

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ ОСЦИЛЛЯЦИИ В МИТОХОНДРИАЛЬНОМ ЖИЗНЕННОМ ЦИКЛЕ (БИОГЕНЕЗЕ) – ПРЕДИКТОРЫ ТКАНЕВОГО КАЛЬЦИГЕНЕЗА

© 2024 г. А.С. Татевосян^{a*}, С.Н. Алексеенко^a, А.В. Бунякин^b

^a Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия

^b Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия

*e-mail: artur-krasnodar@bk.ru

Поступила в редакцию 21.02.2023

После доработки 21.07.2023

Принята к публикации 24.07.2023

Митохондриальный (М) биогенез (жизненный цикл) состоит из повторяющихся изменений собственной архитектоники, которые условно принято рассматривать в двух тектонических формах: 1 – fusion – интеграция, слияние в сетевую трубчатую композицию, при которой площадь наружной мембраны М минимизирована, что снижает теплоотдачу; 2 – fission – дезинтеграция, разделение на множество мелких обособленных фрагментов, при котором максимально увеличивается площадь наружной мембраны М (в 10–15 раз), что увеличивает теплоотдачу. В строгом соответствии (когерентно) с М-биогенезом циклически изменяются их функциональные состояния, сопровождающиеся осцилляциями термодинамических (ТД) и электрохимических (ЭХ) потенциалов. С позиции неравновесной термодинамики, в ее применении к биофизическим и биохимическим процессам, рассмотрены четыре функциональных состояния М (F states), когда когерентно с изменением *теплогового потенциала* (ΔQ) в толще внутренней мембраны М закономерно изменяется *скорость* движения электронов по дыхательной цепи. Особенность указанных четырех функциональных состояний М заключается в том, что показана возможность двух обратных переходов: в первом (F-I \rightleftharpoons F-IV) преобладают *экзотермические* процессы (теплопродукция), а во втором (F-II \rightleftharpoons F-III) – *эндотермические* (телопотребление). При этом длительное преобладание *направленности* ТД и ЭХ процесса в сторону первого обратного перехода (F-I \rightleftharpoons F-IV) сопровождается хронизацией экзотермических процессов, вызванных разобщением электрохимического потенциала на внутренней мембране М ($\Delta\Psi_m$), каковое в физиологических условиях осуществляется либо жирными кислотами, либо термохимической аккумуляцией в матриксе катионов Ca^{2+} и P_i в форме фосфата кальция (CaP) с выделением тепловой энергии (+4121 кДж/моль). Это объясняет причинную возможность экспоненциального (тысячекратного) нарастания кальциевой емкости М (calcium retention capacity). Разбалансировка М-биогенеза, с хронизацией функционального состояния М, в котором доминирует первый обратный цикл, может явиться первозданным патофизиологическим механизмом кальцигенеза, при котором в процессе биогенеза М малоподвижные дезэнергизированные фрагменты, переполненные солями CaP, подвергаются митофагии, при этом полному аутолизу подвергается только органический субстрат, а оставшийся неорганический пул в форме CaP апатита выводится за пределы клетки в макрофагальное пользование. Однако при нарушении местного (локального) иммунного ответа, сопровождающегося «незавершенной митофагией», и/или при нарушении лимфатического дренирования межклеточного пространства CaP пул накапливается в интерстициальных тканях различных органов, способствуя развитию распространенных кальцифицирующих болезней (атеросклероз, остеохондроз, нефролитиаз и др.).

Ключевые слова: митохондриальный биогенез, термодинамические осцилляции, дыхательная цепь, кальцигенез.

DOI: 10.31857/S0044453724010203, EDN: SEFULY

ВВЕДЕНИЕ

Последние годы широкое внимание к себе привлекает биогенез митохондрий (М), состоящий из повторяющихся изменений собственной архитектоники, которые условно принято рассматривать в двух тектонических формах: 1 – fusion – интеграция, слияние в сетевую трубчатую композицию, при которой площадь наружной мембраны М минимизирована, что снижает теплоотдачу; 2 – fission – дезинтеграция, разделение на множество мелких обособленных фрагментов, при котором максимально увеличивается площадь наружной мембраны М (в 10–15 раз), что увеличивает теплоотдачу.

Известно, что при буферизации Ca^{2+} в матриксе М в одних случаях происходит активизация катаболизма с увеличением продукции АТФ, а в других – снижение скорости катаболизма на фоне образования в матриксе фосфата кальция (СаР), у которого наблюдается экзотермическая реакция, сопровождающаяся значительным выделением тепловой энергии (+4121 кДж/моль). Для хронизации второго варианта характерно открытие проницаемых пор на внутренней мембране М, при этом постепенно возникает СаР перегрузка М, индуцирующая *фрагментацию* самой органеллы [1, 2]. Процесс фрагментации М зачастую проявляется подавлением ее кинематики с последующим селективным удалением дисфункциональных сегментов М с помощью митофагии [3]. Оставшиеся фрагменты М, отличающиеся высокой динамичностью и функциональной активностью, вскоре вновь собираются в сетевую структуру. Очевидно, что динамика М регулируется клеточными биоэнергетическими потребностями, притом что некоторые исследования подтверждают дисфункцию М, даже фиксируя морфологические изменения [4,5]. Однако роль М-динамики (fusion/fission) в клеточном метаболизме досконально не изучена.

Существует много свидетельств того, что Ca^{2+} обратимо секвестрируется в виде гранул СаР для поддержания энергетического гомеостаза. В М матриксе Ca^{2+} стимулирует цикл Кребса, тем самым усиливая синтез NADH и FADH_2 , что, в свою очередь, подпитывает электронную транспортную цепь (ЭТЦ) и, в конечном счете, прокручивает АТФ-синтазу [6, 7]. Более того, в М межмембранном пространстве Ca^{2+} стимулирует активность различных переносчиков метаболитов, дополнительно усиливая энергетический метаболизм [8]. Поглощение Ca^{2+} в энергизованных М препятствует подъему уровня Ca^{2+} в цитоплазме, что приводит к быстрому затуханию кальциевого сигнала [9]. Способность М регулировать клеточную сигнализацию Ca^{2+} проявляется ускоренной аккумуляцией матриксом Ca^{2+} , наряду с возможным замедлением выведения Ca^{2+} обрат-

но в цитоплазму через $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ и $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ антипортеры. Не вызывает сомнений, что указанные механизмы сбалансированного регулирования и управления внутриклеточного метаболизма Ca^{2+} являются определяющими в функциональной способности самой клетки.

