

Chaos deterministyczny drogą do kancerogenezy?

JANUSZ A. MADEJ

Zakład Patomorfologii i Weterynarii Sądowej, Katedra Patologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu, ul. Norwida 29, 50-375 Wrocław

Otrzymano 21.01.2020

Zaakceptowano 10.02.2020

Madaj J. A.

Is a deterministic chaos the way to cancerogenesis?

Summary

On the basis of the 2nd law of thermodynamics, the study presents a probable process in which a neoplastic cell passes into the dissipative state on its thermodynamic branch and self-transforms into a neoplastic cell. The self-transformation is promoted by a long-term unstable, highly unbalanced state in which cells that are sensitive to cancerogenesis obtain their own thermodynamic branch, and their self-organization is probably based on a disturbed relationship between entropy and temperature. Self-organization is related to the progressive imbalance. It promotes errors in DNA replication, spontaneous mutations and, as a result, cancerogenesis.

A deterministic chaos is a creative process because it is the only one capable of generating completely new structures, such as neoplasms. Neoplastic cells succeed only when their environment (extracellular matrix – ECM) is damaged due to e.g. senile inflammation or inflammation caused by the neoplasm itself. This is known as the adaptive oncogenesis theory and it explains the evolution of neoplastic cells. The mutation leading to the neoplastic transformation of a cell is sometimes unfavorable or even harmful to the cell by preventing its proper adaptation to surrounding tissues. This can be useful in adaptive therapy of some neoplasms.

Keywords: thermodynamic branch of a neoplasm, deterministic chaos, self-organization of neoplastic cells

Zgodnie z II zasadą termodynamiki, stopień nieuporządkowania entropii we wszechświecie może tylko wzrastać, a więc im większy stan nieuporządkowania, tym większa entropia. W związku z tym zmiany ΔG (energii swobodnej) przyjmują wartość ujemną. Z kolei komórki materii ożywionej tworzą i zachowują uporządkowanie dzięki ciągłemu procesowi reakcji chemicznych, które wymagają dwu źródeł pochodzących ze środowiska zewnętrznego, tj. atomów z pokarmu oraz źródła energii. W biologii, podporządkowanej prawom chemii i fizyki, wzrost entropii określa kierunek upływu czasu ze strzałką skierowaną tylko w jedną stronę, tj. od przeszłości do przyszłości. Nie ma kierunku wstecznego tzn. od entropii większej do entropii mniejszej, czyli stanu pierwotnego (stanu nieuporządkowania). W związku z tym żywe komórki są układem otwartym i wymieniają materię z otoczeniem, przy czym stężenia ich składników nie są w stanie prawdziwej równowagi termodynamicznej, ale tworzą układ tzw. równowagi dynamicznej. Organizmy żywe to struktury dysypatywne, dalekie od równowagi termodynamicznej, mające wysoki stopień złożoności i malejącą w miarę rozwoju entropię. Są zatem nietrwałe, gdyż strzałka czasu działa także w warunkach dalekich od równowa-

gi termodynamicznej. Równowaga termodynamiczna bowiem to maksymalizacja entropii, rozpad organizmu zorganizowanego na czynniki proste, między którymi brak jest koordynacji, w efekcie czego następuje śmierć. Stąd bierze się określenie, że śmierć to tryumf II zasady termodynamiki nad życiem (6).

Tylko żywe układy są negentropijnymi, czyli o ujemnej entropii (ektropii), dążącymi do nieporządku i chaosu zgodnie z II zasadą termodynamiki. Negentropię wyraża wzór (4):

$$N = -S = K \times \log \frac{1}{D},$$

gdzie $\frac{1}{D}$ – miara uporządkowania (informacji) układu. Stąd w organizmie rozwijającym się wartość bezwzględna negentropii (N) rośnie, przy jednocześnie malejącej entropii (S).

Zaburzeniem nieodwracalnym jest np. rozplem komórek nowotworowych, w którym następuje wzrost entropii do wartości krytycznej i osiągnięcie nowego, ustabilizowanego stanu nieprowadzącego do śmierci komórki; $\Delta S \leq \Delta S_{kr} > 0$. W komórkach tych procesy metaboliczne przebiegają żywiej niż w komórkach prawidłowych, gdyż są w stanie termodynamicznym niestacjonarnym, gdy entropia wymieniona w jednost-

ce czasu ze środowiskiem zewnętrznym nie jest równa entropii powstałej w komórce, lecz zwiększa się:

$$\frac{\Delta Si}{\Delta t} > \frac{\Delta Se''}{\Delta t} - \frac{\Delta Si'}{\Delta t}$$

Sugeruje to, że szybkość produkcji entropii jest wprost proporcjonalna do metabolizmu komórek nowotworowych. Niepohamowana i niekontrolowana proliferacja komórek nowotworowych wymusza z związku z tym inną, najczęściej dodatnią produkcję entropii, co z kolei powoduje jej degradację.

