

01;06

Физическая модель и ассоциативная память дипольной системы микротрубочки цитоскелета

© Е.Е. Слядников

Томский научный центр СО РАН,
634021 Томск, Россия
e-mail: opi@hq.tsc.ru

(Поступило в Редакцию 21 ноября 2006 г.)

Сформулирована физическая модель конформационных степеней свободы микротрубочки цитоскелета как системы взаимодействующих диполей, проведена оценка характерных физических величин и построена диаграмма сегнетоэлектрического состояния микротрубочки при температуре $T = 0$. Наличие фрустрированных связей J_{ij} между диполями — важная особенность неупорядоченной дипольной системы микротрубочки цитоскелета. Она приводит к расщеплению основного состояния дипольной системы микротрубочки на большое число низколежащих по энергии состояний. Динамика дипольной системы задается процессом релаксации энергии взаимодействия диполей. В результате завершения процесса эволюции в системе диполей входной образ ассоциируется с одним из запомненных ранее, и можно говорить, что дипольная система микротрубочки выступает в роли распределенной структуры с ассоциативной памятью.

PACS: 87.16.Ka

Введение

В последние годы наблюдается значительный интерес к гипотезе квантово-статистической природы человеческого сознания [1]. Одним из возможных вариантов этой гипотезы является предположение, что сознание — это процесс, протекающий в квантово-статистической подсистеме мозга, которая благодаря своей квантово-статистической природе способна чрезвычайно эффективно обрабатывать сенсорную и иную информацию, осуществлять сложные логические операции и т.п. Есть экспериментальные свидетельства, что в нейронах мозга подходящими субстратами для „квантово-статистических вычислений“ являются информационные белковые нанополимеры — микротрубочки цитоскелета [2]. С другой стороны, в статьях [3–5] логика работы мозга представляется как непрерывное во времени предсказание мозгом событий окружающей среды с одновременным тотальным контролем акцептором правильности сделанных предсказаний. Формальная модель нейрона определяет функцию нейтрона как осуществление семантического вероятностного вывода правил, предсказывающих по его входным возбуждениям выходное возбуждение аксона [5]. На всех этапах своей работы от нейронного уровня до уровня принятия решений мозг решает одну задачу — организации непрерывного процесса предсказания и контроля его правильности. Насколько можно судить по результатам исследований [6,7], при решении этой задачи мозг функционирует подобно самоорганизующейся системе с хаотическим поведением. Поэтому весьма актуальной является задача установления взаимосвязи между логической (предсказательной) моделью нейтрона и физической моделью микротрубочки цитоскелета.

Естественной структурой, присущей всем живым организмам от одноклеточной амебы до человека и способной управлять информационными процессами, является цитоскелет. Базовыми элементами структуры цитоскелета являются микротрубочки, которые представляют собой полые цилиндрические трубки с внешним диаметром 25 и внутренним — около 14 nm, длиной 1–10 μm , иногда организованные в более крупные трубкообразные волокна [1,2]. Каждая микротрубочка представляет собой белковый полимер, состоящий из субъединиц, называемых тубулинами. Каждая молекула тубулина, в свою очередь, представляет собой димер, т.е. состоит из двух соединенных тонкой перемычкой частей, называемых α - и β -тубулин (рис. 1). Эти пары глобулярных белков, напоминающих по форме орех арахиса, связаны в полимерную цепочку, свернутую в спираль-микротрубочку (рис. 1). Обычно на каждую микротрубочку приходится по 13 рядов димеров тубулина. Размеры димера — $8 \times 4 \times 4 \text{ nm}$, а его молекулярный вес около 110 килодальтонов [1,2]. Димер тубулина может существовать в двух (по крайней мере) различных геометрических конфигурациях, называемых конформациями. Конформации эти, по всей видимости, обусловлены тем, что в центре димера (в его „безводной части“) имеется электрон, который может занимать одно из двух возможных положений. На способность молекул димера переключаться из одной конформации в другую влияют силы Ван-дер-Ваальса. Для того чтобы произошло „переключение“ из одной конформации в другую, достаточно, чтобы один электрон „перескочил с места на место“.

В экспериментальных исследованиях (см., например, [1,8]), выполненных при физиологической температуре и посвященных поискам пьезоэлектрических эффектов в живых системах, было обнаружено, что микротрубочка цитоскелета обладает дипольным моментом.

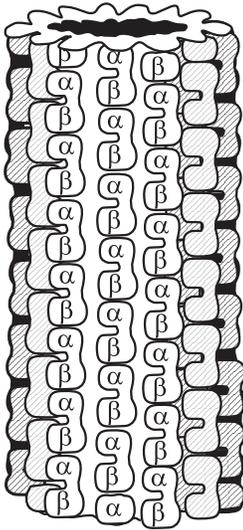


Рис. 1. Схема спиральной структуры микротрубочки цитоскелета [1,2].

Массивы микротрубочек цитоскелета обнаруживают сегнетоэлектрические свойства, ориентируются под действием как внешнего, так и внутриклеточного электрического поля. Каждая молекула тубулина, из которой построены микротрубочки цитоскелета, обладает дипольным моментом величиной около $100 D$. Микротрубочки цитоскелета оптически мерцают при метаболической активности, а приблизительные резонансные частоты молекул тубулина составляют $10^{11} - 10^{13} \text{ Hz}$ [1,9–11]. Обнаружены солитонные возбуждения в белковых нанополимерах, вызванные когерентным электромагнитным излучением [12]. Все эти экспериментально полученные результаты требуют объяснения с точки зрения теории сегнетоэлектричества.

Одна из первых теоретических моделей описания сегнетоэлектрических свойств микротрубочек цитоскелета была предложена в работе [13]. Эта двумерная модель системы взаимодействующих диполей основывалась на приближении эффективного поля и в континуальном приближении привела к решению в виде сегнетоэлектрической доменной стенки. Затем для этой системы диполей была сформулирована классическая двумерная модель Изинга, с помощью которой исследован сегнетоэлектрический переход, рассчитаны критическая температура, электронная поляризация микротрубочки цитоскелета как функция температуры [9].

Однако микротрубочки цитоскелета являются существенно низкоразмерными наноструктурами, которые представляют собой полимерные цепочки, свернутые в спирали [1,2]. Известно, что в низкоразмерных системах не существует ярко выраженного фазового перехода, критической температуры, флуктуации размывают дальний порядок, следовательно, такие системы должны описываться с помощью флуктуационных теорий [14].

