



## REFERÊNCIAS:

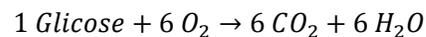
- [2] HERSHEY, D. Entropy theory of aging systems. London: Imperial College Press, 2010.
- [3] HENRIQUES, I. B. Impacto de patologias no desempenho termodinâmico do corpo humano. São Paulo, 2018. 137p. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo.
- [4] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- [5] LUO, L.-f. Entropy Production in a Cell and Reversal of Entropy Flow as an Anticancer Therapy. Front. Phys. China, p. 122-136. 31 jan. 2008.

AUTOR: SOFIA AIROLDI RODRIGUES ORIENTADOR: CARLOS EDUARDO KEUTENEDJIAN MADY

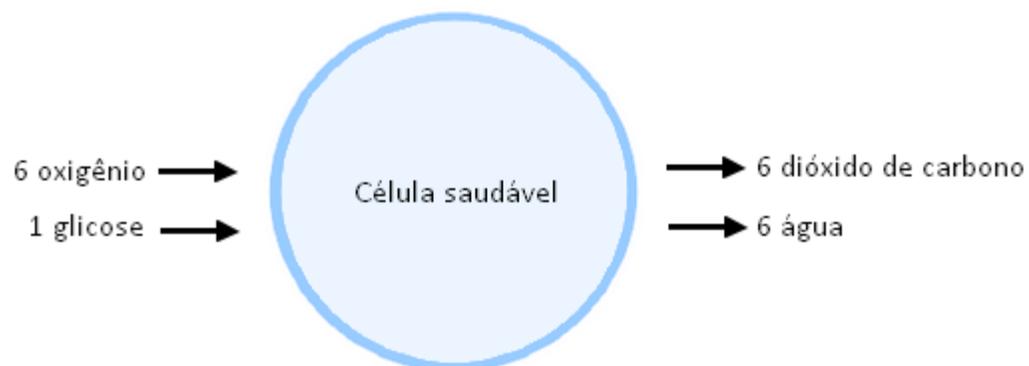
## Segunda Lei da Termodinâmica aplicada a uma célula saudável e uma célula com câncer

Em uma célula saudável, a respiração celular é realizada através de um processo de glicólise aeróbica, a qual gera um rendimento de 30 a 32 moléculas de ATP por glicose degradada.

Esse processo é dividido em três etapas: a glicólise, o ciclo do ácido cítrico e a cadeia respiratória. A equação global deste processo pode ser representada como:



Considerando uma célula como um sistema termodinâmico aberto, pode-se representar os produtos e reagentes da respiração como elementos entrando e saindo de seu volume de controle.



Em células cancerosas, por outro lado, o mesmo tipo de respiração não é observado.

Uma característica notória da neoplasia é o fato de que as células afetadas são capazes de alterar o próprio metabolismo energético, fenômeno conhecido como **efeito de Warburg**.

Assim, a respiração passa a ser realizada através da glicólise anaeróbica, processo menos eficiente que produz apenas duas moléculas de ATP por glicose degradada.

Para que possam obter a mesma quantidade de energia, então, as células cancerosas passam a captar muito mais glicose.



**Isso resulta em um aumento significativo da taxa de metabolismo das células cancerosas.**



De acordo com Henriques (2018), o processo de glicólise anaeróbica de células tumorais varia de acordo com o tipo de câncer analisado. Tendo isso em vista, este trabalho optou por analisar em específico uma célula pertencente a um câncer de mama.



Segundo os dados publicados pelo INCA (2019), no Brasil ocorreram 16.069 mortes de mulheres por conta desta patologia em 2016 e estimativas para 2019 previam que ela representaria 29,5% dos cânceres em mulheres.

O câncer de mama possui, então, grande relevância para a saúde pública mundial e brasileira, justificando a sua seleção para a análise deste trabalho.

