

Pogled fizičara u svijet živog

Janko Herak¹

Ako fiziku definiramo kao znanost koja se bavi proučavanjem građe i svojstava materije (tvari i polja), onda ovakva definicija ne pravi razliku između žive i nežive tvari. To ne znači da se sve prirodne znanosti svode samo na fiziku, ali fizika svakako postavlja teorijske osnove svim prirodnim znanostima. Takve osnove odavno su pronađene i priznate u kemiji. Živi organizmi daleko su složeniji od nežive tvari i svakako predstoji još dugi put prije nego što će se dublje razumjeti kako fizički zakoni određuju biološke procese. No usprkos toj golemoj složenosti građe živih organizama i procesa u njima, već se danas mogu neki od tih procesa razumjeti i opisati na temelju općih fizičkih zakonitosti, poznatih i u neživom svijetu.

Značajke živog

Prije nego što pokušamo uočiti fizičke zakonitosti na kojima se zasniva građa i funkcioniranje živih organizama, razmotrimo koja su to svojstva po kojima se živi objekti razlikuju od nežive tvari. U udžbenicima biologije navode se sljedeća svojstva živih bića: individualnost, stanična građa, metabolizam, rast, razmnožavanje, nasljeđivanje, evolucija, podražajnost, i možda još koje. Pritom se kaže da sva ta svojstva zajedno znače život. Očito je da sva nabrojena svojstva nemaju istu težinu: neka od njih mogu se svesti na zajedničku osnovu. Nabrojena svojstva karakteriziraju život kakvog mi danas poznajemo na Zemlji. Očito je da život kao pojava ne mora biti karakteriziran npr. staničnom građom. Gotovo je sasvim sigurno da prvi živi organizmi i nisu bili stanične građe. Čini nam se pogodnijim da žive organizme opišemo *minimalnim* brojem svojstava koji je dovoljan za razlučivanje živog od neživog kao što je to učinio francuski biolog *Jacques Monod*. Prema Jacquesu Monodu jedno od osnovnih svojstava živog je *svrhovitost*. Svaki živi objekt, bez iznimke ima svoju ulogu, svoju svrhu. Svrha ili funkcija biološkog objekta proistječe iz građe objekta koja je upravo takva da omogućuje obavljanje uloge ili funkcije. Oko kao biološki objekt građeno je tako da skuplja elektromagnetsko zračenje što potječe od okolnih predmeta, pretvara svjetlosne signale u električne impulse koje šalje u mozak na daljnju obradu. Oko ima svrhu da živom organizmu daje sliku okoline koja ga okružuje. No sličnu svrhu ima i fotografski aparat, za kojeg sasvim sigurno možemo tvrditi da nije biološki objekt. Već na ovom je primjeru vidljivo da su za razlučivanje svrhovitosti bioloških objekata od svrhovitosti neživih objekata potrebni daljnji kriteriji. Uočljivo je npr. da su umjetni objekti što ih živa bića sačine s nekom namjerom rezultat djelovanja vanjskih sila koji im određuje građu i oblik i time osiguraju funkcionalnost. Nasuprot tome, svrhovitost bioloških objekata, dakle i makroskopski oblik i makroskopska građa proizlaze iz interakcija unutar samog objekta; vanjske sile praktički ne igraju nikakvu ulogu u određivanju zakonitosti i bioloških objekata.

