

# Θερμοδυναμική – παλιοί νόμοι για τις σύνθετες παθήσεις

Richard Strohmman

Nature Biotechnology 2003; 21:477-479

Απόδοση στα ελληνικά: ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΖΕΡΒΟΥΔΑΚΗ  
Καρδιολόγος

*Η έρευνα για νέους νόμους στην ιατρική αρχίζει με την ανατολή της μοριακής βιολογίας και με τον Max Delbruck που έφερε πρώτος από τη φυσική στη βιολογία την ιδέα ότι οι ζωντανοί οργανισμοί, αν και εν τέλει αναγώγιμοι στους φυσικούς, παγκόσμιους νόμους, εμφανίζουν ιδιότητες που δε χαρακτηρίζουν τον ανόργανο κόσμο και ίσως λειτουργούν με βάση ιδιαίτερους νόμους. Η ιστορία της μοριακής βιολογίας καθ' όλη τη διάρκεια του 20ου αιώνα περιλαμβάνει την αποτυχία εύρεσης τέτοιων νόμων, γεγονός που έστρεψε το ερευνητικό ενδιαφέρον προς τη γενετική, προς αναζήτηση γενετικών νόμων, ώστε να κατανοηθούν καλύτερα οι μηχανισμοί της φυσιολογίας και της παθολογίας των έμβιων όντων. Και ασφαλώς η νέα αποτυχία γέννησε το νέο ερώτημα «αν όχι στο γονιδίωμα, τότε πού είναι το πρόγραμμα και τι είναι η φύση;».*

**Ν**ενήντα χρόνια μετά την εμφάνιση της μοριακής βιολογίας, στο συνέδριο της CIBA σχετικά με τα όρια της εξαγωγής νόμων από τη βιολογία (1997), ο φιλόσοφος Tomas Nagel αναφέρθηκε σ' αυτή την έλλειψη κατανόησης που χαρακτηρίζει τη βιολογική έρευνα, καταλήγοντας: «...οι πεπερασμένες διανοητικές και υπολογιστικές μας δυνατότητες σημαίνουν ότι είτε δεν μπορούμε να συλλάβουμε την υπέρτατη βιολογική ερμηνεία...είτε ότι δεν μπορούμε να συνδυάσουμε παραγωγικά τους παλιούς, παγκόσμιους φυσικούς νόμους με φαινόμενα υψηλότερης τάξης. Γι' αυτό -είπε επαναλαμβάνοντας τα λόγια του Delbruck- ίσως οι βιολόγοι χρειάζεται να ανακαλύψουν νέους νόμους για τη ζωή».

Η φύση της σχέσης μεταξύ των φυσικών νόμων και των φαινοτύπων της έμβιας ύλης αρχίζει τώρα να προσλαμβάνει νέες διαστάσεις, αν και ένας συνδετικός κρίκος είναι ήδη γνωστός από καιρό. Οι νόμοι της θερμοδυναμικής και της κινητικής συνδέονται με τους φαινοτύπους των οργανισμών μέσω της διαμεσολήθης των δυναμικών συστημάτων. Δυστυχώς, αυτό το θεμελιώδες ζήτημα έμεινε στην αφάνεια, καθώς οι ερευνητές προσπαθούσαν απεγνωσμένα να ανακαλύψουν

ερμηνευτικούς παράγοντες στους χώρους των genomics και των proteomics. Κοιτώντας προς τα πίσω, αυτή η αντικατάσταση των βασικών μηχανισμών με τους παράγοντες μπορεί να θεωρηθεί σαν μέγα επιστημολογικό σφάλμα. Παρ' όλη αυτά, η μοριακή βιολογία έχει πλέον ακολουθήσει το μονοπάτι από το γονότυπο στο φαινότυπο προς ένα τελικό στόχο, ο οποίος έχει προσδιορισθεί σαν ανοιχτά, αυτο-οργανούμενα μοριακά συστήματα, στα πλαίσια των οποίων βρίσκονται διεσπαρμένοι ρυθμιστικοί και ανασταλτικοί μηχανισμοί, εν τω μέσω πολλών αλληλοεπιδρώντων συστημάτων. Το παγκόσμιο μεταβολικό σύστημα που συνοψίζεται στο «Χάρτη του Μεταβολισμού» αποτελεί ένα τέτοιο παράδειγμα.

