

Tomasz Rzepiński

## **Wyjaśnianie funkcjonalno-przyczynowe i jego rola w projektowaniu farmakologicznych terapii kardioprotekcyjnych**

### **WSTĘP**

W charakterystykach procesu wyjaśniania podejmowanego w naukach biologiczno-medycznych wskazuje się na szczególną rolę wyjaśniania funkcjonalnego. Najogólniej jest to typ wyjaśniania, w którym ustala się, jakie funkcje w danej strukturze lub procesie pełnią ich elementy składowe. Wielu filozofów nauki odwołuje się do przykładów tego typu wyjaśnień, argumentując na rzecz metodologicznej specyfiki nauk biologiczno-medycznych. Nie ulega wątpliwości, że w obszernej dyskusji dotyczącej procedury wyjaśniania to właśnie wyjaśnianie funkcjonalne budzi najwięcej kontrowersji już od czasów pierwszych jego charakterystyk przedstawionych przez Hempla i Nagla. Pytania o funkcje struktur występujących w organizmie formułowane są współcześnie w różnych typach nauk biologicznych, takich jak biochemia, immunologia, genetyka czy biologia molekularna. Problem polega na tym, że charakterystyki wyjaśniania funkcjonalnego podawane przez Hempla i Nagla wydają się nie uwzględniać zróżnicowania tych nauk i wynikającej z tego specyfiki procesów poznawczych.

Przedmiotem analizy podjętej w artykule będą wybrane aspekty wyjaśnień funkcjonalnych dokonywanych w biochemii przy projektowaniu terapii farmakologicznych. Zaprojektowanie terapii wymaga wiedzy o funkcjach, które poszczególne podstruktury biochemiczne pełnią w organizmie. Charakterystyka wyjaśniania funkcjonalnego powinna uwzględnić ten aspekt działalności praktycznej. Zagadnienie to nie stanowiło jednak do tej pory przedmiotu analiz w teoriach wyjaśniania. W artykule zaproponowany zostanie model wyjaśniania funkcjonalno-przyczynowego nawią-

zujący do teorii Cumminsa (1975). Zasadniczym celem będzie określenie struktury wnioskowań podejmowanych w procesie projektowania terapii farmakologicznych. Dokonane ustalenia będą stanowiły podstawę do przeprowadzenia rekonstrukcji procesu projektowania terapii w zakresie kardiologii. Punktem wyjścia będzie krótka charakterystyka klasycznych teorii wyjaśniania funkcjonalnego.

## 2. KLASYCZNE TEORIE WYJAŚNIANIA FUNKCJONALNEGO

Współczesne dyskusje dotyczące wyjaśniania funkcjonalnego zostały zapoczątkowane pracami Hempla i Nagla. Podkreślić należy, że koncepcje obu autorów dostarczają odmiennych charakterystyk tego typu wyjaśniania. Przybliżmy krótko zasadnicze różnice między nimi.

W teorii Hempla celem wyjaśniania funkcjonalnego jest określenie funkcji, które pełnią poszczególne elementy systemu, aby zapewnić jego poprawne działanie (Hempel 1965: 305). W takim ujęciu pojawiają się dwa problemy. Pierwszy dotyczy ustalenia, na czym miałyby polegać poprawne funkcjonowanie organizmu. Jednym z możliwych rozwiązań jest stwierdzenie, że poprawne funkcjonowanie organizmu jest związane z zapewnieniem przeżycia i reprodukcją (Hempel 1965: 306). Drugi problem ma charakter bardziej formalny. Otóż zdaniem Hempla wyjaśnienie funkcji danej podstruktury w organizmie polega na tym, że identyfikujemy występowanie danej podstruktury jako warunku wystarczającego zajścia pewnego zdarzenia, które jest korzystne dla organizmu. Przykładowo: wyjaśniając, dlaczego serce występuje w organizmie, stwierdzamy, że występowanie serca jest warunkiem wystarczającym krążenia krwi. Eksplanans wyjaśniania funkcjonalnego w ujęciu Hempla zawiera zatem twierdzenie o postaci<sup>1</sup>:

$$(1) \quad \forall x [H(x) \rightarrow B(x)]$$

$H(x)$  —  $x$  posiada serce

$B(x)$  — u  $x$ -a zachodzi krążenie krwi

Problem polega na tym, że taka charakterystyka wyjaśniania funkcjonalnego nie jest zgodna z ogólnym schematem wyjaśnień nomologiczno-dedukcyjnych (N-D), ponieważ wniosek nie wynika logicznie z przesłanek (Hempel 1965: 310, 312). Z (1) i z dodatkowych przesłanek, określających poprawność funkcjonowania, nie wynika zdanie, że konkretny organizm  $a$  posiada serce. W literaturze przedmiotu problem ten jest określany mianem dylematu Hempla (McLaughlin 2001, Cummins 1975: 745): albo przyjmujemy schemat wyjaśniania funkcjonalnego ze słabą przesłanką (1)

---

<sup>1</sup> W literaturze przedmiotu można wskazać na kilka rekonstrukcji formalnych wyjaśniania funkcjonalnego w ujęciu Hempla i Nagla. Dla potrzeb analizy wystarcza zidentyfikowanie wskazanej przesłanki (1). Szczegółowe ustalenia można znaleźć m.in. w McLaughlin 2001 i Kuipers 1986.

i akceptujemy fakt, że wyjaśnianie to nie posiada charakteru dedukcyjnego, albo też przekształcamy przesłankę (1) do postaci:

$$(1^*) \quad \forall x [\neg H(x) \rightarrow \neg B(x)]$$

czyli uznajemy, że cecha  $H$  jest warunkiem koniecznym posiadania cechy  $B$ . Jak zauważa Hempel, problem polega na tym, że (1\*) jest fałszem, ponieważ różne struktury mogą powodować występowanie cechy  $B$  w organizmie  $a$ . Jako kontrprzykład dla (1\*) Hempel rozważa fikcyjną — w latach 50. XX wieku — możliwość skonstruowania sztucznego serca (Hempel 1965: 314; podobne przykłady podaje Cummins 1975).

Pomimo tych zastrzeżeń Nagel w swojej teorii charakteryzuje wyjaśnianie funkcjonalne właśnie z wykorzystaniem przesłanki (1\*). Jak radzi sobie z dylematem Hempela? Nagel przyznaje, że jest logicznie możliwe, iż krążenie krwi spowodowane będzie inną strukturą niż serce. Niemniej, jak podkreśla, w świetle posiadanej wiedzy występowanie serca w organizmie jest warunkiem koniecznym krążenia krwi i nie mamy żadnych danych do innych przypuszczeń (w oryginale przykład dotyczy chlorofilu i fotosyntezy — Nagel 1960: 404). Biolodzy nie są zainteresowani „wyłącznie logicznymi możliwościami, lecz biorą pod uwagę konkretne funkcje, które poszczególne składniki pełnią w określonym systemie biologicznym” (Nagel 1960: 404).

Charakterystyka wyjaśniania funkcjonalnego zaproponowana przez Nagla nie jest jednak pozbawiona wad. Problem polega na tym, że na jej gruncie nie możemy odróżnić efektów funkcjonowania podstruktury od oznak funkcjonowania. Przybliżmy tę kwestię. Przyjmijmy, że w przesłance (1\*) predykat  $B(x)$  oznacza wysłuchiwanie w badaniu osłuchowym tony serca. Wówczas przesłanka (1\*) błędnie identyfikowałaby oznakę pracy serca (tony serca) jako funkcję pełnioną przez serce w organizmie. Na taką konsekwencję nie godził się Hempel. Niesłuszne jego zdaniem byłoby bowiem identyfikowanie oznak działania pewnych struktur z funkcjami, które pełnią te struktury w organizmie. Podejmowane w naukach biologicznych wyjaśnianie funkcjonalne powinno umożliwić identyfikację tych cech, które są przyczynowo istotne dla poprawnego działania całego organizmu. Nie są natomiast nimi oznaki działania poszczególnych struktur w organizmie.

Koncepcje Hempela i Nagla dały podstawy do rozwoju dwóch nurtów w teorii wyjaśniania funkcjonalnego: etiologicznego (w tradycji Hempela), zwanego również teleologicznym, i dyspozycyjnego (w tradycji Nagla) (McLaughlin 2001). W koncepcjach o charakterze etiologicznym utrzymuje się, że funkcje podstruktur są ukierunkowane na realizację określonych korzyści, przy czym korzyści są odmiennie precyzowane w różnych ujęciach<sup>2</sup>. Korzyścią może być reprodukcja, zachowanie gatunku, homeostaza czy przeżycie jednostki<sup>3</sup>. W teoriach o charakterze dyspozy-

<sup>2</sup> Nie omawiam tu tych koncepcji, lecz odsyłam do odpowiedniej literatury: Neander 1988, 1991a, 1991b, 1995, Millikan 1989a, 1989b, von Wright 1971, Ruse 1986.

<sup>3</sup> Podejmując próbę uporządkowania tej terminologii, Schaffner rozróżnia dwa konteksty, w których posługujemy się terminem „funkcja” w znaczeniu teleologicznym. W pierwszym mówi-

cyjnym uznaje się, że funkcją danej podstruktury jest jej uczestnictwo w pewnych zdarzeniach. W teorii Nagla zdarzenia te interpretuje się jako „charakterystyczną aktywność systemu” (Nagel 1960: 401, 403, 405). Charakterystyczna aktywność nie jest jednak traktowana jako korzyść systemu<sup>4</sup>.