Unutrašnje interakcije u potpunosti određuju strukturu biološkog objekta. Vanjske sile mogu određivati brzinu odvijanja procesa ili ga sasvim spriječiti, ali u biti ne

¹ Janko Herak je hrvatski biofizičar, redoviti profesor na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Autor je sveučilišnog udžbenika *Osnove kemijske fizike*. Članak je objavljen šk. god. 1984/85.

mogu određivati smjer procesa. Time dolazimo do drugog važnog svojstva živih objekata – *autonomni determinizam*. Svojstvom autonomne i spontane tvorbe vlastite makroskopske građe živi se sistem potpuno razlikuje od umjetnih tvorevina, kao što su npr. saće pčela, fotografska kamera ili brana što je napravi dabar. Kristali, međutim, čine iznimku u neživom svijetu. Njihova makroskopska građa i simetrija posljedica su mikroskopskih interakcija unutar samog objekta. Dakle, kada bismo samo ovim kriterijem – autonomnim determinizmom – htjeli definirati žive objekte, onda bi se i kristali ubrajali u živo. Pa ipak, kristal i živi objekt razlikuju se u složenosti. Svaki kristal sastavljen je od malog broja vrsta molekula, iona ili atoma. Tako je kristal kuhinjske soli građen samo od dvije vrste iona (Na^+ , Cl^-), a kristal šećera samo od jedne vrste molekula. Nasuprot tome, živi objekt je strukturno vrlo složen. Kristal kuhinjske soli isto je što i riječ napisana samo pomoću dvaju slova, npr. *A* i *B*, a živi objekt, npr. neki enzim, analogan je riječi napisanoj pomoću dvadesetak slova – dvadesetak vrsta amino kiselina. Želimo li slovima *A* i *B* napisati npr. riječi duljine 4 znaka, onda to možemo učiniti na 16 različitih načina. Dakle, s dva različita znaka možemo napisati 16 različitih četveroslovnih riječi. S dvadeset različitih znakova (slova) može se napisati čak 160 000 različitih četveroslovnih riječi. Dakle, svaka konkretna riječ od 4 slova, napisana samo upotrebom slova *A* i *B* predstavlja jedan konkretan izbor od 16 mogućnosti, a svaki četveroslovnih zapis u kojem smo mogli upotrijebiti svako od 20 slova predstavlja jedan konkretan izbor od 160 000 mogućnosti. Kažemo da je ovaj drugi primjer daleko bogatiji informacijom jer određuje jedan konkretan slučaj između daleko većeg broja mogućnosti.

Izvor informacije za strukturu živog objekta uvijek je drugi, strukturno identičan objekt. Svojstvo reprodukcije vlastite strukture treće je bitno svojstvo živog, svojstvo *invarijantne reprodukcije* ili naprosto invarijantnosti. Odmah je jasno da bi i na temelju ovog kriterija imali dosta problema razlučiti žive objekte od kristala. Ima npr. tvari koje mogu kristalizirati u dvije različite strukture. Koja od njih će nastati ovisit će o tome kakvo sjeme (kristalić) stavimo u otopinu u kojoj rastu kristali. No, ono što čini razliku i opet je složenost strukture. Informacijski sadržaj svake strukture može se u principu izračunati. Informacijski sadržaj koji se reproducira u biološkim strukturama nekoliko je redova veličine veći od onoga što se reproducira rastom kristala, pa bi i samo na temelju kvantitativnih pokazatelja mogli razlučiti živi objekt od kristala. No, mi ćemo uzeti da nabrojani kriteriji (svrhovitost, autonomni determinizam i invarijantnost) uzeti zajedno jednoznačno definiraju živi objekt. Ova svojstva su dovoljna da se razluči što je živo, a što neživo.

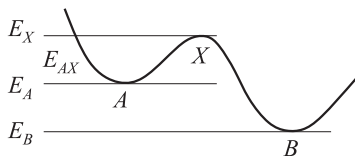
Uloga proteina

Svaku od značajki živoga teško je podvrgnuti egzaktnom fizičkom pristupu. Za analizu sa stajališta fizike to bi trebale biti fizičke veličine, dakle kvantitativno definirani pojmovi. Značajke živog formulirane su jezikom biologa i praktički ih je nemoguće jednoznačno prevesti u jezik fizike. No biolozi znaju da se svrhovitost, autonomni determinizam i invarijantnost mogu svesti na dvije osnovne kategorije biomakromolekula: proteine i nukleinske kiseline. Stoga je i za nas uputnije da pokušamo sagledati zakonitosti koje određuju građu i funkciju ovih biomakromolekula.

