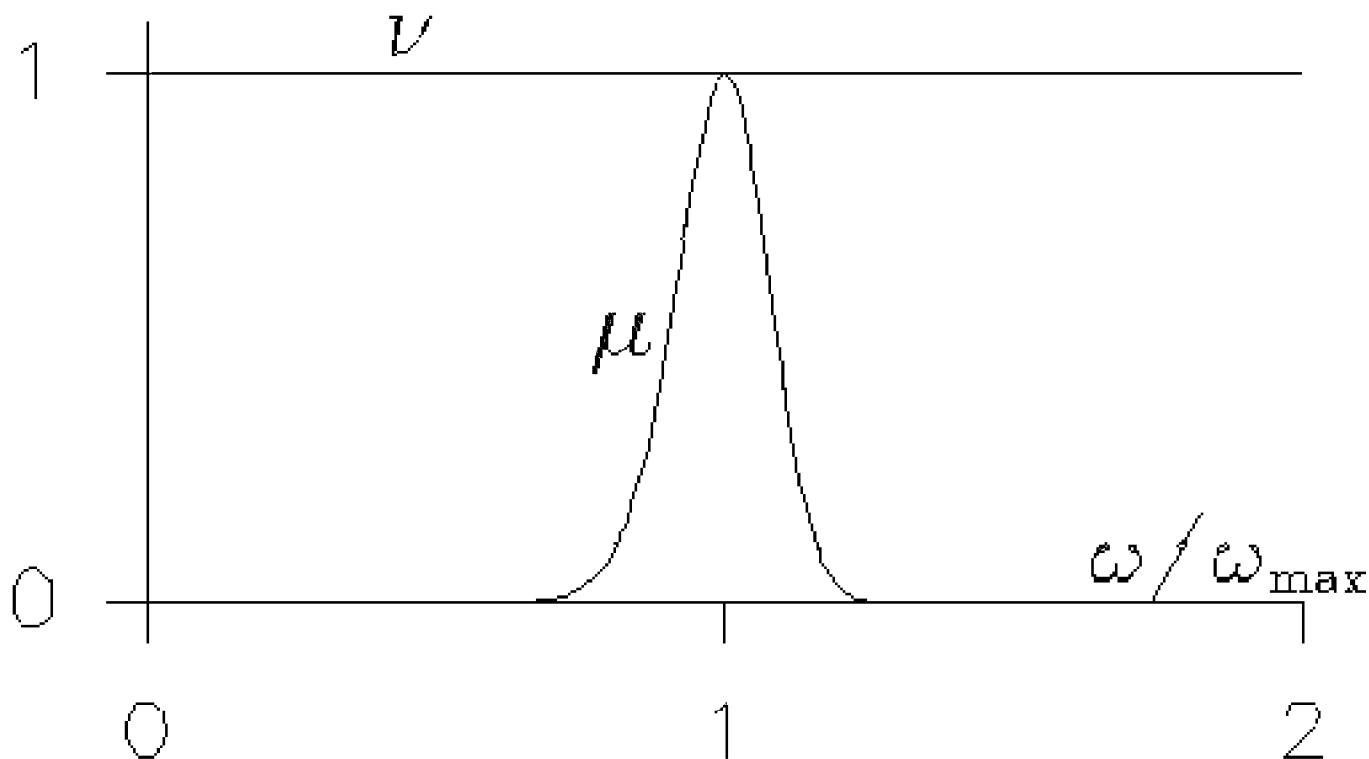


Рис. 4.3: Хід функцій відгуку окремої молекули (ν) та кооперативного ансамблю (μ). Криві розраховано на основі чисельних даних п. 4.9.. Показник експоненти P в формулі (4.53) взято рівним 10^{10} згідно з оцінками п. 4.3. і припущенням (4.52). Графік ν виглядає як горизонтальна пряма лінія в даному масштабі. Крива r на мал. 4.1 репрезентує цю криву (ν), якщо на мал. 4.1 покласти $A = 0.999999955$, $B = 0.999999985$.

глядатись як класичні). Якщо ЕМП відповідає максимальному зв'язку, тобто має частоту ω_{max} , то осцилятор спроможний в такому полі накопичити максимальну енергію ΔE :

$$\Delta E = IZQ^4/(Q^2 - 0,25), \quad (4.55)$$

де I — інтенсивність поля;

$Z = (378 \text{ Ом}) \cdot e^2 / (m\omega_0^2)$ — фактор, який характеризує зв'язок осцилятора з полем. Для малих накопичених енергій, ΔE можна інтерпретувати як величину, на яку зменшується енергія активації E_2 . В результаті змінююся константа $\kappa_2 \rightarrow \kappa_2 \exp(\Delta E / k_B T)$ і концентрація $c^* \rightarrow c^* + \Delta c^*$. З точністю до першого порядку по $\Delta E / (k_B T)$ маємо

$$\Delta c^* / c^* = 2\Delta E / (3k_B T) \quad (4.56)$$

(використано рівність в (4.43)). Для чисельного прикладу розглянемо такі величини: маса осцилятора $m = 200$ а. о. м., заряд осцилятора $e = 3e$, власна частота осцилятора $\omega_0 / 2\pi = 1$ ГГц, $Q = 1$, $I = 1$ мВт/см², $T = 310$ К. Для вказаних значень рівняння (4.55), (4.56) дають

$$\Delta E \approx 2.6 \cdot 10^{-28} \text{ J}, \quad \frac{\Delta E}{(k_B T)} \approx 6 \cdot 10^{-8}, \quad (4.57)$$

$$\Delta c^* / c^* \approx 4 \cdot 10^{-8}. \quad (4.58)$$

звідки видно, що вплив ЕМП на рівні окремої молекули, або, що

те саме, на рівні некооперативного ансамблю молекул неістотній. Для оцінки чутливості кооперативного ансамблю скористаємось формулами (4.51), (4.58) і оцінками п.4.3.:

$$\frac{\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}(I = 0)}{\mathbf{T}_{1 \rightarrow 3}(I = 1 \text{ мВТ/см}^2)} \sim \exp(10^8). \quad (4.59)$$

Одержана величина⁹ означає, що можлива ситуація, коли за відсутності поля система перебуває в стані $[X]_1$ як завгодно довго, а слабке поле викликає негайне переключення в стан $[X]_3$. Селективність відгуку кооперативної системи оцінюється на основі (4.54), де покладено

$$1 - \nu_0 = \frac{2}{3} \Delta E(\omega_{max}) / (k_B T)$$

з точністю до першого порядку по $\Delta E / (k_B T)$. Використавши (4.57) знаходимо, що резонансність відгуку кооперативної системи може бути охарактеризована добротністю $Q = 10^4$. Зауважимо також істотне зниження рівня власних шумів в кооперативній системі, як це можна побачити на мал. 4.3.

4.10. Хеморецепторний нейрон

В даному підрозділі розглянуто спрощений варіант запропонованого вище механізму підвищення селективності, котрий допускає одержати кінцевий висновок не вдаючись до наближень.

Важливим фактором виживання біологічних об'єктів в оточуючому середовищі є точність сприйняття інформації про зовнішній світ через органи чуттів (сенсори, або аналізатори). Ко-

⁹Вважається, що нерівність (4.52) реалізована у вигляді $\gamma/k_2^+ = 10^3$.

жен сенсор має дві головні характеристики. Це модальність та дискримінаційна здатність. Модальність сенсора визначається фізичним типом сигналів, для яких він призначений, наприклад, світлові, звукові, хімічні, теплові та ін. Під дискримінаційною здатністю, або селективністю, розуміється здатність сенсора розрізняти сигнали певної модальності за їх якістю та інтенсивністю¹⁰. Наприклад, слуховий аналізатор (вухо в поєднанні із слуховими центрами мозку) здатен розрізняти сигнали за висотою тону та інтенсивністю звуку. Дослідження функціонування конкретних органів чуттів свідчать, що висока дискримінаційна здатність індивідуума формується на протязі всього тракту нейронної обробки сигналів певної модальності [155]. Це проявляється, зокрема, в більш високій дискримінаційній здатності індивідуума порівняно із селективністю поодиноких нейронів, розташованих на початковій ділянці відповідного сенсорного тракту [133].

В той же час первинні (рецепторні) нейрони кожного сенсорного тракту повинні мати деяку початкову селективність, без якої неможливе формування високої селективності в вищих відділах сенсорної системи. Деякі рецепторні нейрони, зокрема рецепторні нейрони нюху, мають на частині своєї поверхні, експонованій в оточуюче середовище, значну кількість рецепторних молекул, котрі здатні тимчасово зв'язувати цілком певні хімічні молекули (запахи), розчинені в повітрі [14] (Рис. 4.4). В результаті зв'язування окремою рецепторною молекулою відповідного запаху відкривається один або декілька йонних каналів в мембрані рецепторного нейрона. Струм через відкриті канали ви-

¹⁰ Відповідні характеристики називаються селективністю та (диференціальною) чутливістю

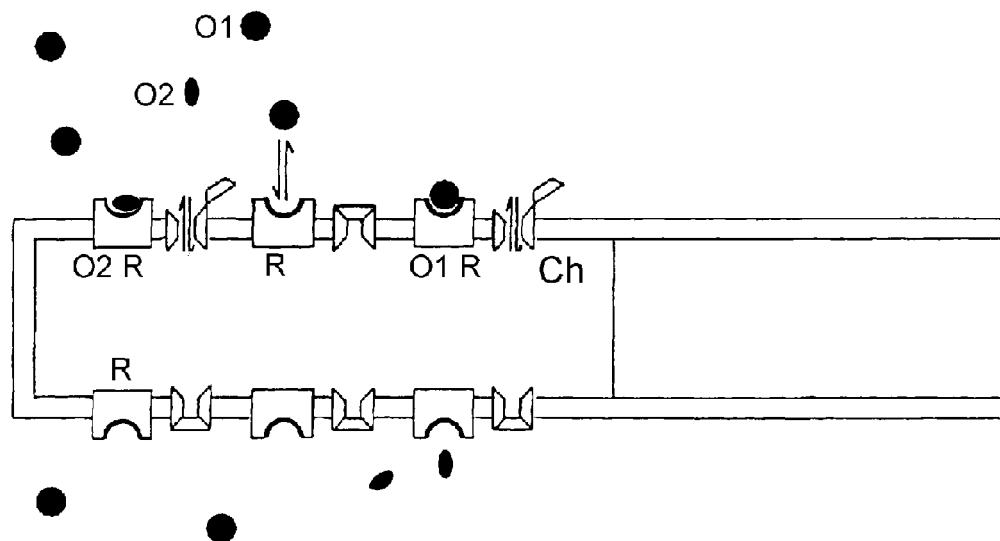


Рис. 4.4: Схематична конструкція хеморецепторного нейрона (модифіковано з J.-P. Rospars et al., *J. Comput. Neurosci.* **3**, 51-72 (1996)). O_1 , O_2 — молекули запаху; R — рецепторна молекула; Ch — йонний канал.

кликає деполяризацію рецепторного нейрона. Якщо кількість відкритих каналів перевищує певне порогове значення, то деполяризація виявляється достатньою для збудження рецепторного нейрона, котрий посиляє нервовий імпульс до вторинних нейронів сенсорного тракту. Селективність рецепторного нейрона формується на рівні окремої рецепторної молекули. Відомо [156], що існує значна кількість різних типів рецепторних молекул, призначених для реєстрації різних компонентів запаху. Окрема рецепторна молекула має більшу спорідненість до одного запаху і меншу — до іншого. Це проявляється в нерівних ймовірностях p_1 , p_2 ($p_1 \neq p_2$) зв'язування запахів O_1 , O_2 , при умові їх пред'явлення в рівних концентраціях. Селективність рецепторної молекули по відношенню до O_1 , O_2 може бути охарактеризована відношенням

$$\nu = \frac{p_1}{p_2}. \quad (4.60)$$

Пара ймовірностей (p_1, p_2) є аналогом функції відгуку в радіотехніці (якщо вважати індекси 1, 2 аналогами двох різних частот радіохвилі). Ймовірності p_1, p_2 можуть також відрізнятись коли єдиний запах O_1 пред'являється в двох різних концентраціях. В цьому випадку можна говорити про диференціальну чутливість.

Коли рецепторний нейрон знаходиться під дією запаху певного типу в певній концентрації, то він збуджується і посиляє імпульси (генерує спайки) з певною ймовірністю. Однією з причин стохастичності процесу збудження рецепторного нейрона є статистична фізика процесу зв'язування і звільнення його рецепторних молекул. Нехай $\mathbf{P}_1$ ($\mathbf{P}_2$) — ймовірність генерації в довільний момент при пред'явленні запаху $O_1(O_2)$. Під дискримінаційною здатністю μ поодинокого рецепторного нейрона по відношенню до стимулів O_1, O_2 будемо розуміти відношення

$$\mu = \frac{\mathbf{P}_1}{\mathbf{P}_2}. \quad (4.61)$$

Пара ймовірностей $(\mathbf{P}_1, \mathbf{P}_2)$ також є аналогом радіотехнічної функції відгуку, але для цілого нейрона.

Метою даного розділу є порівняння селективності рецепторного нейрона з селективністю його рецепторних молекул. Описані вище особливості рецепторного нейрона, а саме, наявність великого ансамблю рецепторних молекул та необхідність

зв'язати певне порогове число рецепторних молекул для генерації спайку, забезпечують можливість функціонування описаного вище в даному розділі кооперативного механізму підвищення селективності в ансамблі з порогом. Розглянутий нижче біноміальний варіант даного механізму дозволяє одержати математично строгу оцінку ефекту підвищення селективності не вживаючи додаткових припущень.

4.10.1. Постановка задачі. Розглянемо рецепторний нейрон, котрий заселяють рецепторні молекули певного типу в кількості N . Молекули запахів O_1, O_2 здатні зв'язуватись з рецепторними молекулами. Якщо кількість рецепторних молекул, котрі зв'язали O_1 або O_2 , не менше N_0 , де $N_0 \leq N$, то нейрон генерує імпульс. Ймовірність генерації визначається стохастичними процесами зв'язування і звільнення рецепторної молекули. Останні відбуваються згідно з хімічною реакцією



де O — один з запахів;

R — рецепторна молекула;

k_+, k_- — константи швидкостей прямої і зворотної реакцій. При пред'явленні запаху O в певній концентрації, $[O]$, після встановлення рівноваги ймовірність окремії рецепторній молекулі бути зв'язаною обчислюється за формулою¹¹

¹¹Подамо короткий вивід формули (4.63). З одного боку, схема реакцій (4.62) означає, що еволюція спостережуваної (макроскопічної) концентрації зв'язаних рецепторних молекул $[OR]$ описується рів-

$$p = \frac{1}{1 + \frac{[O]_{1/2}}{[O]}}, \quad (4.63)$$

де $[O]_{1/2} = k_-/k_+$. Оскільки константи k_+ , k_- різні для O_1 , O_2 , то формула (4.63) дає різні значення, p_1 , p_2 , що і означає наявність селективності у окремої рецепторної молекули. Ймовірність знайти одночасно k рецепторних молекул в зв'язаному стані дається біноміальним розподілом. Потрібно порівняти селективність нейрону, означену в (4.61), з селективністю рецепторної молекули, означеної в (4.60), маючи в якості параметрів числа N , N_0 , p_1 , p_2 .

4.10.2. Математична оцінка. За припущенням ймовірність знайти точно k рецепторних молекул зв'язаними з молекулами запаху O_i , $\mathbf{P}_i\{k\}$ дається біноміальним розподілом [152]

$$\mathbf{P}_i\{k\} = C_N^k p_i^k (1 - p_i)^{N-k}, \quad i = 1, 2, \quad (4.64)$$

нянням

$$\frac{d[OR]}{dt} = k_+[O][R] - k_-[OR]. \quad (*)$$

В рівновазі часова похідна зникає і (*) дає для дольової концентрації

$$c \equiv \frac{[OR]}{[R] + [OR]} = \frac{1}{1 + \frac{[O]_{1/2}}{[O]}}.$$

З іншого боку, спостережувану дольову концентрацію можна знайти усередненням всіх можливих дольових концентрацій $\{\frac{0}{N}, \frac{1}{N}, \frac{2}{N}, \dots, \frac{N}{N}\}$ за біноміальним розподілом (4.64)

$$c = \sum_{0 \leq k \leq N} C_N^k p^k (1 - p)^{N-k} \cdot \frac{k}{N} = p.$$

Останнє доводить (4.63).

