

Корсунский М.Д.
Презентация доклада от 5 марта 2014 года

Джеймс Уотсон
Великий биолог XX века



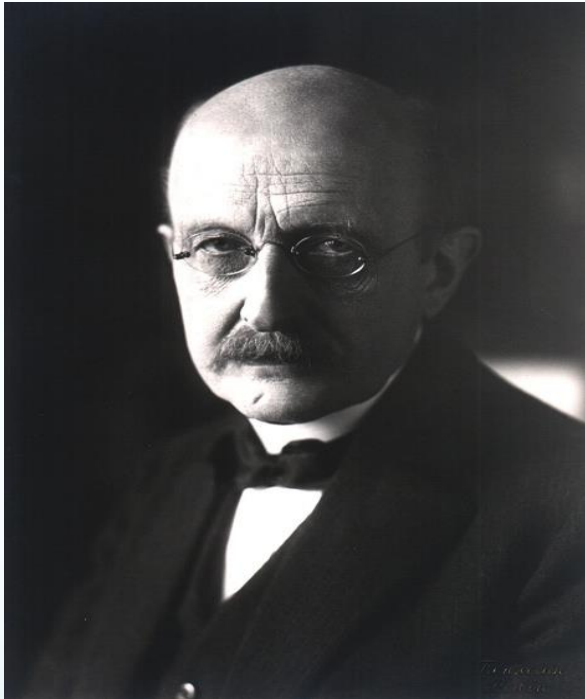
Д. Уотсон открыл структуру ДНК

Д. Уотсон – родоначальник молекулярной биологии (молекулярной генетики)

XX век: два главных направления в науке

Квантовая механика - начало 14.12.1900

Молекулярная биология - начало 25.04.1953



Макс Планк —
родоначальник
квантовой механики



ДНК (двойная спираль) -
главное открытие в
молекулярной биологии

Как и почему возник мой интерес к этому докладу?

Интересно, как работает химический завод внутри нас:

- Так уж мы устроены, что про себя, любимых, нам слушать и читать интереснее всего
- Нам интересно, почему мы такие, какие есть, а не какие-то другие

• Молекулярная биология – инструкция по использованию собственного организма

• Б.Б. Фукс – возбудитель интереса к молекулярной биологии в Клубе Ученых

Мой интерес – на трех китах:

- Возмущение бессилием понять статьи Б.Б. Фукса
- Любознательность – стремление разобраться в основах молекулярной биологии
- Желание поделиться с членами Клуба знаниями о жизни и работе великого биолога XX века

Основные источники доклада



Э. Шредингер
«Что такое жизнь?»



М. Франк-Каменецкий
«Королева живой клетки»
От структуры ДНК к биотехнологической революции



А. Марков
«Эволюция человека»



Д. Уотсон:
«Двойная спираль»
«Избегайте занудства»
Уроки жизни, прожитой в науке



В. Тарантул
«Геном человека»
Энциклопедия, написанная четырьмя буквами



Многочисленные лекции и статьи в Интернете

На всех книгах, кроме первой, есть автографы авторов,

Детство и школьные годы

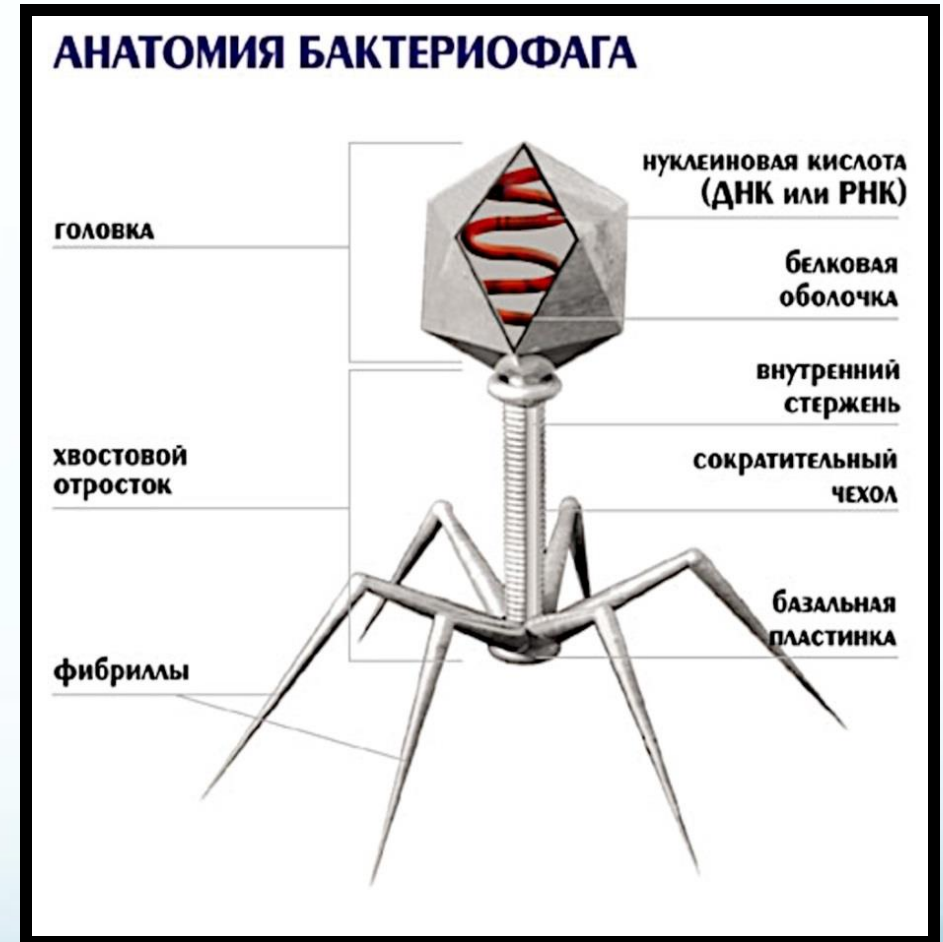
- Дж. Уотсон родился 6 апреля 1928 года в Чикаго
- Орнитология – увлечение, привитое отцом, с раннего детства
- В семье любили книги
«Довольно с раннего детства слышал о Чарльзе Дарвине»
- Учился в школе, в основном, на «отлично»
- В 15 лет окончил школу и поступил в Чикагский Университет на зоологический факультет
«Птицы привязали меня к биологическим наукам»