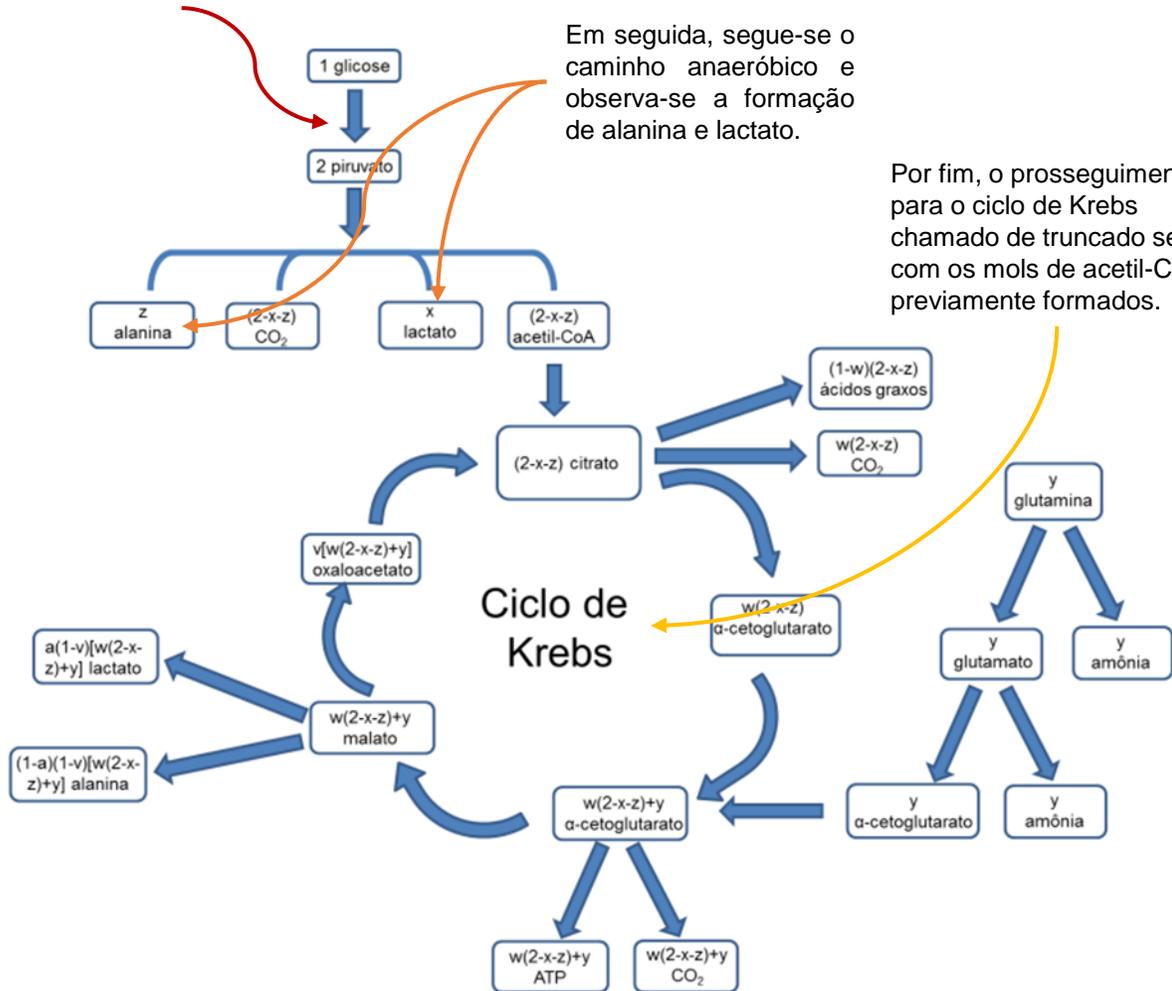
O modelo de Henriques (2018) sintetiza todas as alterações nas rotas metabólicas provocadas pelo efeito de Warburg em um organismo neoplásico. Ele evidencia que a quantidade de elementos formados em cada etapa do ciclo depende do tipo de câncer em análise.



Observa-se, então, que o processo se inicia com a glicólise mediante a admissão de um mol de glicose, o qual é degradado em dois mols de piruvato.

Em seguida, segue-se o caminho anaeróbico e observa-se a formação de alanina e lactato.

Por fim, o prosseguimento para o ciclo de Krebs chamado de truncado se dá com os mols de acetil-CoA previamente formados.

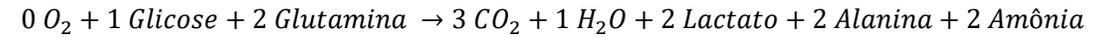


Para a definição da rota metabólica específica de um câncer de mama, comparou-se o modelo de Henriques (2018) com dois modelos da rota metabólica de tumores de mama: o de Simões et al. (2015) e o de Budczies et al. (2012).

