

Ю. Лазебник

МОЖЕТ ЛИ БИОЛОГ ПОЧИНИТЬ РАДИОПРИЁМНИК, ИЛИ ЧТО Я ПОНЯЛ ИЗУЧАЯ АПОПТОЗ*

Колд Спринг Харбор Лаборатори, Колд Спринг Харбор, Нью Йорк 11724, США
(Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY 11724). E-mail: lazebnik@cshl.org

Будучи новоиспечённым заведующим лабораторией, я очень беспокоился, что в области, которой я занимался, всё будет открыто ещё до того, как моя лаборатория будет организована. Действительно, изучение апоптоза продвигалось семимильными шагами. Новые молекулы, участвующие в этом загадочном явлении, открывались еженедельно, доклады на конференциях поражали новизной, несмотря на то, что эти конференции организовывались чуть ли не ежемесячно, и в каждом выпуске ведущих журналов была хотя бы одна статья про апоптоз. Мои страхи привели меня к Дэвиду Пэйпермастеру, которого я знал как человека с глубоким здравым смыслом и большим жизненным опытом. Дэвид выслушал мои жалобы внимательно и посоветовал зря не волноваться.

Он мне объяснил, что каждая область биологии, которой он занимался в течение десятилетий своей карьеры, развивалась по одному и тому же сценарию. На первой стадии маленькая группа энтузиастов неторопливо обсуждает проблему, которая всем остальным кажется очень далёкой от жизни, например, действительно ли клеточный цикл контролируется молекулярным осциллятором, или могут ли клетки кончать жизнь самоубийством. На этой стадии знание обсуждаемого процесса углубляется медленно, а учёные относятся друг к другу с уважением, хотя, конечно же, без личных антипатий всё-таки не обходится. Неторопливое развитие событий, однако, неизбежно прерывается неожиданным и, нередко, случайным открытием, как, например, открытие циклинов, или озарение, что неполадки апоптоза могут способствовать развитию рака. Это открытие делает ясным для широких масс учёных, что прежде загадочное и недоступное явление может быть детально исследовано, используя доступные им методы. Более того, по мере того, как широкие массы начинают понимать, что исследование прежде недостойного внимания явления может привести к разработ-

ке чудодейственных лекарств, эта область науки превращается в Клондайк, пораженный золотой лихорадкой, со всеми характерными нравами, порядками и законами развития. Главной движущей силой становится желание найти самородок, который увековечит имя открывателя, вызовет глубокую зависть коллег и решит все финансовые проблемы. Вера в то, что такие самородки лежат чуть не на поверхности, привлекает толпы искателей и их финансистов, что приводит к быстрому расширению области исследования. Изучение процесса углубляется с удивительной скоростью и порождает модели, которые не только всё объясняют, но и предсказывают какие молекулы будут мишенями чудодейственных лекарств. На этой стадии учёные относятся к друг другу не всегда по-джентльменски, как всякий, кто читал Джека Лондона, может ожидать. Картина, которую Дэвид нарисовал, довольно точно описывала состояние, в котором находилась тогда область апоптоза. Поэтому мне было непонятно, почему Дэвид ободряюще улыбался. Вот как он объяснил свой оптимизм.

Рано или поздно, каждая область биологии достигает стадии, на которой модели, которые казались такими ясными и всеохватывающими, рушатся, предсказания, которые казались очевидными, оказываются ложными, и попытки разработать чудодейственные лекарства кончаются провалом. Этот этап характеризуется чувством безнадежности перед растущей сложностью изучаемых процессов и неприятным чувством, что обещанные панацеи могут так и остаться плодом воображения. Иными словами, развитие области упирается в глухую стену, что не мешает, однако, активным попыткам продвигаться вперед, производя при этом тысячи статей, многие из которых либо описательны, либо противоречивы. Поток публикаций отчасти объясняется огромным количеством накопленной информации (около 10 000 статей по апоптозу публиковалось ежегодно в течение последних нескольких лет), что де-

* Авторизованный перевод с английского статьи: Lazebnik Yu. Can a biologist fix a radio? — Or, what I learned while studying apoptosis // Cancer Cell.—2002.—Vol.2.—P. 179–182. Публикуется с разрешения издателя журнала Cancer Cell.

