KOSMOS
PROBLEMY NAUK BIOLOGICZNYCH

Tom 52, 2003
Numer 2-3 (259-260)
Strony 137–148

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika

STANISŁAW PRZESTALSKI i JERZY HŁADYSZOWSKI
Katedra Fizyki i Biofizyki
Akademia Rolnicza we Wrocławiu
Norwida 25, 50-375 Wroclaw
e-mail: biophys@ozi.ar.wroc.pl

SIŁY W ŻYWEJ KOMÓRCE

WSTĘP

W żywych organizmach, na wszelkich poziomach ich organizacji, działają różne siły. Ich znaczenie nie zawsze jest dostrzegane, czy też doceniane, poza szczególnymi przypadkami takich sił, jakie występują np. w układzie kostnym człowieka (co ma m. in. oczywiste znaczenie dla ortopedii i wychowania fizycznego), czy też sił grawitacyjnych, elektrycznych i magnetycznych w ich działaniu na organizmy wyższe, choć nie tylko (m. in. FRANGOS 1993, DAVIDOVITS 2001, EDMONTS 2001, PRZESTALSKI 2001). W znacznie skromniejszym stopniu rozpatruje się znaczenie sił na poziomie komórkowym i subkomórkowym. W przedstawionym opracowaniu została zwrócona uwaga na efekty działania sił właśnie na poziomie komórkowym, ze szczególnym podkreśleniem poziomu błon komórkowych. Problem ten, bardzo obszerny, został ograniczony do kilku zagadnień. Poza ogólnymi uwagami na temat sił, wskazujemy na udział sił w samoorganizacji struktur membranowych, na siły, jakie występują między błoną i cząstkami zewnętrznymi, na siły występujące w oddziaływaniach „komórka–komórka" i na siły w silnikach molekularnych.

SIŁY

Vis vitalis, czyli siła życiowa oznacza siłę niematerialną (albo nadprzyrodzoną), która pobudza wszystkie procesy zachodzące w żywych organizmach. Pojęcie to było uznawane do początku XIX w., a obecnie nie jest z reguły akceptowane.

Nie zajmując się problemami witalizmu i neowitalizmu, poglądami mechanistycznymi i redukcjonistycznymi, związkami między biologią a fizyką i chemią pragniemy zauważyć, że w układach biologicznych działają jednak siły, które są odpowiedzialne za wszelkie procesy, jakie zachodzą w żywych organizmach. Siła w fizyce i tym samym we wszelkich naukach przyrodniczych jest pojęciem wyraźnie określonym; znajduje się ono w każdym podręczniku fizyki, w przeróżnych monografiach oraz opracowaniach mniej lub bardziej przeglądowych (np. STRZAŁKOWSKI 1996). Wiemy, że źródłem siły jest ciało materialne. Natomiast samej siły ani nie widzimy, ani nie możemy jej dotknąć. I w tym sensie pojęcie siły, kiedy nie była ona jeszcze zdefiniowana, mogło się wydawać czymś niematerialnym. Siłę poznajemy po skut-

Praca ta powstała na kanwie wykładu inauguracyjnego przedstawionego na Ogólnopolskiej Konferencji Biologii Komórki 23.09.02 we Wrocławiu

Praca częściowo finansowana przez grant Komitetu Badań Naukowych Nr. 6 PO4G O19 21.

kach jej działania: siła może odkształcić ciało, względnie może zmienić jego ruch (i tylko tyle i – zależy to od punktu widzenia – aż tyle). Siły wywierają swoje działania poprzez pola tych sił. Pola charakteryzują się energią, przy czym nośnikami tych sił są odpowiednie kwanty. Z tych dwóch względów i w tym sensie mamy prawo traktować siłę jako czynnik materialny. Co nie zmienia faktu, że procesy życiowe są nierozerwalnie związane z działaniem sił i wobec tego możemy mówić o siłach występujących w żywych organizmach (a nie o sile życiowej, który to termin brzmi wprawdzie bardzo atrakcyjnie, ale *vis vitalis* nie jest jednak siłą w znaczeniu powszechnie uznanej definicji siły; można natomiast zastanawiać się nad pochodzeniem siły w ogólności, co jednak nie jest przedmiotem tego opracowania.).

W przyrodzie występują 4 rodzaje sił (oddziaływań) podstawowych, albo fundamentalnych. Należą do nich siły grawitacyjne, elektromagnetyczne (które, niezależnie od udziału w innych zjawiskach, występują również w znakomitej większości układów biologicznych), słabe jądrowe i mocne jądrowe. Nie wnikając w problematykę unifikacji sił podstawowych, a więc w problematykę małej unifikacji (która ujednolica opis siły elektromagnetycznej i słabej siły jądrowej), ani w problematykę Wielkiej Unifikacji, czyli Teorię Wszystkiego, zwaną też Teorią Ostateczną, która ma sprowadzić wszystkie siły podstawowe do jednej siły uniwersalnej, pozostańmy przy rozsądnym podziale na 4 wymienione siły podstawowe. Wszelkie inne siły, jakie występują w przyrodzie (np. siły sprężyste, siły tarcia, siły lepkości, siły międzymolekularne itd.) można sprowadzić do jednej z tych czterech sił podstawowych, względnie do ich kombinacji.

Klasyczna mechanika newtonowska jest ograniczona do opisu zachowania się ciał makroskopowych, które poruszają się z prędkościami odpowiednio małymi w porównaniu z prędkością światła. Zachowanie się ciał dostatecznie małych opisuje mechanika kwantowa, a ruch ciał o prędkościach bliskich prędkości światła – szczególna teoria względności Einsteina. Powstaje więc istotne dla biologii pytanie, czy siły występujące w niej, np. w biologii komórki, można przedstawić w sposób klasyczny, czy też należy w tym celu zaangażować mechanikę kwantową i szczególną teorię względności. Zauważmy więc, że w bardzo przybliżony sposób możemy przyjąć, że granicznym rozmiarem liniowym ciał jest 1 nm: ciała mniejsze od 1 nm będą należały do mikroświata opisywanego z pomocą mechaniki kwantowej, a ciała większe będą opisywane z pomocą newtonowskiej mechaniki klasycznej. W celu zorientowania się w przybliżonych rozmiarach różnych ciał zwróćmy uwagę na Tabelę 1, która zawiera odpowiednie przykłady. Wynika z niej,

Tabela 1. Rozmiary liniowe różnych obiektów z dokładnością do rzędu wielkości (w nm)

Elektron	10^{-6}
Atom wodoru	10^{-1}
Cząsteczka cukru	10^{0}
Błona komórkowa (grubość)	10
Cząsteczka kolagenu (długość–szerokość)	10^{0}–10^{2}
Żywe komórki (w większości)	10^{3}–10^{5}
Mysz	10^{8} (10 cm)