Поэтому для описания сегнетоэлектрических свойств микротрубочек цитоскелета нужно формулировать новые низкоразмерные модели информационных белковых нанополимеров, учитывающие флуктуации поляризации молекул тубулина и возбуждение конформационных степеней свободы [15,16]. Причем эти модели должны обладать такими физическими свойствами, из которых возникает способность микротрубочки к интеллектуальной обработке информации, например, функция распознавания образов, которая является фундаментальным свойством живой природы от молекулярного и клеточного уровня (узнавание белком фермента молекулы субстрата, узнавание антигеном антитела в иммунной системе) до высших психических функций (узнавание человеком тональности музыкального произведения).

Модель конформационных степеней свободы и фазовая диаграмма сегнетоэлектрического состояния микротрубочки цитоскелета

Рассмотрим конформационные степени свободы информационного белкового нанополимера — микротрубочки цитоскелета (рис. 1), которые ответственны за сегнетоэлектрические свойства этой системы. Каждая молекула тубулина (димер) обладает дипольным моментом, и на состояние поляризации димера влияют состояния поляризации ближайших соседей (вследствие слабых ван-дер-ваальсовых связей между ними, которые вызывают взаимную ориентацию дипольных моментов молекул тубулина) (рис. 2). Существуют вполне конкретные правила, определяющие конформацию каждого димера через конформации его соседей: если коэффициент связи положителен, то диполи имеют ферромагнитную ориентацию, если отрицателен — антиферромагнитную, если коэффициент связи случайная величина — неупорядоченную (дипольное стекло) (рис. 3).

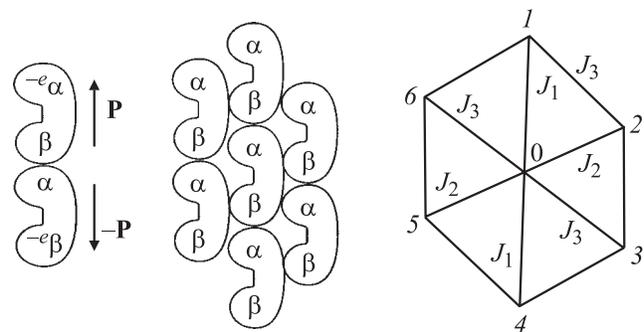


Рис. 2. Схемы: молекулы тубулина в различных конформациях с противоположными дипольными моментами; ближайшего окружения тубулина; псевдоспиновых связей элементарной ячейки гексагональной решетки микротрубочки цитоскелета [1,2].

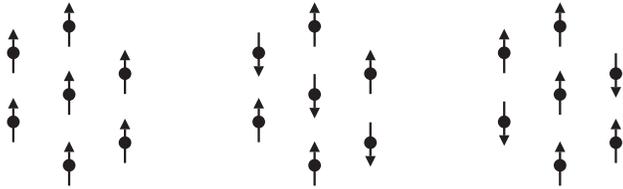


Рис. 3. Схемы упорядочения дипольных моментов тубулина в элементарной ячейке: ферромагнитное; антиферромагнитное; дипольное стекло.

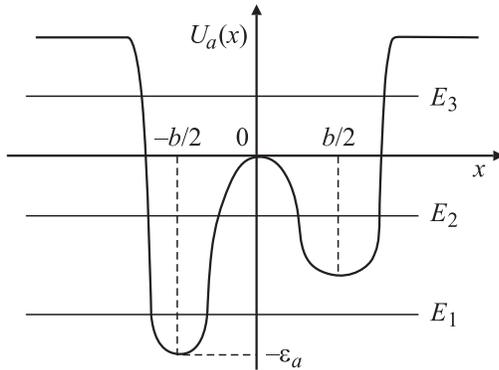


Рис. 4. Зависимость потенциальной энергии электрона $U_a(x)$ в молекуле тубулина от координаты x .

Поскольку тубулины — это молекулы-димеры, существующие в двух пространственных конформациях, то электрон молекулы тубулина, ответственный за „переключение“ между конформациями, находится в асимметричном потенциале, который имеет два различных по глубине локальных минимума (рис. 4). Левая глубокая яма соответствует исходному состоянию молекулы (α -состоянию тубулина), а правая мелкая яма — конечному состоянию молекулы (β -состоянию тубулина). Для простоты вычислений будем считать, что минимумы исходного и конечного состояний молекулы тубулина лежат на одной оси, например x .

С точки зрения классической механики полная энергия электрона, ответственного за „переключение“ между конформациями в молекуле тубулина, при отсутствии внешних сил постоянна и является суммой кинетической и потенциальной энергий. В простейшем случае одной степени свободы можно записать

$$E = (1/2)mu^2 + U_a(x), \quad (1)$$

где m — масса, u — скорость, x — координата электрона, $U_a(x)$ — потенциальная энергия, которая имеет две потенциальные ямы, разделенные потенциальным барьером высотой ϵ_a . На рис. 3 изображены три типичные ситуации (E_1, E_2, E_3), возникающие при различных полных энергиях электрона для характерного профиля потенциальной энергии $U_a(x)$, часто встречающегося в молекулярных задачах с электронным переходом через барьер. Из рис. 4 видно, что для случая (E_1, E_2) область

барьера между второй и третьей точками поворота недоступна для движения электрона, который не может самостоятельно, без получения энергии от внешних источников, перейти из одной разрешенной для движения области в другую. Преодоление барьера становится возможным при энергиях, больших максимальной потенциальной энергии в области барьера (случай E_3). Температурная зависимость частоты перехода электрона через барьер описывается формулой Аррениуса [17]:

$$\omega(T) = A \exp(-\epsilon/k_B T). \quad (2)$$

Здесь ϵ — энергия активации, множитель A по порядку величины близок к частоте столкновений с барьером. При температурах, близких к абсолютному нулю, это выражение пренебрежимо мало. Однако из эксперимента известно, что частота перехода электрона через барьер имеет конечный низкотемпературный предел [17].

