

УДК 576.311.347.3:536:66.087

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЙ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ ЦИКЛЫ (ПРЯМОЙ И ОБРАТНЫЙ)

© 2019 г. А.С. Татевосян, А.В. Бунякин*

Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России,
350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

*Кубанский государственный университет, 350040, Краснодар, ул. Ставропольская, 149

E-mail: artur-krasnodar@bk.ru

Поступила в редакцию 04.04.2019 г.

После доработки 11.09.2019 г.

Принята к публикации 16.09.2019 г.

Проведен мета-анализ функциональных состояний митохондрии, к которым применена математическая модель, основанная на меняющейся направленности и скорости термодинамических и электрохимических параметров (давление, объем, температура, энтропия, потенциал Гиббса, эксергия...), сопряженных между собой. Основываясь на фундаментальном принципе супрамолекулярного функционального взаимодействия, создана математическая модель термодинамического и электрохимического цикла митохондрии, в которой отражены термодинамические и электрохимические реакции, происходящие в системе «митохондриальный матрикс – внутренняя мембрана – межмембранное пространство», сопровождающиеся накоплением электрохимического потенциала и разделением заряда (ионизацией). Рассмотрены четыре функциональных состояния митохондрии, когда в толще ее внутренней мембраны изменяется скорость и направленность движения электронов по дыхательной цепи, сопряженной с изменением теплового потенциала. Термодинамический и электрохимический цикл митохондрии представляет собой непрерывную последовательность переходов между квазистатическими состояниями, при которых циклически изменяются квазиравновесные состояния, являя собой типичную когерентную устойчивость неравновесных процессов, о которых высказывался И. Пригожин. Основываясь на математической модели термодинамического поведения митохондрии и исходя из ограничений, накладываемых законами физической и химической термодинамики, установлено, что наибольшей степени термодинамического совершенства в процессе митохондриального дыхания соответствует состояние, при котором энергия Гиббса и эксергия минимальны, а энтропия максимальна, что позволяет считать это функциональное состояние основным (базовым).

Ключевые слова: термо-динамический электро-химический цикл митохондрии, тепловой потенциал, энергопреобразование АДФ в АТФ, кольцевой квантовый ток в замкнутой молекуле мтДНК.

DOI: 10.1134/S0006302919060152

Актуальность изучения процессов, протекающих в митохондрии, очевидна, в первую очередь это касается энергопреобразования. Преимущественно рассматриваются процессы запасаения энергии в виде молекул АТФ путем окисления кислородом продуктов клеточного обмена веществ, поступающих из цитоплазмы, с последующим выведением ионов водорода (H^+) в межмембранное пространство, создавая межмембранный электрохимический градиент – модель П. Митчелла [1].

Сокращения: F–I, F–II, F–III, F–IV – ряд функциональных состояний (Functional states) митохондрии, ТД-цикл – термодинамический цикл, ЭХ-цикл – электрохимический цикл.

Не меньший интерес представляет предложенная Р. Вильямсом модель локального сопряжения дыхания и фосфорилирования [2]. Хотя сам автор в своей схеме не указывает, в какую форму энергии трансформируется энергия окислительной реакции, мы полагаем возможным по-новому взглянуть на старую версию под углом зрения биофизической термодинамики и отнестись к функционированию митохондрии как энергопреобразующей системе, к которой может быть применена термодинамическая аналогия, поскольку убеждены в том, что именно тепло правомочно считать изначальной энергетической формой, которую митохондрия аккумулирует, опосредованно увеличивая скорость движения электронов в электрон-транспортной дыхательной цепи, перешедшей в состояние суперкомплекса, с после-

дующим преобразованием молекулы АДФ в АТФ без выхода H^+ в межмембранное пространство. Как полагают отечественные исследователи [3–6], митохондрия переключается на выработку АТФ по схеме Вильямса, преобразуясь в особое состояние суперкомплекса с тем, чтобы избежать разобщающего эффекта жирных кислот, при этом авторы, не углубляясь в тепловые эффекты, обходят явления «теплопотери», традиционно считая их неминуемым «злом», снижающим коэффициент полезного действия биологической системы, каковой является митохондрия.

Описаны различные состояния митохондрии [7–9], при которых в зависимости от наличия или отсутствия субстратов, кислорода, кальция и т.д. на внутренней мембране поэтапно создается электрохимический градиент, используемый в последующем для превращения АДФ в АТФ. При этом с позиции термодинамики супрамолекулярного взаимодействия квазизамкнутых квазиравновесных систем, о которых упоминал Г.П. Гладышев [10], исключительно важную роль играет функциональное состояние митохондрии, именуемое по Чансу «дыхательный контроль», которое является термодинамически самым совершенным, поскольку именно в этом состоянии энергии Гиббса и эксергия самые минимальные. Среди множества функциональных состояний (Functional states) митохондрии, состояние «дыхательного контроля» допустимо считать основным (базовым), т. е. F–I, при котором осуществляется прямое влияние электрохимического градиента на скорость движения электронов по дыхательной цепи, увеличивая тепловой потенциал, который в свою очередь способен преобразовать АДФ в АТФ (модель Вильямса). Поскольку при столь малых ультрамикрорегетерогенных величинах вести речь о показателях температуры не корректно, предлагаем в первую очередь учитывать *направленность* теплового потенциала, и, во-вторых, используя аналогию с газом, для плазмоподобной среды внутри матрикса, под тепловым потенциалом подразумевать произведение давления на объем: $Q = PV$.

Целью работы было создание, с учетом схем окислительного фосфорилирования, предложенных Митчеллом и Вильямсом, математической модели термодинамического (ТД) и электрохимического (ЭХ) цикла митохондрии, в которой основную роль играют *направленность* и *скорость* ТД- и ЭХ-параметров (давление, объем, температура, энтропия, потенциал Гиббса, эксергия), объясняющие энергетические трансформации при ее функциональной деятельности с потенциальной возможностью обратимости переходов на двух участках цикла.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен мета-анализ множества описанных состояний митохондрии [7–9], из которых, с учетом иерархичности термодинамического–электрохимического (ТД–ЭХ) цикла, выделяем четыре функциональных: F–I, F–II, F–III, F–IV (схема 1) [11]. Все представленные термодинамические параметры (давление, объем, температура, энтропия, потенциал Гиббса, эксергия) и электрохимический потенциал отражают состояние внутренней мембраны митохондрии и ее матрикса. Среда матрикса, строго говоря, не может быть охарактеризована ни одним из трех классических агрегатных состояний, так как характерный размер внутриматричного пространства имеет ультрамикрорегетерогенную величину, сравнимую с конгломератами молекул коллоидного раствора (порядка 10–100 нм), что исключает корректность устойчивого преобладания какого-либо одного фазового состояния [12]. Матрикс митохондрии – это специфическая агрегатная среда, в которой находятся кольцевидно-замкнутые, вытянутые полимерные молекулы митохондриальной ДНК (мтДНК), взаимно зацепленные и сверхспирализованные, приближающиеся к состоянию «жидкого кристалла». Авторы убеждены, что одноименная заряженность и, как следствие, электростатическое отталкивание мтДНК придает матричной среде сходство с ионизированным газом (плазмой).

