

Старение и омоложение с точки зрения термодинамики необратимых процессов

А. И. Зотин
Доктор биологических наук



Александр Ильич Зотин, заведующий лабораторией биофизики Института биологии развития АН СССР. Основные работы относятся к области экспериментальной эмбриологии, биохимии и биофизики развития животных. В последние годы занимается проблемами термодинамики развития, роста и старения животных.

Еще в 1946 году бельгийские ученые, один из которых был физик, занимавшийся вопросами термодинамики, а другой биохимик высказали предположение, что к процессам развития, роста и старения животных применимы основные соотношения и понятия термодинамики необратимых процессов¹. Они исходили из того, что термодинамика как наука не занимается специфическими особенностями изучаемых объектов и механизмов процессов, протекающих в них, а решает наиболее общие вопросы — такие, как направление и движущие силы процесса в целом. Это позволяет распространять положения термодинамики на любые системы, в том числе и на живые организмы, при условии, что ограничения, выдвигаемые термодинамикой при рассмотрении того или иного процесса, выполняются в этих системах. В частности, термодинамика равновесных процессов (классическая термодинамика) может быть использована в биологии с большими оговорками, так как она ограничена областью обратимых, бесконечно медленных процессов, происходящих в системах, находящихся в состоянии равновесия или почти равновесия (так называемое квазистатическое состояние). Живые организмы не находятся в состоянии равновесия. Кроме того, они являются открытыми системами, которые обмениваются со средой не только энергией, но и веществом. Классическая же термодинамика имеет дело или с полностью изолированными системами или с за-

крытыми системами, обменивающимися со средой только энергией. Этим объясняется то, что многочисленные попытки использовать термодинамику для описания жизненных явлений оказались неудачными. Только с развитием нового направления в термодинамике — термодинамики необратимых процессов стало возможным изучать системы, под определение которых подходят и живые организмы. Не удивительно поэтому, что основателем нового, термодинамического подхода к явлениям развития, роста и старения оказался один из крупнейших представителей термодинамики необратимых процессов И. Пригожин, который, в соавторстве с биохимиком Дж. Виамом, попытался распространить основные представления этой науки на явления развития и даже эволюции живых организмов.

Эта попытка встретила как положительное, так и резко отрицательное отношение. Выдвинуты два основных возражения: 1) теория не подтверждается экспериментальными данными, полученными при изучении интенсивности теплопродукции на ранних стадиях развития животных и при росте культур микроорганизмов; 2) ограничения, накладываемые на системы термодинамикой необратимых процессов, не выполняются во время развития и роста животных.

Как показано в нашей работе¹, первое возражение неверно; термодинамическая теория Пригожина —

¹ I. Prigogine et J. M. Wiame. «Experientia», v. 2, 1946, № 11, стр. 451—453.

¹ А. И. Зотин и Р. С. Зотина. «Журнал общ. биол.», т. 30, 1969, № 1, стр. 94—110; А. И. Зотин. «Вопросы биофизики и теорет. биол.» (Тбилиси), вып. 2, 1969, стр. 45—56.