Chaos deterministyczny i budowa fraktalna komórek

Stałą cechą zdrowych organizmów w układach dysypatywnych jest chaos deterministyczny odkryty w 1963 r. przez N. E. Lorenza. Nie będąc układem stochastycznym (przypadkowym), łączy on w sobie wzajemne oddziaływania wewnętrzne oraz sprzężenia zwrotne (8). W miarę starzenia się oraz w procesach chorobowych zmniejsza się stopień chaosu, co świadczy o spadku adaptacji organizmu (hemodynamiki). Chaos, czyli stopień nieuporządkowania układu termodynamicznego, mierzony jest miarą nieokreśloności, a więc entropii. Ta służy do ilościowego opisu procesów samorzutnych. Spadek stopnia chaosu to zmniejszenie złożoności układu, a więc ubytek części liczby wewnętrznych sprzężeń zwrotnych z podkreśleniem, że nie są znane mechanizmy chroniące organizm przed nadmierną wrażliwością na warunki początkowe – swoistą cechą chaosu (7). Nadmiar sprzężeń zwrotnych, podobnie jak wielokrotne iteracje komputerowe, prowadzi do wzrostu błędów, zwłaszcza na poziomie molekularno-genetycznym i wygenerowania chaosu o rozbiegających się trajektoriach (8).

Organizm żywy funkcjonuje dzięki obecności materii, energii i informacji; ta ostatnia o złożonej strukturze nie ginie wraz ze śmiercią ustroju, ale jest zapisana w strukturze molekularnej sekwencji DNA genomu i przekazywana potomstwu (8). Organizm to układ chemiczny samopodtrzymujący się, podległy ewolucji darwinowskiej. Genom ludzki zawiera 3 mld par zasad DNA (30 000 genów), przy czym ponad 90% z nich nie uczestniczy w przekazywaniu informacji genetycznej, a tylko kilka procent ma ją w sekwencjach czterech nukleotydów cDNA, zbudowanych z 83 mln nukleotydów podwójnej helisy DNA. Około 50% białek kodowanych przez cDNA u ludzi to białka mózgu (www. cancer. org Website of the American Cancer Society, aimed at patients and relatives bot gives basic data om cancer and its treatment).

Pojęcie entropii stosuje się także w teorii informacji Shannona (8). Teorię informacji tłumaczy się na przykład sposób ilościowego przenoszenia i kodowania sygnałów w kanałach informacyjnych, tj. sieci neuronalnej, włóknach nerwowych i płynach ustrojowych, poprzez które działają duże układy regulacyjne, takie jak układ immunologiczny czy układ hormonalny (7). Jest to informacja przenoszona cyfrowo, linarnie i nosi miano kodu dyskretnie cyfrowego.

W komórce opisano następujące rodzaje informacji: I_1 – informacja o budowie morfologicznej i przystosowaniu funkcjonalnym komórki, I_2 – informacja zawarta w DNA, I_3 – informacja zawarta w mRNA, I_4 – informacja zawarta w tRNA, I_5 – informacja o ilości białek (enzymów), I_6 – informacja w mitochondriach (DNA + mRNA + rRNA + sRNA = enzymy), I_7 – informacja receptorowa między komórkami, I_8 – informacja całej tkanki przekazywana do komórki, I_9 – informacja płynąca od narządu do komórki, I_{10} – informacja neurohormonalna, I_{11} – informacja płynąca z komórki do komórki, I_{12} – informacja do wzrostu naczyń krwionośnych i I_{13} – informacja z komórki do układu immunologicznego (1). Wg Klimka (2, 3) komórka nowotworowa traci zdolność specyficznego odbioru sygnału z otoczenia:

$$I_{11}^P + I_{12}^P < I_{11}^N + I_{12}^N,$$

a jednocześnie silniej oddziałuje niż komórka prawidłowa na bliskie i dalekie otoczenie:

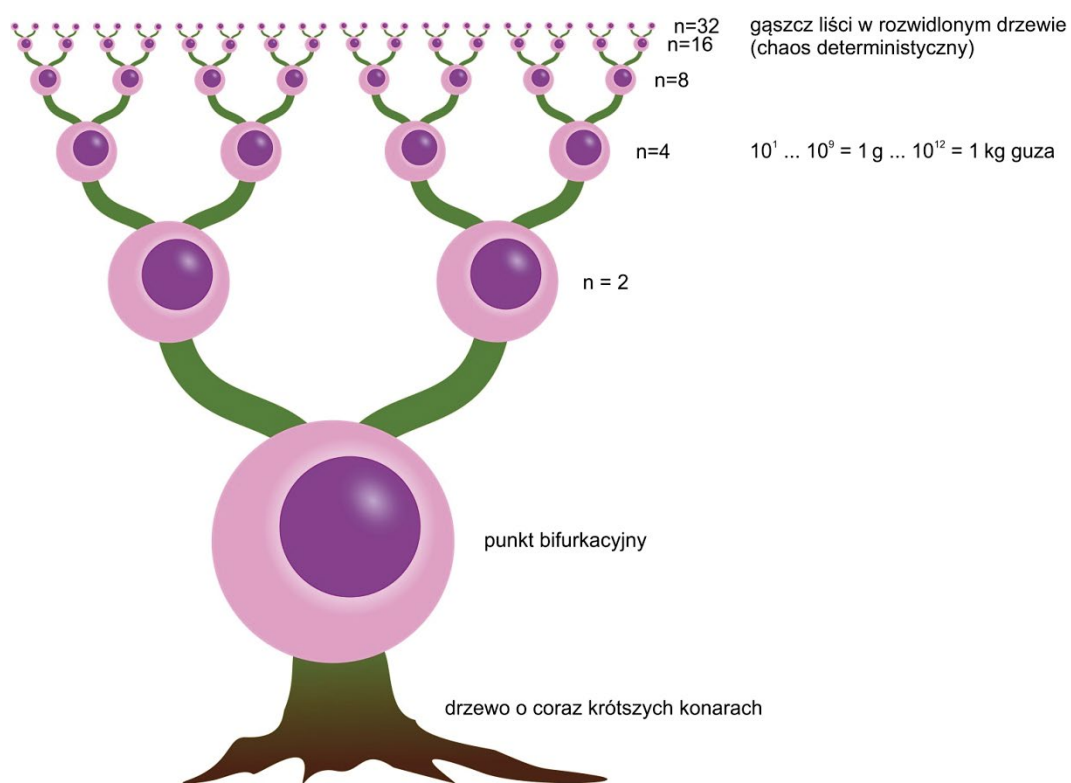
$$I_{13}^P \approx 0$$

Między innymi wykazano, że do obniżenia entropii układu o 1 kcal/mol/stopień jest niezbędne 10^{23} bitów informacji, a powstaniu komórki towarzyszy bardzo znaczny miejscowy spadek entropii.

Wszystkie narządy mają budowę nieregularną i fraktalną, czyli są obiektami o ułamkowym wymiarze topologicznym (8). To obiekty o wymiarach liczb niecałkowitych. Na przykład wg Mandelbrota, im większe pofałdowanie fragmentów powierzchni białka, tym łatwiej taki fragment wiąże się z innymi białkami (przeciwciałami, hormonem) (8). Fraktale charakteryzują się samopodobieństwem mimo różnego skalowania, np. skokowego. Tak więc pofałdowanie błony komórkowej komórki nowotworowej, w porównaniu ze zdrową, jest inne skoro komórki te wykazują słabszą adhezję. Ponadto glikoproteiny błonowe, np. z grupami sialyl-Lewis-x komórek nowotworowych łączą się z selektynami E komórek śródbłonna, co aktywuje integryny komórki nowotworowej, które tworzą jeszcze silniejsze połączenie z IgCAM komórek śródbłonna. Ułatwia to tworzenie przerzutów nowotworowych. Jest to także widoczne w mikroskopie elektronowym, a nawet świetlnym, pod postacią heterogenności kształtu i wielkości komórek nowotworowych. Słabszej adhezji sprzyja także fakt, że błona komórki nowotworowej ma większy ładunek ujemny, a także brak w niej lub występują tylko nieliczne połączenia międzykomórkowe typu „gap junction”. Komórki nowotworowe stają się „wolne” z reguły wskutek braku ekspresji kadheryny E lub kateniny i następowego zaniku połączeń zwierających (10). Nie wiadomo natomiast, czy heterogenność komórek nowotworowych nie wynika z fraktali, skoro przyjmuje się, że każda komórka nowotworu złośliwego jest inna.

