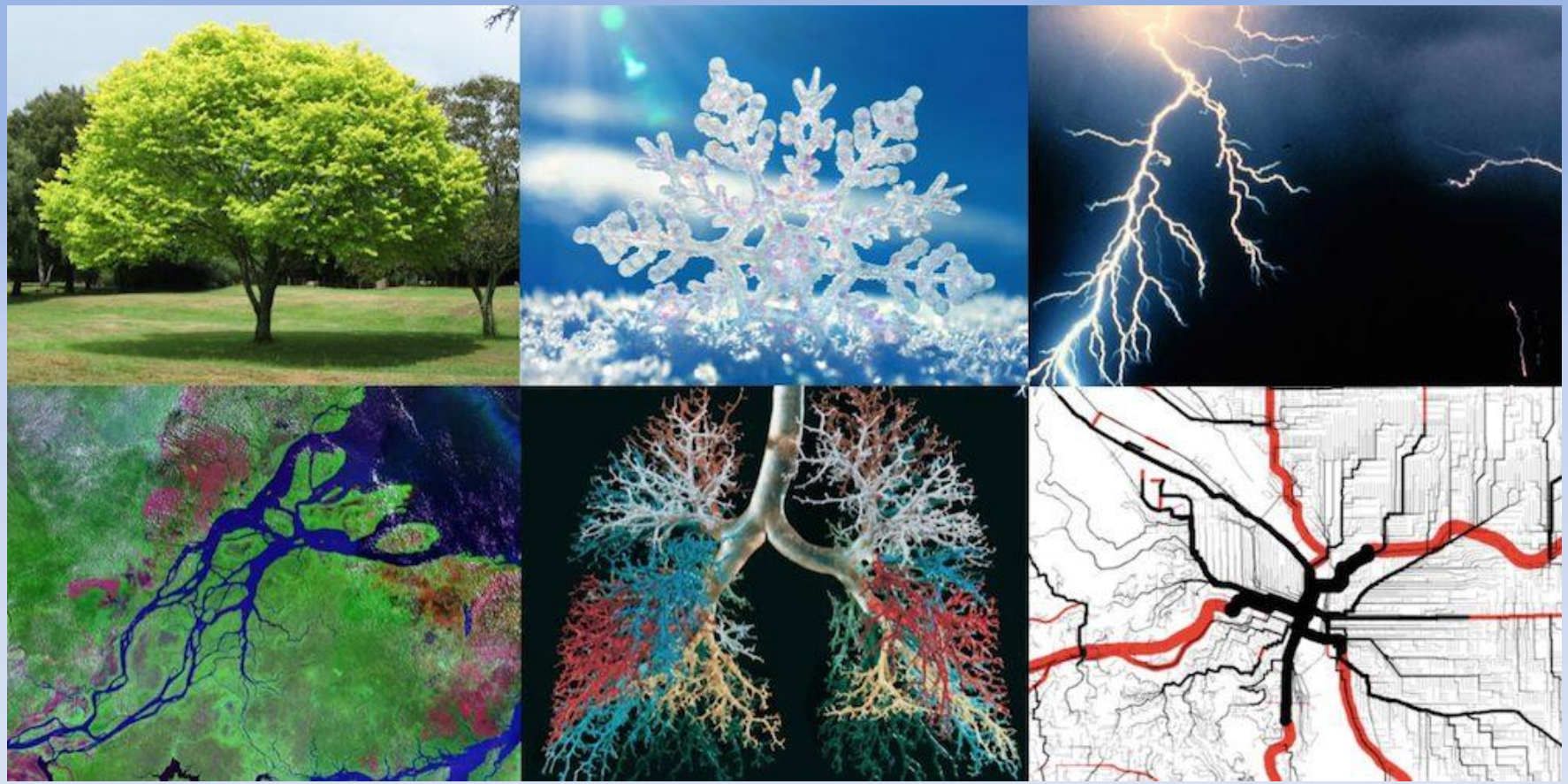
Forma e flussi nei biosistemi: la *Constructal Law* e l'approccio ingegneristico alla bioenergetica dei tumori

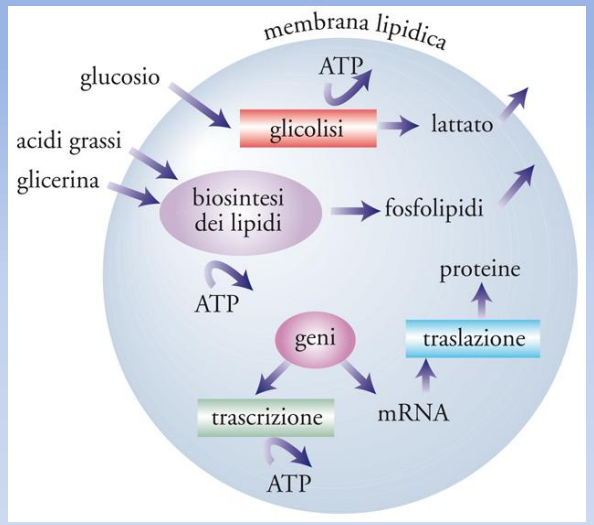
Umberto Lucia
Dipartimento Energia "Galileo Ferraris"
Politecnico di Torino
umberto.lucia@polito.it

Flussi!

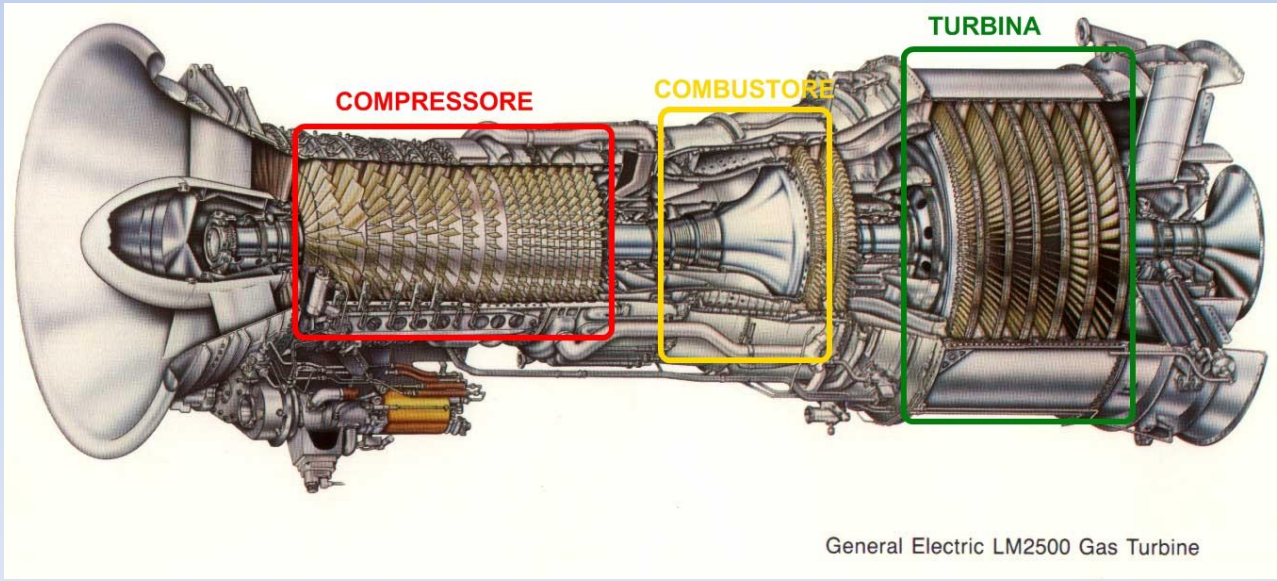


Lavoro utile: flussi in sistemi aperi!

