

## Предисловие ко второму изданию

Настоящая книга является вторым изданием учебника «Биофизика», который первоначально был опубликован в 1987 г. За это время в биофизической науке появилось много новых данных, которые имеют большое значение для развития фундаментальных представлений и теоретических построений современной биофизики. Это потребовало доработки учебника и включения во 2-е издание ряда новых разделов. К ним относятся новые проблемы биофизики сложных систем, особенно теории активных сред и хаотического поведения детерминированных систем; представления о переносе электрона в биологических структурах, в которых прочно утвердились идеи об активной роли белка в механизмах и путях транспорта электронов. Раздел молекулярного моделирования конформационной динамики глобулярных белков существенно переработан и дополнен.

Во второй части учебника «Биофизика клеточных процессов» изменения коснулись почти всех глав. В разделе «Биофизика мембранных процессов» добавлен материал о молекулярных механизмах функционирования ионных каналов. Глава XXV написана З. А. Подлубной и Н. Г. Децеровской. Серьезно переработаны все главы в разделе «Биофизика фотобиологических процессов».

Вместе с тем автор не ставил своей целью привести большое количество новых фактов, которые за последние 10 лет накопились в литературе по биофизике в огромном количестве. Основная задача, как и в работе над первым изданием, состояла в том, чтобы выбрать наиболее важный материал, который был бы необходим и достаточен как для усвоения традиционных разделов курса биофизики, так и для понимания современных идей и представлений о молекулярных механизмах конкретных биологических процессов.

Книга предназначена для широкого круга читателей разного профиля, включающего студентов и аспирантов, а также научных работников, которые интересуются фундаментальными проблемами современной физико-химической биологии. Предполагается, что читатель знаком с основами биологических дисциплин, физики, химии и математического анализа, которые читаются студентам биологических специальностей университетов России в рамках общих курсов на 1–3 годах обучения.

Особенностью учебника является то, что новые дополнительные сведения по физике и математике приводятся по ходу изложения основного материала книги, а не в виде дополнительных приложений. Например, некоторые сведения из квантово-механической теории переноса электрона впервые приводятся в главе XIII в связи с рассмотрением биологических окислительно-восстановительных процессов. Материал 1-й части учебника «Теоретическая биофизика» активно используется во 2-й части.

В настоящее время имеется также литература, которая может быть использована в учебном процессе, например, «Биофизика» (П. Г. Костюк и др., Киев, «Вища

школа», 1988), «Биофизика» (В. Ф. Антонов и др., М., изд-во «Арктос», 1996), «Лекции по биофизике» (А. Б. Рубин, М., ПРОГРЕСС-Традиция, 1998).

В работе над материалом и рукописью 2-го издания учебника огромную помощь автору оказали сотрудники кафедры биофизики биологического факультета МГУ: Аксенов С. И., Булычев А. А., Венедиктов П. С., Веселовский В. А., Гуляев Б. А., Иванов И. И., Красильников П. М., Кренделева Т. Е., Лукашев Е. П., Маторин Д. Н., Пащенко В. З., Погосян С. И., Ризниченко Г. Ю., Семин Б. К., Соболев А. С., Стреховская М. Г., Тимофеев К. Н., Фрайкин Г. Я., Чаморовский С. А., Шайтан К. В.

Ценные замечания, советы и дружеская помощь Антонова В. Ф., Балашова С. П., Демченко А. П., Есиповой Н. Г., Завильгельского Г. Б., Иваницкого Г. Р., Иванова В. И., Котельникова А. И., Островского М. А., Чернавского Д. С., Чизмадзе Ю. А. также помогли в подготовке второго издания.

В работе над книгой и подготовке рукописи к печати автору огромную помощь оказали сотрудники кафедры Горячев С. Н., Граевская Е. Э., Кольс О. Р., Пархоменко И. М., Тунгатарова Д. И., Яковлева О. В.

Всем выше названным лицам, без постоянной поддержки которых написание данного учебника не было бы возможным, автор приносит свою глубокую благодарность.

Особую признательность автор выражает руководству Закрытого акционерного общества «СеверСтальТранс» за финансовую поддержку, сделавшую возможным второе издание учебника «Биофизика»

*Автор*  
*31 августа 1997*

## Из предисловия к первому изданию

Настоящий учебник написан в соответствии с программой курса «Биофизика» для студентов всех специальностей биологических и биолого-почвенных факультетов университетов. В основу учебника положен материал лекций по общему курсу «Биофизика», которые автор читает на биологическом факультете МГУ с 1976 г.