Согласно квантовой механике, частица может оказаться в классически запрещенной области и, более того, проникнуть через эту подбарьерную область из одной ямы в другую (туннелировать). Туннельным эффектом определяется множество самых различных явлений: радиоактивный распад [18], фотосинтез [17], формирование предпереходных состояний в структурно неустойчивых кристаллах [16]. Вероятность туннелирования частицы под барьером за одно столкновение с ним определяется формулой Гамова [18]:

$$T = \exp(-2l\sqrt{2m\epsilon}/h), \quad (3)$$

где l — ширина барьера, ϵ — разность между высотой барьера и полной энергией частицы. Для макроскопических частиц, например, массой 1 г при высоте барьера 1 erg и его длине 1 cm вероятность туннелирования ничтожно мала. Однако для электрона с массой 10^{-27} g при высоте барьера порядка 1 eV, длине 1 Å прозрачность потенциального барьера становится порядка единицы. Выход частоты электронного перехода на плато при низких температурах свидетельствует в пользу туннельного механизма перехода электрона в молекуле тубулина. Понятно, что при конечной температуре вклад в частоту электронного перехода дают как туннельная, так и активационная составляющие:

$$\omega = A \exp(-\epsilon/k_B T) + B \exp(-2l\sqrt{2m\epsilon}/h), \quad (4)$$

где B — множитель порядка частоты столкновения с барьером туннелирующей частицы.

В соответствии с проведенными рассуждениями о прохождении частицы через барьер величина ϵ должна быть порядка высоты барьера, отсчитанного от нижнего энергетического уровня (от энергии основного состояния электрона). Для оценки ϵ можно указать ее область изменения $0 < \epsilon < \epsilon_a$. Если считать, что $\epsilon_a \sim 4$ eV, т.е. порядка характерной энергии отрыва электрона от молекулы тубулина, а тепловая энергия частицы $k_B T_n = 0.02$ eV для $T_n = 273$ K, то вероятность

набрать энергию 4 eV за счет тепловых флуктуаций при комнатных температурах порядка e^{-100} крайне мала. В этом случае переход электрона из одной потенциальной ямы в другую в молекуле тубулина даже при комнатной температуре носит туннельный характер, и систему конформационных возбуждений в микротрубочке цитоскелета необходимо описывать как квантовую двухуровневую систему [15]. Теоретические расчеты энергии основного состояния ε_+ и частоты туннелирования электрона ω в молекуле тубулина показали [15], что для барьера, разделяющего левый и правый минимумы двухъямного потенциала (с высотой $V_2 = 6.4 \cdot 10^{-19} \text{ J} \approx 4 \text{ eV}$ и шириной 1 nm), расщепление энергий четного и нечетного состояний существенно — $\hbar\omega = 6.4 \cdot 10^{-21} \text{ J} \approx 0.04 \text{ eV}$, а энергия основного состояния электрона — $\varepsilon_+ = 2 \cdot 10^{-19} \text{ J} \approx 1.2 \text{ eV}$. Следовательно, существует когерентная связь между четным и нечетным состояниями электрона в микротрубочке тубулина, и мы имеем дело с квантовым движением электрона в двухъямном потенциале (туннелированием электрона), а система конфигурационных степеней свободы микротрубочки цитоскелета является квантовой двухуровневой системой.

Таким образом, в двухъямном потенциале молекулы тубулина появляются дополнительные квантовые смещения электрона (туннелирование) в определенном направлении и на определенное расстояние — дискретные квантовые конформационные степени свободы. Следовательно, волновая функция электрона в молекуле тубулина должна зависеть не только от непрерывной пространственной координаты x , но и от одной дискретной переменной, указывающей значение проекции псевдоспина на некоторое выбранное направление в пространстве псевдоспина, например ось z . Для нашего случая двухуровневой системы волновая функция электрона будет иметь вид спинора $\Psi(x, S^z)$, который представляет собой совокупность двух различных функций координат, четной $\Psi(x, +1/2) = \Psi_+(x)$ и нечетной $\Psi(x, -1/2) = \Psi_-(x)$, отвечающих различным значениям z -компоненты псевдоспина. Оператор псевдоспина при применении его к волновой функции $\Psi(x, S^z)$ действует только на переменную S^z . Для операторов псевдоспина выполняются обычные коммутационные соотношения

$$[S_i^\alpha, S_j^\beta] = i\delta_{ij}S_i^\gamma, \quad (5)$$

где $\alpha, \beta, \gamma = x, y, z$ в пространстве псевдоспина; i, j — нумеруют молекулы тубулина. Для каждой двухуровневой системы любой оператор частиц (эрмитова матрица второго порядка) может быть выражен через операторы псевдоспина $1/2$ (S^x, S^y, S^z и единичную матрицу). Физический смысл псевдоспиновых операторов S_j^x, S_j^z прост: оператор S_j^z характеризует разницу заселенностей симметричного и антисимметричного состояний (туннелирование), а оператор S_j^x характеризует разницу между заселенностями левого и правого положений двухъямного потенциала (дипольный момент).

В представлении локализованных волновых функций Ψ_l, Ψ_r , являющихся линейной комбинацией четной и нечетной волновых функций Ψ_+, Ψ_- , одночастичная потенциальная энергия электрона в молекуле тубулина с номером i , находящегося в симметричном двухъямном потенциале, будет иметь вид

$$\hat{H}_0 = \hbar\omega\hat{S}_i^x. \quad (6)$$

Потенциальную энергию взаимодействия между электронами различных молекул тубулина (дипольными моментами) в простейшем случае можно записать в виде суммы двухчастичных взаимодействий псевдоспинов:

$$\hat{H}_1 = -(1/2) \sum_{ij} J_{ij} \hat{S}_i^z \hat{S}_j^z. \quad (7)$$

Здесь J_{ij} — элементы матрицы коэффициентов связи псевдоспинов (дипольных моментов). Суммирование по i, j идет по всем молекулам тубулина микротрубочки цитоскелета.

Для последовательного изучения сегнетоэлектрических свойств основного состояния микротрубочки цитоскелета с гамильтонианом (6), (7) и получения важных предельных значений физических величин вначале исследуем случай отсутствия туннелирования ($\hbar\omega \rightarrow 0$) в двухъямном потенциале молекулы тубулина. Этот предел соответствует ситуации, когда $\varepsilon_a \sim 0.02 \text{ eV}$, т.е. порядка тепловой энергии частицы $k_B T_n = 0.02 \text{ eV}$ для $T_n = 273 \text{ K}$. В этом случае переход электрона из одной потенциальной ямы в другую в молекуле тубулина при комнатных температурах имеет тепловой флуктуационный характер, и систему конформационных возбуждений в микротрубочке цитоскелета можно описывать как классическую из N классических псевдоспинов $1/2$ (дипольных моментов), каждый из которых может находиться всего в одном из двух состояний $S_i^z = +1$, $S_i^z = -1$. Энергия системы взаимодействующих классических псевдоспинов описывается выражением

$$E = -(1/2) \sum_{i,j} J_{ij} S_i^z S_j^z. \quad (8)$$

Не конкретизируя временную динамику взаимодействующих псевдоспинов, будем считать, что в процессе эволюции эта система стремится понизить свою энергию (8), а в пределе $t \rightarrow \infty$ приходит в состояние с минимумом энергии E .

