

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Сибирский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**И.В. Петрова, С.В. Гусакова, И.В. Ковалев,  
А.В. Носарев, Л.В. Смаглий, Ю.Г. Бирулина**

# **БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА И КИНЕТИКА**

Учебное пособие

**ТОМСК  
Издательство СибГМУ  
2018**

УДК 577.31(075.8)  
ББК 28.070я73  
Б 633

**Авторы:**

Петрова И.В., Гусакова С.В., Ковалев И.В.,  
Носарев А.В., Смаглий Л.В., Бирулина Ю.Г.

**Биологическая термодинамика и кинетика: учебное**  
Б 633 пособие / И. В. Петрова и [др]. – Томск: Издательство Сиб-  
ГМУ, 2018. – 126 с.

Данное пособие содержит теоретические представления современной биофизической науки о термодинамике и кинетике. В нем изложены ключевые физико-химические основы взаимопревращения энергии в процессе жизнедеятельности организма, а также понятия и законы химической кинетики. В пособии широко рассмотрены механизмы кинетики ферментативных процессов и описаны кинетические модели биологических систем. В пособии приведены тестовые задания и ситуационные задачи для самоконтроля.

Учебное пособие «Биологическая термодинамика и кинетика» подготовлено в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования – программам специалитета по специальностям: 30.05.01 – Медицинская биохимия, 30.05.02 – Медицинская биофизика и 30.05.03 – Медицинская кибернетика.

УДК 577.31(075.8)  
ББК 28.070я73

**Рецензент:**

Т.В. Ласукова – доктор биологических наук, профессор кафедры медико-биологических дисциплин ФГБОУ ВО ТГПУ.

*Утверждено и рекомендовано к печати Учебно-методической комиссией по направлению подготовки «медицинская биохимия», «медицинская биофизика», «медицинская кибернетика» ФГБОУ ВО СибГМУ (протокол № 2 от «28» июня 2017 г.).*

© Издательство СибГМУ, 2018  
© Петрова И.В., Гусакова С.В., Ковалев И.В.,  
Носарев А.В., Смаглий Л.В., Бирулина Ю.Г., 2018

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА</b> .....	6
1.1. Термодинамика как наука. Краткая история развития .....	6
1.2. Равновесная линейная термодинамика.....	7
1.2.1. Основные понятия термодинамики .....	7
1.2.2. Понятие о функциях состояния системы .....	10
1.2.3. Внутренняя энергия как функция состояния системы .....	11
1.2.4. Первое начало термодинамики.....	12
1.2.5. Следствие первого закона термодинамики. Энтальпия. Закон Гесса .....	14
1.2.6. Калориметрические методы в биофизике .....	20
1.2.7. Второе начало термодинамики. Энтропия как функция состояния системы.....	23
1.2.8. Статистический характер энтропии.....	27
1.2.9. Термодинамические потенциалы: свободная энергия Гиббса, свободная энергия Гельмгольца.....	29
1.2.10. Применение термодинамических потенциалов. Химический потенциал. Изменение стандартной свободной энергии и константа равновесия.....	32
1.2.11. Термодинамическое равновесие – фундаментальное положение классической термодинамики. ....	34
1.3. Неравновесная линейная термодинамика .....	35
1.3.1. Термодинамическое равновесие и стационарное состояние .....	35
1.3.2. Термодинамика открытых систем. Динамика энтропии в открытых системах. Уравнение Пригожина и его анализ. Скорость продукции энтропии .....	37
1.3.3. Понятие обобщенной силы и потока .....	39
1.3.4. Принцип локального равновесия. Удельная диссипативная функция .....	40
1.3.5. Принцип взаимности Онзагера.....	42
1.3.6. Теорема Пригожина. Устойчивость стационарного состояния.....	43

1.4. Нелинейная неравновесная термодинамика .....	46
1.4.1. Термодинамический критерий эволюции открытых систем. Локальное уменьшение энтропии. Гипотеза Пригожина–Виам .....	46
1.4.2. Диссипативные структуры, их признаки и механизмы образования.....	49
1.4.3. Виды диссипативных структур, примеры.....	54
1.4.4. Гипотеза А.И. Зотина об источниках энергии для создания диссипативных структур .....	57
<b>РАЗДЕЛ 2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА .....</b>	<b>59</b>
2.1. Основные понятия химической кинетики. Закон действующих масс .....	59
2.2. Кинетика процессов нулевого, первого и второго порядков .....	62
2.3. Влияние температуры на скорость химических реакций. Понятие об энергии активации.....	66
2.4. Определение энергии активации процесса. Теория переходного состояния. Энергетический профиль процесса.....	68
2.5. Кинетика ферментативных процессов.....	70
2.5.1. Особенности реакций с участием ферментов.....	70
2.5.2. Модели активного центра фермента. Биофизические основы взаимодействия субстрата с активным центром ...	73
2.5.3. Этапы ферментативного катализа.....	78
2.5.4. Уравнение Михаэлиса–Ментен .....	80
2.5.5. Способы линеаризации уравнения Михаэлиса–Ментен ...	84
2.5.6. Аллостерические ферменты. Уравнение Хилла.....	86
2.5.7. Механизмы аллостерических взаимодействий.....	94
2.5.8. Регуляция активности ферментов. Ингибиторы ферментативных реакций. Механизмы конкурентного, неконкурентного и бесконкурентного ингибирования.....	98
2.5.9. Влияние температуры на скорость ферментативной реакции. ...	104
2.5.10. Зависимость активности ферментов от рН среды.....	106
2.6. Кинетические модели для биологических систем.....	108
2.6.1. Особенности биологических систем как кинетических моделей .....	108
2.6.2. Модель Мальтуса. Рост популяции с течением времени .....	109

2.6.3. Модель Ферхюльста. Рост популяции, ограниченный ресурсами .....	110
2.6.4. Модель Вольтерры «хищник–жертва» .....	113
Тестовые задания .....	116
Ответы на тестовые задания .....	121
Ситуационные задачи.....	122
Ответы на ситуационные задачи .....	124
Рекомендуемая литература .....	125

# РАЗДЕЛ 1

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА

### 1.1. Термодинамика как наука. Краткая история развития

Термодинамика (от греч. θερμη – «тепло» и δυναμις – «сила») – это наука, изучающая наиболее общие закономерности превращения энергии. Классическая термодинамика изучает наиболее общие свойства макроскопических физических систем, находящихся в состоянии термодинамического равновесия, и процессы перехода между этими состояниями.

Появление термодинамики как науки связывают с изобретением парового двигателя, позволившего превратить теплоту в механическое движение. В развитии термодинамики в XIX–XX веках можно выделить несколько периодов.

1. Первый этап развития термодинамики связан с исследованиями военного инженера Сади Карно (1776–1832 гг.), проанализировавшего условия совершенствования паровых машин и обобщившего результаты своих исследований в книге «О движущей силе огня и о машинах, способных развивать эту силу». Для решения конкретной практической задачи – определение КПД тепловой машины, Карно создал абстрактный общий метод ее решения – термодинамический метод. Сочинение Карно явилось началом термодинамики.

2. Второй период, продолжавшийся до середины XIX века, связан с именами выдающихся физиков. Дж. Джоуль (1818–1889 гг.) – английский ученый, чьими исследованиями экспериментально было показано, как работа переходит в теплоту. Именно Джоуль показал, что теплота и работа – это лишь два различных способа передачи энергии, т.е. в определенном смысле они эквивалентны, измерять их можно одними и теми же энергетическими единицами. У. Томсон или лорд Кельвин (1824–1907 гг.) высказал предположение о существовании в природе двух независимых фундаментальных видов движения. Немецкий физик Готтлиб, более известный под псевдонимом Р. Клаузиус (1822–1888 гг.) в монографии «О движущей силе теплоты» (1850 г.) ввел понятие энтропии; предположил, что в природе есть два основополагающих принципа движения, отказался от идеи теплорода, а природу теплоты объяснял поведением частиц вещества.

Французский физик и инженер Клапейрон (1799–1864 гг.) также внес существенный вклад в термодинамику. Он придал математическую форму идеям Карно, ввел диаграммный метод исследования термодинамических процессов (PVT-диаграммы). В 1834 г. вывел уравнение состояния идеального газа, обобщенное впоследствии Д.И. Менделеевым (1870 г.). Установил так называемые уравнения Клапейрона–Клаузиуса, которые связывают температуры кипения и плавления с давлением газов.

3. Третий этап развития термодинамики связан с работами Л. Больцмана (1844–1906 гг.), Дж. Гиббса (1839–1903 гг.), и Г. Гельмгольца (1821–1894 гг.). Л. Больцман установил связь тепловой и механической формы движения, показав, что в основе теплоты лежит механическое движение атомов и молекул. Отметим, что в то время существование атомов еще не было общепризнанным. Больцман существенно развил кинетическую теорию газов и заложил основы статистической физики. Дж. Гиббс разработал химическую термодинамику, ввел понятие свободной энергии, показывающей, какое количество энергии можно получить в результате химической реакции. Г. Гельмгольц ввел в термодинамику понятие свободной и связанной энергии, придал закону сохранения энергии всеобщий характер.

На протяжении XIX века были сформулированы основные положения (начала) термодинамики изолированных систем.

4. Современный этап развития термодинамики начался в первой половине XX века. Термодинамика развивалась в основном не вглубь, а вширь, возникали различные ее разделы: техническая, химическая, физическая, биологическая термодинамика. В 40-х годах появились работы по термодинамике открытых систем вблизи точки равновесия, а в восьмидесятых годах XX века возникла синергетика. Последнюю можно трактовать как термодинамику открытых систем вдали от точки равновесия. Развитие термодинамики открытых систем связано с именами Л. Онзагера и И. Пригожина.

## **1.2. Равновесная линейная термодинамика**

### **1.2.1. Основные понятия термодинамики**

Термодинамическое описание происходящих в природе процессов обычно начинается с деления мира на «систему» и «внешнюю» или «окружающую» среду, которая включает в себя весь остальной мир. Всякий материальный объект, всякое тело, состоящее

из большого числа взаимодействующих друг с другом и внешними полями частиц, называется макроскопической или **термодинамической системой**. Определение термодинамической системы часто зависит от «границ», отделяющих систему от остального мира. Выбор способа описания системы определяется тем, как мы выделяем объект из окружающей среды. Эта процедура, естественно, неоднозначна и зависит от конкретных задач. Чтобы понять термодинамическое поведение физических систем, важно учесть природу взаимодействия между системой и окружающей средой.

По характеру взаимодействия с окружающей средой системы делятся на три типа (рис. 1).

1. **Изолированные термодинамические системы**, которые не обмениваются с внешней средой ни энергией, ни массой.

2. **Закрытые (или замкнутые) термодинамические системы**, которые обмениваются с окружающей средой энергией, но не массой.

3. **Открытые термодинамические системы**, обменивающиеся со средой и энергией, и массой.

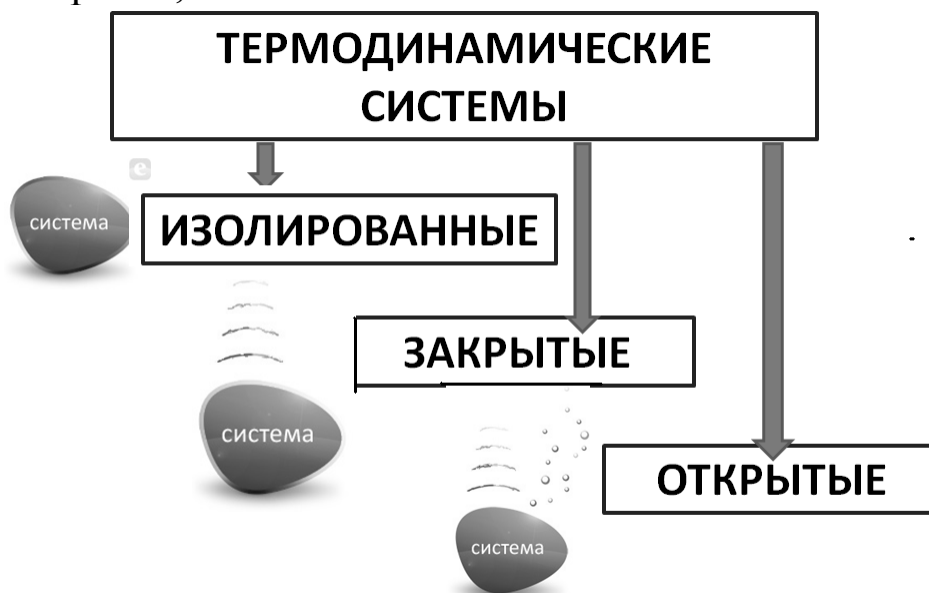


Рис. 1. Типы термодинамических систем

В термодинамике состояние системы принято описывать с помощью переменных состояния (давление  $p$ , температура  $T$ , число химических компонентов  $N_k$  и др.) Все признаки, характеризующие тело и имеющие объективную меру, называются термодинамическими (макроскопическими) параметрами состояния системы.



Параметры разделяются на **интенсивные** (факторы интенсивности, они не зависят от массы или числа частиц в системе – давление, температура, плотность, удельный объем) и **экстенсивные** (факторы емкости, пропорциональны массе или числу частиц, составляющих систему – масса, объем).

По отношению к термодинамической системе можно применить термодинамический принцип аддитивности. Все величины, описывающие свойства термодинамических систем, можно отнести к одному из двух типов. Первые, называемые **аддитивными**, при суммировании их по всем частям системы дают свойство системы в целом. Вторые, **неаддитивные**, для каждой части системы имеют то же значение, что и для всей системы. К первым величинам принадлежат экстенсивные параметры, ко вторым – температура, давление и все удельные величины, т. е. интенсивные параметры.

Связи между параметрами системы выражают уравнения состояния системы. Например, уравнение состояния идеального газа:

$$pV = \frac{m}{M} RT$$

Экстенсивные параметры характеризуют систему как целое, в то время как интенсивные параметры могут принимать определенные значения в каждой точке системы.

Произведение фактора емкости и фактора интенсивности представляет собой определенный вид энергии (табл. 1).

Таблица 1

*Виды энергии*

Энергия	Фактор интенсивности	Фактор ёмкости
кинетическая	$1/2v^2$	масса
поверхностного натяжения	поверхностное натяжение	площадь поверхности
тепловая	температура	теплоёмкость
химическая	химический потенциал	количество молей вещества

Для каждой термодинамической системы существует состояние **термодинамического равновесия**, которого она самопроизвольно достигает при фиксированных внешних условиях с течением времени. Под состоянием термодинамического равновесия понимают такое

состояние, когда макроскопические параметры системы (т. е. параметры, измеряемые с помощью макроскопических приборов) не изменяются с течением времени и в системе отсутствуют потоки любого типа. Состояние термодинамического равновесия предполагает лишь наличие беспорядочного теплового движения частиц. Следует подчеркнуть, что в состоянии термодинамического равновесия интенсивные параметры одинаковы во всех точках системы.

Если некоторые параметры системы меняются со временем, то говорят, что в такой системе происходит процесс. Если изменяется какой-либо параметр системы, то она выходит из состояния равновесия, и в ней возникнут процессы, возвращающие её в равновесное состояние. В термодинамике выделяют обратимые и необратимые процессы. **Обратимый термодинамический процесс** – процесс перехода термодинамической системы из одного состояния в другое, который может протекать как в прямом, так и в обратном направлении через те же промежуточные состояния без каких бы то ни было изменений в окружающей среде. Если же процесс перехода системы из одного состояния в другое нельзя осуществить в прямом и обратном направлениях без изменения в окружающей среде, то его называют **необратимым процессом**.

### 1.2.2. Понятие о функциях состояния системы

Одной из задач термодинамики является поиск величин, которые бы отражали состояние системы при переходе из одного состояния в другое.

Таковыми величинами являются **функции состояния системы**, т. е. функции независимых параметров, определяющих равновесное состояние термодинамической системы. Это величины, не зависящие от предыстории системы и полностью определяемые ее состоянием в данный момент. Изменение термодинамических функций состояния в процессе перехода от начального состояния (1) к конечному состоянию (2) не зависит от пути (характера процесса), а определяется только разностью значений данной функции в конечном и начальном состоянии. Другими словами, если  $y$  – функция состояния, то  $dy$  – полный дифференциал:

$$\int_{(1-2)} dy = \int_1^2 dy = y_2 - y_1$$

Интеграл  $dy$  по замкнутому пути (криволинейный интеграл) равен 0:

$$\oint dy = 0$$

Это означает следующее. Если термодинамическая система проходит через ряд непрерывно меняющихся состояний и в конце возвращается к исходному, общее количество энергии, внесенной в систему и выведенной из неё, равно 0.

К функциям состояния системы относят внутреннюю энергию  $U$ , энтальпию  $H$ , энтропию  $S$ , свободную энергию Гиббса  $G$  и свободную энергию Гельмгольца  $F$ .

Следует обратить внимание, что работа  $W$  и количество теплоты  $Q$  не являются функциями состояния системы, т.к. они зависят от пути протекания процесса, и, чтобы их вычислить, необходимо знать, по какому именно пути система переходит из одного состояния в другое. Иными словами, эти величины не являются полными дифференциалами и записываются как  $\delta Q$  и  $\delta W$ .

Однако, если точно задать путь, поддерживая систему при постоянном объёме или постоянном давлении, так, что она при этом не будет производить никакой другой работы (например, за счет механической или электрической энергии), тогда  $Q$  становится функцией состояния системы. Примеры подобных ситуаций приведем после формулировки первого закона термодинамики. Но сначала несколько подробнее рассмотрим функцию состояния системы, обозначаемую как внутреннюю энергию.

### 1.2.3. Внутренняя энергия как функция состояния системы

Внутренняя энергия в полной мере отвечает признакам функции состояния. Она зависит от параметров системы – массы, объема, давления и температуры:

$$U = f(m, V, p, T)$$

Величина  $U$  включает в себя потенциальную, кинетическую, тепловую энергию, а также любую другую, которой обладает данная термодинамическая система. Абсолютное значение внутренней энергии системы неизвестно, зато можно определить изменение внутренней энергии при переходе системы из одного состояния в другое. Первый закон термодинамики позволяет определить, благодаря чему можно изменить внутреннюю энергию термодинамической системы.

#### 1.2.4. Первое начало термодинамики

Первый закон термодинамики является обобщением опытных фактов. Согласно этому закону энергия не может быть создана или уничтожена, она передается от одной системы к другой и превращается из одной формы в другую. Другими словами, первый закон термодинамики является конкретизацией закона сохранения энергии.

Одним из первых закон сохранения энергии сформулировал немецкий врач и физик Ю.Р. Майер в 1842 г. на основании своих наблюдений во время плавания в качестве корабельного врача на острове Ява. Он обратил внимание на то, что венозная кровь у людей в тропиках по цвету мало отличается от артериальной. Причиной этого служит температурная разница между собственным телом организма и теплом окружающей среды. Эта разница в цвете является выражением количества потребления кислорода, отражающего процессы сгорания в организме. Во времена Майера было распространено учение о жизненной силе организма (витализм). Майер своим наблюдением показал, что организм подчиняется естественным физико-химическим законам, в частности, закону сохранения и превращения энергии. Экспериментальное обоснование первого закона термодинамики было предоставлено английским ученым Дж. Джоулем. В 40-х годах XIX столетия им было экспериментально показано, что внутренняя энергия является функцией состояния, зависящей только от того, в каком состоянии находится термодинамическая система. Изменение функции состояния не зависит от того, каким образом термодинамическая система перешла из одного состояния в другое, а определяется только конечным и начальным состояниями системы.

Важным следствием первого закона термодинамики является утверждение о невозможности создания машины, способной совершать полезную работу без потребления энергии извне и без каких-либо изменений внутри самой машины. Такая гипотетическая машина получила название **вечного двигателя (perpetuum mobile) первого рода**. Многочисленные попытки создать такую машину неизменно заканчивались провалом. Любая машина может совершать положительную работу  $W$  над внешними телами только за счет получения некоторого количества теплоты  $Q$  от окружающих тел или уменьшения  $\Delta U$  своей внутренней энергии (рис. 2).



Рис. 2. Схема тепловой машины

Изменение внутренней энергии можно определить, измерив поглощенную (или выделенную) системой теплоту и совершенную ею (или над ней работу). Если система обменивается теплом с окружающими телами и совершает работу (положительную или отрицательную), то изменяется состояние системы, т. е. изменяются ее макроскопические параметры (температура, давление, объем). Поскольку внутренняя энергия определяется макроскопическими параметрами, характеризующими состояние системы, то отсюда следует, что процессы теплообмена и совершения работы сопровождаются изменением  $\Delta U$  внутренней энергии системы.

Первый закон термодинамики формулируется следующим образом: **изменение внутренней энергии системы при переходе из одного состояния в другое определяется количеством теплоты, переданной системе, и величиной работы, совершаемой системой или над системой.**

Математическая запись первого закона термодинамики:

$$\Delta U = Q \pm W$$

где  $+W$  – работа над системой,  $-W$  – работу совершает система.

Запись в дифференциальной форме:

$$dU = \partial Q \pm \partial W$$

где  $\partial Q$  и  $\partial W$  – так как тепло и работа не являются функциями состояния системы и не могут быть полными дифференциалами.

### 1.2.5. Следствие первого закона термодинамики. Энтальпия. Закон Гесса.

Как говорилось выше, тепло или работа при определенных условиях могут стать функциями состояния системы. Рассмотрим следующую ситуацию.

При фиксированном давлении  $p$  можно ввести новую функцию состояния системы – энтальпию. Энтальпия важна для описания химических процессов в клетке, поскольку они проходят при постоянном давлении.

Рассмотрим простую термодинамическую систему, в которой единственной выполняемой работой является работа расширения газа при постоянном давлении. Тогда работа запишется как

$$W_p = p\Delta V$$

Остановимся на случае, когда работу совершает сама система. Уравнение первого закона термодинамики с учетом вышесказанного записывается следующим образом:

$$\Delta U = Q - p\Delta V$$

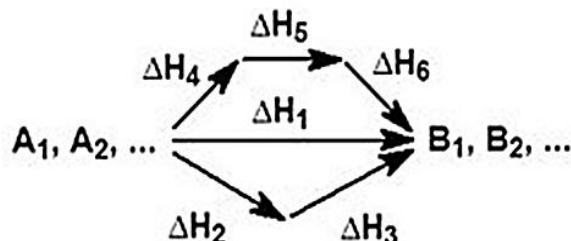
Отсюда следует, что

$$Q = \Delta U + p\Delta V = \Delta(U + pV) = \Delta H$$

$H$  – новая функция состояния системы, названная энтальпией (от греч. «нагреваю»). Энтальпию называют теплосодержанием системы. В дифференциальной форме ее можно записать:

$$dH = dU + pdV, \text{ при } p = \text{const}$$

Введенная таким образом новая функция состояния лежит в основе **закона Гесса**: тепловой эффект химической реакции зависит только от вида и состояния исходных веществ и продуктов реакции и не зависит от пути её протекания (рис. 3).

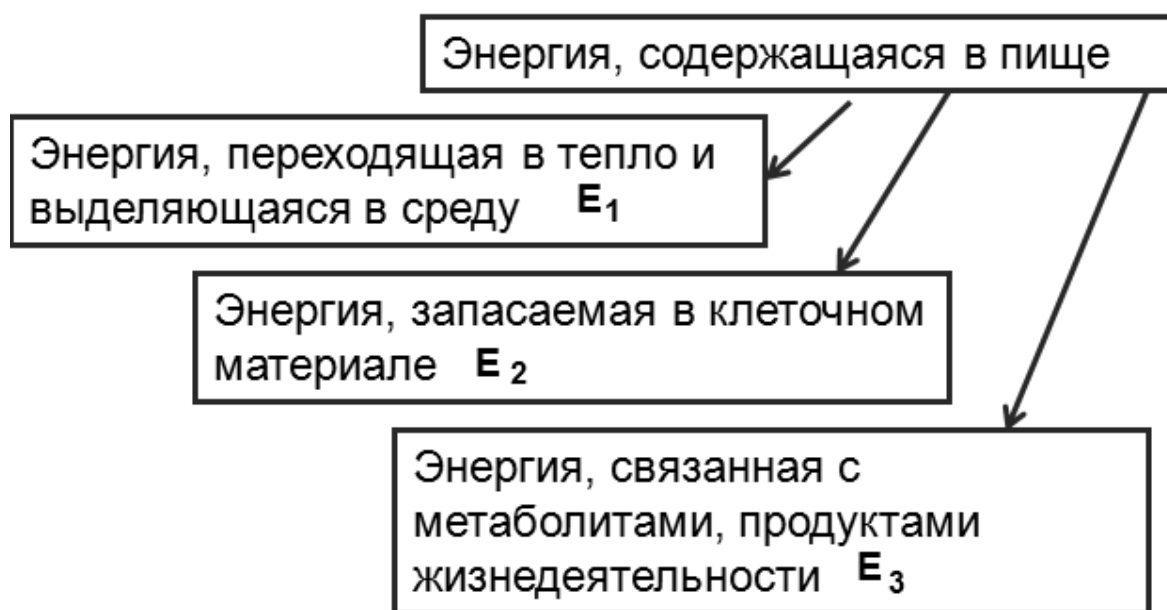


$$\Delta H_1 = \Delta H_2 + \Delta H_3 = \Delta H_4 + \Delta H_5 + \Delta H_6$$

Рис. 3. Схема, иллюстрирующая закон Гесса

Закон, открытый русским химиком Г.И. Гессом в 1840 г., является следствием первого закона термодинамики применительно к химическим процессам. Практическое значение этого закона заключается в том, что он позволяет рассчитывать тепловые эффекты самых разнообразных химических процессов; при этом учитывается, что изменение энтальпии системы соответствует количеству поглощенной или выделенной теплоты. Таким образом, ее количество можно определить с помощью калориметра.

Несмотря на то, что законы классической термодинамики были сформулированы для изолированных и закрытых (замкнутых) систем, справедливость первого закона термодинамики для живой природы не вызывала сомнений (вспомним работы Майера). Тем не менее, важными были эксперименты, доказывающие выполнение сохранения закона энергии для живых организмов. Наиболее точные измерения в этом плане были проведены в XX веке. В серии экспериментов с микробными культурами М. Рубнером было показано, что энергия, заключенная в питательной среде, в процессе потребления микроорганизмами делится на три части, сумма которых постоянна. Эти данные представлены на рис. 4.



$$E_1 + E_2 + E_3 = \text{const}$$

Рис. 4. Схема, поясняющая эксперименты М. Рубнера

Позднее эти измерения были повторены с высокой степенью точности на культурах разных бактерий. Так, в экспериментах Л. Седла-

чека сравнивалось уменьшение теплоты сгорания культуральной среды в начале и конце опыта с суммой теплопродукции и теплосодержания бактериальной культуры. В таблице 2 приводятся данные, касающиеся роста культуры E.coli.

Таблица 2

*Результаты эксперимента с культурой бактерий*

Теплота сгорания среды в начале опыта	17338 кал
То же в конце опыта	16264 кал
Разница	1074 кал
Теплота сгорания бактериальной культуры	528 кал
Теплота во время роста культуры	468 кал
Теплота во время роста культуры	996 кал

Разница  $1074 - 996 = 78$  (кал), что составляет 7,3 %. Однако, если учесть, что уменьшение энергии в среде получена как разность двух больших величин, эта разница будет ничтожно малой: 78 кал от 17338 кал составляет всего 0,4 %.

Таким образом, полученные данные показывают хорошее согласование с первым законом термодинамики.

Рассмотрим, как происходит преобразование энергии в живых организмах, которые относятся к открытым термодинамическим системам.

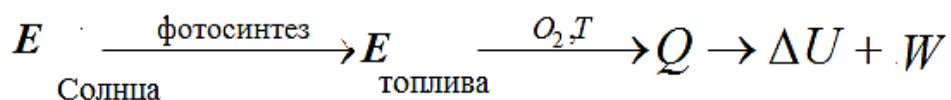
В отличие от тепловых машин, живые организмы производят работу не за счет тепловой энергии, а за счет использования химической энергии пищевых продуктов, усвоенных ими.

Сопоставим термодинамические процессы в тепловой машине и живых организмах.

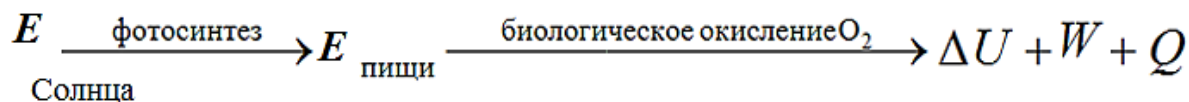
Следует заметить, что первичным источником энергии на Земле служит Солнце. За счет этой энергии работают все тепловые машины и осуществляются все процессы жизнедеятельности. Однако, способы преобразования в работу солнечной энергии, аккумулированной зелеными растениями в форме химической энергии, в принципе не одинаковы в тепловых машинах и биологических системах. Различия термодинамических процессов представлены на рис. 5.



## ***В ТЕПЛОВОЙ МАШИНЕ***



## ***В БИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ***



*Рис. 5. Схема, поясняющая различия преобразования энергии в тепловой машине и биологических системах:  $E_{\text{Солнца}}$  – энергия Солнца;  $E_{\text{топлива}}$  – энергия топлива;  $E_{\text{пищи}}$  – энергия пищи;  $W$  – работа;  $Q$  – количество тепла;  $\Delta U$  – изменение внутренней энергии*

В тепловой машине топливо сжигают, преобразуя химическую энергию в тепловую, а уже последнюю превращают в работу. Причем преобразование тепловой энергии в работу происходит при большом перепаде температур.

Источником энергии для всех живых существ служит Солнце. Зеленые растения и некоторые бактерии (автотрофы) за счет энергии света создают органические вещества (прежде всего, глюкозу) из неорганических соединений (процесс фотосинтеза). Гетеротрофы получают энергию, поглощая уже готовые органические вещества автотрофов или других гетеротрофов. Основным способом использования энергии питательных веществ организмом является их биологическое окисление. У аэробных организмов биологическое окисление происходит главным образом на внутренней мембране митохондрий, анаэробные организмы осуществляют брожение или гликолиз (бескислородное расщепление).

Принципиальным отличием термодинамических процессов, происходящих в биологической системе, является отсутствие промежуточного звена (в виде тепловой энергии) между химической энергией, запасенной в пище, и работой, которую совершает живой организм. Разумеется, при этом образуется и тепловая энергия, но она является неизбежной энергетической потерей. Большинство биологических процессов имеют КПД от 40 до 60 %.

Энергия, извлекаемая из химических связей питательных веществ при их биологическом окислении, в основном идет на синтез так

называемых макроэргических соединений, среди которых наиболее важным является АТФ. АТФ часто называют «энергетической валютой», поскольку макроэрги играют роль посредника между процессами запасаения энергии и ее использования.

Долгое время считалось, что АТФ является единственным типом такой «валюты». Однако в последнее время было показано, что клетка располагает не одним, а тремя типами «энергетической валюты». Наряду с АТФ такую роль выполняют протонный  $\overline{\Delta\mu_{H^+}}$  и натриевый потенциалы  $\overline{\Delta\mu_{Na^+}}$  на биологических мембранах (рис. 6).

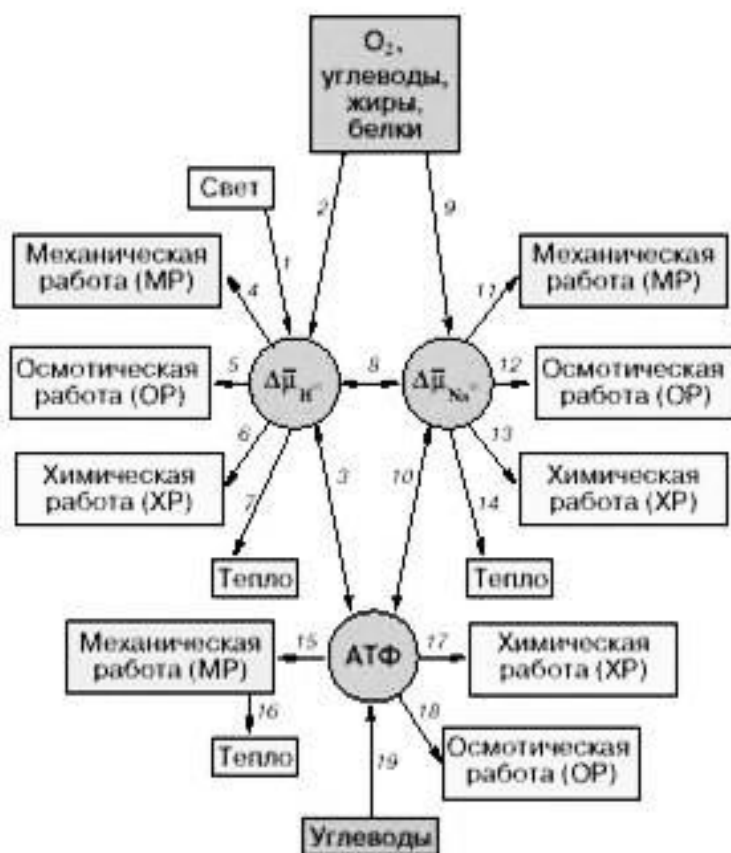


Рис. 6. Разнообразие путей превращения энергии в живых клетках (по В.П. Скулачеву, 1997)

Примечания к рисунку: выделены три конвертируемые формы энергии: АТФ, протонный потенциал ( $\overline{\Delta\mu_{H^+}}$ ) и натриевый потенциал ( $\overline{\Delta\mu_{Na^+}}$ ). Энергия света при фотосинтезе (1) или энергия дыхания при окислении питательных веществ кислородом (2) сначала превращается в  $\overline{\Delta\mu_{H^+}}$ , чтобы затем использоваться для синтеза АТФ (3) и неко-

торых других типов химической работы (6), механической работы, такой, как вращение жгутиков бактерий (4), осмотической работы по концентрированию в клетке веществ, поступающих извне (5), или образования тепла в целях терморегуляции (7). Кроме того,  $\overline{\Delta\mu_{H^+}}$  может превращаться в  $\overline{\Delta\mu_{Na^+}}$  посредством  $Na^+/H^+$ -антипортера – белка, обменивающего ионы  $Na^+$  на  $H^+$  (8). Другой путь утилизации энергии дыхания – генерация  $\overline{\Delta\mu_{Na^+}}$  (9). В свою очередь,  $\overline{\Delta\mu_{Na^+}}$  может превращаться в АТФ (10) или совершать другую химическую работу (13), а также поддерживать вращение бактериальных жгутиков (11), осмотическую работу (12) или образование тепла (14). АТФ поддерживает механическую работу животных и растений, например мышечное сокращение (15), которое, в свою очередь, используется для теплопродукции в условиях резкого охлаждения организма (16). Важнейший путь утилизации АТФ – химическая работа клетки по синтезу биополимеров и других биологически важных соединений (17). АТФ используется также для осмотической работы либо непосредственно (18), либо через образование  $\overline{\Delta\mu_{H^+}}$  (3) или  $\overline{\Delta\mu_{Na^+}}$  (10). Существует путь синтеза АТФ, минуя  $\overline{\Delta\mu_{H^+}}$  и  $\overline{\Delta\mu_{Na^+}}$ . Это гликолитическое расщепление углеводов (гликолиз) (19).

