

§ 2.1. ФУНКЦИЯ ДИССИПАЦИИ

Мы ознакомились с основами молекулярной биофизики — с явлениями молекулярного узнавания и молекулярной регуляции, в конечном счете ответственными за функционирование живых организмов и клеток. Задача физики состоит в количественном теоретическом и экспериментальном исследовании этого функционирования.

Живые организмы представляют собой открытые динамические системы. Важнейшие процессы, в них протекающие, — химические реакции и транспорт вещества. Прямые и обратные связи, определяющие поведение живой клетки, регуляцию ее жизнедеятельности, реализуются специфическими молекулами и надмолекулярными системами на основе молекулярного узнавания. Ряд явлений, сюда относящихся, может изучаться *in vitro*, т. е. в условиях, отличных от существующих в открытой системе клетки. Такое изучение биологических молекул, прежде всего белков и нуклеиновых кислот, позволило построить и развить молекулярную биофизику и заложить молекулярные основы биофизики в целом.

Переходя к живым системам, к ситуации *in vivo*, необходимо рассмотреть особенности открытых неравновесных систем. Такое рассмотрение начинается с термодинамического исследования. Как мы увидим, термодинамика в целом недостаточна для феноменологической трактовки живых систем потому, что они имеют динамический, а не статистический характер и далеки от равновесия. Но именно поэтому необходимо изложить термодинамику открытых систем. Нужно определить ее возможности в биологии. Неравновесная термодинамика с успехом применяется к анализу ряда биофизических проблем. Краткое обсуждение этих вопросов дано в книге [1]. Здесь приводится значительно более подробное изложение.

Изменение энтропии в открытой системе складывается из продукции энтропии внутри системы $d_i S$ и из потока энтропии $d_e S$, т. е. из выделения энтропии в окружающую среду и поступления энтропии в систему из окружающей среды:

$$dS = d_i S + d_e S. \quad (2.1)$$

Согласно второму началу $d_i S \geq 0$, знак $d_e S$ не определен.

Для описания кинетических процессов необходимо определить продукцию энтропии в единицу времени. Термодинамика открытых систем есть, в сущности, кинетика. Определим функцию диссипации σ как скорость продукции энтропии в единице объема. Иными словами, скорость продукции энтропии внутри открытой системы равна

$$\frac{d_i S}{dt} = \int \sigma dV \geq 0. \quad (2.2)$$

Функция диссипации выражается суммой произведений обобщенных потоков J_i и обобщенных сил X_i , являющихся причинами этих потоков:

$$\sigma = \sum_i J_i X_i \geq 0. \quad (2.3)$$

В биологических системах протекают химические реакции. В этом случае обобщенный поток есть скорость реакции v , т. е. производная координаты реакции ξ по времени:

$$J_{\text{хим}} = v = \dot{\xi}. \quad (2.4)$$

Координата ξ выражает степень прохождения реакции:

$$\xi(t) = \xi(0) + \int_0^t v dt = \xi(0) + \int_0^t \frac{dn_\gamma}{\nu_\gamma}, \quad (2.4a)$$

где n_γ — число молей реагента γ , ν_γ — его стехиометрический коэффициент в реакции. Обобщенная сила равна средству, деленному на абсолютную температуру:

$$X_{\text{хим}} = \frac{\mathcal{A}}{T} \equiv -\frac{1}{T} \sum_\gamma \nu_\gamma \mu_\gamma, \quad (2.5)$$

где μ_γ — химический потенциал реагента γ . Суммирование проводится по всем реагентам и продуктам. Химический потенциал равен

$$\mu_\gamma = \left(\frac{\partial G}{\partial n_\gamma} \right)_{n_\nu, p, T} = \mu^0(p, T) + RT \ln c_\gamma, \quad (2.6)$$

где G — свободная энергия Гиббса, c_γ — концентрация (активность) реагента γ .

