

Denis Noble:

Glasba življenja, biologija onkraj genoma



Portret Denisa Nobla.

Vir: Denis Noble.

Denisa Nobla je kot študenta navdušilo delo Alana Lloyda Hodgkina in Andrewa Huxleya iz leta 1952, v katerem sta predstavila matematični model prevajanja akcijskega potenciala po membrani živčne celice (1). Priznava, da modela na dodiplomskem študiju ni docela razumel, da pa je nanj izjemen vtis naredil zato, ker je v biologijo vnesel tolikšno mero kvantitativnosti, da je postala primerljiva s fiziko. Podoben model, kot sta ga Hodgkin in Huxley naredila za nevron, je sam želel sestaviti za srce. Pri iskanju rešitev sistemov enačb za nevron je Huxley uporabljal ročni računski stroj *brunsvigo* (2-5) in za izračune porabil približno 6 mesecev! Noble se je zavedal, da sta modelirala le nekaj tisočink sekunde dogajanja na membrani živčne celice in da bi za modeliranje akcijskega potenciala *kardiomiocita*, ki traja celo sekundo, verjetno potreboval bistveno več časa. Za Nobla, takrat podiplomskega študenta, ki je v kratkem potreboval članek, *brunsviga* tako nikakor ni prišla v poštev. Zavedal se je, da

bo potreboval pomoč elektronskega stroja. S svojimi eksperimentalnimi rezultati in srednješolskim znanjem matematike se je odpravil, kot slikovito opiše, k čuvarjem enega od takrat redkih računalnikov na svetu in edinega na celi londonski univerzi, energijsko požrešnega tehničnega čudesa *mercuryja* (2-5). Tem visokim možem je moral predstaviti, kako bi svojim eksperimentalnim podatkom prilagodil sistem nelinearnih diferencialnih enačb in kako bi to omogočilo izračun električnega potenciala na plazmalemi kardiomiocita, predvsem pa, kako bi po njegovem iz kombinacije enačb, ki si jih je zamislil, izšlo oscilatorno spreminjanje membranskega potenciala; obnašanje torej, kakršno je značilno za srce *in vivo*. V izvajanju so ga prekinili s preprostim, a ubijalskim vprašanjem: »Gospod Noble, kje je v vaših enačbah člen, ki opisuje oscilator?«. Noble je ostal brez besed, brez odgovora; v svoji naivnosti v sistem enačb ni vnesel oscilirajočega člena. A kot tolikokrat v znanosti se je tudi tokrat vztrajanje pri navidez vi-



hravi ideji, ob tem, da so Noblu njegovemu neprepičljivemu nastopu navkljub dovolili dostop do *mercurija* (vsak dan med drugo in četrto zjutraj!), izplačalo. V nekaj mesecih je objavil dva seminalna članka v reviji *Nature* (6, 7). Približno trideset let po teh dogodkih mu je skoraj popolnoma enako vprašanje zastavil novinar enega od časopisov, za katerega je ravno dajal intervju. Tokrat se je odgovor glasil: »Oscilatorja ne potrebujemo. Osciliranje je integrativna aktivnost, ki vznikne na sistemski ravni kot rezultat sodelovanja več mehanizmov, ki določajo delovanje ionskih kanalov.«

Profesor Noble je dober pripovedovalec zgodb. Takšnih, kot je zgornja, zgodb, v katerih se tako laik kot strokovnjak lahko naučita veliko novega, zgodb, v katerih mrgoli metafor. Kot namiguje naslov knjige, prevladujejo metafore iz sveta glasbe. To tudi ne preseneča, saj je profesor Noble navdušen poslušalec in izvajalec, predvsem klasičnih skladb. Takoj na začetku bralca