Обычно считается, что коэффициенты связи J_{ij} отличны от нуля только для ближайших дипольных моментов. Минимальному значению энергии E соответствует определенная конфигурация дипольных моментов тубулина в микротрубочке цитоскелета, так называемое основное состояние. Именно оно характеризует устойчивое равновесное состояние микротрубочки цитоскелета. Если все коэффициенты связи J_{ij} положительны, то в состоянии с минимумом энергии E все псевдоспины микротрубочки имеют одинаковое направление $S_i^z = 1$ или $S_i^z = -1$. При

этом энергия взаимодействия любой пары псевдоспинов $\delta E_{ij} = -J_{ij} S_i^z S_j^z$ достигает своего минимального значения $\delta E_{ij} = -J_{ij}$. Такое состояние системы взаимодействующих псевдоспинов принято называть ферромагнитным. Если все коэффициенты связи J_{ij} отрицательны, то в состоянии с минимумом энергии E половина псевдоспинов микротрубочки имеет одно направление $S_i^z = +1$, а другая — противоположное $S_i^z = -1$. Поэтому дипольную решетку микротрубочки удобно разбить на две подрешетки с одинаковыми векторами дипольных моментов, причем энергия взаимодействия любой пары псевдоспинов из разных подрешеток $\delta E_{ij} = -J_{ij} S_i^z S_j^z$ достигает своего минимального значения $\delta E_{ij} = J_{ij}$. Такое состояние системы взаимодействующих псевдоспинов принято называть антиферромагнитным.

В дипольных стеклах матрица J_{ij} состоит из случайных элементов, принимающих как положительные, так и отрицательные значения. В состоянии с минимумом энергии E для дипольного стекла энергии взаимодействий всех пар псевдоспинов не могут быть одновременно минимальными. Действительно, среди N псевдоспинов обычно найдутся такие тройки S_i^z, S_j^z, S_k^z , что произведение J_{ij}, J_{jk}, J_{ki} будет отрицательным. Но тогда, как бы ни выбирались направления этих трех псевдоспинов, не удастся сделать минимальными все три энергии парных взаимодействий $\delta E_{ij}, \delta E_{jk}, \delta E_{ki}$. Условия минимальности энергии взаимодействия для различных пар псевдоспинов несовместимы (конфликтуют) между собой, а система псевдоспинов оказывается фрустрированной.

Вследствие фрустрации дипольное стекло имеет много состояний с минимумом энергии E , отвечающей различным псевдоспиновым конфигурациям — пространственным картинам ориентации псевдоспинов S_i^z . Для больших чисел N все эти состояния характеризуются примерно одной энергией. Иными словами, при заданных случайных коэффициентах связи J_{ij} дипольное стекло „хранит“ в памяти большое число определенных (устойчивых) пространственных картин. Всякая начальная картина взаимной ориентации псевдоспинов с течением времени превращается в одну из устойчивых картин, а именно в ту, наиболее близкую к которой она является. В этом смысле дипольное стекло обладает не только памятью, но и способностью к распознаванию образов.

Опираясь на предлагаемую физическую модель конформационных степеней свободы микротрубочки цитоскелета как системы взаимодействующих диполей, проведем оценку характерных физических величин и построим диаграмму сегнетоэлектрического состояния микротрубочки при $T = 0$. Исследование тонкой структуры микротрубочки цитоскелета методом дифракции гамма-лучей показало [10], что молекулы тубулина образуют почти правильную гексагональную решетку (рис. 2). Предположим, что каждая молекула тубулина обладает дипольным моментом $p = Qd \approx 6 \cdot 10^{-56} \text{ C} \cdot \text{m}^2$, где $Q = 1e$ (e — заряд электрона) и $d = 4 \text{ nm}$, чья проекция на вертикальную ось z может быть $+p$ или $-p$. Энергия

взаимодействия между двумя элементарными диполями имеет вид [19]:

$$U = (1/4\pi\epsilon\epsilon_0 r_{ij}^3) [\mathbf{p}_i \mathbf{p}_j - 3(\mathbf{p}_i \mathbf{n})(\mathbf{p}_j \mathbf{n})] \\ = (1/4\pi\epsilon\epsilon_f r_{ij}^3) [3 \cos^2 \Theta - 1] p^2, \quad (9)$$

где $\epsilon \approx 10$ — диэлектрическая проницаемость среды; $\epsilon_0 = 8.85 \cdot 10^{-12} \text{ F/m}$ — диэлектрическая проницаемость вакуума; r_{ij} — расстояние между узлами i, j ; \mathbf{n} — нормированный на единицу вектор, соединяющий узлы i и j ; Θ — угол между направлениями оси диполя (вертикальная ось z) и вектора \mathbf{n} . Для характерных значений этих физических величин рассчитаем значения коэффициентов псевдоспиновой связи для ближайших соседей

$$J_1 = 5.77 \cdot 10^{-21} \text{ J}, \quad \Theta_1 = 0^\circ, \\ J_2 = -0.71 \cdot 10^{-21} \text{ J}, \quad \Theta_2 = 58.2^\circ, \\ J_3 = 3.4 \cdot 10^{-21} \text{ J}, \quad \Theta_3 = 45.6^\circ. \quad (10)$$

Из (10) и рис. 2 видно, что ферромагнитному взаимодействию диполей в парах (0, 1), (1, 2) соответствуют $J_1, J_3 > 0$, а антиферромагнитному в паре (0, 2) — $J_2 < 0$. Таким образом, в микротрубочке цитоскелета величины J_{ij} могут различаться по знаку для разных дипольных моментов. При этом не всегда геометрия расположения дипольных моментов позволяет ориентировать их так, чтобы энергия каждой связи $i-j$ была минимальной. Это можно видеть на примере шести дипольных моментов элементарной ячейки микротрубочки цитоскелета. При указанных на рис. 2 знаках коэффициентов связи взаимная ориентация дипольных моментов двух пар, например (1, 2), (2, 3), (4, 5), (5, 6), является невыгодной, как бы мы ни ориентировали моменты. Связи, соединяющие дипольные моменты (1, 2), (2, 3), (4, 5), (5, 6), взаимная ориентация которых не соответствует знаку их констант связи, являются фрустрированными. Наличие фрустрированных связей — важнейшая особенность неупорядоченной дипольной системы микротрубочки цитоскелета. Она приводит к расщеплению основного состояния дипольной системы микротрубочки на большое число низколежащих по энергии состояний.

