

A FÍSICA BIOLÓGICA

A física está em diálogo permanente com outras disciplinas, seja com a matemática ou a química, seja com a economia ou a sociologia. Esse contato é promovido pela ideia de que todos os fenômenos naturais podem ser entendidos a partir de um conjunto reduzido de leis universais. Essa concepção define a física e lhe permite transpor as fronteiras disciplinares. Com as ciências biológicas e médicas, esse diálogo remonta aos trabalhos do físico e médico italiano Luigi Galvani (1737-1798) sobre os efeitos da corrente elétrica na contração muscular. Fruto dessa longa conversa, a física biológica – hoje, chamada assim, em vez de biofísica, para enfatizar a primazia dos métodos da física frente aos da biologia – é um campo de pesquisa extraordinariamente vasto.

Ela inclui tópicos de pesquisa como interações moleculares; estruturas supramoleculares (ou seja, arranjos e ligações entre as moléculas); motores moleculares; mecânica do ‘esqueleto’ celular (citoesqueleto); sinalização e controle celular; processos de formação de órgãos e desenvolvimento do embrião; sistemas neurais; evolução e ecologia.

Nesses estudos, a física biológica emprega várias técnicas experimentais da física, como sondas físicas e imagens, e da biotecnologia e biologia sintética (projeto e construção de novos sistemas biológicos, como bactérias e vírus). Para entender os resultados obtidos e construir um ‘mapa’ adequado do funcionamento dos sistemas biológicos, um poderoso ‘microscópio’ é usado: a modelagem matemática e a simulação computacional. Naturalmente dirigida à pesquisa básica, a física biológica tem grande potencial de inovação em aplicações médicas, farmacêuticas e biotecnológicas. Essa nova área será, provavelmente, parte da física e da biologia, mas a maneira de pensar será a dos físicos – por isso, hoje, o termo biofísica está cada vez mais restrito a designar uma subárea da biologia.

PITADA DE HISTÓRIA

Até 1930, a física biológica estudava fenômenos que ocorrem nas escalas de um organismo completo ou de populações biológicas. Eram poucas as noções corretas sobre como a vida cria ordem a partir do caos; como funcionam os organismos; como eles produzem e processam (computam) informações. Nos anos seguintes, ocorre uma mudança na escala em que os fenômenos vitais eram observados. A biologia torna-se celular, e seu objeto de estudo passa a ser a estrutura e o funcionamento (metabolismo, sinalização e controle) da célula. Logo se estabelece uma base química para esses processos – fundada nas macromoléculas biológicas – e sobre a qual, após a Segunda Guerra Mundial, a biologia molecular florescerá.

Nessa transformação, as três aulas ministradas pelo físico austríaco Erwin Schrödinger (1887-1961), em fevereiro de 1943, no Trinity College de Dublin (Irlanda), com o mote ‘O que é vida?’, representam um marco simbólico. Nelas, Schrödinger expôs suas ideias sobre a natureza da hereditariedade e o modo como a termodinâmica (estudo do calor, trabalho e energia) se aplica aos seres vivos, indicando aos físicos que, definitivamente, havia chegado o momento de considerar problemas biológicos.

O enfoque reducionista, centrado na estrutura das biomoléculas e características de suas interações, prevaleceu até por volta de 1970. Nessa época, duas frentes promoveram avanços fundamentais no entendimento da organização dada em escala molecular: i) os métodos da mecânica quântica (teoria que lida com os fenômenos atômicos e subatômicos); ii) técnicas experimentais baseadas na interação da matéria com diversas formas de radiação (difração de raios X, espalhamento de luz, espectroscopia, microscopia óptica) e partículas (microscopia eletrônica).

O maior exemplo do sucesso desse olhar reducionista se deu uma década depois das aulas de Schrödinger, quando, em 1953, houve a revelação da estrutura de hélice dupla da molécula de DNA e de como a informação genética presente nela é armazenada e transferida entre gerações. Essa descoberta foi feita pelo físico britânico Francis Crick (1916-2004) e pelo biólogo norte-americano

James Watson.

Na década de 1970, uma nova mudança de curso acontece. Na física, seu marco simbólico é o artigo do físico norte-americano Philip Anderson, publicado em 1972, sobre os limites do reducionismo e o problema da complexidade. Em sistemas com muitas partículas, podem emergir comportamentos complexos, difíceis de prever a partir das propriedades de umas poucas partículas individuais – hoje, esses fenômenos são objeto de estudo de uma área interdisciplinar conhecida como sistemas complexos.