Университет и аспирантура

- 18 лет (3 курс) -> прочел книгу Э.Шредингера «Что такое жизнь?»
«С этого момента я захотел стать генетиком – понять гены и через них понять жизнь»
- Сентябрь, 1947 год – аспирант Индианского Университета(США), научный руководитель Сальвадор Лурия , один из создателей группы по изучению вирусов (бактериофагов, пожирателей бактерий)
- Весна, 1950 год – защита диссертации
- Осень, 1950 год – постдок Копенгагенского Университета(Дания)
(продолжение исследований по бактериофагам)

Бактериофаги

- Наилучшие организмы для генетических исследований - бактерии и вирусы (бактериофаги)
- У этих организмов гораздо больше, чем у других:
 1. Время генерации, т.е. время смены поколений (быстро делятся)
 2. Размер популяций, т.е. количество особей для работы
 3. Количество признаков, с которыми можно проводить исследования
- У вирусов – простая организация генома (наследуемого материала)
- Природа испробовала на вирусах все возможные виды генетического материала (разные виды РНК и ДНК), прежде чем окончательно остановила свой выбор на канонической его форме – двухцепочечной ДНК, общей для всех клеточных форм организмов, начиная от бактерий и кончая человеком



Смена направления исследований

- Май, 1951 год – конференция по структуре макромолекул (биомолекул) в Неаполе (зоологическая станция)
- Молекула ДНК может кристаллизоваться, что указывает на правильное её строение, установить которое можно прямым путем – методом рентгеноструктурного анализа:
 1. Рентгеноструктурный анализ – физический метод, основанный на дифракции (рассеяние, огибание) рентгеновских лучей
 2. Рентгеновская кристаллография основана на рассеивании рентгеновских лучей атомами молекулы
 3. Рентгеноструктурный анализ не имеет ничего общего с медицинскими исследованиями
- По рентгенограмме определили структуру молекулы ДНК

Главная работа

Кавендишская лаборатория, Кембридж

Октябрь 1951- Апрель 1953

- Три группы исследователей структуры молекулы ДНК:
 1. М. Уилкинс, Р. Франклин
Королевский колледж – Лондон
 2. Л. Полинг
Калифорнийский технологический институт – Пасадена
 3. Д. Уотсон, Ф. Крик
Кавендишская лаборатория – Кембридж
- Структура молекулы ДНК. Основные выводы (28.02.1953):
 1. Двухспиральная молекула
 2. Комплементарность оснований
 3. Репликация



Письмо М. Дельбрюка Н. Бору: «Здесь, в Кембридже, произошло, может быть, самое выдающееся после книги Дарвина в биологии – Уотсон и Крик раскрыли структуру гена».

Оригинал письма Ф. Крика своему сыну
Михаилу. Сыну 12 лет.

19 Portugal Place
Cambridge.

15 March '53

My Dear Michael,

Jim Watson and I have probably made a most important discovery. We have built a model for the structure of des-oxy-ribose-nucleic-acid (read it carefully) called D.N.A. for short. You may remember that the genes of the chromosomes - which carry the hereditary factors - are made up of protein and D.N.A.

Our structure is very beautiful. D.N.A. can be thought of roughly as a very long chain with flat bits ~~fit~~ sticking out. The flat bits are called the "bases". The formula is rather