Быстрое развитие биофизики сопровождается проникновением ее в различные области биологии и тесным взаимодействием со смежными дисциплинами — физикой, химией, математикой, физической химией. Именно этим определяется вклад биофизики в решение современных биологических проблем.

Предмет биофизики достаточно сложен и многогранен, и его изложение требует привлечения не только материалов из разных разделов биологии, но и широкого использования современных методов и представлений физики, математики, физической химии. В этом состоит одна из главных трудностей преподавания биофизики. От современного специалиста биофизика требуется одновременное владение фундаментальными понятиями и логическими концептуальными схемами, характерными для биологии и физики, т. е. умение мыслить «биологически» и «физически».

Пути решения этой задачи необходимо рассматривать в свете современного состояния проблемы фундаментальности и специализации высшего образования. Быстрый темп развития науки и производства, интеграция и возникновение новых (пограничных) отраслей науки приводят к тому, что запаса конкретных знаний, полученных в вузе, хватает сейчас специалисту на весьма ограниченное время. Поэтому успешная работа после окончания вуза зависит от того, насколько выпускник может постоянно обновлять запас первоначальных знаний и повышать тем самым свой профессиональный уровень. Основной целью нашего образования является сейчас развитие творческого мышления, умения самостоятельно применять и целенаправленно пополнять свои знания, быстро ориентироваться в решении новых проблем. В свою очередь, это зависит от степени усвоения основ науки и принципов их применения в научных исследованиях и производстве.

В настоящее время преподавание биофизики в университетах осуществляется на основе биологического или физического образования. Однако в любом случае целью общего курса должно быть последовательное изложение основ биофизики как самостоятельной науки, имеющей свой предмет и методы исследования, собственную теоретическую концептуальную базу и области приложения. Задача общего курса состоит также в выявлении единства в многообразии биологических явлений путем раскрытия общих молекулярных механизмов взаимодействий, которые лежат в основе биологических процессов.

В предыдущие годы появился ряд обширных монографий, отражающих состояние разных разделов современной биофизической науки. Достаточно указать на серию книг М. В. Волькенштейна по проблемам биофизики: «Биофизика» (1981), «Общая биофизика» (1978), «Молекулярная биофизика» (1975), моно-

графию Л. А. Блюменфельда «Проблемы биологической физики» (1977), книгу Ю. М. Романовского, Н. В. Степановой, Д. С. Чернавского «Математическое моделирование в биофизике» (1984), В. С. Маркина, Ю. А. Чизмаджева «Индукцированный ионный транспорт» (1974) и ряд других, которые успешно используются при подготовке специалистов-биофизиков. Однако для преподавания биофизики необходим учебник, где последовательно излагаются теоретические представления современной биофизики и результаты их применения в анализе важнейших биологических процессов в соответствии с современной обширной и насыщенной программой преподавания биофизики в университетах. Учебное пособие «Биофизика», написанное коллективом авторов под руководством Б. Н. Тарусова (1968), было, по существу, первой книгой в отечественной литературе, охватившей всю программу по биофизике для биологических факультетов того времени. Однако за прошедшие два десятилетия программа существенно изменилась и усложнилась.

В свете современных достижений биофизической науки изложение логически обоснованного курса биофизики следует начинать с рассмотрения теоретических основ биофизики — вопросов кинетики, термодинамики, математического моделирования биологических систем, основ молекулярной (квантовой) биофизики. Только затем можно с достаточным основанием переходить к применению теоретических концепций в анализе конкретных биологических процессов, к вопросам, посвященным их первичным молекулярным механизмам.

Указанная последовательность изложения биофизики наиболее рациональна и логически обоснована для учебного курса. Деление биофизики, принятое Международным союзом чистой и прикладной биофизики, основано на принципе структурной организации объектов. Оно имеет иные, не учебные задачи; его цель — максимально компактное изложение новейшего текущего материала исследований и специальное выделение новых разработок, имеющих прикладное значение.