### 3. TEORIA WYJAŚNIANIA FUNKCJONALNEGO ROBERTA CUMMinsa

Teoria Cumminsa stanowi niewątpliwie najbardziej radykalne i najczęściej omawiane rozwinięcie idei Nagla (McLaughlin 2001: 119)<sup>5</sup>. Nowatorskim pomysłem Cumminsa jest wprowadzenie do analiz wyjaśniania funkcjonalnego pojęcia „dyspozycji” (Cummins 1975: 758). Zgodnie z charakterystyką wyjaśniania funkcjonalnego w ujęciu Cumminsa, jeżeli pewien przedmiot  $x$  pełni funkcję  $F$ , oznacza to, że  $x$  posiada dyspozycję  $d$  do pełnienia funkcji  $F$  (1975: 757-758). Dyspozycja jest rozumiana jako zdolność do uczestniczenia w pewnych zdarzeniach<sup>6</sup>. Przypisując przedmiotowi  $x$  dyspozycję  $d$ , stwierdzamy zatem, że w określonych warunkach przedmiot  $x$  podlegałby pewnym prawidłowościom, czyli brałby udział w pewnych zdarzeniach (rozpuszczałby się, rozpadał itd.). Prawidłowości te Cummins określa mianem „prawidłowości dyspozycyjnych” (*dispositional regularity*). Wyjaśnianie funkcjonalne staje się zatem w ujęciu Cummins a procesem wyjaśniania tych prawidłowości dyspozycyjnych, które zachodzą w systemie (Cummins 1975: 758). Jak ten proces przebiega?

Założmy, że w pewnym systemie  $s$  dochodzi do zrealizowania prawidłowości dyspozycyjnej  $d$ . Oznacza to, że system  $s$  uczestniczy w pewnych zdarzeniach. Podejmując wyjaśnianie funkcjonalne, staramy się wskazać takie prawidłowości dyspozycyjne  $d_1, d_2, \dots, d_n$  podstruktury  $p$  systemu  $s$ , których realizacja pozwoliłaby na realizację dyspozycji  $d$  systemu  $s$  (Cummins 1975: 759). Przybliżmy te określenia na przykładach podanych przez Cummins a.

Przyjmijmy, że system  $s$  jest fabryką, w której produkuje się pewne towary. Produkcja owych towarów to właśnie realizacja prawidłowości dyspozycyjnej  $d$ . W procesie produkcji poszczególne działy fabryki (czyli podstruktury systemu  $s$ ) realizują różne zadania, czyli pełnią różne funkcje. W ujęciu Cummins a można powiedzieć, że poszczególne działy mają pewne określone dyspozycje, których realizacja współtwo-

---

my o „długoterminowych korzyściach ewolucyjnych”, biorąc pod uwagę cały gatunek, w drugim o krótkoterminowych korzyściach osobniczych danej jednostki (Schaffner 1993: 387-389).

<sup>4</sup> W Poznańskiej Szkole Metodologicznej funkcję podstruktury charakteryzuje się — w duchu Nagla — jako utrzymywanie „określonego stanu wyróżnionego, np. zdolności do fotosyntezy” lub jako przekształcanie struktury „w określonym kierunku” (Kmita 1975: 186). Nie przesądza się jednak, czy funkcja podstruktury ma na celu realizację określonych korzyści struktury lub systemu.

<sup>5</sup> W zasadzie trudno byłoby wskazać autorów, którzy obecnie do tego ujęcia się nie odwołują. Współcześnie rozwijane koncepcje wyjaśniania funkcjonalnego stanowią albo próbę połączenia nurtu etiologicznego z ujęciem Cummins a (Godfrey-Smith 1993, Griffiths 1993, Kitcher 1993), albo reakcją na to ujęcie związaną z perspektywą etiologiczną.

<sup>6</sup> Sam Cummins (1975: 759) podkreśla, że terminów tych można używać zamiennie.

rzy dyspozycję (produkcję określonych dóbr) całego systemu (fabryki). Zatem funkcją elementów systemu („elementów” w sensie mereologicznym) jest współtworzenie dyspozycji całego systemu. Oczywiście można zapytać o elementy elementów systemu, czyli o pracowników poszczególnych działów. Wyjaśniając ich funkcję, należy z kolei wskazać takie ich dyspozycje, których realizacja współtworzyłaby dyspozycje poszczególnych działów itd. (Cummins 1975: 760).

Analogiczny przykład podany został przez Cumminsa (1975: 761) w odniesieniu do wyjaśnień funkcjonalnych formułowanych w biologii. Analizując działanie całego organizmu, wyodrębniamy w nim poszczególne podstruktury: układ nerwowy, układ krążenia, układ pokarmowy itd. Wyjaśnianie funkcjonalne polega na wskazaniu takich dyspozycji wyodrębnionych układów, które współtworzą dyspozycje całego systemu. Z kolei w tych podstrukturach możemy również wyodrębnić kolejne podstruktury i identyfikować dyspozycje tych podstruktur itd.

Charakterystyka wyjaśniania funkcjonalnego zaproponowana przez Cumminsa radykalnie zmieniła zapatrywania na tego typu wyjaśnienia. Obecnie większość autorów uznaje, że teoria Cumminsa w sposób satysfakcjonujący ujmuje proces wyjaśniania funkcjonalnego przynajmniej w niektórych dyscyplinach biologicznych (np. fizjologii). Pewne aspekty proponowanych rozwiązań budzą jednak wątpliwości. Rozwijana w tradycji Nagla teoria wyjaśniania wyraźnie dziedziczy jedną z wad pierwowzoru. Otóż w teorii Cumminsa nie można dokonać rozróżnienia między efektami a funkcjami. Odpowiedź Cumminsa na ten zarzut zostaje sformułowana w duchu antropocentrycznego stanowiska van Fraassena. Uznaje on, że wyjaśnianie funkcjonalne jest procesem poznawczym, którego przebieg wymaga przyjęcia określonej perspektywy poznawczej. Biolodzy nie twierdzą, że funkcją serca jest zdolność do współtworzenia tonów serca, ponieważ nie jest to zgodne z przyjmowaną przez nich perspektywą poznawczą i realizowanymi celami poznawczymi. Perspektywa ta określa, że ważną funkcją serca jest pompowanie krwi. Ta perspektywa jest z kolei wyznaczona pytaniem o funkcje życiowe, które pełni cały organizm. Takie arbitralne — z uwagi na realizowane cele poznawcze — odróżnienie funkcji od efektów sytuuje teorię Cumminsa, obok ujęcia van Fraassena, jako teorię o wyraźnie pragmatycznym charakterze.

Poza arbitralnym rozróżnieniem funkcji i efektów warto zwrócić jeszcze uwagę na dwa ważne problemy związane z teorią Cumminsa. Pierwszym jest ontologia zakładana w jego charakterystyce wyjaśniania funkcjonalnego. Otóż ten typ wyjaśniania zgodnie z zamiarem autora ma ustalić, jakie dyspozycje (podstruktur) pozwoliły zrealizować dyspozycję systemu. Postawić można jednak pytanie o to, czym właściwie są dyspozycje? Jakiego rodzaju są to byty? Mogłoby się wydawać, że akceptując przedstawioną charakterystykę wyjaśniania funkcjonalnego, przyjmujemy ontologię ewentystyczną, wskazując na zdarzenia, które wystąpiły dzięki zrealizowaniu dyspozycji podstruktur, np. pompowanie krwi. Wniosek taki byłby jednak błędny. Deklarowanym celem wyjaśniania w ujęciu Cumminsa jest bowiem zidentyfikowanie dyspozycji, a nie zdarzeń, które zachodzą dzięki zrealizowaniu tych dyspozycji. Te dwie

kwestie należy wyraźnie odróżnić. Dyspozycje są pierwotne wobec zdarzeń, a posiadanie przez organizm określonej dyspozycji nie przesądza o jej zrealizowaniu, czyli o wystąpieniu stosownego zdarzenia. Podobnie nietrafna byłaby charakterystyka dyspozycji jako własności podstruktur. Przedmioty o różnych cechach mogą przecież posiadać taką samą dyspozycję do uczestniczenia w pewnych typach zdarzeń. Dla potrzeb prowadzonej analizy najwygodniej będzie poprzestać na rozumieniu dyspozycji jako zdolności systemu (lub jego podstruktur) do uczestniczenia w określonych zdarzeniach, nie przesądzając, jakiego rodzaju ontologia jest w tym miejscu postulowana. Nie ulega jednak wątpliwości, że teoria Cumminsa otwiera szersze perspektywy dla rozważań ontologicznych niż klasyczne ujęcia wyjaśniania funkcjonalnego.

Drugi problem wiąże się z rolą wyjaśniania funkcjonalnego w nauce. Analizując tę kwestię, można przywołać pewne ogólne ustalenia dotyczące procedury wyjaśniania.

#### 4. WIEDZOTWÓRCZY CHARAKTER WYJAŚNIANIA FUNKCJONALNEGO W TEORII CUMMINSA

Procedura wyjaśniania naukowego może być stosowana w dwóch kontekstach poznawczych: w kontekście uzasadniania i kontekście odkrycia. W pierwszym wyjaśnienie zjawiska polega na przywołaniu teorii, która występuje już w nauce. W drugim kontekście poszukiwanie wyjaśnienia odbywa się w sytuacji, w której wystąpienie danego zjawiska wymaga dopiero sformułowania teorii wyjaśniającej to zjawisko. W drugim z wymienionych kontekstów poszukiwanie wyjaśnienia ma charakter wiedzotwórczy (Grobler 2006: 119). Rozróżnienie tych kontekstów jest niezwykle istotne. W pierwszym charakterystyka wyjaśniania naukowego ma bowiem podać warunki poprawnego wyjaśniania. Model nomologiczno-dedukcyjny wyjaśniania naukowego realizował właśnie ten cel. W drugim kontekście charakterystyka wyjaśniania naukowego ma określać, jak wygląda proces poszukiwania wyjaśnień.