że rozmiary liniowe cząsteczki cukru mogą w przybliżeniu stanowić granicę między mikroświatem i makroświatem. Nawet duże cząsteczki, mianowicie duże cząsteczki białek, można ze względu na rozmiary zaliczyć do świata makroskopowego. Cząsteczki białek mają oczywiście bardzo różne rozmiary, np. cząsteczka kolagenu ma długość około 300 nm, a średnicę przekroju poprzecznego – około 1,5 nm. Długość cząsteczek lipidowych wynosi około 3 nm. Te proste informacje wskazują, że – o dziwo – liczne obiekty biologiczne, takie jak żywe komórki (a tym bardziej układy wielokomórkowe), mogą być traktowane w sposób klasyczny. Jak widzimy zresztą, również układy subkomórkowe, a nawet duże cząsteczki poddają się opisowi klasycznemu. Niekiedy dla układów, których rozmiary są większe od mikroskopowych (atomowych), a mniejsze od makroskopowych (widocznych gołym okiem) stosujemy termin „mezofaza" (a więc faza pośrednia). Mezofazy możemy badać metodami klasycznymi. Oczywiście prędkości, z jakimi poruszają się obiekty biologiczne (i ich fragmenty) są zwykle znikome w porównaniu z prędkością światła. Wynika stąd, że do opisu rozważanych przez nas układów wystarczy na ogół znajomość II zasady dynamiki Newtona. Podkreślenie znaczenia fizyki klasycznej w biologii nie ma na celu pomniejszania znaczenia w biologii sił, które występują w mikroświecie.

Zauważmy, że np. siły kowalencyjnego wiązania chemicznego są również siłami czysto fizycznymi. Przy ich określaniu konieczne jest jednak uwzględnienie mechaniki kwantowej, a nie mechaniki klasycznej; określanie sił na tym poziomie jest zresztą sprawą złożoną i najczęściej rozważa się nie siły, lecz energie oddziaływań.

Niekiedy zresztą nawet obiekty o liniowych rozmiarach mniejszych od 1 nm można traktować w kategoriach fizyki klasycznej. Postępowanie takie jest dozwolone wtedy, kiedy energia $h\nu$ kwantu wzbudzeń w układzie jest mniejsza od energii kT (gdzie h jest stałą Plancka, ν — częstością drgań, k — stałą Boltzmanna, T — temperaturą bezwzględną), a istota zastosowanego przybliżenia klasycznego polega na zaniedbaniu ruchów trwających krócej niż h/kT; oczywiście stosowność tego przybliżenia zależy od opisywanego układu.

W tym opracowaniu będzie mowa o siłach, które podlegają II zasadzie dynamiki Newtona i którą mierzy się w niutonach. Wymaga to podkreślenia dlatego, że często można się spotkać, niekiedy nawet w poważnych pracach i monografiach (których autorami nie są fizycy), z dość niefrasobliwym podejściem do pojęcia siły. Autorzy tych opracowań pisząc o siłach mają często na myśli nie siłę, lecz np. energię w ogóle, albo energię swobodną, albo bodziec termodynamiczny; podobnie niefrasobliwie podchodzą do jednostek miary (podając np. wartości siły w jednostkach energii lub ciśnienia). A należy zauważyć, że podejście do rozpatrywanego problemu różni się znacząco w zależności od tego, czy problem atakujemy w sposób energetyczny, czy też dynamiczny. Podejście energetyczne, ogromnie użyteczne i którego znaczenia nie można przecenić, ma również taką zaletę praktyczną, że rachunki, w których występuje energia są prostsze, ponieważ energia jest wielkością skalarną. Siła jest wielkością wektorową i wobec tego w ogólności rachunki są bardziej złożone, ale też dzięki znajomości siły możemy poznać kierunek działania tego czynnika, czego w przypadku energii osiągnąć nie możemy.

I wreszcie należy zauważyć, że znajomość sił działających w rozważanym układzie umożliwia (co najmniej potencjalnie) wyjaśnienie niezliczonych procesów, w szczególności procesów zachodzących w biologii komórki. Należą do nich m. in. samoorganizacja struktur komórkowych, ruchy komórek, ich fuzja i wiele innych.

SAMOORGANIZACJA STRUKTUR KOMÓRKOWYCH

Cząsteczkowe układy samoorganizujące się, czyli tworzące się spontanicznie, charakteryzują się tym, że powstają, podobnie jak wszelkie struktury, dzięki siłom, jednakże nie dzięki siłom zewnętrznym, lecz wyłącznie dzięki siłom wewnętrznym układu. Gdyby żadne siły między cząsteczkami nie działały, to roztwór, np. roztwór wodny takich cząsteczek, zachowywałby się podobnie jak gaz doskonały: cząsteczki rozpuszczone poruszałyby się chaotycznie ruchem termicznym, zderzałyby się ze sobą i nic by z tego nie wynikało. W rzeczywistości między cząsteczkami działają siły, dzięki czemu są one zdolne do samorzutnego tworzenia zorganizowanych układów supramolekularnych, w tym błon żywych komórek i błon ich organelli. Błony te powstają dzięki samoorganizacji odpowiednich (wydłużonych i elastycznych) cząsteczek amfifilowych w ośrodku wodnym. Można je traktować jako liotropowe ciekłe kryształy (np. ADAMCZYK 1983). Przyjmuje się (ISRAELACHVILI 1992) że siłami, które są odpowiedzialne za powstawanie tych struktur są: siły van der Waalsa, siły wiązania wodorowego, siły hydrofobowe i siły elektrostatyczne (z reguły ekranowane).

Wszystkie te siły powstają dlatego, że przy wzajemnym zbliżaniu się atomów lub cząsteczek następuje pewna zmiana ich struktur elektronowych, dająca wypadkowe słabe oddziaływanie elektromagnetyczne. Wszystkie wymienione wyżej siły w taki, czy inny sposób są związane z (podstawowym) oddziaływaniem elektromagnetycznym.

Na siły van der Waalsa składają się siły orientacyjne (siły między 2 trwałymi dipolami cząsteczkowymi), siły indukcyjne (kiedy to tylko jedna z dwóch cząsteczek jest trwałym dipolem) i siły dyspersyjne (kiedy to żadna z obydwu cząsteczek nie ma trwałych właściwości dipolowych). Wspólną nazwą tych wszystkich sił jest „siła van der Waalsa". Cząsteczki traktujemy jak oscylatory harmoniczne o właściwych dla siebie częstościach drgań. W próżni siły van der Waalsa zawsze działają przyciągająco (poza bardzo małymi odległościami, poniżej 1 nm,