де p_i — ймовірність, що певна рецепторна молекула зв'язана при пред'явленні запаху O_i ;

N — повне число ідентичних рецепторних молекул в нейроні. Припущення (4.64) справедливе коли ймовірності зв'язування окремих рецепторних молекул незалежні. Нехай ймовірності p_1 , p_2 зв'язування двох різних запахів O_1 , O_2 , пред'явлених в рівних концентраціях, задовільняють нерівність

$$p_1 < p_2. \quad (4.65)$$

Тоді ймовірність досягнення порогу N_0 генерації спайку дається виразом

$$\mathbf{P}_i = \sum_{N_0 \leq k \leq N} \mathbf{P}_i\{k\}, \quad i = 1, 2, \quad (4.66)$$

або

$$\mathbf{P}_i = \sum_{N_0 \leq k \leq N} C_N^k p_i^k (1 - p_i)^{N-k}, \quad i = 1, 2. \quad (4.67)$$

Перепишемо (4.67) для $i = 1$ в наступній формі:

$$\mathbf{P}_1 = p_1^{N_0} \sum_{N_0 \leq k \leq N} C_N^k p_2^{k-N_0} (1 - p_2)^{N-k} L_k, \quad (4.68)$$

де

$$L_k = \left(\frac{p_1}{p_2}\right)^{k-N_0} \left(\frac{1-p_1}{1-p_2}\right)^{N-k}.$$

Завдяки (4.65) L_k приймає найменше значення при $k = N_0$:

$$L_{N_0} = \left(\frac{1-p_1}{1-p_2}\right)^{N-N_0}. \quad (4.69)$$

З (4.68), (4.69) маємо для $\mathbf{P}_1$:

$$\mathbf{P}_1 > \frac{p_1^{N_0}}{p_2^{N_0}} \cdot \mathbf{P}_2 \cdot \left(\frac{1-p_1}{1-p_2}\right)^{N-N_0}. \quad (4.70)$$

Скориставшись означеннями (4.60), (4.61) перепишемо (4.70) в наступному вигляді

$$\mu > \nu^{N_0} \cdot \left(\frac{1-p_1}{1-p_2}\right)^{N-N_0}. \quad (4.71)$$

Згідно з нерівністю (4.65) подамо $\nu = p_1/p_2$ у вигляді

$$\nu = 1 + \epsilon, \quad \epsilon > 0. \quad (4.72)$$

(4.72) дозволяє переписати (4.71) в наступному вигляді

$$\mu > (1 + \epsilon)^{N_0} \left(1 - \epsilon \frac{p_2}{1-p_2}\right)^{N-N_0},$$

або

$$\mu > \exp \left(N_0 \ln(1 + \epsilon) + (N - N_0) \ln \left(1 - \epsilon \frac{p_2}{1-p_2}\right) \right). \quad (4.73)$$

Для подальшого перетворення (4.73) скористаємось нерівністю

$$\ln(1+x) \geq \frac{x}{1+x}, \quad (4.74)$$

справедливою для всіх x , котрі задовільняють умову

$$x > -1. \quad (4.75)$$

З (4.73), (4.74) маємо (умова (4.75) справджується для обох логарифмів в (4.73) завдяки (4.65))

$$\begin{aligned} \mu &> \exp \left(N_0 \frac{\epsilon}{1+\epsilon} + (N - N_0) \frac{-\frac{\epsilon p_2}{1-p_2}}{1 - \frac{\epsilon p_2}{1-p_2}} \right) = \\ &= \exp \left(N \frac{\epsilon}{1+\epsilon} \left(q - \frac{1+\epsilon}{\epsilon} (1-q) \frac{\frac{\epsilon p_2}{1-p_2}}{1 - \frac{\epsilon p_2}{1-p_2}} \right) \right) = \\ &= \exp \left(N \frac{\epsilon}{1+\epsilon} \left(q - (1-q) \frac{p_1}{1-p_1} \right) \right) = \\ &= \exp \left(N \frac{\epsilon}{1+\epsilon} \cdot \frac{q-p_1}{1-p_1} \right). \end{aligned}$$

Отже

$$\mu = \frac{\mathbf{P}_1}{\mathbf{P}_2} > \exp \left(N \left(1 - \frac{1}{\nu} \right) \frac{q-p_1}{1-p_1} \right), \quad (4.76)$$

де

$$q = \frac{N_0}{N}.$$

4.10.3. Аналіз одержаної оцінки. Розглянуто ймовірносну модель взаємодії запахів з рецепторним нейроном, коли кількість зв'язаних з молекулами запаху рецепторних молекул дається біноміальним розподілом в будь-який момент часу. Більш реалістичний підхід повинен базуватись на стохастичному процесі народження-знищення згідно з (4.62), як це зроблено вище для моделі Шльогля. Розглянуто простий механізм генерації імпульсу: вважається, що рецепторний нейрон генерує імпульс відразу по досягненні порогового числа зв'язаних рецепторних молекул, а тривалість імпульсу — нульова. Більш реалістична модель повинна включати процеси зарядження і розрядження мембранної ємності та скінченну тривалість імпульсу.

Зауважимо, що оцінка (4.76) є прямим наслідком постановки задачі (4.60), (4.61), (4.64), (4.65), (4.66) без додаткових припущень. Границі застосування оцінки (4.76) мають наступний вигляд

$$\begin{cases} 0 < N_0 \leq N \\ 0 < p_2 < p_1 < 1. \end{cases} \quad (4.77)$$

Нас цікавить ситуація, коли μ зростає з зростанням N . Згідно з (4.76) це можливо коли

$$N_0 > Np_1. \quad (4.78)$$

Остання умова означає, що порогове число зв'язаних рецепторних молекул, необхідне для збудження рецепторного нейрона має перевищувати середнє число зв'язаних рецепторних

Таблиця 4.2: Величини, використані для числових оцінок.

	N	N_0	ν
1	200	50	1.2
2	400	100	1.2
3	600	150	1.2

молекул¹² при пред'явленні O_1 . Якщо (4.78) не виконується, то оцінка (4.76) не гарантує підвищення селективності.

Для ілюстрації ефективності розглянутого механізму підвищення селективності виконано чисельні розрахунки μ в залежності від p_1 за формулами (4.61), (4.66) і нижньої оцінки μ за формулою (4.76) для чисельних значень, поданих в табл.4.2. Одержані криві зображено на Рис. 4.5

На Рис. 4.6 залежність селективності від p_1 подано разом з ймовірністю $\mathbf{P}_1$ досягнення порогу при дії більш ефективного чинника O_1 . Спільний хід кривих свідчить, що ефект підвищення селективності є суто статистичним явищем. Він не проявляється для інтенсивних стимулів ($p_1 \approx 1$), коли ймовірність досягнення порогу висока ($\mathbf{P}_1 \approx 1$). Навпаки, для низьких інтенсивностей, коли для досягнення порогу потрібні досить значні флуктуації¹³, дискримінаційна здатність значно покращується.

З кінцевої формули (4.76) видно, що для рецепторного нейрона хімічних чинників цей механізм буде ефективним при виконанні певних співвідношень (4.78) між повним і пороговим чи-

¹²отже, досягнення порогу неможливе в детерміністичній картині, якщо задовільнено умову (4.78).

¹³Зауважимо, що в підході даного розділу будь-яке число зв'язаних рецепторних молекул реалізується завдяки статистичним флуктуаціям.

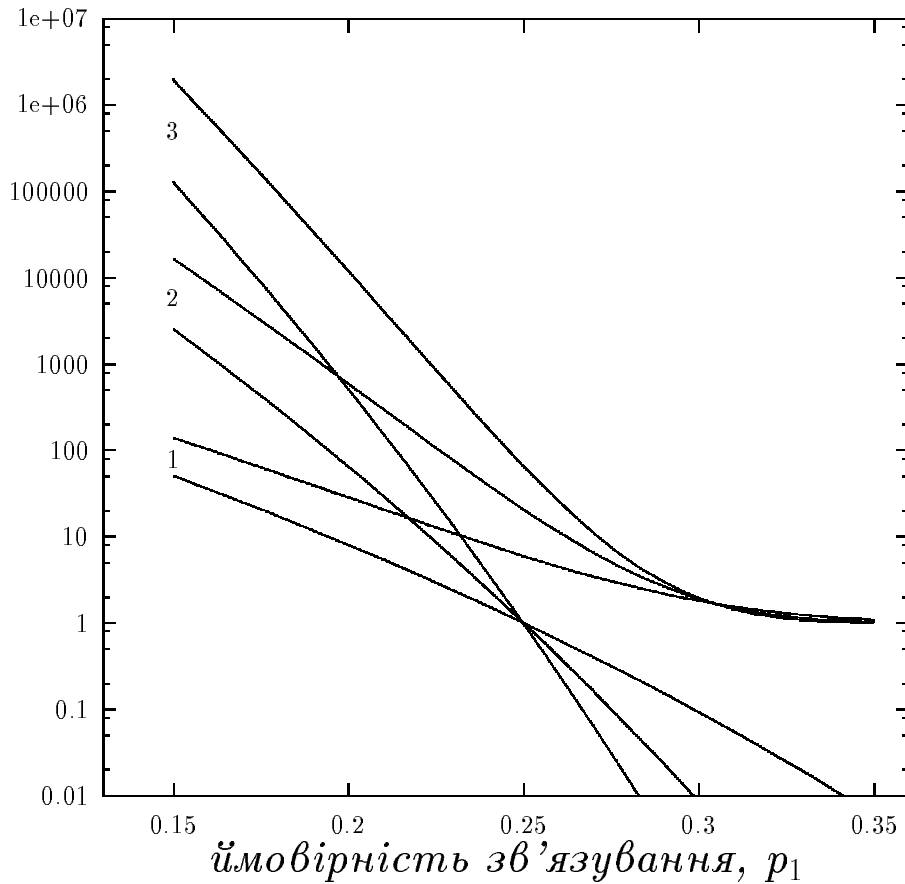


Рис. 4.5: Порівняльний хід селективності ансамблю з одержаною оцінкою (нерівність (4.76)).

Пари кривих 1, 2, 3 відповідають рядкам 1, 2, 3 табл.4.2. В кожній парі верхня крива розрахована* за точними формулами (4.61), (4.64), (4.66), а нижня — згідно з (4.76).

*Для розрахунку ймовірностей за формулами (4.61), (4.64), (4.66) було написано спеціалізовану програму на мові C++. Проблема тут полягає в тому, що в (4.66) при додаванні до суми малих доданків, останні втрачаються з-за скінченної точності представлення чисел в комп'ютері. В написаній програмі сумація виконувалась в певному порядку і здійснювався апостеріорний контроль точності.

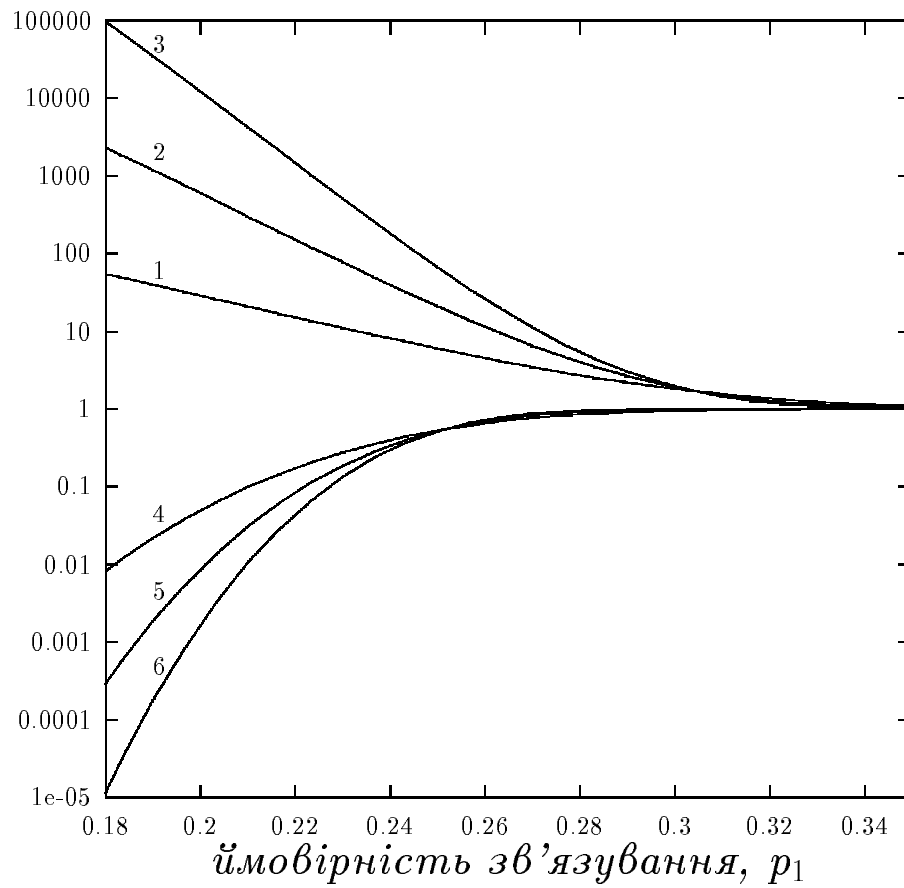


Рис. 4.6: Порівняльний хід селективності ансамблю з ймовірністю досягнення порогу. Пари кривих (1,4), (2,5), (3,6) відповідають рядкам 1, 2, 3 табл.4.2. Криві 4, 5, 6, розраховано* за формулою (4.66) для $i = 1$, криві 1, 2, 3 — ті самі, що на Рис. 4.5.

* див. зноску до Рис. 4.5.

слами рецепторних молекул та ймовірністю зв'язування окремої рецепторної молекули. Остання залежить від концентрації за формулою (4.63). Отже можна стверджувати, що рецепторний нейрон може мати селективність значно вищу ніж поодинокі рецепторна молекула, якщо запах пред'являється в малих концентраціях, коли середнє число зв'язаних рецепторних молекул нижче від порогового.

4.11. Висновки і обговорення

З викладеного вище матеріалу випливає, що високі інформаційні характеристики, а саме: чутливість, селективність і захищеність від теплового шуму, можуть бути одержані в системі, структура якої має наступні особливості:

1. ієрархічність;
2. пороговість;
3. когерентність.

Наведені структурні особливості природнім чином реалізуються в кооперативних системах з мультистабільністю. Для оцінки можливої чутливості до мікрохвильового випромінювання нетеплової інтенсивності розглянуто модельну бістабільну хімічну систему, яка має два ієрархічних рівні реєстрації сигналу. Перший — рівень одиничних рецепторних молекул, здатних змінювати конформацію під впливом поля, другий — рівень всієї системи, здатної переключатись з одного стійкого стану в інший в залежності від ситуації на першому рівні. Переключення

відбувається пороговим чином. Враховано тепловий шум при фізіологічній температурі. Когерентність у даному випадку означає, що в об'ємі системи неможливе співіснування двох стійких станів. Кількість первинних рецепторів в об'ємі когерентності є вирішальною при оцінках чутливості і селективності, які при реальних фізичних параметрах виявляються досить високими, а також для захисту від теплового шуму. Таким чином розв'язується проблема "теплових чи нетеплових" механізмів дії слабоінтенсивного ЕМП.

Розгляд проблеми проведено на прикладі модельної системи (4.1), (4.3). Проте, запропонована теорія є в значній мірі загальною, оскільки динаміка будь-якої бістабільної системи при відповідному виборі координат може описуватися рівнянням з кубічною нелінійністю типу (4.11). З іншого боку, спеціальний вигляд системи (4.1)-(4.3) разом із припущенням (4.13) забезпечує адитивність шуму (D не залежить від $[X]$), що робить обчислення більш прозорими. Загальний принцип, згідно з яким кооперативність сприяє підвищенню інформаційної якості, може відігравати певну роль при забезпеченні селективності аналізаторів біологічних об'єктів.

Останнє твердження проілюстровано в розділі 4.10., де розглядається селективність хеморецепторного нейрона в порівнянні з селективністю його рецепторних молекул.

Одержана кінцева оцінка (4.76) селективності рецепторного нейрона є математично точною. Залежність від кількості рецепторних молекул тут така сама (експоненційна) як і в формулі (4.53), що свідчить на користь запропонованого вище на основі наближених оцінок кооперативного механізму підвищен-

ня селективності в пп. 4.2.—4.9.

Розглянутий пороговий механізм сприйняття сигналів має місце в багатьох нейронних системах. Наприклад, вторинні нейрони системи нюху збуджуються лише при одержанні сигналів одночасно від багатьох рецепторних нейронів [137]. Отже, більш висока дискримінаційна здатність вторинних нейронів порівняно з рецепторними, котра спостерігається експериментально [137,138], може бути пояснена на основі розглянутого статистичного механізму. Зауважимо, що на основі даного механізму можна також пояснити аналогічне збільшення дискримінаційної здатності на вищих етапах обробки сенсорного сигналу, котре спостерігається в зоровій [139,15] та слуховій [155,135] системах.

РОЗДІЛ 5

Особливості динаміки відгуку Ходжкін-Хакслієвського нейрону на мультисинаптичні стимули

В попередніх розділах даної роботи розглянуто особливості динаміки механічних систем та кооперативних² систем з пороговим реагуванням при дії змінних в часі електричних полів. При цьому, зокрема в розд. 1-3 встановлено факт принципової залежності динаміки від форми часової залежності зовнішнього впливу. Для прояву ефектів, встановлених в цих розділах, необхідно організувати нетривіальну часову залежність зовнішнього впливу. Найпростіша часова залежність, яка може забезпечити ефекти вказаних розділів повинна складатись з не менше як двох синсоїдальних гармонік. При цьому ефекти залежать від фазових зсувів і відносних амплітуд гармонік (див. наприклад, п. 1.5.2.). Отже, зовнішній вплив для згаданих ефектів виступає не тільки в ролі енергетичного чинника, але і в ролі сигналу, оскільки амплітудно-фазові співвідношення звичайно пов'язують з інформаційним вмістом електромагнітного

¹ Матеріали цього розділу базуються на публікаціях [200–209].

