

С. Н. АЛЕКСЕЕНКО¹, А. С. ТАТЕВОСЯН¹, А. В. БУНЯКИН², В. Г. ЗОЛУТУХИНА², Р. Г. КАЗАРОВ³

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ МИТОХОНДРИИ В ТЕРМО- ДИНАМИЧЕСКОМ И ЭЛЕКТРО- ХИМИЧЕСКОМ ЦИКЛЕ

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный университет», ул. Ставропольская, д. 149, Краснодар, Россия, 350040.

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевой клинический госпиталь для ветеранов войн им. проф. В. К. Красовитова» Минздрава Краснодарского края, ул. Кирова, д. 9, Краснодар, Россия, 350075.

АННОТАЦИЯ

Цель. Выявить возможные физиологические и патогенетические процессы, протекающие в матриксе митохондрии, которые создают условия для литогенеза нерастворимых солей фосфата кальция (карбоната кальция...), способные в дальнейшем откладываться в различных тканях, с учетом того, что в организме человека образование фосфата кальция (карбоната кальция...) встречается и при нормальных физиологических условиях (костная ткань, отолит...), что повышает актуальность вопроса понимания физиологических и патогенетических механизмов литогенеза.

Материалы и методы. Проведен мета-анализ функциональных состояний митохондрии, к которым применена математическая модель, основанная на меняющейся **направленности и скорости** термо- динамических и электро- химических параметров (давление, объем, температура, энтропия, потенциал Гиббса, эксергия...), сопряженных между собой. Учитывая схемы окислительного фосфорилирования, предложенные P.Mitchell и R.Williams, создана модель термо- динамического и электро- химического цикла митохондрии, которая позволяет глубже понять первоосновы механизмов протекающих в системе *митохондриальный матрикс – внутренняя мембрана – межмембранное пространство*.

Результаты. Основываясь на фундаментальном принципе функционального взаимодействия, предложены 4 функциональных состояния митохондрий (М) в термо- динамическом и электро- химическом (ТД-ЭХ) цикле, к которому создана математическая модель, позволяющая систематизировать процессы, сопровождающиеся накоплением электрохимического потенциала, то есть, разделением заряда (ионизацией) в парамембранном пространстве. При этом с одной стороны внутренней мембраны (митохондриальное межмембранное пространство) возникает преобладание положительного заряда, а с другой стороны (митохондриальный матрикс) – отрицательного. Эти процессы, ввиду отталкивания одноименных зарядов, приводят к повышению давления как в митохондриальном матриксе, так и в межмембранном пространстве. В этом смысле направленность электро- химических процессов протекающих во внутриматричной и межмембранной среде с позиции *физической термодинамики* подобна процессам протекающим в сжимаемом ионизированном газе (плазме).

Рассмотрены состояния митохондрии, когда в толще её внутренней мембраны изменяется скорость движения электронов по дыхательной цепи, сопряженной с изменением теплового потенциала. Для среды внутри матрикса, представляющего из себя ультрамикрорегетерогенную дисперсную массу, используя термо- динамическую аналогию с ионизированным газом, под тепловым потенциалом (Q) мы подразумеваем произведение давления (P) на объем (V): $Q = PV$. Основываясь на математической модели термо- динамического поведения митохондрии, и, исходя из ограничений, накладываемых законами физической и химической термодинамики, установлено, что наибольшей степени термо- динамического совершенства в процессе митохондриального дыхания соответствует состояние «дыхательного контроля», которое по принятой в работе классификации функциональных состояний (functional states) вполне логичным, допустимо считать основным (базовым, первым), то есть F–I.

Иерархия гомеостатической системы митохондрии выстраивается по **степени и скорости** потребления энергии, которая постоянно переключается (колеблется...) в силу того, что жизнь есть следствие устойчиво неравновесного состояния особых молекул, поскольку *живые системы* никогда не бывают в равновесии и, за счет своей свободной энергии Гиббса (G), исполняют постоянную работу против равновесия при заданных внешних условиях.

Существует физиологический «баланс» между различными функциональными состояниями, конкурирующими за митохондриальные энергоресурсы: 1) произвольным (потенциал Гиббса $G > 0$) эндогенным процессом фосфорилирования, который запускает АТФ-синтазу, и сопровождается охлаждением; и 2) самопроизвольным

(потенциал Гиббса $G < 0$) экзергоническим процессом, повышающим температуру внешней среды. Патологическая «разбалансировка» этих механизмов, в которых чередуются условия для образования водорастворимой соли дигидрата фосфата кальция – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ и плохо растворимого гидрофосфата кальция – CaHPO_4 , может явиться патогенетической причиной возникновения распространенных заболеваний (нефролитиаз, остеохондроз, атеросклероз...).

Заключение. В *термо- динамическом и электро- химическом* цикле митохондриальной системы (*матрикс – внутренняя мембрана – межмембранное пространство*) важное значение имеет **направленность** и **скорость** физиологических функциональных переменных, которые определяют наличие и величину первичных физиологических потребностей. В многомерном пространстве физиологических функциональных переменных существует люфт функциональности – это область изменения параметров, пределы которой распределяются по Гауссу и являются оптимальными для режима обитания во внешней среде, каковой является цитоплазма по отношению к митохондрии. Выход за пределы люфта функциональности способствует *термо- динамическим и электро- химическим* адаптационным изменениям в самой митохондриальной системе, стремящейся к возвращению в состояние термо- динамического «покоя», при этом митохондрия совершает циклический процесс.

Опираясь на то, что фундаментальный принцип функциональной целесообразности, устанавливает главенство максимального времени пребывания любой живой системы в определенных («нормативных», «допустимых»...) пределах люфта функциональности, колебания которых обусловлены меняющимися внешними условиями и внутренними потребностями, выражаем уверенность в том, что с учетом ограничений, накладываемых законами физической и химической термодинамики, наибольшая степень термо- динамического совершенства процесса митохондриального дыхания в термо- динамическом и электро- химическом цикле осуществляется в состоянии дыхательного контроля ($F - I$), которому соответствует максимальная энтропия (S) и минимальная энергия Гиббса (G). В термо- динамическом и электро- химическом цикле могут возникать условия, которые включают адаптационные биохимические изменения, способствующие тому, что в матриксе митохондрии может накапливаться Ca^{2+} , и этим самым подтверждается прямая зависимость кальциевой емкости матрикса (calcium retention capacity) от скорости дыхания митохондрий. При этом в матриксе митохондрии происходит накопление значительного количества Ca^{2+} , который вкуче с гидрофосфатом трансформируется в дифосфат кальция – $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, имеющий крайне низкую степень растворимости в воде. Это может явиться первозданным механизмом литогенеза, с последующим отложением солей фосфата кальция в различных тканях, вызывая на органном уровне заболевания, в патогенезе которых общим является нарушение энергетического метаболизма!

Ключевые слова: термо- динамический и электро- химический цикл, фундаментальный принцип функционального взаимодействия, межмембранное пространство митохондрии, внутренняя поверхность внутренней мембраны митохондрии и её матрикс, энергопреобразование аденозиндифосфата в аденозинтрифосфат, система сопряженной регуляции объема и массы, сопряженное устойчивое неравновесие дигидрофосфата кальция и гидрофосфата кальция.

Для цитирования: Алексеев С.Н., Татевосян А.С., Бунякин А.В., Золотухина В.Г., Казаров Р.Г. Физиологические функциональные состояния митохондрии в термо- динамическом и электро- химическом цикле. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(5): 123-135. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-5-123-135

For citation: Alekseenko S.N., Tatevosyan A.S., Bunyakin A.V., Zolotukhina V.G., Kazarov R.G. Physiological functional states of mitochondria in the thermodynamic and electrochemical cycle. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2018; 25(5): 123-135. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-5-123-135

S. N. ALEKSEENKO¹, A. S. TATEVOSYAN¹, A. V. BUNYAKIN², V. G. ZOLOTUKHINA², R. G. KAZAROV³

PHYSIOLOGICAL FUNCTIONAL STATES OF MITOCHONDRIA IN THE THERMODYNAMIC AND ELECTROCHEMICAL CYCLE

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.

