

BIOFIZYKA RADIACYJNA

wykład #12

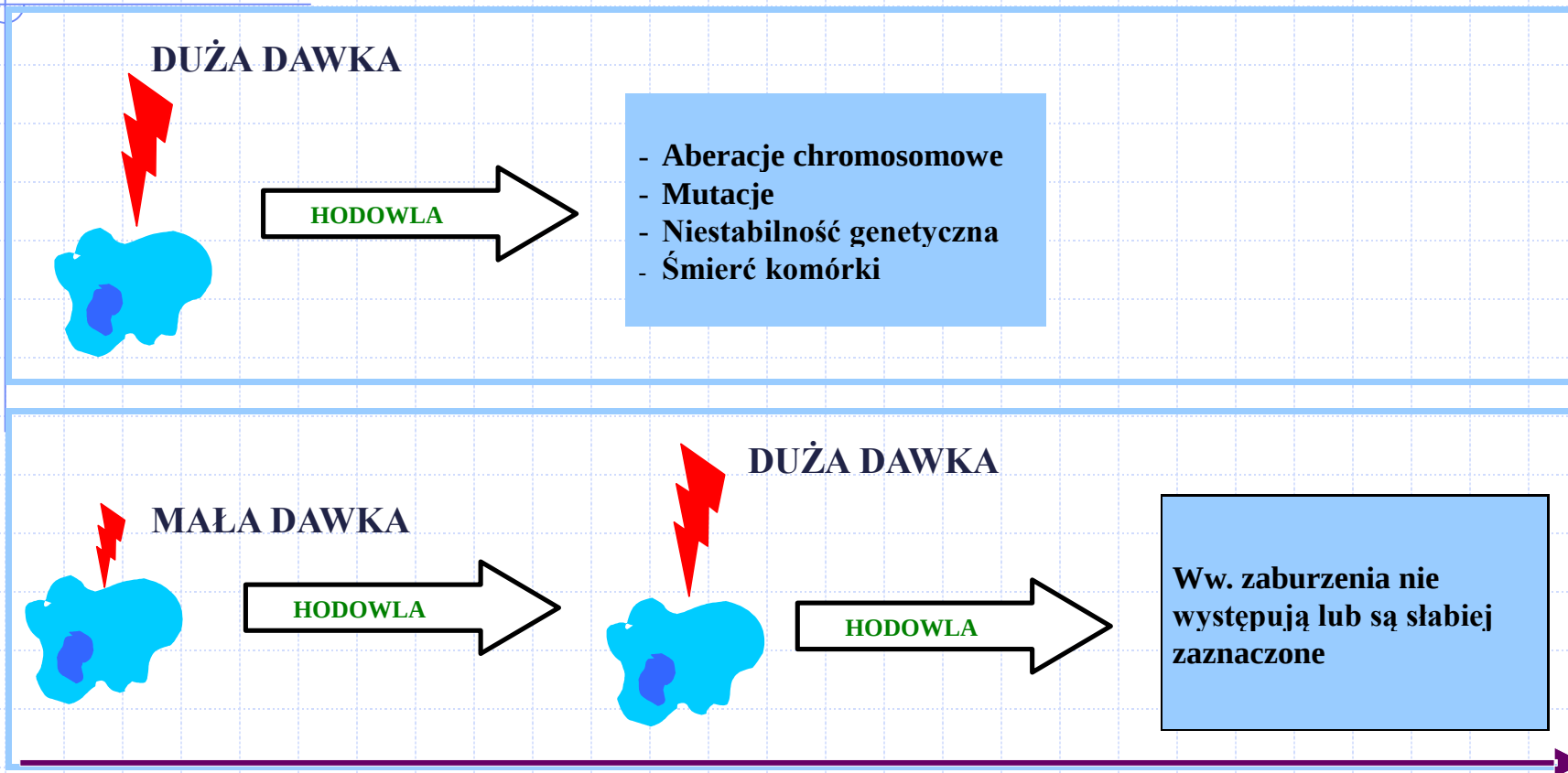
Krzysztof Wojciech Fornalski

Narodowe Centrum Badań Jądrowych
Wydział Fizyki, Politechnika Warszawska



PRZYPOMNIENIE Z POPZEDNIEGO WYKŁADU

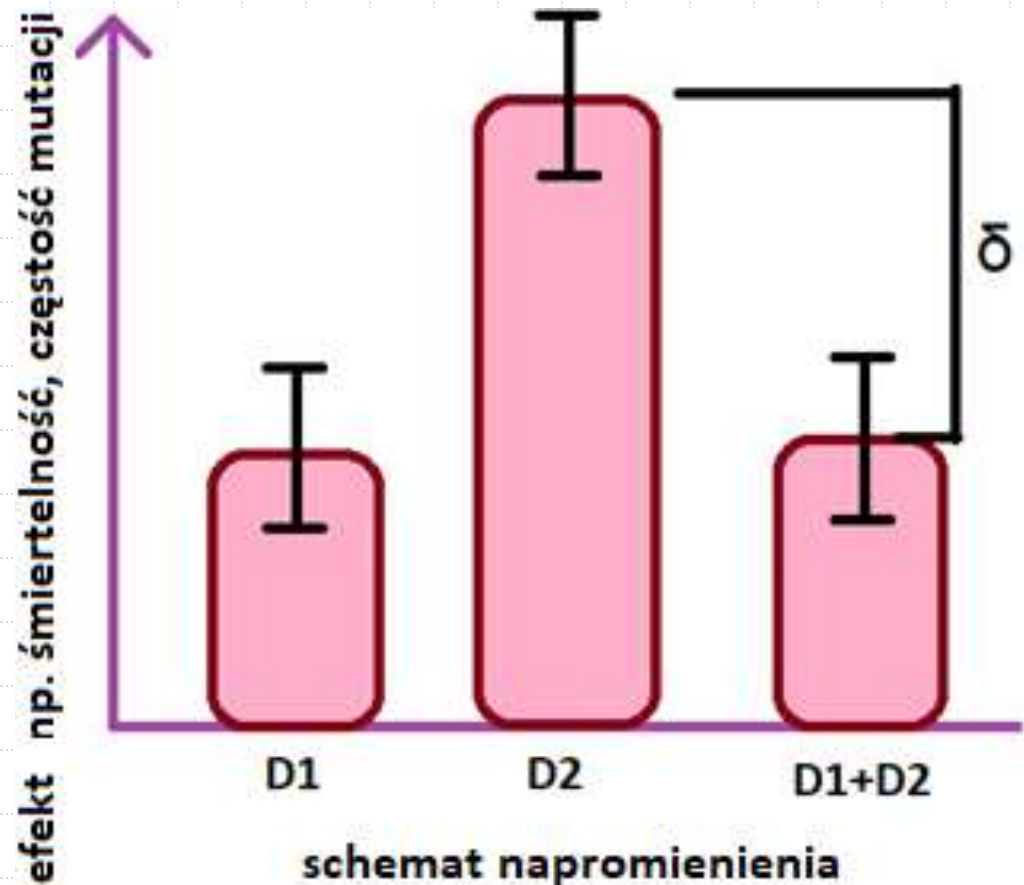
Szczególny przykład odpowiedzi adaptacyjnej, tzw. priming dose effect, zwany efektem Yonezawy



(z prezentacji prof. M. Janiaka, WIHE, 2008)

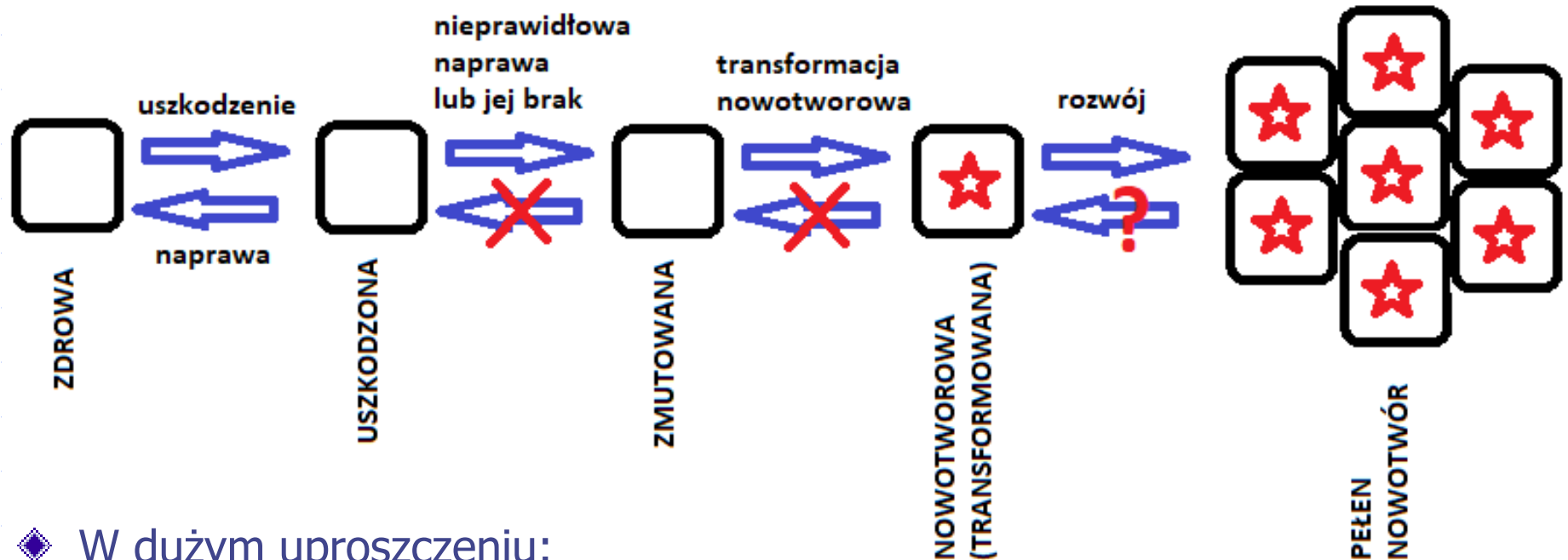
Efekt Rapera-Yonezawy – efekt poprzedzającej dawki

- ◆ D1 – dawka poprzedzająca (mała)
- ◆ D2 – dawka wyzwalająca (duża)
- ◆ Dawki D1 i D2 oddziela przerwa czasowa
- ◆ Delta – określa różnicę w schemacie z D1 w porównaniu ze schematem bez D1



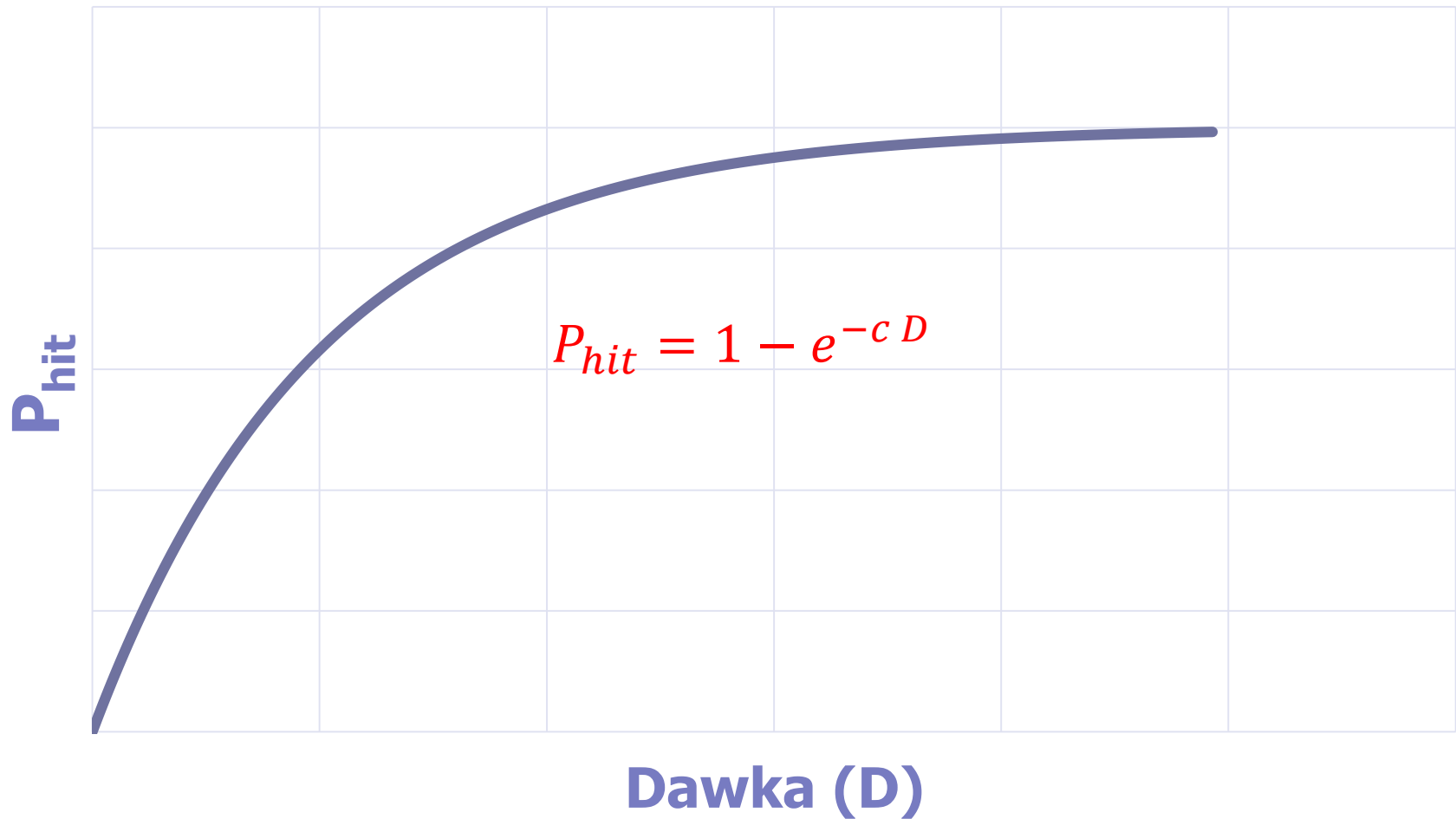
Od zdrowej komórki do komórki nowotworowej

UPROSZCZONY SCHEMAT KANCEROGENEZY KOMÓRKOWEJ



◆ W dużym uproszczeniu:

- komórka zdrowa ulega uszkodzeniu DNA (np. promieniowanie)
- Uszkodzenie może być naprawione lub nie
- Nieprawidłowa naprawa prowadzi do mutacji (stabilnej zmiany, której nie da się już naprawić)
- Nagromadzenie się mutacji (od 2 do ok. 8) może doprowadzić do transformacji nowotworowej (neoplastic transformation)
- Komórka nowotworowa może zainicjować właściwy nowotwór (guz, tumor)



- ◆ P-two pojawienia się uszkodzenia DNA: p-two trafienia mnożone przez przekrój czynny na jonizację

$$P_L \sim \sigma (1 - e^{-c D})$$



OD KOMÓRKI USZKODZONEJ DO ZMUTOWANEJ

Uszkodzenia podwójnoniciowe (DSB)

- ◆ Zawężamy nasze mutacje na razie tylko do DSB
- ◆ Wykorzystamy tutaj obliczenia wykonane na potrzeby omawianego już modelu Random Coincidence Model – Radiation Adapted (RCM - RA) – z pracy Fleck et al. 1999
- ◆ P-two uszkodzenia podwójnoniciowego (DSB) jako iloczyn 2 prawdopodobieństw uszkodzenia pojedynczoniciowego (SSB) i czasu naprawy

Fleck C.M., Schöllnberger H., Kottbauer M.M., Dockal T., Prufert U. 1999. Modeling radioprotective mechanisms in the dose effect relation at low doses rates of ionizing radiation. Math. Biosciences 155, 13-44

$$S_t = (\alpha C + \beta \dot{D})^2 \tau$$

gdzie pierwszy człon odnosi się do uszkodzeń spontanicznych (bez promieniowania) zaś τ oznacza czas naprawy

Random Coincidence Model – Radiation Adapted (RCM - RA)

Zakładając, że prędkość tworzenia enzymów naprawczych rośnie i wysyca się do pewnej stałej wartości, Fleck et al. (1999) przyjęli, iż średni czas naprawy jest odwrotnie proporcjonalny do czynnika $(1 + \delta \dot{D})$, gdzie δ jest współczynnikiem przyrostu enzymów naprawczych, co z kolei zależne jest od mocy dawki ($\dot{D}$): im większa moc dawki, tym więcej wytworzonych enzymów naprawczych na jednostkę czasu. Wraz ze wzrostem ogólnej liczby enzymów naprawczych prawdopodobieństwo ich obecności w bezpośrednim sąsiedztwie uszkodzonego fragmentu DNA również rośnie. W związku z czym średni czas naprawy uszkodzonych fragmentów maleje wraz ze wzrostem mocy dawki (w obszarze niskich mocy dawek!). Zapisać to można jako (patrz równanie z poprzedniego slajdu) prawdopodobieństwo pojawienia się mutacji:

$$S_t = (\alpha C + \beta \dot{D})^2 \frac{\tau_0}{1 + \delta \dot{D}},$$
 gdzie t_0 oznacza czas naprawy uszkodzeń pozaradiacyjnych.