² Термін “кооперативність” вживається тут як синонім терміну “синергетичність”, означеного в п. 1.10 книги [150], або на стор. 9 книги [151].

поля. В той же час, в розд. 4 встановлено ефект значного підвищення селективності і чутливості до зовнішніх впливів в кооперативних системах з пороговим реагуванням. При цьому ефекти проявляють себе вже для найпростішого монохроматичного зовнішнього впливу (п. 4.9.).

В даному розділі розглянуто модельну систему, розвинуту раніше [18] для опису динаміки збудливої мембрани нейрону. Ця модель характеризується динамічними особливостями обох розглянутих вище типів, а саме чутливістю відгуку до характеру часової залежності зовнішнього впливу і фактом підвищення чутливості внаслідок механізму кооперативності.

Математичні моделі збудливого нейрону, котрі враховують кооперативність в множині потенціал-залежних йонних каналів добре відомі. Динаміка збудливої мембрани³ при дії електричних стимулів спеціального спрощеного типу вивчалась як експериментально, так і на основі математичних моделей. При цьому спостерігається добре співпадіння теорії з експериментом, що свідчить про адекватність існуючих моделей для опису фізичних процесів при збудженні нервового імпульсу. В той же час, в природніх умовах нейрон одержує значно складніші за своєю часовою динамікою стимули, ніж згадані вище спеціальні стимули. Аналіз впливу стимулів природнього типу на динаміку збудливої мембрани не проводився по-перше, з-за математичної складності самих моделей, по-друге, з-за відсутності адекватної постановки задачі. Результати, одержані в попередніх розділах даної роботи, дозволяють сподіватись, що врахування склад-

³Під динамікою збудливої мембрани в літературі розуміють часову залежність різниці потенціалів між внутрішньою і зовнішньою поверхнями мембрани.

них часових залежностей природніх нейронних стимулів з одного боку, і кооперативності й порогового реагування, з іншого, можуть привести до нових висновків стосовно функціонування нейрону в природніх умовах. В даному розділі досліджується динаміка відгуку напруги на нейронній мембрані на електричні стимули, часова залежність яких відповідає природній ситуації. При цьому встановлено, що існуючий критерій збудження, котрий формулюється через порогову деполяризацію, потребує уточнення для розглянутих стимулів (п. 5.3.1., Рис. 5.3, 5.4). Одержані результати дозволяють також зформулювати новий критерій збудження для розглянутих стимулів (п. 5.4.2.), котрий, на відміну від існуючих критеріїв, допускає прозору інтерпретацію в термінах обробки інформації (п. 5.4.3., Рис. 5.10).

5.1. Вступ

Функціонування нейрону в якості генератора нервових імпульсів можливе завдяки електричним властивостям його мембрани. Відомо, що в стані спокою нейронна мембрана електрично поляризована, а саме, потенціал її внутрішньої поверхні дорівнює -70 мВ по відношенню до зовнішньої поверхні. В експериментах на поодиноких нервових клітинах та їх фрагментах було встановлено, що мембрана здатна генерувати нервові імпульси⁴. При штучному повільному пониженні напруги на мембрані (т.т. підвищенні її потенціалу) від -70 мВ до приблизно -50 мВ, розвивається подальше спонтанне пониження напруги (деполяризація) завдяки дії потенціалзалежних йонних каналів, вбудова-

⁴в іншій термінології — спайки, або потенціали дії.

них в мембрану. Вказані механізми забезпечують перезарядку мембрани до потенціалу $+20$ мВ. Після цього відбувається відновлення потенціалу спокою, -70 мВ. Весь процес триває біля 1 мс. В залежності від геометрії мембрани, область деполяризації розповсюджується з певною швидкістю в тому чи іншому напрямку⁵. Зокрема, процес розповсюдження області деполяризації вздовж видовженого циліндричного відростка (аксона) і є відомим явищем передачі нервового імпульсу вздовж нервового волокна [177].

В результаті експериментальних досліджень і теоретичного аналізу було запропоновано [18] систему диференціальних рівнянь еволюційного типу (відомі рівняння Ходжкіна-Хакслі, див. (5.4)-(5.9)), котра задовільно враховує фізичні процеси в мембрані і може застосовуватись для розрахунку реакції мембрани на різноманітні електричні стимули. В вищезгаданих експериментах з стимулами спеціального типу⁶ було встановлено, що спонтанна деполяризація (і спайк) виникає тоді і тільки тоді, коли пониження напруги на мембрані досягає порогової величини ~ 20 мВ. Це і є відомий критерій порогової деполяризації для генерації спайку [179].

Успіхи критерію порогової деполяризації при дії згаданих спеціальних стимулів привели до того, що реакцію нейрона на

⁵В задачі даної роботи не входить аналіз фізичних механізмів генерації нервового імпульсу. Ці механізми детально описані в оригінальних роботах [18,17] і підручниках [177,178]. Для генерації спайку істотною наявністю позитивної кооперативності в ансамблі потенціалзалежних йонних каналів. Матеріал даного розділу використовує результати цитованих робіт як вихідну позицію.

⁶Крім дуже повільних в часі примусових змін напруги, застосовувалась також примусова фіксація потенціалу на певному рівні протягом деякого часу, після чого дія стимулятора знімається (сходінко-подібні стимули). В залежності від величини потенціалу фіксації, спайк або розвивається, або ні. Інший стимул — постійний слабкий деполяризуючий струм. При цьому нейрон генерує спайки з певною частотою. Досліджується залежність частоти від сили струму.

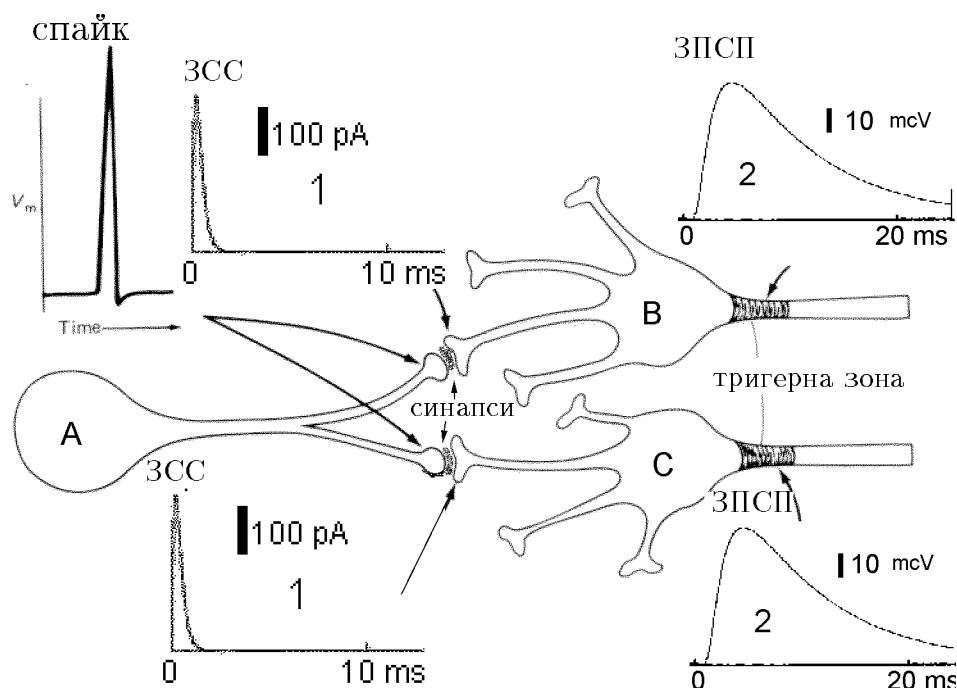


Рис. 5.1: Схема утворення поодинокого збуджуючого постсинаптичного потенціалу. А — пресинаптичний нейрон, В, С — постсинаптичні нейрони. Графіки (1) — часова залежність синаптичного струму. Інжекований заряд розповсюджується пасивним чином вздовж поверхні мембрани, що створює характерний часовий хід ЗПСП (графіки (2)) в тригерній зоні.

природні стимули також прийнято оцінювати в термінах порогової деполяризації. Природні стимули утворюються в результаті того, що нервовий імпульс від попереднього нейрона, розповсюджуючись вздовж аксона і одного з його розгалужень, досягає місця де розгалуження прикріплюється до мембрани наступного нейрона (див. Рис. 5.1). Точка прикріплення називається синапсом, а відповідні нейрони — пресинаптичним і постсинаптичним. Безпосередньо в області синапсу вплив пресинаптичного нейрона на постсинаптичний полягає в короткому імпульсі деполяризуючого струму (див. Рис. 5.2). Але процес генерації спайку запускається в так званій тригерній зоні, котра віддалена від синапсу (Рис. 5.1). В результаті передачі стимулу від синапсу до тригерної зони часова залежність стимулу в тригерній зоні приймає форму так званого збуджуючого постсинаптичного потенціалу (ЗПСП, Рис. 5.2). Отже, природній стимул має плавну часову залежність, котра включає в себе період швидкої зміни, і не належить до вищезгаданих спеціальних стимулів. Для деяких нейронів спинного мозку досить дії одного ЗПСП щоб запустити нервовий імпульс [180]. Для нейронів кори головного мозку амплітуди ЗПСП дуже малі і для запуску спайку потрібна спільна дія тисяч⁷ ЗПСП [182]. В результаті напруга в тригерній зоні міняється складним чином, котрий утворюється в результаті сумації поодиноких ЗПСП, що походять з різних синапсів. Часовий хід цих мультисинаптичних стимулів також не належить до вищезгаданих спеціальних типів, отже критерій порогу по напрузі має бути додатково перевірено для природніх стимулів. Така перевірка здійснювалась

⁷На поверхні багатьох нейронів нараховують десятки тисяч синапсів [181].

експериментально в роботах [19,20], де в якості стимулу брався поодинокий ЗПСП. В результаті було з'ясовано, що здатність ЗПСП до запуску спайку не може бути оцінена на основі принципу порогу по напрузі⁸.

Одна з цілей даного розділу — це з'ясувати в рамках моделі Ходжкіна-Хакслі, до якої міри принцип порогу по напрузі можна застосовувати для оцінки здатності мультисинаптичних стимулів до запуску спайку (п. 5.3.1., 5.4.1.).

Друга ціль — це запропонувати критерій запуску спайку, котрий враховує специфіку мультисинаптичних стимулів (п. 5.4.2.).

Для формулювання третьої цілі слід зауважити, що системи, котрі складаються з нейронів, здатні до обробки змістовної інформації. Численна література присв'ячена принципам обробки інформації в нейронних мережах. В той же час, окремим нейронам з котрих складається мережа, приписуються тільки формально-логічні функції. Такий підхід можливий в техніці, але в реальній природній ситуації існування окремих нейронів може бути виправдане наявністю в кожного з них змістовної функції в термінах реальних природніх понять. Отже, третя ціль — це запропонувати концепцію обробки інформації на рівні поодинокого нейрона в термінах реальних природніх понять (п. 5.4.3.).

Відомо, що крім збуджувальних синапсів на поверхні нейронів існують гальмівні синапси, стимул від яких викликає гіперполяризацію мембрани. Гіперполяризація погіршує умови запуску спайку при дії ЗПСП. Звичайно гальмування розгля-

⁸Тобто максимальне значення ЗПСП саме по собі не визначає однозначно здатність ЗПСП до запуску спайку — потрібно також враховувати форму ЗПСП, котра може бути різною для нейронів різної геометрії.

дається як фактор пониження частоти імпульсації нейрона. Четверта ціль даного розділу — це зформулювати роль гальмування в термінах обробки змістовної інформації (п. 5.4.3.).

5.2. Постановка задачі

Рівняння Ходжкіна-Хакслі — це система чотирьох нелінійних рівнянь (5.4-5.9). Теорія динамічних систем вчить нас, що декілька зв'язаних нелінійних рівнянь звичайно мають дуже складну динаміку. Для рівнянь Ходжкіна-Хакслі приклади такої динаміки можна знайти в [183]. Отже, існування універсального критерію для оцінки здатності стимулів загального типу до запуску спайку нереальне. Єдиний вихід тут — це розв'язати чисельно систему рівнянь Ходжкіна-Хакслі з конкретним стимулом в правій частині і з'ясувати з вигляду розв'язку чи генерується спайк. Більш оптимістичну перспективу одержимо, обмежившись стимулами певного типу, можливо з складним часовим ходом.

5.2.1. Параметричний підхід до складних стимулів. Деякі множини стимулів допускають природню параметризацію. Якщо деякий набір параметрів здатен дискримінувати стимули в множині, то і критерій успішності стимулів з цієї множини повинен допускати формулювання в термінах цих же параметрів. Наприклад, множина сходинко-подібних стимулів параметризується висотою сходинки. Якщо всі стимули — сходинко-подібні, то відбір успішних і неуспішних стимулів з необхідністю має допускати формулювання в термінах висоти

сходинки. Це і буде критерій порогової деполаризації.

Природнім стимулом для багатьох нейронів є сума значного числа ЗПСП з невеликою часовою дисперсією. Якщо розглянути ідеалізовану множину стимулів, в якій кожен стимул складається з фіксованого числа ідентичних поодиноких ЗПСП, котрі мають різні стартові моменти, то ці стартові моменти можна взяти в якості набору параметрів (координат) в цій множині. В цьому випадку природньо шукати критерій успішності стимулу в термінах стартових моментів поодиноких ЗПСП, з яких складається стимул. З цією метою нижче рівняння Ходжкіна-Хакслі розв'язуються чисельно. В одне з рівнянь введено доданок, котрий створює гіперполяризацію по механізму, аналогічному природнім механізмам, для з'ясування ролі гальмування в процесі відбору успішних стимулів.

5.2.2. Стандартний поодинокий ЗПСП. Явний часовий хід поодинокого ЗПСП було зконструйовано на основі кабельної теорії [184–186]. Він одержується згорткою двох виразів

$$EPSP(t) = \int_0^{t_{max}/\tau_M} f_\delta(t - \theta) f_\alpha(\theta) d\theta, \quad (5.1)$$

Тут перший вираз — це формула Ходжкіна для фундаментального розв'язку рівняння розповсюдження заряду вздовж безмежного циліндричного кабеля [187]:

$$f_\delta(t) = \frac{1}{2\lambda C_{M1} \sqrt{\pi t}} \exp\left(-\frac{X^2}{4t} - t\right). \quad (5.2)$$

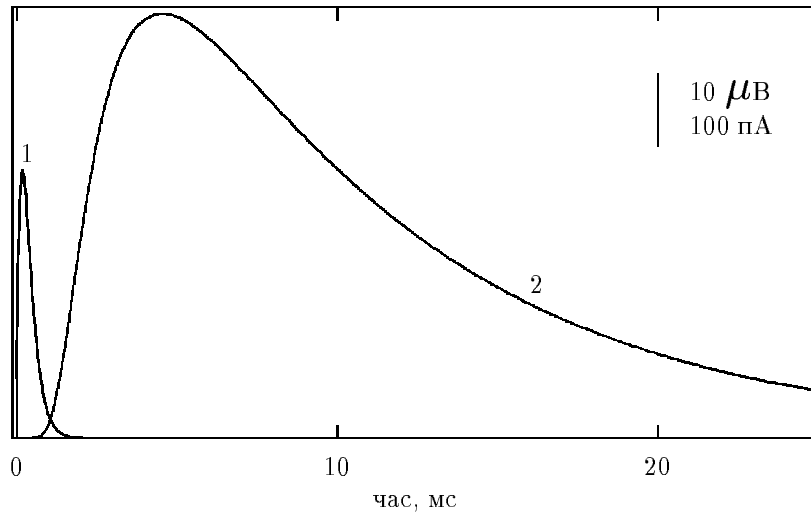


Рис. 5.2: Часовий хід синаптичного струму (1) і збуджуючого постсинаптичного потенціалу (2).

Другий вираз — це відома функція, котра моделює часову залежність синаптичного струму під час синаптичної передачі:

$$f_{\alpha}(t) = Q\alpha^2 t \exp(-\alpha t),$$

де t безрозмірне;

$$\tau_M = 10 \text{ мс};$$

$$\lambda = 100 \text{ мкм};$$

$$X = 1.2;$$

$$\alpha = 50;$$

$$Q = 2.4 \times 10^{-14} \text{ С};$$

$C_{M1} = 5 \times 10^{-2} \text{ мФ/м}$. C_{M1} — це електрична ємність нервового волокна (аксона) довжиною 1 м.

Параметри в цих формулах вибрано так, щоб одержаний часовий хід ЗПСП (функція часу $EPSP(t)$) узгоджувався з формами часової залежності ЗПСП, знайденими експериментально

в різних нейронах [182,19,188,189]. Остаточню, ЗПСП має наступні параметри форми: час зростання від 10% до 90% — 2 мс; $\tau_{peak} = 4.57$ мс; напівширина = 10.0 мс. Максимальне значення, $V_{peak} = 0.58$ мВ для $NP = 100$, і 0.058 мВ для $NP = 1000$. Графік $EPSP(t)$ подано на Рис. 5.2. Значення $EPSP(t)$ було покладено рівним нулю для $t \leq 0$, або $t \geq t_{max}$, де t_{max} вибране так, щоб задовільнити нерівність $EPSP(t_{max}) / V_{peak} \leq 10^{-5}$, і дорівнює 110 мс. Значення $EPSP(t)$ обчислено в 1000 точках, розподілених еквідистантно між 0 і t_{max} , і записано на диск комп'ютера. При кожному запуску програми ці значення зчитувались в пам'ять і вживались для розрахунків. Значення в проміжних точках знаходились методом лінійної апроксимації.