Na biologia, o estudo do controle metabólico e da sinalização celular, entre outros sistemas bioquímicos, revelou que as redes moleculares que operam nos seres vivos são maiores que as somas de suas partes – afinal, a biologia não é química aplicada. Nascia, então, a biologia de sistemas – com sua abordagem ampla (dita holística), quantitativa e integrativa – e com base em um imperativo: entender como as funções (fisiologia) nos diferentes níveis de organização biológica são geradas das interações entre moléculas.

Nas últimas três décadas, a convergência entre a biologia de sistemas e a física estatística acabou sendo promovida pela demanda por modelos matemáticos de múltiplas escalas (micro, meso, e macroscópica; por exemplo, molecular, celular e tecidual), com capacidade preditiva e que recorram a noções de sistemas dinâmicos, formação de padrões, redes complexas, auto-organização etc. Neste momento, estamos a testemunhar a emergência de uma nova biologia e de uma nova física biológica.

NO BRASIL, O PORQUÊ

É um tanto inusitado que o primeiro laboratório de física biológica no Brasil tenha sido criado, em 1937, pelo médico pesquisador Carlos Chagas Filho (1910-2000), na então Universidade do Brasil (hoje, Universidade Federal do Rio de Janeiro, UFRJ), para investigar a descarga elétrica natural (bioeletrogênese) observada no peixe-elétrico amazônico poraquê (*Electrophorus electricus*). Tratava-se da biofísica celular, segundo a tradição da biologia. Contudo, esse laboratório – que, em 1945, tornou-se o Instituto de Biofísica da UFRJ – foi um marco na implantação da pesquisa científica profissional no Brasil.

Nos departamentos de física, a física biológica nasceu entre 1968 e 1971. Alguns nomes dessa fase pioneira são os físicos brasileiros Shiguo Watanabe, na Universidade de São Paulo (USP); Sérgio Mascarenhas, na USP de São Carlos; e o polonês George Bemski (1923-2005), na Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio).

Inicialmente, a pesquisa em física biológica enfrentou dificuldades de aceitação e usava equipamentos adquiridos para outros fins, como a física de sólidos. Nos 20 anos seguintes, a comunidade de física biológica cresceu lentamente. Em 1987, eram 10 grupos de pesquisa no Brasil e 53 doutores atuando na área. Exceto por um grupo em Pernambuco, esses pesquisadores atuavam no eixo Rio-São Paulo. A partir da década de 1990, grupos oriundos de outras áreas – principalmente, da física estatística – aceleraram o crescimento e a disseminação da física biológica no país.

Nessa breve reconstrução histórica, podemos citar outros episódios relevantes, como a realização de escolas e encontros temáticos de física biológica na Universidade de Brasília, em 1995; em São Lourenço (MG), em 2006; e na Universidade Federal do Rio Grande do Norte, em 2010 e 2014. Além disso, em 2008, a Sociedade Brasileira de Física (SBF) criou a Comissão de Física Biológica.

A produção científica na área evoluiu rapidamente a partir da década de 1990, com grande crescimento registrado depois de 2000. Se, por exemplo, as publicações registradas no Web of Science (WoS) nas áreas de biofísica e de biologia matemática e computacional de autores brasileiros, incluindo físicos, eram, até 1985, de menos de cinco por ano, no fim da década de 1980 e na seguinte, a média passaria a ser de 10 artigos anuais. E, a partir de 2000, registram-se anualmente de 20 a 65

publicações, em periódicos nacionais e estrangeiros.

CENÁRIO ATUAL

No ano passado, o Diretório de Grupos de Pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) registrou 56 grupos, com cerca de 370 pesquisadores doutores em física biológica, distribuídos por 15 estados brasileiros. A área cresceu, mas continua bastante concentrada geograficamente.

Dos grupos de pesquisa, 57% estão na região Sudeste; 16% no Nordeste; 12,5% no Sul e no Centro-oeste; e apenas 1,8% – um único grupo, mais ligado à física de sólidos – na região Norte. Uma consequência desse cenário é que a infraestrutura experimental também está fortemente concentrada na região Sudeste. Em razão dos grupos oriundos da física estatística (41%, reunindo cerca de 33% dos doutores da área), o perfil da física biológica se tornou ligeiramente teórico.