Random Coincidence Model – Radiation Adapted (RCM - RA)

Poprzednie równanie można zapisać także jako:

$S_t = (\alpha C + \beta \dot{D})^2 \tau_0 e^{-\delta \dot{D}}$, które jest słuszne dla niewielkich wartości iloczynu $\delta \dot{D}$.

Z kolei uszkodzenia podwójnoniciowe (DSBs) lub skorelowane dwa uszkodzenia pojedynczoniciowe, są wg modelu RCM-RA praktycznie niemożliwe do naprawy, zaś ich wystąpienie jest proporcjonalne do mocy dawki ze współczynnikiem proporcjonalności równym $(1/f_{nuc})\overline{Z_F}\beta^2$, gdzie f_{nuc} oznacza średni rozmiar (jako ułamek objętości) jądra komórkowego (równy ok. 0,3), zaś $\overline{Z_F}$ jest średnią energią właściwą (mikrodozymetryczny odpowiednik dawki pochłoniętej) zdeponowaną w tej krytycznej objętości. Ostatecznie otrzymujemy finalne równanie na S_t jako:

$$S_t = (\alpha C + \beta \dot{D})^2 \tau_0 e^{-\delta \dot{D}} + (1/f_{nuc})\overline{Z_F}\beta^2 \dot{D} .$$

Mutacje – c.d.

- ◆ Oczywiście powyższe równanie na p-two powstania stabilnej mutacji od podwójnego uszkodzenia można zmodyfikować o pojedyncze uszkodzenia, ale jest to problematyczne z uwagi na kwestie naprawy, więc nie robimy tego w tym uproszczeniu (co oczywiście stanowi mankament tego modelu, o czym już wspominaliśmy)
- ◆ Same procesy naprawy dotyczą jedynie p-twa powstania uszkodzenia (P_L)

Powstawanie mutacji

- ◆ Drugi rodzaj mutacji zawężamy do aberracji chromosomowych
- ◆ Dzięki temu możemy skorzystać ze znanych nam wielomianowych zależności dawka-efekt dla powstawania aberracji (patrz: krzywe kalibracyjne w biodozymetrii):

$$p_{aber} = \sum_R \sum_{i=0} a_{i,R} D_R^i$$

Powstawanie mutacji

- ◆ Różnych dodatkowych członów może być wiele i jest to katalog otwarty w zależności od tego, jaki stopień szczegółowości potrzebujemy
- ◆ Na tę chwilę prawdopodobieństwo mutacji komórki zależne jest od p-twa powstania uszkodzenia P_L (pomniejszone o p-two jego naprawy, P_R), p-twa mutacji od podwójnego trafienia S_t a także p-twa powstania aberracji p_{aber} , ale katalog może być większy:

$$P_{\text{mutation}} = (P_L - P_R) (S_t + p_{\text{aber}} + \dots)$$

A co z naprawą?

Mutacja, gdy już powstanie, jest nienaprawialna. Ale zwiększenie szansy naprawy wczesnego uszkodzenia powoduje zmniejszenie ryzyka powstania mutacji.

Wspomniane p-two naprawy P_R , które zmniejsza p-two powstania uszkodzenia (tzn. naprawia je) można ogólnie zapisać jako:

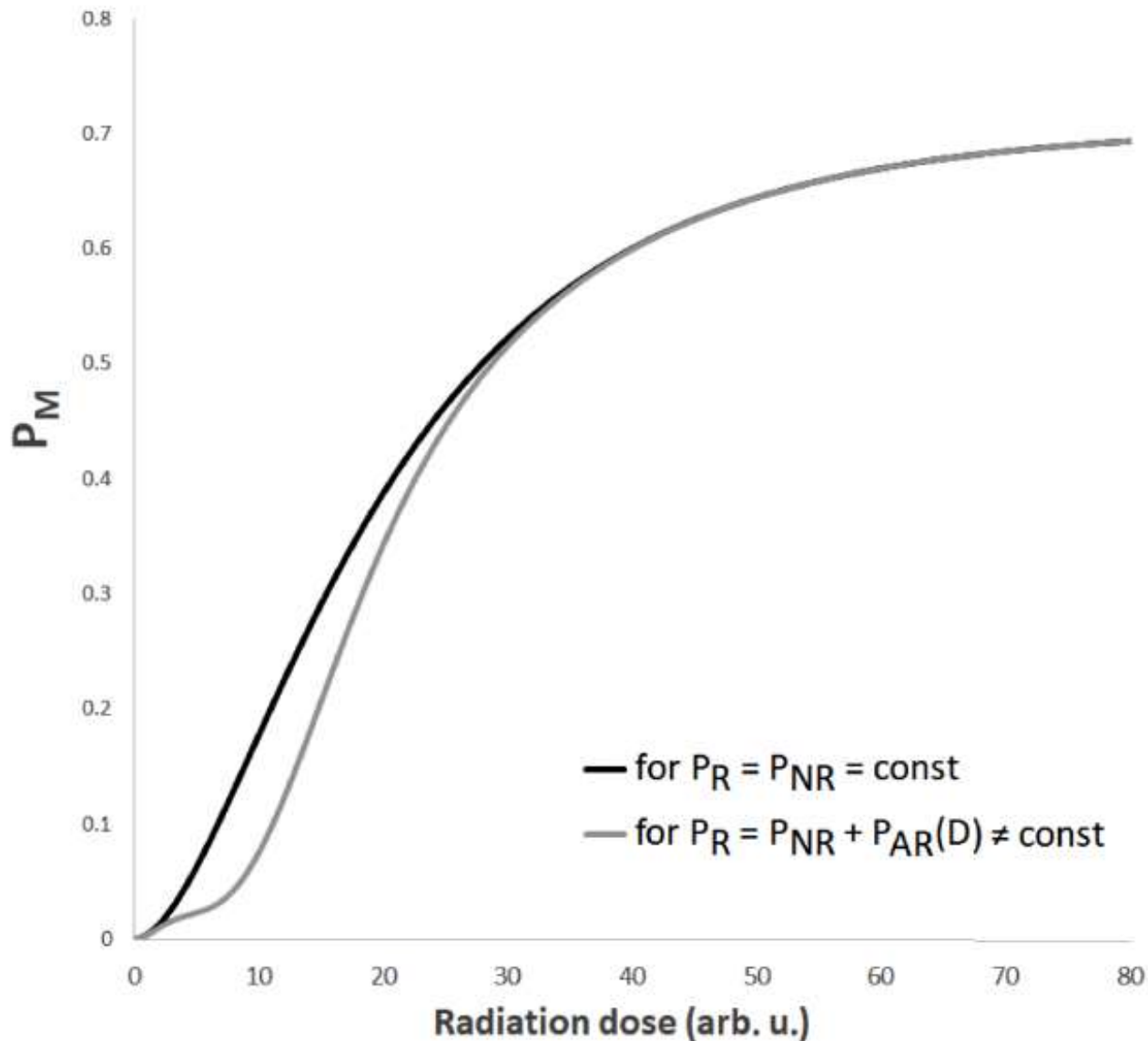
$$P_R = P_{NR} + P_{AR}$$

czyli naprawa naturalna i indukowana (odpowiedź adaptacyjna – adaptive response).

Odpowiedź adaptacyjna była omawiana i w najbardziej ogólnej postaci można ją zapisać jako:

$$P_{AR} = C \int_{t=0}^T \dot{D}^n (T - t)^m e^{-\alpha_2 \dot{D} - \alpha_3 (T-t)} dt$$

Wpływ odpowiedzi adaptacyjnej na krzywą prawdopodobieństwa pojawienia się mutacji



Naprawa – c.d.

Z kolei pierwszy człon wspomnianego równania na p-two naprawy (tj. $P_R = P_{NR} + P_{AR}$):

P_{NR} (natural repair) – czyli prawdopodobieństwo zajścia naturalnej (nieindukowanej) naprawy, zależny jest od czynników osobniczych (promieniowrażliwość!) i w najprostszym przypadku można przyjąć jedynie zależność od wieku, gdzie szansa skutecznej naprawy maleje wraz z wiekiem, np.: $P_{NR} = C e^{-a K^n}$, gdzie C oraz a są parametrami skalującymi, zaś K to wiek komórki. Parametr n jest tu najistotniejszy, gdyż jest to parametr krytyczności (nachylenia) funkcji sigmoidalnej, a więc zależy od promieniowrażliwości.



OD KOMÓRKI ZMUTOWANEJ DO KOMÓRKI NOWOTWOROWEJ

Procesy kancerogenezy

- ◆ Wspomniano, iż niemożliwa jest naprawa mutacji i powrót do stanu poprzedniego
- ◆ Do transformacji nowotworowej kluczowe jest nagromadzenie odpowiedniej liczby mutacji w DNA komórki
- ◆ Do tego celu posłużmy się ponownie modelem Random Coincidence Model – Radiation Adapted (RCM - RA) – z pracy Fleck et al. 1999

Random Coincidence Model – Radiation Adapted (RCM - RA)

Zaniedbując oddziaływania między komórkami model RCM-RA zakłada, że powstanie komórki(ek) z jedną mutacją (tj. liczba komórek, które w czasie t otrzymały jedną mutację ozn. jako M_1) może być zapisane jako:

$$\frac{dM_1}{dt} = (B_0 M_0 - B_1 M_1) P_m$$

gdzie P_m oznacza p-two powstania mutacji, $P_{mutation}$. M_0 oznacza liczbę komórek bez mutacji, zaś B_0 oznacza liczbę genów będących genami krytycznymi z punktu widzenia nowotworzenia (ok. 1% całości DNA).

Zakładamy, że ta liczba się nie zmienia, więc $B = B_0 = B_1 = \dots = B_n$

Random Coincidence Model – Radiation Adapted (RCM - RA)

Rozwiązaniem równania jest więc:

$$M_1 = M_0(1 - e^{-BP_mt})$$

co pokazuje, że dla niewielkiego czasu t mamy quasi-liniowy wzrost M_1 z czasem, zaś dla dużego t wartość ta wysyca się, a więc $M_1 = M_0$.

Wspomniany efekt wysycania się przeszacowuje jednak liczbę komórek z pojedynczą mutacją, gdzie otrzymujemy nieprawdziwy obraz, jakoby liczba komórek z jedną mutacją równa była liczbie wszystkich komórek ($M_1 = M_0$).

Wprowadźmy więc większą liczbę mutacji.

I analogicznie dla 2 mutacji onkogennych

Celem znalezienie liczby komórek z dwoma mutacjami zapiszemy:

$$\frac{dM_2}{dt} = (M_1 - M_2)P_m$$

Rozwiązaniem powyższego jest:

$$M_2 = M_1(1 - e^{-BP_mt}) = M_0(1 - e^{-BP_mt})^2$$

Wraz ze wzrostem czasu liczba tych komórek musi być mniejsza niż M_1 . Równanie to można zapisać ogólnie dla m mutacji na komórkę:

$$M_m = M_0(1 - e^{-B P_m t})^m$$

W praktyce równanie to jest więc generatorem komórek z określoną liczbą mutacji (równanie to ma sigmoidalną zależność czasową na liczbę zmutowanych komórek).

Ile tych mutacji?

- ◆ Według literatury potrzeba od 2 do 8 mutacji w krytycznych obszarach DNA, aby zainicjować transformację nowotworową
- ◆ Częstokroć przyjmuje się $m=5$ i równanie Avramiego:

$$P_c(m) = 1 - e^{-0.0277m^k}$$

- ◆ co dla $m = 5$ oraz $k = 2$ jest równe ok. 0.5, i wysyca się do jedności dla większych wartości m (w szczególności dla $m > 10$ prawdopodobieństwo to jest praktycznie równe 1).
- ◆ Ale kwestia liczby mutacji vs. prawdopodobieństwa transformacji nowotworowej jest osobnym tematem

Dochodzimy do transformacji nowotworowej N komórek

Ostatecznie musimy wymnożyć p-two powstania komórek z m mutacjami z p-twem transformacji nowotworowej dla m mutacji:

$$N_{canc}(m, t) = M_m(m, t) P_c(m)$$

$$N_{canc}(m, t) = M_0(1 - e^{-BP_m t})^m \left(1 - e^{-0.0277m^k}\right)$$

Ale równanie to nie uwzględnia oddziaływań międzykomórkowych.



TRANSFORMACJA NOWOTWOROWA DLA m MUTACJI - RÓWNANIE AVRAMIEGO

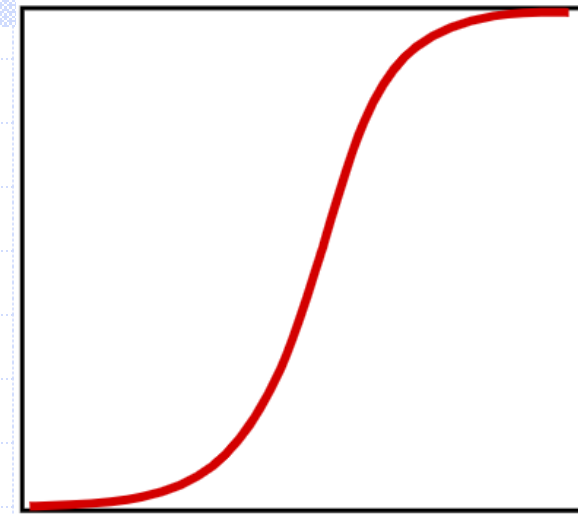
Równanie Avramiego

- ◆ Zapisane poprzednio równanie będące rozkładem prawdopodobieństwa, iż komórka z m mutacjami przekształci się w komórkę nowotworową:

$$P_c(m) = 1 - e^{-a m^k}$$

- ◆ nosi nazwę równania Avramiego lub równania Johnsona-Mehla-Avramiego-Kołmogorowa (JMAK)