лает рецензентов и авторов одинаково ошеломлёнными и подавленными. На этой стадии, как это ни парадоксально, впечатление такое, что чем больше фактов мы узнаем, тем меньше мы понимаем предмет изучения.

По мере продвижения вперед становится ясным, что даже если желанные золотые жилы и существуют, найти их может не удастся. На этой стадии китайская пословица, что тяжело найти чёрную кошку в тёмной комнате, особенно если её там нет, приходит на ум всё чаще. Если ты хочешь продолжать работать в это время всеобщего отчаяния, сказал Дэвид, умей делать хорошие реактивы и научись ясно мыслить в тяжёлой обстановке. Я благодарен Дэвиду за этот совет, который помог мне радоваться жизни, даже после того, как область деятельности, которой я занимался, достигла стадии, которую он предсказал.

Со временем я стал понимать, что парадокс, сформулированный Дэвидом, на самом деле глубже, чем я думал. Действительно, я обратил внимание, что этот парадокс проявлялся не только при изучении фундаментальных процессов, таких как апоптоз и клеточный цикл, но даже при изучении отдельных белков. Например, по мере того, как число публикаций про опухолевый супрессор p53 перевалило за 23 000, что же этот белок делает, становится всё более не понятно.

Мысли о том, что чем больше ты работаешь, тем меньше ты понимаешь то, что ты изучаешь, энтузиазм не повышают. Попытки найти какую-то надежду привели меня к Джо Гол (Joe Gall) из Института Карнеги. Джо начал публиковаться до того, как я родился, и, кроме прочих трудов, написал замечательную серию статей по истории биологии. Он облегчил мои муки, сказав, что периоды застоя в науке, в конечном счёте, сменяются новым периодом развития. Как пример, он привёл исследования по клеточной смерти, которые начались в XIX веке, а затем прекратились, только чтобы расцвести опять веком позже публикацией 60 000 работ в течение десяти лет [8]. Хотя возможность того, что в будущем моя область науки может активизироваться, принесла некоторое облегчение, я начал думать о том, как приблизить эту желанную переменную, что, в свою очередь, заставило меня искать ответа в причинах парадокса Дэвида. Так как парадокс проявлялся в различных областях биологии, я подумал, что он может отражать какую-то фундаментальную ошибку в том, как биологи решают научные проблемы.

Чтобы понять в чём эта ошибка, я решил последовать совету моего школьного учителя математики Василия Анисимовича Пузыни, который советовал проверять подходы на задачах, у которых есть известные решения. Чтобы абстрагироваться от особенностей биологических экспериментальных систем, я решил найти задачу, которая бы содержала достаточно сложную, но



Рис. 1. Радиоприёмник, который был использован в этой работе.

в то же самое время хорошо характеризованную систему. В конечном счёте, я вспомнил о старом транзисторном приёмнике, который моя жена привезла из России (рис. 1). В целом, приёмник работает так же, как системы передачи сигнала в клетке, преобразуя сигнал из одной формы в другую (приёмник преобразует электромагнитные волны в звуковые). В моём приёмнике около ста компонентов, резисторов, конденсаторов и транзисторов, что соответствует числу молекул в достаточно сложном клеточном пути передачи сигнала. Я стал затем представлять, как биологи будут выяснять, почему мой приёмник не работает и как они попробуют его починить. Так как большинство биологов игнорирует физику, я решил, что всё, что мы знаем о приёмнике, — это то, что это ящик, который должен играть музыку.

С чего мы начнём? Сначала мы заручимся финансовой поддержкой, чтобы купить большое количество одинаковых работающих приёмников и сравнить их с тем, который сломан. После нескольких попыток мы научимся вскрывать приёмники и найдём там объекты разной формы, размера и цвета (рис. 2). Мы опишем и классифицируем их в семейства на основе их внешнего вида. Мы опишем семейство металлических прямоугольных объектов, семейство ярких круглых объектов с двумя ножками, семейство цилиндрических объектов с тремя ножками и так далее. Так как объекты окрашены в разные цвета, мы будем изучать влияние смены цвета на качество звука. Хотя перекраска объектов будет иметь слабый эффект (музыка слышна, но тренированное ухо некоторых исследователей заметит некоторые искажения), этот подход произведет много публикаций и приведет к оживленным дискуссиям.