Анализ всего разнообразия форм жизни позволяет сформулировать основные законы энергообеспечения живой клетки, которые имеют всеобщее значение. Согласно этим законам, клетка сначала превращает энергетические ресурсы в какую-либо «конвертируемую валюту», а затем уже использует ее для оплаты энергоемких процессов. «Валют» таких известно три: АТФ,  $\overline{\Delta\mu_{H^+}}$  и  $\overline{\Delta\mu_{Na^+}}$ , причем любая клетка всегда располагает АТФ и  $\overline{\Delta\mu_{H^+}}$  либо АТФ и  $\overline{\Delta\mu_{Na^+}}$ . В наиболее эволюционно продвинутой животной клетке имеются все три вида «энергетической валюты». Существуют особые механизмы взаимопревращения АТФ,  $\overline{\Delta\mu_{H^+}}$  и  $\overline{\Delta\mu_{Na^+}}$ . Чтобы выжить, клетке достаточно иметь хотя бы одну реакцию, производящую любой из видов «валюты» за счет внешних энергетических ресурсов.

### 1.2.6. Калориметрические методы в биофизике

**Калориметрия** – метод измерения тепловых эффектов (количеств теплоты), сопровождающих физические, химические или биологические процессы. Калориметрия используется для определения удельной теплоемкости (количества тепла, необходимого для повышения температуры единицы массы или объема вещества на один градус), теплоты плавления или испарения (количества тепла, необходимого для плавления или испарения единицы массы или объема вещества) и теплоты реакций (количества тепла, выделяемого или поглощаемого в химических реакциях). С помощью калориметрии можно определить и энергозатраты организма.

Прибор, используемый для таких измерений, называется калориметром. Различают прямую и непрямую калориметрию.

**Прямая калориметрия** основана на непосредственном учете в биокалориметрах количества тепла, выделенного организмом. Первое измерение энергозатрат живого существа (морской свинки) с помощью ледяного калориметра провели еще в XVIII веке П. Лаплас и А. Лавуазье. Первый биокалориметр для человека был создан в конце XIX века в Российской военно-медицинской академии.

Рассмотрим более подробно устройство биокалориметра Этуотера–Бенедикта (рис. 7).

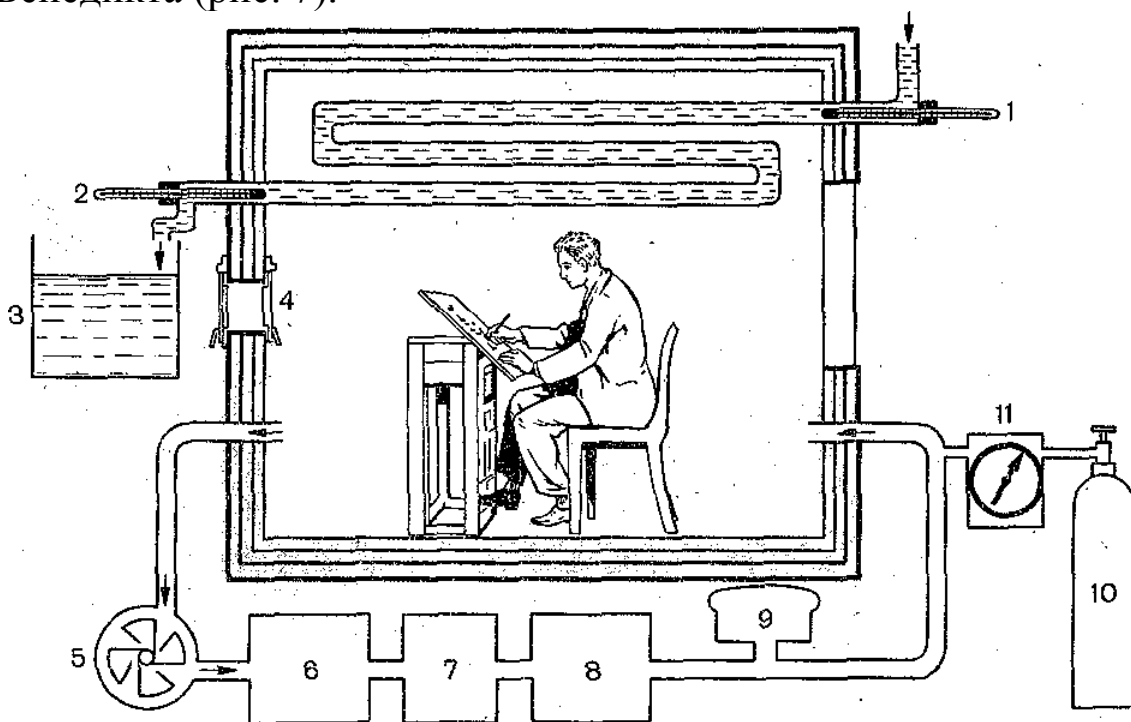


Рис. 7. Схема биокалориметра Этуотера–Бенедикта  
(Костюк П.Г., 1988 г.)

Биокалориметр Этуотера представляет собой герметизированную и хорошо теплоизолированную от внешней среды камеру. В камере по трубкам циркулирует вода. Тепло, выделяемое находящимся в камере человеком или животным, нагревает циркулирующую воду. По количеству протекающей воды и изменению ее температуры рассчитывают количество выделенного организмом тепла.

Одновременно в биокалориметр подается  $O_2$  и поглощается избыток  $CO_2$  и водяных паров. Продуцируемое организмом человека тепло измеряют с помощью термометров (1, 2) по нагреванию воды, протекающей по трубкам в камере. Количество протекающей воды измеряют в баке (3). Через окно (4) подают пищу и удаляют экскременты. С помощью насоса (5) воздух извлекают из камеры и прогоняют через баки с серной кислотой (6 и 8) – для поглощения воды и с натронной известью (7) – для поглощения  $CO_2$ .  $O_2$  подают в камеру из баллона (10) через газовые часы (11). Давление воздуха в камере поддерживают на постоянном уровне с помощью сосуда с резиновой мембраной (9).

Методы прямой калориметрии очень громоздки и сложны. Кроме того, они не позволяют определить энергозатраты организма, если он выполняет работу.

Учитывая, что в основе теплообразования в организме лежат окислительные процессы, при которых потребляется  $O_2$  и образуется  $CO_2$ , можно использовать косвенное, непрямое, определение теплообразования в организме по его газообмену – учету количества потребленного  $O_2$  и выделенного  $CO_2$  с последующим расчетом теплопродукции организма (**непрямая калориметрия**).

Количество тепла, освобождающегося после потребления организмом 1 л  $O_2$ , носит название калорического эквивалента кислорода. Зная общее количество  $O_2$ , использованное организмом, можно вычислить энергетические затраты только в том случае, если известно, какие вещества – белки, жиры или углеводы, окислились в теле. Показателем этого может служить дыхательный коэффициент.

Дыхательным коэффициентом (ДК) называется отношение объема выделенного  $CO_2$  к объему поглощенного  $O_2$ . Дыхательный коэффициент различен при окислении белков, жиров и углеводов.

Для длительных исследований газообмена используют специальные респираторные камеры (закрытые способы непрямой калоримет-

рии). Кратковременное определение газообмена в условиях лечебных учреждений и производства проводят более простыми не камерными методами (открытые способы калориметрии).

Наиболее распространен способ Дугласа–Холдейна, при котором в течение 10–15 мин собирают выдыхаемый воздух в мешок из воздухо непроницаемой ткани (мешок Дугласа), укрепляемый на спине обследуемого.

Испытуемый дышит через загубник, взятый в рот, или резиновую маску, надетую на лицо. В загубнике и маске имеются клапаны, устроенные так, что обследуемый свободно вдыхает атмосферный воздух, а выдыхает воздух в мешок Дугласа. Когда мешок наполнен, измеряют объем выдохнутого воздуха, в котором определяют количество  $O_2$  и  $CO_2$ .

Кислород, поглощаемый организмом, используется для окисления белков, жиров и углеводов. Окислительный распад 1 г каждого из этих веществ требует неодинакового количества  $O_2$  и сопровождается освобождением различного количества тепла. Как видно из таблицы 3, при потреблении организмом 1 л  $O_2$  освобождается разное количество тепла в зависимости от того, на окисление каких веществ  $O_2$  используется. Количество тепла, освобождающегося после потребления организмом 1 л  $O_2$ , носит название **калорического эквивалента кислорода**. Зная общее количество  $O_2$ , использованное организмом, можно вычислить энергетические затраты только в том случае, если известно, какие вещества – белки, жиры или углеводы, окислились в теле. Показателем этого может служить дыхательный коэффициент.

Таблица 3

*Потребление кислорода и высвобождение тепла при окислении различных веществ в организме*

Вещество, окисляющееся в организме	При окислении 1 г питательных веществ		Освобождается при потреблении 1 л кислорода кДж (килокалорий)
	Освобождается тепла, в кДж (килокалориях)	Потребляется кислорода, в л	
Белки	17,17 (4,1)	0,966	19,26 (4,60)
Жиры	38,94, (9,3)	2,019	19,64 (4,69)
Углеводы	17,17 (4,1)	0,830	21,14 (5,05)

Дыхательным коэффициентом (ДК) называется отношение объема выделенного  $\text{CO}_2$  к объему поглощенного  $\text{O}_2$ . Дыхательный коэффициент различен при окислении белков, жиров и углеводов.

Определение энергетического обмена у человека в покое можно проводить методом закрытой системы с неполным газовым анализом. Относительное постоянство дыхательного коэффициента (0,85–0,90) у людей при обычном питании в условиях покоя позволяет производить достаточно точное определение энергетического обмена у человека в покое, вычисляя только количество потребленного кислорода и беря его калорический эквивалент при усредненном дыхательном коэффициенте (табл. 4). Количество потребленного организмом кислорода определяют при помощи различных спирографов.

Таблица 4

*Соотношение дыхательного коэффициента и калорического эквивалента кислорода*

	Дыхательный коэффициент						
	0,70	0,75	0,80	0,85	0,90	0,95	1,0
Калорический эквивалент кислорода, в кДж	19,619	19,841	20,101	20,356	20,616	20,871	21,173
Калорический эквивалент кислорода, в ккал	4,686	4,739	4,801	4,862	4,924	4,985	5,057

1.2.7. Второе начало термодинамики. Энтропия как функция состояния системы

Первый закон запрещает возникновение энергии из ничего, но в нем не содержится каких-либо указаний на преимущественные пути самопроизвольной передачи энергии. На вопрос о направленности процесса дает ответ второй закон термодинамики.

Второй закон термодинамики отражает наблюдение, что все системы самопроизвольно меняются таким образом, что уменьшается их способность к изменению, т. е. они стремятся к термодинамическому равновесию.

Весь повседневный опыт дает этому массу примеров. Так, вода течет из области высокого давления в область низкого, тепло переносится от более нагретого тела к менее нагретому; растворимое вещество равномерно распределяется по всему раствору; электрический

заряд проходит через сопротивление от высокого электрического потенциала к низкому и т. д. Обратите внимание, что в данном случае речь идет о самопроизвольных процессах, не требующих для своего протекания дополнительной энергии. Энергия для осуществления подобных процессов заложена в градиентах интенсивных параметров. Под градиентом понимают изменение параметра в пространстве. С этой точки зрения самопроизвольное течение воды вызывает градиент гидростатического давления, перенос электрического заряда – градиент электрического потенциала; перенос вещества определяется концентрационным градиентом.

Второй закон термодинамики связан с новой функцией состояния системы, которую Р. Клаузиус назвал энтропией (греч. энтроп от «эн» – «в» и «троп» – «превращение»).

Энтропия системы была введена как мера приближения системы к равновесию.

Предпосылкой для введения новой функции состояния системы была работа С. Карно, в которой он рассматривал максимальный КПД для идеальной тепловой машины и идеализированном круговом процессе, состоящем из двух изотермических и двух адиабатических процессов (рис. 8).



Рис. 8. Цикл Карно

В прямом цикле Карно рабочее тело изотермически, а затем адиабатически расширяется, после чего снова изотермически (при более низкой температуре) и потом адиабатически сжимается. Таким



образом, цикл Карно ограничен двумя изотермами и двумя адиабатами. Этот идеальный цикл Карно удовлетворял требованию наивысшего коэффициента полезного действия, который не зависел от природы рабочего тела, а определялся только температурой нагревателя ( $T_1$ ) и холодильника ( $T_2$ ).

КПД действия идеальной машины Карно может быть определен следующим образом:

$$\eta = \frac{T_1 - T_2}{T_1}$$

КПД тепловой машины определяется как:

$$\eta = \frac{Q_1 + Q_2}{Q_1}$$

Если мы рассматриваем обратимый процесс в изолированной системе, то:

$$\frac{Q_1 + Q_2}{Q_1} = \frac{T_1 - T_2}{T_1}$$

Откуда следует:

$$\frac{Q_2}{T_2} + \frac{Q_1}{T_1} = 0 \quad \text{или} \quad \frac{Q_2}{T_2} = -\frac{Q_1}{T_1}$$

Знак равенства справедлив для термодинамических обратимых процессов.

Отношение  $\frac{Q_{обр}}{T}$  при условии  $T = \text{const}$  является функцией состояния системы, так как в циклическом процессе:

$$\sum \frac{Q_{обр}}{T} = 0,$$

а значит:

$$\oint \frac{dQ_{обр}}{T} = 0$$

Если цикл в той или иной мере становится необратимым, то:

$$\oint \frac{dQ}{T} < 0$$

Это вытекает из того, что необратимые процессы имеют меньший КПД, чем обратимые, поскольку протекают с потерями тепла:

(реальный необратимый процесс)	$\frac{Q_1 + Q_2}{Q_1} < \frac{T_1 - T_2}{T_1}$	(идеальный обратимый процесс)
--------------------------------------	---	-------------------------------------

Отсюда следует, что:

$$\frac{Q_2}{T_2} + \frac{Q_1}{T_1} < 0$$

Функция  $\frac{\delta Q}{T}$  была названа Р. Клаузиусом энтропией и обозначена им символом  $S$ . При переходе термодинамической системы из состояния  $T_1$  в состояние  $T_2$  величина  $\Delta S = S_1 - S_2$  в случае обратимого процесса будет равна 0, а во всех реальных (необратимых) процессах больше 0. В состоянии термодинамического равновесия  $S$  достигает максимального значения.

Выражение  $dS = \frac{\delta Q}{T} \geq 0$  есть математическая запись второго закона термодинамики.

Обратим внимание на то, что энтропия в отличие от внутренней энергии или энтальпии имеет размерность не просто энергии, а энергии, деленной на температуру, так как она представляет собой тепловую энергию, рассеянную при определенной температуре.

Некоторые формулировки второго закона термодинамики.

Р. Клаузиус: «Невозможен процесс, единственным результатом которого была бы передача энергии путем теплообмена от тела с низкой температурой к телу с более высокой температурой»; У. Томсон (лорд У. Кельвин): «В циклически действующей тепловой машине невозможен процесс, единственным результатом которого было бы преобразование в механическую работу всего количества теплоты, полученного от единственного теплового резервуара».

Второй закон термодинамики для необратимых процессов указывает направление процесса: необратимые процессы всегда протекают в направлении возрастания энтропии.

Различная сущность первого и второго закона термодинамики хорошо проиллюстрирована на следующем примере. «Если свинцовая пуля на большой скорости останавливается недеформируемым (и термически изолированным) листом брони, вся кинетическая энергия пули превратится во внутреннюю энергию, что отразится в повышении ее температуры. Но мы никогда не увидим, чтобы кусочки свинца, нагретые до такой же температуры, внезапно охладились бы и умчались со скоростью пули, хотя такой ход событий не противоречил бы первому закону термодинамики» (Nash L.K., 1962 г.)

#### 1.2.8. Статистический характер энтропии

Исходя из вышесказанного, энтропия является количественным показателем способности системы к самопроизвольным изменениям. Максимальное значение энтропии достигается тогда, когда система приходит в равновесное состояние.

В чем же заключается физическая сущность энтропии? Чтобы это определить, вспомним, что переход к равновесному состоянию является значительно более вероятным по сравнению со всеми другими переходами. Поэтому и наблюдаются только те изменения состояния, при которых система переходит из менее вероятного в более вероятное состояние (термодинамическая вероятность возрастает).

Важно, что экспериментальные исследования показывают: макроскопические свойства системы определяются ее микроскопическими свойствами. Связь между термодинамической вероятностью состояния системы и ее энтропией была установлена в 1875 г. Л. Больцманом. Он впервые дал физическую трактовку энтропии исходя из понятий статистической физики. Энтропия является мерой молекулярного хаоса, а закон ее возрастания отражает возрастающую дезорганизацию системы. Больцману удалось это доказать, предположив, что энтропия каждого макроскопического состояния связана с вероятностью реализации этого состояния. Одно и то же макросостояние реализуется огромным числом микросостояний. То число микросостояний называется термодинамической вероятностью  $\omega$ .

В отличие от математической вероятности термодинамическая вероятность очень большая величина. Термодинамическая вероятность определяется по формуле:

$$\omega = \frac{N!}{N_1! N_2! \dots N_i!}$$

Здесь  $N=N_1+N_2+\dots+N_i$  – общее число молекул в системе,  $N_i$  – число молекул в  $i$ -фазовом объеме.

Л. Больцман связал энтропию с термодинамической вероятностью:

$$S = k_0 \ln \omega$$

Здесь  $k_0$  – постоянная Больцмана,  $k_0=1,38 \cdot 10^{-23}$  Дж/К.

Рассмотрим пример для расчета термодинамической вероятности с помощью рисунка 9. Пусть в сосуде, разделенном на три отсека, находятся 9 молекул идеального газа. В начальном состоянии в первом отсеке 6 молекул, во втором – 2, а в третьем – 1. Возможны 2 крайних варианта развития событий: самопроизвольное равномерное распределение молекул во всех отсеках (процесс 1) или попадание всех молекул в один отсек (несамопроизвольный процесс, процесс 2).

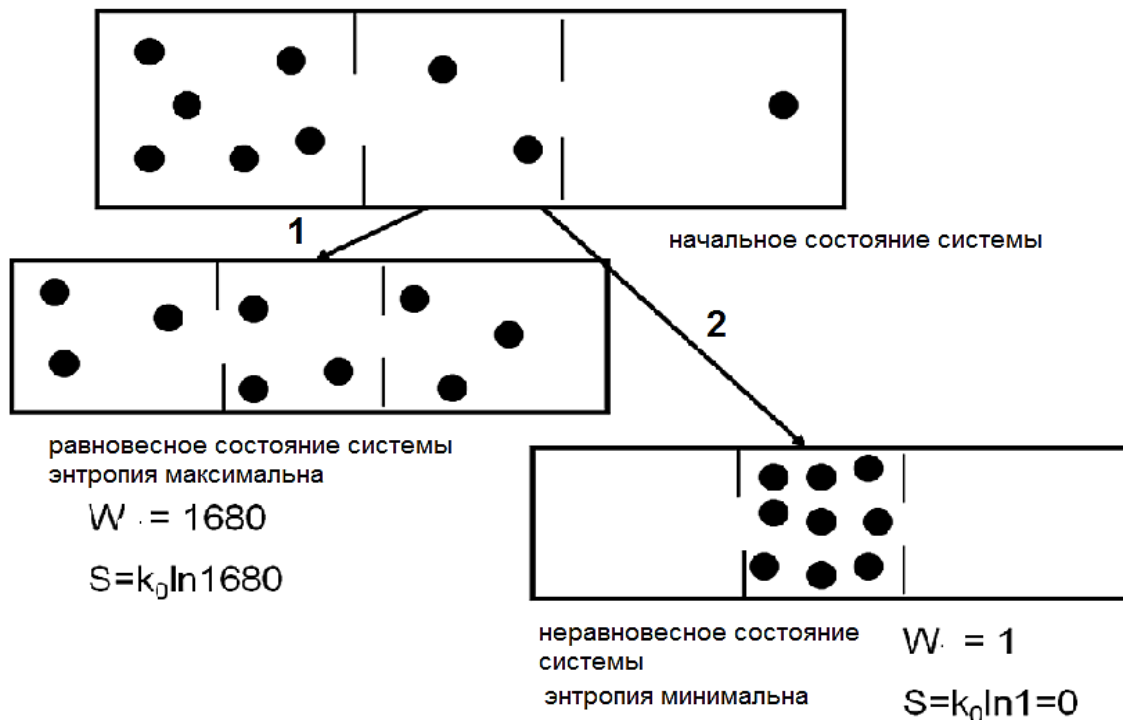


Рис. 9. Пример расчета термодинамической вероятности

Расчеты показывают, что наибольшая термодинамическая вероятность, а, значит, и энтропия, будет для равновесного состояния, а минимальная – для неравновесного.

Таким образом, согласно Больцману, энтропия является мерой неупорядоченности системы. В результате самопроизвольного процесса изолированная система переходит в наиболее вероятное состояние – термодинамического равновесие.

### 1.2.9. Термодинамические потенциалы: свободная энергия Гиббса, свободная энергия Гельмгольца

Второй закон термодинамики, как говорилось выше, позволяет установить направленность изменений в системе, но по изменению термодинамических функций  $\Delta U$  и  $\Delta S$  нельзя определить величину производимой системой работы. Под работой в термодинамике понимают обмен энергией между термодинамической системой и окружающей средой, не связанный с переносом вещества или теплообменом. В то же время, работа выступает и как количественная мера этого процесса, определяя величину передаваемой энергии. Общая черта всех видов термодинамической работы – изменение энергии объектов, состоящих из большого числа частиц, например, расширение газа, находящегося под давлением, перенос некоторого количества электричества под действием разности потенциалов и др.

К понятию свободной энергии (называемой также изотермической полезной работой) независимо друг от друга пришли У. Гиббс и Г. Гельмгольц.

Чтобы получить уравнения, описывающие свободную энергию Гиббса  $G$  и свободную энергию Гельмгольца  $F$ , применим объединенную запись первого и второго законов термодинамики:

Первый закон термодинамики

$$dU = \delta Q - \delta W$$

Второй закон термодинамики

$$dS = \frac{\delta Q}{T} \text{ или } \delta Q = TdS$$

Объединенная запись

$$TdS = dU + \delta W$$

Если рассмотреть простейшую термодинамическую систему, включающую газ, то производимая работа – это работа, связанная с расширением газа:

$$\delta W = pdV$$

Для более сложных систем, в том числе живых организмов, полезная работа может быть механической, химической, осмотической или электрической работой. К ней не относится работа по расшире-

нию газа против постоянного давления, за исключением случаев, когда эта работа используется полезным образом.

Примером непродуктивной работы может быть расширение нагреваемого воздуха. Исходя из этих соображений, запишем, как определяется полезная работа:

$$\delta W^{\#} = \delta W - p dV$$

С учетом этих соображений перепишем формулу, отражающую объединенную запись первого и второго законов:

$$TdS = dU + \delta W^{\#} + p dV$$

Тогда полезная работа запишется как:

$$-\delta W^{\#} = dU + p dV - TdS$$

Если  $T = \text{const}$ ,  $p = \text{const}$ , то максимальная полезная работа совершается за счет свободной энергии Гиббса:

$$-\delta W^{\#} = dU + p dV - TdS = dH - TdS = d(H - TS) = dG$$

В дифференциальной форме:

$$dG = dH - TdS$$

В живых системах полезная работа совершается не за счет поглощения тепла из окружающей среды, а благодаря химической энергии, полученной из питательных веществ. Рисунок 10 иллюстрирует некоторые виды полезной работы, которую осуществляют живые организмы.

Если процессы происходят при постоянной температуре и постоянном объеме ( $V = \text{const}$ ), то получаем свободную энергию Гельмгольца:

$$-\delta W^{\#} = dU + p dV - TdS = d(U - TS) = dF$$

В дифференциальной форме:

$$dF = dU - TdS$$

Введенные термодинамические потенциалы позволяют сделать несколько полезных выводов.

1. Совершение полезной работы при необратимом термодинамическом процессе всегда сопровождается рассеиванием энергии в виде тепла, величину которой определяет  $TdS$ . Чем больше эта величина, тем более необратимым является процесс. Часто величину  $TdS$  называют связанной энергией, поскольку в работу эта энергия превращена быть не может, а характеризует тепловые потери при совершении не-

обратимого процесса. Заметим, что  $TdS=0$  только для термодинамически обратимых процессов, которые являются идеальными.

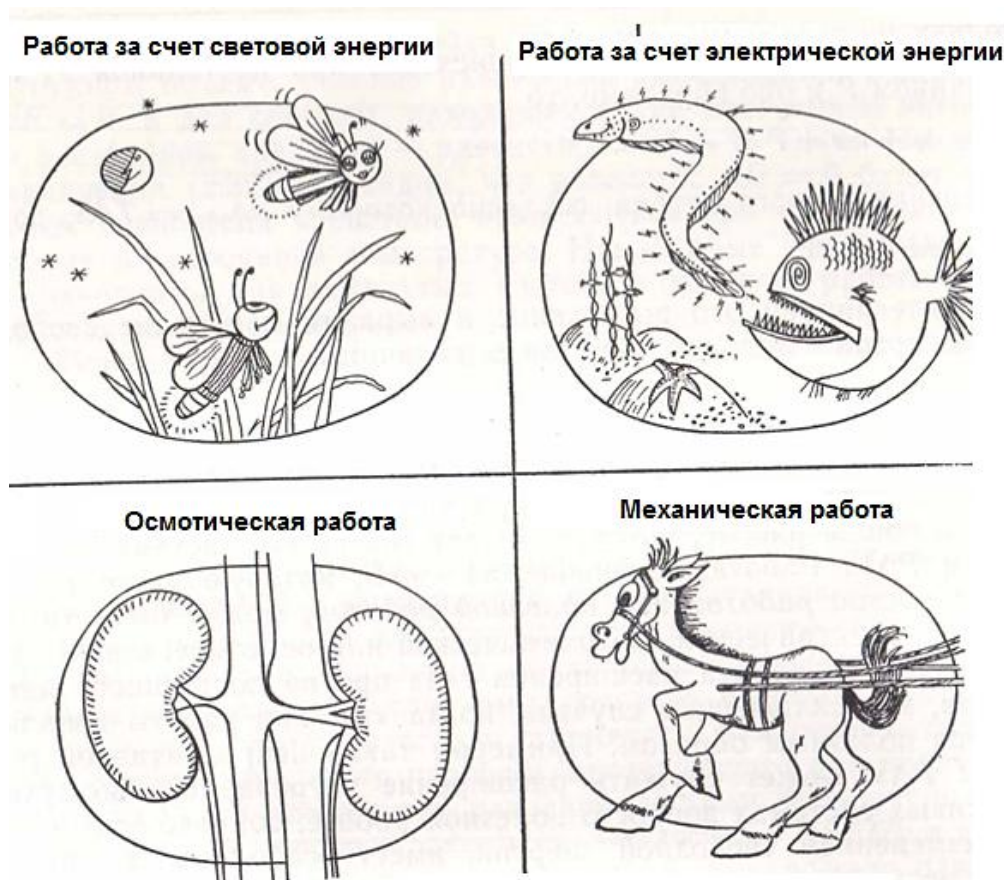


Рис. 10. Некоторые результаты полезной работы в живых системах (В. Уильямс, Х. Уильямс, 1976 г.)

2. По величине и знаку термодинамических потенциалов  $dG$  и  $dF$  можно судить о направленности процессов. Если для некоторых процессов  $dG$  и  $dF$  снижаются ( $dG < 0$  и  $dF < 0$ ), то такие процессы являются самопроизвольными, т.е. энергия для их совершения заложена в градиентах определенных интенсивных параметров и не требуется дополнительного источника энергии. Если же процессы идут с увеличением термодинамических потенциалов  $dG$  и  $dF$  ( $dG > 0$  и  $dF > 0$ ), то они являются несамопроизвольными и требуют поглощения дополнительной энергии из окружающей среды.

3. При достижении термодинамического равновесия свободная энергия Гиббса и свободная энергия Гельмгольца стремятся к минимальным значениям.

### 1.2.10. Применение термодинамических потенциалов. Химический потенциал. Изменение стандартной свободной энергии и константа равновесия

Рассмотренные нами представления равновесной термодинамики, в частности, функции состояния, можно применять для анализа ситуаций, которые с некоторыми ограничениями соответствуют реальным процессам в живых системах.

В биологических системах преимущественно используется свободная энергия Гиббса, так как процессы происходят преимущественно при постоянном давлении.

Рассмотрим еще один термодинамический потенциал – химический потенциал  $\mu$ , который представляет собой изменение любой термодинамической функции  $U$ ,  $H$ ,  $G$ ,  $F$ , отнесенное к количеству молей вещества:

$$\mu_i = \left( \frac{\delta U}{\delta n_i} \right) = \left( \frac{\delta H}{\delta n_i} \right) = \left( \frac{\delta G}{\delta n_i} \right)_{T,p} = \left( \frac{\delta F}{\delta n_i} \right)_{T,V}$$

В случае изменения энтропии:

$$\mu_i = -T \left( \frac{\delta S}{\delta n_i} \right)$$

Другими словами, химический потенциал можно определить как энергию, которую нужно затратить, чтобы добавить в систему еще одну частицу.

Как говорилось ранее, все функции состояния системы являются полными дифференциалами, поэтому для свободной энергии Гиббса можно записать:

$$dG = \left( \frac{\delta G}{\delta p} \right)_{T,n_i} dp + \left( \frac{\delta G}{\delta T} \right)_{p,n_i} dT + \sum \left( \frac{\delta G}{\delta n_i} \right) dn_i$$

Здесь  $n_i$  – число молей,  $i$  – компонента в реакции.

Вспомним, что:

$$G = H - TS \quad \text{или} \quad G = U + pV - TS$$

Продифференцируем это уравнение:

$$dG = dU + d(pV) - d(TS)$$



и получим:

$$dG = dU + pdV + Vdp - TdS - SdT$$

Используя дифференциальную форму первого закона термодинамики,

$$dU = \delta Q + \delta W$$

получим:

$$dG = \delta Q + \delta W + pdV + Vdp - TdS - SdT$$

Если изменение системы обратимо, то согласно второму закону термодинамики:

$$\delta Q - TdS = 0$$

Для случая, когда вся работа совершается за счет расширения газа, т. е. когда:

$$\delta W + pdV = 0$$

получаем уравнение:

$$dG = Vdp - SdT$$

Если система поддерживается при постоянной температуре, т. е.  $dT=0$ , уравнение примет еще более простой вид:

$$dG = Vdp \text{ или } \left( \frac{\delta G}{\delta p} \right)_T = V$$

Аналогично, если система поддерживается при постоянном давлении и  $dp=0$ , то получим уравнение вида:

$$dG = SdT \text{ или } \left( \frac{\delta G}{\delta T} \right)_p = -S$$

Изменение свободной энергии Гиббса с учетом химического потенциала примет вид:

$$dG = Vdp - SdT + \sum_i \mu_i dn_i$$

На практике применяют уравнение Вант–Гоффа, которое позволяет определить изменение стандартной свободной энергии  $\Delta G^o$  благодаря константе равновесия для химических процессов.

Изменение свободной энергии Гиббса зависит от условий протекания химической реакции. Если изменение свободной энергии про-

водят в стандартных условиях (для 1 М водных растворов, при давлении 1 атм, рН=7, и Т=298 К), то эту величину называют **изменением стандартной свободной энергии  $\Delta G^o$** .

Согласно уравнению Вант-Гоффа изменение стандартной свободной энергии и константа равновесия связаны следующим образом:

$$\Delta G^o = -RT \ln K_{равн}$$

Определив экспериментально константу равновесия, можно рассчитать изменение стандартной свободной энергии для данного типа химического процесса.

1.2.11. Термодинамическое равновесие – фундаментальное положение классической термодинамики

Рассмотренные нами положения термодинамики были сформулированы для изолированных и закрытых термодинамических систем.

Все самопроизвольные процессы в системе направлены в сторону равновесного состояния, поэтому очень важной задачей является определение признаков (условий) равновесного состояния, с тем, чтобы определить направление возможного самопроизвольного процесса. Вспомним, что изолированной называют такую систему, которая не обменивается с внешней средой ни энергией, ни веществом.

Следовательно, для такой системы внутренняя энергия и объем постоянны:  $U=const$  и  $V=const$ .

В соответствии со вторым законом термодинамики энтропия изолированной системы стремится к максимуму. В состоянии равновесия энтропия изолированной системы имеет максимально возможное для данной системы значение, т. е. в равновесной изолированной системе  $dS=0$ . Действительно, для изолированной системы  $dU=0$  и  $dV=0$ , и получаем:  $dS \geq 0$ . Таково условие равновесия для изолированной системы.

Здесь знак «>» соответствует неравновесному состоянию системы, а знак равенства – уже достигнутому системой равновесию.

Таким образом, в состоянии равновесия для изолированной системы:

$$S = S_{max}; dS=0; d^2S < 0;$$

последнее соотношение показывает, что в состоянии равновесия энтропия имеет максимум.

Обратимся к термодинамическим потенциалам, которые называют свободной энергией Гиббса  $G$  или Гельмгольца  $F$ .

Вспомним, что свободную энергию Гиббса  $G = H - TdS$  называют изобарно-изотермическим потенциалом, т.к.  $p=const$ ,  $T=const$ . Критерием равновесия системы является  $dG \leq 0$ , т. е. по мере приближения термодинамической системы к состоянию равновесия свободная энергия системы убывает, достигая минимума в состоянии равновесия. Таким образом, в состоянии равновесия  $G=G_{min}$ ;  $dG=0$ ;  $d^2G>0$ .

Аналогичные соображения можно высказать и для свободной энергии Гельмгольца  $F = U - TdS$ , которая является изохорно-изотермическим потенциалом ( $V=const$ ,  $T=const$ ). Критерием равновесия системы является условие  $dF \leq 0$ , т. е. с приближением к состоянию равновесия свободная энергия системы убывает, достигая минимума в состоянии равновесия. Таким образом, в состоянии равновесия  $F = F_{min}$ ;  $dF = 0$ ;  $d^2F > 0$ .