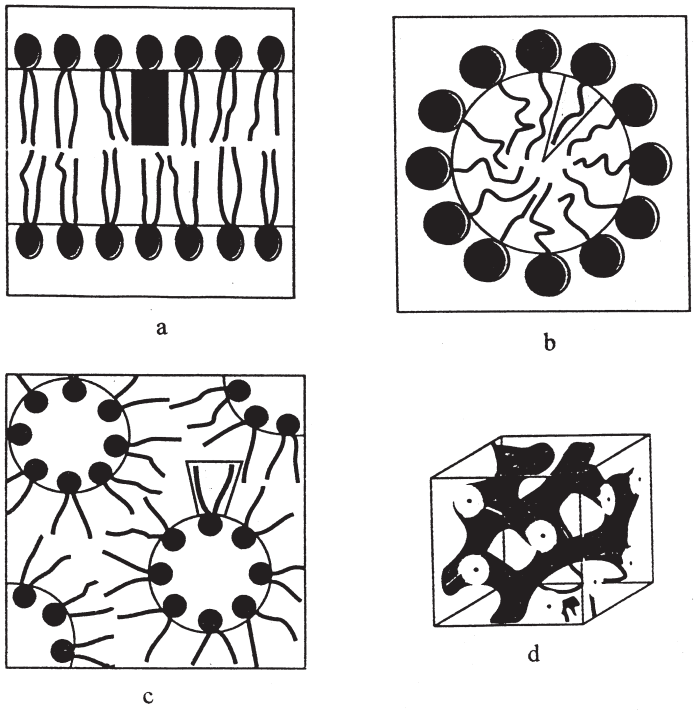
kiedy to stają się siłami odpychającymi). W ośrodku, np. wodnym (jak wskazuje zmodyfikowane prawo van der Waalsa), dwie jednakowe cząstki zawsze się przyciągają, a różne cząstki albo się przyciągają, albo odpychają; ten ostatni przypadek zachodzi wtedy, kiedy częstości drgań cząsteczek ośrodka mają wartości pośrednie między częstościami drgań obydwu rodzajów cząstek rozpuszczonych w ośrodku.

Dobrze znane wiązanie wodorowe, pochodzące z elektrostatycznych oddziaływań kulombowskich, można też traktować jako silne oddziaływanie kierunkowe typu dipol-dipol. Siły te są siłami przyciągającymi.

Siły hydrofobowe są to siły przyciągające pomiędzy dwiema cząstkami niepolarnymi (hydrofobowymi) w wodzie. Są one wyłączną konsekwencją istnienia sił wiązania wodorowego między cząsteczkami wody, a to ze względu na to, że cząstki hydrofobowe odpowiednio zmieniają strukturę otaczającej je wody.

Ekranowane siły elektrostatyczne pochodzą stąd, że działanie jonów dodatnich w roztworze będzie osłabiane jonami ujemnymi z roztworu. Z tego względu siły elektrostatyczne nie będą zanikać jak odwrotność kwadratu lecz jak np. odwrotność trzeciej lub czwartej potęgi odległości.

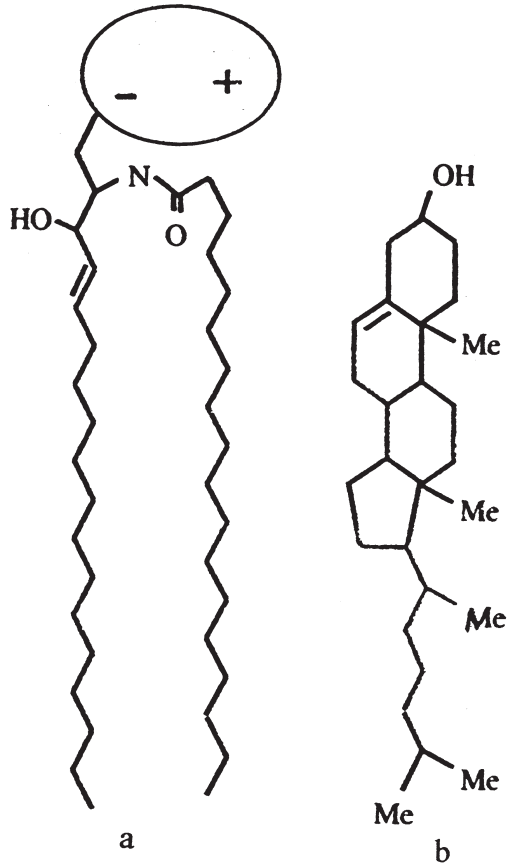
W efekcie działania tych sił mogą powstawać więc samorzutnie struktury supramolekularne. W przypadku cząsteczek jednorodnych, np. alkanów siły działające mają charakter izotropowy, dzięki którym mogą się tworzyć małe sferyczne krople. W przypadku cząsteczek amfifilowych (np. wielu lipidów) oddziaływania mają charakter anizotropowy, dzięki różnym oddziaływaniom pomiędzy różnymi częściami tych cząsteczek. W rezultacie gry sił przyciągających i odpychających mogą powstawać różne struktury, w zależności od wzajemnego stosunku tych sił, co z kolei wynika z kształtu cząsteczek. Na przykład (ISRAELACHVILI 1994) cząsteczki o kształcie cygara mogą się łączyć w miejscach zlokalizowanych na końcach cząsteczki, albo osiowo wokół cząsteczki. W pierwszym przypadku zaowocuje to powstaniem liniowych struktur typu pałeczek czy prętów, a w drugim przypadku — strukturami warstwowymi takimi, jakie obserwujemy w dwuwarswie lipidowej błon biologicznych. Mogą się też pojawiać inne, bardzo różnorodne struktury ciekłokrystaliczne, dzięki m.in. elastyczności cząsteczek (Ryc. 1).



Ryc. 1. Przykłady struktur ciekłokrystalicznych: a) płaska struktura lamelarna (w tym przypadku dwuwarstwa), b) micela, c) odwrócona micela, d) dwuciągła struktura kubiczna (jako przykład tzw. powierzchni minimalnej) (wg ZIELIŃSKIEGO 2000).

Pomiędzy składowymi cząsteczkami błon biologicznych, głównie lipidami i białkami, działają różnorodne siły. W szczególności podkreślimy tu znaczenie lipidów i ich strukturalnej różnorodność (polimorfizm lipidów). Ten obszar biologii komórki jest względnie słabo rozpoznany w odróżnieniu od olbrzymiego postępu w pojmowaniu funkcji białek i kwasów nukleinowych w żywych komórkach. A wiemy, że w obszarze lipidowym błony występuje ponad 100 różnych rodzajów lipidów i (jak co-

raz bardziej staje się to oczywiste) nie wynika to z rozrzutności natury. W dwuwarstwie lipidowej występują domeny i mikrodomeny, w których uczestniczą konkretne rodzaje lipidów. Jednym z przykładów jest mikrodomena złożona z cholesterolu i sfingolipidów, np. sfingomieliny (Ryc. 2).



Ryc. 2. Cząsteczki a) sfingomieliny i b) cholesterolu.

Te mikrodomeny zwane tratwami (ang. rafts) charakteryzują się tym, że mogą występować w stanie ciekło-zorganizowanym (ang. liquid-ordered phase) i że nie rozpuszczają się w detergentach, a więc są bardzo trwałe, czyli szczególnie mocno są ze sobą związane. Przypomina to, *mutatis mutandis*, układ 2 protonów i 2 neutronów, które wiążą się silnymi oddziaływaniami jądrowymi tworząc jądro helu, czyli cząstkę α. Ten układ nukleonów jest tak mocno związany, że w trakcie rozpadu promieniotwórczego jest on emitowany z ciężkich jąder substancji radioaktywnych w postaci cząstki alfa (a nie w postaci niezależnych protonów i neutronów). Jakie siły utrzymują w rozważanej mikrodomenie sfingomielinę i cholesterol? Obecnie uważa się, że decydującą rolę odgrywają tutaj siły van der Waalsa pomiędzy płaskimi pierścieniami steroidowymi i nasyconymi łańcuchami węglowodorowymi sfingolipidów oraz siły wiązań wodorowych, które prawdopodobnie działają między grupą 3β-OH cholesterolu i wiązaniem amidowym sfingolipidów (SLOTTE 1999). Omawiane tratwy zostały zaobserwowane stosunkowo dawno, ale dopiero ostatnio zainteresowano się nimi, ponieważ, jak się okazało spełniają one znaczące funkcje biologiczne przede wszystkim w kierowaniu białek i w przenoszeniu sygnałów w komórce (BROWN i LONDON 1998).