- Flussi cellulari



- Flussi in turbina



Flussi…sempre flussi

In natura

In sistemi umani

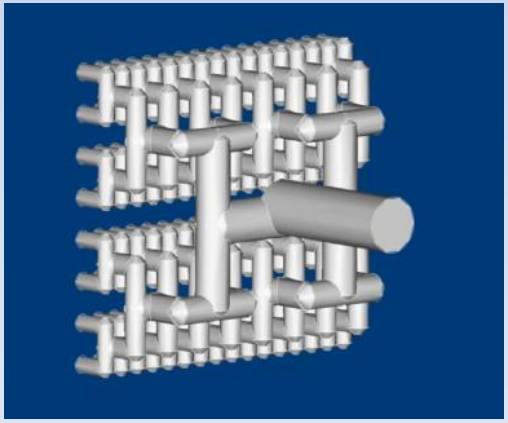
Per ottenere lavoro utile si utilizza un sistema aperto

Flussi

Ottimizzazione dei flussi

- Come procede l'evoluzione di un sistema naturale?

- Come si può ottimizzare la progettazione di un sistema?



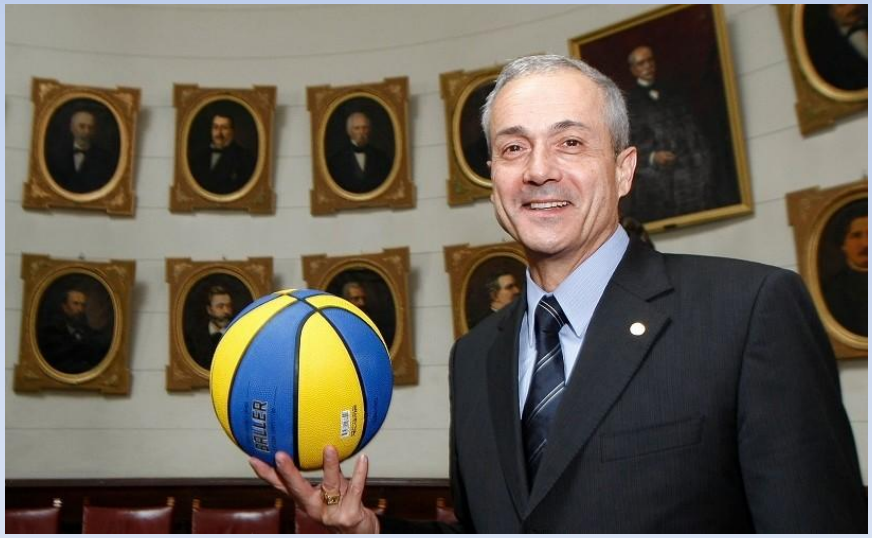
La Constructal Law

- Un sistema di dimensioni finite evolve in modo tale da consentire il massimo accesso possibile ai flussi che lo attraversano.

- La struttura “ottimale” di un sistema reale si ottiene ottimizzando la forma del suo volume ad ogni scala, in una sequenza gerarchica che inizia con elementi costitutivi (*constructs*) microscopici verso elementi costitutivi macroscopici.

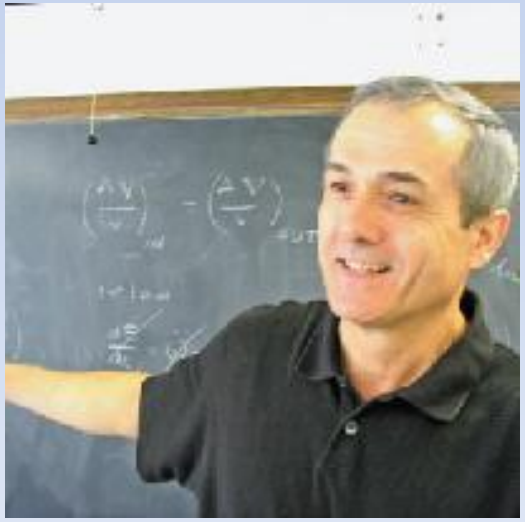
Come nasce la Constructal Law

1996: Adrian Bejan studia la minimizzazione della resistenza termica tra un punto ed un sistema macroscopico che genera calore

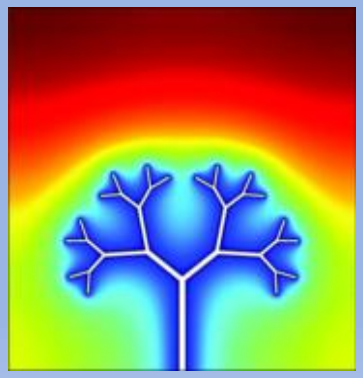


Come nasce la Constructal Law

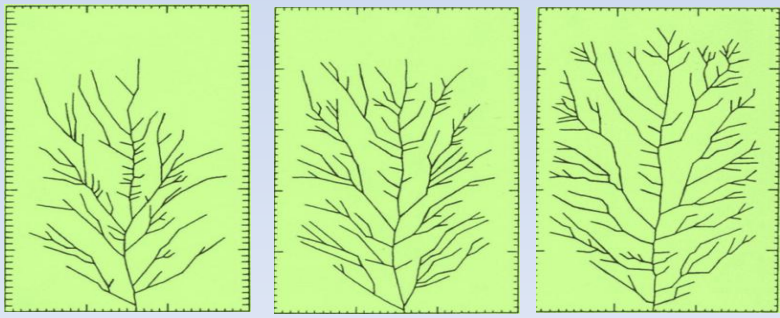
La soluzione che Bejan trova si basa sull'ottimizzazione dello scambio termico punto-volume



Conseguenze



- Si introduce un nuovo metodo di analisi e progettazione dei sistemi aperti
- I sistemi evolvono non per caso, ma come risultato dell'ottimizzazione dei flussi, ovvero sviluppando i flussi nel minor tempo
- Si sviluppa un approccio in cui geometria e tempo diventano le caratteristiche fondamentali dell'approccio



Constructal Law in biofisica: Obiettivi

- Ridurre la crescita tumorale
- Controllare i flussi ionici di membra nelle cellule timorali
- Introdurre un metodo non-invasivo di supporto alle terapie tumorali per aumentarne l'efficacia

In relazione ai cicli di Krebs o Warburg

- Quale è l’effetto del trasporto ionico di membrana sulla vita cellulare?
- Quale è l’effetto della variazione di pH cellulare/ambientale?

La vita…

- Si fonda su processi termodinamici di organizzazione per l'ottimizzazione dei processi di conversione energetica cellulare.

- Le reazioni biochimiche producono o consumano metaboliti esterni.

- Le cellule devono quindi sostenere flussi di materia e conseguenti flussi energetici (La cellula coome macchina termica).

Un modello di cellula

- Macchina termica adattativa
- In grado di convertire forme di energia tra loro;
- Accoppiando reazioni chimiche a fenomeni di trasporto;
- Utilizzando l'energia libera per processi termici e termochimici per mezzo di trasporto di massa (ioni) e calore.

Ottimizzazione dei processi cellulari

- Le cellule conseguono la situazione di ottimo ridistribuendo I flussi per mezzo dei loro processi metabolici.

- La Constructal law rappresenta un nuovo punto di vista per un approccio termodinamico.