Além disso, assumiu-se também que a célula analisada encontrava-se no centro de um tumor e, portanto, a quantidade de oxigênio recebida por ela é suficientemente pequena para ser considerada nula.



Com isso, a equação global encontrada para o metabolismo energético de uma célula neoplásica de mama foi



cujos elementos são representados como saindo e entrando da célula.

0 oxigênio →  
1 glicose →  
2 glutamina →



→ 3 dióxido de carbono  
→ 1 água  
→ 2 lactato  
→ 2 alanina  
→ 2 amônia

REFERÊNCIAS:

- [1] BUDCZIES, J. et al. Remodeling of central metabolism in invasive breast cancer compared to normal breast tissue – a GC-TOFMS based metabolomics study. BMC Genomics, 2012.
- [2] SIMÕES, Rui V. et al. Metabolic plasticity of metastatic breast cancer cells: adaptation to changes in the microenvironment. Neoplasia, v. 17, n. 8, p. 671-684, 2015.

## Segunda Lei da Termodinâmica

De acordo com o postulado pela Primeira Lei da Termodinâmica, a energia não pode ser criada ou destruída, pois sua quantidade total no universo é constante. Ela pode, entretanto, ser transformada. A direção com a qual esta transformação ocorre, por sua vez, é ditada pela Segunda Lei da Termodinâmica.

A entropia é uma propriedade que procura medir o nível de desordem em um sistema e, a partir disso, classificar a sua irreversibilidade. O enunciado da entropia, parte da Segunda Lei da Termodinâmica, define que é impossível destruir a entropia de um sistema.

Em todo processo natural que há troca de calor entre duas ou mais partes, uma certa qualidade da energia em transferência é perdida, gerando-se assim entropia. Disto, cria-se a concepção da existência de processos irreversíveis, nos quais a entropia gerada é positiva e há uma fração de trabalho perdido que não pode ser recuperado.

Com isso, o equilíbrio é definido como o estado em que o valor máximo de entropia é atingido e no qual há a desordem total do sistema.

## Exergia

Quando há desequilíbrio entre dois sistemas, tem-se a oportunidade de realizar trabalho, o qual pode ser aproveitado através de máquinas e instrumentos adjacentes, ou perdido caso o sistema entre em equilíbrio sem nenhuma forma de controle.

A Segunda Lei da Termodinâmica fornece a base para que o máximo trabalho teórico de um sistema seja medido e para que sejam avaliados os fatores que impedem a sua obtenção. A esse trabalho máximo teórico dá-se o nome de exergia.

Assim, a exergia pode ser considerada como o máximo trabalho teórico obtido a partir de um sistema global composto por um ambiente e um sistema interno à medida que o segundo atinge o equilíbrio em relação ao primeiro. O estado de equilíbrio, então, é chamado de estado morto.

A exergia também pode ser transferida de um sistema a outro e destruída por irreversibilidades, de maneira que as frações de sua quantidade total não utilizadas são consideradas perdas.

## Exergia em uma célula

Entende-se que sistemas biológicos regredem de acordo com a termodinâmica por meio de processos irreversíveis até que esse desenvolvimento gradativo se finda com a morte do organismo.

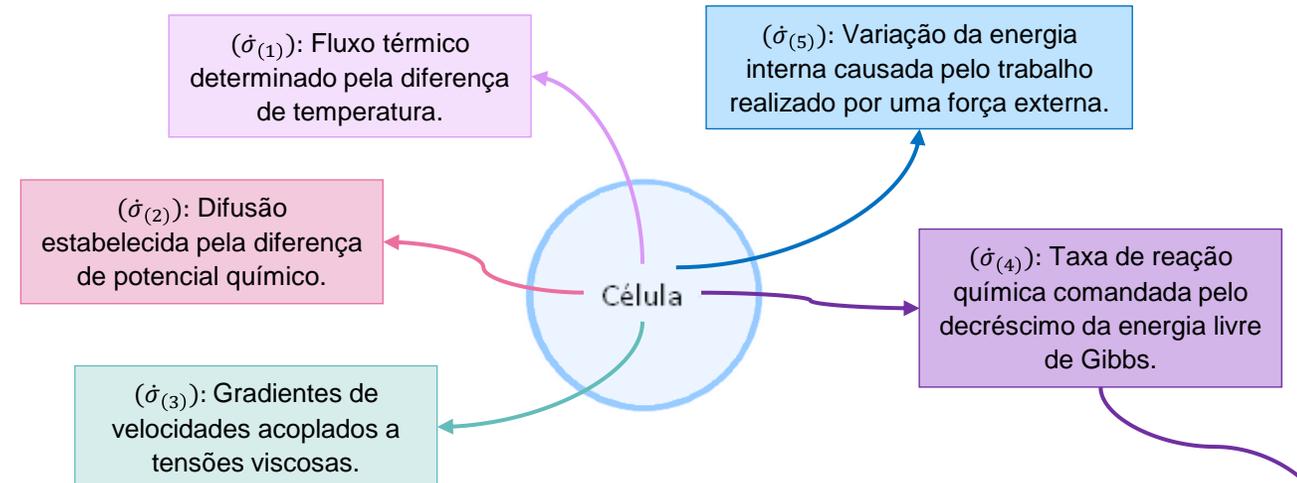
De acordo com as definições termodinâmicas, sistemas dessa natureza são modelados como sistemas abertos cujas fronteiras trocam energia e alimento com o meio externo.