Сложный характер основного состояния дипольной системы микротрубочки с беспорядочно распределенными псевдоспиновыми связями можно проиллюстрировать на примере численного моделирования сегнетоэлектрического состояния гексагональной решетки псевдоспинов при $T = 0$. Различные пары дипольных моментов в этой модели взаимодействуют так, что коэффициент связи J_{ij} является случайной функцией. При $J_1 = J_3$ и функции распределения ρ коэффициента связи J_{ij} в виде

$$\rho(J_{ij}) = \nu \delta(J_{ij} - J_2) + (1 - \nu) \delta(J_{ij} - J_1), \quad (11)$$

где ν — концентрация антиферромагнитных псевдоспиновых связей J_2 , $(1 - \nu)$ — концентрация ферромагнит-

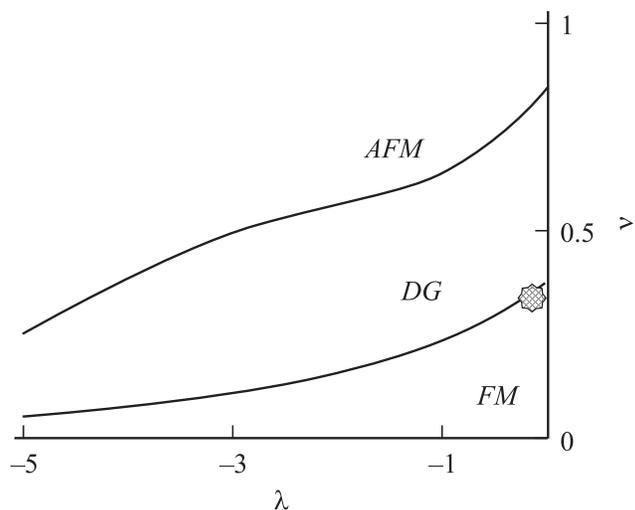


Рис. 5. Фазовая диаграмма сегнетоэлектрического состояния дипольной системы микротрубочки цитоскелета в координатах ν , λ .

ных псевдоспиновых связей J_1 , $\delta(x)$ — дельта-функция Дирака, построим фазовую диаграмму сегнетоэлектрического состояния дипольной системы микротрубочки цитоскелета в координатах ν , λ ($\lambda = J_2/J_1$) (рис. 5).

Фазовая диаграмма сегнетоэлектрического состояния микротрубочки цитоскелета при $T = 0$ показывает, что имеются три области: ферромагнитная (ФМ), антиферромагнитная (АФ) и дипольное стекло (ДС). Ферромагнитная область характеризуется наличием преимущественного направления дипольных моментов микротрубочки. Среднее значение момента молекулы тубулина отлично от нуля, и микротрубочка обладает ненулевым суммарным дипольным моментом в конечной области температур. Антиферромагнитная область соответствует возможности разбить всю микротрубочку на две подрешетки, в каждой из которых среднее значение дипольного момента молекулы тубулина также отлично от нуля. Однако из-за антипараллельной ориентации дипольных моментов этих подрешеток суммарный дипольный момент всей микротрубочки (в отличие от ферромагнитного случая) равен нулю. Наконец, область ДС характеризуется невозможностью выделения правильных подрешеток, т.е. в ней имеет место полная стохастичность пространственной ориентации дипольных моментов микротрубочки. Очевидно, что суммарный дипольный момент микротрубочки в состоянии дипольного стекла равен нулю. Во всех трех областях при температуре ниже некоторого критического значения $T_c \approx J_1/k_B = 300$ К термодинамические средние (по времени) значения дипольных моментов в отличие от их средних по ансамблю не равны нулю. Этот факт свидетельствует о неэргодичности дипольной системы микротрубочки цитоскелета.

Ассоциативная память микротрубочки цитоскелета

Система обладает ассоциативной памятью, если при подаче на ее вход некоторой картины она автоматически отбирает и подает на выход наиболее близкую к ней хранящуюся в памяти картину. Иными словами, по достаточно большому фрагменту или искаженному изображению такая система может восстановить полное изображение. Очевидно, что ассоциативная память является частным случае распознавания образов [20].

Для ответа на вопрос о существовании аналоговой ассоциативной памяти в микротрубочке цитоскелета необходимо выделить в ней распределенную динамическую систему, аттракторами которой в ее конфигурационном пространстве являлись бы типичные картины-образы (эталоны). Каждая такая картина будет обладать своей областью притяжения, и всякое начальное условие, представляющее собой допустимую картину, обязано попасть в одну из ее областей притяжения. В ходе эволюции эта начальная структура трансформируется в наиболее близкую из хранящихся в памяти структур-аттракторов, к области притяжения которой она принадлежала. Следовательно, подавая на вход в качестве начального условия для такой распределенной системы некоторую структуру, мы будем осуществлять ее автоматическое (т.е. аналоговое) распознавание, которое будет параллельным, поскольку оно выполняется в ходе однократной эволюции данной динамической системы.