Подводя итог сказанному, можно заключить, что эволюция изолированной или закрытой термодинамической системы, находящейся в неравновесном состоянии, связана с переходом в термодинамическое равновесие, которое характеризуется отсутствием градиентов интенсивных параметров, максимальной энтропией, минимальной свободной энергией, а значит, и неспособностью совершать работу.

### **1.3. Неравновесная линейная термодинамика**

Неравновесная термодинамика изучает системы, в которых происходят необратимые процессы, а сами системы находятся вне термодинамического равновесия, однако силы и скорости происходящих в системах процессов связаны линейно. Возникновение этой области знания связано главным образом с тем, что подавляющее большинство встречающихся в природе систем находятся вдали от термодинамического равновесия.

#### **1.3.1. Термодинамическое равновесие и стационарное состояние**

Термодинамическое равновесие является состоянием системы, в котором параметры состояния не изменяются во времени. В состоянии равновесия система может находиться в течение неограниченного периода времени. При выведении системы из равновесия, она стремится возвратиться к этому состоянию самопроизвольно. Например, если в изолированной системе существует различие концентрации некоторого вещества, т. е. концентрационный градиент, то будет

происходить перемещение вещества из области с большей концентрации в область с меньшей концентрацией до тех пор, пока не установится состояние равновесия, когда концентрация вещества в пределах всей системы будет одинаковой.

Условием нахождения изолированной системы в состоянии равновесия является достижение максимума продукции энтропии. Максимум достигается, когда завершаются односторонние неравновесные процессы и система переходит в равновесное, наиболее вероятное состояние.

Из уравнения Гиббса видно, что рост энтропии сопровождается уменьшением величины свободной энергии:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Соответственно, свободная энергия при достижении системой состояния равновесия будет стремиться к минимуму. В состоянии равновесия в системе прекращаются все процессы, кроме теплового движения молекул, при этом выравниваются все градиенты.

Близким равновесному состоянию и в то же время отличным от него является стационарное состояние (табл. 5). Понятие стационарного состояния используют для описания открытых систем, при котором основные макроскопические параметры системы остаются постоянными.

Таблица 5

*Отличительные признаки стационарного и равновесного состояния*

<b>Равновесное состояние</b>	<b>Стационарное состояние</b>
$G=0, F=0$ (работоспособность системы минимальна)	$G \neq 0, F \neq 0$ (работоспособность системы не минимальна)
$\Delta G=0, \Delta F=0$	$\Delta G \approx 0, \Delta F \approx 0$
$S=\max$	$S < \max$
Отсутствие градиентов в системе	Наличие постоянных градиентов в системе

В отличие от равновесного состояния, где все градиенты отсутствуют, в стационарном состоянии существуют градиенты между отдельными частями системы (т. е. идут химические реакции, диффузия, перенос ионов и другие процессы), но они сохраняют постоянные значения и состояние системы в целом не изменяется.

Пусть система состоит из двух сосудов, соединенных тонким капилляром, пористой стенкой или проницаемой мембраной, и каждый из сосудов находится в равновесии. Поскольку процессы установления равновесия в каждом из сосудов происходят много быстрее, чем между ними, то к такой системе применимы законы термодинамики необратимых процессов. Если они отличаются температурой  $T$  и давлением  $p$ , между ними возникнут потоки массы и энергии. Фиксируя разницу температур, будем наблюдать за системой. Сначала возникнут потоки энергии и массы, потом появятся и перекрестные эффекты (массоперенос из-за  $T$  и теплоперенос из-за  $p$ ). Поток массы вызовет противодействие, которое будет препятствовать этому потоку. Через некоторое время установится режим, когда поток массы прекратится вовсе, будет только поток энергии, поддерживаемый  $T$ . Возникнет стационарное состояние, которое неравновесно, так как в системе остаются части с разными силами давления. Это явление названо термомеханическим эффектом и проверено опытным путем.

В подобных стационарных состояниях характеристики системы не зависят от времени, поэтому постоянна и энтропия  $S$ . Но она все время возникает, поскольку потоки и силы в системе отличны от нуля.

Полная энтропия будет постоянна только при поступлении в систему извне отрицательной энтропии или негэнтропии, которая компенсирует производство энтропии внутри системы (более подробное описание обмена системы энтропией с внешней средой будет рассмотрено ниже):

$$\frac{d_i S}{dt} = -\frac{d_e S}{dt}$$

Тогда полное изменение энтропии равно 0 или  $\frac{dS}{dt} = 0$

1.3.2. Термодинамика открытых систем. Динамика энтропии в открытых системах. Уравнение Пригожина и его анализ. Скорость продукции энтропии

Если в открытой системе проходят необратимые процессы, тогда изменение энтропии представляется как:

$$dS = \frac{\partial Q}{T} + \frac{\partial Q_i}{T},$$

где  $-\partial Q_i$  — теплота, возникающая в самой системе за счет необратимых процессов. Следовательно, общее изменение энтропии в открытой системе, обменивающейся с внешней средой энергией и веществом, можно представить как:

$$dS = \frac{\partial Q}{T} + \frac{\partial Q_i}{T} = d_e S + d_i S$$

Пригожин предложил разбить общее изменение энтропии на два слагаемых:

$$dS = d_e S + d_i S,$$

где  $d_e S$  — изменение энтропии за счет обмена энергией и веществом с внешней средой;  $d_i S$  — изменение энтропии за счет протекающих в системе необратимых процессов.

Согласно второму закону термодинамики  $d_i S \geq 0$ . Для адиабатических изолированных систем  $d_e S = 0$ , тогда  $dS = d_i S \geq 0$ . Уравнение Пригожина позволяет решить вопрос применимости второго закона термодинамики к открытым системам. Согласно второму закону термодинамики:  $dS > 0$ .

Второй член уравнения  $d_i S$  всегда положителен, за исключением термодинамического равновесия, когда он обращается в нуль. Для изолированной системы ( $d_e S = 0$ ) состояние равновесия соответствует состоянию с максимумом энтропии. В стационарном состоянии, если  $dS = 0$ , то  $d_e S = -d_i S$ . Величина  $d_e S$ , характеризующая обмен веществом и энергией открытой системы с окружающей средой, может быть как больше, так и меньше нуля.

В результате возможно осуществление нескольких вариантов:

- 1) если  $d_e S > 0$ , то и  $dS > 0$ ;
- 2) если  $d_e S < 0$ , а  $|d_e S| < |d_i S|$ , то  $dS > 0$ ;
- 3) если  $d_e S < 0$ , а  $|d_e S| > |d_i S|$ , то  $dS < 0$ .

Последний вариант является лишь кажущимся отклонением от второго закона термодинамики, так как процесс обмена  $d_e S < 0$  идет заведомо против градиента и осуществляется за счет внешних сил, т. е. работа совершается над системой. При этом система становится более упорядоченной. По предположению Шрёдингера (1944 г.) этот

эффект может объяснить организацию живых систем в ходе развития. Примером процессов, сопровождающихся снижением продукции энтропии, является явление тепловой эффузии газов, описанной в 1934 г. Мартином Кнудсенем и получившее название эффекта Кнудсена. Явление тепловой эффузии заключается в перетекании через поры разреженного газа, находящегося при постоянном давлении, в направлении от более низкой к более высокой температуре, что сопровождается уменьшением энтропии системы.

Вклад в продукцию энтропии дают только необратимые процессы, такие как теплопроводность, диффузия, химические реакции.

Важнейшим достижением термодинамики открытых систем было введение понятия времени, что позволило рассматривать скорость изменения энтропии.

Скорость продукции энтропии для открытой системы запишется как:

$$\frac{dS}{dt} = \frac{d_e S}{dt} + \frac{d_i S}{dt}$$

Общая скорость продукции энтропии равна сумме потока энтропии через открытую систему  $\frac{d_e S}{dt}$  и скорости продукции энтропии в системе  $\frac{d_i S}{dt}$  в результате необратимых процессов.

### 1.3.3. Понятие обобщенной силы и потока

Прежде, чем продолжить описание изменения энтропии в открытой системе, введем понятия обобщенной силы и обобщенного потока. Термодинамика необратимых процессов использует величины скоростей процессов, или обобщенных потоков  $J$ , и обобщенной силы  $X$  – «причины», вызывающей потоки.

Простейшим примером может служить теплопроводность. Закон Фурье утверждает, что поток тепла пропорционален градиенту температуры:

$$\frac{dQ}{dt} = -kS \frac{dT}{dx},$$

где  $S$  – площадь поверхности, через которую происходит теплообмен;  $k$  – коэффициент теплопроводности;  $\frac{dT}{dx}$  – градиент температуры.

Следовательно, градиент температуры есть та сила ( $X$ ), которая создает поток тепла ( $J$ ). По определению, и поток и силы в состоянии теплового равновесия равны нулю.

В зависимости от рассматриваемого процесса в роли обобщенной силы могут выступать разность потенциалов  $\Delta\varphi$  (для электрических явлений), градиент концентрации  $\frac{dc}{dx}$  (для процесса диффузии), сила  $F$  (в механических явлениях), сродство реакции  $A$  (для химических реакций). В роли потоков, соответственно, выступают плотность электрического тока  $j_e$ , скорость переноса вещества  $\frac{dm}{dt}$ , скорость перемещения тела  $\frac{dx}{dt}$ , скорость химической реакции.

1.3.4. Принцип локального равновесия. Удельная диссипативная функция

Если система находится в неравновесном состоянии, то для описания необратимых процессов, протекающих в ней, систему можно разделить на множество подсистем таким образом, что каждая подсистема, выделенная в элементарном объеме, находится в состоянии равновесия. Например, молекулы газа распределены между неодинаково нагретыми плоскостями. Процесс теплопроводности крайне медленный, газ находится в неравновесном состоянии, однако где-то в системе будет малая область с локальным равновесием. Приведенный принцип носит название принципа локального равновесия.

Понятие локального равновесия вводят при медленном изменении внешнего воздействия и для времени, большего характерного времени элементарного процесса, формирующего равновесие. Таким образом, принцип локального равновесия ограничивает число систем, доступных термодинамическому рассмотрению.

Дополнительно вводится понятие локальной скорости продукции энтропии  $\sigma$  в элементарном объеме  $dV$ .

Тогда скорость продукции энтропии запишется как:

$$\frac{dS_i}{dt} = \int_V \sigma \cdot dV$$

Так как  $d_i S \geq 0$ , то и локальная скорость продукции энтропии  $\sigma \geq 0$ .

Приведенная функция универсальна для всех термодинамических процессов.



Рассмотрим скорость продукции энтропии на примере системы, в которой протекают химические реакции. В этом случае изменение массы  $i$ -го компонента химической реакции запишется как:

$$dm_i = \nu_i M_i d\xi,$$

где  $\nu_i$  – стехиометрический коэффициент;  $M_i$  – молекулярная масса;  $\xi$  – степень прохождения реакции – изменение количества молей вещества, приведенное к стехиометрическому коэффициенту.

Найдем количество молей  $i$ -го вещества  $dn_i$ :

$$dn_i = \frac{dm_i}{M_i} = \nu_i d\xi$$

Продифференцируем энтропию по  $n_i$ :

$$d_i S = \frac{\partial S}{\partial n_1} dn_1 + \dots + \frac{\partial S}{\partial n_i} dn_i = \sum_i \frac{\partial S}{\partial n_i} dn_i$$

Химический потенциал записывается как:

$$\mu_i = -T \cdot \frac{\partial S}{\partial n_i}$$

Тогда:

$$d_i S = -\frac{1}{T} \sum_i \mu_i dn_i = -\frac{1}{T} \sum_i \mu_i \nu_i d\xi$$

Если  $\sum_i \mu_i \cdot \nu_i = A$  – сродство химической реакции, то:

$$d_i S = \frac{A}{T} \cdot d\xi \geq 0$$

Запишем выражение скорости продукции энтропии:

$$\frac{d_i S}{dt} = \frac{A}{T} \cdot \frac{d\xi}{dt} = \frac{A}{T} \cdot \nu,$$

где  $\nu$  – скорость химической реакции.

Перенесем температуру в левую часть и получим:

$$T \cdot \frac{dS_i}{dt} = A \cdot \nu$$

Правая часть данного выражения представляет собой произведение силы, вызывающей химическую реакцию (сродство реакции  $A$ ) и следствия действия этой силы (скорость реакции  $\nu$ ).

В общем случае данное выражение записывается как произведение обобщенной силы  $X$  на обобщенный поток  $J$  и называется **диссипативной функцией**:

$$JX = T \cdot \frac{dS_i}{dt} = T \cdot \sigma$$

Если в открытой системе протекает  $k$  процессов, диссипативная функция равна:

$$T\sigma = \sum_K X_K \cdot J_K$$

Диссипативная функция отображает также изменение мощности на входе и выходе системы:

$$T \frac{d_i S}{dt} = N_{ex} - N_{вх} = JX$$

Например, при перемещении тела на расстояние  $x$  под действием силы  $F$  выполняется механическая работа:  $W = F \cdot x$ .

Мощность процесса:

$$N = \frac{W}{t} = F \cdot \frac{x}{t} = F \cdot v$$

где  $t$  – время действия силы;  $v$  – скорость перемещения тела. В полученном выражении  $F$  – это сила, под действием которой совершается процесс, а  $v$  – следствие действия этой силы, т. е. поток. Само уравнение мощности есть не что иное, как выражение диссипативной функции.

Другой пример – изменение мощности при прохождении электрического тока:

$$N = \Delta\varphi \cdot I,$$

где  $I$  – сила тока (поток),  $\Delta\varphi$  – разность потенциалов (сила).

Таким образом, диссипативная функция является универсальной характеристикой процессов.

В любой открытой системе, преобразующей энергию, мощность на входе превышает мощность системы на выходе, что является следствием преобразования части энергии в тепловую энергию и последующего ее рассеяния. Другими словами, в открытой системе протекание термодинамических процессов всегда сопровождаются диссипацией (рассеянием энергии). Диссипативная функция  $T \cdot \sigma = 0$  только в случае идеальных обратимых процессов.

### 1.3.5. Принцип взаимности Онзагера

Поток  $J$  всегда зависит от силы  $X$ . Отражая функциональную зависимость, предположим, что:

$$J = f(x) \text{ или } J(x)$$

Функцию всегда можно разложить в ряд Маклорена вблизи равновесия (когда  $x=0$ ):

$$J(x) = J(0) + \frac{J'(0)}{1!} \cdot x + \frac{J''(0)}{2!} \cdot x^2 + \dots + \frac{J^N(0)}{N!} \cdot x^N$$

Ограничиваясь вторым слагаемым ряда (членами высшего порядка можно пренебречь) и считая, что  $x=0$  – отражает точку равновесия в ней, с учетом того, что вблизи равновесия  $J(0)=0$  и, обозначив  $J'(0)=L$ , получим:

$$J(x) = LX$$

Таким образом, вблизи равновесия, возможна линейная связь между потоком и силой (поэтому эту термодинамику называют линейной), а коэффициент  $L$  – феноменологическим коэффициентом.

В любой биологической системе постоянно протекают множество процессов, каждый под действием своей силы  $X$ .

Для простоты рассмотрим два процесса:

$$J_1 = L_{11}X_1 \text{ и } J_2 = L_{22}X_2$$

Естественно, что они влияют друг на друга:

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

Л.Онзагер применил принцип взаимности, который в линейной термодинамике гласит, что  $L_{12} = L_{21}$ ,

$$\text{а так как } J_k = \sum_n L_{kn} X_n,$$

$$\text{тогда и } L_{kn} = L_{nk}.$$

Если подставить это уравнение в формулу диссипативной функции, получим основное феноменологическое уравнение линейной неравновесной термодинамики:

$$T\sigma = \sum_{k,n} L_{kn} X_k X_n$$

### 1.3.6. Теорема Пригожина. Устойчивость стационарного состояния

В теореме рассматривается основное свойство стационарного состояния, основной критерий его установления, связанный с состоянием энтропии.

Пусть в системе протекают два необратимых процесса:  $J_1$  и  $J_2$ .

Локальная скорость продукция энтропии для этих процессов складывается из них:

$$\frac{dS_i}{dt} = \sigma = J_1 X_1 + J_2 X_2 > 0$$

Два сопряженных потока (пусть теплоты и вещества) взаимодействуют через коэффициенты:

$$J_1 = L_{11} X_1 + L_{12} X_2 \text{ — поток теплоты,}$$

$$J_2 = L_{21} X_1 + L_{22} X_2 \text{ — поток вещества.}$$

Тогда с учетом принципа Онзагера ( $L_{12} = L_{21}$ ):

$$\frac{dS_i}{dt} = \sigma = L_{11} X_1 + L_{12} X_2 \cdot X_1 + L_{21} X_1 + L_{22} X_2 \cdot X_2 = L_{11} X_1^2 + L_{12} X_2 X_1 + L_{21} X_1 X_2 + L_{22} X_2^2 = L_{11} X_1^2 + 2L_{12} X_1 X_2 + L_{22} X_2^2 > 0$$

Теперь исследуем на экстремум величину  $\sigma$  в стационарном состоянии (поток вещества  $J_2=0$ ). Для этого находим частную производную от  $\sigma$  по  $X_2$  при  $X_1=\text{const}$ .

$$\frac{\partial \sigma}{\partial X_2} = 2L_{22} X_2 + 2L_{21} X_1 = 2 L_{22} X_2 + L_{21} X_1 = 2J_2 = 0$$

Так как в стационарном состоянии все потоки равны нулю, исследуемая функция имеет экстремум.

Для определения знака экстремума берем вторую производную от  $\sigma$  по  $X_2$  при  $X_1=\text{const}$  и она равна:

$$\frac{\partial^2 \sigma}{\partial X_2^2} = 2 L_{22} \text{ ,}$$

а с учетом того, что все коэффициенты  $L$  больше нуля, то это минимум.

Таким образом, функция, которая всегда  $\frac{dS_i}{dt} \geq 0$ , имеет минимум.

**Теорема Пригожина утверждает, что скорость продукции энтропии внутри открытой системы в стационарном состоянии положительна и минимальна из всех возможных значений.**

Она характеризует эволюцию открытой системы вблизи равновесия.

В равновесной термодинамики известен принцип Ле-Шателье: всякая система, находящаяся в состоянии равновесия и отклонившаяся от него под действием внешнего возмущения, стремится самопроизвольно вернуться в равновесное состояние за счет изменения пара-

метров в направлении, противоположном тому, которое вызвало возмущение.

Если разложить энтропию в ряд Маклорена вблизи равновесия:

$$S = S_{\max} + \partial S + \frac{1}{2} \partial^2 S + \dots,$$

то член первого порядка  $dS \rightarrow 0$ , и устойчивость равновесного состояния будет определяться знаком второго члена ( $\partial^2 S$ ).

В закрытой системе:

$$d_i S > 0,$$

$$S_i \rightarrow \max \Rightarrow \partial^2 S < 0,$$

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{d}{dt} (\partial^2 S) = \frac{d_i S}{dt} = \sum_n J_n X_n > 0$$

Система переходит в термодинамическое равновесие. Чем больше полученное значение, тем система устойчивее.

В открытой системе:

$$\frac{d_i \sigma}{dt} < 0,$$

$$\sigma \rightarrow \min.$$

(локальная продукция энтропии стремится к нулю).

Вблизи равновесия:

$$\frac{1}{2} \cdot \frac{d}{dt} (\sigma^2 S) = \sum_n \partial J_n \cdot \partial X_n > 0.$$

Чем больше  $\sum_n \partial J_n \cdot \partial X_n > 0$ , тем устойчивее стационарное состояние системы (этот, по сути, избыток производства энтропии и представляет собой удельную диссипативную функцию  $\psi$ , отражая диссипацию части энергии в тепло. Если этого избытка нет, то стационарное состояние системы неустойчивое).

Стремление открытой системы к стационарному состоянию

$\frac{d\psi}{dt} \leq 0$  отражает так называемый **принцип минимума продукции энтропии**: если открытая система выведена из стационарного состояния в результате внешнего воздействия, в ней возникают силы, которые будут так изменять процессы, чтобы локальная продукция энтро-

пии  $\sigma$  приняла исходное значение (состояние наименьшей диссипации энергии).

#### **1.4. Нелинейная неравновесная термодинамика**

Большинство процессов в биологических системах происходят в условиях, далеких от равновесия, когда отсутствуют линейные связи между потоками и силами. Описанием таких процессов и занимается нелинейная неравновесная термодинамика.

##### **1.4.1. Термодинамический критерий эволюции открытых систем.**

##### **Локальное уменьшение энтропии. Гипотеза Пригожина–Виам**

Напомним, что в равновесной термодинамике критерием направленности эволюции термодинамической системы есть увеличение энтропии ( $dS > 0$ ) в изолированной системе и стремление  $S \rightarrow \max$  в термодинамическом равновесии. В линейной неравновесной термодинамике критерием служит уменьшение продукции энтропии в системе ( $d\sigma < 0$ ) и стремление  $\sigma \rightarrow \min$  в стационарном состоянии.

Теорема Пригожина показывает, что в стационарном состоянии диссипация свободной энергии происходит с меньшей скоростью, чем в любых других состояниях. Это означает, что в стационарном состоянии свободная энергия системы расходуется наиболее экономно и поэтому требуется минимальная компенсация ее затрат. Другими словами, КПД системы в стационарном состоянии максимален.

Важно заметить, что теорема Пригожина справедлива только для таких состояний, которые мало отличаются от стационарных. В этом случае скорости всех процессов выражаются линейными уравнениями (уравнениями первой степени), поэтому соответствующие системы называют линейными системами. С учетом этого обстоятельства можно сказать, что **теорема Пригожина дает термодинамический критерий эволюции линейных систем.**

В 1946–1960 гг. Пригожин и Виам попытались распространить этот критерий на эволюцию биологических систем. Согласно предположению этих авторов развитие, рост, старение организма человека и животных представляют собой процесс приближения к конечному стационарному состоянию с минимальной скоростью продукции энтропии.

В онтогенезе это предположение в основном подтверждается. Действительно, у новорожденного основной обмен (а именно он отображает скорость продукции энтропии в организме) характеризу-

ется самыми высокими значениями, а затем в течение жизни его величина неуклонно падает (от 300 кДж м<sup>-2</sup>ч<sup>-1</sup> у новорожденных до 120 кДж м<sup>-2</sup>ч<sup>-1</sup> у людей преклонного возраста) (рис. 11).

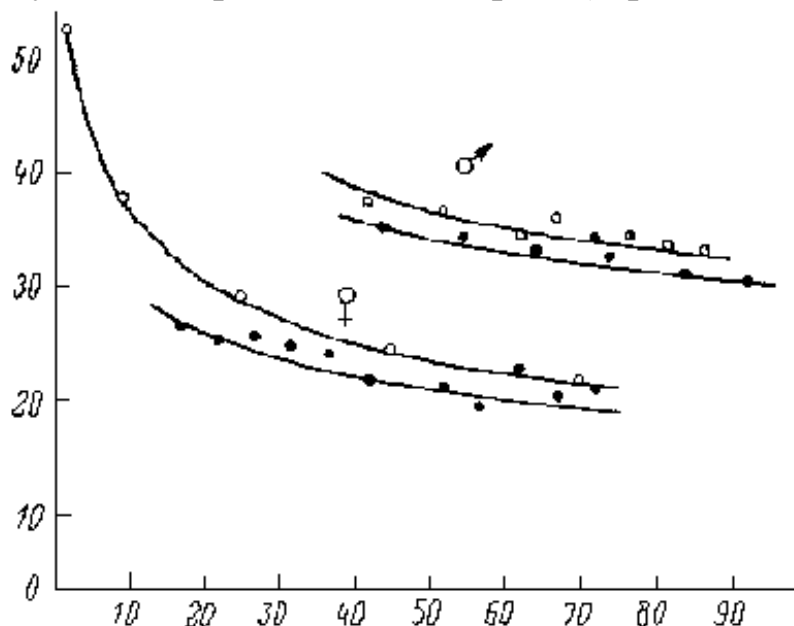


Рис. 11. Изменение основного обмена во время роста и старения людей (Зотин, 1974). По оси ординат — основной обмен, кал·сут<sup>-1</sup>·кг<sup>-1</sup>; по оси абсцисс — возраст, годы

Напротив, при отклонении от стационарного состояния скорость продукции энтропии в организме заметно повышается. Это имеет место в ходе регенерации поврежденных тканей, при реконвалесценции (выздоровлении), при возникновении и развитии злокачественных опухолей. В первых двух примерах продукция энтропии уменьшается по мере нормализации структуры и функции, тогда как при существовании злокачественного новообразования скорость продукции энтропии неуклонно нарастает (рис. 12).

Однако при рассмотрении общего хода эволюции жизни на Земле установлено, что совершенствование живых систем сопровождалось не понижением, а повышением удельной продукции энтропии. Резкие скачки в ее величине приходятся на ароморфозы, но направление этих скачков противоречит гипотезе Пригожина–Виам. Применение теории стационарных состояний (в том числе теоремы Пригожина) к общим проблемам эволюции нельзя считать правомерным, так как суть эволюции не в достижении стационарного состояния биосферы, а в ее непрерывном развитии и совершенствовании.

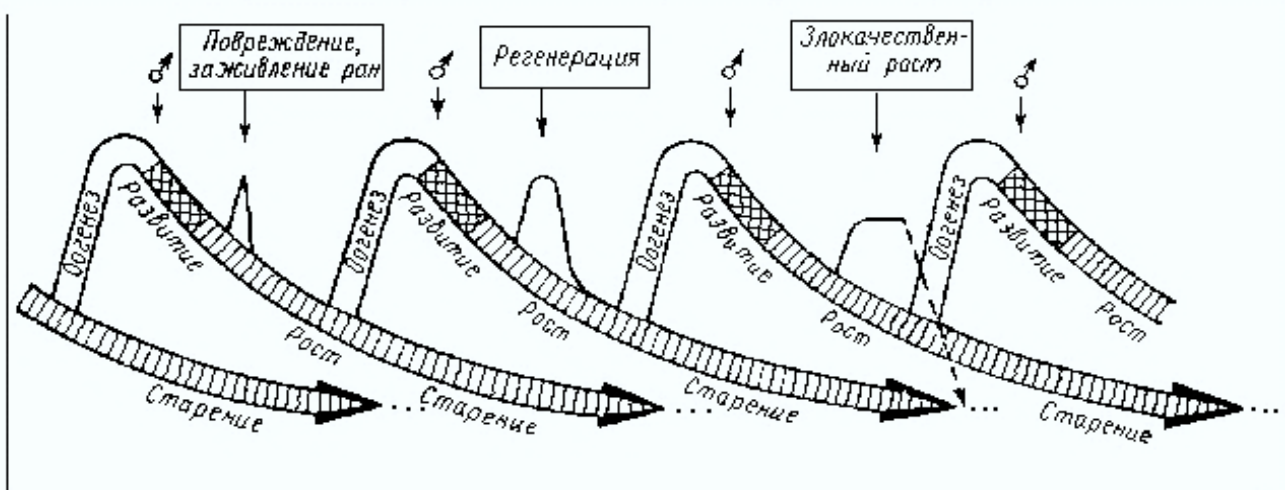


Рис. 12. Схематическое изображение термодинамической теории Пригожина–Виам и ее следствий. По оси ординат – скорость продукции энтропии,  $\text{кал} \cdot \text{ч}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ ; по оси абсцисс – время

Это отражается в том, что, как отдельные организмы, так и их сообщества (популяции, биоценозы) являются существенно нелинейными системами, и поэтому происходящие в них процессы описываются значительно более сложными уравнениями, чем уравнения линейной термодинамики. Нельзя понять эволюцию живых существ только на основании термодинамики, без учета специфических биологических закономерностей. В частности, для победы в борьбе за существование, по-видимому, очень важное значение имеет скорость метаболизма. Те организмы, жизненные процессы которых идут в более быстром темпе, оказываются в более выгодном положении, так как они быстрее реагируют на разнообразные внешние воздействия и в результате быстрее и лучше приспособляются к изменениям окружающей среды. Поэтому для более высокоорганизованных (в эволюционном смысле) классов живых организмов характерна высокая скорость метаболических процессов, а это соответствует высоким значениям удельной продукции энтропии.

Кажущееся противоречие между 2-м законом термодинамики, который, согласно классическим представлениям, устанавливает направление эволюции в сторону увеличения молекулярного хаоса, и эволюцией реальных систем в противоположном направлении считают сейчас устраненным благодаря развитию термодинамики необратимых процессов школой И. Пригожина. В соответствии с принципами неравновесной термодинамики в открытых системах, обменива-



ющихся со средой веществом и энергией, могут происходить процессы самоорганизации.

Для открытых систем, далеких от термодинамического равновесия, когда отсутствуют линейные связи между потоками и силами, не выполняется принцип взаимности Онзагера, и появляется анизотропия свойств. Если равновесные состояния и стационарные состояния вблизи равновесия описываются в терминах экстремумов некоторых термодинамических потенциалов, то для описания систем, далеких от равновесия, таких потенциалов найти не удастся. Вблизи равновесия описание систем производится через средние физические величины, а флуктуации рассматриваются как спонтанные отклонения от средних. Вдали же от равновесия именно флуктуации определяют значения средних.

И. Пригожиным и его школой было сформулировано общее свойство открытых систем, далеких от равновесия; их способность к самоорганизации, причем именно неравновесность служит источником упорядоченности.

#### 1.4.2. Диссипативные структуры, их признаки и механизмы образования

Структуры, возникающие в процессе самоорганизации, были названы диссипативными, и для их образования необходим рассеивающий (диссипативный) фактор. Диссипативные структуры появляются в открытых колебательных системах, обменивающихся с внешней средой не только энергией, но и веществом. Запасенная в них энергия способна высвободиться, в частности, при поступлении в систему слабых возбуждений (флуктуаций), а ответ системы на это возбуждение может быть непредсказуемо сильным. Диссипативные структуры «живут» (в системном смысле) за счёт использования отторгнутой энергии внешней среды для собственных нужд.

Открытая нелинейная система в ситуации критической неравновесности способна порождать «чудо создания порядка из хаоса», менять сам тип своего поведения. В ней могут формироваться новые динамические состояния, названные И. Пригожиным **диссипативными структурами**. Если процесс диссипации (диффузия, молекулярный хаос) ведет равновесную систему к хаосу, то в неравновесных системах он приводит, напротив, к возникновению новых структур, так как устраняет все неустойчивые состояния. Согласно И. Приго-

жину, **диссипативность** – фактор «естественного отбора», разрушающий все, что не отвечает тенденциям развития, «молоток скульптора», которым тот отсекает все лишнее от глыбы камня, создавая скульптуру.

В настоящее время развивается новое направление науки – синергетика, которая объясняет образование и самоорганизацию моделей и структур в открытых системах, далеких от термодинамического равновесия. В диссипативной структуре между частицами устанавливаются дальнедействующие корреляции, меняется тип поведения – частицы начинают вести себя согласованно, когерентно, происходит синхронизация пространственно разделенных процессов. Порядок в синергетике понимается как макроскопическая упорядоченность при сохранении микроскопической молекулярной разупорядоченности, то есть порядок на макроуровне вполне мирно уживается с хаосом на микроуровне.

Диссипативная структура – важнейшее и относящееся к числу наиболее общих и сложных понятий макромира. Примерами могут служить турбулентность и ячейки Бенара, электрические токи и лазеры, все виды биологических и технических (например, автомобиль и компьютер) структур. Без этого понятия невозможно объяснить и описать изменчивость и эволюцию окружающего макромира.

В природе существуют два принципиально различных типа структур. Структуры первого типа формируются на основе сил связи. Их называют **силовыми** или **статическими** (жесткими) структурами. Типичными примерами таких структур являются кристаллы и молекулы, в том числе биологические макромолекулы. Для разрушения структур этого типа необходимо совершить работу против сил связи.

Структуры второго типа формируются на основе потоков энергии, локализованных потенциальными барьерами, которые создаются структурами первого типа. Структуры второго типа – это **диссипативные структуры Пригожина**. Для их разрушения необходимо превышение диссипации потоков энергии (диссипации кооперативной кинетической энергии) над производством кооперативной энергии. Среди структур второго типа особой сложностью отличаются биологические структуры, в них на структурах первого типа записана информация (молекулы ДНК). Эти диссипативные структуры спо-

собны к воспроизводству, а через бифуркации и естественный отбор к сложной эволюции.

Согласно положениям нелинейной неравновесной термодинамики, необходимым условием самоорганизации открытых диссипативных систем является наличие в них сильной неравновесности. Другими словами, диссипативные структуры должны находиться вдали от термодинамического равновесия, а потоки и силы в них связаны нелинейными уравнениями.

Всякая неравновесность состояния термодинамической системы вызвана какой-либо разностью потенциалов (разность давлений, температур, разность химических потенциалов, разность энергетических уровней). Уже в разности потенциалов, в наличии потенциальной энергии и заложена самоорганизация, заложены условия возникновения кооперативного (связанного) движения. Если в термодинамической системе есть неравновесность, т.е. разность потенциалов, то в этой системе имеется градиент потенциальной энергии. Если в системе есть градиент потенциальной энергии, то в этой системе действует сила, имеющая направление против градиента потенциальной энергии:  $F = -grad\Delta\varphi = -gradE_n = -\frac{dE_n}{dr}$ ,

где  $E_n$  – потенциальная энергия, запасенная в системе,  $E_n = \Delta\varphi$  ;

$F$  – сила, действующая в системе;

$r$  – расстояние, на котором имеется разность потенциалов  $\Delta\varphi$ .

Если в динамической системе (в системе, где частицы имеют возможность перемещаться) действует сила, то она вызывает ускоренное движение массы в соответствии с основным законом динамики:  $F = m \cdot a$ .

Так как разность потенциалов действует на всю многочастичную систему, то и сила действует на систему в целом, вызывая коллективное совместное движение частиц диссипативной системы. Потенциальная энергия, являющаяся источником неравновесности, не может быть ни направленной, ни хаотической, это энергия положения частиц системы. У потенциальной энергии нет результирующего импульса, но потенциальная энергия может преобразовываться в кинетическую. Когда идет преобразование потенциальной энергии (разности потенциалов, неравновесности) в кинетическую энергию, то здесь возможны два варианта. В первом случае возникает кинетическая энергия общего переноса по направлению общего градиента потен-

циальной энергии (газовый поток при разности давлений, тепловой поток через теплопроводную стенку или в термопаре при разности температур, электрический ток при химической разности потенциалов в аккумуляторной батарее) с  $M_{рез.} > 0$  и тогда говорим о самоорганизации. Второй вариант: кинетическая энергия выделяется с  $M_{рез.} = 0$ , т. е. в хаотической форме при химических реакциях горения, когда нет общего, выделенного направления, так как нет общего градиента потенциальной энергии.