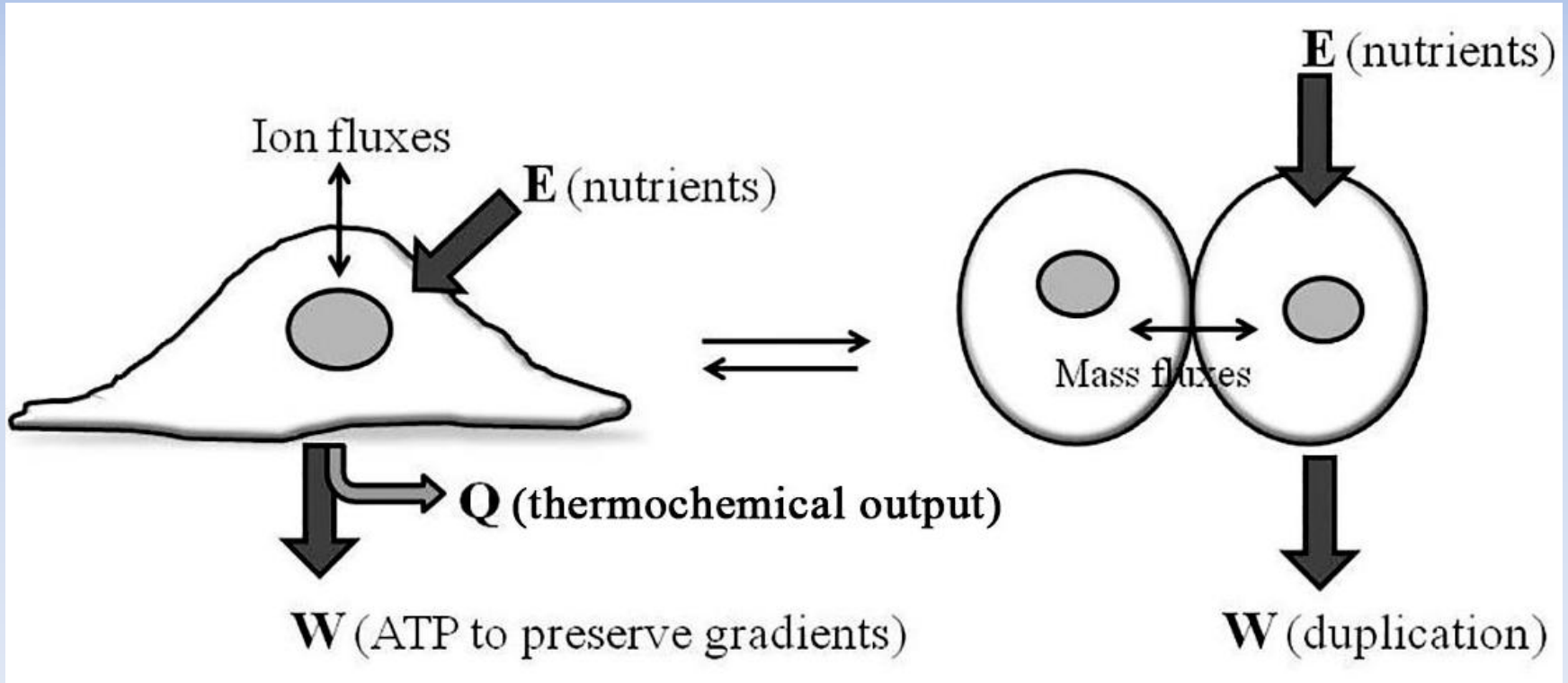
- Il volume di controllo è la cellula compresa la membrana.
- I flussi avvengono attraverso la membrana (bordo del volume di controllo).

Processi biologici

Replicazione, trascrizione e movimenti richiedono la converzione di

- Energia di legame molecolare,
- Idroli di legame chimici,
- Gradienti elettromagnetici

in lavoro meccanico e/o chimico (anche processi allosterici).



Approccio termodinamico cellulare I

- Una cellula è un sistema macroscopico perché contiene circa 10^{14} molecole
- La loro concentrazione segue una definita legge di distribuzione

$$c_N = c_{N0} \exp\left(-\frac{Ne_N}{k_B T}\right)$$

- c_N = concentrazione numenrica delle molecole,
- e_N = energia per molecola,
- $k_B = 1.38\times10^{-23}$ JK^{-1} costante di Boltzmann,
- R = 8.314 J mol^{-1} K^{-1} costante universale dei gas,
- T = temperatura,
- c_{N0} = valore di riferimento c_N a e_N = 0 J molecola^{-1},
- $k_B T \sim 4\times10^{-21}$ J molecola^{-1} per temperature ordinarie

Approccio termodinamico cellulare II

- L'evoluzione di una reazione chimica a temperatura *T* costante e a pressione *p* costante, può essere valutata con l'energia libera di Gibbs *G*,

$$dG = Vdp - SdT + \sum_i \tilde{\mu}_i dN_i$$

- *V* volume,
- *S* entropia,
- $\tilde{\mu} = \mu + Ze\phi$ potenziale elettrochimico
- μ potenziale chimico, *Ze* carica degli ioni
- *N* numero di ioni, ϕ potenziale elettrico di membrana
- If $dG < 0 \Rightarrow$ reazione spontanea

Approccio termodinamico cellulare III

- c_{out} e c_{in} concentrazioni di ciascuna specie ionica all'esterno e all'interno della cellula;
- c_{out} e c_{in} sono correlate alla variazione di pH nella cellula
- Il trasporto ionico e molecolare attraverso la membrana è realizzato attraverso nanomacchine

Approccio termodinamico cellulare IV

- Le nanomacchine consumano energia per idrolisi di ATP, e la convertono in lavoro meccanico (rotazione della nanomacchina con relativo trasporto ionico)

- Ogni processo di conversione energetico è sempre accompagnato da dissipazione di energia per irreversibilità

- La dissipazione di energia si può valutare con la generazione di entropia (variazione di entropia per irreversibilità).

Approccio termodinamico cellulare V

- Ca^{2+}-ATPasi svolge il trasporto attivo degli ioni Ca^{2+} attraverso la membrana

$$Ca^{2+}(in) \rightarrow Ca^{2+}(out)$$

$$H^{+}(out) \rightarrow H^{+}(in)$$

- Trasporto di 8×10^{-5} mol $s^{-1}kg^{-1}$
- Energia richiesta per idrolisi di ATP 56-57 kJ mol^{-1}
- Energia di attivazione totale del processo 80-90 kJ mol^{-1} dovuta a variazioni di conformazione di enzimi richista per il trasporto attivo

Approccio termodinamico cellulare VI

- Il trasporto di Ca^{2+} modula il pH per modificazione di concentrazione di ioni H^+
- Il potenziale di membrana varia:

$$\Delta\phi = \Delta G_{H^+} + 2.3\frac{RT}{F}\Delta\mathrm{pH}$$

- *G* potenziale di Gibbs,
- *F* costante di Farady,
- 2.3 ΔpH gradiente della concentrazione fisiologica

Approccio termodinamico cellulare VII

- La variazione di entropia causata dalla macchina Ca^{2+}-ATPasi all'interno della cellula

$$\dot{S}_{g,Ca} = -\frac{\Delta G}{T}\exp\left(-\frac{e^*_{Ca}}{RT}\right) - \dot{N}_{out,Ca}\left(\frac{\mu_{Ca,out}}{T_0} - \frac{\mu_{Ca,in}}{T}\right) + \dot{Q}_{Ca,in\to out}\left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T}\right)$$

- e^*_{Ca} energia specifica di attivazione

$$\left.\begin{aligned} d\dot{S}_{g,Ca} = 0 \Rightarrow \frac{d\dot{Q}_{Ca,in\to out}}{d\dot{N}_{out,Ca}} = \frac{\left(\frac{\mu_{Ca,out}}{T_0} - \frac{\mu_{Ca,in}}{T}\right)}{\left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T}\right)} \\ \dot{Q} = \alpha A\left(T - T_0\right) \end{aligned}\right\} \Rightarrow \frac{dA}{d\dot{N}_{out,Ca}} = \frac{\left(\frac{\mu_{Ca,out}}{T_0} - \frac{\mu_{Ca,in}}{T}\right)}{\alpha\left(T - T_0\right)\left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T}\right)} \approx -\frac{1}{2\alpha}\mu_{Ca}\left(\frac{1}{T_0} - \frac{1}{T}\right)$$

La crescita è determinata dal flussio ionico!

