



УДК 577.2

**ФРЭНСИС КРИК В ЕГО ПРОГНОЗЕ НА 2000
(Molecular Biology in the Year 2000) БЫЛ ПОЧТИ АБСОЛЮТНО ПРАВ**

© 2000 г. Е. Д. Свердлов

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва

Я с большим интересом прочел статью Фрэнсиса Крика, написанную в 1970 году. Это было перед тем, как началась вторая революция в молекулярной биологии и генетике, приведшая в конце концов к возникновению генной инженерии, тотальному определению последовательностей геномов различных организмов и расшифровке множества механизмов клеточных процессов, нарушение которых приводит к различного рода патологиям. Вот только некоторые из событий, которые произошли после того, как статья Крика была опубликована:

1970. Важнейшее событие этого года – открытие обратной транскриптазы, фермента, синтезирующего ДНК, с использованием комплементарной РНК в качестве матрицы. Это открытие было сделано будущими Нобелевскими лауреатами: недавно умершим Говардом Темным и ныне здравствующим Дэвидом Балтимором. Открыта она была в вирусных частицах (вирионах) РНК-содержащих вирусов. Открытие объяснило, как эти вирусы могут функционировать в геноме животных и вызывать раковые опухоли. Другим значительным результатом этого года было описание рестрикционной эндонуклеазы. Впоследствии за эту работу также была присуждена Нобелевская премия. В этом же году было показано, что вирус саркомы Рауса содержит трансформирующий ген, *src*. Это было начало реальной генетики рака.

1972. До этого года все работы, при всей их чрезвычайной важности, шли в русле классических генетических, биохимических, молекулярно-биологических исследований и использовали традиционные методы исследования. Даже такие эпохальные открытия, как расшифровка пространственной структуры ДНК и открытие обратной транскриптазы. В этом году произошло событие, принципиальным образом изменившее возможности генетики и положившее начало новой эры в биологии. Были получены первые рекомбинантные ДНК в группе будущего Нобелевского лауреата Пола Берга. Открылась принципиальная возможность вторгаться в святая святых, в хранилище генетической информации – геном и, меняя его заданным образом в пробирке, вводить затем

измененную информацию обратно в организм, минуя половой путь. Началась эпоха парасексуальной генетики.

1973. Происходят важные усовершенствования методической базы парасексуальной генетики, и рестрикционные эндонуклеазы в сочетании с ДНК-лигазами начинают применять для создания рекомбинантных ДНК.

1974. Мильстайн и Келлер получили моноклональные антитела.

1975. Тонегава с коллегами показали различное расположение генов, кодирующих вариабельную и константную часть иммуноглобулинов в ДНК эмбриональных и миеломных клеток, что дало основание для вывода о перегруппировках генов иммуноглобулинов при образовании клеток иммунной системы. Осуществлено первое клонирование кДНК. Генная инженерия начинает работать на науку – клонирована кДНК гена бета-глобина кролика. В этом же году методы рекомбинантных ДНК впервые использованы для пренатальной диагностики наследственного заболевания – альфа-талассемии, и появилась работа Сэнгера и Коулсона, где впервые предложен реальный метод быстрого секвенирования ДНК, явившийся прототипом современного метода.

1976. Показано, что гомолог вирусного гена *src* содержится в геноме клетки.

1977. Опубликованы быстрые методы определения длинных последовательностей ДНК (У. Гилберт и А. Максам; Ф. Сэнгер с соавт.). Появилось реальное средство анализа структуры генов как основы для понимания их функций. Другое важнейшее событие на этот раз не методического, а фундаментального характера: обнаружено, что гены у аденовируса имеют мозаичную экзон-интронную структуру. Впоследствии скажется, что это общее свойство эукариотических генов.