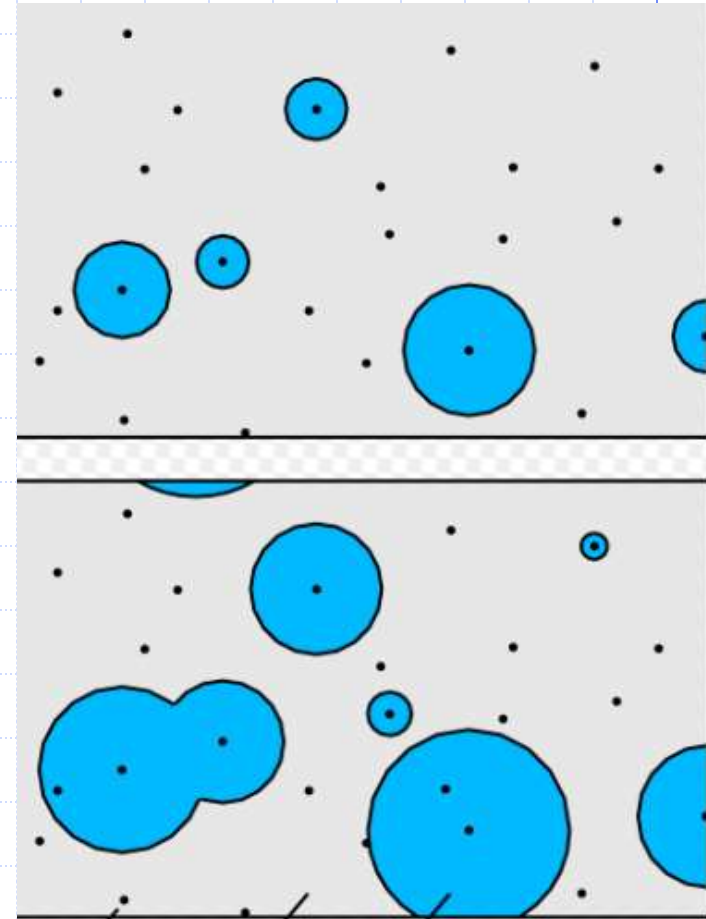
Równanie Avramiego



- ◆ Jest to równanie sigmoidalne opisujące pierwotnie dynamikę przejścia fazowego I-go stopnia
- ◆ Oznacza to, że transformację nowotworową możemy traktować w analogiczny sposób do przejścia fazowego
- ◆ Z biologicznego punktu widzenia: komórka przetransformowana ma zupełnie inne właściwości niż komórka nieprzetransformowana, więc ta analogia ma uzasadnienie

Równanie Avramiego

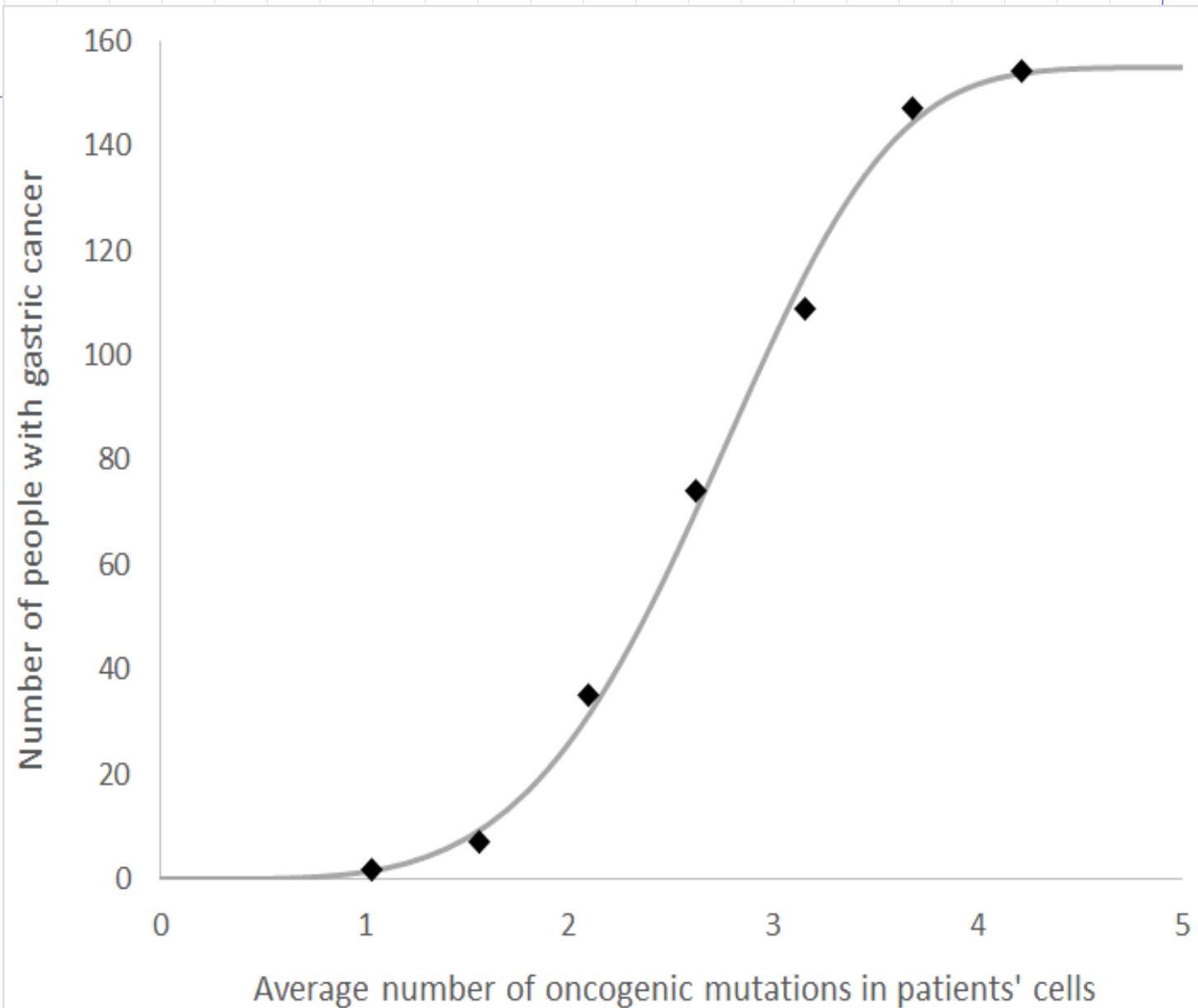
- ◆ Aby udowodnić, iż równaniem Avramiego można rzeczywiście opisać transformację nowotworową, musimy założyć, iż podobnie jak przy tworzeniu się kryształów (przejście fazowe), także i DNA transformuje się w formie tworzenia się klastrów
- ◆ Klastry te rosną i ostatecznie obejmują objętość krytyczną
- ◆ Należy dodatkowo uwzględnić tutaj model tarczy, który odpowiada za statystykę pojawiania się mutacji



Równanie Avramiego

- ◆ Stosując analogiczne przekształcenia, otrzymujemy ostatecznie równanie Avramiego w postaci $P(M) = C \left(1 - e^{-\alpha M^k}\right)$, gdzie M to liczba mutacji, C i α to stałe, zaś k to indeks krytyczny
- ◆ Wartość $k=4$ oznacza pierwotnie trójwymiarowy wzrost kryształu
- ◆ Dla nowotworzenia otrzymujemy nieco większe wartości ($k>4$), co sugeruje, że tworzenie się nowotworu ma nieco inną geometrię i przynajmniej jeden proces zaburza rozwój trójwymiarowy → dynamika transformacji nowotworowej ma geometrię fraktalną

Równanie Avramiego – przykład:



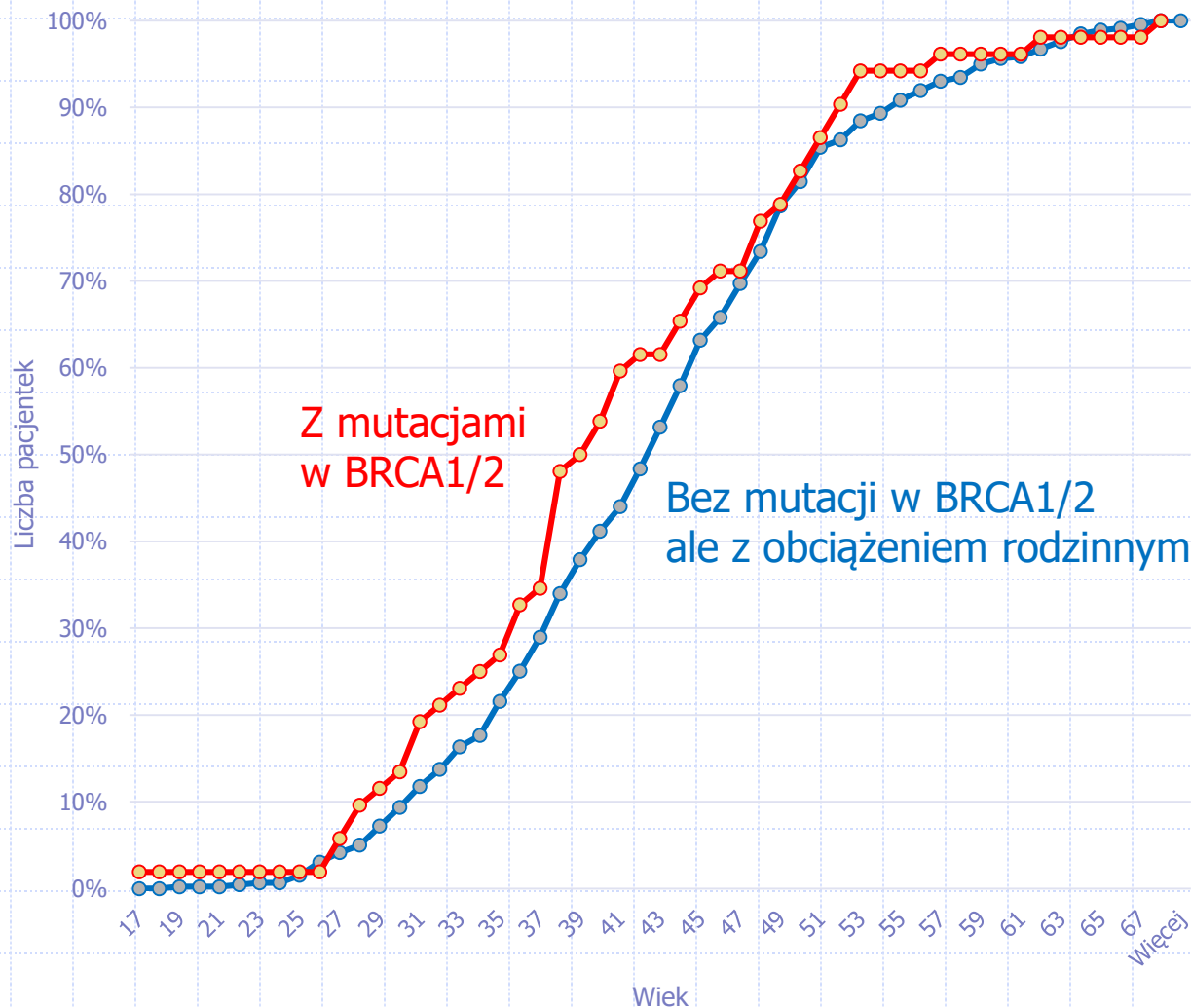
The Avrami equation fitted to the gastric cancer clinical data. Fitting parameters: $k = 4.4$, $a = 0.0087$, $C = 155$

Koncepcja użycia równania Avramiego do opisu transformacji nowotworowej została oryginalnie zapostulowana przez prof. Ludwika Dobrzyńskiego (1941-2022)

Od lewej: prof.
L. Dobrzyński,
K. Fornalski



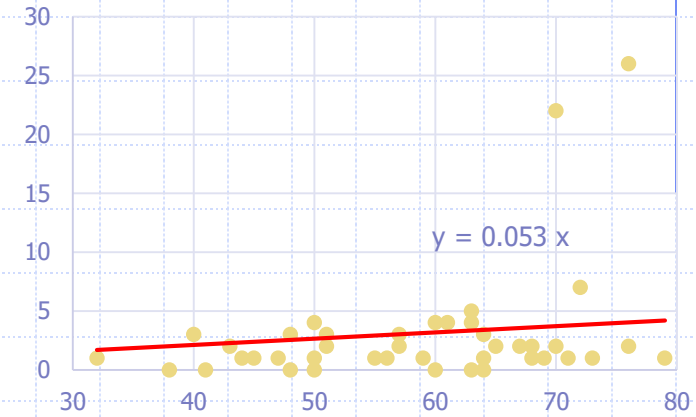
Inny przykład: nowotwory piersi w Polsce



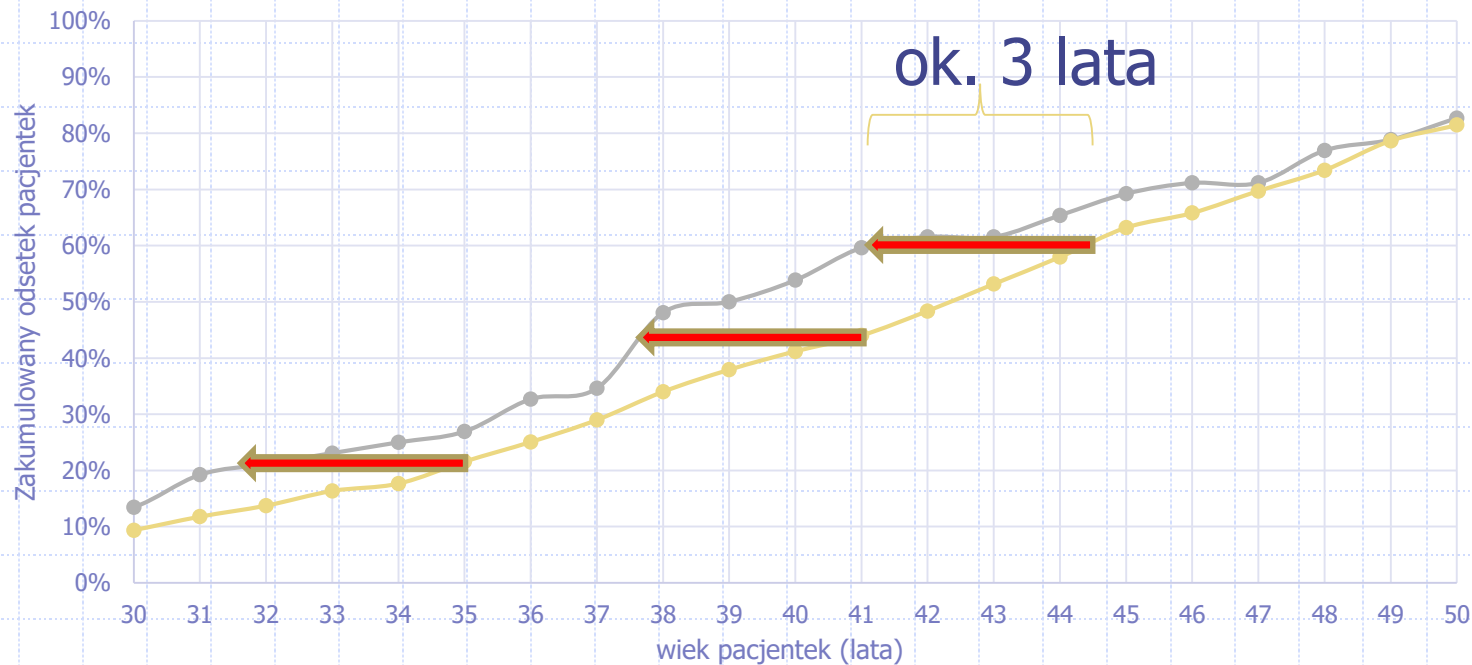
Przesunięcie z uwagi na dodatkową mutację

