

ДУШАН КАНАЗИР\*

БИОЛОГИЈА И ЊЕН УТИЦАЈ НА ДАЉУ ЕВОЛУЦИЈУ И БУДУЋНОСТ ЧОВЕЧАНСТВА. ФАКТА, РЕФЛЕКСИЈЕ, ИЗАЗОВИ И ДИЛЕМЕ

*Тајне Бога биће нађене  
у бесконачно малом. Пастер*

*Све је у људском мозгу, човекова прошлост,  
садашњост и будућност. Ј. Конрад*

1.0. Увод

У покушајима да се предвиди даља еволуција биологије, науке која данас покушава да објасни суштину живота молекуларним интеракцијама, и њен утицај на будућност човека и човечанства уопште, има увек много ограничења, неизвесности и симплификација. Приступ поменутом проблему је врло сложен и у данашње време више него неопходан, јер будућност човека и човечанства зависи од интеракције фактора средине и наследне материје, односно, комбинације човекових гена. Свако живо биће, почев од бактерија па до човека, представља јединствену и непоновљиву комбинацију гена, а од хемијске грађе гена и њиховог броја зависи специфичност врсте, постојаност и променљивост, односно еволуција живота, као и све форме социјалне наградње друштва. На основу бројних података у које, због краткоће времена одређеног за излагања, не могу залазити, може се претпоставити да ће се у врло блиској будућности чинити покушаји да се теорија о регулацији еволуције гена екстраполира на еволуцију човечанства, које представља „резервоар, море“ различитих комбинација гена. Друштвени и природни чиниоци представљају факторе селективног притиска, односно механизма одабирања јединки способних да се брзо прилагоде свеукупним променана у свету у коме живимо.

\* Академик Душан Каназир, Српска академија наука и уметности, Београд.

Савремена биологија почива на тековинама молекуларне биологије — интердисциплине која представља синтезу биологије, квантне органске и физичке хемије и физике, а она настоји да објасни феномене живота динамичким молекуларним интеракцијама у организованом мултимолекуларном систему — *живом бићу*. Те динамичке интеракције молекула се одигравају у отвореном термодинамичком систему и чине молекуларску основу живота, а у човека и молекуларску основу менталним, психичким и другим вишим функцијама мозга, па према томе и основу за етичко-социјалну надградњу у друштву.

Очекујем, на основу бројних научних информација из биомедицине, да ће у блиској будућности молекуларна биологија имати још значајнији утицај, не само на развитак биологије и биомедицине, већ и на социјални живот нове цивилизације на чијем се прагу већ налазимо. Полако постаје све јасније да су сви проблеми савременог човечанства глобални и да сви социјални проблеми и будућност човечанства зависе од нарави људи а то значи од генетских програма људи (сложених функција гена и њиховог координираног међудејства), нарочито од функције гена у ћелијама мозга и њихових одговора на ендогене и екзогене регулаторне факторе животне средине. Етос наше цивилизације и његова даља еволуција зависе од функције и еволуције мозга. Све је евидентније да понашање човека, његова самосвест као и друштвена свест, његова способност да мисли, учи, памти, говори, његова психа и духовна надградња, култура, зависе од динамичких биохемијских процеса који се одигравају у ћелијама мозга, а њихову специфичност и међудејство регулишу функционални гени у ћелијама човека. Физички свет који нас окружује све се брже мења, а те промене су плод људског ума и његовог стваралаштва.

Међутим, најочигледнији парадокс савременог света јесте да се тај свет много брже мења, него што се одигравају позитивне мутације у нашим ћелијама, односно промене у човековом генетском програму. Еволутивне промене света зависе од човековог интелекта, односно интелигенције, а еволуција интелекта је спорија од промене света. Молекуларна биологија све више потврђује научну претпоставку да мисао и друге интелектуалне активности човека имају молекуларску (материјалну) основу, што значи да ће човек бити у стању да путем „генетског инжењерства“ мења и програмира своју мисао, емоције, понашање и друге особине. Молекуларна биологија и генетско инжењерство нуде нове могућности програмирања, обликовања и побољшавања људског генома у коме су записани прошлост, садашњост и будућност човечанства. То је у исто време и велики изазов биологији и биомедицини, а и велика неизвесност за будућност човечанства.

## 2.0. Стање и циљеви науке

Основна одлика данашњег стања у науци јесте гомилање апстрактног знања и формирање међудисциплина, односно синтеза које воде у јединство и целовитост науке, која је данас испарцелисана у бројне уске монодисциплине. Пораст апстрактног знања омогућује да наука формира кохерентнију и конзистентнију слику света и космолошке улоге човека.

Физичке науке покушавају данас да формулишу универзалне законе природе, а очекује се да ће те теорије унети више светла и у генезу свемира. Физички свет и свемир, и њихова генеза, су још увек мистерија и предмет бројних научних шпекулација.

Посебно место у науци заузимају бројне дисциплине биологије, нарочито оне који покушавају да објасне више функције мозга и психу човека. Квантум нових знања стално расте, а експлозију научних информација све је теже пратити. Све те чињенице говоре да су у науци данас потребне синтезе на којима ће се заснивати предикција еволуције човечанства.

Наука има когнитивне и практичне циљеве. Когнитивни (сазнајни) и практични циљеви науке се стално преплићу, а го значи да у основи сваке примене леже нова знања. С друге стране, не могу се стицати нова знања а да она не отварају нове могућности, нова поља примене. Исто тако не могу се остварити значајни циљеви без нових теоретских знања.

Нема сумње да је наука данас са успехом дефинисала неке опште универзалне законе који владају природом и обликују свет. Објашњене су многе појаве и збивања у природи, а у току су и настојања да се синтезама оствари интегрисаност и целовитост науке путем којим треба да се предвиди даља еволуција макрокосмоса, а инхерентну компоненту еволутивног механизма чини сам човек.

## 3.0. Савремена кретања и будућност биологије

Предвиђања будућности и даље еволуције биологије, иако у себи носе елементе могућег, представљају увек симплификације и субјективно виђење проблема. Морам одмах да истакнем да постоје битне разлике између предикција у физици и оних у биологији. Фундаментална разлика између физике и биологије лежи у природи феномена и тумачењу улоге случаја. Физички свет се истражује и открива у односу на његово садашње стање. Живи свет, од зачетка живота па до данас, карактерише стална еволуција, а то је процес у којем настају нове форме живота и нове еволутивне могућности. Основни механизми перманентне еволуције су мутабилност гена и селекција — одабирање одређених комбинација гена. Са Дарвином започиње изу-

чавање случаја, а са *Mopod*-ом (1960) улога случаја и нужности у биологији. Мутације су непредвидиве, нужне и случајне, а тешко је предвидети њихово биолошко значење, односно тешко је предвидети да ли ће бити позитивне или негативне, односно штетне. Исход селекције зависи од природе мутација, које су се претходно одиграле и које повећавају биолошку варијабилност. Физички свет је статички, а живи свет се стално мења, па према томе у биологији, за разлику од физике, не постоји садашње стање већ само прошлост и будућност.

Према томе, данас је тешко предвидети даља кретања у биологији. Могу се само уместо предикције назначити нека могућа кретања у будућности. Оно што постаје све евидентније, то је прелаз са ниско развијених физичких наука на биолошке науке и генетско инжењерство, тако да ће наука у будућности све више бити окренута човеку, његовој биолошкој природи, наследној материји, као и његовом менталном и психичком животу.

Најзначајнији аспект данашње научне револуције је у томе што је прво дошло до значајних синтеза законитости у монодисциплинама, и то нарочито у физици и биологији, па је потом дошло до формирања интердисциплина. Повезивањем хемије и физике настала је квантна хемија, а повезивањем хемије, физике и биологије настала је интердисциплина молекуларна биологија. Синтезом молекуларне биологије и неуробиологије настале су молекуларна и когнитивна психологија итд.

У физици се данас одиграва значајна унификација теорија о фундаменталним силама природе, укључујући и теорију о гравитацији — почев од најмањег субатомског нивоа — па до сила које су довеле до формирања свемира. Предвиђа се да ће се у будућности чинити напори да се боље схвати дистрибуција и односи материје и енергије у свемиру. У физици се данас изграђује јединствена теорија космичке еволуције, односа материје и енергије, без обзира на то да ли се ради о елементарним честицама или космосу, о живој или мртвој материји.

У биологији су слична кретања. Постоји покушај да се уједине теорије почев од оне о пореклу живота па до теорија о гену и мозгу. У биологији постоје два централна проблема са којима се наука суочава више од три века и за сада без великог успеха покушава да их разјасни. Први проблем је развиће и диференцијација — како из једне оплођене јајне ћелије настаје мултицелуларно диференцирано биће — организам. Средином 17-ог века *William Harvey* је написао уџбеник о овом проблему, *Morgan* је 1900-тих година напустио проблем због тога што је то феномен неразумљив и нерешив, а пре 15 година тај се проблем нашао у фокусу молекуларне биологије, па се сматра да ће крајем овог века тај проблем бити нешто јаснији. Развиће и диференцијација су процеси који су оперативни милионима година, а о њима се још увек врло мало зна. Сматра се да ни рођење, ни смрт, нису најважнији догађаји у животу човека, већ

да је то гаструлација — фаза у диференцирању ембриона, у којој почиње генетско програмирање будуће индивидуе (јединке).

Према томе, развиће и диференцирање живих бића ће бити највероватније један од најважнијих и најсложенијих проблема биологије у 21-ом веку. То је проблем живота на најфинијој и најелементарнијој скали живе материје.

Сматра се, да ће органогенеза и развиће мозга заузимати у будућности централно место у неуробиологији.

Како ће се психичке и неуролошке функције мозга повезати са функцијом гена и епигенетским процесима у неуронима, остаје за сада још увек енигма. Сматра се да ће то бити један од фундаменталних проблема биологије у будућности.

Према томе, у будућности, условна кретања у науци биће усмерена у три правца: на повезивање феномена квантне механике са најважнијим питањима космологије, повезивање биологије развића са неуробиологијом, и неуробиологије са перцептуалном и когнитивном психологијом. Та три правца повезивања се простиру од зреле науке — физике, па преко младе али врло експлозивно растуће молекуларне биологије и биофизике, до молекуларне психологије, која се налази тек у ембрионалној фази свога развића.

То даље значи да ће биологија у 21. веку покушати да интеракцијама гена, односно молекула објасни човекову мисао, свест и самосвест и да одговори на питање ко је он и да објасни комплексност живота.

#### 4.0. Од DNA до биотехнологије

Последњих десетак година направљен је продор у изучавању структуре и функције молекула дезоксирибонуклеинске киселине, односно гена, захваљујући технологији рекомбинантне — DNA. Фрагменти DNA се могу повезивати по жељи истраживача, могу се амплифицирати, могу се клонирати а и генетски »содет« се може мењати по жељи. Према томе, данас је већ већ могуће синтетизовати гене, односно фрагменте гена одређене жељене величине и консултације, и могуће је програмирати њихову функцију. Наша досадашња сазнања о структури и функцији гена — њиховој експресији, мутацијама и транспозицијама са новим техникама манипулације и клонирања гена изменили су више него икада лице биохемије и биологије уопште. Рестрикциони, репаир ензими и ензими рекомбинације, транспозиције и инсерције су данас постали моћно оруђе у рукама биохемичара. Другу револуцију у бихемији представљало је секвенцирање DNA, RNA и протеина. То секвенцирање је показало да у молекулу DNA, односно у структури гена постоје домени — секвенце који нису укључени у кодовање протеина, али играју значај-

ну улогу у регулацији експресије гена и репликације DNA. Даљи прогрес представља сам чин клонирања гена. Овим техникама биће могуће у врло блиској будућности одгонетнути генетски »code« човека и клонирати можда цео геном човека. То је циљ који ће подстицати развој биохемије даљих 20-так година. Очекује се да ће у том правцу „дешифровањем генетске шифре“ сваког појединца бити постигнути у ближој будућности врло значајни резултати. Будућност је биохемије у биохемији експресије гена, а то значи транскрипције, регулацији транскрипције, обради примарних транскриптата, „сплајсаза“, малих нуклеарних RNA и биохемији транслације, иницијације, регулације, биосинтезе рибозома итд. и биохемији посттранслационе регулације. Не бих улазио у детаље ових процеса јер није ово пригодан тренутак да се детаљније о томе говори. Стога ћу се уопштено задржати само на неким аспектима тих процеса.

#### 4.1. Експеримент епохе — дешифровање тајни човекове природе

У молекуларној биологији човековог наследног материјала — генома, започет је подухват епохе. Одређује се редослед гена и прати комплетна библиотека човечијих гена, односно „дешифрује“ се генетски »code« — програм човека, па се сматра да ће се обелоданити многе „тајне“ садржане у том програму, јер мање од 5% тог материјала садржи активне гене. Идентификоваће се људски гени, умножиће се (клонираће се), утврдиће се њихова места у молекулу DNA и на хромозомима, као и природа мутација које носе гени појединаца. Добиће се „генетска слика“ човека, сваког појединца као и одговор по чему се људи међусобно разликују и зашто се појединци понашају агресивно, деструктивно, и аутодеструктивно. Генетским инжењерством човек ће бити у стању да коригује и мења своју наследну материју. Какав ће бити утицај ових открића на даљу еволуцију човечанства и цивилизације, тешко је данас предвидети, а још је теже сагледати ко ће бити тај ко ће дефинисати шта треба мењати и у ком правцу усмеравати даљу еволуцију човечанства.

#### 5.0. Молекуларна биологија и биохемија раста и диференцирања

Постоје два централна проблема са којима се биологија суочава више од три века и за сада без великог изгледа да их дефинитивно разјасни. Први проблем је развиће и диференцирање, а други је еволуција живог света. Када се ради о развићу и диференцирању основни проблем је како из једне оплобене јајне ћелије настаје специфично, мултићелуларно, диференцирано живо биће и како оно израсте у адултни организам. Основно је питање који су то биохемијски процеси који леже у основи деобе и диференцирања морфогенезе и органогенезе, и који

су то гени који детерминишу те процесе. Ти процеси за биологију представљају још увек велику мистерију, јер о њима још увек мало знамо. Развиће је сложен полигенски процес, па се поставља питање како се информација садржана у DNA, односно у више гена, може превести у специфични тридимензионални организам у току развића оплођеног јајета. То је један од највећих изазова у савременој биологији. Питања на која ће биохемија и молекуларна генетика покушати да дају одговоре у блиској будућности јесу отприлике она: који су то механизми који координирано и кооперативно укључују и искључују специфичне гене у полигенском процесу диференцирања? Који су то биохемијски процеси који леже у основи морфогенезе и органогенезе са тако високим степеном прецизности и специфичности да из њих резултира не само специфичан организам већ и врло јака сличност родитељима? Значи, основна питања на која треба дати одговор јесу биохемијски механизми који контролишу експресију и позицију, место гена који се секвенцијално експримирају у току ембриогенезе, а то су механизми саморегулације експресије, укључивања — искључивања гена у току ембриогенезе и у току морфогенезе. У том контексту биохемија гаструлације ће бити у фокусу интересовања јер је то фаза у развићу када почиње генетско програмирање будуће јединке. Према томе, биохемија развића и диференцирања живих бића биће највероватније кључни проблем биолошких наука и у 21. веку, јер се ради о хемијским интеракцијама на најелементарнијој скали организованости живе материје.

У тој области биохемије развића посебно место заузимају процеси генезе и биохемија развића мозга. Развиће и функције мозга ће у будућности заузимати посебно и централно место у биохемијским истраживањима. Изучаваће се процеси активације и регулације експресије гена у неуронима у току развића, регулација и формирање синапси, односно биохемија комуникација између неурона на којој почивају процеси учења, формирања меморије, психе, способност говора и мишљења, као и друге менталне и психичке функције. Како психичке и неуролошке функције мозга повезати са функцијама гена и епигенетским процесима у неуронима, остаје за сада још увек велика енигма.

### *5.1. Еволуциона биохемија*

Еволуциона биохемија се налази данас у врло великом упону, због чега је популациона генетика постала данас предмет све већег интересовања биологије и молекуларне генетике, математике и биохемије. Постоји посебно интересовање за еволуцију квантитативних и квалитативних полигенских одлика живог бића. Ултимативни циљ ових истраживања је да се идентификују биохемијски процеси који чине основу специфичним полиген-

ским и генетским обрасцима у хетерозиготима, како у човека тако и другим бићима. На пример, улога гена у људском понашању је за сада само у генералним линијама и статистичким изразима непотпуно објашњавана, а то ће трајати све док се не идентификују гени за понашање и биохемијски процеси који представљају интегрисану експресију гена који детерминишу понашање одређене особе. Данашње контроверзне дискусије о значењу статистичких података у области људског понашања још су више замрачене полемикама око тога да ли понашање човека детерминишу само чиниоци средине, или само гени итд. А ако се на биолошку основу тога проблема још додају и надовежу погледи разних идеологија и религија, проблем постаје још сложенији, а одговор на та питања могу дати једино биохемија и молекуларна биологија, а не философија, религија и идеологије. Нарочито значајно откриће у биохемији данас, јесте, полиморфизам ензима у човјечјим ћелијама. Утврђено је да постоје две или више форми једног истог ензима. Тридесет до четрдесет посто ензима у крви људи се разликују, тј. један исти ензим се налази у више форми у облику изоензима. На нивоу гена (DNA) тај се полиморфизам објашњава супституцијом једне базе у кодону неком другом, што може да доведе и до формирања синонимног кодона, односно до такве супституције аминокиселина у молекулу ензима, да она не мења функцију ензима, односно протеина. Шта је биолошки смисао синонимних (same sense) мутација? Да ли оне пружају селективну предност? Није још увек јасно. Међутим, селективне предности не морају бити увек уочљиве (видљиве). Отуда ће се у будућности посебна пажња посветити молекуларној биологији полиморфизма гена и ензима и критичних селективних притисака.

### 6.0. Социобиологија

У новије време у еволуционој биологији акценат је стављен на социобиологију; наиме, изучава се биолошка основа социјалног понашања у разним облицима анималног света. Нагласак је стављен на покушај да се разреши „парадокс“ и нађе одговор на питање: да ли је могућа селекција за „алтруизам“ у постојећим условима који у савременој цивилизацији фаворизују егоизам, агресивност и саможивост. У настојању да се схвати и објасни биолошка и социолошка природа човека, укључивши и универзалност — заједничка својства и различитост — биће потребно интегрисати генетику и неуробиологију са традиционалним, често конзервативним и догматичним приступом том проблему у друштвеним наукама и савременим идеологијама а то већ данас изазива много отпора. У неким земљама Запада напади на ову нову интердисциплину долазе из католичке цркве, а у неким социјалистичким земљама, па и у неким нашим политичко-интелектуалним срединама негира се научни



значај социобиологије. Наиме, религија, политика и идеологија су се, гледано историјски, стално мешале у науку која покушава да објективно и научно разголити биолошку природу човека. Постоје страховања да нас боље упознавање биолошке природе човека може одвести у психологију и филозофију безнаба и мирење са фатализмом.

Међутим, научне чињенице — нпр. да се неуропептидима може мењати расположење („ћуд“), а дрогама и понашање човека — тако су снажне и значајне да се већ данас мора прихватити чињеница да је понашање човека добрим делом детерминисано полигенском функцијом, а да чиниоци средине, и социјално-културолошка надградња могу само у одређеним границама модулисати функцију, експресију гена. Оно што је познато јесте да су социолози, идеолози и филозофи покушавали миленијумима да објасне понашање и природу човека, а да се до тог објашњења још увек није дошло. Међутим, оно што је данас јасно, то је да се без молекулске популационе генетике, молекулске генетике, неуробиологије и молекуларне психологије тај епохални проблем не може решити. Евидентно је да ће брз прогрес биолошких наука пољубати многе наше представе и предрасуде о човеку, као и основу бројним институцијама друштва и цивилизације.

#### *7.0. Молекуларна биологија, комуникација између ћелија — разговор ћелија — трансдукција хемијских сигнала*

У вишим живим бићима постоје два система комуницирања између ћелија: ендокрини систем хормона и систем комуникација неурона путем неуротрансмитера. У оба система ћелије комуницирају између себе помоћу хемијских гласника »messenger«-а. Ендокрини систем регулише функције таргет ћелија хормонима, а неурони комуницирају између себе неуротрансмитерима. Хормони и неуротрансмитери делују само на ове ћелије које садрже рецепторе за специфичне хемијске сигнале. Та комуникација ћелије са ћелијом одиграва се када се ради о неуронима у синапсама. Неуротрансмитери се као хемијски гласници везују за рецепторе „таргет“ ћелија који се налазе на површини мембране, и интерагујући са тим рецепторима индукују промене у мембрани ћелије, и у самој ћелији. Поред неуротрансмитера данас је јасно да и пептиди имају улогу гласника. До данас је изоловано више од 40 пептида који учествују у механизмима комуникација између ћелија. Ови пептиди могу у синаптичким везикулама да буду присутни са класичним неуротрансмитерима. Улога и функција неуропептида у нервном систему још увек није довољно изучена. Посебно место заузимају енкефалипи јер имају својство ендогених опијата. Идентификовани су бројни рецептори из субкласе рецептора који препознају хемијске сиг-

нале — пептиде, и који индукују механизме трансдукције тих сигнала у биолошки одговор. Интеракција пептида се рецепторима доводи до отварања јонских канала, до активирања разних транспортера, до активације аденил циклазе или фосфопротеин киназе С, до мобилизације калцијума итд. Нове технике клонирања гена за рецепторе и неуропептиде имале су драматичан утицај на даљу еволуцију изучавања механизма деловања неуротрансмитера. Неки гени који кодују неуропептиде су данас секвенцирани.

Исто тако је утврђено да се неки од тих пептида синтетишу у облику прохормона, односно већих прекурсора и да се тек у процесовању парцијалној протеолизи јављају мањи пептиди у слободном активном стању. Отуда је идентификација и карактеризација ензима који учествују у протеолизи — односно процесовању прохормона у активне мање пептиде постала данас једна од најактивнијих области неуро-наука. Када се ради о комуникацијама ендокриног система, онда су »messenger« — и разне врсте протео и стероидних хормона. Хормони делују на великим раздаљинама, тј. делују само на оне ћелије које садрже специфичне рецепторе у било ком органу организма. Ендокрине ћелије синтетишу и секретирају хормоне у крвоток, а свака таргет ћелија садржи специфичне рецепторе који задржавају и сабирају молекуле хормона у ћелији.

### 7.1. Трансдукција сигнала

Солубилни сигнал који садржи у себи — поруку, информацију, хормон, олигопептид, или неуротрансмитер интерагује са специфичним рецептором на површини ћелије — на плазма мембрани. Та интеракција индукује серију каскадних процеса који поруку преносе до једра, где се порука сигнала преводи у специфични биолошки одговор ћелије.

Још врло мало знамо о процесима који доводе до активације рецептора после везивања лиганда. Формирање комплекса рецептор-лиганд, односно, активнија рецептора индукује синтезу или ослобађање серије секундарних »messenger«-а: циклични аденозинмонофосфат (сАМФ), циклични гуанозинмонофосфат (сГМФ) и других, отварање и затварање јонских канала; фосфорилације, метилације, ацетилације и убрзану синтезу DNA итд.

Све промене у структури рецептора доводе до аберација функционалних активности рецептора, које се могу манифестовати као патолошко-клинички синдроми. Тако на пример истраживања професора др Радмиле Ђорђевић-Марковић (у Винчи) и проф. Свете Сүше (ВМА) и њихових сарадника показују да су стероидни рецептори у ендемској нефропатији или структурно измењени, или недостају у ћелијама бубрега. Рецептори због структуралних оштећења могу бити инактивни (генетска

обољења), могу недостајати у разним ткивима (услед генетских делеција). Познато је да *miasthenia gravis* болест мишића и неке ретке форме дијабетеса, резистентног на инсулин, настају услед аутоимунних интеракција у којима се ауто-антитела везују за специфичне рецепторе, што онда доводи до интернализације и деструкције рецептора.

Очекује се да ће се око 2000. године разјаснити многа клиничка стања и да ће боље познавање рецептора и структуре рецептора омогућити и рационалнију терапију бројних наследних обољења.

Познато је да, на пример, преко 40 хормона, фактора раста и других фактора индукују разлагање инозитол фосфата путем фосфолипазе C. У тој реакцији настаје инозитол 1,4,5-трифосфат (IP3) и *diacylglycerol* (DAG) који служе као секундарни »messengers« и активирају фосфопротеин киназу C, коју активирају и производни неких онкогена. Постоје и алтернативни путеви *turnover*-а фосфолипида у трансмисији хормонских сигнала. Тако, све је више информација које показују да агонисти могу да индукују фосфохолински циклус (PC) у којем катаболизам фосфохолина служи као значајан извор DAG. Посебна класа протеина, G — протеини су укључени у повезивању агонист-рецептора и активацијом фосфолипаза A2, C и D везаних за мембрану.

Остаје још увек недовољно разјашњено шта се то све збива после комплексовања хормон-рецептор и који су то каскадни биохемијски процеси који на нивоу гена доводе до преображаја хемијског сигнала у биолошки одговор. Претпоставља се да ће у следећих 20-так година молекуларна биологија и биохемија бити добрим делом сконцентрисана на разјашњавање механизма комуникација између ћелија, а нарочито интерцелуларних комуникација у самом мозгу, а посебно између ћелија мозга и ћелија других органа. У фокусу пажње ће бити биохемија трансинаптичке регулације и експресије гена регулисана трансдукцијом сигнала. Треба очекивати да ће нагласак бити стављен нарочито на изучавање биохемијских процеса који се одигравају у току учења и оних који доводе до формирања меморије, као и оних који чине основу емоцијама и психи. Психа, емоције и мисао представљају више функције мозга у чијој основи леже сложене координиране регулисане интеракције молекула, односно полигенске функције. Отуда је већ данас јасно да ће генетским манипулацијама и програмираним биохемијским процесима бити могуће мењати психу, мисао и понашање човека. Треба очекивати да ће ти интегративни биохемијски процеси полигенских експресија бити следећих деценија предмет интензивних истраживања, а функције мозга у центру науке.

### 8.0. Молекуларна биологија целуларних онкогена — Молекуларна биологија малигне трансформације

Најексплозивнију област у молекуларној биологији представљају данас биохемија и молекуларна биологија онкогена, јер још 1976. године скоро ништа нисмо знали о њима, а данас знамо доста о биолошким феноменима канцера, али још увек врло мало о молекулским и биохемијским механизмима који доводе до малигне трансформације. Данас, ипак, основни механизми канцеризације постају нешто јаснији. Последњих 10-так година постало је јасно да мутације играју значајну улогу у целуларној трансформацији. Друго запажање је било да ретроонкогени вирусни играју такође значајну улогу у механизму канцеризације. Нађено је да они могу да изврше трансформацију нормалне ћелије у ћелију рака. Утврђено је такође да у свакој ћелији постоје гени за малигну трансформацију — онкогени и да они имају пленотрофно дејство, међутим они су у диференцираним ћелијама искључени из функције. Утврђено је такође да је само један вирални ген или сегмент тога гена довољан да индукује малигну трансформацију. Утврђено је такође да нормална ћелија садржи у свом геному протоонкогене, гј. гене који када се активирају могу да изазову малигну трансформацију. Откриће протоонкогена намеће одмах низ питања на која до данас још нису дати прави одговори. Шта је функција протоонкогена у геному нормалних ћелија? Како и када се они инактивирају, јер се зна да су у одређеним фазама ембриогенезе активни? Шта значи њихова конзервираност, јер су нађени у ћелијама квасца, дрозofile, глодара, сисара и човека. Утврђено је да се целуларни протоонкоген може активирати соматском мутацијом. Довољно је да само један нуклеотид буде замењен другим, па да та промена активира протоонкоген. Како мутација у рас-протоонкогену, настала услед субституције гуанина G у кодону GGC са тимином T, односно супституције глицина са налином у 12 кодону у продукту рас-протоонкогена протеина (p21), доводи до малигне трансформације. Други механизам активације протоонкогена представља инсерција виралног промотора или мање његове секвенце у близини протоонкогена, јер доводи до убрзане транскрипције дотичног протоонкогена. Међутим, основно питање на које још увек није дат одговор јесте, како продукт само једног гена — онкогена, односно како само један онкогени протеин доводи до трансформације нормалне ћелије у ћелију рака. То је још увек мистерија.

Према томе, у будућности ће вероватно бити учињени огромни напори да се идентификује супстрат чија хемијска модификација, на пример фосфорилација или метилација може довести до малигне трансформације. Питање на које још увек није дат одговор јесте: да ли је за малигну трансформацију довољан продукт само једног или више онкогена?

Програми раста и диференцирања ћелија заснивају се на кретању и пропагацији краткотрајних биохемијских сигнала, који настају на површини ћелије у интеракцији рецептори фактори раста, или хормона, и пропагирају према једру, пролазећи кроз рецепторе, трансдјусере, амплификујуће протеине и цитоплазматичне протеин киназе. Ти центрипетални краткотрајући сигнали изазивају дуготрајуће биолошке одговоре, који могу да генеришу измењене обрасце експресије гена. Регулаторни протеини транскрипције играју централну улогу у тим процесима, комбинујући разне аферентне и еферентне функције у циљу претварања сигнала у целуларне одговоре, модулирајући нивое транскрипције специфичних гена.

Осамдесетих година начињен је значајан продор у области молекуларне биологије и биохемије канцерогенезе открићем да трансформисане ћелије синтетишу факторе раста — екстрацелуларне хемијске сигнале и да користе те факторе раста које су саме синтетисале за своју сопствену пролиферацију — аутономни раст. Два фактора раста су данас објекат интензивних истраживања на молекуларном нивоу, а то су епидермални фактор раста (EGF) и њему сличан фактор трансформације (TGF- $\alpha$ ). Оба ова фактора су били идентификовани као секреторни протеини који се везују за EGF рецептор и активирају протеин тирозин киназу рецептора. Анализа cDNA секвенци-гена који кодују ова два протеина показују да је сваки од њих кодован као прекурсор протеин који садржи очекиване секвенце сигнала, али и неочекиване трансмембранске секвенце, што значи да фактор може бити секретран, али може остати и везан за мембрану. најновији радови показују да TGF- $\alpha$  бива отпуштен (секретран) у матурној-активној форми после парцијалне протеазне хидролизе прекурсора фактора везаног за мембрану ћелије. Слободна и везана форма фактора представљају регулаторне механизме. Слободна форма делује на раздаљину — на удаљене „таргет“ ћелије, а фактор везан за мембрану делује на суседне ћелије — „унакрсни облик комуницирања“ између ћелија.

Питање које се намеће јесте да ли је фактор везан за мембрану активан, или служи само као инактивни прекурсор у продукцији активне форме? Ако се унесу мутације у прекурсор, близу места протеолизе, онда ћелије које носе мутације у гену за TGF- $\alpha$  на поменутих местима не отпуштају фактор у медијум. Ти нови подаци показују и то да фактор везан за мембрану, када је експониран донекле екстериоран тако да додирује суседну ћелију, може регулисати раст суседне ћелије а у то спада механизам „конверзације ћелије са ћелијом“. Питање које се намеће је шта значи та конверзација ћелије са ћелијом и како се та „конверзација“ завршава. Да ли тако што у том процесу долази до ендцитозе помоћу рецептора прве ћелије, фактора раста друге ћелије који је везан за мембрану — то је још увек загадочка. (R. E. Steele; Membrane — anchored growth factors work! TIBS 154. 201. 1989). Најдраматичније откриће је представљало

запажање да екстрацелуларни фактор раста изолован из крвних плочица (PDGF) може значајно да стимулише транскрипцију, односно експресију *myc* — протоонкогена, који иначе мирује у нормалној ћелији. Према томе, треба очекивати да ће следећих година бити учињен напор да се објасни механизам интеракција између фактора раста и онкогена. У том правцу се већ данас чине одређени напори да се повежу истраживања онкогена и фактора раста. У тим истраживањима запажено је такође да postoје и инхибитори деловања фактора раста. Према томе, данас се већ почиње размишљати и о могућности да малигна трансформација није само резултат продукције, експресије и деловања позитивних фактора раста, већ може бити последица инхибитора. С тим у вези се може поставити питања: да ли су трансформисане ћелије способне да одговоре на факторе инхибиције, а ако су оне стварно мање сензитивне, да ли се та сензитивност може успоставити? Последњих 10-так година много више напретка је постигнуто у изучавању структуре и активности фактора раста — полипептида и у изучавању њихових специфичних рецептора који се налазе на површини ћелије. Међутим, много мање напретка је постигнуто у изучавању ендогенних инхибитора раста, који такође могу бити укључени у биохемијске механизме хомеостазе ћелије. Претпоставља се да фактори инхибиције раста могу бити ткивно специфични и да не морају бити species специфични. Према томе, у центру пажње истраживача у будућности ће поред молекуларне биологије раста бити и биохемија фактора инхибиције раста. У будућности треба дати одговоре на бројна питања. Биће потребно боље идентификовати или разјаснити структуру фактора инхибиције раста, јер ти подаци треба да унесу више светлости у однос између фактора инхибиције раста и киназа, онкогена фактора раста и фактора инхибиције. Биће потребно идентификовати и окарактерисати рецептор за инхибиторе раста. Неки од њих се такође везују за рецепторе на површини ћелије. Остаје да се утврди могућа ензимска активност за рецепторе за које се везују инхибитори раста. Остаје још такође да се утврди да ли се први прелиминарни резултати добијени у *in vitro* условима могу екстраполирати на *in vivo* услове.

### 9.0. Утицај молекуларне биологије на савремену медицину

Истраживања која се моментално одвијају у области молекуларне генетике, а посебно маповане хуманог генома и почетак терапија генима, отварају на крају 20. века нове научне хоризонте, можда чак и револуцију у медицини на прагу 21. века. У току последњих неколико декада молекуларна биологија је врло снажно утицала на савремена биомедицинска истраживања, што је довело до врло брзог напретка у области биоме-

дицине, а резултати тих истраживања су почели да се широко примењују на клиници. Спектакуларни напредак молекуларне биологије је подстакао и бржи развитак биомедицинских наука и све бржи преображај медицине у молекуларну медицину. Многи гени човека су већ јасно структурално и функционално дефинисани.

Савремена медицина постаје све више молекуларна медицина. Патогенеза обољења и дијагностика све се више свODE на патологију, дефекте молекула из којих резултирају поремећене функције. Очекује се да ће молекуларна биологија још тешње повезати клиничка са основним истраживањима. Инпакт молекуларне биологије је већ данас изражен у неким дисциплинама медицине. Поменимо само: ендокринологију, дијабетологију, клиничку генетику, психологију, онкологију, имунологију, нефрологију, геронтологију и друге, а у новије време се све више запажа утицај молекуларне биологије на кардиологију, хепатологију, пулмологију и неурологију.

Претпоставља се да ће до краја 2000. године, већи број гена човека, а сматра се да их има 50.000 до 100.000 у људском геному, бити изоловани и идентификовани. Та сазнања биће од значаја не само за дијагностику и терапију него и за превенцију нарочито оних обољења која су пуоузрокована дефектима у грађи и функцији једног гена, али тако и мултифакторијална обољења, као што су, на пример рак, психоментална обољења дегенеративне болести мишића и везивног ткива итд.

### *9.1. Обољења проузрокована дефектом једног гена*

До сада је утврђено више од 4000 поремећаја изазваних дисфункцијом једног гена, а у 10% тих обољења већ су утврђене абнормалности у структури и функцији молекула протеина. Брзи развитак молекуларне и целуларне генетике и нове технологије у тим областима омогућују да се локализују гени који су дефектни и одговорни за болести. Тако је утврђена позиција онкогена на разним хромозомима. Рецимо зна се да се рас-онкоген налази на 21-ом хромозому итд. Више од 1.400 гена је до сада мапирано и лоцирано на хромозомима, али само 40 гена је нешто боље и потпуније изучено. А то су гени одговорни за цистичну фиброзу, хемоглобинопатије, хемолитичке анемије, хемофилију и фенилкетонурију. Данас се ради на идентификовању и изоловању гена одговорних за Huntington-ову болест и гена за мускуларну дистрофију, укључивши и *Duchenne* — мускуларну дистрофију. Израчунато је да више од 1% све живорођене деце у развијеном свету носи мутације у структури појединих гена и болује од генетских обољења. Тај број непрестано расте с обзиром на то, да је геном човека изложен бројним хемијским, физичким и биолошким мутагенима. Данас је могуће дијагностиковати више од 100 генетских обољења, узимајући аминокиселине

центезом ембрионалне ћелије у току првих 8—10 недеља трудноће, и превентивно разним методама деловати на смањивање броја оболелих. Исто тако, велики број феталних малоформација, које су последица мултигенских мутација, могу се дијагностиковати ултра звуком. Сматра се да ће пренатална дијагноза генетских обољења у будућности бити све прецизнија и да ће имати велики значај у превенцији генетских обољења.

## 9.2. Мултифакторијалне болести

Многе болести су последица интеракције више гена са факторима средине (канцерогени, мутагени, вируси итд), а то су случајеви са кардиоваскуларним обољењима, раком, дијабетесом, разним менталним обољењима, укључујући Алцхајмерову болест, обољењима улцердигестивног тракта и реуматоидним артритисима. Очекује се да ће врло брзо бити идентификовани и локализовани гени одговорни за те болести и да ће бити унето више светлости у механизме интеракције фактора средине са генима одговорним за та обољења. У области онкологије у том погледу је учињен врло значајан напредак. Зна се да „поинт“ мутација у целуларном рас-онкогену доводи до активације тог онкогена и до појаве канцера. И за многе друге онкогене је доказано да активација зависи од разних „поинт“ мутација изазваних деловањем хемијских онкогена, или зрачењем. Дакле, очекује се да ће у врло блиској будућности бити побољшане методе дијагностике, лечења и превенције тих мултифакторијалних обољења, па и рака.

## 10.0. Терапија генима у хуманој медицини — изазов будућности

Напредак у бољем разумевању молекуларних процеса у патологији хуманих обољења и напредак у трансферу и трансплантацији гена отварају нове могућности за примену гена у терапији хуманих обољења. Први експерименти се већ обављају на разним клиникама у Америци и Европи, а почетни резултати су позитивни и охрабрујући.

У свим досадашњим протоколима за терапију најчешће се користе ретро-вируси као вектори за преношење маркер-гена. Хумане ћелије у култури се третирају векторима па се потом враћају у истог пацијента — даваоца тих ћелија.

Први тип експеримента тј. онај са вирусима векторима, преносиоцима гена, користи се за лечење наследних обољења проузрокованих једним геном. Први покушај терапије хуманим генима био је покушај да се излечи дефицијенција аденозин-деаминазе (ADA) трансфером гена за аденозин-деаминазу у Т-ћелије пацијента, које су највише оштећене у овој дефицијенцији, која доводи до повећања концентрације 2-деокси-адено-



зина у циркулацији. Он је токсичан за Т и В-ћелије, а та токсичност доводи до тешке имунодефицијенције. ADA-дефицијенција је летално обољење које може бити кориговано трансплантацијом коштане сржи, али на жалост само за трећину таквих болесника се могу наћи одговарајући даваоци. Обољење се такође може парцијално кориговати ињектирањем, једном седмично, ADA-ензима из говечета, који је био коњугован са полиетилен-гликолом да би се повећао полуживот тога ензима у циркулацији. Иако тај поступак смањује концентрацију 2-деокси-аденозина и доводи до значајног побољшања обољења, ипак је постало евидентно, делом и из експеримената са терапијом генима, да је врло важно да се ADA произведе у Т-ћелијама да би се добила потпунија корекција болести.

Други тип експеримената релевантан за терапију генима који се односи на корекцију херeditарног дефекта једног гена био је покушај да се рестаурира рецептор за липопротеин, мале густине (Low density lipoprotein LDL) у хепатоцитима пацијената са дефектним LDL рецептором или без рецептора помоћу трансфера LDL гена за рецептор у хепатоците. За та истраживања постоји анимални модел, а то је хиперлипидемични зеца. Експерименти показују да трансфер гена за LDL рецептор у хепатоците зеца смањује знатно липопротеине. У току кратког одржавања хепатоцита у култури са вирусом који носи ген, изврши се уношење гена у хепатоците, после тога следи поновна интродукција третираних хепатоцита у јетру генома зеца. Такав третман смањује поред липопротеина и концентрацију холестерола у циркулацији за 30—40%, и то у интервалу од 4 месеца. Ти резултати су врло охрабрујући за клиничко коришћење те технике у хуманој медицини.

Трећи тип експеримената у терапији генима усмерен је на трансфер гена било вектором било пак директним ињектирањем гена у ткиво тумора, и то гена који треба да стимулирају имунитет против ћелија тумора или пак да разоре ћелије тумора. Први тип тих експеримената састоји се у трансферу гена за тумор некрозис-фактор (TNF) у лимфоците који инфилтрирају тумор са надом да ће локализована секреција TNF протеина, продукта трансплантисаних гена из трансформисаних лимфоцита, који инфилтрирају тумор, убрзати деструкцију ћелија тумора. Локално повећање концентрације TNF нема системски токсичан ефекат.

Започети су и клинички експерименти са пацијентима код којих је извршен трансфер гена за TNF или интерлеукин — 2 (IL-2) у ћелије тумора које су биле изоловане из тумора пацијента са надом да ће после реинтродукције тих ћелија секреција поменутих цитокина стимулирати специфичан имуни одговор, који ће или разорити ћелије тумора, или повећати прилив инфилтрирајућих лимфоцита из лимфних модула у близини тумора, близу места на којем се налазе унете ћелије тумора. Бројни

експерименти поменутог типа су показали антитуморске одговоре у мишу на туморске ћелије који секретирају цитокине, укључујући интерлеукин-2 и 4, гама интерферон, и тумор  $\alpha$ -некротис фактор ( $\alpha$ TNF).

### 10.1. Таргет ткива

#### *Матичне ћелије хематопоезског ткива*

За терапију генима најчешће се за сада користи хематопоезски систем, јер су методе за трансплантацију коштане сржи најбоље унапредовале, а и бројне су генетичке болести које су нађене у хематопоезском ткиву. На мишевима су постигнути добри резултати са експресијом трансплантованих гена, међутим недостају подаци који би се односили на веће животиње. Сматра се да би човеку најближи терапеутски модел био мајмун због филогенетске блискости, али је исто тако и пас добар као модел за трансплантацију гена.

Експерименти са мајмунима су показали да се хумани ADA ген и ген за неомусин phosphotransferasu (бактеријску) могу експримирати у ћелијама периферне крви и то у току 4 месеца након трансплантације гена ретровиралним векторима који су носили ADA и неогене. Код паса су постигнути бољи резултати. Хумани ADA и бактеријски нетрансплантирани гени били су активни две године.

Трансфер гена *in utero* извршен је хематопоезско ткиво фетуса овце, па је експресија гена праћена *post partum*.

### 10.2. Обољења за терапију генима

Избор обољења за терапију генима је фокусиран на болести које су наследне, а последица су рецесивних мутација у грађи једног гена, јер поремећаји у метаболизму тих ћелија могу бити кориговани трансдукцијом здравог нормалног гена у одговарајуће мутанте ћелије. У случају дефицијенције у синтези фактора коагулације ген за одговарајући фактор може бити трансплантиран у било коју соматску ћелију у којој ће се експримирати, а фактор специфични протеин продукт гена биће секретран. У другим случајевима када се ради о дефекту нпр. ензима, орнитин-декарбоксилазе, која је укључена у метаболични пут синтезе уреје, трансплантирани ген се мора експримирати само у специфичном типу ћелије у хепатоцити.

Највеће усхићење и узбуђење представљају први покуси лечења стечених болести као што су нпр. рак и инфективне болести. Опити са лечењем рака су већ у току, користе се трансплантирани гени за TNF и цитокине.

Сматра се такође да ће се AIDS моћи такође лечити трансплантираним генима.

Новији резултати говоре да ће се можда и AIDS моћи лечити генима. У том приступу ће се користити трансфер гена да се заштите ћелије од инфекције HIV-ом, или да се спречи продукција HIV-а у већ инфицираним ћелијама. Предвиђа се следећи приступ за активацију генома AIDS-вируса потребан вирални трансактиватор (ТАТ) протеин који се везује за кратку секвенцу RNA HIV-а, а назива се елемент за трансактивациони одговор (ТАR). Када се те кратке ТАR секвенце које препознају тат-протеин, потребан за активацију HIV-а, уграде у трансфер RNA која би била транскрибована помоћу полимеразе III, онда хиперпродукција кратких секвенци, тј. повећан број транскрипта, малих секвенци ТАR секвенци би везивао тат-протеине и тиме би била спречена активација HIV-а. Ћелије у којима би се експримирали ТАR-транскрипти могле би бити инфициране вирусом, међутим у таквим ћелијама само мала количина HIV-протеина и HIV-партитула би била произведена.

### 10.2.1. Alzheimer-ова болест и амилоиди

Од Alzheimer-ове болести оболева око 10% људи у 70-тој години живота, а 30% у 80-тој години. У неуралном ткиву оболелих таложе се плаке, долази до укључавања неурофибрила и дегенерације неурона, која је праћена деменцијом. Сматра се да је акумулација бета-амилоида, који представља несолубилни продукт деградације амилоида прекурзор протеина (АР). Амилоид прекурзор протеин је трансмембрански гликопротеин за сада непознате функције, који се синтетиче у неуронима и судовима централног нервног система.

Најновија истраживања показују да је Alzheimer-ова болест проузрокована *misense* мутацијама на кодону 717 гена, који кодује прекурзор протеин за бета амилоид. Директно секвенцирање ексона 17 APP гена открило је Т — G трансверзију, што је довело у коду до замене валина глицином GUA — GGU. Величина транскрипта APP је 770 кодона (2150 нуклеотида).

Мутације у другим кодонима нису нађене. Мутације на том 717 кодону претпоставља се, пошто је хидрофобна, може да убрза процесовање или настајање  $\beta$ -амилоида из APP или пак да мутација на том месту (близу карбоксилног) краја може да убрза translацију mRNA за APP изазивајући Alzheimer-ову болест вишком синтетизованог APP.

### 10.2.3. Генска терапија и канцер

Први клинички опити у коришћењу терапије генима отпочели су у Националном институту за здравље (NIH Bethesda). Започето је са два пацијента, женом старом 29 година и муш-

карцем старим 42 године. Пацијенти су боловали од меланома. Из њихове крви изоловани су лимфоцити који инфилтрирају тумор па су у те лимфоците уграбени гени који кодују тумор некротис фактор (TNF). Пошто се ти лимфоцити локализују у самом тумору и инфилтрирају тумор тиме повећавају секрецију локално деловање тумор некротис протеина. Први резултати су показали побољшање после тако програмиране терапије.

#### 10.2.4. Први експерименти у Европи у области хумане генске терапије

У научном Институту „San Raffaele“ у Милану започета су истраживања у лечењу генетских обољења генима. То су прва клиничка истраживања у Европи. Пацијент је дете од 3 године, које болује од ретке наследне болести, која доводи до губитка имуне способности, а болест изазива дефицијенција ензима адењозин деаминазе (ADA). Та дефицијенција изазива скоро потпуно одсуство имуних функција. Пацијенти се морају чувати у стерилним просторијама да би преживели. Терапија се састоји у томе да се од болесника добију Т-лимфоцити у које се онда инсертира нормалан човечији ген за ADA и после тога се ти модификовани лимфоцити поново враћају у организам болесника. Међутим, лимфоцити се одржавају у животу релативно кратко време, само неколико месеци. Због тога је истраживачка група решила да изолује матичне ћелије хематопоезског ткива и да у њих угради ADA-ген, што би онда омогућило дугорочан терапеутски ефекат. Пошто је количина матичних ћелија у циркулацији врло мала, сада се размишља о томе како да се стимулира њихова деоба у *in vitro* условима. Ако се пацијент престаимулира са фактором који стимулира формирање колонија гранулоцита сматра се да би било могуће повећати број матичних ћелија. Као вектор за ген ADA се користи ретро вирус. Очекују се даљи резултати.

#### 10.2.5. Цистична фиброза — генетска разматрања

Клонирање гена одговорног за тешко обољење плућа — цистичну фиброзу (CF), намеће ових дана многа питања везана за функцију тога гена у здравим и болесним особама и о могућностима да се изврши корекција дефеката генском терапијом. С тим у вези у последње време се појављују охрабрујуће вести.

Функција овог гена у цистичној фибрози везана је за трансмембрански регулаторни протеин (CFTR), чија функција још увек није довољно разјашњена. Међутим, данас постоје подаци из експеримената реконституције, који показују да тај протеин делује као и канал за јоне хлорида (Bear et al. Cell vol. 68-809, 1992. год). А када се ради о кориговању болести постоје

бројни подаци који показују да се трансплантирани ген за CFTR, везан за аденовирусни вектор унет у организам, лоцира у плућима пацова, а то може бити од великог значаја за ефективну терапију геном, која ће се вероватно врло брзо остварити. Цистична фиброза је генетско, односно наследно обољење у хуманој популацији. Оно је врло често у келтској популацији Британије и Француске, у коме постоје и носиоци мутант-гена. Сада се ради на изоловању тог гена и изучавању природе мутација, које су се у њему одиграле. Ген садржи 27 егзона, и у њему је за CFTR идентификовано 19 мутација у 9 његових посебних егзона. Мутације су најчешће везане за малу делецију и то око аминокиселине на положају 508 у протеин-фактору. Ове мутације на том месту кодону броји 90% од укупног броја мутација у том гену. Технологије за детекцију мутација су данас тако усавршене да се може рутински детектовати 95% мутација, па је чак и скривање популације могуће.

### 11.0. Молекуларна биологија биљака

У области биохемије биљака нарочито су значајна истраживања која се односе на секундарне природне продукте биљака, као што су нпр. необичне аминокиселине, полисахариди и друга полимерна једињења, а посебно место заузимају биљни хормони као регулатори раста и диференцирања. Предмет интензивних истраживања у биљној биохемији и молекуларној биологији јесу регулаторни механизми ензимске активности, механизми транспорта кроз органе биљака, механизми фосфорилативне оксидације и транспорта јона, затим биохемија транспозона и регулација транскрипције гена у биљним ћелијама, а од посебног значаја је изучавање биохемије симбиотских односа.

Комплексност проблема комуникација између ћелија указује да ће механизми транспорта и трансдукција сигнала у биолошки одговор бити још дуго предмет интензивних истраживања у биљној биохемији и физиологији. Често се поставља питање какав је практичан значај ових истраживања, односно шта молекуларна биологија и биохемија биљака значе данас и какав импакт оне могу да имају на пољопривреду итд. Очекује се да ће у ближој будућности, захваљујући новим техникама, нарочито рекомбинантној ДНА и манипулацији гена у биљним ћелијама, као и бољим упознавањем енергетских процеса и трансдукције сигнала у њима, бити учињени продори у појединим областима биљне физиологије и омогућена значајна добит за пољопривреду. Много се очекује на пример да ће у ближој будућности бити остварено инкорпорирање-инсерција одређених гена у биљну ћелију помоћу нових генетских технологија и да ће тиме тиме бити унета нова својства и жељене карактерис-

тике које треба да омогуће много већи биљни принос. Посебну област представљају манипулације са једноћелијским културама, јер оне отварају могућности уношења и експресије страних гена унетих у биљку. Један од најлепших примера јесте трансфер бактеријског гена у биљку дувана, а тај ген је и пренео биљци резистентност на хербицид познат под именом „глифосфат“. Претпоставља се да ће се тим манипулацијама моћи утицати на састав биљних протеина и уља, да ће се остварити раст вишим и нижим температурама, и резистентност на разна и паразитна и вирусна обољења, и отпорност на токсичност тешких метала. Разуме се да ће бити потребан много бржи напредак биохемије да би потпомогао ове напоре и објаснио сва она збивања у биљној ћелији која се дешавају после поменутих генетских манипулација. Према томе, у будућности треба очекивати значајан напредак у традиционалним биљним биохемијским истраживањима, а то ће донекле исправити огроман имбаланс који данас постоји између анималне и биљне биохемије.

#### *12.0. Нове технологије — генетско инжењерство у очувању животне средине*

Очување и пречишћавање животне средине изискује интензиван истраживачки рад, почев од основних па до примењених истраживања. То такође изискује и развој нових технологија, а оно намеће бројне технолошке иновације. Због тога што иновације и истраживања долазе из различитих области науке, често неповезаних, савременом човечанству је потребна продуктивна, интернационална кооперација у науци, да би се постигао значајан прогрес у очувању животне средине, а нарочито у исхрани и производњи хране у свету. Настојања да се реше комплексни проблеми животне средине изискиваће да се у земљама са ниским националним дохотком убрза развитак и апликација нових знања, односно да се убрза развитак биолошких, физичких, друштвених, а нарочито психолошких и едукативних наука, и мобилишу медија масовног информисања. Индустријска загађивања представљају главну контаминацију животне средине, нарочито земљишта, а полутанти су најчешће хемијски мутагени и канцерогени који представљају најсложенији проблем савремена цивилизације. Треба још једном истаћи да хемијска једињења као што су хербициди, фунгициди, инсектициди, хемијско гнојиво побољшавају биљну производњу и раст биљака, али та хемијска једињења загађују воду и осиромашују, односно смањују фертилни капацитет и продуктивност култивисане земље. Очување продуктивног капацитета култивисане земље је данас врло значајан програм, имајући у виду исхрану брзо растуће популације у свету и чињеницу да је обрадиво земљиште врло загађено хемијским полутантима. Према томе, да би се задовољиле потребе у производњи хране за следећих сто година мора

се све предузети да се сачува фертилни капацитет обрадивог земљишта. То је глобални проблем и изазов. Нови регулатори раста биљака, композитне биљке и нове врсте биљака, боље земљиште и повећана биљна производња ће, како се данас сматра, представљати најбољи приступ очувању животне средине. Нови приступи очувању животне средине, засновани на новим биолошким знањима и технологијама биће, како се очекује, примењени тек после 10 до 20 година. Генетско инжењерство данас представља један од најбољих приступа очувању животне средине неопходних за повећану продукцију хране, тако ургентне за савремени свет.

Помоћу генетског инжењерства биће могуће да се брже стварају нове композитне биљке са унапред програмираним својствима, као што су на пример резистентност на инсекте, гљиве, бактерије, вирусе и нематодe. Смањиће се зависност биљака од примене протективних хемијских једињења, а то ће повећати превенцију и презервацију животне средине. Кључна истраживања у том погледу су она која се односе на покушај да се биљкама пресади ген, или гени за коришћење азота из атмосферског ваздуха, а то би омогућило биљкама да не зависе више од вештачке исхране и ђубрива. Тиме би се спречило и даље загађивање обрадивог земљишта хемијским једињењима. Оно што је врло значајно то је да нови гени интегрисани у биљне ћелије, односно у геном биљних ћелија, постају сада саставни делови тога генома и преносе се кроз генерације. Када се биљка заштити од свих могућих инфекција и када буде била у стању да аутономно производи храну, која јој је потребна за њен раст, биће створени услови да се повећа продуктивност биљака и спречи даље сиромашење земље, односно биће очуван продуктивни капацитет обрадивог земљишта. Генетским методама биће могуће контролисати и производњу, односно синтезу биљних протеина, што може довести и до нових нутриционих квалитета и повећати квалитет исхране, а то може бити од посебног значаја за земље у развоју. Контролом функције биљних гена, који регулишу раст биљака, биће омогућено да се у истом временском интервалу добију две или три жетве, односно три циклуса сазревања, што ће повећати производњу хране без примене вештачког ђубрива, односно хемијског ђубрива. Тако се може повећати производња жита, соје и пиринча, што је од огромног значаја за исхрану становништва савременог света.

Но, поред тих могућности у производњи хране, постоје и велике могућности да се помоћу генетског инжењерства произведе сирови материјал за хемијску индустрију, као на пример уље из палми, скроб из кукуруза, латекс из биљке које производе гуму, шећер из шећерне трске, целулоза и лингнин из стабла итд. Дакле, сва та хемијска једињења би се могла добити из биљака новим методама, односно може се повећати биљна производња сировина.

С друге стране постоји могућност да се животна средина, односно обрадиво земљиште, сачува од хемијског загађивања на тај начин што би се генетским инжењерством произвеле бактерије земљишта, које би разлагале хемијска једињења, односно хемијске полутанте. Генетски програмиране бактерије, односно нове композитне бактерије земљишта, које би производиле специфичне пестициде вероватно ће бити у примени крајем овог миленијума.

Из свега овог што је до сада речено јасно се види да ће генетски програмирани микроби и вируси представљати значајну предност над свим досадашњим методама за превенцију, презервацију и пречишћавање животне средине. Према томе, као што је до сада већ речено, програми животне средине су врло комплексни и по својој природи глобални, односно цео свет мора учествовати у њиховом решавању. Та глобалност и комплексност програма постаје сваким даном све јаснија и намеће потребу да се оствари ефикаснија светска кооперација у науци, да се оствари бржа размена нових знања или метода, и да се што брже подстакну истраживања која треба да спрече разарање животне средине и омогуће што ефикаснију презервацију животне средине. Истовремено је потребан договор, односно конвенција за заштиту оних врста живих бића која су већ осуђена на пропаст, тако би се направила банка биљних и анималних гена да би се сачували њихови генетски потенцијали.

### 13.0. Закључак о терапији генима

Из овог што је речено јасно се види да је за даљи напредак терапеутских метода генима потребно још доста истраживања у разним областима биомедицинских наука.

Потребно је боље упознати биологију трансплантираних ћелија. На пример, ако би се утврдило да се матичне-стем-ћелије хематопоетског ткива човека могу делити и умножавати у култури, а да при томе не изгубе способност репродукције коштане сржи, као што је то случај у миша, онда би то револуционисало лечење бројних хематолошких обољења. У том случају би се стем-ћелије могле генетски репрограмирати и програмирати (DNA рекомбинацијама), умножити и користити за трансплантацију.

Та би се техника могла користити и у развићу матичне ћелије, ембрионалне стем-ћелије (пре диференцирања) би се могле користити за реконструкцију организма са дефинисаним трансфектованим генетским програмом.

Исто је тако важно да се побољшају технике за трансфер гена *in situ*. Основни проблем је немогућност да се оствари стабилан трансфер гена у ћелије које се не деле. Тако, на пример, иако постоје елегантне технике за циљни трансфер DNA, (гена) комплексоване са асиалогликопротеином у ћелије јетре *in vivo*,



ипак експресија DNA-гена траје кратко, ако се не изврши партиципална хепатектомија и тиме подстакне деоба ћелија, што је неопходно да би се страна DNA интегрисала у геном ћелије јетре.

Потребно је много више знања о томе који све фактори контролишу инсерцију и експресију гена унетих у соматску ћелију. На пример, експресија гена *in vivo* у фибробластима коже после трансплантације вектора је драматично смањена (1000 пута), знатно више него у фибробластима коже, у култури.

Евидентно је да је ентузијазам за терапију генима суочен са бројним проблемима који ће се решавати даљим интензивнијим истраживањима.

#### 14.0. Наука мења наш начин живота.

Раст и развитак савремене науке изменио је суштински живот данашњег човека. Није ово прилика да се све те промене помену, али је једно сигурно — да је наука учинила човечји живот лакшим. Наука је отупела оштрицу природне селекције и омогућила човеку да мења законитости природе. Било би немогуће побројати све промене у начину живота и користи за човека које су резултирале из примене достигнућа савремене науке.

Међу најзначајнија достигнућа спада продужење човековог живота. Фундаментално научно питање је колико дуго човек може да живи, колики је његов животни капацитет? Шта детерминише тај животни капацитет? Који су узроци дуговечности код човека и других живих бића? Пре 1940. г. животни просек износио је 30—35 година (у САД), а данас 71 годину. Када би се ефикасност биохемијских процеса у људском организму могла одржати на оперативном нивоу организма једног 20-годишњака, човек би могао живети 700 година. Међутим, нажалост, после 30-те године биохемијски процеси су све мање ефикасни, експресија гена постаје постепено дефектнија, а то све доводи до старења и гашења живота. После 30-те године све већи број ћелија у нашем организму изумире, смањује се ефикасност „repair“ механизма, али се очекује да ће до краја миленијума, бити додато још најмање двадесетак година људском животу. Претпоставља се да ће просечни животни век бити 92—95 година. Човек без сумње стоји на прагу нове еволуције када ће „*homo sapiens*“ бити биолошки трансформисан у „*homo longepusa*“ са врло дугим животним добом и квалитетнијом старошћу, у којој ће креативност, ментална и физичка способност бити очувани, што представља нови квалитет живота.

Захваљујући новим биотехнологијама и генетском инжењерству, наука је данас у стању, мада скоро 50% становништва гладује, да реши проблем исхране становништва наше планете, упркос демографском расту хумане популације који је скоро

експлозиван. Образовање и квалитет образовања у савременом свету још увек су најозбиљнији проблем, који спутава и успорава даљи друштвени прогрес. Користећи савремена средства масовног образовања савремена наука је у стању да убрза процес просвећивања духовно најзаосталијих слојева савременог друштва, али је зато потребна глобална политика просвећивања савременог човечанства.

Експлозивни демографски раст такође почива на тековинама науке. Наука је учинила живот много дужим већ и много лакшим. То је тачно, ако прави мотиви и циљеви основних наука нису оно што је горе поменуто. Основне науке су овде само индиректно допринеле физичком богатству човечанства.

### 15.0. Дилеме

Изгледа да смо стигли до нивоа кад треба што више да знамо о животу, што боље да разумемо процесе. Постаје све јасније да морамо још више да учинимо и изучавамо молекулску основу живота. Уколико више упознајемо животне, односно молекулске и биохемијске процесе, утолико сваким даном све више сазнајемо колико мало знамо о интегрисаном и програмираном одвијању животних процеса. С тим у вези могу се поставити бројна питања, а ја бих поставио само два:

— да ли је човечијем мозгу могуће да схвати суштину живота као биолошки феномен?

— да ли су наши концепти биохемијских процеса и живота јоште сувише симплицистички и да ли они верно одражавају реалност?

Према томе, у данашњем тренутку је врло тешко предвидети даљу еволуцију биолошких истраживања, али оно што је јасно, то је да су садашњи наши приступи врло редуционистички и претежно аналитички. Сматрам да нам је потребно много више нових интелектуалних и много више имагинативних приступа не само ради тога да се повећа број лабораторијских података, који често не значе ништа, већ да се врше синтезе које треба да доведу до боље спознаје живота и биохемијске основе живста. Све је јасније да нам је потребна синтетска теоретска биологија.

На крају бих поменуо основно питање — да ли се мисао и дух могу свести само на физичко-хемијске законитости мулти-молекулског организованог система? Да ли су свест и самосвест произашле само из физичко-хемијске законитости физичког света? Шта чини молекулску основу свести о себи — самосвести, која представља највећу селективну предност?

Разуме се да ће напредак у области генетике и биомедицине наметнути читаву серију сложених етичких питања. Болести изазване једним геном моћи ће се дијагностиковати у прената-

лином периоду. С тим у вези поставља се питање да ли и у којој мери треба вршити пренатални скрининг, тим пре што је познато да се сада врло мали број генетских обољења може лечити палијативно. Чак иако се претпостави да ће терапија генима у следећих десетак година бити већ реалност, ипак је врло вероватно да ће још много година та терапија бити лимитирана само на мали број болести. Према томе, резултати пренаталног и постнаталног скрининга могу бити коришћене само превентивно.

Проблеми етичке природе су бројни и могу се илустровати једним примером, а то је случај Huntington-ове болести. Та болест постаје уочљива тек у адултном добу, најчешће после 35. године живота, а то је период када ће пацијент већ оставити за собом пород. Болест карактеришу неуролошки поремећаји, интелектуална и емоционална општећења и прематурна смрт. Болест се може дијагностиковани у врло раном периоду, чак у пренаталном периоду, па се с тим у вези поставља питање да ли је потребно прекинути трудноћу или не? Друго, ако се дете роди да ли треба родитељима и детету саопштити његову болест и ако треба када? Све су то питања на која је данас тешко дати одговор. Етички проблеми су нарочито значајни када се ради о мултифакторијалним болестима, могућност побољшања детекције индивидуалне предиспозиције појединим факторима мораће бити узета у разматрање када се буде процењивао однос ризика и радног места. Наиме, ако се зна да човек носи у себи предиспозицију за нека обољења може се десити да га или не приме на посао или да му дају отказ. То је такође етички проблем. С друге стране поставља се питање шта значи чињеница да се зна да постоји предиспозиција ако нема лека за ту предиспозицију, да ли и у том случају треба вршити скрининг? Да ли је скрининг уопште оправдан ако се ради о болестима које се јављају у каснијем животном добу?

Етички проблем укључује и питање до које мере истраживања треба контролисати и ко треба да врши ту контролу? Шта урадити ако дође до злоупотребе стечених знања и како то спречити? Како предвидети касне последице генетских интервенција? Ко и како треба да даје дозволу за генетске интервенције, поготово ако се има у виду чињеница да оне могу оштетити будуће генерације? Мислим да је одговор на та питања неопходан већ данас, тим пре што ће интервенције генима бити могуће врло брзо и што је данас тешко сагледати све могуће штетне последице покушаја мењања генома човека.

## 16.0. Молекуларна биологија и јединство науке

Наука има спознајне, когнитивне и практичне циљеве. Основни когнитивни циљ јесте да се сложеност света, универзума сведе на што мањи број универзалних закона, а то се може

постићи свођењем и сједињавањем бројних научних дисциплина у јединствену науку. Та нова, настајућа јединствена наука треба да дефинише концепте и изведе универзалне законе. Да бисмо одгонетнули генезу и еволуцију света, космоса, универзума, потребна је консистентна, научна, реалистична, јединствена, системска и еволуциона онтологија. Ако комплексни систем у еволуцији универзума настаје и произилази из простијих система каузалним процесима, тада би требало да буде могуће да се закони који описују сложенији систем изведу из закона простијих система, из којих је произашао сложенији систем. Јединство науке којем се данас тежи заснива се на веровању да универзум може бити схваћен и објашњен човечијим мозгом. Наука је та која треба да омогући спознају света, тоталитет универзума.

Биологија има данас све већи импакт и на филозофију науке. Револуција у физици, која је претходила биолошкој револуцији, довела је до широко прихваћеног мишљења да наука чини свој прогрес не у малим корацима већ у универзално прихваћеним концептима или обрасцима, и да с времена на време руши и разара те парадигме. За разлику од физике, револуција у биологији је ишла другим путем: уместо да разара те обрасце и напушта ранија схватања о механизмима живота, она је отварала нове области истраживања у све комплекснијим системима и већ постојећим фонду додавала нова знања о животу, која раније нису била позната. Једном речју, револуција у биологији је само разарала раније границе између дисциплина и померала границе наше моћи да се направи експериментални приступ животу и утврди његова физичко-хемијска основа. Молекуларна биологија која представља револуцију биологије је само разорила виталистички приступ комплексности живота, и ударила основе материјалистичком погледу на живот. Она је показала да живот није створен, већ да је постепено настајао и еволуирао, да се та еволуција може пратити на молекулском нивоу и да је перманентна еволуција инхерентна одлика физичке хемије, термодинамике и ентропије живе материје и живота.

Завршио бих кратким коментаром — за поједине области биологије шира јавност је заинтересована, а за поједине потенцијалне могућности и опасности је и забринута. Данас признајемо, истина са закашњењем, да је технолошка револуција донела много користи човечанству и омогућила му лакши живот, али у исто време и омогућила трку у наоружавању и производњи најразорнијег нуклеарног, биолошког и другог оружја. Акциденти у раду нуклеарних реактора у Windscale-у, на полуострву Три миље, САД (1979), Чернобилу и Хаму (1986), показали су да и мирнодопска примена нуклеарне енергије носи у себи огромну опасност по даљу еволуцију живота и цивилизације. Радиоактивни отпаци, њихово нагомилавање и нерешени проблеми њиховог ускладиштења су потенцијална, али и реална опасност за савремени свет. Исто тако, велику опасност

за будућност човека представља хемијска полүција ваздуха, воде и земљишта. Нарочиту опасност представљају пестициди, хербициди, инсектициди, вештачка ђубрива, нарочито фосфатна, јер садрже знатне количине урана, радијума и радиоактивног бизмута, затим бројни лекови, све су то потентни мутагени и канцерогени.

Кад се ради о потенцијалним опасностима, онда нису у питању зло и несрећа који могу задесити само данашњу цивилизацију и савременог човека већ се ради о хипотетичном будућем злу и несрећи нашег потомства. Тако би, на пример, истраживања у генетском инжењерству могла евентуално бити извор нових епидемија. За сада тој узнемирености нема основа јер су бројна истраживања показала да нема опасности, и да постоји ефикасна заштита од сваког ризика. Када се ради о генетском инжењерству постоји и једна прећутна претпоставка да, ако научимо како се могу лечити наследне болести супституцијом гена, онда се исте те технике могу користити да се генетским методама мења и само наслеђе човека и његова карактеристична својства — његов идентитет, персоналност и индивидуалност.

Претпоставља се да ће се наслеђе човека моћи програмирати као што се то чини са вирусима и бактеријама. Разуме се да је подухват много сложенији него у експериментима са прокариотима, али се може претпоставити да ће ускоро бити могуће уградити у оплоћену јајну ћелију генетски програм сачињен „по жељи“ и репродуковати га. Истина је да основна истраживања увек представљају мач са две оштрице, са могућим племенитим и штетним апликацијама, тако да је данас тешко детаљно предвидети социјалне импликације биолошке револуције. Евентуалне потенцијалне манипулације са генима човека могу изменити биолошке корене човекове природе. Данас је јасно да свако ново знање може имати психосоцијалне и политичке консеквенце. Има мишљења да ће се манипулацијом људским генима наћи решење за моралне проблеме људског друштва. Револуција биологије носи у себи много неизвесности које ће бити евидентније већ око двехиљадите године.

#### Л и т е р а т у р а

- G. H. Von Wright, Science, Reason and Value, Jubilee Lecture, Document No. 49, The Royal Swedish Academy of Sciences, 1989.
- N. I. Berrill, Man's Emerging Mind, Mead and Co, New York, 1955.
- J. D. Watson, Molecular Biology of the Gene, W. A. Benjamin, New York, 1965.
- F. H. C. Crick, Of Molecules and Men, University of Washington Press, Seattle, 1966.
- V. R. Potter, Society and Science, Science 146, 1018, 1968.
- T. Dobzhansky, Mankind Evolving, Yale University Press, New Haven, 1962.
- New Views on the Nature of Man, University of Chicago Press, Chicago, 1965.

H. F. Judson, *The Fight Day of Creation*, Simon and Schuster, Inc. New York, 1980.

The next step: 25 Discoveries that could change our lives, *Science* 6, 1985.

F. H. Ruddle, *A New Era in Mammalian Gene Mapping: Somatic Cell Genetics and Recombinant DNA Methodologies*, *Nature*, 294, 115, 1981.

B. Hogan and J. Williams, *Integration of Foreign Genes into the Mammalian Germ Line: Genetic Engineering Enters a New Era*, *Nature*; 294, 9, 1981.

L. R. Weitkamp, *Is There a Gene for Depression?* *N. Engl. J. Med.* 305, 1301, 1981; *Science*, 214, 1330, 1981.

V. R. Potter, *Bioethics*, Prentic-Hall Inc, Englewood Cliffs, New Jersey, 1971.

D. T. Kanazir, *The Role of Steroid Receptors in the Regulation and Integration of Steroid and Peptide Hormone Actions in Common Target Cells*, Chapter 10, in *Hormonally Active Brain Peptides*, Plenum Publishing Corporation, New York, 1982.

T. S. Kuhn, *The Structure of Scientific Revolutions*, University Press, Chicago, 1962.

*Common Sense in the Environment*, Scientific Panell of US National Research Council, *Nature* 353, 779, 1991.

F. G. White, *Environment*, *Science*, 209, 133, 1991.

D. B. Davis, *Frontiers of the Biological Science*, *Science*, 209, 78, 1980.

M. Sharp and S. Shackley, *Delegation of Regulation*, *Nature*, 353, 711, 1991.

*Genetics, Ethic and Human Values*, XXIVth CIOMS, Council for International Organisations of Medical Sciences, Tokyo, 1990.

T. D. Kanazir, *Environment, Survival and Bioethics: The Drama of Contemporary Civilization*, *Biopolitics, The Bio-Environment*, Volume III, SE4, (Ed. A. Vlavianos — Arvanitis), Athens, 1991.

*Man and his Future*, Ciba Foundation, Ed. Gordon Wolstenholme, J. and A. Churchill LTD. London, 1963.

Jacques Monod, *Le Hazard et la nécessité*, Editions du Seuil, Paris, 1970.

Н. П. Дубинин, *Биологическое и социальное в развитии человека*, Наука, Москва 1977.

François Jacob, *The Logic of Life*, Pantheon Books, Random House, New York, 1973.

Richard Dawkins, *The Selfish Gene*, Oxford University Press, Oxford, 1976.

Kanazir T. D. *Radiation — induced alterations in the structure of Deoxyribonucleic acid and their biological consequences*. *Prog. Nucleic Acid. Res. and Molecular Biol.* Vol. 9. p. 117. Academic Press Inc., New York, 1969.

Dušan Kanazir

BIOLOGY AND ITS INFLUENCE UPON FURTHER EVOLUTION AND  
FUTURE OF THE HUMANITY — Facts, Reflections, Challenges, and  
Dilemmas

S u m m a r y

Every attempt to anticipate the future of mankind has itself many limitations and uncertainties. However, the issue is much more complex if one tries to stress out what would be the impact of molecular biology, as an interdisciplinary today flourishing, upon further evolution of the mental, spiritual and ethical life of the human beings, namely upon further evolution, of the mankind. It might be anticipated that some attempts will be made in the future to unify the theories on gene evolution with the evolution of the human population. A shift from highly developed psychology is

already taking place. It is anticipated the molecular biology will change dramatically the genetical, emotional, mental and spiritual life of man and other living organisms. It will change the ways in which man thinks about himself and about life. Molecular biology seeks to explain dynamic molecular interactions underlying the molecular basis and complexities of life and to change relations within the living world. I personally anticipate a much more significant impact of molecular biology upon the social and ethical life and human thought in the next decade. It is slowly becoming apparent that all social problems and the future of mankind depend on individual genetic programs (complex genes functions and their interplays), especially their expressions via brain functions and their interaction, via brain again, with the environment. The ethos of our civilization is very probably evolving from complex interplays of the genes and the environment, since human behavior, man's capacity to think, learn and speak his memory, psyche, knowledge and culture are evolving from dynamic biochemical processes programmed by genome (active genes) of the human brain cells. The changing world is the result of the human mind and his creativity. However, one very evident paradox of the present world is that men change the world rapidly, much thag the changes in structuring new societies. This paradox was created by rapid development of man's intelligence. The survival of mankind will, therefore, depend on further evolution of man's intelligence, wisdom, culture and ethical principles. Molecular biology, however, tells us that thought (mind) and soul of man have molecular (genetic) basis. It seems very reasonable to expect that men, thanks to the development of sophisticated techniques, such as cloning and transplanting the genes, will attempt to improve their genetic basis. The recombinant DNA and fertilization in vitro will increase these possibilities. The biological evolution has provided man with a great deal of information encoded in our DNA, genes and genome, and this information, expressed in prat in our brain cells, interacts with personal experience to give us our knowledge of the external world. Molecular biology and genetic engineering offer new possibilities to modify or improve the human genome. This may have an increasing impact on human philosophy, ethos and further evolution of mankind. This is also one of the large uncertainties of the man's future.

»Everything is in the human thought, it contains the past, present and future« says Joseph Conrad, but I would like to add that everything is in the human genome-genetic code which contains the entire past, present and future of the man.