Более успешным подходом станет экстрагирование компонентов приёмника, либо выборочно по одному, либо расстреливая работающие приёмники с близкого расстояния дробью. В последнем случае, расстрелянные приёмники, которые прекратили работать (приёмники с фенотипом), используются, чтобы опознать компонент, разрушение которого привело к фенотипу. Хотя удаление некоторых компонентов будет иметь

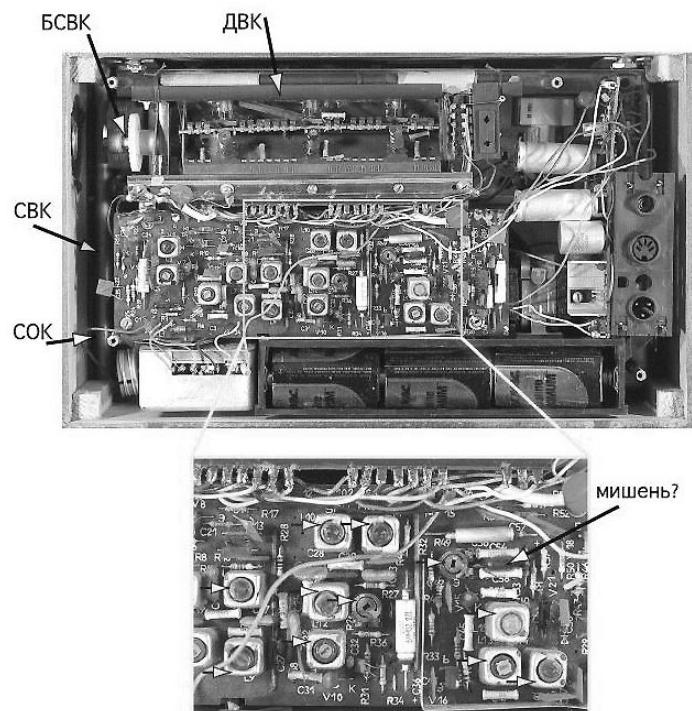


Рис. 2. Внутренности радиоприёмника. Обозначенные компоненты описаны в тексте. Вставка изображает увеличенный фрагмент приёмника. Горизонтальные стрелки указывают настраиваемые компоненты.

минимальный эффект, удачливый молодой исследователь случайно найдет проводок, чьё отсутствие приведёт к полному прекращению музыки. Торжествующий исследователь назовет этот проводок Случайно Открытый Компонент (СОК) и затем выяснит, что СОК необходим как связь между длинным выдвигаемым объектом и остальными частями приёмника. Этот объект будет конечно назван Самый Важный Компонент (СВК). Ряд работ установит, что СВК должен быть сделан из металла и что качество звука прямо пропорционально длине СВК, что даст эволюционное объяснение тому, что СВК может выдвигаться.

Радость, вызванная этим открытием, однако, будет прервана настойчивым аспирантом из другой лаборатории, который найдёт ещё один объект, который необходим для работы приёмника. К радости открывателя, и к недоумению видных учёных, успешно изучающих СВК, новый объект будет сделан из графита и его длина не будет значительно влиять на качество звука. Более того, аспирант докажет, что СВК не нужен для работы приёмника и, соответственно, назовет открытый им предмет Действительно Важный Компонент (ДВК). Горячие дискуссии о том, что важнее, СВК или ДВК, будут дополнительно подогреты наблюдением, что одни приёмники требуют СВК, тогда как другие, с виду идентичные, ДВК. Борьба двух школ, поклонников СВК и приверженцев ДВК, будет продолжаться,

пока один умный молодой человек не откроет переключатель, чьё положение определяет, какой компонент приёмник использует, СВК или ДВК. Естественно, что переключатель будет назван Безусловно Самый Важный Компонент (БСКВ). Воодушевленные такими значительными открытиями, одна армия биологов применит подход экстрагирования ко всем и каждому компоненту приёмника. Другая армия возьмется разламывать приёмники на маленькие кусочки и описывать компоненты, находящиеся в каждом из них, таким образом получая информацию о взаимодействии между компонентами. Идея о том, что функцию каждого компонента можно изучать, перерезая его соединения с другими компонентами, как по одиночке или в сочетании (alanine scan mutagenesis), предоставит неоценимую информацию о роли этих соединений.

