



УДК 577.2

СТОИТ ВСПОМНИТЬ НЕ ТОЛЬКО ПРОГНОЗЫ Ф. КРИКА

© 2000 г. Б. П. Готтих

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, 117984, Москва, ул. Вавилова, 32

На рубеже тысячелетий, в 2000 году, конечно же, интересно ретроспективно оценить развитие молекулярной биологии через призму прогнозов. И самым лучшим поводом для таких раздумий, несомненно является статья Ф. Крика “Молекулярная биология в 2000 году”, опубликованная в “Nature” 30 лет назад. Ф. Крик высказал ряд мыслей-прогнозов, касающихся значимых, с его точки зрения, проблем молекулярной биологии и родственных областей науки биохимии, иммунологии.

Прежде всего хотелось бы заметить, что речь шла именно о прогнозах как о попытках предвидеть развитие исследований тех или иных уже известных объектов, а не о разного рода предсказаниях важных открытий. В подтверждение этой мысли сошлюсь на Ф. Крика: “...многие важные открытия по природе своей неожиданны, и поэтому едва ли их вообще можно было предвидеть”.

К 1970 году молекулярная биология уже стала одним из лидирующих направлений не только наук о жизни, но и естествознания в целом благодаря расшифровке механизмов экспрессии генетической информации, передачи наследственной информации, биосинтеза белков, т.е. самых фундаментальных процессов, определяющих жизнедеятельность всех организмов.

Тем не менее предстоял длительный путь познания как этих, так и других явлений и реализующих их молекулярных структур во всей полноте, многообразии и деталях. Это прекрасно осознавал Ф. Крик, когда писал о “...неограниченном числе важных, интересных и нерешенных проблем”.

В то же время в своей статье Ф. Крик прогнозирует развитие не всей молекулярной биологии в целом, равно как и родственных ей направлений науки, а ограничивается лишь отдельными примерами.

В силу указанных обстоятельств было бы совершенно неоправданным упрекать Ф. Крика за то, что он в чем-то ошибся в своих прогнозах или не попытался предсказать открытие, например, ДНК-зависимой РНК-полимеразы, явления сплайсинга, развитие генной инженерии, успехи в расшифровке геномов многих организмов, включая геном человека, и многие другие достижения мо-

лекулярной, или, в более общем виде, физико-химической биологии.

Кстати говоря, эти достижения как в плане фундаментальной науки, так и их практического применения столь впечатляющи, что стоит подумать об их обобщении. Например, Научный совет по молекулярной биологии и генетике совместно с Институтом истории естествознания и техники им. С.И. Вавилова РАН могли бы подготовить к 2003 году (год 50-летия расшифровки структуры ДНК) и издать соответствующие обзоры, может быть, даже в виде серии публикаций.

Продолжая разговор о прогнозах, я хотел бы, если мне будет позволено, выйти за рамки комментариев по поводу статьи Ф. Крика и напомнить коллегам о некоторых страницах истории отечественной науки. Речь пойдет главным образом о двух документах: Постановлении ЦК КПСС и Совета Министров СССР от 19 апреля 1974 г. “О мерах по ускорению развития молекулярной биологии и молекулярной генетики и использованию их достижений в народном хозяйстве” и прогнозе развития фундаментальных и прикладных исследований в области молекулярной биологии к 2005 году (прогноз готовился в конце 1981 г.—начале 1982 г., о чем подробнее будет сказано ниже).

Первый документ (в дальнейшем я буду его называть Постановлением) по времени его подготовки (с осени 1972 до апреля 1974 года) относится почти к началу того 30-летнего периода, которому посвящаются комментарии по поводу статьи Ф. Крика. Это Постановление в ту пору сыграло огромную роль в развитии современных направлений биологии в нашей стране. По понятной причине я хотел бы привлечь внимание лишь к перечню основных направлений фундаментальных исследований по молекулярной биологии и молекулярной генетике, который, во исполнение Постановления, был утвержден ГКНТ СМ СССР* и Президиумом АН СССР совместным решением от 12 июля 1974 г.