Approccio termodinamico cellulare VIII

- Tempo proprio di risposta del sistema:

$$\tau = \frac{S_g}{\dot{S}_g}$$

- La generazione di entropia è valutata per mezzo del calore emesso verso l'ambiente e scambiato con l'ambiente per convezione coi fluidi estracellulari-intercellulari

Si possono controllare i flussi?

- Le nanomacchine sono sistemi molecolari immersi in fluidi
- Consumano ATP per produrre lavoro

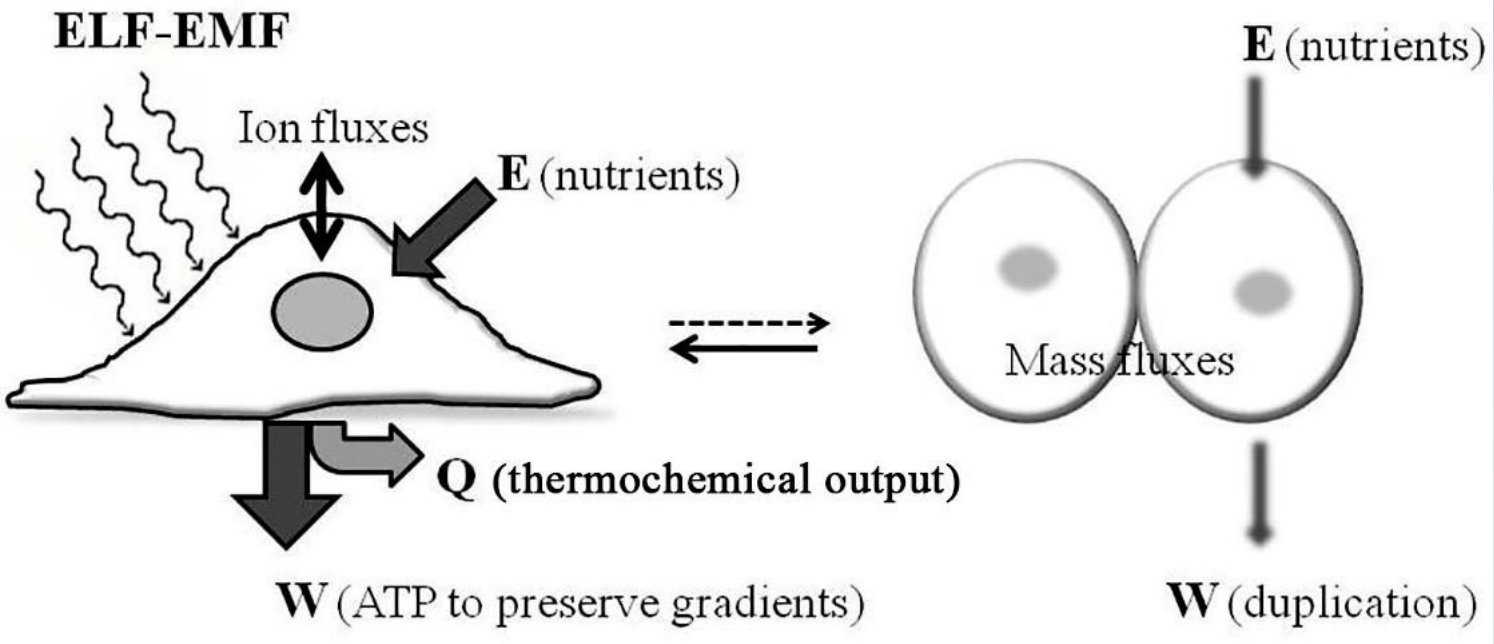
- Domanda: Si possono controllare le nanomacchine con onde elettromagnetiche?

- Se sì: con quale frequenza?

La frequenza delle onde elettromagnetiche

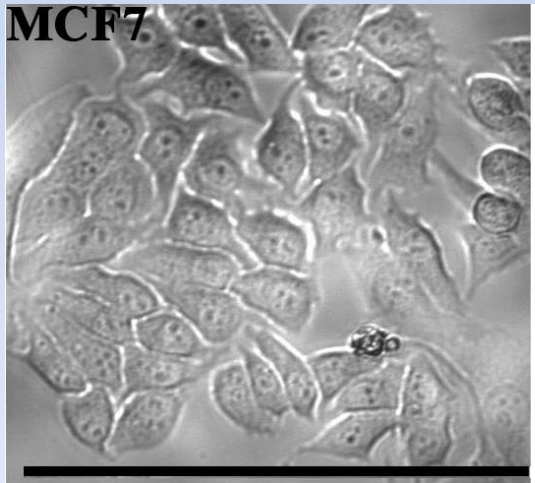
- La frequenza è proporzionale all'energia
- Si valuta con la Constructal Law:

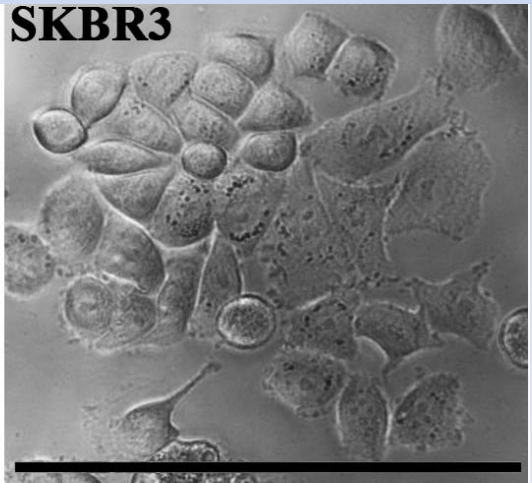
$$f = \frac{1}{\tau} \Rightarrow f = \frac{\dot{S}_g}{S_g}$$