Между характерными функциональными состояниями ТД–ЭХ-цикла митохондрии осуществляются четыре перехода, которые обозначены как S_1 , S_2 , S_3 и S_4 . Переходы S_2 и S_4 обратимые, при этом параметры процесса изменяются противоположным образом (возрастание сменяется убыванием и наоборот; на схеме 1 показаны стрелками без заливки).

Далее выделены основные термодинамические и электрохимические процессы, происходящие на каждом из последовательных переходов (от одного состояния к соседнему – по часовой стрелке на схеме 1). С ориентировкой на то, что представлено на схеме 1, а также на то, что процесс кристаллообразования гидрофосфата кальция в матриксе (S_3) идет с выделением тепла, можно утверждать, что при этом процессе повышается степень упорядоченности – энтропия убывает, энергия Гиббса нарастает, т. е. можно заключить, что обратный процесс (S_1 – поглощение тепла) является своего рода резервом охлаждения (кондиционирования) матрикса митохондрии.

ПРЯМОЙ ЦИКЛ МИТОХОНДРИИ

При описании прямого ТД–ЭХ-цикла митохондрии приняты следующие термины и опреде-

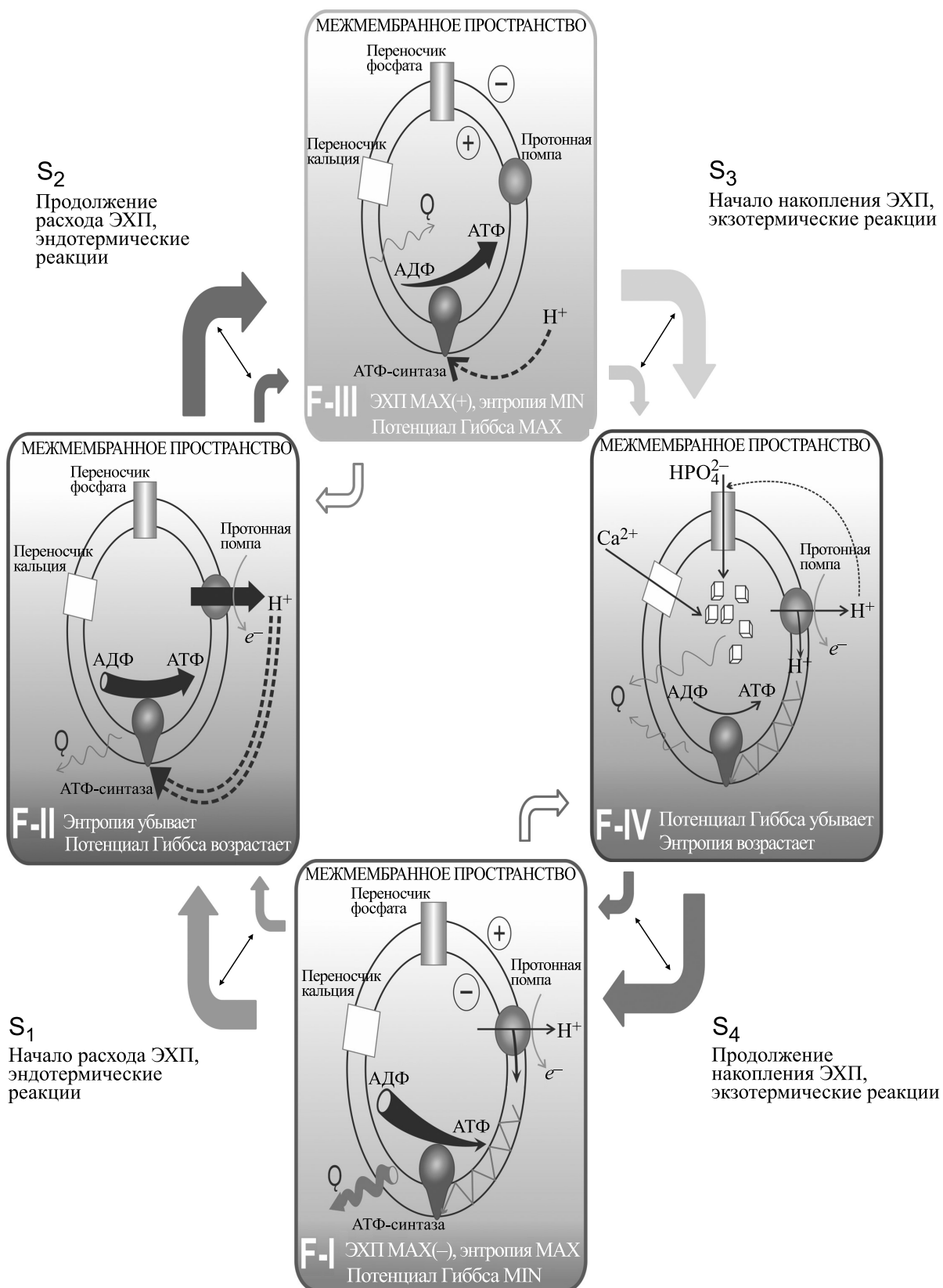


Схема. 1. Функциональные (F) состояния и фазовые (S) переходы на термодинамическом/электрохимическом цикле митохондрии.

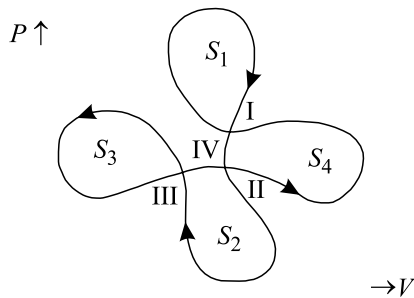


Рис. 1. Термодинамический и электрохимический циклы митохондрий на плоскости объема V и давления P внутри матрикса митохондрии.