Enquanto os precursores sondavam as hemoproteínas (hemoglobina, por exemplo) por meio de um método baseado na análise de propriedades dos elétrons (ressonância paramagnética eletrônica), atualmente, uma diversidade de tópicos é investigada sob múltiplas técnicas. Tópicos que vão da estrutura, dinâmica e interação de biomoléculas ao planejamento de fármacos; das redes genéticas às redes neuronais e à oncologia matemática; das estruturas celulares ao desenvolvimento embrionário; da dinâmica de populações à especiação e aos ecossistemas; da coerência quântica em sistemas biológicos à nanobiotecnologia; da mecânica celular à engenharia de tecidos e à biomimética (área que se inspira na natureza para produzir sistemas artificiais).

O impacto da física biológica brasileira pode ser avaliado por meio das citações de suas publicações. Desde 1975, no mundo, foram publicados 42 mil artigos nas várias áreas de física biológica, com um total de 953 mil citações. Nesse mesmo período, o Brasil publicou 830 artigos, com 11,7 mil citações, segundo dados da WoS. A produção brasileira precisa crescer quantitativa e qualitativamente, pois representa 1,9% da produção mundial. Recebe, em média, 1,56 vez menos citações por artigo, e sua fração de artigos de alto impacto é 2,2 vezes menor que a do resto do mundo.

Outro aspecto importante é o grau de interdisciplinaridade dessa produção. Nos últimos três anos, 33% dos artigos brasileiros na área indexados na WoS têm coautores das biociências. Essa fração cai para 25% na subárea teórica de biologia matemática e computacional, mas aumenta para 43% na subárea de biofísica – esta última predominantemente experimental. Entretanto, esses números indicam que os grupos estão muito centrados em suas próprias linhas de pesquisa. É preciso fortalecer as redes de colaboração entre eles e, sobretudo, com as áreas biológicas.

PARA ONDE VAMOS?

A vida é um fenômeno emergente, histórico e organizado em múltiplas escalas entrelaçadas de tempo e espaço. Fenômenos como emergência (surgimento de novos comportamentos no sistema), não linearidade ('complexidade') e aleatoriedade ('imprevisibilidade') obrigam a biologia e a física a interagirem cada vez mais no futuro. Na era das 'ômicas' – proteômica, genômica, metabolômica etc. –, o advento de várias técnicas experimentais de alto desempenho produziu medidas quantitativas, no nível de sistemas, para virtualmente todas as biomoléculas, bem como forneceu visões sem precedentes do funcionamento celular. Tornou-se imperativo integrar todas as facetas da biologia, o que requer novas estratégias de modelagem matemática em que múltiplas escalas sejam consideradas em uníssono. Na construção dessa nova biologia de sistemas – quantitativa e preditiva, matemática e computacionalmente intensiva –, a física terá papel central. Conceitos como redes complexas, estabilidade dinâmica, auto-organização, cooperatividade, etc. já estão no cerne da biologia de sistemas.

Há uma profusão de problemas abertos em todos os níveis da hierarquia da vida: na estrutura e interação de proteínas, ácidos nucleicos e outras biomoléculas; na automontagem e no funcionamento

de estruturas supramoleculares (como o ribossomo e os motores moleculares); na atividade do citoesqueleto e resposta mecânica das células; na formação e no controle dos padrões do desenvolvimento embrionário; na conectividade de redes neurais e emergência de habilidades cognitivas; no comportamento social e na ecologia de comunidades.

A física deu contribuições relevantes ao entendimento de muitos desses problemas e tem desenvolvido instrumentos cruciais para investigar a complexidade em todos os níveis. Porém, nenhuma disciplina isolada poderá enfrentar com sucesso esses desafios. Para desvendar a complexidade estrutural e funcional dos sistemas biológicos, é preciso estabelecer uma sinergia entre a biologia e a física, a teoria e o experimento.