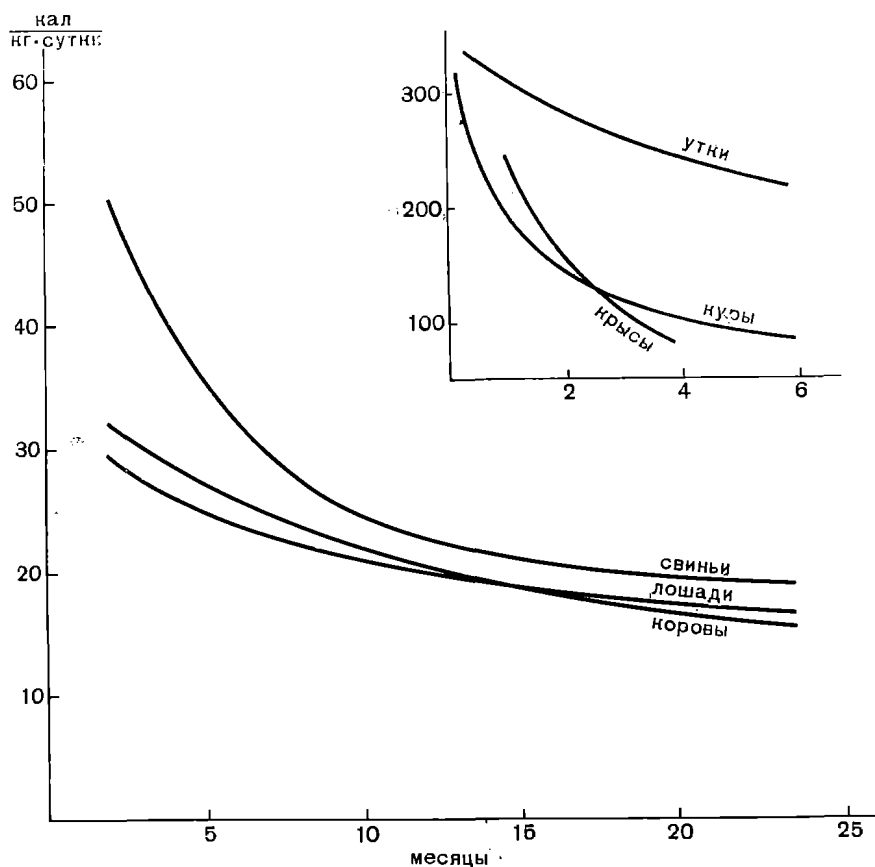


Рис. 1. Изменение основного обмена (удельной скорости теплопродукции) во время роста птиц и млекопитающих (данные разных авторов).

Виамы подтверждается имеющимися в научной литературе данными о теплопродукции зародышей и растущих животных. Более сложно обстоит дело со вторым возражением. Дело в том, что область применимости термодинамики необратимых процессов (или, как ее еще называют, термодинамики линейных необратимых процессов) ограничена необратимыми явлениями, протекающими в системах, не слишком далеко уклонившихся от состояния равновесия. Это область процессов, где соблюдается линейность между термодинамическими потоками и силами (потому эта наука и носит название термодинамики линейных необратимых процессов). Под силами в термодинамике необратимых процессов понимают градиенты величин (например, температуры, концентрации вещества, электрического потенциала и т. д.), вызывающих тот или иной процесс (соответственно, перенос тепла, вещества, электрического заряда и т. д.), который в свою очередь носит название термодинамического пото-

ка. Следовательно, одним из главных условий возможности приложения понятий и соотношений термодинамики линейных необратимых процессов является выполнение уравнения вида:

$$J_j = \sum_{i=1}^n L_{ji} X_i$$

где J_j — термодинамические потоки, X_i — термодинамические силы, L_{ji} — так называемые феноменологические коэффициенты. Хотя это требование по не совсем еще ясной причине выполняется в таких сложных процессах, как развитие и рост животных (см. сноску на стр. 49), все же в высшей степени невероятно считать, что живые системы близки к состоянию равновесия. Это и вызывает скептическое отношение большинства ученых к термодинамической теории развития и роста Пригожина — Виамы. Несмотря на это, следствия, которые вытекают из этой теории, настолько важны для теоретической биологии и для некоторых чрезвычайно важных практических

проблем (проблема заживления ран и регенерации, старения и омоложения, злокачественного роста и др.), что имеет смысл вести самую интенсивную работу в плане идей, высказанных Пригожиным и Виамом¹. Современное развитие термодинамики неравновесных процессов показывает (мы увидим это ниже), что основные положения теории Пригожина — Виамы выполняются и в том случае, если считать процессы развития, роста и старения существенно нелинейными процессами.

Термодинамическая теория развития и роста

Живые организмы являются открытыми системами, так как они получают и отдают в окружающую среду энергию и вещество. В отличие от изолированных систем, которые по мере протекания в них необратимых

¹ A. I. Zotin, R. S. Zotina. Thermodynamic aspects of developmental biology. J. Theoret. Biol., 1967, № 1, pp. 57—75.

процессов приближаются к состоянию равновесия, открытые системы могут достигать не равновесного, а стационарного состояния. Стационарное состояние от равновесного отличается тем, что макроскопические процессы в нем не прекращаются, как в случае равновесного состояния, а идут с постоянной скоростью за счет поступления энергии и вещества из среды.