ЦЕЛЬ

Выявить протекающие в матриксе М физиологические и патофизиологические процессы, отраженные в математической модели термодинамического и электрохимического цикла функционального состояния М, в которых возникают условия для образования нерастворимых солей фосфата кальция.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Минерализация тканевых структур фосфатом кальция (СаР) – важнейший биологический процесс, который в нормальных физиологических условиях способствует образованию соединительной ткани, хрящей, костей, а также их заживлению. Вместе с этим существует дисфункциональная патологическая (аберрантная) минерализация, которая приводит к различным медицинским проблемам, включающим в себя распространенные, социально значимые болезни (атеросклероз, остеохондроз, нефролитиаз и др.).

Сложнейшей проблемой физической химии остается оценка фазовых состояний. Для этого наиболее целесообразно и удобно использовать термодинамические методы исследования, которые предоставляют более упрощенную оценку фазовых трансформаций, поскольку, как известно, *не каждый фазовый переход сопровождается сменой агрегатного состояния*, наряду с тем, что любое изменение агрегатного состояния представляет собой фазовый переход.

Нами проявлен интерес к соотношению между осцилляциями (сбалансированными периодическими колебаниями) энтальпии и энтропии, возникающими в результате возмущений термодинамической системы, каковую представляют М. Как положительные корреляции (компенсация), так и отрицательные корреляции (антикомпенсация) между ΔH и ΔS наблюдались в различных экспериментальных контекстах, включая химическую реакцию, физическую ассоциацию, сольватацию и свертывание белка. Компенсация является общей чертой бимолекулярных ассоциаций, возникающих в результате слабых межмолекулярных взаимодействий. Известно, что стабильность кластеров до зародышеобразования определяется балансом между *ионной координацией и гидратацией ионов*, потому что это может уменьшить межфазную свободную энергию Гиббса (ΔG), которая

контролирует высоту *термодинамического барьера* для зарождения твердой фазы.

Иерархия гомеостатической системы М выстраивается в зависимости от *направленности* и *скорости* энергетических потоков, поскольку известно, что живые организмы, наряду с устойчивым гомеостазом, характеризуются одновременным неравновесным состоянием, определяющим люфт функциональности (ЛФ) органа (системы). Наличие свободной энергии Гиббса (G) позволяет особым молекулам выполнять при необходимости работу против равновесия, что соответствует законам квантовой физики и органической химии (атомно-молекулярное взаимодействие).

Вырабатываемая М энергия сбалансированно распределяется между конкурирующими, разнонаправленными процессами: 1 – самопроизвольным (потенциал Гиббса $G < 0$) *экзергоничным* процессом, осуществляющим обогрев внешней среды (цитоплазмы), при котором скорость продукции АТФ минимальна; и 2 – непроизвольным (потенциал Гиббса $G > 0$) *эндергоническим* процессом фосфорилирования, при котором происходит охлаждение внешней среды (цитоплазмы...), сопровождающееся максимальной скоростью работы АТФ-синтазы. Наряду с этим указанные физиологические процессы сопровождаются изменением внутриматричной среды, которое характеризуется последовательной сменой водорастворимого дигидрата фосфата кальция $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ и малорастворимого гидрофосфата кальция — CaHPO_4 . Изменение термодинамического состояния цитоплазмы, способно оказать влияние на активизацию дыхания М и увеличение количества Ca^{2+} , поступающего в матрикс, при этом последующее преодоление гидрофосфатом кальция (CaHPO_4) барьера свободной энергии создает условия для его трансформации в *термодинамически более стабильную форму* дифосфата кальция — $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, растворимость которого — крайне низкая [10].

Функциональные циклические процессы, протекающие в биогенезе М, позволяют понять механизм внутриклеточной трансформации солей СаР. Опираясь на характерные изменения электрохимических (ЭХ) параметров в матриксе и межмембранном пространстве М, а также исходя из термодинамических (ТД) преобразований, можно выделить четыре функциональных состояния М (F-I, F-II, F-III, F-IV) и четыре переходных (S_1, S_2, S_3, S_4), которые представляют циклический процесс (рис. 1) [11]. Адекватное клеточное энергообеспечение молекулами АТФ предполагает прохождение М полного ТД-ЭХ-цикла, в котором чередуются физиологически допустимые переходы экзергонических и эндергонических процессов, сопровождающихся соот-

ветствующими изменениями свободной энергии Гиббса, энтропии, энтальпии, эксергии и плотности веществ (рис. 1).

Вместе с тем в ТД-ЭХ-цикле М возможны два обратных перехода: первый замкнут функциональными состояниями $F-I \rightleftharpoons F-IV$, а второй — $F-II \rightleftharpoons F-III$ [11]. Отличительной особенностью первого перехода по циклу является минимальное содержание энергии Гиббса и достижение максимального уровня энтропии, что отражает большую термодинамическую устойчивость, нежели при втором переходе, для которого характерна минимальная энтропия и максимальный уровень энергии Гиббса, что вкуче соответствует неустойчивому термодинамическому состоянию. При этом в первом переходе по обратному циклу преобладает транспорт ионов, преимущественно представленных Ca^{2+} , H_2PO_4^- и H^+ , которые вступают в самопроизвольную экзергоническую реакцию, сопровождающуюся значительным выделением тепла (+4121 кДж/моль), на фоне минимальной скорости утилизации кислорода и минимальной скорости продукции АТФ. Во втором переходе по обратному циклу преобладают эндергонические процессы, сопровождающиеся поглощением тепла из внешней среды (цитоплазмы) при максимальной скорости утилизации кислорода и максимальной скорости продукции АТФ. Возможно, 3 миллиарда лет назад, когда М была свободна от эукариотического «союза» («плена»?) и находилась в свободном плавании, эти механизмы позволяли ей адаптироваться к меняющейся в течение суток температурной среде (днем — плюс 80°C, ночью — минус 80°C).

