

Genowefa ŚLÓSAREK  
Zakład Biofizyki Molekularnej,  
Wydział Fizyki, Uniwersytet Adama Mickiewicza, Poznań  
leonardo@amu.edu.pl

## ***WSPÓŁCZESNA REWOLUCJA NAUKOWA NA POGRANICZU FIZYKI I BIOLOGII***

### ***1. WPROWADZENIE – ZARYS NOWEGO PARADYGMATU***

Według teorii rozwoju nauki zaproponowanej przez Thomasa Kuhna w historii nauk przyrodniczych występują dłuższe okresy, w trakcie których nauka rozwija się według pewnego paradygmatu<sup>1</sup>. Po pewnym czasie ustalone reguły metodologiczne i istniejący obraz wszechświata ulega zachwianiu. Następuje przejście do nowego paradygmatu na drodze rewolucji naukowej. Nie jest to ujęcie pełne i pod wieloma względami było już wielokrotnie krytykowane<sup>2</sup>. Zarzuca się Kuhnowi między innymi niejednoznaczność pojęcia „paradygmat” oraz fakt, że nie odnosi się ono do nauk przyrodniczych w całości, lecz jedynie do nauk szczegółowych, np. wyłącznie do astronomii w przypadku rewolucji kopernikańskiej. Mimo to, w zakresie rozważań proponowanym w tej pracy pojęcie paradygmatu wydaje się wystarczająco jednoznaczne i uzasadnione. Przedmiotem rozważań jest tu

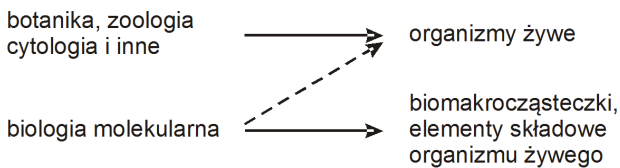
---

<sup>1</sup>T.S. Kuhn, *Struktura rewolucji naukowych*, tłum. S. Amsterdamski, Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa 1968.

<sup>2</sup>S. Amsterdamski S, *Między doświadczeniem a metafizyką*, Książka i Wiedza, Warszawa 1973.

bowiem względnie wąska dziedzina – biofizyka. Praca ta jest próbą odpowiedzi na pytania jak wygląda współczesny obraz badań biofizycznych? Czy obserwowane dzisiaj zmiany na pograniczu biologii i fizyki można uznać za rodzaj rewolucji naukowej?

Od połowy XX wieku, wraz z wyodrębnieniem się biologii molekularnej, wprowadzony został do nauk biologicznych paradygmat oparty na redukcjonizmie fizycznym. Pewne wyobrażenie o tym okresie badań biologicznych daje schemat przedstawiony na rysunku 1. Można było wyróżnić dwa poziomy badań naukowych. Z jednej strony był to nurt badań systemowych, zajmujący się opisem zwierząt (zoologia) lub roślin (botanika). Równoległe i do pewnego stopnia niezależnie, rozwijała się natomiast biologia molekularna, dla której przedmiotem badań (w dużym uproszczeniu) jest zbiór makrocząsteczek biologicznych, ich struktura i funkcja biologiczna. Metoda analityczna Kartezjusza, leżąca u podstaw redukcjonizmu fizycznego, ujawniła się w tym przypadku nie tylko w założeniu, że badania organizmu żywego można sprowadzić, przez kolejne redukcje, do problemów poszczególnych organelli, potem kompleksów białkowych, a ostatecznie do analizy elementów składowych czyli makrocząsteczek biologicznych. Obowiązywało również twierdzenie, zgodnie z którym informacja o strukturze molekularnej pozwala wnioskować o funkcji biologicznej badanej makrocząsteczki oraz o roli jaką pełni ona w całym organizmie.



Rysunek 1: Schemat obrazujący kierunki i przedmiot badań w biologii w drugiej połowie XX wieku. Strzałką przerywaną oznaczono wnioskowanie o organizmie żywym oparte na redukcjonizmie fizycznym.

Na przełomie XX i XXI wieku nastąpiły jednak niezwykle istotne zmiany zarówno w fizyce, w szczególności w fizyce molekularnej, jak i w biologii. Pojawiły się dwie zupełnie nowe dziedziny badań – nanotechnologia i biologia systemowa. Obie wyrastają z pogranicza biologii

i fizyki, ale są od siebie zupełnie niezależne. Nanotechnologia stała się bardzo ważną dziedziną badań z zakresu fizyki molekularnej, fizyki fazy miękkiej i fizyki ciała stałego. Jest to dziedzina badań interdyscyplinarnych z pogranicza nauk podstawowych i technicznych. Biologia systemowa całkowicie przynależy do nauk biologicznych. Jest ona owocem współczesnej rewolucji naukowej w biologii. Nowy paradygmat, wyznaczający kierunek badań biologicznych, to nowe, holistyczne ujęcie opisu organizmu żywego. Trudno określić moment jego wprowadzenia, ale współcześnie jego rozwój zapoczątkowały prace w ramach najważniejszego programu badawczego realizowanego pod koniec XX wieku - projektu poznania genomu ludzkiego (ang. *Human Genome Project*)<sup>3</sup>. W celu możliwie szybkiej realizacji zaplanowanych badań wprowadzono tzw. techniki wysokoprzepustowe, które stały się (i są nadal) źródłem ogromnej ilości informacji. Aby tą wiedzę zamknąć w zwarte ramy, koniecznym stało się spojrzenie na komórkę żywą jak na jednolity układ fizyko-chemiczny o ogromnym stopniu złożoności, który można opisać i zrozumieć jedynie jako całość na podstawie modeli matematycznych i symulacji komputerowych, a więc metodą *in silico*. Ponieważ biologia molekularna stanowiąca punkt wyjścia dla nowej rewolucji naukowej została „stworzona” przez fizykę, zasadnym wydaje się pytanie o znaczenie fizyki, a w szczególności biofizyki, w tym nowym programie badawczym. Jak dzisiaj rozwija się nauka na pograniczu fizyki i biologii? Przedstawione dalej rozważania są próbą odpowiedzi na te pytania.