Wiedzotwórczy kontekst procedury wyjaśniania coraz częściej staje się przedmiotem analiz filozofów nauki. Z jednej strony zainteresowanie to jest inicjowane rozwojem logik erotetycznych, które dostarczają narzędzi pozwalających na przeprowadzanie tego typu rozważań<sup>7</sup>. Z drugiej strony zaś zainteresowanie to jest konsekwencją zwrotu, który obecnie dokonuje się w filozofii nauki w stronę badań typu *case studies*. Analizy tego rodzaju wyraźnie wskazują na wiedzotwórczy mechanizm wyjaśniania w rozwoju nauki<sup>8</sup>.

---

<sup>7</sup> Przykładem może być koncepcja 'wyjaśniania przez wyszczególnienie' Kuipersa, do której rozwinięcia wykorzystano aparat pojęciowy logiki pytań Wiśniewskiego (Kuipers, Wiśniewski 1994).

<sup>8</sup> Przykładem może być analiza przeprowadzona przez Zeidlera (2011: 213-218). Wykorzystując koncepcję wyjaśniania genetyczno-teoretycznego Mejbauma, zrekonstruował on proces poszukiwania wyjaśnień pewnych reakcji chemicznych. Analiza pozwoliła zilustrować proces rewizji wiedzy w zakresie chemii.

Zauważmy, że ustalenia Hempela i Nagla dotyczące wyjaśniania funkcjonalnego w naukach biologicznych wyraźnie osadzone były w kontekście uzasadniania. Zarówno Hempel, jak i Nagel starali się scharakteryzować wyjaśnianie funkcjonalne jako wyjaśnianie spełniające warunki modelu D-N. Pierwszy z nich uznał, że jest to niemożliwe z uwagi na kontrowersyjność przesłanki (1\*), drugi dokonał tej charakterystyki, akceptując właśnie tę przesłankę. Zastanówmy się jednak, jaki cel poznawczy jest realizowany przez biologa, który rozumie wyjaśnianie zgodnie z ujęciem Nagla? Mitem wydaje się głęboko ugruntowane przekonanie, że biolog zaakceptuje wyjaśnianie oparte na twierdzeniu o postaci:

(K) Jeżeli kręgowiec nie posiada serca, to nie zachodzi u niego krążenie krwi jako wyjaśnienie realizujące doniosły cel poznawczy. Twierdzenie to, „po Harveyu”<sup>9</sup> jest dla biologa prawdziwym, ale zupełnie nieinteresującym truizmem. Natomiast przed odkryciem Harveya twierdzenie to nie miało żadnego uzasadnienia. Co więcej, nie można również na to twierdzenie zapatrywać się jako na twierdzenie, które zapoczątkowałoby proces konstytuowania wiedzy o funkcji serca. Trafna wydaje się w tym względzie uwaga Cumminsa, że próba ustalenia funkcji serca, która uzasadniałaby jego występowanie w organizmie, jest „aktem desperacji zrodzonej na podstawie przypuszczeń, że nie ma żadnego innego sposobu formułowania wyjaśnień funkcjonalnych w nauce” (Cummins 1975: 747)<sup>10</sup>.

Rozważmy krótki przykład. Przyjmijmy, że pytanie, które zapoczątkowuje poszukiwanie wyjaśniania funkcjonalnego, ma postać: „Dlaczego struktura  $p$  występuje w systemie  $s$ ?”. Jego parafrazą jest pytanie:

(Q<sub>F</sub>) Jaka jest funkcja struktury  $p$  w systemie  $s$ ?

Przykładowo: „Jaka jest funkcja chlorofilu w roślinach zielonych?”. Można wstępnie przyjąć, że odpowiedzią na pytanie (Q<sub>F</sub>) jest zdanie:

(dQ<sub>F</sub>) System  $s$  zawierający  $p$  jest zdolny do  $e$ .

Na przykład: „Rośliny zielone zawierające chlorofil są zdolne do fotosyntezy”. Zauważmy, że (dQ<sub>F</sub>) może być rozumiane na dwa sposoby. Po pierwsze możemy mieć na myśli fakt, że tylko systemy zawierające struktury  $p$  mają dyspozycję do wywoływania zjawiska  $e$ . W takiej interpretacji wskazana fraza identyfikuje warunek konieczny zajścia zdarzenia, np. „Występowanie chlorofilu w roślinach zielonych jest warunkiem koniecznym fotosyntezy”. Zdanie to może być traktowane jako zasadnicza część eksplanansu stanowiącego odpowiedź na pytanie (Q<sub>F</sub>) w teorii wyjaśniania funkcjonalnego Nagla.

W drugim rozumieniu (dQ<sub>F</sub>) wskazuje na potencjał systemu  $s$  zawierającego strukturę  $p$  do udziału w zdarzeniu  $e$ , np.:

<sup>9</sup> William Harvey (1578-1657) to odkrywca układu krążenia.

<sup>10</sup> W oryginale wypowiedź Cumminsa dotyczy chlorofilu i roślin zielonych.

- (a) Człowiek pod wpływem narkotyków jest zdolny do najgorszych zbrodni.
- (b) Osoba pod wpływem alkoholu ma zwiększoną dyspozycję do spowodowania wypadku samochodowego.

Przykłady (a) i (b) ilustrują dwie ważne kwestie. Po pierwsze w teorii Cumminsa celem poznawczym wyjaśniania funkcjonalnego jest zidentyfikowanie potencjału systemu, czyli zbioru takich dyspozycji jego podstruktur, które pozwalają zrealizować dyspozycję *całego* systemu. Nie zakłada się natomiast, że określone dyspozycje podstruktur są jedynymi zapewniającymi realizację dyspozycji całości. Nie trzeba być przecież pod wpływem narkotyków, aby „być zdolnym do najgorszych zbrodni”.

Po drugie (b) wskazuje na to, że dyspozycje mają charakter stopniowalny. Ta kwestia jest szczególnie istotna z uwagi na poszukiwanie wyjaśnienia funkcjonalnego w medycynie. Przedmiotem analiz podejmowanych w naukach medycznych są ograniczenia funkcji poszczególnych podstruktur i całego organizmu (oraz w dalszej kolejności możliwość przywrócenia pełnych funkcji podstruktur). Uszkodzenia podstruktur mogą w oczywisty sposób wpływać na działanie całego systemu. Dyspozycja całego systemu może zatem ulec częściowemu ograniczeniu w wyniku ograniczenia dyspozycji podstruktur. W ujęciu Nagla problem „ograniczonej funkcjonalności” nie miał rozwiązania. Na jego gruncie nie można było odróżnić pracy serca po przebytym zawale od pracy serca zdrowego człowieka. W obu wypadkach realizowana była podstawowa funkcja — cyrkulacja krwi. Jednak nie ulega wątpliwości, że w pierwszym wypadku funkcjonowanie serca uległo pewnym ograniczeniom. Analiza wyjaśniania funkcjonalnego powinna tę kwestię uwzględnić.

W teorii Cumminsa „ograniczenie funkcjonalności” danego systemu można wyrazić przez wskazanie niezrealizowanych dyspozycji podstruktur, które mogłyby potencjalnie współtworzyć dyspozycję tego systemu. Fakt, że różne dyspozycje podstruktur mogą w różnym stopniu wpływać na dyspozycję systemu *s*, nie rozstrzyga przecież, czy są one niezbędne do zrealizowania dyspozycji systemu. Jeżeli zatem niektóre z dyspozycji podstruktur nie zostaną zrealizowane, to osłabi się dyspozycja systemu *s* (zmieni się „wydajność” systemu), np. zmniejszy się wydajność pracy serca.

Omawiając teorię Cumminsa i porównując ją z klasycznym ujęciem wyjaśniania funkcjonalnego Nagla, należy zwrócić uwagę na jeszcze jedną ważną kwestię. Otóż z perspektywy celów poznawczych realizowanych w procesie wyjaśniania funkcjonalnego w teorii Cumminsa zdanie ( $dQ_F$ ) nie jest odpowiedzią, lecz wyłącznie założeniem procesu poszukiwania odpowiedzi. Poszukiwanie wyjaśnienia funkcjonalnego w ujęciu Cumminsa rozpoczyna się zatem w tym miejscu, w którym kończy się wyjaśnienie funkcjonalne w ujęciu Nagla. To, co dla Nagla jest już satysfakcjonującą odpowiedzią określającą funkcję podstruktury w systemie, dla Cumminsa jest założeniem, które rozpoczyna dopiero proces poznawczy.

W kontekście dotychczasowych uwag zasadne wydaje się, aby wyjaśnianie funkcjonalne charakteryzować jako procedurę poznawczą. Nie chodzi przecież o to, aby analiza filozoficzna legitymizowała wyjaśnianie funkcjonalne, określając wa-



runki jego poprawności, lecz o to, aby pokazać, jak to wyjaśnianie przebiega w naukach biologicznych i jakie cele poznawcze pozwala zrealizować. Wyjaśnianie zdolności roślin zielonych do pozyskiwania energii z udziałem światła to proces poznawczy polegający na poszukiwaniu takich dyspozycji, których realizacja umożliwia pozyskiwanie energii przez rośliny zielone.