ления: «нагрев и охлаждение», а также накопление и расходование электрохимического потенциала — «заряд и разряд» — считаются для матрикса митохондрии и внутренней поверхности внутренней мембраны, т. е. относятся к внутриматричной среде.

Накопление электрохимического потенциала (заряд $\Delta\phi$) понимается как повышение концентрации ионов водорода H^+ в межмембранном пространстве, соответственно разряд — это снижение там же концентрации ионов водорода H^+ или накопление каких-либо отрицательно заряженных ионов (гидроксильных групп OH^-) в матриксе.

В соответствии с принципом систематизации нагрев и заряд матрикса митохондрии противостоят (в смысле положения переходов в цикле на схеме 1) его охлаждению и разряду. Большие стрелки соответствуют большей скорости реакций, малые — меньшей, а тонкие стрелки между ними обозначают возможное переключение скорости перехода. На основании представленной схемы построен топологический цикл митохондрии на плоскости объема и давления, при этом необходимо учесть энергетические преобразования, происходящие на каждом из переходов.

Характерные (функциональные) состояния F—I и F—III на плоскости объема и давления « P, V » (рис. 1) соответствуют точкам самопересечения цикла, лежащим на границах областей с площадями S_1 и S_3 (не контактируют между собой). Переходы между состояниями (обозначены так же, как и площади внутри областей) осуществляются в направлениях, указанных стрелками, начинаются в точках функциональных состояний с соответствующими номерами и заканчиваются в точках со следующими по порядку номерами.

Точка самопересечения, в которой контактируют области с площадями S_2 и S_4 , соответствует состоянию F—II, когда прибытие в нее (при движении по циклу) происходит из состояния F—I, и эта точка соответствует состоянию F—IV, когда прибытие происходит из состояния F—III. По-

следнее означает, что состояние митохондрии (как сложной ТД—ЭХ-системы) не характеризуется однозначно термодинамическими параметрами (P — давление, V — объем).

Топология цикла допускает отбрасывание областей, ограничивающих площади S_1 и S_3 , т. е. замыкание цикла может производиться обходом лишь областей, ограничивающих площади S_2 и S_4 (при сохранении направления движения), это важно с точки зрения перехода митохондрии на малый цикл (об этом также будет сказано ниже).

Биоэлектрохимическая и термодинамическая характеристика состояний:

— F—I — максимум нагрева и заряда матрикса митохондрии, работа протонной помпы, АТФ-синтазы останавливаются, кальций в недостатке, кислород в избытке;

— F—II — начало разряда и охлаждения матрикса митохондрии, работа протонной помпы, запуск АТФ-синтаз, кальций в недостатке, кислород в избытке;

— F—III — максимум разряда и охлаждения матрикса митохондрии, остановка протонной помпы, работа АТФ-синтаз, кальций и кислород в недостатке;

— F—IV — начало нагрева и заряда матрикса митохондрии, запуск протонной помпы, остановка АТФ-синтаз, кальций и кислород в избытке.

Примечательно то, что запуск и остановка протонной помпы синхронно сопровождаются нагревом с расширением и охлаждением со сжатием матрикса митохондрии соответственно. Характеристики переходов между состояниями в соответствии с топологией цикла (номер перехода соответствует номеру состояния, из которого он осуществляется — рис. 1) и соответствие между участками цикла и переходами приведены на схеме 2.

Пояснения требуют то, что состояния F—II и F—IV на плоскости « P, V » находятся в одной точке — это результат проекции цикла на эту плоскость, т. е. того, что только эти два термодинамических параметра не характеризуют состояние митохондрии как сложной ТД—ЭХ-системы. Необходимо добавить как минимум еще один параметр — это величина электрохимического потенциала $\Delta\phi$, тогда цикл станет трехмерным, состояния F—II и F—IV будут находиться одно над другим, а на плоскости « P, V » их можно отличить по участкам цикла, которые приводят в точку их проекции (состояния меняются в порядке их нумерации при движении по трехмерному циклу — рис. 2).

Такая картина трехмерного цикла все же является идеализированной хотя бы потому, что «вероятность» самопересечения (выхода митохон-

