

Relacje termodynamiczne między nowotworem a organizmem żywiciela

JANUSZ A. MADEJ

Katedra Anatomii Patologicznej, Fizjopatologii i Weterynarii Sądowej Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR,
ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Madej J. A.

Thermodynamic relationships between neoplasma and the organism

Summary

Neoplastic tissue may serve as an example of „rejuvenating” tissue in the thermodynamic and even in the morphological sense, and, during its continuous state of development, emits more heat to the environment, i.e. it exhibits a larger energy dissipation than the mature organism. This means that the source of entropy is greater than the minimal value determined by Prigogin’s rule, which results in an acceleration of metabolic processes. Thus, neoplastic cells function at a higher entropy level than normal cells which, in turn, also exerts changes in their functioning.

Keywords: thermodynamic processes, entropy, neoplasma.

Termodynamika biologiczna to ważna dziedzina nauki, służąca do opisu różnych procesów zachodzących w żywych organizmach. Organizmy te dążą do znalezienia się w stanie stacjonarnym sprzyjającym życiu. Opis procesów zachodzących w organizmie, z uwzględnieniem termodynamiki biologicznej, umożliwia zrozumienie takich zjawisk jak: transport aktywny i bierny przez błony biologiczne, filtracja i ultrafiltracja, powstawanie potencjałów bioelektrycznych, transformacja energii w procesach metabolicznych, zagadnienia rozwoju, ewolucji, znaczenia struktur dyssypatywnych oraz stanów stacjonarnych dalekich od stanu równowagi (2, 14).

Jedną z funkcji stanu termodynamicznego jest entropia (ΔS), czyli miara stopnia nieuporządkowania układu makroskopowego. Organizm żywy to układ o bardzo złożonej i wysoko zorganizowanej strukturze. Jest to układ otwarty, wymieniający entropię z otoczeniem, którą otrzymuje z produktami pokarmowymi, a oddaje ją wraz z zdegradowanymi produktami przemiany materii i zdegradowaną entropią w postaci ciepła (7, 15). Jednocześnie w ustroju zachodzą procesy nieodwracalne, tworzące entropię (5).

Termodynamika organizmu zdrowego

Pojęcie entropii może być zastosowane dla określenia zmian zachodzących zarówno w warunkach fizjologicznych jak i patologicznych (4, 10). Obecnie uważa się, że obie skrajności, jakimi są zdrowie i choroba, mogą być wyjaśnione przy pomocy termodynamiki, aż po granice poznania zjawisk zachodzących w ją-

drach atomowych włącznie. Jest to dobre uzupełnienie badań biochemicznych, jak również pozwala na przeciwdziałanie zjawiskom patologicznym dzięki prawidłowo dobranej terapii farmakologicznej (3, 6).

Życie to nieustanna walka z tworzącą się entropią, czyli wrogiem życia. Niemniej bez tworzącej się entropii nie ma walki, a więc nie ma życia (16). W okresie rozwoju embrionalnego szybkość tworzenia się entropii jest bardzo duża i maleje ona w miarę rozwoju ontogenetycznego, czyli osobniczego (ryc. 1). Reakcje entropowe między matką a płodem można przedstawić przy pomocy wzoru: $P(S) < W(S)$, gdzie P oznacza produkcję entropii, S – entropię i W – wymianę entropii (11). W tym czasie płód jest mocno związany z organizmem matki, który jest dla niego otoczeniem w sensie termodynamicznym. Okres ten charakteryzuje się szybkimi procesami tworzenia i różnicowania tkanek płodu, a zatem dużym bilansem procesów o ujemnym źródle energii. Jednocześnie należy wyraźnie zaznaczyć, że w okresie embrionalnym trudno jest precyzyjnie odgraniczyć gospodarkę entropową matki od płodu, gdyż jest ona dla nich „wspólna”.