* Государственный комитет Совета Министров СССР по науке и технике. Постановление, очевидно, можно найти в архивах ряда ведомств (в Министерстве науки и технологий РФ, РАН, РАМН, РАСХН и др.). Мне эти материалы были доступны в силу того, что я был одним из членов рабочей группы, которая под руководством академика Ю.А. Овчинникова готовила проект Постановления.

Все эти направления прежде чем были оформлены в виде соответствующего документа, обсуждались на заседаниях бюро Научного совета по проблемам молекулярной биологии, которые проходили под председательством академика В.А. Энгельгардта.

Конечно, одни формулировки основных задач исследований (с указанием сроков получения первых значимых результатов) звучали как плановые задания (например, “Разработка новых аналитических и препаративных методов выделения белков и пептидов”), но другие имели явно выраженный краткосрочный (в пределах 3–6 лет) прогностический характер.

Перечислять все задания основных направлений не имеет смысла. Это невозможно просто по той причине, что перечень изложен на 48 страницах. Я приведу лишь несколько примеров в том виде, как они были записаны в Постановлении:

“Разработка эффективных химических и энзимологических методов исследования первичной структуры и развитие физических методов изучения высших структур нуклеиновых кислот” (1976 г.).

“Выяснение основных принципов регуляции активности генов в транскрипции” (1980 г.).

“Специфическая фрагментация хромосом, выделение функционально активных участков (изоляция генов)” (1977 г.).

“Исследование возможности интеграции гетерологического генетического материала клетками высших организмов” (1978 г.).

На мой взгляд, эти задания (равно как и многие другие из цитируемого документа) и сегодня не выглядят “архаичными”. Прошедшие годы не сняли их с повестки дня.

Нельзя не отметить точность прогноза относительно разработки эффективных методов исследования первичной структуры нуклеиновых кислот применительно к ДНК (1976 г.). Именно тогда на вооружение молекулярной биологии был принят метод Максама–Гилберта.

Вполне можно допустить, что эта почти неправдоподобная точность прогноза (ошибка в 1–2 года была вполне возможна) объясняется не обоснованным расчетом развития событий, а скорее подсознательным ожиданием, даже желанием как можно скорее подойти к решению проблемы расшифровки первичной структуры ДНК. Это решение назревало благодаря усилиям разных групп исследователей, в том числе и отечественных ученых.

Кстати говоря, в нашей стране точкой отсчета в разработке подходов к секвенированию нуклеиновых кислот можно считать 1959 год. В пленарном докладе на VIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии академик В.А. Энгель-

гардт, делая обзор достижений молекулярной биологии, сказал следующее: “Если бы мы хотели... наметить те главные проблемы, которые стоят перед исследователем... то среди них, несомненно, первоочередной является проблема установления химического строения нуклеиновых кислот... На очереди задача расшифровки последовательности расположения нуклеиновых звеньев в огромной цепи нуклеиновой кислоты”. Не прогноз, не предсказание, а просто как само собой разумеющаяся задача.

Анализ первичных структур нуклеиновых кислот – процедура, методическая по своей сущности, стал фундаментом многих направлений исследований от фундаментальных до чисто прикладных, вплоть до криминалистики. “Индустриализация” секвенирования, техника полимеразной цепной реакции (ПЦР), использование ревертазы и олигонуклеотидные биочипы позволяют сегодня решать практически любые задачи, в основе которых лежит информация о первичной структуре нуклеиновых кислот.

Прогноз, касавшийся выяснения основных принципов регуляции активности генов в транскрипции, несомненно, не потерял актуальности. Эта проблема в молекулярной биологии остается одной из важнейших. Несомненно, именно к этой области относился и один из примеров, названных в статье Ф. Крика, когда он говорил о значении тех нуклеотидных последовательностей, которые вовлечены в стартовые, терминирующие или контролирующие механизмы экспрессии генетического кода.