Сами М хорошо известны своим кальциевым «обжорством» («ненасытностью», «влюбленностью»), т.е. кальциевая емкость (calcium retention capacity) М настолько значительна, что за 10–15-дневный срок жизни аккумулируемый в матриксе фосфат кальция (СаР) увеличивает массу М в тысячи раз, формируя на внутренней поверхности внутренней мембраны М мельчайшие кристаллы СаР, что закономерно увеличивает осмотическое давление в матриксе, преобразуя «мегамитохондрии». Увеличение объема матрикса М и уменьшение количества крист, вызванные повышенным поглощением Ca^{2+} (с последующим образованием СаР-агломераций), влияют на активность электронтранспортной цепи (ЭТЦ), подавляя, в конечном итоге, передвижение (кинетику) М в клетке [12] (рис. 2).

М играют важную роль в гомеостазе Ca^{2+} , временно удаляя из цитоплазмы Ca^{2+} , высвобождаемый внутриклеточными запасами или поступающий из внеклеточного пространства, и выводя его из матрикса обратно в цитозоль. При значительном повышении Ca^{2+} в матриксе М регуляция кальцийзависимой передачи сигналов

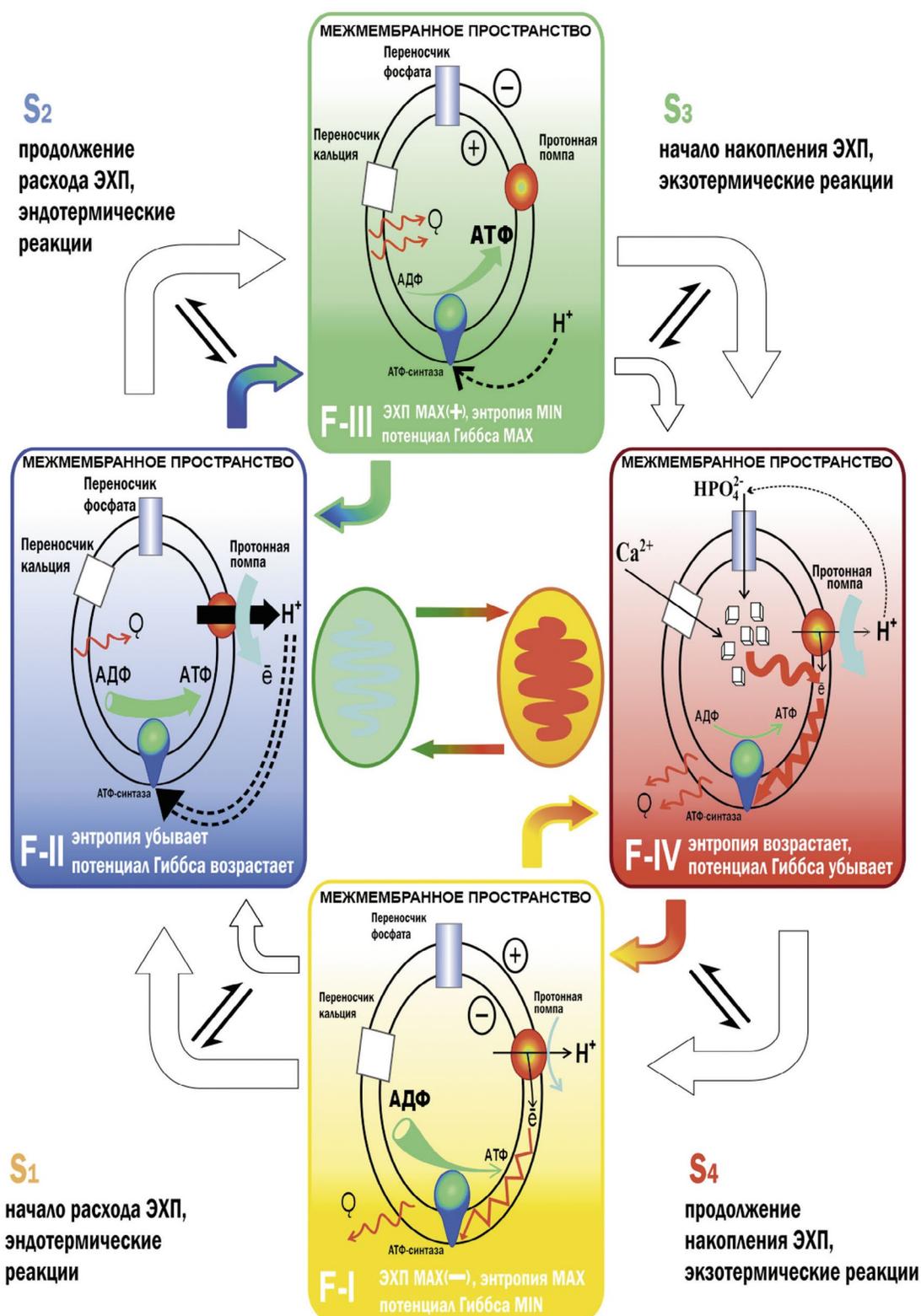


Рис. 1. Функциональные (F) состояния и фазовые (S) переходы в термодинамическом (ТД) и электрохимическом (ЭХ) цикле М. Толщина стрелок внутри М отражает скорость электрохимической реакции (толстая – высокая скорость, тонкая – низкая скорость): голубая стрелка – кислородная утилизация, зеленая стрелка – соотношение АДФ/АТФ, красная стрелка – направление движения тепла. Толщина стрелок снаружи М указывает на меняющуюся скорость процесса и переход на обратный цикл (первый F-I⇌F-IV или второй F-II⇌F-III).