- ◆ Liczba mutacji w DNA, w tym mutacji onkogennych, jest wprostproporcjonalna do wieku człowieka (to jest założenie na podstawie innych badań)
- ◆ Oznacza to, że osoby z mutacją BRCA dlatego mają przesuniętą krzywą ryzyka nowotworowego w lewo, gdyż mają o tę jedną mutację więcej w stosunku do ogółu populacji

zależność liczby mutacji onkogennych od wieku dla nowotworu żołądka



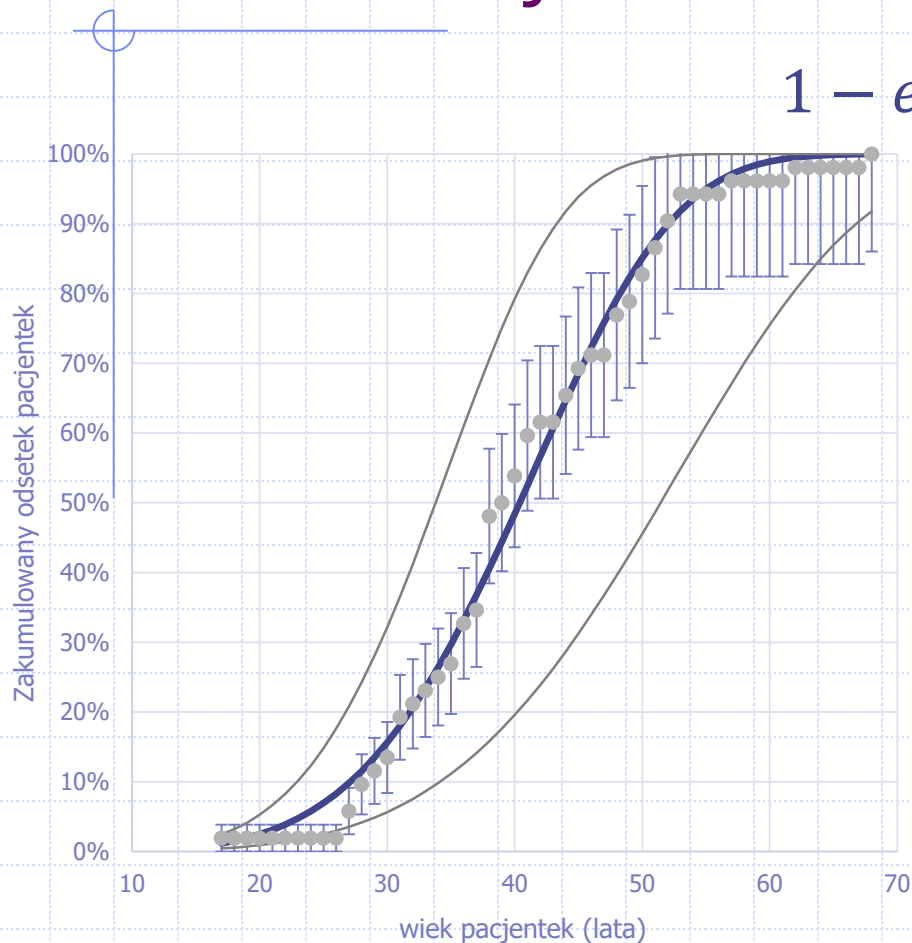
Przesunięcie z uwagi na dodatkową mutację



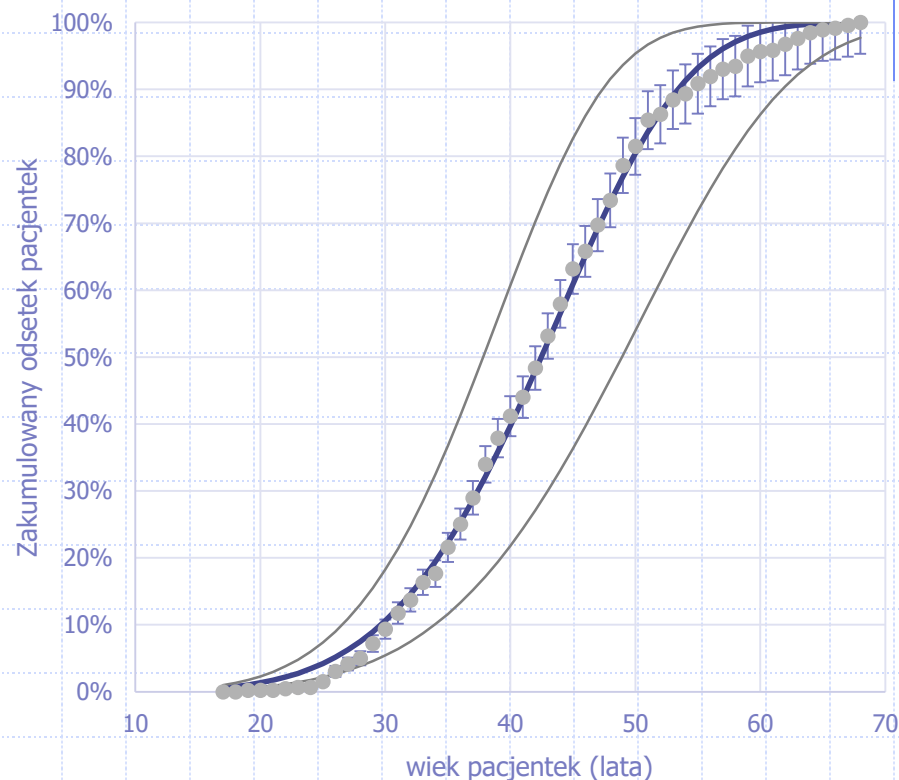
Hipoteza: średnio jedna mutacja onkogenna dla nowotworu piersi przypada na 3 lata życia

Dla nowotworu żołądka: 19 lat

Dla nowotworów piersi krzywa Avramiego również wskazuje na geometrię fraktalną transformacji nowotworowej



pacjentki z mutacjami:
 $a = (1,75 \pm 0,82)E-08$
 $k = 4,73 \pm 0,13$



pacjentki bez mutacji:
 $a = (2,04 \pm 0,66)E-09$
 $k = 5,24 \pm 0,09$

Transformacja nowotworowa

◆ Inne podejścia używane do biofizycznego opisu transformacji nowotworowej:

- Model perkolacji
- Sandpile model
- Self-organised criticality
- Tsunami model

których wspólną cechą jest nagła zmiana spowodowana nagromadzeniem pewnego czynnika, opisywana krzywą sigmoidalną

Radiation risk – ryzyko radiacyjne

- ◆ Przedstawiona przez nas krzywa opisująca prawdopodobieństwo transformacji nowotworowej jest niczym innym jak krzywą ryzyka dla skutków stochastycznych promieniowania jonizującego
- ◆ W ochronie radiologicznej zakłada się, że skutki deterministyczne opisywane są za pomocą sigmoidy, zaś skutki stochastyczne – za pomocą linii prostej (tzw. model LNT, linear no-threshold)
- ◆ Tutaj pokazaliśmy, że również ryzyko wystąpienia skutków stochastycznych (czyli nowotworów) również należy opisywać sigmoidą



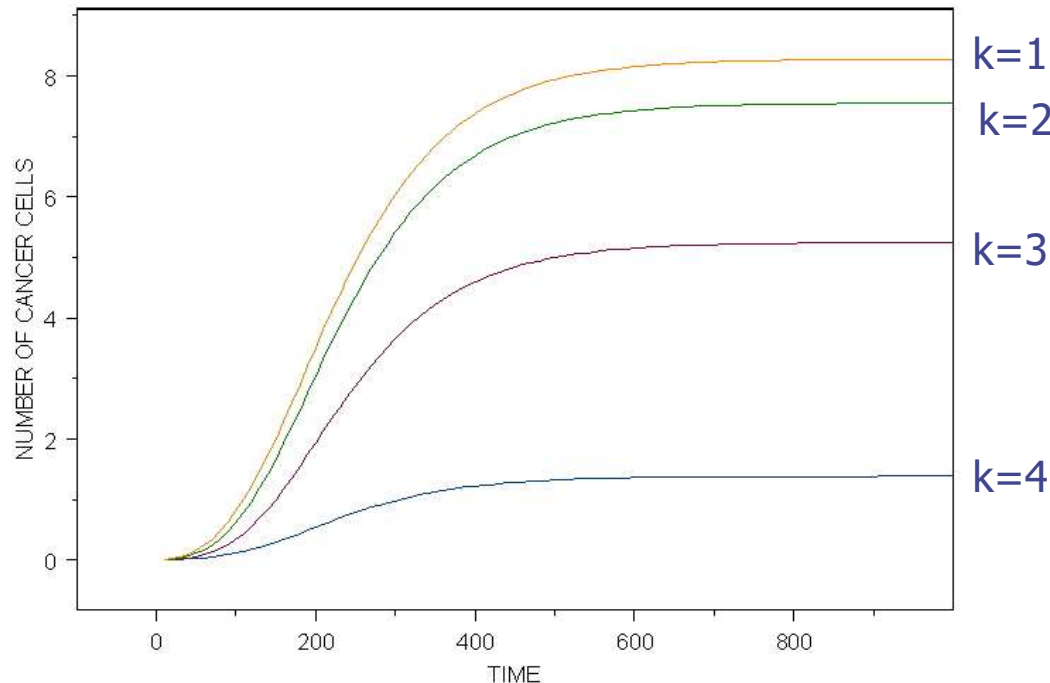
ROZWÓJ KOMÓREK NOWOTWOROWYCH - KRZYWA GOMPERTZA

Powstawanie i rozwój komórek nowotworowych w czasie

$$N_{cancer}(t) = \sum_m M_0 (1 - e^{-BP_{mut}t})^m (1 - e^{-cm^k})$$

gdzie B charakteryzuje DNA zaś P_{mut} to rozkład prawdopodobieństwa powstania mutacji:

$$P_{mut} = (P_L - P_R) (S_t + p_{aber})$$



Stosując szereg Maclaurina powyższy wzór analitycznie można przekształcić do tzw. krzywej Gompertza

Dobrzyński L., Fornalski K.W., Reszczyńska J., Janiak M.K. Modelling cell reactions to ionizing radiation: from a lesion to a cancer. Dose-Response, 2019,

Krzywa Gompertza

Dowód na przejście od równania

$$N_{cancer}(t) = \sum_m M_0 \cdot (1 - e^{-BP_{mut}t})^m (1 - e^{-c m^k})$$

do krzywej Gompertza postaci:

$$N_{cancer}(t) = a e^{-b} e^{-c t}$$

która jest jej równoważna za wyjątkiem najmniejszych wartości t

The Gompertz curve is typically described by:

$$f(t) = \exp(-a e^{-\beta t}) \quad (14)$$

and differs from the one presented by (12), reduced to the function $g(t)$. However, when one looks at differential equations fulfilled by both functions

$$\begin{cases} \frac{df}{dt} = a f \beta \exp(-\beta t), \\ \frac{dg}{dt} = g m \beta \exp(-\beta t) [1 - \exp(-\beta t)]^{-1}, \end{cases} \quad (15)$$

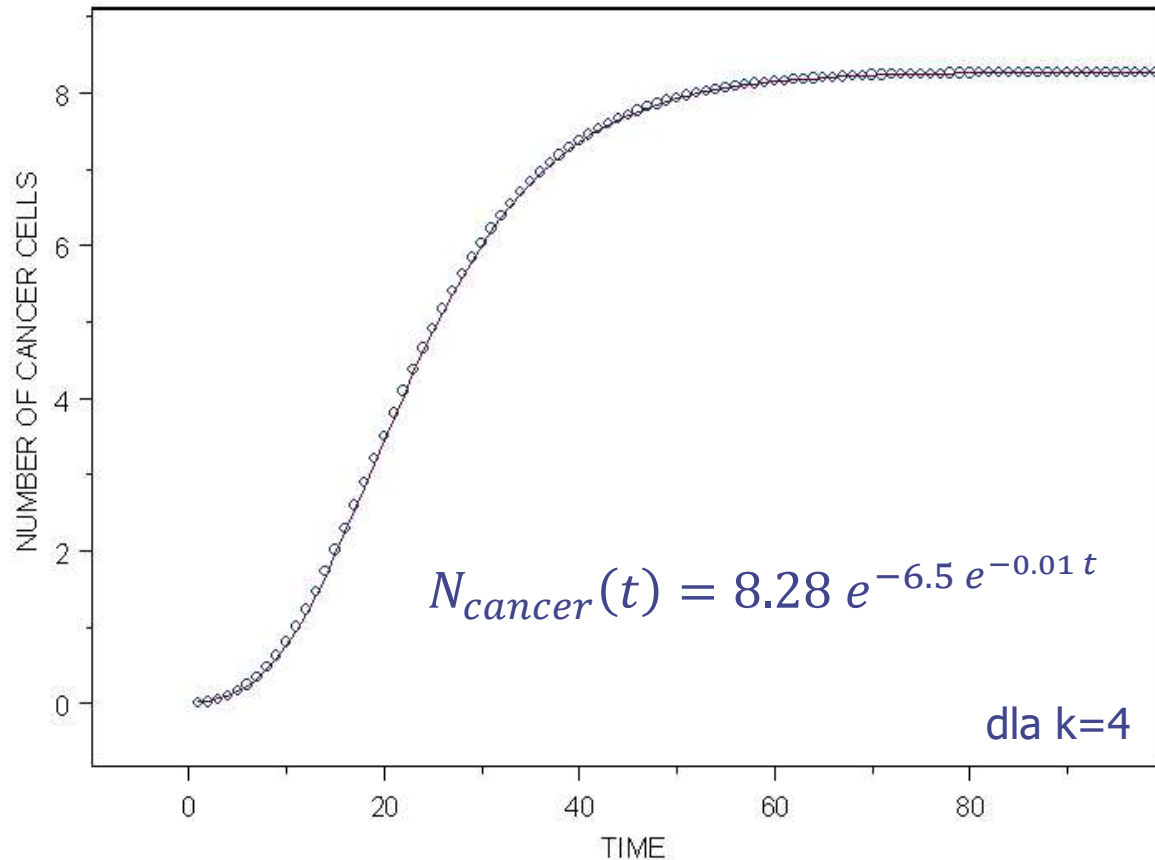
it becomes clear that for $\beta t \gg 1$, when $e^{-\beta t} \ll 1$, both functions have the same underlying differential equations. Furthermore, let us consider the limiting relationships, i.e.,

$$f(t) = \begin{cases} e^{-a e^{-\beta t}} \approx (1 - e^{-\beta t})^a \cong 1 & \text{for } \beta t \gg 1, \\ (1 + a \beta t) e^{-a} & \text{for } \beta t \ll 1, \end{cases} \quad (16)$$

and

$$g(t) = \begin{cases} (1 - e^{-\beta t})^m \cong 1, & \text{for } \beta t \gg 1 \\ (\beta t)^m, & \text{for } \beta t \ll 1. \end{cases} \quad (17)$$