Po urodzeniu entropia noworodka maleje ($\Delta S <$), w porównaniu z okresem ciąży, gdyż jest ona przekazywana otoczeniu szybciej niż jest tworzona. Noworodek zmienia diametralnie otoczenie, którym staje się teraz świat zewnętrzny i zaczyna sam regulować swoją gospodarkę energetyczną i entropową. Jednocześnie nadal zachodzą procesy sprzężone o ujemnym źródle entropii, jednak są nie zbilansowane przez procesy sprzęgające o dodatnim źródle entropii. Całkowita en-

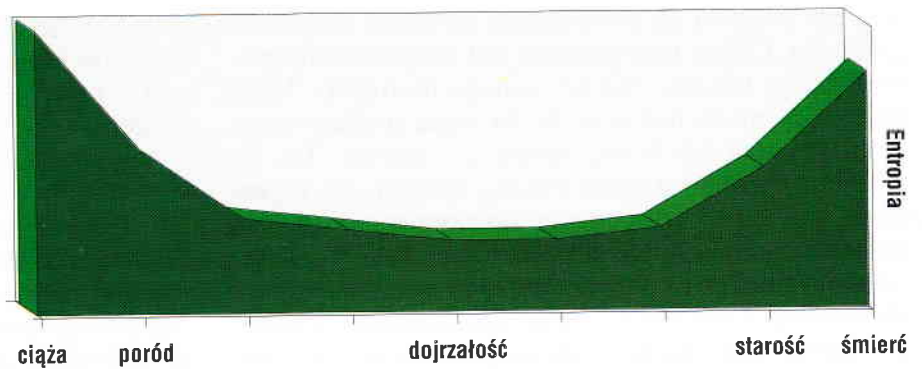
trofia organizmu rosnącego obniża się, a to dlatego, że jest przekazywana otoczeniu szybciej, niż następuje jej tworzenie. Procesy te zachodzą na drodze wymiany ciepła, produktów metabolizmu i oddychania (7). Wyróżnieniem intensywności wymienionych procesów jest duża aktywność młodych organizmów.

Organizm dojrzały charakteryzuje się $\Delta S = \text{const.} = 0$, czyli powstaje stan stacjonarny, a więc stan dynamicznej równowagi między tworzeniem entropii a jej wydzielaniem na zewnątrz. Inaczej mówiąc, w komórkach dojrzałych, a więc nie zmieniających swej biomasy, szybkość tworzenia się entropii jest równa szybkości jej oddawania, a zatem entropia nie zmienia się w czasie. Oznacza to, że organizm jest odporny na różne perturbacje, czyli jest stabilny w sensie termodynamicznym, a także biologicznym, gdyż w tym okresie przypada między innymi optimum dla jego rozmnażania się (10).

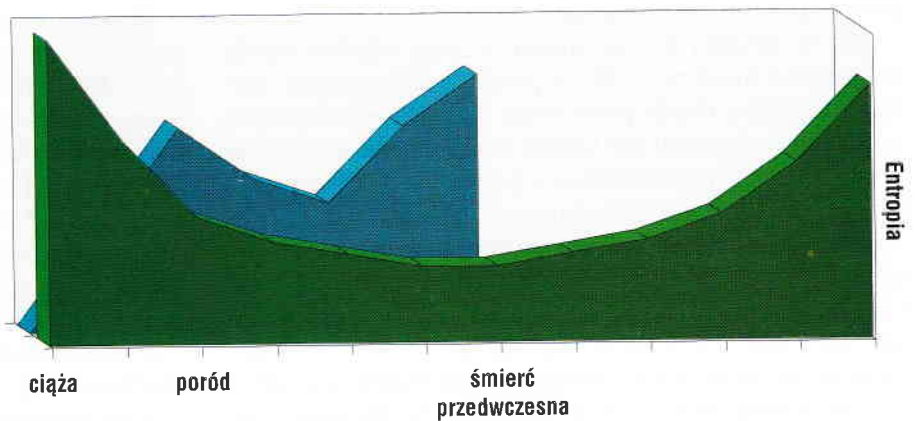
Po tym okresie następuje starzenie się organizmu ($\Delta S >$) i jego śmierć (ΔS_{max}) – ryc. 1. Oznacza to, że w źródle energii zaczynają przeważać procesy o charakterze dodatnim na rzecz procesów o charakterze ujemnym. Dynamiczna równowaga między tworzeniem energii a przekazywaniem jej ulega spowolnieniu i maleje szybkość emisji entropii do otoczenia. Rośnie natomiast entropia ustroju, następuje dezorganizacja funkcji życiowych i obniża się aktywność biologiczna organizmu. Końcowym przejawem działalności biologicznej jest gwałtowny wzrost entropii, czyli śmierć organizmu.