Таким образом, самоорганизация диссипативных структур проявляется в возникновении термодинамических потоков массы и энергии, электромагнитных потоков Умова–Пойнтинга, имеющих результирующий импульс, отличный от нуля. Потоки же возникают под действием сил, порождаемых градиентом потенциальной энергии термодинамической системы вследствие ее неравновесного состояния.

В макросреде (сплошной среде), являющейся совокупностью огромного (несчётного) числа корпускул, может формироваться только четыре вида макроскопических потоков энергии в зависимости от свойств среды и природы разности потенциалов:

- 1) гидродинамический поток, когда разность потенциалов вызвана перепадом давлений или высот; частным случаем является звуковой поток, когда происходит объёмное сжатие упругой среды;
- 2) фононный тепловой поток, когда разность потенциалов вызвана перепадом температур в кристаллическом теле;
- 3) поток заряженных частиц (электрический ток), вызванный разностью электрических потенциалов;
- 4) электромагнитный фотонный поток частиц (частным случаем является лазер), вызванный разностью потенциалов различных уровней энергии в атоме.

Именно эти четыре вида потоков энергии лежат в основе всех многочисленных, в том числе и очень сложных диссипативных структур.

Возникновение диссипативных структур носит пороговый характер: переход в новое состояние происходит при критическом значении некоторого параметра (обозначим его  $\lambda$ ), отвечающего точке бифуркации (рис. 13).

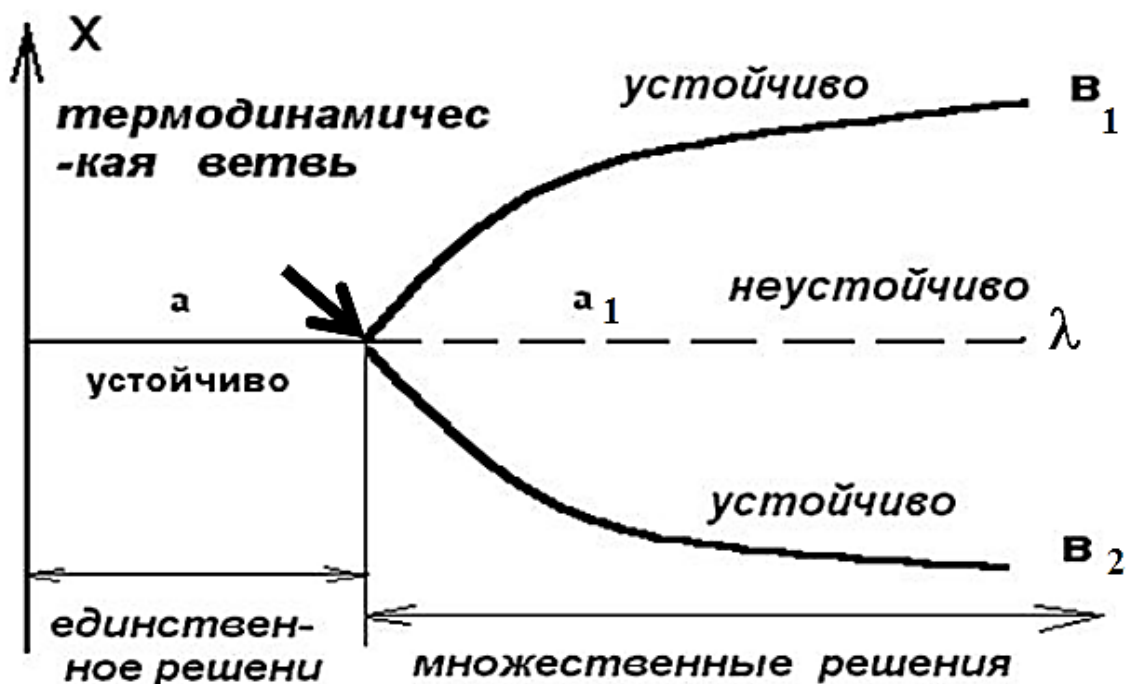


Рис. 13. Бифуркационная диаграмма:  $a$  – устойчивая часть термодинамической ветви,  $a_1$  – неустойчивая часть термодинамической ветви;  $v_1, v_2$  – диссипативные структуры, рожденные в сверхкритической области

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что диссипативные структуры образуются в открытых системах, далеких от термодинамического равновесия, в результате флуктуации до макроскопического уровня; их самоорганизация происходит в результате экспорта энтропии; возникновение пространственного или временного порядка аналогично фазовому переходу; переход в упорядоченное состояние диссипативной системы происходит в результате неустойчивости предыдущего неупорядоченного состояния при критическом значении некоторого параметра  $\lambda$ , отвечающим точке бифуркации; в точке бифуркации невозможно предсказать, в каком направлении будет развиваться система, станет ли состояние хаотическим или она перейдет на новый, более высокий уровень упорядоченности.

В заключение следует сказать, что в системах, где возможно формирование диссипативных структур, второе начало не нарушается. Оно лишь проявляется в более общем виде, уточняя условия структурирования системы. А именно, стационарная неравновесная система, имеющая диссипативную структуру, должна потреблять отрицательную энтропию. Э. Шрёдингер красочно охарактеризовал эту ситуацию как «добывание упорядоченности из окружающей среды». Закон возрастания энтропии продолжает работать. Если диссипатив-

ные структуры возникают как очаги внутри большой изолированной системы, то суммарная энтропия будет возрастать. Более того, в расширенной системе, включающей диссипативные структуры, скорость возникновения энтропии выше за счет интенсивной генерации энтропии в структурных очагах.

Совместимость второго начала термодинамики со способностью к самоорганизации – одно из крупнейших достижений современной термодинамики. Существование диссипативных структур, образно говоря, «легализовало» существование жизни. И. Пригожин пишет: «Жизнь больше не выглядит как островок сопротивления второму началу термодинамики или как деятельность каких-то демонов Максвелла. Она возникает теперь как следствие общих законов физики с присущей ей специфической кинетикой химических реакций, протекающих в далеких от равновесия условиях. Благодаря этим специальным кинетическим законам потоки энергии и вещества создают флуктуационный и структурный порядок в открытых системах».

#### 1.4.3. Виды диссипативных структур, примеры

Классическими примерами диссипативных структур являются такие явления, как турбулентное движение, образование ячеек Бенара в подогреваемой снизу жидкости, «химические часы» (реакция Белоусова–Жаботинского) и др.

Рассмотрим в качестве примера переход ламинарного течения в турбулентное на примере течения обычной воды. При термодинамическом равновесии вода находится в покое (скорость движения равна нулю). Равновесие нарушается, например, при создании градиента давления. Вода начнет перемещаться в сторону меньших давлений, как в трубе при напоре. До некоторой критической скорости течения будет ламинарным, то есть вода будет перемещаться как бы слоями, параллельными направлению течения. В этом случае потоки и термодинамические силы связаны линейными соотношениями. Если скорость движения воды  $V$  превысит некоторое критическое значение  $V_k$ , то картина движения жидкости изменится: поток станет турбулентным. В этом состоянии, соответствующем большим отклонениям от равновесия, необходимо учитывать нелинейность, вызванную резко возросшими диссипативными процессами.

Проблема перехода к турбулентности в гидродинамических течениях – одна из самых трудных проблем в классической физике, до

сих пор нет надежного количественного описания возникновения турбулентности.

Одна из самых красивых картин возникновения турбулентности предложена академиком Л.Д. Ландау в 1944 г. Зарождение турбулентности по мере увеличения скорости или числа Рейнольдса происходит, согласно Ландау, следующим образом. По определению, число Рейнольдса:

$$Re = \frac{VL}{\eta},$$

где  $\eta$  – коэффициент вязкости, деленный на плотность, а  $L$  – характерный линейный размер, фигурирующий в задаче.

С увеличением числа Рейнольдса при превышении порогового значения критической скорости или критического числа  $Re_{кр}$  некоторые из малых возмущений, которые всегда существуют вследствие флуктуаций, перестают затухать. Система теряет устойчивость и переходит в новый периодический режим. Говорят о первой бифуркации (бифуркации Хопфа). При дальнейшем увеличении числа Рейнольдса новый периодический режим опять становится неустойчивым, возникают незатухающие колебания, по крайней мере, еще с одной частотой и т.д. Ландау предположил, что если двигаться от стационарного течения при малых  $Re$  в область увеличения  $Re$ , то «интервалы между числами Рейнольдса, соответствующими последовательному появлению новых частот, быстро сокращаются. Что касается вновь появляющихся движений, то они имеют все более мелкие масштабы». Таким образом, согласно схеме Ландау, турбулентность есть результат последовательной потери устойчивости течений с менее сложной структурой с формированием течений с более сложной структурой.

Другим примером формирования диссипативной структуры являются ячейки Бенара. Ячейки Бенара (рис. 14) – это стационарная ячеистая конвекция, которая устанавливается в жидкости меж двух плоскостей при наличии градиента температур.

Рассмотрим механизм образования ячеек Бенара в жидкости. Ячейки Бенара в неравновесной термодинамике играют исключительную роль, поскольку в этом явлении отчетливо проявляются все основные черты термодинамики необратимых процессов.



*Рис. 14. Картина стационарных ячеек Бенара в сравнении с картиной, которую можно наблюдать на поверхности рек*

Если слой жидкости сильно нагреть, то возникает разность (градиент) температур  $\Delta T$  между нижней и верхней поверхностями. Такой температурный градиент называется инверсным, так как жидкость у нижней поверхности вследствие теплового расширения имеет меньшую плотность, чем вблизи верхней поверхности. Из-за наличия силы тяжести и архимедовой выталкивающей силы такая система оказывается неустойчивой, поскольку легкий нижний слой и тяжелый верхний стремятся поменяться местами. Однако, вследствие вязкости жидкости при небольших градиентах температуры движение не возникает и тепло передается только путем теплопроводности. Лишь при достижении критического значения температурного градиента появляется конвекционный поток, обладающий характерной структурой в виде шестиугольных ячеек. Внутри ячеек жидкость поднимается вверх, а по краям опускается вниз. Экспериментально наблюдать эффект Бенара можно, например, с помощью следующего простого устройства: на сковородку диаметром около 20 см, подогреваемую снизу горячей водой, наливается слой минерального или растительного масла толщиной примерно 0,5 см. Чтобы увидеть потоки в жидкости, к маслу подмешиваются мелкие алюминиевые опилки, равномерно распределенные в объеме жидкости. При достижении критического градиента в жидкости возникают потоки и образуются красивые шестиугольные ячейки.

По сравнению со слабо неоднородным распределением параметров в покоящейся жидкости конвекционные ячейки являются более высоко организованной структурой, возникающей в результате коллективного движения молекул в жидкости. Поскольку система обменивается со средой только теплом и в стационарных условиях полу-



чает (при температуре  $T_1$ ) такое же количество тепла  $q$ , что и отдает (при температуре  $T_2 < T_1$ ), то выходит, что система отдает энтропию среде:

$$\Delta S = q \frac{1}{T_1} - q \frac{1}{T_2} < 0$$

Иными словами, внутренняя структура или самоорганизация поддерживается за счет поглощения отрицательной энтропии. По предложению Бриллюэна отрицательная энтропия называется негэнтропией.

Ячейки Бенара, если говорить упрощенно, как бы в миниатюре воспроизводят условия, необходимые для существования жизни на Земле. Земля получает высококачественную энергию от Солнца, перерабатывает энергию, что сопровождается ростом энтропии, и выбрасывает ее в космическое пространство вместе с наработанной энтропией. Именно это обстоятельство обеспечивает жизнедеятельность на Земле.

#### 1.4.4. Гипотеза А.И. Зотина об источниках энергии для создания диссипативных структур

Порядок и переподчинение ему поведения компонентов системы при определённых условиях обеспечивает формирование диссипативных структур. Классические примеры тому: больцмановский принцип упорядоченности термодинамических систем первого рода (замораживание системы) или реакция Белоусова–Жаботинского, представляющей второй род упорядоченности.

Согласно гипотезе А.И. Зотина (рис. 15), в открытой системе, далёкой от равновесия и имеющей большую продукцию энтропии, не вся энергия диссипации одновременно покидает пределы системы (т. е. в организме не вся энергия сразу преобразуется в тепловую и в такой форме рассеивается в окружающей среде).

Та часть энергии диссипации, которая временно удерживается открытой системой, обеспечивает созидание диссипативных структур. Автор этой гипотезы предложил уравнение, описывающее поведение нелинейной неравновесной открытой термодинамической системы:

$$\Delta Q = (\Delta d) + (\Delta u)$$

В этом уравнении величина  $\Delta d$  характеризует быструю диссипацию свободной энергии, а величина  $\Delta u$  представляет временно

удерживаемую организмом часть энергии, которая необходима для созидания диссипативных структур. Автор гипотезы признается, что физический смысл связываемой диссипации пока не ясен. По мнению С.С. Васильева,  $\Delta u$  – результат задержки свободной энергии при межмолекулярном переносе возбужденных «пи»-электронов в электрон-транспортных цепях организма.

Системы фотосинтеза и митохондриального дыхания могут рассматриваться как молекулярные колебательные контуры с высоким коэффициентом полезного действия, т. е. с очень малыми тепловыми потерями.

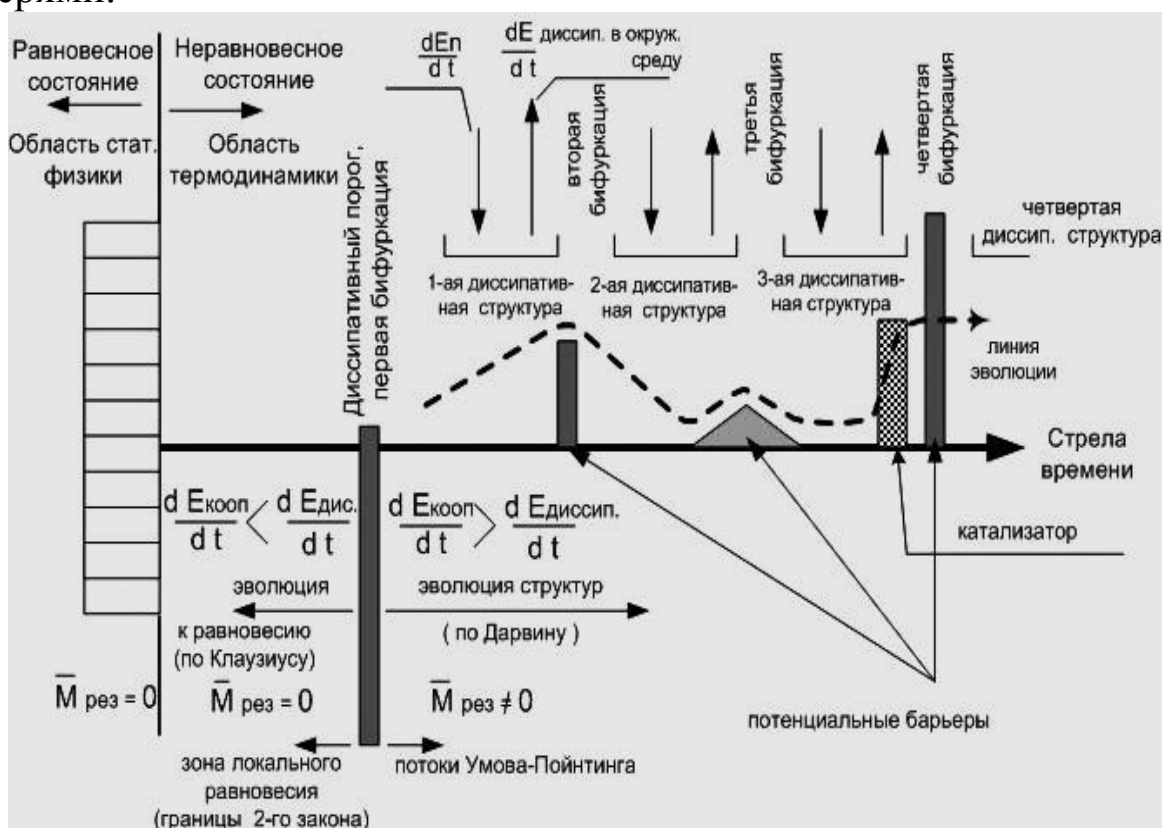


Рис. 15. Принципиальная схема эволюции неравновесных диссипативных систем (Зотин А.И., 1980)

Завершая рассмотрение гипотезы А.И. Зотина, В.О. Самойлов подчёркивает, что «механизмы созидания диссипативных структур относятся к сокровенным тайнам современной науки. В них сочетаются изменчивость и устойчивость, а единство высочайшей изменчивости и надежной устойчивости – характерный признак живых организмов. Весьма вероятно, что через созидание диссипативных структур возникла жизнь» (А.И. Зотин, В.О. Самойлов, 2004 г.).

## РАЗДЕЛ 2

# БИОЛОГИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА

### 2.1. Основные понятия химической кинетики. Закон действующих масс

Химическая кинетика или кинетика химических реакций – раздел физической химии, изучающий закономерности протекания химических реакций во времени, зависимости этих закономерностей от внешних условий, а также механизмы химических превращений.

Основные задачи химической кинетики:

- 1) расчет скоростей реакций и определение кинетических кривых, т. е. зависимости концентраций реагирующих веществ от времени (прямая задача);
- 2) определение механизмов реакций по кинетическим кривым (обратная задача).

**Система** – совокупность находящихся во взаимодействии веществ, мысленно (или фактически) обособленная от окружающей среды.

**Фаза** – это часть системы, однородная во всех точках по составу и свойствам и отделённая от других частей системы поверхностью раздела. Вещество может находиться в трёх фазах: жидкой, твёрдой и газообразной.

В зависимости от количества фаз все **системы и реакции в них** делят на гомогенные и гетерогенные. Гомогенные реакции протекают в одной фазе (как правило, газовой). Например, реакция взаимодействия между хлором и водородом, приводящая к образованию хлороводорода (однофазная система):  $Cl_2 + H_2 = 2HCl$ . Гетерогенные реакции протекают на поверхности раздела фаз. Примерам гетерогенной реакции может служить реакция горения, протекающая на границе уголь-кислород (система, состоящая из двух фаз):  $C + O_2 = CO_2$ .

Большинство химических реакций состоит из нескольких стадий, называемых **элементарными реакциями**. Под элементарной реакцией обычно понимают единичный акт образования или разрыва химической связи, протекающий через образование переходного комплекса. Число частиц, участвующих в элементарной реакции, называют молекулярностью реакции (рис. 16).

Элементарные реакции бывают только трех типов:

- мономолекулярные ( $A \rightarrow P$ ;  $A \rightarrow P + Q$ ),
- бимолекулярные ( $2A \rightarrow P$ ;  $A + B \rightarrow P$ ;  $A + B \rightarrow P + Q$ ),
- тримолекулярные ( $A + B + C \rightarrow P$ ;  $A + B + C \rightarrow P + Q$ ;  $A + 2B \rightarrow P + Q$ )

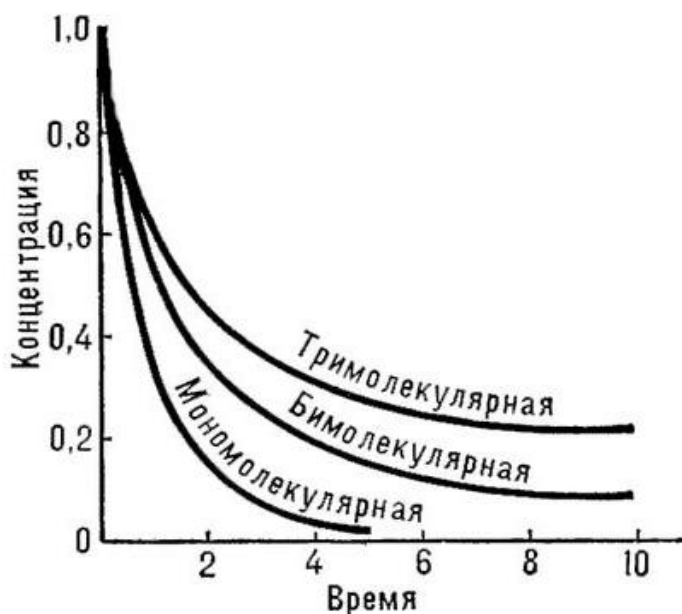
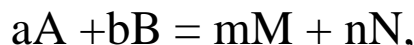


Рис. 16. Изменение концентрации действующих веществ для реакций различной молекулярности с течением времени

**Порядок реакции** – это эмпирическая величина, равная сумме показателей степеней, с которыми концентрации реагентов входят в выражение для скорости реакции. Так, для реакции:



порядок будет равен:  $\eta = a+b$ .

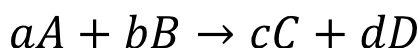
**Реакции нулевого порядка** – это реакции, в которых скорость не зависит от концентраций реагентов и определяется другими лимитирующими факторами, например площадью поверхности катализатора (в реакциях гетерогенного катализа) или поглощением света (в фотохимических реакциях). **Реакции первого порядка** – это реакции, в которых скорость зависит от концентрации только одного реагента в первой степени. Уравнению первого порядка следуют многие химические реакции. Например,  $C_2H_5OH = C_2H_4 + H_2O$ . **Реакции второго порядка** – это реакции, в которых скорость пропорциональна квадрату концентрации отдельного реагента или концентрациям каждого из двух реагирующих веществ в первой степени. Например: 1)  $2HBr = H_2 + Br_2$  или 2)  $CH_3Br + KOH = CH_3OH + KBr$ . **Реакции третьего порядка** – это реакции, в которых скорость может зависеть

от концентрации одного реагента в третьей степени, либо концентрации одного реагента во второй степени и второго реагента в первой степени, либо от концентрации каждого из трех реагентов в первой степени. Исследования кинетики различных взаимодействий показывают, что чаще других встречаются реакции первого, второго и иногда третьего порядков.

Как правило, для большинства простых реакций порядок реакции и её молекулярность совпадают. Но для реакций, протекающих в несколько стадий, порядок реакции определяется экспериментально или на основании сложных математических расчётов.

Основным понятием в химической кинетике является, понятие о скорости реакции. **Скорость химической реакции** определяется количеством вещества, прореагировавшего в единицу времени (вступившего в реакцию или образовавшегося в результате реакции) в единице объема системы (для гомогенной реакции) или на единице площади поверхности раздела фаз (для гетерогенной реакции).

Для реакции



скорость реакции определяется следующим образом:

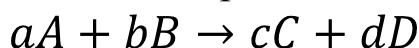
$$v = -\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{b} \frac{d[B]}{dt} = \frac{1}{c} \frac{d[C]}{dt} = \frac{1}{d} \frac{d[D]}{dt},$$

где квадратные скобки обозначают концентрацию вещества (обычно измеряется в моль/л),  $t$  – время;  $a, b, c, d$  – стехиометрические коэффициенты в уравнении реакции.

Скорость реакции зависит от природы реагирующих веществ, их концентрации, температуры, давления, площади поверхности реагирующих веществ и наличия катализатора.

Зависимость скорости реакции от концентрации описывается основным постулатом химической кинетики – **законом действующих масс** (был сформулирован в 1867 г. К. Гульдбергом и П. Вааге). Согласно закону действующих масс скорость химической реакции в каждый момент времени пропорциональна произведению концентраций реагирующих веществ в степенях их стехиометрических коэффициентов.

Для элементарной химической реакции:



Закон действующих масс может быть записан в виде **кинетического уравнения**:

$$v = k[A]^a[B]^b,$$

где  $v$  – скорость химической реакции,  $k$  – константа скорости (не зависит от концентрации и является мерой реакционной способности реагентов при данной температуре);  $a, b$  – стехиометрические коэффициенты.

## 2.2. Кинетика процессов нулевого, первого и второго порядка

### Реакции нулевого порядка

Скорость этих реакций не зависит от концентрации (рис. 17).

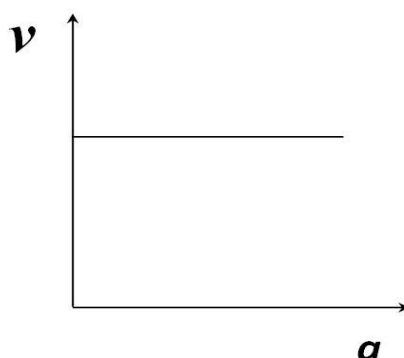
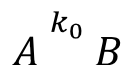


Рис. 17. Зависимость скорости реакции нулевого порядка от концентрации

Реакции нулевого порядка протекают, если: а) концентрация исходного вещества автоматически поддерживается постоянной (например, в насыщенном растворе, находящемся в равновесии с избытком нерастворенного вещества); б) при протекании фотохимических и каталитических реакций, скорость которых определяет количество поглощенного света и количество катализатора.

Для реакции:



основной закон химической кинетики имеет вид:

$$v = \frac{da}{dt} = -k_0 \text{ или } da = -k_0 dt$$

В результате интегрирования получим:

$$da = -k_0 dt$$

$$a = -k_0 t + C,$$

где  $a$  – концентрация вещества А,  $k_0$  – константа скорости реакции,  $C$  – постоянная интегрирования.

Постоянную интегрирования находят из начальных условий, при  $t = 0, a = a_0$ . Тогда  $C = a_0$  и уравнение приобретает вид:  $a = a_0 - k_0 t$

Оно выражает линейную зависимость концентрации от времени и позволяет определить константу скорости как  $k_0 = -tg\alpha$  (рис. 18).

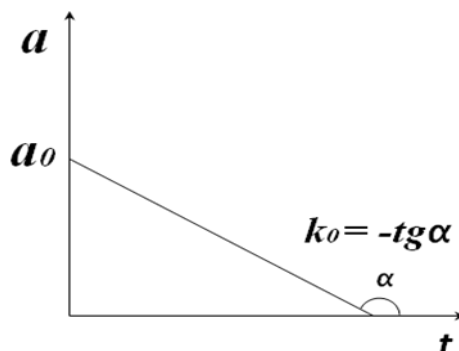


Рис. 18. Зависимость концентрации от времени протекания реакции нулевого порядка

### Реакции первого порядка

В реакциях типа  $A \xrightarrow{k_1} B$  скорость описывается следующим кинетическим уравнением:

$$v = \frac{da}{dt} = -k_1 a$$

В результате интегрирования получим

$$\frac{da}{a} = -k_1 dt, \ln a = -k_1 t + C$$

Постоянная интегрирования при начальных условиях  $t = 0, a = a_0$ , будет равна  $C = \ln a_0$  и уравнение приобретает вид (рис. 19):

$$a = a_0 e^{-k_1 t}$$

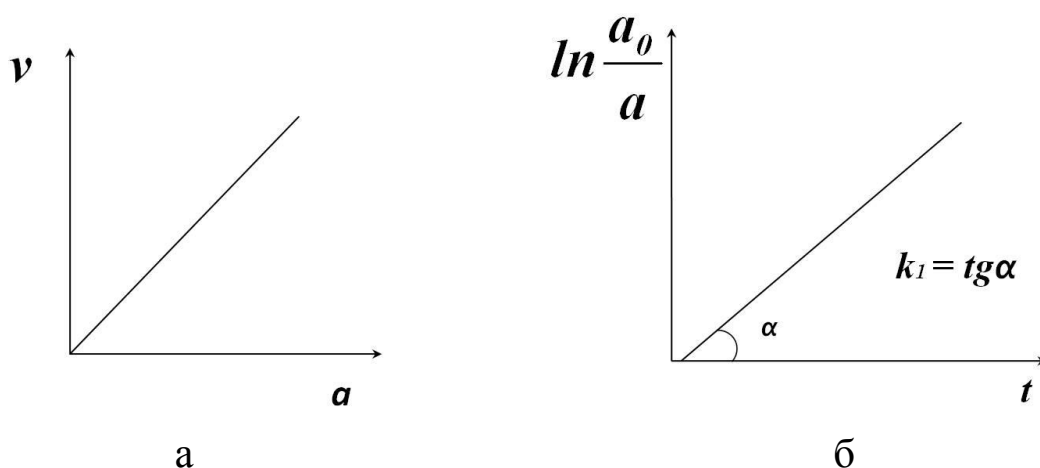


Рис. 19. Кинетика реакции первого порядка:

- а) зависимость скорости реакции от концентрации;
- б) зависимость логарифма концентрации от времени протекания реакции

Примером реакций первого порядка является определение скорости роста численности популяции:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x$$

Тогда численность популяции будет определяться по уравнению:

$$x = x_0 e^{\alpha t},$$

где  $\alpha$  – коэффициент прироста,  $x_0$  – численность популяции в начальный момент времени.

### Реакции второго порядка.

В реакциях типа скорость реакции определяется как:

$$v = \frac{da}{dt} = -k_2 a^2$$

В результате интегрирования получим:

$$\frac{da}{a^2} = -k_2 dt, \quad -\frac{1}{a} = -k_2 t + C$$

Тогда постоянная интегрирования при начальных условиях  $t = 0$ ,  $a = a_0$ , будет равна  $C = -\frac{1}{a_0}$  и уравнение приобретает вид:

$$\frac{1}{a} - \frac{1}{a_0} = k_2 t$$

Линейная зависимость для реакций второго порядка наблюдается в координатах  $1/a - t$ . Тангенс угла наклона равен константе скорости (рис. 20).

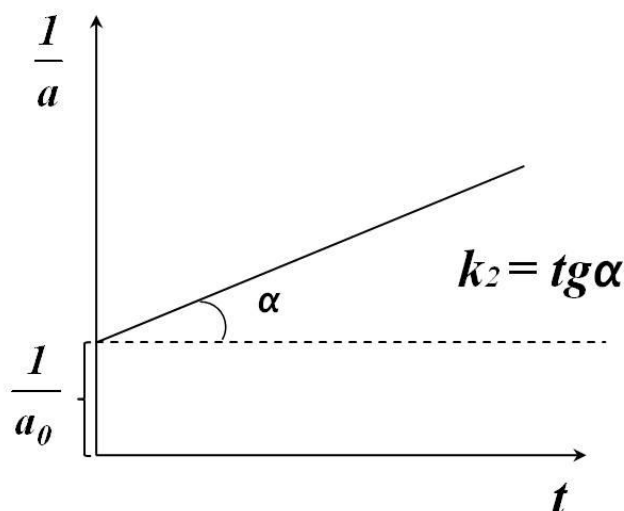


Рис. 20. Временная зависимость концентрации для реакции второго порядка



В реакциях типа  $A + B \xrightarrow{k_2} C$  при условиях  $t = 0, a = a_0, b = b_0$ , а  $x$  – количество каждого вещества, израсходованного за время  $t$  получим:

$$\frac{dx}{dt} = k_2 (a_0 - x)(b_0 - x)$$

$$\frac{dx}{(a_0 - x)(b_0 - x)} = k_2 dt$$

Используя тождество,

$$\frac{1}{(a_0 - x)(b_0 - x)} = \frac{1}{a_0 - b_0} \frac{1}{b_0 - x} - \frac{1}{a_0 - x}$$

Получаем:

$$\frac{1}{a_0 - b_0} \frac{dx}{b_0 - x} - \frac{dx}{a_0 - x} = k_2 dt$$

После интегрирования:

$$\frac{1}{a_0 - b_0} \ln \frac{b_0 - x}{b_0} - \ln \frac{a_0 - x}{a_0} = k_2 t$$

Определим  $C$  при условиях  $t = 0, a = a_0, b = b_0, x = 0$

$$C = \frac{1}{a_0 - b_0} \ln \frac{a_0}{b_0}$$

Преобразуем уравнение и получим:

$$\frac{1}{a_0 - b_0} \ln \frac{b_0 (a_0 - x)}{a_0 (b_0 - x)} = k_2 t \frac{1}{a_0 - b_0} \ln \frac{b_0 (a_0 - x)}{a_0 (b_0 - x)} = k_2 t$$

Тогда:

$$x = \frac{1 - e^{(a_0 - b_0)k_2 t}}{\frac{1}{a_0} - \frac{1}{b_0} e^{(a_0 - b_0)k_2 t}}$$

Примером реакций второго порядка является определение скорости роста клеток:

$$\frac{dN}{dt} = \alpha N$$

Параметр  $\alpha$  не является постоянным, так как клетки не только размножаются, но и гибнут, поэтому:

$$\alpha = \beta - \gamma N,$$

где  $\beta$  и  $\gamma$  – константы.

Тогда скорость роста будет равна:

$$\frac{dN}{dt} = \beta - \gamma N N$$

При  $t \rightarrow \infty$  решение уравнения выглядит следующим образом:

$$N = N_0 \frac{e^{\beta t}}{1 + \frac{\gamma N_0}{\beta} (e^{\beta t} - 1)}$$

### 2.3. Влияние температуры на скорость химических реакций.

#### Энергия активации

Для количественного описания температурных эффектов в химической кинетике используют два основных соотношения – правило Вант–Гоффа и уравнение Аррениуса.

**Правило Вант–Гоффа** заключается в том, что при нагревании на  $10^\circ\text{C}$  скорость большинства химических реакций увеличивается в 2–4 раза (рис. 21). Математически это означает, что скорость реакции зависит от температуры степенным образом:

$$v = v_0 \gamma^{\frac{\Delta t}{10}} \text{ и } \gamma = \frac{k_{t+10}}{k_t},$$

где  $v$  – скорость реакции при  $t_2$ ,  $v_0$  – начальная скорость реакции при  $t_1$ ,  $\gamma$  – коэффициент скорости реакции (принимает значения от 2 до 4),  $\Delta t = t_2 - t_1$ .

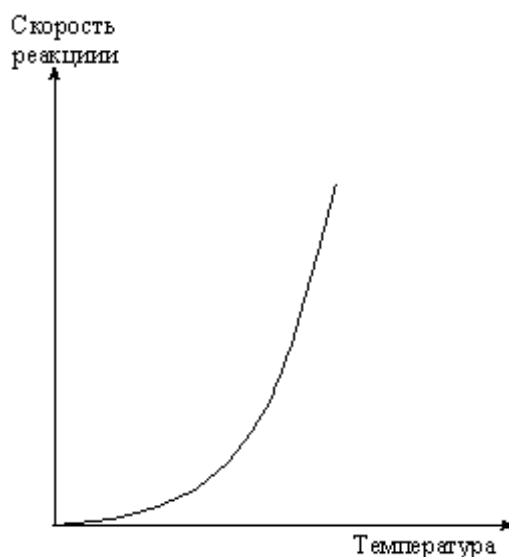


Рис. 21. Зависимость скорости химической реакции от температуры

Правило Вант–Гоффа является весьма грубым и применимо только в очень ограниченном интервале температур.