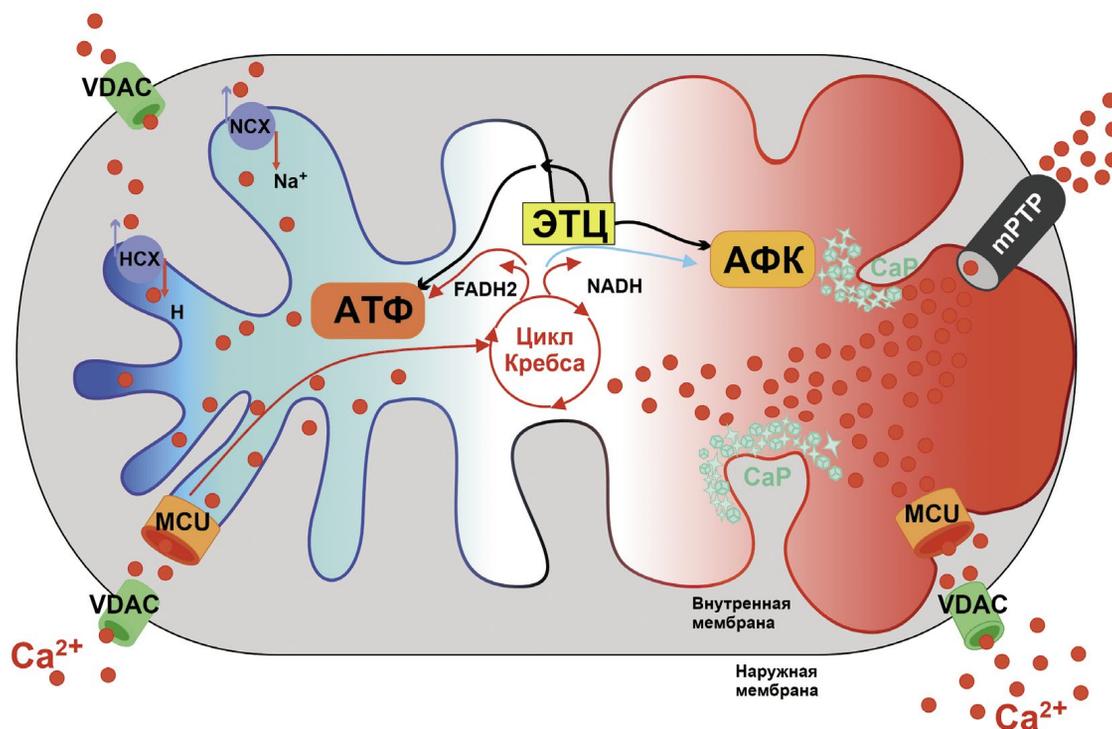


Рис. 2. Особенности энергетического метаболизма в процессе биогенеза М. При физиологической аэробной, не стрессовой, выработке АТФ (левая сторона) преобладает второй обратный цикл F-II \rightleftharpoons F-III, когда относительно медленное поглощение Ca²⁺ протекает равномерно (сбалансированно) с его оттоком, при этом стимулируется цикл трикарбоновых кислот (ТКК). Патологическое состояние М с нарушенным энергетическим метаболизмом (правая сторона) вызвано снижением скорости окисления кислорода, когда в электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) возрастает образование активных форм кислорода (АФК), и характеризуется хронизацией (преобладанием) первого обратного цикла F- \rightleftharpoons F-IV). При этом отмечаются перегрузка Ca²⁺ и когерентное разбухание матрикса, что закономерно вызывает открытие поры mPTP, дополнительно увеличивающей поступление Ca²⁺ в матрикс, где на медиальных вершинах крист внутренней мембраны начинают формироваться аморфные CaP субстраты; VDAC — анионоселективный канал, MCU — митохондриальный кальциевый унипортер, mPTP — неселективный кальциевый канал.

осуществляется выведением Ca²⁺ через систему антипорта [13]. Важнейшей особенностью М в механизме кальциевой сигнализации является ее способность к непрерывно нарастающему (экспоненциальному) поглощению Ca²⁺ [14], поскольку этот механизм препятствует запредельному увеличению Ca²⁺ в цитоплазме, что влияет на снижение кальциевого сигналинга [9]. Следует добавить, что это похоже на «игру с огнем», поскольку, с одной стороны, физиологическое увеличение Ca²⁺ в матриксе способствует *активации* метаболизма и увеличению продукции АТФ, а с другой стороны, возможно постепенное *угнетение* энергетического метаболизма М настолько, что не только снижается продукция АТФ, но даже запускается механизм гибели клетки (апоптоз) [1].

Особенность жизненного цикла М в свете ТД и ЭХ преобразований заключается в гармоничном (сбалансированном) чередовании всех функциональных состояний, при котором поглощение ионизированного Ca²⁺ уравновешено выведением его из М. Однако длительное (хроническое) пре-

обладание первого обратного ТД-ЭХ-цикла М (F-I \rightleftharpoons F-IV) способствует повышенному накоплению в матриксе Ca²⁺, образуя соответствующий гидрид, вплоть до формирования Ca₁₀(PO₄³⁻)₆(OH)₂, представляющего собой основной минеральный компонент костной ткани (гидроксиапатит). Постепенное накопление матриксом CaP пула запускает механизм расщепления М на мелкие фрагменты, поскольку деление М является важным процессом, изолирующим потенциально поврежденные фрагменты органеллы, а последующее слияние активных функционирующих фрагментов М в «трубчатую сеть» определяет судьбу остальных малоподвижных (деструктивных) фрагментов М, которые будут селективно подвергаться митофагии [15]. Процесс митофагии можно рассматривать как поддерживающий гомеостаз М для регулирования процесса кальцификации [16]. Несомненно то, что деление (fusion) и слияние (fission) М играет решающую роль в контроле качества и восстановлении поврежденных М (рис. 3).