Krzywa Gompertza opisuje rozwój komórek nowotworowych



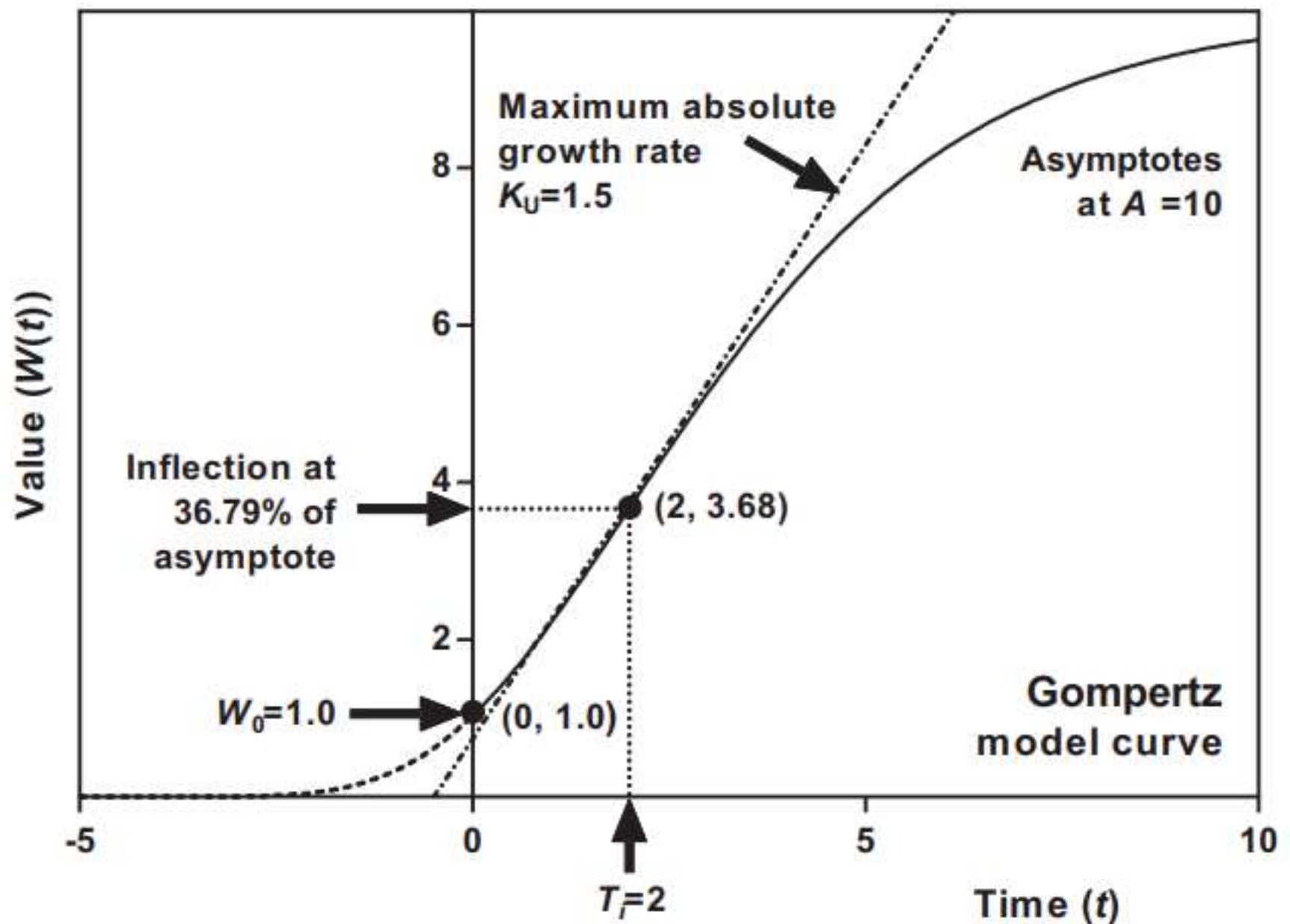
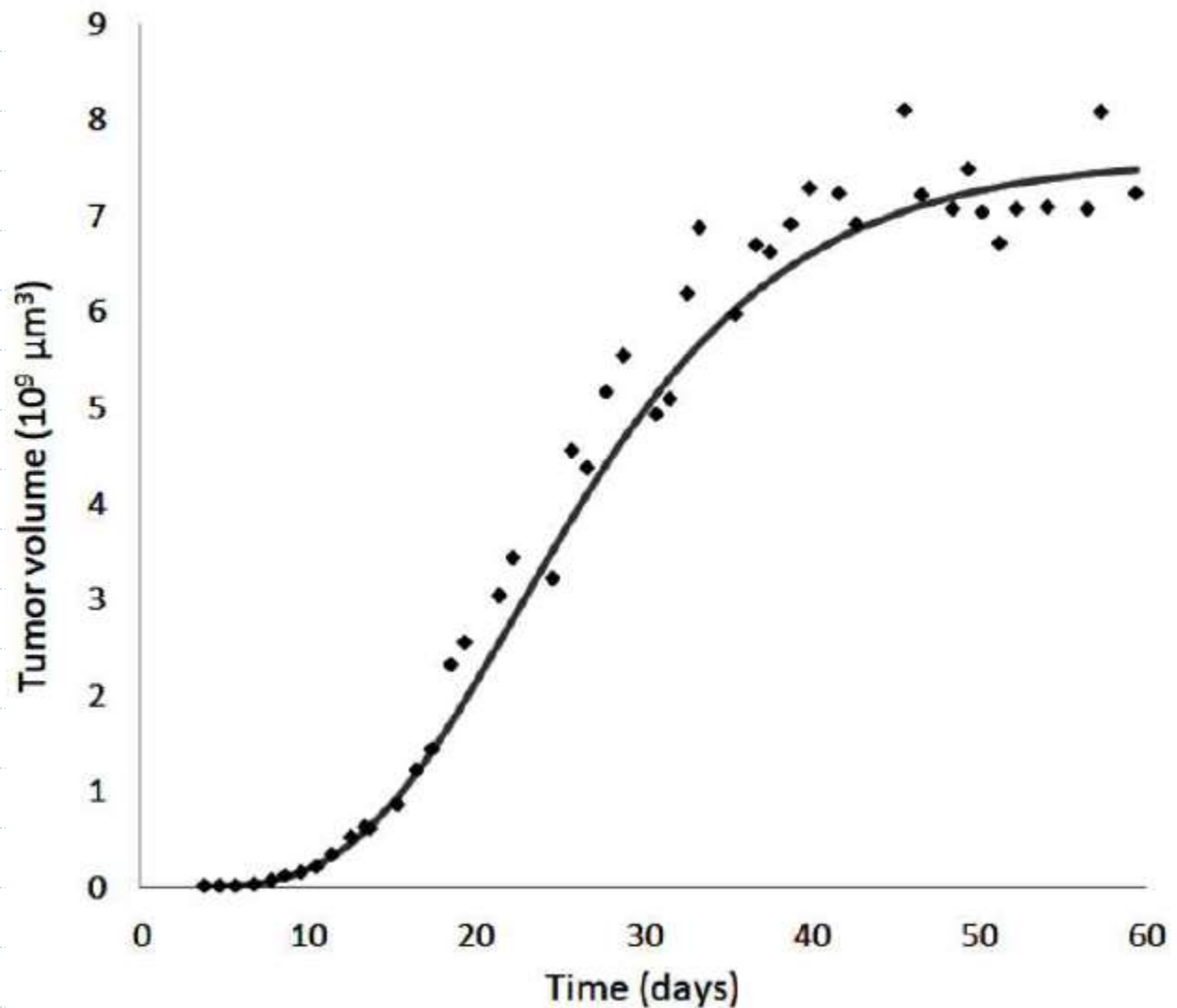


Fig 1. Shape characteristics of the (Unified) Gompertz model (unbroken line). The inflection value is fixed at 36.79% of the upper asymptote. Here the upper asymptote (A) is set at 10.0, maximum absolute growth rate (K_U) to 1.5, time at inflection (T_I) to 2.0, and the starting point (W_0) to 1.0. With a set asymptote and growth rate, time of inflection follows from a given starting point or vice versa. Maximum growth rate is represented by the tangent at inflection (dashed line).

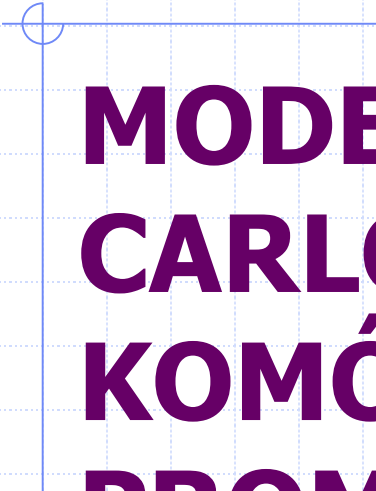
Przykład

The application of the equation to some exemplary experimental data: time-related growth of fibroblast cells, where $M = 1:45$, $k = 2$, $BP_M = 0:113$ and $t = 3:5$;



Podsumowanie

- ◆ Przedstawiono kompletny biofizyczny opis od fotonu do rozwoju nowotworu
- ◆ Uwzględniono najważniejsze mechanizmy biofizyczne, od oddziaływania promieniowania z łańcuchem DNA, przez transformację nowotworową zmutowanej komórki (krzywa Avramiego), po namnażanie się komórek nowotworowych (krzywa Gompertza)
- ◆ Uwzględniono model RCM-RA jako generator komórek zawierających mutacje onkogenne



MODELOWANIE MONTE CARLO ODPOWIEDZI GRUPY KOMÓREK NA PROMIENIOWANIE

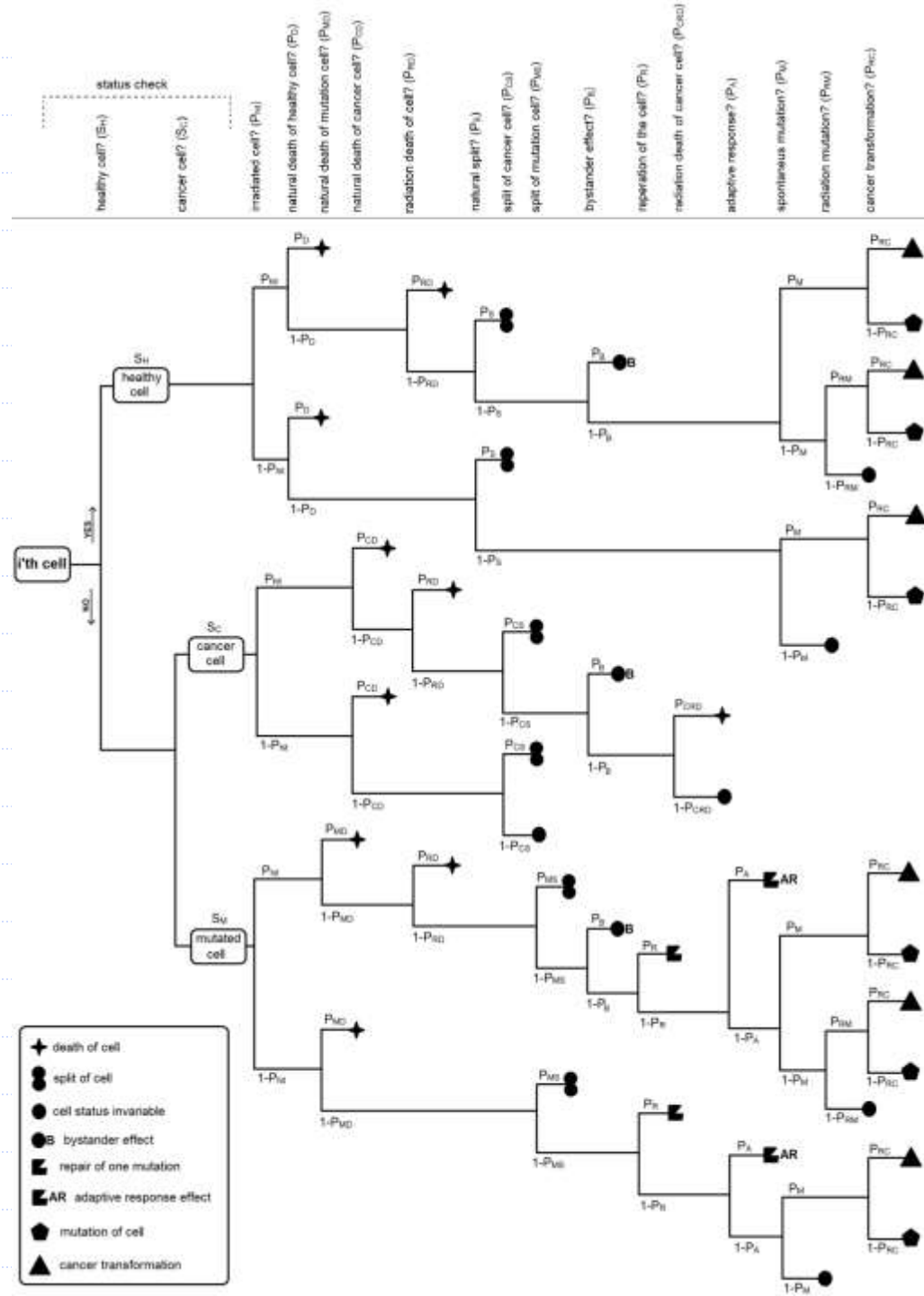
Suplement do wykładu

Modelowanie Monte Carlo

- ◆ Próba całościowego opisu biofizycznego procesu nowotworzenia dla pojedynczej komórki jest bardzo trudna, co pokazano na poprzednich slajdach
- ◆ Pełny opis analityczny przy dodatkowym uwzględnieniu oddziaływań międzykomórkowych (np. efekt sąsiedztwa) jest praktycznie niemożliwy
- ◆ Mamy więc klasyczny przykład układu złożonego, którego zachowanie można badać jedynie w oparciu o modelowanie, np. techniką Monte Carlo
- ◆ **Każdy organizm wielokomórkowy jest więc fizycznym układem złożonym**

Modelowanie Monte Carlo odpowiedzi grupy komórek na promieniowanie

Założenie: tylko 3 stany komórki (zdrowa, zmutowana, nowotworowa)

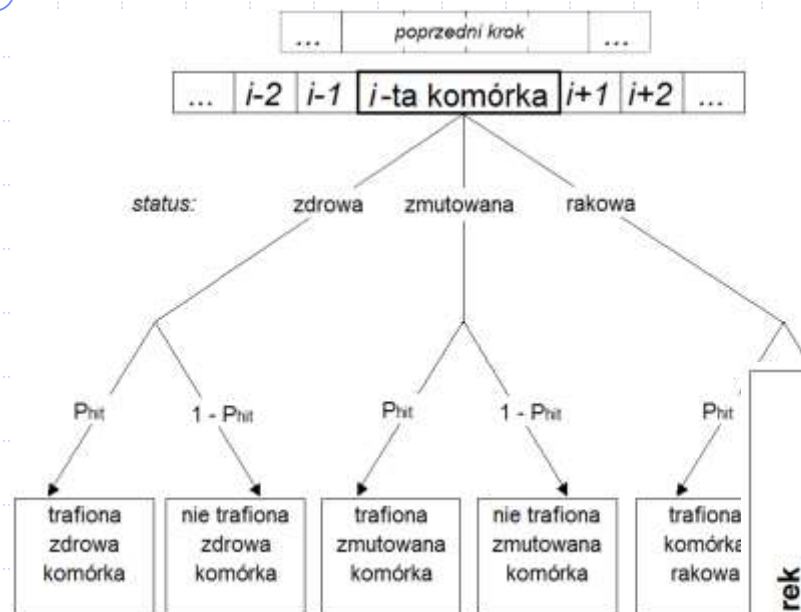


Fornalski K.W., Dobrzyński L., Janiak M.K. 'A Stochastic Markov Model of Cellular Response to Radiation'. Dose-Response, vol. 9, no. 4, 2011, pp. 477-496.

Fornalski K.W. 'Mechanistic model of the cells irradiation using the stochastic biophysical input'. International Journal of Low Radiation, vol. 9, no. 5/6, 2014, pp. 370-395.