1978. Эукариотический ген был введен в бактериальную клетку, где синтезирован кодируемый им белок – проинсулин. С тех пор генно-инженерный инсулин и множество других генно-инженерных продуктов вошли в клиническую практику. Показано, что с помощью генной инженерии можно вводить мутации в заданную точку гена. Эта технология – важнейший компонент обратной гене-

тики. Показано, что протоонкоген *src* кодирует протеинкиназу.

1979. Эпохальное событие в теории рака: показано, что химически трансформированные клетки содержат активированный онкоген *ras*. В этом же году установлено, что RAS-белок связывает гуаниновые нуклеотиды. Далее оказалось, что этот белок участвует в многочисленных процессах передачи сигнала от поверхности клетки в ядро.

1981. Появляется первая трансгенная мышь. В пронуклеус оплодотворенного одноклеточного эмбриона микроинъекцией введен ген тимидинкиназы вируса простого герпеса и показано, что этот ген работает в соматических клетках мышцы. С тех пор трансгеноз стал основным средством как фундаментальных исследований, так и важным подходом к решению практических задач сельского хозяйства и медицины. Показано, что внедрение вируса активирует *тус*-протоонкоген.

1982. Найдено, что точечная мутация активирует ген *ras* в человеческих опухолях мочевого пузыря, а хромосомная транслокация активирует протоонкоген *тус*. Это еще два эпохальных события в развитии представлений о природе ракового перерождения клеток.

1983. Впервые используется зарождающийся ресурс биоинформатики: путем сопоставления структуры фактора роста PDGF с известными структурами белков была найдена гомология с онкобелком, кодируемым онкогеном *sis*, и таким образом установлено, что этот онкоген кодирует фактор роста. В этом же году показано, что разные онкогены кооперируют при опухолевой трансформации клеток.

1984. Еще один важный этап: показано, что онкоген *erbB* кодирует укороченный рецептор фактора роста.

1985. Появляется статья, описывающая еще одну революционизирующую технологию – полимеразную цепную реакцию, ПЦР (PCR). Эта технология получила настолько широкое распространение, что без нее теперь немислимы исследования в области молекулярной генетики.

1986. Клонирование гена *RB* – первого супрессора опухолей. Начало эпохи массового клонирования генов опухолеобразования.

1987. Появляются дрожжевые искусственные хромосомы YAC (Yeast Artificial Chromosomes). Они сыграют большую роль как векторы для клонирования больших фрагментов геномов. Показано, что онкогены связаны с контролем развития.

Конечно, происходило множество других событий, которые невозможно отразить в этом кратком комментарии, – исследовались онкогены, гены иммунной системы, рецепторов, различных регуляторных белков, механизмы репликации, транскрипции, трансляции, репарации и пр. Я сделал выборку тех событий, которые являлись

базовыми для развития современной генетики, т.е. революционизировали методическую базу и сделали возможным исследования, которые представлялись немислимыми всей плеяде выдающихся генетиков предыдущих поколений.

Такова история до 1988 года. А что потом? Потом началась новая эпоха молекулярной генетики, эпоха интегральных исследований геномов.

В 1988 году Национальным научным советом США (National Research Council) в ясной форме был сформулирован национальный проект “Геном человека”. Это глобальный проект, предполагающий сначала к 2005, а теперь к 2003 году завершить определение полной последовательности всех 3 миллиардов нуклеотидных звеньев, кодирующих всю генетическую информацию, которая делает человека человеком, похожим на его предков. Запуск этого проекта означал, что техническое развитие молекулярной генетики достигло качественно нового уровня, позволяющего решать принципиально новые задачи. Этот проект показал, что наука изменила свое лицо идеологически и технически, **переходя:**

- от исследований отдельных генов к исследованиям целых геномов, от генетики скрещивания к парасексуальной генетике (термин, определяющий исследования, основанные на введении генетического материала в клетку или в целый организм неполовым путем и создании условий для его последующей передачи по наследству);
- от классической прямой генетики, двигавшейся к идентификации генов от признаков, кодируемых этими генами, к “обратной” генетике, которая сначала идентифицирует фрагмент генома, а уже затем занимается выяснением, какой признак определяет этот фрагмент;
- от работы с изолированными генами или продуктами их экспрессии к изучению их эффектов на уровне целого организма, в котором роль этих продуктов осмысливается в контексте комплекса их взаимосвязей.