povabi, da prisluhne eni njegovih najljubših, Schubertovemu triu za klavir, violino in violončelu v Es-duru. A ker je tudi encikloped, odličen poznavalec jezikov in etimologije ter ljubitelj dobre hrane, črpa v *Glasbi življenja* iz zgodovine nasploh in še posebej iz zgodovine znanosti, iz osebne filološke zakladnice, pri tem pa v skoraj isti sapi razlaga o svoji najljubši omleti ali curryju. Morda vsem bralcem njegove metafore ne bodo všeč. Tudi zato, ker jih je veliko in ker za razlago ključnega sporočila svoje knjige uporabi veliko različnih. A kot svari sam, idealnih metafor ni in vse so samo lestve do spoznanja. Ko pride spoznanje, lestev ne potrebujemo več. Do česa pa nas skuša pripeljati s temi, ki nam jih ponuja v svoji knjigi? Do spoznanja, da geni niso vse. Profesor Noble, ki priznava, da je na začetku svoje znanstvene kariere sam bil zagrizen redukcionista, svari pred napačnim vtisom, ki se je v očeh javnosti oblikoval predvsem v obdobju po izidu Dawkinsovega *Sebičnega gena* (8–11). To je vtis, da lahko geni v celoti razložijo biološke funkcije. Vtis, da obstajajo geni za to in ono, denimo za krčenje mišic, za prevajanje živčnega signala, geni za spomin, voljo, zavest ... Za ta prepričanja je najbrž veliko manj kot Dawkins (ki sam opozarja, da nikakor ni genski determinist) kriva splošna nagnjenost človeškega uma k poenostavljanju. A v tem primeru bralstvu niti ne kaže preveč zameriti. Ko pa molekularna biologija obljublja zgodnje odkrivanja in bolj ciljano zdravljenje velike večine kroničnih bolezni. Dawkins je v svoji knjigi želel javnost seznaniti z napredkom na področju raziskovanja genov, ljudje pa so njegove metafore razlagali dlje, kot je bilo mišljeno. Če parafraziramo Nobla (ki se, mimogrede, z Dawkinsom odlično razume), pri plezanju do spoznanj bralci lestev niso pravočasno odložili. Zato se je Denis Noble dobrih trideset let po izidu *Sebičnega gena* odločil napisati *Glasbo življenja* in povedati, da so geni za naš obstoj in obstoj vsega živega vsekakor *nujni*, še zdaleč pa ne za-



Skupinska slika, ki je nastala ob zadnjem obisku Denisa Nobla na Inštitutu za fiziologijo Univerze v Mariboru. Od leve proti desni: Marjan Slak Rupnik, Jurij Dolenšek, Denis Noble, Andraž Stožer in Maša Skelin.

Foto: Blanka Slak Rupnik.

dostni. Geni sami po sebi ne morejo pomeniti funkcije. Celični prepisovalni aparat jih mora prebrati, nato se mora na ribosomih zgoditi prevajanje v beljakovine. Šele te, skupaj z drugimi beljakovinami in s snovmi iz okolja, ki jih genski zapis neposredno ne kodira, pa so podlaga bioloških funkcij. Med matematičnim modeliranjem električne aktivnosti srca je spoznal, da lahko samo preučevanje na ravni sistema več ionskih kanalov, ki skupaj v vsakem trenutku določajo membranski potencial, omogoči popolno razumevanje vloge vsakega od njih posebej pri nastanku oscilacij, značilnih za srčni ritmovnik. Ionski kanali se nahajajo v električnem polju membranskega potenciala in v skladu s spreminjanjem napetosti preko celične membrane spreminjajo svoje delovanje. Vsak kanal v vsakem trenutku prispeva k vrednosti membranskega potenciala, a ga ne določa v celoti sam, ampak skupaj z drugimi kanali. Zato za razumevanje in modeliranje funkcije posameznih kanalov potrebujemo v modelu zmeraj vse kanale, ki določajo membranski potencial. Podoben pristop predlaga biološki znanosti nasploh. Po njegovem za preučevanje bioloških funkcij ni najbolj primerno niti raziskovanje od zgoraj navzdol, to je od funkcije na najvišji ravni do ge-

nov, niti od spodaj navzgor, to je od genov do funkcije. V *Glasbi življenja* predstavi zamisel, da bi ubrali pot od sredine navzgor in navzdol. V tem primeru si izberemo raven preučevanja neke med najvišjo in najnižjo ravni, nato pa z nižje in višje ležečih ravni poberemo ravno toliko, kot je nujno za razumevanje dogajanja na izbrani ravni. Modelno srce, ki ga predstavi kot uspešen plod tega pristopa, združuje anatomske podatke o dolžini srčnih mišičnih celic in o napolnjenosti koronarnega žilja v posameznih fazah srčnega cikla z elektrofiziološkimi podatki o električnem potencialu na ravni organa (elektrokardiogram) in na ravni posameznih celic (membranski potencial). Posamezne celice so modelirane tako, da v vsaki od njih delujejo ionski kanali, ki so potrebni za razumevanje normalne in patološke celične vzdražnosti in ki jih kodirajo posamezni geni za ionske kanale, njihovo izražanje pa nadzorujejo znani mehanizmi. Srčna aritmija kot biološki pojav ne obstaja na ravni gena za določeni ionski kanal, ne obstaja niti na ravni tega ionskega kanala in tudi na ravni interakcije več ionskih kanalov ne. Tudi ena sama srčna mišična celica je premalo, da bi lahko razumeli aritmijo. Ta namreč zmeraj vključuje več celic, pogosto pa kar cel organ. Če torej izberemo kardiomiocit kot sredino, v kateri začnemo, iz spodnjih ravni v model vključimo tiste ionske kanale (in gene zanje), za