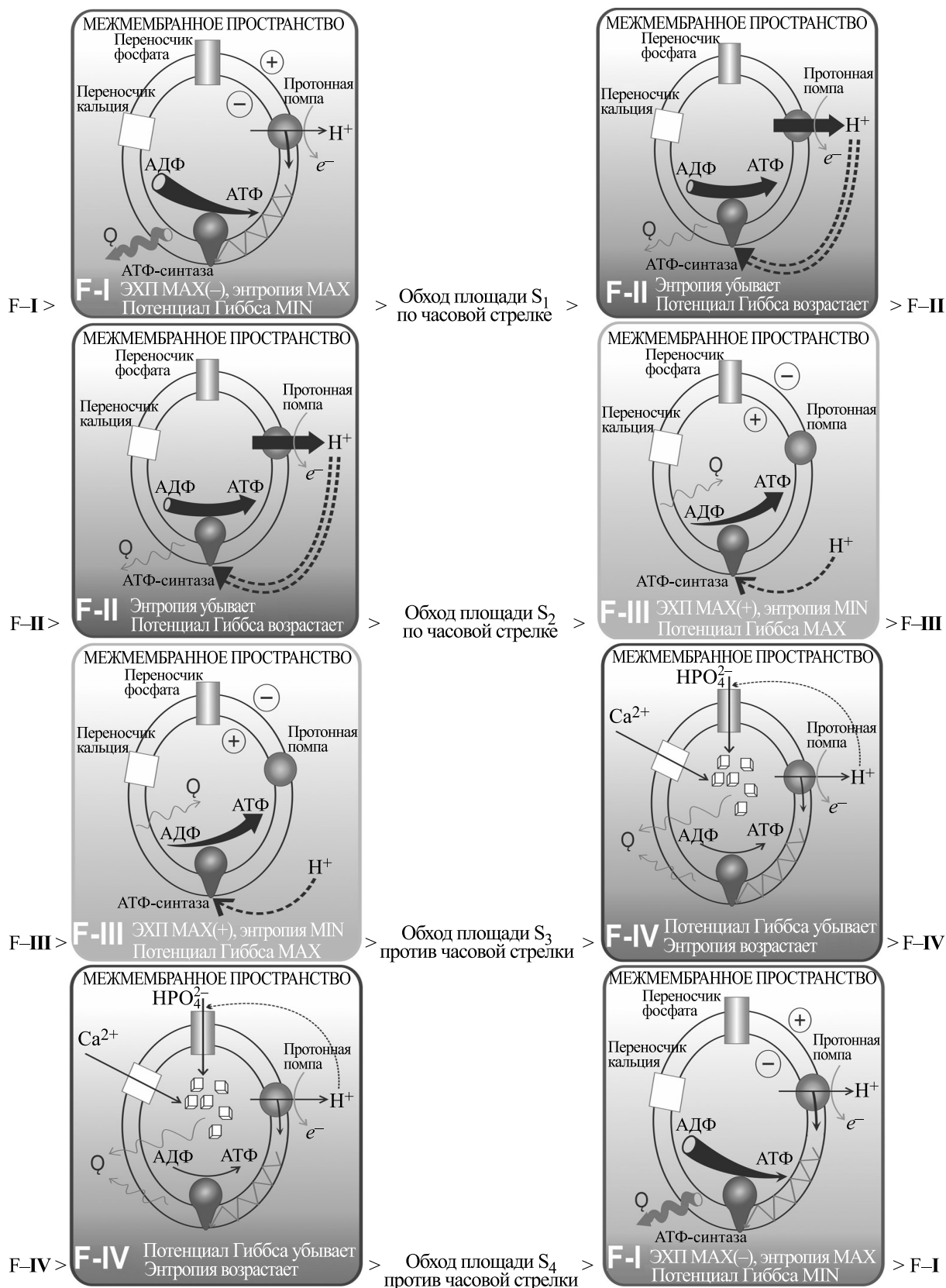


Схема 2. Характеристика фазовых переходов (S) между функциональными состояниями (F) согласно топологии и соответствие между участками цикла и переходами.

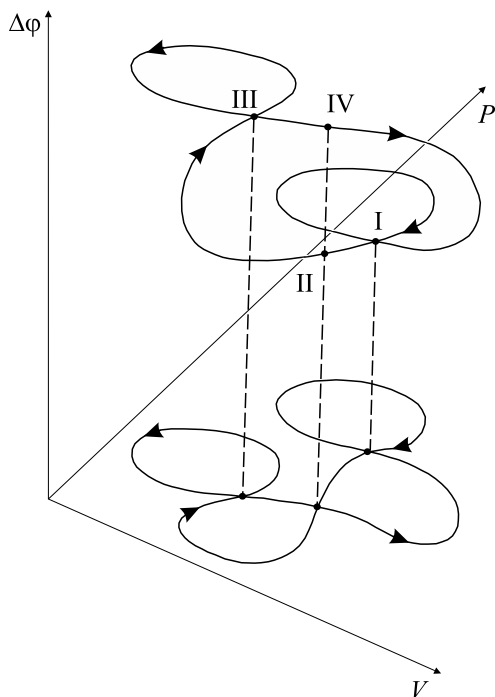


Рис. 2. Трехмерный цикл митохондрии (разница между состояниями F–II и F–IV).

дрии на те же параметры) нулевая, т. е. реальный цикл «расслаивается» и в этих точках, но накладывающиеся при проекции (в точки I и III) «ветви» цикла близко расположены (пояснение состоит в интерпретации малого цикла митохондрии).

Исходя из вышесказанного, выдвигается гипотеза (принцип систематизации), состоящая в том, что ТД–ЭХ-цикл митохондрии (на плоско-

сти « P, V ») представляет собой замкнутую кривую с тремя самопересечениями, а в пространстве « $P, V, \Delta\phi$ » – с двумя самопересечениями (рис. 2, нуль $\Delta\phi$ условный).

Площадь внутри замкнутой кривой (на плоскости « P, V ») вычисляется криволинейным интегралом в двух вариантах (обход контура производится по часовой стрелке):

$$S = \oint P dV = -\oint V dP = A.$$

Этот же интеграл имеет смысл работы, совершаемой средой с давлением « P » при изменении объема « V ».

По аналогии с идеальным газом удельное по массе тепло, отдаваемое термодинамической системой, вычисляется следующим интегралом [13] (поглощаемое тепло условно берется с обратным знаком, или же обход контура производится против часовой стрелки):

$$Q = \frac{\mu}{R} \oint (C_p P dV + C_v V dP),$$

где C_V и C_P – это теплоемкости газа при постоянстве объема или давления соответственно; для идеального газа известно тождество $C_P - C_V = R/\mu$, представляющее собой термодинамический аналог закона сохранения энергии – «первое начало термодинамики» в терминах теплоемкостей; $R \approx 8,31$ Дж/(град·моль) – универсальная газовая постоянная; μ – молярная масса плазмоподобной среды внутри матрикса митохондрии.

Согласно теории термодинамических потенциалов, после деления подынтегрального выражения для тепла Q на $Q = PV$, т. е. – на тепловой потенциал (аналог температуры):

$$\frac{\mu}{R} \oint \frac{C_p P dV + C_v V dP}{PV} = \frac{\mu}{R} \oint \left(C_p \frac{dV}{V} + C_v \frac{dP}{P} \right) = C_v \frac{\mu}{R} \oint \left(\frac{C_p dV}{C_v V} + \frac{dP}{P} \right)$$

под интегралом появится полный дифференциал от энтропии (для идеального газа она выражается следующим образом):

$$S = S_0 + \frac{C_p}{C_v} \ln \frac{V}{V_0} + \ln \frac{P}{P_0}.$$

Поскольку энтропия – это функция, являющаяся наиболее часто упоминаемым термодинамическим потенциалом, она качественно похожа на тепло (связана монотонной зависимостью), но, в отличие от тепла, при прохождении системы

по термодинамическому циклу в идеале должна иметь нулевое изменение, а в реальности – возрастает вследствие необратимых энергетических потерь – непостоянства теплоемкостей (второе начало термодинамики).

При электрохимических реакциях аналогом механической работы является изменение потенциала Гиббса G . Для идеального газа он аналогичен потенциальной энергии, при этом величина $\Delta H = C_p \Delta T$ представляет собой изменение энтальпии

$$\begin{aligned} \Delta G &= \Delta H - \Delta Q = C_p \Delta T - \frac{\mu}{R} (C_p P \Delta V + C_v V \Delta P) = \\ &= \frac{\mu}{R} C_p (P \Delta V + V \Delta P) - \frac{\mu}{R} (C_p P \Delta V + C_v V \Delta P) = \\ &= \frac{\mu}{R} (C_p - C_v) V \Delta P = -P \Delta V = -\Delta A. \end{aligned}$$

По этой аналогии полагается, что на частях цикла, ограничивающих области с площадями S_1 и S_2 , за счет изменения объема и давления при электрохимических реакциях на внутренней мембране митохондрии, тепло преобразуется в механическую работу (изменение объема V) и биохимическую работу (преобразование АДФ в АТФ) с накоплением электрического потенциала как промежуточной стадией этого процесса, а на частях цикла, ограничивающих площади S_3 и S_4 , митохондрия поглощает тепло (из внешнего источника).