Stany nierównowagowe mają pewne cechy stanów ustalonych, a zbiór takich stanów wg Prigogine, to gałąź termodynamiczna (6). Na gałęzi tej stany termodynamiczne nie muszą być stabilne i wówczas układ osiąga nowy stabilny stan termodynamiczny o odmiennych parametrach aniżeli na gałęzi termodynamicznej. Warunkiem wystąpienia niestabilności i w efekcie przejście układu do nowego stanu jest uwzględnienie pojęcia entropii i jej produkcji. Każda komórka nowotworowa ma swoją gałąź termodynamiczną możliwych jej stanów wewnętrznych i zawsze jest ściśle odgraniczona od otaczających ją komórek, nawet dysypatogennych, ale ocenianych jeszcze jako stany przednowotworowe (3). To tłumaczy obecność dysypatogennej przestrzeni między w pełni transformowanymi komórkami, które wprawdzie nie osiągnęły jeszcze fenotypu nowotworowego, ale wykazują ekspresję metalotioneiny – MT (4).

Według Feigenbauma, stosunek długości pnia drzewa każdorazowo jest stały do długości jego dwu rozgałęziających się konarów, mimo iteracji i zbliża się do wartości liczby nieokreślonej 4,669..., która jest stałą uniwersalną równań, jakie w wymienionej iteracji prowadzą przez bifurkacje do chaosu deterministycznego (8). Być może nowotwór jest zbiorem komórek chaotycznie zdeterminowanych w procesie bifurkacyjnym. Nowotwór osiąga bowiem punkt bifurkacyjny (ryc. 1), a więc liczba Feigenbauma 4,669... wydaje się słuszna w jego przypadku, w myśl zasady: od bifurkacji do procesu chaosu. Z drugiej strony, nowotwór jako układ złożony z licznych komórek charakteryzuje się pewnym stopniem nieprzewidywalności. Nieprawidłowości molekularne mogą bowiem być naprawione przez implantację prawidłowych genów w miejsce nowotworowo transformowanych. Nie są to jednak zjawiska proste, gdyż równań mechaniki kwantowej nie udało się przenieść zarówno na poziom organizacji DNA, jak i cząstek białkowych. Badanie bowiem makroskali biologicznej i mikroskali subatomowych cząstek elementarnych odbywa się według odmiennych reguł, bez zaistnienia między nimi wspólnego systemu pojęciowego (8). Według Przybory (7) takie rozumowanie nie przeczy występowaniu czterech



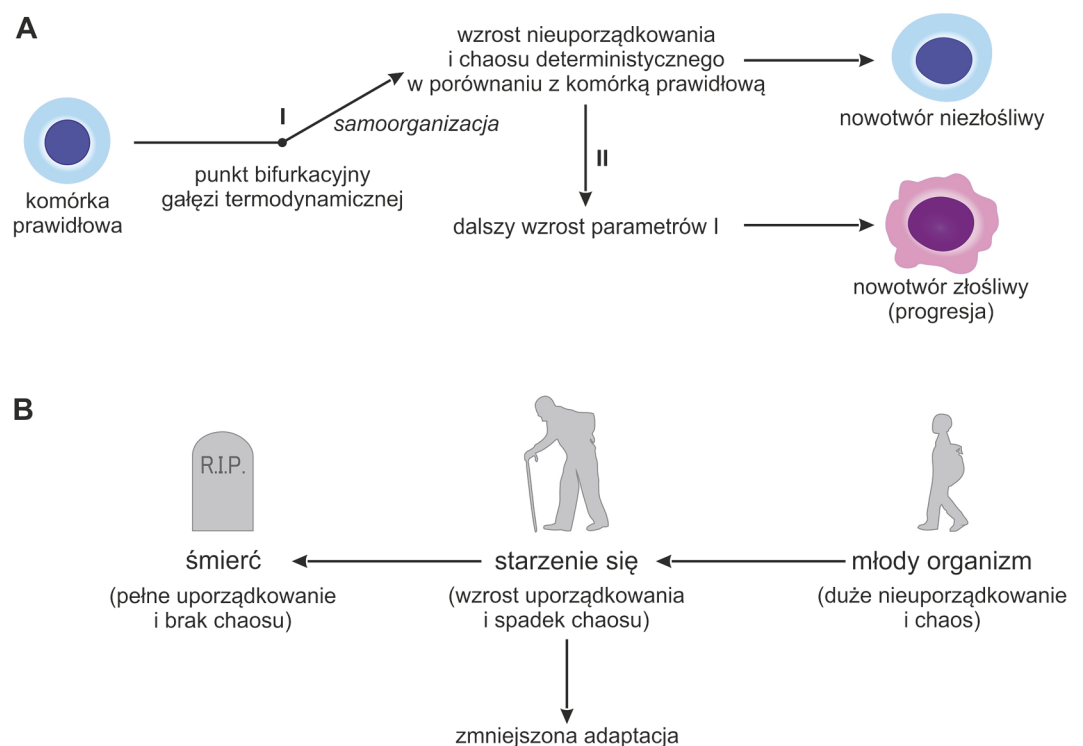
Ryc. 1. Kierunek podziału komórki prawidłowej od punktu bifurkacji do chaosu deterministycznego (nowotwór przedstawiony w postaci konarów drzewa)