## 2. ROZWÓJ BIOFIZYKI I BIOLOGII MOLEKULARNEJ

Początki biofizyki i biologii molekularnej wyznaczają dwa momenty w historii rozwoju nauki, gdy fizyka z całym swoim warsztatem pojęciowym i doświadczalnym wkroczyła w zakres badań biologii<sup>4</sup>. Po raz pierwszy miało to miejsce z początkiem XVII wieku, gdy uka-

---

<sup>3</sup>Decyzję o podjęciu stosownych badań podjęto między innymi podczas konferencji naukowej, która odbyła się w 1986 roku w Santa Fe, w Kalifornii. Badania rozpoczęły się w 1990 roku.

<sup>4</sup>N. Westerhof, "A short history of physiology", *Acta Physiol.* **202**, 601-603 (2011).

zało się dzieło Williama Harvey'a *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* (1628) (*Ćwiczenia anatomiczne o ruchu serca i krwi u zwierząt*), poświęcone budowie i funkcjonowaniu układu krwionośnego. Autor zredukował ten układ do pompy (serce) tłoczącej ciecz (krew) w układzie rur – przewodów (naczynia krwionośne). Podobnie kilkadziesiąt lat później Giovanni Borelli w dziele *De Motu Animalium* (1680) (*O ruchu zwierząt*) opisał ruch zwierząt, zastępując współdziałające ze sobą mięśnie i kości układem mechanicznych dźwigni. Były to pierwsze dzieła całkowicie poświęcone fizjologii. Wcześniejsze badania z zakresu medycyny w znakomitej większości dotyczyły bowiem anatomii. Do ogromnych osiągnięć zalicza się także prowadzone przez dziesięć lat obserwacje Luigi Galvaniego dotyczące „elektryczności zwierzęcej”. Publikując swoje najważniejsze dzieło *De Viribus Electricitatis In Motu Musculari Commentarius* (1791) (*Komentarz o sile elektryczności w ruchu mięśni*), otworzył on nowy rozdział w badaniach medycznych – dał początek elektrofizjologii<sup>5</sup>.

„Udział” fizyki w rozwiązywaniu problemów biologicznych nasił się ponownie w pierwszej połowie XIX wieku<sup>6</sup>. Powstała wówczas niemiecka szkoła fizjologii utworzona głównie przez uczniów Johanesa Petera Müllera. Jej reprezentantami byli lekarze – fizjolodzy, a wśród nich Herman von Helmholtz, który dokonał pomiaru prędkości rozchodzenia się sygnału nerwowego, opracował teorię akomodacji oka i widzenia barwnego. Prowadził także badania w zakresie fizjologii zmysłu słuchu. Kolejnymi przedstawicielami tej grupy byli Emil DuBois-Reymond, który zajmował się zagadnieniami elektrofizjologii, oraz Ernst von Brücke, który analizował działanie mięśni gałki ocznej i prowadził badania porównawcze cytoplazmy komórek roślinnych i zwierzęcych. Nowatorskie na owe czasy podejście pojawiło się jako odpowiedź na rozwój idei witalistycznych. Wprowadzenie wyjaśnień fizycznych oraz rozbudowanie laboratorium biologicznego

---

<sup>5</sup>M. Piccolino, „Animal electricity and the birth of electrophysiology: the legacy of Luigi Galvani”, *Brain Res.Bull.* **46**, 381-407 (1998).

<sup>6</sup>E. Mayr, *To jest biologia. Nauka o świecieżywionym*, Wydawnictwo Prószyński i S-ka, Warszawa 2002.

przez umieszczenie w nim przyrządów fizycznych pozwoliło wykazać w pełni błędy witalizmu.

Dzisiaj można mówić o kilku istotnych kierunkach badań fizjologicznych. Kontynuacją badań w zakresie elektrofizjologii były prace Alana L. Hodgkina i Andrew F. Huxleya wyjaśniające mechanizm powstawania i przemieszczania się sygnału nerwowego<sup>7</sup>. Zastosowali oni technikę *voltage-clamp* do śledzenia przepływu jonów przez kanały białkowe w różnych fazach potencjału czynnościowego. Drugim istotnym kierunkiem badań było odkrycie i analiza mechanizmu skurczu włókna mięśniowego (np. mechanizm ślizgowy Hugh Huxleya<sup>8</sup>). Nie można też pominąć bardzo szerokiego obszaru badań, jakim była analiza fazy jasnej fotosyntezy. W szczególności na uwagę zasługują tu prace dotyczące mechanizmu przenoszenia elektronu i kumulacji energii chemicznej w cząsteczkach ATP (teoria chemiosmotyczną Petera Mitchella<sup>9</sup>; mechanizm działania syntazy ATP opisany przez Paula Boyera<sup>10</sup>). Wymienione tu zagadnienia uznaje się do dnia dzisiejszego za najważniejsze problemy współczesnej biofizyki molekularnej.

W roku 1865 Gregor Mendel opisał swoje obserwacje na temat dziedziczenia cech. Uważa się niekiedy<sup>11</sup>, że był to moment odejścia biologii od fazy czysto opisowej. Cztery proste zasady sformułowane przez Mendla przyciągnęły do biologii wielu fizyków. Do grupy tej należał między innymi Max Dalbrück, który początkowo zajmował się astronomią i fizyką kwantową. Pod koniec lat 1930 zainteresował się jednak biologią i rozpoczął badania nad wirusami bakteryjnymi (bakteriofagami). Ze względu na trudną sytuację polityczną porzucił Niemcy i przeniósł się do Caltech (Pasadena, CA, USA), gdzie wspólnie z Emory L. Ellis opracował podstawowe procedury badawcze

---

<sup>7</sup>A.L. Hodgkin, A.F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve", *J. Physiol.* **117**, 500-544 (1952).

<sup>8</sup>H.E. Huxley, J. Hanson, "Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation", *Nature* **173**, 973-976 (1954).

<sup>9</sup>P. Mitchell, "Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism", *Nature* **191**, 144-148 (1961).

<sup>10</sup>P.D. Boyer, W.E. Kohlbrenner, w: *Energy Coupling in Photosynthesis* (Selman B. & Selman-Reiner S. eds.) Elsevier/ North Holland, 231-240 (1981).

<sup>11</sup>E. Kellenberger, "The evolution of molecular biology", *EMBO reports* **5**, 546-549 (2004).

w pracy nad bakteriofagami<sup>12</sup>. Podobnie uczynił Jean J. Weigle, który porzucił posadę profesora fizyki eksperymentalnej w Genewie i podjął pracę w grupie Delbrücka.