Письмо сыну— часть 1

19 Portugal Place

Cambridge

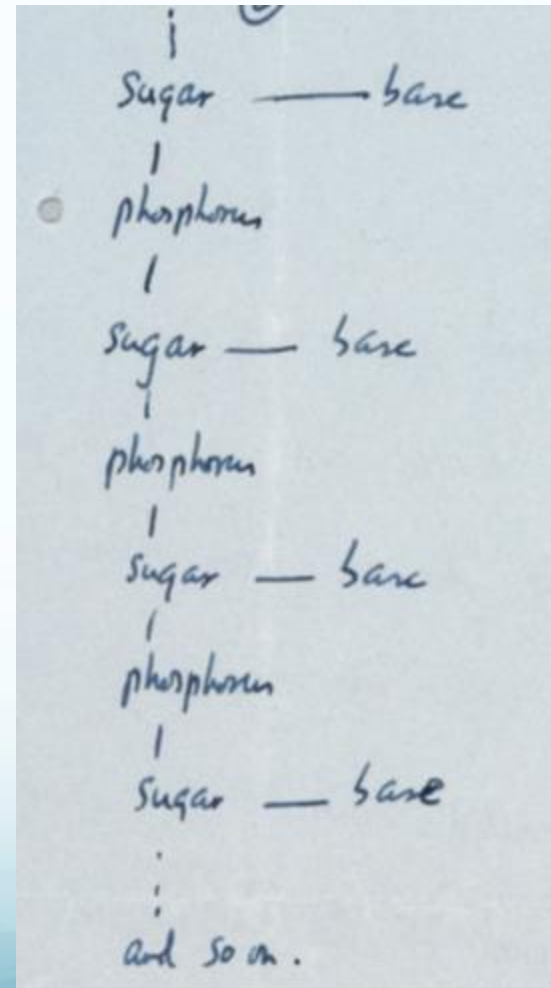
19 March '53

Мой дорогой Михаил,

Джим Уотсон и я, вероятно, сделали наиболее важное открытие. Мы построили модель структуры дез-окси-рибо-нуклеиновой кислоты (читай это внимательно) называемой ДНК для краткости.

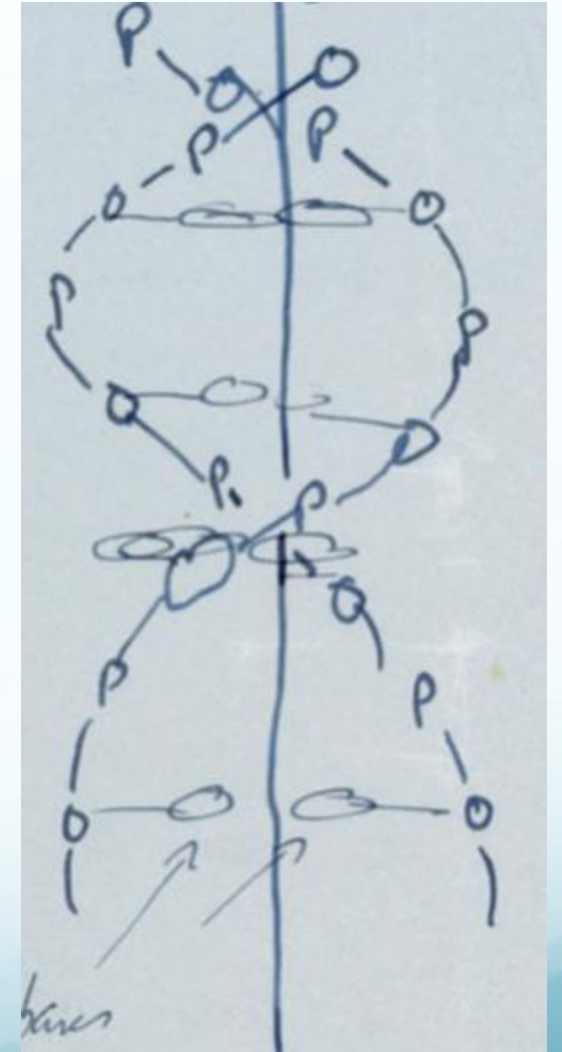
Ты можешь, помнишь, что гены хромосом, которые несут наследственные факторы, состоят из протеина и ДНК.

Наша структура очень красива. ДНК может быть представлена как очень длинная цепь с плоскими торчащими кусочками. Плоские кусочки называются основаниями. Формула скорее как это.



Письмо сыну— часть 2

Теперь мы имеем две эти цепочки, закрученные друг относительно друга (каждая из них является спиралью); цепочки, состоящие из сахара и фосфора, находятся на внешней стороне, а все основания расположены внутри. Я не могу нарисовать очень хорошо, но это выглядит подобно этому.



Письмо сыну — часть 3

Модель выглядит намного красивее, чем эта.

Теперь волнующая вещь, что есть 4 различные основания, но мы можем только определённые пары из них соединить вместе. Основания имеют названия. Они называются аденин, гуанин, тимин и цитозин. Я буду называть их А, Г, Т и С. Так же мы обнаружили, что пары мы можем зафиксировать: одно основание от одной цепи присоединяется к одному основанию другой -

только А с Т

и Г с С.

Сейчас на одной цепи, насколько можно видеть, можно иметь основания в любом порядке, но если их порядок закреплён, то порядок на другой цепи также фиксируется. Например, предположим, что первая цепь идёт так, то вторая должна идти следующим образом



④

We can make - which have one base from one chain joined to one base from another - are only

A with T
and G with C.