## 5. MODEL WYJAŚNIANIA FUNKCJONALNO-PRZYCZYNOWEGO (F-P)

Wobec propozycji Cumminsa można sformułować pewne zastrzeżenie. Otóż zgodnie z dokonanymi ustaleniami celem wyjaśniania funkcjonalnego ma być identyfikacja dyspozycji. Stwierdzając zatem, że u kręgowców następuje krążenie krwi, identyfikujemy dyspozycję, którą jest zdolność do pompowania krwi. Wydaje się jednak, że taka charakterystyka jest zbyt dużym uproszczeniem procesu poszukiwania wyjaśnień funkcjonalnych w naukach biologiczno-medycznych. Podając wyjaśnienie funkcjonalne, biolodzy starają się określić nie tylko dyspozycje podstruktur, które współtworzą dyspozycję organizmu, lecz także starają się zrealizować pewne inne cele poznawcze. Jednym z istotniejszych jest identyfikacja czynnika, którego wystąpienie powoduje, że dana podstruktura współtworzy dyspozycję systemu. Należy zatem uznać, że wyjaśnianie podejmowane w niektórych dyscyplinach biologicznych, np. w biochemii, ma raczej charakter funkcjonalno-przyczynowy niż czysto funkcjonalny<sup>11</sup>.

Ustalenie struktury tego typu wyjaśnień wymaga przybliżenia realizowanych za jego pomocą celów poznawczych. Przyjmijmy, że proces poszukiwania wyjaśnień zapoczątkowany jest pytaniem ( $Q_F$ ). Zgodnie z ustaleniami dokonanymi w poprzednim paragrafie należy przyjąć, że proces poszukiwania odpowiedzi na ( $Q_F$ ) określony jest względem arbitralnie przyjętej perspektywy poznawczej. Perspektywę poznawczą pytania ( $Q_F$ ) określa założenie poznawcze o postaci:

Press(H): Podstruktura  $p$  współtworzy dyspozycję  $d$  systemu  $s$ .

Na przykład mamy podstawy, aby sądzić, że: „Serce współtworzy dyspozycję organizmu do wytwarzania pewnego typu dźwięku” lub „Serce współtworzy dyspozycję organizmu do cyrkulacji krwi” itd. Arbitralne przyjęcie perspektywy poznawczej określa jeden z celów realizowanych w procesie wyjaśniania funkcji, które dane podstruktury pełnią w danym systemie. Podejmując wyjaśnianie funkcjonalne, biolodzy starają się ustalić, w jaki sposób podstruktura  $p$  współtworzy dyspozycję  $d$  systemu  $s$ . Formułują zatem pytanie pomocnicze o postaci:

---

<sup>11</sup> Na przyczynowy charakter wyjaśniania funkcjonalnego zwraca uwagę Craver (2001). Nawiązując do tej idei, Darden (2002) wyróżnia trzy strategie rozumowań przeprowadzanych w procesie odkrywania mechanizmów biochemicznych. Dla przeprowadzanej tu analizy rozróżnienie to nie ma jednak znaczenia.

(Q<sub>H</sub>) W jakim zdarzeniu bierze udział podstruktura  $p$ , współtworząc dyspozycję  $d$  systemu  $s$ ?

Przykładowo: „W jakim zdarzeniu bierze udział serce, współtworząc dyspozycję organizmu do cyrkulacji krwi?”. Pytanie tego rodzaju określimy mianem pytania prospektywnego. Odpowiedź na (Q<sub>H</sub>) ma postać:

(dQ<sub>H</sub>) Podstruktura  $p$ , współtworząc dyspozycję  $d$  systemu  $s$ , bierze udział w zdarzeniu  $e_1$ .

Przykładowo: „Zastawki serca współtworzą dyspozycję serca do wytwarzania dźwięku, zamykając się i otwierając” lub „Mięsień serca współtworzy dyspozycję organizmu do cyrkulacji krwi, kurcząc się i rozkurczając”. Odpowiedź tego rodzaju realizuje prospektywny cel wyjaśniania funkcjonalno-przyczynowego.

Niemniej gdy badacze podejmują się wyjaśnienia funkcji podstruktury w systemie, nie tylko chcą wiedzieć, w jakich zdarzeniach dana podstruktura bierze udział, współtworząc dyspozycję całego systemu, lecz także pragną ustalić, przez jakiego rodzaju czynniki zdarzenia te są wywoływane. Odpowiedź na pytanie prospektywne realizuje wyłącznie pierwszy z tych celów. Drugim celem wyjaśniania funkcji podstruktury jest natomiast identyfikacja czynnika, którego wystąpienie prowadzi do zajścia zdarzenia  $e_1$ . Ten etap zapoczątkowany jest założeniem przyjętym na podstawie odpowiedzi (dQ<sub>H</sub>):

(Zał. 1) Podstruktura  $p$  ma dyspozycję  $d'$  do udziału w zdarzeniu  $e_1$ .

Fakt, że przedmiot ma daną dyspozycję, nie sprawia oczywiście, że zrealizuje się ona w określonym zdarzeniu. Jeżeli jednak przedmiot posiada daną dyspozycję, to możemy wnosić, że istnieje potencjalny czynnik, którego wystąpienie jest warunkiem wystarczającym zrealizowania tej dyspozycji, czyli zajścia danego zdarzenia. Przy wyjaśnianiu funkcji, którą dana podstruktura pełni w systemie  $s$ , (Zał. 1) stanowi zatem podstawę akceptacji następującej hipotezy poznawczej:

(H<sub>d</sub>) Jeżeli podstruktura  $p$  systemu  $s$  ma dyspozycję  $d'$ , to istnieje taki czynnik  $x$ , że wystąpienie  $x$ -a przy dyspozycji  $d'$  jest warunkiem wystarczającym, aby nastąpiło zdarzenie  $e_1$ .

Na podstawie (H<sub>d</sub>) formułowane jest pytanie retrospektywne:

(Q<sub>R</sub>) Jaki czynnik  $x$  jest warunkiem wystarczającym realizacji dyspozycji  $d'$ ?

Odpowiedź ma postać:

(dQ<sub>R</sub>) Warunkiem wystarczającym realizacji dyspozycji  $d'$  jest zdarzenie  $e_2$ .

Na przykład, wiedząc, że kurczenie się i rozkurczanie serca współtworzy dyspozycję organizmu do cyrkulacji krwi, staramy się ustalić, jakie zdarzenie wcześniejsze jest warunkiem wystarczającym kurczenia serca. Stwierdzamy, że warunkiem wy-

starczającym jest impuls elektryczny wytwarzany w węźle zatokowym serca. Odpowiedź ta nie kończy oczywiście retrospektywnego etapu wyjaśniania funkcjonalno-przyczynowego. Uzyskana odpowiedź, stanowiąc założenie postulujące dyspozycję  $d'$ , jest podstawą do przyjęcia hipotezy poznawczej ( $H_d'$ ), sformułowania kolejnego pytania retrospektywnego i identyfikowania przyczyn następných zdarzeń.

Proces poszukiwania wyjaśnień funkcjonalnych zaproponowany w modelu F-P opiera się na prostej intuicji: znamy funkcję, którą podstruktura  $p$  pełni w systemie  $s$ , wówczas gdy (i) wiemy, w jakich zdarzeniach podstruktura ta bierze udział, współtworząc pewną dyspozycję całego organizmu, oraz (ii) mamy wiedzę o czynnikach, które wywołały te zdarzenia<sup>12</sup>. Dysponując tego rodzaju wiedzą, jesteśmy w stanie zaplanować działania, które doprowadzą do realizacji określonych funkcji podstruktur. Jest to istotne z uwagi na proces projektowania terapii w naukach biologiczno-medycznych. Dlatego też zaproponowany model wyjaśniania funkcjonalno-przyczynowego wydaje się bardziej wiarygodnie ujmować cele poznawcze realizowane w nauce niż model Nagla lub model Cummins'a.

W dalszej części artykułu model F-P zostanie wykorzystany do rekonstrukcji przebiegu wyjaśnień funkcjonalnych w procesie projektowania terapii farmakologicznych w kardiologii.

## 6. PROBLEM KLINICZNY

Badania dotyczące chorób serca doprowadziły do ukształtowania podstawowej wiedzy o uszkodzeniach, którym serce może ulegać i konsekwencjach tych uszkodzeń dla funkcjonowania całego organizmu. Wiedza dotycząca przyczyn powstawania uszkodzeń serca podlegała znaczącym modyfikacjom pod wpływem wyników badań uzyskiwanych z modeli eksperymentalnych. Badania te pozwoliły m.in. ustalić dwie ważne kwestie:

- (1°) Część uszkodzeń serca powstaje w procesie apoptozy, czyli energozależnym procesie, w którym śmierć komórek następuje zgodnie z zaprogramowaną sekwencją zdarzeń.

Druga ważna kwestia związana była z odkryciem zjawiska kardioprotekcji, dokonany w 1986 r. przez zespół Murry'ego. W skonstruowanym modelu eksperymentalnym wykazano, że krótkie okresy niedokrwienia przedzielone okresami reperfuzji<sup>13</sup> chronią serce przed niekorzystnymi skutkami późniejszego, dłuższego okresu niedokrwienia (Murry 1986). Innymi słowy wynik ten pokazał, że serce poddane kilkakrotnym, krótkim okresom niedokrwienia i okresom reperfuzji może dzięki te-

---

<sup>12</sup> Innymi słowy dysponujemy wiedzą o przebiegu reakcji biochemicznych, które zachodzą w organizmie. Na tę kwestię zwracał uwagę Thagard (2003), wskazując na rolę wiedzy funkcjonalnej w opisie reakcji biochemicznych.