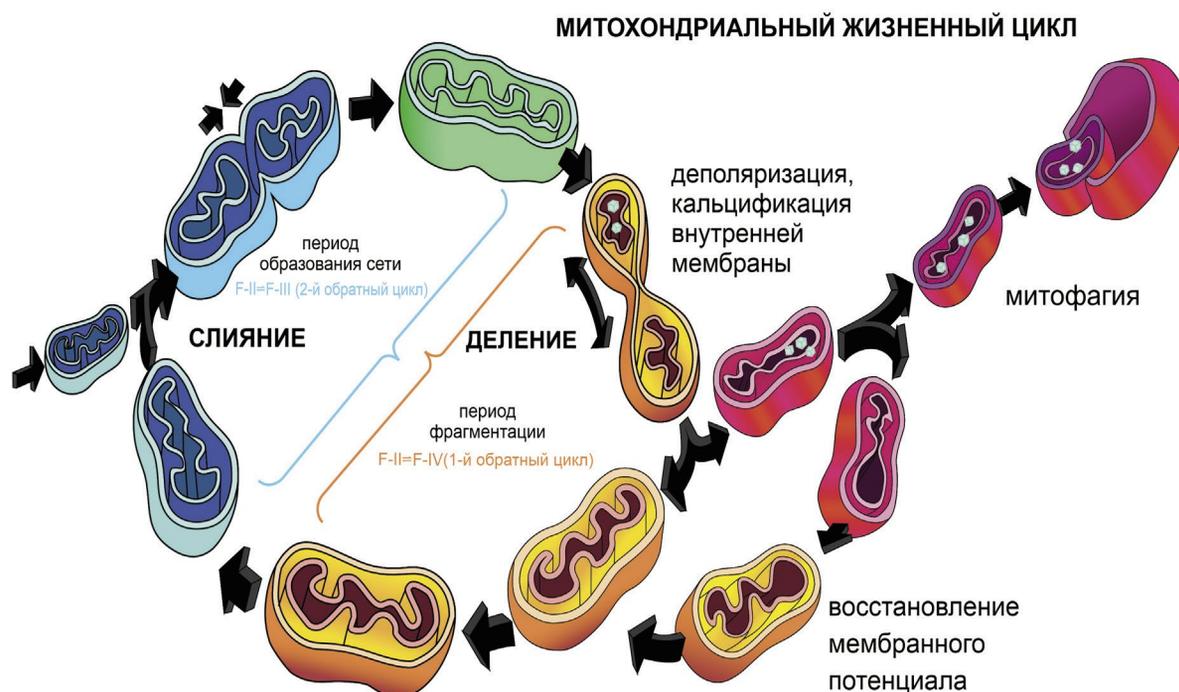
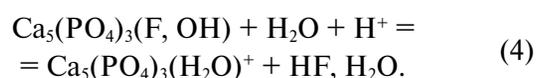
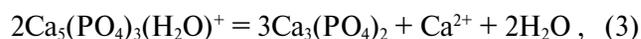
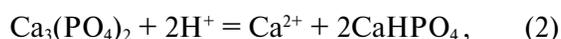
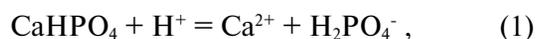


Рис. 3. Митохондриальный жизненный цикл (биогенез). Период слияния М с образованием «трубчатой сети» соответствует преобладанию второго обратного ТД-ЭХ-цикла ($F-II \rightleftharpoons F-III$). Период деления соответствует преобладанию первого обратного ТД-ЭХ-цикла ($F-I \rightleftharpoons F-IV$). Митофагии подвергаются фрагментированные, малоподвижные, деполаризованные, кальцинированные М.

С точки зрения термохимии, в первом переходе обратного ТД-ЭХ-цикла ($F-I \rightleftharpoons F-IV$) образование CaP апатита сопровождается бурным выделением тепловой энергии, т.е. является экзотермическим процессом. Теплота кристаллизации апатита (CaP) относительно высока (+4121 кДж/моль) и наиболее выгодна с точки зрения ТД и ЭХ процесса. Однако второй переход обратного ТД-ЭХ-цикла, наоборот, сопровождается поглощением тепловой энергии из окружающей среды (цитоплазмы), т.е. является эндотермическим процессом. Нарушение метаболической гибкости во фрагментированных М характеризуется преобладанием первого обратного ТД-ЭХ-цикла ($F-I \rightleftharpoons F-IV$), которое способствует переполнению матрикса аморфным CaP . При этом повышается онкотическое давление и происходит разбухание матрикса с потерей секционного разделения крист (преобразуются «мегамитохондрии»), сопровождающееся полной потерей кинематического перемещения М в цитоплазме. При замедлении (угнетении) митофагии происходит критическое повышение осмотического давления в матриксе, который увеличивается в объеме (разбухание, отек), при этом возможно повреждение (разрыв) мембраны, при котором содержимое М вываливается в цитоплазму, окончательно повреждая клетку (рис. 4).

Идея *двухвалентных противоионов, связанных с полиионом*, стала интуитивной в биоминерализации, где обычно принято считать, что *кислотные остатки играют ведущую роль в минерализации*, — вероятно, из-за взаимодействия этих остатков с ионами кальция. Хорошо известно значение фосфатного буферного механизма, играющего особую роль во внутриклеточных окислительно-восстановительных процессах (ОВП) и кислотно-основном состоянии (КОС) цитоплазмы. В матриксе М, когерентно с трансформацией молекулярной структуры фосфатных ионов, протекает регуляция кальциевого метаболизма (рис. 5).

Основную роль в качестве внутриклеточного буферного механизма играют две верхние реакции. Кроме того, можно построить термодинамически допустимый ряд четырех последовательных химических реакций между кальциевым противоионом с фосфатным полиионом:



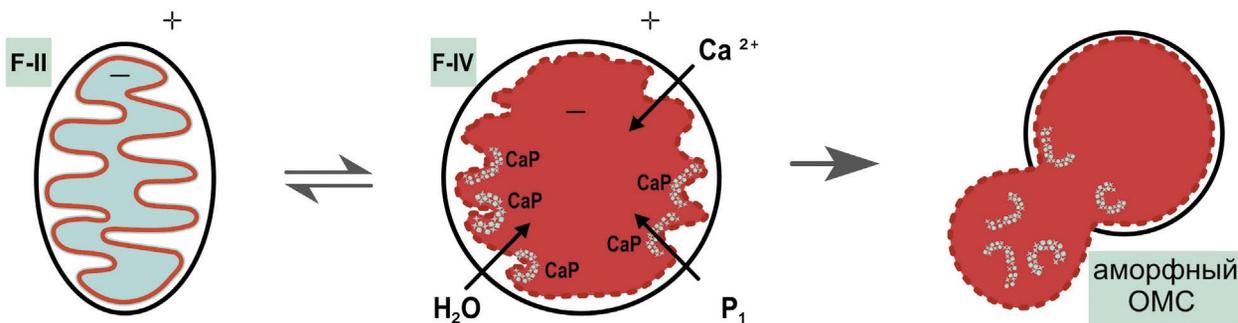
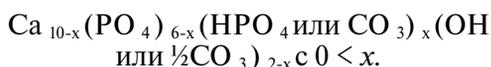