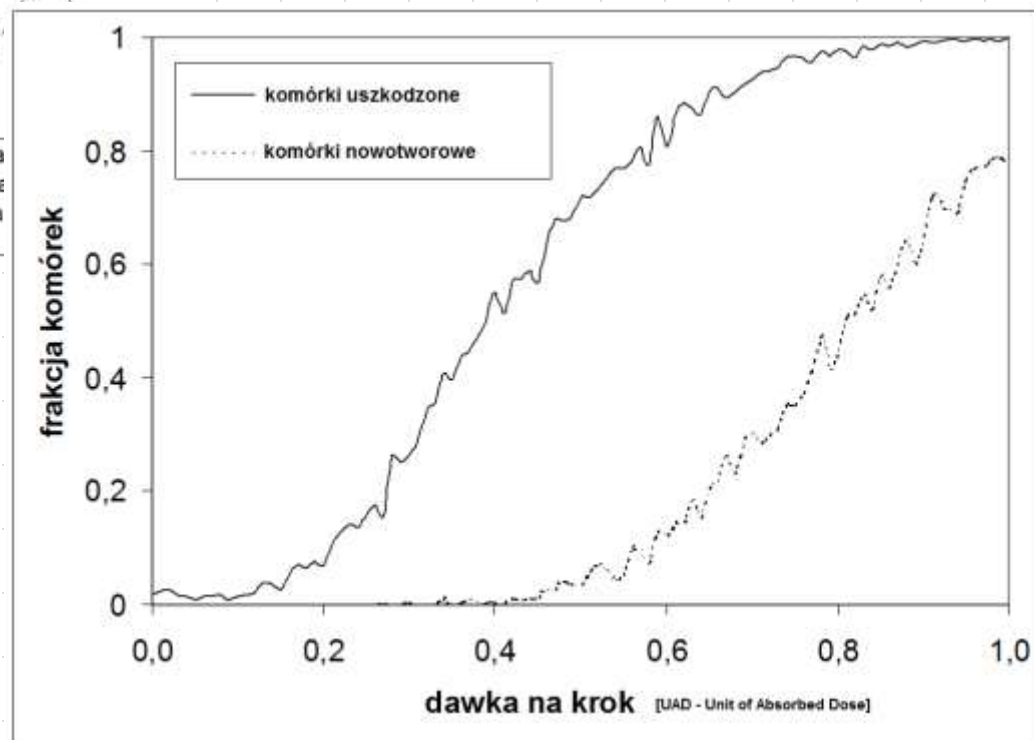
Fornalski K.W., Dobrzyński L., Reszczyńska J.M. 'Modelling of the radiation carcinogenesis: the analytic and stochastic approaches'. Extended Abstracts Fall 2015, series: Trends in Mathematics, Vol. 7, subseries: Research Perspectives CRM Barcelona (Springer) 2017

Grupa komórek jako fizyczny układ złożony



Układ daje wyraźną nieliniową odpowiedź

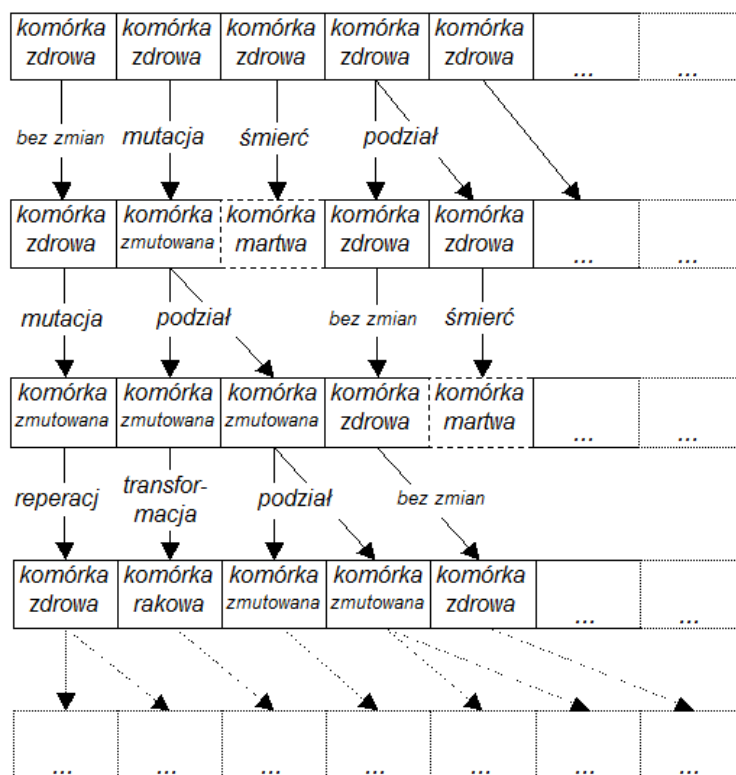
Sigmoida jako odpowiedź zarówno na skutki deterministyczne jak i stochastyczne (!) →



Model stochastyczny

druga pętla - po komórkach, jedna po drugiej

pierwsza pętla - po krokach



pierwszy krok

drzewo prawdopodobieństw

drugi krok

drzewo prawdopodobieństw

trzeci krok

drzewo prawdopodobieństw

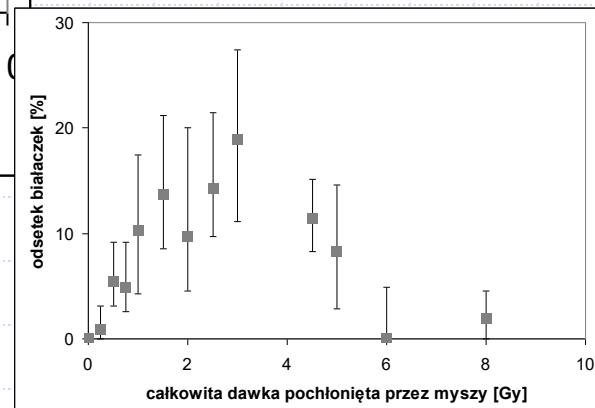
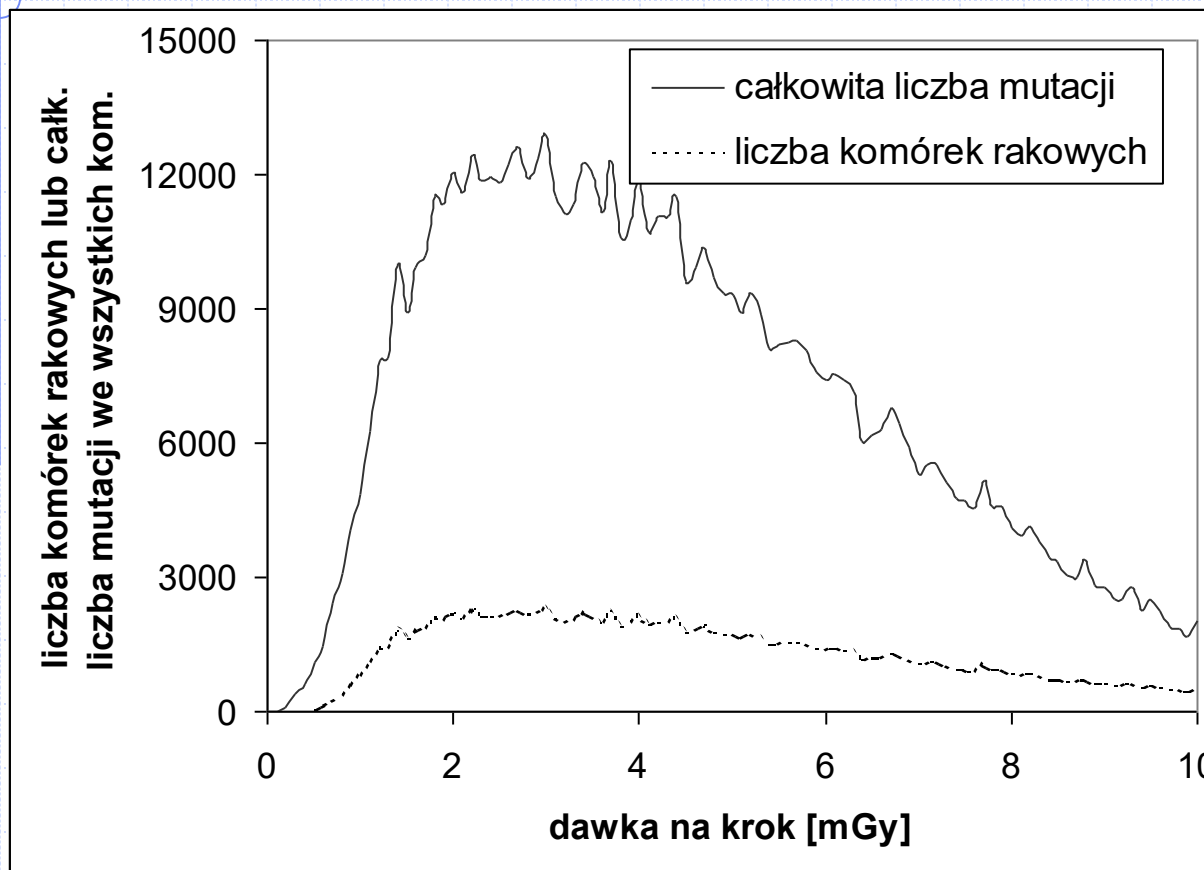
czwarty krok



Uwzględnione efekty biofizyczne

- ◆ Wszystkie standardowe efekty, takie jak śmierć, podział, uszkodzenie czy naprawa komórek (jako rozkłady prawdopodobieństw)
- ◆ Efekty niebezpośrednie: efekt sąsiedztwa (*bystander effect*)
- ◆ Efekty radiacyjne, jak prawdopodobieństwo uszkodzenia czy zajścia efektu odpowiedzi adaptacyjnej

Model stochastyczny



TERMODYNAMIKA A ŻYCIE **- „PHYSICS OF LIFE”**

*Fragment mojego wykładu z podstaw fizyki dla
jednej z uczelni prywatnych w Warszawie*

(koniec suplementu)

Druga zasada termodynamiki - przypomnienie

- ◆ Wszystkie zjawiska w przyrodzie, obejmujące dostatecznie dużą liczbę cząsteczek, przebiegają w jednym kierunku, którego nie można odwrócić. Zjawiska w przyrodzie są nieodwracalne:
 - Ciepło samoistnie płynie od ciała cieplejszego do chłodniejszego. Nigdy odwrotnie.
 - Dwa gazy lub dwie ciecze po zmieszaniu się nie rozdziela się samodzielnie.
 - Hamujący samochód całkowicie zamienia swoją energię mechaniczną na wewnętrzną (hamulce się ogrzewają). Nie obserwujemy procesu odwrotnego.
 - Tylko część energii wewnętrznej można zamienić na mechaniczną. Część trzeba oddać do otoczenia (silnik Carnota).
 - Gaz samoistnie rozpręży się z jednego do drugiego pustego naczynia. Sam nie wróci do pierwszego.
- ◆ Druga zasada termodynamiki określa kierunek przemian termodynamicznych w przyrodzie.

Entropia - przypomnienie

- Z Drugą Zasadą Termodynamiki nierozzerwalnie związane jest pojęcie entropii (oznaczanej jako S)
- **Entropia** to funkcja stanu układu, miara jego nieuporządkowania. Entropia określa kierunek przebiegu procesów spontanicznych (samorzutnych) w izolowanym układzie termodynamicznym
- Im większe nieuporządkowanie układu, tym większa entropia
- Druga Zasada Termodynamiki nazywana bywa też zasadą maksymalizacji entropii – „entropia rośnie”, czyli nieuporządkowanie rośnie
- *W układzie termodynamicznie izolowanym w dowolnym procesie entropia nigdy nie maleje:*

$$\Delta S \geq 0$$

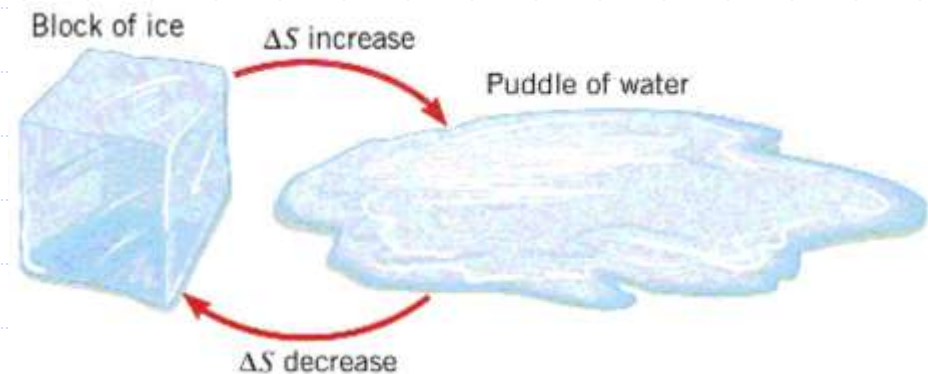
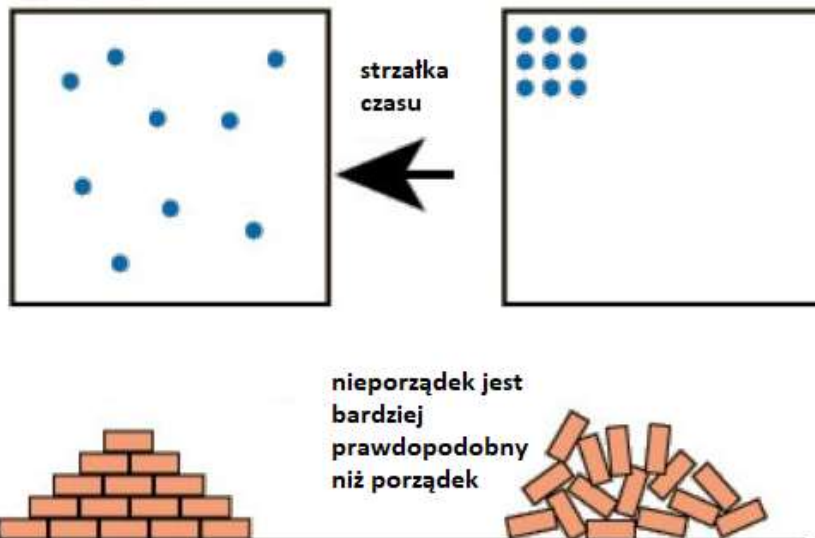


DEMOTYWATORY.PL

My tu gadu gadu
a entropia rośnie...

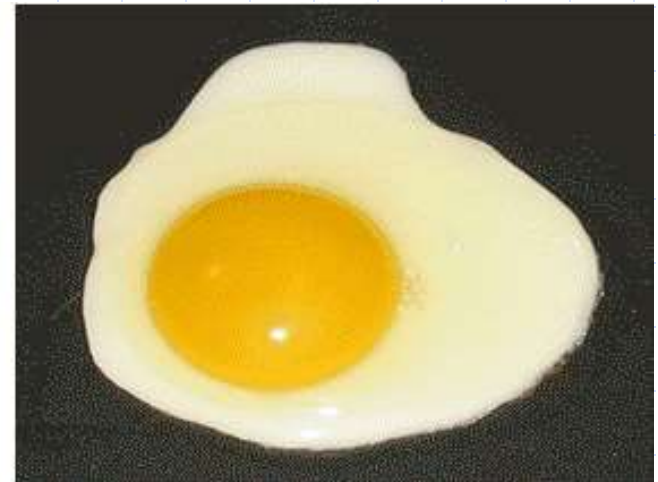
Entropia - przypomnienie

- ◆ Im większy nieporządek, tym entropia większa
- ◆ Ale w pewnych warunkach entropia może lokalnie zmaleć



Entropia a procesy nieodwracalne

Proces nieodwracalny to proces termodynamiczny powodujący wzrost sumy entropii układu i otoczenia (a więc zgodnie z II Zasadą Termodynamiki). Nazwa sugeruje, że proces odwrotny do danego procesu nieodwracalnego jest niemożliwy. W istocie, ze względu na statystyczny charakter zjawisk termodynamicznych, proces odwrotny jest możliwy, ale jego prawdopodobieństwo jest bliskie zeru.



Struktura dyssypatywna

- Pochodzący z rosyjskiej arystokracji belgijski fizyk-Noblista, Ilya Prigogine, rozwinął II Zasadę Termodynamiki stwierdzając, że w pewnych sytuacjach, dalekich od stanu równowagi, mogą tworzyć się pewne nowe stabilne i uporządkowane układy, w których entropia zamiast rosnać – maleje
- Do utrzymania tych układów (struktur, stanów) niezbędna jest ciągła nieodwracalna wymiana energii z otoczeniem. Taka wymiana prowadzi do dyssypacji, czyli rozpraszania energii (tak jak np. energia kinetyczna piłki dyssypuje z uwagi na opory ruchu czy tarcie). Pojęcie struktur dyssypatywnych wiąże się z pojęciem **samoorganizacji**.
- Przykład: tworzenie się wirów wodnych, tworzenie się płatków śnieżnych, tworzenie się struktur chemicznych, **tworzenie się życia**

Zaprzeczenie II Zasady Termodynamiki?

