

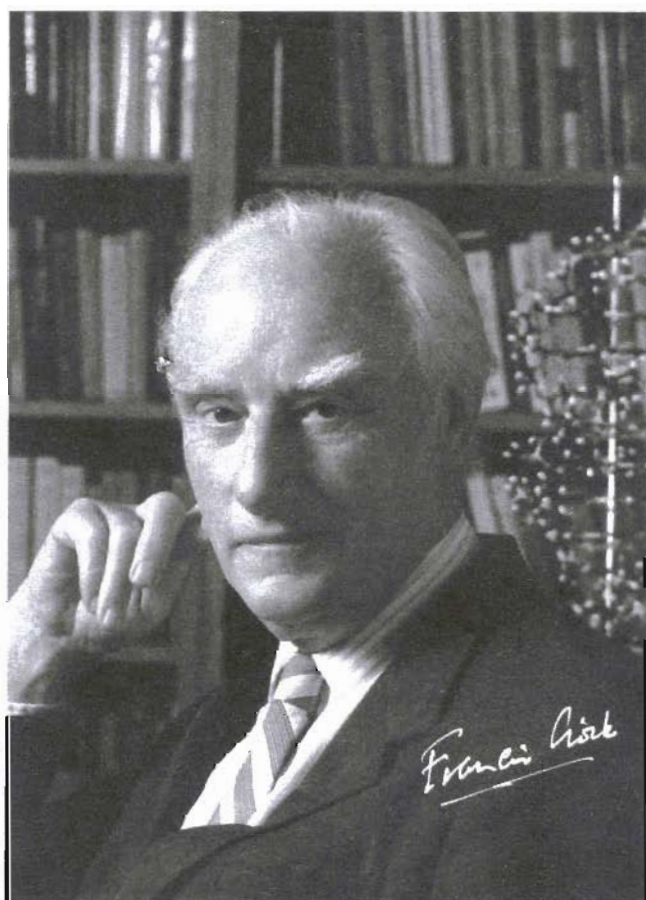


МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ В 2000 ГОДУ

Фрэнсис Крик

Центр медицинских исследований, Лаборатория молекулярной биологии, Кембридж, Англия

К 2000 году большая часть проблем, стоящих перед молекулярной биологией, по-видимому, будет решена. Однако на смену им придут новые проблемы, о которых с уверенностью можно сказать лишь то, что они будут не менее захватывающими, чем те, перед которыми мы стоим сегодня. Об этом д-р Крик говорил в октябре 1969 года на конференции, посвященной столетию журнала “Nature”. Его выступление послужило основой данной статьи (Nature. 1970. V. 228. P. 613–615).



Я хочу поделиться своими мыслями о будущем молекулярной и, в меньшей степени, клеточной биологии*. Я не намерен касаться прикладной

биологии и социальных аспектов биологических исследований – не потому, что сомневаюсь в их значимости, а просто чтобы разумным образом ограничить обсуждение.

Перевод статьи Ф. Крика публикуется с разрешения журнала “Nature”.

* Мне не хотелось бы проводить четкую грань между молекулярной и клеточной биологией. В некоторых случаях речь идет о других областях биологических исследований – при этом я основывался на не вполне строгой концепции, согласно которой к молекулярной биологии следует относить все то, что интересует молекулярных биологов.

Прежде всего договоримся, на какой период стоит делать прогнозы. Обычно не так уж трудно предсказывать на срок до пяти–десяти лет. У молекулярных биологов есть уже некоторый опыт таких предсказаний. На протяжении минувших

двадцати лет они обычно сбывались, хотя, оценивая промежуток времени, нередко случалось ошибаться раза в два. Так, на каком-то этапе с достаточной уверенностью можно было сказать, что в один прекрасный день генетический код будет расшифрован. Если бы в это время кто-нибудь предположил, что это случится, скажем, через пять лет, то в действительности срок мог бы составить лишь два-три года или же, напротив, восемь-десять лет.

Если вы решите, что мое собственное суждение до смешного неточно, я скажу, что у других это получается немногим лучше. Вот забавный пример из белковой химии. После того как Перуц и Кендрю установили строение миоглобина и гемоглобина, сэр Лоуренс Брэгг предсказал, что пройдет еще десять лет, прежде чем на такой же уровень выйдет изучение какого-нибудь другого белка. Но вместо ожидавшихся десяти лет на это потребовалось лишь около пяти, и, что забавнее всего, это было сделано Дэвидом Филлипсом и его группой как раз в лаборатории Брэгга. Впрочем, не следует думать, что события всегда происходят раньше, чем ожидают. Так, больше времени, чем мы предполагали, потребовало доказательство координатности гена и кодируемого им белка.