5.2.3. Мультисинаптичні стимули. Часова залежність мультисинаптичних стимулів, $CompEPSP(t)$ виникає в результаті додавання поодиноких ЗПСП, котрі стартують випадковим чином в межах часового вікна W . В першому наближенні суперпозиція поодиноких ЗПСП вважається лінійною у відповідності до експериментальних спостережень [190]. Таким чином, мультисинаптичні стимули обчислюються за наступною формулою:

$$CompEPSP(t) = \sum_{k=1}^{NP} EPSP(t - t_k), \quad (5.3)$$

де t_k , $k = 1, \dots, NP$ — незалежні випадкові числа, розподілені рівномірно в інтервалі $[0; W]$.

5.2.4. Динаміка мембранного потенціалу. Динаміка мембрани описується системою рівнянь Ходжкіна-Хакслі

для мембранного потенціалу, V та активаційних параметрів n , m , h . Початок відліку і знак потенціалу вибрано у відповідності до [18] так, що $V = 0$ в стані спокою, а деполяризація негативна.

$$dV/dt = \quad (5.4)$$

$$(5.5)$$

$$(-g_K n^4 (V - V_K) - g_{Na} m^3 h (V - V_{Na}) - g_l (V - V_l) + I) / C_M \quad (5.6)$$

$$-g_{iK} (V - V_K) / C_M,$$

де $V_K = 12$ мВ;

$V_{Na} = -115$ мВ;

$V_l = -10.613$ мВ — рівноважні потенціали⁹ для струмів відповідно йонів калію, натрію і втрат¹⁰;

$C_M = 1.0$ $\mu\text{Ф}/\text{см}^2$ — ємність одиниці площі мембрани;

$g_K = 36$ мСим/ см^2 , $g_{Na} = 120$ мСим/ см^2 , $g_l = 0.3$ мСим/ см^2 — масштабні коефіцієнти, котрі мають фізичний сенс питомих трансмембранних провідностей відповідно калію, натрію і втрат.

З приводу доданку з g_{iK} див. п. 5.2.5.

$$dn/dt = \alpha_n (1 - n) - \beta_n n, \quad (5.7)$$

$$dm/dt = \alpha_m (1 - m) - \beta_m m, \quad (5.8)$$

⁹Концентрації йонів різні по різні боки мембрани, назовні переважає натрій, а в середині — калій. Рівноважний потенціал йону, або потенціал реверсії — це потенціал, при якому йонний струм через відкритий канал дорівнює нулю.

¹⁰Для рівноважного потенціалу втрат подано стартове значення. При ініціалізації програми значення V_l автоматично уточнюється так, щоб сумарний струм дорівнював нулю при $V = 0$.

$$dh/dt = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h, \quad (5.9)$$

де

$$\alpha_n = \frac{0.01(V + 10)}{\exp \frac{V+10}{10} - 1},$$

$$\beta_n = 0.125 \exp(V/80),$$

$$\alpha_m = \frac{0.1(V + 25)}{\exp \frac{V+25}{10} - 1},$$

$$\beta_m = 4 \exp(V/18),$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp(V/20),$$

$$\beta_h = \frac{1}{\exp \frac{V+30}{10} + 1}.$$

В цих формулах напруга вимірюється в мВ.

Густина стимулюючого струму в тригерній зоні обчислюється за наступною формулою

$$I(t) = -C_M dCompEPSP(t)/dt. \quad (5.10)$$

5.2.5. Врахування гальмування. Доданок з g_{iK} в рівнянні (5.4), відсутній в вихідній моделі [18], добавлено для врахування впливу гальмування на ймовірність генерації спайку. Фізичний сенс цього доданку — це додаткова стала калієва провідність. Відмінне від нуля значення g_{iK} викликає гіпер-

Таблиця 5.1: Початкові значення, використані в чисельному моделюванні.

No	$g_{iK}/(\text{мСим}/\text{см}^2)$	$V_{inh}/\text{мВ}$	n	m	h
1	0.000	0.00	0.318	0.0529	0.596
2	0.125	1.27	0.298	0.0455	0.638
3	0.256	2.53	0.280	0.0391	0.676
4	0.400	3.77	0.262	0.0336	0.711
5	0.580	5.04	0.245	0.0288	0.743
6	0.818	6.30	0.229	0.0246	0.772
7	1.178	7.57	0.214	0.0210	0.799
8	1.803	8.83	0.199	0.0179	0.825

поляризацію мембрани природнім чином¹¹. Значення g_{iK} , використані для розрахунків, наведено в табл.5.1.

Для кожного значення g_{iK} система рівнянь (5.4)-(5.9) еволюціонувала вільно ($I = 0$) від стану з $V = 0$ до стаціонарного стану з $dV/dt = 0$; час, потрібний для досягнення стаціонарного стану, був біля 30 мс. Стаціонарне значення потенціалу V трактується як гальмівний потенціал, V_{inh} , котрий відповідає фіксованому значенню g_{iK} . Разом з стаціонарними значеннями n , m , h (див.табл.5.1), це значення бралось в якості початкових даних в кожному чисельному експерименті при моделюванні відгуку на мультисинаптичні стимули.

Зауваження. В рівняннях (5.4)-(5.9) відсутня просторова

¹¹Механізм гальмування шляхом відкривання додаткових калієвих каналів в мембрані широко досліджено експериментально [193]. Додаткова гальмівна калієва провідність має повільну часову динаміку, порівняно з часовими інтервалами на яких досліджується динаміка мембрани в даному розділі. Отже, трактування g_{iK} як сталої величини виправдане в контексті задач даного розділу.

залежність, отже тут можлива їх трактовка в якості моделі просторово-однорідної мембрани в просторово-однорідних електричних і хімічних умовах. В даному розділі ми розглядаємо (5.4)-(5.9) як модель ситуації в тригерній зоні. Просторові властивості нейрона враховано в формулах (5.1)-(5.2), котрі забезпечують специфічну часову залежність поодинокого ЗПСП (Рис. 5.2). Стимул вигляду (5.3) можна було б забезпечити діючи через один синапс, але при цьому часи t_k не можуть бути незалежними, оскільки кінетика розвитку і завершення спайку вимагає ~ 1 мс. При стимуляції через один синапс дистанція між послідовними стартами була б обмежена знизу інтервалом 1 мс. Таким чином, припускаючи незалежність стартових часів, ми враховуємо ще одну просторову (морфологічну) властивість нейрона, а саме наявність багатьох синаптичних входів.

5.2.6. Опис чисельного алгоритму. Для кожного часового проміжку W множина NP випадкових часів, t_k , $1 \leq k \leq NP$, $0 \leq t_k \leq W$, генерується за допомогою генератора випадкових чисел, вбудованого в пакет Turbo Pascal 7.0, Генератор було попередньо протестовано шляхом обчислення першої кореляційної функції в серії з 1000 випадкових чисел. Рівняння (5.4)-(5.9) з струмом стимулу (5.10), де потенціал обчислюється за формулою (5.3), інтегрувались чисельно за допомогою алгоритму Мерсона з бібліотеки CERN FORTRAN, перекладеного на Паскаль. Початкові умови брались з табл.5.1. Час інтегрування дорівнював $W + 30$ ms. За цей час або потенціал досягав стаціонарного значення без генерації спайку, або процес запуску спайку розпочинався як помітне пониження напруги на

мембрані. Якщо деполяризація перевищувала 50 мВ, розрахунок завершувався, оскільки при такій деполяризації спайк розвивається гарантовано (з'ясовано в попередніх чисельних експериментах). Для фіксованого W випадкові часи t_k , $1 \leq k \leq NP$, $0 \leq t_k \leq W$ генерувались повторно для визначення методом Монте Карло ймовірності генерації спайку при заданій дисперсії стартових часів ЗПСП, що утворюють мультисинаптичний стимул.

Програма, написана на мові Паскаль, має об'єм біля 3000 операторів. Час розрахунків даних Рис. 5.6 складає ~ 500 годин на ПК 386 20 МГц з математичним копроцесором.

5.3. Одержані результати

5.3.1. Перевірка критерію порогу по напрузі для три-синаптичних стимулів. В першу чергу розглянуто стимули, котрі складаються з трьох ($NP = 3$) ЗПСП. В цьому випадку множина всіх стимулів адекватно параметризується двома стартовими часами: $t_1, t_2, t_3 = 0$. Серед 5000 комбінацій параметрів, (t_1, t_2) , розподілених рівномірно в області $0 \leq t_1 \leq t_2 \leq 3.5$ мс, було визначено успішні і неуспішні.

Це дозволяє визначити область генерації спайку на всій координатній площині параметрів t_1, t_2 , як показано на Рис. 5.3. Використано той факт, що для фіксованих t_1, t_2 наступні шість комбінацій стартових часів: (t_1, t_2) , (t_2, t_1) , $(-t_1, t_2 - t_1)$, $(t_2 - t_1, -t_1)$, $(-t_2, t_1 - t_2)$, $(t_1 - t_2, -t_2)$ породжують один і той же самий мультисинаптичний стимул, можливо, зміщений в часі як ціле. Для кожної пари (t_1, t_2) , найбільше значення, V_{max} , котрого

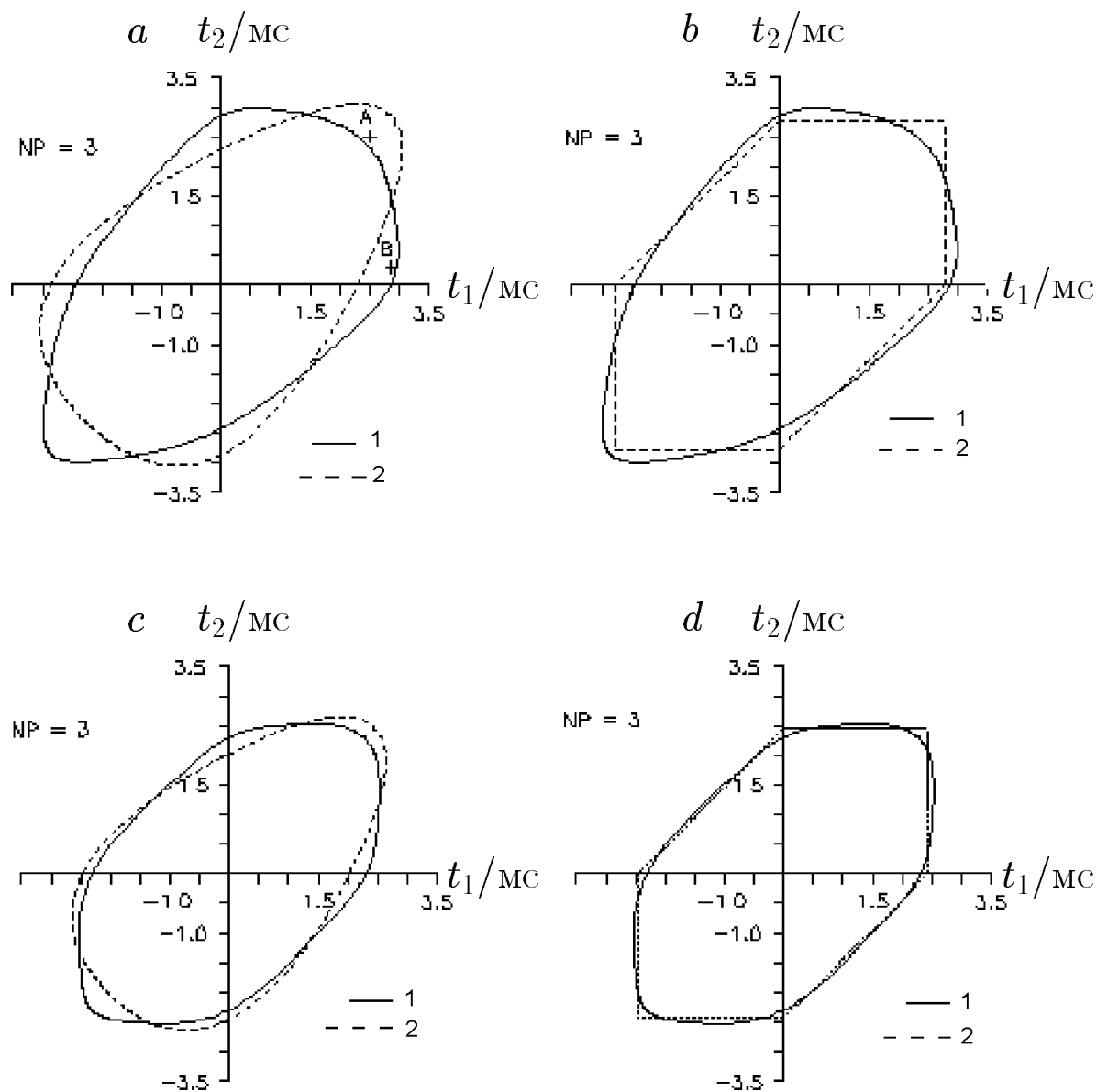


Рис. 5.3: Порівняння області генерування спайку з областями обмеженого знизу максимального вольтажу (a, c) і обмеженого зверху часового вікна (b, d) з якого стартують три ідентичних ЗПСН: $CompEPSP(t) = EPSP(t) + EPSP(t - t_1) + EPSP(t - t_2)$. Криві: 1(a-d) — обмежує знайдену в результаті чисельних експериментів область генерування спайку; 2(a) — $\sup_t(CompEPSP(t)) = 10.8$ мВ; 2(b) — $W = 2.75$ мс; 2(c) — $\sup_t(CompEPSP(t)) = 35.5$ мВ; 2(d) — $W = 2.45$ мс. (a, b) — $V_{inh} = 0$, $V_{peak} = 3.78$ мВ; (c, d) — $V_{inh} = 5.04$, $V_{peak} = 3.78$ мВ.

досягає відповідна функція $CompEPSP(t)$ також обчислено. На Рис. 5.3 область генерації спайку порівнюється з областю де V_{max} більше або рівне певному значенню, а також з областю в якій стартові часи заповнюють фіксоване часове вікно. Всі три області в значній мірі перекриваються. Але існують під-області де $CompEPSP(t)$ має більше пікове значення, а спайк не генерується (точка А на Рис. 5.3(а)). Також $CompEPSP(t)$ з меншим значенням V_{max} може запустити спайк (точка В на Рис. 5.3(а)). На Рис. 5.4 показано часовий хід відповідних стимулів і мембранної напруги. Одержані результати свідчать, що принцип порогу по напрузі для генерації спайку стимулами з складним часовим ходом не повністю адекватний.

5.3.2. Мультисинаптичні стимули. Процедура п. 5.3.1. не може бути застосована коли число складових NP в мультисинаптичному стимулі дуже велике. По-перше, при зростанні розмірності простору параметрів, число перевірочних точок зростає експоненційно й відповідні розрахунки вимагають нереально довгого часу на доступній техніці. По-друге, форма області генерації спайку в багатовимірному просторі параметрів не мала б переконливості і наглядності двовимірного випадку. В той же час, на Рис. 5.3(д) спостерігається добре співпадіння області генерації спайку з областю фіксованого часового вікна. Ширина вікна, з якого стартують елементарні складові мультисинаптичного стимулу — це простий параметр, котрий характеризує складні стимули. Зрозуміло, що в термінах цього параметру неможливо зформулювати детерміністичні висновки про успішність того чи іншого стимулу, як це зроблено

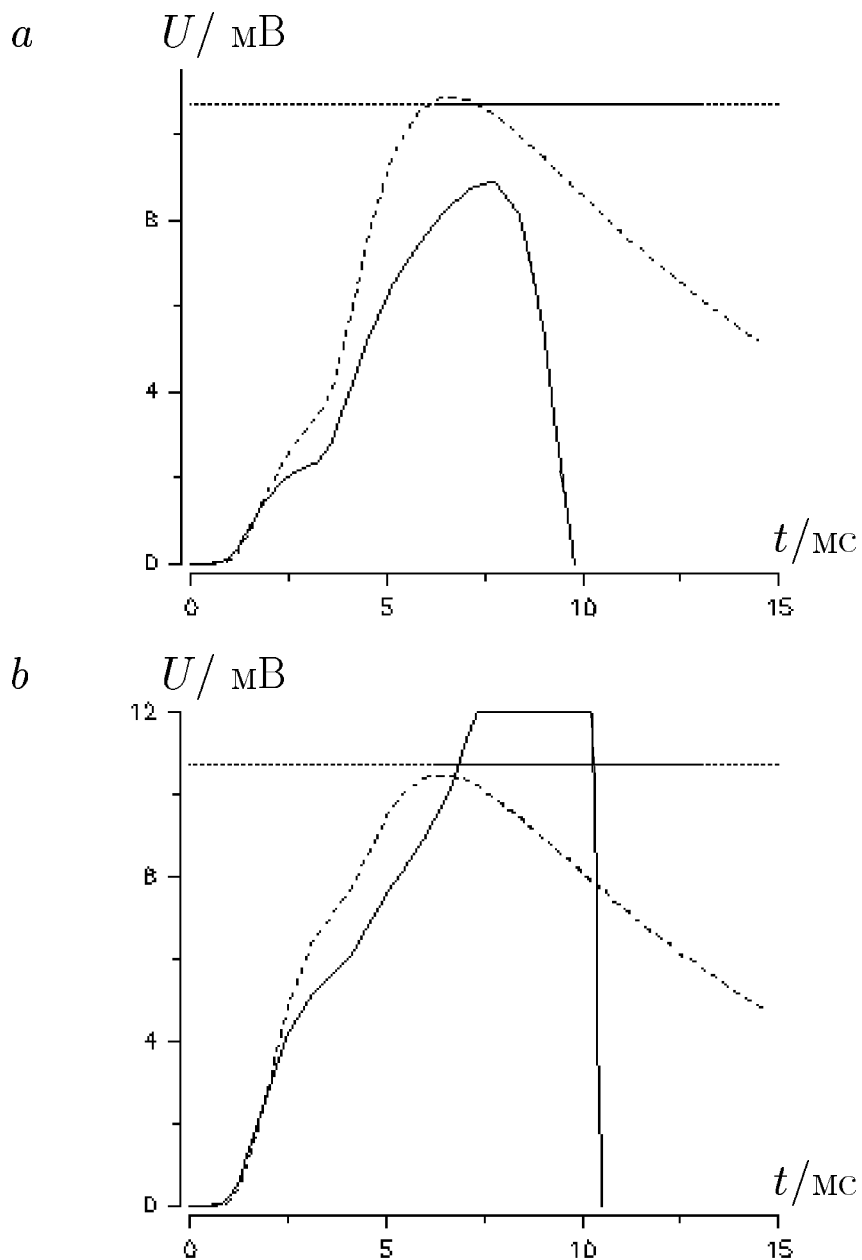


Рис. 5.4: Часовий хід $ComrEPSP(t)$ (---) і $-V(t)$ (—), що відповідають точкам **A** і **B** з малюнку 5.3(a). Горизонтальна пряма відповідає деполаризації 10.7 мВ. Тут (a) відповідає точці **A** на Рис. 5.3(a), $t_1 = 2.43$ мс, $t_2 = 2.43$ мс, максимальний вольтаж стимулу, $\sup_t(ComrEPSP(t)) = 10.90$ мВ; (b) відповідає точці **B** на Рис. 5.3(a), $t_1 = 2.91$ мс, $t_2 = 0.25$ мс, максимальний вольтаж стимулу, $\sup_t(ComrEPSP(t)) = 10.511$ мВ, пік спайку обрізано.