²The State Budget Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State University, Stavropol'skaya str., 149, Krasnodar, Russia, 350040.

³The State Budgetary Healthcare Institution Krasnodar Clinical Hospital of War Veterans, Kirova str., 9, Krasnodar, Russia, 350075.

ABSTRACT

Aim. This study was performed to identify the possible physiological and pathogenetic processes taking place in the mitochondrial matrix which create the conditions for lithogenesis of insoluble calcium phosphate salts (calcium carbonate...). Whereas, they can later be deposited in various tissues, taking into account the fact that the formation of calcium phosphate (calcium carbonate ...) in the human body occurs under normal physiological conditions (bone tissue, otolith...). It raises the urgency of the question of understanding the physiological and pathogenetic mechanisms of lithogenesis.

Materials and methods. There was carried out a meta-analysis of the functional states of mitochondria, to which we

applied a mathematical model based on the changing direction and velocity of the conjugated thermodynamic and electrochemical parameters (pressure, volume, temperature, Gibbs potential, exergy...). Considering the schemes of the oxidative phosphorylation proposed by R.Mitchell and R.Williams, we created a model of the thermodynamic and electrochemical cycle of mitochondria which gives a deeper understanding of the principles of the mechanisms of the ongoing processes in the system *mitochondrial matrix-internal membrane-intermembrane space*.

Results. Based on the fundamental principle of functional interaction, there were proposed four functional states of mitochondria (M) in thermodynamic and electrochemical (TD-EC) cycle, to which was created a mathematical model that allows to systematize the processes accompanied by the accumulation of the electrochemical potential, in other words, the charge separation (ionization) in the paramembrane space. At the same time, on the one side of the inner membrane (mitochondrial intermembrane space) the positive charge predominates, and on the other side (the mitochondrial matrix) – the negative. These processes, in view of the repulsion of like charges, lead to the increase in pressure both in the mitochondrial matrix and in the intermembrane space. In this sense, the direction of the electrochemical processes, taking place in the intramembrane and intermembrane environment from the position of physical thermodynamics, is similar to the direction of the processes occurring in the compressible ionized gas (plasma).

The states of mitochondria are considered when the velocity of electrons along the respiratory chain, which is associated with a change in the thermal potential, changes in the thickness of its internal membrane. For the medium inside the matrix, which is an ultra-microheterogeneous dispersive mass, and also using the thermodynamic analogy with the ionized gas, by the thermal potential (Q) we mean the product of pressure (P) per volume (V): $Q = PV$. Based on the mathematical model of the thermodynamic behavior of the mitochondria and on the limitations imposed by the laws of physical and chemical thermodynamics, it is established that the greatest degree of thermodynamic perfection in the process of mitochondrial respiration corresponds to the state of "respiratory control" which, among the set of Functional States, is acceptable to consider the fundamental (basic, the first), in other words, F-I.

The hierarchy of the homeostatic system of mitochondria is built according to the degree and speed of energy consumption which constantly switches (fluctuates ...) because life is the consequence of a stable nonequilibrium state of the special molecules, since living systems are never in equilibrium and, due to their free Gibbs energy (G), perform a constant work against the equilibrium.

There is a physiological "balance" between the various functional states competing for the mitochondrial energy resources: 1) involuntary (Gibbs potential $G > 0$) endergonic phosphorylation process which triggers ATP synthase and is accompanied by the cooling; and 2) spontaneous (Gibbs potential $G < 0$) exergonic process that increases the temperature of the external medium. The pathophysiological "unbalance" of these mechanisms, in which the conditions for the formation of the water-soluble salt of calcium phosphate dihydrate- $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ interchange with the poorly soluble calcium hydrogenphosphate- CaHPO_4 , can be a pathogenetic cause of the occurrence of common diseases (nephrolithiasis, osteochondrosis, atherosclerosis ...).

Conclusion. In the thermodynamic and electrochemical cycle of the mitochondrial system matrix-internal membrane-intermembrane space, the direction and speed of physiological functional variables, which determine the presence and magnitude of the primary physiological needs, are important. In the multidimensional space of the physiological functional variables there is a gap of functionality. This is the range of parameters variations, the limits of which are distributed according to Gauss and are optimal for the habitat mode in the external environment, which is the cytoplasm in regards to the mitochondria. Going beyond the limits of the gap of functionality promotes the thermodynamic and electrochemical adaptation changes in the mitochondrial system itself which tends to return to the state of the thermodynamic "rest", while the mitochondria performs a cyclic process.

Relying on the fact that the fundamental principle of the functional expediency establishes the primacy of the maximum residence time of any living system in the defined ("normative", "permissible" ...) limits of the functionality gap, the fluctuations of which are conditioned by the changing external conditions and internal needs, we express confidence that, taking into account the limitations imposed by the laws of physical and chemical thermodynamics, the greatest degree of thermodynamic perfection of the mitochondrial breathing process in the dynamical electrochemical cycle is performed in the state of the respiratory control (F-I), which corresponds to the maximum entropy (S) and the minimum Gibbs energy (G). In the thermodynamic and electrochemical cycle may arise the conditions that include the adaptive biochemical changes that favor the accumulation of Ca^{2+} in the mitochondrial matrix, and thereby confirm the direct dependence of the calcium retention capacity on the speed of the respiration of mitochondria. At the same time, a significant amount of Ca^{2+} accumulates in the mitochondrial matrix, which, combined with the hydrophosphate, is transformed into the calcium diphosphate – $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, which has an extremely low solubility in water. This may be a primordial mechanism of lithogenesis with the subsequent deposition of calcium phosphate salts in various tissues, causing the diseases at the organ level, in the pathogenesis of which the violation of energy metabolism is common!

Keywords: thermodynamic electrochemical cycle; the fundamental principle of the functional interaction; the intermembrane space of mitochondria; the inner surface of the inner mitochondrial membrane and its matrix; energy conversion of adenosine diphosphate into adenosine triphosphate; system of the adjoint regulation of volume and mass; conjugated stable disequilibrium of calcium dihydrogen phosphate and calcium hydrogen phosphate

Введение

Актуальность изучения процессов, протекающих в митохондриях (М) очевидна и, в первую очередь, это касается энергопреобразования. Преимущественно рассматриваются процессы запасания энергии в виде молекулы аденозинтрифосфата (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. Митчела [1].

Не меньший интерес представляет предложенная Р. Вильямсом модель *локального сопряжения* дыхания и фосфорилирования [2]. Хотя сам Вильямс в своей схеме не указывает в какую форму энергии трансформируется энергия окислительной реакции, полагаем, что к функционированию митохондрии, как *энергопреобразующей системы*, может быть применена термо-динамическая аналогия, поскольку именно тепло правомочно считать изначальной энергетической формой, которую митохондрия аккумулирует, опосредованно увеличивая *скорость движения электронов*, находящихся в *локальном сопряжении* дыхания и фосфорилирования, описанного Вильямсом («суперкомплекс» электрон-транспортной цепи во внутренней мембране митохондрии), при этом, как сегодня уже известно, включается АТФ-синтазный комплекс, преобразующий молекулу аденозиндифосфата (АДФ) в АТФ. Известно, что величина электрохимического градиента, в свою очередь, зависит от соотношения этих молекул АДФ/АТФ, суммарное количество которых в матриксе митохондрии строго лимитировано, то есть $A_{ДФ} + A_{ТФ} = const$ [3].

Оба варианта окислительного фосфорилирования предполагают, что возрастание протонного градиента (ПГ) на внутренней мембране митохондрии сопровождается достижением АТФ своего максимума, а АДФ- минимума, т.е. когда АТФ-синтазный комплекс лишен субстрата, каковым является АДФ и часть ионов H^+ остается в матрице М [4], что в свою очередь, ингибирует работу АТФ-синтазы. При этом скорость движения электронов во внутримембранной транспортной цепи замедляется, снижая тепловой потенциал (ТП). Исходим из того, что ТП (Q), определение которого приведено ниже, является аналогом температуры, т.е. введение понятия ТП обусловлено тем, что в масштабах длины порядка менее микрона, каковым является размер митохондрии, понятие равновесной (усредненной по достаточно большому количеству отдельных молекул) температуры становится некорректным с позиции физической термодинамики. При этом мембранные ферментные комплексы остаются в восстановленном состоянии, снижается (замедляется) продукция АТФ (рис. 1). Характеристики функциональных состояний митохондрии F– I-IV будут даны ниже.