Большое достижение термодинамики необратимых процессов — разработка количественных критериев стационарного состояния, причем они настолько общи, что распространяются и на равновесное состояние. Это, прежде всего, так называемая теорема Пригожина. Согласно ей, в стационарном состоянии скорость возникновения энтропии в единице объема системы постоянна по времени и минимальна по величине. Так как в соответствии со вторым законом термодинамики необратимые изменения системы происходят в направлении равновесного или стационарного состояния, из теоремы Пригожина следует, что в системе, не находящейся в стационарном состоянии, происходит непрерывное уменьшение удельной скорости продукции энтропии до тех пор, пока система не достигнет стационарного состояния с минимальной скоростью образования энтропии.

Это основное положение термодинамики необратимых процессов Пригожин и Виам распространили на живые организмы. Согласно их теории, во время развития, роста и старения организмов происходит непрерывное снижение удельной скорости продукции энтропии и приближение системы к конечному стационарному состоянию. Стационарное состояние живых систем, как и неживых, по их представлениям, можно характеризовать минимальной и константной скоростью продукции энтропии. Таким образом, согласно термодинамической теории Пригожина—Виам, во время развития, роста и последующих изменений организмов происходит непрерывный процесс старения системы, выражающийся в уменьшении удельной скорости продукции энтропии в организмах. Так как скорость образования энтропии в систе-

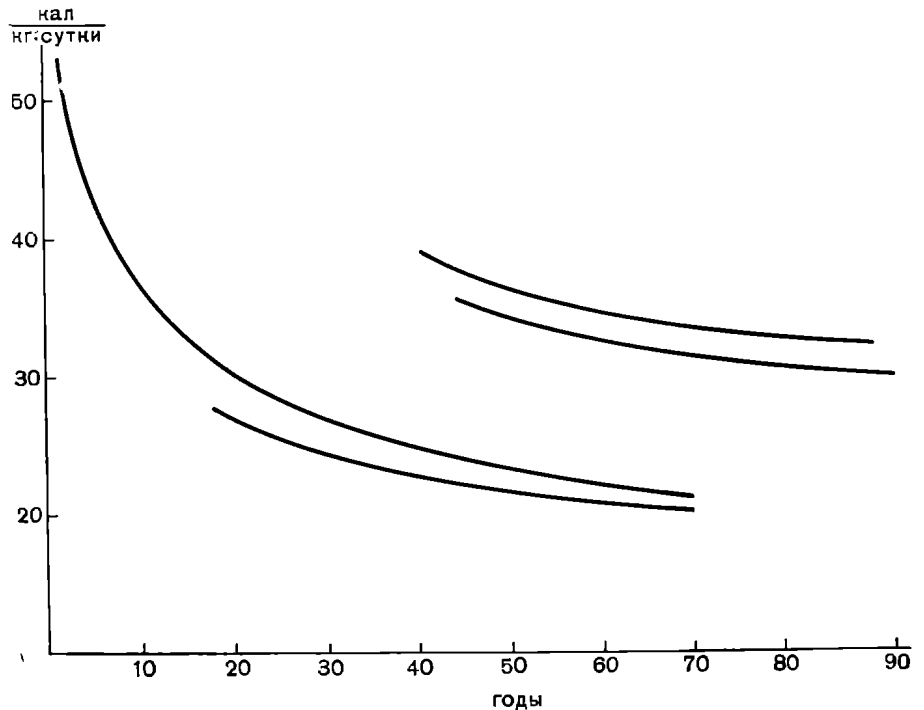


Рис. 2. Изменение основного обмена во время роста и старения людей (данные разных авторов).

ме с известным приближением можно приравнять скорости теплопродукции, то это положение теории Пригожина—Виам можно свести к утверждению, что во время развития, роста и старения животных и человека должно происходить непрерывное снижение удельной (т. е. отнесенной к единице веса) скорости теплопродукции. Имеющиеся в физиологии данные о скорости теплопродукции животных и человека полностью подтверждают этот вывод. Для примера, на рис. 1 приведены кривые изменения удельной скорости теплопродукции (основного обмена) во время роста птиц и млекопитающих, а на рис. 2 — изменение основного обмена у людей. Судя по данным, полученным для человека, конечное стационарное состояние (постоянство удельной скорости теплопродукции) не достигается до самых поздних стадий старения, т. е. в течение жизни люди не достигают конечного стационарного состояния с минимальной скоростью продукции энтропии.