Все сказанное предопределяет и построение современного общего курса биофизики, который подразделяется на две основные части: первую — теоретическую биофизику, включающую биофизику сложных систем (в свою очередь подразделяется на кинетику биологических процессов и термодинамику биологических процессов) и молекулярную биофизику (строение и электронные свойства полимеров); вторую — биофизику клеточных процессов, включающую биофизику мембранных процессов, биофизику фотобиологических процессов и радиационную биофизику. Вторая часть посвящена биофизике конкретных биологических процессов, протекающих на разных структурных уровнях организации живого. Поскольку элементарной ячейкой живого является клетка, эту часть и целесообразно именовать биофизикой клеточных процессов.

В настоящем учебнике широко используются не только сведения из существующих университетских курсов по химии, физике, математике, физической химии для студентов-биологов, но и дается достаточно подробное изложение необходимого для понимания основ биофизики дополнительного материала, который не нашел своего отражения в соответствующих курсах. Рассмотрение этих вопросов основано на биологических примерах и приводится по ходу изложения основного материала учебника.

Достаточно подробное изложение дает возможность читателю войти в круг идей, составляющих теоретический фундамент современной биофизики. Вместе с

тем автор считал возможным не включать в настоящее издание материал по таким еще не окончательно оформившимся разделам биофизики, как биофизика эволюционных процессов, биофизика процессов развития и бурно развивающаяся сейчас, но не сложившаяся еще как раздел биофизики, физика тканеобразования. Также не включен раздел по радиационной биофизике, которому посвящен отдельный учебник профессора кафедры биофизики биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Ю. Б. Кудряшова (Ю. Б. Кудряшов, Е. С. Беренфельд. Основы радиационной биофизики. М., 1982).

В обсуждении материала для учебника и подготовке самой рукописи автору оказали огромную помощь сотрудники кафедры биофизики биологического факультета МГУ А. А. Булычев, И. И. Иванов, Г. Ю. Ризниченко, А. С. Соболев, Г. Я. Фрайкин, К. В. Шайтан. Сотрудница Института биофизики АН СССР А. Е. Букатина написала гл. XXV. Большую работу по подбору, подготовке и критической оценке материалов по отдельным разделам учебника провели сотрудники кафедры С. И. Аксенов, Г. П. Борисевич, П. С. Венедиктов, Т. Н. Воробьева, Б. А. Гуляев, О. Р. Кольс, А. А. Кононенко, Т. Е. Кренделева, В. З. Пашенко, К. Н. Тимофеев, И. В. Упоров, С. К. Чаморовский, В. П. Шинкарев. Без их помощи написание данного учебника не было бы возможным. Автор приносит им свою глубокую благодарность.

В процессе работы над учебником автор пользовался ценными советами и замечаниями, дружеской помощью Л. А. Блюменфельда, М. В. Волькенштейна, Д. С. Чернавского, Ю. А. Чизмадзева, М. А. Островского, А. Р. Хохлова, В. И. Иванова, Н. К. Балабаева, Б. Н. Белинцева, Н. Г. Есиповой, М. Д. Франк-Каменецкого, Э. М. Трухана, Г. Б. Завильгельского. Автор выражает им свою искреннюю признательность.

*Автор*

# Введение

∇ Биофизика — наука о наиболее простых и фундаментальных взаимодействиях, лежащих в основе биологических процессов. Теоретическое построение и модели биофизики основаны на физических понятиях энергии, силы, типов взаимодействия, на общих понятиях физической и формальной кинетики, термодинамики, теории информации. Эти понятия отражают природу основных взаимодействий и законов движения материи, что как известно, составляет предмет физики — фундаментальной естественной науки. В центре внимания биофизики как биологической науки лежат биологические процессы и явления. Основная тенденция современной биофизики — проникновение в самые глубокие, элементарные уровни, составляющие молекулярную основу структурной организации живого. □

На современном этапе развития биофизики произошли принципиальные сдвиги, связанные прежде всего с бурным развитием биофизики сложных систем и молекулярной биофизики. Именно в этих областях, занимающихся закономерностями динамического поведения биологических систем и механизмами молекулярных взаимодействий в биоструктурах, получены общие результаты, на основании которых в биофизике сформировалась собственная теоретическая база. Теоретические модели, разрабатываемые в таких разделах, как кинетика, термодинамика, теория регуляции биологических систем, строение биополимеров и их электронные и конформационные свойства, в биофизике составляют основу для анализа конкретных биологических процессов.