В конечном счёте, все компоненты будут занесены в каталоги, соединения между компонентами будут детально описаны, и последствия экстрагирования каждого компонента, как по отдельности, так и в совокупности с другими, будут документированы. На этом этапе придёт время задать вопрос, который до того был задвинут оживленной и продуктивной деятельностью на задний план: А сможет ли информация, которую мы собрали, помочь нам отремонтировать приёмник? В некоторых случаях, как это окажется, ответ будет положительный. Например, мы можем найти, что цилинд-

рический объект окрашен в красный цвет в работающих приёмниках, но кажется обугленным и пахнет горелой краской в сломанном приёмнике (рис. 2, вставка, компонент указанный как «мишень»). Замена обгоревшего компонента красным компонентом из работающего радио скорее всего починит наш приёмник.

Успех этого подхода объясняет мантру фармацевтической промышленности, которая гласит «Найдите мне мишень!». Эта мантра отражает веру в чудодейственное лекарство, что, в свою очередь, подразумевает существование чудесной мишени, чья неполадка приводит к болезни, которая должна быть вылечена.

Однако, если у приёмника есть настраиваемые компоненты, имеющиеся и у моего приёмника (указаны стрелками на рис. 2), и у всех живых организмов, результат будет не такой обнадеживающий. И вправду, приёмник может не работать потому, что несколько компонентов не настроены как следует, что не отразилось ни на их внешности, ни на их соединениях с другими компонентами. В этом случае, какова вероятность того, что наш приёмник может быть отремонтирован биологами? Может, я избыточно пессимистичен, но книжный пример обезьяны, которая, в принципе, может сидя за компьютером напечатать поэму Бёрнса, кажется достаточно уместным. Иначе говоря, приёмник будет молчать, пока счастливый случай не встретит подготовленный ум.

В то же время, мы практически уверены, что инженер, или даже техник, с лёгкостью починит мой приёмник. В чём же разница? Я думаю разница в языках, которые биологи и инженеры используют. Биологи представляют их результаты с помощью до боли узнаваемых диаграмм, в которых их любимая молекула помещена в середину и соединена с остальным миром двусторонними стрелками. Даже если такая диаграмма в целом правильна (рис. 3, А), она обычно бесполезна для количественного анализа, что делает её возможности как инструмента для понимания изучаемой системы очень ограниченными. Язык, используемый биологами для устного общения, не намного лучше и похож на тот, которым пользуются биржевые аналитики. Оба языка туманны (например: «не исключено, что баланс между про-апоптозными и анти-апоптозными bcl-2 белками участвует в контроле клеточной выживаемости и, в долгосрочной перспективе, может способствовать росту опухолей») и избегают однозначных предсказаний.

Эти средства общения радикально отличаются от тех, которыми пользуются инженеры (сравните рис. 3, А и 3, Б). Так как язык инженеров (рис. 3, Б) стандартизирован (элементы и их соединения описаны в соответствии с установленными правилами), любой знающий электронику инженер однозначно поймет диаграмму, описывающую как приёмник, так и любое другое

электронное устройство. Как следствие, инженеры могут обсуждать работу приёмника, используя термины, которые понимаются однозначно всеми участниками дискуссии. Более того, то, что язык стандартный, позволяет инженерам узнавать знакомые модули (триггер, усилитель) в диаграммах незнакомых устройств. Так как описание количественное (описание приёмника указывает ключевые параметры каждого компонента, скажем, ёмкость конденсатора, но может не включать такие параметры, как цвет, размер, или форму), оно может использоваться для количественного анализа, включая моделирование.