В свою очередь снижение градиента ионов H^+ (протонный градиент) наступает при исчерпании резервов АТФ и соответственно нарастании АДФ, то есть при работе клетки в состоянии окислительного фосфорилирования [5]. При этом, включается АТФ-синтаза, которая пропуская в матрикс ионы H^+ , снижает электрохимический потенциал (ЭХП). На этом фоне в электрон-транспортной цепи внутренней мембраны М возрастает *скорость потока электронов*, что в свою очередь не только повышает концентрацию ионов H^+ в ме-

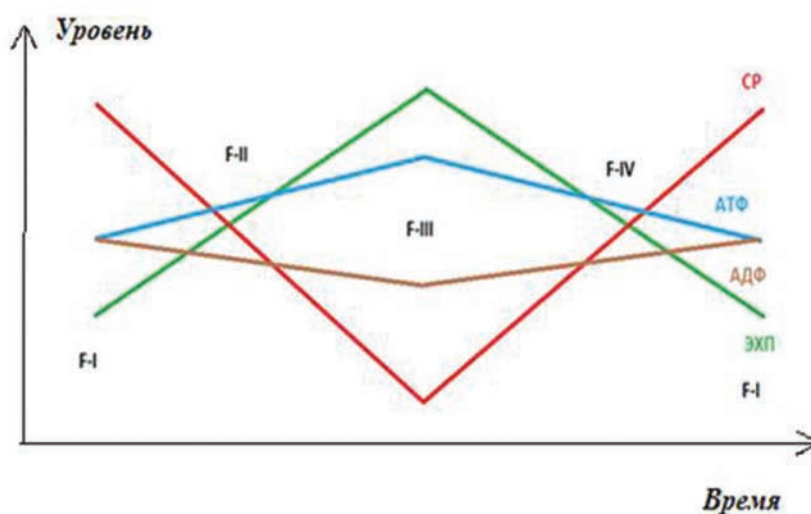


Рис. 1. Сопряженная зависимость изменения продукции (концентрации) АТФ из АДФ, электрохимического градиента – разности электрохимического потенциала (ЭХП) на внутренней мембране, и скорости движения электронов в мембранном ферментном комплексе электрон-транспортной цепи – скорости реакций (СР).

Fig. 1. Conjugated dependence of the change in the production (concentration) of АТФ from АДФ, the electrochemical gradient as the difference in the electro-chemical potential (ЭХП) on the inner membrane, and the velocity of the electrons in the membrane enzyme complex of the electron transport chain – the reaction rate (СР).

жмембранном пространстве, но и закономерно увеличивает теплопродукцию. В последующем, с возвращением ионов H^+ через АТФ-синтазный комплекс в матрицу М, вновь вырабатывается АТФ и цикл возобновляется. Синергично с этим циклом, происходит изменение объемной амплитуды дыхания митохондрии, осуществляющееся при активном участии кальция [6].

Описаны различные состояния митохондрии [5], в которых в зависимости от наличия или отсутствия субстратов, кислорода, кальция и т. д. на внутренней мембране, поэтапно создается электро-химический градиент, использующийся в последующем для превращения АДФ в АТФ. При этом с позиции термо-динамического совершенства процесса, по нашему мнению, исключительно важную роль играет функциональное (F) состояние М, именуемое многими исследователями как «дыхательный контроль», при котором межмембранный ЭХП, может оказывать прямое влияние на внутримембранный электрон-транспортный белковый комплекс, увеличивая скорость движения электронов по дыхательной цепи, что в свою очередь закономерно сопряжено с тепловым потенциалом (ТП). По используемой аналогии с газом под ТП (Q) подразумевается произведение давления (P) на объем (V): $Q = PV$, что допустимо с позиции физической термодинамики, для среды внутри матрикса, представляющего из себя ультрамикрорегерогенную дисперсную массу.

Такая аналогия приводит, в основном, к качественным выводам и к приближенным количественным оценкам, что может быть использовано для более глубокого понимания процессов, являющихся ранними патогенетическими факторами распространенных заболеваний (нефролитиаз, атеросклероз, остеохондроз...). К тому же в организме человека образование фосфата кальция (карбоната кальция...) встречается и при нормальных физиологических условиях (костная ткань, отолит...), что повышает актуальность вопроса понимания физиологических и патогенетических механизмов литогенеза.

Цель исследования: выявить возможные физиологические и патогенетические процессы, протекающие в матриксе митохондрии, которые создают условия для литогенеза нерастворимых солей фосфата кальция (карбоната кальция...), способные в дальнейшем откладываться в различных тканях, с учетом того, что в организме человека образование фосфата кальция (карбоната кальция...) встречается и при нормальных физиологических условиях (костная ткань, отолит...), что повышает актуальность вопроса понимания физиологических и патогенетических механизмов литогенеза.

Материалы и методы

Проведен мета-анализ множества описанных состояний митохондрии [5, 7], из которых выде-

лены четыре функциональных: F– I, F– II, F– III, F– IV, составляющих термо-динамический и электро-химический (ТД-ЭХ) цикл (рис. 2).

Все термо-динамические параметры (давление, объем, температура, энтропия, потенциал Гиббса, эксергия) и электро-химический потенциал отражают состояние внутренней мембраны митохондрии и её матрикса. Среда матрикса, строго говоря, с точки зрения физической термодинамики, не может быть охарактеризована ни одним из трех классических агрегатных состояний, так как характерный размер внутриматричного пространства имеет величину, сравнимую с конгломератами молекул коллоидного раствора (порядка 10-100 нм). Особенностью же внутренней мембраны является то, что ионизированные частицы могут проникать из межмембранного пространства в матрикс М только через специализированные белковые помпы, которые совместно с белками электрон-транспортной системы занимают ≈80% всего её пространства [8], а значит в случае возможной кристаллизации этих белков – переносчиков внутренняя мембрана теряет эластичность и становится ригидной («кольчуга»).

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

Далее выделены основные термо-динамические и электро-химические процессы, происходящие на каждом из последовательных переходов (от одного состояния к соседнему – по часовой стрелке на схеме). С ориентировкой на то, что изображено на схеме, а также на то, что процесс кристаллообразования гидрофосфата кальция в матриксе (S_3 идет самопроизвольно с выделением тепла – экзотермический) при этом повышается степень его упорядоченности – энтропия убывает, энергия Гиббса нарастает, то есть можно заключить, что противоположный ему, обратный процесс (S_1 – поглощение тепла) является своего рода резервом охлаждения (кондиционирования) матрикса М.

При описании ТД-ЭХ цикла М приняты следующие термины и определения: «нагрев и охлаждение», а также накопление и расходование электро-химического потенциала – «заряд и разряд» – считаются для матрикса М и внутренней поверхности внутренней мембраны (ВПМ), то есть относятся к внутриматричной среде.

Накопление ЭХП (заряд $\Delta\phi$) понимается как повышение концентрации ионов водорода H^+ , соответственно разряд – это снижение концентрации ионов водорода H^+ или накопление каких либо отрицательно заряженных ионов (гидроксильных групп OH^-).