для три-синаптичних стимулів, вище, в термінах двох стартових часів, оскільки ширина вікна не визначає мультисинаптичний стимул однозначно. Отже, мова тут може йти тільки про *ймовірність генерації спайку* в залежності від W . Інтуїтивно зрозуміло, що залежність ймовірності від W має бути монотонно спадною функцією, рівною одиниці для достатньо малих W і близькою до нуля для великих. Придатність W для оцінки успішності мультисинаптичних стимулів буде залежати від того, наскільки ця монотонно спадна крива буде близькою до сходинок. Об'єкти, розглянуті в розд. 4 можуть мати аналогію з об'єктом даного розділу, оскільки тут також розглядається мультистабільна¹² кооперативна система. Для таких систем з розд. 4 слідує, що селективність системи покращується з збільшенням об'єму когерентності. На роль об'єму когерентності тут претендує число компонент NP , а селективність по відношенню до W якраз і буде характеризуватись гостротою залежності ймовірності запуску спайку від W . Отже, можна сподіватись, що завдяки механізмам проаналізованим в розд. 4, залежність може бути гострою для багатосинаптичних стимулів при великому NP , і W буде зручним параметром для оцінки здатності стимулу до генерації спайку.

5.3.2.1. Перевірка концепції часового вікна. Розглянуто комплексні¹³ стимули, котрі складаються з 100 і 1000 поодиноких ЗПСП. Для $NP = 100$ пікове значення поодинокого ЗПСП рівне $V_{peak} = 0.58$ мВ, а для $NP=1000$ $V_{peak} = 0.058$ мВ. Обчислення

¹²якщо абстрагуватись від процесів відновлення потенціалу спокою, котрі мають окремий механізм [18].

¹³термін 'комплексний' вживається надалі як синонім терміну 'мультисинаптичний'.

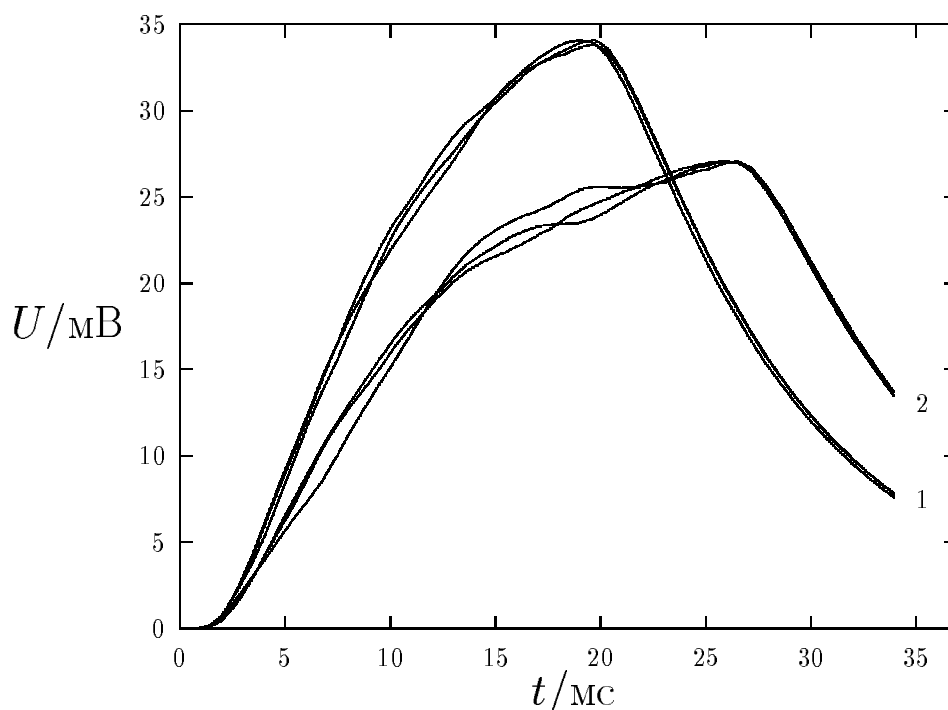


Рис. 5.5: Приклади часового ходу $ComEPSP(t)$ для стимулу, що складається з 1000 поодиноких ЗПСН. (1) — $W = 18$ мс; (2) — $W = 25$ мс.

ймовірності $FP(W)$ робилось за методом Монте Карло. Для фіксованого значення W здійснювалось 500 спроб для $NP=100$, і 50 спроб для $NP=1000$. Це забезпечує точність¹⁴ кращу ніж 10% для значень FP .

Обчислення виконано для всіх значень гальмування одночасно. При цьому вважалось, що якщо стимул був успішний для певного рівня гальмування, то він залишається успішним для всіх нижчих рівнів; неуспішні стимули залишаються такими для всіх вищих рівнів гальмування. Отже, в процесі обчислень шукалось значення гальмування, при якому успішність переходить в неуспішність. В попередніх серіях експериментів було знайдено такі значення W при яких ймовірність запуску спайку, $FP(W)$, змінюється найшвидше, і основні обчислення проводи-

¹⁴Для комплексного стимулу з $NP = 1000$, потрібно менше спроб для одержання тієї ж самої точності, оскільки дисперсія їх часового ходу менша ніж для $NP = 100$.

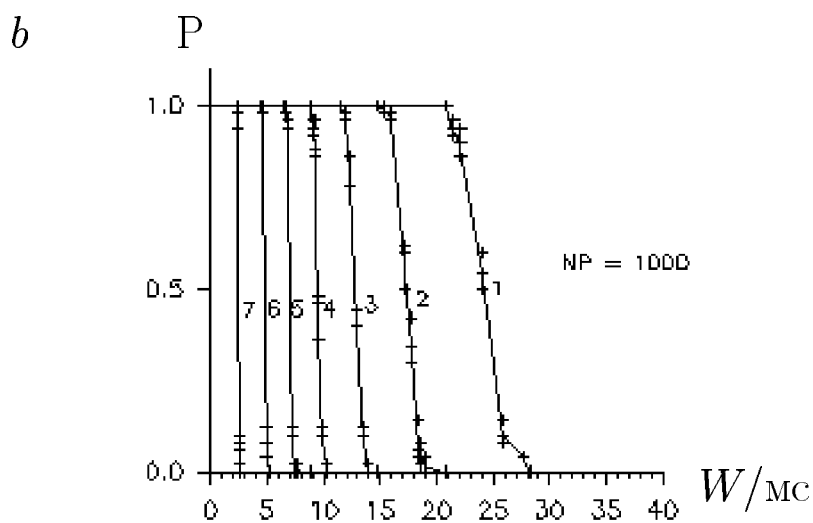
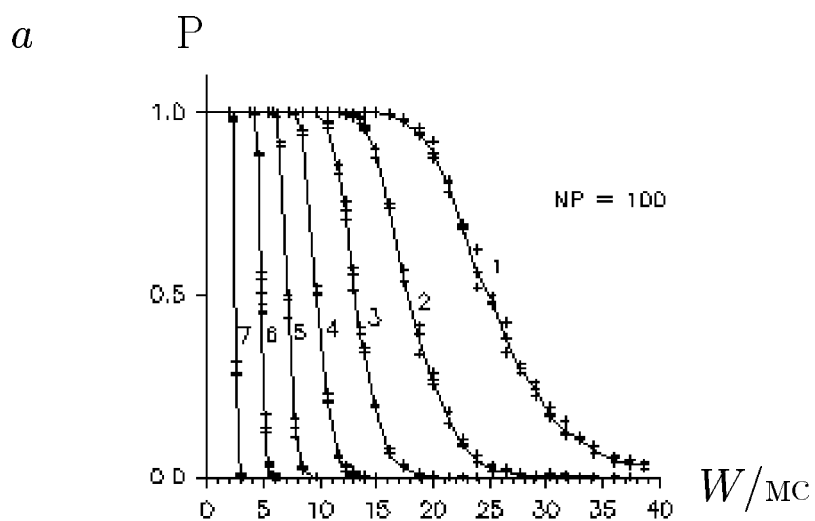


Рис. 5.6: Ймовірність запуску спайку стимулом, що складається зі 100 (*a*) і 1000 (*b*) поодиноких ЗПСП. Нумери кривих відповідають рядкам табл.5.1.

лись в околі цих значень.

Результати обчислень представлено на Рис. 5.6. Знайдені залежності мають характер сходинки, причому крутизна сходинки більша для більшого NP , як і припускалось базуючись на результатах розд. 4.

Нехай $W(\alpha)$, де $0 < \alpha < 1$, позначає (єдиний) корінь наступного рівняння:

$$FP(W) = \alpha.$$

Визначимо позицію сходинки, W_S , наступним чином: $W_S = W(0.5)$. W_S сильно залежить від величини гальмування, V_{inh} , і змінюється в межах 25 мс інтервалу коли V_{inh} змінюється від нуля до 7.6 мВ. Це показано на Рис. 5.7.

Визначимо перехідне часове вікно, W_T , наступним чином: $W_T = W(0.1) - W(0.9)$. Воно також залежить від V_{inh} . Дані представлено на Рис. 5.8.

Визначимо точність з якою W визначає успішність або неуспішність комплексного стимулу як відношення ширини перехідного вікна до положення сходинки. Для $NP = 1000$ і $V_{inh} = 7.6$ мВ, $W_S = 2.5$ мс, а $W_T = 0.11$ мс. Для цього випадку точність дорівнює $W_T/W_S \sim 5\%$.

5.4. Висновки і обговорення

В даному розділі досліджено особливості динаміки напруги на мембрані нейрона під дією складних мультисинаптичних електричних стимулів в рамках моделі Ходжкіна-Хакслі. В цьому

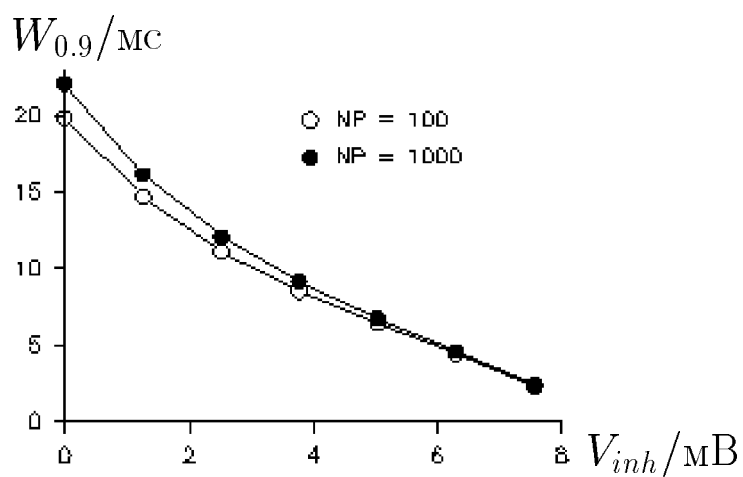


Рис. 5.7: Залежність вікна, що відповідає ймовірності 0.9 запуску спайку від гальмівного потенціалу. V_{inh} — гальмівний потенціал; $W_{0.9}$ — ширина стартового вікна для поодиноких ЗПСП, при якій ймовірність запуску не нижче 0.9.

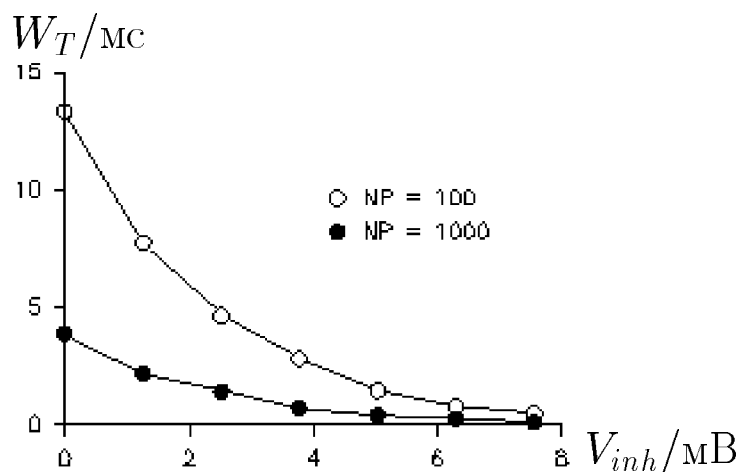


Рис. 5.8: Залежність перехідного вікна, в якому ймовірність змінюється від 0.9 до 0.1, від гальмівного потенціалу. V_{inh} — гальмівний потенціал; W_T — ширина перехідного вікна.

зв'язку можна згадати деякі сучасні вдосконалення даної моделі, в яких враховуються додаткові типи мембранних провідностей та їх неоднорідний розподіл вздовж мембрани [191,192]. Тут вибрано модель Ходжкіна-Хакслі, оскільки будучи відносно простою вона вірно враховує головні особливості нейрона, такі як нелінійність динаміки, порогову поведінку.

Розглянута множина комплексних стимулів ідеалізована: кожен стимул складається з фіксованої кількості ідентичних ЗПСП, котрі відрізняються лише своїми стартовими моментами. Таку ідеалізацію частково виправдано експериментальними спостереженнями [188,182], в яких спостерігається значна подібність в часовому ході ЗПСП продукованих з різних синаптичних входів.

5.4.1. Принцип порогу по напрузі для стимулів з складною часовою залежністю. Розглянемо множину однокомпонентних стимулів. Кожен стимул в цій множині одержується масштабуванням по вертикалі деякого базового спільного для всіх стимулів ЗПСП. В цьому випадку критерій порогу по напрузі має бути адекватним для дискримінації між успішними і неуспішними стимулами оскільки V_{peak} адекватно параметризує цю множину. З іншого боку, якщо базових ЗПСП взято декілька, кожен з своїм часовим ходом, то максимальне значення стимулу, V_{peak} , не буде адекватним параметром, оскільки різні за часовим ходом стимули можуть мати рівні максимальні значення. В цьому випадку слід очікувати, що принцип порогу по напрузі може виявитись неадекватним. Таку неадекватність було встановлено в попередніх для даного розділу чисельних експериментах в рамках розглянутої моделі, а також в експериментах з реальними нейронами і ЗПСП [19,20].

Розглянемо множину двокомпонентних стимулів. Кожен стимул в цій множині є сумою двох фіксованих (однакових) ЗПСП з різними стартовими часами. В цій множині природнім параметром буде час запізнення між першою і другою компонентами і критерій успішності слід формулювати в термінах запізнення. В той же час, для двох компонент запізнення однозначно визначає максимальне значення комплексного стимулу, V_{max} і навпаки. Отже максимальне значення також може служити адекватним параметром для дискримінації між успішними і неуспішними двокомпонентними стимулами. Для трикомпонентних стимулів V_{max} не буде адекватним параметром (див. п. 5.3.1.).