Рис. 4. Матрикс М представляет собой ионизированную жидкость (ИЖ — голубой/красный цвет), которая обладает ТД-ЭХ-свойствами, аналогичными плазмоподобной субстанции, и в то же время (одновременно с этим) содержит соль фосфорной кислоты в жидком («полужидком») состоянии в виде короткоживущих пар ионов $H_2PO_4^- / HPO_4^{2-}$ (HCO_3^- / CO_3^{2-}) и/или даже из «функционализированных» наночастиц апатита (CaP), который в перегретом ($\approx 50^\circ C$) матриксе деэнергизированной М представлен в виде *аморфного* органо-минерального субстрата (ОМС). Патологическое разбухание перегретого матрикса, переполненного ОМС, завершается разрывом мембраны и вываливанием содержимого в цитоплазму, что запускает апоптоз клетки, а дальнейшее постепенное охлаждение ОМС до $37^\circ C$ способствует его кристаллизации [17–19].

Вместе с тем возможно построение общей формулы для биологических апатитов:



Когда апатит образуется из аморфного предшественника CaP, эти комплексы агрегируются и поглощают дополнительный ион кальция с образованием аморфного же CaP, который является фракталом $Ca_2(HPO_4)_3^{2-}$ кассет. Комплекс трифосфата кальция также лежит в основе кристаллической структуры октакальцийфосфата и апатита. Показано, как существование этих комплексов снижает энергетический барьер для

нуклеации и объединяет классические и неклассические теории нуклеации [20]. При осуществлении экзотермической реакции кристаллизации CaP система самопроизвольно достигает более низкого состояния свободной энергии. Уплотнение (затвердевание) следует траектории свободной энергии в водных растворах, в которых ионы и пренуклеационные кластеры агрегируются и проходят через нетвердую аморфную фазу DL.

Известно, что первый шаг в образовании кристаллических минеральных фаз включает в себя стохастическую и динамическую ассоциацию ионов в растворе, преодоление барьера свободной энергии для образования ядер, которые выше критического размера могут вырасти до зрелого кристалла. Кроме того, уравнения *скорости*, вытекающие из этой теории, показывают, что первый материал, который осаждается, необязательно является термодинамически наиболее стабильным состоянием, но кинетически — наиболее доступным, которое в дальнейшем может трансформироваться в термодинамически более стабильную форму. Появление аморфных предшественников, которые наблюдаются для многих минералов [21], соответствует этой концепции многостадийной кристаллизации, которая была впервые выдвинута Оствальдом и позже пересмотрена, чтобы включить эволюцию в понимание как термодинамических, так и кинетических факторов [22]. Одним из примеров такого минерала является CaP, который образуется через аморфную фазу предшественника [23].

Концепции физической химии, восходящие ко временам Гиббса и Оствальда, все еще продолжают хорошо служить нам для понимания зарождения и роста органических матриц и минеральных фаз [24]. *Поверхностная энергия*

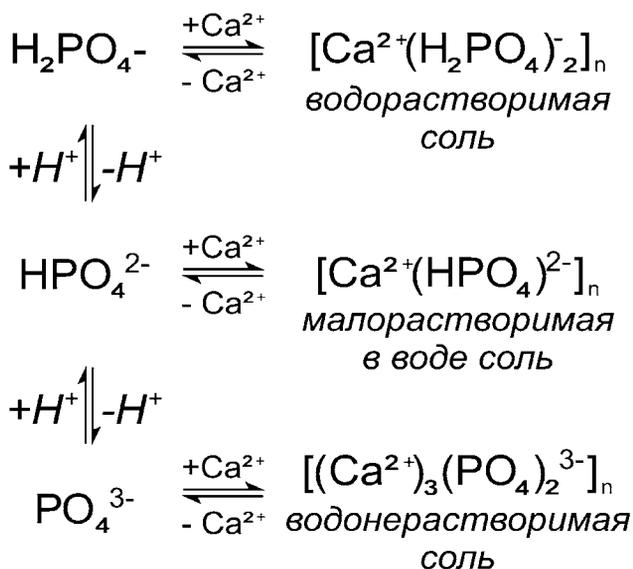


Рис. 5. Преобразование кальций-фосфатных солей в матриксе М.

становится *меньше по мере того, как фаза становится более метастабильной*. Таким образом, предлагается немедленная рационализация правила шага Оствальда: меньший член поверхностной энергии приводит к более низкому барьеру. Действительно, поскольку высота барьера нуклеации пропорциональна квадрату поверхностной энергии, небольшое изменение поверхностной энергии может привести к большим различиям в высоте барьера.

Утверждения, рассмотренные выше, дают представление о правиле шага Оствальда — гипотезе, часто подтверждаемой наблюдениями, о том, что кристаллизующаяся система сначала формирует последовательность доступных метастабильных фаз, прежде чем окончательно сформировать стабильную фазу. Правило шага Оствальда и его интерпретация включают в себя переплетенный набор термодинамических и кинетических аргументов. Термодинамический аргумент состоит в том, что система посещает ряд метастабильных фаз на своем пути вниз к наиболее стабильной фазе, *уменьшая свою свободную энергию сериями небольших шагов*, а не одним большим скачком. То, что эта пошаговая прогрессия кинетически благоприятна, основано на предположении, что структурные перестройки, включающие меньшие изменения свободной энергии, происходят быстрее, возможно, имея меньшие энергии активации, и что эти перестройки являются определяющими *скоростью*. Обсуждаемый выше аргумент, по существу, является термодинамическим, а не кинетическим по своей природе. То есть прослеживаются состояния *наименьшей свободной энергии растущей частицы*, и предполагается, что они определяют кинетически благоприятный путь. Растущая наночастица — это не просто сфера с острой и однородной ограничивающей поверхностью. Скорее всего, растущая частица имеет множество мест прикрепления и локальных поверхностных сред, а раствор или матрица вблизи нее сами могут отличаться от основной массы.