katere so dotedanje raziskave pokazale, da prispevajo k nastanku membranskega potenciala in imajo vlogo pri nastanku aritmij. Hkrati upoštevamo nadrejeno tkivno raven in več kardiomiocitov povežemo med seboj s presledkovnimi stiki, upoštevamo, kako se vzburjenje iz ene celice širi na drugo in kako so električni dogodki sklopljeni z mehanskimi. Tako dobimo najmanjši in najpreprostejši model srca, ki lahko razloži aritmijo. Temu modelu lahko nato dodajamo nove in nove podrobnosti v skladu z novimi spoznanji. Te so lahko denimo geni, žilne anomalije ali aktivne sestavine določenih zdravil, za katere so molekularni biologi, kliniki ali farmakologi ugotovili povezavo z določenim tipom aritmije. Pristop, ki nas je privedel do znanja, s kakršnim razpolagamo danes, je po Noblu redukcionističen. To je pristop, ki je bitja in biološke funkcije delil na vedno manjše in manjše dele, v upanju, da bomo z razumevanjem elementov razumeli tudi celoto. Na začetku novega tisočletja pred nami leži zelo veliko sestavnih delov. Ne le, da ti sestavni deli niso celota, tudi navodil ne poznamo, kako jih znova sestaviti. To je seveda metafora za gene, ki skupaj še ne pomenijo organizma, še več, sami po sebi ne vsebujejo informacije, kako natančno, kdaj in v kolikšni meri se bodo prepisali in prevedli, s katerimi drugimi beljakovinami bo beljakovina, ki jo kodirajo, interagirala, kje znotraj celice in v katerih celicah organizma bo delovala in tako dalje. To verigo sestavljanja avtor zaključuje pri zavesti in na svoj način obračuna s poskusi molekularne redukcije v nevroznanosti (12, 13). Najbolj kritični bralci mu bodo v zadnjem poglavju morda očitali kanček spiritualizma, nagibanje k vzhodnim kulturam ali manj odločnosti kot v prejšnjih poglavjih, a tudi tukaj se zazdi, da Noble zelo dobro razume svoje občinstvo in previdno zaključuje z ugotovitvijo, da zavesti ni mogoče najti v točno določenem delu možganov, in s hipotezo, da je morda lastnost na sistemski ravni, ki se pojavi zaradi interakcije orga-

nizma, opremljenega s čutili in kompleksno razvitim centralnim živčevjem, z okolico. Ključno sporočilo knjige se glasi: »Brez genov bi bili nič. Samo z njimi prav tako.« Za napredek biološke znanosti, svari Noble, moramo podobno ugotoviti tudi za redukcionizem kot pristop, ki nas je tako uspešno pripeljal do obsežnega znanja na ravni genov. Potrebovali ga bomo še naprej, a nujna bo tudi integracija na sistemski ravni (14, 15). Če po določenem času premišljevanja in pozabe za knjigo kot celoto velja podobno kot za metaforo, da je namreč lestev, ki nas je povzdignila do novega znanja in jo odložimo, ko je ne potrebujemo več, potem je *Glasba življenja* knjiga, ki jo boste še večkrat vzeli v roke, posodili in priporočili drugim. Tisti, ki sami ustvarjate novo znanje, jo boste cenili kot dobro referenco in vir številnih drugih prebiranja vrednih izvirnih, preglednih člankov in monografij. Slovenski prevod v ničemer ne zaostaja za izvirnikom. Zaradi bogatega besedišča in veliko novih izrazov, ki bogatijo slovenski znanstveni in strokovni jezik, pa nadebudnim bralcem priporočam nakup tako izvirnika kot prevoda. Kot se za sodobne preglede spodobi, tudi tega zaključujem z oceno na analogni vizualni lestvici. *Glasba življenja* dobi devet zvezdic od desetih. Eno izgubi zato, ker se ponekod preveč ukvarja z drugimi knjigami in zmotno zapušča vtis, da je samo njihova kritika. Zato, ker je včasih metafor preveč tam, kjer jih sploh ne bi bilo treba, in ker je uvodno poglavje predolgo, preveč odvisno od poznavanja *Sebičnega gena* in v luči ostalih poglavij delno odveč. Če boste pri prvem branju prebrali samo prva tri podpoglavja prvega poglavja, če boste do metafor dovolj kritični, a tudi dovolj popustljivi, če profesorju Noblu ne boste zavidali bogatega znanja, ki ga premore, in dejstva, da ga rad pokaže, in če boste knjigi dali več kot eno priložnost, bo zagotovo (p)ostala ena vaših najljubših (poljudno)znanstvenih knjig.