Além disso, a variação de entropia gerada internamente por eles diminui com o tempo e o sistema tende a um estado no qual a geração de entropia é nula e a máxima desordem é alcançada.

A produção interna de entropia de uma célula pode ser medida através de seu metabolismo basal e considera-se que a variação de entropia é provocada por interações com o meio externo e por fenômenos internos.



Em uma célula, o modelo de Luo (2009) considera que a entropia gerada ( $\sigma$ ) pode ser considerada como a soma de cinco termos distintos:



Porém, o quarto termo possui uma influência superior na entropia gerada de células cancerosas em comparação com os demais, pois a presença da patologia leva a alterações metabólicas que se refletem na variação de energia livre de Gibbs.

A exergia pode ser considerada a soma das exergias química e termomecânica. No caso de células, a termomecânica é muito inferior à química e pode ser desconsiderada.

A exergia química de uma célula pode ser calculada através da variação da energia livre de Gibbs:

$$\Delta G = \Delta G'^o(T, p) + RT \ln K'_{eq} \approx \underline{\Delta G'^o(T, p)}$$

Varição da função de Gibbs de cada elemento com base no estado-padrão bioquímico

De acordo com Henriques (2018),  $\Delta G'^o(T, p)$  pode ser calculado através da diferença das exergia químicas dos elementos do produto e do reagente da equação em análise. Assim,

Célula saudável:  $\Delta G'^o(T, p)_s = \dot{B}_{gli} + \dot{B}_{O_2} - \dot{B}_{CO_2} - \dot{B}_{H_2O}$

Célula neoplásica:  $\Delta G'^o(T, p)_c = \dot{B}_{gli} + \dot{B}_{O_2} + \dot{B}_{gtm} - \dot{B}_{CO_2} - \dot{B}_{H_2O} - \dot{B}_{lct} - \dot{B}_{ala} - \dot{B}_{NH_3}$

em que os índices  $O_2$ ,  $gtm$ ,  $gli$ ,  $CO_2$ ,  $H_2O$ ,  $lct$ ,  $ala$  e  $NH_3$  correspondem a, respectivamente, oxigênio, glutamina, glicose, dióxido de carbono, água, lactato, alanina e amônia.

Levando em conta que o metabolismo está relacionado com a quantidade de glicose que alimenta a célula, pode-se calcular esses termos segundo a energia liberada com o consumo de um mol de glicose e a taxa de consumo desta substância:

Célula saudável:  $\Delta G'^o(T, p)_s = \dot{n}_{gli} b_{ms} = \dot{n}_{gli} (n_{gli} b_{gli} + n_{O_2} b_{O_2} - n_{CO_2} b_{CO_2} - n_{H_2O} b_{H_2O})$

Célula neoplásica:  $\Delta G'^o(T, p)_c = \dot{n}_{gli\_c} b_{mc}$   
 $= \dot{n}_{gli\_c} (n_{gli} b_{gli} + n_{O_2} b_{O_2} + n_{gtm} b_{gtm} - n_{CO_2} b_{CO_2} - n_{H_2O} b_{H_2O} - n_{lct} b_{lct} - n_{ala} b_{ala} - n_{NH_3} b_{NH_3})$

nas quais  $\dot{n}_{gli}$  é a taxa de consumo de mols de glicose de uma célula saudável e  $\dot{n}_{gli\_c}$  é a taxa de consumo de mols de glicose de uma célula neoplásica.