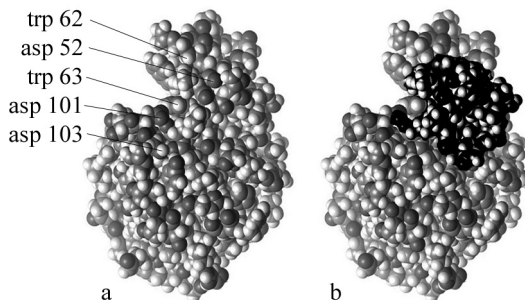
Svrhovitost i determinizam ostvaruju se usmjerenom konkretnom i konstruktivnom aktivnošću proteina. U živim organizmima proteini obavljaju različite, ali uvijek vrlo specifične funkcije. Sa stajališta svrhovitosti i determinizma možda najvažnija uloga proteina je ona katalizatorska. Živi organizmi su kemijski strojevi. Rast i razmnožavanje

svih organizama obuhvaća tisuće kemijskih reakcija u kojima se stvaraju osnovni sastojci stanica. Ove kemijske procese obično zovemo metabolizam. Metabolički procesi se sastoje od velikog broja putova, svaki od njih opet od velikog broja reakcija. Usmjerenost i specifičnost svake od ovih reakcija omogućuju posebne proteinske molekule koje nazivamo enzimi. Svaki enzim djeluje kao katalizator za jednu, vrlo specifičnu reakciju. Slijed vrlo specifičnih reakcija zahtijeva aktivnost niza enzima, od kojih svaki djeluje samo na jedan međuprodukt, dakle omogućuje samo jedan korak. Tako se svrhovitost nekog živog objekta ostvaruje pomoću niza enzima koji prepoznaju molekulu na koju djeluju po njenom obliku i veličini.

Kovalentne veze koje se stvaraju i kidaju u ovim reakcijama vrlo su jake, pa se ne bi mogle odvijati bez posebnih katalizatora. Za kemijske reakcije nije uvijek važna samo jakost veze nego i takozvana energija aktivacije. Ako neki molekularni sistem ima u stanju A energiju E_A , a u stanju B energiju E_B , onda brzinu procesa $A \rightarrow B$ ne određuje samo razlika energija $E_A - E_B$. Još važnija je energija međustanja, E_X , slika 1. Energija aktivacije E_{AX} može se shvatiti kao brdo koje sistem mora prijeći da dođe iz stanja A u stanje B ; što je brdo niže, to je lakši prijelaz. Kovalentne veze imaju visoku energiju aktivacije, pa je vrlo nevjerojatno da se same od sebe preurede (da sudjeluju u kemijskoj reakciji). To je mjesto gdje enzimi igraju svoju ulogu. U kompleksu enzim-supstrat potencijalno brdo X postaje niže, pa molekula koja se treba kemijski transformirati (substrat) u kompleksu s enzimom to čini vrlo lako. Tako enzim, stvarajući vrlo specifičan kompleks sa substratom omogućuje vrlo specifičnu reakciju. Bez enzima proces $A \rightarrow B$ vrlo je nevjerojatan, iako stanje B može imati nižu energiju.



Slika 1. Energija aktivacije.



Slika 2. a) Struktura enzima lizozima. b) Tamniji dio je substrat koji priliježe na enzim.

