**Предмет и задачи молекулярной биологии и медицинской генетики, основные этапы развития.**

Предмет молекулярной биологии.

Молекулярная биология – нау­ка, ставящая своей задачей познание природы явлений жизнедеятельности пу­тём изучения биологических объектов и систем на уровне, приближающемся к молекуляр­ному, а в ряде случаев и достигающем этого предела. Конечной целью при этом является выяснение того, каким образом и в какой мере характерные проявления жизни, такие, как наследственность, изменчивость, размножение, биосинтез, возбудимость, рост и развитие, хранение и передача информации, пре­вращения энергии, подвижность и т. д., обусловлены структурой, свойствами и взаимодействием молекул биологически важных веществ, в первую очередь двух главных классов высокомолекулярных биополимеров — белков и нуклеиновых кислот. Отличительная черта молекулярной биологии  — изучение явлений жизни на неживых объектах или таких, которым присущи самые прими­тивные проявления жизни. Таковыми являются биологические образования от клеточ­ного уровня и ниже: субклеточные органеллы, такие, как изолированные кле­точные ядра, митохондрии, рибосомы, хромосомы, клеточные мембраны; да­лее — системы, стоящие на границе жи­вой и неживой природы, — вирусы, в т. ч. и бактериофаги, и кончая молекулами важнейших компонентов живой мате­рии — нуклеиновых   кислот и  белков. В основе концепции молекулярной биологии лежит представление, что организмы – это динамические формы живой материи, частицы (молекулы) которой и силы, действующие на них, непрерывно изменяются и взаимодействуют друг с другом и с открытой средой. Биологические процессы, происходящие в различных формах организмов, подчиняются общим законам физики и химии. В связи с этим при изучении структуры молекул, а также их систем, следует обращать особое внимание на химические связи, кинетику химических реакций и другие физические и химические внутри- и межмолекулярные взаимодействия. Однако определенные стереохимические различия и индивидуализация молекул ДНК приводят к тому, что одни и те же химические компоненты связываются друг с другом в различных последовательностях, положениях, количествах, обеспечивая появление индивидуальных и различных форм жизни. Конечный результат биохимического исследо­вания может быть представлен в виде той или иной системы химических уравнений, обычно полностью исчерпываемой их изображением на плоскости, т. е. в двух измерениях. Отличительной чертой молекулярной биологии яв­ляется её трёхмерность. Сущность молекулярной биологии усматривается М. Перуцем в том, что­бы истолковывать биологические функции в понятиях молекулярной структуры. Решающую роль приобретают взаимное расположение атомов и их группировок в общей структуре макромолекулы, их пространственные  взаимоотношения.  Это касается как отдельных, индивидуаль­ных, компонентов, так и общей конфигу­рации молекулы в целом. Именно в ре­зультате возникновения строго детермини­рованной объёмной структуры молекулы биополимеров приобретают те свойства, в силу которых они оказываются способны­ми служить материальной основой био­логических функций. Такой принцип подхода к изучению живого составляет наиболее характерную, типичную черту молекулярной биологии.
Задачи   молекулярной биологии.  В числе важнейших задач практического характера, ответ на которые  ожидается от молекулярной биологии (М. б.),  на первом месте стоит   проблема   молекулярных   основ злокачественного роста, далее — пути предупреждения, а быть может, и преодоления наследственных    заболеваний — молекулярных  болезней. Большое значение будет иметь выяснение молекулярных основ биологического катализа, т.е. действия ферментов. К числу  современных важнейших направлений М. б. следует   отнести   стремление   расшифровать молекулярные механизмы действия гормонов,  токсических   и  лекарственных веществ, а также выяснить детали молекулярного строения    и функционирования таких клеточных   структур,   как биологические мембраны,    участвующие    в регуляции процессов   проникновения   и   транспорта веществ. Более отдалённые цели М. б.— познание   природы   нервных   процессов, механизмов памяти и т. д. Один из важнейших разделов  М.   б.— генная   инженерия,   ставящая   своей    задачей целенаправленное оперирование  генетическим   аппаратом   (геномом) живых организмов, начиная с микробов и низших (одноклеточных) и кончая человеком (в последнем случае прежде всего в целях  радикального лечения наследственных  заболеваний   и  исправления генетических дефектов).  В отношении микробов, растений, а возможно,   и с.-х. животных такие  перспективы весьма обнадёживающие (напр., получение сортов культурных растений, обладающих аппаратом фиксации азота из воздуха и не нуждающихся в удобрениях). Они основаны на уже достигнутых успехах: изолирование и синтез генов, перенос генов из одного организма   в   другой, применение   массовых культур  клеток в качестве   продуцентов хозяйственных или медицинских  веществ. Основные этапы развития молекулярной биологии и молекулярной генетики, их взаимосвязь с классической генетикой. Молекулярная биология — новая область естествознания, тесно связанная с давно сложившимися направлениями исследований, которые охватываются биохимией, биофизикой и биоорганической химией. Разграничение здесь возможно лишь на основе учёта при­меняемых методов и по принципиальному характеру используемых подходов. Фундамент, на котором развивалась М. б., закладывался такими науками, как генетика, биохимия, физиология элемен­тарных процессов и т. д. По истокам своего развития М. б. неразрывно свя­зана с молекулярной генетикой, которая продолжает составлять важную часть М. б., хотя, и сформировалась уже в самостоятельную, дисциплину. Огромное зна­чение исследований биологических проблем на молекулярном уровне предвидел И. П. Павлов, говоривший о последней ступени в науке о жизни — физиологии живой молекулы. Самый термин «Молекулярная биология» был впервые употреблён в начале 40-х годов английским учёным У. Астбери  в приложении к исследованиям, касавшимся выяснения зависимостей между молекулярной структурой и физическими и биологическими свойствами фибрилляр­ных (волокнистых) белков, таких, как кол­лаген, фибрин крови или сократитель­ные белки мышц. Широко применять термин «Молекулярная биология» стали с начала 50-х гг. 20 в. Возникновение М. б., как сформировав­шейся науки, принято относить к 1953г., когда Дж. Уотсоном и Ф. Криком в Кем­бридже (Великобритания) была раскрыта трёхмерная структура дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Это позволи­ло говорить о том, каким образом детали данной структуры определяют биологические функции ДНК в качестве материального носителя наследственной информации. В принципе, об этой роли ДНК стало извест­но несколько раньше (1944) в результате ра­бот американского генетика О. Т. Эйвери с сотруд­никами, но не было известно, в какой мере данная функция зависит от молекулярного строе­ния ДНК. Это стало возможным лишь пос­ле того, как в лабораториях У. Л. Брэгга, Дж. Бернала и др. были разработаны но­вые принципы рентгеноструктурного ана­лиза, обеспечившие применение этого ме­тода для детального познания прост­ранственного строения макромолекул белков и нуклеиновых   кислот. В 1957 Дж. Кендрю установил трёхмер­ную структуру миоглобина, а в после­дующие годы это было сделано М. Пе­руцем в отношении гемоглобина. Были сформулированы представления о раз­личных уровнях пространственной организа­ции макромолекул. Наиболее наглядным примером того, как молекулярная трёхмерная структура определяет биологические функции моле­кулы, служит ДНК. Так же и в случае гемоглобина оказа­лось, что его биологическая функция — спо­собность обратимо присоединять кисло­род в лёгких и затем отдавать его тка­ням — теснейшим образом связана с осо­бенностями трёхмерной структуры гемо­глобина и её изменениями в процессе осуществления свойственной ему физиологической роли. При связывании и диссоциа­ции О2 происходят пространственные изменения конформации молекулы гемо­глобина, ведущие к изменению сродства содержащихся в нём атомов железа к кис­лороду. Изменения размеров молекулы гемоглобина, напоминающие изменения объёма грудной клетки при дыхании, позволили назвать гемоглобин «молеку­лярными   лёгкими». Одна из важнейших черт живых объек­тов — их способность тонко регулировать все проявления жизнедеятельности. Крупным вкладом М. б. в научные открытия сле­дует считать раскрытие нового, ранее неизвестного регуляторного механизма обозначаемого как аллостерический эффект. Он заключается в способности веществ низкой молекулярной массы— т. н. лигандов — видоизменять специфические биологические функции макромоле­кул, в первую очередь каталитически действующих белков—ферментов, гемо­глобина, рецепторных белков, участвующих в построении биологических мембран, в синаптической передаче. В свете представлений М. б. совокупность явлений жизни можно рассматривать как результат сочетания трёх потоков: потока материи, находящего своё выражение в явлениях обмена веществ, т. е. ассимиляции и диссимиляции; потока энергии, являю­щейся движущей силой для всех проявлений жизнедеятельности; и потока информации, пронизывающего собой не только всё многообразие процессов развития и существования каждого организма, но и непрерывную череду сменяющих друг друга поколений. Именно представление о потоке информации, внесённое в учение о живом мире развитием М. б., накладывает на неё свой специфический уникальный отпечаток. Молекулярная генетика (М.г.), раздел генетики и молекулярной биологии, ста­вящий целью познание материальных основ наследственности и изменчивости живых существ путём исследования про­текающих на субклеточном, молекуляр­ном уровне процессов передачи, реализа­ции и изменения генетической информации, а также способа её хранения. М. г. выделилась в самостоятельное, направ­ление в 40-х гг. 20 в. в связи с внедрением в биологию новых физических и химических мето­дов (рентгеноструктурный анализ, хро­матография, электрофорез, высокоскоро­стное центрифугирование, электронная микроскопия, использование радиоактив­ных изотопов и т. д.), что позволило гораздо глубже и точнее, чем раньше, изучать строение и функции отдельных компо­нентов клетки и всю клетку как единую систему. С новыми методами в биологию пришли новые идеи физики и химии, математики и кибернетики. Большую роль в быстром развитии М. г. сыграло перенесение центра тяжести генетических ис­следований с высших организмов (эукариотов) — основных объектов классической гене­тики, на низшие (прокариоты) — бак­терии и многие другие микроорганизмы, а также вирусы. Преимущества использования бо­лее простых форм жизни для решения ге­нетических проблем заключаются в быстрой смене поколений у этих форм и возмож­ности изучать одновременно огромное число особей; благодаря этому сильно воз­растает разрешающая способность гене­тического анализа и повышается его точность. Кроме того, сравнительная простота орга­низации бактерий и особенно вирусов облегчает выяснение молекулярной при­роды генетических явлений. Высказываемое иногда мнение о тождестве М. г. и гене­тики микроорганизмов ошибочно. М. г. изучает молекулярные основы генетических процессов как у низших, так и у высших организмов и не включает частной гене­тики прокариотов, занимающей видное место  в  генетике  микроорганизмов. За свою недолгую историю М. г. до­стигла значительных успехов, углубив и расши­рив представления о природе наследст­венности и изменчивости, и превратилась в ведущее и наиболее быстро развиваю­щееся   направление   генетики. Одно из главных достижений М. г.— выяснение химической природы гена. Классическая генетика установила, что все наследст­венные потенции организмов (их генети­ческая информация) определяются дис­кретными единицами наследственно­сти — генами, локализованными гл. обр. в хромосомах клеточного ядра, а также в некоторых органеллах цитоплазмы (пла­стидах, митохондриях и др.). Однако методы классической генетики не позволяли вскрыть химическую природу генов, что было отмечено ещё в 1928г. выдающимся  биологом Н. К. Кольцовым, обосновав­шим необходимость изучения механизма наследственности на молекулярном уров­не. Первый успех в этом направлении был достигнут при изучении генетической трансформации у бактерий. В 1944 американский учёный О. Т. Эйвери с сотрудни­ками обнаружил, что наследственные признаки одного штамма пневмококков могут быть переданы другому, генетиче­ски отличному штамму путём введения в его клетки дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенной из первого штамма. Впоследствии подобная генетическая трансформация с помощью ДНК была открыта у других бактерий, а в послед­нее время — и у некоторых многоклеточных организмов (цветковые растения, насеко­мые). Т. о., было показано, что гены состоят из ДНК. Этот вывод был под­тверждён опытами с ДНК-содержащими вирусами: для размножения вируса до­статочно введения молекул вирусной ДНК в клетку восприимчивого хозяина; все другие компоненты вируса (белки, липиды) лишены инфекционных свойств и генетически инертны. Аналогичные опыты с вирусами, содержащими вместо ДНК рибонуклеиновую кислоту (РНК), показали, что у таких вирусов гены состо­ят из РНК. Выяснение генетической роли ДНК и РНК послужило мощным стимулом для изучения нуклеиновых кислот биохимическими, физико-химическими и рентгеноструктурными методами. В 1953 американский учёный Дж. Уотсон и английский учёный Ф. Крик предложили модель структуры ДНК, предположив, что её гигантские молекулы представ­ляют собой двойную спираль, состоящую из пары нитей, образованных нуклеотидами, расположенными апериодически, но в определённой последовательности. Каждый нуклеотид одной нити спарен с противолежащим нуклеотидом второй нити по правилу комплементарности. Многочисленные экспериментальные данные подтвердили гипотезу Уотсона и Крика. Несколько позже было установлено, что аналогичной структурой обладают моле­кулы разных РНК, только они большей частью состоят из одной полинуклеотидной нити. Дальнейшие работы, в которых химические и физико-химические методы сочета­лись с точными генетическими методами (ис­пользование разнообразных мутантов, явлений трансдукции, трансформации и т. д.), показали, что разные гены раз­личаются как числом входящих в них пар нуклеотидов (от нескольких десятков до полутора тысяч и более), так и строго определённой для каждого гена последо­вательностью нуклеотидов, в которой зако­дирована генетическая информация. Принци­пиально сходную химическую структуру имеют и гены, состоящие из РНК,— у вирусов РНК-типа. Классическая генетика рассматривала ген как дискретную и неделимую единицу на­следственности. Большое значение в пере­смотре этой концепции имели работы  А. С. Серебровского и его учени­ков, в 1930-х гг. впервые указавших на возможность делимости гена. Однако разрешающая способность методов клас­сической генетики была недостаточной для изучения тонкого строения гена. Только с развитием М. г. удалось в 50—60-х гг. решить эту проблему. Многими работами, проведёнными сначала на бактериях и вирусах, а затем и на многоклеточных организмах, было выяснено, что ген обла­дает сложным строением: он состоит из десятков или сотен участков — сайтов, способных независимо мутировать и рекомбинировать. Пределом дробимости гена, а, следовательно, и минимальным разме­ром сайта является одна пара нуклео­тидов (у вирусов, которые содержат одну нить РНК,— один нуклеотид). Установ­ление тонкого строения генов позволило значительно углубить представление о ме­ханизме генетической рекомбинации и зако­номерностях возникновения генных му­таций, оно способствовало также выясне­нию механизма функционирования генов. Данные о химической природе и тонком строении генов позволили разработать методы их выделения. Впервые это было выполнено в 1969г. американским учёным Дж. Бэквитом с сотрудниками для одного из ге­нов кишечной палочки. Затем то же уда­лось осуществить у некоторых высших организмов (земноводных). Ещё более значительный успех М. г. — первый химический синтез гена (кодирующего аланиновую транспортную РНК дрожжей), осущест­влённый X. Корана в 1968г. Работы в этом направлении ведутся в ряде лабо­раторий   мира.   Для внеклеточного синтеза более крупных генов успешно при­менены новейшие биохимические методы, основанные на явлении так называемой обратной транскрипции. Используя эти методы, С. Спигелмен, Д. Балти­мор, П. Ледер и их сотрудники (США) в 1972г. смогли синтезировать ген гемоглобина.