Para a determinação do consumo de glicose de uma célula, diversas considerações foram feitas.

Lehninger demonstrou que uma célula *E. coli* necessita da energia de 2,4 milhões de moléculas de ATP por segundo.

Baseado nisso, pode-se assumir que um adulto consome 40 kg de ATP em vinte e quatro horas (LUO, 2009).

Com isso, pode-se dizer que o corpo humano consome:

$$\dot{n}_{ATP\_corpo} = 78,87 \text{ mol/dia} = 9,12 \times 10^{-4} \text{ mol/s}$$

Segundo as estimativas de Bianconi et al. (2013), há no corpo humano cerca de  $3,72 \times 10^{13}$  células, de forma que é possível afirmar que a taxa de consumo de mols de ATP por célula é:

$$\dot{n}_{ATP\_cel} = 2,45 \times 10^{-17} \text{ mol/(células * s)}$$

De acordo com Mady (2014), a taxa de hidrólise de ATP pode ser relacionada com o consumo de glicose, de lipídeos e de aminoácidos através da equação:

$$\dot{n}_{ATP} = 32 \frac{\dot{m}_{carb}}{M_{carb}} + 106 \frac{\dot{m}_{lip}}{M_{lip}} + 8 \frac{\dot{m}_{amin}}{M_{amin}}$$

Nesse caso, porém, considera-se que toda a energia é obtida apenas a partir do carboidrato e que todo carboidrato é representado unicamente pela glicose, de maneira que os demais termos são desconsiderados.

Com isso, o consumo de glicose de uma célula saudável é determinado

$$\dot{n}_{gli} = \dot{n}_{carb} = 0,0766 \times 10^{-17} \text{ mol/(célula * s)}$$

$$\dot{n}_{gli\_c} = 7 * \dot{n}_{gli} = 0,5362 \times 10^{-17} \text{ mol/(célula * s)}$$

Segundo Warburg, a taxa de consumo de glicose em células cancerosas é cerca de sete vezes superior ao de células saudáveis, permitindo assim determinar o consumo de uma célula cancerosa.

#### REFERÊNCIAS:

- [1] BIANCONI, E. et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of human biology*, v. 40, n. 6, p. 463-471, 2013.  
 [2] MADY, C. E. K. Desempenho termodinâmico do corpo humano e seus subsistemas. aplicações à medicina, desempenho esportivo e conforto térmico. São Paulo, 2013. 197p. Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo.

Seguindo os procedimentos explicitados anteriormente, obteve-se que, para o consumo de um mol de glicose, tem-se o metabolismo calculado

para uma célula saudável → 2,788 MW/célula

para uma célula de mama cancerosa → 0,881 MW/célula

Assim, o metabolismo da célula neoplásica é cerca de **três vezes menor** que o da célula saudável.



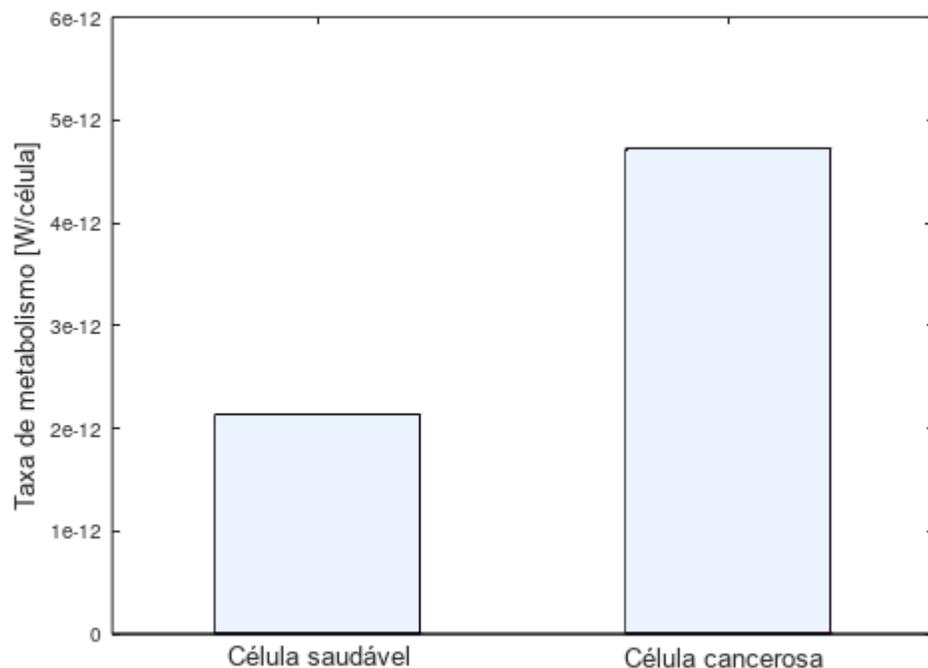
Aplicando então as taxas de consumo de glicose calculadas, tem-se o metabolismo calculado