odmian kancerogenezy, ale wskazuje, że po osiągnięciu bifurkacyjnej gałęzi termodynamicznej następuje różnoetapowy rozwój nowotworu. Do odmian kancerogenezy należą: a – szybka (norma → rak inwazyjny), b – jednostajna (norma → hiperplazja = stan przedrakowy → rak inwazyjny), c – proliferacyjna (norma → hiperplazja → hiperplazja → stan przedrakowy → rak inwazyjny i d – transformatywna (norma → stan przedrakowy → rak *in situ* → inwazja początkowa → rak inwazyjny). Samoorganizowanie się komórek nowotworowych przypomina także organizowanie się życia, jakie miało miejsce na Ziemi ok. 3 mld lat temu.

Nowotwór to struktura dysypatywna rozpraszająca energię i materię, powstała *de novo* w organizmie, w celu przedłużenia swego życia, ale kosztem innych komórek. To fenomen nie istniejący w innych chorobach. Gałąź termodynamiczna może być niestabilna względem zaburzeń składników czy współczynników dyfuzji. Stan dysypatogeny, czyli daleki od równowagi termodynamicznej skutkuje powstaniem nowej struktury dysypatogennej, czyli nowotworu. Sam stan dysypatogeny nie jest bowiem nowotworem, ale odpowiada punktowi bifurkacyjnemu na gałęzi termodynamicznej układu. Układ biologiczny, który osiągnął stan dysypatogeny umiera, a nowotwór przeżywa jako alternatywa śmierci tego układu. Nie ma już odwrotu z takiej sytuacji i układ staje się nowotworem (ryc. 1). Taka reakcja zachodzi samorzutnie wskutek utraty energii swobodnej, a więc jest egzoergiczna. Przy dużej wartości ΔG reakcja zachodzi właściwie do końca, czyli jest nieodwracalna. Tak więc jeżeli proces

zachodzi samorzutnie, to musi się zwiększać entropia całkowita układu. Samoorganizacja to wybór rozwiązań, jaki pojawia się w punkcie bifurkacji, określony przez prawa prawdopodobieństwa. Pojęcie prawdopodobieństwa określa wzór Laplanca: $P = a/n$, gdzie P – prawdopodobieństwo, a – liczba zaistniałych zdarzeń i n – liczba wszystkich możliwych i równoprawdopodobnych zdarzeń. W stanach dalekich od stanu równowagi samoorganizacja prowadzi do rosnącej złożoności. Jednocześnie należy dodać, że stany dysypatogenne mogą powstać z różnych przyczyn, nawet jako wynik mutacji spontanicznych bez mutagenów zewnętrznych, a powstających z częstością 10^{-6} - 10^{-7} /gen/podział (www.cancer.org Website of the American Cancer Society, aimed at patients and relatives bot gives basic data om cancer and its treatment). Przykładem spontanicznych reakcji chemicznych prowadzących do uszkodzenia DNA najczęściej jest depurynacja i deaminacja. W ciągu całego życia człowieka każdy gen może bowiem ulec mutacji $> 10^9$ przypadków, ale potrzeba 2-3 mutacji na przestrzeni lat, aby doszło do wywołania nowotworu. Jednocześnie należy dodać, że selekcja naturalna faworyzuje komórki niosące mutacje (1).