W latach 30. XX wieku zanotowano silny rozwój chemii. Celem nadrzędnym była wówczas synteza nowych cząsteczek organicznych. Wśród makrocząsteczek biologicznych dużym zainteresowaniem cieszyły się enzymy. Szybko rosła biblioteka poznanych białek i reakcji przez nie katalizowanych. Zagadka zapisu informacji o strukturze i cechach organizmu żywego była jednak bardzo frapująca. Uznano że DNA, jako polimer zbudowany tylko z czterech monomerów, jest układem zbyt prostym dla tak złożonego zapisu i szukano odpowiedzi w strukturze białek (polimer o wyższym stopniu złożoności, zbudowany z dwudziestu różnych monomerów). Wbrew tym tezom Erwin Schrödinger zasugerował, że informacja o organizmie może być zapisana w sposób bardzo prosty, bez użycia dużej ilości znaków – „*Dobrze uporządkowany układ atomów, wystarczająco wytrzymały, by zachować to uporządkowanie, wydaje się jedyną dającą się pomyśleć materialną strukturą umożliwiającą przemiany izomeryczne, i to strukturą wystarczająco pojemną, aby w niewielkiej objętości zawierała skomplikowany system „determinacji”*. Liczba składających się na nią atomów nie musi być wcale duża, by istniały nieograniczone niemal możliwości ich rozmaitych uporządkowań”<sup>13</sup>. Przełom w badaniach przyniosły dopiero prace Oswalda Avery’ego<sup>14</sup> oraz Alfreda Hershey’a i Marty Chase<sup>15</sup>, którzy wykazali zasadnicze znaczenie cząsteczki DNA w procesie dziedziczenia cech. Rozwiązanie przyniósł model cząsteczki

---

<sup>12</sup>E.L. Ellis, M. Delbrück, „The growth of bacteriophage”, *J.Gen.Physiol.* **22**, 365-384 (1939).

<sup>13</sup>E. Schrödinger, *What is life?* Cambridge University Press, Cambridge 1943; E. Schrödinger, *Czym jest życie?*, tłum. St. Amsterdamski, Wydawnictwo Prószyński i S-ka, Warszawa 1998, s. 76.

<sup>14</sup>O.T. Avery, C.M. MacLeod, M. McCarthy, „Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of *pneumococcal* types”, *J.Exp.Med.* **79**, 137-158 (1944).

<sup>15</sup>A.D. Hershey, M. Chase, „Independent functions of viral protein and nucleic acid in the growth of bacteriophage”, *J.Gen.Physiol.* **36**, 35-56 (1951).

DNA opracowany przez Jamesa Watsona i Francisa Cricka<sup>16</sup>. Jest to drugi moment, gdy fizyka wkroczyła w badania z zakresu biologii. Publikacja Watsona i Cricka otworzyła szeroką dyskusję na temat kodu genetycznego wśród wielu uczonych, w tym wśród fizyków teoretyków<sup>17</sup>. Kod genetyczny został ostatecznie odczytany na podstawie licznych eksperymentów biochemicznych prowadzonych w latach 1961 – 1966 przez grupę chemików skupionych wokół Marshalla Nirenberga<sup>18</sup>.

Na podstawie zbudowanego modelu F. Crick sformułował kilka lat później centralny dogmat biologii molekularnej<sup>19</sup>, który wskazywał na jedyny możliwy kierunek przepływu informacji w organizmie żywym:

$$\text{DNA} \rightarrow \text{RNA} \rightarrow \text{białko.}$$

Dość szybko dogmat ten został jednak istotnie zmodyfikowany, gdy odkryto mechanizm rozmnażania retrowirusów. Materiałem genetycznym retrowirusów jest bowiem RNA. Informacja zapisana w tych cząsteczkach jest „przepisywana” z RNA na DNA za pośrednictwem enzymu – odwrotnej transkryptazy<sup>20</sup>. W nowej postaci centralny dogmat wskazywał na przepływ informacji –

$$\text{DNA} \leftrightarrow \text{RNA} \rightarrow \text{białko.}$$

Równie ważnym kierunkiem badań w początkowym okresie rozwoju biologii molekularnej była analiza strukturalna białek. Ten nowy rozdział zapoczątkowali fizycy po drugiej wojnie światowej. Otwiera

---

<sup>16</sup>J.D. Watson, F.H.C. Crick, "Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid", *Nature* **171**, 737-738 (1953).

<sup>17</sup>Jednym z nich był znany fizyk George Gamow: "Possible relation between deoxyribonucleic acid and protein structure", *Nature* **173**, 318 (1954).

<sup>18</sup>M. Nirenberg, "Historical review: Deciphering the genetic code – a personal account", *Trends Biochem.Sci.* **29**, 46-54 (2004).

<sup>19</sup>F.H.C. Crick, w: *Symp.Soc.Exp.Biol. The Biological Replication of Macromolecules*, XII, 138 (1958).

<sup>20</sup>D. Baltimore, "Viral RNA-dependent DNA Polymerase: RNA-dependent DNA Polymerase in Virions of RNA Tumour Viruses", *Nature* **226**, 1209-1211 (1970); H.M. Temin, S. Mizutani, "Viral RNA-dependent DNA Polymerase: RNA-dependent DNA Polymerase in Virions of Rous Sarcoma Virus", *Nature* **226**, 1211-1213 (1970).

go wspomniana wcześniej książka Erwina Schrödingera *Czym jest życie?* Po zrzuceniu bomb atomowych na miasta Japonii wielu fizyków, biorących udział w ich konstrukcji, porzuciło swoje dotychczasowe zainteresowania, a lektura tej niewielkiej publikacji skłoniła ich do zajęcia się fizyką organizmów żywych. Ogromne znaczenie zyskały badania strukturalne. Prace z zakresu krystalografii białek zapoczątkowane przez Johna D. Bernala w latach trzydziestych XX wieku, kontynuowano w laboratorium Williama L. Bragga w Cambridge. Największymi osiągnięciami tego okresu są prace Max Perutza i Johna Kendrew, którzy przeprowadzili pierwszą pełną analizę strukturalną kryształów hemoglobiny<sup>21</sup> i mioglobiny<sup>22</sup>. Rozpoczęła się zupełnie nowa epoka w badaniach biologicznych. Analizowano strukturę kolejnych białek i fragmentów kwasów nukleinowych, by na podstawie uzyskanych informacji wnioskować o funkcji biologicznej makrocząsteczek i opisywać na poziomie molekularnym odpowiednie procesy fizjologiczne roślin i zwierząt. Poszukiwanie relacji struktura – funkcja stało się głównym motywem badań prowadzonych przy użyciu coraz bardziej rozbudowywanego warsztatu metod fizycznych.