Kiedy już powstaną błony, to pojawia się interesujący problem oddziaływania zewnętrznych cząstek z błoną. Cząstkami tymi mogą być cząstki pożywienia, jony, leki, toksyny i wiele innych, co wiąże ten problem (z praktycznego punktu widzenia) z nauką o żywieniu, z medycyną, farmakologią, rolnictwem i ochroną środowiska. Gdyby między błoną i tymi cząstkami nie działały siły, to cząstki te, w wyniku ruchów brownowskich, spotykając się z błoną odbijałyby się od niej tak, jak to się dzieje z cząsteczkami w gazie doskonałym. Tak jednak nie jest. Jeśli cząstka zbliży się do błony na odpowiednią odległość, to dojdzie do oddziaływania, które może mieć różne skutki. Cząstka może zostać trwale związana z błoną, albo może przejść przez błonę do wnętrza komórki. W każdym przypadku w procesach tych zaangażowana jest błona. Wpływając na siły między cząstką i błoną można w zasadzie (w teorii) regulować procesy adsorpcji i procesy przenikania membranowego. Problem przenikania membranowego jest tak obszerny, że trudno byłoby nawet wymienić tytuły zagadnień z nim związanych (niezależnie od wielu monografii na ten temat i niezliczonych doniesień warto wspomnieć o dwudziestu kilku tomach materiałów z międzynarodowych Szkół „Biophysics of Membrane Transport ” organizowanych w Polsce do 1997 r.) Ograniczę się jedynie do jednego, arbitralnie wybranego przykładu *pro doma sua.* Autorzy tego opracowania (oraz inni pracownicy naukowi Katedry Fizyki i Biofizyki A.R. we Wrocławiu) zajmują się m. in. badaniem oddziaływań takich toksycznych substancji jak organiczne związki ołowiu i cyny z błonami komórkowymi i modelowymi. (np. PRZESTALSKI i współaut. 1997, PRZESTALSKI 2000). W jednej z prac (HŁADYSZOWSKI i współaut. 2002), na podstawie badań eksperymentalnych i badań opartych na modelowaniu molekularnym wskazano, że w przypadku organicznych związków cyny istotną rolę w ich

oddziaływaniu z błoną odgrywają siły orientacyjne van der Waalsa, siły hydrofobowe i deformacja struktury geometrycznej cząsteczek (w tym konkretnym przypadku cząsteczek dichlorodifenylocyny i chlorotrifenylocyny). Okazało się również, że cząsteczka dichlorodifenylocyny w lipidowym ośrodku hydrofobowym błony zmienia istotnie swoją konformację.

ODDZIAŁYWANIA MIĘDZY POWIERZCHNIAMI, A W SZCZEGÓLNOŚCI ODDZIAŁYWANIA KOMÓRKA–KOMÓRKA

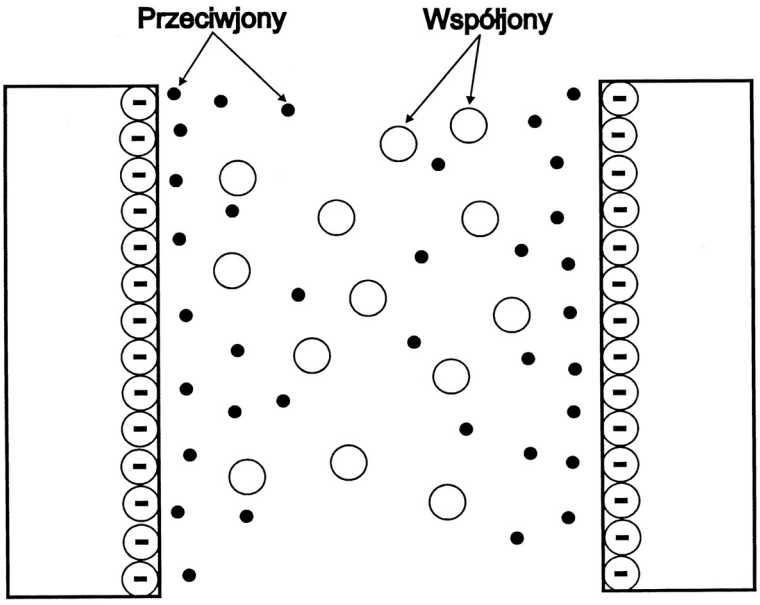
Problem oddziaływań między komórkami wiąże się oczywiście z takimi zjawiskami jak fuzja komórek, ich agregacja, fagocytoza, adhezja komórek do stałego podłoża, inhibicja kontaktowa i inne. Zagadnienie to jest bardzo złożone, ponieważ wpływa na nie wiele różnych czynników. W szczególności należą do nich: chemiczny skład i przestrzenna struktura glikokaliksu, niejednorodność rozkładu ładunków elektrycznych na powierzchni komórek, deformacja topologiczna komórek w trakcie oddziaływań, ruch brownowski komórek i ich ruch aktywny, przenikanie jonów przez błony komórkowe, pH, siła jonowa i przenikalność elektryczna ośrodka, temperatura i inne.

Dotychczas nikomu nie udało się uwzględnić wszystkich tych czynników w opisie teoretycznym.. W modelowych rozważaniach oddziaływań sprowadza się najczęściej problem do oddziaływań między naładowanymi powierzchniami i wykorzystuje się rozszerzoną teorię DLVO. Termin DLVO pochodzi od pierwszych liter nazwisk twórców tej teorii: Derjagin, Landau, Vervey i Overbeek (patrz OSS 1994). W oryginalnej teorii DLVO bierze się pod uwagę sumę dwóch rodzajów sił: sił elektrycznych dwóch dwuwarstw (ang. double layers) i sił van der Waalsa (Ryc. 3), co można przedstawić za pomocą wyrażenia:

$$F_{DLVO} = F_{EL} + F_{VW}$$

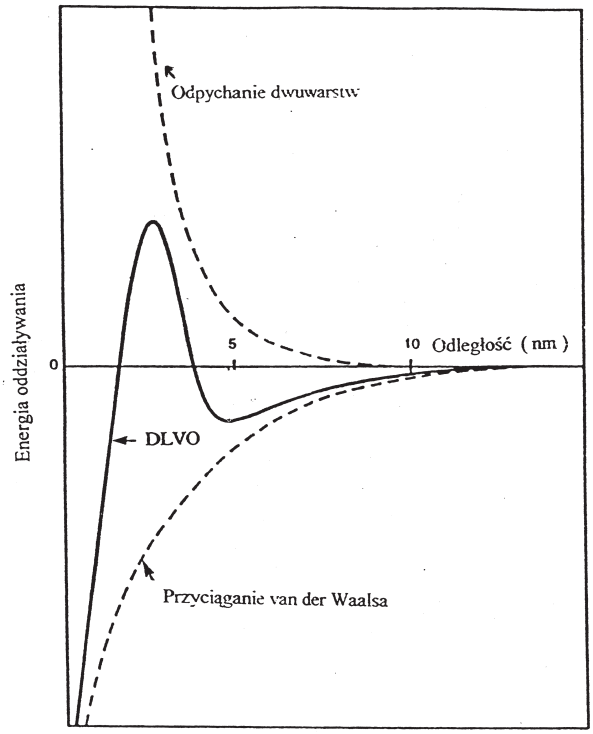
gdzie: F_{DLVO} — siła DLVO, F_{EL} — odpychająca siła elektryczna dwuwarstwy elektrycznej, F_{VW} — przyciągająca siła van der Waalsa. Na wykresie może to wyglądać tak, jak wskazuje Ryc. 4.