Αυτό που γίνεται πλέον σαφές είναι ότι ο δυναμικός χώρος του μεταβολισμού όπου συναντώνται οι παγκόσμιοι νόμοι της θερμοδυναμικής και της κινητικής με το φαινότυπο του οργανισμού. Τα οργανωτικά επίπεδα όπου εφαρμόζεται αυτή η σύνδεση είναι η φυσιολογία του κυττάρου και των οργανισμών, ο ανθρώπινος οργανισμός στο σύνολό του και οι άνθρωποι πληθυσμοί. Στην τελευταία περίπτωση, έχουμε από τη μία πλευρά δυναμικά, φυσιολογικά συστήματα και από την άλλη τα μονοπάτια της εκφύλισης και του γήρατος που σχετίζονται

με την ηλικία, την εμπειρία, τη δίαιτα και την άσκηση. Συνεπώς, η γλώσσα της βιοενεργητικής μπορεί να περιγράψει το δυναμικό και κινητικό ενεργειακό επίπεδο ενός κυττάρου, ενός ιστού, ενός οργάνου, ολόκληρου του οργανισμού και, κατά κάποιο τρόπο, ενός ολόκληρου πληθυσμού.

Για τους επιστήμονες που είναι εθισμένοι στην ερμηνεία των διαφόρων παθήσεων με όρους γονιδίων και πρωτεϊνών, αυτή η προσέγγιση μπορεί να φαίνεται σχεδόν ακατανόητη. Ωστόσο, αυτή η προσέγγιση όχι μόνο αντανάκλα μια πολυσύνθετη επιστήμη των δυναμικών συστημάτων, αλλά επίσης προτείνει αρκετές πρακτικές προσεγγίσεις της πρόληψης και της θεραπείας των διαφόρων ασθενειών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι περισσότερες ασθένειες εμφανίζονται σαν βιοενεργειακά ελλείματα – είτε οφείλονται σε γονιδιακές ή πρωτεϊνικές μεταβολές, τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες, υπερβολική κατανάλωση θερμίδων ή ανεπαρκή φυσική δραστηριότητα.

## Θερμοδυναμική και σύνδεση γονοτύπου-φαινοτύπου

Το ανθρώπινο γονιδίωμα είναι αρχαίο, διατηρημένο και προσαρμοσμένο. Πράγματι περιέχει πολλές αλληλιακές παραλλαγές, αλλά η φύση δε φαίνεται

να έχει επενδύσει και πολύ σε γονίδια που ελέγχουν ή προκαλούν σύνθετες παθήσεις. Μόνο το 2% από το δυναμικό φορτίο ενός ανθρώπου μπορεί να οφείλεται σε μονογονιδιακά αίτια. Συνεπώς, στο 98% των περιπτώσεων το γονιδίωμά μας είναι υγιές, προσαρμόσιμο και ικανό να επωμισθεί ένα προσδόκιμο ζωής περίπου 80 ετών, με τα σημερινά δεδομένα, χωρίς κλινικές παρεμβάσεις. Η εντολή για υγιή, χωρίς κλινικά προβλήματα, ζωή βρίσκεται γραμμένη στα χρωματοσώματά μας με τη μορφή μιας κατά 0,5% ετήσιας έκπτωσης στις φυσιολογικές λειτουργίες μας (VO<sub>2</sub> MAX). Ο ανθρώπινος οργανισμός είναι τόσο ισχυρός ώστε, όταν ο καθένας μας αναλάβει την ευθύνη να αποφύγει απώλειες μεγαλύτερες από το 80% στις ζωτικές λειτουργίες μας, θα μπορούσε να ζήσει βιολογικά χωρίς ιατρική θεραπεία για όλες αυτές τις σύνθετες παθήσεις που τόσο συχνά εμφανίζονται σε ήδη προβληματικά φυσιολογικά συστήματα.