Константа равновесия реакции $K(p, T)$ определяется формулой, выражающей закон действия масс

$$K(p, T) = c_{1\text{eq}}^{\nu_1} c_{2\text{eq}}^{\nu_2} \dots c_{r\text{eq}}^{\nu_r}. \quad (2.7)$$

Индекс «eq» обозначает равновесную концентрацию. В состоянии равновесия

$$\mathcal{A}_{\text{eq}} = - \sum v_{\nu} \mu_{\nu}^0 - RT \sum v_{\nu} \ln c_{\nu \text{eq}} = 0. \quad (2.8)$$

Сравнивая (2.7) и (2.8), находим

$$RT \ln K(p, T) = - \sum v_{\nu} \mu_{\nu}^0. \quad (2.7a)$$

Следовательно, сродство \mathcal{A} выражается формулой:

$$\mathcal{A} = RT \ln \frac{K(p, T)}{c_1^{v_1} c_2^{v_2} \dots c_r^{v_r}}. \quad (2.9)$$

С другой стороны, согласно (2.4a), (2.5) и (2.6)

$$\mathcal{A} = - \sum v_{\nu} \left(\frac{\partial G}{\partial n_{\nu}} \right)_{p, T, n_{\nu'}}.$$

Но

$$\left(\frac{\partial G}{\partial \xi} \right)_{p, T} = \sum_{\nu} \left(\frac{\partial G}{\partial n_{\nu}} \right)_{p, T} \frac{dn_{\nu}}{d\xi} = \sum_{\nu} \left(\frac{\partial G}{\partial n_{\nu}} \right)_{p, T} v_{\nu}.$$

Следовательно,

$$\mathcal{A} = - \left(\frac{\partial G}{\partial \xi} \right)_{p, T}. \quad (2.10)$$

Согласно (2.3) для химических процессов

$$\sigma = \sum_i v_i \frac{\mathcal{A}_i}{T} \geq 0. \quad (2.11)$$

В свою очередь обобщенные потоки (v_i) зависят от обобщенных сил и наоборот. В линейном приближении

$$J_i = \sum_{k=1}^N L_{ik} X_k, \quad i = 1, 2, \dots, N, \quad (2.12)$$

Вблизи равновесия (для химических реакций критерий близости к равновесию есть $\mathcal{A} \ll RT$, см. далее стр. 59) согласно теореме Онзагера феноменологические коэффициенты L_{ik} образуют симметричную матрицу

$$L_{ik} = L_{ki}. \quad (2.13)$$

Докажем эту теорему (ср. [2—6]). Изменение энтропии, вызванное флуктуацией параметра ξ , можно представить в виде

$$\Delta_i S = \int_{\xi^{\text{eq}}}^{\xi} d_i S,$$

где ξ^{eq} — равновесное значение ξ . В случае химической реакции ξ есть ее координата. Имеем (опускаем индекс i в $\Delta_i S$)

$$\Delta S = \int \sigma dt = \int \frac{\mathcal{A}}{T} v dt = \int_{\xi^{eq}}^{\xi} \frac{\mathcal{A}}{T} d\xi. \quad (2.14)$$

С точностью до линейных членов

$$\mathcal{A} = \left(\frac{\partial \mathcal{A}}{\partial \xi} \right)_{eq} (\xi - \xi^{eq}),$$

так как в состоянии равновесия $\mathcal{A}_{eq} = 0$. Следовательно,

$$\Delta S = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mathcal{A}}{\partial \xi} \right)_{eq} \frac{(\xi - \xi^{eq})^2}{T} = \frac{1}{2} \frac{\mathcal{A}(\xi - \xi^{eq})}{T} < 0, \quad (2.14a)$$

поскольку флуктуация энтропии отрицательна. Таким образом, \mathcal{A} убывает до нуля, приближаясь к равновесию. Далее, обозначим $\xi - \xi^{eq} = \Delta \xi$. При одновременных флуктуациях r параметров

$$\Delta S = \frac{1}{2T} \sum_{i, k} \left(\frac{\partial \mathcal{A}_i}{\partial \xi_k} \right)_{eq} \Delta \xi_k \Delta \xi_i < 0. \quad (2.15)$$

Очевидно, что

$$X_i = \frac{\mathcal{A}_i}{T} = \frac{\partial (\Delta S)}{\partial (\Delta \xi_i)}. \quad (2.16)$$

Линейную зависимость (2.12) можно записать в виде

$$v_i = \frac{d(\Delta \xi_i)}{dt} = \sum_k L_{ik} \frac{\partial (\Delta S)}{\partial (\Delta \xi_k)}. \quad (2.17)$$