Два последних из приведенных мною заданий Постановления: фрагментация хромосом, изолирование генов и интеграция гетерологического материала клетками высших организмов, также относятся к весьма актуальным направлениям исследований. Их спектр достаточно широк: это исследование геномов, проблемы взаимодействия ретровирус–клетка, различные аспекты геной инженерии, в том числе успешно развиваемый в последнее время в практических целях трансгеноз на уровне растений и животных.

К слову сказать, задания Постановления (не только названные выше, но и многие другие), подкрепленные значительными по тому времени объемами финансирования, в той или иной мере оказались выполненными, и многие коллективы ученых нашей страны могли по праву гордиться полученными результатами. Надеюсь, мои коллеги согласятся с такой позитивной оценкой состояния физико-химической биологии в нашей стране в 70–80-х годах.

В 80-х годах по инициативе академика Ю.А. Овчинникова, бывшего в то время одним из вице-президентов АН СССР, вышло еще два аналогичных постановления, способствовавших про-

грессу физико-химической биологии и биотехнологии в СССР.

Не менее важным с точки зрения осознания роли и перспектив развития науки, но, к сожалению, в значительной степени оставшимся на бумаге, был другой из упоминавшихся мною документов.

В 1981 году в связи с подготовкой комплексной программы научно-технического прогресса на 1986–2005 гг. в отделениях Академии наук началась подготовка прогнозов развития фундаментальных и прикладных исследований в различных областях знаний.

Мне представляется интересным привести выдержки из методических указаний по подготовке прогнозов:

«3. От исполнителей по каждой области науки... ожидаются:

а) краткая характеристика современного уровня фундаментальных исследований и их прикладных результатов за рубежом и в СССР и выявление основных нерешенных проблем, стоящих в этих областях;

б) прогноз до 2005 года (где, возможно, с разбивкой на 1986–1995 и 1996–2005 гг.) развития фундаментальных исследований и их прикладного выхода по следующей схеме: решение каких проблем, перечисленных в пункте “а” и в какие примерно сроки следует ждать от мировой науки на данный период прогноза; каков к 2005 году (1995) будет мировой уровень фундаментальных исследований в данной области и какие их результаты перейдут в прикладную стадию разработки, формируя мировой уровень прикладных исследований;

в) мнения и оценки о том, какие задачи должна решить в данной области отечественная наука, чтобы к 2005 году (1995) находиться на мировом уровне фундаментальных и прикладных исследований; обоснованно ли ожидать решения этих задач за счет собственных усилий и какого ресурсного обеспечения это потребует; какие возможности в этой области может дать международное научно-техническое сотрудничество, с какими странами и в каких формах, какие рекомендации можно было бы выдвинуть по итогам прогноза для политики СССР в области науки...» (упоминаемые “Методические указания...”, очевидно, были подготовлены ГКНТ СССР и направлены в отделения АН СССР).

Приведенные выдержки цитируются по приложению № 3 к письму академика-секретаря Отделения биохимии, биофизики и химии физиологически активных соединений АН СССР академика А.А. Баева от 13.11.1981 г., адресованному директору Института молекулярной биологии АН СССР академику В.А. Энгельгардту.

Надо заметить, что в четких указаниях была тем не менее фраза, смягчавшая их директивный тон: “Учитывая неопределенности, присущие научному поиску, прогноз желательнее представить в вариантном исполнении”.