Я думаю, что отсутствие такого языка в биологии приводит к парадоксу, описанному Дэвидом. В самом деле, хотя беспомощность чисто экспериментального похода несколько преувеличена в моей аналогии с приёмником, здравый смысл подсказывает, что человеческий мозг может манипулировать только небольшим числом переменных. Также общеизвестно то, что как только число элементов в системе превышает определённый предел, анализ такой системы без формальных аналитических подходов по силу только гениям, которые редки не только среди биологов. В инженерной практике недостаток гениев успешно компенсируется аналитическими средствами, которые синтезируют усилия многих работников, достигая желаемого эффекта, такого, как постройка самолёта или разработка компьютерной программы. В биологии мы предпочитаем цепляться за несколько аргументов, цель которых — убедить самих себя, что задачи, которые требуют высшей алгебры, могут быть решены с помощью арифметики, если как следует постараться и провести ещё одну серию экспериментов.

Один из этих аргументов постулирует, что клетка слишком сложна, чтобы применять инженерные подходы. Я не согласен с этим доводом по двум причинам. Во-первых, пример с приёмником подсказывает, что, если подход не эффективен при анализе простой системы, он едва ли будет более успешен при анализе сложной. Во-вторых, уровень сложности обратно пропорционален степени понимания. Например, та же схема моего приёмника может ошеломить простого биолога (я проверил это экспериментально), но быть тривиально ясной для инженера. Инженеры, вместо того, чтобы преклоняться перед сложностью проблем, решают их систематически, применяя формальные аналитические подходы, которые используют постоянно растущую мощность компьютеров. В результате, такие сложные системы, как современный самолёт, проектируются и испытываются полностью виртуально, а персонажи фильмов и игр, симулируемые компьютерами, делают всё больше и больше неотличимыми от живых. Я думаю, что если бы силы и средства, потраченные на раз-