Termodynamika procesu nowotworowego

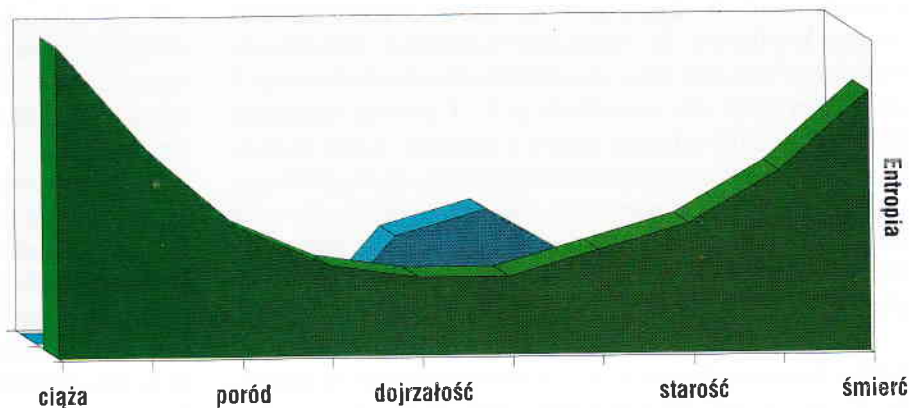
W procesie nowotworzenia następuje wytrącenie ze stanu stacjonarnego ($\Delta S = \text{const.} = 0$), ΔS_{min} – co jest zdecydowanie trudniejsze w okresie pełnej dojrzałości organizmu, łatwiejsze natomiast u płodu i organizmów starych, gdyż u nich entropia jest wyższa ($\Delta S >$), aniżeli w okresie stacjonarnym. Rosną procesy o charakterze dodatnim, takie jak metabolizm czy spalanie, co powoduje przekazywanie entropii otocze-



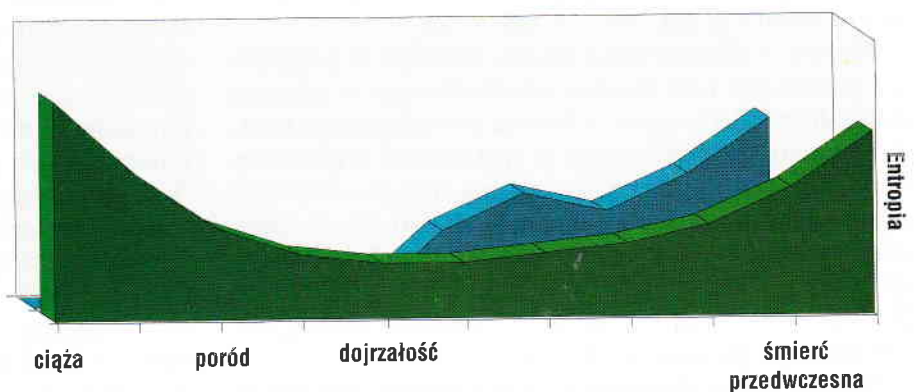
Ryc. 1. Zmiany entropii organizmu w warunkach fizjologicznych