В експериментах, виконаних на реальних нейронах [180,19] і в попередніх чисельних експериментах, виконаних для даного розділу, було помічено, що при стимуляції нейрона поодиноким ЗПСП розвиток нервового імпульсу починається завжди раніше ніж ЗПСП досягає свого максимального значення. Це означає, що навіть якщо для деяких з розглянутих вище стимулів їх максимальне значення може служити критерієм їх успішності то момент запуску нервового імпульсу, тим не менше не визначається для таких стимулів як момент досягнення деякого порогового значення. Аналіз рівнянь (5.4)-(5.9) дозволяє зробити висновок, що момент запуску буде визначатись значенням порогової деполяризації тільки для стимулів, котрі змінюються дуже повільно.

5.4.2. Нейрон як дискримінатор часової когерентності. В ситуації коли декілька синаптичних входів діють спільно нейрон звичайно трактується як детектор співпадінь [135]. Але дати означення співпадіння нелегко навіть для двох ЗПСП, оскільки вони мають практично нульове значення протягом перших мілісекунд після старту, широкий максимум і повільний спад (Рис. 5.2). В доповнення, точне співпадіння декількох сотень ЗПСП абсолютно неймовірне. Дані, представлені на Рис. 5.6, 5.9 схилиють до заміни ідеї співпадіння на більш широку. А саме, в цьому розділі пропонується розглядати ступінь часової когерентності¹⁵ між поодинокими ЗПСП як критерій здатності мультисинаптичного стимулу до генерації

¹⁵Часова когерентність, TC , визначається як обернена величина до ширини вікна, з якого стартують поодинокі ЗПСП, $TC = 1/W$.

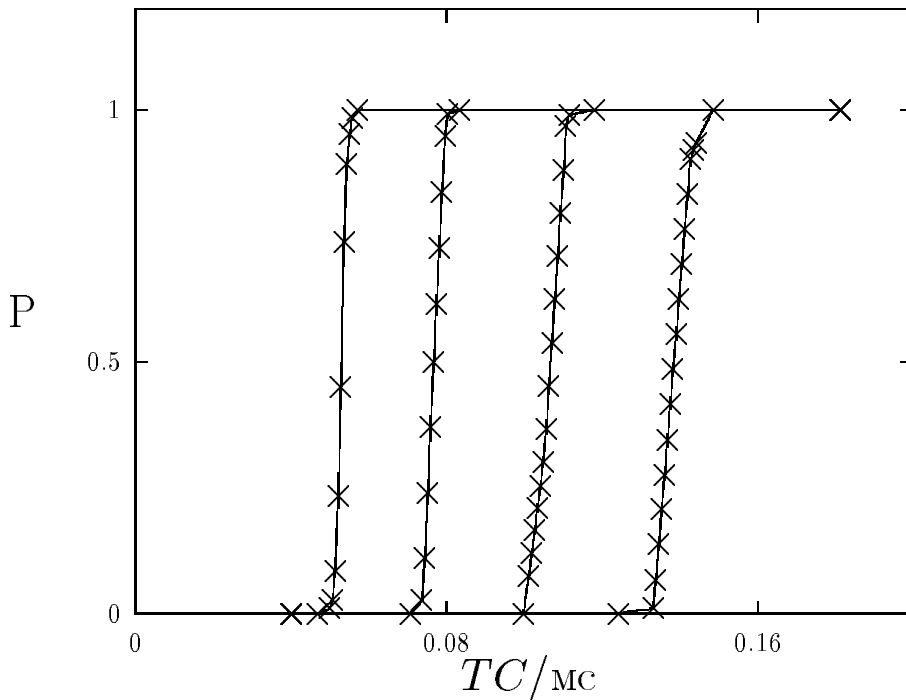


Рис. 5.9: Залежність ймовірності запуску спайку від ступеня часової когерентності між поодинокими ЗПСП в складеному стимулі.

нервового імпульсу.

Хід кривих на Рис. 5.6, 5.7, 5.8 5.9 свідчить, що запропонований критерій також не абсолютно точний. З іншого боку, порівнюючи графіки Рис. 5.6 для $NP = 100$ і $NP = 1000$, можна прийти до висновку, що цей критерій може бути досить точним для великих значень NP , що відповідає ідеям, розвинутим в розд. 4.

5.4.3. Зв'язування подій на рівні поодинокого нейрона. В нейронауках¹⁶ широко обговорюється феномен зв'язування подій або ознак під час сприйняття зовнішньої інформації через органи чуттів [195,197–199]. Проблема тут полягає в тому, що інформація про об'єкт попадає в мозок через різні

¹⁶переклад загальноновживаного англійського терміну “neuroscience”.

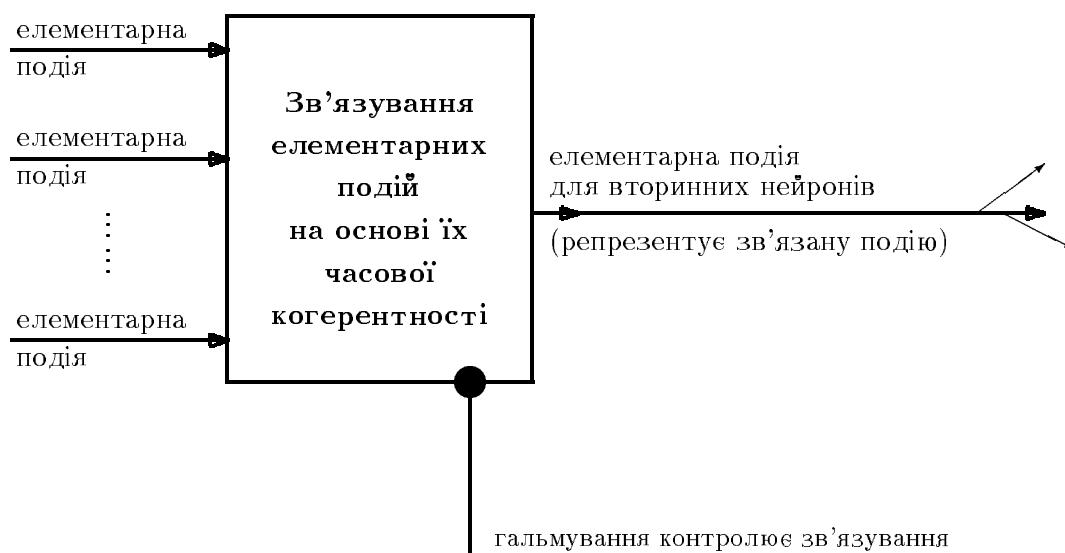


Рис. 5.10: Запропонована схема обробки інформації поодиноким нейроном.

органи чуттів і сигнали в одному органі не зв'язані з сигналами в інших на перших етапах сприйняття. В той же час окремий об'єкт сприймається як зв'язне ціле окремим індивідумом. Запропоновано цікавий механізм зв'язування через когерентні осциляції в різних нейронних групах [194–196]. Дані, представлені на Рис. 5.6, 5.9, дозволяють інтерпретувати функціонування поодинокого нейрона як елементарний акт зв'язування. Дійсно, поодинокі синаптичні струми (Рис. 5.1, 5.2) можуть інтерпретуватись як елементарні події. Якщо елементарні події розташовані компактно в часі, то вони з великою ймовірністю можуть походити від єдиної фізичної події. Спайк, котрий виходить з нейрона, якщо імпульс запущено, можна розглядати як знак (абстрактне представлення) цієї гіпотетичної події. Отже, нейрон трансформує набір когерентних в часі подій (синаптич-

них струмів) в єдину подію (вихідний спайк). В цьому сенсі можна стверджувати, що елементарний механізм зв'язування притаманний вже поодинокому нейрону. Гальмування виступає в цьому контексті як фактор, що контролює ступінь часової когерентності необхідний для того, щоб відбулось зв'язування (Рис. 5.10).

В цьому ж контексті ЗПСП може інтерпретуватись як механізм короткочасної пам'яті. Дійсно, ЗПСП триває значно довше, ніж сама подія (синаптичний струм), як це видно з Рис. 5.2. Саме завдяки цьому інформація про різні розділені в часі синаптичні події може бути присутня в нейроні одночасно. Зауважимо, що цей самий механізм (перехідний процес заряду і розряду ємності) використано в конструкції оперативної пам'яті в комп'ютерах.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присв'ячена ідентифікації нових механізмів впливу і сприйняття зовнішніх, зокрема, нетривіальних електричних стимулів на об'єкти складної, зокрема біологічної природи. Нетривіальність стимулів полягає в тому, що розглядаються змінні поля, котрі залежать від часу несинусоїдальним чином. Складність об'єктів полягає в тому, що по-перше, розглядаються кооперативні¹⁷ системи з мультистабільністю, по-друге, враховано нелінійність закону дисипації енергії. Рівняння руху таких систем нелінійні, отже принцип суперпозиції не має місця і, як результат, форма залежності стимулу від часу якісним чином визначає динаміку таких систем.

Стан проблеми.

Вплив зовнішніх ЕМП на біологічні об'єкти широко вивчався експериментально [10]. При цьому знайдено низку цікавих ефектів, зокрема “нетепловий” ефект дії ЕМП міліметрового діапазону, котрі потребують наукового пояснення. Підвищена чутливість природніх сенсорних систем [12,15], котра на перший погляд не узгоджується з загальними фізичними обмеженнями, також не одержала в доступній літературі задовільного пояснення. Ефекти нелінійності в законі дисипації енергії майже

¹⁷Термін “кооперативність” вживається скрізь в даній роботі як синонім терміну “синергетичність”, означеного в п. 1.10 книги [150], або на стор. 9 книги [151].

не досліджувались, хоча відхилення від лінійності для природних речовин — надійно встановлений факт [41]. Відсутність інтересу до таких ефектів можна пояснити тим, що явища, специфічні саме для нелінійності, були невідомі. Вплив нетривіальних часових залежностей стимулу на запуск нервового імпульсу досліджувався експериментально [19,20]. Результати цитованих робіт не одержали чіткої інтерпретації і теоретичного пояснення. Теоретичні і експериментальні дослідження впливу вібрацій на механічні системи відомі на прикладі маятника Капіці [1], [59, стор. 120]. Нелінійність тертя при цьому не враховувалась з названої вище причини. Високі чутливість, селективність і захищеність від теплового шуму при дії мікрохвильового ЕМП та інших стимулів не мали пояснення в рамках єдиного механізму.

Методи вирішення проблеми.

Методи, прийняті в даній роботі — це дослідження особливостей динаміки складних систем під дією зовнішніх впливів, зокрема нетривіально залежних від часу електричних сигналів, шляхом математичного аналізу відповідних детерміністичних рівнянь руху, аналізу стохастичної динаміки при врахуванні теплового шуму, і методом чисельного експерименту. При цьому застосовано як методи класичного аналізу, так і методи функціонального аналізу (розд. 1-3), а також розроблено оригінальний спеціалізований апарат для апроксимації розв'язків рівняння другого порядку з періодичним драйвом сім'єю розв'язків рівнянь першого порядку. Розроблений апарат дозволяє використати результати, одержані в розд. 1 для руху вільної частки

під дією періодичного поля, для аналізу руху при наявності потенціалу або залежності часового ходу стимулу від полярного кута Θ . Саме цей підхід дозволив зформулювати висновки про модифікацію потенціальної функції в розд. 2 і про виникнення ефективного силового поля на колі Θ при дії суперпозиції плоских кругових гармонік в розд. 3. В розд. 4 для врахування теплового шуму на рівні кооперативної системи зформульовано концепцію когерентного об'єму, а також детально проаналізовано стохастичний процес народження-знищення, притаманний задачі, для апроксимації викликаного ним шуму білим шумом. Далі застосовано стандартну техніку теорії випадкових процесів для оцінки середнього часу очікування першого досягнення границі. Оцінку селективності хеморецепторного нейрона виконано в цьому розділі методами класичної теорії ймовірностей. В розд. 5 ймовірність генерації спайку оцінюється за методом Монте Карло. При цьому кожне випробовування включає в себе розв'язання системи диференціальних рівнянь (5.4)-(5.9) з стимулом (5.10). Таке розв'язання виконувалось чисельно, для чого було розроблено спеціалізовану програму, написану на мові програмування Паскаль. Важливою відмінністю методу розд. 5 від існуючих є те, що стимули, розглянуті в цьому розділі, максимально наближено до природніх. Можливість одержати завершений результат для таких стимулів обумовлена запропонованим в розд. 5 параметричним підходом до складних стимулів.

Достовірність одержаних результатів.

Одержані в дисертації результати перераховано на стор. 26-27. В сукупності їх можна зформулювати як нові механізми взаємодії зовнішніх стимулів, зокрема нетривіально-змінних електричних полів, з об'єктами складної, зокрема біологічної природи. При цьому обґрунтовано можливість нових фізичних явищ і ефектів. Достовірність цих результатів залежить від достовірності вихідних посилок. До основних вихідних посилок слід віднести:

П.1. Нелінійність дисипації енергії;

П.2. Кооперативність.

Посилка П.1 — це відомий експериментальний факт [101]. Кооперативність також широко розповсюджена властивість як для хімічних [149], так і для біохімічних [83], і для фізичних [151] систем. До інших посилок слід віднести експериментальні факти низької добротності коливальних біополімерів в мікрохвильовому діапазоні [86], конкретну форму ЗПСП [184], необхідність кооперативної дії ~ 1000 ЗПСП для запуску нервового імпульсу [181]. Висновки, зроблені з посилок, в основному математично строгі (розд. 1-3), частково базуються на прозорих фізичних міркуваннях (розд. 4, стор. 201), або на безпосередній чисельній інтеграції рівнянь руху з параметрами, взятими з експериментальних робіт (розд. 5), що дозволяє трактувати результати як достовірні.

Рекомендації щодо використання результатів.

Одержані в дисертації результати можуть мати наукове застосування. Наприклад, в експериментах з електрофорезу в змінному синусоїдальному полі інколи спостерігається дрейф, котрий не має теоретичного пояснення¹⁸. Такий дрейф може виникати за механізмами НЕФФ або АЕФ, описаними в розд. 1, якщо врахувати, що синусоїдальний сигнал, як правило буває спотворений, отже містить вищі гармоніки, необхідні для реалізації цих механізмів. В експериментах з ЕМП мікрохвильового діапазону наголошується на “нетепловому” характері ефекту. Нетепловий характер дії можна пояснити встановленими в розд. 4 ефектами, зокрема захищеністю від теплового шуму при сприйнятті сигналів кооперативною системою (стор. 221). Ці ж ефекти пояснюють незвичайно високі чутливість і селективність в природніх сенсорних системах.

Питання, що є головним при запуску нервового імпульсу — рівень напруги ЗПСР, чи його часової похідної, котре широко дискутується в науковій літературі (наприклад, [19,20]), вирішується запропонованою в розд. 5 адекватною постановкою задачі і встановленим при цьому критерієм запуску нервового імпульсу природніми стимулами (стор. 263).

Результати також можуть мати практичне застосування для розробки нових методів електрофоретичної сепарації (розд. 1), маніпуляції мікрооб’єктами для задач мікроелектроніки за допомогою просторово-однорідних ЕМП спеціальної часової залежності (розд. 2,3), побудови нових типів сенсорів (розд. 4),

¹⁸ Духін С.С. Особистне повідомлення.

розвитку методів обробки інформації (розд. 5). При цьому слід зауважити, що для практичного втілення теоретичних результатів потрібен певний час та інші ресурси.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] Челомей В.Н. Парадоксы в механике, вызываемые вибрациями // ДАН СССР. - 1983. - №270(1). - С. 62-67.
- [2] Bandrauk A.D., Chelkowski S., Yu H., Constant E. Enhanced harmonic generation in extended molecular systems by two-color excitation // Phys. Rev. A - 1997. - №56. - P. R2637-R2540.
- [3] Petrov V., Quang Q., Swinney H.L. Resonant pattern formation in a chemical system // Nature. - 1997. - №388. - P. 655-657.
- [4] Баблюянец А. Молекулы, динамика и жизнь: Пер. с англ. - М.: Мир, 1990. - 375 с.
- [5] Calow P. Evolutionary principles. - London: Blackie, 1983. - 117 p.
- [6] Гончаренко О.М. Глобальні моделі і футурологічні утопії. - К.: Накова Думка, 1983. - 159 с.
- [7] Моль А. Социодинамика культуры: Пер. с франц.. - М: Прогресс, 1973. - 406 с.
- [8] Meechl G.A., Washington W.M. El Niño-like change in a model with increased atmospheric CO₂ concentrations // Nature. - 1996. - №382. - P. 56-60.

- [9] Девятков Н.Д. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона длин волн на биологические объекты // УФН. - 1973. - №110(3). - С. 453-454.
- [10] Андреев Е.А., Белый М.У., Ситько С.П. Реакция организма человека на электромагнитное излучение миллиметрового диапазона // Вестник АН СССР. - 1985. - №1. - С. 24-32.
- [11] Nonlinear electrodynamics in biological systems // NY: Plenum press, 1984. - 640 p.
- [12] de Vries, H. Brownian movement and hearing // Physica. - 1948. - 14. - P. 48-60.
- [13] Bialek W., Schweitzer A. Quantum noise and the threshold of hearing // Phys. Rev. Lett. - 1985. - 54. - P. 725-728.
- [14] Shepherd G.M. Modules for molecules // Nature. - 1992. - №358. - P. 457-458.
- [15] He S., Smallman H.S., MacLeod D.I.A. Neural and cortical limits of visual resolution // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. - 1995. - №36(4). - P. S438.
- [16] Nonlinear cooperative phenomena in biological systems // Singapore: World scientific, 1997. - 427 p.
- [17] Костюк П.Г., Крышталь О.А. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки. - Наука: Москва. - 1981. - 204 с.