Andraž Stožer

Literatura:

1. Hodgkin, A. L., Huxley, A. F., 1952: *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of physiology*, 117: 500.
2. Noble, D., Garny, A., Noble, P. J., 2012: *How the Hodgkin-Huxley equations inspired the cardiac Physiome Project. The Journal of physiology* (April 2, 2012).
3. Noble, D., 2008: *The Music of Life: Biology Beyond Genes. Oxford: Oxford University Press.*
4. Noble, D., 2010: *Glasba življenja. Ljubljana: Založba Zavoda RS za šolstvo.*
5. Noble, D., 2011: *Glasba življenja. Ljubljana: Založba Zavoda RS za šolstvo.*
6. Hutter, O. F., Noble, D., 1960: *Rectifying Properties of Heart Muscle. Nature*, 188: 495.
7. Noble, D., 1960: *Cardiac Action and Pacemaker Potentials based on the Hodgkin-Huxley Equations. Nature*, 188: 495.
8. Dawkins, R., 1976: *The selfish gene. Oxford: Oxford University Press.*
9. Dawkins, R., 1979: *Sebični gen. Beograd: Biblioteka Zodiak.*
10. Dawkins, R., 2006: *The Selfish Gene: 30th Anniversary Edition. Oxford: Oxford University Press.*
11. Dawkins, R., 2008: *Sebični gen. Ljubljana: Mladinska knjiga.*
12. Bickle, J., 2006: *Reducing mind to molecular pathways: explicating the reductionism implicit in current cellular and molecular neuroscience. Synthese*, 151: 411.
13. Bregant, J., Stožer, A., Cerkvenik, M., 2010: *Molecular reduction: reality or fiction? Synthese*, 172: 437.
14. Noble, D., 2011: *Neo-Darwinism, the Modern Synthesis and selfish genes: are they of use in physiology? The Journal of physiology*, 589: 1007.
15. Barabasi, A.-L., 2012: *The network takeover. Nat. Phys.*, 8: 14.

Zarta ali Zarica – potopljena lepota • Nove knjige

Zarta ali Zarica – potopljena lepota

V okviru Zavoda Republike Slovenije za varstvo narave je v sredini leta 2011 izšla knjiga *Zarta ali Zarica – potopljena lepota*, ki sta jo uredila Jurij Kurillo in Tadeja Šubic. Mlajšim bralcem verjetno ni poznano, da je bila južno od sotočja reke Kokre in Save nekoč približno dvajset kilometrov dolga soteska, ki jo je reka Sava izdolbla v pleistocenski konglomerat. Po delni potopitvi zaradi izgradnje jezua za Hidroelektrarno Mavčiče v drugi polovici dvajsetega stoletja je od soteske ostal kratek odsek, ki nam le delno odslikava, kakšna je bila nekoč soteska v celoti.

Sotesko so v knjigi z različnih vidikov predstavili strokovnjaki za posamezna področja. Bralec se najprej seznani z geologijo območja in nastankom soteske, kar je pogojevalo naselitev določenih rastlinskih in živalskih vrst. Za mnoge je verjetno presenetljivo, da se v soteski nahaja najnižje znano nahajališče planike (*Leontopodium alpinum*) v Slo-

veniji, poleg nje pa lahko najdemo še nekaj drugih alpskih rastlin, ki uspevajo v konglomeratnih stenah. Sicer se v zaledju soteske nahajajo pionirske združbe na revnih konglomeratnih tleh, v neposredni bližini vode pa mnoge vlagoljubne rastline. Posebej zanimivo je rastlinstvo na skalnih stenah, ki je dovolj skromno, da uspe preživeti v neprijaznem življenjskem okolju. Tudi v soteski Zarice so si svoj življenjski prostor poleg avtohtonih našle tudi tujerodne vrste: japonski dresnik (*Fallopia japonica*), žlezasta nedotika (*Impatiens glandulifera*) in kanadska zlata rozga (*Solidago canadensis*).

Sotesko obdajajo ozki pasovi različnih gozdnih združb, ki so v knjižici lepo opisane in predstavljene, škoda je le, ker so poimenovanja zanje zastarela.

Na vodno okolje reke Save so vezane številne ribje vrste in bralec se lahko seznani z vrstami, ki so tu živele pred delno potopitvijo soteske in po njej. Podobno je s pti-