Η δραστηριότητα ενός ενζύμου σε ένα μεταβολικό μονοπάτι υπόκειται σε μεταβολές. Για παράδειγμα, μια μεταβολή σε ένα ένζυμο που εμπλέκεται στον καταβολισμό των αμυλοειδών μπορεί να μεταβάλει τη συγκέντρωση των αμυλοειδών στον οργανισμό. Ωστόσο, παρόμοιες μεταβολές μπορεί να προέλθουν από περιβαλλοντικές ή συμπεριφορολογικές επιδράσεις, όπως το τραύμα, η πολυφαγία, ο κλινοστατισμός. Τα μεταβολικά μονοπάτια εμφανίζουν αλληλοσυνδέσεις και σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να αλληλοεπικαλύπτονται. Η ικανότητα να «βραχυκυκλώνουν» συγκεκριμένους ενζυματικούς φραγμούς ευθύνεται για τη συνήθη αδυναμία μας να ανιχνεύσουμε ένα συγκεκριμένο «φαινότυπο» σε πολλές γονιδιακές “knockouts”, ενώ παράλληλα καλούμαστε να ερμηνεύσουμε γιατί τα γονιδιακά ελλείμματα χρειάζονται ειδικές συνθήκες ώστε να «παράγουν το φαινότυπο μιας νόσου». Τέτοιες διορθώσεις ελλειμμάτων καθοδηγούνται από τις αρχές της θερμοδυναμικής, οι οποίες μπορούν, κατά περίπτωση, να υπερκεράσουν κινητικούς φραγμούς. Συνεπώς, τα αλληλοσυνδεδεμένα μεταβολικά μονοπάτια δρουν από κοινού σαν συγκροτημένο σύνολο συχνά ικανό να διορθώσει γενετικές ή άλλες αδυναμίες, βραχυκυκλώνοντας το προβληματικό ένζυμο. Οι αυθόρμητες διορθώσεις οδηγούνται από θερμοδυναμικές αρχές που ευνοούν μια «αύξηση στο ρυθμό της ενεργειακής απόδοσης της διαθέσιμης ενέργειας ενός συστήματος, δηλαδή οργανισμού συν περιβάλλοντος».

Η μεταγραφή του γονιδιώματος ρυθμίζεται από αυξομειούμενες συγκεντρώσεις μεταβολιτών: NAD<sup>+</sup> και NADH και άλλα συναπτικά σήματα αντιπροσωπεύουν μεταβολές λεπτό προς λεπτό στη βιοενεργειακή κατάσταση του κυττάρου. Μεταβολές στη γλυκόζη, στα στεροειδή, στα λιπαρά οξέα, στα ρετινοειδή και σε πολλούς άλλους μεταβολίτες, τα οποία ανιχνεύονται συνδεδεμένα με τους μεταγραφικούς παράγοντες, ώστε να επάγουν τη σιγή ή την ενεργοποίηση των αντίστοιχων γονιδίων.

Συνεπώς, η έκφραση του γονιδιώματος ρυθμίζεται μέσω βιοχημικών μηχανισμών



που «αισθάνονται» τη βιοενεργειακή κατάσταση του κυττάρου. Με τους όρους της κυρίαρχης τριάδας στη βιολογία, γονιδιο-οργανισμός-περιβάλλον, όλη η εξέλιξη και η πορεία ενός έμβριου οργανισμού μπορεί να αναλυθεί από τη σκοπιά της θερμοδυναμικής, συνδεδεμένης με τα εμπόδια από κινητικές και άλλες αλληλοεπιδράσεις των οργανωμένων μοριακών συστημάτων.

Το σημαντικό ζήτημα είναι ότι οι γενετικές μεταβολές μαζί με περιβαλλοντικές και συμπεριφορολογικές αλληλαγές φιλτράρονται από τα πιστά διατηρούμενα και ρυθμιζόμενα επιγενετικά δίκτυα του ελέγχου του πολλαπλασιασμού των γονιδίων, της σύνθεσης των πρωτεϊνών, του μεταβολισμού και των συστημάτων μεταγωγής σημάτων. Στα πλαίσια αυτών των δυναμικών, αυτο-οργανούμενων, πρωτεϊνικών και μικρομοριακών δικτύων έρχονται σε επαφή γενετικά, περιβαλλοντικά και συμπεριφορολογικά στοιχεία. Έτσι, προκύπτουν οι ακόμη ανεξήγητοι φυσιολογικοί ή παθολογικοί φαινότυποι. Όλες αυτές οι διεργασίες και η παραγωγή του τελικού φαινοτύπου μπορεί να παραμένουν «ανεξήγητες», αλλά πρόκειται μάλλον για διαπραγματεύσεις των οποίων η έκβαση μπορεί να προβλεφθεί και να κατανοηθεί, αντιπαραθέτοντας τις