### 2.1. METODY JEDNOCZĄSTECZKOWE

W krótkim czasie warsztat doświadczalny biologii molekularnej został bardzo rozbudowany. W szczególności wprowadzono do niego bardzo szeroki wachlarz metod spektroskopowych oraz rozbudowano przyrządy optyczne umożliwiające osiągnięcie coraz większej rozdzielczości. Przedmiotem analizy były nie tylko aspekty strukturalne (np. przemiany strukturalne i rozpoznawanie molekularne), ale także dynamika wewnętrzna makrocząsteczek biologicznych. Na podstawie uzyskiwanych wyników wnioskowano przede wszystkim o przebiegu reakcji chemicznych z udziałem makrocząsteczek.

---

<sup>21</sup>M.F. Perutz, M.G. Rossmann, A.F. Cullis, H. Muirhead, G. Will, A.C.T. North, "Structure of Haemoglobin: A Three — Dimensional Fourier Synthesis at 5.5 Å Resolution Obtained by X — Ray Analysis", *Nature* **185**, 416-422 (1960).

<sup>22</sup>J.C. Kendrew, R.E. Dickerson, B.E. Strandberg, R.G. Hart, D.R. Davis, D.C. Phillips, V.C. Shore, "Structure of Myoglobin: A Three — Dimensional Fourier Synthesis at 2 Å", *Nature* **185**, 422-427 (1960).



Pierwsze badania dotyczyły emisji fluorescencji. W roku 1966 zespół Rudolfa Riglera skonstruował mikrospektrograf fluorescencyjny<sup>23</sup>. Znalazł on zastosowanie w badaniach kwasów nukleinowych DNA i RNA. Kilka lat później Rigler zaproponował badania kinetyki reakcji chemicznej za pomocą fluorescencji. Skonstruował urządzenie rejestrujące zmianę światła fluorescencji po skoku temperatury (ang. *T jump studies*)<sup>24</sup>. Analizowano układ powracający do stanu równowagi. Mechanizmem relaksacji było rozpraszanie nadmiaru energii termicznej.

Pod koniec lat 1960 pojawiła się myśl, by badać kinetykę reakcji chemicznej nie przez analizę relaksacji chemicznej lecz przez rejestrację fluktuacji<sup>25</sup> w układzie chemicznym. Wiadomo było bowiem, że fluktuacje termiczne pojedynczych cząsteczek oraz korelacje tych fluktuacji, niosą ze sobą tę samą ilość informacji, co sztuczne przesuwanie stanu równowagi i analiza procesów relaksacji. W ten sposób technika badawcza nazywana dziś spektroskopią korelacji fluorescencji (FCS) została opracowana na początku lat 1970 w dwóch ośrodkach naukowych – w USA<sup>26</sup> oraz w Szwecji<sup>27</sup>. Spektroskopia FCS, po uzupełnieniu układu badawczego mikroskopem konfokalnym, otworzyła możliwość badania reakcji enzymatycznej z udziałem tylko jednej cząsteczki enzymu. Pierwsze prace w tej dziedzinie były zapowiedzią bardzo szybkiej i głębokiej przebudowy warsztatu doświadczalnego fizyki i przez to również biofizyki. Pojawiły się metody eksperymentalne umożliwiające badania dynamiki wewnętrznej pojedynczej cząsteczki oraz analizę jej oddziaływania z otoczeniem. Obecnie można wyróżnić trzy grupy doświadczeń: spektroskopię pojedynczej cząsteczki, me-

---

<sup>23</sup>R. Rigler, "Fluorescence and single molecule analysis in the cell biology", *Biochem.Biophys.Res.Comm.* **396**, 170-175 (2010).

<sup>24</sup>R. Rigler, R. Rabi, T. Jovin, "A temperature jump apparatus for fluorescence measurements", *Rev.Sci.Instrum.* **45**, 580 (1974).

<sup>25</sup>Fluktuacje – przypadkowe odchylenia parametrów układu od ich wartości średniej.

<sup>26</sup>D. Magde, E.L. Elson, W.W. Webb, "Thermodynamic fluctuation in a reacting system – measurement by fluorescence correlation spectroscopy", *Phys.Rev.Lett.* **29**, 705-711 (1972).

<sup>27</sup>M. Ehrenberg, R. Rigler, "Rotational brownian motion and fluorescence intensity fluctuations", *Chem.Phys.* **4**, 390-401 (1974).

tody manipulacyjne oraz badania przewodnictwa jonowego błony komórkowej (Tabela 1).

Doświadczenie	Rodzaj badań
Metody fluorescencyjne	
spektroskopia korelacji fluorescencji (FCS)	kinetyka reakcji enzymatycznej; procesy agregacji; oddziaływanie receptor – ligand; procesy denaturacji białek; analiza właściwości mikroreologicznych
FRET (ang. <i>Förster Resonance Energy Transfer</i> )	zmiany konformacyjne pojedynczej makrocząsteczki; procesy hydrolizy białek; procesy przyłączania ligandów
Metody manipulacyjne	
mikroskop sił atomowych (AFM)	mechaniczna denaturacja białek
pęsety optyczne (OT) i magnetyczne (MT)	dynamika motorów molekularnych; rozplatania podwójnej helisy DNA jako proces denaturacji lub jako wynik działania enzymów
Badanie przewodnictwa jonowego	
technika <i>patch-clamp</i>	przewodnictwo kanałów jonowych; analiza procesów endo- i egzocytozy