Развитие и становление биофизики как пограничной науки, стоящей на стыке биологии, физики, химии и математики, проходило через ряд стадий. Уже на начальных этапах развития биофизика была тесно связана с идеями и методами физики, химии, физической химии и математики. Достаточно напомнить о применении физико-химической теории растворов электролитов, принципов химической кинетики, представлений коллоидной химии к анализу некоторых биологических процессов, что дало в начале XX в. ряд ценных результатов. С развитием биофизики в биологию проникли и точные экспериментальные методы исследований (спектральные, изотопные, дифракционные, радиоспектроскопические).

Основной итог начального периода развития биофизики — это вывод о принципиальной приложимости в области биологии основных законов физики как фундаментальной естественной науки о законах движения материи. Важное общеметодологическое научное значение для развития разных областей биологии имеют полученные в этот период экспериментальные доказательства закона сохранения энергии (первый закон термодинамики), утверждение принципов химической кинетики как основы динамического поведения биологических систем, концепции открытых систем и второго закона термодинамики в биологических системах, наконец, вывод об отсутствии каких-либо особых «живых» форм энергии. Все это во многом повлияло на развитие биологии, наряду с достижениями биохимии и успехами в изучении

структуры биополимеров, способствовало формированию ведущего современного направления экспериментальной биологической науки — физико-химической биологии, — в котором биофизика занимает важное место.

Идеи и методы биофизики не только находят широкое применение при изучении биологических процессов на макромолекулярном и клеточном уровнях, но и распространяются, особенно в последние годы, на популяционный и экосистемный уровни организации живой природы.

Важнейшее содержание биофизики составляют: нахождение общих принципов биологически значимых взаимодействий на молекулярном уровне, раскрытие их природы в соответствии с законами современной физики, химии с использованием новейших достижений математики и разработка на основе этого исходных обобщенных понятий, адекватных описываемым биологическим явлениям.

Формулировка собственных исходных теоретических понятий характерна для самостоятельных развитых наук, имеющих свою концептуальную базу. Специфика биологических закономерностей, полностью раскрывающихся на высших уровнях организации развитой биологической системы, тем не менее проявляется уже на низших молекулярных уровнях живого. Поэтому модели в биофизике должны быть основаны на непосредственных, полученных в прямых экспериментах, сведениях о реальных молекулярных свойствах биологического объекта, а не представлять собой результат простого перенесения из физики в биологию готовых схем похожих внешне процессов. Отсюда вытекает принципиальная роль новых методов в биофизике, с помощью которых можно получать прямую информацию о механизмах молекулярных процессов в интактных биологических системах. Такими методами на сегодня являются различные оптические методы, рентгено-структурный анализ с использованием синхротронного излучения, ЯМР- и ЭПР-спектроскопия,  $\gamma$ -резонансная спектроскопия, различные электрометрические методы, микроэлектродная техника, методы хемилюминесценции, лазерной спектроскопии, метод меченых атомов и др.

Важнейшей особенностью является то, что построение моделей в биофизике требует такой модификации идей смежных точных наук, которая равносильна выработке новых понятий в этих науках в применении к анализу биологических процессов. Биологические системы сами являются источником информации, которая стимулирует развитие некоторых областей физики, химии и математики.

∇ Результаты биофизического исследования приобретают важное биологическое значение, когда параметры первичных молекулярных механизмов удается непосредственно связать с особенностями конкретных биологических процессов и явлений. Этим определяется плодотворность неразрывной традиционной связи биофизики с фундаментальными биологическими дисциплинами, прежде всего физиологией и биохимией, а также с экологией и генетикой. Опираясь в своей проблематике и исследовательских подходах на прочный биологический и физический фундамент, биофизика вносит достойный вклад в решение целого ряда важнейших проблем современной биологии: регуляции биологических систем и управления ими; молекулярной динамики и механизмов функционирования биополимеров (ферментативный катализ); трансформации энергии в биоструктурах; мембранных транспортных процессов; мышечного сокращения; биоконверсии солнечной энергии. □

Применимость принципов химической кинетики к анализу метаболических процессов открывает широкие возможности математического моделирования с помощью обыкновенных дифференциальных уравнений. На этом этапе было получено много важных результатов, в основном в области моделирования физиолого-биохимических процессов, а также при моделировании динамики роста клеток и численности популяций в экологических системах.