Гораздо более точным является **уравнение Аррениуса**, описывающее температурную зависимость константы скорости:

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}}$$

Если принять  $A = pz$ , тогда

$$k = pze^{-\frac{E_a}{RT}},$$

где  $k$  – константа скорости химической реакции,  $A$  – предэкспоненциальный множитель (не зависит от температуры, а определяется только видом реакции),  $R$  – универсальная газовая постоянная,  $T$  – температура (в Кельвинах),  $p$  – стехиометрический множитель,  $z$  – число столкновений молекул, частиц в секунду в единице объема,  $E_a$  – энергия активации (зависит от природы реагирующих веществ).

Графически зависимость (рис. 22)  $k(T)$  выглядит следующим образом:

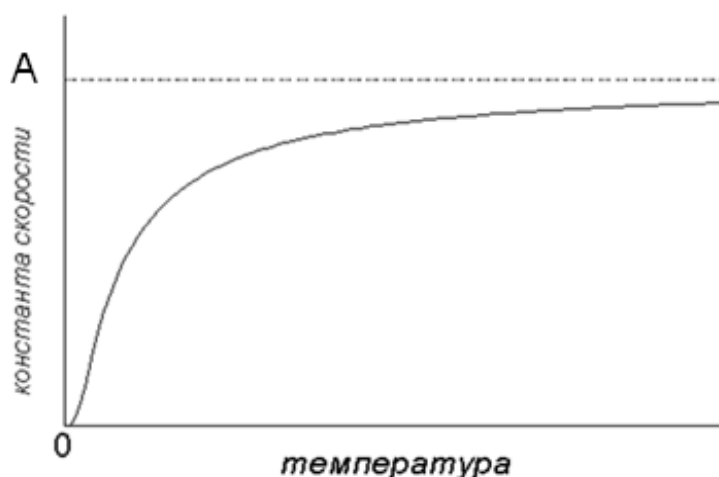


Рис. 22. Зависимость константы скорости химической реакции от температуры

При низких температурах химические реакции почти не протекают:  $k(T) \rightarrow 0$ . При очень высоких температурах константа скорости стремится к предельному значению:  $k(T) \rightarrow A$ . Это соответствует тому, что все молекулы являются химически активными и каждое столкновение приводит к реакции.

Более точно энергию активации определяют по значениям константы скорости при нескольких температурах. Для этого уравнение Аррениуса записывают в логарифмической форме:

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT}$$

и приводят экспериментальные данные в координатах  $\ln k - 1/T$ . Тангенс угла наклона полученной прямой равен  $-E_a / RT$  (рис. 23).

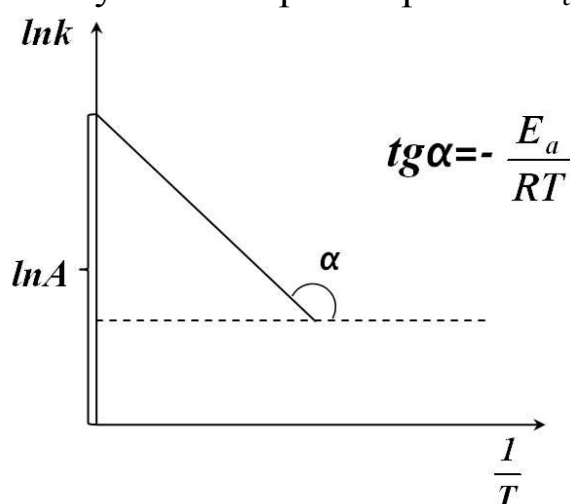


Рис. 23. Зависимость константы скорости химической реакции от температуры в логарифмических координатах

#### 2.4. Определение энергии активации процесса. Теория переходного состояния. Энергетический профиль процесса

Энергия активации химической реакции – минимальное количество энергии, которое необходимо сообщить молекулам реагирующих веществ для осуществления реакции между ними.

В химической модели, известной как теория активных соударений, есть три условия, необходимых для того, чтобы произошла реакция:

- молекулы должны столкнуться. Это важное условие, однако, его недостаточно, так как при столкновении не обязательно произойдёт реакция;
- молекулы должны обладать необходимой энергией (*энергией активации*). В процессе химической реакции взаимодействующие молекулы должны пройти через промежуточное состояние, которое может обладать большей энергией. То есть молекулы должны преодолеть энергетический барьер; если этого не произойдёт, реакция не начнётся;
- молекулы должны быть правильно ориентированы относительно друг друга.

Рассмотрим на основе уравнения Аррениуса реакцию образования йодоводорода. Для осуществления химического превращения молекулы водорода и йода должны столкнуться. Из рисунка 24 вид-

но, что в случае, когда частицы обладают достаточным запасом энергии (кривая *a*), то они, сталкиваясь, переходят в неустойчивое состояние, называемое **переходным состоянием**. В переходном состоянии система находится в течение небольшого ( $10^{-15}$  с) времени. Энергия, которую необходимо затратить, чтобы привести систему в переходное состояние, называется энергией активации. Происходит перераспределение связей между атомами и образование молекулы продукта реакции. При отсутствии достаточного запаса энергии (кривая *б*) превращение не происходит. Отталкивание между электронными облаками молекул вызывает упругий отскок молекул прежде, чем могло бы произойти перераспределение связей. Возрастание потенциальной энергии, показанное на графике, происходит за счет перехода кинетической энергии частиц в потенциальную в момент соударения.

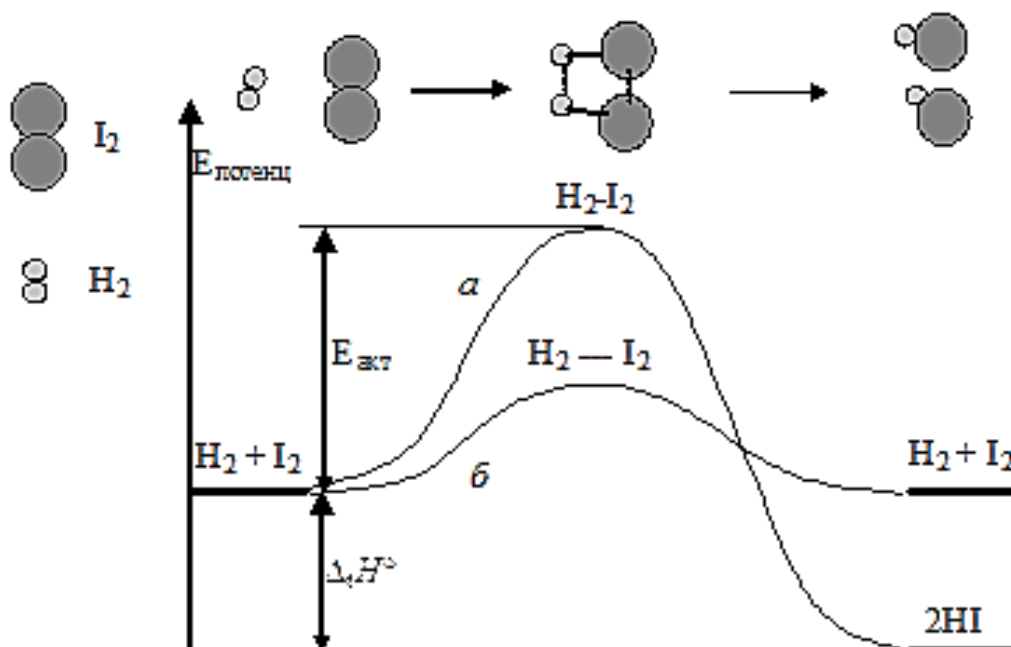


Рис. 24. Энергетический профиль химической реакции

Энергия активации химической реакции зависит от механизма разрыва и образования связей. Она оказывается меньше в согласованном процессе, когда постепенный разрыв имевшихся связей сопровождается постепенным образованием новых.

Существуют вещества, способные уменьшить энергию активации для данной реакции. Такие вещества называют катализаторами. В биологических реакциях в качестве катализаторов выступают ферменты (рис. 25).



Рис. 25. Изменение энергии активации химической реакции в присутствии и отсутствии катализатора

## 2.5. Кинетика ферментативных процессов

### 2.5.1. Особенности реакций с участием ферментов

**Кинетика ферментативных реакций** – это раздел энзимологии, изучающий зависимость скорости химических реакций, катализируемых ферментами, от химической природы реагирующих веществ и факторов окружающей среды.

Скорость ферментативной реакции определяется химическим количеством прореагировавшего субстрата или образовавшегося продукта реакции в единицу времени в единице объема при определенных условиях:

$$V = \frac{\Delta c}{t},$$

где  $V$  – скорость ферментативной реакции,  $\Delta c$  – изменение концентрации субстрата или продукта реакции,  $t$  – время.

Скорость ферментативной реакции зависит от природы фермента, которая определяет его активность. Чем выше активность фермента, тем выше скорость реакции. Активность фермента определяют по скорости реакции, катализируемой ферментом. Мерой активности фермента является одна стандартная единица активности фермента. Одна стандартная единица активности фермента – это такое количество фермента, которое катализирует превращение 1 мкмоль субстрата за 1 минуту.

В процессе ферментативной реакции фермент ( $E$ ) взаимодействует с субстратом ( $S$ ), в результате образуется фермент-субстратный ( $ES$ ) комплекс, который затем распадается с высвобождением фермента ( $E$ ) и продукта ( $P$ ) реакции:



Скорость ферментативной реакции зависит от многих факторов: от концентрации субстрата и фермента, температуры, pH среды, наличия различных регуляторных веществ, способных увеличивать или снижать активность ферментов.

**Ферменты** – это белковые катализаторы, ускоряющие химические реакции в живых клетках. Они обладают всеми свойствами, характерными для белков, и определенными особенностями строения, обуславливающими их каталитические свойства. Ферменты, кроме того, подчиняются общим законам катализа и обладают свойствами, характерными для небиологических катализаторов: ускоряют энергетически возможные реакции, сохраняют энергию химической системы постоянной, не расходуются в процессе реакции.

Для ферментов характерны следующие свойства:

- специфичность: биологическая функция фермента, как и любого белка, обусловлена наличием в его структуре активного центра, с которым взаимодействует определенный лиганд (субстрат);
- каталитическая эффективность: большинство катализируемых ферментами реакций высокоэффективны, они протекают в  $10^8$ – $10^{20}$  раз быстрее, чем некатализируемые реакции. Каждая молекула фермента способна за секунду трансформировать от 100 до 1000 молекул субстрата в продукт;
- конформационная лабильность: каталитическая эффективность фермента, как и любой белковой молекулы, зависит от его конформации и, в частности, от конформации активного центра. В клетках имеются вещества, которые могут вызывать незначительные изменения конформации молекулы фермента за счет разрыва одних и образования других слабых связей; это может вызывать как повышение, так и снижение активности фермента;
- регуляция активности ферментов: среди множества ферментов практически каждого метаболического пути имеются регуляторные ферменты, активность которых может изменяться в зависи-

мости от потребности клетки в конечном продукте метаболического пути;

- оптимальные условия протекания ферментативных реакций: в большинстве тканей ферментативный катализ протекает при температуре 37–38 °С; нормальном атмосферном давлении, рН 6,9–7,7. В отличие от этого для эффективного химического катализа часто требуются высокие температура и давление, а также экстремальные значения рН.

С точки зрения локализации ферментов в клетке их подразделяют на внеклеточные и внутриклеточные. Внеклеточные ферменты выделяются живой клеткой во внешнюю среду, внутриклеточные – находятся либо в клеточных органеллах, либо в комплексе с надмолекулярными структурами. Особую группу ферментов составляют полиферментные комплексы, в состав которых входит ряд ферментов, катализирующих последовательные реакции превращения какого-либо субстрата. Эти комплексы локализованы во внутримолекулярных структурах таким образом, что каждый фермент располагается в непосредственной близости от фермента, катализирующего реакцию в цепи данной последовательности реакций. Благодаря такому расположению ферментов процесс диффузии субстрата и продуктов реакции сводится к минимуму.

Как и другие белки, ферменты имеют 4 уровня структуры, им присущи все физико-химические свойства белков, и лишь одна отличительная особенность – способность ускорять химические реакции.

Ферменты могут быть простыми – однокомпонентными и сложными двухкомпонентными. **Однокомпонентные ферменты** – построены из полипептидных цепей и при гидролизе распадаются только до аминокислот. **Двухкомпонентные ферменты** – состоят из белковой части – апофермента и небелковой части – кофактора. Оба компонента в отдельности лишены ферментативной активности. Только соединившись вместе (холофермент) они приобретают свойства, характерные для биокатализаторов. Роль кофактора может выполнять какой-либо ион ( $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ , реже  $K^+$  и  $Na^+$ ) или органическое соединение (витамины, нуклеотиды). Кофакторы органической природы называются коферментами. Тип связи между кофактором и апоферментом может быть различным. В некоторых случаях они существуют отдельно и связываются только во время проте-



кания реакции; в других случаях кофактор и апофермент связаны постоянно, иногда прочными, ковалентными связями.

### 2.5.2. Модели активного центра фермента. Биофизические основы взаимодействия субстрата с активным центром

**Активный центр ферментов** – это определенный участок белковой молекулы, способный комплементарно связываться с субстратом и обеспечивающий его каталитическое превращение. Структура активного центра сформирована радикалами аминокислот, так же как и в случае активного центра любого белка. В активном центре фермента имеются аминокислотные остатки, функциональные группы которых обеспечивают комплементарное связывание субстрата (участок связывания, якорный участок), и аминокислотные остатки, функциональные группы которых осуществляют химическое превращение субстрата (каталитический участок). В формировании этих участков принимают участие следующие функциональные группы: СООН-группы дикарбоновых аминокислот или концевые группы полипептидной цепи; имидазольная группа гистидина; ОН-группа серина; NH<sub>2</sub>-группа лизина и концевые группы полипептидной цепи; фенольная группа тирозина и гидрофобные остатки алифатических аминокислот (рис. 26).



Рис. 26. Схематичное изображение структуры фермента

В однокомпонентных ферментах активный центр образуется в результате определенной ориентации аминокислотных остатков полипептидной цепи. Обычно в его формировании принимает участие небольшое количество аминокислот, в пределах 12–16. Функциональные группы этих аминокислот могут принадлежать звеньям полипептидной цепи, удаленным друг от друга. Их сближение связано с

формированием третичной структуры ферменты. В двухкомпонентных ферментах активный центр представляет собой комплекс кофактора и некоторых примыкающих к нему аминокислотных остатков.

Строение активного центра определяет субстратную и каталитическую специфичности фермента. Под субстратной специфичностью понимается способность каждого фермента взаимодействовать лишь с одним или несколькими определенными субстратами. Каталитическая специфичность, или специфичность пути превращения субстрата, обеспечивает преобразование одного и того же субстрата под действием разных ферментов. Это обеспечивается строением каталитических участков активных центров соответствующих ферментов.

### Модели активного центра ферментов

**1. Модель «ключ–замок».** В 1890 г. Г.Э. Фишер предположил, что специфичность ферментов определяется точным соответствием формы фермента и субстрата. Такое предположение было названо моделью «ключ-замок» (Нобелевская премия по химии, 1902 г.) Фермент соединяется с субстратом с образованием короткоживущего фермент-субстратного комплекса (рис. 27). В то же время, несмотря на то, что эта модель объясняет высокую специфичность ферментов, она не объясняет явления стабилизации переходного состояния, которое наблюдается на практике.

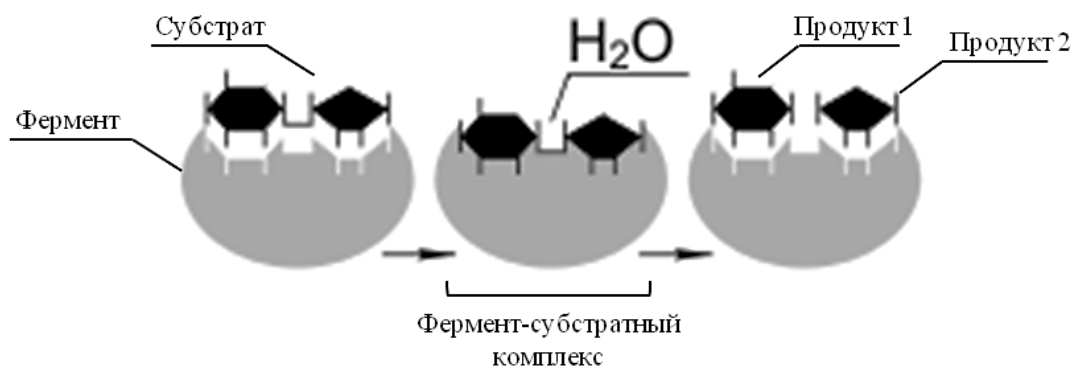


Рис. 27. Схематичное изображение модели «ключ-замок»

**2. Модель «индуцированного соответствия», «рука-перчатка».** В 1958 г. Д. Кошланд предложил теорию структурного «индуцированного соответствия», допускающую высокую конформационную лабильность молекулы фермента и гибкость его активного центра («перчатка»), тогда как субстрат имеет жесткую структуру («рука»). Эта теория была основана на весьма убедительных экспериментах, свидетельствующих о том, что субстрат индуцирует кон-

формационные изменения молекулы фермента таким образом, что активный центр принимает необходимую для связывания субстрата пространственную ориентацию. Иными словами, фермент только в присутствии (точнее, в момент присоединения) субстрата будет находиться в активной (напряженной) Т-форме в отличие от неактивной R-формы (рис. 28). Гипотеза «индуцированного соответствия» предполагает существование между ферментом и субстратом не только пространственной или геометрической комплементарности, но и электростатического соответствия, обусловленного спариванием противоположно заряженных групп субстрата и активного центра фермента.

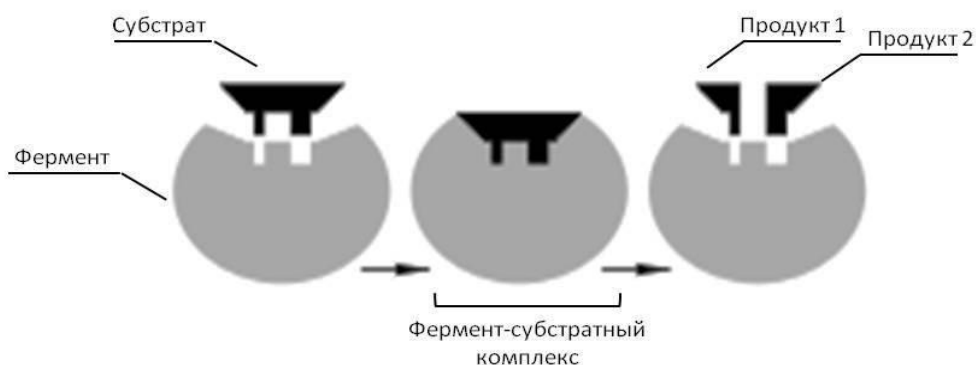


Рис. 28. Схематичное изображение модели «рука-перчатка»

Основные постулаты теории «индуцированного соответствия»:

- 1) до связывания с субстратом фермент находится в «открытой» форме (в которой он может захватить субстрат из воды, но не способен провести его фосфорилирование);
- 2) после связывания с субстратом домены поворачиваются, щель закрывается, вода из нее вытесняется, а все компоненты каталитического центра сходятся вместе: фермент переходит в «закрытую», каталитически-активную форму, но вода вытеснена из активного центра и потому не конкурирует с субстратом за фосфорилирование;
- 3) после каталитического акта фермент снова открывается, и фосфорилированный субстрат уходит.

Индукционное соответствие достигается смещением либо крупных блоков, либо целых белковых доменов, а не полной перестройкой укладки белковой цепи. Эти смещения происходят в основном путем мелких локальных деформаций. Эффективность катализа повышается только за счет конфигурационной энтропии субстрата

(энтропийный катализ). В отличие от модели «ключ-замок», модель индуцированного соответствия объясняет не только специфичность ферментов, но и стабилизацию переходного состояния.

**3. Теория напряжений (модель «дыбы»).** Р. Ламри и Г. Эйринг, Дж.Д. Спайкс предположили, если активный центр фермента жесткий, то субстрат, чтобы он мог с ним связаться, должен претерпеть некоторую деформацию (рис. 29). При этом предполагается, что активный центр устроен так, что в результате деформации молекула субстрата активируется (т. е. приобретает некоторые свойства, важные для образования переходного состояния реакции). В переходном состоянии напряжение концентрируется на атакуемой связи, что и обеспечивает эффективность катализа. Энергия запасается только в субстрате, но не в ферменте. Осуществляется энергетический и энтропийный катализ.



Рис. 29. Схематическое изображение теории напряжений

В противном случае, когда жесткой является молекула субстрата, а конформационно лабилен фермент, схему катализа можно представить так же, как для механизма индуцированного соответствия. Легче всего представить индуцированное субстратом (или, в противном случае, белком) искажение конформации, которое включает сжатие (или растяжение) связей или изменение углов между связями. В общем случае, рассматривая строение молекулы субстрата или белка в более общем виде, под «напряжением структуры» можно понимать также и, например, десольватацию функциональных групп, принимающих участие в химической реакции. В реальных системах ни субстрат, ни фермент не являются жесткими молекулами. Поэтому при связывании претерпевают конформационные изменения, как правило, молекулы обоих реагентов. Это означает, что провести четкую грань между различными механизмами катализа не представляется возможным. Более того, даже обычный механизм ориентации реагиру-

ющих групп в ряде случаев можно трактовать как создание некоторых напряжений в структуре молекул реагентов.

В образовании фермент-субстратных комплексов участвуют водородные связи, электростатические и гидрофобные взаимодействия, а в ряде случаев также ковалентные, координационные связи. Информация о природе связей между субстратом и связывающим участком активного центра фермента может быть получена методами ЭПР и ЯМР, а также методами УФ- и ИК-спектроскопии.

Подобно другим катализаторам, ферменты, с термодинамической точки зрения, ускоряют химические реакции за счет снижения энергии активации. Энергией активации называется энергия, необходимая для перевода всех молекул моля вещества в активированное состояние при данной температуре. Другими словами, это энергия, необходимая для запуска химической реакции, без которой реакция не начинается, несмотря на ее термодинамическую вероятность. Фермент снижает энергию активации путем увеличения числа активированных молекул, которые становятся реакционно-способными на более низком энергетическом уровне (рис. 30).



Рис. 30. Энергетический механизм ферментативной и неферментативной химических реакций: S – исходный субстрат; P – продукт;  $\Delta E_{нф}$  – энергия активации неферментативной реакции;  $\Delta E_{ф}$  – энергия активации ферментативной реакции;  $\Delta G$  – стандартное изменение свободной энергии

На рисунке видно, что ферментативная реакция имеет более низкую энергию активации. Следует отметить, что как катализируемая ферментом, так и не катализируемая им реакция независимо от ее пу-

ти имеет одинаковую величину стандартного изменения свободной энергии ( $\Delta G$ ). Действуя на скорость реакции, ферменты не изменяют равновесия между прямой и обратной реакциями, как и не влияют на величину свободной энергии реакции; они лишь ускоряют наступление равновесия химической реакции.

Зависимость между константой равновесия и изменением свободной энергии реагирующих веществ математически принято выражать уравнением:

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln K,$$

где  $R$  – газовая постоянная;  $T$  – абсолютная температура в Кельвинах;  $\ln K$  – натуральный логарифм константы равновесия;  $\Delta G$  – стандартное изменение свободной энергии, Дж/моль.

Из представленного уравнения вытекает, что при высоком значении  $K$  величина  $\Delta G$  оказывается отрицательной. Подобные реакции сопровождаются уменьшением свободной энергии. При низком значении  $K$  величина  $\Delta G$  оказывается положительной. Если константа равновесия равна единице, то изменение свободной энергии будет равно нулю и реакция легко обратима.

Таким образом, в механизме ферментативного катализа ведущую роль играют промежуточные фермент-субстратные комплексы, образование которых определяется как тонкой трехмерной структурой активного центра, так и уникальной структурной организацией всей молекулы фермента, обеспечивающими высокую каталитическую активность и специфичность действия биокатализатора.

### 2.5.3. Этапы ферментативного катализа

В ходе ферментативного катализа субстрат ( $S$ ), связанный с активным центром фермента ( $E$ ) в фермент-субстратный ( $ES$ ) комплекс, претерпевает химическое превращение в продукт ( $P$ ), который затем высвобождается.

Фермент вступает во взаимодействие с субстратом на очень короткий период, поэтому долгое время не удавалось показать образование такого комплекса. Прямые доказательства существования фермент-субстратного комплекса были получены в лабораториях Д. Кейлина и Б. Чанса. В настоящее время экспериментальные и математические методы кинетики, термодинамики и статической механики химических реакций позволяют определить для ряда ферментативных реакций кинетические и термодинамические показатели, в частности,

константы диссоциации промежуточных фермент-субстратных комплексов, константы скорости и равновесия их образования.

Схематично процесс катализа можно представить следующим образом:



Процесс ферментативного катализа условно можно разделить на этапы (рис. 31):

I. Сближение и ориентация субстрата в области активного центра фермента.

II. Образование фермент-субстратного комплекса ( $ES$ ) в результате индуцированного соответствия.

III. Дестабилизация связей в субстрате и образование нестабильного комплекса фермент-продукт ( $EP$ ).

IV. Распад комплекса фермент-продукт ( $EP$ ) с высвобождением продуктов реакции из активного центра и освобождением фермента.

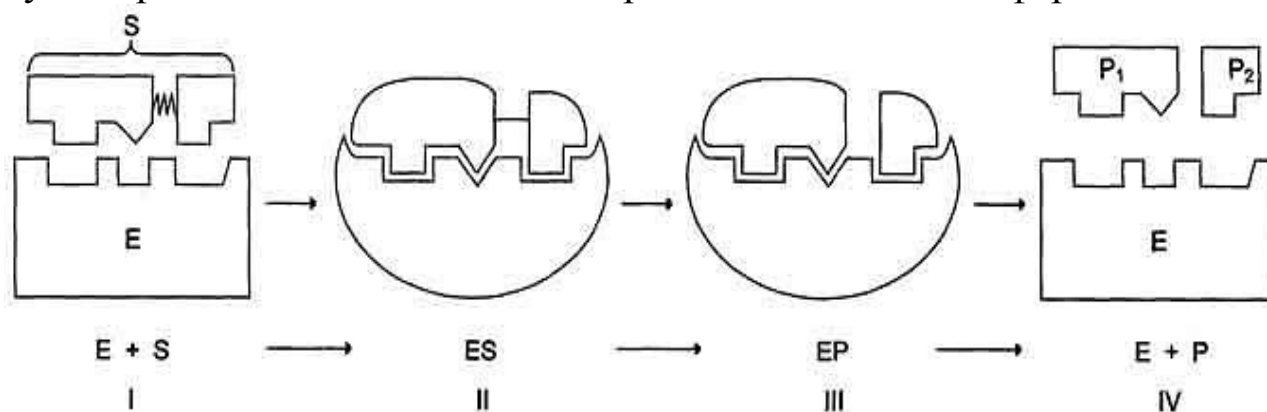


Рис. 31. Этапы ферментативного катализа:

I – этап сближения и ориентации субстрата в активном центре фермента;

II – образование фермент-субстратного комплекса ( $ES$ );

III – образование нестабильного комплекса фермент-продукт ( $EP$ );

IV – высвобождение продуктов реакции из активного центра фермента

Второй этап непродолжителен по времени и зависит от концентрации субстрата и фермента в среде, от скорости диффузии субстрата к активному центру фермента. В образовании комплекса  $ES$  могут участвовать в различных сочетаниях как ковалентные, координационные, ионные связи, так и менее прочные формы связей – электростатическое притяжение полярных групп, Ван-дер-Ваальсовы силы сцепления между неполярными участками молекул, водородные связи. Характер этих связей обусловлен химическими особенностями и

субстрата, и функциональных групп, входящих в активный центр фермента. Третий этап является, собственно, актом катализа, т. е. актом разрыва или образования в субстрате новых связей; она наиболее медленная и лимитирует скорость протекания химической реакции. На этой стадии и происходит снижение энергии активации ферментативной реакции.

На молекулярном уровне более четкое представление о механизме действия ферментов дает **теория кислотно-основного катализа**. Любая реакция, идущая с разрывом ковалентных связей, предполагает участие двух противоположных по характеру электронных компонентов. Электроны разрываемой связи должны оттягиваться к электрофильному компоненту и уходить от нуклеофильного. Реагенты, которые могли бы обусловить такую электронную перестройку - это кислота и основание. Однако в одном и том же растворе создать одновременно высокие концентрации обоих компонентов невозможно, поскольку они нейтрализуют друг друга. В белковой молекуле фермента благодаря закреплению на каталитической площадке электрофильных и нуклеофильных групп не происходит прямой реакции нейтрализации. Это, собственно, и определяет акт катализа. Находясь на определенном расстоянии друг от друга, электрофильные и нуклеофильные группы каталитического участка фермента не только связываются с реагирующими группами субстрата, но и оказывают сильное поляризующее действие на группы субстрата. К этому следует добавить возможность флуктуации зарядов в комплексе  $ES$ , которая создает высокую степень эффективности данной поляризации. Это и является причиной снижения величины энергии активации при ферментативном катализе.

В соответствии с теорией ковалентного катализа некоторые ферменты взаимодействуют со своими субстратами, образуя нестабильные, ковалентно связанные  $ES$ -комплексы. Из этих комплексов в ходе последующей реакции образуются продукты реакции, причем значительно быстрее, чем в случае некатализируемых реакций.

#### 2.5.4. Уравнение Михаэлиса–Ментен

Уже на ранних этапах изучения зависимости скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата была выявлена сложная кинетика этих реакций. На начальных стадиях реакции при низких концентрациях субстрата реакция протекает в соответствии с уравне-



нием первого порядка, а при высоких концентрациях субстрата скорость перестает зависеть от концентрации и переходит в реакцию нулевого порядка (рис. 32).

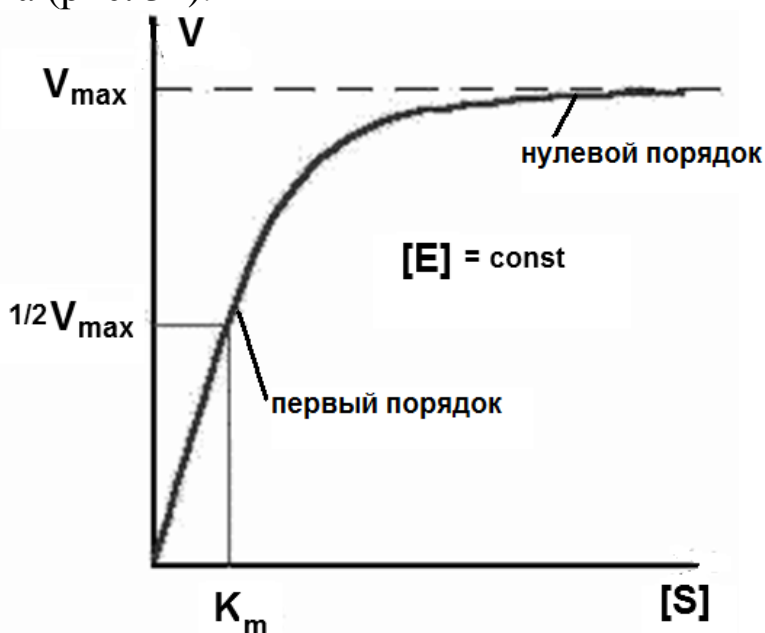


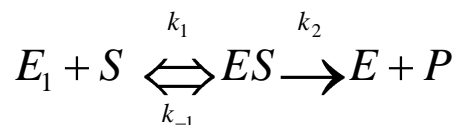
Рис. 32. Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата:  $V_{max}$  – максимальная скорость реакции,  $K_m$  – константа Михаэлиса–Ментен,  $[S]$  – концентрация субстрата,  $[E]$  – концентрация фермента

Один из первых исследователей в области ферментативной кинетики В. Анри предположил, что фермент образует промежуточное соединение или комплекс с субстратом. При высоких концентрациях субстрата весь фермент образует комплекс с субстратом и скорость реакции, достигая максимума, далее не меняется. Другими словами, в ферментативных реакциях лимитирующей стадией является стадия распада фермент – субстратного комплекса.

**Основное уравнение ферментативной кинетики – уравнение Михаэлиса–Ментен**, описывающее зависимость скорости реакции от концентрации субстрата, названо в честь физикохимиков Леонора Михаэлиса и Мод Ментен, опубликовавших в 1913 году статью, в которой они провели математический анализ экспериментальных данных ферментативных реакций.

Простейшая схема ферментативного катализа включает обратимую реакцию образования промежуточного фермент-субстратного комплекса ( $ES$ ) (быстрая стадия) в результате взаимодействия фермента ( $E$ ) с реагирующим веществом (субстратом,  $S$ ) и необратимую

реакцию разрушения этого комплекса с образованием продуктов реакции ( $P$ ) (медленная стадия). Будем считать, что концентрация свободного фермента  $E_1$ , а общая концентрация фермента –  $E$ :



При выводе кинетического уравнения для ферментативной реакции воспользуемся методом стационарного состояния, который основан на трех положениях:

1) в стационарном состоянии скорости образования и расходования  $ES$  равны;

2) весь фермент в условиях насыщающих концентраций субстрата превращается в фермент-субстратный комплекс  $ES$ ;

3) если весь фермент находится в виде  $ES$ , то скорость реакции максимальна и  $V_{max}=k_2[ES]$ .

Запишем кинетическое уравнение для скорости образования и распада фермент – субстратного комплекса –  $V_1$ :

$$V_1 = \frac{d[ES]}{dt} = k_1[E_1][S] - (k_{-1} + k_2)[ES]$$

С учетом допущения №1  $V_1=0$ , тогда можно записать, что:

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E_1][S] - (k_{-1} + k_2)[ES] = 0$$

Применим принцип закрытости системы, из которого следует, что фермент не удаляется и не вносится в сферу реакции. Другими словами, общая концентрация фермента постоянна, но фермент может быть в свободном состоянии и в связанном, т. е. входить в состав фермент – субстратного комплекса.

$$[E] = [E_1] + [ES]$$

Отсюда следует, что концентрация свободного фермента равна:

$$[E_1] = [E] - [ES]$$

Подставим полученное выражение в уравнение (3) и получим:

$$k_1([E] - [ES])[S] - (k_{-1} + k_2)[ES] = 0$$

Выразим из этого уравнения  $[ES]$ :

$$[ES] = \frac{[E][S]}{\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} + [S]}$$

Отношение констант скоростей представим как  $K_M$  константу Михаэлиса:

$$\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_M$$

Запишем скорость ферментативной реакции как скорость образования продукта реакции:

$$V = \frac{d[P]}{dt} = k_2[ES]$$

Подставим выражение для  $[ES]$  и с учетом  $K_M$  получим:

$$V = \frac{d[P]}{dt} = k_2[ES] = \frac{k_2[E][S]}{K_M + [S]}$$

Учтем, что скорость реакции будет максимальной, если весь фермент участвует в образовании фермент – субстратного комплекса. В соответствии с этим запишем  $V_{max} = k_2[E]$ .