Now on one chain, as far as we can see, one can have the bases in any order, but if the order is fixed, then the order on the other chain is also fixed. For example, suppose the first chain goes ↓ then the second must go

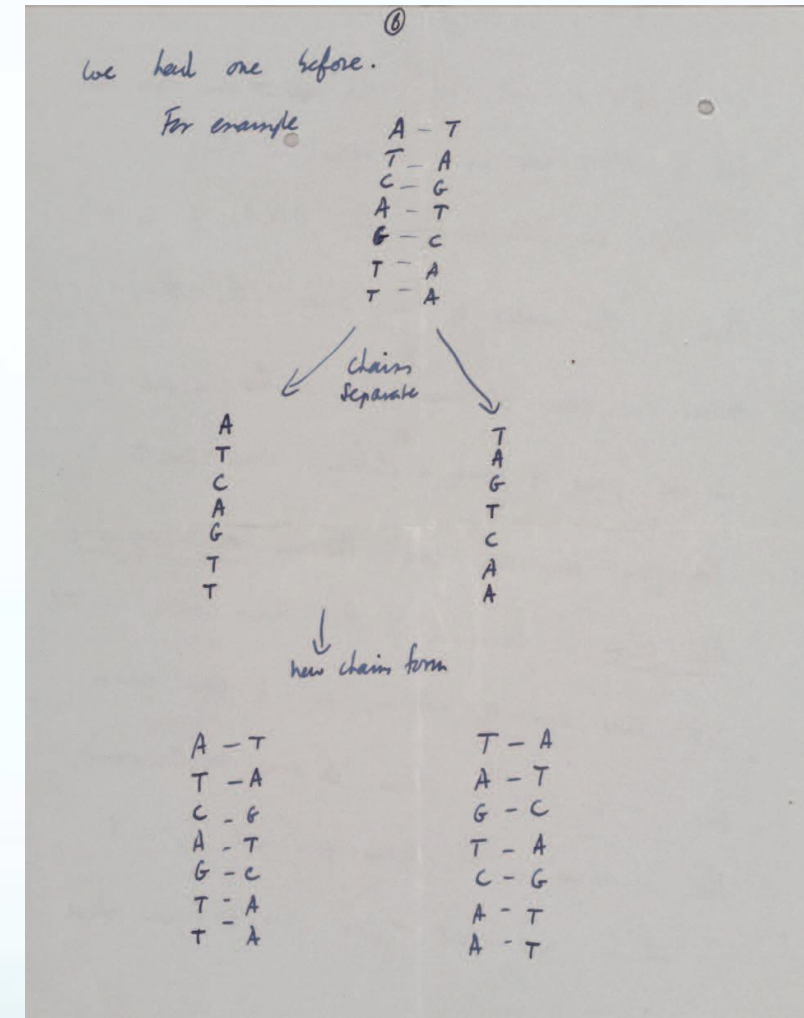
A	- - - -	T
T	- - - -	A
C	- - - -	G
A	- - - -	T
G	- - - -	C
T	- - - -	A
T	- - - -	A

Письмо сыну – часть 4

Это подобно коду. Если ты имеешь один набор букв, ты можешь написать другой.

Теперь мы считаем, что ДНК представляет собой код. То есть порядок оснований (букв) делает один ген отличающимся от другого гена (так же, как одна страница из печати отличается от другой).

Теперь ты можешь увидеть, как Природа делает копии генов. Потому что, если две цепи раскручиваются в две отдельные цепи, и если каждая цепь затем делает другую цепь, то потому, что А всегда соединяется с Т, а Г с С, мы получим две копии вместо одной (цепи) прежде.



Диаграмма, показывающая, как цепь разделяется на две вновь образованные цепи.

Письмо сыну – часть 5

Другими словами, мы думаем, что мы нашли основной механизм решения проблемы, при которой жизнь происходит от жизни.