<sup>13</sup> Reperfuzja to ponowne ukrwienie niedokrwionego wcześniej obszaru serca.

mu „wytrzymać” dłuższy okres niedokrwienia niż serce „niezahartowane”. Odkryte zjawisko określono mianem hartowania niedokrwienego (*ischemic preconditioning*). Dalsze badania pozwalały sądzić, że:

- (2°)           Efekt kardioprotekcyjny odkryty w modelu Murry’ego związany był z zahamowaniem apoptozy<sup>14</sup>.

Ustalenia 1° i 2° stanowiły podstawę do podjęcia pierwszych prób projektowania terapii farmakologicznych odtwarzających efekt kardioprotekcyjny uzyskany w modelu Murry’ego. W dalszej części tekstu zostanie wykorzystany model F-P w celu zilustrowania procesu projektowania tego rodzaju terapii.

## 7. PROCES APOPTOZY I JEGO FUNKCJE W ORGANIZMIE

Termin *apoptoza* pochodzi z greki i oznacza opadanie np. kwiatów lub liści (*apo* — oddzielony od czegoś i *ptosis* — padać). Termin ten został wprowadzony do nauk biologicznych przez Kerra (1972) na oznaczenie innego niż nekroza rodzaju śmierci komórek. Praca Kerra dotyczyła charakterystycznych zmian morfologicznych w strukturach komórek, które zaobserwowane zostały w tkankach zwierząt i ludzi w różnych stadiach ich rozwoju: podczas terapii choroby nowotworowej, w trakcie rozwoju embrionalnego, a nawet w tkankach zdrowych i dojrzałych organizmów. Podkreślić należy, że dane te były znane już wcześniej wielu histopatologom. Zasadniczym elementem odróżniającym obydwa procesy miało być zdaniem Kerra to, że apoptoza jest wewnątrz zaprogramowanym procesem śmierci komórkowej. Innymi słowy uznano, że elementy komórek biorą czynny udział w degradacji całej struktury (z tego też powodu apoptoza bywa określana mianem „samobójczej śmierci komórek”). Jeśli zaś tak jest, to oznaczałoby to, że proces apoptozy jest procesem energo-zależnym. W przeciwieństwie do nekrozy proces ten przebiega zatem, o ile nie zostaje zaburzona gospodarka energetyczna komórki.

W kontekście hipotezy sformułowanej przez Kerra szczególne znaczenie zyskuje pytanie o funkcje, które w organizmach pełni proces apoptozy. Kerr znał kilka sytuacji, w których przebiega proces apoptozy. Wiedział, że zachodzi on w trakcie rozwoju embrionalnego (np. eliminacja błony między palcami zarodka ludzkiego) oraz w trakcie prawidłowego rozwoju organizmu dorosłego (np. w trakcie menstruacji). Kerr był również przekonany, że „dalsze badania wykażą, że apoptoza jest ogólnym mechanizmem kontrolującym usuwanie komórek z organizmu, stanowiąc dopełnienie procesu mitozy w regulowaniu liczby komórek” (Kerr 1972: 241). Z perspektywy teorii Nagla można by zatem powiedzieć, że Kerr znał funkcje procesu apoptozy. Moż-

<sup>14</sup> Szczegółową analizę procesu wyjaśniania zjawisk abnormalnych i odkrycia zjawiska kardioprotekcji zawiera Rzepiński 2009, 2011a i 2011b.

na bowiem sformułować wyjaśnianie funkcjonalne w duchu teorii Nagla, w którym eksplanans zawierałby twierdzenie o postaci „ $\forall x [\neg A(x) \rightarrow \neg P(x)]$ ”, gdzie predykat  $A(x)$  oznacza proces apoptozy, a  $P(x)$  — menstruację, zanik błon pomiędzy palcami zarodka ludzkiego, zanik ogona u kijanek itd. Tego rodzaju zdarzenia, w których następuje „demonstracja” procesu apoptozy, będziemy określać mianem zdarzeń typu  $P$ .

W każdym z wymienionych zdarzeń typu  $P$  dochodzi do eliminacji komórek. Jednak eliminacja komórek w organizmie następuje przecież również w procesie nekrozy. Dlaczego zatem mielibyśmy uznać, że apoptoza jest konieczna dla zachodzenia wymienionych zdarzeń? Wykorzystanie teorii Nagla w opisie wyjaśnień funkcjonalnych wydaje się w tym wypadku mało wiarygodną rekonstrukcją procesu poznawczego podejmowanego przez biologów. Zastrzeżenie budzi fakt, że formułując wyjaśnienia funkcjonalne w stylu Nagla, trywializuje się ich udział w naukach biologiczno-medycznych. Jaki jest bowiem wówczas cel poznawczy wyjaśniania funkcjonalnego? Czy ma ono ograniczać się do wskazywania zdarzeń typu  $P$ , które znamy (np. zanik ogona u kijanek itd.) i dla których wystąpienia apoptoza jest warunkiem koniecznym? Trudno nie zgodzić się z Cumminsem, że formułowanie tego rodzaju wyjaśnień jest przejawem aktu desperacji lub przypisywania intelektualnego lenistwa biologom tworzącym naukę, której cechą miałyby być formułowanie trywialnych wyjaśnień. Tymczasem rozpoznawane zdarzenia typu  $P$  nie były postrzegane jako satysfakcjonujące wyjaśnienia funkcji apoptozy, lecz jako punkt wyjścia do dalszego procesu badawczego. Z perspektywy hipotezy Kerra zasadniczym celem poznawczym dalszych badań było bowiem sformułowanie odpowiedzi na pytanie:

(Q<sub>K</sub>)           Dlaczego do zdarzeń typu  $P$  prowadzi apoptoza, a nie nekroza?

Pragnąc uzyskać odpowiedź na pytanie (Q<sub>K</sub>), należało określić, jaki jest przebieg zdarzeń w procesie apoptozy. Zdarzenia typu  $P$  są realizacjami pewnych dyspozycji organizmu. Zanik błony między palcami w życiu embrionalnym zarodka ludzkiego jest zrealizowaną dyspozycją organizmu, tak jak zrealizowaną dyspozycją jest zanik ogona u kijanek itd. Pragnąc wyjaśnić funkcję apoptozy w organizmie, staramy się ustalić, w jakich zdarzeniach w procesie apoptozy biorą udział poszczególne podstruktury komórek i jakie czynniki doprowadziły do zapoczątkowania tego procesu. Zrozumienie funkcji, którą pełni proces apoptozy w organizmie, wymaga zatem identyfikacji czynników przyczynowych odpowiedzialnych za przebieg tego procesu. Dlatego też ważne jest przybliżenie fazy inicjacji procesu apoptozy.

## 8. DONIOSŁOŚĆ KLINICZNA FAZY INICJACJI PROCESU APOPTOZY

Za czasów Kerra nie posiadano wiedzy na temat tego, jakie dyspozycje podstruktur komórki są odpowiedzialne za realizację fazy inicjacji procesu apoptozy. Uzyskanie takiej wiedzy byłoby niezwykle ważne z perspektywy praktyki medycz-

nej. Z jednej strony wiadomo bowiem, że nieuruchomienie procesu apoptozy może stanowić przyczynę rozwoju choroby (np. choroby nowotworowej). Z drugiej natomiast strony wiadomo, że uruchomienie tego procesu może być również odpowiedzialne za rozwój niektórych innych chorób (atrofie, choroby z autoimmunizacji).

W odniesieniu do chorób nowotworowych należy zauważyć, że proces apoptozy jest jednym z głównych mechanizmów obronnych organizmu mających na celu usuwanie komórek, które w efekcie uszkodzenia materiału genetycznego ulegają nadmiernej proliferacji (namnażaniu). Dlatego też w wypadku chorób nowotworowych ważne było uzyskanie odpowiedzi na pytanie:

(Q<sub>A</sub>) Dlaczego nie następuje proces apoptozy, mimo że powinien wystąpić?

Odpowiedź na pytanie (Q<sub>A</sub>) powinna identyfikować zbiór tych dyspozycji inicjujących proces apoptozy, które zostały zaktywizowane. Niezrealizowanie tych dyspozycji doprowadziło w efekcie do nadmiernej proliferacji komórek. Zahamowanie dyspozycji inicjujących proces apoptozy stanowiłoby zatem punkt wyjścia do projektowania terapii onkologicznych, których zadaniem byłoby wprowadzenie *aktywatorów*<sup>15</sup>.

Przykładem drugiego rodzaju schorzeń są m.in. choroby z autoimmunizacji, atrofie i uszkodzenia reperfuzyjne. W tych sytuacjach klinicznych ważne byłoby uzyskanie odpowiedzi na pytanie:

(Q<sub>I</sub>) Dlaczego nastąpił proces apoptozy, mimo że nie powinien wystąpić?

Można powiedzieć, że w przypadkach atrofii, chorób z autoagresji czy uszkodzenia reperfuzyjnego mamy do czynienia z „nadwrażliwością” podstruktur posiadających dyspozycje inicjujące proces apoptozy. Celem projektowanych terapii byłoby zatem wprowadzenie *inhibitorów*, które hamowałyby realizację dyspozycji inicjujących ten proces.

Zauważmy, że z uwagi na odmienny charakter wspomnianych sytuacji klinicznych nie ma sensu formułować takich wyjaśnień funkcjonalnych procesu apoptozy, które jednoznacznie ujmowałyby ten proces jako korzystny lub niekorzystny dla organizmu z perspektywy koncepcji etiologicznych (np. w ujęciu Hempla). W pewnych przypadkach apoptoza jest korzystna dla całego organizmu, w innych natomiast jest rozpoznawana jako dysfunkcja.