Небезынтересно привести фрагменты высказываний двух выдающихся ученых: академиков В.А. Энгельгардта и А.Е. Браунштейна, в связи с предложением о подготовке прогноза. Вот, в частности, что написал в июне 1982 г. В.А. Энгельгардт во “Вводных замечаниях” к прогнозу: «Трудность дать прогноз развития молекулярной биологии на предстоящий отрезок времени, до 2005 года, т.е. почти на четверть века вперед, становится ясной, если мы перенесем мысленно на такой же период назад и продумаем, что именно можно было бы включить в качестве прогноза на период до нынешнего времени. Мы приходим к выводу, что практически мы не смогли бы назвать ни одного факта из числа тех, кои сыграли решающую роль, обозначили собой этапы развития молекулярной биологии. Все решающие факты относятся к категории “непредсказуемых”, следовательно, не поддающихся прогнозированию... Для событий (открытий) качественного характера, не содержащих количественного критерия, попытки предсказания в отношении времени практически лишены реальной ценности...»

А.Е. Браунштейн, сам того, конечно же, не ведая, предсказал мрачную картину нашей сегодняшней действительности. Его письмо В.А. Энгельгардту от 25 января 1982 г. я привожу практически полностью: “...считаю себя обязанным отразить мое отношение к этому мероприятию в целом и приложенным методическим указаниям. Прогнозирование подобного рода силами ведущих специалистов считаю весьма неэффективной затратой их рабочего времени и умственных сил по следующим причинам. Ход и в особенности темпы развития фундаментальных и прикладных исследований на сроки более 5–7 лет в большой мере непредсказуемы,

а) потому что они зависят в первую очередь от научных открытий и технических изобретений. Если их можно было бы предсказать, то само существование науки... было бы под вопросом;

б) ход развития науки (его направления и сроки) в решающей мере зависимы от положительных и отрицательных социоэкономических и политических воздействий, которые экспертам не дано предусмотреть...”

Но... прогноз надо было делать, и к подготовке соответствующих документов были привлечены многие ведущие ученые нашей страны. Прогноз (проект прогноза и отдельные заготовки к нему, а также цитированные выше документы, хранящиеся в архиве ИМБ РАН, были любезно предоставлены мне ученым секретарем институ-

та к.х.н. А.М. Крицыным) в основном был посвящен проблемам молекулярной биологии и генетики, иммунологии и энзимологии; большое внимание было уделено генной инженерии.

В целом он не носил научно-фантастического характера, так как все предсказания в той или иной степени, естественно, экстраполировались от того уровня исследований, который был достигнут к началу 80-х годов.

В прогнозе было высказано много положений относительно ожидаемого, желаемого или заведомо предсказуемого хода развития исследований. Я процитирую лишь те, которые касаются изучения геномов и биоинформатики, учитывая их бурное развитие именно на пороге третьего тысячелетия.

“Геном высших организмов на ближайшие 20 лет останется, в основном, объектом фундаментальных исследований. Однако, учитывая стремительное развитие генетической инженерии, можно ожидать отдельных успехов в направленном влиянии на генетические структуры у некоторых растений и низших эукариот.

...Большое внимание, несомненно, будет уделено изучению процессов и генетических структур (типа транспозонов), обуславливающих нестабильность и перестройки генома. К этому кругу явлений относятся взаимодействия вирусов и клеток, а также механизмы малигнизации (злокачественного перерождения клеток)...

...Перечисленные... направления исследований, по всей вероятности, приведут к решению следующих вопросов:

расшифровка первичных структур многих генов, регуляторных областей, межгенных участков и т.п. в геноме человека, ряда животных, растений, многих микроорганизмов и вирусов...”

(Замечу сразу, что это предсказание, отнесенное к 2005 году, можно считать реализованным, а в начале апреля сего года в некоторых средствах массовой информации даже появились несколько преждевременные сообщения о расшифровке генома человека!).

“...Большую роль должно сыграть использование ЭВМ. Дело не только в автоматизации ряда исследований, математическом обеспечении рентгеноструктурных работ или в расчете распределения электронной плотности и конформации молекул. Использование ЭВМ должно обеспечить некий новый качественный уровень ряда работ. В качестве очевидных примеров можно назвать:

сравнительный анализ первичных структур белков, генов, нуклеиновых кислот и их фрагментов;

теоретический подбор возможных конформаций взаимодействующих между собой соединений;

расчет взаимодействий ферментов, связанных системой метаболизма определенных соединений;

моделирование схем регуляции различных систем организма и т.п.”.