- [18] Hodgkin A.L., Huxley A.F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve // J. Physiol. - 1952. - №117. - P. 500-544.
- [19] Fetz E.E., Gustafsson B. Relation between shapes of postsynaptic potentials and changes in firing probability of cat motoneurons // J. Physiol. - 1983. - №341. - P. 387-410.
- [20] Kirkwood P.A., Sears T.A. The effect of single afferent impulses on the probability of firing of external intercostal motoneurons in cat // J. Physiol. - 1982. - №322. - P. 315-336.
- [21] Becker R.O. The significance of electrically stimulated osteogenesis: more questions than answers // Clin. Orthop. - 1979. - №141. - P. 266-274.
- [22] Ситько С.П., Мкртчян Л.Н. Введение в квантовую медицину. - К.: Паттерн, 1994. - 144 с.
- [23] Electromagnetic Hypersensitivity, 2nd Copenhagen Conference: Proc. International Conf. - Copenhagen, 1995. - 210 p.
- [24] Иваницкий Г.Р., Медвинский А.Б., Деев А.А., Цыганов М.А. От "демона Максвелла" к самоорганизации процессов массопереноса в живых системах // УФН. - 1998. - №168(11). - С. 1221-1233.
- [25] Magnasco M.O. Forced thermal ratchets // Phys. Rev. Lett. - 1993. - №71(10). - P. 1477-1481.
- [26] Doering Ch.R., Horstemke W., Riordan J. Nonequilibrium fluctuation-induced transport // Ibid. - 1994. - №72(19). - P.2984-2987.

- [27] Astumian R.D., Bier M. Fluctuation driven ratchets: molecular motors // Ibid. - 1994. - №72(11). - P. 1766-1769.
- [28] Millonas M.M., Dykman M.I. Transport and current reversal in stochastically driven ratchets // Phys. Lett. A. - 1994. - №185. - P. 65-69.
- [29] Prost J., Chauwin J.-F., Peliti L., Ajdari A. Asymmetric pumping of particles // Phys. Rev. Lett. - 1994. - №72(16). - P. 2652-2655.
- [30] Bier M. Reversals of noise induced flow // Phys. Lett. A. - 1996. - №211. - P. 12-18.
- [31] Jülicher F., Ajdari A., Prost J. Modelling molecular motors // Rev. Mod. Phys. - 1997. - №69(4). - P. 1269-1281.
- [32] Savin A.V., Tsironis G.P., Zolotaryuk A.V. Reversal effects in stochastic kink dynamics // Phys. Rev. E. - 1997. - №56(3). - P. 2457-2466.
- [33] Bier M. Brownian ratchets in physics and biology // Contemp. Physics. - 1997. - №38(6). - P. 371-379.
- [34] Zolotaryuk A.V., Tsironis G.P., Savin A.V. Collective ratchet effects induced by harmonic forcing and temperature // Nonlinear cooperative phenomena in biological systems. - Singapore: World scientific, 1997. - P. 251-275.
- [35] McDonald H.J. Electrophoresis // The Encyclopedia of Electrochemistry. - NY: Reinhold Publishing Corporation, 1964. - P. 540-542.

- [36] Духин С.С., Дерягин Б.В. Электрофорез. - М.: Наука, 1976. - 328 с.
- [37] Pohl H.A. Theoretical aspects of electrophoretic deposition and separations of particles // J. Electrochem. Soc. - 1968. - №115. - P. 679-685.
- [38] Crane J.S., Pohl H.A. A study of living and death yeast cells using dielectrophoresis // J. Electrochem. Soc. - 1968. - №115 P. 584-586.
- [39] Schwan H.P. Electrostatic induced forces and their biological implications
J. Electrochem. Soc. - 1967. - №114. - P. 210C, abstr. N153.
- [40] Шилов В.Н., Эстрела-Льопис В.Р. Теория движения сферических частиц суспензии в неоднородном электрическом поле // Поверхностные силы в тонких плёнках и дисперсных системах. - М.: Наука. - 1972. - С. 115.
- [41] Рейнер М. Деформация и течение: Пер. с англ. - М.: Наука, 1983. - 224 с.
- [42] Литвинов В.Г. Движение нелинейно-вязкой жидкости. - М.: Наука, 1982. - 376 с.
- [43] Фролов Ю.Г. Курс коллоидной химии. - М.: Химия, 1982. - 400 с.
- [44] Бондаренко Н.Ф. О природе фильтрационных аномалий жидкостей // ДАН СССР. - 1967. - №177. - С. 383-386.
- [45] Базарон У.Б., Дерягин Б.В., Булгадаев А.Б. Исследование сдвиговой упругости жидкостей в объёме и граничных

слоях // Исследования в области поверхностных сил. - М.: Наука. - 1967. - С. 43-52.

- [46] Базарон У.Б., Дерягин Б.В., Булгадаев А.Б. Температурная зависимость сдвиговой упругости вязких жидкостей // Исследования в области поверхностных сил. - М.: Наука. - 1967. - С. 53-55.
- [47] Пуанкаре А. О кривых, определяемых дифференциальными уравнениями: Пер. с фран. - М.: Наука, 1947. - 392 с.
- [48] Хартман Ф. Обыкновенные дифференциальные уравнения: Пер. с англ. - М.: Наука, 1970. - 720 с.
- [49] Ляпунов А.М. Общая задача об устойчивости движения. - Москва-Ленинград: Гос. изд. техн.-теор. лит., 1950. - 471 с.
- [50] Иосида К. Функциональный анализ: Пер. с англ. - М.: Наука, 1967. - 624 с.
- [51] Bode H.J. Movement of macromolecules in gels // Z. Naturforsch. - 1979. - №34c. - P. 512-528.
- [52] Bode H.J. Partitioning and electrophoresis in flexible polymer networks // Proc. International Conf. "Electrophoresis'79". - Munich. - 1980. - P. 39-52.
- [53] Дейли Дж., Харлеман Д. Механика жидкости: Пер. с англ. - М.: Энергия, 1971. - 480 с.
- [54] Stots S. Field dependence of the electrophoretic mobility of particles suspended in low-conductivity liquids // J. Coll. Interface Sci. - 1978. - №65. - P. 118-119.

- [55] Духин А.С., Якубенко Д.Н., Жаринова Т.А. Устойчивость углеводородных дисперсий полипропилена и поликарбоната в электрическом поле // Коллоидный Журнал. - 1986. - №48. - С. 886-890.
- [56] Симонова Т.С., Шилов В.Н. Влияние подвижности ионов плотной части двойного электрического слоя на электрофорез и электропроводность дисперсных систем // Коллоидный Журнал. - 1986. - №48. - С. 370-373.
- [57] Духин С.С., Мищук Н.А., Рукобратский Н.И. Высоковольтный импульсный электрофорез // Коллоидный Журнал. - 1988. - №50. - С. 17-24.
- [58] Духин С.С. Теория поляризации двойного слоя коллоидных частиц // Исследования в области поверхностных сил. - М.: Наука. - 1967. - С. 335.
- [59] Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Механика. - М.: Наука, 1965. - 204 с.
- [60] Брэгг У.Л. Кристаллическое состояние: Пер. с англ. - М.: ОНТИ, 1938. - Т.1. - 336 с.
- [61] Анималу А. Квантовая теория кристаллических твердых тел.: Пер. с англ. - М.: Мир, 1981. - 574 с.
- [62] Vidybida A.K., Serikov A.A. Electrophoresis by alternating field in non-Newtonian fluid // Phys. Letters. - 1985. - №108A(3). - P. 170-172.

- [63] Видыбида А.К., Сериков А.А. Электрофорез в переменном поле в неньютоновской жидкости // ДАН УССР. - 1985. - №11. - С. 47-49
- [64] Видыбида А.К., Сериков А.А. Направленный дрейф дисперсных частиц в однородном переменном электрическом поле // Коллоидный Журнал. - 1986. - №48(1). - С. 202-203.
- [65] Духин С.С., Видыбида А.К., Духин А.С., Сериков А.А. Аперiodический электрофорез. Направленный дрейф дисперсных частиц в однородном переменном ангармоническом электрическом поле // Коллоидный Журнал. - 1987. - №49(5). - С. 853-856.
- [66] Видыбида А.К., Сериков А.А. Вызванный периодическим электрическим полем дрейф заряженных частиц в неньютоновской жидкости // Коллоидный Журнал. - 1988. - №50(2). - С. 347-350.
- [67] Видыбида А.К., Сериков А.А. Электрофорез в нелинейно-диссипативных средах. - К.:1984. - 35 с. (Препр. / АН Украины. Ин-т теоретич. физики; ИТФ-84-103Р).
- [68] Духин С.С., Видыбида А.К., Духин А.С., Сериков А.А. Аперiodический электрофорез. Направленный дрейф дисперсных частиц в однородном переменном ангармоническом электрическом поле. - К.: 1987. - 10 с. (Препр. / АН Украины. Ин-т теоретич. физики; ИТФ-87-128Р).
- [69] Vidybida A.K. Theoretical study of electrofrictiophoresis // Abstr. International Conf. "The 1-st International Biophysics

Congress and Biotechnology at GAP". - Diyarbakır(Türkiye).
- 1991. - P. 106.

- [70] Koshland D.E. Protein shape and biological control // Sci. Amer. - 1973. - №229(4). - P. 52-64.
- [71] Курганов Б.И. Аллостерические ферменты. - М.: Наука, 1973. - 248 с.
- [72] Шиндлер Г. Исследование структурно-функциональных взаимосвязей в мембранах при реконструкции мембранных систем // Труды Междунар. конф. "Биологические мембраны. Структура и функции". - Ташкент. - 1983. - С. 59.
- [73] Вундерлин Р. Локализация и динамика мембранно-связанного рецептора α -меланотропина. - там же, с. 20.
- [74] Changeux J.-P., Devillers-Thiéry A., Chemouilli P. Acetylcholine receptor: an allosteric protein // Science. - 1984. - №225. - P. 1335-1345.
- [75] Shramm M., Selinger Z. Message transmission: receptor-controlled adenylate cyclase system // Ibid. - P. 1350-1356.
- [76] Hélène C., Lancelot G. Interaction between functional groups in protein-nucleic acid associations // Prog. Biophys. Molec. Biol. - 1982. - №39(2). - P. 1-68.
- [77] Смолянинова Т.И., Брусков В.И., Кашпарова Е.В. Модельные исследования ДНК-белковых взаимодействий // Молекулярная биология. - 1985. - №19(4). - С. 992-1000.

- [78] Adey W.R. Nonlinear, nonequilibrium aspects of electromagnetic field interactions at cell membranes // Nonlinear electrodynamics in biological systems. - NY: Plenum Press, 1983. - P. 3-22.
- [79] Luben R.A., Cain C.D. Use of bone cell hormone response system to investigate bioelectromagnetic effects on membranes in vitro // Ibid. - P. 23-34.
- [80] Swicord M.L., Edwards G.S., Dawis C.C. Strong interactions of radiofrequency fields with nucleic acid // Ibid. - P. 35-58.
- [81] Давыдов А.С. Солитоны в молекулярных системах. - Киев: Наукова Думка, 1984. - 288 с.
- [82] Давыдов А.С. Биология и квантовая механика. - Киев: Наукова Думка, 1979. - 296 с.
- [83] Страер Л, Биохимия: Пер. с англ. - М.: Мир, 1984. - Т.1. - 232 с.
- [84] Абатуров Л.В., Лебедев Ю.О., Носова Н.Г. Динамическая структура глобулярных белков: конформационная жесткость и флуктуационная подвижность // Молекулярная биология. - 1983. - №17(3). - С. 543-568.
- [85] Пляшкевич Ю.Г., Дёмушкин В.П. Структурные особенности участка узнавания холинергических лигандов никотинового рецептора ацетилхолина зрительных ганглиев кальмара // Биохимия. - 1985. - №50(7). - С. 1167-1174.

- [86] Морозов В.Н., Морозова Т.Я. Механические свойства глобулярных белков // Молекулярная биология. - 1983. - №17(3). - С. 577-586.
- [87] Лихтенштейн Г.И., Котельников А.И. Изучение флуктуационной внутримолекулярной подвижности белков методом физических меток // Молекулярная биология. - 1983. - №17(3). - С. 505-517.
- [88] Демченко А.П. Равновесная молекулярная подвижность в белках // Украинский биохимический журнал. - 1981. - №53(4). - С. 114-128.
- [89] Аксёнов С.И. Исследование динамической структуры глобулярных белков импульсными методами ядерного магнитного резонанса // Молекулярная биология. - 1983. - №17(3). - С. 475-483.
- [90] Kossiakoff A. Protein dynamics investigated by the neutron diffraction-hydrogen exchange technique // Nature. - 1982. - №296. - P. 713-721.
- [91] Beece D., Eisenstein L., Fraunfelder H., Good D., Marden M.C., Reinisch L., Reynolds A.H., Sorensen L.B., Yue K.T. Solvent viscosity and protein dynamics // Biochemistry. - 1980. - №19(23). - P. 5147-5157.
- [92] Debrunner P.G., Fraunfelder H. Dynamics of proteins // Ann. Rev. Phys. Chem. - 1982. - №33. - P. 283-289.

- [93] Гривцов А.Г., Маленков Г.Г., Абатуров Л.В. Численное моделирование динамики белков // Молекулярная биология. - 1983. - №17(3). - С. 586-615.
- [94] Atanasov B.P., Karshikov A.D. Semi-empirical method for calculation of electrostatic interactions in proteins // Studia Biophysica. - 1985. - №105(1). - P. 11-22.
- [95] Parak F., Knapp E.W. A consistent picture of protein dynamics // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1984. - №88. - P. 7088-7092.
- [96] Gavish B., Verber M.M. Viscosity-dependent structural fluctuations in enzyme catalysis // Biochemistry. - 1979. - №18. - P. 1269-1275.
- [97] Шайтан К.В., Рубин А.Б. Конформационная подвижность и эффект Мёссбауэра в биологических системах. Броуновское движение передемпфированного осциллятора как модель конформационных состояний // Молекулярная биология. - 1980. - №14. - С. 1323-1335.
- [98] Гольданский В.Т., Крупянский Ю.Ф., Фролов Е.Н. Роль конформационных подсостояний в реакционной способности белковых молекул // Молекулярная биология. - 1983. - №17. - С. 532-542.
- [99] McCammon J.A., Protein dynamics // Rep.Prog.Phys. - 1984. - №47. - P. 1-46.
- [100] Лихтенштейн Г.И. Аморфно-кристаллическая модель внутримолекулярной динамики глобулярных белков // Биофизика. - 1985. - №30. - С. 27-30.

- [101] Seifriz W. The reological properties of protoplasm // Deformation and flow in biological systems. - Amsterdam: North-Holland, 1952. - P. 3-156.
- [102] Lodge A.S. Elastic liquids. - NY: Academic press, 1964. - P. 224-229.
- [103] Barid D.G. Rheology of polymers with liquid cristalline order // Liquid cristalline order in polymers. - NY: Academic press, 1978. - P. 237-259.
- [104] Bouligand Y. Liquid cristalline order in biological materials // Liquid cristalline order in polymers. - NY: Academic press, 1978. - P. 261-297.
- [105] Боголюбов Н.Н., Митропольский Ю.А. Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний. - М.: Физматгиз, 1985. - 503 с.
- [106] Самойленко А.М. О периодических решениях нелинейных уравнений второго порядка // Дифффер.уравн. - 1967. - №111(11). - С. 1903-1912.
- [107] Еремко А.А. Диссоциация давыдовских солитонов в поле электромагнитной волны // ДАН УССР. - 1984. - №3. - С. 51-54.
- [108] Сериков А.А., Видыбида А.К., Управляемый и самоподдерживающийся перенос заряженных частиц по спиральным макромолекулам. - К.: 1985. - 33 с. (Препр. / АН Украины. Ин-т теоретич. фізики; ИТФ-85-43Р). 33 с.

- [109] Брандмюллер И., Мозер Г. Введение в спектроскопию комбинационного рассеяния света. - М.: Мир, 1964. - 628 с.
- [110] Видыбида А.К. Периодическое электрическое поле как переключатель конформаций биополимеров // ДАН УССР. - 1986. - №8. - С. 51-53.
- [111] Vidybida A.K. Modification of the potential function of a mechanical system caused by periodic action // Acta Mechanica. - 1987. - №67. - P. 183-190.
- [112] Видыбида А.К. Вызванная периодическим воздействием модификация потенциальной функции механической системы // ДАН СССР. - 1987. - №292(6). - С. 1341-1346.
- [113] Vidybida A.K. Periodic electric field as a biopolymer conformation switch: a possible mechanism // European Biophysics Journal. - 1989. - №16. - P. 357-361.
- [114] Видыбида А.К. Периодическое электрическое поле как переключатель конформаций биополимеров // Биофизика. - 1989. - №34(2). - С. 205-209.
- [115] Видыбида А.К. Периодическое электрическое поле как переключатель конформаций биополимеров. - К.: 1985. - 36 с. (Препр. / АН Украины. Ин-т теоретич. физики; ИТФ-85-112Р).
- [116] Видыбида А.К. Периодическое электрическое поле как переключатель конформаций биополимеров // Тезисы конф. "Применение лазеров в биологии". - Кишинев: ИФ АН МССР. - 1986. - С. 34-35.