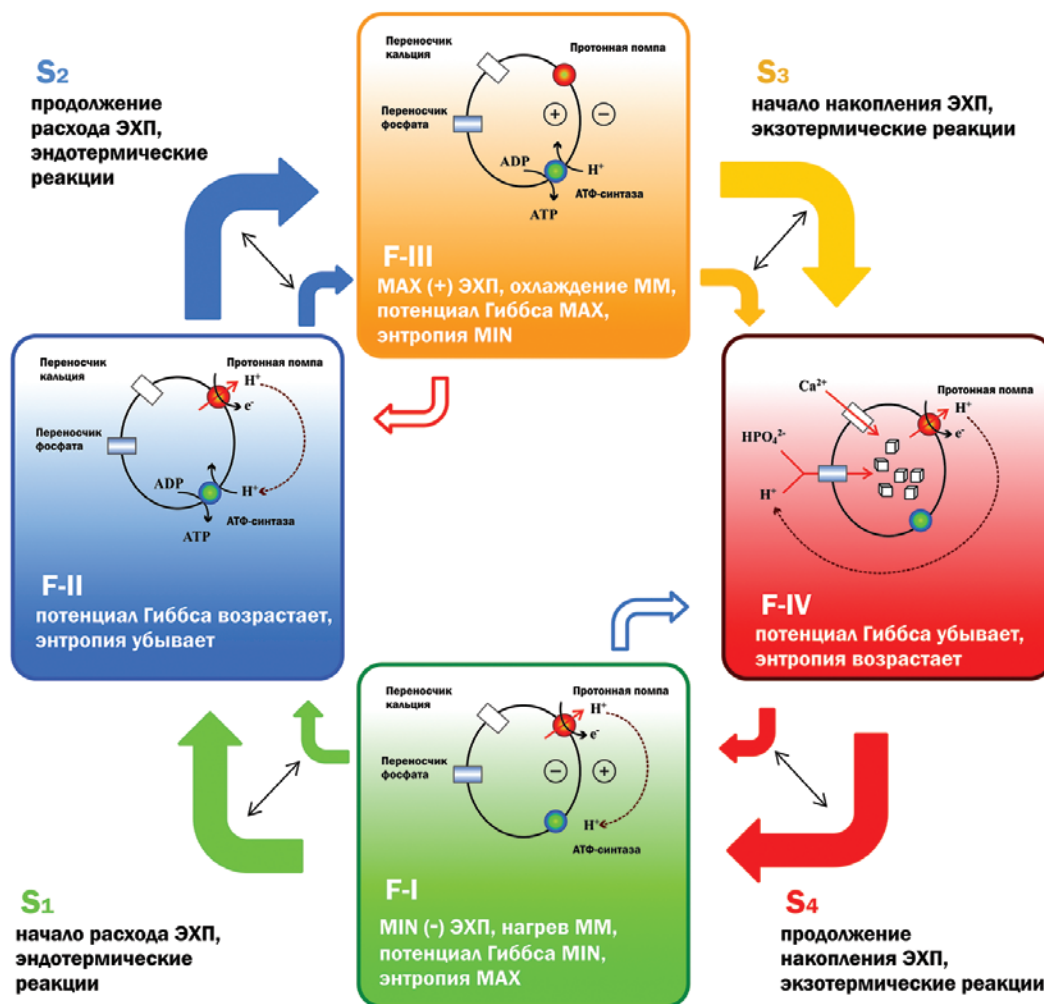


Рис. 2. Функциональные (F) состояния и фазовые (S) переходы при протекании ТД-ЭХ цикла М.

Fig. 2. Functional (F) states and phase (S) transitions in the course of the TD-EC cycle of M.

Нагрев и заряд матрикса М противостоят (в смысле положения переходов в цикле на схеме) его охлаждению и разряду. Большие стрелки соответствуют большей скорости реакций, малые – меньшей, а тонкие стрелки между ними обозначают возможное переключение скорости фазового перехода. На основании представленной схемы построен топологический цикл М 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 , соответству-

ет 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. Последнее означает, что состояние М (как сложной ТД-ЭХ системы) не характеризуется однозначно термо- динамическими параметрами (P – давление, V – объем).

Топология цикла допускает отбрасывание областей, ограничивающих площади S_1 и S_3 , то есть 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).

Био-электрохимическая и термо- динамическая характеристика состояний М:

F– I – максимум нагрева и заряда матрикса М, работа протонной помпы, АТФ-синтаза остановлена, кальций в недостатке, кислород в избытке;

F– II – начало разряда и охлаждения матрикса М, работа протонной помпы, запуск АТФ- синтазы, кальций в недостатке, кислород в избытке;

F– III – максимум разряда и охлаждения матрик-

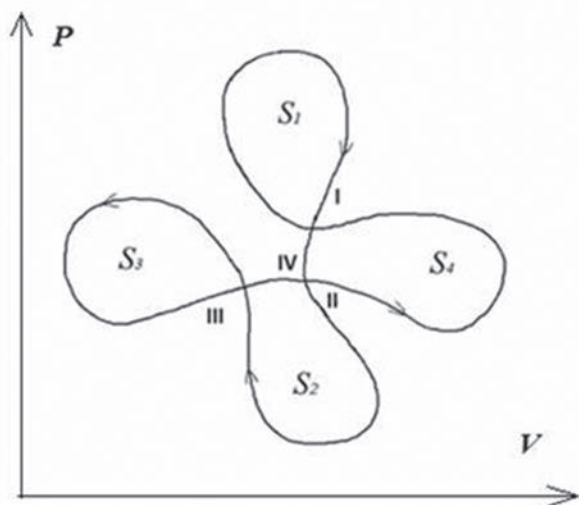


Рис. 3. ТД-ЭХ цикл М на плоскости объема «V» и давления «P» внутри матрикса М.

Fig. 3. The TD-EC cycle of M on the volume plane «V» and the pressure plane «P» inside the matrix of M.

са М, останов протонной помпы, работа АТФ-синтазы, кальций и кислород в недостатке;

F– IV – начало нагрева и заряда матрикса М, запуск протонной помпы, останов АТФ-синтазы, кальций и кислород в избытке.

Примечательно то, что запуск и остановка протонной помпы синхронно сопровождаются нагревом с расширением и охлаждением со сжатием матрикса М соответственно.

Пояснения требует то, что состояния F– II и F– IV на плоскости «P, V» находятся в одной точке – это результат проекции цикла на эту плоскость, то есть того, что только эти два термодинамических параметра не характеризуют состояние М как сложной ТД-ЭХ системы. Необходимо добавить, как минимум, еще один параметр – это величина ЭХП «Δφ», 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. 4).

Такая картина трехмерного цикла все же является идеализированной, хотя бы потому, что «вероятность» самопересечения (выхода М на те же параметры) нулевая, то есть реальный цикл «расслаивается» и в этих точках, но накладывающийся при проекции (в точки I и III) «ветви» цикла близко расположены (пояснение состоит в интерпретации малого цикла М).

Исходя из выше сказанного выдвигается гипотеза (принцип систематизации) состоящий в том, что: ТД-ЭХ цикл М (на плоскости «P, V») представляет собой замкнутую кривую с тремя самопересечениями, а в пространстве «P, V, Δφ» – с двумя самопересечениями (рис. 3, нуль Δφ условный); площадь внутри замкнутой кривой (на плоскости

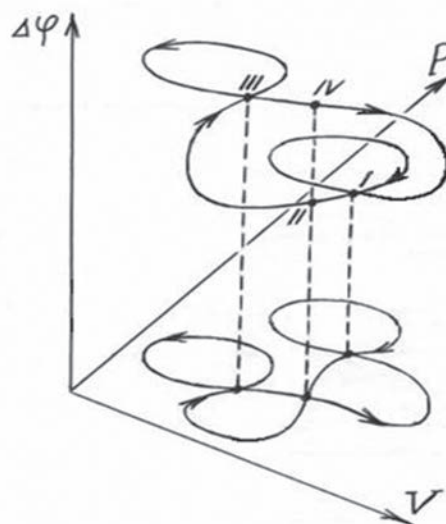


Рис. 4. Трехмерный цикл М (разница между состояниями F– II и F– IV).

Fig. 4. Three-dimensional cycle of M (the difference between the states of F- II and F- IV).

«P, V») вычисляется криволинейным интегралом в двух вариантах (обход контура производится по часовой стрелке);

$$S = \int P dV = - \int V dP = A$$

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 [9] (поглощаемое тепло условно берется с обратным знаком, или же обход контура производится против часовой стрелки).