Сделав соответствующие замены, получим окончательное выражение для уравнения Михаэлиса–Ментен:

$$V = \frac{d[P]}{dt} = \frac{V_{max}[S]}{K_M + [S]}$$

Чтобы охарактеризовать ту или иную ферментативную реакцию, определяют константу Михаэлиса  $K_M$  и максимальную скорость  $V_{max}$ .

Константа Михаэлиса измеряется в единицах концентрации – моль/л, и колеблется от  $10^{-2}$  до  $10^{-7}$  моль/л. Численно константа Михаэлиса равна концентрации субстрата при скорости, равной половине от максимальной. Если  $V = 1/2V_{max}$ , то  $K_M = [S]$ .

$K_M$  может служить мерой сродства субстрата к ферменту: чем  $K_M$  меньше, тем выше сродство субстрата к ферменту, тем активнее фермент.

### 2.5.5. Способы линеаризации уравнения Михаэлиса–Ментен

Уравнение Михаэлиса–Ментен является уравнением гиперболы, поэтому довольно затруднительно графически найти константы, характеризующие ферментативную реакцию –  $K_M$  и  $V_{max}$ .

В связи с этим применяют приемы, называемые линеаризацией уравнения Михаэлиса–Ментен. Рассмотрим некоторые из них.

#### 1. Уравнение Лайнуивера–Берка

Запишем исходное уравнение в обратных величинах и получим:

$$\frac{1}{V} = \frac{K_M}{V_{max}} \frac{1}{S} + \frac{1}{V_{max}}$$

Две переменные  $V$  и  $[S]$  удобно разделены, если построить график в координатах  $\left(\frac{1}{V}, \frac{1}{[S]}\right)$ , то получим прямую (рис. 33).

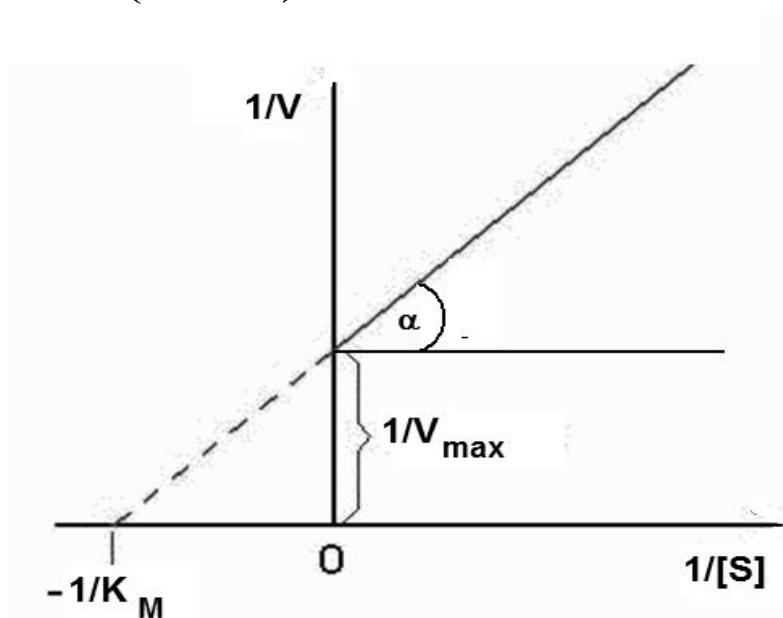


Рис. 33. График Лайнуивера–Берка

Участок, отсекаемый прямой от оси  $Y$  соответствует обратной величине  $V_{max}$ , а по  $tg\alpha$  можно найти  $K_M$ , учитывая, что:

$$tg\alpha = \frac{K_M}{V_{max}}$$

Использование уравнение Лайнуивера–Берка действительно позволяет представить результаты изучения кинетики многих ферментативных реакций в виде прямых линий.

Однако в ряде случаев пользоваться этим уравнением неудобно. Например, могут появиться так называемые экспериментальные аномалии. Если эти аномалии проявляются при низких концентрациях субстрата, то соответствующие точки будут находиться только в правой части графика, построенного в обратных координатах, и не вызовут затруднений при определении констант.

Если же отклонения от линейности обнаружатся при высоких концентрациях субстрата, то соответствующие точки будут находиться рядом с точкой пересечения и возникнут трудности с определением констант. В этом случае используется другая форма уравнения Лайнуивера–Берка.

## 2. Уравнение Лэнгмюра

Чтобы получить это уравнение умножим обе части уравнения Лайнуивера–Берка на  $[S]$ . Получим:

$$\frac{[S]}{V} = \frac{[S]}{V_{\max}} + \frac{K_M}{V_{\max}}$$

На рисунке 34 представлен график Лэнгмюра, построенный в координатах  $\left(\frac{[S]}{V}, [S]\right)$ . Отрезок  $a$ , отсекаемый прямой от оси  $Y$  равен  $K_M/V_{\max}$ , а тангенс угла наклона  $\alpha$ :

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{K_M}{V_{\max}}$$

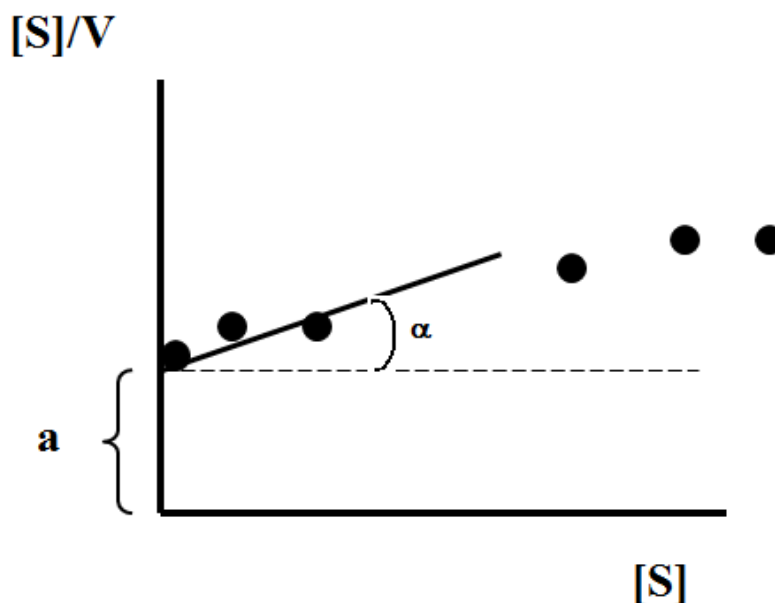


Рис. 34. График Лэнгмюра

### 3. Уравнение Иди–Хофсти.

Это уравнение позволяет избежать таких отклонений от линейности, которые могли быть пропущены в предыдущих уравнениях. Для этого обе части уравнения Лайнуивера–Берка надо умножить на  $(V_{max} \cdot V)$  и провести некоторые преобразования (рис. 35). Получим:

$$V = -K_M \frac{V}{[S]} + V_{max}$$

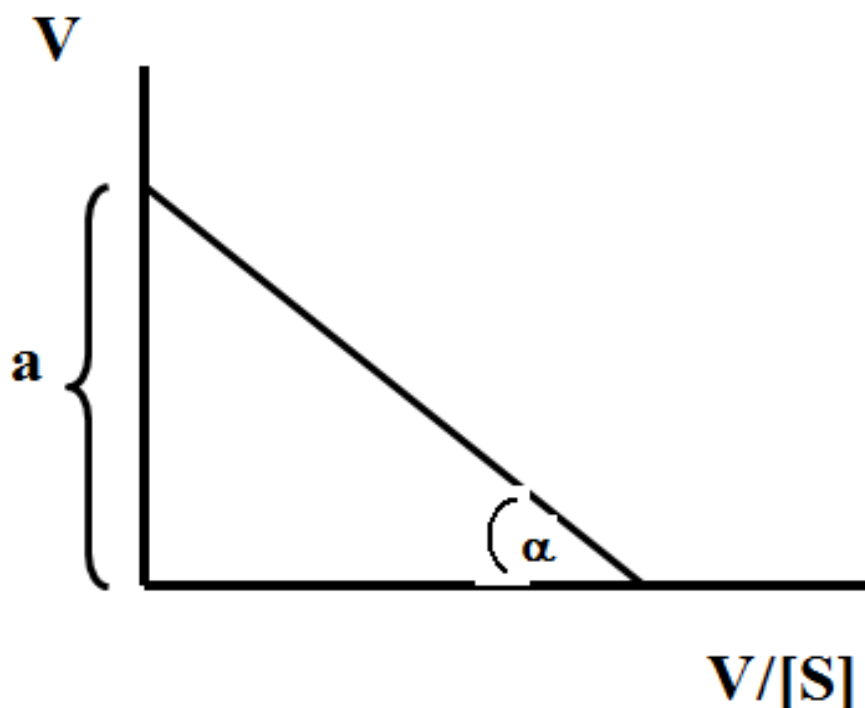


Рис. 35. График Иди–Хофсти

Отрезок  $a$  по оси ординат соответствует  $V_{max}$ , тангенс угла наклона  $\alpha$  позволит определить  $K_M$ :

$$\operatorname{tg} \alpha = -K_M$$

#### 2.5.6. Аллостерические ферменты. Уравнение Хилла.

Аллостерическими называют ферменты, активность которых регулируется не только количеством молекул субстрата, но и другими веществами, называемыми эффекторами. Эффекторы, участвующие в аллостерической регуляции, часто представлены метаболитами именно того пути, регуляцию которого они осуществляют (рис. 36).

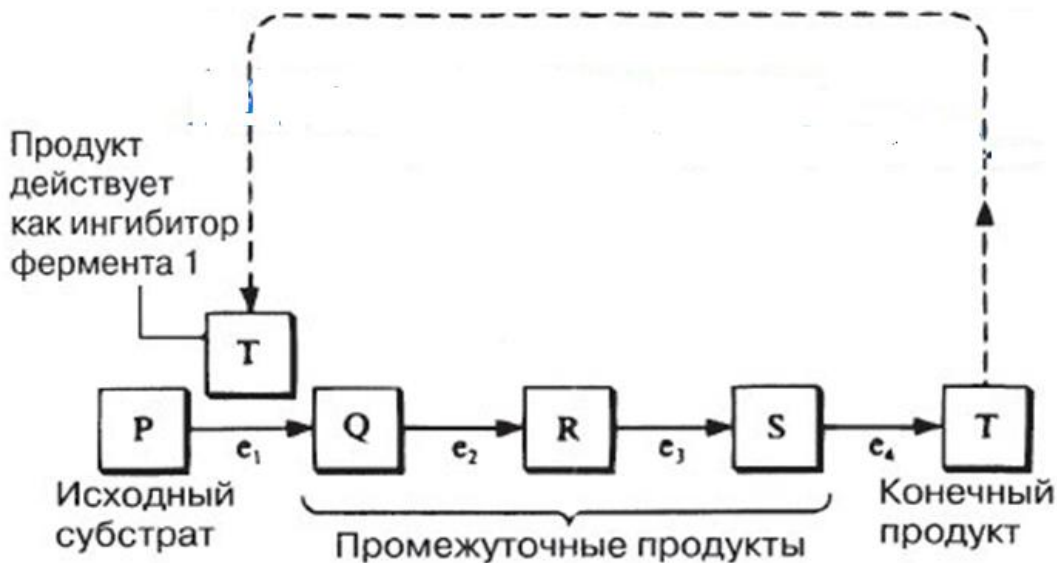


Рис. 36. Ингибирование конечным продуктом метаболического пути по принципу обратной связи

Аллостерические ферменты играют важную роль в метаболизме, так как они чрезвычайно быстро реагируют на малейшие изменения внутреннего состояния клетки. Аллостерическая регуляция имеет большое значение в следующих ситуациях:

1) при анаболических процессах: ингибирование конечным продуктом метаболического пути и активация начальными метаболитами позволяют осуществлять регуляцию синтеза этих соединений;

2) при катаболических процессах: в случае накопления АТФ в клетке происходит ингибирование метаболических путей, обеспечивающих синтез энергии, субстраты при этом расходуются на реакции запасания резервных питательных веществ;

3) для координации анаболических и катаболических путей: АТФ и АДФ – аллостерические эффекторы, действующие как антагонисты;

4) для координации параллельно протекающих и взаимосвязанных метаболических путей (например, синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, используемых для синтеза нуклеиновых кислот): конечные продукты одного метаболического пути могут быть аллостерическими эффекторами другого метаболического пути.

Аллостерические ферменты обладают рядом свойств, которые отличают их от неаллостерических:

1. Полимерная структура.

Все аллостерические ферменты и белки имеют четверичную структуру. Это значит, что типичный аллостерический белок состоит из ряда отдельных субъединиц, которые связаны друг с другом слабыми взаимодействиями типа водородных связей и гидрофобного взаимодействия. Аллостерический фермент содержит ряд активных центров, в самом простом случае по одному на субъединицу, каждый из которых может связываться с лигандом. В роли лигандов могут выступать молекулы субстрата или эффекторы. Взаимодействие между этими центрами и является основой кооперативности. Принцип кооперативности рассмотрим далее.

## 2. Существование эффекторов.

Аллостерические эффекторы можно разделить на 2 группы. Эффектор, вызывающий снижение (ингибирование) активности фермента, называют отрицательным эффектором, или ингибитором. Эффектор, вызывающий повышение (активацию) активности ферментов, называют положительным эффектором, или активатором (Рис. 37).

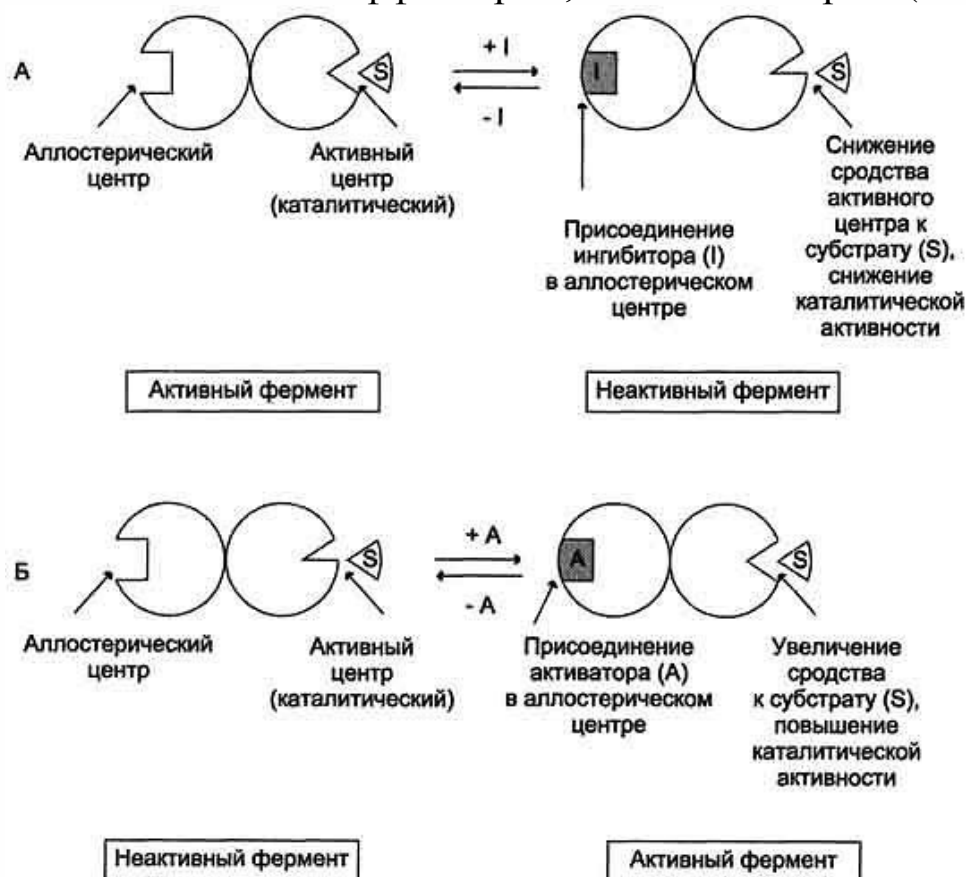


Рис. 37. Схема, поясняющая работу аллостерического фермента:

А – действие отрицательного эффектора (ингибитора);

Б – действие положительного эффектора (активатора)



Аллостерическими эффекторами часто служат различные метаболиты. В роли ингибиторов часто выступают конечные продукты метаболического пути, тогда как активаторами являются исходные вещества. Подобный тип аллостерической регуляции называют **гетеротропной**. Такой вид аллостерической регуляции широко распространён в биологических системах.

Более редко встречается так называемая **гомotropная** аллостерическая регуляция. В этом случае сам субстрат может выступать в качестве положительного эффектора. Такие ферменты имеют несколько центров связывания для субстрата, которые могут выполнять двойную функцию: каталитическую и регуляторную. Аллостерические ферменты этого типа используются в ситуации, когда субстрат накапливается в избытке и должен быстро преобразоваться в продукт.

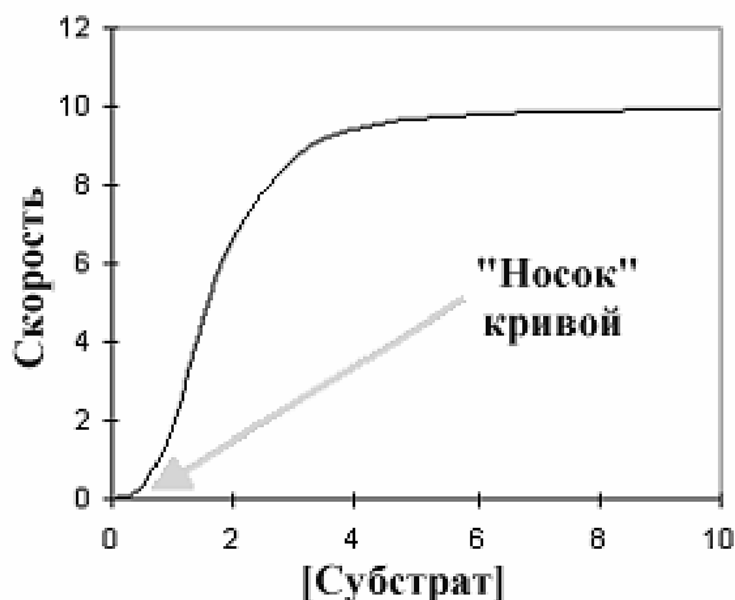
3. Сигмоидная или S-образная (в отличие от гиперболической для не аллостерических) форма кривой зависимости скорости реакции от концентрации субстрата. Кооперативность.

Выявить ферменты с аллостерической регуляцией можно, изучая кинетику этих ферментов. Аллостерические ферменты не подчиняются уравнению Михаэлиса–Ментен, они имеют характерную S-образную кривую зависимости скорости реакции от концентрации субстрата.

Субъединицы связаны друг с другом слабыми взаимодействиями, поэтому аллостерический фермент будет существовать в растворе в равновесии между целым ферментом и индивидуальными субъединицами. При большом числе субъединиц могут возникать промежуточные формы между этими крайними формами, в которых будут связаны несколько субъединиц, но в меньшем количестве, чем в целом ферменте. В этом случае одиночная субъединица не может быть каталитически активна. Самая маленькая каталитически активная структура названа протомером. Связывание лигандов (субстрат, продукт или эффектор) к ферменту изменяет позицию равновесия между субъединицами.

При построении графика зависимости скорости от концентрации субстрата для ферментативной реакции для аллостерических ферментов получается несколько иной тип кривой, называемой сигмоидальной в отличие от гиперболической для не аллостерических фер-

ментов (рис. 37). Ключевым элементом этой кривой, который отличает ее от гиперболической, так называемый «носок» у основания кривой, который можно видеть при низких концентрациях субстрата. В этой точке увеличение концентрации субстрата вызывает очень незначительное увеличение в скорости: диаграмма имеет очень небольшой наклон. При более высоких уровнях субстрата, (выше 0.5 единиц концентрации на этом графике) можно видеть, что увеличение концентрации субстрата начинает вызывать намного более значительное увеличение в скорости, и кривая становится более крутой. При высоких концентрациях субстрата график становится очень похожим на гиперболический график, и можно видеть такую же полугорную кривую, как и на графике уравнения Михаэлиса и Ментен.



*Рис. 37. Сигмоидная кривая зависимости скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата*

В 1909 г. А. Хиллом была предложена модель связывания кислорода с гемоглобином, которая описывала экспериментальные данные (рис. 38).

Согласно этой модели центры связывания кислорода на молекулах гемоглобина не являются независимыми. А именно присоединение одной молекулы кислорода к одному из центров увеличивает сродство к кислороду других центров, а связывание двух молекул кислорода ещё более облегчает связывание с третьей.

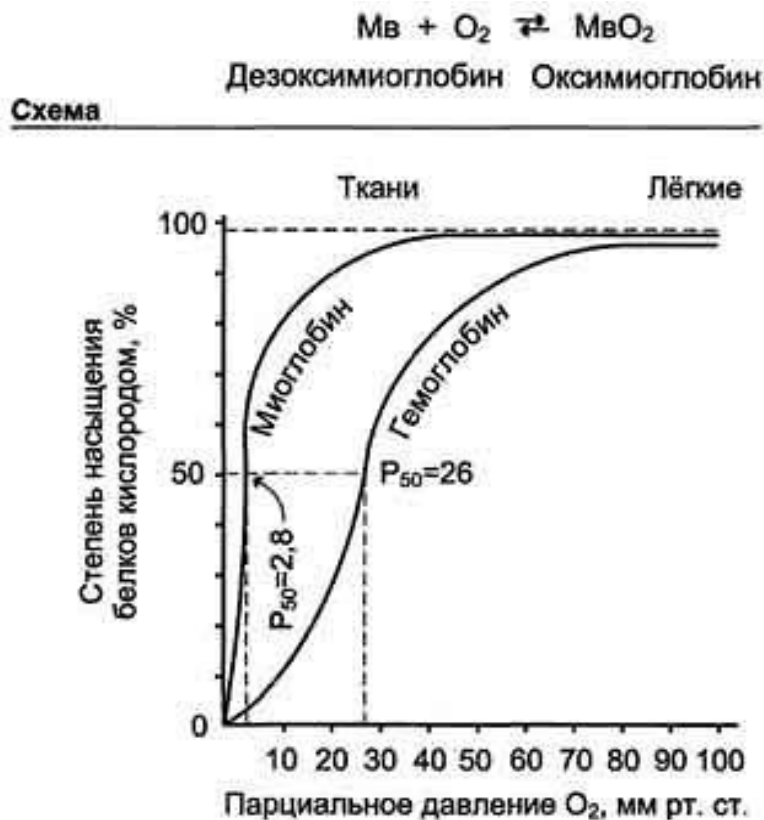


Рис. 38. Кривые ассоциации кислорода для миоглобина и гемоглобина в зависимости от парциального давления кислорода

Такое связывание, при котором константы связывания идентичных центров изменяются по мере их заполнения, называется **кооперативным связыванием** (рис. 39).

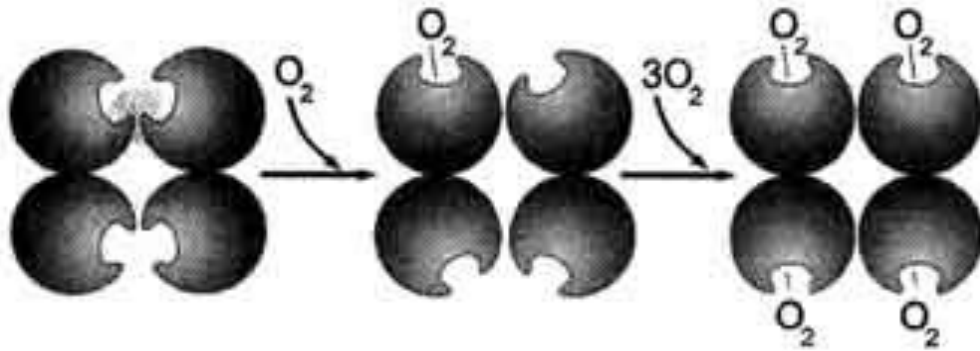
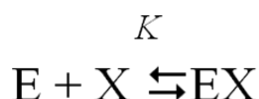


Рис. 39. Кооперативные изменения конформации протомеров гемоглобина при присоединении O<sub>2</sub>

Хилл рассмотрел модель максимальной кооперативности, т. е. случай, когда связывание одного лиганда  $X$  настолько увеличивает сродство остальных центров, что они заполняются почти мгновенно. Это значит, что в равновесном растворе лиганда  $X$  и макромолекулы  $E$

присутствуют либо макромолекулы с незанятыми центрами связывания, либо комплексы лиганда с макромолекулой, у которых все центры связывания заполнены. Образование комплекса  $EX$  можно рассматривать как кинетическую реакцию, с константой  $K$ .



Константа связывания будет равна:

$$K = \frac{[EX]}{[E][X]}$$

Отсюда запишем:

$$[EX] = K[E][X]$$

Теперь определим степень насыщения белка лигандом  $Y$ :

$$Y = \frac{[EX]}{[E] + [X]}$$

Подставим в полученное уравнение выражение для концентрации комплекса белка с лигандом:

$$Y = \frac{K[E][X]}{[E] + K[E][X]} = \frac{K[X]}{1 + K[X]}$$

Уравнение Хилла будет выглядеть так:

$$Y = \frac{K_h [X]^h}{1 + K_h [X]^h},$$

где  $K_h$  – это константа связывания белка с лигандом,  $h$  – коэффициент Хилла, отражающий кооперативность процесса.

Чтобы построить график Хилла, проведем некоторые преобразования. Запишем в обратной форме:

$$\frac{1}{Y} = \frac{1 + K_h [X]^h}{K_h [X]^h} = 1 + \frac{1}{K_h [X]^h}$$

$$\frac{1}{Y} - 1 = \frac{1}{K_h [X]^h}$$

$$\frac{1 - Y}{Y} = \frac{1}{K_h [X]^h}$$

Еще раз перепишем уравнение в обратной форме и прологарифмируем:

$$\frac{Y}{1-Y} = K_h [X]^h$$

$$\lg \frac{Y}{1-Y} = \lg K_h + h \lg [X]$$

На основании полученного уравнения построим график Хилла, с помощью которого можно определить константу связывания и коэффициент Хилла, отражающий кооперативность (рис. 40).

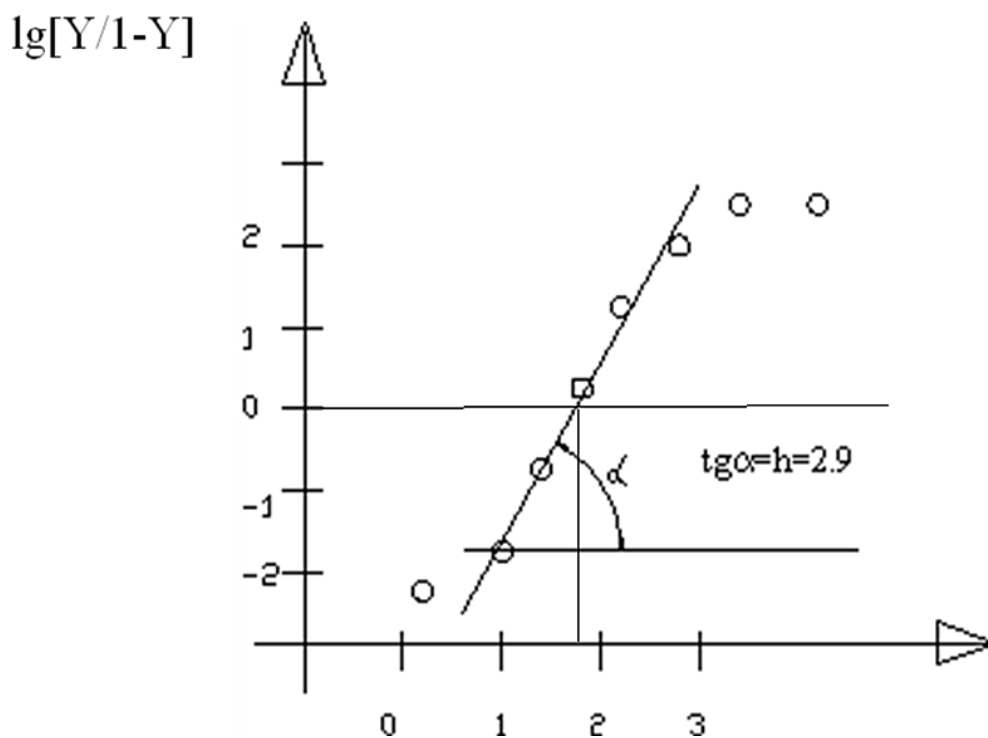


Рис. 40. График Хилла

Уравнение Хилла удовлетворительно описывает связывание лигандов с аллостерическими белками в интервале от 10 до 90 % насыщения. За пределами этого интервала экспериментальная кривая отклоняется от прямой.

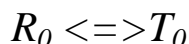
На графике Хилла можно найти константу связывания  $K_h$  и коэффициент Хилла  $h$  ( $\text{tg} \alpha$ ), который характеризует степень кооперативности. Если  $h=1$ , то кооперативность отсутствует. Максимальное значение  $h$  равно числу центров связывания. Если  $h > 1$ , то имеет место положительная кооперативность. Присоединение одной молекулы лиганда к активному центру фермента **увеличивает сродство** к ли-

ганду остальных активных центров. Если  $h < 1$ , то имеет место отрицательная кооперативность. Присоединение одной молекулы лиганда к активному центру фермента **уменьшает сродство** к лиганду остальных активных центров.

### 2.5.7. Механизмы аллостерических взаимодействий

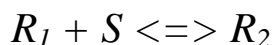
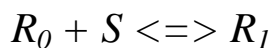
#### 1. Согласованный механизм аллостерических взаимодействий

В 1965 г. Жак Моно, Джеффри Уайман и Жан-Пьер Шанже предложили изящное объяснение кооперативности аллостерических ферментов. Используя их подход, рассмотрим аллостерический фермент, состоящий из двух идентичных субъединиц, каждая с одним активным центром. Субъединицы могут находиться в двух конформациях:  $R$  (relaxed, «расслабленном») состоянии и  $T$  (tense, «напряженном») состоянии. Конформация  $R$  обладает высоким сродством к субстрату,  $T$  – низким (Рис. 41). Формы  $R$  и  $T$  могут переходить одна в другую. В данной модели делается важное допущение, что **для сохранения симметрии димера обе субъединицы должны находиться в одном и том же конформационном состоянии**. Другими словами, разрешены состояния  $RR$  и  $TT$ , состояние  $RT$  запрещено. Концентрации разрешенных состояний в отсутствие субстрата обозначим  $R_0$  и  $T_0$ , константу равновесия –  $L$ .



$$L = T_0 / R_0$$

Сделаем еще одно допущение: пусть субстрат присоединяется только к  $R$ -форме фермента.  $R$ -форму, связанную с 1 молекулой субстрата обозначим  $R_1$ , связанную с 2 молекулами –  $R_2$ . Присоединение каждой молекулы субстрата характеризуется одной и той же микроскопической константой диссоциации  $K_R$ . Тогда можно записать следующие соотношения:



$$K_R = \frac{2[R_0][S]}{[R_1]} = \frac{[R_1][S]}{2[R_2]}$$

Коэффициент 2 в последнем уравнении указывает на то, что субстрат может связываться с любым из двух активных центров на  $R_0$  и отщепляться от любого из двух активных центров на  $R_2$ .

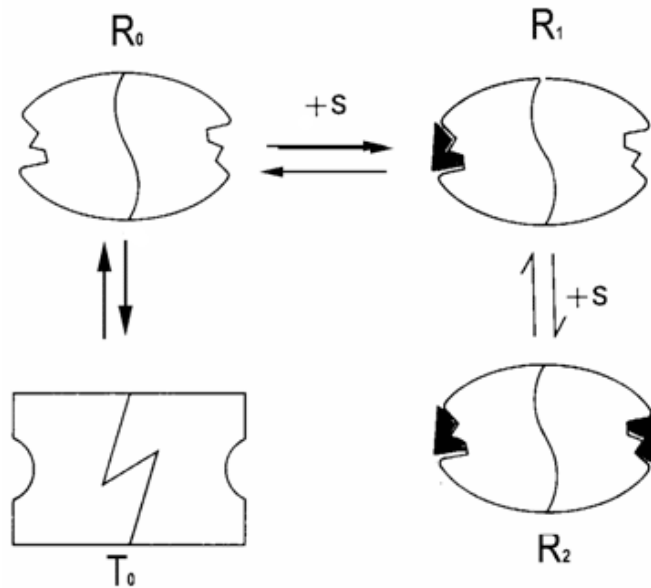


Рис. 41. Модель согласованного механизма аллостерических взаимодействий

Присоединение первой молекулы субстрата сопровождается переходом  $TT$ -формы с низким сродством к субстрату в  $RR$ -форму с высоким сродством.

Выразим степень насыщения  $Y$  как функцию концентрации субстрата:

$$Y = \frac{[\text{Связавшие} \dots \text{субстрат} \dots \text{центры}]}{[\text{общее} \dots \text{число} \dots \text{центров}]} = \frac{[R_1] + 2[R_2]}{2([T_0] + [R_0] + [R_1] + [R_2])}$$

Проведем преобразования и получим:

$$Y = \left( \frac{[S]}{K_R} \right) \frac{1 + [S]/K_R}{L + (1 + [S]/K_R)^2}$$

Проанализируем зависимость степени насыщения активных центров фермента от концентрации субстрата с помощью графика (рис. 42).

Зависимость  $Y$  от  $[S]$  выражается сигмоидной, а не гиперболической кривой, значит уравнение соответствует кооперативному связыванию субстрата.