Однако если число переменных велико, а уравнения включают нелинейные члены, как это и имеет место в моделях биологических процессов, то поиски точных аналитических решений исходной системы дифференциальных уравнений встречают серьезные математические трудности. Ясно и то, что далеко не всегда сами по себе решения уравнений дают ответ на вопрос об общих динамических свойствах и механизмах регуляции сложных систем. В этом отношении принципиальное значение в развитии математического моделирования сложных биологических процессов имел отказ от идеи обязательного нахождения точных аналитических решений соответствующих уравнений. Вместо этого на первый план выступают качественные методы анализа дифференциальных уравнений, которые позволяют раскрыть общие динамические особенности биологических систем. Сюда относятся прежде всего свойства стационарных состояний, их число, устойчивость, возможность переключения из одного режима в другой, наличие автоколебательных режимов.

На этой основе были развиты представления об иерархии времен и о «минимальных» и адекватных моделях, достаточно полно отражающих основные свойства объекта. Был также развит параметрический анализ динамического поведения систем. На современном этапе в моделях учитываются изменения пространственной структуры биологической системы путем введения членов, отражающих явления переноса в активных средах. На первый план сейчас выступает параметрический анализ базовых моделей, отражающих те или иные стороны самоорганизации биологических систем во времени и пространстве. Эти исследования требуют уже применения развитых и достаточно сложных математических методов. Кроме того, все большее значение приобретает использование вероятностных моделей в биологии, которые отражают влияние стохастических факторов на детерминистские процессы в биологических системах. Бифуркационная зависимость динамического поведения системы от критических значений параметров отражает возникновение в системе динамической информации, которая реализуется при смене режима функционирования.

В этом отношении необходимо учитывать характер структурно-функциональной организации биосистем, в которых наиболее важные молекулярные превращения происходят в активных макромолекулярных комплексах. Именно на этом уровне структурной организации живого под влиянием внешних факторов (температура, рН, концентрации веществ во внешней среде) могут таким образом измениться значения констант скоростей внутримолекулярных превращений, что это вызовет переход системы через бифуркационную точку со сменой режима устойчивости.

Предстоит большая работа по осмысливанию физических взаимодействий структурных элементов, отраженных в базовых математических моделях. В целом развитие единого молекулярно-кинетического описания является актуальной проблемой биофизики, которая требует разработки исходных базовых понятий. Так, в области термодинамики необратимых процессов понятие химического



потенциала, зависящего от общей концентрации какого-либо компонента, и, строго говоря, понятие энтропии уже несправедливо для гетерогенных систем, далеких от равновесия. В активных комплексах внутримолекулярные превращения в первую очередь зависят от характера их организации, а не от суммарной концентрации отдельных составляющих компонентов. Это требует разработки новых критериев устойчивости и направленности необратимых процессов в гетерогенных неравновесных системах.

В области молекулярной биофизики основу для понимания механизмов функционирования макромолекул составляют современные представления об электронно-конформационных взаимодействиях (ЭКВ) (М. В. Волькенштейн). Трансформация энергии и появление продуктов реакции в комплексах достигается в результате внутримолекулярных взаимодействий отдельных частей макромолекулы. Отсюда логически вытекают биофизические представления о своеобразии макромолекулы как физического объекта, сочетающего в себе взаимодействия по статистическим и механическим степеням свободы (Л. А. Блюменфельд, Д. С. Чернавский).

В настоящее время интенсивно разрабатываются физические модели внутримолекулярной подвижности белка, где учитываются его особые свойства, отличающиеся от свойств твердого тела и жидкости. Так в модели ограниченной диффузии, показано, что связь функциональной активности и конформационной динамики белка определяется характером релаксационных процессов по внутримолекулярным и конформационным координатам с существенно разными скоростями. Задача состоит в том, чтобы найти принципы корреляции локальных и микроконформационных изменений, приводящих в конечном итоге к детерминированным внутримолекулярным конформационным сдвигам, которые имеют вполне определенный функционально-биологический смысл.

Ведущую роль здесь приобретают методы численного моделирования динамики белка, позволяющие представлять траектории движений отдельных атомов и молекулярных групп.