Tabela 1: Metody badania pojedynczej cząsteczki

Nowe metody badawcze zupełnie zmieniły obszar zainteresowań biofizyków. Wszystkie wcześniejsze doświadczenia dotyczące właściwości makrocząsteczek były prowadzone na ogromnej grupie obiektów liczącej co najmniej  $10^{20}$  elementów. Dane o parametrach molekularnych miały zatem zawsze postać wartości średniej. Nowe techniki umożliwiające badania pojedynczej cząsteczki dostarczają natomiast informacji o zakresie zmienności parametru oraz o prawdopodobień-

stwie, z jakim każda z wartości jest osiągnięta. W analizie zbioru makrocząsteczek ważne stały się takie pojęcia jak niejednorodność statyczna i niejednorodność dynamiczna<sup>28</sup>. Niejednorodność statyczna dotyczy podziału ogromnego zbioru makrocząsteczek na podzbiory zawierające molekuły aktywne oraz te, które na przykład utraciły swoją aktywność w wyniku denaturacji lub agregacji. Można zatem wybrać do badań tylko te, które biorą udział w analizowanym procesie. Niejednorodność dynamiczna ujawnia się natomiast w zbiorach makrocząsteczek zaangażowanych w procesy wolne w stosunku do czasu potrzebnego na rejestrację sygnału w doświadczeniu. W szczególności, można wówczas obserwować procesy wieloetapowe, analizować stany pośrednie układów molekularnych wcześniej zupełnie niewidoczne w danych eksperymentalnych.

W badaniach prowadzonych za pomocą nowego warsztatu doświadczalnego zauważono, że procesy molekularne zachodzące w organizmie żywym mają charakter procesów losowych (stochastycznych). Widać to bardzo dobrze nie tylko na przykładzie reakcji enzymatycznych, ale również na przykładzie działania motorów molekularnych<sup>29</sup>. Opis teoretyczny obserwowanych zjawisk jak do tej pory opiera się na znanej wcześniej teorii procesów stochastycznych. Warsztat metod teoretycznych ulegnie jednak prawdopodobnie znacznemu poszerzeniu. W ten sposób badania fizyczne biologicznych układów molekularnych stają się coraz bardziej polem analiz fizycznych, a nie biologicznych.

## 2.2. GENOMIKA, PROTEOMIKA I INNE

Mniej więcej w tym samym okresie otwierają się zupełnie nowe kierunki badań biologii molekularnej. Wspomniany na wstępie projekt poznania genomu ludzkiego otwiera nieoczekiwanie nowy nurt badań w biologii molekularnej. Wiele placówek naukowych na całym świecie

---

<sup>28</sup>A.N. Kapanidis, T. Strick, "Biology, one molecule at a time", *TIBS* **34**, 234-243 (2009).

<sup>29</sup>Motor molekularne (biologiczne) – makrocząsteczki zaangażowane w przetwarzanie energii chemicznej na mechaniczną.

cie podjęło pracę nie tylko nad badaniem struktury ludzkiego DNA, ale przede wszystkim nad opracowaniem odpowiednich, ulepszonych metod sekwencjonowania, które zapewniłyby sprawną realizację projektu. Prowadzono równoległe prace nad sekwencjonowaniem genomów myszy domowej (*Mus musculus*)<sup>30</sup> i muszki owocowej (*Drosophila melanogaster*)<sup>31</sup> oraz bakterii (*Escherichia coli*)<sup>32</sup>. W kwietniu 2001 ogłoszono informację o odczytaniu sekwencji DNA człowieka<sup>33</sup>. Owocem prowadzonych na szeroką skalę prac były ogromne bazy danych o strukturze DNA. Pojawiła się nowa gałąź badań, którą nazwano genomiką. Bardzo szybko zauważono jednak, że oprócz danych o genach należy też śledzić informacje o ich produktach (zajmuje się tym dział nauki — proteomika), o szlakach metabolicznych (metabolomika), o procesach transkrypcji sekwencji DNA (transkryptomika) itp.

Genomika jest obecnie jednym z działów genetyki. Stanowi również jeden z filarów bioinformatyki. Zakres problemów, jakimi zajmuje się ta dziedzina badań obejmuje sekwencjonowanie całych genomów poszczególnych organizmów, mapowanie genów oraz analizę oddziaływań pomiędzy genami (heterozja, plejotropia, epistaza). W efekcie intensywnego rozwoju badań w wymienionych obszarach wyłoniły się szczególne kierunki genomiki. Poznanie struktury pierwszorzędowej genów zostało zakwalifikowane jako genomika strukturalna. Oddziaływaniem między genami zajmuje się genomika funkcjonalna. Prowadzone badania dotyczą tak ważnych procesów jak transkrypcja, translacja i modyfikacje cząsteczek mRNA oraz białek. Genomika teoretyczna obejmuje poszukiwania ogólnych praw rządzących genami. Natomiast genomika porównawcza i genomika indywidualnych różnic

---

<sup>30</sup>C.M. Wade, E.J. Kulbokas, A.W. Kirby, M.C. Zody, J.C. Mullikin, E.S. Lander, K. Lindbal-Toh, M.J. Daly, "The mosaic structure of variation in the laboratory mouse genome", *Nature* **420**, 574-578 (2002).

<sup>31</sup>M.D. Adams i in., "The genome sequence of *Drosophila melanogaster*", *Science* **287**, 2185-2195 (2000).

<sup>32</sup>F.R. Blattner i in., "The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12", *Science* **277**, 1453-1462 (1997).

<sup>33</sup>J.C. Venter i in., "The sequence of the human genome", *Science* **291**, 1304-1351 (2001).

obejmuje zagadnienia ewolucji genów oraz ich osobniczego zróżnicowania, także w obrębie jednego gatunku.

Istotniejsze stało się jednak dociekanie o strukturze białek zakodowanych w poszczególnych genach. Ogół białek syntetyzowanych i funkcjonujących w organizmie nazwano proteomem, natomiast dział nauki, jaki zajmuje się analizą proteomu, nazwano proteomiką. Pojęcie to zostało wprowadzone w 1997 roku przez analogię do określenia genomika. Obecnie nie jest ono zawężane jedynie do analizy proteomu, ale odnosi się również do badania form izomorficznych i modyfikowanych poszczególnych białek. Podobnie, jak w przypadku genomiki, wyróżnia się w ramach proteomiki szczegółowe kierunki badań: proteomikę strukturalną (badania struktury przestrzennej białek) oraz proteomikę kliniczną (analiza oddziaływania białek z potencjalnymi lekami oraz diagnostyka medyczna oparta na analizie składu białkowego komórek i tkanek).