Прежде чем переходить к рассмотрению следствий, которые вытекают из теории Пригожина—Виам и касаются толкования процессов старения и омоложения организмов, следует рассмотреть вопрос о том, какова вероятность опровержения этой теории в будущем. Как мне кажется, вероятность этого события не велика. Наиболее уязвимое (мы уже отмечали это) место теории Пригожина—Виам — то, что в ее основу положены представления, заимствованные из термодинамики линейных необратимых процессов. А область приложения этой науки ограничена системами, не слишком далеко отстоящими от состояния равновесия. Живые организмы далеко отстоят от положения равновесия, и процессы, протекающие в них, являются существенно необратимыми процессами. Следовательно, термодинамика линейных необратимых процессов мало пригодна для описания жизнедеятельности организмов.

Несмотря на сказанное, теория Пригожина—Виам не может по-

страдать, если окажется, что авторы неправильно использовали для описания развития, роста и старения животных соотношения и понятия термодинамики линейных необратимых процессов.

Вывод, что система всегда изменяется в направлении минимального уровня скорости продукции энтропии в случае протекания нелинейных необратимых процессов, остается в силе. А это утверждение основное в теории Пригожина — Виамы. Согласно современным представлениям, развитым особенно подробно венгерским исследователем И. Дярматти, в стационарном состоянии системы, близко или далеко отстоящей от положения равновесия, осуществляется принцип минимального рассеяния энергии, принцип наименьшей диссипации энергии. Это означает, что в стационарном состоянии диссипативная функция минимальна:

$$\Psi = \frac{T}{U} \frac{dS}{dZ} = \min.$$

Этот общий принцип термодинамики, по-видимому, справедлив для любой термодинамической системы. Он означает, что изменение системы, не находящейся в равновесном или стационарном состоянии, всегда происходит в направлении уменьшения удельной скорости продукции энтропии независимо от степени необратимости процессов, протекающих в системе. Таким образом, теория Пригожина — Виамы в настоящее время кажется мало уязвимой, как с точки зрения экспериментального обоснования, так и с точки зрения теоретической основы, на которой она строится.

Приближение и уклонение организмов от стационарного состояния

В физиологии давно уже введено понятие основного обмена. Оно близко по смыслу понятию стационарного состояния термодинамики необратимых процессов. Основным обмен, измеряемый по скорости теплопродукции или дыхания, определяется как минимальный обмен живот-

ного в состоянии покоя. Следовательно, основной обмен характеризуется минимальной скоростью теплопродукции (минимальной скоростью продукции энтропии), что соответствует понятию стационарного состояния. С другой стороны, как это видно из рис. 1 и 2, основной обмен животных и человека непрерывно уменьшается в процессе жизни. Это возможно только потому, что в отличие от неживых систем живые организмы, находясь в каждый данный момент времени в стационарном состоянии, одновременно изменяются в направлении уменьшения удельной скорости продукции энтропии, т. е. не находятся в стационарном состоянии. Таким образом, существует два вида стационарных состояний живых систем: стационарное состояние данной стадии развития организма и конечное стационарное состояние, к которому непрерывно приближается живая система в процессе развития, роста и старения.

Для того чтобы сделать этот вопрос более ясным, разберем данные об изменении интенсивности дыхания зародышей костистых рыб при действии различной температуры. Если измерять интенсивность дыхания зародышей вьюна на стадии дробления при разных температурах, то оказывается, что существует зона температур, в пределах которой за одно деление дробления потребляется приблизительно одинаковое количество кислорода (рис. 3). Отклонение в ту и другую сторону от этой зоны температур приводит к быстрому увеличению интенсивности дыхания яиц. Следовательно, в зоне нормальных для развития зародышей вьюна температур интенсивность дыхания (интенсивность теплопродукции) минимальна и константна. С точки зрения термодинамики это означает, что в нормальной для развития зоне температур зародыши находятся в стационарном состоянии, характеризующемся минимальной скоростью продукции энтропии. Это справедливо и для более поздних стадий развития зародышей (например, насекомых). Таким образом, можно считать, что развивающиеся зародыши в каждый данный момент времени находятся в стационарном состоянии и в то же

время непрерывно эволюционируют в направлении уменьшения удельной скорости продукции энтропии, стремясь достигнуть конечного стационарного состояния.