Термодинамические аргументы, приводящие как к классической теории зарождения и роста, так и к правилу шага Оствальда, могут быть адекватными и полезными. Для ориентированного присоединения более крупных кластеров или наночастиц размером от 2 до 5 нм, как при образовании цеолитов [25] и в случае биоминерализации, ситуация может быть гораздо сложнее, а процессы присоединения/отсоединения могут определять *скорость*. Чем больше присоединяющиеся/отсоединяющиеся кластеры и чем сложнее структура растущей частицы, тем менее удовлетворительными являются классические, основанные на континууме концепции зарождения и роста [21].

В 1998 г. Онума и Ито описали кластеры размером 0.7–1.0 нм в растворах кальция и фосфата как аналогичные кластерам, первоначально обнаруженным Познером, и ввели термин «кластеры Познера». Ларсон и Гарсайд математически показали, что для малых размеров кластеров наблюдается «существенное снижение поверхностного натяжения» и что это приводит к снижению свободной энергии Гиббса (F-I) в очень малом *диапазоне* размеров, который примерно на порядок меньше размера кристаллического ядра [26].

Используя систему постоянного состава, удалось установить существование пренуклеационных кластеров в растворах карбоната кальция, даже в недонасыщенных растворах [27]. Они сообщают, что образование кластеров основано на идее, что эти кластеры термодинамически стабильны (не метастабильны), в согласии с предсказаниями Гарсайда и Ларсона. Эти кластеры являются результатом их существования в локальном минимуме свободной энергии Гиббса (F-I) [27] аналогично предложенному Векиловым, включающему двухступенчатый процесс зарождения, при котором *кластеры сначала формируются на локальном энергетическом минимуме* (например, фаза DL Векилова), а затем *переходят через небольшой энергетический барьер в кристаллическое состояние* [28]. Происхождение барьера в классическом уравнении нуклеации — это введение избыточной свободной энергии над энергией объемного твердого тела, которая связана с созданием новой поверхности. Однако сами предъядерные комплексы, хотя они и являются раствором и обладают некоторым избытком свободной энергии по сравнению с энергией свободных ионов, связанной с их поверхностью, в этом отношении отличаются от преднуклеационных кластеров, постулируемых в системе карбоната кальция, которые, как говорят, имеют меньшую свободную энергию, чем свободные ионы. Высокий заряд, рассчитанный для преднуклеационных комплексов, кажется несовместимым с их быстрой агрегацией в полимерные сборки. Однако было показано, что агрегация высокозаряженных растворенных веществ обусловлена увеличением энтропии (F-I), связанным с выделением гидратационной воды, а также образованием линейных супрамолекулярных полимеров заряженных мономерных единиц [29].

Минералы, эталон твердых материалов, на ранних стадиях осаждения ведут себя как мягкая материя [30], что предполагает обсуждение жидких предшественников до мезокристаллических промежуточных продуктов и монокристаллов, включая «промежуточные» [31] молекулярной и твердотельной химии. Эти аспекты особенно привлекательны для дальнейшего понимания биоминерализации, где взаимодействие

мягких веществ может быть основой сложного и согласованного контроля минерализации в организмах [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кристаллизация лежит в основе различных научных дисциплин, но все же понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе разделения фаз и образования первых твердых частиц в водном растворе, довольно ограничено [33]. Примеры из небиологических систем, подчеркивающие взаимодействие термодинамических и кинетических факторов, иллюстрируют особенности, потенциально важные для биоминерализации [21]. В ТД-ЭХ жизненном цикле М происходят осцилляции экзо- и эндотермических реакций. Последовательное, сбалансированное чередование направленности тепловых потоков из цитоплазмы в матрикс и обратно способствует изменению соотношения между кристаллическими фазами и расплавом в эвтектической точке. При кристаллизации эвтектика становится смесью кристаллитов фаз, а одновременное образование нескольких кристаллических фаз в ходе эвтектической кристаллизации обуславливает возможность их оперативного роста. В дальнейшем образуются эвтектические биокристаллы, которые представляют собой разветвленные взаимно вложенные дендриты эвтектических фаз, лишь выглядящие в сечении как мелкодисперсная смесь. Эвтектика является пересечением поверхностей насыщения расплава с фазами, с которыми он находится в равновесии. Если отводится соответствующее количество тепла ($F-I \rightleftharpoons F-IV$), то расплав эвтектического состава при кристаллизации в условиях, близких к равновесным, даст все кристаллические фазы, участвующие в равновесии. Если же при сохранении эвтектической температуры подводится тепло в адекватном количестве ($F-II \rightleftharpoons F-III$), то смесь фаз, отвечающая эвтектическому составу, в равновесных условиях закономерно направлена на расплавление (растворение).

Осажденные кристаллы апатита обычно имеют структурированный гидратированный поверхностный слой, содержащий в основном двухвалентные катионы и анионы [34]. Матричный апатит является аморфным и может непрерывно оставаться таковым. Очевидно, что существующий в М какой-то компонент действует как ингибитор его перехода в кристаллическую форму. Оказалось, что накопление аморфного апатита позволяет увеличить *максимальное время гипоксии*, которое может пережить клетка! Это объясняет давно известное увеличение продолжительности жизни, наблюдаемое в клетках сердца, preconditionированных коротким повышением концентрации кальция.

Обычным процессом в биоминерализации является контролирующее взаимодействие между макромолекулами и кристаллическими поверхностями, которому способствуют многовалентные ионы, *соединяющие противоположные зарядовые группы между белками и ионами в кристаллической решетке* в обычно формируемых кристаллах на основе кальция [35]. Примечательно, что белки значительно влияют на кальцификацию в живых системах, например на образование раковин моллюсков, костей человека и сосудистых бляшек (атеросклероз) [36].