Если число оборотов в расчете на один активный центр одинаково для фермент-субстратных комплексов с  $R_1$  и  $R_2$ , то график зависимости скорости реакции от концентрации субстрата также будет сигмоидным, поскольку:

$$V = YV_{max}$$

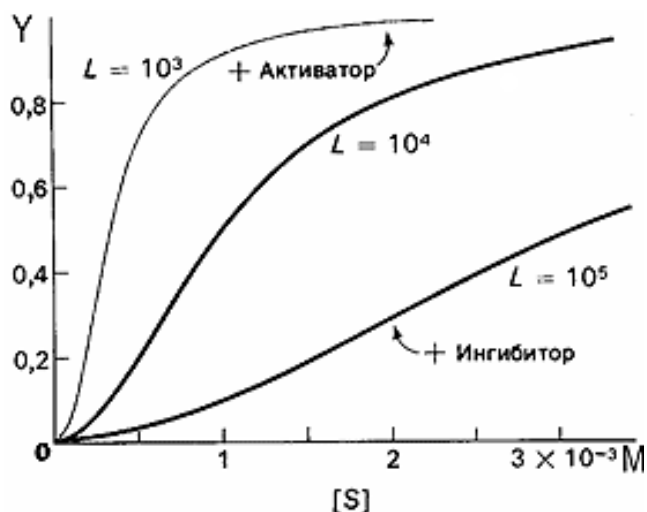


Рис. 42. Зависимость степени насыщения  $Y$  активных центров фермента от концентрации субстрата  $[S]$ .  $K_R = 10^{-5}$  М

Рассмотрим процесс связывания. В отсутствие субстрата почти все молекулы фермента находятся в  $T$ -форме. В примере, показанном на рисунке 12, на  $10^4$  молекул в  $T$ -форме приходится только одна молекула в  $R$ -форме. Добавление субстрата сдвигает конформационное равновесие в сторону образования  $R$ -формы, поскольку именно  $R$ -форма связывает субстрат. Когда субстрат присоединяется к одному активному центру, второй активный центр должен быть также в  $R$ -форме, согласно основному постулату данной модели. Другими словами, переход от  $T$  к  $R$  и обратно все субъединицы фермента осуществляют **согласованно**. Следовательно, по мере добавления субстрата **доля молекул фермента в  $R$ -форме прогрессивно возрастает, и связывание субстрата происходит кооперативно**.

На основе модели согласованного механизма нетрудно объяснить влияние аллостерических ингибиторов и активаторов. Аллостерический ингибитор связывается преимущественно с  $T$ -формой, тогда как аллостерический активатор связывается преимущественно с  $R$ -формой. Следовательно, аллостерический ингибитор сдвигает конформационное равновесие  $R \rightleftharpoons T$  в сторону  $T$ , а аллостерический активатор - в сторону  $R$ . Эти эффекты можно выразить количественно через изменение константы аллостерического равновесия  $L$ . Аллостерический ингибитор повышает величину  $L$ , тогда как аллостерический активатор понижает ее (рис. 43). Степень насыщения  $Y$  при всех значениях  $[S]$  снижается в присутствии ингибитора и повышается в присутствии активатора.



## 2. Последовательный механизм аллостерического взаимодействия

Даниэль Кошланд разработал другую модель аллостерических взаимодействий. В ее основу положены три постулата.

1. Каждая субъединица может существовать в одном из двух возможных конформационных состояний ( $R$  или  $T$ ).
2. Связывание субстрата изменяет форму той субъединицы, к которой он присоединяется. Конформация другой субъединицы при этом существенно не меняется.
3. Конформационные изменения, вызванные связыванием субстрата на одной субъединице, могут увеличивать или уменьшать сродство к субстрату другой субъединицы той же молекулы фермента.

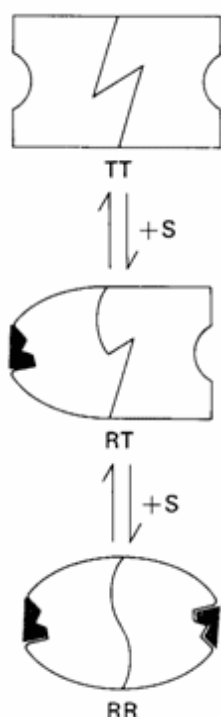


Рис. 43. Модель последовательного механизма кооперативного связывания субстрата аллостерическим ферментом. Связывание является кооперативным, если у  $RT$ -формы сродство к субстрату выше, чем у  $TT$ -формы

Модель простого последовательного механизма взаимодействия отличается от модели согласованного механизма в нескольких отношениях. Во-первых, в отсутствие субстрата весь фермент находится в  $T$ -форме. Переход от  $T$ -формы к  $R$ -форме индуцируется присоединением субстрата.

Во-вторых, конформационный переход от  $T$  к  $R$  в разных субъединицах фермента происходит не согласованно, а последовательно. В модели согласованного механизма наличие гибридной формы  $RT$  исключается. Эта модель исходит из важной роли симметрии во взаимодействии субъединиц в олигомерных белках и потому предполагает ее сохранение при аллостерических переходах.

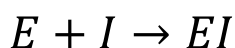
В-третьих, в случае согласованного механизма гомотропные взаимодействия всегда должны быть положительными, тогда как в случае последовательного механизма они могут быть **либо положительными, либо отрицательными**. Это зависит от структурных переходов, вызванных присоединением первой молекулы субстрата.

Какая из моделей правильна? Для одних аллостерических белков хорошо подходит модель согласованного механизма, тогда как для других, по-видимому, применима модель последовательного механизма. Однако, существуют аллостерические белки, для описания которых требуются более сложные модели.

2.5.8. Регуляция активности ферментов. Ингибиторы ферментативных реакций. Механизмы конкурентного, неконкурентного и бесконкурентного ингибирования

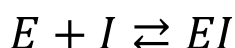
Скорость ферментативной реакции может быть снижена действием ряда химических веществ, называемых **ингибиторами**. Некоторые ингибиторы являются для человека ядами, например, цианиды, другие – используются в качестве лекарственных препаратов.

Ингибиторы можно разделить на два основных типа: *необратимые* и *обратимые*. Необратимые ингибиторы (I) связываются с ферментом с образованием комплекса, диссоциация которого с восстановлением активности фермента невозможна:



Примером необратимого ингибитора является диизопропилфторфосфат (ДФФ). ДФФ ингибирует фермент ацетилхолинэстеразу, играющего важную роль в передаче нервного импульса. Этот ингибитор взаимодействует с серином активного центра фермента, блокируя тем самым активность последнего. Вследствие этого нарушается способность отростков нервных клеток нейронов проводить нервный импульс. ДФФ является одним из первых веществ нервно-паралитического действия.

Обратимые ингибиторы, в отличие от необратимых, при определенных условиях могут быть легко отделены от фермента. Активность последнего при этом восстанавливается:



Среди обратимых ингибиторов выделяют конкурентные и неконкурентные ингибиторы.

## Конкурентное ингибирование

Конкурентный ингибитор, являясь структурным аналогом субстрата, взаимодействует с активным центром фермента и, таким образом, перекрывает доступ субстрата к ферменту. При этом ингибитор не подвергается химическим превращениям и связывается с ферментом обратимо. После диссоциации комплекса EI фермент может связаться либо с субстратом и преобразовать его, либо с ингибитором (рис. 44). Поскольку и субстрат и ингибитор конкурируют за место в активном центре, такое ингибирование называется *конкурентным*.

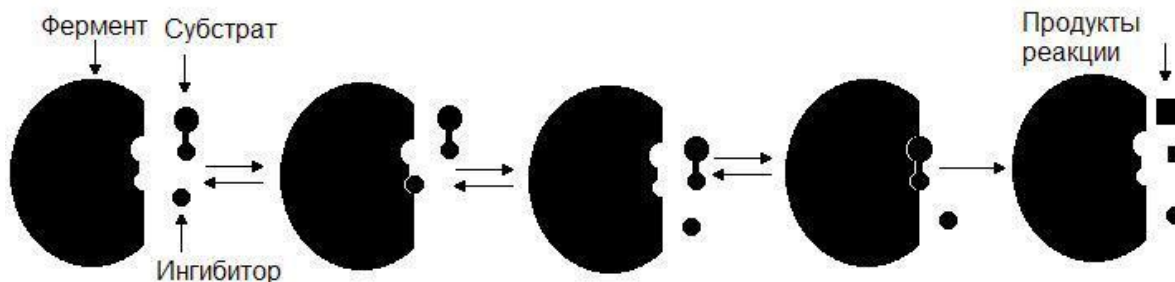


Рис. 44. Механизм действия конкурентного ингибитора

Конкурентные ингибиторы используются в медицине. Для борьбы с инфекционными болезнями ранее широко применялись сульфаниламидные препараты. Они близки по своей структуре к парааминобензойной кислоте (ПАБК), необходимому фактору роста многих патогенных бактерий. ПАБК является предшественником фолиевой кислоты, которая служит кофактором ряда ферментов. Сульфаниламидные препараты выступают в качестве конкурентного ингибитора ферментов синтеза фолиевой кислоты из ПАБК и тем самым подавляют рост и размножение патогенных бактерий. Классическим примером конкурентного ингибирования также является угнетение сукцинатдегидрогеназной реакции малоновой кислотой.

В случае конкурентного ингибирования ингибитор является структурным аналогом субстрата и образует неактивный комплекс EI (рис. 45).

Согласно рисунку запишем кинетические уравнения:

$$V_1 = \frac{d[ES]}{dt} = k_1 E_1 S - k_{-1} + k_2 ES;$$

$$V_2 = \frac{d[EI]}{dt} = k_1 E_1 [I] - k_{-1}[EI];$$

$$E = E_1 + ES + [EI]$$

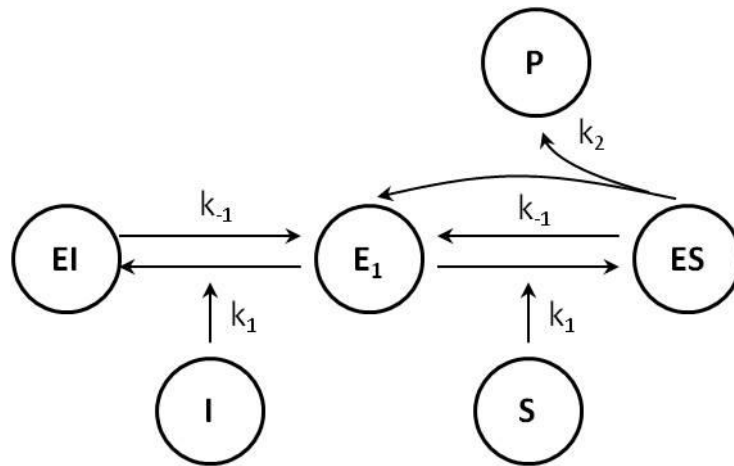


Рис. 45. Схематическое представление фермент-субстратного взаимодействия с участием конкурентного ингибитора:  
 $E_1$  – свободный фермент,  $I$  – ингибитор,  $S$  – субстрат,  
 $EI$  – комплекс фермент-ингибитор,  $ES$  – комплекс фермент-субстрат,  
 $P$  – продукт;  $k$  – константа скорости реакции

Используя условия стационарности ( $v_1 = 0$  и  $v_2 = 0$ ), найдем концентрацию фермент-субстратного комплекса  $[ES]$  в присутствии конкурентного ингибитора:

$$ES = \frac{E [S]}{K_M + K_M I / K_i + [S]},$$

где  $K_i$  – константа ингибирования. Скорость ферментативной реакции определяется:

$$V = \frac{d[P]}{dt} = k_2 ES = \frac{V_{max} [S]}{K_M + K_M I / K_i + [S]}$$

На рисунке 46 а представлена зависимость  $V$  от концентрации субстрата  $[S]$  в присутствии конкурентного ингибитора  $[I]$ . Из рисунка видно, что конкурентный ингибитор увеличивает константу Михаэлиса и для достижения максимальной скорости необходимо значительно увеличивать концентрацию субстрата  $[S]$ . В координатах Лайнуивера-Берка данная зависимость имеет вид:

$$\frac{1}{V} = \frac{1}{V_{max}} + \frac{K_M(1 + [I]/K_i)}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]}$$

В присутствии конкурентного ингибитора увеличивается наклон прямой и константа Михаэлиса увеличивается в  $(1 + [I]/K_i)$  раз (рис. 46 б).

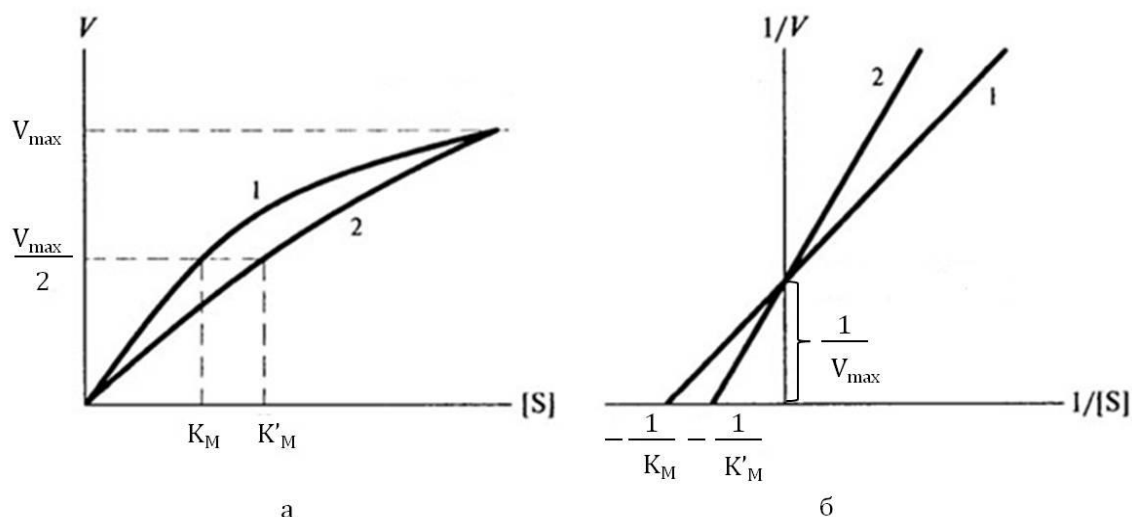


Рис. 46. Кинетические кривые фермент-субстратного взаимодействия:  
 а – зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата,  
 б – график Лайнуивера–Берка. 1 – без ингибитора, 2 – с конкурентным ингиби-  
 тором. Обозначения:  $V_{\max}$  – максимальная скорость ферментативной реакции,  
 $K_M$  – константа Михаэлиса

### Неконкурентное ингибирование

Неконкурентным ингибированием называют такое ингибирование ферментативной реакции, при котором ингибитор взаимодействует с ферментом в участке, отличном от активного центра. Неконкурентные ингибиторы не являются структурными аналогами субстрата; присоединение неконкурентного ингибитора к ферменту изменяет конформацию активного центра и уменьшает скорость ферментативной реакции, т. е. снижает ферментативную активность. Образование *EI*-комплекса является обратимым, поэтому после его распада фермент вновь способен атаковать субстрат (рис. 47).

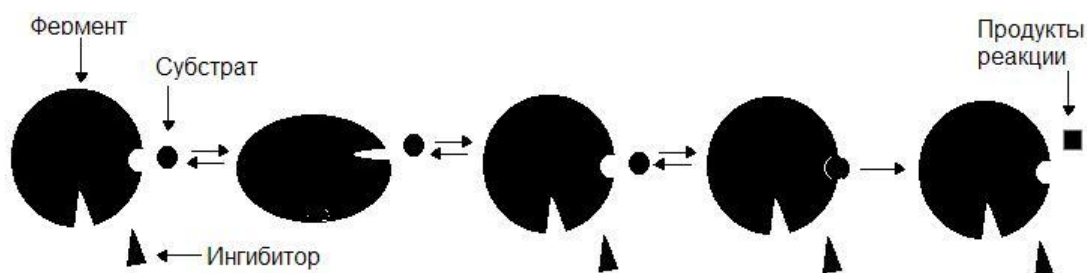


Рис. 47. Механизм действия неконкурентного ингибитора

В качестве неконкурентного ингибитора может выступать цианид  $CN^-$ . Он связывается с ионами металлов, входящими в состав простетических групп и подавляет активность этих ферментов.

В присутствии неконкурентного ингибитора образуется неактивный комплекс  $ESI$  (рис. 48).

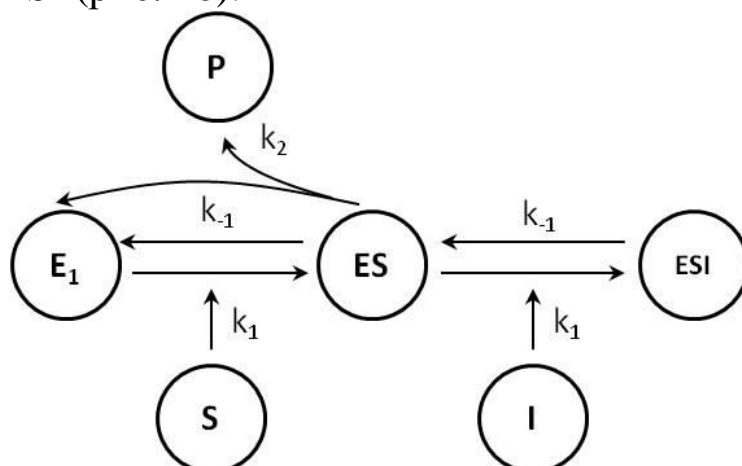


Рис. 48. Схематическое представление фермент-субстратного взаимодействия с участием неконкурентного ингибитора:

$E_1$  – свободный фермент,  $I$  – ингибитор,  $S$  – субстрат,  $ES$  – комплекс фермент-субстрат,  $P$  – продукт;  $k$  – константа скорости реакции

Скорость ферментативной реакции будет определяться как

$$V = \frac{V_{max}[S]}{K_M + S \cdot (1 + [I]/K_i)}$$

где  $K_i$  – константа ингибирования. В координатах Лайнуивера-Берка уравнение скорости запишется в следующем виде:

$$\frac{1}{V} = \frac{(1 + [I]/K_i)}{V_{max}} + \frac{K_M(1 + [I]/K_i)}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]}$$

Неконкурентный ингибитор значительно уменьшает  $V_{max}$ , причем константа Михаэлиса не изменяется, а максимальная скорость реакции уменьшается в  $(1 + [I]/K_i)$  раз (рис. 49).

### Бесконкурентное ингибирование

При бесконкурентном ингибировании ингибитор связывается только с фермент-субстратным комплексом, но не со свободным ферментом. Это связывание происходит вне активного центра фермента. Субстрат, связываясь с ферментом, изменяет его конформацию, что делает возможным связывание с ингибитором. Ингибитор, в свою очередь, так меняет конформацию фермента с образованием неактивного или медленно реагирующего тройного комплекса  $ESI$ . Повышение концентрации субстрата увеличивает ингибирование фермента. Максимальная скорость реакции и константа Михаэлиса уменьшаются в одинаковое количество раз.

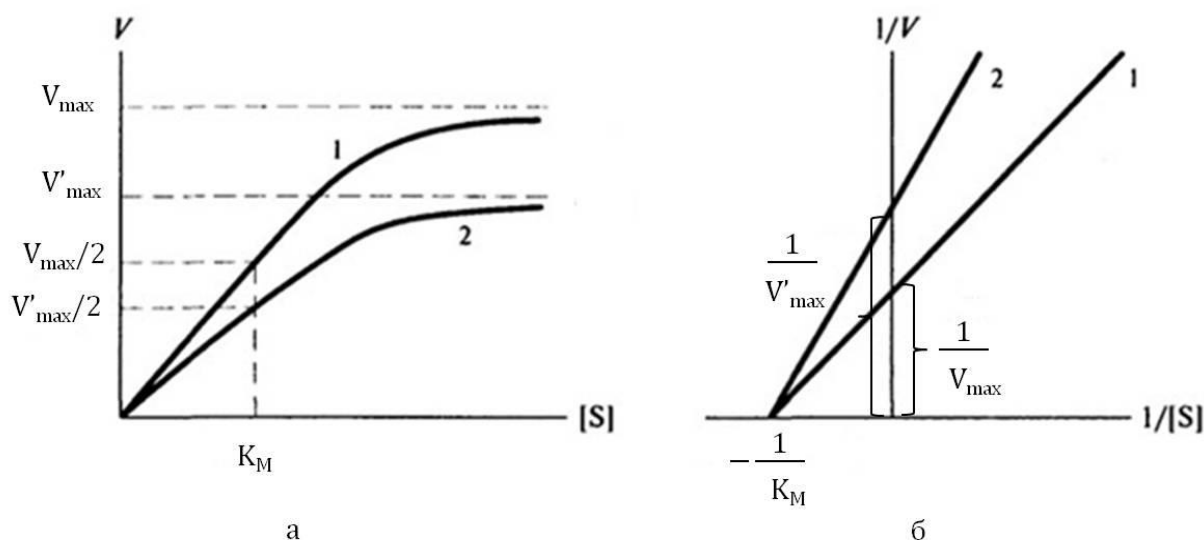


Рис. 49. Кинетические кривые фермент-субстратного взаимодействия: а – зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата, б – график Лайнуивера-Берка. 1 – без ингибитора, 2 – с неконкурентным ингибитором. Обозначения:  $V_{max}$  – максимальная скорость ферментативной реакции,  $K_M$  – константа Михаэлиса

Уравнение скорости реакции для бесконкурентного ингибирования записывается в виде:

$$V = \frac{V_{max}}{(1 + [I]/K_i)(1 + \frac{K_M}{(1 + [I]/K_i)[S]})}$$

где  $K_i$  – константа ингибирования.

Для бесконкурентного ингибирования схема ферментативной реакции выглядит следующим образом (рис. 50).

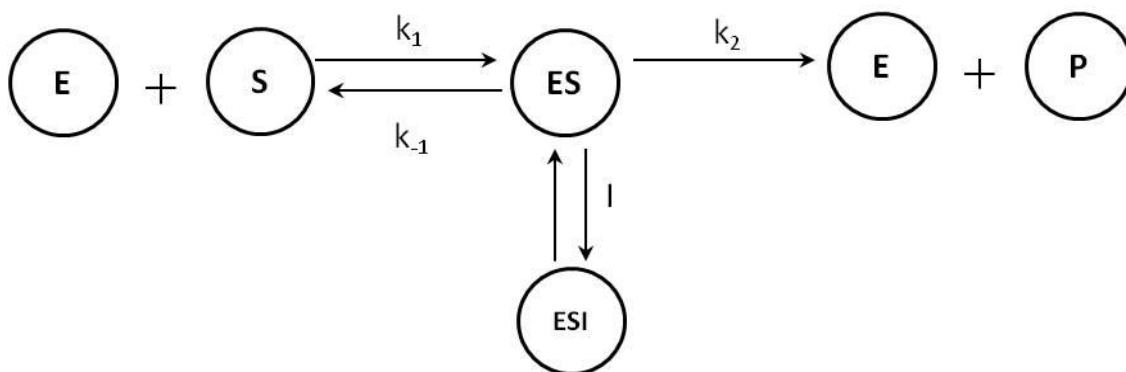


Рис. 50. Схематическое представление фермент-субстратного взаимодействия с участием бесконкурентного ингибитора: E – свободный фермент, I – ингибитор, S – субстрат, ES – комплекс фермент-субстрат, P – продукт; k – константа скорости реакции

В координатах Лайнуивера–Берка зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата  $[S]$  представляет собой семейство параллельных прямых (рис. 51).

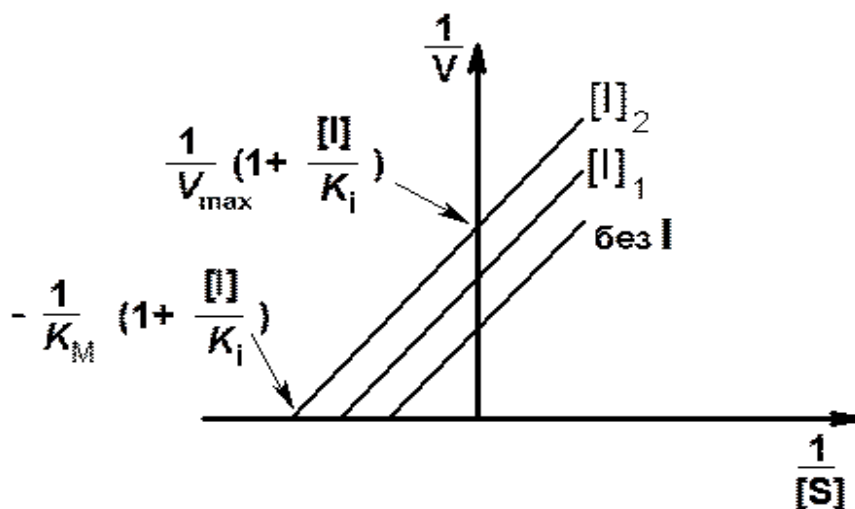


Рис. 51. График Лайнуивера–Берка для ферментативной реакции с бесконкурентным ингибитором:

$V_{\max}$  — максимальная скорость ферментативной реакции,  
 $I$  — ингибитор,  $K_M$  — константа Михаэлиса,  $K_i$  — константа ингибирования

**Ингибирование субстратом** — частный случай бесконкурентного ингибирования, когда две молекулы субстрата связываются с ферментом, что препятствует образованию продукта.

Уравнение Михаэлиса-Ментен в случае ингибирования субстратом:

$$V = \frac{V_{\max}[S]}{S + K_M + \frac{[S]^2}{K_i}}$$

**Смешанное ингибирование** встречается, если ингибитор связывается как в активном центре, так и вне его, а комплекс EI сохраняет частичную активность по сравнению с нативным ферментом. Такие ингибиторы увеличивают константу Михаэлиса и уменьшают максимальную скорость ферментативной реакции.

### 2.5.9. Влияние температуры на скорость ферментативной реакции

Скорость химических реакций зависит от температуры, поэтому катализируемые ферментами реакции также чувствительны к изменениям температуры. Установлено, что скорость большинства биохимических



мических реакций повышается в 2 раза при повышении температуры на 10 °С и, наоборот, снижается в 2 раза при понижении температуры на 10 °С. Этот показатель получил название температурного коэффициента. Однако вследствие белковой природы фермента тепловая денатурация при повышении температуры будет снижать эффективную концентрацию фермента с соответствующим снижением скорости реакции. Так, при температуре, не превышающей 45–50 °С, скорость реакции увеличивается согласно теории химической кинетики. При температуре выше 50 °С на скорость реакции большое влияние начинает оказывать **тепловая денатурация** белка-фермента, приводящая к полному прекращению ферментативного процесса (рис. 52).

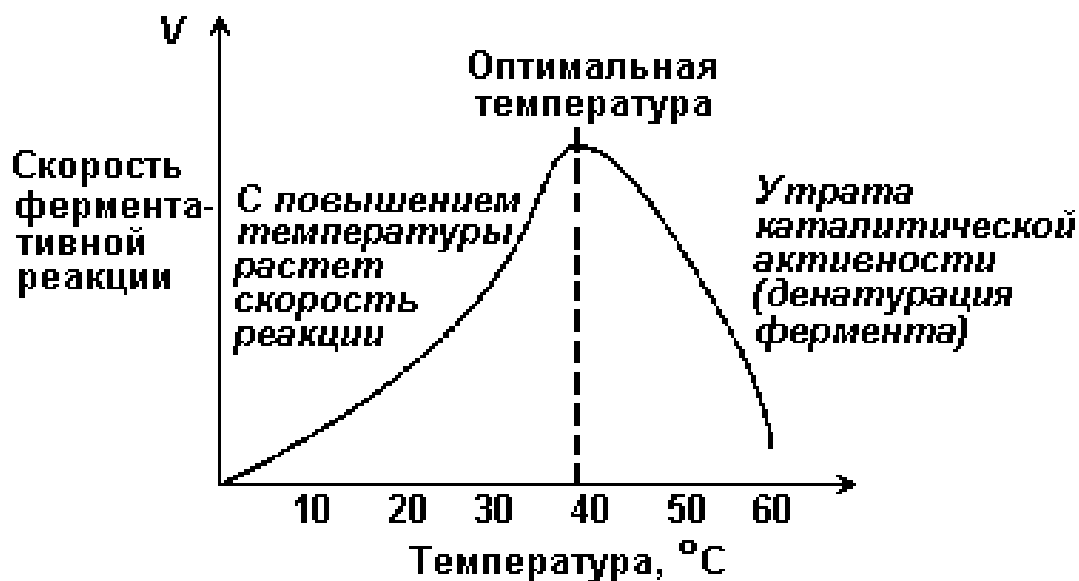


Рис. 52. Зависимость скорости ферментативной реакции от температуры

Таким образом, термолабильность, или чувствительность к повышению температуры, является одним из характерных свойств ферментов, резко отличающих их от неорганических катализаторов. В присутствии последних скорость реакции возрастает экспоненциально при повышении температуры. При температуре 100 °С почти все ферменты утрачивают свою активность (исключение составляет, очевидно, только один фермент мышечной ткани – миокиназа, которая выдерживает нагревание до 100 °С). Оптимальной для действия большинства ферментов теплокровных животных является температура 40 °С; в этих условиях скорость реакции оказывается максимальной вследствие увеличения кинетической энергии реагирующих

молекул. При низких температурах ( $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  и ниже) ферменты, как правило, не разрушаются, хотя активность их падает почти до нуля. Во всех случаях имеет значение время воздействия соответствующей температуры. В настоящее время для пепсина, трипсина и ряда других ферментов доказано существование прямой зависимости между скоростью инактивации фермента и степенью денатурации белка. Следует отметить, что на термолабильность ферментов определенное влияние оказывает концентрация субстрата, рН среды и другие факторы.

#### 2.5.10. Зависимость активности ферментов от рН среды

Очевидно, что ферментативная активность должна существенно зависеть от рН среды. Макромолекулы белка содержат ионизируемые группы. То же относится к большинству субстратов, модификаторов и коферментов. Изменение рН может изменить состояние ионизируемых групп в активном центре или соседствующих с ним; оно может также влиять на состояние неферментных компонент системы и на структуру глобулы локально или в целом.

Ферменты обычно наиболее активны в пределах узкой зоны концентрации водородных ионов, соответствующей для животных тканей в основном выработанным в процессе эволюции физиологическим значениям рН среды  $6,0\text{--}8,0$ . При графическом изображении на кривой колоколообразной формы имеется определенная точка, в которой фермент проявляет максимальную активность; эту точку называют оптимумом рН среды для действия данного фермента (рис. 53).

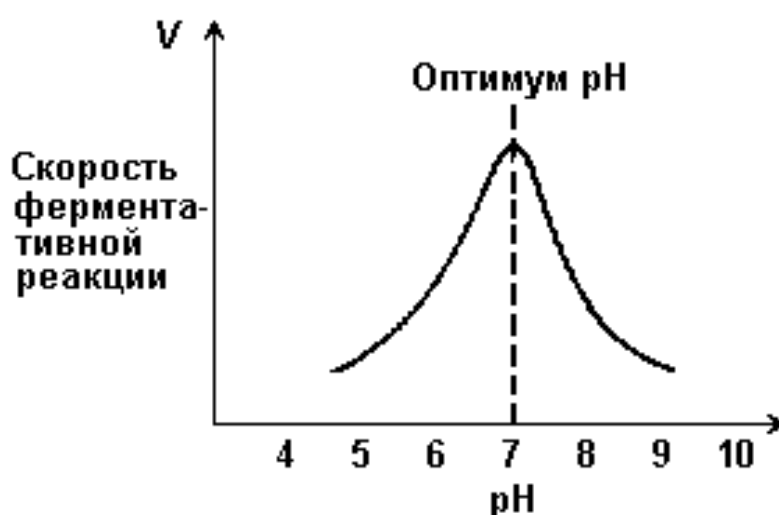


Рис. 53. Зависимость скорости ферментативной реакции от рН

При определении зависимости активности фермента от концентрации водородных ионов реакцию проводят при разных значениях рН среды, обычно при оптимальной температуре и наличии достаточно высоких (насыщающих) концентраций субстрата. В таблице 6 приводятся оптимальные значения рН среды для ряда ферментов.

Таблица 6

*Оптимальные значения рН для некоторых ферментов*

<b>Фермент</b>	<b>рН</b>	<b>Фермент</b>	<b>рН</b>
Пепсин	1,5–2,5	Каталаза	6,8–7,0
Катепсин В	4,5–5,0	Уреаза	7,0–7,2
Амилаза из солода	4,9–5,2	Липаза панкреатическая	7,0–8,5
Сахараза кишечная	5,8–6,2	Трипсин	7,5–8,5
Амилаза слюны	6,8–7,0	Аргиназа	9,5–10,0

Из данных таблицы 6 следует, что рН-оптимум действия ферментов лежит в пределах физиологических значений. Исключение составляют пепсин, рН-оптимум которого 2,0 (при рН 6,0 он неактивен и нестабилен). Объясняется это, во-первых, структурной организацией молекулы фермента и, во-вторых, тем, что пепсин является компонентом желудочного сока, содержащего свободную соляную кислоту, которая создает оптимальную кислую среду для действия этого фермента. С другой стороны, рН-оптимум аргиназы лежит в сильнощелочной зоне (около 10,0); такой среды нет в клетках печени, следовательно, *in vivo* аргиназа функционирует, по-видимому, не в своей оптимальной зоне рН среды.

Согласно современным представлениям, влияние изменений рН среды на молекулу фермента заключается в воздействии на состояние и степень ионизации кислотных и основных групп (в частности, СООН-группы дикарбоновых аминокислот, SH-группы цистеина, имидазольного азота гистидина, NH<sub>2</sub>-группы лизина и др.). При резких сдвигах от оптимума рН среды ферменты могут подвергаться конформационным изменениям, приводящим к потере активности вследствие денатурации или изменения заряда молекулы фермента. При разных значениях рН среды активный центр может находиться в частично ионизированной или неионизированной форме, что сказывается на третичной структуре белка и соответственно на формирова-

нии активного фермент-субстратного комплекса. Имеет значение, кроме того, состояние ионизации субстратов и кофакторов.

## **2.6. Кинетические модели для биологических систем**

### **2.6.1. Особенности биологических систем как кинетических моделей**

Все биологические системы различного уровня организации, начиная от биомакромолекул и вплоть до популяций, являются термодинамически неравновесными, открытыми для потоков вещества и энергии. Поэтому нелинейность - неотъемлемое свойство базовых систем математической биологии. Несмотря на огромное разнообразие живых систем, можно выделить некоторые важнейшие присущие им качественные свойства: рост, самоограничение роста, способность к переключениям - существование в двух или нескольких стационарных режимах, автоколебательные режимы (биоритмы), пространственная неоднородность, квазистохастичность. Все эти свойства можно продемонстрировать на сравнительно простых нелинейных динамических моделях, которые и выступают в роли базовых моделей математической биологии.