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

Здесь C_v , C_p – это теплоемкости газа при постоянстве объема или давления соответственно; для идеального газа известно тождество, представляющее собой термодинамический аналог закона сохранения энергии «первое начало термодинамики» в терминах теплоемкостей

$$C_p - C_v = R/\mu,$$

где R – универсальная газовая постоянная; μ – молярная масса газа.

При электрохимических реакциях (преобразования тепла в ЭХП «энергию накапливаемого заряда») аналогом механической работы является изменение потенциала Гиббса G (в конечном счете – преобразование АДФ в АТФ и механическую энергию), для идеального газа – эта аналогия полная (при этом $\Delta H = C_p \Delta T$ – 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 М, тепло преобразуется в работу механическую – набухание (увеличение объема V), и биохимическую – преобразование АДФ в АТФ с накоплением электрического потенциала как стадией этого процесса, а на частях цикла, ограничивающих площади S_3 и S_4 , М 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 (КПД) М.

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

В отличие от обычного термодинамического КПД, работа здесь делится не на подводимое к системе тепло, а на разность подводимого и отводимого тепла (Q), при таком определении КПД идеальной тепловой машины Карно оказывается равным единице – 100% [10].

Если цикл деформируется, например, так, как указано на рисунке 5, то КПД уменьшится ($S_3 + S_4$ в этом случае – это площадь заливной области, которая больше, чем была до деформации – она обходится против часовой стрелки).

Этот вариант деформации цикла гипотетически можно интерпретировать как переход М на режим, при котором происходит нагрев матрикса М без выработки АТФ (F– I).

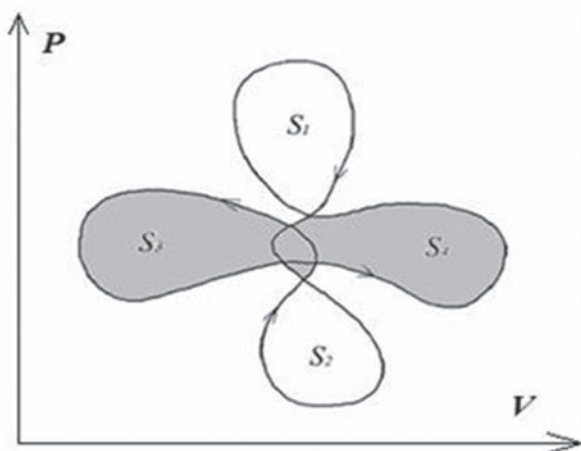


Рис. 5. Первый вариант деформации цикла М.

Fig. 5. The first version of the deformation of the cycle of M.

Если же цикл деформируется так, как указано на рисунке 6, то КПД увеличится $S_1 + S_2$ в этом случае – это площадь заливной области, которая больше, чем была до деформации – она обходится по часовой стрелке). Этот вариант можно интерпретировать как эффект «второго дыхания» (расходование экстренного энергетического запаса, в частности – ассоциации дигидрофосфата кальция).

В представленной ниже таблице указаны **направленность** изменений основных параметров при прохождении митохондрией ТД-ЭХ цикла: mid – среднее значение – положение; стоящие рядом

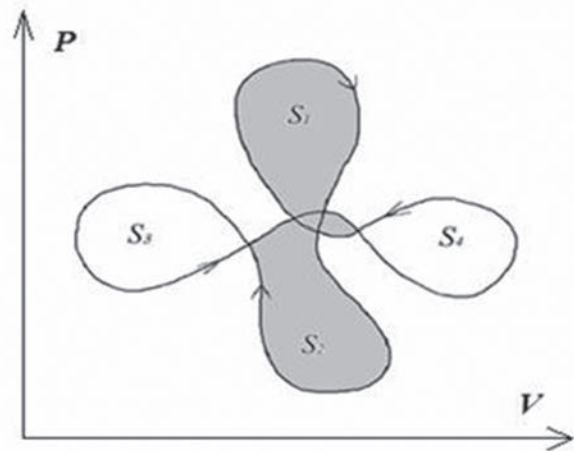


Рис. 6. Второй вариант деформации цикла М.

Fig. 6. The second version of the deformation of the cycle of M.

разнонаправленные стрелки « $\downarrow\uparrow$ ») означают, что максимум или минимум объема или давления (при соответствующем переходе по циклу) достигается на фазовом переходе (S), а не в функциональных состояниях, обозначение же « $\downarrow\text{mid}\uparrow$ » означает, что среднее значение теплового потенциала (Q) соответствует локальному минимуму вблизи функционального состояния (« $\uparrow\text{mid}\downarrow$ » – соответственно – локальному максимуму).

Скорость биохимических реакций при прохождении ТД-ЭХ цикла М не обязана быть одинаковой на разных переходах между фазовыми состояниями, качественно характер ее изменения представлен на рисунке 1. Также возможен переход М на малый цикл: на топологической картине (рис. 1) отбрасываются области с площадями S_1 и S_3 (соответствующие петли отбрасываются и на трехмерном цикле) (рис. 2), направление движения по оставшимся участкам цикла сохраняется, на плоскости « P, V » остается одна точка самопересечения (соответствующая состояниям F– II и F– IV), КПД выражается через площади оставшихся областей:

$$\eta = \frac{S_2}{S_4}$$

С точки зрения внутриклеточной физиологической функциональности оба варианта деформации

Изменения основных ТД-ЭХ параметров цикла функциональных (F) состояний и фазовых (S) переходов в матриксе М и на внутренней поверхности внутренней мембраны

The changes in the main TD-EC parameters of the cycle of functional (F) states and phase (S) transitions to the matrix of M and on the inner surface of the inner membrane

№	Параметры	F/S		F-I	S ₁	F-II	S ₂	F-III	S ₃	F-IV	S ₄	
1	P	mid	MAX		mid	mid	mid	mid	mid	mid	mid	mid
			↑	↓								
2	V	mid	MIN		mid	mid	mid	mid	mid	mid	mid	mid
			↓	↑								
3	Δφ ЭХП (mV)	MAX >175		↓	mid	↓	MIN <175	↑	mid	↑		
4	H	MAX		↓	mid	↓	MIN	↑	mid	↑		
5	S	MAX		↓	mid	↓	MIN	↑	mid	↑		
6	G	MIN		↑	mid	↑	MAX	↓	mid	↓		
7	Эксергия	<0		↑	mid	↑	>0	↓	mid	↓		
8	Тепловой потенциал (Q)	↓mid↑		MAX	↓	MIN	↑mid↓	MIN	↑	MAX		
9	pH (K O C)	MAX (щелоч.)		↓	mid (слабо щелоч.)	↓	MIN (слабо кислая)	↑	mid (слабо щелоч.)	↑		
10	АТФ - сильно кислая соль	MIN		↑	mid	↑	MAX	↓	mid	↓		
11	АДФ - слабо кислая соль	MAX		↓	mid	↓	MIN	↑	mid	↑		
12	H ₂ PO ₄ ⁻	mid		↑	MAX	↑	mid	↓	MIN	↓		
13	HPO ₄ ²⁻	mid		↓	MIN	↑	mid	↑	MAX	↓		
14	Ca ²⁺	mid		↓	MIN	↑	mid	↑	MAX	↓		
15	H ₂ O	mid		↓	MIN	↑	mid	↑	MAX	↓		
16	Масса	mid		↓	MIN	↑	mid	↑	MAX	↓		
17	Плотность	mid		↓	MIN	↑	mid	↑	MAX	↓		

ции и «отбрасывание областей S₁ и S₃» являются «запасными» жизненными циклами митохондрии, а наиболее термо- динамически целесообразным является вариант с тремя точками самопересечения каковым является F-I (рис. 1).

Таким образом, М 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 ДНК, ноне только в качестве обеспечения выработки АТФ. Для самой М с позиции термо- динамической целесообразности преобразование энергии в АТФ в состоянии F-II, не является главенствующей функцией, которую ей приписывают большинство исследователей [11].

Как и множество живых организмов, которые ограничены «бутербродной» мембраной, М при активном участии кальция обладает системой объемной регуляции [6], позволяющей ей менять свою форму и объем под влиянием внешних и внутренних факторов, важнейшим из которых являет-

ся осмотическое равновесие между матриксом М и цитозолем, представляющем внешнюю среду по отношению к самой М.