Teoria ta została sformułowana około 60 lat temu i przez entuzjastów (spośród przedstawicieli elektrochemii koloidów) tej koncepcji porównywana jest, ze względu na swoje znaczenie, z teorią ewolucji Darwina. Wskazuje ona, że odpychająca siła elektryczna warstw podwójnych obydwu naładowanych identycznie powierzchni i przyciągająca siła van der Waalsa doprowadzają w pewnej odległości do stanu równowagi i do osiągnięcia stabilizacji cząstek koloidalnych, dla których ta teoria została stworzona.



Ryc. 3. Dwie naładowane powierzchnie zanurzone w roztworze elektrolitu. Towarzyszą im dwie dwuwarstwy elektryczne.

Przy znacznym jednak zbliżeniu się powierzchni odpychające siły elektryczne uzyskują praktycznie wartość stałą (albo zmieniają się bardzo wolno), natomiast przyciągające siły van der Waalsa szybko wzrastają. Wobec tego należałoby się spodziewać, że prędzej, czy później wszystkie komórki w roztworze ulegną



Ryc. 4. Krzywe potencjału dla odpychających sił elektrycznych dwóch dwuwarstw elektrycznych i przyciągających sił van der Waalsa (obie krzywe przerywane) oraz siły wypadkowej (linia ciągła) przedstawiającej oddziaływanie DLVO.

agregacji, czego oczywiście nie obserwujemy. Z tego względu próbuje się udoskonalać teorię DLVO wprowadzając dodatkową odpychającą krótkozasięgową siłę F_D (POPESCU 1996). W efekcie powstaje siła wypadkowa:

$$F = F_{DLVO} + F_D$$
$$F = F_{EL} + F_{VW} + F_D$$

Część autorów uważa, że siła ta pochodzi z warstwy hydratacyjnej na obydwu naładowanych powierzchniach. Pośrednio takie podejście jest uzasadnione wynikami badań eksperymentalnych, w których usuwano wodę z powierzchni modelowych, w wyniku czego zmniejszało się przyciąganie między powierzchniami. Siłę tą nazwano siłą hydratacyjną. Jest ona dość powszechnie brana pod uwagę przy badaniu różnych problemów. Na przykład można oczekiwać, że do fuzji komórek może dojść wtedy, kiedy zmniejszy się siły odpychające, a więc siłę elektryczną warstwy podwójnej i siłę hydratacyjną. Wprowadzenie do przestrzeni między powierzchniami dwuwartościowych kationów (np. Ca^{2+}, który jest znanym czynnikiem fuzjogennym) prowadzić może do ekranowania ładunków odpowiedzialnych za elektrostatyczne odpychanie (kationy łatwo wiążą się z naładowanymi ujemnie powierzchniami i zmniejszają ładunek powierzchniowy netto); ponadto niszczą one strukturę wody bardziej efektywnie aniżeli jony jednowartościowe i wreszcie mogą one dehydratować powierzchnie wiążąc się z nimi. Ten przykład nie wyczerpuje obszernego problemu fuzji, które to zjawisko może zachodzić pod wpływem różnych czynników.

Siła hydratacyjna jest przykładem siły wprowadzonej w celu uzyskania zgodności obserwacji i doświadczenia z jednej strony, z teorią – z drugiej. W ogólności wprowadza się wiele innych sił, oprócz siły hydratacyjnej; niepełna ich lista (ograniczona do sił niekowalencyjnych), które jak się sądzi odgrywają rolę w oddziaływaniach układów biologicznych z różnymi polarnymi układami (OSS 1994) przedstawiona jest w Tabeli 2.

Tabela 2 Przykłady sił występujących prawdopodobnie w oddziaływaniach „komórka–komórka".

1	Siły orientacyjne (Keesoma–van der Waalsa)
2	Siły indukcyjne (Debye'a–van der Waalsa)
3	Siły dyspersyjne (Londona–van der Waalsa)
4	Siły elektrostatyczne (Coulomba)
5	Siły wiązania wodorowego
6	Siły hydrofobowe
7	Siły hydratacyjne
8	Siły ciśnienia osmotycznego
9	Siły strukturalne
10	Siły entropowe
11	Siły entalpowe
12	Siły steryczne
13	Siły brownowskie
14	Siły specyficzne
15	Siły inne

Znaczna liczba terminów sugeruje, że tak wiele sił występuje w rozważanych problemach. Pogląd ten nie wydaje się uzasadniony. Na przykład siły orientacyjne zwane są również siłami Keesoma–van der Waalsa, albo siłami „dipol–dipol". Siły indukcyjne równoważnie

nazywa się siłami Debye'a–van der Waalsa, a siły dyspersyjne nazywane są również siłami Londona–van der Waalsa. Trzy pierwsze siły noszą wspólną nazwę sił van der Waalsa, albo (u innych autorów) sił Lifshitza–van der Waalsa. Siły entropowe i siły steryczne (i niekiedy siły fluktuacyjne) traktuje się często jako te same siły. Siły specyficzne można sprowadzić do sił van der Waalsa itd. Z tego względu część autorów (NINHAM 1999) uważa, że nadszedł czas, aby zastosować brzytwę Ockhama i nie wprowadzać nowych bytów, jeśli nie jest to naprawdę uzasadnione. Nie będziemy w ogólności omawiali tych sił. Ograniczymy się do zwrócenia uwagi na siłę ciśnienia osmotycznego i siły specyficzne.

Siła ciśnienia osmotycznego jest powszechnie znana. A w każdym razie znany doskonale jest wzór wyrażający (w sposób bardzo uproszczony) ciśnienie osmotyczne dla roztworów idealnych:

$$\pi = RTc$$

gdzie: R jest stałą gazową, T — temperaturą bezwzględną, a c — stężeniem roztworu pozostającego w równowadze z rozpuszczalnikiem (mówiąc dokładniej, ciśnienie osmotyczne jest ciśnieniem, które równoważy potencjał chemiczny czystej wody z potencjałem chemicznym wody w roztworze, kiedy woda od roztworu wodnego jest oddzielona błoną półprzepuszczalną). W przypadku roztworów rzeczywistych stosuje się (OSS 1994) wyrażenie:

$$\pi = RTc + BRTc^2$$

gdzie: B jest miarą oddziaływań między cząsteczkami, zależną głównie od elektrycznej siły dwuwarstwy i siły van der Waalsa oraz prawdopodobnie od siły hydratacyjnej.

