Тема: *Термодинаміка біологічних процесів*

План

1. Термодинаміка незворотних процесів біля стану рівноваги
2. Зміни ентропії у відкритих системах
3. Відношення Онзагера
4. Теорема Пригожина
5. Термодинаміка активного транспорту
6. Термодинаміка систем далеких від рівноваги
7. Ентропія і біологічна інформація

Термодинамічні системи

- Відкриті ($\Delta m \neq 0$, $\Delta E \neq 0$)
- Закриті ($\Delta m = 0$, $\Delta E \neq 0$)
- Ізольовані ($\Delta m = 0$, $\Delta E = 0$)

Внутрішня енергія системи: сума кінетичних і потенційних енергій…

$$\mathbf{U = f(m, p, V, t) = const}$$

де - m – маса, p – тиск, V – об’єм, t - температура

Зміни ентропії у відкритих системах

- І.Р. Пригожин: загальна зміна ентропії dS відкритої системи може відбуватись незалежно або за рахунок процесів обміну із зовнішнім середовищем (d_eS), або внаслідок внутрішніх незворотних процесів (d_iS): **$dS = d_eS + d_iS$**
- У всіх реальних випадках $d_iS > 0$, але в клітині завжди є обидва процеси
- Якщо єдиною причиною незворотності і збільшення ентропії є внутрішні процеси, то вони ведуть до зменшення **термодинамічного потенціалу**: **$d_iS / dt = 1 / T (dG / dt)$**,

де G – повний термодинамічний потенціал (або енергія Гіббса).

- Швидкість виникнення ентропії усередині відкритої системи залежить від різниці хімічних потенціалів реагентів реакції, тобто від її рушійної сили.

Відношення Онзагера

- Між рушійними силами і швидкостями (потоками) існує взаємозв'язок
- У всіх цих випадках зростання ентропії має такий вигляд:

  $T(d_iS / dt) = XJ > 0$, *де X – рушійна сила, J – величина потоку.*
- Біля стану рівноваги існує пряма пропорційна залежність:

  $J = LX$, *де L – постійний лінійний коефіцієнт.*
- Якщо у відкритій системі відбуваються два процеси (J_1, X_1) і (J_2,X_2):

➢ **$J_1 = L_{11}X_1 + L_{12}X_2$,**

➢ **$J_2 = L_{21}X_1 + L_{22}X_2$,**

де коефіцієнти L_{11},L_{22} відображають залежність потоку від своєї сили, а коефіцієнти L_{12}, L_{21} - взаємний вплив сили одного процесу на потік іншого.

- Їх називають **коефіцієнтами взаємності Онзагера**. Поблизу стану рівноваги **$L_{12} = L_{21}$**.

Відношення Онзагера (продовження)

- В початкові моменти запуску системи велика швидкість спряжуючого процесу J_2 знижується до мінімальних значень, одночасно росте величина X_1. В результаті цих змін встановлюється стаціонарний стан, коли результуючий спряжуючий потік перетворюється у 0: $J_1 = 0$.
- Якщо система повністю спряжена, то і для спряжуючого потоку встановлюється стаціонарний стан $J_2 = 0$. В цьому випадку в системі немає видимих змін і вся енергія спряжуючого потоку витрачається на підтримку сили X_1.
- Ці висновки справедливі для активного транспорту і енергетичних процесів в мітохондріях (МХ).
- В МХ швидкість окислення субстрату (J_2), зв'язана з відношенням АДФ/АТФ (X_1). Коли концентрація АДФ в МХ = 0 і видимого утворення АТФ немає ($J_1 = 0$), вся енергія витрачається на підтримання максимального рівня. Додавання роз'єднувачів зменшує величину X_1, але тоді вже $J_1 \neq 0$, що приводить до прискорення спряжуючого потоку.