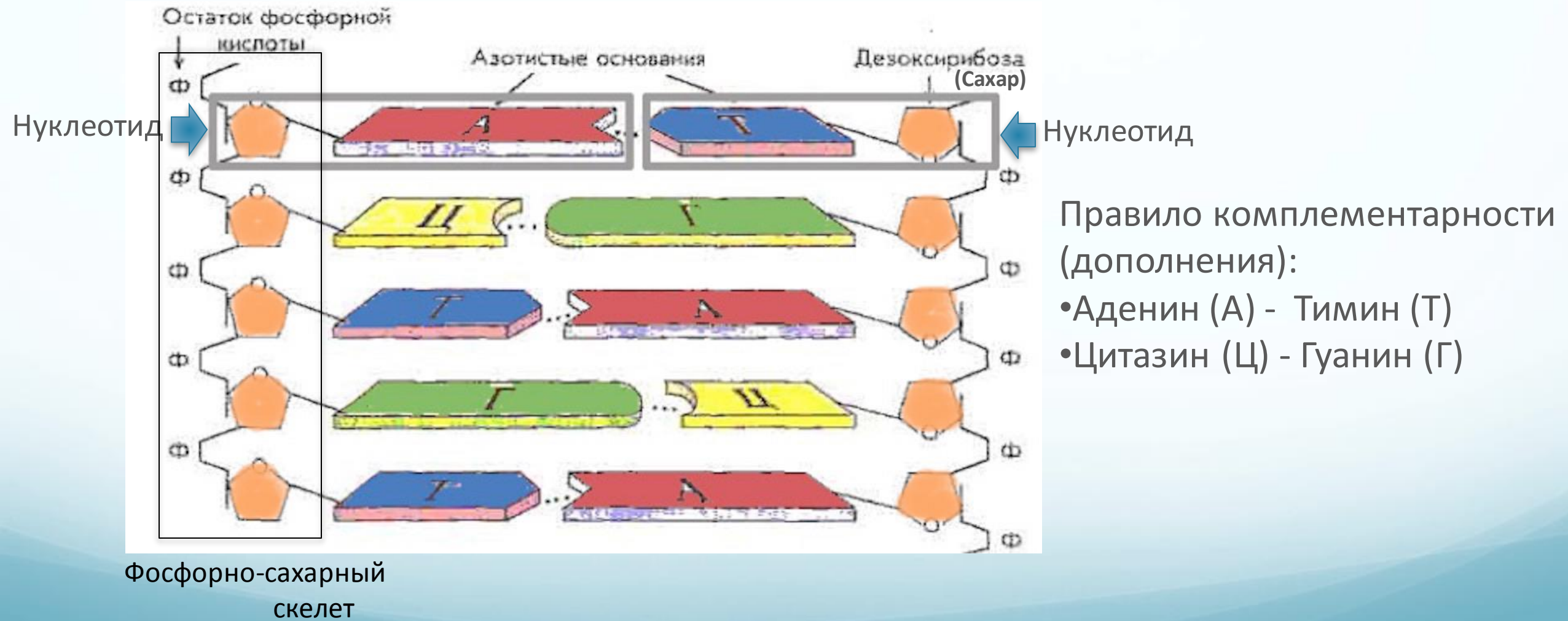
Красота нашей модели заключается в том, что форма её такова, что эти пары могут быть вместе, несмотря на то, что эти пары могли объединиться в других вариантах, если бы они находились в свободном состоянии (плавании). Ты понимаешь, что мы очень взволнованы. Мы должны послать письмо в «Nature» (журнал) через день или около того.

Читай это внимательно так, чтобы ты понял это. Когда ты возвратишься домой, мы покажем тебе модель.

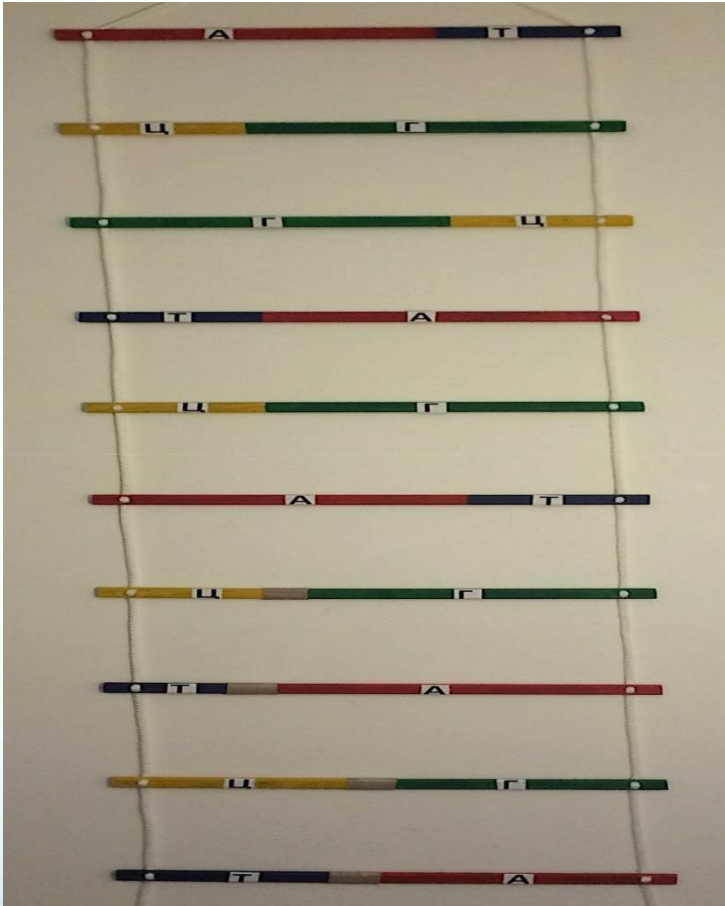
Много любви.