Podkreślamy tu siłę ciśnienia osmotycznego, ponieważ w literaturze można znaleźć również pogląd, że omawiane przez nas elektryczne odpychanie dwuwarstw (przy niezbyt bliskich odległościach) jest wynikiem działania odpychającej (jeśli $B > 0$) siły ciśnienia osmotycznego, które powstaje dzięki transportowi wody z otoczenia do przestrzeni między warstwami, a co wynika stąd, że potencjał chemiczny wody w tej przestrzeni jest mniejszy, aniżeli w otoczeniu.

Siły specyficzne występujące między antygenami i przeciwciałami, węglowodanami i lektynami, między ligandami i ich specyficznymi receptorami i w wielu innych przypadkach (np. między enzymami i ich substratami) są także siłami fizycznymi. I można je sprowadzić do sił van der Waalsa, sił elektrostatycznych i sił hydratacyjnych. Siły specyfczne są bardzo znaczne ze względu na to, że cząstki oddziaływujące ze sobą w tych przypadkach są doskonale dopasowane w miejscach wiązania, dzięki czemu odległość między tymi miejscami staje się bardzo mała.

SILNIKI MOLEKULARNE

Silniki molekularne nazywane są często motorami molekularnymi. Termin „motor" w języku polskim brzmi nieco archaicznie, względnie może się kojarzyć z motocyklem. Rozumiemy, że termin „ motor " został przejęty z języka angielskiego, w którym rzeczywiście mówi się o „molecular motors". Wydaje się, że nie jest to najlepsze rozwiązanie, ponieważ w języku angielskim termin „motor" odnosi się do silników elektrycznych, a w stosunku do silników cieplnych używa się terminu „engine" (ang. heat engine). W polskiej terminologii fizycznej termin „silnik" odnosi się do wszystkich maszyn, które transformują dowolną energię w energię mechaniczną, czy też pracę mechaniczną. Te rozważania natury semantycznej nie mają zresztą żadnego istotnego znaczenia. Ważne jest to, że istnieją silniki molekularne i że dzięki siłom, które te silniki generują, organizmy żywe mogą wykonywać różnego rodzaju ruchy (i nie tylko), a jak wiadomo skoordynowany ruch jest przejawem i w pewnym sensie istotą życia, (patrz STRZELECKA-GOŁASZEWSKA 2001). Silniki molekularne należą do specjalnej klasy białek i odgrywają zasadniczą rolę w wielu procesach komórkowych, takich jak skurcz mięśnia, ruch komórek, podział komórek, transport pęcherzyków, transdukcja sygnałów, replikacja DNA, kondensacja i transkrypcja (BAO 2002).

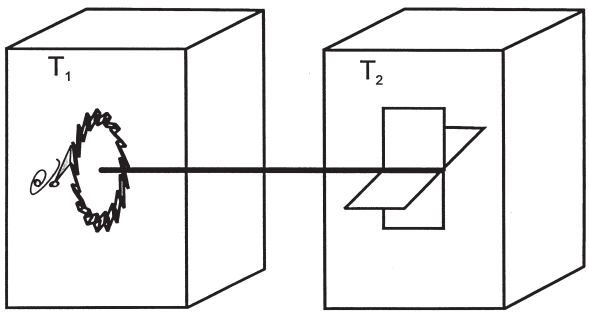
Wszystkie te białka są zdolne do bezpośredniego transformowania energii chemicznej w pracę mechaniczną, która jest wykonywana generowaną siłą, co z reguły związane jest z istnieniem błon biologicznych. W większości przypadków energia pochodzi z hydrolizy ATP zachodzącej z udziałem odpowiedniej ATPazy, zlokalizowanej w błonie. W innych przypad-

kach energia pochodzi głównie z gradientu potencjału elektrochemicznego protonów, a pompa protonowa jest również usytuowana w błonie.

Rozważmy kilka przykładów. Na przykład procesy mechanochemiczne, w których energia chemiczna transformowana jest w mechaniczną energię kinetyczną, zachodzą dzięki białkom cytoszkieletu komórkowego. Są one odpowiedzialne m. in. za ruchy wewnątrzkomórkowe, przepływy cytoplazmy w amebach, śluzowcach i komórkach roślinnych (KOROHODA 1997), za różne taksje, np. fototaksję (KOROHODA i wsółaut. 2002), za ruchy błon i cytoszkieletu (GRĘBECKI 1992). Do procesów mechanochemicznych należą różnego rodzaju ruchy postępowe: metaboliczne, pełzakowate, wiciowe, rzęskowe i mięśniowe. Na przykład większość bakterii porusza się dzięki rotacji rzęsek (KHAN 1997, SKOWRONEK 2001). Uważa się, że rotacja ich zachodzi dzięki silnikowi bakterii, który przypomina nieco turbinę. Składa się z części ruchomej, rotora, połączonego trwale z rzęską, która z kolei jest osadzona w środku nieruchomej tulei–statora, łączącego się z warstwą peptydoglikanu w ścianie komórkowej. ródłem energii w działaniu tego silnika jest gradient potencjału elektrochemicznego, m. in. gradient protonów po obu stronach błony cytoplazmatycznej (POHORILLE 2001), albo np. gradient jonów sodu. Ultrastruktura tego silnika nie jest dokładnie poznana. Również nie jest znany molekularny mechanizm powstawania siły.

Wyjaśnienie zjawiska skurczu mięśnia zostało swego czasu przedstawione przez HUXLEY'A (1969) na podstawie koncepcji ślizgowego mechanizmu skurczu (patrz STRZELECKA-GOŁASZEWSKA 1997) . W koncepcji tej filamenty aktyny i miozyny związane są mostkami poprzecznymi. Mostki te cyklicznie przyczepiają się i odczepiają od filamentów aktynowych, który to proces jest sprzężony z biochemicznym cyklem hydrolizy ATP i dzięki temu zachodzi ruch.