Разумеется, чем больше период, на который распространяется предсказание, тем труднее предсказывать. Чтобы облегчить себе задачу, можно обратиться к прошлому и попытаться представить себе тогдашние предсказания относительно научных открытий. Достаточно очевидно, что многие важные открытия по природе своей неожиданны, и поэтому едва ли их вообще можно было предвидеть. Хорошим примером служит работа Эвери с сотрудниками, показавших, что химическим субъектом трансформации у пневмококков является молекула ДНК, или же открытие Ледербергом и Татумом явления генетической рекомбинации у бактерий. Потребовался бы удивительный пророческий дар, чтобы предсказать эти открытия раньше, чем за несколько лет до того, как они были сделаны, или же вообразить их огромную важность, ставшую очевидной лишь с течением времени. Вот почему предсказывать на 50 или более лет вперед очень трудно, и, мне кажется, едва ли этим стоит заниматься. Уменьшив же этот срок до 25 лет, можно надеяться на какой-то успех. Вот почему я, в достаточной мере произвольно, остановился на периоде в 30 лет, что переносит нас в год 2000.

ПРЕДСТОИТ ИНТЕНСИВНЫЙ ПОДЪЕМ

Беспорно, общие соображения создают уверенность в том, что за эти годы совокупность биологических знаний сильно возрастет. Прежде всего, в биологии работает множество ученых и в

будущем их станет еще больше. Нужно признать, что большая часть биологических исследований сосредоточена в Соединенных Штатах и некоторых частях Западной Европы; значителен также вклад Советского Союза и Японии. По-видимому, все это прямо связано с жизненным уровнем. Поскольку есть немало стран, где жизненный уровень растет, можно ожидать, что активных участников в биологических исследованиях будет становиться все больше. Неудивительно, если одной из крупных научных держав когда-нибудь станет Китай.

До недавнего времени казалось, что ассигнования на научную работу в развитых странах могут расти безостановочно. Нетрудно видеть, что такой рост не может продолжаться долго и когда-нибудь должно наступить насыщение. По-видимому, в Соединенных Штатах этот процесс уже начинается, хотя отчасти это связано с войной во Вьетнаме. Однако в общем, если не произойдет ядерной катастрофы, можно не сомневаться, что биологические направления будут как следует обеспечиваться деньгами и людьми.

Все больше становится не только самих биологов, но и тех, кто приходит в биологию из других дисциплин. Существует любопытное различие между проблемами и методами. Что касается проблем, то, как правило, ученые стремятся к их все возрастающей сложности. Иными словами, от физики и химии они переходят к молекулярной биологии, от молекулярной биологии к клеточной биологии и т.д. Совсем иначе обстоит дело с методами – их заимствуют отовсюду. Современный биолог прекрасно освоился с новыми методами, ведущими свое происхождение из физики. Несмотря на это, биологи крайне редко оставляют биологию и принимаются за собственно физические или химические исследования. Одним из результатов этой миграции ученых из так называемых более точных наук была уверенность, которую они внесли в изучение биологических проблем. Физика и химия за последние 70 лет добились огромных успехов, причем они не только революционизировали совокупность физических и химических знаний, но и создали чрезвычайно тонкие и эффективные теоретические основы. Особенно физики так долго жили в состоянии революции, что думать о своей науке именно таким образом в сущности стало для них второй натурой. Неудивительно поэтому, что физики, занявшиеся молекулярной биологией, часто оказывались самоуверенными и даже нахальными в своих подходах к биологическим проблемам. Хотя это могло удручать чистых биологов, нужно признать, что именно такому отношению молекулярная биология обязана многими своими крупными достижениями.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИКИ И ХИМИИ

Другим чрезвычайно важным фактором, который порой недооценивают, является колоссальная эффективность современных экспериментальных методов, заимствованных по большей части из физики или физической химии. Достаточно привести лишь несколько примеров – хроматографию, использование меченых соединений, электронную микроскопию, – чтобы понять, насколько могущественны и разнообразны эти методы. Если молекулярному биологу предложить взяться за решение почти что любой из интересующих его сейчас проблем с использованием методического уровня, скажем 1935 года, он наверняка сочтет это безнадежным. Возможности существующих методов еще далеко не исчерпаны, и, более того, все говорит за то, что на подходе новые методы, например, использование ядерного магнитного резонанса, с одной стороны, и компьютеров – с другой. Никто не решится утверждать, что методами, которыми мы сейчас располагаем, можно решить все стоящие перед нами проблемы, однако не приходится сомневаться, что существующие методы в совокупности с новыми методами, которые в ближайшие годы будут порождены изобретательностью и отвагой исследователей, позволят достичь многого.