Папа

Структура ДНК



Модель ДНК

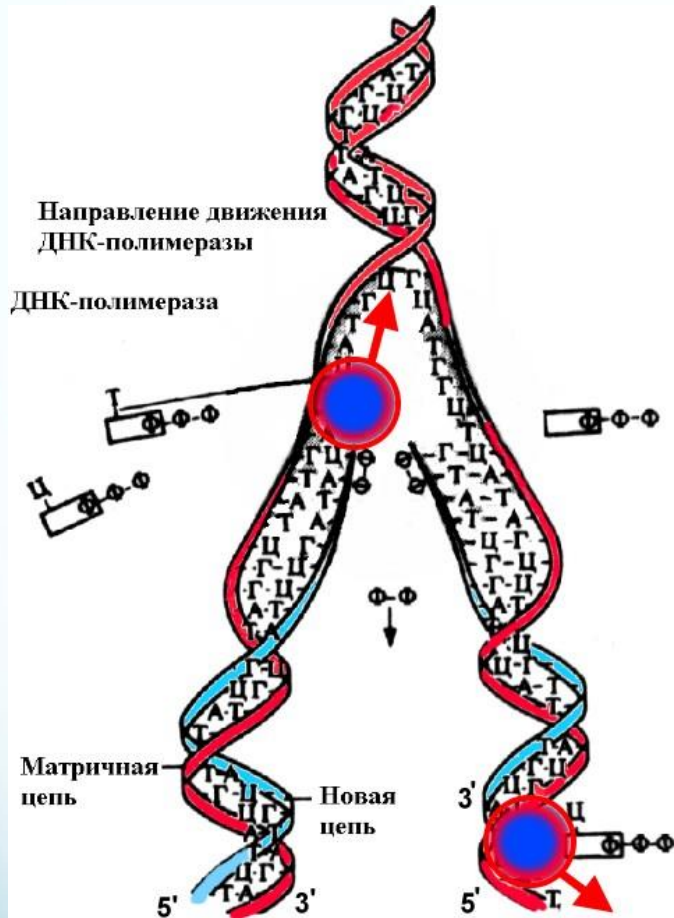


Упрощенная (плоскостная)



Объемная (трехмерная)