- [117] Vidybida A.K. Periodic electric field as a biopolymer conformation switch: a possible mechanism // Abstr. International. Conf. "Electromagnetic fields and biomembranes, II International School". - Pleven(Bulgaria). - 1989. - P. 113.
- [118] Гильманшин Р.И., Лазарев П.И. Биотехнология и новые материалы для электроники // Биотехнология. - 1987. - №3(4). - С. 421-432.
- [119] Conrad M. On design principles for a molecular computer // Communication of the ACM. - 1985. - №28(5). - P. 464-480.
- [120] Петров Э.Г. Физика переноса зарядов в биосистемах. - К.: Наукова Думка, 1984. - 368 с.
- [121] Демиденко А.А., Петров Э.Г. Ориентационно-зависимое туннелирование электрона между плоскими циклическими молекулами // Теорет. Экспер. Химия. - 1989. - №N 2. - С. 222-225.
- [122] Толох И.С. Ориентационно-зависимое туннелирование электрона между железопорфиринами // Докл. АН УССР. - 1989. - №N 12. - С. 49-52.
- [123] Petrov E.G., Tolokh I.S., Demidenko A.A., Gorbach V.V. Electron transfer properties of quantum molecular wires // Chem. Phys. - 1995. - №193(1). - P. 237-253.
- [124] Федорченко А.М. Теоретическая физика, Классическая электродинамика. - К.: Вища Школа, 1988. - 280 с.
- [125] Крауфорд Ф. Волны. - М.: Наука, 1976. - 528 с.

- [126] Андрущенко А.П., Видыбида А.К. Управление внутренним вращением объектов молекулярных масштабов посредством переменного пространственно-однородного электрического поля // Автоматика. - 1988. - №5. - С. 58-61.
- [127] Андрущенко А.П., Видыбида А.К. Управление внутренним вращением объектов молекулярных масштабов посредством переменного пространственно-однородного электрического поля. - К.: 1988. - 11 с. (Препр. / АН Украины. Ин-т теоретич. физики; ИТФ-88-56Р).
- [128] Haken H. A nonlinear theory of laser noise and coherence // Z.Phys. - 1964. - №181(1). - P. 96-124.
- [129] Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах: Пер. с англ. - М.: Мир, 1979, - 512 с.
- [130] Lewis J., Slack J.M.W., Wolpert L. Thresholds in development // J.theor.Biol. - 1977. - №65(3). - P. 579-590.
- [131] Эшби У. Конструкция мозга. Происхождение адаптивного поведения: Пер. с англ. - М.: ИЛ, 1962. - 399 с.
- [132] Бецкий О.В. Проблемы КВЧ-терапии // Аппаратный комплекс "Электроника-КВЧ" и его применение в медицине. - М.: НПО Сатурн. - 1991. - С. 4-10.
- [133] Bastian J. Electrosensory organisms // Physics Today. - 1994. - P. 30-37.
- [134] Hudspeth A.J. How the ear's works work // Nature. - 1989. - №341(6241). - P. 397-404.

- [135] Eggermont J.J., Epping W.J.M. Coincidence detection in auditory neurons: a possible mechanism to enhance stimulus specificity in the grassfrog // *Hear.Res.* - 1987. - №30. - P. 219-230.
- [136] *Fragrance Chemistry / The Science of the Sense of Smell.* - London: Academic Press, 1982. - 460 p.
- [137] Duchamp-Viret P., Duchamp A., Vigoroux M. Amplifying role of convergence in olfactory system. A comparative study of receptor cell and second-order neuron sensitivities // *J.Neurophysiol.* - 1989. - №61(5). - P. 1085-1094.
- [138] Duchamp A., Sicard G. Influence of stimulus intensity on odour discrimination by olfactory bulb neurons as compared with receptor cells // *Chem. Senses.* - 1984. - №8(4). - P. 355-366.
- [139] Lindblom B., Westheimer G. Uncertainty effects in orientation discrimination of foveally seen lines in human observers // *J. Physiol.* - 1993. - №454. - P. 1-8.
- [140] Grundler W., Kelmann F., Putterlik V., Santo L., Strube D., Zimmermann I. Nonthermal resonant effects of 42 GHz microwaves on the growth of yeast cultures // *Coherent excitations in biological systems.* - Berlin: Springer. - 1983. - P. 21-37.
- [141] Frölich H. The biological effects of microwaves and related questions // *Adv. Electronics Electron. Phys.* - 1980. - №53. - P. 85-152.
- [142] Webb S.J. Laser-Raman spectroscopy of living cells // *Phys. Rep.* - 1980. - №60. - P. 201-224. P. 85-152.

- [143] Gardiner C.W. Handbook of Stochastic Methods. - Berlin: Springer, 1985. - 442 p.
- [144] Tamar H. Principles of Sensory Physiology. - Springfield(Illinois): Chartes and Thomas, 1972. - 510 p.
- [145] Костюк П.Г. Основные принципы организации ионных каналов, определяющих электрическую возбудимость нейрональной мембраны // Журн. евол. биохимии и физиологии. - 1983. - №19(2). - С. 333-339.
- [146] Ptashne M. A Genetic Switchю - Palo Alto(NY): Cell Press, 1984. - 148 p.
- [147] Roux J.S., de Kepper P., Boissonade J. Experimental evidence of nucleation induced transition in a bistable chemical system // Phys. Lett. - 1983. - №97A(4). - P. 168-170.
- [148] Schlögl F. On thermodynamics near a steady state // Z.Phys. - 1971. - №248(5). - P. 446-458.
- [149] Oscillations and travelling waves in chemical systems / A Wiley Interscience Publication. - New York: Wiley, 1985. - 697 p.
- [150] Haken H. Advanced Synergetics. - Berlin: Springer, 1983. - 409 p.
- [151] Сугаков В.И. Введение в синергетику. - К.: КГУ. - 1992. - 179 с.
- [152] Гнеденко Б.В. Курс теории вероятностей. - М.: Наука, 1969. - 400 с.

- [153] Kittel G. Elementary statistical physics. - NY: Wiley, 1958. - 258 p.
- [154] Kemeny J.G., Snell J.L. Finite markov chains. - NY: 1960. - 261 p.
- [155] Fitzpatrick D.C., Batra R., Stanford T.R., Kuwada S. A neuronal population code for sound localization // Nature. - 1997. - №388. - P. 871-874.
- [156] Ressler K.J., Sullivan S.L., Buck L.B. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb // Cell. - 1994. - №79. - P. 1245-1255.
- [157] Vidybida A.K. Selectivity and sensitivity improvement in cooperative system with a threshold in the presence of noise // J. theor. Biol. - 1991. - №152. - C. 159-164.
- [158] Vidybida A.K. Selectivity and sensitivity of a bistable chemical system in the presence of thermal noise // Rev. Roum. Biochim. - 1991.- №28(3-4). - P. 185-196.
- [159] Видыбида А.К. Избирательность и чувствительность кооперативной системы при наличии теплового шума // Биофизика. - 1992. - №37(2). - С. 374-377.
- [160] Відибіда О.К. Селективність та чутливість кооперативної системи при наявності теплового шуму // УФЖ. - 1993. - №38(3). - С. 470-480.

- [161] Vidybida A.K. Estimation of possible selectivity and sensitivity of a cooperative system to low-intensive microwave radiation // Physica A. - 1995. - №221(1-3). - P. 30-40.
- [162] Vidybida A.K. Estimation of possible selectivity and sensitivity of a cooperative system to low-intensive microwave radiation // Physics of the alive. - 1995. - №3(1). - P. 38-39.
- [163] Відибіда О.К. Кооперативний механізм підвищення селективності в хеморецепторних нейронах. Біноміальний випадок // УФЖ. - 1999. - №44(3). - С. 407-411.
- [164] Видыбида А.К. Избирательность молекулярного ансамбля при наличии взрывной неустойчивости. - К.: 1988. - 20 с. (Препр. / АН Украины. Ин-т теоретич. фізики; ИТФ-88-91Р).
- [165] Відибіда О.К. Селективність та чутливість кооперативної системи при наявності теплового шуму. - К.: 1992. - 16 с. (Препр. / НАН України. Ін-т теоретич. фізики; ІТФ-92-4У).
- [166] Vidybida A.K. Selectivity and sensitivity of the molecular ensemble with a threshold instability // Abstr. International Conf. "Electromagnetic fields and biomembranes, II International School". - Pleven(Bulgaria). - 1989. - P. 43.
- [167] Видыбида А.К. Избирательность молекулярного ансамбля с пороговой неустойчивостью при наличии теплового шума // Тезисы конф. "Применение КВЧ излучения низкой интенсивности в биологии и медицине, VII Всесоюзный Семинар". - Звенигород(Москва). - 1989. - С. 95.

- [168] Видыбида А.К. Избирательность молекулярного ансамбля при наличии пороговой неустойчивости // Тезисы конф. "Фундаментальные и прикладные аспекты применения миллиметрового электромагнитного излучения в медицине, Всесоюзный симпозиум". - Киев. - 1989. - С. 17-18.
- [169] Vidybida A.K. Selectivity and sensitivity of the molecular ensemble with a threshold instability in the presence of thermal noise // Abstr. International Conf. "The 8-th Balkan Biochemical and Biophysical Days". - Cluj-Napoca(Romania). - 1990. - P. 265-267.
- [170] Видыбида А.К. Оценка чувствительности кооперативной химической системы к КВЧ-излучению нетепловой интенсивности // Аппаратный комплекс 'Электроника-КВЧ' и его применение в медицине. - М.: Научно производственное объединение "Сатурн", 1991. - С. 58-61.
- [171] Vidybida A.K. Selectivity and sensitivity of a cooperative system with a thermal noise presence to EHF radiation // Abstr. International Conf. "The 1-st International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP". - Diyarbakır(Türkiye). - 1991. - P. 105.
- [172] Vidybida A.K. Hypersensitivity of a cooperative system to low-intensive microwaves at physiological temperature // Proc. International Conf. "Electromagnetic Hypersensitivity, 2nd Copenhagen Conference". - Copenhagen. - 1995. - P. 121-123.
- [173] Vidybida A.K. Selectivity and sensitivity of a cooperative system to low-intensive stimuli in the presence of thermal noise

- // Abstr. International Conf. "Statphys-Taipei-1995, Nonlinear and Random Processes". - Taipei(Taiwan). - 1995. - P. 484-485.
- [174] Вiдибiда О.К. Селективнiсть хеморецепторного нейрона
Тези конф. "II З'їзд Українського бiофiзичного товариства.
- Харкiв. - 1998. - С. 147.
- [175] Vidybida A.K. Cooperative mechanism for improving discriminating ability in chemoreceptor neuron // Abstr. International Conf. "New Trends in Biosensor Development". - Vorzel: NATO ARW. - 1998. - P. 75.
- [176] Vidybida A.K. Cooperative mechanism for improving discriminative ability in olfactory system // Abstr. International Conf. "International Workshop on Biodynamics & Membranes". - Bucharest. - 1998. - P. 25.
- [177] Ходжкин А. Нервный импульс: Пер. с англ. - М.: ИЛ . - 1965. - 125 с.
- [178] Биофизика / Костюк П.Г., Гродзинский Д.М., Зима В.Л. и др. - Киев: Вища Школа, 1988. - 504 с.
- [179] Noble D., Stein R.B. The threshold conditions for initiation of action potentials by excitable cells // J. Physiol. - 1966.- №187, 129-162.
- [180] Coombs J.S., Eccles J.C., Fatt P. Excitatory synaptic action in motoneurons // J. Physiol. - 1955. - №130. - P. 374-395.
- [181] Andersen P., Raastad M., Storm J.F. Excitatory synaptic integration in hippocampal pyramids and dentate granule cells

- // Proc International Conf. "Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology". - Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press. - 1990. - P. 81-86.
- [182] Andersen P., Storm J., Wheal H.V. Thresholds of action potentials evoked by synapses on the dendrites of pyramidal cells in the rat hippocampus in vitro // J. Physiol. - 1987. - №383. - P. 509-526.
- [183] Canavier C.C., Baxter D.A., Clark J.W., Byrne J.H. Nonlinear dynamics in a model neuron provide a novel mechanism for transient synaptic inputs to produce long-term alterations of postsynaptic activity // J. Neurophysiol. - 1993. - №69(6). - P. 2252-2257.
- [184] Redman S.J., Walmsley B. The time course of synaptic potentials evoked in cat spinal motoneurons at identified group Ia synapses // J. Physiol. - 1983. - №343. - P. 117-133.
- [185] Jack J.J.B., Redman S.J. The propagation of transient potentials in some linear cable structures // J. Physiol. - 1971. - №215. - P. 283-320.
- [186] Jack J.J.B., Redman S.J. An electrical description of the motoneurone, and its application to the analysis of synaptic potentials // J. Physiol. - 1971. - №215. - P. 321-352.
- [187] Fatt P., Katz B. An analysis of the end-plate potential recorded with an intra-cellular electrode // J. Physiol. - 1951. - №115. - P. 320-370.

- [188] Redman S.J., Walmsley B. Amplitude fluctuations in synaptic potentials evoked in cat spinal motoneurons at identified group Ia synapses // J. Physiol. - 1983. - №343. - P. 135-145.
- [189] Turner D.A. Waveform and amplitude characteristics of evoked responses to dendritic stimulation of CA1 guinea-pig pyramidal cells // J. Physiol. - 1988. - №395. - P. 419-439.
- [190] Langmoen I.A., Andersen P. Summation of excitatory postsynaptic potentials in hippocampal pyramidal cells // J. Neurophysiol. - 1983. - №50. - P. 1320-1329.
- [191] Traub R.D., Wong R.K.S., Miles R., Michelson H. A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances // J. Neurophysiol. - 1992. - №66(2). - P. 635-650.
- [192] Jaslove S.W. The integrative properties of spiny distal dendrites // Neuroscience. - 1992. - №47(3). - P. 495-519.
- [193] Storm J.F. Temporal integration by a slowly inactivating K⁺ current in hippocampal neurons // Nature. - 1988. - №336(6197). - P. 379-381.
- [194] Damasio A.R. The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones // Neural Computation. - 1989. - №1. - P. 123-132.
- [195] Eckhorn R., Bauer R., Jordan W., Brosch M., Kruse W., Munk M., Reitboeck H.J. Coherent oscillations: a mechanism for feature linking in the visual cortex? // Biological Cybernetics. - 1988. - №60. - P. 121-130.

- [196] Gray C.M., Singer W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. - 1989. - №86. - P. 1698-1702.
- [197] Crick F. Function of the thalamic reticular complex: the search-light hypothesis // Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA. - 1984. - №81. - P. 4586-4590.
- [198] Sejnowsky T.J. Open questions about computation in cerebral cortex // Parallel distributed processing. Cambridge: MIT Press, 1986. - P. 373-389.
- [199] Damasio A.R. Concepts in the brain // Mind & Language. - 1989. - №4(1-2). - P. 25-28.
- [200] Відибіда О.К. Нейрон як дискримінатор часової когерентності при стимуляції з багатьох синаптичних входів // Фізіологічний журнал. - 1995. - №3-4. - С. 20-28.
- [201] Vidybida A.K. Neuron as time coherence discriminator // Biological Cybernetics. - 1996. - №74(6). - P. 539-544.
- [202] Відибіда О.К. Гальмування як контроллер зв'язування на рівні поодинокого нейрону // Доповіді НАН України. - 1996. - №10. - С. 161-164.
- [203] Vidybida A.K. Inhibition as binding controller at the single neuron level // BioSystems. - 1998. - №48. - P. 263-267.
- [204] Vidybida A.K. Information processing in a pyramidal-type neuron // BioNet'96 - Biologieorientierte Informatik und pul-

spropagierende Netze, Selected contrib. 3-d Workshop. - Berlin: GFaI. - 1996. - P.96-99.

- [205] Vidybida A.K. Inhibition as binding controller at the level of a single neuron (Information processing in a pyramidal-type neuron) // De la Cellule au Cerveau, École d'été de Physique Théorique, Session LXV". - Les Houches(France): Elsevier, 1998. - P. 219-225.
- [206] Vidybida A.K. Neuronal ability to differentiate between simultaneous and non-simultaneous stimulations from multiple synaptic inputs // Abstr. International Conf. "Statphys-Taipei-1995, Nonlinear and Random Processes". - Taipei(Taiwan). - 1995. - P. 498.
- [207] Vidybida A.K. Neuron as time coherence discriminator // Abstr. International Conf. "11-th Balkan Biochemical and Biophysical Days". - Thessaloniki(Greece). - 1997. - P. 35.
- [208] Vidybida A.K. Information processing at the level of single pyramidal-type neuron // Abstr. International Conf. "Neuronal Coding'97". - Versailles(France). - 1997. - P. 71.
- [209] Відибіда О.К. Гальмування як контролер зв'язування Тези конф. "II З'їзд Українського біофізичного товариства". - Харків. - 1998. - С. 139.