Биология ставит перед нами бесчисленное множество важных, интересных и нерешенных проблем. Отчасти это связано с вообще присущей этой науке сложностью, а отчасти – со страстным желанием познать окружающий нас мир и прежде всего самих себя. Так много хочется нам узнать – и узнать во всех подробностях, – что пока еще нет нужды всерьез опасаться, что проблемы, которые сулят нам биология, будут исчерпаны.

Итак, зная, что денежные и людские ресурсы огромны, что исследователи располагают исключительно эффективными методами и что проблемы, которыми они занимаются, захватывающе интересны, можно с уверенностью предсказать наступление многолетнего периода интенсивных исследований в биологии.

А теперь обратимся к различным специфическим проблемам, прежде всего в молекулярной биологии, и попробуем представить себе, какого состояния они достигнут в 2000 году. Вероятно, многим читателям захочется составить собственный список проблем, которые ему особенно близки. Приведу несколько примеров: детальное выяснение механизма репликации ДНК и процесса деспирализации; структура хромосом; значение тех участков в нуклеиновых кислотах, которые не являются просто выражением генетического кода, а участвуют в терминации, инициации или различных регуляторных механизмах; роль повторяющихся последовательностей в ДНК и т.д. Я полагаю, что вне зависимости от того, какую про-

блему рассматривать, будь то в классической молекулярной биологии или в таких смежных с ней разделах, как окислительное фосфорилирование и структура митохондрий, или даже в таких относительно неисследованных областях, как структура мембран, трудно представить себе, чтобы хоть одна из этих проблем не была бы решена к 2000 году, по крайней мере в общих чертах. Молекулярный механизм мышечного сокращения; механизм образования всего разнообразия антител и возникновения иммунологической толерантности; точный механизм действия гормонов; как модифицируются синапсы в ходе обучения... к концу XX столетия, я уверен, все эти проблемы станут намного ближе к окончательному разрешению.

КЛЕТочНАЯ БИОЛОГИЯ

Если теперь обратиться к клеточной биологии – области, в которой я менее сведущ, – то в конечном счете приходишь к такому же заключению, хотя период, о котором идет речь, может быть несколько большим, вероятно, до 40–50 лет. Я имею в виду такие проблемы, как механизм и регуляция митоза; движение клеток, в частности, рост аксонов; клеточное узнавание, особенно в связи с функционированием нервной системы, а также природа воздействий, вызывающих “градиенты” в эмбриональном развитии.

Если читатель сочтет меня слишком оптимистичным, то пусть вспомнит, в каком состоянии все эти проблемы были в 1940 г., и представит себе, насколько больше нам известно о них сейчас, чем тогда. А ведь на этот период приходится пять лет войны, когда биологические исследования развивались очень медленно; к тому же в течение первой половины этого периода людские и денежные ресурсы, хотя и увеличивались, но были еще довольно далеки от нынешнего высокого уровня.

Если считать вероятным, что большинство проблем, над которыми мы сейчас всерьез трудимся, к 2000 году будет решено, то стоит подумать, какие проблемы к тому времени скорее всего останутся нерешенными. Мне кажется, что к их числу следует отнести целый ряд вопросов весьма общего характера. Я уверен, что и в этих проблемах будет достигнут некоторый прогресс, но я очень сомневаюсь, что мы сумеем разрешить их хотя бы в общих чертах, не говоря уже о деталях. Вот примеры таких вопросов: происхождение жизни на Земле; существование жизни на других мирах и связь с другими обитателями Галактики, если считать, что они существуют. Хотя можно рассчитывать на значительный прогресс в познании нервной системы, я не удивлюсь, если ряд наиболее сложных аспектов деятельности мозга останется для нас загадкой. Я имею в виду,

например, ту живую внутреннюю объемную картину мира, которую мы создаем из световых сигналов, попадающих в глаза, и другой информации, или же такие проблемы, как природа сознания, хотя еще неизвестно, является ли это реальной или же семантической проблемой.