Niezależnie od tego zmutowane komórki mogą być na przykład nośnikami „egoistycznego genu”, tj. takiego, który odniósł sukces ewolucyjny i sam utrwała swoje „unieśmiertelnienie” (1). Taka selekcja rzadkich zdarzeń jest generalną zasadą ewolucji i biologii molekularnej. Przykładem może być męski DNA, który jest prawdopodobnie dwa razy częściej odpowiedzialny za mutacje niż żeński, gdyż spermatogeneza wymaga większej liczby podziałów komórkowych aniżeli owogeneza. Mężczyźni są zatem odpowiedzialni za 1/3 wszystkich mutacji, co stwarza postęp ewolucyjny (1). Z kolei zbędne geny są albo wyciszane i całkowicie zanikają albo stają się bezczynne jako pseudogeny, np. „geny duchy” – odpowiedzialne za utratę wrażliwości węchu u ludzi w porównaniu ze zwierzętami. Ponadto istnieje pojęcie „rupieciowego DNA”, oddzielającego czynne geny, które mogą być szkodliwe dla organizmu, na przykład jako mutageneza insercyjna (insertional mutagenesis), ponieważ umieszczenie tych sekwencji



Ryc. 2. Punkt bifurkacyjny gałęzi termodynamicznej komórki prawidłowej z możliwością samoorganizacji struktury dysypatycznej w komórce nowotworowej jako alternatywa śmierci

następuje w nieodpowiednim miejscu, tzn. insercja L1 unieczynnająca gen APC (adenomatous polyposis coli) prowadzi do powstania raka jelita grubego i prostaty (1).

Komórki nowotworowe odnoszą sukces w stosunku do innych komórek tylko wówczas, gdy ich otoczenie (ECM – intracellular matrix – istota międzykomórkowa) ulega uszkodzeniu, na przykład zapaleniu starczemu czy zapaleniu wywołanemu przez sam nowotwór. Jest to tzw. teoria przystosowawcza onkogenezy i tłumaczy ewolucję komórek nowotworowych (11). Tak więc mutacja komórki, prowadząca do jej transformacji nowotworowej, nie zawsze musi być dla niej korzystna, a nawet, paradoksalnie, staje się szkodliwa, tj. wtedy, gdy spowoduje, że komórka gorzej adaptuje się do tkanek otaczających. Taki tok rozumowania znalazł już zastosowanie w terapii adaptatywnej w przypadku raka przerzutującego prostaty u ludzi (11) w guzie pierwotnym poddanym największej skutecznej dawce chemioterapii giną komórki nowotworowe, a komórki wrażliwe na działanie leków wypierają te odporne, przez co wielkość guza utrzymywana jest na starym poziomie. W terapii konwencjonalnej natomiast, z zastosowaniem największej tolerowanej dawki chemioterapii, komórki odporne na działanie leków wypierają te wrażliwe i guz wymyka się spod kontroli.

Znanych jest ok. 200 typów komórek i 5 typów tkanek w organizmie, natomiast różnorodność nowotworów jest większa i wynosi około 500 typów. Wynika to prawdopodobnie z konieczności adaptacji komórek nowotworowych w zmieniających się warunkach ECM w organizmie (selekcja klonalna) w celu

powstania niszy przednowotworowej, a następnie niszy nowotworowej „zezwalającej” na osiedlanie się komórek przerzutujących. Tak więc nie cyto- czy histogeneza, a warunki w ECM decydują o różnorodności nowotworów. Znajduje to uzasadnienie w obrazie morfologicznym komórek nowotworów złośliwych, gdzie właściwie każda komórka, zwłaszcza potomna, jest inna. Nie dziwi zatem fakt, że każdy organizm reaguje indywidualnie na terapię przeciwnowotworową. Podobnie polietiologia nowotworów wydaje się w tym kontekście mieć mniejsze znaczenie w porównaniu z samą ewolucją nowotworów.