Схематически процесс развития, роста и старения организмов можно сравнить с движением шарика по дну наклонного желоба (рис. 4, а). В результате действия силы тяжести шарик медленно катится по желобу вниз. В каждый данный момент времени под действием внешней силы шарик может уклониться от стационарного состояния (рис. 4, б), а затем вновь вернуться на дно желоба и продолжать движение к конечному стационарному состоянию (рис. 4, в, г). Мы видели, что в жизни организмов может быть два вида приближения к стационарному состоянию: один — движение системы к конечному стационарному состоянию (рис. 4, а, г), другой — возвращение системы к текущему стационарному состоянию после уклонения под действием внешних (а для живых систем и внутренних) причин (рис. 4, б, в). Первый вид приближения системы к стационарному состоянию соответствует процессам развития, роста и старения, второй — переходу человека или животного в активное состояние при совершении различного рода работ, при изменении условий окружающей среды, при воздействии на организм различных физических и химических факторов среды и т. д.

В данной работе нас должен интересовать главным образом процесс приближения к стационарному состоянию, связанный с развитием, ростом и старением (мы назвали этот процесс конститутивным приближением системы к стационарному состоянию, в отличие от индуцибельного¹ приближения к стационарному состоянию после уклонения системы под действием внешних или внутренних причин).

Согласно теории Пригожина — Виамы, процесс развития, роста и старения организмов представляет собой процесс непрерывного уменьшения удельной скорости продукции энтропии (непрерывное движение ша-

¹ Индуцибельный, т. е. возбужденный какими-то причинами.

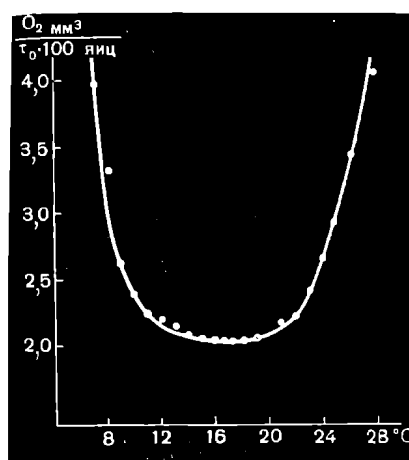


Рис. 3. Количество кислорода, поглощаемое за время одного деления дробления яйцами вьюна при разных температурах.

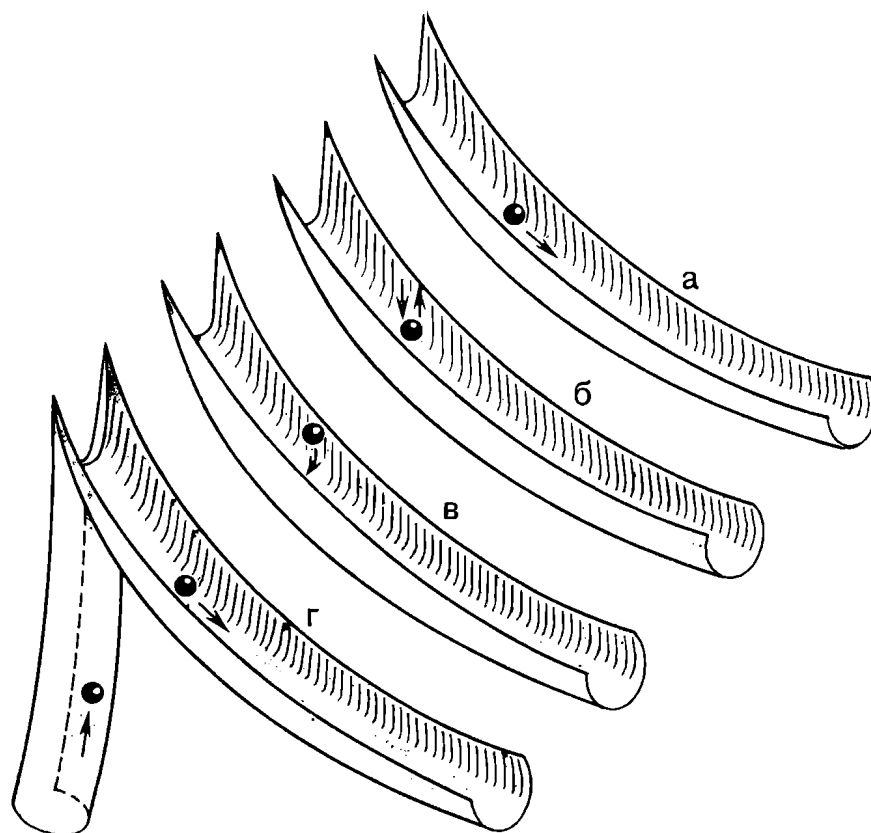


Рис. 4. Схематическая модель уклонения и приближения живой системы к стационарному состоянию.