Além dos aspectos referentes à ciência básica, a física biológica tem grande potencial de aplicação tecnológica e de resolução de questões de saúde pública. Exemplos notáveis são os biomateriais para uso na medicina regenerativa, engenharia de tecidos e biomimética. Trata-se de planejar e sintetizar, a partir de processos de automontagem, materiais multifuncionais e dinâmicos com propriedades físico-químicas análogas às dos materiais biológicos. Na biomimética, os materiais estão voltados para aplicações não biológicas e tecnologias bioinspiradas; na engenharia de tecidos, buscam-se componentes bioativos para substituir partes do corpo danificadas por doenças ou ferimentos.

Nessas aplicações, as demandas por conhecimento básico são evidentes. É preciso entender a auto-organização que permite a construção, com alta fidelidade e gasto mínimo de energia, de estruturas complexas ricas em informação.

Também é necessário elucidar rotas moleculares específicas e controlar (espacial e temporalmente) a apresentação dos sinais químicos, elétricos e mecânicos que guiam as respostas biológicas (diferenciação celular, regeneração, manutenção ou destruição de tecidos determinados) ou que promovam alterações estruturais no material.

Para o Brasil, detentor de uma biodiversidade fabulosa, a física biológica é estratégica para a prospecção, caracterização físico-química e análise da atividade biológica de compostos naturais visando a aplicações terapêuticas e tecnologias biomiméticas. A área pode contribuir também para o entendimento de doenças emergentes ou negligenciadas e para o controle epidêmico dessas patologias. Entretanto, para que a física biológica brasileira produza contribuições básicas e aplicadas de maior impacto e em maior quantidade, é preciso, primeiramente, ampliar a infraestrutura experimental da área. Laboratórios de porte médio, com equipamentos na faixa de R\$ 1 milhão, são poucos e estão concentrados em São Paulo (Universidade Estadual Paulista, Universidade Estadual de Campinas e USP), Rio de Janeiro (UFRJ e PUC), Minas Gerais (Universidade Federal de Minas Gerais e Universidade Federal de Viçosa) e Goiás (Universidade Federal de Goiás). Mesmo nesses centros, são pouco acessíveis, à maioria dos grupos, técnicas de manipulação de moléculas e células individuais, de microscopia de super-resolução e de varredura por sonda para a visualização in vivo de processos biológicos, de ressonância magnética funcional para mapear a atividade cerebral, por exemplo. Apenas o LNLS tem estrutura multiusuário adequada para estudos da estrutura e dinâmica de biomoléculas.

Uma forma de expandir a infraestrutura experimental da área seria a formação de centros regionais, multiusuários, com focos em problemas desafiadores e relevantes para a região, há muito proposta pela SBF. Uma segunda iniciativa para melhorar as contribuições da física biológica do Brasil é induzir redes de colaboração entre físicos e biólogos. O conhecimento biológico é imprescindível para que proteínas, células, tumores ou organismos específicos, em lugar de objetos genéricos, sejam considerados, ou para guiar a pesquisa em biomimética por uma diversidade muito maior de sistemas naturais, uma vez que características de interesse evoluíram de forma independente em espécies diferentes. Essa colaboração pode facilitar a construção e a validação de modelos teóricos, inspirar aplicações específicas, estimular novas abordagens experimentais e manter os grupos orientados a

problemas mais relevantes. Editais que financiassem a pesquisa física em sistemas vivos – feita de forma diferente da biologia tradicional, assegurando a participação de biocientistas, como na iniciativa PLS (sigla, em inglês, para Física dos Sistemas Vivos), da Fundação Nacional de Ciência (NSF), dos EUA – poderiam catalisar a convergência de físicos e biólogos para a solução de grandes desafios de interesse mútuo.

Por fim, seria necessário implantar programas de treinamento de estudantes e retreinamento de cientistas sêniores tanto em física quanto em biologia – programas que levem físicos a trabalhar em laboratórios de biologia e vice-versa. Tais programas contribuiriam efetivamente para mudar as duas culturas – a da física e a da biologia – e para reduzir o fosso que as separa. É preciso atuar também no nível da graduação – ou mesmo antes dessa etapa–, adotando currículos mais flexíveis e interdisciplinares, que permitam aos estudantes aprender as linguagens e os métodos dessas duas culturas, desde o início de sua formação acadêmica.

Em resumo, a física biológica no Brasil avançou muito desde sua fundação, mas o caminho para alcançar proeminência internacional é longo. Daqui a 50 anos, outros irão avaliar aonde chegamos e o trabalho das gerações que sucederam os pioneiros.

Autorizado por Marcelo Lobato Martins