Используя принцип, состоящий в том, что те части цикла, которые обходятся по часовой стрелке, относятся к (физиологически функциональной) работе, а части, обходящиеся против часовой стрелки, относятся к поглощаемой энергии (в основном в форме тепла), можно написать формулу для коэффициента полезного действия митохондрии

$$\eta = \frac{A}{(-Q)} = \frac{S_1 + S_2}{S_3 + S_4} \cdot \frac{R}{(C_p - C_v)\mu} = \frac{S_1 + S_2}{S_3 + S_4}.$$

В отличие от обычного термодинамического коэффициента полезного действия, работа здесь делится не на подводимое к системе тепло, а на разность подводимого и отводимого тепла ($-Q$), при таком определении коэффициент полезного действия идеальной тепловой машины Карно [14] оказывается равным единице (100%) – это соотносится с современными исследованиями [15], в которых авторы указывают, что тепло, отдаваемое митохондрией вовне, нельзя считать потерянными с учетом теплопродукционной функции митохондрии.

Обратный цикл митохондрии. Представленный выше материал дает только «однонаправленное» представление об энергетической жизни митохондрии в системе внутриклеточной среды, т. е. основные энергетические переходы осуществляются по циклу «механическая энергия + тепло – электрохимический потенциал – АТФ из АДФ – механическая энергия + тепло» с описанными выше промежуточными этапами. Однако термодинамический подход приводит к естественному вопросу о возможности обращения этого цикла подобно тому, как это происходит в технике. Для подхода к ответу на этот вопрос необходимо дополнить картину жизнедеятельности мтДНК новыми (важными, на наш взгляд) функциями и учесть определенные факты.

Размер митохондриального генома меньше 1% всей клеточной ДНК и составляет 16,6 Кб (около 1000 нуклеотидов) – порядок длины кольцевой молекулы ДНК митохондрии (мтДНК) 0,1 мкм и более – обозначается как $L \approx 10^{-7}$ м.

На прямом термодинамическом цикле вначале (в состоянии F–I) тепловая энергия трансформирует электрон-транспортную дыхательную цепь в суперкомплекс согласно с моделью Вильямса. При этом H^+ , не покидая пределов внутренней мембраны митохондрии и возвращаясь в матрикс через АТФ-синтазный комплекс, преобразует АДФ в АТФ. Это другой вариант – альтернативный выведению ионов H^+ через протонные помпы в межмембранное пространство с последующим их возвращением в матрикс митохондрии через АТФ-синтазы – та же функциональность, направленная на выработку АТФ, но с разной скоростью. Поскольку в обоих случаях возможно преобразование тепла в АТФ, возникает вопрос: всегда ли обратное преобразование должно сопровождаться расщеплением АТФ внутри самой митохондрии, когда «ей надо согреться»?

Как известно, независимо от места расщепления АТФ приблизительно 50% энергии преобразуется в тепло. Если происходит эта трансформация, то с термодинамической точки зрения получается, что митохондрия в состоянии поглощать тепло, вырабатывая АТФ, и при функциональной необходимости часть АТФ (внутри нее же) расщепляется с выделением тепла (теплопродукция, внутреннее энергопотребление митохондрии). Оставшаяся часть АТФ, проходя через внешнюю мембрану митохондрии в цитоплазму, используется клеткой для обеспечения биохимических реакций. Это практически все процессы, протекающие в многоклеточном организме, кроме тех, которые происходят внутри самой митохондрии. Косвенно это подтверждается тем, что хладнокровные существа могут впадать в анабиоз, похоже, что в этом случае митохондрии работают «сами на себя», а все остальные процессы жизнеобеспечения в организме «замирают» до наступления подходящих внешних условий.

Кроме того, имеются эффекты, происходящие в живой природе, которые в еще большей степени парадоксальны в смысле «перепроизводства» АТФ митохондриями и недопотребления этой «энергетической валюты» во внешней по отношению к митохондрии среде, например, это эффект возникновения мышечной дрожи у всех теплокровных существ! Мышечная дрожь – это механическая работа, возникающая, когда живое существо мерзнет, и на нее непременно расходуется АТФ. Возникает вопрос: «Зачем тратить энергетическую «валюту» на «бесполезную» работу по сокращению миоцитов, если ее можно непосредственно преобразовать в тепло?» Или все

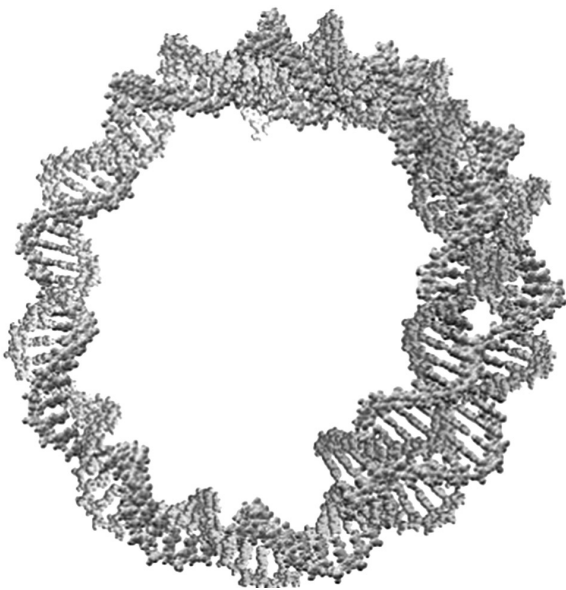


Рис. 3. Кольцевая мтДНК (показан процесс репродукции). Диаметр кольца по одной спирали РНК – порядка 2 нм, средний диаметр одной РНК – порядка 0,2 нм. Длина спирали РНК – порядка 100 нм = 0,1 мкм. Длина одного витка спирали – порядка 10 нм.

же эта актин-миозиновая работа не совсем бесполезна и может идти, например, на согревание митохондрий без расходования АТФ, что выглядит невероятно. Но тогда возникает следующий вопрос: «Существует ли внутри митохондрии механизм выработки тепла без расщепления АТФ?»