- Ilya Prigogine stworzył bardziej optymistyczne spojrzenie na drugą zasadę, określane mianem „porządku z chaosu” oraz wyjaśnienie fenomenu życia, czyli dążenia do wyższej organizacji i wzrastającej złożoności organizmów.
- Prigogine stwierdził, że w realnym świecie atomy i cząsteczki prawie nigdy nie są pozostawione same sobie, gdyż wszystko oddziałuje na siebie wzajemnie. Organizmy żywe wymieniając materię i energię z otoczeniem, mogą częściowo odwrócić proces dążenia ku wzrostowi entropii. W naturze występują obok siebie procesy zmierzające w kierunku chaosu, jak i procesy przeciwne – spontanicznego wzrostu i samoporządkowania, np. wzrost roślin i drzew oraz struktury samoorganizujące się np. komórki, huragany, laser. Procesy uporządkowane i chaotyczne są ze sobą nierozzerwalnie połączone, np. wzrost kontra rozkład, życie kontra śmierć. Wiele zjawisk, jak na przykład powstawanie aminokwasów, mikroorganizmów, rozmnażanie roślin i zwierząt, nie daje się w prosty sposób wytłumaczyć drugą zasadą termodynamiki
- Interpretacja Prigogine’a jest szersza w zasięgu, z początku chaotyczne ruchy molekuł organicznych lub nieorganicznych mogą przy udziale katalizatorów lub enzymów dać początek zorganizowanym strukturom

„Czym jest życie?” wg Schroedingera

- Istotą jest oczywiście druga zasada termodynamiki, czyli prawo rosnącej entropii. Wzrost entropii to po prostu kwestia rachunku prawdopodobieństwa: istnieje więcej sposobów rozproszenia energii niż sposobów jej koncentracji. Gdy zatem cząsteczki w danym układzie przemieszczają się i wchodzi ze sobą w kontakt, tworzą za sprawą przypadku konfiguracje, w których energia jest bardziej rozproszona. Prędzej czy później entropia układu osiąga maksimum
- Dotyczy to jednak układów zamkniętych. Układ otwarty może zachowywać niską entropię i dzielić energię nierówno między atomy. W zamian zwiększa się entropia otoczenia. Słynny fizyk Erwin Schrödinger twierdził, że tak właśnie postępują żywe istoty. **Roślina przyswaja mnóstwo energii słonecznej, wykorzystuje ją do budowy cukrów, po czym emituje podczerwień, o wiele mniej skupioną formę energii. Zatem podczas fotosyntezy światło słoneczne ulega dyssypacji, a całkowita entropia Wszechświata rośnie, lecz sama roślina zachowuje regularną, uporządkowaną strukturę**
- Życie nie narusza zatem drugiej zasady termodynamiki

Teoria kreacji życia Jeremiego Englanda

- „Powstanie życia jest w zasadzie nieuchronne, jak schodzenie lawiny w dół zbocza”.
- Z punktu widzenia fizyki istnieje zasadnicza różnica między żywymi organizmami a martwymi skupiskami atomów węgla. Otóż te pierwsze dużo lepiej radzą sobie z pozyskiwaniem energii ze środowiska oraz z oddawaniem jej w postaci ciepła, czyli dyssypacją
- Jeremy England opracował równanie, które opisuje tę zdolność. Mówi ono, że gdy grupa atomów jest poddana działaniu zewnętrznego źródła energii (może być nim słońce lub paliwo chemiczne) i otoczona kąpielą cieplną (np. gazami atmosferycznymi lub oceanem), będzie się stopniowo przekształcała, by rozprzestrzeniać (dyssypować) coraz więcej energii. Może to oznaczać, że w określonych warunkach materia nieuchronnie nabiera pewnych fundamentalnych właściwości fizycznych tożsamyh z życiem

Teoria kreacji życia Jeremiego Englanda

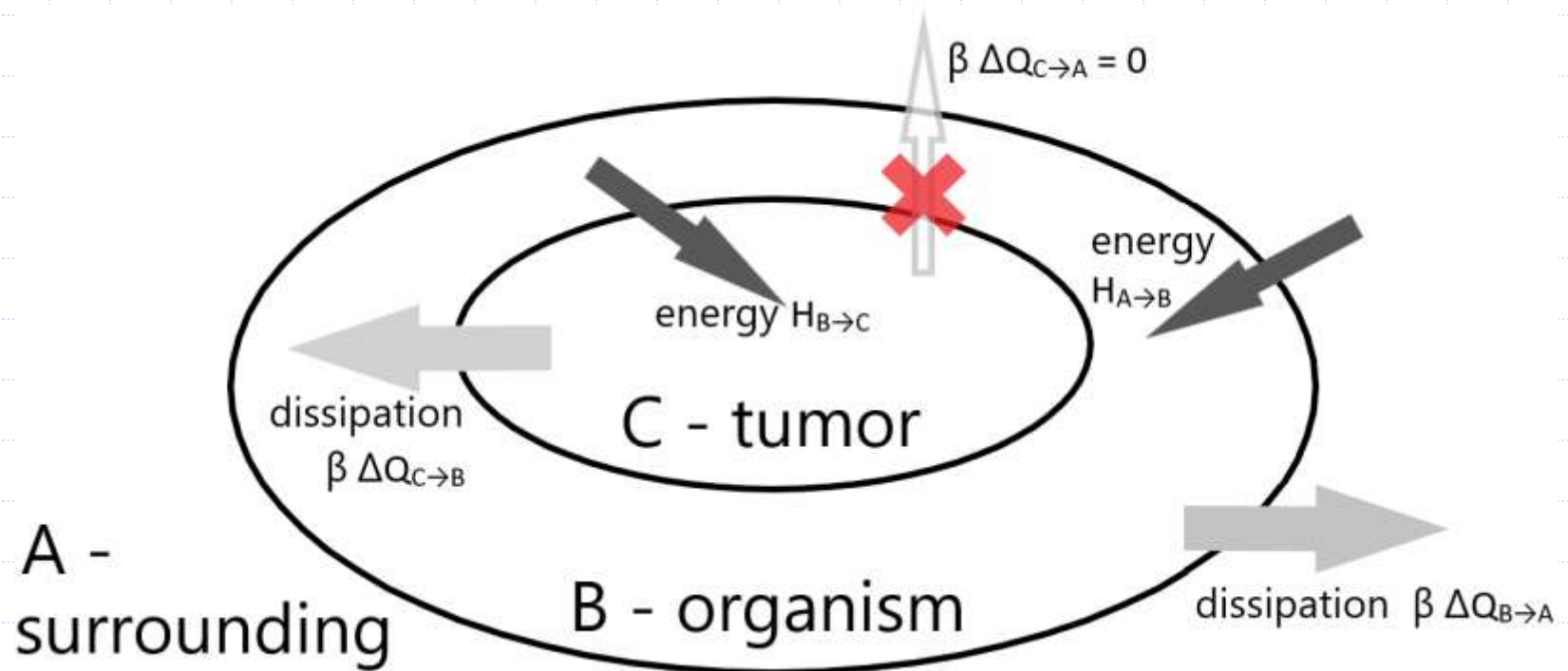
- England opracował generalizację drugiej zasady termodynamiki dla układów cząstek o określonych cechach. Układy te są silnie zależne od zewnętrznego źródła energii – np. od fali elektromagnetycznej – i oddają ciepło otaczającej je kąpeli cieplnej. Każdą żywą istotę można potraktować jako taki układ. England określił, jak układy zmieniają się z czasem i jak stają się coraz bardziej nieodwracalne. Oznacza to, że bardziej prawdopodobny jest taki przebieg ewolucji, który zakłada pozyskiwanie ze środowiska większej ilości energii i jej dyssypację
- Samoreplikacja (lub też, mówiąc w kategoriach biologicznych, reprodukcja), czyli proces odpowiedzialny za ewolucję życia na Ziemi, to jeden z mechanizmów, dzięki którym układ może zwiększać z czasem ilość oddawanej energii. Znakomitym sposobem oddawania energii jest tworzenie własnych kopii
- **Życie jest więc konsekwencją II Zasady Termodynamiki**

Teoria kreacji życia Jeremiego Englanda

- Samoreplikacja w układach nieożywionych to zjawisko znane nauce, np. wiry potrafią się spontanicznie replikować, czerpiąc energię z otaczających je płynów
- Z kolei nieożywione związki chemiczne potrafią układać się w takie struktury, aby lepiej pozyskiwać energię z otoczenia, niejednokrotnie powielając swoje ułożenie – a to już krok od powstania życia
- Innym oprócz samoreplikacji sposobem skutecznego rozpraszania energii jest tworzenie bardziej złożonych struktur organizacyjnych. Cała roślina lepiej radzi sobie z pozyskiwaniem i oddawaniem energii słonecznej niż pojedyncza komórka. England powiada więc, że w określonych warunkach materia będzie się spontanicznie organizowała. Może to być klucz do wyjaśnienia wewnętrznego uporządkowania żywych istot (np. tworzenie organizmów wielokomórkowych), a także rozmaitych struktur nieożywionych. Płatki śniegu, wydmy czy wiry mają cechę wspólną: są niezwykle regularnymi strukturami, które powstają w układach wielocząsteczkowych dzięki procesom dyssypacji

A co z nowotworami?

- ◆ Komórki nowotworowe namnażają się szybko i sprawnie, a więc dyssypują więcej energii – to sprzyja rozwojowi nowotworu w myśl teorii Englanda





POWSTAWANIE POPROMIENNYCH USZKODZEŃ DNA W UJĘCIU TERMODYNAMICZNYM

Uproszczony model DNA w ujęciu termodynamiki i fizyki statystycznej

- Rozważmy izolowany układ fizyczny, który jednakże może wymieniać ciepło i promieniowanie jonizujące z otaczającą go materią. Jest to analogia do łańcucha (molekuły) DNA, które w tym modelu składa się z szeregu cząstek.
- Początkowo cząstki te mogą znajdować się w dwóch stanach: x_i oznaczające stan nieuszkodzonego DNA, oraz x_j oznaczający cząstki w stanie uszkodzonym. Odpowiednio stanom tym odpowiadają poziomy energetyczne E_i oraz E_j , gdzie $E_i \geq E_j$.
- Oba stany mogą być zdegenerowane i N_i cząstek może być w stanie x_i , a N_j w stanie x_j , gdzie $N_j \ll N_i$ (zakładamy, że jednak uszkodzenia są dość rzadkie w odniesieniu do całego DNA).
- Założmy dodatkowo barierę potencjału pomiędzy oboma stanami $E_R > \max(E_i, E_j)$, która chroni DNA przed spontanicznymi uszkodzeniami.

Uproszczony model DNA w ujęciu termodynamiki i fizyki statystycznej

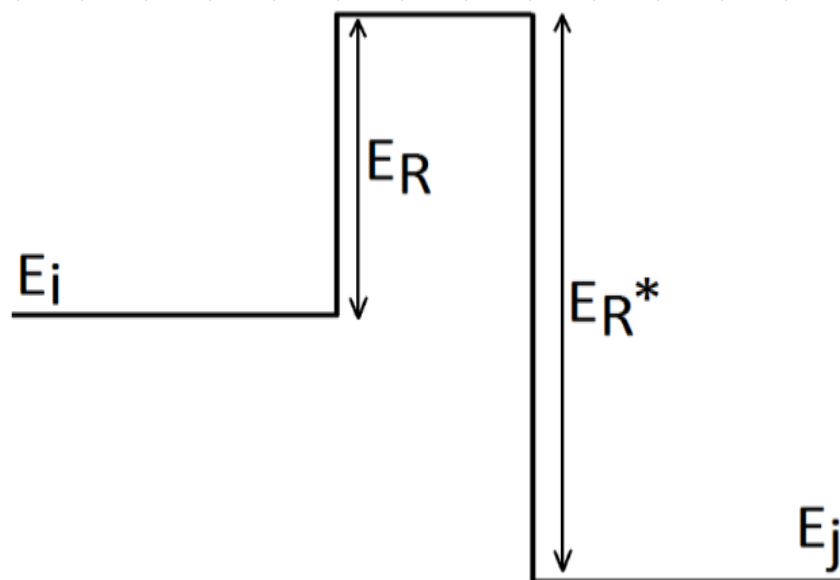
W szczególnym przypadku $E_i = E_j$, co oznacza symetrię (równowagę): prawdopodobieństwo spontanicznej zmiany stanu cząstki zadane jest rozkładem Boltzmannna

$$r_{i \rightarrow j} = r_{ij}^0 e^{-\beta(E_{R,ij} - E_i)}$$

gdzie $r_{ij}^0 = r_{ji}^0$ gdyż $E_{R,ij} = E_{R,ji}$ oraz $E_i = E_j$.

Uproszczony model DNA w ujęciu termodynamiki i fizyki statystycznej

Przedstawiona równowaga (symetria) oznacza, że prawdopodobieństwo uszkodzenia DNA i jego naprawy są jednakowe. Jednakże w rzeczywistości tak nie jest: dużo prościej jest uszkodzić DNA niż go naprawić ($r_{i \rightarrow j} > r_{j \rightarrow i}$), co jest konsekwencją II zasady termodynamiki. Czyli w takiej sytuacji $E_i > E_j$ a symetria jest złamana ($r_{ij}^0 \neq r_{ji}^0$)



$$E_R^* = \theta E_j$$

Uproszczony model DNA w ujęciu termodynamiki i fizyki statystycznej

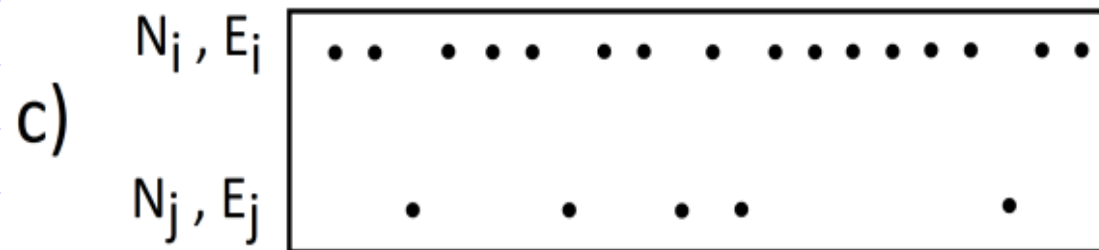
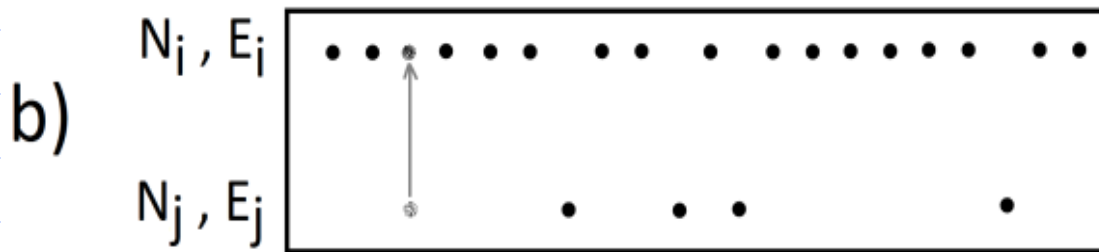
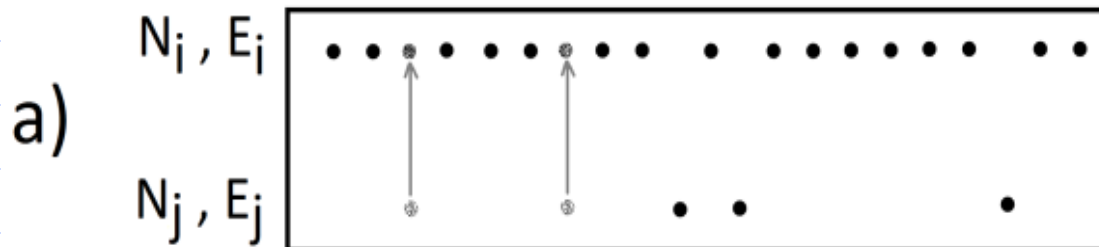
Sytuacja ta jest naturalna: DNA za pomocą odpowiednich sił fizycznych oraz mechanizmów naprawczych utrzymuje wszystkie cząstki DNA razem (samoorganizacja i dyssypacja!). Ten mechanizm załamuje się, gdy organizm umiera – wówczas procesy stochastyczne powodują niestabilność DNA i zburzenie całej struktury