Enzim svoja visokospecijalizirana svojstva zahvaljuje vrlo strogo definiranoj prostornoj strukturi, odnosno obliku cijele molekule. Može se postaviti pitanje, odakle enzimima baš tako dobro definirana, za svaki pojedini od njih tako specifična struktura. Odgovor na to je: unutrašnje interakcije ovise o kemijskom sastavu proteina, broju, vrsti i redoslijedu sastavnih komponenti – amino kiselina. Raspored amino kiselina duž lanca čini primarnu strukturu proteina. Susjedne amino kiseline povezane su jakim kovalentnim vezama. Kovalentne veze potječu od izmjene elektrona između dvaju atoma i sasvim su objašnjive kvantnom mehanikom. Primarna struktura je dovoljna da odredi i prostorno najstabilniju strukturu, dakle onu koja ima neku funkcionalnu aktivnost. Prostorna samoorganizacija jednog lanca sastavljenog od amino kiselina posljedica je djelovanja dodatnih nekovalentnih interakcija između pojedinih dijelova ispresavijenog lanca. Nevalentne veze su slabije od kovalentnih za oko 10 puta, pa se i nazivaju slabe veze. I njihovo porijeklo je elektromagnetsko i sasvim se dobro razumiju. Jasno je da postoji niz mogućnosti kako se jedna lančasta struktura, sastavljena od niza amino kiselina može prostorno organizirati. Od toga mnoštva mogućnosti samo jedna

se ostvaruje. Može se pokazati da većina organiziranih struktura ima nižu energiju, prema tome termodinamički je stabilnija, nego razmotani lanac. Od svih organiziranih struktura jedna ima najnižu energiju i to je ona struktura koja se i ostvaruje i koja je biološki aktivna. Tako će konkretni oblik proteina biti određen primarnom strukturom, jer ta struktura određuje moguće sekundarne interakcije i broj i položaj mogućih slabih kemijskih veza što stabiliziraju prostornu strukturu.

Slabe nekovalentne veze imaju malu energiju aktivacije, i mogu se s lakoćom kidati same od sebe već na sobnoj temperaturi. Strukture koje se održavaju nekovalentnim vezama moraju imati velik broj veza da bi bile stabilne. Vrlo lako je kidati jednu po jednu, ali mnogo njih odjednom nije tako lako prekinuti. Slabe interakcije su one koje stabiliziraju i kompleks enzim-substrat. Sada je jasno zašto su kompleksi enzim-substrat stereospecifični (komplementarnih dodirnih ploha). Stereospecifičnost omogućuje dvije važne funkcije. Prvo, to je izbor substrata na temelju njegove veličine i oblika i broja mogućih slabih veza što ih može ostvariti s enzimom. Drugo, točno definiran položaj substrata u odnosu na enzim, omogućuje točnu, vrlo specifičnu reakciju. Na slici 2a prikazana je građa poznatog enzima lisozima. Ovaj enzim kao i drugi ima posebnu udubinu u koju vrlo specifično priliježe substrat – dio polisaharida, sastavnog dijela stanične membrane bakterije (slika 2b). Substrat (polisaharid) tek u kompleksu s enzimom (lisozimom) može doživjeti kemijsku promjenu (kidanje veza među šećerima – podjedinicama polisaharida) i prijeći u stanje niže energije (niz individualnih molekula šećera).

Uloga nukleinskih kiselina

Invarijantnost je ono svojstvo živog po kojem razaznajemo vrste. Svi živi organizmi koriste u biti iste postupke za istu svrhu; za biosintezu staničnih komponenata, pohranu i iskorištavanje energije i sl. Postavlja se pitanje: ako se u svim organizmima odvijaju u biti isti procesi, a kao građevni materijal se upotrebljava ista hrana, kako to da svaka vrsta pri tome ostaje sačuvana iz generacije u generaciju, barem prema kriterijima po kojima razlikujemo vrste. Danas imamo odgovor na ovo pitanje. "Informacija" o vrsti sadržana je u konkretnom redosljednu nukleotida u nukleinskim kiselinama, odnosno amino kiselina u proteinima. Svaka jedinka u nizu čini jedno slovo abecede; sva slova redom ispisuju riječi poruke.