Совершенствование новейших методов и технологий сделало возможным:

- направленное воздействие на генетический аппарат клетки или целого организма, приводящее к его наследственному изменению;
- исследование структур единичных молекул путем их специфической амплификации;
- направленное систематическое изменение свойств взаимодействующих молекул, позволяющее достигать их максимального взаимодействия, то есть осуществлять эволюцию в пробирке;
- использование помимо традиционных белковых ферментов искусственных ферментов полинуклеотидной природы;
- осуществление тотальной автоматизации и роботизации экспериментальной работы и макси-

мальный перенос груза анализа экспериментальных результатов на компьютер;

- создание интегральных информационных баз данных, позволяющих быстро сопоставлять структуры новых продуктов с уже существующими и на основании гомологий делать предварительные выводы об их возможной функциональной роли.

Началась эпоха интегральных исследований геномов, которые образовали специфический раздел молекулярной генетики – **геномику**. Геномика сегодня занимается анализом структуры и функций геномов как интегрального функционального массива генов, их регуляторных элементов и других последовательностей, необходимых для функционирования генома. В круг ее интересов входит также анализ появившихся и закрепившихся в геноме паразитических эгоистических элементов, значимость которых для существования и эволюции геномов еще предстоит установить. Геномика, начавшись с исследований генома человека, значительно расширила диапазон своих интересов и включила в них множество модельных организмов, таких, как бактерии, дрожжи, нематода, дрозофила и мышь, геномы которых исследуются и сравниваются между собой для расшифровки структурных основ их функциональной организации. Возникло единое пространство геномной информации, которое стремительно наращивает свой информационный потенциал. Сравнительный анализ структур геномов различных организмов – отправная точка для функциональной геномики, которая призвана определять функциональную значимость вновь определяемых последовательностей. Концепция “в гомологии структур зашифрована аналогия функций” оказывается весьма плодотворной и помогает устанавливать функции генов человека на основании изучения функций гомологичных генов модельных организмов. Таким образом, современная молекулярная генетика оперирует в едином геномно-информационном поле, где информация о функциях генов в различных организмах анализируется и распространяется на другие организмы.

Стало очевидным, что геном функционирует не как простой линейный набор информационных текстов, соответствующих отдельным генам, а (если использовать аналогию с информатикой) как сложная гипертекстовая система со множеством обратных связей. Функционирование генома может регулироваться на **разных уровнях**:

- на классическом уровне cis-действующих позитивных и негативных регуляторных элементов гена, воспринимающих в качестве сигналов транс-действующие белковые регуляторы и их комплексы;

- на уровне пространственной организации элементов генома, в особенности у эукариот, где регуляция активности генов осуществляется на уровне хроматина;

- на уровне компарментализации генома, в частности в клеточном ядре у эукариот, в результате которой хромосомы, возможно, располагаются в определенных участках ядра и ориентируются друг относительно друга.

Регуляторная иерархия динамична, она меняется как в процессе деления клетки, так и в следующих друг за другом клеточных поколениях при развитии организма.

На всех уровнях регуляции могут действовать эпигенетические механизмы, которые без изменения последовательности ДНК приводят к наследуемым стабильным изменениям экспрессии генов, которые могут наблюдаться как при наследовании дифференцированных состояний в соматических клетках, так и при наследовании характера экспрессируемости гена в последующих поколениях организма. Последнее характерно, в частности, для явления геномного импринтинга, в результате которого экспрессия аллелей определенных генов определяется родителем, от которого аллель происходит: некоторые аллели репрессированы, если они имеют отцовское происхождение, тогда как другие репрессированы при условии происхождения от матери. Проблема эпигенетического наследования, давно поставленная генетиками, сейчас успешно решается на молекулярном уровне.