βιοχημικές μετρήσεις και τη μεταβολική ανάλυση στις θερμοδυναμικές και κινητικές εξισώσεις που περιγράφουν την παραγωγή έργου και θερμότητας ενός υγιούς φαινοτύπου. Εάν υπάρχει ένας νέος «νόμος» που αφορά στις παραπάνω διεργασίες, αυτός προέρχεται από την ανάλυση του μεταβολικού ελέγχου και διατυπώθηκε στα 1981 από τους Kacser και Burns.

### Ανάλυση μεταβολικού ελέγχου σε ειδικούς παθολογικούς φαινοτύπους

Το τρέχον παράδειγμα της μοριακής ιατρικής υποστηρίζει ότι τόσο ο φαινότυπος μιας πάθησης όσο και η θεραπεία της προέρχονται από τα ένζυμα-κλειδιά που ρυθμίζουν συγκεκριμένα μεταβολικά, μεταγωγικά ή άλλα μονοπάτια. Αντίθετα, λεπτομερής, ποσοτική ανάλυση των μεταβολικών μονοπατιών δείχνουν ότι η ροή κατά μήκος ενός τέτοιου μονοπατιού και άρα ο φαινότυπος, ρυθμίζεται από πολλά ένζυμα που συμμετέχουν στο εν λόγω μονοπάτι. Επιπλέον, ο βαθμός του παραπάνω ενζυματικού ελέγχου επηρεάζεται από το περιβάλλον. Τα μοντέλα που προέρχονται από τη μεταβολική ανάλυση βασίζονται σε θεμελιώδεις ιδιότητες, όπως οι κινητικές σταθερές κάθε ενζυματικής αντίδρασης και προς τις δύο κατευθύνσεις του μεταβολικού μονοπατιού, στη σταθερά ισορροπίας κάθε αντίδρασης, στη συγκέντρωση των ουσιών που συμμετέχουν σε κάθε αντίδραση καθώς και των μεταβολιτών που προκύπτουν. Γνωρίζοντας τις βασικές λεπτομέρειες κάθε αντίδρασης, μπορούμε να καθορίσουμε με ακρίβεια το ρυθμό της ροής των αντιδράσεων σε κάθε μονοπάτι. Σε ό,τι αφορά τις γενετικές επιδράσεις σε κάθε ενζυματικό σημείο ενός μονοπατιού, «το προϊόν ενός συστήματος, άρα και η ροή του, αποτελεί μια ιδιότητα του συστήματος και, συνεπώς, η απάντηση αυτού του συστήματος σε επιδράσεις που ασκούνται σε ένα σημείο του θα πρέπει να μετρηθεί στο επίπεδο ολόκληρου του συστήματος» (Richard Veech).

Ας πάρουμε για παράδειγμα το πρόβλημα της παχυσαρκίας σαν μοντέλο υπερβολικής πρόσληψης υδρογονανθράκων και θερμίδων. Ο αμφιλεγόμενος μεταβολίτης του μονοπατιού της μονοφωσφορικής εξόζης, η φωσφορική-5-ξυλουλόζη, ρυθμίζει όχι μόνο τις άμεσες δράσεις της πρόσληψης υδατανθράκων στη δράση της κινάσης φωσφατάσης της 2,6-φρουκτόζης, αλλά επίσης και τις μακροπρόθεσμες δράσεις του μεταγραφικού παράγοντα που απο-

⇒ κρίνεται στη γλυκόζη ChREBP, ο οποίος ελέγχει τη μεταγραφή των ενζύμων που συμμετέχουν στη σύνθεση των λιπών και της χοληστερόλης. Συνεπώς, η έκφραση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την παχυσαρκία ελέγχεται από έναν απλό, ενδιάμεσο μεταβολίτη.