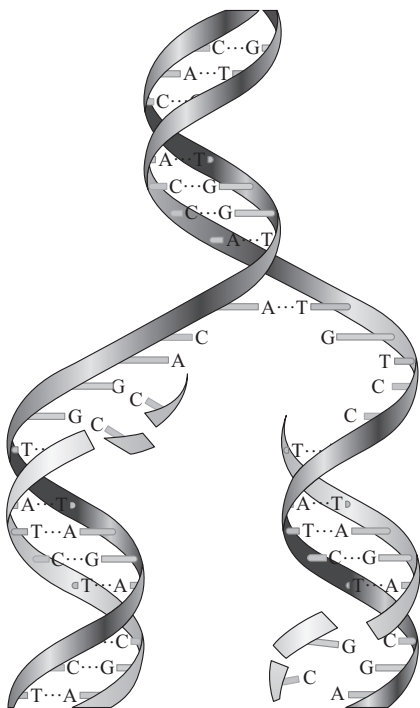
Osnovna biološka invarijanta je deoksiribonukleinska kiselina DNA. Poznata je molekulska organizacija DNA, poznato je kako ta organizacija osigurava vjerno kopiranje redosljeda nukleotida što predstavlja gen, poznat je kemijski mehanizam koji osigurava prijepis informacije sadržane u DNA u informaciju ispisanu redosljedom amino kiselina u sintetiziranom proteinu. Taj tok informacije shematski je prikazan na slici 3.



Slika 3. Shematski prikaz toka informacija.

Osnovna činjenica koja osigurava gotovo nepogrešivo kopiranje lanaca DNA (replikaciju) je komplementarnost dvaju lanaca, koja se manifestira u jednoznačnom sparivanju odgovarajućih, komplementarnih jedinica dvaju lanaca (slika 4). Interakcije među lancima spadaju u kategoriju slabih interakcija; to su isključivo vodikovi mostovi. Struktura DNA vrlo je slična jednodimenzijском kristalu; svaki element jednog ili drugog lanca djeluje kao sjeme za ugradnju onog komplementarnog elementa. Ako se

dva lanca DNA raspore, oni se spontano mogu ponovno spariti. Specifičnost interakcije homolognih dijelova lanaca takva je, da niti jedno drugo sparivanje, osim onog “pravog” nije energetski povoljno.



Slika 4. Kopiranje lanaca DNA.

Mehanizam prijenosa informacije sadržane u redosljed u nukleotida na redosljed amino kiselina u proteinima mnogo je složeniji nego proces replikacije DNA. Amino kiseline, dakle abeceda “informacije” u proteinima, nemaju nikakve komplementarne površine u nukleotidima, pa je izravan prijenos informacije DNA → protein nemoguć. Kao posrednici u tom prijenosu služe još dvije kategorije nukleinskih kiselina, mRNA* i tRNA**, koja u “tvornici” proteina, u ribosomu, daje izravnu informaciju o tome koja amino kiselina se kada treba ugraditi u proteinski lanac, i zajedno s enzimom osiguravaju taj proces. Ove dvije kategorije nukleinskih kiselina mRNA i tRNA, očito prevode genski zapis, originalno ispisuju jezikom DNA (redosljed nukleotida) u jezik proteina (redosljed amino kiselina).

Treba reći da sa stajališta fizike nema u ovom, vrlo specijaliziranom i vrlo složenom mehanizmu prijenosa informacije ništa neobično. Sve se zbiva na temelju stereospecifičnih interakcija enzima i nukleinskih kiselina. U svim ovim procesima prijenosa informacije pored nukleinskih kiselina sudjeluje i niz enzima, koji osiguravaju točno usmjerenu i efikasnu aktivnost, tRNA molekule

po svojoj ulozi negdje su između nukleinskih kiselina i enzima, mada su po građi nukleinske kiseline. Sve ovo, međutim, ne znači da bismo na temelju poznavanja fizičkih zakonitosti mogli predvidjeti odvijanje baš ovakvih procesa. Nema nikakvog nama poznatog razloga koji bi ukazivao da baš ovakav mehanizam, pa niti pojedini korak u ovom procesu, treba baš tako izgledati kako izgleda.