Bardzo duże znaczenie wśród nowych dziedzin biologii mają metabolomika i metabonomika<sup>34</sup>. Obie „posługują się” podobnym warsztatem doświadczalnym, na który składają się głównie chromatografia gazowa, spektrometria masowa oraz spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego. Metabolomika zajmuje się analizą układów biologicznych przez charakterystykę i analizę ilościową wszystkich metabolitów znajdujących się w organizmie lub w jednej z tkanek. Celem badań w zakresie metabonomiki jest natomiast analiza całkowitej odpowiedzi organizmu (analiza zmian metabolizmu zachodzących w czasie w całym organizmie) na bodźce biologiczne lub zmiany genetyczne. W perspektywie ten kierunek badań (określany w literaturze angielskojęzycznej jako *metabolome-wide associated studies* – MWA) zmierza do określenia korelacji pomiędzy profilami metabolicznymi, a ryzykiem zachorowań poszczególnych organizmów i populacji.

Nowy paradygmat nie ominął też fizjologii. Trwają prace nad realizacją międzynarodowego projektu badawczego *Physiome Project*<sup>35</sup>. Zmierzają one do konstrukcji modeli wzajemnie zależnych, dostarcza-

---

<sup>34</sup>J.K. Nicholson, J.C. Lindon, "Metabonomics", *Nature* **455**, 1054-1056 (2008).

<sup>35</sup>P.J. Hunter, P. Nielsen, "A strategy for integrative computational physiology", *Physiology* **20**, 316-325 (2005).

jących poprawnych rozwiązań na różnych poziomach złożoności, opisujących działanie niektórych organów (serce) lub układów (układ trawienny, układ mięśniowo-szkieletowy) w organizmie człowieka.

### **3. PONOWNE ROZDZIELENIE SIĘ FIZYKI I BIOLOGII**

Opisane wyżej kierunki badawcze w bardzo istotny sposób przyczyniły się do rozwoju dwóch zupełnie odrębnych dziedzin nauki. W zakresie fizyki, dzięki wzbogaceniu warsztatu fizyki molekularnej o metody badania pojedynczych cząsteczek, doszło do szybkiego rozwoju nanotechnologii. Natomiast znaczny postęp w gromadzeniu ogromnych baz danych dotyczących między innymi genomu i proteomu otworzył nowe spojrzenie na holistyczny opis organizmów żywych – powstała biologia systemowa.

#### **3.1. NANOTECHNOLOGIA**

Nanotechnologia obejmuje badania podstawowe i prace zmierzające do rozwoju technologii materiałów na poziomie atomowym, molekularnym i makromolekularnym, w skali długości  $1 \div 100$  nm (w skali „nano”)<sup>36</sup>. Celem tych prac jest uzyskanie wiedzy o zjawiskach fizycznych i chemicznych zachodzących w takiej właśnie skali oraz rozpoznanie możliwości tworzenia nowych układów molekularnych przydatnych technicznie. W skali „nano” istotne stają się oddziaływania pomiędzy pojedynczymi atomami lub cząsteczkami prowadzące do zjawisk, które ogólnie można określić jako „funkcjonowanie”.

Nanotechnologia pojawiła się jako naturalna konsekwencja procesu miniaturyzacji, gdy urządzenia o rozmiarach milimetrów (np. lampy elektroniczne) zastąpiono układami o wymiarach rzędu mikrometrów (np. układy scalone). Konsekwencją realizacji takiego programu było zatem pojawienie się układów o rozmiarach nanometrów (np. kropki kwantowe). Można przyjąć, że nanotechnologia pojawiła się jako nowy, bardzo szeroki dział nauki w latach 80. XX wieku. W tym okre-

---

<sup>36</sup>G.L. Hornyak, J. Dutta, H.F. Tibbals, A.K. Rao, *Introduction to nanoscience*, CRC Press, Taylor & Francis Group 2008.

sie bowiem powstały najważniejsze urządzenia warsztatu doświadczalnego nanotechnologii — skaningowy mikroskop tunelowy (1982) i mikroskop sił atomowych (1986)<sup>37</sup>. Za początek nanotechnologii uważa się jednak datę 29 grudnia 1959 roku, gdy na spotkaniu członków Amerykańskiego Towarzystwa Fizycznego Richard Feynman wygłosił referat *There's Plenty of Room at the Bottom*<sup>38</sup> (*Tam na dole jest dużo miejsca*). Nawiązał w nim do ówczesnych pytań stawianych przed biologami i pokazał, że odpowiedzi na nie powinny stać się obszarem zainteresowania fizyków. Podstawową tezę swojego referatu wygłosił już na początku, mówiąc: „*To, co chciałbym omówić, to problem manipulowania i kontrolowania procesów w małej skali*”. Inspiracją do tych rozważań były dla Feynmana wyniki badań nad strukturą DNA oraz nad zapisem informacji genetycznej w tej makrocząsteczce. Zwracał w szczególności uwagę, iż „*biologia to nie tylko zapis informacji, to przede wszystkim działanie z tego zapisu wynikające. Układy biologiczne są niezmiernie małe. Wiele spośród komórek jest niezwykle drobnych, ale bardzo aktywnych – produkują najróżniejsze substancje, poruszają się w określonych kierunkach, robią wspaniałe rzeczy – a wszystko to w tak małej skali. Dodatkowo przechowują informację*”<sup>39</sup>. Układy biologiczne były inspiracją także dla drugiego z prekursorów nanotechnologii – Erica Drexlera<sup>40</sup>.

Wkrótce makrocząsteczki biologiczne stały się nie tylko pierwowzorem, ale też przedmiotem analizy w ramach nowej dziedziny. W pierwszej połowie lat 1980 rozwinął się nowy kierunek badań – nanotechnologia strukturalna DNA<sup>41</sup>. Początkowo próbowano konstruować dobrze zdefiniowane klatki molekularne o rozmiarach „nano”, w których można by było umocować inne cząsteczki i poddawać je

---

<sup>37</sup>G. Binnig, C.F. Quate, Ch. Gerber, "Atomic Force Microscope", *Phys.Rev.Lett.* 56, 930-933 (1986).

<sup>38</sup>R.P. Feynman, "There's Plenty of Room at the Bottom", *Caltech Eng.Sci.*, 23(5), 22-36 (1960).

<sup>39</sup>Tłum. fragmentów – GŚ.