Рассмотрим произведение $\Delta \xi_i(t) \Delta \xi_k(t + \tau)$, где τ — малый промежуток времени. Имеем

$$\Delta \xi_k(t + \tau) \approx \Delta \xi_k(t) + \tau \frac{d(\Delta \xi_k)}{dt},$$

или, в силу (2.17),

$$\Delta \xi_k(t + \tau) \approx \Delta \xi_k(t) + \tau \sum_j L_{kj} \frac{\partial (\Delta S)}{\partial (\Delta \xi_j)}. \quad (2.18)$$

Значение $\Delta \xi_i(t)$ не определяет состояние системы в момент $t + \tau$ однозначно — при данном $\Delta \xi_i(t)$ существует ряд других параметров $\Delta \xi_n(t)$ и возможен ряд процессов, ведущих к различным значениям $\Delta \xi_i(t + \tau)$. Среднее значение $\Delta \xi_i(t) \Delta \xi_n(t + \tau)$ за

достаточно большой промежуток времени θ равно

$$\overline{\Delta \xi_i(t) \Delta \xi_k(t + \tau)} = \lim_{\theta \rightarrow \infty} \frac{1}{\theta} \int_0^\theta \Delta \xi_i(t) \Delta \xi_k(t + \tau) dt, \quad (2.19)$$

и в нашем случае

$$\overline{\Delta \xi_i(t) \Delta \xi_k(t + \tau)} = \overline{\Delta \xi_i(t) \Delta \xi_k(t)} + \tau \sum_j L_{kj} \overline{\Delta \xi_i(t) \frac{\partial (\Delta S)}{\partial (\Delta \xi_j)}}. \quad (2.20)$$

Согласно эргодической теореме среднее по времени эквивалентно среднему, вычисленному с соответствующей функцией вероятностей флуктуации. Эта функция распределения, найденная Эйнштейном, равна [7]

$$P = C \exp(\Delta S/k_B). \quad (2.21)$$

C находится из условия нормировки

$$C \int \exp(\Delta S/k_B) d\Gamma = 1. \quad (2.22)$$

Имеем

$$\begin{aligned} \overline{\Delta \xi_i(t) \frac{\partial (\Delta S)}{\partial (\Delta \xi_j)}} &= C \int \Delta \xi_i(t) \frac{\partial (\Delta S)}{\partial (\Delta \xi_j)} \exp(\Delta S/k_B) d\Gamma = \\ &= C k_B \int \Delta \xi_i(t) \frac{\partial}{\partial (\Delta \xi_j)} [\exp(\Delta S/k_B)] d\Gamma. \end{aligned}$$

Интегрируя по частям, находим

$$\begin{aligned} \int \Delta \xi_i(t) \frac{\partial}{\partial (\Delta \xi_j)} [\exp(\Delta S/k_B)] d\Gamma &= \\ &= \Delta \xi_i(t) \exp(\Delta S/k_B) \Big|_{-\infty}^{+\infty} - \int \exp(\Delta S/k_B) \frac{\partial (\Delta \xi_i)}{\partial (\Delta \xi_j)} d\Gamma. \end{aligned}$$

Неинтегральный член обращается в нуль, так как вероятность P отклонения от равновесия быстро убывает с увеличением этого отклонения, т. е. с ростом $|\Delta S|$. В силу условия нормировки (2.22) и независимости флуктуаций $\Delta \xi_i$, выражаемой как

$$\frac{\partial (\Delta \xi_i)}{\partial (\Delta \xi_j)} = \delta_{ij},$$

где δ_{ij} — символ Кронекера, получаем

$$\overline{\Delta \xi_i(t) \frac{\partial (\Delta S)}{\partial (\Delta \xi_j)}} = -k_B \delta_{ij}. \quad (2.23)$$

Следовательно,

$$\overline{\Delta\xi_i(t)\Delta\xi_k(t+\tau)} = \overline{\Delta\xi_i(t)\Delta\xi_k(t)} - k_B\tau L_{ki}. \quad (2.24)$$

Аналогичным образом находим

$$\overline{\Delta\xi_k(t)\Delta\xi_i(t+\tau)} = \overline{\Delta\xi_k(t)\Delta\xi_i(t)} - k_B\tau L_{ik}. \quad (2.25)$$

Если флуктуации $\Delta\xi_i$, $\Delta\xi_k$ не меняются при изменении знака всех скоростей, то в силу симметрии уравнений механики при изменении знака времени $t \rightarrow -t$ должно быть

$$\overline{\Delta\xi_i(t)\Delta\xi_k(t+\tau)} = \overline{\Delta\xi_k(t)\Delta\xi_i(t+\tau)}$$

и из (2.17) и (2.18) следует, что

$$L_{ki} = L_{ik}. \quad (2.13)$$

Очевидно, что этот вывод имеет общее значение.