Наиболее вероятным кандидатом на конкретную реализацию динамической системы с ассоциативной памятью является дипольная (псевдоспиновая) система микротрубочки цитоскелета. Используя выражение для энергии (8), тенденцию к понижению энергии E при эволюции системы псевдоспинов микротрубочки можно описать уравнением релаксационной динамики

$$\dot{S}_i^z = h_i, \quad h_i = -\delta H / \delta S_i^z = \sum_{j \neq i}^N J_{ij} S_j^z, \quad (12)$$

где h_i — локальное самосогласованное поле, действующее на псевдоспин S_i^z со стороны остальных псевдоспинов; точка обозначает дифференцирование по времени. Система псевдоспинов (8), (12) является системой с непрерывным временем. Это удобно для аналоговой реализации, но для моделирования процесса эволюции на цифровых компьютерах нужно построить схему, функционирующую в дискретном времени шаг за шагом. В рамках модели эволюции системы псевдоспинов с дискретным временем псевдоспиновая система микротрубочки цитоскелета должна осуществлять преобразование входной конфигурации S_i^z так, чтобы выходная конфигурация $S_i'^z$ была ближе к той картине-эталону, которая является правильным ответом. Преобразование

системы псевдоспинов будем искать в следующем виде:

$$S_i^z(t+1) = \operatorname{sgn} \left[\sum_{j=1, i \neq j}^N J_{ij} S_j^z(t) \right]. \quad (13)$$

Дипольная система микротрубочки с законом эволюции (13) обладает памятью, хранящей некоторый заданный набор образов-эталонов, которая пытается вспомнить один из них, если ей предъявляется какой-либо их этих образов, искаженный помехами. В результате завершения процесса эволюции в системе псевдоспинов входной образ ассоциируется с одним из запомненных ранее образов-эталонов, и можно говорить, что дипольная система микротрубочки выступает в роли распределенной структуры с ассоциативной памятью.

К сожалению, сам набор хранящихся в дипольной системе микротрубочки цитоскелета картин-образов является случайным. Неплохо было бы уметь так выбирать коэффициенты связи J_{ij} для системы псевдоспинов, чтобы устойчивыми оказались картины, которые хотелось бы сохранить в памяти в качестве образов-эталонов. Оказывается это возможно [21]. Пусть необходимо записать образ, характеризующийся своей определенной ориентацией $S_i^z = \xi_i$ для каждого псевдоспина i . Выберем коэффициенты связи J_{ij} так, чтобы $J_{ij} = \xi_i \xi_j$. Нетрудно убедиться, что записанная псевдоспиновая конфигурация автоматически отвечает минимуму энергии E , т.е. является устойчивой притягивающей пространственной картиной. Действительно, при этом для всякой выбранной пары псевдоспинов энергия взаимодействия $\delta E_{ij} = -J_{ij} \xi_i \xi_j = -\xi_i^2 \xi_j^2 = -1$, т.е. достигает наименьшего возможного значения.

Полученная таким путем система, однако, хранит в своей памяти всего одну картину, к которой эволюционирует с течением времени любая начальная псевдоспиновая конфигурация. Этот недостаток можно устранить. Допустим, что нам хотелось бы записать M различных образов-эталонов, каждый из которых характеризуется своей конфигурацией псевдоспинов: $\{\xi_i^{(m)}\}$, где $m = 1, 2, \dots, M$, причем различные конфигурации ортогональны, т.е.

$$N^{-1} \sum_{j=1}^N \xi_j^{(m)} \xi_j^{(m')} = \delta_{mm'}. \quad (14)$$

Выберем коэффициенты связи J_{ij} в виде (правило Хебба [21])

$$J_{ij} = \sum_{m=1}^M \xi_i^{(m)} \xi_j^{(m)}. \quad (15)$$

Тогда для не слишком большого числа записанных картин-эталонов можно гарантировать, что все они окажутся устойчивыми конфигурациями дипольной системы микротрубочек, т.е. будут отвечать минимуму энергии E .

Чтобы доказать это, заметим, что энергию системы E можно представить как

$$E = -(1/2) \sum_{i=1}^N h_i S_i^z, \quad h = \sum_{j=1}^N J_{ij} S_j^z. \quad (16)$$

Ясно, что в состоянии с минимумом энергии E все спины должны быть направлены по полю, т.е. знак S_i^z должен совпадать со знаком h_i . Пусть коэффициенты связи J_{ij} даются формулой (15), а конфигурация псевдоспинов микротрубочки отвечает одной из записанных картин-эталонов $\{\xi_i^{(m)}\}$. Проверим выполнение указанного выше условия

$$h_i S_i^z = \sum_j \sum_{m'=1}^M \xi_i^{(m)} \xi_j^{(m')} \xi_i^{(m')} \xi_j^{(m')} = N \xi_i^{(m)} \xi_j^{(m)} = N > 0. \quad (17)$$

Итак, каждый из M записанных образов действительно отвечает некоторой притягивающей псевдоспиновой конфигурации, т.е. состоянию с минимумом энергии E . Помимо записанных в память образов, характеризующихся набором конфигураций псевдоспинов $\{\xi_i^{(m)}\}$, система всегда имеет некоторое число ложных образов, также отвечающих состояниям с минимумом энергии. В частности, наряду с каждым записанным образом всегда хранится и его зеркальное отражение, т.е. образ с набором ориентаций спинов $\{-\xi_i^{(m)}\}$. Легко проверить, что он отвечает тому же значению энергии E .

Для ортогональных образов матрица J_{ij} , построенная по правилу (14), является проективной. Действуя на произвольный вектор с N компонентами ξ_i , эта матрица проецирует его на M -мерное пространство, которое содержит векторы $\{\xi_i^{(m)}\}$. В пределах такого подпространства действие матрицы на любой вектор сводится к умножению на N . Это означает, что для любого вектора с компонентами $\xi_i = \sum_m C_m \xi_i^{(m)}$, представляющего собой линейную комбинацию M записанных образов-эталонов, справедливо $h_i \xi_i = (\hat{J} \xi)_i \xi_i = N \xi_i^2 > 0$. Далеко не всякая линейная комбинация, однако, является допустимой. Для того чтобы отвечать какому-то образу, все компоненты ξ_i в этой линейной комбинации должны принимать лишь значения ± 1 . Если записанные в память образы таковы, что они позволяют построить линейную комбинацию, являющуюся некоторым новым образом, этот дополнительный ложный образ также отвечает минимуму полной энергии и является притягивающей псевдоспиновой конфигурацией.

Таким образом, чтобы записать образ, характеризующийся псевдоспиновой конфигурацией ξ_i , необходимо с помощью внешнего воздействия сформировать картину псевдоспиновых связей, характеризующуюся коэффициентами $J_{ij} = \xi_i \xi_j$. Если мы хотим записать M различных образов, система псевдоспиновых связей должна характеризоваться коэффициентами, получаемыми путем суммирования соответствующих координат псевдоспиновых конфигураций для всех этих образов.