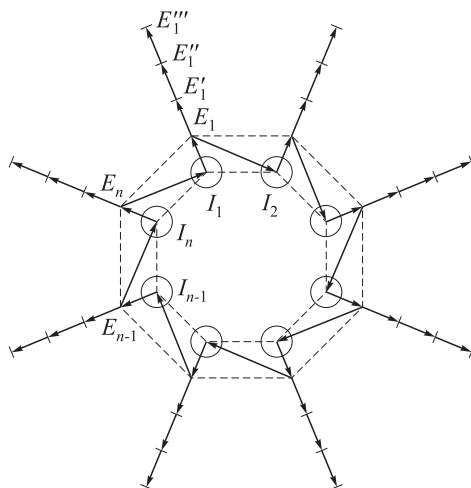
Koherentnost aktivnosti enzima i nukleinskih kiselina

Ako se sada vratimo na osnovne karakteristike života, svrhovitost, invarijantnosti autonomnu reprodukciju, onda vidimo da se, gledano s molekuskog stajališta, tu radi o posebnoj sprezi interakcije i ekspresije svojstava prvenstveno nukleinskih kiselina i enzima. Očito je da jedni bez drugih ne bi mogli obavljati nikakvu funkciju. Nukleinske kiseline sadrže primarnu informaciju o svemu što karakterizira vrstu: o svim specifičnim procesima što se moraju dogoditi u stanici i među stanicama. Nukleinske kiseline sadrže informaciju za sintezu svih proteina koji su potrebni za sve biološke procese,

* mRNA (messenger RNA) glasnička RNA

** tRNA transportna RNA

koji su potrebni za umnožavanje DNA i proces sinteze samih proteina. Prema tome, pojednostavnjeno gledano, život predstavlja jedan krug koji se sastoji od mnogo koraka. U svakom koraku dolazi do izražaja ekspresija jednog dijela DNA, dakle korištenje jednog dijela primarnih informacija (I_1, \dots, I_n) za sintezu elemenata koji su potrebni za izvršenje sljedećeg koraka u krugu (E_1, \dots, E_n). U svakom čvoru ovakvog kruga (*Eigenov hiperkrug*, slika 5) izvode se operacije koje proizvode elemente (enzime) za izvršenje sljedećeg procesa, a to ostvaruju elementi (enzimi) stvoreni u prethodnom čvoru.



Slika 5. *Eigenov hiperkrug.*

Sa stajališta fizike ovako strogo definirani i kontrolirani procesi čine se u prvih mah paradoksalnim. U fizici je poznat 2. zakon termodinamike koji kaže da sistemi sastavljeni od mnoštva čestica prepušteni sami sebi izvode procese koji su usmjereni od više uređenog stanja prema manje uređenom stanju ili od reda prema neredu. To je razlog zašto se iz otvorene bočice parfema, molekule mirisne tvari prošire po cijeloj prostoriji, nikada se neće dogoditi da miris iz prostorije nestane na taj način da se sve molekule same od sebe skupe u bočicu. Na temelju ovog zakona isto tako razumijemo da će kamen što ga bacimo u bazen s vodom energiju koja je sadržana u uređenom gibanju svojih sastavnih dijelova (svi se gibaju istoim brzinom prema vodi) pretvoriti u termičku energiju, dakle energiju sadržanu u kaotičnom gibanju molekula vode. Nikada se neće dogoditi da se temperatura vode snizi sama od sebe i na račun toga kamen izleti iz bazena. je li svojstvo invarijantnosti, dakle održavanja i reprodukcije vrlo uređenih, bioloških struktura u suprotnosti s ovim zakonom? Gornji zakon strogo vrijedi za zatvorene sisteme. Biološki objekti nisu zatvoreni sistemi. Oni stalno izmjenjuju tvari i energiju s okolinom. I u ovom aspektu biološki objekti slični su kristalima. I proces kristalizacije znači stvaranje uređenih tvorevina (kristala) iz neuređenih (otopine). No, proces kristalizacije popraćen je i prijenosom topline s kristala u otopinu što dovodi do povećanja nereda (toplina je oblik energije koji povećava nered kaotičnim gibanjem čestica). Ukupno uzevši, povećanje reda stvaranjem kristala više je nego kompenzirano povećanjem nereda u otopini. Isto je takvo stanje kod izgradnje uređenih bioloških struktura.