Ανάλογα, το ένζυμο που ευθύνεται για τη σιγή του γονιδίου της αποακετυλάσης των ιστονών που εξαρτάται από το NAD (NAD dependent histone deacetylase) Sir2 επηρεάζεται από τη σχετική έλλειψη υδατανθράκων. Η δραστηριότητα αυτού του ενζύμου ελέγχεται όχι μόνο από τη διαθεσιμότητα του NAD, του πανταχού παρόντος μεταφορέα μεταβολικών αναγωγικών ισοδυνάμων στα μιτοχόνδρια, αλλά και των ταπεινών του μεταβολιτών, όπως η νικοτιναμίδη.

Η εφαρμογή των αρχών της ανάλυσης του μεταβολικού ελέγχου στη θεραπεία των σύνθετων παθήσεων επαληθεύεται και από τη δυνητική εφαρμογή της ήπιας κετοξέωσης σε πολλές παθήσεις. Η ήπια κετοξέωση είναι μια φυσιολογική αντίδραση στην πείνα και έχει χρησιμοποιηθεί εμπειρικά εδώ και έναν περίπου

αιώνα στη θεραπεία της ανθιστάμενης επιληψίας. Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι ο μεταβολισμός των κετοσωμάτων μπορεί να αυξήσει τη μιτοχονδριακή παραγωγή του ATP και το μετρούμενο υδραυλικό έργο της καρδιάς κατά 28% σε σύγκριση με τη χορήγηση γλυκόζης. Επιπλέον, τα κετοσώματα δείχθηκε ότι παρέχουν μια εναλλακτική πηγή για το ισοένζυμο ακετυλ-A και άλλους μεταβολίτες του κύκλου των τρικαρβοξυλικών οξέων.

Αυτές οι παρατηρήσεις οδήγησαν στην ανακάλυψη ότι ο θάνατος των νευρώνων του ιπποκάμπου που προκαλεί το αμυλοειδές β, ο αιτιοπαθογενετικός παράγοντας της νόσου του Alzheimer, μπορεί να προληφθεί, τουλάχιστον σε καλλιέργειες κυττάρων, με τη χορήγηση κετοσωμάτων. Ομοίως, η εκτεταμένη τοξική βλάβη που θεωρείται σημαντική για το θάνατο των μεσεγκεφαλικών ντοπαμινεργικών νευρώνων στα πλαίσια της παθοφυσιολογίας της νόσου του Parkinson μπορεί να προληφθεί με τη χορήγηση κετοσωμάτων.

Τέλος, η καρδιακή ανεπάρκεια μετά από απόφραξη των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να οφείλεται σε βλάβες των

μηχανισμών της γλυκόλυσης. Συνεπώς, η πάθηση αυτή, που πλήττει κάθε χρόνο ένα εκατομμύριο νέους ασθενείς, θα μπορούσε επίσης να αντιμετωπισθεί με τη χορήγηση κετοσωμάτων. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε μελέτες που χρησιμοποίησαν την έγχυση ουσιών σε καρδιές πειραματοζώων-μοντέλων της μυϊκής δυστροφίας Duchenne, μια νόσος μονογονιδιακής αιτιολογίας που πλήττει ετησίως 1/3.500 νεογέννητους άρρενες.

## Συμπέρασμα

Διαθέτουμε ήδη μια πλήρη «γραμματική» για το μεταβολικό χάρτη, απ' όπου μπορούμε να μελετήσουμε τις διάφορες δυνάμεις οι οποίες δρουν σε κυτταρικό επίπεδο, τροποποιώντας τη διαδρομή πολλών βιοχημικών αντιδράσεων, προκαλώντας πρόωμο κυτταρικό θάνατο ή εκφύλιση. Δυστυχώς, η σχετική έρευνα δε γίνεται με εντατικό ρυθμό λόγω της μονοθιτικής πίστης στη γενετική βάση των ανθρώπινων σύνθετων παθήσεων. 