Исходя из представленной термодинамической аналогии для плазмоподобной внутриматричной среды матрикса митохондрии, данный вопрос сводится к тому, что петли (на рис. 1), ограничивающие площади S_1 и S_3 , отбрасывают

ся, и ТД–ЭХ-цикл митохондрии сводится к обходу площадей S_4 и S_2 (малый цикл митохондрии). Возможно ли обращение малого цикла, и какими физическими процессами должны сопровождаться энергетические переходы на обращенном малом цикле митохондрии?

В приводимых ниже рассуждениях дается предположение о принципиальной возможности преобразования механической энергии (внешнего воздействия со стороны мышц, проявляющегося в виде колебаний давления и объема – дрожи) внутри мышечных клеток и соответственно внутри матрикса митохондрий. В основу предполагаемого эффекта положен квантовый ток в полимерных замкнутых молекулах мтДНК (рис. 3).

Для обоснования возможности преобразования механической энергии в тепло внутри матрикса митохондрии сахарофосфатный остов цепи мтДНК рассматривается в качестве нанопроводов, а сами полимерные молекулы кольцевидной (замкнутой) мтДНК – как цилиндры малого радиуса δ и значительно превосходящей длины ($\delta \ll L$) «нанопроводы», внутри которых содержится электронный газ с плотностью заряда $\rho(x)$, равномерно распределенный по сечению, x – координата вдоль нанопровода).

Напряженность электрического поля $E(x_0)$ (осевая составляющая), создаваемая этим распределенным зарядом на оси нанопровода в точке с координатой x_0 , вычисляется следующим интегралом (в нем ϵ_0 – электростатическая постоянная в стандарте СИ, $\cos \alpha = -\frac{x - x_0}{\sqrt{(x - x_0)^2 + \delta^2}}$, угол α – между осью нанопровода и направлением из точки x_0 на его оси в точку с координатой x , расположенную на расстоянии δ от оси):

$$\begin{aligned} E(x_0) &= -\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \int_{-L}^L dx \int_0^\delta \frac{\rho(x)}{(x - x_0)^2 + \delta^2} \frac{x - x_0}{\sqrt{(x - x_0)^2 + \delta^2}} 2\pi\delta d\delta = \\ &= -\frac{1}{2\epsilon_0} \int_{-L}^L (x - x_0)\rho(x) \left(\frac{1}{x - x_0} - \frac{1}{\sqrt{(x - x_0)^2 + \delta^2}} \right) dx = \\ &= -\frac{1}{2\epsilon_0} \int_{-L}^L \left(\sqrt{1 + \frac{\delta^2}{(x - x_0)^2}} - 1 \right) \frac{(x - x_0)\rho(x)}{\sqrt{(x - x_0)^2 + \delta^2}} dx. \end{aligned}$$

Рассматривается асимптотика $\frac{\delta}{x - x_0} \rightarrow 0$, затем интегрируется по частям, с использованием следующего тождества:

$$\frac{d}{dy} \ln \left| \frac{\delta + \sqrt{y^2 + \delta^2}}{y} \right| = \frac{y}{\delta + \sqrt{y^2 + \delta^2}} \frac{y^2 / \sqrt{y^2 + \delta^2} - \delta - \sqrt{y^2 + \delta^2}}{y^2} = \frac{-\delta^2 - \delta\sqrt{y^2 + \delta^2}}{(\delta + \sqrt{y^2 + \delta^2})y\sqrt{y^2 + \delta^2}}.$$

Таким образом, напряженность выражается следующим образом:

$$E(x_0) = -\frac{\delta^2}{4\epsilon_0} \int_{-L}^L \frac{\rho(x) dx}{(x-x_0)\sqrt{(x-x_0)^2 + \delta^2}} = \frac{\rho(x)\delta}{4\epsilon_0} \ln \left| \frac{\delta + \sqrt{(x-x_0)^2 + \delta^2}}{x-x_0} \right| \Bigg|_{x=-L}^{x=L} - \frac{\delta}{4\epsilon_0} \int_{-L}^L \rho'(x) \ln \left| \frac{\delta + \sqrt{(x-x_0)^2 + \delta^2}}{x-x_0} \right| dx.$$

Первым слагаемым можно пренебречь при $\delta \ll L$, а оставшееся выражение имеет интегрируемую особенность при $x \rightarrow x_0$. Выделение ее (ин-

тегрирование лишь по β -окрестности особой точки при условии дифференцируемости функции ρ в ней) дает:

$$E(x_0) \approx \frac{\rho'(x_0)\delta}{4\epsilon_0} \int_{x_0-\beta}^{x_0+\beta} \ln \left| \frac{x-x_0}{2\delta} \right| dx = \frac{\rho'(x_0)\delta^2}{2\epsilon_0} \int_{x_0-\beta}^{x_0+\beta} \ln \left| \frac{x-x_0}{2\delta} \right| d \frac{x-x_0}{2\delta} = \frac{\rho'(x_0)\delta^2}{2\epsilon_0} \frac{x-x_0}{2\delta} \left(\ln \left| \frac{x-x_0}{2\delta} \right| - 1 \right) \Bigg|_{x=x_0-\beta}^{x=x_0+\beta}.$$

Добавление третьего условия $\beta = 2\delta$ (к сделан-
ным ранее двум асимптотикам $\frac{\delta}{x-x_0} \rightarrow 0$ и $\delta \ll L$), основанного на том, что на осевую со-
ставляющую напряженности электрического поля
существенно не влияет распределение заряда,
большее диаметра нанопровода, дает выражение:

$$E(x_0) \approx \frac{\rho'(x_0)\delta^2}{\epsilon_0}.$$

Хотя приведенные выкладки и являются при-
ближенными в смысле сделанных допущений, но
полученное выражение естественно – напряжен-
ность пропорциональна градиенту плотности за-
ряда (с обратным знаком). Теперь можно запи-
сать уравнения движения электронного газа (ти-
па уравнений Эйлера для обычного газа), считая
уже плотность заряда $\rho(x,t)$ нестационарной:

$$\frac{\partial V}{\partial t} + V \frac{\partial V}{\partial x} = E \frac{\rho}{\rho_m} = -\frac{\rho\delta^2}{\rho_m\epsilon_0} \frac{\partial \rho}{\partial x} = -\frac{a^2}{\rho} \frac{\partial \rho}{\partial x},$$

где ρ_m – массовая плотность заряженных элемен-
тов полимерной молекулы ДНК (отнесенная к
длине вдоль нанопровода) $\frac{\rho}{\rho_m} = \frac{e}{m_e}$, где $e \approx$
 $1,60202 \cdot 10^{-19}$ Кл – элементарный заряд, $m_e \approx$
 $9,1083 \cdot 10^{-31}$ кг – масса электрона, отсюда
 $\frac{\delta^2 \rho^2}{\epsilon_0 \rho_m} = a^2 = \frac{\delta^2 e}{\epsilon_0 m_e} \rho$.