Другими словами, периодическое изменение объема, с допущением незначительного увеличения давления в самой М, осуществляется в соответствии с законами термодинамики устойчивых неравновесных процессов, сопряженных между собой [12].

В таблице указаны направленности основных процессов протекающих при митохондриальном «дыхании», в том числе процессов транспорта ионов (дигидрофосфата кальция и гидрофосфата кальция), показаны качественные характеристики направленности прохождения этих процессов.

Расположение ионов OH⁻ в матриксе М неравномерно, а в соответствии с удаленностью от внутренней мембраны «облачно», наибольшая «плотность» заряда должна возникать непосредственно на внутренней поверхности внутренней мембраны и вблизи от нее, то есть периферийная зона матрицы, а разряжение – в центральной зоне.

Выше изложенному должно соответствовать

то, что матрикс М приблизительно на 80% представляет собой ионизированную среду, которая, логично предположить, оберегает от внешних воздействий расположенные в ней кольца ДНК, стремящиеся оказаться в самой безопасной её центральной зоне матрикса М там, где ионизация почти отсутствует.

Результаты и обсуждение

Матрикс М представляет собой ультрамикрорегерогенную дисперсную систему, в которой протекают термо- динамические (ТД) электрохимические (ЭХ) реакции, трансформирующие энергетический потенциал как из внешней среды внутрь, так и изнутри во внешнюю среду, каковой является цитоплазма [13].

Исходя из третьего закона термодинамики и учитывая то, что чем ближе энергетические показатели реального неравновесного процесса к эксергии процесса, тем совершеннее сам процесс и тем сложнее увеличить его эффективность, иначе говоря за нулевую точку отсчета энтропии любой системы можно принимать ее максимально упорядоченное состояние, при котором эксергия процесса минимальная (< 0), поэтому, с учетом этого, именно в функциональном состоянии F-I М испытывает максимальную степень термо- динамического совершенства, по отношению к которому, в создавшихся внешних условиях, остальные функциональные состояния М можно считать метастабильными, и закономерно соответствующими одному из минимумов ТД-ЭХ потенциала, когда их эксергия высокая (> 0).

Основываясь на том, что фундаментальный принцип функциональной целесообразности, устанавливает главенство максимального времени пребывания любой живой системы в определенных («нормативных», «допустимых»...) пределах люфта функциональности (ЛФ), колебания которого обусловлены меняющимися внешними условиями и внутренними потребностями, варажаем уверенность в том, что с учетом ограничений, накладываемых законами физической и химической термодинамики, наибольшая степень термо- динамического совершенства процесса митохондриального дыхания в ТД-ЭХ цикле, осуществляется в состоянии «дыхательного контроля» (F-I), которому соответствует максимальная энтропия (S) и минимальная энергия Гиббса (G).

На представленном рисунке 7 отражена динамика изменения Гиббса во время ТД-ЭХ цикла. Из рисунка видно, что в состоянии F-I несмотря на то, что энтропия максимальная и энергия Гиббса минимальная система находится в наиболее устойчивом положении – эксергия минимальная (< 0), а при F-III система наименее устойчива – эксергия максимальная (> 0), но при этом энтропия её минимальная, а энергия Гиббса максимальная, то есть по мере удаления от более устойчивого равновесия (F-I) к менее устойчиво-

му равновесию (F-III) диссипативная структура самой митохондрии движется от УНИВЕРСАЛЬНОГО функционального состояния (F-I) к УНИКАЛЬНОМУ функциональному состоянию (F-III), в направлении богатства и разнообразия, которое сулит возможность «эволюционного скачка»!

В условиях размеренного, низкоамплитудного («неторопливого») увеличения в объеме, в состоянии F-I, фосфорилирующая система М переходит в режим работы, по кинетическим параметрам соответствующему режиму работы «суперкомплекса» [14], при котором преобладает система термо-

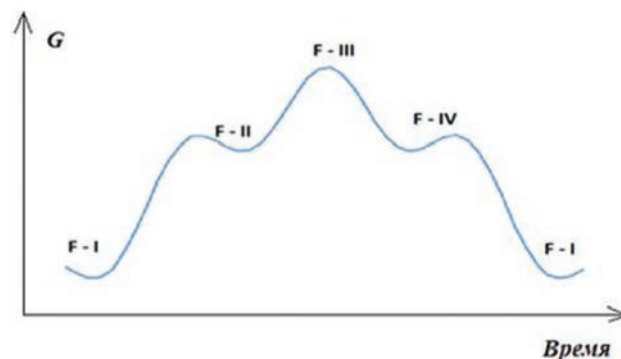


Рис. 7. График изменения потенциала Гиббса (G) в ТД-ЭХ цикле М.

Fig. 7. Graph of the change in the Gibbs potential (G) in the TD-EC cycle of M.

регуляции и сопряженным (взаимосвязанным, взаимозависимым) угнетением фосфорилирующих систем.

Известна роль жирных кислот в качестве разобщителей [7] и даже отмечено их участие в «мягком» разобщении [15, 16]. Один из механизмов разобщения жирными кислотами процессов дыхания и фосфорилирования, описанный в работах [17], предполагает захват анионом жирной кислоты протона с поверхности мембраны и перенос его в матрикс М, минуя АТФ-синтазный комплекс.

Налицо неоднозначное участие жирных кислот в ТД-ЭХ цикле М. При том, что β -окисление жирных кислот поставляет в матрикс М субстраты (ФАДН₂, НАДН и ацетил-КоА), которые принимают участие в дальнейшем энергопреобразовании, с другой стороны, как отмечалось выше, непосредственно сами жирные кислоты способствуют разобщению ЭХ потенциала, притормаживая работу АТФ-синтазного комплекса, и соответственно снижая выработку, казалось бы столь важной, продукции каковой принято считать АТФ!

Как полагают отечественные исследователи [14, 15, 17], М переключается на выработку АТФ по схеме Вильямса, преобразуясь в особое состояние суперкомплекса, с тем, чтобы избежать разобщающего эффекта жирных кислот. По образному выражению авторов, внутримембранная белковая система в состоянии суперкомплекса передает от фермента к ферменту промежуточные субстраты «из рук в руки», дабы они не вышли в водную фазу! Находясь в состоянии суперкомплекса отмечена

определенная кинетическая согласованность ферментов – снижение подвижности (активности) одного фермента может замедлить («пробка»), а то и вовсе остановить работу всего белкового комплекса, что наблюдается при переключении М в режим низкоамплитудного набухания [18]. В этих исследованиях было установлено, что система объемной регуляции М при сниженной (120 мОсмоль) тоничности среды инкубации переводит всю фосфорилирующую систему в режим работы жестко сопряженного суперкомплекса, при котором подавление функции генераторов электро- химического потенциала (в два-три раза) ингибиторами дыхания во столько же раз подавляет функцию потребителя энергии – АТФ-синтазного ферментного комплекса. Как следствие жесткого сопряжения, ингибиторы дыхательных протонных помп очень слабо снижают мембранный потенциал М в условиях фосфорилирования, поскольку в состоянии суперкомплекса подавление генератора энергии сопровождается пропорциональным подавлением энергопотребителя системы синтеза АТФ [18], то есть происходит снижение скорости энергетического метаболизма.

Полагаем, что суперкомплекс представляет собой регулируемую управляющую систему (РУС), физиологический смысл которой заключается в определении люфта функциональности (ЛФ), сопряженного с ТД-ЭХ циклом М, то есть ЛФ является фоновым состоянием, и только в состоянии повышенной функциональной нагрузки постепенно включаются протонные помпы, изолированные от кластера, дополнительно выкачивающие катионы водорода H^+ в межмембранное пространство, предельно закисляя его. Непосредственно сам ЛФ можно рассматривать в качестве аналога рабочего диапазона (*working range*), которым широко пользуются при описании различных процессов, в качестве показателя эффективности передачи энергии.