Обсуждение результатов

Сегнетоэлектрические свойства микротрубочки цитоскелета изучены и поняты далеко не полностью. Однако разумно предполагать, что дипольная система микротрубочки цитоскелета — это система с вырожденным основным состоянием, причем энергетические барьеры между различными основными состояниями очень сильно растут при понижении температуры, так что система становится практически неэргодичной. Понимание природы сегнетоэлектрического состояния и сегнетоэлектрических свойств микротрубочки цитоскелета важно для взаимно обогащающего развития фундаментальной физики, информатики и биологии. Существуют глубокие аналогии между проблемами, возникающими при исследовании моделей ассоциативной памяти в информатике, и задачами статистической механики неупорядоченных систем в физике. Происхождение этих аналогий можно понять, рассмотрев основные требования к системе, обладающей ассоциативной памятью.

1. Система должна быть построена из большого числа N однородных бистабильных (двоичных) элементов, связанных между собой взаимодействием. В простейших моделях состояние каждого из бистабильных элементов в данный момент времени зависит от состояний остальных элементов за некоторый предшествующий период времени и от величин связей между ними.

2. Система должна быть способной к классификации, т.е. 2^N входным сигналам (начальным состояниям системы) должно соответствовать существенно меньшее множество выходных сигналов, отвечающих стационарным состояниям (образам-эталонам, „аттракторам“). Набор аттракторов задает информацию, записанную в системе памяти; переходный процесс от „входного“ состояния к стационарному рассматривается как процесс „распознавания“ образа-эталона по его малой части, заданной входным сигналом.

3. Система памяти должна допускать последовательное обучение, т.е. возможность добавления новых аттракторов (образов-эталонов) без существенного искажения уже имеющихся.

4. Свойства системы должны быть устойчивыми по отношению к случайным сбоям в работе отдельных бистабильных элементов и связей между ними.

Покажем, что предложенная модель дипольной системы микротрубочки цитоскелета удовлетворяет всем указанным требованиям.

1. Поскольку тубулины — это молекулы-димеры, существующие в двух пространственных конформациях, то можно считать, что электрон молекулы тубулина, ответственный за „переключение“ между конформациями молекулы тубулина, находится в двухъямном потенциале. Поэтому систему конформационных степеней свободы в микротрубочке цитоскелета можно описывать как двухуровневую (систему псевдоспинов). Если высота барьера, разделяющего минимумы двухъямного потенциала в молекуле тубулина, велика ($\varepsilon_a = 6.4 \cdot 10^{-19} \text{ J} \approx 4 \text{ eV}$),

то эффект квантового туннелирования электрона становится существенным и двухуровневую систему нужно описывать как квантовую, состоящую из N квантовых псевдоспинов. Если высота барьера мала ($\varepsilon_a \sim 0.02 \text{ eV}$), порядка тепловой энергии частицы $k_B T_n = 0.02 \text{ eV}$ для $T_n = 273 \text{ K}$, то переход электрона из одной потенциальной ямы в другую в молекуле тубулина при комнатных температурах имеет тепловой флуктуационный характер и систему конформационных возбуждений в микротрубочке цитоскелета нужно описывать как классическую из N классических псевдоспинов.

Вывод 1. Дипольная система микротрубочки цитоскелета представляет собой упорядоченную решетку из большого числа N псевдоспинов $1/2$, где роль бистабильных элементов играют псевдоспины $S_i^z = \pm 1$, а величинам связей между бистабильными элементами сопоставлены энергии псевдоспинового взаимодействия J_{ij} .

2. Проведенные расчеты и оценка характерных физических величин показывают, что в микротрубочке цитоскелета J_{ij} могут различаться по знаку для разных пар дипольных моментов. Некоторые связи дипольных моментов, взаимная ориентация которых не соответствует знаку их коэффициентов связи, являются фрустрированными. Фазовая диаграмма сегнетоэлектрического состояния микротрубочки цитоскелета при $T = 0$ содержит три области: ферромагнитную, антиферромагнитную и дипольное стекло. Во всех трех случаях в области температур ниже некоторого критического значения $T_c \approx J_1/k_B = 300 \text{ K}$ термодинамические средние (средние по времени) значения дипольных моментов в отличие от их средних по ансамблю не равны нулю. Для характерных значений параметров микротрубочки цитоскелета (концентрация антиферромагнитных псевдоспиновых связей $\nu = 1/3$, отношение констант связи $\lambda = J_2/J_1 = -0.15$) основное состояние дипольной системы микротрубочки цитоскелета является дипольным стеклом или слабым (сильно неупорядоченным) ферромагнетиком. Поскольку в микротрубочке цитоскелета коэффициент J_{ij} есть случайная величина, то существуют конкретные устойчивые распределения коэффициентов J_{ij} , соответствующие локальным минимумам энергии системы и представляющие собой определенные пространственные картины ориентации псевдоспинов. Каждая изначально выбранная картина ориентации псевдоспинов будет со временем превращаться в одну из наиболее близких по конфигурации псевдоспинов устойчивых пространственных картин. Таким образом, даже неупорядоченная дипольная система микротрубочки цитоскелета обладает определенного сорта памятью.

Вывод 2. Наличие фрустрированных связей J_{ij} — важнейшая особенность неупорядоченной дипольной системы микротрубочки цитоскелета. Она приводит к расщеплению основного состояния дипольной системы микротрубочки на большое число низколежащих по энергии состояний. Динамика дипольной системы задается процессом релаксации энергии взаимодействия псевдоспинов. Любое из начальных 2^N -состояний быстро

сводится к одному из этих стационарных состояний. Дипольная система микротрубочки с релаксационным законом эволюции обладает памятью, хранящей некоторый заданный заранее набор образов-эталонов, которая пытается вспомнить один из них, если ей предъявляется какой-либо из этих образов, искаженный помехами. В результате завершения процесса эволюции в системе псевдоспинов входной образ ассоциируется с одним из запомненных ранее образов, и можно говорить, что дипольная система микротрубочки выступает в роли распределенной структуры с ассоциативной памятью.

3. Однако в необученной дипольной системе микротрубочки цитоскелета число стационарных состояний экспоненциально велико, а их конкретный вид неконтролируемым образом связан с видом заданной матрицы J_{ij} , поэтому стационарные состояния необученной дипольной системы микротрубочки цитоскелета неудобно использовать для записи информации. Проблема решается с помощью правила Хебба о модификации величин псевдоспиновых связей в процессе обучения. Коэффициенты связи J_{ij} можно выбирать таким образом, чтобы создавать определенные нужные картины-образы, хранящие определенную информацию. Каждому такому образу отвечает определенный энергетический минимум, и вследствие этого хранящиеся в дипольной системе микротрубочки цитоскелета образы имеют иерархическую организацию. Такая система окажется способной распознавать вводимые извне образы по степени их близости к одной из описанных картин.