Анализ функций генов не ограничивается только пассивным сравнением их структур. Функциональное значение идентифицированной последовательности нуклеотидов с характерными особенностями, присущими гену, может анализироваться также путем ее модификации *in vitro*, введения модифицированного варианта в клетки в культуре или в живые организмы и изучения эффекта вариации последовательности на свойства клеток или весь организм. Современная молекулярная генетика использует для этих целей широкий диапазон методов генетики соматических клеток и трансгеноза, включая создание нокаутированных животных, у которых направленно удаляется изучаемая последовательность нуклеотидов или блокируется ее функция. Наконец, продукт, кодируемый данной последовательностью, может быть получен методами генетической инженерии, и его свойства могут исследоваться стандартными биохимическими приемами и изменяться методами белковой инженерии. Функциональная геномика развивается чрезвычайно быстро, но, поскольку функциональный анализ всегда требует больших временных затрат при неопределенности и многозначности результатов, можно предсказать, что функциональный анализ геномов займет очень значительное время после установления структуры геномов человека и модельных организмов.

Развитие современной геномики было бы невозможным без развития генной инженерии, в

частности систем клонирования крупных фрагментов генома в специальных векторах, способных реплицироваться в клетках вместе со встроенными в них фрагментами. К таким векторам относятся, в частности, искусственные дрожжевые хромосомы (YAC), создание которых стало возможным благодаря развитию молекулярной генетики дрожжей. В результате их использования удалось разбить геном на фрагменты длиной примерно 10^6 п.о., которые в составе YAC находятся в библиотеках генов. Каждый фрагмент в этой библиотеке картирован, то есть приписан к определенному участку хромосомы. Это создает предпосылки для быстрого выделения нужного фрагмента генома для работы *in vitro* как для структурного, так и для функционального анализа. Наличие библиотек фрагментов делает возможным определение первичной структуры всего генома.

С развитием геномики чрезвычайно важную роль стали играть компьютерные методы хранения и анализа информации, быстро возрастающей в процессе развития молекулярной генетики и геномики. Созданные и расширяющиеся базы данных позволяют осуществлять быстрый сравнительный анализ вновь появляющихся данных и существенно облегчают формулировку предположений относительно функциональной роли на основе сравнительного структурного анализа.

Стремительное накопление информации в области фундаментальных исследований очевидно и немедленно сказывается на решении практических задач биотехнологии, медицины, сельского хозяйства, а также в решении множества других жизненно важных проблем, из которых, вероятно, важнейшие – экологические.

В области биотехнологии созданы основы для получения продуцентов различного рода веществ. Во-первых, в ходе идентификации новых генов человека и других организмов выявляются все новые биорегуляторы и их рецепторы, которые можно получать биотехнологическим путем и использовать в качестве лекарственных препаратов в ветеринарии и медицине. Во-вторых, совершенствуются системы экспрессии различного рода генов в разнообразных клетках и организмах. Это в свою очередь открывает возможность создания клеток (бактериальных и эукариотических) и организмов (растений и животных), продуцирующих различного рода вещества – лекарственные препараты, пищевые добавки, компоненты диагностик или вакцин, ферменты для нужд производства. Наряду с этим создаются организмы с улучшенными свойствами, например, трансгенные растения, устойчивые к засухам или способные расти на засоленных почвах, или животные, устойчивые к инфекциям. Наиболее впечатляющим достижением в области создания новых продуцентов можно назвать получение живых ферментеров – животных, секретирующих лекарственные препа-

раты в молоко. Развитие технологий создания трансгенных животных делает процедуру получения такого мобильного ферментера достаточно рутинной. Эти технологии базируются на достижениях генетики соматических клеток, и в последнее время намечается тенденция использования для этих целей систем клонирования животных. В результате биотехнология переходит на иной уровень – к получению целых организмов с заданными свойствами, к созданию предпосылок экологически чистых технологических процессов и интенсивных сельскохозяйственных технологий. Это особенно важно ввиду намечающихся демографических и экологических кризисов перенаселенной планеты.