В ТД-ЭХ цикле М, с учетом ограничений, накладываемых законами физической и химической термодинамики, допустимо считать, что по достижении крайнего теплового по энтальпии (ΔH) предела в состоянии F– IV – переход S_4 происходит переключение на охлаждение, минуя F– I – переход S_1 с максимальной скоростью, достигается противоположный порог ЛФ по энтальпии в F– II – переход S_2 . При этом теплоотдача в F– IV сопровождается относительным уменьшением объема с относительным увеличением массы и плотности матрикса М.

Отмечен [14, 19] прямой параллелизм в ингибировании сокращения (уменьшения в объеме) и окислительного фосфорилирования (F– II) олигомицином, то есть при угнетении окислительного фосфорилирования (F– II) прекращается уменьшение в объеме (сокращение). Иными словами преобладание окислительного фосфорилирования (F– II) способствует сохранению увеличенного объема самой М. Вместе с этим ключевая роль давления на мембрану (баро-рецепторы?) сводится к вопросу о конкуренции фосфорилирующе-

го (F– II) и терморегулирующего (F– IV) состояний.

Отмечено выравнивание осмотического давления в цитоплазме и внутри М в состояниях F– I и F– III, т.е. ЛФ по объему и сопряженному с ним давлению, что объясняется увеличением количества «слившихся» белковых ферментов [20-23]. При увеличении объема М отмечено подавление активности белка Ора1, который защелачивает кристы [24].

Таким образом, при переходе S_1 в состояние F– II, когда объем М максимальный, а масса и плотность его минимальны, создаются физические условия для самопроизвольного всплытия (М превращается в «поплавок»). Соответственно при переходе S_3 в состояние F– IV, когда объем М минимальный, а масса матрикса и его плотность максимальны, при непосредственном влиянии земной гравитации, создаются физические условия для самопроизвольного погружения (М превращается в «грузило»).

Намерены рассматривать систему сопряженной регуляции (ССР), объема (V) и систему сопряженной регуляции массы (M) в качестве, обеспечивающих вертикальное передвижение митохондрии в водном пространстве, то есть ССР-V и ССР-M являются самым элементарным механизмом биокинетики. При углубленном анализе можно предположить, что АТФ-азная активность внутренней мембраны митохондрии, в системе *межмембранное пространство – внутренняя мембрана – матрикс*, является праобразом актомиозиновой системы сокращения мышечных волокон, в которых АТФаза, в отсутствие актина, обладает значительной активностью при высоких концентрациях Ca^{2+} .

Склоняемся к мнению, которое предполагает, что изменение объема (ССР-V- «поплавок») вкупе с кристаллизацией фосфата кальция (ССР-M- «грузило») позволяло митохондрии более 3 миллиардов лет назад, в условиях земной гравитации, осуществлять вертикальное перемещение в водном пространстве мирового океана где уже бурлил «бульон» нарождающейся жизни.

Доступ к энергоресурсам, создающимся при митохондральном дыхании, может оказаться конкурирующим при двух взаимоисключающих запросах: 1 – по выработке АТФ (F– II) и 2 – по переносу катионов ($Ca^{2+}...$) в матрикс М (F– IV) [14]. То есть F– II – переход S_2 , и F– IV – переход S_4 , являются функциональными состояниями, «конкурирующими» за энергетический ресурс, создаваемый тканевым дыханием. Особый интерес вызывает вопрос о том, КАК осуществляется «баланс» энергетического распределения и ЧЕМ ЧРЕВАТА «разбалансировка» между двумя, сопряженными в ТД-ЭХ цикле М., но, в то же время, конкурирующими функциональными состояниями:

1) непроизвольным энтергоническим ($\Delta G^\circ > 0$) процессом фосфорилирования, запускающим АТФ-синтазу, и синергично сопровождающийся охлаждением (F– II – переход S_2);

2) самопроизвольным экзергоническим ($\Delta G^\circ < 0$) процессом обогрева цитоплазмы (F– IV – переход S_4), то есть повышающего температуру внешней среды, относительно самой M.

Известно, что матрикс M способен накапливать значительное количество кальция, который поступает из цитоплазмы. Этот механизм запускается при активном дыхании M в состоянии F– II, которое может блокироваться разобщителями окислительного фосфорилирования и прочими ингибиторами [16]. Другими словами поступление кальция в матрикс M прямо пропорционально сопряжено с количеством поглощаемого кислорода и скоростью его утилизации [15, 16]. При этом непосредственно ионизированный Ca^{2+} аккумулируется в форме водорастворимого дигидрофосфата кальция – $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$, находящегося в ТД-ЭХ цикле сопряженным с плохо растворимым в воде гидрофосфатом кальция – CaHPO_4 .

Состояние цитоплазматической среды, являющейся внешней по отношению к матриксу M, может сместить равновесие таким образом, что, при соответствующих электро- химических и термодинамических условиях (дополнительное поступление кальция в матрикс при активном дыхании M), гидрофосфат кальция CaHPO_4 в последующем способен трансформироваться в дифосфат кальция – $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, у которого степень растворимости в воде крайне низкая [12] (рис. 8).

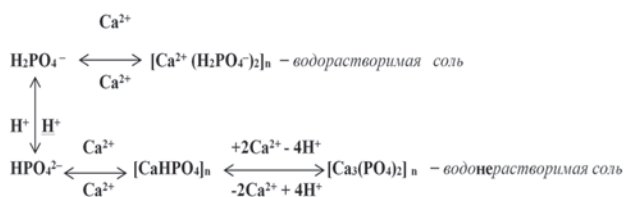


Рис. 8. Сопряженная трансформация кальций фосфатных солей в матриксе M.

Fig. 8. Conjugated transformation of calcium phosphate salts in the matrix of M.

В работе [25] представлено, что M обладают способностью подвергаться больше – амплитудному набуханию при открытии Ca^{2+} – зависимой мембранной протонной помпы. Обнаружено, что в защищенных циклоспорином A + АДФ митохондриях может секвестрироваться почти в 20 раз больше фосфата кальция, чем в контрольных митохондриях. Это сопровождается значительным увеличением оптической плотности за счет отложения в матриксе M плотных гранул фосфата кальция. В подтверждении этому указывается на то, что митохондриальная система устранения Ca^{2+} из цитоплазмы имеет значение только при крайне высоком уровне Ca^{2+} [25]. При этом в матриксе M Ca^{2+} может накапливаться, и этим подтверждается прямая зависимость кальциевой емкости матрикса (calcium retention capacity) от скорости дыхания митохондрий [24].

Являясь молекулярными тяжеловесами в прямом и переносном смысле сопряженные комплексы CaHPO_4 – (водонерастворимый восстановитель

– донор \bar{e}) и $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ – (водорастворимый окислитель – акцептор \bar{e}), изменяя скорость прохождения определенных функциональных состояний M (F– IV, F– I) в окислительно-восстановительных процессах, протекающих в митохондриальной системе (межмембранное пространство – внутренняя мембрана – матрикс) вполне могут влиять на литобиомную направленность и скорость кристаллизации фосфатов кальция (мг/сут).

Заключение

В живых организмах важное значение имеет **направленность** и **скорость** физиологических функциональных переменных, которые определяют наличие и величину первичных физиологических потребностей, имеющих согласованные (сопряженные) качественные и количественные показатели [26]. Говоря конкретно и по- существу, в многомерном пространстве физиологических функциональных переменных существует люфт функциональности (ЛФ) – это область изменения параметров, пределы которой распределяются по Гауссу и являются оптимальными для режима обитания во внешней среде. Выход за пределы ЛФ способствуют ТД-ЭХ адаптационным изменениям в самой митохондреальной системе, стремящейся к возвращению в состояние термодинамического «покоя», при этом M совершает циклический процесс.

Между характерными функциональными 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, S_4 . ТД-ЭХ цикл митохондрии представляет собой непрерывную последовательность переходов между квазистатическими состояниями, при которых циклически изменяются равновесные состояния, являя собой типичную когерентную устойчивость неравновесных процессов о которых высказывался И. Пригожин.