В процессе биогенеза М происходит их фрагментация, при этом активные фрагменты органеллы в последующем сливаются в сетевую структуру, а неподвижные фрагменты М с разобщенным электрохимическим потенциалом на внутренней мембране и переполненные СаР либо разбухают (отек) и лопаются, вызывая гибель клетки, либо подвергаются митофагии. При этом возможна *неполная митофагия*, когда аутолизу подвергается только органический субстрат М, а оставшиеся неорганические частицы апатита выводятся за пределы клетки в пользование макрофагам. При нарушении местного (локального) иммунного ответа и (или) лимфатического дренирования межклеточного пространства СаР пул накапливается в интерстиции тканей различных органов, способствуя развитию распространенных кальцифицирующих болезней (атеросклероз, остеохондроз, нефролитиаз и др.).

Вклад авторов: А.С. Татевосян — концепция и дизайн исследования; А.С. Татевосян, С.Н. Алексеенко, А.В. Бунякин — обсуждение результатов исследования; С.Н. Алексеенко, А.В. Бунякин — статистическая обработка материала; А.С. Татевосян, С.Н. Алексеенко, А.В. Бунякин — написание текста; А.С. Татевосян — редактирование текста статьи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pizzo P., Drago I., Filad R. et al. // Eur. J. Physiol. 2012. V. 464. P. 3.
2. Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera, P. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2015. V. 7. P. 552.
3. Twig G., Elorza A., Molina A.J. et al. // EMBO J. 2008. V. 27. P. 433.

4. *Liu X., Hainocki G.* // Cell Death Differ. 2011. V. 18. P. 1561.
5. *Picard M., Shirikhai O.S., Gentil B.J. et al.* // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2013. V. 304. P. 393.
6. *Mammucari C., Raffaello A., Vecellio and Reane D.* // Arch. of the Fugers. 2018. V. 470. P. 1165. doi: 10.1007/s00424-018-2123-2
7. *Rossi A., Pizzo P., Filadi R.* // Biochem. Biophys. Act. Mole. Cell Res. 2019. V. 1866. P. 1068. doi: 10.1016/j.bbamcr.2018.10.016
8. *Kohlhaas M., Nickel A.G., Maack C.* // Fiziol. 2017. V. 595. P. 3753. doi: 10.1113/JP273609
9. *Dupont G.* // Wiley Periodicals. 2016. V. 6. P. 227.
10. Мюнстер А. Химическая термодинамика. М.: УРСС, 2002. 295 с.
11. *Татевосян А.С., Бунякин А.В.* // Биофизика. 2019. Т. 64. С. 1151. doi: 10.1134/S0006302919060152
12. *Саотоме М., Сафиулина Д., Сабадкай Г. и др.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. V. 105. P. 20728–20733. doi:10.1073/pnas.0808953105
13. *De Stefani D., Rizzuto R., Pozzan T.* // Annu. Rev. Biochem. J. 2016. V. 2. P. 161. doi: 10.1146/annurev-biochem-060614-034216
14. *Liu X., Berry C., Ruthel G.* // JBC. 2016. V. 1. P. 1–23.
15. *Скулачев В.П., Бакеева Л.Е., Черняк Б.В. и др.* // Mol. Cell Biochem. 2004. V. 256. P. 341. doi: 10.1023/b:mcbi.0000009880.94044.49
16. *Phadwal K., Feng D., Zhu D. et al.* // Pharmacol. Ter. 2020. V. 206. P. 107430.
17. *Fernandez N., Dallas P., Rodriguez R. et al.* // Nanoscale. 2010. V. 2. P. 1653–1656.
18. *Sun L.F., Feng J., C. Reed J. et al.* // Small. 2010. V. 6. P. 638–641.
19. *Warren S.C., Banholzer M.J., Slaughter L.S. et al.* // J. of the American Chemical Society. 2006. V. 128. P. 12074.
20. *Habraken U., Tao J., Brelka L.* // Nat. Commun. 2013. V. 4. P. 1507. doi.org/10.1038/ncomms2490
21. *Navrotsky A.* // Proc. National Akad. Sci. USA. 2004. V. 101. P. 12096–12101.
22. *Вольде П.Р., Френкель Д.* // Физ. Хим. Хим. Физика. 1999. Т. 1. С. 2191.
23. *Mohammed J.* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2010. V. 107. P. 6316.
24. *De Yoreo J.J., Chung S., Nielsen M.H.* // Calcifate Int. 2013. V. 93. P. 316. doi: 10.1007/s00223-013-9707-9
25. *Banfield J.F., Welch S.A., Zhang H. et al.* // Science. 2000. V. 4. P. 751. doi: 10.1126/science.289.5480.751
26. *Sohnel O., Garside J.* // Crystal Growth J. 1988. V. 89. P. 202.
27. *Gebauer D., Volkel A., Kolfen H.* // The Science. 2008. V. 322. P. 1819.
28. *Веклов П.Г.* Нуклеация // Рост и дизайн кристаллов. 2010. Т. 10. С. 5007. doi: 10.1021/cg1011633
29. *Besenius P.* // Proc. Natl Akad. Sci. USA. 2010. V. 107. P. 17888.
30. *Шоу С., Кадемартури Л.* // ADV. Mater. 2013. V. 25. P. 4829.
31. *Antonietti M., Kozin G.A.* // Chem. Euro. J. 2004. V. 10. P. 28.
32. *Evans J.S.* // Cryst. Eng. Comm. 2013. V. 15. P. 8388.
33. *Gebauer D., Kellermeyer M., Gale J.D. et al.* // Chem. Soc. Rev. 2014. V. 43. P. 2348. doi:10.1039/c3cs60451a
34. *Combez S., Casalbu S., Rey S.* // Minerals. 2016. V. 6. P. 34. doi: 10.3390/min6020034
35. *Solis F.J.* // J. Chem. Phys. 2002. V. 117. P. 9009.
36. *Paloian N.J., Giachelli C.M.* // Am. J. Physiol. Renal. 2014. V. 307. P. F891.