Podsumowując, projektowanie terapii farmakologicznych zarówno dla potrzeb immunologii, onkologii, jak i kardiologii wymaga uzyskania wiedzy o tych dyspozycjach podstruktur komórki, których realizacja inicjuje proces apoptozy.

---

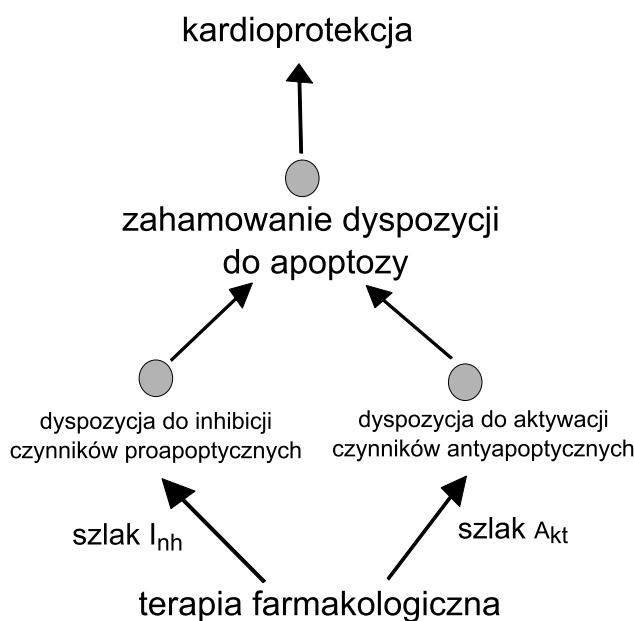
<sup>15</sup> Już za czasów Kerra wiadomo, że chemioterapia jest potencjalnym aktywatorem dyspozycji inicjujących proces apoptozy komórek nowotworowych. Nie znano jednak mechanizmu, w którym następuje aktywacja tej dyspozycji (Kerr 1972).

## 9. FARMAKOLOGICZNE TERAPIE KARDIOPROTEKCYJNE JAKO INHIBITORY DYSPOZYCJI

Wiedza o funkcjach, które pełnią dane podstruktury w inicjowaniu procesu apoptozy, powinna umożliwić rozwiązywanie konkretnych sytuacji problemowych. Jedną z takich sytuacji w zakresie nauk biologiczno-medycznych jest projektowanie terapii farmakologicznych. Oczekujemy, że posiadając wiedzę o funkcjach poszczególnych podstruktur, jesteśmy w stanie zaprojektować takie ingerencje w ich działanie, które wpłyną na funkcję całego systemu.

W kontekście opisanego problemu klinicznego celem kardioprotekcyjnych terapii farmakologicznych powinno być zahamowanie procesu apoptozy. Problem polegał jednak na tym, że ten cel można zrealizować za pomocą różnych metod. Przybliżmy tę kwestię.

W komórce występują czynniki proapoptyczne i antyapoptyczne<sup>16</sup>. Zahamowanie procesu apoptozy może być zatem zrealizowane dwoma osobnymi szlakami: szlakiem  $I_{nh}$  lub szlakiem  $A_{kt}$ . Sytuację tę ilustruje Rysunek 1.



Rysunek 1.

<sup>16</sup> Warto pamiętać o tym, że w wypadku większości procesów biochemicznych zachodzących w komórkach organizmów żywych mamy do czynienia z czynnikami aktywującymi dany proces oraz czynnikami, które go hamują. W tym sensie moje ustalenia mają uniwersalny charakter i z łatwością można je ekstrapolować na inne procesy biochemiczne w organizmach żywych.

Wyróżnienie szlaków  $I_{nh}$  oraz  $A_{kt}$  pozwala zwrócić uwagę na ważną kwestię. Otóż w projekcie terapii farmakologicznej konieczne okazuje się odróżnienie celu terapii (w rozważanym wypadku efekt kardioprotekcyjny) od bezpośrednich celów środków farmakologicznych (DPDT — *direct pharmacological drug targets*). W analizowanym przykładzie projektowane środki farmakologiczne powinny albo mieć dyspozycje do aktywacji czynników antyapoptycznych (szlak  $A_{kt}$ ), albo dyspozycje do inhibicji czynników proapoptycznych (szlak  $I_{nh}$ ). Wybór ścieżki jest w tym wypadku niezwykle istotny, ponieważ nakładają one na proces projektowania terapii odmienne warunki logiczne. Rozważmy pierwszą z tych metod, przebiegającą szlakiem  $A_{kt}$ .

W procesie projektowania farmakologicznych terapii kardioprotekcyjnych szlakiem  $A_{kt}$  aktywowanie czynników antyapoptycznych można określić jako zdarzenie preferowane ( $Z_A$ ). Zaprojektowanie terapii, w której celem środków farmakologicznych będzie realizacja zdarzenia  $Z_A$ , wymaga zatem ustalenia zbioru tych wszystkich dyspozycji  $D_{Akt}$ , których realizacja będzie warunkiem *wystarczającym* wystąpienia  $Z_A$ . Przyjmijmy, że realizację dyspozycji  $D_{Akt}$  oznaczmy symbolem  $s(D_{Akt})$ . Projekt terapii powinien zatem określać warunek:

$$(\alpha) \quad s(D_{Akt}) \rightarrow Z_A$$

Odmienne przebiega proces projektowania farmakologicznych terapii kardioprotekcyjnych szlakiem  $I_{nh}$ . W tym przypadku aktywacja czynników proapoptycznych byłaby zdarzeniem niepożądanym ( $Z_N$ ). Zaprojektowanie terapii farmakologicznej, której celem będzie niedopuszczenie do realizacji zdarzenia  $Z_N$ , wymaga wskazania i zablokowania przynajmniej jednej takiej dyspozycji  $x_i$ , której realizacja jest warunkiem *koniecznym* wystąpienia zdarzenia  $Z_N$ . Przyjmijmy, że zapis „*non-s(x<sub>i</sub>)*” oznacza niezrealizowaną dyspozycję  $x_i$ . W tym wypadku projekt terapii powinien być określony przez warunek:

$$(\beta) \quad non-s(x_i) \rightarrow \text{nie wystąpiło } Z_N$$

Badania prowadzone współcześnie ukierunkowane są na projektowanie kardioprotekcyjnych terapii farmakologicznych zarówno szlakiem  $A_{kt}$ , jak i szlakiem  $I_{nh}$ . Zaprojektowanie terapii szlakiem  $A_{kt}$  wymaga wiedzy o funkcjach tych podstruktur w systemie, które przeciwdziałają inicjowaniu apoptozy, czyli o czynnikach antyapoptycznych. W przykładzie przedstawionym w dalszej części artykułu poddane zostaną analizie podstruktury inicjujące proces apoptozy, czyli czynniki proapoptyczne. W związku z tym zrekonstruowany zostanie projekt terapii przebiegającej szlakiem  $I_{nh}$ .

Podsumowując, projektowanie terapii farmakologicznych wymaga dokonania dwóch ustaleń:

- (i) Jaką metodę należy wybrać dla realizacji deklarowanego celu terapii?



Dla potrzeb przeprowadzanej rekonstrukcji będzie to szlak  $I_{nh}$ . Projekt terapii powinien zatem spełniać warunek ( $\beta$ ).

(ii) Jaki jest molekularny cel terapii?

Odpowiedź na drugie z tych pytań powinna zostać sformułowana na podstawie wiedzy o funkcjach, które poszczególne podstruktury komórki pełnią w inicjowaniu procesu apoptozy.

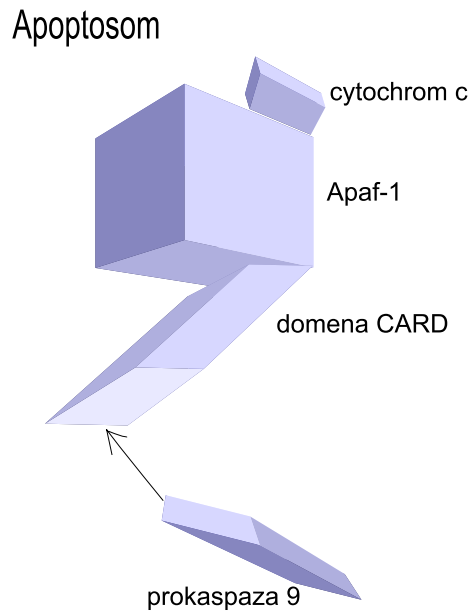
## 10. WYJAŚNIANIE FUNKCJONALNO-PRZYCZYNOWE WEWNĄTRZPOCHODNEGO MECHANIZMU PROCESU APOPTOZY

Inicjacja procesu apoptozy może przebiegać dwoma szlakami: tzw. ścieżką wewnątrzpochodną lub ścieżką zewnątrzpochodną. Przybliżmy pierwszą z tych ścieżek, ważniejszą z perspektywy przeprowadzanej analizy.

Ustalenia dotyczące inicjacji procesu apoptozy ścieżką wewnątrzpochodną powstały na podstawie analizy dyspozycji podstruktur biorących udział w fazie wykonawczej apoptozy. Otóż wiadano, że w fazie wykonawczej biorą udział podstruktury będące białkami i posiadające dyspozycję do cięcia struktur komórki. Określane są one mianem kaspaz efektorowych. Aktywacja tych kaspaz zapoczątkowuje nieodwracalną fazę apoptozy. Wiedziano zatem, że jakiegokolwiek ingerencje farmakologiczne mające na celu zahamowanie procesu apoptozy mogą dotyczyć wyłącznie fazy inicjacji, w której udział biorą tzw. kaspazy inicjatorowe aktywujące kaspazy efektorowe.