Ryc. 2. Zmiany entropii przy powstaniu nowotworu złośliwego w okresie ciąży



Ryc. 3. Zmiany entropii przy powstaniu nowotworu niezłośliwego w okresie dojrzałości



Ryc. 4. Zmiany entropii przy powstaniu nowotworu złośliwego w okresie dojrzałości

niu, np. pojawia się zwiększona wymiana ciepła lub gorączka. Celem tego procesu jest przywrócenie prawidłowego bilansu energetycznego (entropii). Jeżeli to nastąpi może być powrót do stanu wyjściowego, czyli zdrowia lub braku adaptacji i śmierć. Tak się dzieje w różnych stanach patologicznych, ale w procesie nowotworowym ma się do czynienia z trzecim stanem, a mianowicie stanem nieuporządkowanym „samoregulującym się”. Jest to stan wzrostu entropii do wartości krytycznej i osiągnięcia nowego ustabilizowanego stanu nie prowadzącego do śmierci komórki: $\Delta S \leq S_{kr.} > 0$. Nowotwór bowiem nie starzeje się, lecz przeciwnie, zwłaszcza nowotwór złośliwy, ulega progresji czyli odmłodzeniu.

Jak wcześniej wspomniano istnieją bardzo ściśle zależności między matką a płodem. Odpowiedź immunologiczna matki przeciwko antygenom obecnym na komórkach płodu jest bardzo podobna, a nawet identyczna z tą, która interferuje z pewnymi mechanizmami i czynnikami, umożliwiającymi organizmowi z rozwijającym się nowotworem skuteczną odpowiedź immunologiczną przeciwko komórkom nowotworowym (1, 8). Istnieje bowiem znany paradoks immunologiczny polegający na przeżyciu płodu przez wiele miesięcy w organizmie matki, obcej mu pod względem antygenów transplantacyjnych. Zjawisko to tłumaczy się między innymi nieobecnością w błonie śluzowej macicy, a także doczesnej, włosowatych naczyń limfatycznych, czyli brakiem głównej drogi odprowadzenia tychże kapilarów do okolicznych węzłów chłonnych. Podobnie brakiem naczyń limfatycznych włosowatych charakteryzuje się nowotwór (13). Czasem następuje jednak konflikt między matką a płodem, czyli dochodzi do tzw. wtórnego poronienia immunologicznego, polegającego na pojawieniu się przeciwciał przeciw antygenom pochodzenia ojcowskiego oraz zdolnych do indukowania cytotoksyczności zależnej od przeciwciała i ADCC (antibody – dependent cell cytotoxicity).

Na ryc. 2 przedstawiono zmiany entropii ΔS w przypadku rozwoju nowotworu złośliwego w życiu płodowym, wyraźnie skracającego czas życia organizmu. Wówczas $\Delta S_1 > 0$ i ΔS_1 dąży do maksimum, czyli śmierci. Proces ten jest prawdopodobnie podobny do naturalnego poronienia, np. przy konflikcie serologicznym i wówczas $\Delta S_2 > 0$: $0 < \Delta S_2 < \Delta S_1$.

Na ryc. 3 zilustrowano zmiany entropii w przypadku powstania nowotworu niezłośliwego w okresie dojrzałości ($\Delta S = \text{const.} = 0$) i nie powodującego istotnych zmian patologicznych, w tym śmierci organizmu. Po usunięciu chirurgicznym guza nowotworowego następuje powrót do stanu pierwotnego, czyli stanu zdrowia ($\Delta S > 0$ i $\Delta S = \text{const.} = 0$). Podobną zmianę entropii obserwuje się, gdy w okresie ciąży pojawi się u płodu nowotwór niezłośliwy i zostanie chirurgicznie usunięty po jego urodzeniu.