<sup>40</sup>E. Regis, *Nano!* Little/Brown 1995; *Nanotechnologia*, tłum. M.Prywata, Wydawnictwo Prószyński i S-ka, Warszawa 2001.

<sup>41</sup>N.C. Seeman, "An overview of structural DNA nanotechnology", *Mol.Biotechnol.* 37, 246-257 (2007).

szczegółowej analizie, jak w strukturze krystalicznej. Konstruuje się także bardziej złożone układy dwu- i trójwymiarowe. Mają one zastosowanie w budowie procesorów opartych na DNA, wykorzystywanych do rozwiązywania niektórych zagadnień matematycznych. Struktury molekularne wykonane z fragmentów podwójnej helisy DNA mają również zastosowanie jako układy sensoryczne, w których wykorzystuje się przemiany strukturalne podwójnej helisy pod wpływem takich czynników jak temperatura czy wartość pH środowiska.

### 3.2. BIOLOGIA SYSTEMOWA

Czy biologia systemowa jest działem biologii, czy też fizyki? Czy może leży na pograniczu tych nauk? Biologia systemowa, która opiera się na możliwie najszerszej analizie komputerowej ogromnych baz danych o genomach, proteomach, itp., jest niewątpliwie działem biologii. Można ją zdefiniować jako naukę o funkcjonowaniu makrocząsteczek w układach systemowych<sup>42</sup>. Określa się niekiedy biologię systemową jako realizację marzenia Claude'a Bernarda o stworzeniu biologii matematycznej<sup>43</sup>. Jest realizacją postulatu o wprowadzeniu matematyki do konstruowania teorii biologicznej.

Do grona prekursorów nowego paradygmatu zalicza się Claude'a Bernarda, Norberta Wienera i Erwina Schrödingera<sup>44</sup>. Claude Bernard był jednym z największych fizjologów francuskich, pionierem współczesnej fizjologii eksperymentalnej. W swoich pracach opisywał między innymi funkcjonowanie trzustki oraz procesy przetwarzania glukozy w wątrobie. Zajmował się również zagadnieniami neurofizjologii i toksykologii. Był zdecydowanym przeciwnikiem witalizmu oraz redukcjonizmu chemicznego. Twierdził, iż cząsteczki chemiczne są

---

<sup>42</sup>V. Saks, C. Monge, R. Guzun, "Philosophical basis and some historical aspects of systems biology: from Hegel to Noble – applications for bioenergetic research", *Int.J.Mol.Sci.* **10**, 1161-1192 (2009).

<sup>43</sup>D. Noble, "Biophysics and systems biology", *Phil.Trans.R.Soc.* **A368** 1125-1139 (2010).

<sup>44</sup>V. Saks, C. Monge, R. Guzun, "Philosophical basis and some historical aspects of systems biology: from Hegel to Noble – applications for bioenergetic research", *Int.J.Mol.Sci.* **10**, 1161-1192 (2009).



jedynie biernymi elementami procesów fizjologicznych w organizmie żywym<sup>45</sup>. Za najważniejsze osiągnięcie Bernarda uważa się sformułowaną przez niego tezę o równowadze wewnętrznej organizmu (homeostazie). Według Bernarda stabilność środowiska wewnętrznego jest warunkiem swobodnego i niezależnego życia. Organizm osiąga stan homeostazy dzięki odpowiednio wykształconym systemom kontrolnym. Poszczególne cząsteczki chemiczne nie pełnią innej funkcji ani też nie posiadają innych właściwości niż te, które ujawniłyby się w układach nieożywionych. To raczej ich pełen *ensemble* jest zdolny do kontrolowania i stabilizacji środowiska wewnętrznego organizmu. Ze względu na takie poglądy zalicza się Bernarda do grona prekursorów podejścia holistycznego. Jednocześnie wiadomo, że Bernard starał się wprowadzić do opisu procesów fizjologicznych język matematyki. Uważał, że znalezienie opisu matematycznego dla zjawisk zachodzących w przyrodzie powinno być celem wszystkich nauk przyrodniczych, a zatem także biologii i medycyny. Z drugiej strony zdawał sobie jednak sprawę, że wprowadzenie matematyki musi być poprzedzone uzyskaniem wystarczająco obszernego zbioru faktów doświadczalnych.

Drugim, bardzo ważnym przyczynkiem do wykształcenia się nowego paradygmatu było powstanie nauki o sterowaniu – cybernetyki. Za twórcę cybernetyki uważa się amerykańskiego matematyka Norberta Wienera. Z wykształcenia filozof, podczas pobytu w Cambridge, pozostając pod wpływem Bertranda Russella i G.H.Hardy'ego, zaczął pogłębiać swoją wiedzę matematyczną<sup>46</sup>. Szybko doszedł do wniosku, że matematyka nie może ignorować otaczającego ją świata innych dziedzin nauki i techniki. W opinii wielu największym osiągnięciem Wienera jest jego wkład w powstanie cybernetyki. Głównym przedmiotem rozważań było wówczas zjawisko sprzężenia zwrotnego w układach niestabilnych.

Wkład Erwina Schrödingera w rozwój biologii systemowej stanowi jego znane dzieło, wcześniej już cytowane, *Czym jest życie?*. Przedsta-

---

<sup>45</sup>D. Noble, "Claude Bernard, the first systems biologist, and the future of physiology", *Exp. Physiol.* **93**, 16-26 (2008).