Wewnątrzpochodny szlak inicjacji apoptozy przebiega z wykorzystaniem tzw. kaspazy inicjatorowej 9. Aktywacja tej kaspazy następuje z udziałem trzech struktur biochemicznych: tzw. prokaspazy 9 (czyli nieaktywnej kaspazy 9), białka Apaf-1 (*apoptotic protease activating factor* — „czynnik apoptotyczny aktywujący proteazę”) oraz cytochromu c (Rysunek 2). Białko Apaf-1 zawiera tzw. domenę werbunku kaspaz CARD (*caspase recruitment domain*), do której może przyłączać się prokaspaza 9. Można zatem powiedzieć, że białko Apaf-1 ma dyspozycję do łączenia się z prokaspazą 9. Przyłączenie cytochromu c do białka Apaf-1 powoduje zmianę konformacji (czyli układu przestrzennego) domeny CARD tego białka. W rezultacie białko Apaf-1 uzyskuje dyspozycję do przyłączania prokaspazy 9<sup>17</sup>. Cała struktura określana jest mianem apoptosomu.

<sup>17</sup> Warto w tym miejscu ponownie zwrócić uwagę na kwestię statusu ontologicznego dyspozycji. Otóż stwierdzenie, że dzięki zmianie konformacji domeny CARD białko Apaf-1 uzyskuje dyspozycję do łączenia się z prokaspazą 9, sugeruje, że wcześniej białko to nie posiadało takiej dyspozycji. Jeżeli jednak dyspozycję rozumieć jako potencjał czy potencjalne zdolności do uczestniczenia w pewnych zdarzeniach, to takie twierdzenie byłoby fałszem. Należałoby raczej powiedzieć, że białko Apaf-1 przed zmianą konformacji miało pewną „zablokowaną” (lub może słabszą) dyspozycję do uczestniczenia w określonych zdarzeniach. Takie stwierdzenie komplikuje z kolei postulowaną ontologię. Pojawia się problem statusu ontologicznego „zablokowanych” dyspozycji. Zagadnie-



Rysunek 2.

Dołączenie cytochromu c do białka Apaf-1 powoduje zmianę konformacji domeny werbunku kaspaz CARD i umożliwia przyłączenie prokaspazy 9.

Na podstawie ustaleń dokonanych w paragrafie 5 zrekonstruujemy schemat wyjaśniania funkcjonalno-przyczynowego mającego na celu określenie funkcji domeny CARD.

(Q<sub>F</sub>') Jaka jest funkcja domeny CARD białka Apaf-1?

Przyjmijmy, że arbitralnie ustalona perspektywa poznawcza wyjaśniania funkcjonalno-przyczynowego wyznaczona jest założeniem:

Press(H'): Domena CARD białka Apaf-1 bierze udział w procesie apoptozy.

Założenie Press(H') wyznacza pytanie prospektywne o postaci:

(Q<sub>H</sub>') W jakim zdarzeniu bierze udział domena CARD w procesie apoptozy?

(dQ<sub>H</sub>') Zmiana konformacji domeny CARD współtworzy dyspozycję białka Apaf-1 do przyłączania prokaspazy.

Zdanie (dQ<sub>H</sub>') stanowi odpowiedź prospektywną wyjaśniania funkcjonalno-przyczynowego. Dalszy etap wyjaśniania ma doprowadzić do zrealizowania celu retrospektywnego. W tym etapie proces wyjaśniania F-P przebiega w następujący sposób:

nie to nie będzie jednak przedmiotem dalszych rozważań. W polskiej literaturze przedmiotu problem statusu ontologicznego cząstek i wiązań chemicznych jest analizowany przez Zeidlera (2010).

- (Zał. 1') Domena CARD posiada dyspozycję  $d$  do zmiany konformacji [na podstawie  $(dQ_H')$ ].
- $(H_d')$  Jeżeli domena CARD posiada dyspozycję do zmiany konformacji ( $d$ ), to istnieje taki czynnik  $x$ , że wystąpienie  $x$ -a przy dyspozycji  $d$  jest warunkiem wystarczającym zmiany konformacji domeny CARD.
- $(Q_R')$  Jaki czynnik  $x$  jest warunkiem wystarczającym realizacji dyspozycji domeny CARD do zmiany konformacji?
- $(dQ_R')$  Warunkiem wystarczającym realizacji dyspozycji domeny CARD do zmiany konformacji jest przyłączenie cytochromu  $c$  do białka Apaf-1.

Zdanie  $(dQ_R')$  stanowi retrospektywną odpowiedź sformułowaną w procesie wyjaśnień funkcjonalno-przyczynowych. Nie oznacza to jednak, że zdanie to kończy retrospektywny etap wyjaśniania. Proces wyjaśniania polegający na identyfikowaniu kolejnych czynników stanowiących warunki wystarczające realizacji określonych dyspozycji może przebiegać dalej. Zatem odpowiedź  $(dQ_R')$  może stanowić punkt wyjścia do dalszego procesu wyjaśnień przebiegających według tego samego schematu.

Dokonana rekonstrukcja ujmuje proces poszukiwania wyjaśnienia funkcjonalno-przyczynowego jako procedury o charakterze wiedzotwórczym. Pokazano, jak przebiega wyjaśnianie w procesie konstytuowania wiedzy biochemicznej o funkcjach podstruktur. W praktyce badawczej wiedza ta została następnie wykorzystana w procesie projektowania terapii farmakologicznych. Zasadne w tej sytuacji jest postawienie pytania o to, jaką strukturę posiada eksplanans wyjaśniania funkcjonalno-przyczynowego, stanowiący podstawę dla projektowania terapii.

## 11. STRUKTURA EKSPLANANSU W MODELU WYJAŚNIANIA FUNKCJONALNO-PRZYCZYNOWEGO

Wiedza o funkcjach, które dana podstruktura pełni w systemie, powinna umożliwić formułowanie wyjaśnień w konkretnych sytuacjach problemowych. Formułując pytanie o to, jaka jest funkcja danej podstruktury  $p$  w systemie  $s$ , oczekujemy przywołania odpowiednich ustaleń dokonanych w kontekście odkrycia. Oznacza to, że mamy pewne oczekiwania wobec struktury i zawartości formułowanego eksplanansu.

W proponowanym modelu wyjaśniania funkcjonalno-przyczynowego struktura eksplanansu musi uwzględnić oba wyróżnione cele poznawcze: cel prospektywny i cel retrospektywny. Oznacza to, że odpowiedź na pytanie: „Jaka jest funkcja domeny CARD w komórce?” posiadałaby postać:

- Expl( $Q_F$ ): Zmiana konformacji domeny CARD następująca wskutek przyłączenia cytochromu  $c$  do białka Apaf-1 współtworzy dyspozycję białka Apaf-1 do przyłączania prokaspaz.

W tak sformułowanym eksplanansie można wyróżnić trzy elementy:

1)  $e[P]$  — perspektywa poznawcza: „udział domeny CARD białka Apaf-1 w procesie apoptozy”. Perspektywa poznawcza wyznaczona jest arbitralnie przyjętym założeniem poznawczym.

2)  $d[P^{\text{Expl(QF)}}]$  — element prospektywny eksplanansu: „zmiana konformacji domeny CARD współtworzy dyspozycję białka Apaf-1 do przyłączania prokaspaz”. Element prospektywny określa, w jaki sposób dana podstruktura współtworzy dyspozycję systemu.

3)  $d[R^{\text{Expl(QF)}}]$  — element retrospektywny eksplanansu: „przyłączenie cytochromu *c* do białka Apaf-1”. Element retrospektywny identyfikuje czynnik, który jest warunkiem wystarczającym współtworzenia dyspozycji systemu przez daną podstrukturę.

Zgodnie z tą charakterystyką element retrospektywny eksplanansu powinien zawierać twierdzenia ustalające prawidłowości o charakterze przyczynowym. Struktura tych twierdzeń zależy od założeń precyzujących pojęcie przyczynowości. Jednym z podstawowych założeń jest ustalenie, że zjawisko *A* jest warunkiem wystarczającym wystąpienia zjawiska *B* w obecności pewnych czynników dodatkowych  $f_1, f_2, \dots, f_n$ <sup>18</sup>. W odniesieniu do rozważanego przykładu element retrospektywny eksplanansu powinien zatem zawierać twierdzenie o postaci:

( $C_L$ ) Przyłączenie cytochromu *c* do białka Apaf-1 w obecności czynników  $f_1, f_2, \dots, f_n$  (np. wartość PH w komórce, stężenie wolnych rodników itp.) jest warunkiem wystarczającym zmiany konformacji domeny CARD.

Rozważmy z kolei, jakiego rodzaju twierdzenia tworzą element prospektywny eksplanansu. Zgodnie z dokonaną charakterystyką element prospektywny ma ustalać, w jaki sposób pewne zdarzenie *e*, w którym uczestniczy dana podstruktura *p*, współtworzy dyspozycję *d* systemu *s*. W tym przypadku mamy dwie możliwości.

Po pierwsze zdarzenie *e* może być rozpoznawane jako jeden z tych czynników, w których obecności realizowana jest dyspozycja *d*, chociaż czynnik ten nie jest konieczny do realizacji danej dyspozycji. Bardziej szczegółowa charakterystyka tej sytuacji nie jest istotna z uwagi na cel analizy.