Возможно, наиболее ярко практический потенциал исследований в области молекулярной биологии и генетики, биохимии и биоорганической химии проявляется в биомедицинских исследованиях. Здесь развитие молекулярных подходов также многопланово:

- идентификация генов, ответственных за возникновение заболеваний, наследственных и приобретенных;
- анализ генетических механизмов взаимодействия инфекционных агентов, вирусов или бактерий с организмом;
- анализ генетических систем, ответственных за метаболизм лекарственных препаратов в организме, их полиморфизма и корреляции этого полиморфизма с различной устойчивостью индивидов и популяций к действию лекарственных средств;
- анализ генетических систем, кодирующих мишени для воздействия лекарственных препаратов в организме, их полиморфизма и роли этого полиморфизма в различной восприимчивости к лекарствам;
- развитие систем лечения, основанных на введении в организм новой генетической информации, призванной исправлять наследственные или приобретенные генетические дефекты или подавлять генетические изменения, связанные с проникновением инфекционных агентов (генная терапия);
- развитие группоспецифических средств лечения, основанных на направленном применении лекарственных препаратов в генетически охарактеризованных группах, проявляющих к ним восприимчивость и не подверженных побочным эффектам;
- развитие интенсивных методов диагностики, основанных на выявлении генетических дефектов на уровне целого генома и продуктов его экспрессии;
- переход в диагностике к скринингу популяций и от диагностики болезни к выявлению предрасположенности к ней.

Говоря об идентификации генов, ответственных за возникновение заболеваний, следует отметить большой прогресс в идентификации генов, вовлеченных в этиологию моногенных наследст-

венных болезней, наследование которых подчиняется менделевским законам. Здесь весьма успешной оказалась стратегия позиционного клонирования. С ее помощью удалось идентифицировать гены, ответственные за муковисцидоз, рак молочной железы, другие виды наследственной предрасположенности к опухолям, мышечной дистрофии Дюшенна и миотонической дистрофии, ген, ответственный за преждевременное старение (синдром Вернера), ген, ответственный за нейрофиброматоз (типов 1 и 2), и множество других генов, ответственных за многочисленные патологии.

Этот процесс будет продолжаться, но главной проблемой генетики человека в следующее десятилетие будет систематическая идентификация генов, ответственных за предрасположенность к сложным болезням, не подчиняющимся простым менделевским законам наследования, таким, как атеросклероз, гипертония, психические заболевания, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет типов I и II, бронхиальная астма, ревматоидный артрит и, вероятно, генов, ответственных за процессы, ведущие к обычному старению организма. Эти болезни, хотя и менее фатальны, чем моногенные, но гораздо более распространены и наносят существенно больший экономический ущерб обществу. Понятно, что идентификация генов, ответственных за возникновение болезней, позволяет поставить точный диагноз и выбрать наиболее рациональные пути лечения, включая генно-терапевтические воздействия.

Можно предположить, что характерной особенностью медицины следующего века станет ее превентивный и персонализированный характер. В результате медицинские методы из стандартизованных и усредненных превратятся в групповые и индивидуальные.

Так выглядит весьма краткий набросок того, что представляет собой молекулярная генетика сегодня, с чем она пришла к началу третьего тысячелетия, и с чем она войдет в него.

Теперь посмотрим на эти события с точки зрения предсказаний Фрэнсиса Крика.