Таким образом, аналогом скорости звука в элек-
тронном газе (внутри замкнутой полимерной моле-

кулы мтДНК) является $a = \delta \sqrt{\frac{e\rho}{m_e\epsilon_0}}$, как видно, эта
величина пропорциональна квадратному корню из
величины электронной плотности.

Оценка порядка величины a , если принять ра-
диус нанопровода равным $\delta = 10^{-10}$ м, электрон-
ную плотность $\rho = 10^8$ Кл/м³ (порядка внутри-
атомной), $\epsilon_0 \approx 8,854304 \cdot 10^{-12}$ (Кл² · с²)/(кг · м³),
дает значение $a \approx 1,41 \cdot 10^5$ м/с. Это составляет ве-
личину порядка процента от скорости внутри-
атомного движения электронов и, учитывая, что
движение зарядов по нанопроводу нестационар-
ное (типа одномерных волн сжатия–разряджения
в обычном газе), скорость его может иметь такой
же порядок.

Итак, в предположении, что степень полимери-
зации (количество однотипных звеньев в цепочке,
имея в виду мтДНК) может достигать значений по-
рядка 100 и более, длина ее порядка $L \approx 10^{-7}$ м, по-
лучается следующее: волны колебания электрон-
ной плотности могут иметь частоту порядка $\nu =$
 $a/L \approx 1,41 \cdot 10^{12}$ Гц и менее. Этой частоте соот-
ветствует энергия квантов $E = \hbar\nu \approx 1,48 \cdot 10^{-22}$ Дж
(около 10^{-3} эВ излучается в миллиметровом диапа-
зоне), где $\hbar \approx 1,0544 \cdot 10^{-34}$ Дж·с – постоянная
Планка. Это близко к нижней границе инфракрас-
ного излучения (мягкое тепло), т. е. такая среда
(матрикс митохондрии, заполненный замкнутыми
полимерными молекулами мтДНК) принципиаль-
но может быть рабочим органом при непосред-
ственном преобразовании механической энергии в
тепло (колебание молекул в основном – попереч-

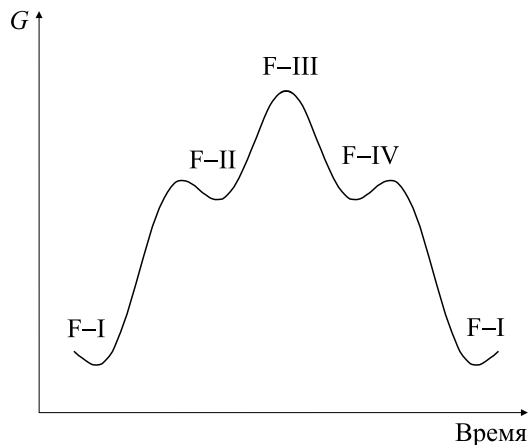


Рис. 4. График изменения потенциала Гиббса G в термодинамическом/электрохимическом цикле митохондрии.

ные, как следствие — деформация замкнутых полимерных цепочек мтДНК и возбуждение квантового кольцевого тока в них).

Таким образом, митохондрия осуществляет клеточное дыхание, периодически увеличивая объем и уменьшая давление или наоборот (как и легочная альвеола). Не вызывает сомнения то, что увеличение и уменьшение в объеме заложено в ее мтДНК, но не только в качестве обеспечения выработки АТФ. Для самой митохондрии с позиции термодинамической целесообразности преобразование энергии в АТФ в состоянии F-II не является главенствующей функцией, которую ей приписывают большинство исследователей [16]. Существуют модели, использующие термодинамический подход для описания процесса жизнедеятельности митохондрии, как например, в работе [17], где автор указывает на термодинамическую основу процессов, протекающих в матриксе митохондрии, однако не говорит о характере их цикличности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Между характерными физиологическими состояниями ТД-ЭХ цикла митохондрии выделены четыре функциональных состояния: F-I, F-II, F-III, F-IV, между которыми осуществляются четыре перехода: S_1 , S_2 , S_3 и S_4 . ТД-ЭХ-цикл митохондрии представляет собой непрерывную последовательность переходов между квазистатическими состояниями, при которых циклически изменяются квазиравновесные состояния, являя собой типичную когерентную устойчивость неравновесных процессов, о которых упоминал И. Пригожин [18].

Исходя из того, что фундаментальным принципом функциональной целесообразности явля-

ется максимизация времени пребывания системы внутри области допустимых значений регулируемых переменных (первичных и вторичных потребностей), мы убеждены в том, что с учетом ограничений, накладываемых законами иерархической термодинамики, наибольшая степень термодинамического совершенства процесса митохондрейального дыхания осуществляется в состоянии F-I, которому соответствуют максимальная энтропия и минимальная энергия Гиббса (G), характеризующие максимальное термодинамическое равновесие митохондрии с окружающей средой (цитоплазмой). Такой подход согласуется с законами супрамолекулярной термодинамики, изучающей квазизамкнутые квазиравновесные системы, которая утверждает, что в процессе онтогенеза (а также филогенеза и эволюции в целом) каждая иерархическая структура биомира стремится к состоянию с минимальной удельной энергией Гиббса [10,19,20].

На рис. 4 отражена динамика изменения потенциала Гиббса во время ТД-ЭХ-цикла. Из рисунка видно, что в состоянии F-I, несмотря на то что энтропия максимальная, система находится в наиболее устойчивом положении поскольку энергия Гиббса и эксергия минимальны (< 0), а при F-III энтропия минимальная, а сама система наименее устойчива, поскольку энергия Гиббса и эксергия максимальны (> 0), т. е., по мере удаления от более устойчивого квазиравновесного состояния (F-I) к менее устойчивому квазиравновесному состоянию (F-III) диссипативная структура самой митохондрии движется от *универсального* функционального состояния (F-I) к *уникальному* (F-III) в направлении богатства и разнообразия (эволюционный скачок!), что на-

ходится в полном соответствии с высказываниями И. Пригожина (21).