Komórka prawidłowa, unikając śmierci, może zostać doprowadzona do stanu dysypatywnego na swej gałęzi termodynamicznej i samoorganizuje się w komórkę nowotworową (ryc. 2). Takich układów samoorganizujących się może być wiele i stąd prawdopodobnie wynika różnorodność typów nowotworów w ogóle, nawet w jednym organizmie. Samoorganizacji sprzyja długotrwały, niestabilny stan daleki od równowagi, w którym komórki są wrażliwe, szczególnie na kancerogenezę i uzyskują własną gałąź termodynamiczną, odgraniczającą ją od komórek prawidłowych, nawet tych w stanie dysypatywnym (stany przedrakowe) – możliwymi do wykrycia metodami fizycznymi, molekularnymi czy morfologicznymi. Samoorganizowanie się komórek jest prawdopodobnie oparte na zaburzeniach relacji między entropią a temperaturą. Jest procesem porządkowania komórek przez „fluktuacje” i oddaleniem się od stanu równowagi, co sprzyja powstaniu błędów w odtworzeniu kopii genetycznych, spontanicznej mutacji i w końcu kancerogenezie (4). Duża niestabilność układu bioenergetycznego wynika z nieustannej walki z tworzeniem się entropii, następowym wzrostem sił i strumieni (Φ , F), wzrostem bezładu cząsteczkowego, znaczną dysypacją energii, prawdopodobieństwem uszkodzenia informacji genetycznej i możliwość tworzenia się struktur nowotworowych (5).

Chaos deterministyczny jest procesem twórczym, gdyż tylko on jest zdolny do tworzenia nowości (emergencji), czyli generowania struktur całkowicie nowych – typu nowotworów. W takiej sytuacji łatwo o mutacje komórkowe przy udziale bodźców

zewnętrznych pochodzenia chemicznego, fizycznego i biologicznego, czynników wewnętrznych w ustroju, mutacji odziedziczonych w linii komórkowej nieodwracalnie uszkodzonej czy zaburzeń naprawy DNA. Ich kumulacja w różnych klasach genów oraz amplifikacja genów prowadzi do onkogenezy (9).

Nowotwór, podobnie jak inne układy żywe, jest niezwykle precyzyjną, samoregulującą się maszyną genową i podlega zasadom obowiązującym w ewolucji, co stwarza nadzieję na jego zniszczenie. Wykorzystując odpowiednią prewencję poprzez modyfikację środowiska tkankowego uzyska się taką sytuację, w której komórki prawidłowe uzyskałyby przewagę w walce z nowotworami.

W końcu można przyjąć założenie, że skoro istnieją czterej jeźdźcy Apokalipsy (Mór, Wojna, Głód i Śmierć), którzy pędzą przez świat, trując wszystko po drodze (wg drzeworytu Albrechta Dürreera z 1498 r.), to także medycyna może mieć takich czterech jeźdźców, tj. zapalenie starcze (inflammaging), starość (oba procesy nasilające nowotworzenie), agonię (wyjątkowo odwracalną) i śmierć.

Piśmiennictwo

1. Epstein R. J.: Biologia molekularna człowieka. Wyd. Czelej, Lublin 2005.
2. Klimek R.: Etiopathogenesis of tumors and theories of oncogenesis. *Gin. Pol.* 1983, 54, 603-613.
3. Klimek R.: Rak przyczyna, uwarunkowania, samoobrona. PWN, Warszawa 1985.
4. Klimek R., Madej J. A., Sieroń A.: Nowotwory a choroby nowotworowe. Wyd. RK, Kraków 2006.
5. Madej J. A.: Relacje termodynamiczne między nowotworem a organizmem żywiciela. *Med. Weter.* 2000, 56, 486-489.
6. Prigogine J., Stengers W.: Order out of chaos: man's new dialogue with nature. PIW, Warszawa 1990.
7. Przybora I. A.: Kancerogeneza Homo sapiens jako efekt indeterminizmu w biologii. *Pat. Pol.* 1977, 28, 153-164.
8. Traczyk W., Trzebski A.: Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL, Warszawa 2007.
9. Vogelstein B., Kinzler K. W.: Cancer genes and the pathways they control. *Nat. Med.* 2004, 10, 789-799.
10. Wójcik C.: Udział cząsteczek adhezyjnych w wybranych procesach rozwojowych. *Post. Biol. Kom.* 1997, 24, 145-171.
11. Zhang J., Cunningham J. J., Brown J. S., Gatenley R.: Integrating evolutionary dynamics into treatment of metastating castrate – resistant prostate cancer. *Nature Comm.* 2017, 8, 1816.

Adres autora: prof. dr hab. Janusz A. Madej, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław; e-mail: janusz.madej@upwr.edu.pl