Перечислим особенности биологических систем как объектов для математического моделирования:

1. В биосистемах в качестве переменных выступают не только концентрации, но и любые другие величины.
2. Переменные изменяются не только во времени, но и в пространстве. Скорость определяется не только константами реакции, но и диффузионными процессами.
3. Биосистемы пространственно неоднородны. Условия в разных частях системы могут отличаться.
4. Биосистемы мультистационарны. Может быть несколько устойчивых режимов функционирования.
5. Процессы в биосистемах нелинейны.
6. Кинетические модели биосистем крайне сложные. Моделирование требует большого числа упрощений.

В основе любых моделей лежат некоторые предположения. Модель, построенная на основе этих предположений, становится самостоятельным математическим объектом, который можно изучать с помощью арсенала математических методов. Ценность модели определяется тем, насколько характеристики модели соответствуют свой-

ствам моделируемого объекта. Одно из фундаментальных предположений, лежащих в основе всех моделей роста – пропорциональность скорости роста численности популяции, будь то популяция зайцев или популяция клеток. В основе этого предположения лежит тот общеизвестный факт, что важнейшей характеристикой живых систем является их способность к размножению. Для многих одноклеточных организмов или клеток, входящих в состав клеточных тканей – это просто деление, то есть удвоение числа клеток через определенный интервал времени, называемый характерным временем деления. Для сложно организованных растений и животных размножение происходит по более сложному закону, но в простейшей модели можно предположить, что скорость размножения вида пропорциональна численности этого вида.

### 2.6.2. Модель Мальтуса. Рост популяции с течением времени

Экспоненциальный рост популяции ( $x$ ) можно оценить кинетическим уравнением 1-го порядка:

$\frac{dx}{dt} = \alpha x$ , где:  $\alpha$  – коэффициент прироста. Решение этого уравнения (рис. 54):

$$x = x_0 e^{\alpha t},$$

где  $t$  – время,  $x_0$  – численность популяции в начальный момент времени

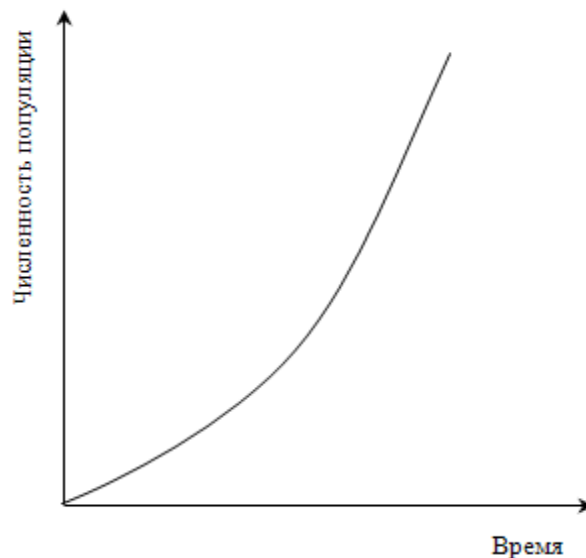


Рис. 54. Рост популяции с течением времени

В своих работах Мальтус обсуждает последствия этого закона в свете того обстоятельства, что производство продовольствия и других

товаров растет линейно, и следовательно, популяция, растущая экспоненциально, обречена на голод.

Для большинства популяций существуют ограничивающие факторы, и по тем или иным причинам рост популяции прекращается. Единственное исключение представляет человеческая популяция, которая на протяжении всего исторического времени растет даже быстрее, чем по экспоненте. Исследования Мальтуса оказали большое влияние как на экономистов, так и на биологов. В частности, Чарльз Дарвин пишет в своих дневниках, что положенные в основу модели Мальтуса предположения и пропорциональности скорости роста популяции ее численности представляются весьма убедительными, и из этого следует неограниченный экспоненциальный рост численности. В то же время, ни одна из популяций в природе не растет до бесконечности. Следовательно, существуют причины, препятствующие такому росту. Одну из таких причин Дарвин видит в борьбе видов за существование.

Закон экспоненциального роста справедлив на определенной стадии роста для популяций клеток в ткани, водорослей или бактерий в культуре. В моделях математическое выражение, описывающее увеличение скорости изменения величины с ростом самой этой величины, называют **автокаталитическим членом** (*авто* – само, катализ – модификация скорости реакции, обычно ускорение, с помощью веществ, не принимающих участия в реакции) Таким образом, автокатализ – «самоускорение» реакции.

2.6.3. Модель Ферхюльста. Рост популяции, ограниченный ресурсами

Рост популяции, ограниченный ресурсами, описывает уравнение:

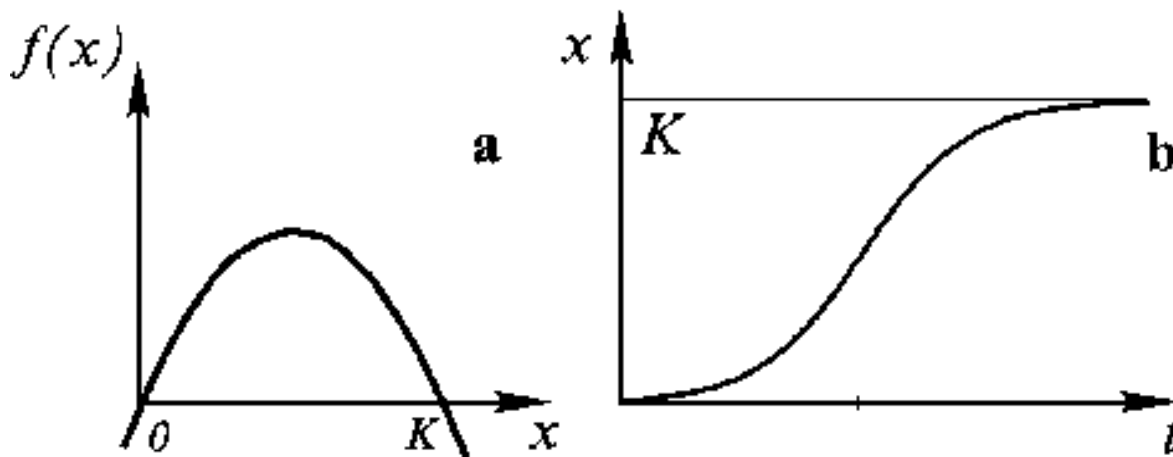
$$\frac{dx}{dt} = rx\left(1 - \frac{x}{K}\right),$$

где,  $x$  – численность популяции,  $t$  – время,  $r$  – максимальная скорость прироста,  $K$  – емкость популяции.

График зависимости правой части уравнения от численности  $x$  и численности популяции от времени представлены на рис. 55 (а и б).

Здесь параметр  $K$  носит название «емкости популяции» и выражается в единицах численности (или концентрации). Он не имеет какого-либо простого физического или биологического смысла и носит

**системный** характер, то есть определяется целым рядом различных обстоятельств, среди них ограничения на количество субстрата для микроорганизмов, доступного объема для популяции клеток ткани, пищевой базы или убежищ для высших животных.



*Рис. 55. Ограниченный ресурсами рост популяции  
Зависимость величины скорости роста от численности (а) и численности от времени (б) для логистического уравнения*

Изучение дискретного аналога уравнения Ферхюльста выявило его новые свойства. Рассмотрим численность популяции в последовательные моменты времени. Это соответствует реальной процедуре пересчета особей (или клеток) в популяции. В самом простом виде зависимость численности на временном шаге номер  $n+1$  от численности предыдущем шаге  $n$  можно записать в виде:

$$x_{n+1} = rx_n(1 - x_n)$$

Поведение во времени переменной  $x_n$  может носить характер не только ограниченного роста, как было для непрерывной модели (2), но также быть колебательным или квазистохастическим (рис. 56).

Тип поведения зависит от величины константы собственной скорости роста  $r$ . Кривые, представляющие вид зависимости значения численности в данный момент времени ( $t+1$ ) от значений численности в предыдущий момент времени  $t$  представлены на рис. 56 слева. Справа представлены кривые динамики численности – зависимости числа особей в популяции от времени. Сверху вниз значение параметра собственной скорости роста  $r$  увеличивается.

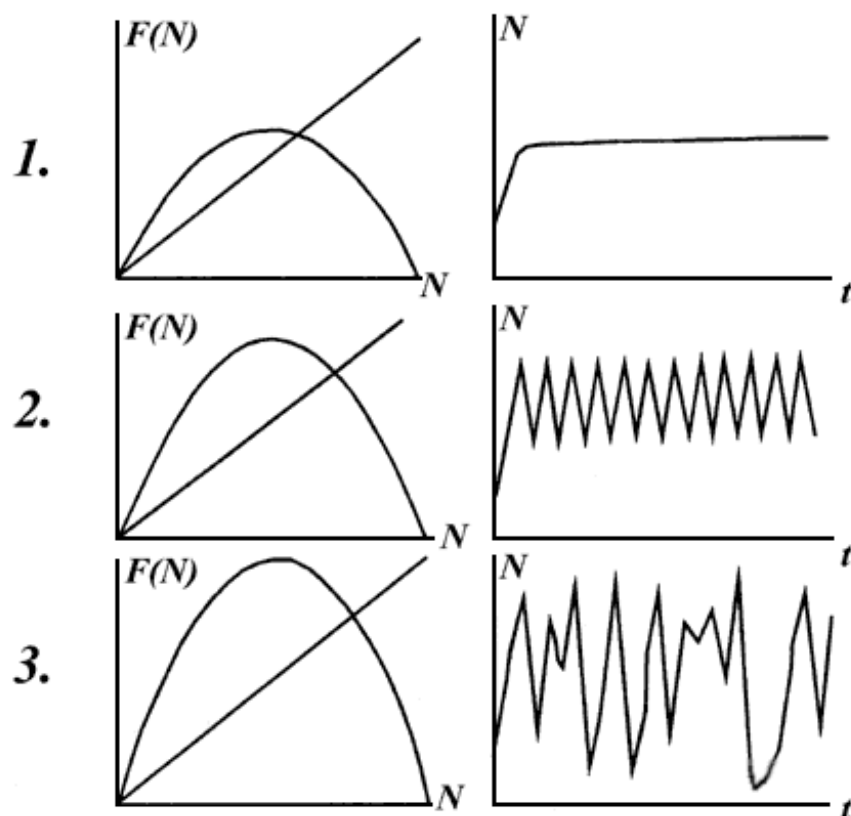


Рис. 56. Вид функции зависимости численности на последующем шаге от численности на предыдущем шаге (а) и поведение численности во времени (б) при разных значениях параметра  $r$ : 1 – ограниченный рост; 2 – колебания, 3 – хаос

Характер динамики численности определяется видом кривой зависимости  $F(t+1)$  от  $F(t)$ . Эта кривая отражает изменение скорости прироста численности от самой численности. Для всех представленных на рис. 56 слева кривых эта скорость нарастает при малых численностях, и убывает, а затем обращается в нуль при больших численностях. Динамический тип кривой роста популяции зависит от того, насколько быстро происходит рост при малых численностях, т. е. определяется производной (тангенсом угла наклона этой кривой) в нуле, который определяется коэффициентом  $r$  – величиной собственной скорости роста. Для небольших  $r$  ( $r < 3$ ) численность популяции стремится к устойчивому равновесию. Когда график слева становится более крутым, устойчивое равновесие переходит в устойчивые циклы. По мере увеличения численности длина цикла растет, и значения численности повторяются через 2, 4, 8, ...,  $2^n$  поколений. При величине параметра  $r > 5,370$  происходит хаотизация решений. При достаточно больших  $r$  динамика численности демонстрирует хаотические всплески (вспышки численности насекомых).



Уравнения такого типа неплохо описывают динамику численности сезонно размножающихся насекомых с неперекрывающимися поколениями. При этом некоторые достаточно просто измеряемые характеристики популяций, демонстрирующих квазистохастическое поведение, имеют регулярный характер. В некотором смысле, чем хаотичнее поведение популяции, тем оно предсказуемее. Например, при больших  $x$  амплитуда вспышки может быть прямо пропорциональна времени между вспышками.

Дискретное описание оказалось продуктивным для систем самой различной природы. Аппарат представления динамического поведения системы на плоскости в координатах  $[x_t, x_{t+T}]$  позволяет определить, является наблюдаемая система колебательной или квазистохастической. Например, представление данных электрокардиограммы позволило установить, что сокращения человеческого сердца в норме носят нерегулярный характер, а в период приступов стенокардии или в прединфарктном состоянии ритм сокращения сердца становится строго регулярным. Такое «ужесточение» режима является защитной реакцией организма в стрессовой ситуации и свидетельствует об угрозе жизни системы.

Отметим, что решение разностных уравнений лежит в основе моделирования любых реальных биологических процессов. Богатство динамического поведения модельных траекторий разностных уравнений является основой их успешного применения для описания сложных природных явлений. При этом ограниченность параметрических областей существования определенного типа режимов служит дополнительным основанием для оценки адекватности предлагаемой модели.

#### 2.6.4. Модель Вольтерры «хищник–жертва»

Рост численности жертв описывает уравнение:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 x$$

Убыль хищников:

$$\frac{dy}{dt} = -k_1' x$$

Коэффициент  $k_1$  характеризует частоту встреч хищников и жертв,  $k_1'$  – убыли хищников.

Совместное существование жертв и хищников характеризует система уравнений (рис. 57):

$$\frac{dx}{dt} = x(k_1 - k_2 y)$$

$$\frac{dy}{dt} = -y(k_1' - k_2' x)$$

Коэффициент  $k_1$  характеризует частоту встреч хищников и жертв,  $k_2$  – коэффициент выживаемости жертв при встрече с хищниками,  $k_1'$  – коэффициент убыли хищников,  $k_2'$  – коэффициент эффективности поедания жертв.

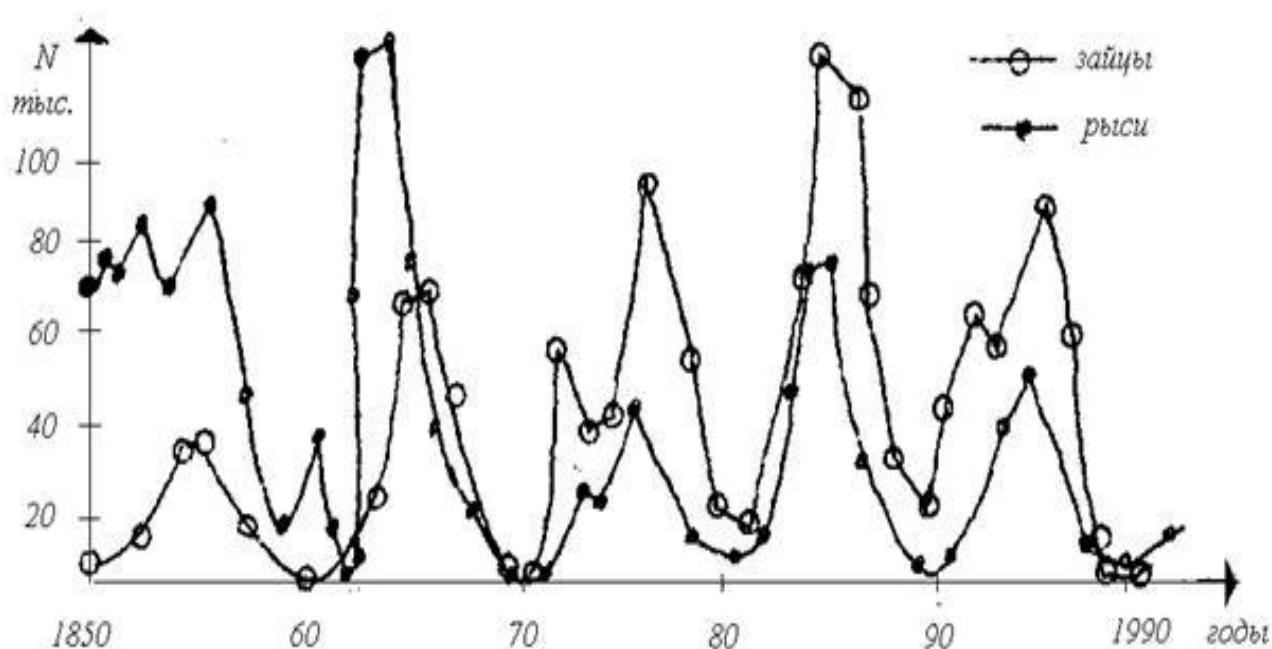


Рис. 57. Незатухающие колебания зависимости численности жертвы (заяц) и хищника (рысь), согласно модели Вольтерра

Модель Вольтерра имеет один существенный недостаток. Параметры колебаний ее переменных меняются при флуктуациях параметров и переменных системы. Такую систему называют **негрубой**.

Этот недостаток устранен в более реалистичных моделях. Модификация модели Вольтерра с учетом ограниченности субстрата и учет самоограничения численности (как в уравнении Ферхюльста) приводит к модели, подробно изученной А.Д. Базыкиным в книге «Биофизика взаимодействующих популяций» (1985).

$$\frac{dx}{dt} = Ax - \frac{Bxy}{1 + px} - Ex^2$$

$$\frac{dy}{dt} = -Cy + \frac{Dxy}{1 + px} - My^2$$

Предложенная система уравнений представляет собой некий кентавр, составленный из базовых уравнений, рассмотренных ранее и объединяющий их свойства. Действительно, при малых численностях и в отсутствие хищника жертва ( $x$ ) будет размножаться по экспоненциальному закону согласно уравнению Мальтуса. Хищник ( $y$ ) в отсутствие жертв будут вымирать также по экспоненте. Если особей того или иного вида много, в соответствии с базовой моделью срабатывает системный ферхюльстовский фактор (член  $-Ex^2$  в первом уравнении, и  $-My^2$  – во втором). Интенсивность взаимодействия видов считается пропорциональной произведению их численностей.

Но предложенная модель представляет собой не просто сумму свойств этих моделей. С ее помощью можно описать и гораздо более сложные типы поведения взаимодействующих видов: наличие двух устойчивых стационарных состояний, затухающие колебания численностей и проч. При некоторых значениях параметров система становится **автоколебательной**. В ней с течением времени устанавливается режим, при котором переменные изменяются периодически с постоянным периодом и амплитудой независимо от начальных условий.

# ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

*Выберите один правильный ответ.*

## РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА

1. ТЕРМОДИНАМИЧЕСКАЯ СИСТЕМА, КОТОРАЯ ОБМЕНИВАЕТСЯ С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ И ВЕЩЕСТВОМ И ЭНЕРГИЕЙ, НАЗЫВАЕТСЯ
  - 1) изолированной
  - 2) замкнутой
  - 3) открытой
  - 4) циркулирующей
  
2. ТЕОРЕМА ПРИГОЖИНА ГОВОРIT О ТОМ, ЧТО
  - 1) скорость продукции энтропии внутри открытой системы наименьшая из возможных значений
  - 2) скорость продукции энтропии внутри открытой системы наибольшая из возможных значений
  - 3) скорость продукции энтропии внутри открытой системы равна 0
  
3. ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЕ РАВНОВЕСИЕ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ТЕМ, ЧТО
  - 1) свободная энергия равна 0
  - 2) свободная энергия максимальна
  - 3) энтропия равна 0
  
4. ПОТОК В ТЕРМОДИНАМИКЕ – ЭТО
  - 1) причина, вызывающая данный процесс
  - 2) скорость данного процесса
  - 3) градиент какого-либо параметра
  
5. СИЛА В ТЕРМОДИНАМИКЕ – ЭТО
  - 1) причина, вызывающая данный процесс
  - 2) скорость данного процесса
  - 3) градиент какого-либо параметра

6. ЭКСТЕНСИВНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ СИСТЕМЫ МОГУТ ЯВЛЯТЬСЯ

- 1) давление
- 2) температура
- 3) объем
- 4) масса

7. ИНТЕНСИВНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ СИСТЕМЫ В ДАННОМ СЛУЧАЕ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) давление
- 2) температура
- 3) объем
- 4) моль вещества

8. ПЕРВЫЙ ЗАКОН ТЕРМОДИНАМИКИ ОПРЕДЕЛЯЕТ

- 1) механизм процесса
- 2) направление процесса
- 3) энергетический баланс системы
- 4) скорость протекания процесса

9. ВТОРОЙ ЗАКОН ТЕРМОДИНАМИКИ ОПРЕДЕЛЯЕТ

- 1) механизм процесса
- 2) направление процесса
- 3) энергетический баланс системы
- 4) скорость протекания процесса

10. ЭНТАЛЬПИЯ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ПО ФОРМУЛЕ

- 1)  $dH = dU + pdV$
- 2)  $dH = dU + Vdp$
- 3)  $dH = dU + TdS$
- 4)  $dH = dU + SdT$

11. СВОБОДНАЯ ЭНЕРГИЯ ГЕЛЬМГОЛЬЦА ОПРЕДЕЛЯЮТСЯ

- 1) при постоянном давлении, постоянном объеме
- 2) при постоянной температуре, постоянном объеме
- 3) при постоянной температуре, постоянном давлении

12. ДИССИПАТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ ОПИСЫВАЕТ

- 1) линейная термодинамика

- 2) линейная неравновесная термодинамика
- 3) равновесная термодинамика
- 4) нелинейная неравновесная термодинамика

## РАЗДЕЛ 2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА

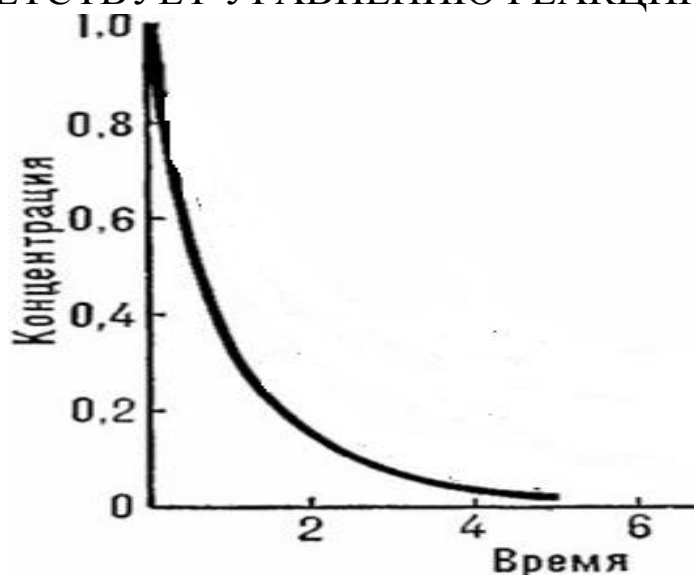
### 1. КОЭФФИЦИЕНТ ВАНТ-ГОФФА ПОКАЗЫВАЕТ, ВО СКОЛЬКО РАЗ СКОРОСТЬ РЕАКЦИИ

- 1) снизилась при понижении температуры на  $100^{\circ}\text{C}$
- 2) снизилась при понижении температуры в 10 раз
- 3) увеличилась при повышении температуры на  $10^{\circ}\text{C}$
- 4) увеличилась при повышении температуры в 10 раз

### 2. УРАВНЕНИЕ АРРЕНИУСА УСТАНОВЛИВАЕТ ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ

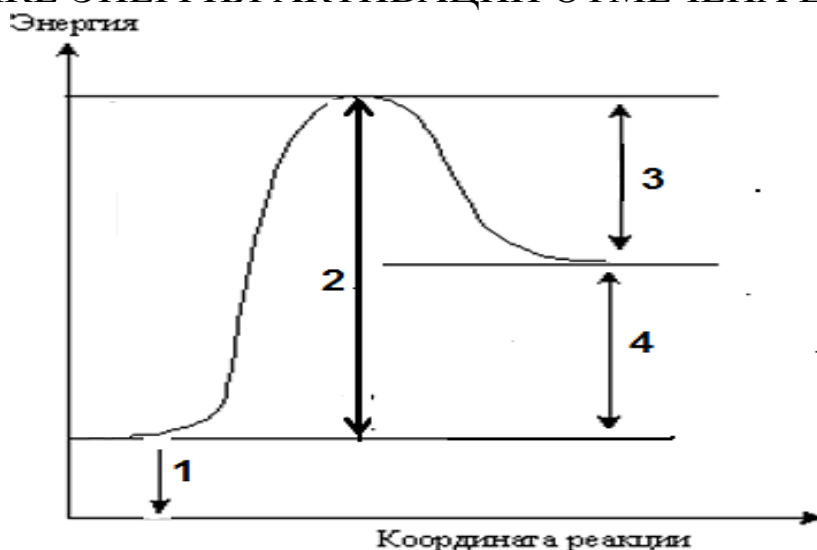
- 1) скоростью реакции и энергией активации
- 2) скоростью реакции и температурой
- 3) энергией активации и температурой
- 4) энергией активации и числом соударений

### 3. ГРАФИК СООТВЕТСТВУЕТ УРАВНЕНИЮ РЕАКЦИИ



- 1) первого порядка
- 2) нулевого порядка
- 3) второго порядка
- 4) третьего порядка

4. НА ГРАФИКЕ ЭНЕРГИЯ АКТИВАЦИИ ОТМЕЧЕНА ЦИФРОЙ



- 1) 1
- 2) 2
- 3) 3
- 4) 4

5. ЭНЕРГИЯ АКТИВАЦИИ В ХОДЕ РЕАКЦИИ

- 1) постепенно возрастает
- 2) экспоненциально уменьшается
- 3) экспоненциально увеличивается
- 4) остается неизменной

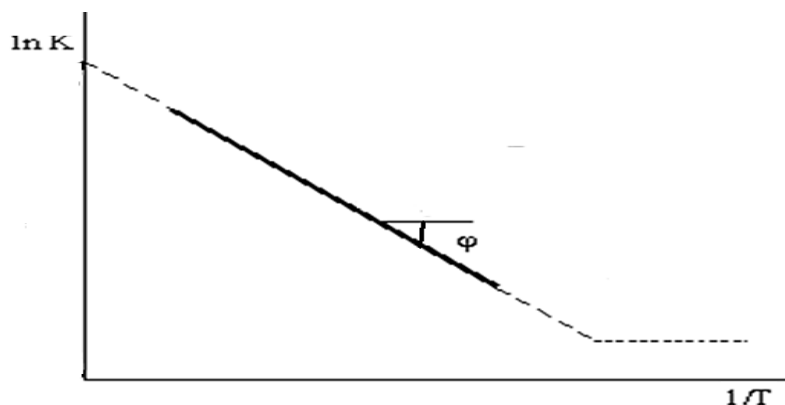
6. РЕАКЦИЯ НУЛЕВОГО ПОРЯДКА ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ТЕМ, ЧТО

- 1) концентрация реагента остается неизменной
- 2) скорость реакции не зависит от концентрации реагента
- 3) энергия активации постепенно снижается
- 4) скорость реакции экспоненциально возрастает

7. УВЕЛИЧЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ СРЕДЫ ПРИВОДИТ К УВЕЛИЧЕНИЮ СКОРОСТИ РЕАКЦИИ. ЭТО ОБЪЯСНЯЕТСЯ ТЕМ, ЧТО

- 1) энергия активации снижается
- 2) молекулы реагентов сталкиваются
- 3) концентрация реагентов увеличивается
- 4) растет число молекул, обладающих энергией активации

8. С ПОМОЩЬЮ ПРИВЕДЕННОГО ГРАФИКА МОЖНО ОПРЕДЕЛИТЬ



- 1) энергию активации реакции
- 2) скорость процесса
- 3) число соударений молекул
- 4) тангенс угла  $\varphi$

9. СКОРОСТЬ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ РЕАКЦИИ ВЕЛИКА, ТАК КАК ФЕРМЕНТ

- 1) образует фермент-субстратный комплекс
- 2) не расходуется в ходе реакции
- 3) снижает энергию активации
- 4) взаимодействует с субстратом

10. УРАВНЕНИЕ ЛАЙНУИВЕРА – БЕРКА ОПИСЫВАЕТ ЛИНЕЙНУЮ ЗАВИСИМОСТЬ

- 1) концентрации субстрата от скорости ферментативной реакции в прямых координатах
- 2) скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата в обратных координатах
- 3) скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата в прямых координатах
- 4) концентрации субстрата от скорости ферментативной реакции в обратных координатах



# ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

## РАЗДЕЛ 1 БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА

№ теста	№ ответов	№ теста	№ ответов
1	3	7	1,2,4
2	1	8	3
3	1	9	2
4	2	10	1
5	3	11	2
6	3,4	12	4

## РАЗДЕЛ 2 БИОЛОГИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА

№ теста	№ ответов	№ теста	№ ответов
1	3	6	2
2	2	7	4
3	1	8	1
4	3	9	3
5	4	10	2

# СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

## ГЛАВА 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА

### Задача 1

В резервуар медицинского термометра входит  $0,18 \text{ см}^3$  ртути при температуре  $33^\circ\text{C}$ .

*Определить объем капилляра термометра, если при температуре  $43^\circ\text{C}$  он целиком заполняется ртутью. Расширением стекла термометра при нагревании пренебречь.*

### Задача 2

Масса стерилизатора и металлической части шприца  $180 \text{ г}$ , масса стеклянного цилиндра  $20 \text{ г}$ , масса воды  $100 \text{ г}$ ? Начальная температура  $14^\circ\text{C}$ . Стерилизатор и металлическая часть шприца сделаны из стали.

*Определить количество теплоты необходимо для нагревания стерилизатора с инструментом до  $100^\circ\text{C}$ .*

### Задача 3

Масса парафина равна  $10 \text{ кг}$ , начальная температура  $18^\circ\text{C}$ . КПД нагревателя считать равным  $40\%$ .

*Определить количество теплоты, необходимое для плавления парафина.*

### Задача 4

Величина изменения энтропии при образовании бактериальной клетки *Bacillus ruspoticus* равна  $3,9 \cdot 10^{-11} \text{ Дж/К}$ , а количество теплоты, поглощенное при этом, составило  $12,6 \cdot 10^{-12} \text{ Дж}$ .

*Определить, при какой температуре проводилось культивирование бактерий.*

### Задача 5

Масса льда в резервуаре, равная  $1 \text{ кг}$ , имеет температуру  $0^\circ\text{C}$ .

*Найти, чему равно изменение энтропии при таянии льда.*

## ГЛАВА 2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА

### Задача 1

Химическую реакцию изучают при двух температурах 27 и 37 °С. Константы скорости прямой реакции при двух температурах равны соответственно 3,4 и 8,5 мин<sup>-1</sup>.

*Рассчитайте энергию активации для этой реакции. Константы равновесия при этом равны  $k_{27} = 2,3 \cdot 10^{-6}$  и  $k_{37} = 5,1 \cdot 10^{-6}$ . Рассчитайте из этих данных теплоту реакции.*

### Задача 2

Реакция имеет энергию активации, равную 15500 кал и константу скорости при 20 °С равную 1,2 мин<sup>-1</sup>.

*Рассчитайте, чему будет равна эта константа при 0 °С.*

### Задача 3

Известно, что уравнение Михаэлиса–Ментен описывается кривой с насыщением, что существенно затрудняет определение констант, характеризующих ферментативную реакцию.

*Предложите способ линеаризации этого уравнения в условиях избытка и недостатка субстрата, а также определите физический смысл константы Михаэлиса.*

### Задача 4

Известно, что реакция разложения N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> протекает как реакция первого порядка. При T = 300 К константа скорости k = 0,002 мин<sup>-1</sup>.

*Определите, сколько процентов N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> прореагирует за 2 часа?*

### Задача 5

Для реакции разложения H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> константа скорости при 280 °С равна 7,96·10<sup>-7</sup> мин<sup>-1</sup>, а при 300 °С она составляет 3,26·10<sup>-6</sup> мин<sup>-1</sup>.

*Определите энергию активации и константу скорости реакции при 290 °С.*

# ОТВЕТЫ НА СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

## ГЛАВА 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА

### Задача 1

Объем капилляра равен  $3,3 \cdot 10^{-4} \text{ см}^3$

### Задача 2

Количество теплоты равно 44,6 кДж

### Задача 3

Количество теплоты равно 6259 кДж

### Задача 4

Температура культивирования равна  $50 \text{ }^\circ\text{C}$

### Задача 5

Изменение энтропии равно  $1,2 \cdot 10^3 \text{ Дж/К}$

## ГЛАВА 2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ КИНЕТИКА

### Задача 1

Энергия активации равна 71,1 кДж/моль, теплота реакции равна 61,8 кДж/моль

### Задача 2

Константа скорости равна  $0,0005 \text{ мин}^{-1}$

### Задача 3

Один из способов линеаризации уравнения – запись этого уравнения в обратной форме. Физический смысл константы Михаэлиса: концентрация субстрата при полумаксимальной скорости

### Задача 4

За 2 часа прореагирует 21,38%  $\text{N}_2\text{O}_5$

### Задача 5

Энергия активации равна 185,6 кДж/моль, константа скорости реакции равна  $1,63 \cdot 10^{-6} \text{ мин}^{-1}$

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### ОСНОВНАЯ

1. Антонов, В. Ф. Физика и биофизика [Текст]: курс лекций для студентов медицинских вузов : учебное пособие для студентов медицинских вузов / В.Ф. Антонов, А. В. Коржуев. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 240 с.
2. Лекции по биофизике [Текст]: учебное пособие для студентов / М. Б. Баскаков [и др.]. – Томск : Сибирский государственный медицинский университет, 2009. – 200 с.
3. Самойлов, В. О. Медицинская биофизика [Текст]: учебник для вузов / В. О. Самойлов. – 2-е изд., доп. – СПб : СпецЛит, 2007. – 560 с.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ

1. Ремизов, А. Н. Медицинская и биологическая физика. Сборник задач [Текст]: учебное пособие / А. Н. Ремизов, А. Г. Максина. – 2-е изд., испр. и перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 188 с.
2. Волькенштейн, М. В. Биофизика [Электронный ресурс] : учебное пособие / М. В. Волькенштейн. – 4-е изд., стер. – Электрон. текстовые дан. и электрон. текстовые дан. – СПб. : Лань, 2012. – 608 с.

Учебное издание

Авторы:

**Ирина Викторовна Петрова**  
**Светлана Валерьевна Гусакова**  
**Игорь Викторович Ковалев**  
**Алексей Валерьевич Носарев**  
**Людмила Вячеславовна Смаглий**  
**Юлия Георгиевна Бирулина**

# **БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРМОДИНАМИКА И КИНЕТИКА**

Учебное пособие

Редактор Коломийцев А.Ю.  
Технический редактор Коломийцева О.В.  
Обложка Бирулина Ю.Г.

Издательство СибГМУ  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107  
тел.: 8 (3822) 51-41-53  
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

---

Подписано в печать 03.03.2018 г.  
Формат 60x84  $\frac{1}{16}$ . Бумага офсетная.  
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. лист. 7,8. Авт. лист. 4,4.  
Тираж 100 экз. Заказ №

---

Отпечатано в Издательстве СибГМУ  
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2  
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru