



УДК 577.2

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ НА РУБЕЖЕ ТРЕТЬЕГО ТЫСЯЧЕЛЕТИЯ

© 2000 г. С. В. Разин

Институт биологии гена РАН, 117334, Москва, ул. Вавилова, 34/5

**1. НАСКОЛЬКО ВЕРНЫМИ
ОКАЗАЛИСЬ ПРЕДСКАЗАНИЯ Ф. КРИКА**

Пытаться предсказать что-либо всегда труднее, чем анализировать прошлое и даже настоящее. Поэтому отдадим должное Фрэнсису Крику, взявшемуся в 1970 году предсказать состояние развития молекулярной биологии на рубеже третьего тысячелетия. Ряд принципиальных предсказаний выдержали проверку временем. Это касается, в частности, того, что в молекулярной биологии не будет ощущаться недостатка “рабочих рук”, что прогресс области в целом будет зависеть от появления новых технологий и методов исследования, что с годами интерес будет смещаться в сторону изучения более сложных систем. При этом на вершине пирамиды (физика, химия, молекулярная биология, биология клетки) была поставлена биология клетки. В настоящее время мы являемся свидетелями того, что это последнее предсказание оказалось поистине пророческим. Вполне оправдалось и предсказание о том, что значительный прогресс будет достигнут в понимании частных вопросов, в то время как биологические системы в целом окажутся слишком сложными для исследований и прогресс в их изучении будет минимален. В своей статье Ф. Крик перечислил ряд конкретных вопросов, которые скорее всего полностью будут решены к началу третьего тысячелетия. Некоторые из этих вопросов, например механизм репликации ДНК и механизм возникновения широкого круга разнообразных антител, действительно были решены за истекшие 30 лет. В то же время утверждение о том, что все конкретные научные вопросы, сформулированные молекулярными биологами в 70 году, будут решены к концу тысячелетия, не оправдалось. В качестве примера, укажем на то, что в 2000 году мы знаем о значении повторяющихся последовательностей в геноме высших эукариот немногим больше, чем было известно в 1970 году.

Нельзя не отметить поистине пророческие слова Ф. Крика о том, что абсолютно неожиданные открытия могут существенно повлиять на весь

путь развития молекулярной биологии. Вспомним в этой связи хотя бы об открытии сплайсинга.

Некоторое недоумение (с позиций нашего времени) вызывает тот круг общих вопросов, о которых упоминает Ф. Крик в своей статье и решение которых считает проблематичным: происхождение жизни, существование жизни на других планетах, несоответствие между скоростью эволюции и частотой изменчивости... Едва ли будет ошибочным сказать, что за последние 30 лет мало кто из молекулярных биологов вообще интересовался этими проблемами.

**2. ТЕХНОЛОГИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ
И СОЗДАНИЕ СИСТЕМ
ФИНАНСИРОВАНИЯ НАУКИ,
ПОощряющих ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ
ЗАНИМАТЬСЯ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО
РЕШЕНИЕМ ЧАСТНЫХ ВОПРОСОВ
(ИЛИ “ЧЕГО НЕ МОГ ПРЕДВИДЕТЬ
Ф. КРИК ПРИ СОСТАВЛЕНИИ
СВОЕГО ПРОГНОЗА”)**

Если говорить об основных тенденциях развития молекулярной биологии в наше время, то технологизацию исследований следует, пожалуй, упомянуть в первую очередь. Это достаточно комплексный феномен, который выходит за рамки простого утверждения о том, что успех современных исследований в значительной мере зависит от наличия достаточно сложного оборудования и стандартизованных расходных материалов (имеются в виду так называемые “киты”). За последние 30 лет возникла фактически новая химико-биотехнологическая индустрия, работающая целиком на нужды биохимиков и молекулярных биологов. Но главное заключается даже не в этом, а в том, что сама наука стала значительно больше похожа на индустрию. Это значит, что успешная реализация востребованных обществом (что в моем понимании означает финансируемых) научных проектов все меньше зависит от наличия новых идей и все больше – от наличия в руках исследователя определенного арсенала средств исследования. Очевидный результат этого – появление огромного числа стереотипных высокотехнологических работ, публикуемых в пре-

стижных научных журналах. В качестве примера можно указать на многочисленные работы по изучению различных транскрипционных факторов. Выполненные на очень высоком техническом уровне, эти работы мало продвинули нас к получению ответа на вопрос о том, как осуществляется регуляция экспрессии генов у высших эукариот. Основной вывод состоит, пожалуй, в том, что сейчас процесс регуляции транскрипции представляется нам на много более сложным, чем, скажем, 20 лет назад. Даже если известно, что транскрипция того или иного гена регулируется неким хорошо охарактеризованным белковым фактором, остается вопрос о том, как регулируется экспрессия данного фактора. Процесс, как правило, оказывается многоэтапным и упирается в неизвестность. С логической точки зрения можно сказать, что в данной области исследований (как и в подавляющем большинстве других актуальных областей современной молекулярной биологии) мы все еще находимся на этапе анализа, а не синтеза.

Очевидной тенденцией развития молекулярной биологии на рубеже третьего тысячелетия является чрезвычайно узкая специализация исследований и исследователей. Косвенное свидетельство этого процесса – резко возросший и продолжающийся возрастать с каждым годом круг узко специализированных научных журналов и узко специализированных научных конференций. С моей точки зрения, тенденция к узкой специализации не является логическим следствием развития собственно науки, а определяется исключительно сложившимися в большинстве стран системами финансирования научных исследований через посредство грантов, выдаваемых для решения конкретного научного вопроса в рамках достаточно ограниченного временного интервала. Такая система ни в коем случае не поощряет развития крупномасштабных, да и вообще каких-либо поисковых проектов. Это, пожалуй, резко отличает современную молекулярную биологию от той науки, какой она была на этапе своего возникновения.

У истоков молекулярной биологии стояли физики. Физика уже в те времена была достаточно дорогостоящей наукой, которая финансировалась принципиально другим способом. Например, в США существовал круг Национальных лабораторий, которые достаточно хорошо финансировались государством вне зависимости от ежегодных результатов. Эта система несомненно способствовала выдвиганию крупных ученых в качестве руководителей таких лабораторий и сосредоточению творческого потенциала всего научного коллектива на решении крупномасштабных научных проблем. В настоящее время в неко-

торых национальных лабораториях (Oak Ridge, Los Alamos...) проводятся молекулярно-биологические исследования. Централизованное финансирование реализуется также в системе институтов NIH (Национального института здоровья) США. Большинство ученых вынуждены, однако, активно бороться за получение целевого финансирования (т.е. научно-исследовательских грантов).

В последние годы в нашей стране о системе грантов говорилось много хорошего. Действительно, эта система позволяет поддержать наиболее активно работающих ученых, позволяет практически прекратить финансирование непродуктивных научных коллективов и, в определенной мере, направить работу научных коллективов на решение круга проблем, представляющих (в идеале) наибольший интерес для общества. К сожалению, у каждой медали есть и обратная сторона. Если говорить о системе финансирования через посредство грантов, то к числу явно негативных последствий следует отнести выполнение стереотипных работ (которые при наличии у исследователя достаточного опыта экспериментальной работы несомненно получаются, будут опубликованы и которыми можно будет отчитаться по гранту), узкую специализацию (будучи признанным авторитетом в своей, пусть и очень узкой области, всегда легче получить грант), фактическое превращение крупных научных центров (в нашем случае институтов) в конгломерат лабораторий, не связанных единой программой исследований и превращение активно работающих ученых в научных менеджеров, тратящих иногда половину своего рабочего времени на составление заявок на новые гранты и отчеты по текущим. Это последнее, пожалуй, больше чем что-либо другое стирает разницу между фундаментальной наукой и промышленным производством.

Даже разговорный язык ученых претерпел определенную трансформацию. При беседе с молекулярными биологами старшего поколения (возраст 60 лет и более) обсуждение касается, как правило, достаточно широкой научной проблемы и того вклада, который вносят или могут внести в решение этой проблемы собственные результаты автора. Более молодые ученые чаще откровенно рекламируют собственные результаты и обсуждают, каким образом было бы лучше их "продать", т.е. опубликовать в журнале с хорошим рейтингом. Повышенное внимание к таким статистическим показателям, как импакт-фактор журналов, в которых публикуется тот или иной автор, и индекс цитирования работ этого автора, является прямым порождением системы целевого финансирования исследований. Действительно, люди, которые и распределяют фонды, должны располагать некими объективными показате-

лями, позволяющими в общих чертах оценить научный потенциал ученого, претендующего на получение гранта. Понятно, однако, что ни тот, ни другой критерий не является абсолютным.

Главный вывод, который я бы хотел сделать исходя из предшествующего обсуждения, состоит в том, что способ финансирования науки коренным образом влияет на структуру научных исследований, определяя соотношение крупномасштабных и узконаправленных, стереотипных и действительно оригинальных поисковых, а также прикладных проектов. Современная система финансирования науки в большинстве стран стимулирует выполнение высокотехнологичных (и далеко не всегда оригинальных) работ, направленных на решение достаточно частных вопросов. Логичным представляется вопрос о том, что следовало бы сделать для того, чтобы стимулировать разработку более масштабных проблем. Мне кажется, перспективно создание небольших (по объему финансирования) программ, направленных на решение того или иного достаточно крупного, но все же хорошо очерченного вопроса. Руководителем программы должен быть специалист, пользующийся признанием в соответствующей области исследования. Этот специалист должен разработать общий подход к решению проблемы и привлечь к работе (посредством распределения грантов) лаборатории, обладающие необходимым потенциалом и заинтересованностью в разработке обозначенной в программе проблемы. Если говорить о чисто фундаментальных исследованиях, то понятно, что ни в одной стране (кроме, может быть, США) невозможно в равной мере поддерживать разработку всего комплекса актуальных проблем современной молекулярной и клеточной биологии. В большинстве стран, однако, уже сложились национальные школы, объединяющие ученых, занимающихся определенной фундаментальной проблемой. По-видимому, именно на базе таких школ и следовало бы создавать обсуждавшиеся выше программы.

Если говорить о более масштабных проектах, то они могут и должны реализовываться на основе международного сотрудничества. К сожалению, наиболее известный из существующих в настоящее время международных проектов ("Геном человека") едва ли можно признать оптимальным вложением средств и научного потенциала стран-участниц. С моей точки зрения, этот проект явился наиболее ярким проявлением обсуждавшейся выше тенденции к технологизации науки, граничащей с превращением научной работы в промышленное производство. Есть, впрочем, и другие, вполне позитивные, оценки данного проекта. В плане нашей современной дискуссии важным представляется то, что работа над проектом

"Геном человека" продемонстрировала реальную возможность организации международного сотрудничества для решения крупной проблемы в современной молекулярной биологии.

3. ЧТО МОЖНО ОЖИДАТЬ ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Если попытаться подвести краткий итог тому, что известно сейчас молекулярным биологам, то можно, пожалуй, сказать, что мы достаточно четко представляем себе, как устроена и функционирует бактериальная клетка. С известными оговорками можно сказать то же самое и про клетки низших эукариот (имеются в виду клетки дрожжей). Что касается высших эукариот, то здесь вопросов существует значительно больше, чем ответов. Если ограничиться проблемой реализации генетической информации, то наши знания (при этом далеко не полные) ограничиваются кругом вопросов, связанных с экспрессией генов (если понимать под этим не только транскрипцию, но и все последующие этапы вплоть до синтеза полноценных белков). Совершенно не ясно, однако, как из совокупности синтезированных белков получают клетки, особенно дифференцированные клетки многоклеточных организмов, и каким образом из таких клеток получается все многообразие существующих живых организмов. Мне кажется, что в ближайшее время центральное место в молекулярной и клеточной биологии займет комплекс вопросов, связанных с клеточной архитектурой.

Понятно, что построение определенной части архитектурных элементов клетки может осуществляться посредством самосборки белковых структур. В качестве типичного примера можно указать на цитоскелет. Но даже и в этом случае для построения клетки определенной формы необходима некая дополнительная информация. По мере усложнения задач необходимость специальных "инструкций" для построения клетки из совокупности белков и других макромолекул и организма из совокупности различных клеток представляется более чем очевидной. Если единственным носителем генетической информации является ДНК, то ясно, что "строительные инструкции" должны быть тем или иным способом закодированы в ней. Едва ли для этих целей используется тот же код, что и для записи информации об аминокислотных последовательностях белков. Можно представить себе много других способов кодирования информации (например, посредством расположения однотипных сигналов на различных расстояниях друг от друга). В этой связи не случайным представляется качественное изменение структуры генома (появление различных

классов повторяющихся последовательностей) при переходе от прокариот к высшим эукариотам. Не исключено, что эта и другие особенности генома высших эукариот (появление интронов, разрывающих кодирующие последовательности) связаны с необходимостью размещения в одной и той же молекуле ДНК двух принципиально разных баз генетических данных (в условиях многократного усложнения “строительных инструкций”). Раскрытие способа кодирования и реализации “строительных инструкций” может стать одним из принципиальных достижений молекулярной биологии XXI века.

Возвращаясь к проблемам, затронутым в статье Ф. Крика, хотелось бы обратить внимание на

то, что изменения “строительных инструкций” могут оказать существенно более радикальное влияние на темпы эволюции многоклеточных организмов по сравнению с изменениями аминокислотных последовательностей тех или иных белков. Влияние одних и тех же мутационных событий на характер информации, кодируемой триплетным кодом и гипотетическим кодом “строительных инструкций” может быть совершенно различным. В этой связи не исключено, что раскрытие способа кодирования “строительных инструкций” автоматически разрешит упомянутое Ф. Криком противоречие между скоростью мутационного процесса и скоростью эволюции.