рика вниз по наклонному желобу в модели, показанной на рис. 4). Каждый новый организм начинает свое развитие с высокого уровня удельной скорости продукции энтропии (шарик должен находиться в верхней части желоба, чтобы начать движение вниз). Следовательно, в жизни организмов должен существовать период, когда происходит процесс конститутивного отклонения от стационарного состояния, сопровождающийся не уменьшением, а увеличением удельной скорости продукции энтропии (движение шарика вверх по желобу на рис. 4, г). Явления, которые разыгрываются в это время в живой системе, имеют чрезвычайный интерес не только для теоретической биологии, но и для таких практически важных проблем, как регуляция старения организмов, процессов регенерации органов и тканей, злокачественного роста и т. д.

В какие же моменты жизни организма может происходить устойчи-

вое (конститутивное) уклонение системы от стационарного состояния? С точки зрения термодинамики необратимых процессов представляется невероятным, чтобы отдельно существующая система, какой является зародыш, растущий организм или взрослое животное, могла бы сама по себе при неизменных внешних параметрах устойчиво уклониться от стационарного состояния. Это наглядно видно на модели с шариком, катящимся в желобе: он не может сам собой начать движение не вниз, а вверх по желобу (рис. 4, г). Этот процесс, однако, вполне мыслим в период возникновения половых клеток, из которых после оплодотворения возникает зародыш. В период возникновения женских половых клеток — ооцитов (период оогенеза) возникающий новый организм входит еще, фактически, в состав материнского организма, и устойчивое уклонение от стационарного состояния может осуществляться за счет сопря-

женных процессов, протекающих в материнском организме. Уклонение одной из частей системы за счет сопряженных процессов, протекающих в других частях системы, не противоречит термодинамике необратимых процессов.

Вторым пунктом, в котором возможно устойчивое уклонение биологической системы от стационарного состояния, является начальный период регенерации и заживления ран. Этот вывод также не противоречит термодинамике, так как, с одной стороны, регенерирующая часть животного входит в состав целого организма и уклонение ее от стационарного состояния возможно за счет сопряженных процессов, протекающих в других частях системы, с другой — при нанесении раны, особенно в первое время после ранения, меняются внешние параметры системы и она может переходить в новое стационарное состояние. Наконец, исходя из тех же соображений, можно счи-