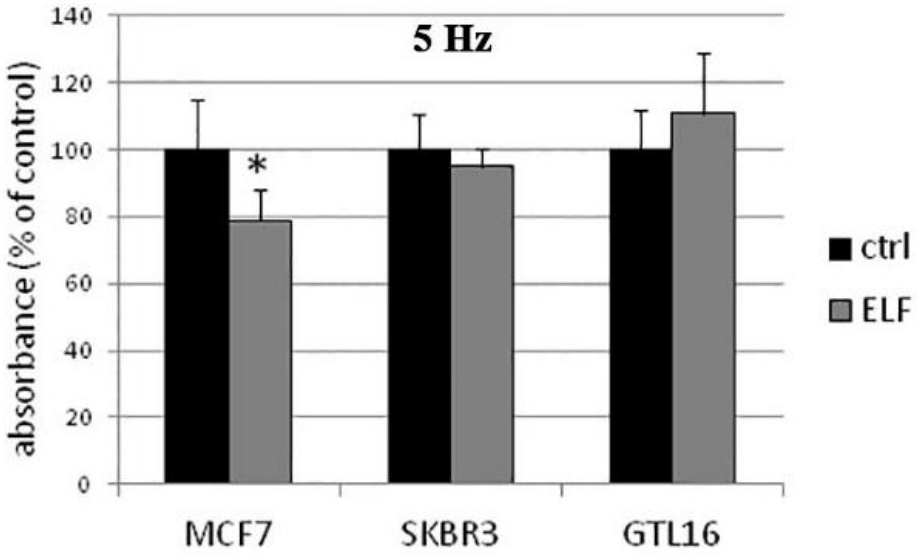
MCF7 e SKBR3 due tumori del seno

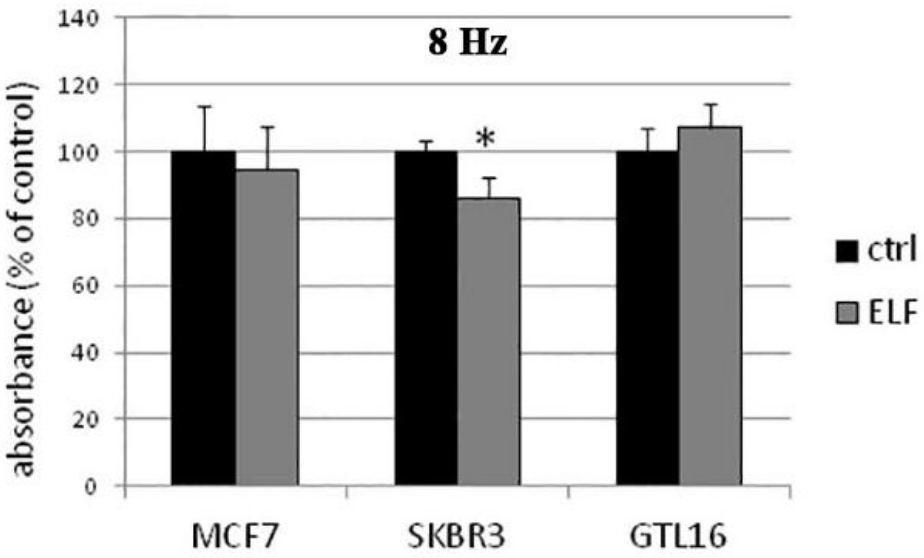
cell line	mean nuclear diameter [μm]	cell size [μm × μm]	cell size [μm²]	cell volume [μm³]	mean frequency [Hz]
MCF7	12.3 ± 0.1	24.5 × 26.0	5.1	16,468 ± 793	5.0 ± 0.7
		12.0 × 28.0	4.0	17,303 ± 1,040	
		16.0 × 52.0	6.8	42,284 ± 2,068	
SKBR3	14.5 ± 0.1	16.5 × 20.0	3.7	1,795 ± 97	8.0 ± 2.0
		20.0 × 33.0	5.3	29,048 ± 1,301	
		16.0 × 49.0	6.5	47,594 ± 2,168	