Соотношения, обратные (2.12), можно записать в виде

$$X_i = \sum_k R_{ik} J_k, \quad (2.26)$$

причем коэффициенты R_{ik} также образуют симметричную матрицу.

Вследствие того, что $\sigma \geq 0$, на феноменологические коэффициенты L_{ik} (и соответственно R_{ik}) наложены определенные условия. Рассмотрим без ограничения общности случай двух сил и двух потоков

$$J_1 = L_{11}X_1 + L_{12}X_2, \quad J_2 = L_{21}X_1 + L_{22}X_2. \quad (2.27)$$

Согласно (2.3) и (2.12)

$$\sigma = L_{11}X_1^2 + (L_{12} + L_{21})X_1X_2 + L_{22}X_2^2 \geq 0. \quad (2.28)$$

Величина σ положительна при любых значениях переменных X_1 и X_2 и обращается в нуль, лишь если $X_1 = X_2 = 0$. Следовательно,

$$L_{11} > 0, \quad L_{22} > 0 \quad (2.29)$$

и

$$(L_{12} + L_{21})^2 < 4L_{11}L_{22}. \quad (2.30)$$

Вследствие симметрии коэффициентов

$$L_{12}^2 < L_{11}L_{22}. \quad (2.30a)$$

Знак недиагонального коэффициента L_{12} может быть любым. В общем случае

$$L_{ii} > 0, \quad L_{ii}L_{jj} > L_{ij}^2. \quad (2.31)$$

Потоки J_i и силы X_i могут быть как скалярными, так и векторными. Допустим, что имеются два разных потока (s — скаляр, v — вектор)

$$J_s = L_{ss}X_s + L_{sv}X_v, \quad J_v = L_{vs}X_s + L_{vv}X_v. \quad (2.32)$$

Очевидно, что L_{ss} — скаляр, L_{vs} и L_{sv} — векторы, L_{vv} — тензор второго ранга. Если система изотропна, то сила не может быть причиной потока, имеющего другую тензорную размерность (принцип Кюри). Следовательно, в этом случае $L_{sv} = L_{vs} = 0$ и

$$J_s = L_{ss}X_s, \quad J_v = L_{vv}X_v,$$

и сопряжение между скалярными и векторными процессами отсутствует. Докажем это утверждение [4, 5].

Тензорная величина ранга n преобразуется при ортогональном преобразовании координат как

$$L'_{i_1, i_2, \dots, i_n} = \sum_{j_1, j_2, \dots, j_n} U_{i_1}^{j_1} U_{i_2}^{j_2} \dots U_{i_n}^{j_n} L_{j_1, j_2, \dots, j_n},$$

где i_k, j_k — декартовы координаты, $U_{i_k}^{j_k}$ — элементы матрицы преобразования U , определитель которой равен ± 1 . Если система изотропна, то она инвариантна относительно отражения в центре (инверсии), т. е. относительно преобразования $x' = -x, y' = -y, z' = -z$, которое можно записать так:

$$r' = \begin{pmatrix} -1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} r \equiv I r.$$

Если $U = I$, то тензор L преобразуется по закону

$$L' = (-1)^n L.$$

Но в силу инвариантности $L' = L$ и, следовательно, все коэффициенты при L с нечетными n обращаются в нуль. В нашем случае для L_{sv} и L_{vs} имеем $n = 1$. Значит, эти коэффициенты равны нулю.

Вследствие инвариантности изотропной системы относительно вращений тензор L_{vv} приобретает форму

$$L_{vv} = L_{vv} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

т. е. обращается в скаляр.

Если система анизотропна, но центросимметрична (любые кристаллы, построенные из симметричных молекул и лишённые винтовой симметрии), то инвариантность относительно инверсии сохраняется и по-прежнему $L_{sv} = L_{vs} = 0$.