Lars Onzager
1903-1976

- **Принцип Онзагера** (1931) — твердження в нерівноважній термодинаміці, що пов'язує між собою характеристики різних кінетичних явищ у слабо нерівноважних термодинамічних системах
- Принцип стверджує, що матриця кінетичних коефіцієнтів симетрична
- Нобелівська премія з хімії за 1968 р. «за відкриття співвідношень взаємності в необоротних процесах, що мають принципово важливе значення для термодинаміки необоротних процесів»

У стаціонарному стані у відкритій системі

$dS/dt = d_eS/dt + d_iS/dt = 0$

Ілля Р. Пригожин
(Ilya Prigogine)
1917-2003

- Принцип Онзагера

Теорема Пригожина

- Закон Фур'є для теплопровідності
- Закон Ома для електричних струмів
- Закон Фіка для дифузії

Теорема Пригожина

- **Теорема Пригожина**: у стаціонарному стані позитивна функція d_iS/dt приймає мінімальне значення. Відповідно за наближення до стаціонарного стану швидкість утворення S у відкритій системі монотонно зменшується, поступово наближуючись до свого мінімального позитивного значення.
- Поблизу рівноваги стаціонарний стан не може працювати у автоколивному режимі.
- Швидкість теплопродукції та інтенсивність дихання у зародках безперервно зменшуються починаючи з перших стадій і досягають постійних значень на стаціонарній стадії росту.
- У стаціонарних станах, далеких від рівноваги, теорема Пригожина несправедлива (автоколивний режим).

Теорема Пригожина: За незмінних зовнішніх умов відкрита термодинамічна система, яка не дуже далека від стану рівноваги, прагне до такого стаціонарного стану, який характеризується мінімальним виробництвом ентропії

В біологічних системах базове для класичної термодинаміки поняття про рівноважні стани замінюється уявленням про **стаціонарні стани**, а другий закон термодинаміки отримує інше формулювання

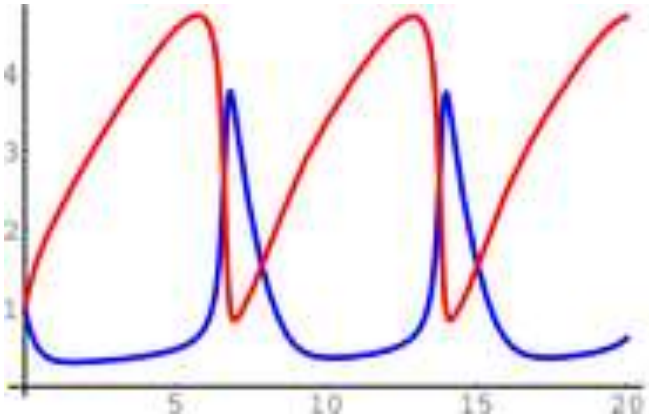
- **Стаціонарний стан**: параметри системи не змінюються з часом
- **Квазістаціонарний стан**: параметри системи мало міняються з часом
- **Нерівноважна термодинаміка відкритих систем**

- У живих організмах, які ростуть і розвиваються, **ентропія зменшується**
- Зміна ΔS **відкритої системи** відбувається за рахунок процесів обміну із зовнішнім середовищем, або за рахунок внутрішніх необоротних процесів
- Якщо $\Delta S = 0$, то система знаходиться в **стаціонарному стані**, тобто надходження ентропії урівноважене її видаленням
- У навколишньому середовищі відбувається **зростання ентропії** за рахунок продуктів виділення в системі «організм – середовище»

Реакція Білоусова- Жаботинського (РБЖ) і «брюсселятор» Пригожина

- РБЖ - клас коливних хімічних реакцій, коли деякі параметри реакції змінюються періодично, утворюючи складну просторово-часову структуру реакційного середовища.
- Модель, запропонована Пригожиним, має коливну динаміку:

I	A	→	X	
II	B + X	→	Y + D	
III	2X + Y	→	3X	(автокаталіз)
IV	X	→	E	
V	A + B	→	E + D	



Коливна динаміка моделі «брюсселятор» і моделювання з її допомогою хвиль

Як встановити кількісний зв'язок між одночасно протікаючими у клітині процесами?