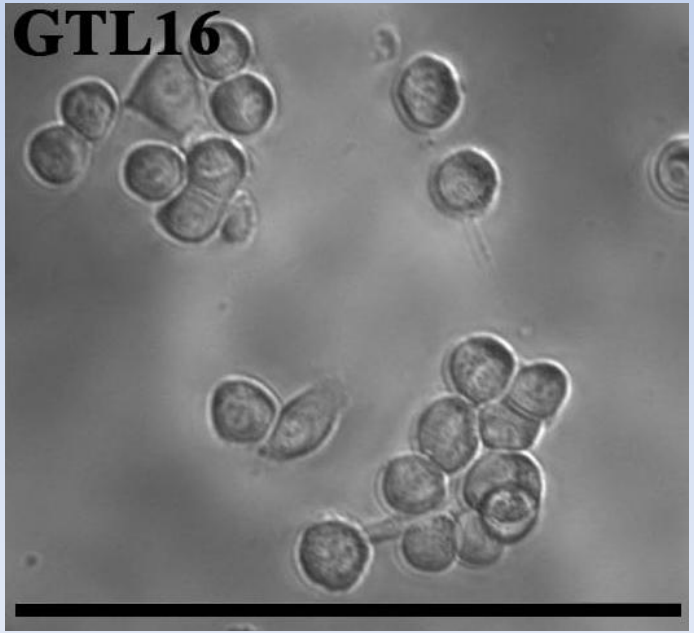
MCF7 e SKBR3 – Risultati sperimentali



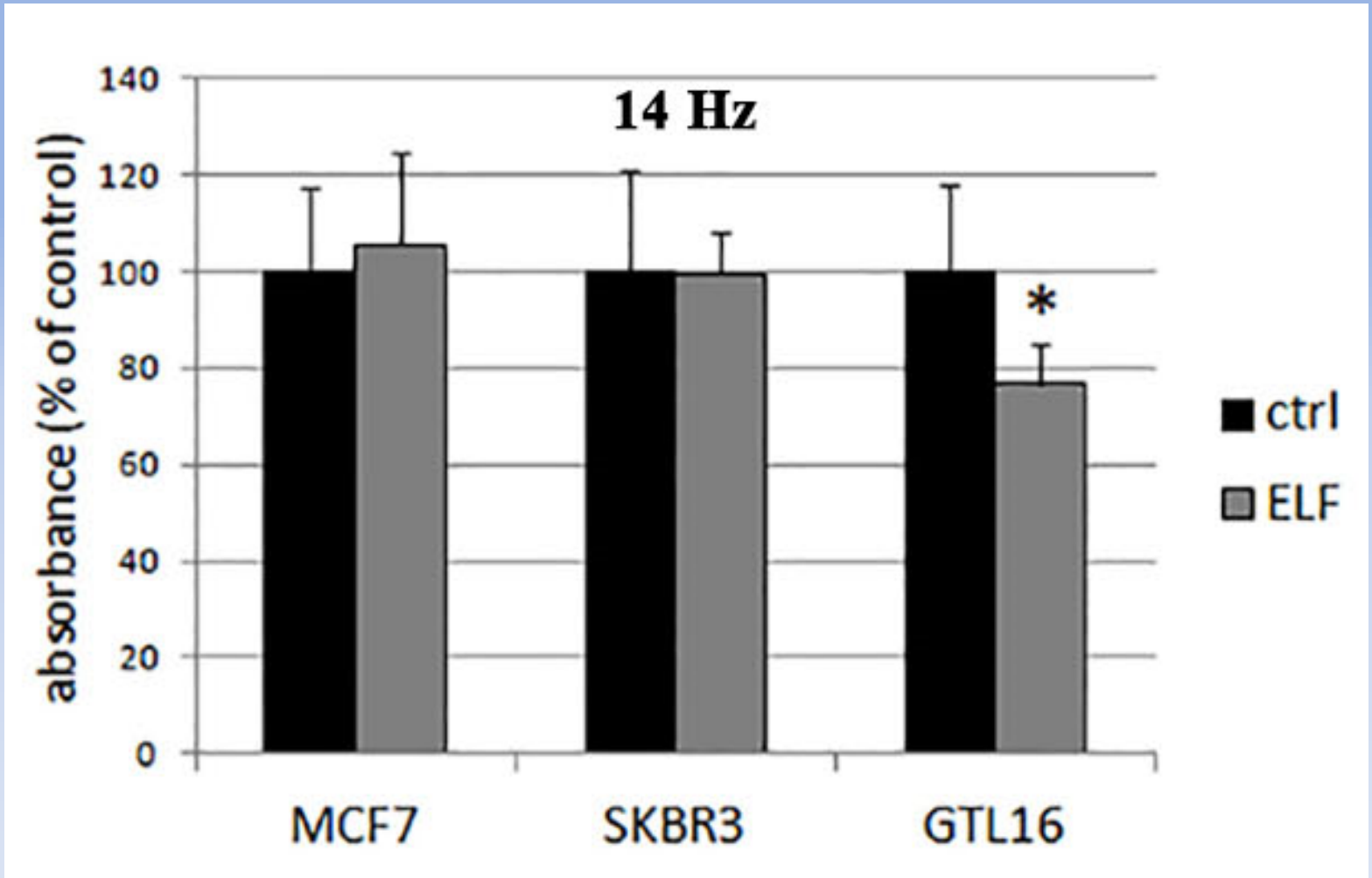


GTL16 cancro dell'intestino

cell line	mean nuclear diameter [μm]	cell size [μm × μm]	cell size [μm^2]	cell volume [μm^3]	mean frequency [Hz]
GTL16	10.5 ± 0.1	18.0 × 18.5	3.7	1,300 ± 80	14.0 ± 3.0
		23.2 × 25.8	4.9	2,630 ± 140	
		16.5 × 20.5	3.7	1,260 ± 77	

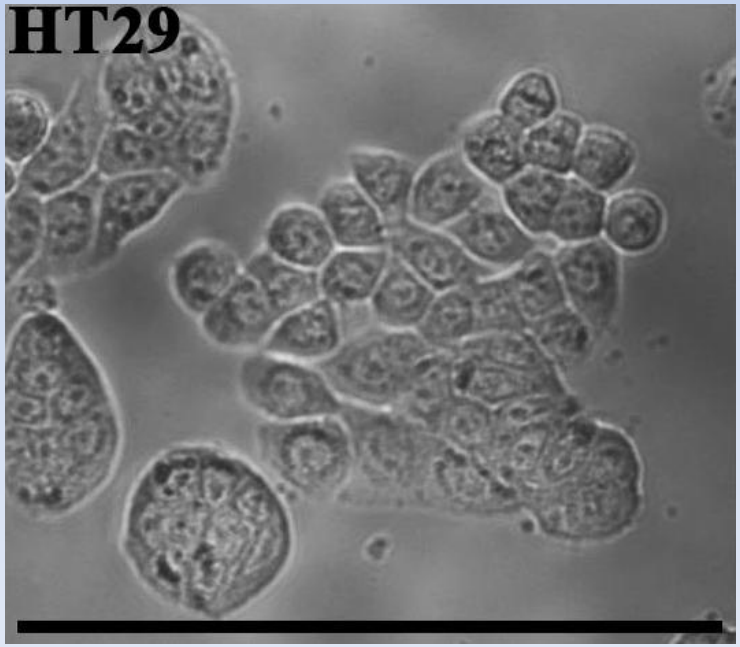


GTL16 – Risultati sperimentali

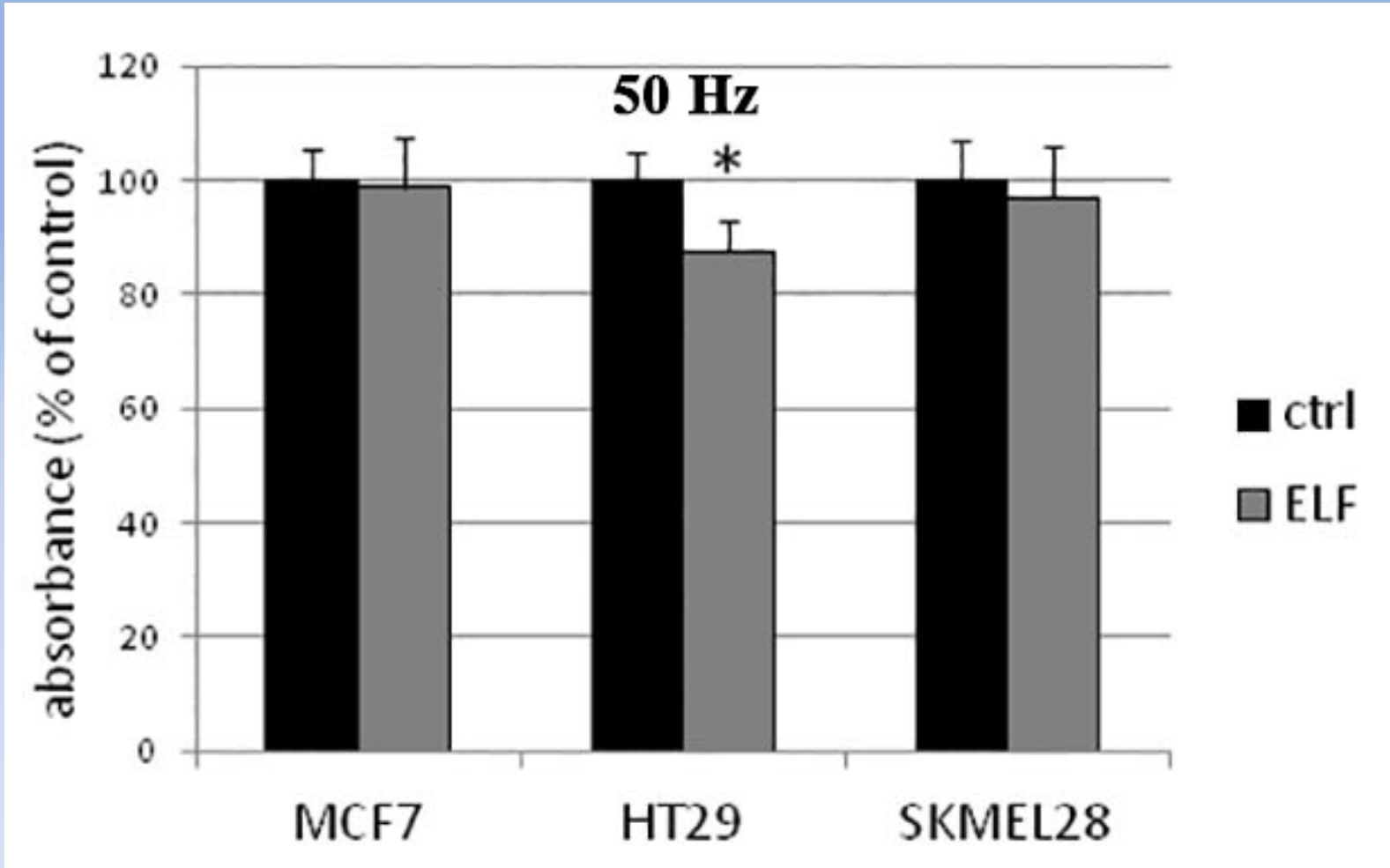


HT29 Adenocarcinoma colon-rettale

cell line	mean nuclear diameter [μm]	cell size [μm × μm]	cell size [μm²]	cell volume [μm³]	mean frequency [Hz]
HT29	10.5 ± 0.1	16.4 × 20.4	3.7	333 ± 21	50.0 ± 5.5
		15.2 × 27.2	4,2	408 ± 24	
		11.2 × 21.6	3.3	373 ± 26	