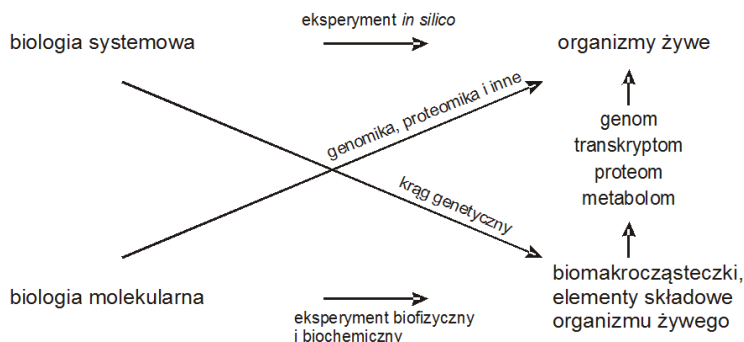
<sup>46</sup>D. Jerison, D. Stroock, "Norbert Wiener", *Notices of the AMS* **42**, 430-438 (1995).

wia ono spojrzenie fizyka na organizm żywy. Oprócz rozważań dotyczących dziedziczności, Schrödinger opisuje organizm jako zbiór atomów i cząsteczek tworzących układ termodynamiczny. Jest to otwarty układ, pozostający w stałym kontakcie (polegającym na wymianie energii i materii) ze swoim otoczeniem. Dowolny, nieożywiony zbiór cząsteczek, jako układ termodynamiczny, zawsze jednak dąży do uzyskania stanu pełnej równowagi i w stosunkowo krótkim czasie zamierają wszelkie procesy w nim zachodzące. Organizm żywy zachowuje natomiast stan wysokiego uporządkowania<sup>47</sup> w aspekcie strukturalnym i funkcjonalnym dzięki procesom metabolizmu. Dzisiaj powiedzielibyśmy, że metabolizm zapewnia organizmowi stały dopływ energii umożliwiający zachowanie stanu dalekiego od równowagi.

Według ujęcia prezentowanego w pierwszej części pracy podejście holistyczne mieści się w schemacie przedstawionym na rysunku 2. Biologia systemowa jest tu przedstawiona jako ogólny zbiór teorii, twierdzeń i hipotez dostarczających wyjaśnień odnoszących się do organizmów żywych. Głównym narzędziem badawczym biologii systemowej jest eksperyment komputerowy. Pojawiają się zbiory pośrednie pomiędzy zbiorem biomakrocząsteczek a całym organizmem (np. genom, transkryptom, proteom). Biologia molekularna za pomocą eksperymentu biofizycznego i biochemicznego stara się nadal opisać elementy składowe organizmu. Sięga jednak wyżej, wykorzystując nowe podejście oparte na tzw. kręgach genetycznych. Przyjmuje się bowiem, że określone funkcje życiowe komórki mogą być postrzegane jako skoordynowane funkcje biologiczne produktów ekspresji określonej grupy genów. W biologii systemowej sięga się natomiast do poziomu molekularnego, by odnaleźć mechanizmy molekularne rządzące procesami biologicznymi na możliwie jak najwyższym poziomie złożoności organizmu. Rozwijane są w tym celu nowe kierunki badań, tzw. „omiki” (np. genomika, transkryptomika, proteomika).

---

<sup>47</sup>W tym przypadku rozumiany jako stan daleki od równowagi.

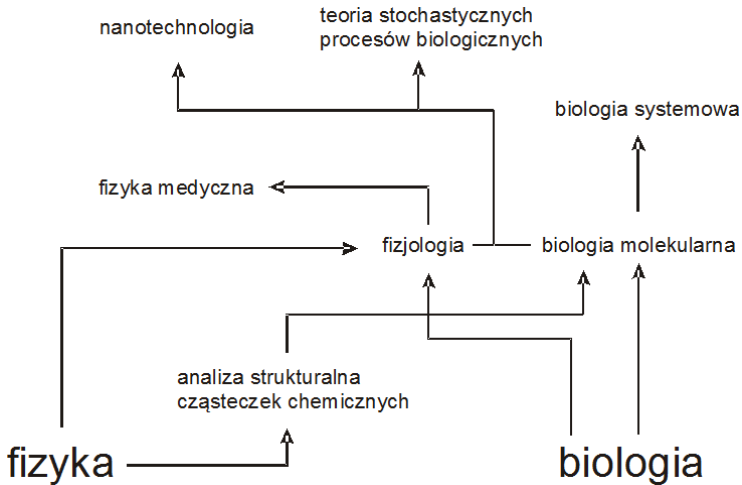


Rysunek 2: Schemat obrazujący kierunki i przedmiot badań w biologii po przyjęciu podejścia holistycznego.

#### 4. PODSUMOWANIE

Konsekwencją powstania nowych dziedzin nauki – nanotechnologii i biologii systemowej – jest zupełnie nowy obraz pogranicza fizyki i biologii. Już nie można mówić o istnieniu jednej dziedziny nauki nazywanej do tej pory biofizyką. Skupiała ona wszystkie kierunki badań, w których przedmiotem analizy był organizm żywy lub tworzące go makrocząsteczki i metabolity, a podstawowym narzędziem badań – warsztat fizyki doświadczalnej. Doszło do ponownego rozdzielenia dziedzin fizyki i biologii. Ilustruje to schemat przedstawiony na rysunku 3. W zakresie badań fizycznych procesów fizjologicznych obserwuje się dwa kierunki badań. Szereg zagadnień fizjologii zyskało szczegółowe wyjaśnienia na poziomie molekularnym, które można też zaliczyć do osiągnięć biologii molekularnej. Pozostało jednak podejście szersze, obejmujące badania całych organizmów lub tylko poszczególnych organów. Ten kierunek nosi obecnie nazwę fizyki medycznej. Badania fizyczne, które stały się podstawą biologii molekularnej rozwinęły się obecnie daleko poza aspekt strukturalny i dały początek nowej dziedzinie – nanotechnologii. Rozwija się też teoria fizyczna, która ma wyjaśnić procesy molekularne zachodzące w organizmach żywych. Początek tych badań i ich najważniejszy kierunek to teoria układów pozostających w stanach dalekich od równowagi. Obecnie pracom tym

można chyba nadać ogólną nazwę teorii stochastycznych procesów biologicznych. W biologii, po trwającym około pół wieku okresie badań w zakresie biologii molekularnej, gdy dominował zaczerpnięty z fizyki paradygmat redukcjonistyczny, wykształciła nowe podejście holistyczne ogólnie nazywane biologią systemową.



Rysunek 3: Schemat obrazujący współczesne pogranicze fizyki i biologii.

### **SUMMARY**

#### ***THE PRESENT SCIENTIFIC REVOLUTION ON THE BORDERLINE BETWEEN PHYSICS AND BIOLOGY***

At the end of the 20<sup>th</sup> century, substantial changes in the paradigms of molecular physics and biology occurred. They have brought two new and entirely independent, fields of scientific research – nanotechnology and systems biology. Thanks to these disciplines, a new paradigm was born opening a new way of research in biology. It enables a holistic treatment of living organisms. As a consequence of these changes, an entirely new picture of the interface between physics and biology emerges.