А вот первостепенной важности проблема, которой биологи, по-моему, уделяли до сих пор недостаточно внимания. Все биологи по существу считают движущей силой эволюции естественный отбор. Однако представители более точных наук вполне могли бы отметить, что пока еще неясно, можно ли достоверно объяснить скорость эволюции на основании известных нам процессов. Я несколько не удивился бы, узнав, что природа располагает специальными хитроумными механизмами, посредством которых эволюция может протекать с чрезвычайно высокой скоростью. Очевидный пример тому – рекомбинации. Не исключено даже, что если бы мы могли мысленно обозреть период на 100 лет вперед, мы поняли бы, что наших теперешних знаний недостаточно, чтобы объяснить наблюдаемую скорость развития природы. Точная оценка, если бы мы могли ее дать, основываясь на известных в настоящее время механизмах, вполне возможно, отличалась бы от того, что будет в действительности через 100 лет, раз в десять, а может быть, и в сто. Для решения проблемы движущей силы эволюции может понадобиться полное знание многих биологических систем на молекулярном, экологическом и всех промежуточных уровнях. Поэтому я сомневаюсь, что за тот период, о котором мы говорим, эта проблема созреет, хотя какие-то подходы к ней почти наверняка будут разрабатываться.

Размышляя над тем, какие проблемы, по всей вероятности, будут решены к 2000 году, а какие нет, я считаю, что различие между этими двумя классами зависит главным образом о того, удастся ли для их изучения изолировать малую часть соответствующей биологической системы или же необходимо будет изучать поведение всей системы в целом. Успехи молекулярной биологии в значительной степени связаны с тем, что она сосредоточила свои усилия на проблемах первого типа, хотя некоторые общие аспекты поведения часто использовались в качестве инструмента исследования. Примером может служить молекулярная генетика. Однако в ходе длительного периода развития науки невозможно обойти проблемы, связанные с комплексными взаимодействиями, поскольку именно таков характер некоторых наиболее глубоких аспектов биологии.

Важную роль в прогрессе биологии сыграет развитие высокоскоростных компьютеров, однако это не в состоянии устранить все существующие трудности. Чтобы вычисления были реалистичными, а не просто правдоподобными, нужно располагать очень многими данными. Простым примером может служить тотальное поведение

какого-либо микроорганизма, скажем, *Escherichia coli*, включая все его регуляторные механизмы. Такую клетку удобно рассматривать как специальный вид химической фабрики, и вполне разумно, например, задаться вопросом, насколько эффективна ее конструкция.

Все рассчитанные на длительное исследование проблемы, которые я упомянул, включают комплексные взаимодействия, за исключением, может быть, происхождения жизни, где самое трудное – добыть хоть какие-нибудь прямые экспериментальные доказательства того, что произошло так давно.

Наконец, следует рассмотреть вопросы промежуточного характера, т.е. проблемы, которые либо еще не вполне сформировались, либо по своей природе требуют столь длительных исследований, что, вероятно, не будут решены к 2000 году. Строить догадки относительно таких проблем труднее всего отчасти потому, что их решение во многом определяется новыми и неожиданными прорывами. Такие прорывы несомненно произойдут, хотя их появление может существенно зависеть от вопросов, которые мы еще не умеем поставить. Неясно, однако, насколько развитие этих проблем будет определяться такими прорывами. Вероятно, совсем в немалой степени. С другой стороны, я сомневаюсь, что исследования в 2000 году будут всецело определяться такими прорывами, которые произойдут за эти 30 лет. Конечно, именно эти неожиданные и важные успехи делают науку столь притягательной для тех, кто в ней работает, но не нужно при этом забывать, что даже без них, используя уже существующие концепции и методы, можно сделать очень много; даже в ходе исследований такого рода неизбежно возникают свои, не столь значимые прорывы, которые не дают угаснуть энтузиазму исследователей.

НОВЫЕ РАЗДЕЛЫ НАУКИ

Разумеется, необходимо рассматривать не только прорывы в уже существующих науках, но и возникновение совершенно новых разделов науки, вообще не существующих в настоящее время. В 50-е годы нам с Уотсоном очень нравилась гипотетическая наука астроботаника. Мы чувствовали, что ее время придет, но до этого, казалось нам, было еще так далеко, что мы изощрялись в шутках на ее счет. А сейчас мы видим, что такие исследования уже начинаются. Луна, по-видимому, совершенно безжизненна, и весьма сомнительно, чтобы что-либо живое обнаружилось на Марсе, но уже идут эксперименты с целью увидеть, какие земные организмы могли бы выжить в суровых условиях, царящих на этих небесных телах.