Pokoravanje bioloških procesa 2. zakonu termodinamike može se i eksperimentalno potvrditi. Stavimo li u 1 l vode nekoliko grama glukoze i nekih soli (npr. 4 g glukoze, 1 g NH_4Cl_3 , 0.1 g MgSO_4 , 3 g KH_2PO_4) i u taj medij stavimo nekoliko jedinki

crijevne bakterije *Esherichia coli*, u roku od nekoliko dana u mediju će se stvoriti nekoliko milijuna bakterija. Kemijskom analizom se može utvrditi da se oko 40 % šećera pretvori u stanične dijelove bakterija, a ostatak je upotrijebljen kao izvor energije (s konačnim produktima H_2O i CO_2). Ako se cijeli eksperiment izvede u kalorimetru onda se može izmjeriti energijska (toplinska) bilanca procesa. Eksperiment pokazuje, slično kao kod kristalizacije, da je u cijelom sistemu (bakterije + medij) temperatura porasla za nešto više od minimuma koga određuje 2. zakon termodinamike. Dakle nema narušavanja ovog fizičkog zakona. Štoviše, stanice koriste ovaj zakon za stvaranje novih stanica s gotovo maksimalnom efikasnošću.

Evolucija je posljedica nesavršene invarijantnosti

Jedna od općenitih postavki fizike uči nas da je svaki mikroskopski sistem, pa i biološki, podvrgnut fluktuacijama. Akumulacijska fluktuacija, dakle malih perturbacija dovodi do polagane, ali sigurne promjene strukture. Živi organizmi usprkos savršenosti svoje mašinerije nisu iznimka ovog zakona. Starenje i smrt barem jednim dijelom posljedica su nakupljanja slučajnih grešaka u biološkoj mašineriji.

Neki od ovakvih malih poremećaja dovode do malih, diskretnih promjena u strukturi DNA, što se automatski reproducira zahvaljujući mehanizmima svrhovitosti i samoreprodukcije. Ovakve male perturbacije izvor su mutacija. Kako su ove perturbacije u biti slučajne, to je svaka mutacija, pa konačno i svako stvaranje novih vrsta produkt slučajja. "Dakle čista slučajnost, slobodna ali slijepa, stup je svake biološke evolucije." Mutacija je u biti mikroskopski događaj, stoga u biti nepredvidiv. Ovako gledano, evolucija nije svojstvo živih bića, jer ona proistječe iz nesavršenosti jednog od osnovnih svojstava – svojstva molekulske invarijantnosti. Prirodna selekcija zbiva se samo među produktima koji su slučajno nastali. Izvanredna stabilnost nekih vrsta, kao što su kornjača ili školjka, mogu se objasniti samo izvanrednom koherentnošću njihovog aparata svrsishodnosti. Svaki novi element tog aparata koji bi slučajno nastao, slabije se uklapa među ostale elemente već postojeće mašinerije nego onaj element koji već od ranije postoji.

Eigenov hiperkrug (slika 5) principijelno sadrži sve osnovne značajke života. Shema objašnjava i razvijanje novih ili boljih krugova. Sve je to u skladu s poznatim fizičkim zakonima. No, kako je nastao prvi hiperkrug (prvi živi objekt) – to je još uvijek daleko od naše spoznaje.