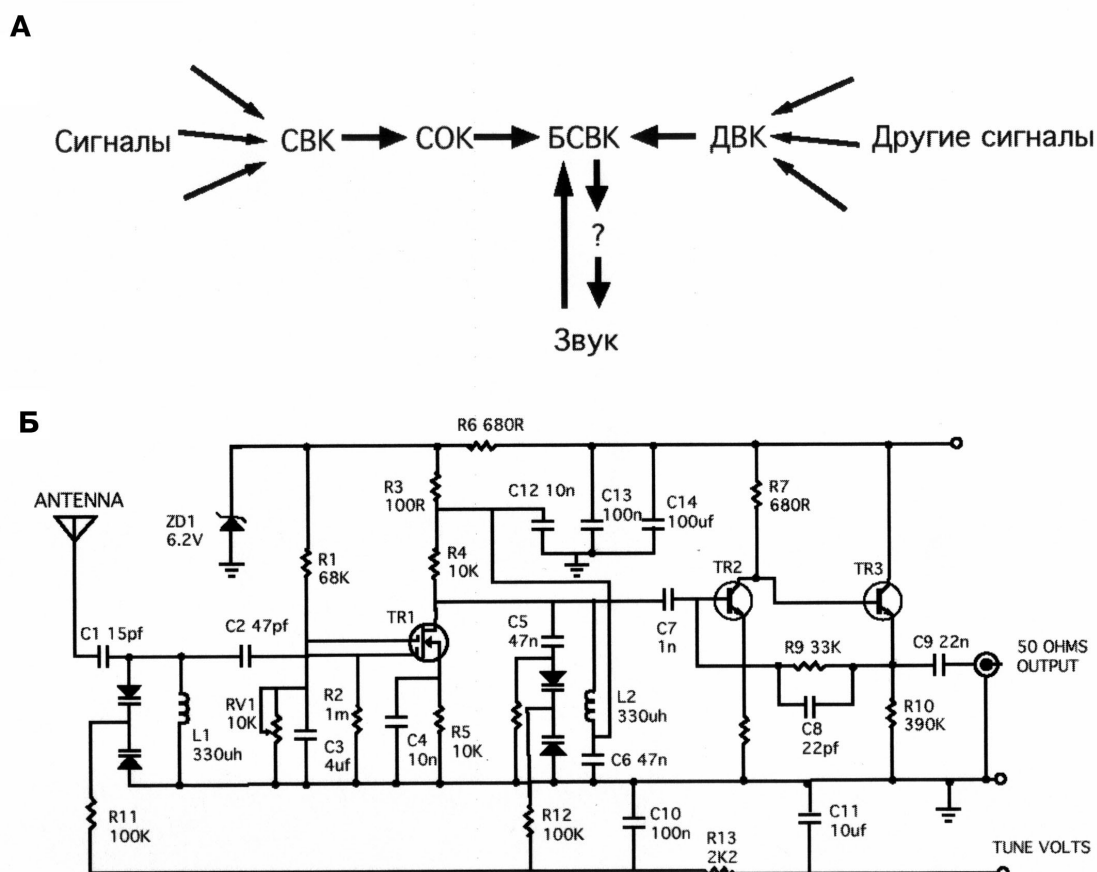


Рис. 3. Средства, используемые биологами и инженерами, для описания изучаемых процессов.

А — приёмник с точки зрения биолога. Указанные компоненты обозначены в рис. 2, Б.

Приёмник с точки зрения инженера (учтите, что приведенная схема представляет не тот приёмник, который использовался в этой работе. Схема приёмника, изображенного на рис. 1 и 2, была утеряна, что отчасти объясняет, почему приёмник по-прежнему не работает).

работку формальных описаний биологических систем были бы близки к тем, которые тратятся на разработку видеоигр, клетки бы казались менее сложными и более доступными для медицинского вмешательства.

Похожий аргумент состоит в том, что инженерные подходы не применимы к клеткам потому, что эти крохотные чудеса природы фундаментально отличаются от объектов, изучаемых инженерами. В чём состоит эта чудесная особенность клеток, обычно не уточняется, так как подразумевается, что настоящие биологи понимают эту разницу без объяснения. Я считаю этот аргумент признаком того, что я называю мочевиным синдромом, по аналогии с шоком, который перенесло научное сообщество два века назад, осознав, что мочевина может быть синтезирована в пробирке из неорганических веществ. Это открытие опровергло общепризнанное мнение, что синтез органических веществ требует гипотетическую животворящую силу, которая существует только в живых организмах. Вполне может быть,

что когда мы опишем надлежащим образом как сигналы передаются в клетке, мы поймем, что аналогия с приёмником не такая поверхностная, как может показаться с первого взгляда. Действительно, уже сейчас инженеры видят глубокое сходство между системами, которые они создают, и живыми организмами [6].

Ещё один аргумент состоит в том, что мы знаем слишком мало, чтобы анализировать клетки так, как инженеры анализируют свои системы. Однако вопрос в том, сможем ли мы понять без формальных подходов, что нам нужно знать. Ценность количественных подходов понятна биохимикам, которые измеряют скорости реакций и концентрации реагентов, чтобы понять, как клеточные процессы работают. Несоответствие между измеренной и вычисленной величиной может подсказать участие неизвестного компонента и привести к открытию нового фермента и лучшему пониманию изучаемой системы. Знаем ли мы, что нужно измерять, чтобы понять, как передаются клеточные сигналы? Более то-

го, уверены ли мы, что вообще что то надо измерять? Как заметил Сидней Бреннер, похоже, что биохимия исчезла одновременно с коммунизмом [5]. Я думаю, что формальное описание сделает необходимость количественных параметров самоочевидной и поможет понять природу этих параметров.

Аргумент, который обычно приводится в частных беседах, гласит, что заниматься разработкой формальных подходов нет смысла до тех пор, пока рядовой биолог вполне может заработать на хлеб, используя экспериментальные подходы, особенно учитывая те годы упорного труда, которые были потрачены на их освоение. Я могу привести две причины, почему я не согласен с этим аргументом. Во-первых, я думаю, что формальные подходы сделают наши исследования более осмысленными и продуктивными и могут действительно привести к открытию чудодейственных лекарств. Во-вторых, формальные подходы могут стать неотъемлемой частью биологии раньше, чем многие экспериментаторы полагают. Этот переход может быть таким же быстрым, как замена слайдов компьютерными докладами — революция, которая заставила одних специалистов по изготовлению графиков изучить компьютеры и оставила других безработными.