Na ryc. 4 przedstawiono z kolei zmiany entropii w przypadku powstania nowotworu złośliwego u osobnika dojrzałego i najczęściej powodującego jego śmierć

($\Delta S > 0$, ΔS dąży do maksimum). Po zabiegu chirurgicznym mogą powstać dwie możliwości:

a – powrót do stanu prawidłowego, co zdarza się raczej rzadko ($\Delta S < 0$, ΔS dąży do const.)

b – zejście śmiertelne wskutek przerzutów nowotworowych istniejących już w czasie operacji ($\Delta S > 0$, ΔS dąży do maksimum).

Wiadomo, że entropia wyraża się wydzielaniem ciepła z organizmu na zewnątrz (do otoczenia), czyli ΔS odpowiada wzrostowi ΔT . W nowotworze nie dochodzi jednak do wyrównania temperatury z otoczeniem, gdyż przyrost entropii jest większy od tego, który by był spowodowany odwracalnym dodaniem ciepła ΔQ .

Dzięki metodzie cytometrii przepływowej zaobserwowano, że wzrost temp. do 43°C przez 90 minut powoduje zablokowanie cyklu komórkowego w fazie S, trwającego ok. 2 godzin dla komórek białaczki ludzkiej HL 60 i białaczki mysiej L 1210. Czas podwojenia populacji komórkowej wydłużał się z ok. 15 do 25 godzin (9). Z kolei metodą termografii, opartej na pomiarze promieniowania podczerwonego, można wykazać różnice temperatur pomiędzy guzem nowotworowym a tkanką prawidłową (8). Ta mała z pozoru różnica temperatur, wynosząca około $0,1^\circ\text{C}$ wystarczy, aby przekonać się, że zmiany temperatury towarzyszą procesowi nowotworzenia. Można więc obliczyć, że przy temperaturze ciała człowieka wynoszącej $T = 37^\circ\text{C}$ (310 K) temperatura guza nowotworowego jest wyższa i równa się $T + \Delta T$. Wówczas różnica mocy podzielona przez szybkość strat ciepła o temp. 310 K wynosi 0,01. Stąd zmiana szybkości promieniowania równa 1% jest spowodowana różnicą temperatur niższą niż 1 K.

W życiu embrionalnym zachodzą intensywne procesy o dodatnim źródle entropii, między innymi spalanie itp. Jednocześnie wskutek ciągłego wzrostu płodu jego entropia maleje, a więc produkcja entropii $P(S)$ jest mniejsza od szybkości wymiany jej z otoczeniem $W(S)$. Podobne relacje występują w szybko rosnących nowotworach złośliwych, które ulegają, w sensie termodynamicznym, a także morfologicznym odmłodzeniu.

Zauważono, że energia brutto spalania guza nowotworowego jest wyraźnie wyższa aniżeli tkanki, z której on powstał. Na przykład rak rdzeniasty sutka, dający przerzuty do płuc i wątroby, charakteryzuje się wzrostem energii spalania: guz sutka (8,11 MJ/kg), tkanka gruczołowa nowotworowo niezmienniona otaczająca guz sutka (6,67 MJ/kg), guz z płuc (7,14 MJ/kg), płuco nowotworowo niezmiennione otaczające guz (5,83 MJ/kg), guz z wątroby – 17,2 MJ/kg i wątroba nowotworowo niezmienniona z otoczenia guza (14,7 MJ/kg) oraz mięsak śledziony z przerzutami do węzłów chłonnych: guz śledziony – 8,21 MJ/kg i śledziona nowotworowo niezmienniona – 5,10 i węzły chłonne odpowiednio – 8,01 i 5,42 MJ/kg (12). Jest to interesująca obserwacja, gdyż jak wspomniano ΔS odpowiada wzrostowi ΔT , czyli entropia wyraża się wydzielaniem ciepła z organizmu do otoczenia.

Podsumowanie

W organizmie żywym całkowita zmiana entropii może być różna, tj. dodatnia, ujemna lub równa zeru. W tym ostatnim przypadku układ pozostaje w stanie równowagi dynamicznej, czyli w stanie stacjonarnym otwartym, charakterystycznym dla zdrowego, dojrzałego ustroju. Przejście z tego stanu w stan równowagi oznacza śmierć organizmu i maksymalny wzrost entropii.