1. *“Легко показать что многие важные открытия имеют довольно неожиданный характер и поэтому их трудно предвидеть”.*

Хронология, приведенная мною вначале, показывает, что действительно за тридцать прошедших лет произошло множество событий, которые нельзя было предвидеть. Например, перегруппировки генов иммунной системы, которые создают практически бесконечный репертуар откликов на вторжение посторонних антигенов в организм. Или открытие мозаичной структуры генов. Развитие генно-инженерных технологий. Появление технологий микрочипов, позволяющих начать глобальный анализ экспрессии генов в разных тканях и классифицировать гены по времени их экспрессии в процессе развития или в процессе ракового перерождения клеток, что дает возможность

группировать гены по функциональным кластерам. Появление автоматического секвенирования нуклеиновых кислот, резко ускорившего анализ последовательностей и сделавшего возможным анализ генома бактерии за 2 месяца. Открытие эпигенетического пути регулирования экспрессии генов эукариотических организмов и т.д.

2. *Большой рост (биологических исследований) вероятен..., будут вкладываться большие суммы денег и большое число людей придет в биологию... из других научных дисциплин.*

Посмотрим на бюджет Национальных институтов здоровья США. Вот его оценки, приведенные в журнале Science, 1999, т. 286, с. 1836. Там говорится следующее: бюджет на исследования еще сильнее сдвинулся в пользу биомедицинских исследований. Впервые NIH будет контролировать более 50% правительственных расходов на исследования. В 2000 году бюджет будет составлять 19.1 миллиарда долларов. Этот бюджет возрастет на 5% по сравнению с 1999 годом.

Как видим, это громадные деньги, которые растут год от года и где-то через несколько лет удвоятся.

В биологию действительно пришло и продолжает приходить громадное число специалистов из разных областей, но, по-видимому, наибольший приток идет из математики в связи с развитием биоинформатики, без которой современная биология просто немыслима.

3. *Вне зависимости от рассматриваемой проблемы, в классической ли она биологии или в таких родственных предметах, как окислительное фосфорилирование и структура митохондрий, или даже в такой относительно неисследованной области, как структура мембран, трудно представить себе такую, которая не будет решена к 2000 году, хотя бы в общих чертах. Молекулярный механизм мышечного сокращения; пути, посредством которых генерируется разнообразие антител и иммунная толерантность; точный механизм действия гормонов; как синапсы модифицируются в процессе обучения... все эти проблемы, я чувствую, будут значительно продвинуты к определенному решению до конца двадцатого столетия.*

Крик замечательным образом оставил себе путь к отступлению словами “хотя бы в общих чертах”. Действительно, все перечисленные проблемы (за исключением, может быть, синапса в обучении, эту область я просто не знаю) решены именно в общих чертах, хотя остается громадное множество неясных деталей. Мы знаем в общих чертах, как работают гормоны и факторы роста, знаем, как генерируется ассортимент антител и, более того, как вырабатывается клеточный иммунитет, как работают Т-клеточные рецепторы и как действуют лимфокины, регулирующие иммунный ответ. Об этом Крик не знал даже в зачатке, так что его предсказания относительно иммунной

системы в общих чертах далеко превзойдены. Расшифрованы структуры митохондриальных геномов и, в общих чертах, поняты механизмы взаимодействий клеточного ядра и митохондрий. Поняты процессы мутирования митохондрий и возникновения многих митохондриальных болезней. В общих чертах поняты механизмы наследования митохондрий и на основе полиморфизма митохондриальной ДНК сделаны замечательные выводы о происхождении современного человека из Африки, о времени этого происхождения и о путях миграций наших далеких предков к местам, где они оседали и давали начало современным популяциям людей. И, конечно, очень большой прогресс сделан на пути к пониманию структур клеточных мембран и их роли в регуляции жизни клетки. Получена обширная информация о рецепторах, встроенных в мембраны, и о путях передачи сигналов от рецепторов в клеточное ядро, где они вызывают подавление или усиление транскрипции определенных групп генов.