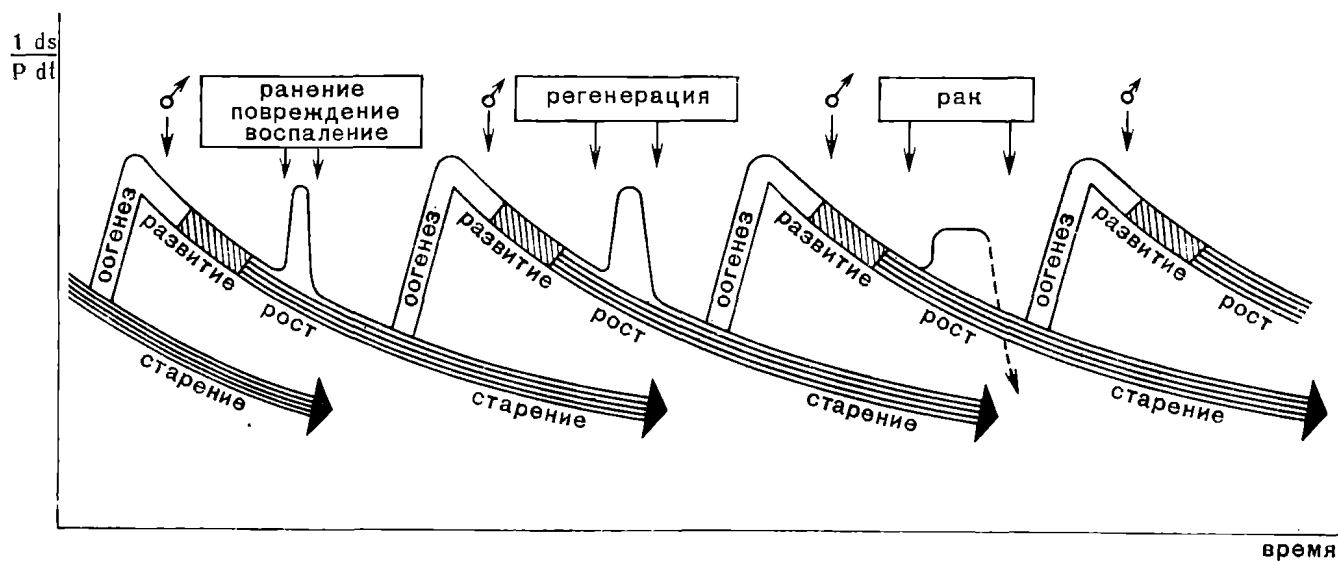


Рис. 5. Схематическое изображение процессов развития, роста, старения, повреждения, воспаления, регенерации и злокачественного роста с точки зрения термодинамической теории Пригожина — Виамы.

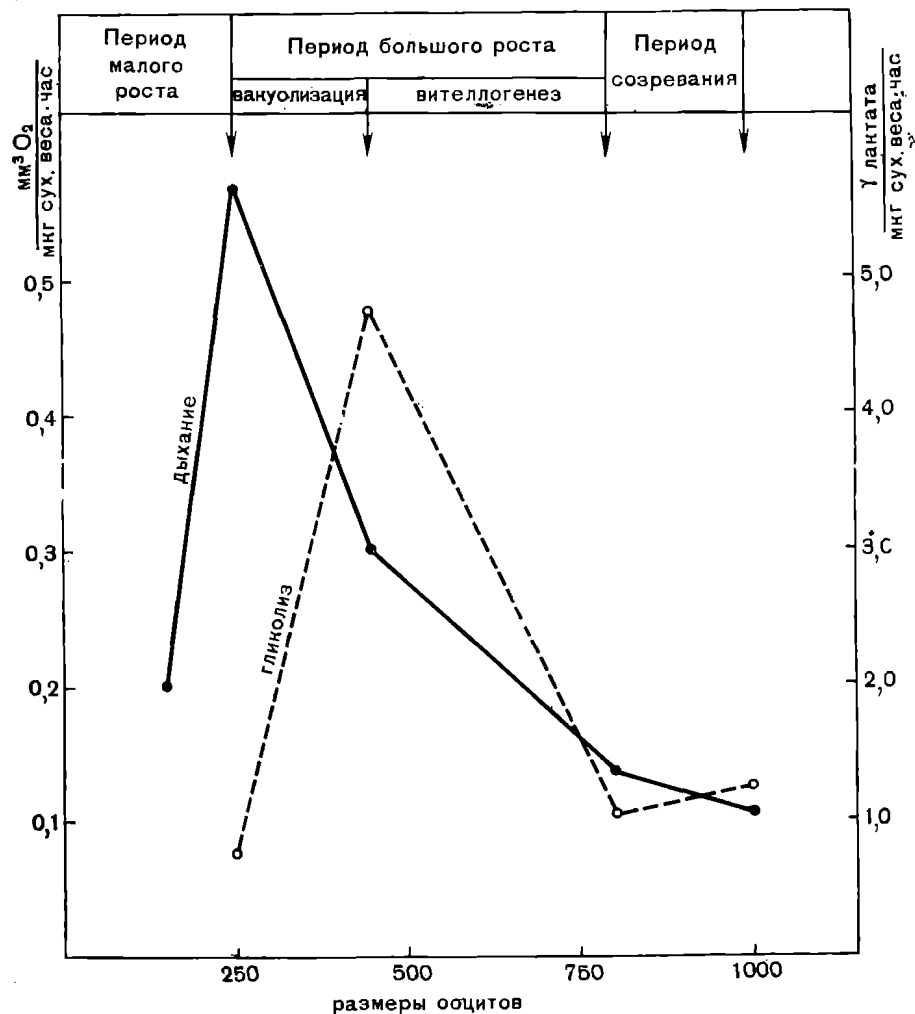


Рис. 6. Изменение интенсивности дыхания и гликолиза во время оогенеза вьюна (размеры ооцитов даны в микронах).