Поэтому я чувствую себя обязанным предложить вашему вниманию новое направление, в котором практически ничего не было сделано, –

биохимическую теологию*. Существуют, впрочем, некоторые данные, полученные в такой области исследований, как эффективность молитвы. В XIX веке, например, Галтон (Galton F., *The Fortnightly Review*, 1872, vol. 125, p. 125) написал любопытную статью на эту тему (Статистические исследования эффективности молитвы), в которой с помощью нескольких оригинальных статистических тестов показал, что эффективность молитвы, по-видимому, довольно низка. Нельзя сказать, чтобы это направление исследований поощрялось англиканской церковью или Ватиканом. При этом никто, насколько мне известно, не рассматривал эту проблему на биохимическом уровне. Столько народу молится, что трудно поверить, чтобы это не доставляло какого-то удовлетворения; естественно, квалифицированный молекулярный биолог вполне готов допустить, что это может быть выражено, по крайней мере частично, в молекулярных терминах. Отчасти это должно быть связано с молекулярной биологией синапса и общей организацией нервной системы, но основной эффект, по-видимому, гормональный, и вполне возможно, что молитвы влияют на концентрацию гормонов. Не приходится сомневаться, что довольно скоро этой проблемой займется какая-нибудь новомодная церковь в Америке.

НЫНЕШНИЕ ПРОБЛЕМЫ БУДУТ РЕШЕНЫ

В целом я полагаю, что в течение предстоящего тридцатилетия биологические исследования будут широко развиваться. К 2000 году большинство проблем в молекулярной и клеточной биологии,

над которыми работают сейчас, по всей вероятности, будет решено. Некоторые важные проблемы биологии, очень широкие по своей природе, все еще будут на начальных стадиях исследования, и мы неизбежно окажемся свидетелями целого ряда новых, неожиданных и важных достижений, о природе которых сейчас вряд ли можно что-нибудь сказать. В общем вся эта область знания в 2000 году будет еще более увлекательной, чем сегодня.

В заключение необходимо коротко остановиться на роли журнала "Nature" в развитии биологии. В прошлом "Nature" очень дружелюбно относилась к молекулярной биологии, как и к ряду других пограничных областей. Преимущества широкого распространения и быстрой публикации не остались незамеченными теми, кто стремился прокладывать пути в областях между существующими научными дисциплинами. К тому же в последние годы очень высоким был уровень редакционных комментариев о работах в молекулярной биологии, и целый ряд корреспондентов содействовал тому, чтобы держать читателей "Nature" в курсе работ, появляющихся в других журналах. Я надеюсь, однако, что "Nature" не окажется перегруженной подробными публикациями, относящимися к ставшим классическими разделам молекулярной биологии. Всем нам необходим журнал широкого профиля, содержащий статьи общего характера по различным областям науки, которые с пользой и удовольствием прочтут те, кто в этих областях не работает, и вместе с тем статьи для специалистов, содержащие самые свежие результаты. Мы все благодарны "Nature" за ее поддержку молекулярной биологии.

Перевод Ю.А. Берлина

*Недавно, пробегаая глазами "Античное сено" Олдоса Хаксли, я на первой же странице наткнулся на следующее: "Если есть теология и теософия, то почему бы не быть теогамии и теометрии или даже теогномии, теотрофии, теотомии и теогамии? Или, наконец, теофизике и теохимии?" Этот пассаж составляет часть размышлений Теодора Гумбрила-младшего в начальной сцене в церкви, где из-за жесткого сиденья ему пришла в голову идея патентованных трусиков – брюк, соответствующую часть которых смотря по обстоятельствам можно надуть. Этот роман был впервые опубликован в 1923 г., и я почти наверняка читал размышления Гумбрила еще на старших курсах университета или даже раньше. Я должен, однако, указать, что есть огромная разница между теологической биохимией и биохимической теологией. Как ни странно, я полагаю, что последней соответствует скорее теохимия.

P.S. Перечитывая статью 1970 г., я обнаружил, к своему удивлению, что правильно указал основные моменты, которые можно было дать в научном предсказании. У меня нет ощущения, что я мог бы сделать подробные предсказания на следующие 30 лет... кроме как подчеркнуть значение нелинейных динамических систем в биологии на всех уровнях. Я указывал на них в 1970 г., называя их "комплексными взаимодействиями".

Из письма Ф. Крика в редакцию журнала "Биоорганическая химия" от 14 июля 2000 г.