Następnie została sformułowana teoria dźwigni (patrz PLISZKA 2001). Powstała ona na podstawie badań, które pozwalają sądzić, że szyjka główki miozyny działa jak ramię dźwigni jednostronnej. Przesunięcie miozyny wywołane obrotem ramienia dźwigni wynosi, jak się szacuje, około 6 nm. Koncepcja ta jest poparta licznymi badaniami, w których m. in. wskazuje się na to, że w pewnym momencie ta dźwignia miozynowa jest sztywna, co oczywiście jest ważnym stwierdzeniem, ponieważ dźwignia (jak wiadomo) jest sztywnym prętem podpartym w jednym punkcie. Czy sztywność ta jest wystarczająca, aby koncepcja dźwigni mogła się utrzymać, nie wiemy. Na podstawie jednak tego, co mówiliśmy o możliwości klasycznego (niutonowskiego) podejścia do problemów związanych z dużymi cząsteczkami, nie wykluczamy zasadności takiego traktowania problemu. Jednakże ostatnio zwraca się uwagę na to, że białka motoryczne powinny działać inaczej aniżeli ich makroskopowe odpowiedniki i to z kilku powodów. Pierwszy powód to ten, że w odróżnieniu od silników cieplnych, silniki molekularne działają w warunkach izotermicznych. Następny to taki, że maszyny białkowe znajdują się pod stałym wpływem szumów termicznych — są one stale bombardowane cząsteczkami roztworu wodnego, który je otacza i wobec tego białka te mogą być traktowane jak cząstki Browna. Ponadto niektórzy badacze (np. ASTUMIAN 2001, YANAGIDA i współaut. 2000) wskazali, że przesunięcie miozyny wywołane, jak zwróciliśmy przed chwilą uwagę, obrotem ramienia dźwigni, wynosi nie ok. 6 nm, lecz 15–30 nm. Z tego m. in. powodu została sformułowana teoria zapadkowa. skurczu. Zgodnie z tą koncepcją chaotyczne ruchy cząsteczek ośrodka są wykorzystywane przez żywe komórki do zwiększenia siły, jaka jest generowana przez mechanizm ATP-ADP. Wielu autorów powołuje się na taki mechanizm, jaki swego czasu opisał FEYNMAN (1969). Weźmy pod uwagę układ składający się ze zbiornika z gazem, w którym znajduje się wiatraczek i naczynie, w którym umieszczone jest kółko zębate (zębatka) z zapadką, przy czym wiatraczek i zębatka umieszczone są na wspólnej osi (Ryc. 5).



Ryc. 5. Schemat mechanizmu zapadkowego. T_1 i T_2 — temperatury naczyń (wg FEYNMANA 1969).

Dzięki zapadkom zębatka, może obracać się tylko w jednym kierunku. Pozornie wydaje się, że nawet wtedy, kiedy temperatury obu naczyń są jednakowe urządzenie może wykonywać pracę wbrew II zasadzie termodynamiki. Wskutek uderzeń cząsteczek gazu, np. powietrza, w łopatki wiatraczka, wiatraczek drga. Kółko się obróci, gdy cząsteczki gazu o w pewnej chwili przypadkowo (a pamiętajmy, że cząsteczki gazu poruszają się chaotycznie) uderzą w łopatki tak, że zapadki nie przeszkodzą w tym obrocie. Kółko natomiast pozostanie nieruchome, gdy uderzenia cząsteczek gazu o łopatki będą usiłowały obrócić oś w stronę przeciwną. W wyniku tego kółko będzie się powoli obracało i będziemy mogli np. podnieść jakiś ciężar wbrew sile ciężkości. Oczywiście jest to niemożliwe. Przede wszystkim zauważmy, że nasze idealne urządzenie jest wprawdzie szalenie proste, ale mimo to jest w nim zapadka, a więc musi być też i dociskająca sprężynka. Sprężynka jest niezbędna, aby po przeskoczeniu jednego zęba, zapadka mogła znowu przyciskać kółko. Zapadka wraz z kółkiem, w tej samej temperaturze wykonują także ruchy Browna. One powodują. że od czasu do czasu zapadka przypadkowo sama podnosi nad ząb właśnie w chwili, gdy ruchy Browna działające na łopatki wiatraczka próbują obrócić oś tyłu. A więc, kiedy cząsteczki uderzają o łopatki, zapadka niekiedy podnosi się nad ząb. Ale z kolei, kiedy kółko próbuje się obrócić w przeciwną stronę, zapadka może akuratnie być podniesiona dzięki ruchom Browna i może ono obrócić się z powrotem. Dość łatwo udowodnić, że w przypadku równych temperatur w obydwu częściach układu średni ruch kółka jest równy zeru. Podniesienie zapadki nad ząb wymaga pewnej pracy W przeciwko sprężynce. Prawdopodobieństwo wykonania takiej pracy wynosi $e^{-w/kT}$. Prawdopodobieństwo, że zapadka znajdzie się przypadkowo w górze jest takie samo. W ten prosty sposób Feynman wyjaśnia, dlaczego liczba przypadków, w których zapadka jest podniesiona i kółko może się swobodnie poruszać do tyłu równa się liczbie przypadków , w których gromadzi się dostateczna ilość energii, aby obrócić kółko do przodu, gdy przyciska je zapadka. Gdyby takie urządzenie działało i mogłoby wykonywać pracę netto, byłoby ono *perpetuum mobile* (co jest niemożliwe i czego zakazują zasady termodynamiki).

Omawiane urządzenie może stać się silnikiem, pod warunkiem, że temperatura łopatek T_1 jest wyższa od temperatury T_2 kółka z zapadkami. Jest to zresztą zgodne z II zasadą termodynamiki.

Powracając na teren komórkowy przypomnijmy, że silnik molekularny wykonuje ruchy Browna. Analogia z urządzeniem zapadkowym jest duża. Wprawdzie silniki takie nie działają zapewne (jeśli w ogóle) w wyniku różnicy temperatur (jak w przykładzie Feynmana), ale też nie jest to konieczne. Zamiast różnicy temperatur możemy wziąć pod uwagę inny bodziec termodynamiczny. Tutaj tym bodźcem będzie np. energia powstająca z hydrolizy ATP, dzięki czemu powstanie różnica czegoś, dzięki czemu ruch brownowski będzie w stanie wygenerować siły w ogóle, czy też wzmocnić siły powstałe w inny sposób; mówimy wtedy o tzw. obciążonym ruchu brownowskim (ang. biased Brownian motion). Zapadka tutaj jest realizowana przez cykl kołowy stanów konformacyjnych odpowiedniego białka. Krytycznym elementem dla funkcjonowania tej zapadki białkowej jest przekroczenie odpowiedniej bariery energetycznej (którą to barierę stanowi różnica energii między konformacjami). W ostatnim czasie zwrócono uwagę na jeszcze jeden aspekt tej sprawy (przeniesiony zresztą z zupełnie innej dziedziny, gdzie był już znany od jakiegoś czasu, a mianowicie z klimatologii). Zauważmy, że efektywność działania rozważanej maszyny będzie maksymalna wtedy, kiedy przypadkowe (chaotyczne) zderzenia cząsteczek ośrodka będą akuratnie takie, jakie są potrzebne do uruchomienia zapadki. Przy mniejszych częstościach w ogóle nie dojdzie do odpowiedniego podniesienia zapadki. Z kolei przy znacznie większych częstościach sprawność się obniży. Z tego względu podkreśla się obecnie znaczenie w omawianych procesach tzw. rezonansu stochastycznego (BIER i ASTUMIAN 1996, PETRACCHI 2000).

Konieczne jednakże są dalsze prace, ponieważ poglądy przedstawione w bardzo obszernej literaturze nie są zgodne. Na przykład według STRATOPOULOSA i współaut. (1999) ruch brownowski nie odgrywa istotnej roli, ponieważ eksperymentalnie wykazali, że zmiany temperatur ośrodka nie wpływają na zmiany ruchu. Reprezentują więc pogląd, że silniki molekularne pracują jednak deterministycznie, zgodnie z zasadami dynamiki Newtona.