Конечно же, призыв к формальным методам в биологии отнюдь не нов. Общая теория систем была разработана Людвигом фон Берталланфи более 60 лет назад именно как попытка объяснить сложность организации живых организмов. Он же предложил рассматривать живые организмы как физические системы [15]. Основополагающие труды фон Берталланфи послужили основанием для нескольких попыток описать клетки как системы, последняя из которых, системная биология, становится быстро развивающейся дисциплиной [1–3, 7, 8, 10, 14]. Мощности современных компьютеров и успехи в анализе сложных систем позволяют надеяться, что на этот раз системный подход в биологии превратится из эзотерического, который большинство биологов считает бесполезным, в основной и незаменимый инструмент биологии.

Вопрос в том, как способствовать этой перемене, которая, мягко говоря, не очень приветствуется экспериментальными биологами [4]. Изучению компьютерных программных языков очень помог BASIC, довольно простой язык, который не подходил для решения сложных проблем, но был очень эффективен в обучении принципам программирования и позволял быстро ознакомиться с возможностями компьютерных языков. Аналогично, относительно простой язык, который экспериментаторы могли бы использовать для освоения

формального описания биологических процессов, был бы очень кстати для преодоления страха перед давно забытыми математическими символами. Несколько таких языков было предложено [11, 13], но они не включают в себя возможности количественного анализа, что ограничивает их пользу. Другие языки разработаны с учётом необходимости моделирования, но насколько эти языки практичны, ещё рано судить из-за новизны этих разработок [12]. Однако, я думаю, что разработка практичных и гибких языков для формального описания биологических систем — это только вопрос времени, и в недалёком будущем эти языки будут преподаваться студентам, изучающим биологию, так же, как формальные подходы преподаются сейчас инженерам — как необходимая основа изучения их специальности. Мой совет экспериментальным биологам быть готовыми!

Литература

1. Bhalla U.S. and Iyengar R. Emergent properties of networks of biological signaling pathways // *Science*.—1999.—Vol. 283.—P. 381–387.
2. Bhalla U.S., Ram P.T. and Iyengar R. MAP kinase phosphatase as a locus of flexibility in a mitogen-activated protein kinase signaling network // *Science*.—2002.—Vol. 297.—P. 1018–1023.
3. Bray D. Protein molecules as computational elements in living cells // *Nature*.—1995.—Vol. 376.—P. 307–312.
4. Bray D. Reasoning for results // *Nature*.—2001.—Vol. 412.—P. 863.
5. Brenner S. Loose ends // *Curr. Biol*.—1995.—Vol. 5.—P. 332.
6. Csete M.E. and Doyle J.C. Reverse engineering of biological complexity // *Science*.—2002.—Vol. 295.—P. 1664–1669.
7. Davidson E.H., Rast J.P., Oliveri P. et al. A provisional regulatory gene network for specification of endomesoderm in the sea urchin embryo // *Dev. Biol*.—2002.—Vol. 246.—P. 162–190.
8. Gall J.G. Views of the Cell. A Pictorial History.—Bethesda, The American Society of Cell Biology, 1996.
9. Guet C.C., Elowitz M.B., Hsing W. and Leibler S. Combinatorial synthesis of genetic networks // *Science*.—2002.—Vol. 296.—P. 1466–1470.
10. Hartwell L.H., Hopfield J.J., Leibler S. and Murray A.W. From molecular to modular cell biology // *Nature*.—1999.—Vol. 402.—P. 47–52.
11. Kohn K.W. Molecular interaction map of the mammalian cell cycle control and DNA repair systems // *Mol. Biol. Cell*.—1999.—Vol. 10.—P. 2703–2734.
12. Maimon R. and Browning S. Diagrammatic notation and computational structure of gene networks.—2001.
13. Pirson I., Fortemaison N., Jacobs C. et al. The visual display of regulatory information and networks // *Trends Cell. Biol*.—2000.—Vol. 10.—P. 404–408.
14. Schoeberl B., Eichler-Jonsson C., Gilles E. D. and Muller G. Computational modeling of the dynamics of the MAP kinase cascade activated by surface and internalized EGF receptors // *Nat. Biotechnol*.—2002.—Vol. 20.—P. 370–375.
15. von Bertalanffy L. General System Theory, Revised edn.—New York: George Braziller, 1969.