Концепция ЭКВ успешно развивается и в современных моделях туннельного переноса электронов, тесно сопряженного с колебательными и конформационными степенями свободы. Перенос электрона между переносчиками в активном комплексе приводит к разным по своим масштабам структурным сдвигам в белковой части. С одной стороны, электронно-колебательные взаимодействия делают туннельный перенос электрона практически необратимым. В то же время ЭКВ способствует достижению активных контактных состояний переносчиков, где возможен эффективный транспорт электронов.

Макромолекулы можно рассматривать как своего рода молекулярные машины, служащие для преобразования одного вида энергии в другой, как это следует из концепции белок — машина (Д. С. Чернавский, Л. А. Блюменфельд). Характерной чертой таких «машин» является трансформация различных видов энергии в результате взаимодействий в пределах одной макромолекулы. Так, функционирование реакционного центра фотосинтеза сопровождается конформационными изменениями его макромолекулярных компонентов — дает начало цепи переходов энергии электронного возбуждения в энергию разделенных зарядов и энергию поляризации белковой части, а также в энергию трансмембранного электрохимического потенциала и энергию химических связей АТФ. Таким образом, уже на макромолеку-

лярном уровне особое значение приобретает принцип единства функциональной и структурной организации, столь характерный для целостных живых систем.

Конечно, предстоит еще большая работа по разработке физических моделей внутримолекулярной динамики макромолекул. Однако уже сейчас ясно, что принцип ЭКВ позволяет с единых общенаучных позиций рассмотреть функционирование различных молекулярных машин, казалось бы, далеких друг от друга по своей биологической роли. Специфика и общность молекулярных механизмов фотобиологических процессов состоит в том, что первичный фотофизический акт использования энергии электронного возбуждения хромофора происходит при непосредственном участии его белкового окружения и ведет к созданию локального конформационно-напряженного состояния. Это состояние затем распространяется на всю макромолекулу, причем возникающие функционально значимые изменения есть результат конформационных превращений в белковой части фоточувствительного хромопротеина.

Между первичными фотобиологическими превращениями в хромопротеине и внутримолекулярными превращениями в фермент-субстратных комплексах нет принципиальной разницы. Концепция внутримолекулярных ЭКВ привлекается сейчас и для объяснения молекулярных механизмов работы АТФ-синтетазы, а также переноса ионов через биологические мембраны. Это еще раз иллюстрирует плодотворность биофизического метода анализа и построения обобщенных моделей физических взаимодействий, которые лежат в основе явлений, разных в биологическом отношении, но родственных между собой по глубинным молекулярным механизмам.

Итак, современный этап развития биофизики характеризуется тем, что на первый план выступает проблема формулировки исходных теоретических понятий, отражающих фундаментальные механизмы взаимодействий в биологических системах на молекулярном уровне. Вместе с тем специфика биологических систем проявляется в своеобразии физических механизмов молекулярных процессов. Принципиальная особенность заключается в том, что характерные параметры элементарных взаимодействий могут изменяться в зависимости от условий их протекания в организме. Например, эффективность скоростей отдельных элементарных актов переноса электрона в реакционном центре фотосинтеза не только изменяется направленно в течение жизненного цикла развития, но и различна у сортов растений, отличающихся по физиолого-биохимическим показателям и продуктивности. Это означает, что молекулярные процессы и механизмы взаимодействий не только зависят от локального окружения в биологических системах, но и сами являются объектом направленного физиолого-биохимического регулирования. Здесь видна определяющая роль биологических закономерностей, проявляющаяся уже на низших уровнях организации живого. Одновременно это создает неразрывную связь между молекулярными взаимодействиями и характером биологических явлений, развивающихся на их основе. Именно поэтому изучение глубоких биофизических механизмов в связи с физиолого-биохимическими особенностями биологических объектов создает базу и для практического применения результатов биофизических исследований. Достаточно сослаться на разработку различных методов ранней диагностики состояния биологических систем, основанных на данных о молекулярных механизмах биологических процессов, которые

находят свое широкое приложение в различных областях медицины и сельского хозяйства.

Изложенные выше соображения приводят к выводу, что построение и расположение разделов биофизической науки должны отражать связь между исходными теоретическими понятиями в биофизике и областью их применения в биологии. Это определяет единую логическую схему и в изложении основ биофизики.