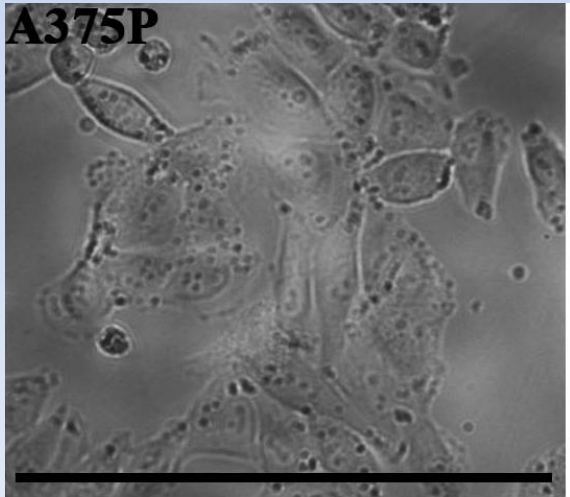


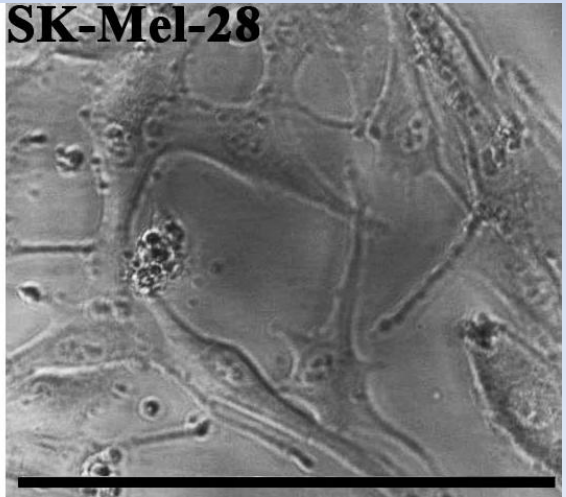
HT29 – Risultati sperimentali



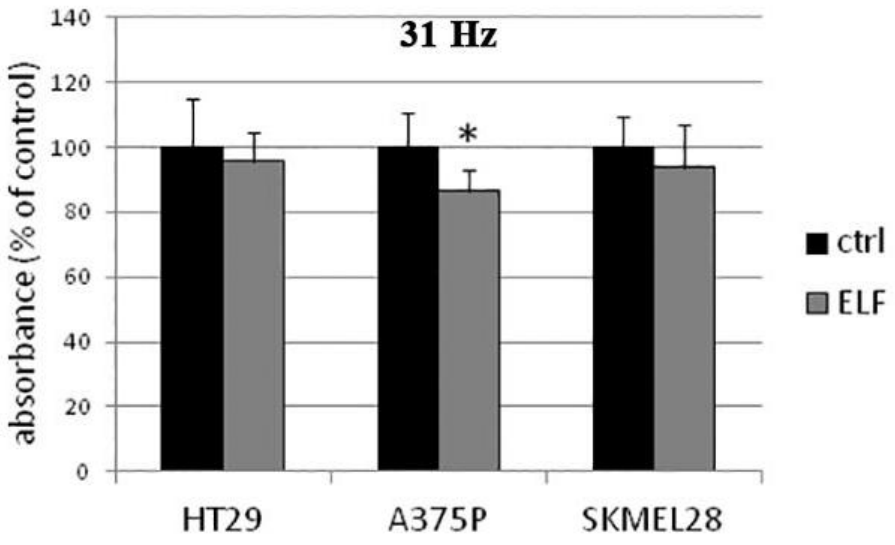
A375P e SK-MEL-28 due melanoma

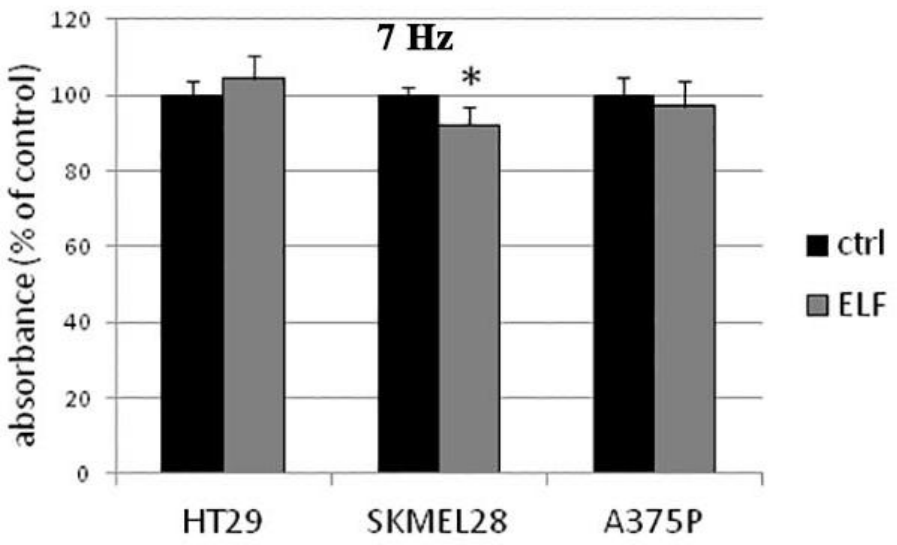
cell line	mean nuclear diameter [μm]	cell size [μm × μm]	cell size [μm^2]	cell volume [μm^3]	mean frequency [Hz]
A375P	13.5 ± 0.1	16.8 × 37.6	5.4	944 ± 45	31.0 ± 4.6
		25.4 × 34.4	6.0	786 ± 34	
		12.0 × 38.0	5.0	988 ± 54	
SK-Mel-28	11.3 ± 0.1	16.4 × 94.0	11.0	10,327 ± 496	7.0 ± 1.5
		13.6 × 145.6	15.9	9,119 ± 462	
		24.0 × 89.2	11.3	14,789 ± 627	





A375P e SK-MEL-28 – Risultati sperimentali





Conclusions

- Le onde elettromagnetiche controllano la crescita tumorale per controllo del flusso ionico

- Il comportamento è tipicamente risonante: Constructal Resonance!