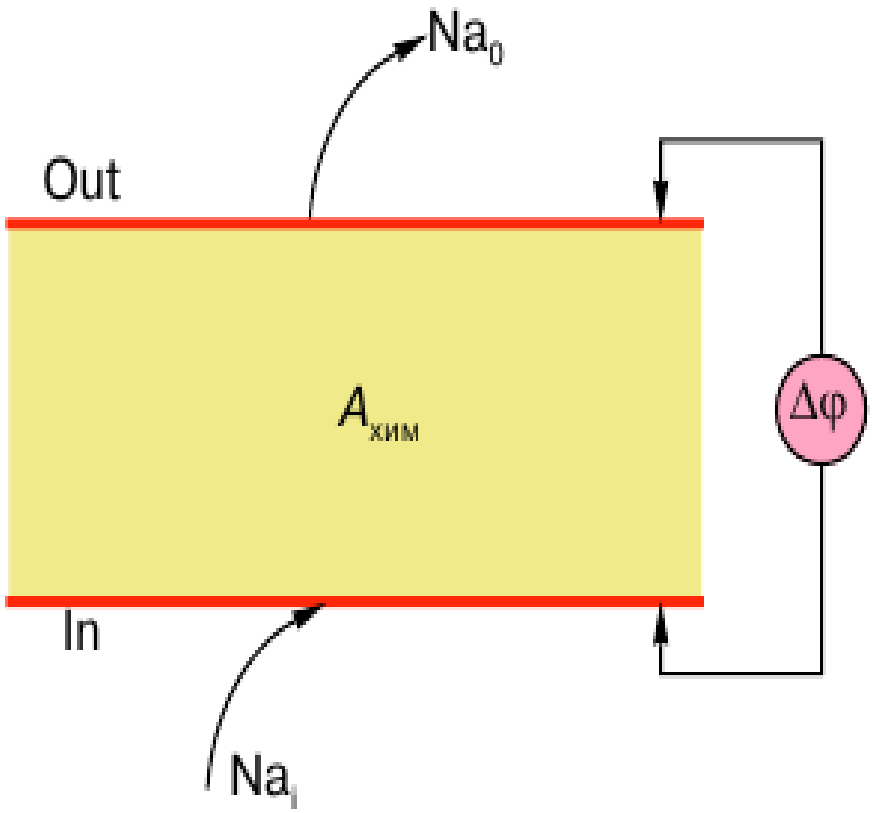
- Приклад: активне перенесення речовини крізь мембрану проти градієнта концентрації за рахунок енергії спряженого метаболічного процесу:

➢ $J_1 = L_{11}X_1 + L_{12}X_2$,

➢ $J_2 = L_{21}X_1 + L_{22}X_2$, $L_{12} = L_{21}$, *де процес (J_1, X_1) спряженого переносу іде проти градієнта сили X_1 (J_1, $X_1 < 0$) за рахунок енергії спряжуючого процесу (J_2, $X_2 > 0$).*

- Якщо спряження відсутнє, то $L_{12} = L_{21} = 0$ і процеси ідуть незалежно один від одного під впливом тільки своїх рушійних сил: $J_1 = L_{11}X_1$, $J_2 = L_2 2X_2$.
- Якщо система повністю спряжена, то для спряжуючого потоку встановлюється стаціонарний стан $J_2 = 0$. В цьому випадку вся енергія спряжуючого потоку витрачається на підтримку сили X_1.
- Використання рівнянь Онзагера дозволяє отримати характеристики макромолекулярних комплексів – біотрансформаторів енергії, не використовуючи детального аналізу механізмів їх функціонування.

Активний транспорт натрія



Δф – трансмембранна різниця потенціалів

Термодинаміка активного транспорту

- Активний транспорт іону натрію не спряжений з переносом інших речовин.