Полагаем, что в состоянии обратного функционального цикла $F-I \leftrightarrow F-IV$ митохондрия может повторно поглощать, выделяющееся тепло, вновь создавая суперкомплекс электрон-транспортной цепи с локальным сопряжением дыхания и фосфорилирования (модель Вильямса), т. е. митохондрия в функциональном цикле $F-I \leftrightarrow F-IV$, способна регулировать теплопродукцию и управлять ею, преобразуя тепло в АТФ.

С одной стороны, может показаться, что в таком случае, к примеру, сокращающиеся миоциты не только теряют часть энергии АТФ в виде тепла, но и сами митохондрии сопряженно расщепляют часть «лишней» АТФ, чтобы самим «согреться». Однако такой подход представляется нерациональным (неэкономичным), следовательно, должна существовать модель, при которой нагрев матрикса митохондрии производится за счет другого эффекта, не связанного с расщеплением АТФ.

Исходя из термодинамической аналогии с тепловой машиной, в которой тепло из источника частично преобразуется в механическую работу, а частично рассеивается в окружающую среду, следует рассматривать то, что на обратном термодинамическом цикле охлаждения тепло перемещается, при этом расходуется меньшая механическая работа, чем само перемещаемое тепло. Этот освоенный в технике принцип предполагает наличие источника и «утилизатора» тепла. В качестве последнего нами рассматривается окружающая цитоплазма и межклеточное пространство, но поскольку природа рациональна и экономична, то в теплокровных организмах должны существовать механизмы сохранения тепла по кумулятивному типу, одним из которых может являться сокращение миоцитов (дрожь). Таким образом колебание давления в цитоплазме, включая плазмоподобную среду матрикса митохондрии и, как следствие, колебание закольцованных молекул мтДНК (с уже большей частотой), допускает возникновение в них кольцевого квантового тока, который закономерно сопровождается теплопродукцией, поддерживающей гомеостаз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Mitchell, *Nature* **191**, 144 (1961).
2. R. J. Williams, *J. Theor. Biol.* **1**, 1 (1961).
3. И. М. Солодовникова, В. И. Юрков, А. А. Тоньшин и Л. С. Ягужинский, *Биофизика* **49** (1), 47 (2004).
4. С. В. Нестеров, Ю. А. Скоробогатова и Л. С. Ягужинский, *Биофизика* **59** (6), 1113 (2014).
5. Ю. А. Скоробогатова, Дисс. ... магистра (МФТИ, М., 2014).
6. В. И. Юрков, Автореферат дисс. ... канд. биол. наук (МГУ, М., 2008).
7. B. Chance, G. Williams, W. Holmes, and J. Higgins, *J. Biol. Chem.* **217** (1), 439 (1955).
8. A. P. Halestrap, P. T. Quinlan, D. E. Whipp, and A. E. Armston, *Biochem. J.* **236**, 779 (1986).
9. V. P. Skulachev, *J. Bioenerg. Biomembr.* **31** (5), 431 (1999).
10. Г. П. Гладышев, *Супрамолекулярная термодинамика – ключ к осознанию явления жизни*, 2-е изд. (Институт компьютерных исследований, М.- Ижевск, 2003).
11. С. Н. Алексеенко, А. С. Татевосян и А. В. Бунякин, *Кубанский науч. мед. вестн.* **25** (5), 123 (2018). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-5-123-135.
12. В. И. Слесарев, *Химия. Основы химии живого* (Химиздат, Санкт-Петербург, 2015).
13. Ю. Б. Румер и М. Ш. Рывкин, *Термодинамика, статистическая физика и кинетика*, 2-е изд., испр. и доп. (Изд-во Носиб. ун-та, Новосибирск, 2000).
14. S. Carnot, *Réflexions sur la puissance motrice du feu et sur les machines propres à développer cette puissance* (Gauthier-Villars, Imprimeur-Libraire, Paris, 1878).
15. J.-S. Kang, *Biophys. Rep.* **4** (2), 63 (2018). DOI: 10.1007/s41048-018-0054-2.
16. I. P. Krasinskaya, V. N. Marshansky, S. F. Dragunova, and L. S. Yaguzhinsky, *FEBS Lett.* **167** (1), 176 (1984).
17. C. F. Matta and L. Massa, *Biochemistry* **54** (34), 5376 (2015). DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00834.
18. И. Пригожин и Г. Николис, *Самоорганизация в неравновесных системах* (Мир, М., 1979).
19. А. Мюнстер, *Химическая термодинамика* (УРСС, М., 2002).
20. А. В. Панов, *Функциональная биоэнергетика* (Create Space, 2016). 29356.
21. И. Пригожин и И. Стенгерс, *Порядок из хаоса* (Прогресс, М., 1986).

Mitochondrial Thermodynamic and Electrochemical Cycles (in the Direct and Reverse Direction)

A.S. Tatevosyan* and A.V. Bunyakin**

*Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
ul. Mitrofan Sedina 4, Krasnodar, 350063 Russia

**Kuban State University, ul Stavropolskaya 149, Krasnodar, 350040 Russia

A meta-analysis of the functional states of mitochondria was carried out with mathematical modelling. The mathematical model is based on the change of the direction and speed of thermodynamic and electrochemical parameters (pressure, volume, temperature, entropy, Gibbs potential, exergy ...), between which there are links. Using the fundamental principle of supramolecular functional interaction, a mathematical model of the thermodynamic and electrochemical cycle of mitochondria was deduced. This model describes thermodynamic and electrochemical reactions that occur in the “mitochondrial matrix – inner membrane – intermembrane space” system and are accompanied by accumulation of electrochemical potential, charge separation (ionization). We studied four functional states of mitochondria when the velocity and direction of the movement of electrons along the respiratory chain changed in the thickness of its inner membrane due to fluctuations in heat flowing. The thermodynamic and electrochemical cycle of mitochondria is a continuous succession of transitions between quasi-static states, in which quasi-equilibrium states recurrently change which are considered as a typical coherent stability criterion for non-equilibrium processes, as stated by I. Prigogine. The mathematical model of the thermodynamic behavior of mitochondria and the limitations imposed by laws of physical and chemical thermodynamics provide the basis for a statement that the highest degree of thermodynamic perfection in the process of mitochondrial respiration corresponds to a state in which Gibbs energy and exergy are minimal and entropy maximum, that enables us to use this functional state as the main (basic) one.

Keywords: thermodynamic and electrochemical cycle of mitochondria, thermal potential, energy conversion of ADP to ATP, ring quantum current in a closed mtDNA molecule