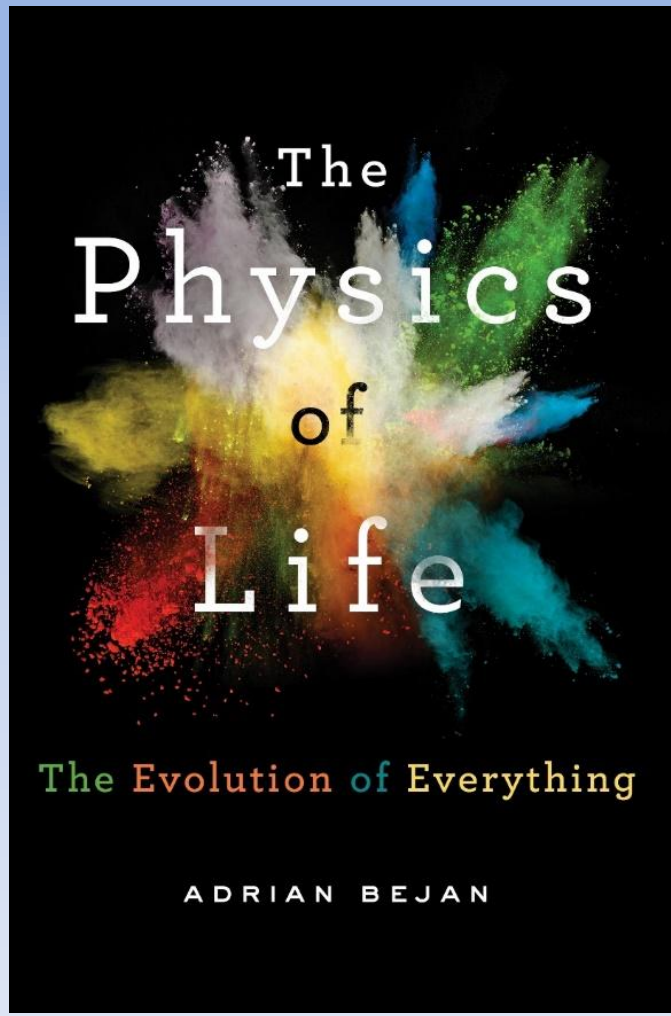
Letture consigliate 1/4

Adrian Bejan

The Physics of Life

The evolution of Everything

St. Martin's Press, New York, 2016

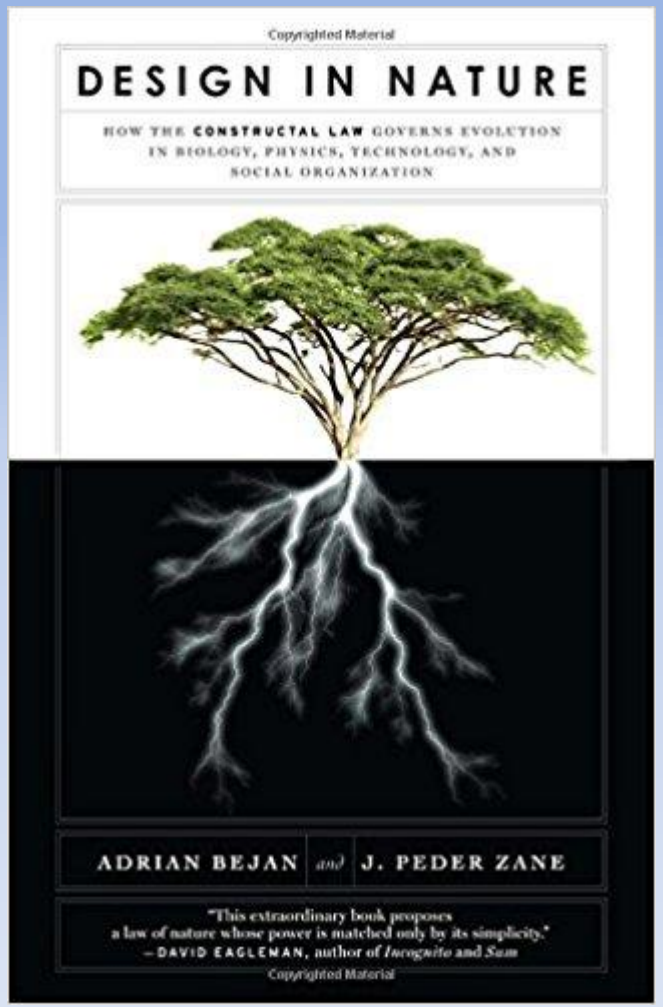


Letture consigliate 2/4

Adrian Bejan & J. Peder Zane

Design in Nature

Anchor, Washington, 2013

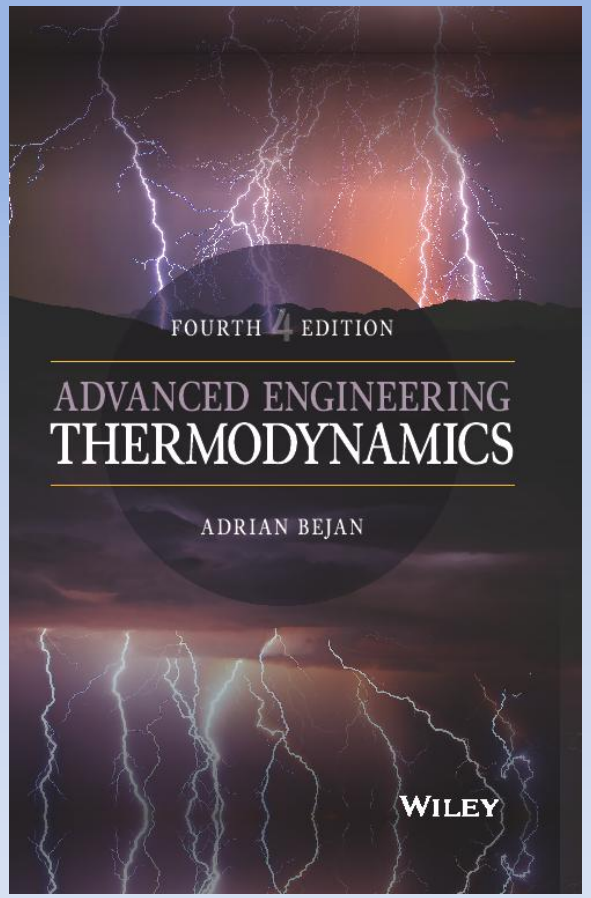


Letture consigliate 3/4

Adrian Bejan

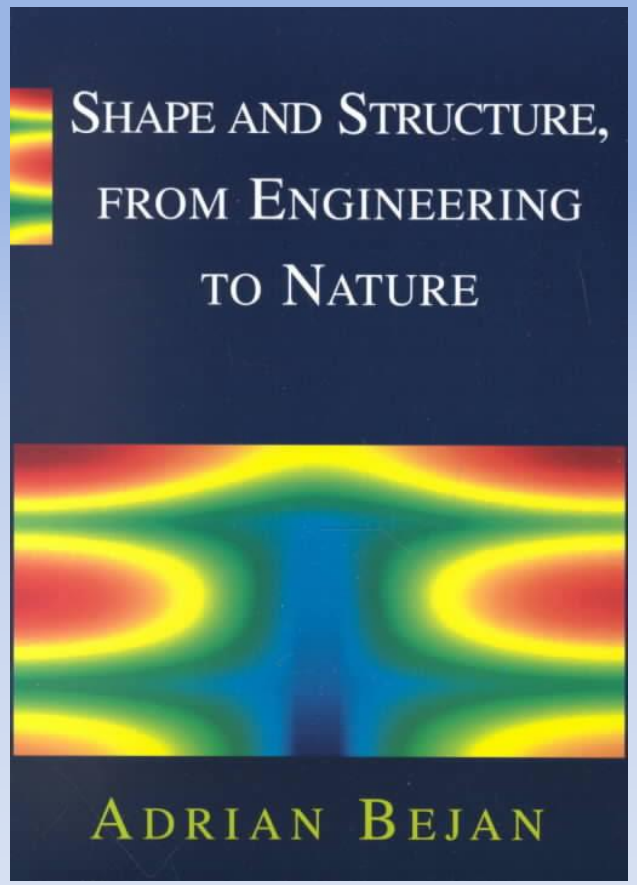
Advanced Engineering Thermodynamics

John Wiley & Sons, Hoboken, 2016



Letture consigliate 4/4

Adrian Bejan

Shape and Structure, from Engineering to Nature

Cambridge University Press, Cambridge, 2000