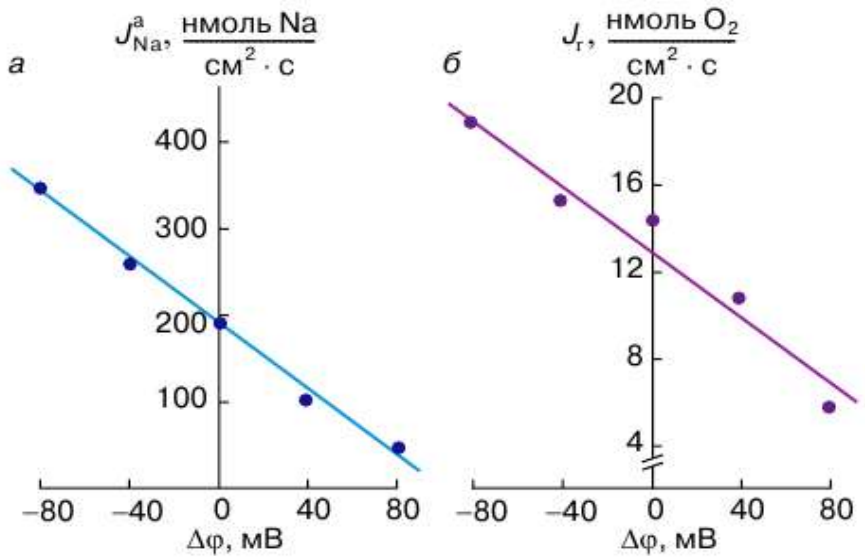
$$J^a_+ = L^a_+ X_+ + L^a_{+r} A,$$

$$J_r = L^a_{+r} X_+ + L^a_{rr} A,$$

де - Ja_+ - швидкість транспорту , J_r - швидкість метаболізму, X_+ – від'ємна різниця електрохімічних потенціалів катіона (що йде проти градієнта рушійної сили), А – спорідненість метаболічної реакції, що забезпечує транспорт.

- Для оцінки швидкості метаболізму берем споживання O_2, а спорідненість А виражаєм як від'ємну зміну повного потенціалу метаболічної реакції (гідроліз АТФ) на моль спожитого O_2.
- Змінюючи трансмембранну різницю потенціалів Δφ, можна знайти коефіцієнти La_+, La_{+r} , які визначають із нахилу відповідних прямих $\Delta Ja_+ = -La_+ \Delta(F\Delta\varphi)$ і $\Delta J_{ar} = -La_{+r} \Delta(F\Delta\varphi)$.

Відношення між мембранним потенціалом (Δф) і швидкістю транспорту Na^+ та поглинанням кисню у сечовому міхурі жаби



- а – відношення між J^a_{Na} і Δф, б – відношення між J_r і Δф у сечовому міхурі жаби (за Кепленом)

- ✓ Залежність J^a_{Na} і J_2 від зовнішньої концентрації натрію за сталих умов його внутрішньої концентрації та постійної нульової різниці електричних потенціалів.
- ✓ За цих умов спостерігали лінійну залежність швидкості активного транспорту J_{Na} і поглинання кисню J_r від різниці хімічного потенціалу ΔμNa на мембрані.
- ✓ Якщо X_{Na} змінити через зміну внутрішньої концентрації натрію, то лінійність уже не спостерігається. Це обумовлено змінами структури мембрани.

Використання рівнянь нерівноважної термодинаміки за оцінки активного транспорту протонів

- Існує тісна кореляція між електронним транспортом, окисленням субстратів (J_0, A_0), окисним фосфорилюванням (JP, AP) і транслокацією протонів крізь спряжуючу мембрану (J_H, $\Delta\mu H$).
- Ключову роль відіграє трансмембранна циркуляція протонів, яка індукується переносом електронів і запускає синтез АТФ. Тут також має місце лінійна залежність між силами і потоками, що дозволяє знайти експериментальним шляхом коефіцієнти L.
- На основі такого підходу обговорюється хеміосмотична теорія спряження. Вона передбачає безпосередній зв’язок з утворенням АТФ тільки протонного градієнта, але не транспорту електронів.
- Термодинамічний аналіз допомагає оцінити енергетичну ефективність, але нічого не говорить про молекулярні механізми.