4. *Что касается клеточной биологии... в широком смысле, могут быть сделаны такие же заключения, хотя период может быть немного более длительным – возможно до 40 или 50 лет. Я имею в виду такие предметы, как: механизм и контроль митоза; клеточные движения и, в частности, рост аксонов; клеточное узнавание (в особенности как это происходит в нервной системе) и также природа влияний, которые вызывают "градиенты" в развитии эмбриона.*

Действительно, все, что касается биологии клетки развивается заметно медленнее, чем молекулярная биология, хотя, например, в механизмах контроля клеточного цикла достигнуты замечательные успехи, которые Крик опять-таки даже не мог себе представить на уровне знаний 1970 года. Поняты в общих чертах сигналы, стимулирующие и ингибирующие клеточный цикл. Понято, как клетка откликается на повреждение ДНК или на индукцию онкогенов. Клонированы многие гены, продукты которых участвуют в регуляции клеточного цикла, и установлены многочисленные обратные связи в этом контроле. Детальность современного знания о механизмах регуляции клеточного цикла впечатляет, но при этом всем ясно, что это только надводная часть айсберга.

5. Еще более прав Крик в предсказаниях проблем, которые не будут решены к 2000 году: *происхождение жизни на Земле; существование жизни в других мирах... Хотя я думаю, что громадный прогресс будет достигнут в понимании нервной системы, меня не удивит, если некоторые сложные проблемы поведения мозга останутся нерешенными... а такая проблема, как сознание... В далекой перспективе проблемы, включающие сложные взаимодействия, едва ли могут быть обойдены, поскольку наиболее важные аспекты биологии носят именно такой характер. Развитие высокоскоростных ком-*

пьютеров может помочь, но трудности здесь не всецело компьютерные.

Биологические системы в отношении сложности отличаются от физических систем динамическим характером сборки, перемещений, деградаций и канализации процессов. Причем все эти активности развиваются одновременно, и каждый компонент участвует в реализации нескольких различных активностей. На уровне организма существуют множественные связи между регуляторными процессами, которые, помимо всего прочего, осуществляются компартиментализовано. Например, у нематоды *Caenorhabditis elegans*, нервная система которой сравнительно проста, в геноме имеется 80 различных типов калиевых ионных каналов, 90 лигандзависимых рецепторов и 1000 G-протеинзависимых рецепторов. Их комбинаторика может создавать громадный набор вариантов реакций нервной системы на разнообразные сигналы, при том что у нематоды нервная система включает в себя только 302 нейрона. Но каждый нейрон – это сложная система, способная к тонким адаптивным вариациям в зависимости от окружения. В результате самый простой мозг оказывается чрезвычайно сложной системой. У нематоды обнаружено 600 электрических и 5000 химических синапсов, соединяющих 302 нейрона. Это детальное знание компонентов не приводит тем не менее к пониманию того, как функционирует этот минимальный мозг. Легко представить себе сложность проблемы при расшифровке функций мозга человека, состоящего из 10^{10} нейронов. Это в большей или меньшей степени применимо и к другим органам и, тем более, к целому организму. Что касается роли компьютерного анализа, сейчас уже ясно, что несмотря на все возрастающий его потенциал в биологии, он явно недостаточен для решения сложных систем, которые требуют развития новых экспериментальных подходов.

Я не буду касаться других проблем, затронутых Криком, например, относительно эффективности молитв. И без того мой анализ сильно растянулся. Но и сказанного достаточно, чтобы представить себе, какой широкий круг проблем затронул Крик и как широко он представлял в 1970 г. перспективы развития этих проблем. И все-таки наиболее точными были его предсказания относительно проблем, которые не будут решены. Несмотря на успехи современной молекулярной биологии, мы знаем еще очень мало об основах жизнедеятельности как интегрального динамического процесса, развивающегося во времени и пространстве. Хотя уже очень много известно о его участниках, мы не имеем адекватных способов исследования их сложных взаимодействий, и мое собственное предсказание на следующие тридцать лет заключается в том, что они пройдут в поисках такой или таких методологий.