para uma célula saudável →  $2,1358 \times 10^{-12}$  W/célula

para uma célula de mama cancerosa →  $4,7239 \times 10^{-12}$  W/célula

De forma que o metabolismo da célula neoplásica é cerca de **duas vezes maior** que o da célula saudável.

Taxa de metabolismo de célula saudável e cancerosa com consumo de glicose calculado

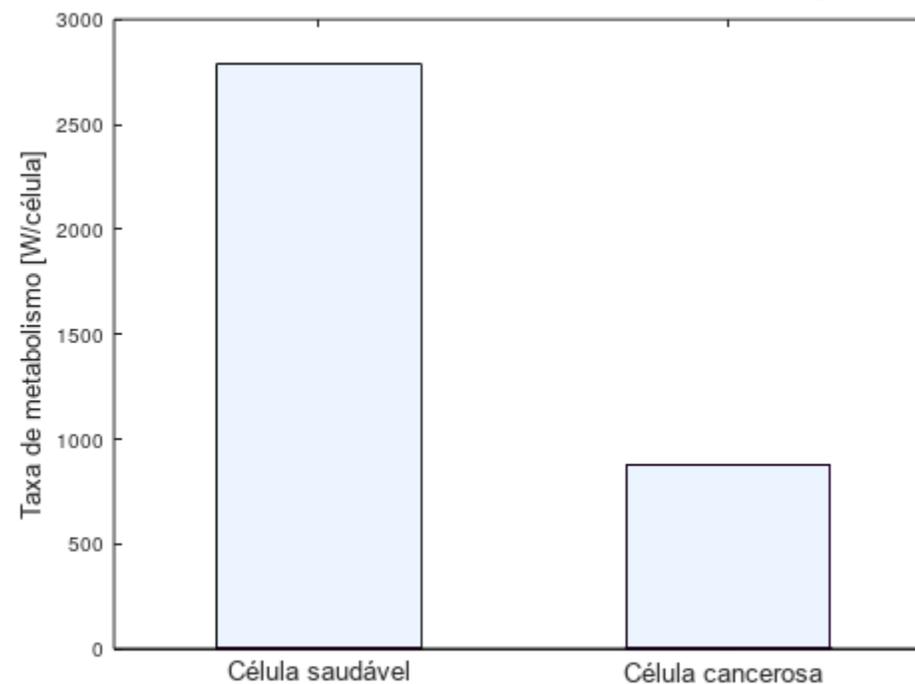


Comparando-se ambos os resultados, conclui-se que o aumento do metabolismo de uma célula cancerosa não se dá pela sua mudança na respiração celular, mas sim pela elevação de seu consumo de glicose, tal como sugere o efeito de Warburg.

Tendo-se esse fato em vista, é possível afirmar que o modelo utilizado neste trabalho foi capaz de representar este efeito da patologia de maneira adequada. Ele ainda pode ser refinado, entretanto, de forma que o seu resultado numérico se aproxime mais da realidade.



Taxa de metabolismo de célula saudável e cancerosa para um mol de glicose consumido



Analisando esses resultados por um ponto de vista termodinâmico, é possível afirmar que a maior taxa de metabolismo das células cancerosas implica em uma maior variação da energia livre de Gibbs em comparação com os organismos saudáveis, o que, por sua vez, significa que as células neoplásicas geram mais entropia como consequência.

De acordo com a teoria de envelhecimento por desgaste de Hershey (2010), todo sistema vivo decai lentamente até a sua morte, estado em que a sua entropia é máxima. Esta quantia pode ser interpretada como o acúmulo máximo de entropia gerado por um indivíduo ao longo de sua vida.

Compreende-se, dessa maneira, que, sob a perspectiva da Segunda Lei da Termodinâmica, o câncer é uma patologia que acelera a morte de um indivíduo.