тять, что при возникновении злокачественного роста также имеет место процесс конститутивного уклонения живой системы от стационарного состояния. Подробнее экспериментальные доказательства всех этих положений приведены в нашей работе, упомянутой выше.

Все рассмотренные следствия теории Пригожина — Виамы можно для наглядности изобразить в виде следующей схемы (рис. 5). В процессе оогенеза происходит конститутивное уклонение живой системы от стационарного состояния и удельная скорость продукции энтропии достигает значения, достаточного для начала развития и перехода живой системы в состояние конститутивного приближения к конечному стационарному состоянию. С точки зрения термодинамической теории развития организмов, в оогенезе происходит процесс омоложения системы. На всех остальных этапах жизни организма — только процесс старения, сопровождающийся уменьшением удельной скорости продукции энтропии. При ранении, на начальных стадиях регенерации, а также злокачественного роста тоже происходит процесс конститутивного уклонения живой системы от стационарного состояния с последующим возвращением к нему (рис. 5). В случае возникновения злокачественного роста процесс уклонения системы от стационарного состояния происходит таким неудачным для организма путем, что система не может вернуться вновь к стационарному состоянию, т. е. перейти на путь конститутивного приближения к стационарному состоянию. Это как бы омоловившиеся клетки, которые не могут вступить на путь старения и остаются молодыми до тех пор, пока не убивают живую систему, частью которой они являются.

Период омоложения живых систем

Как мы видели выше, с точки зрения термодинамической теории развития, роста и старения период оогенеза есть период, когда происходит процесс омоложения живой системы. Этот вывод звучит парадоксально: из него следует, что на всех остальных

стадиях развития (по крайней мере с момента оплодотворения) происходит только процесс старения организмов. Однако экспериментальные данные об интенсивности дыхания и гликолиза в период оогенеза вьюна, полученные в нашей лаборатории Н. Д. Озернюком, привели нас к еще более парадоксальному выводу: процесс омоложения живых систем происходит на ранних стадиях оогенеза, в период малого роста ооцитов, т. е. задолго до оплодотворения или рождения зародыша¹. Не успев еще родиться, мы уже проходим длительный процесс старения и продолжаем его на всех последующих периодах жизни.

Остановлюсь на этих данных подробнее. Как уже говорилось, скорость продукции энтропии живыми организмами мы с некоторым приближением можем определять по скорости теплопродукции. Так как теплопродукция животных в основном связана с двумя процессами — дыханием и гликолизом, то, в свою очередь, о теплопродукции животного мы можем судить, измеряя дыхание и гликолиз. Разработав оригинальную методику выделения массового количества ооцитов, взятых с разных стадий оогенеза, Н. Д. Озернюк смог измерить дыхание и гликолиз ооцитов вьюна обычными макрометодами. Как видно из рис. 6, эти данные показали, что в период малого роста ооцитов вьюна происходит быстрое увеличение интенсивности дыхания и гликолиза. На начальных стадиях большого роста интенсивность этих процессов достигает максимального значения, а затем начинает быстро снижаться. Следовательно, в этой работе установлен период в жизни организмов, когда происходит омоложение системы с последующим переходом к непрерывному процессу старения. Это, как нам кажется, имеет большое значение для проблем старения и омоложения, так как открыт период, изучение механизма изменения интенсивности дыхания и гликолиза в котором может дать нам представление о механизме естественного омоложения живых систем.

Дальнейшая работа должна состоять в выяснении роли ядра, генома клетки в процессе омоложения живой системы и роли негенетических, регуляторных, биохимических механизмов в этом процессе. Предварительные данные, полученные в нашей лаборатории, показывают, что и те и другие механизмы играют известную роль в механизме увеличения интенсивности дыхания и гликолиза в период малого роста ооцитов вьюна.

Таким образом, термодинамическая теория развития, роста и старения указывает пути исследования механизма омоложения живых систем и механизма старения организмов. Они связаны с изучением механизма дыхания и гликолиза в процессе малого роста ооцитов, на начальных стадиях заживления ран и регенерации, в начальный период злокачественного роста, во время развития и роста организма.

УДК 577.0.577.3.577.7

¹ Н. Д. Озернюк. Интенсивность дыхания и содержание АТФ в оогенезе вьюна. «Доклады АН СССР», 1970, г. 192, № 1.