Druga możliwość jest natomiast taka, że element prospektywny eksplanansu identyfikuje zdarzenie, którego wystąpienie jest warunkiem koniecznym realizacji dyspozycji systemu. Tak właśnie było w rozważanym przykładzie formułowania wyjaśnień funkcjonalno-przyczynowych domeny CARD. Otóż zmiana konformacji

<sup>18</sup> Założenie to jest wyraźnie widoczne w tzw. probabilistycznych koncepcjach przyczynowości, np. koncepcji Cartwright, analizie Salmona. Założenie takie odnajdujemy również w koncepcji ‘wyjaśniania przez wyszczególnienie’ Kuipersa i Wiśniewskiego.

domeny CARD była rozpoznawana jako warunek konieczny realizacji dyspozycji białka Apaf-1 do przyłączenia prokaspazy 9. W tym przypadku twierdzenie konstytuujące element prospektywny miałyby zatem postać:

(N<sub>C</sub>)           Zmiana konformacji domeny CARD jest warunkiem koniecznym przyłączenia prokaspazy 9 do białka Apaf-1.

Zauważmy, że twierdzenie (N<sub>C</sub>) nie identyfikuje zdarzenia, które byłoby bezpośrednią przyczyną przyłączenia prokaspazy 9 do białka Apaf-1.

Twierdzenia typu (N<sub>C</sub>), konstytuując prospektywny element eksplanansu, pozwalają zidentyfikować te zdarzenia, których wystąpienie jest warunkiem koniecznym realizacji danej dyspozycji systemu. Twierdzenie (N<sub>C</sub>) decyduje zatem o spełnieniu warunku ( $\beta$ ) określonego w paragrafie 9 dla terapii przebiegających szlakiem I<sub>nh</sub>.

Przybliżmy dokonane ustalenia, przyjmując, że:

B — zdanie opisujące zdarzenie polegające na przyłączeniu cytochromu c do białka Apaf-1,

C — zdanie opisujące zdarzenie polegające na zmianie konformacji domeny CARD,

D — zdanie opisujące zdarzenie polegające na przyłączeniu prokaspazy 9.

Ogólny schemat eksplanansu stanowiący podstawę dla projektowania terapii miałby wówczas postać:

Expl(Q<sub>F</sub>)\*:  $(B \rightarrow C) \wedge (\neg C \rightarrow \neg D)$

Zatem w odniesieniu do analizowanego przykładu projekt terapii kardioprotekcyjnej przebiegającej szlakiem I<sub>nh</sub> powinien opierać się na twierdzeniu:

Pr(I<sub>nh</sub>):       Jeżeli zdarzenie, jakim jest przyłączenie prokaspazy 9 do domeny CARD, stanowi realizację tej dyspozycji komórki, którą pragniemy zablokować, to potencjalnym celem farmakologicznym terapii kardioprotekcyjnych powinno być niedopuszczenie do wystąpienia zdarzenia polegającego na przyłączeniu cytochromu c do białka APAF-1.

Sformułowanie wyjaśnień funkcjonalno-przyczynowych pozwoliło zatem zidentyfikować podstrukturę stanowiącą potencjalny cel molekularny farmakologicznych terapii kardioprotekcyjnych. Jest nią cytochrom c rozpoznawany wspólnie jako jeden z głównych czynników proapoptycznych ścieżki wewnątrzpodrodnej. Obecnie większość projektów terapii kardioprotekcyjnych przebiegających szlakiem I<sub>nh</sub> ma na celu uniemożliwienie przyłączenia cytochromu c do białka Apaf-1, tak aby nie nastąpiła aktywacja kaspazy inicjatorowej 9 i w dalszej kolejności aktywacja kaspaz efektorowych. Efekt ten można osiągnąć w różny sposób, ale przedstawienie szczegółów projektowanych terapii wykracza poza ramy tego artykułu.

Na zakończenie warto zwrócić uwagę na jeszcze jedną ważną kwestię pojawiającą się w kontekście analizy struktury eksplanansu w modelu F-P. Otóż w odróżnieniu od ujęcia Cumminsa w zaproponowanym modelu wyjaśniania przechodzimy od mówienia o niejasnych pod względem ontologicznym dyspozycjach do mówienia o zdarzeniach. W modelu tym zakładana jest zatem ontologia ewentystyczna, w której pojęcie dyspozycji wykorzystywane jest w wiedzotwórczym etapie formułowania wyjaśnień wyłącznie jako narzędzie heurystyczne.

## 12. ZAKOŃCZENIE

Przedmiotem rozważań było zastosowanie teorii wyjaśniania funkcjonalnego w naukach biologiczno-medycznych. Wskazany problemem klinicznym było farmakologiczne indukowanie efektu kardioprotekcyjnego. Wykazano, że zastosowanie modelu wyjaśniania funkcjonalno-przyczynowego pozwala zrekonstruować główne założenia projektowanych terapii farmakologicznych i określić ich schematy. Dokonane ustalenia mogą stanowić podstawę dla prób algorytmizacji projektowania terapii farmakologicznych.

## BIBLIOGRAFIA

- Baines C. (2009), *The Molecular Composition of the Mitochondrial Permeability Transition Pore*, „Journal of Molecular and Cellular Cardiology” 46(6), 850-857.
- Craver C. F. (2001), *Role Functions, Mechanisms, and Hierarchy*, „Philosophy of Science” 68, 57-74.
- Cummins R. (1975), *Functional Analysis*, „The Journal of Philosophy” 72(20), 741-765.
- Darden L. (2002), *Strategies for Discovering Mechanisms. Schema Instantiation, Modular Subassembly, Forward/Backward Chaining*, „Philosophy of Science” 69 (S3): S354-S365.
- Godfrey-Smith P. (1993), *Functions. Consensus without Unity*, „Pacific Philosophical Quarterly” 74(3), 196-208.
- Griffiths P. E. (1993), *Functional Analysis and Proper Functions*, „The British Journal for the Philosophy of Science” 44(3): 409-422.
- Grobler A. (2006), *Metodologia nauk*, Kraków: Aureus-Znak.
- Halestrap A. (2009), *What is the Mitochondria Permeability Transition Pore?*, „Journal of Molecular and Cellular Cardiology” 46(6), 821-831.
- Hempel C. G. (1965), *Aspects of Scientific Explanation and Other Essays in the Philosophy of Science*, New York (NY): The Free Press.
- Kerr J. F., Wyllie A. H., Currie A. R. (1972), *Apoptosis. A Basic Biological Phenomenon with Wide-Ranging Implications in Tissue Kinetics*, „British Journal of Cancer” 26(4), 239-256.
- Kitcher P. (1993), *Function and Design*, „Midwest Studies in Philosophy” 18(1), 379-397.
- Kmita J. (1975), *Wykłady z logiki i metodologii nauk*, Warszawa: Państwowe Wydawnictwo Naukowe.
- Kuipers T. (1986), *The Logic of Functional Explanation in Biology [w:] The Tasks of Contemporary Philosophy*, W. Leinfellner (red.), Vienna: Holder-Pichler, 110-114.
- Kuipers T., Wiśniewski A. (1994), *An Erotetic Approach to Explanation by Specification*, „Erkenntnis” 40(3), 377-402.

- McLaughlin P. (2001), *What Function Explain. Functional Explanation and Self-Reproducing Systems*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Millikan R. (1989a), *In Defense of Proper Functions*, „Philosophy of Science” 56, 288-302.
- Millikan R. (1989b), *An Ambiguity in Notion “Function”*, „Biology and Philosophy” 4(2), 172-176.
- Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. (1986), *Preconditioning with Ischemia. A Delay of Lethal Cell Injury in Ischemic Myocardium*, „Circulation” 74(5), 1124-1136.
- Nagel E. (1960), *The Structure of Science. Problems in the Logic of Scientific Explanation*, London: Routledge & Kegan Paul.
- Neander K. (1988), *Discussion. What Does Natural Selection Explain? Correction to Sobor*, „Philosophy of Science” 55, 422-426.
- Neander K. (1991a), *The Teleological Notion of “Function”*, „Australasian Journal of Philosophy” 69, 454-468.
- Neander K., (1991b), *Functions as Selected Effects: The Conceptual Analyst’s Defense*, „Philosophy of Science” 58, 168-184.
- Neander K. (1995), *Misrepresenting and Malfunctioning*, „Philosophical Studies” 79(2), 109-141.
- Ruse M. (1986), *Teleology and the Biological Sciences [w:] Current Issues in Teleology*, N. Rescher (ed.), Lanham (MD): University Press of America, 56-64.
- Rzepiński T. (2009), *Metodologiczne aspekty badań eksperymentalnych w rozwoju strategii kardioprotekcyjnych. Część II*, „Nowiny Lekarskie” 78(2), 135-147.
- Rzepiński T. (2011a), *Spór o status poznawczy hipotezy uszkodzeń reperfuzyjnych we współczesnej kardiologii*, „Zagadnienia Naukoznawstwa” 47(1), 87-112.
- Rzepiński T. (2011b), *Proces wyjaśniania a rewizja wiedzy na przykładzie odkrycia zjawiska kardioprotekcji*, „Roczniki Filozoficzne” 2, 277-299.
- Schaffner K. (1993), *Discovery and Explanation in Biology and Medicine*, Chicago (IL): University of Chicago Press.
- Thagard P. (2003), *Pathways to Biomedical Discovery*, „Philosophy of Science” 70, 235-254.
- Von Wright G. (1971), *Explanation and Understanding*, London: Routledge.
- Zeidler P. (2010), *Czy można zaobserwować orbitale? O problemie obserwowalności i realności przedmiotów teoretycznych*, „Filozofia Nauki” 4(72): 5-22.
- Zeidler P. (2011), *Chemia w świetle filozofii. Studia z filozofii, metodologii i semiotyki chemii*, Poznań: Wydawnictwo Naukowe Instytutu Filozofii UAM.