Термодинаміка систем далеких від рівноваги

- У відкритій системі виникають стаціонарні стани, які можуть знаходитись далеко від рівноваги. Питання переходу між такими станами не можна вирішити на основі теореми Пригожина.
- Еволюція таких нерівноважних систем визначається кінетикою взаємодії складових елементів, а не статистичною впорядкованістю початкового і кінцевого стану.
- Такі системи мають обмежене число кінцевих станів і ведуть себе подібно до хімічних машин. За віддалення від рівноваги будуть зростати величини X і J, а система може віддалитись від рівноваги і покинути область лінійної ТД.
- За віддалення від рівноваги в системі можуть виникати біфуркаційні зміни і виникає нестабільність (флуктуація), що може стати причиною розпаду системи. Однак, за певних умов флуктуація дає поштовх, який переводить систему до нового стійкого стану.
- Далеко від рівноваги не існує загальних ТД-критеріїв скерування руху відкритої системи, оскільки її поведінка визначається динамічними властивостями і механізмами регуляції, а не загальними статистичними закономірностями, як у другому законі класичної ТД.
- Ця особливість обумовлює складність використання понять ентропії та інформації за опису загальних властивостей біосистем.

Ентропія та біологічна інформація

- Л. Больцман: ентропія визначається як логарифм числа мікростанів можливих у даній макроскопічній системі:

  ➢ $S = k_Б \ln W$,

де $k_Б = 1{,}38 \cdot 10^{-23}$ Дж/К – стала Больцмана, W – число мікростанів.

- Зв'язок ентропії та інформації було встановлено для статистичних ступенів свободи. Кількість отриманої інформації тим більша, чим більшою була вихідна ентропія системи.
- Теорія інформації: кількість інформації про єдиний реальний стан системи: $I = \log_2 W = 1$ біт.
- За одиницю кількості інформації (біт) приймається інформація, що міститься в достовірному повідомленні, коли число вихідних можливих станів дорівнювало W = 2.

Ентропія та біологічна інформація (продовження)

- Яка кількість інформації міститься в тілі людини, де є 10^{13} клітин? **$I = \log_2 (10^{13}) \sim 10^{13} \log_2 10^{13} \sim 4 \cdot 10^{14}$ біт.**
- Таку кількість інформації необхідно було б початково отримати, щоб здійснити єдино правильне розташування клітин в організмі. Цьому еквівалентно незначне зниження ентропії системи:

$$\Delta S = 2{,}3 \cdot 10^{-24} \cdot 4 \cdot 10^{14} \sim 10^{-9} \text{ е.о.} \sim 4 \cdot 10^{-9} \text{ Дж/К}$$

- У людини є ще унікальне розташування амінокислотних залишків і нуклеїнових основ. Тоді загальна кількість інформації складе **$I = 1{,}3 \cdot 10^{26}$ біт**, що еквівалентно зниженню ентропії на $\Delta S \approx 300$ е.о. = 1200 Дж/К. Це зниження ентропії легко компенсується окисленням 900 молекул глюкози.
- Цінність біологічної інформації, однак, визначається не так кількістю, як можливістю її запам'ятовування, зберігання, переробки та подальшої передачі.

Рекомендована література по темі “Термодинаміка біологічних процесів”

1. Рубин А.Б. Термодинамика биологических процессов // Соросовский образовательный журнал. 1998. № 8. С. 77–83.

2. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. М., 1979.

3. Блюменфельд Л.А. Информация, термодинамика и конструкция биологических систем // Соросовский образовательный журнал. 1997. № 7. С. 88–92.

4. Жаботинский А.М. Концентрационные колебания. Москва: Наука, 1974, 179 с.

5. Oscillations and traveling waves in chemical systems. Ed. by R. J. Field and M. Burger. John Wiley and Sons, Inc., 1985.