Вывод 3. Дипольная система микротрубочки цитоскелета допускает последовательное обучение. Чтобы записать образ, характеризующийся псевдоспиновой конфигурацией ξ_i , необходимо при помощи внешнего воздействия сформировать картину псевдоспиновых связей, характеризующуюся коэффициентами $J_{ij} = \xi_i \xi_j$. Если мы хотим записать M различных образов, система псевдоспиновых связей должна характеризоваться коэффициентами, получаемыми путем суммирования соответствующих координат псевдоспиновых конфигураций для всех этих образов.

4. При количестве эталонов-образов, на порядок меньшем числа стационарных состояний дипольной системы микротрубочек цитоскелета, основные аттракторы совпадают с записанными эталонами-образами, однако возникают дополнительные аттракторы, соответствующие смесям („фантомам“) нескольких основных образов. Поскольку области притяжения этих „фантомов“ занимают малую часть фазового объема системы, то все сформулированные выше требования к системе памяти оказываются выполненными. При слабом разбавлении (уничтожении части связей J_{ij}) способность дипольной системы к запоминанию практически не изменяется.

Вывод 4. Запомненная информация хранится сразу во всей дипольной системе микротрубочки цитоскелета, распределена по связям между отдельными псевдоспинами. Именно поэтому дипольная система микротрубочки цитоскелета малочувствительна к возникновению

дефектов в псевдоспиновой решетке, приводящих лишь к некоторому уменьшению емкости памяти. Распознавание образов в такой области есть коллективный процесс всей псевдоспиновой решетки в целом путем релаксации к устойчивому состоянию, ближайшему к введенному образу. Дипольная система микротрубочки цитоскелета очень надежна — часть псевдоспинов может выйти из строя, память при этом заметно не пострадает.

Из вышеизложенного следует, что в нейронах мозга может реализовываться именно такой механизм длительной памяти. Прямые экспериментальные свидетельства этого до настоящего времени отсутствуют, хотя разумно предположить, что процесс обучения нейрона сопровождается модификацией псевдоспиновых связей в микротрубочке цитоскелета. Память об отдельных элементах картин-образов не локализована в отдельных псевдоспинах (молекулах тубулина) или небольших группах псевдоспинов. Хранящиеся в памяти образы не теряются, а лишь как будто тускнеют при повреждениях отдельных участков дипольной цепи микротрубочки цитоскелета.

Поэтому изучение закономерностей поведения дипольной системы микротрубочки цитоскелета будет способствовать созданию более совершенных принципов нейрокомпьютерной памяти. Зависимость свойств сегнетоэлектрического состояния дипольной системы микротрубочки цитоскелета от его предыстории может использоваться для создания новых материалов и устройств распределенной ассоциативной памяти. Однако распознавание образов — не единственная область применения предложенной модели. Динамическая процедура, описанная выше, на каждом шаге понижает значение энергии системы псевдоспинов. Это позволяет решать комбинаторные задачи оптимизации, если они могут быть сформулированы как задачи минимизации энергии системы псевдоспинов.

Список литературы

- [1] Пенроуз Р. Тени разума: в поисках науки о сознании. Ижевск: ИКИ, 2005. 690 с.
- [2] Hameroff S., Penrose R. // J. of Consciousness Studies. 1994. J. 1. P. 91–118.
- [3] Ershov Y.L., Goncharov S.S., Sviridenco D.I. // Informational Proc. 1986. North-Holland. P. 1093–1100.
- [4] Витяев Е.Е. // Измерение и модели когнитивных процессов (Выч. Системы. 162). Новосибирск, 1998. С. 14–40.
- [5] Витяев Е.Е. Логика работы мозга. Проблемы нейрокибернетики. Т. 2. (Мат. XIV Междунар. конф. по нейрокибернетике). Ростов-на-Дону, 2005. С. 14–17.
- [6] Хакен Г. Принципы работы головного мозга. Синергетический подход к активности мозга, поведению и когнитивной деятельности. М.: Пер Се, 2001. 350 с.
- [7] Евин И.А. Синергетика мозга. М.–Ижевск: НИЦ. Регулярная и хаотическая динамика, 2005. 108 с.
- [8] Кайманович В.А., Крупницкий Е.М., Спириев А.В. // Биофизика. 1990. Т. 35. Вып. 4. С. 603–604.

- [9] *Broun J.A., Tuszynski J.A.* // *Ferroelectrics*. 1999. Vol. 220. P. 141–155.
- [10] *Tuszynski J.A., Hameroff S.H., Sataric M.V., Trpisova B.T., and Nip M.L.* // *J. Theor. Biol.* 1995. Vol. 174. P. 371–380.
- [11] *Hunt C., Stebbings H.* // *Cell Motility and the Cytoskeleton*. 1994. Vol. 27. P. 6978–6985.
- [12] *Благодатских В.И., Гаряев П.П., Маслов М.Ю., Решетняк С.А., Щеглов В.А.* // *Laser Physics*. 1996. Vol. 6. N 4. P. 621–653.
- [13] *Sataric M.V., Tuszynski J.A., Zakula R.B.* // *Phys. Rev. E*. 1993. Vol. 48. N 1. P. 589–597.
- [14] *Паташинский А.З., Покровский В.Д.* Флуктуационная теория фазовых переходов. М.: Наука, 1982. 323 с.
- [15] *Слядников Е.Е.* // *Письма в ЖТФ*. 2006. Т. 32. Вып. 8. С. 52–59.
- [16] *Слядников Е.Е.* // *ФТТ*. 2004. Т. 46. Вып. 6. С. 1065–1071.
- [17] *Волькенштейн М.В.* Биофизика. М.: Наука, 1988. 591 с.
- [18] *Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М.* Квантовая механика. М.: Наука, 1989. 521 с.
- [19] *Лифшиц Е.М., Питаевский Л.П.* Электродинамика сплошных сред. М.: Наука, 1982. 620 с.
- [20] *Hopfield J.J.* // *Proc. of National Academy of Sci.* 1982. Vol. 79. N 8. P. 2554–2558.
- [21] *Hebb D.O.* *The Organization of Behavior*. New York: Wiley, 1949. 433 p.