Представленный материал, хотя и является результатом лишь качественных оценок (с приближенным количественным представлением), однако не противоречит ни физико-химическому ни физиологическому смыслу и может привести к систематизации знаний о M, выполняющей важнейшую функцию в **энергетическом метаболизме** организма, нарушения которого закономерно приводят к разбалансировке гомеостаза (водно-электролитного, кислотно-основного, окислительно-восстановительного...), на что включившиеся адаптационные механизмы могут стать патогенетическими факторами, способствующими развитию распространенных заболеваний (нефролитиаз, остеохондроз, атеросклероз...).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature*. 1961; 191: 144-148.
2. Williams R.J. Possible functions of chains of catalysts. *J.*

Theor. Biol. 1961; 1: 1-17.

3. Николаев А.Я. *Биологическая химия*. Москва: МИА; 2001. 495 с. [Nikolaev A.Y. *Biological chemistry*. Moscow: MIA; 2001. 495. (In Russ.).]

4. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. *Биокинетика*. Москва: Фаир-пресс; 1999: 716 с. [Varfolomeev S.D., Gurevich K. G. *Biokinetics*. Moscow: Fair-press; 1999: 716. (In Russ.).]

5. Chance B. et al Respiratory Enzymes in Oxidative Phosphorylation V. a Mechanism for Oxidative Phosphorylation. *J. Biol. Chem.* 1955; 217(1): 439-452.

6. Halestrap A.P., Quinlan P.T., Whipp D.E., Armston A.E. Regulation of the mitochondrial matrix volume in vivo and in vitro. The role of calcium. *Biochem. J.* 1986; 236: 779-788.

7. Skulachev V.P. Fatty acid circuit as a physiological mechanism of uncoupling of oxidative phosphorylation. *FEBS Lett.* 1991; 294(3): 158-162.

8. Геннис Р. *Биомембраны. Молекулярная структура и функции*. Москва: Мир; 1997. 622 с. [Gennis R. *Biomembrane. Molecular structure and function*. Moscow: World; 1997: 622 (In Russ.).]

9. Румер Ю.Б., Рывкин М.Ш. *Термодинамика, статистическая физика и кинетика*. 2-е изд., испр. и доп. Новосибирск: Изд-во Новосибирского университета; 2000. 608 с. [Rumer Yu.B., Ryvkin M.Sh. *Thermodynamics, statistical physics and kinetics*. 2nd ed. Novosibirsk: Publishing house of the Novosibirsk University; 2000. 608. (In Russ.).]

10. Carnot S. *Réflexions sur la puissance motrice du feu et sur les machines propres à développer cette puissance*. Paris: Gauthier-Villars, Imprimeur-Libraire; 1878. 102 p.

11. Ник Лэйн. *Энергия, секс и самоубийство. Митохондрия и смысл жизни*. Москва: Санкт-Петербург: Питер; 2016. 367 с. [Nick Lane. *Energy, sex and suicide. Mitochondria and the meaning of life*. Moscow: St. Petersburg: Peter; 2016. 367. (In Russ.).]

12. Мюнстер А. *Химическая термодинамика*. Москва: УРСС; 2002: 295 с. [Münster A. *Chemical thermodynamics*. Moscow: URSS; 2002: 295. (In Russ.).]

13. Слесарев В.И. *Химия. Основы химии живого*. Санкт-Петербург: Химиздат; 2015.; 783 с. [Slesarev V.I. *Chemistry. The basics of living chemistry*. Saint Petersburg: Himizdat; 2015. 783. (In Russ.).]

14. Скоробогатова Ю.А. *О специфическом функциональном состоянии фосфорилирующей системы, функционирующей в режиме суперкомплекса*. Москва: Магистерская диссертация; 2014. 40 с. [Skorobogatova Yu.A. *About the specific functional state of the phosphorylating system functioning in the supercomplex mode*. Moscow: Master's dissertation; 2014. 40. (In Russ.).]

15. Юрков В.И., Фадеева М.С., Ягужинский Л.С. Перенос протона через межфазные границы мембрана – вода в разобщенных митохондриях. *Биохимия*. 2005; 70: 195-199. [Yurkov V.I., Fadeeva M.S., Yaguzhinsky L.S. Proton transfer across the membrane-water interface in fragmented mitochondria. *Biochemistry*. 2005; 70: 195-199. (In Russ.).]

16. Самарцев В.Н., Кожина О.В., Марчик Е.И. Моделирова-

ние разобщающего действия жирных кислот при участии АДФ/АТФ- и аспартат/глутаматного антипортеров в митохондриях печени. *Биофизика*. 2012; 57(2): 267-273. [Samartsev V.N., Kozhina O.V., Marchik E.I. Modeling of the uncoupling action of fatty acids with the participation of ADP / ATP- and aspartate / glutamate antiporters in liver mitochondria. *Biophysics*. 2012; 57(2): 267-273. (In Russ.).]

17. Skulachev V.P. Anion carriers in fatty acid-mediated physiological uncoupling. *J. Bioenerg. Biomembr.* 1999; 31(5): 431-445.

18. Krasinskaya I.P., Marshansky V.N., Dragunova S.F., Yaguzhinsky L.S. Relationships of respiratory chain and ATP-synthetase in energized mitochondria. *FEBS Lett.* 1984; 167(1): 176-180.

19. Нестеров С.В. *Участие липидов и жирных кислот в формировании суперкомплекса фосфорилирующей системы*. Долгопрудный: Магистерская диссертация. 2014. 37 с. [Nesterov S.V. *The participation of lipids and fatty acids in the formation of the supercomplex phosphorylation system*. Dolgoprudny: Master thesis; 2014. 37. (In Russ.).]

20. Нестеров С.В., Скоробогатова Ю.А., Ягужинский Л.С. О специфических свойствах системы окислительного фосфорилирования митохондрий, функционирующей в режиме суперкомплекса. *Биофизика*. 2014; 59(6): 1113-1120. [Nesterov S.V., Skorobogatova Yu.A., Yaguzhinsky L.S. On the specific properties of the system of oxidative phosphorylation of mitochondria, operating in the supercomplex mode. *Biophysics*. 2014; 59(6): 1113-1120. (In Russ.).]

21. Солодовникова И.М., Юрков В.И., Тоншин А.А., Ягужинский Л.С. Локальное сопряжение процессов дыхания и фосфорилирования в митохондриях печени. *Биофизика*. 2004; 49: 47-56. [Solodovnikova I.M., Yurkov V.I., Tonshin A.A., Yaguzhinsky L.S. Local pairing of the processes of respiration and phosphorylation in the liver mitochondria. *Biophysics*. 2004; 49: 47-56. (In Russ.).]

22. Zorzano A. et al. Mitochondrial fusion proteins: dual regulators of morphology and metabolism. *Cell Dev Biol.* 2010; 21(6): 566-74.

23. Belenguer P., Pellegrini L. The dynamin GTPase OPA1: more than mitochondria? *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1833(1): 176-83.

24. Панов А.В. *Функциональная биоэнергетика*. Edition PDF. Book April, 2017. 317 с. [Panov A.V. *Functional bioenergy*. Edition PDF: Military April; 2017. 317. (In Russ.). https://www.researchgate.net/publication/315781639_funkcionalnaa_bioenergetika_Ispravlennoe_i_dopolnennoe_izdanie

25. Таганович А.Д. *Патологическая биохимия*. Москва: Бинном; 2015. 448 с. [Taganovich A.D. *Pathological biochemistry*. Moscow: Bean; 2015. 448. (In Russ.).]

26. Хочачка П., Сомеро Дж. *Биохимическая адаптация*. Москва: Мир; 1988. 568 с. [Khochachka P., Somero J. *Biochemical adaptation*. Moscow: World; 1988. 568. (In Russ.).]

Поступила / Received 17.08.2018
Принята в печать / Accepted 10.09.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: Татевосян Артур Сергеевич; тел. (861) 262-97-00, +7(918) 491-16-73; e-mail: artur-krasnodar@bk.ru; Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Гоголя, д. 51.

Corresponding author: Artur S. Tatevosyan; tel.: 8(861) 262-97-00, +7 (918) 491-16-73; e-mail: artur-krasnodar@bk.ru; 51, Gogolya str., Krasnodar, Russia, 350000.