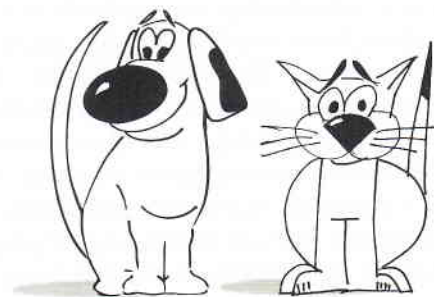
Rozwój organizmu, okres jego stabilizacji, starzenie się i śmierć są zjawiskami termodynamicznymi stosunkowo dobrze poznanymi. Z danych tych wynika, że szybkość produkcji entropii jest miarą żywotności organizmu. Przykładem „odmłodzenia” tkanki w sensie termodynamicznym, a nawet morfologicznym jest tkanka nowotworowa, która będąc w ciągłym stanie rozwoju oddaje więcej ciepła do otoczenia, czyli charakteryzuje się większą dyssypacją energii niż organizm dojrzały. Oznacza to, że źródło entropii jest większe od wymaganego zasadą Prigogine'a minimum, co manifestuje się większą szybkością procesów metabolicznych. Komórki nowotworowe funkcjonują zatem na wyższym poziomie entropii niż komórki prawidłowe, co wpływa także na zmianę ich czynności.

Piśmiennictwo

1. Baranowski B.: J. Membrane Sci. 1991, 57, 119-122.
2. Borghum A. D., Byskov A., Cubellis M. V., Kruse T. A.: Nucleic Acids Rev. 1991, 16, 661-667.
3. Brand K. A.: J. Bioenerg. Biomembr. 1997, 29, 345-351.
4. Chaloner K., Verdinelli I.: Statist. Sci. 1995, 10, 273-280.
5. Dang C. V., Lewis B. C., Dolde C., Dang G., Shin H.: J. Bioenerg. Biomembr. 1997, 29, 345-355.
6. Fujimori K., Covell D. G., Flecher E., Weinstein J. N.: J. nucl. Med. 1990, 31, 1191-1198.
7. Gumiński K.: Termodynamika procesów nieodwracalnych. PWN, Warszawa, 1983, s. 64.
8. Hollas W., Blasi F., Boyd D.: Cancer Res. 1991, 51, 3690-3695.
9. Ichas F., Jouaville L. S., Mazat J. P.: Cell 1997, 89, 1145-1150.
10. Klotz I. M.: Introduction to biomolecular energetics. Academic Press, New York, 1986, s. 117.
11. Kushner H., Yin G.: Stochastic approximation algorithmus and applications. Springer, Heidelberg, 1996, s. 81.
12. Madej J. A.: Badania nie publikowane. Wrocław, 1999.
13. Oka T., Ishida T., Nishino T., Sugimachi K.: Cancer Res. 1994, 51, 3522-3558.
14. Prigogine J., Stengers J.: Z chaosu ku porządkowi: nowy dialog człowieka z przyrodą. PIW, Warszawa, 1990, s. 56.
15. Ślęzak A., Sieroh A.: Zarys termodynamiki medycznej. alfa-Medica Press, Bielsko-Biała 1998, s. 65.
16. Sherratt J. A., Nowak M. A.: Proc. R. Soc. Biol. 1992, 248, 261-267.

Adres autora: prof. zw. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Liskego 4/5, 50-345 Wrocław; e-mail: madej@ozi.ar.wroc.pl

Apteka Dobrej Ceny



anipracit

szerokie spektrum działania
przeciw tasiemcom

- wysoka aktywność wobec osobników dorosłych i postaci larwalnych
- bardzo atrakcyjna cena

prostMedica

74-106 Stare Czarnowo 77; tel. (091) 31 24 290, 31 24 236; tel./fax (091) 31 24 117