Wyobraźmy sobie nowe pojedyncze uszkodzenie w łańcuchu DNA ($N_j \rightarrow N_j - 1$ oraz $N_j \rightarrow N_j + 1$), np. na skutek promieniowania. Po pewnym czasie enzymy naprawcze podejmą próbę naprawy, co można rozważyć w 3 scenariuszach: a) beneficjalnym (hormetycznym), gdzie naprawiono dwa uszkodzenia (aktualne i jakieś wcześniej istniejące) z uwagi na wysoką sprawność naprawy, b) neutralnym, gdzie to jedno uszkodzenie zostało naprawione, c) detrymentalnym, gdzie nie doszło do żadnej naprawy z uwagi na słabe mechanizmy naprawcze

Uproszczony model DNA w ujęciu termodynamiki i fizyki statystycznej

3 scenariusze naprawy:

a) *beneficjalny* (hormetyczny), gdzie naprawiono dwa uszkodzenia (aktualne i jakieś wcześniej istniejące) z uwagi na wysoką sprawność naprawy (2 szare strzałki), b) *neutralny*, gdzie to jedno uszkodzenie zostało naprawione (jedna szara strzałka), c) *detrymentalny*, gdzie nie doszło do żadnej naprawy z uwagi na słabe mechanizmy naprawcze



Uproszczony model DNA w ujęciu termodynamiki i fizyki statystycznej

Z punktu widzenia fizyki statystycznej pierwszy scenariusz (hormetyczny) oznacza prawdopodobieństwo naprawy równe:

$$p_{2j \rightarrow 2i} = p_0 e^{-2\beta(E_R^* - E_j)} = p_0 e^{-2\beta E_j(\theta - 1)} \quad E_R^* = \theta E_j$$

Dla scenariusza neutralnego (jedna naprawa):

$$p_{j \rightarrow i} = p_0 e^{-\beta E_j(\theta - 1)}$$

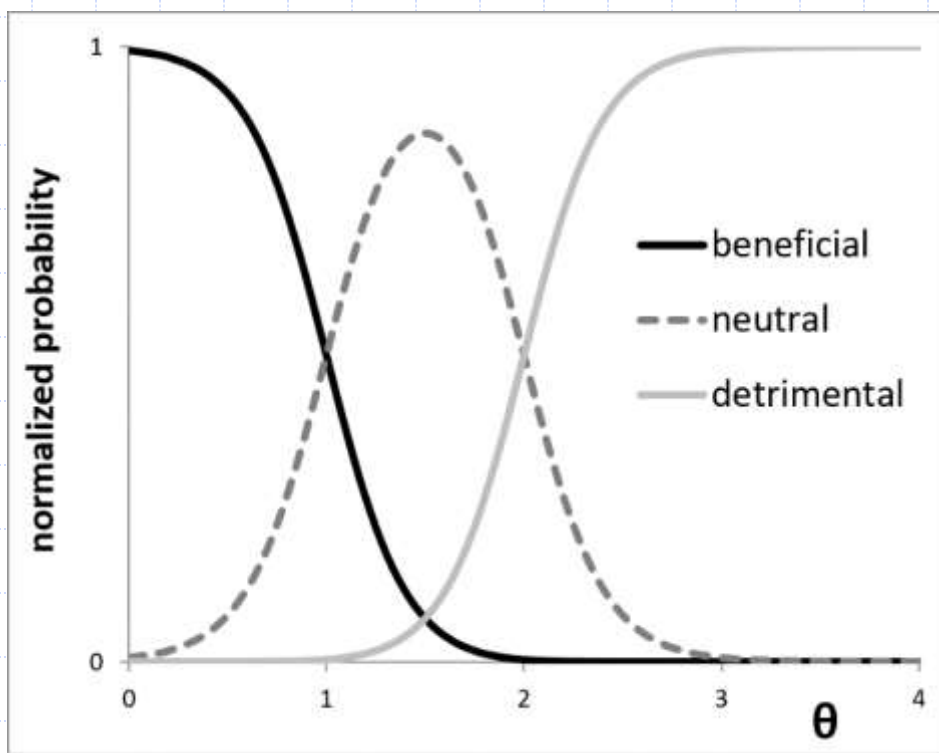
oraz detrymentalnego (brak naprawy):

$$p_{j \rightarrow j} = p_0 e^{-\beta E_j}$$

Normalizując a następnie porównując ze sobą te prawdopodobieństwa dochodzimy do wniosku, że model beneficjalny (hormetyczny) dominuje dla $\theta \in (0, 1)$, z kolei dla $\theta \in (1, 2)$ dominuje efekt neutralny, zaś dla $\theta > 2$ przewagę ma scenariusz detrymentalny.

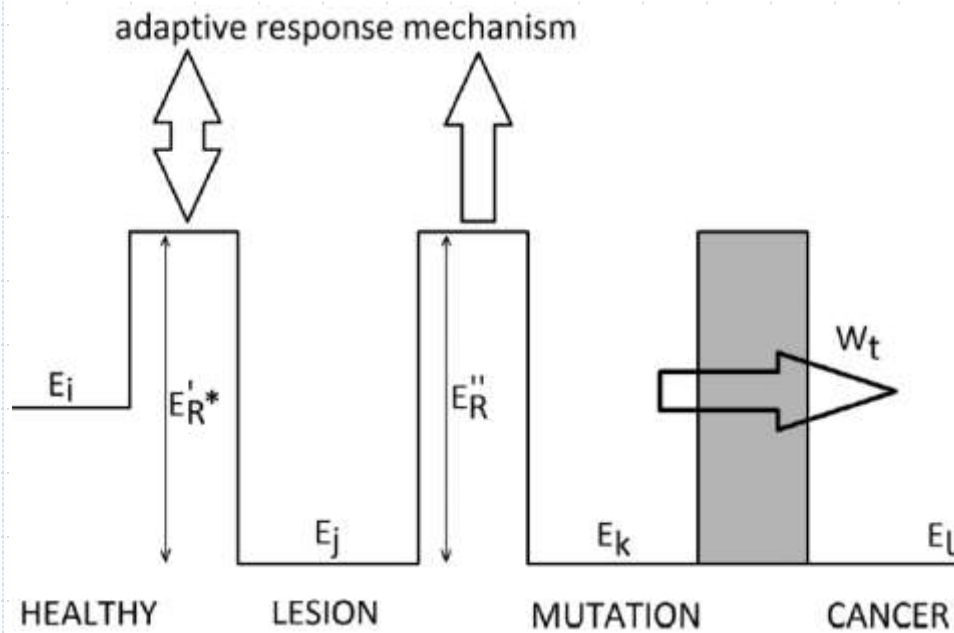
Uproszczony model DNA w ujęciu termodynamiki i fizyki statystycznej

Widzimy zatem, że parametr θ ściśle zależy od wydajności mechanizmów naprawczych danej komórki. W szczególności dla promieniowania jonizującego, jako tzw. „system driving field” (czyli termodynamicznego czynnika kształtującego system), parametr θ jest proporcjonalny do promieniowrażliwości.



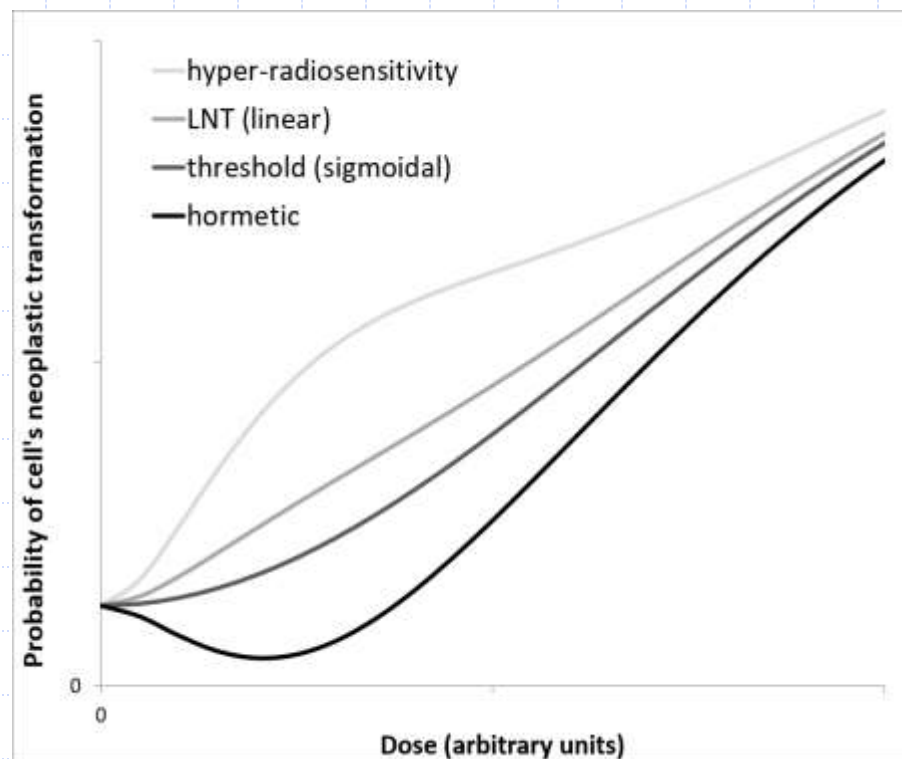
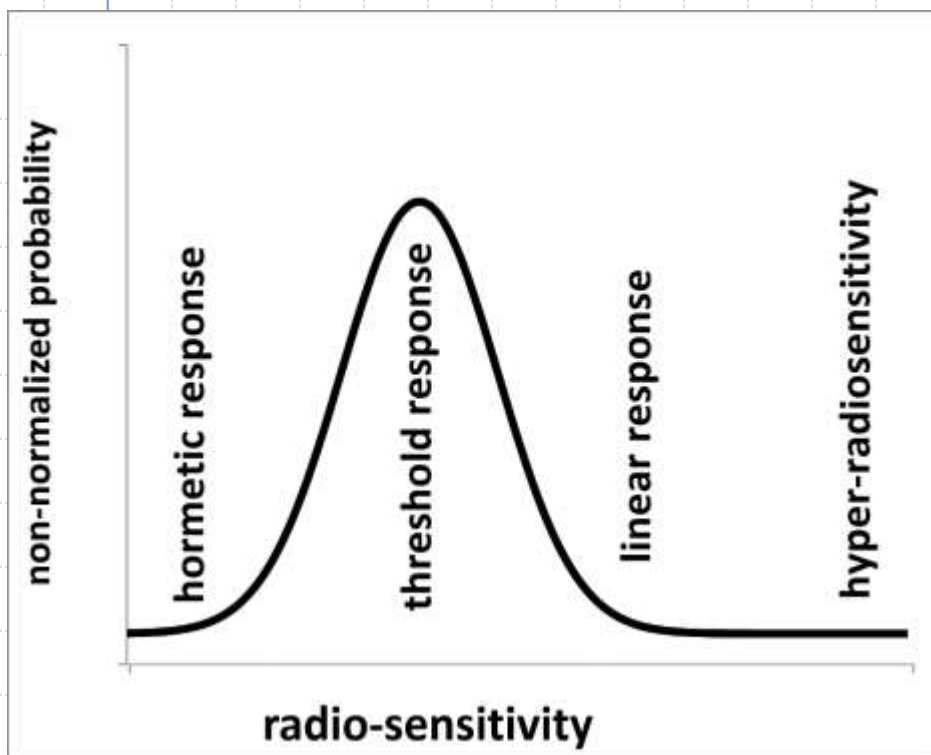
Uproszczony model DNA w ujęciu termodynamiki i fizyki statystycznej

Poniżej przedstawiono schemat nowotworzenia wychodząc od poziomu nieuszkodzonego (E_i), a następnie przechodząc przez poziom uszkodzony (E_j oraz x_j), przez mutację (E_k i x_k), po stan nowotworowy (x_l z energią E_l). Dodatkowa praca W_t związana jest z transformacją nowotworową zmutowanej komórki. Z kolei mechanizm odpowiedzi adaptacyjnej, przedstawiony w formie pionowych strzałek zmieniających bariery potencjału, występuje na dwóch poziomach: obniża pierwszą barierę gdy $x_j \rightarrow x_i$ (naprawa uszkodzenia) oraz zwiększa ją w przeciwnym kierunku ($x_i \rightarrow x_j$ tworzenie uszkodzenia); dodatkowo zwiększa drugą barierę dla $x_j \rightarrow x_k$ (tworzenie mutacji). Zakłada się, że odpowiedź adaptacyjna nie zachodzi dla ostatniej bariery, tj. dla tworzenia nowotworu: $x_k \rightarrow x_l$

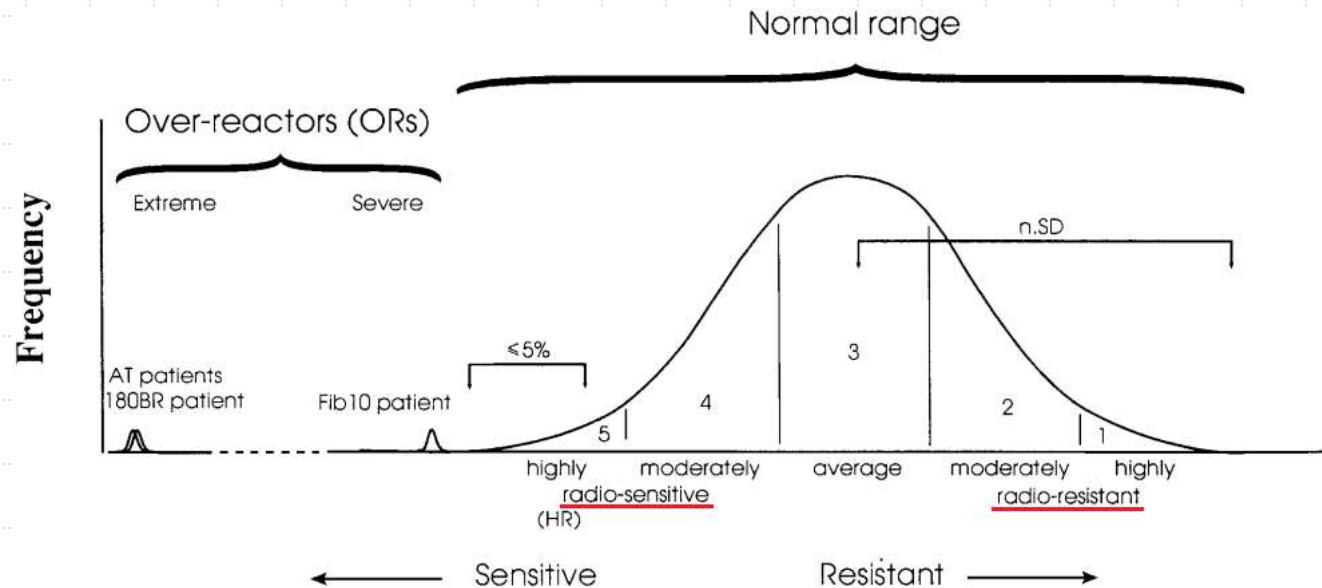


Uproszczony model DNA w ujęciu termodynamiki i fizyki statystycznej

Z lewej: uproszczony wykres nieznormalizowanego rozkładu prawdopodobieństwa promieniowrażliwości osobniczej, z czterema rodzajami odpowiedzi na promieniowanie, co jest zobrazowane także na rysunku z prawej.



Rozkład promieniowrażliwości w populacji - przypomnienie



Idealised normal tissue response - relative scale

FIGURE 4 – Schematic representation of the frequency distribution of normal tissue responses amongst patients which would result from identical radiotherapeutic treatment, based on a perfect theoretical end point without threshold or saturation. The proposed nomenclature for the different categories of tissue effect is shown on an arbitrary scale. There is a range of reactions seen amongst normal patients, including some which are greater than average. On the basis that this range is the result of differences in normal tissue sensitivity, patients in category 5 could be designated “highly radiosensitive” (HR). They must be distinguished from patients with excessively sensitive normal tissues, so-called ORs, though such patients are exceedingly rare. See text for further details.

Uwaga:
dystybuanta
rozkładu Gaussa
jest krzywa
sigmoidalna (!)

Czyli promieniowrażliwość ma wpływ na przebieg zależności dawka-efekt dla danej osoby?