Может быть, с высот 2000 года эти положения покажутся сами собой разумеющимися, но не стоит забывать, что данные высказывания были сделаны 18 лет назад. Тогда еще не существовали программы по изучению генома человека, а центр супер-ЭВМ, открывший новые возможности для развития биоинформатики, был организован в Российской академии наук в 1999 году.

Вспомнить об указанных документах мне хотелось бы по разным причинам. Во-первых, для того, чтобы не всегда руководствоваться половицей “Нет пророков в своем отечестве”. Во-вторых, чтобы отнестись к ним не как к архивным материалам, а как к полезным прецедентам своеобразных “мозговых штурмов” для определения круга приоритетных направлений исследований. Конечно, говоря о концентрации сил на приоритетных направлениях (в какой-то мере этот тезис реализуется организацией и финансированием работ по различным подпрограммам направления “Технологии живых систем”, курируемым Миннауки РФ), я вовсе не имею в виду полное забвение других исследований.

В связи с этим целесообразно опять-таки обратиться к прогнозу, о котором шла речь, и привести еще одну цитату:

“Следует особенно подчеркнуть, что расцвет генетической инженерии и реализации ее возможностей были обусловлены совокупностью результатов научных поисков во многих направлениях... Уже одно только это обстоятельство... вынуждает отстаивать тезис о необходимости развития... исследований по всему фронту молекулярной биологии... Задача состоит в том, чтобы, владея идейным багажом, экспериментальной техникой, имея соответствующие объекты исследований, быть готовыми подхватить и реализовать любые ценные и обещающие практический выход открытия”.

Теперь несколько слов в заключение.

О многих достижениях молекулярной биологии уже было сказано выше. В качестве свидетельств ее необычайного прогресса чуть более чем за 30-летний период я бы привел лишь несколько субъективно выбранных сравнительных примеров:

от канонической схемы ДНК-РНК-белок к сложнейшей картине интеграции и экспрессии генетической информации с уже упоминавшейся многокомпонентной системой регуляции транскрипции, роли “ревертазы”, явлению сплайсинга;

от жесткой двойной антипараллельной спирали к конформационному разнообразию и неканоническим структурам ДНК;

от расшифровки первичных структур транспортных РНК (70–90 нт) к геному человека (3 млрд. п.о.);

от первичных и пространственных структур единичных белков к белковой инженерии и синтезу белков *de novo*;

от схематического грибообразного изображения рибосомы к расшифровке ее пространственной структуры с разрешением менее 3 Å.

Эти примеры можно множить и множить, но в целом сравнение 1970 и 2000 годов по уровню знаний и практической реализации результатов молекулярной биологии выражается формулой “от познания к управлению”, свидетельством чего являются успехи генетической и белковой инженерии.

Вне всякого сомнения, сегодня молекулярная биология находится на новом этапе своего развития, качественно отличном от того, что имело место 30 лет назад.

Скромно оценивая свои прогностические возможности, я не берусь даже за самый краткосрочный прогноз развития тех или иных разделов исследований. Как свидетель (и в очень незначительной степени как участник) я могу оценить огромное значение периода взлета молекулярной биологии и родственных дисциплин для общей картины мироосознания на рубеже тысячелетий.

У меня, естественно, как и у других ученых, нет сомнений, что мы стоим на пороге многих непредсказуемых открытий. В то же время вполне предсказуемо, что молекулярная биология, равно как и другие составляющие физико-химической биологии, благодаря накопленному на сегодня объему информации и овладению способами направленного воздействия на генетический аппарат, рецепторные и метаболические системы различных организмов, включая человека, не только сохраняют свои позиции, но и обретут новую роль в современном естествознании и в той сфере, которая называется научно-техническим прогрессом.