ZAKOŃCZENIE

W przedstawionym opracowaniu staraliśmy się wykazać na kilku wybranych przykładach, że funkcje żywej komórki są wynikiem działania sił rzeczywistych, a przede wszystkim różnego rodzaju sił elektromagnetycznych. Siły te charakteryzują się m. in. tym, że pewne z nich działają przyciągająco, inne odpychająco; ze względu na zasięg działanie pewne siły są dalekozasięgowe, inne — bliskozasięgowe. W wyniku gry tych sił powstają biologiczne układy samoorganizujące się, dochodzą do głosu oddziaływania między komórkami, w wyniku ich działania funkcjonują silniki molekularne i wiele innych. Dokładna znajomość tych sił mogłaby zaowocować rozwiązaniem wielu problemów podstawowych i praktycznych. Sytuacja jednak przedstawia się tak, że w większości konkretnych problemów rozwiązań takich nie ma, albo też są niezadawalające. Jest to ogromne wyzwanie dla fizyków (zarówno fizyków doświadczalnych jak i teoretyków), a w szczególności biofizyków, którzy we współpracy z biologami, biochemikami i przedstawicielami odpowiednich dyscyplin stosowanych mogliby (w szerszym stopniu aniżeli dotychczas) zaatakować wiele nierozwiązanych problemów.

FORCES ACTING IN A LIVING CELL

S u m m a r y

The paper deals with the problem of physical forces acting on the molecular and cellular scale. These forces are of an electromagnetic character, but there are reasons for dividing them into classes of interactions. The idea of the important phenomena of self-assembly guides the reader through the role of forces in liquid lyotropic crystals, ordered liquid lipid phases, lipid membranes, micells, bicontinous cubic phases, reversed micelles, microdomains. Forces are also present in such phenomena like adsorption and membrane transport of molecules, ions and particles, interaction between cell surfaces, fusion problems, force generation by molecular motors. For these reasons the adequacy of classical Newtonian description of molecular and cellular events are discussed according to present views of physical forces.

LITERATURA

ADAMCZYK A., 1983. *Kryształy ciekłe*. [W:] *Encyklopedia fizyki współczesnej*. WROBLEWSKI A. K. (red). PWN, Warszawa, 489–499.

ASTUMIAN R., 2001. *Silniki molekularne*. Świat Nauki 9, 35–43.

BIER M., ASTUMIAN R., 1996. *Biased Brownian motion as the operating principle for microscopic engines*. Biochem. Bioenerg. 39, 67–75.

BAO G., 2002. *Mechanics of biomolecules*. J. Mech. Phys. Solids. 50, 2237–2274.

BROWN D., LONDON E., 1998. Structure and origin of ordered lipid domains in biological membranes. J. Membrane Biol. 164, 103–114.

DAVIDOVITS P., 2001. *Physics in biology and medicine*. A Harcourt Science and Technology Company, San Diego.

EDMONTS D., 2001. *Electricity and magnetism in biological systems*. Oxford University Press, Oxford New York.

FEYNMAN R., 1969. *Feynmana wykłady z fizyki*. PWN, Warszawa.

FRANGOS J., 1993. *Physical forces and the mammalian cell.* Academic Press, San Diego.

GRĘBECKI A., 1992. *Ruchy błony i cytoszkieletu w komórkach ameboidalnych.* Kosmos 41, 7–38.

HŁADYSZOWSKI J., GABRIELSKA J., ORDON P., PRZESTALSKI S., LANGNER M., 2002. *The effect of steric constraints on the adsorption of phenyltin onto the dipalmitoylphosphatidylcholine bilayer*. J. Membrane Biol. 189, 213–223.

HUXLEY H., 1969. *The mechanism of muscular contraction*. Science 164, 1356–1366.

ISRAEALACHVILI J., 1992. *Intermolecular and surface forces.* Academic Press, London.

KHAN S., 1997. *Rotary chemiosmotic mashines*. BBA 1322, 86–105.

KOROHODA W., 1997. *Cytoszkielet*. [W:] *Biofizyka dla biologów.* BRYSZEWSKA M., LEYKO W. (red.). PWN, Warszawa, 349–375

KOROHODA W., MADEJA Z., SROKA J., 2002. *Diverse chemotactic responses of Dictyostelium discoideum amoebe in the developing (temporal) and stationary (spatial) concentration gradients of folic acid, cAMP, Ca^{2+} and Mg^{2+}*. Cell Motil. Cytoskel. 53, 1–25.

NINHAM B., 1999. *On progress in forces since DLVO theory.* Adv. Colloid Interface Sci. 83, 1–17.

OSS C., 1994. *Interfacial forces in aqueous media*. Marcel Dekker, Inc. New York.

PETRACCHI D., 2000. *What is the role of stochastic resonance.* Chaos, Solutions and Fractals 11, 1827–1834

PLISZKA B., 2001. *Molekularny mechanizm generacji ruchu przez miozynę.* Kosmos 50, 339–348.

POHOPILLE A., 2001. *Proton pumps: mechanism of action and applicatios*. Trends Biotechnol. 19, 140–144.

POPESCU A., 1996. *Cell-cell interaction. A physical approach.* Bioelectroch. Bioener. 40, 153–157

PRZESTALSKI S., 2000. *Wpływ skażeń ołowiem na żywe organizmy*. Polska Akademia Umiejętności, Prace Komisji Zagrożeń Cywilizacyjnych 3, 19–34.

PRZESTALSKI S., 2001. *Elementy fizyki, biofizyki i agrofizyki.* Wydawnictwo Uniwersytetu Wrocławskiego, Wrocław.

PRZESTALSKI S., KUCZERA J., KLESZCZYŃSKA H., GABRIELSKA J., SARAPUK J., HŁADYSZOWSKI J., KRAL T., TRELA Z., 1997. *Wpływ organicznych związków cyny i ołowiu na błony biologiczne i modelowe*. Kosmos 46, 165–172.

SKOWRONEK K., 2001. *Motory rotacyjne bakterii.* Kosmos 50, 427–436.

SLOTTE J., 1999. *Sphingomyelin — cholesterol interactions in biological and model membranes.* Chem. Phys. Lipids 102, 13–27.

STRATOPOULOS G., DIALYNAS T., TSIRONIS G., 1999. *Directional Newtonian motion and reversals of molecular motors*. Physics Letters A. 252, 151–156.

STRZAŁKOWSKI A., 1996. *O siłach rządzących światem.* PWN, Warszawa.

STRZELECKA-GOŁASZEWSKA H., 1997. *Molekularny mechanizm skurczu mięśniowego*. [W:] *Biofizyka dla biologów*. BRYSZEWSKA M., LEYKO W. (red). PWN, Warszawa, 244–280.

STRZELECKA-GOŁASZEWSKA H., (red.). 2001. *Motory molekularne*. Kosmos 50, 335–436.

WANG H., OSTER G., 1998. *Energy transduction in ATP synthase*. Nature 391, 510–513.

YANAGIDA T., KITAMURA K., TANAKA H., E A., ESAKI S., 2000. *Single molecule analysis of the actomyosin motor*. Curr. Opin. Cell Biol. 18, 20–25.

ZIELIŃSKI R., 2000. *Surfaktanty*. Wydawnictwo Akademii Ekonomicznej w Poznaniu, Poznań.