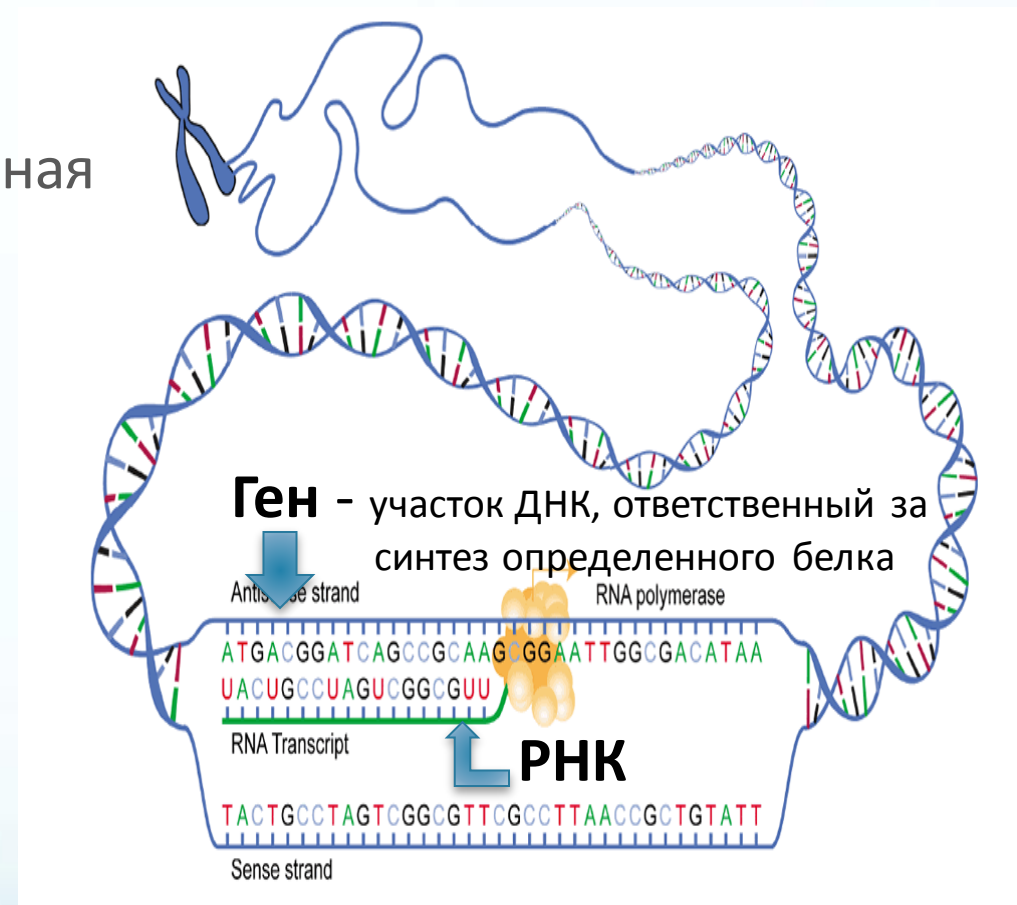
Механизм копирования ДНК



Репликация (удвоение)
Деление клетки

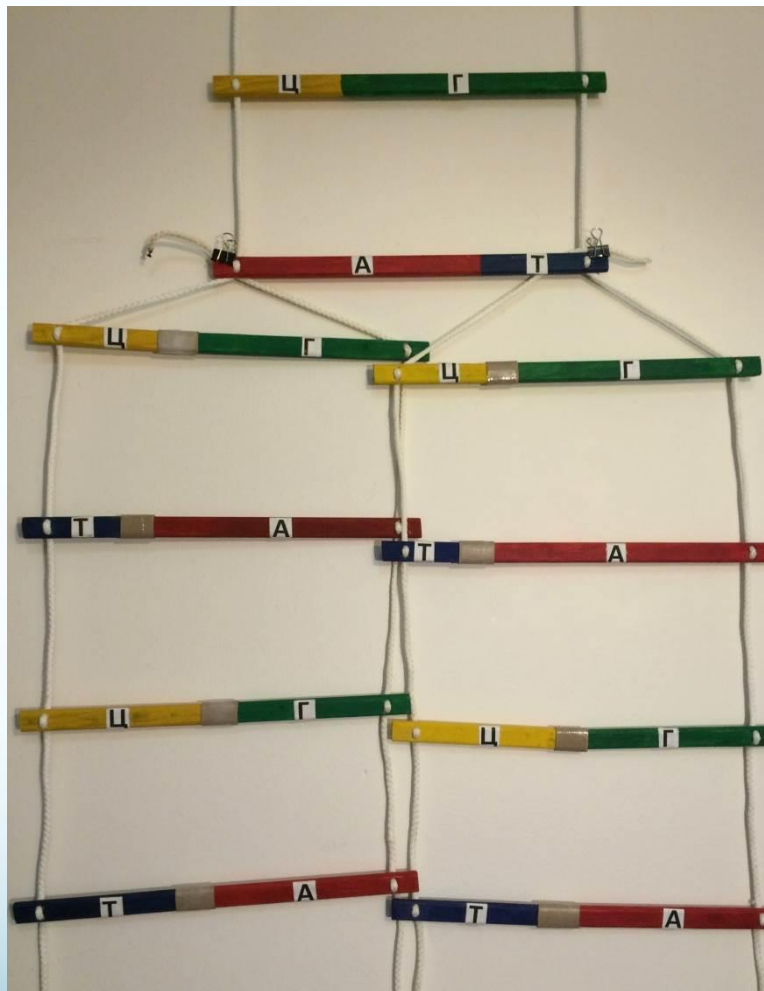
Синтез белка – центральная догма молекулярной биологии:

ДНК
↓
РНК
↓
Белок



Транскрипция (переписывание,
копирование)
Синтез белка

Процесс репликации на модели ДНК



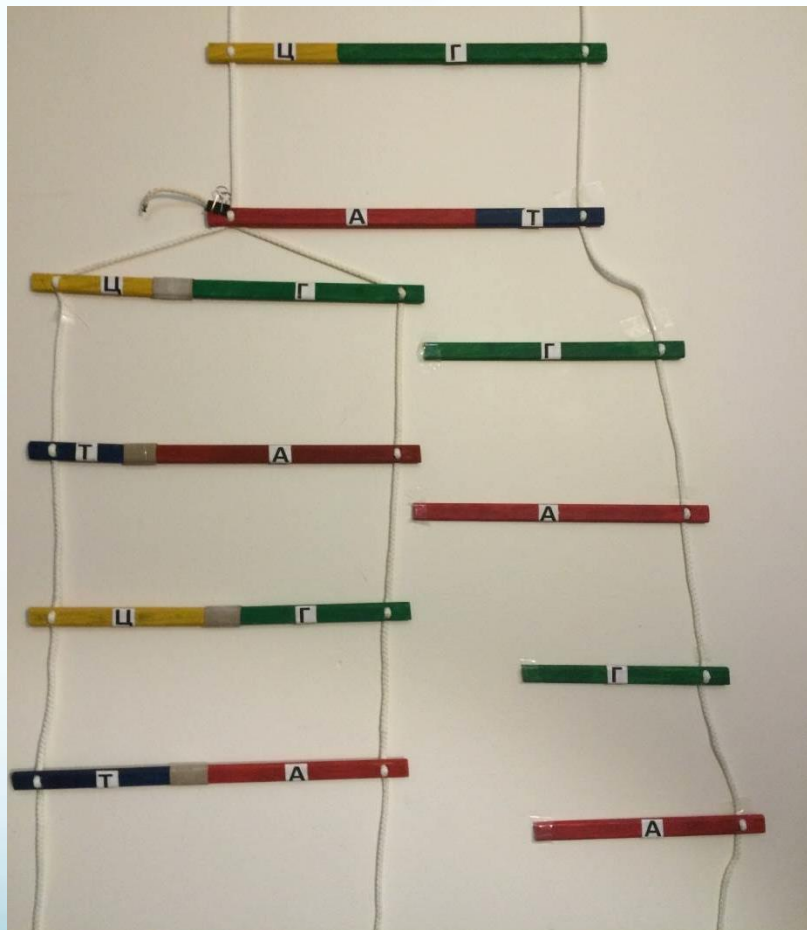
Удвоение



Мутация

Нарушено правило комплементарности

Процесс транскрипции на модели ДНК

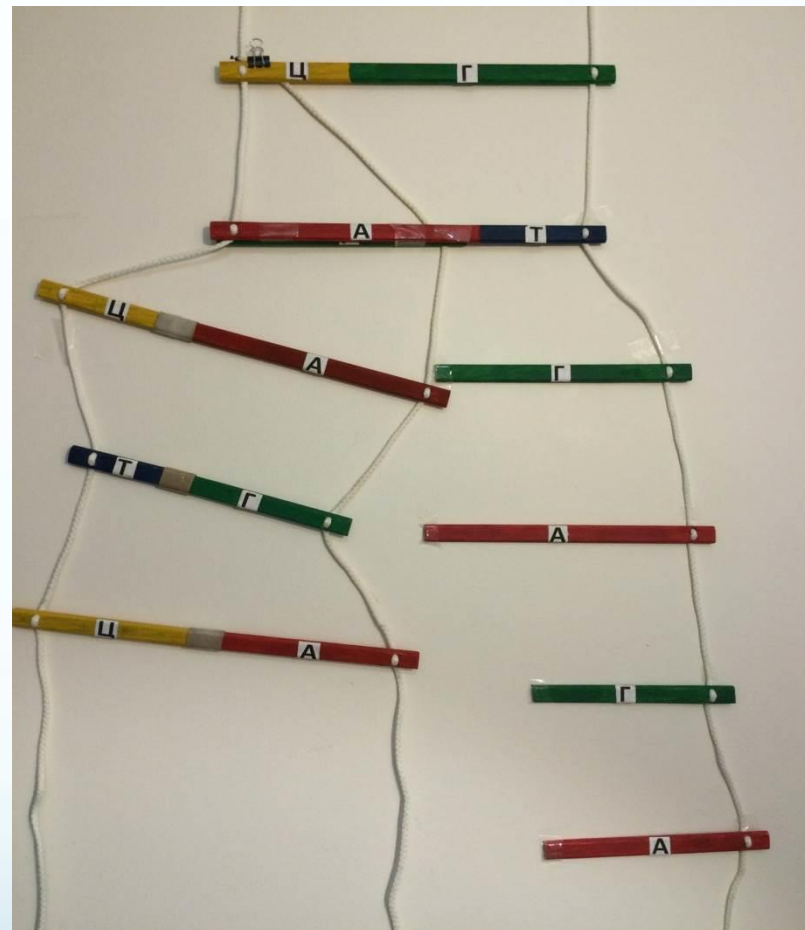


Ген



РНК

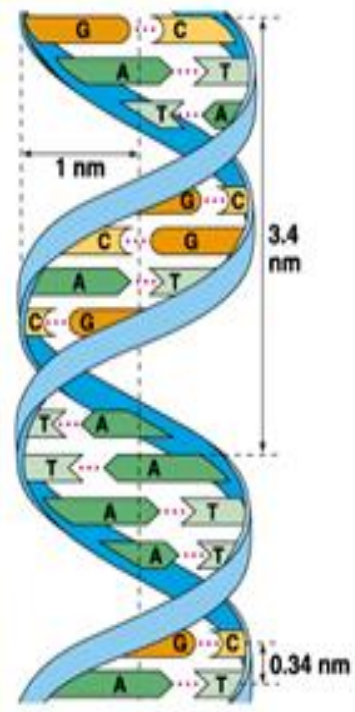
Копирование



Мутация

Нарушено правило комплементарности

Модель ДНК



Практически **Дж.Уотсон** и **Ф.Крик** раскрыли химическую структуру гена.

ДНК обеспечивает хранение, реализацию и передачу наследственной информации. Содержится в **ядре**, **митохондриях** и **пластидах**.



**Трехмерная модель
пространственного строения
молекулы ДНК. Музей науки, Лондон**

Оригинал письма Д.Уотсона и Ф.Крика редактору журнала «Nature»

No. 4356 April 25, 1953

NATURE

737

equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

¹ Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, **40**, 149 (1926).

² Longuet-Higgins, M. S., *Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Supp.*, **5**, 285 (1949).

³ Von Arx, W. S., Woods Hole Papers in Phys. Oceanog. Meteor., **11** (3) (1950).

⁴ Ekman, V. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, **2** (11) (1905).

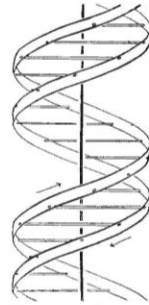
MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey¹. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three inter-twined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis.

We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate di-ester groups joining β -D-deoxy-ribofuranose residues with 3',5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furlberg's² model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furlberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There

is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given, then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally^{3,4} that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribbose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data^{5,6} on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material. Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donohue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at

Краткое изложение письма редактору журнала «Nature»

- Мы хотели бы предложить структуру для дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эта структура имеет новые функции, которые представляют значительный биологический интерес.
- Структура ДНК уже была предложена Лайнусом Полингом. Его модель состоит из трех скрученных цепей. По нашему мнению, эта структура неудовлетворительна.
- Мы желаем предложить радикально отличающуюся структуру. Эта структура имеет две спиральные цепи, каждая из которых обмотана вокруг одной и той же оси.
- Новой особенностью структуры является то, каким образом две цепи удерживаются вместе с помощью пуриновых и пиримидиновых оснований. Было установлено, что только определенные пары оснований могут связываться друг с другом. Эти пары: аденин (пуриновый) с тиминем (пиримидиновым), а гуанин (пуриновый) с цитозином (пиримидиновым). Было обнаружено экспериментально, что отношение аденина к тимину, и гуанина к цитозину всегда очень близко к единице для ДНК.
- $A/T=1$ и $G/C=1$ или $A=T$ и $G=C$
- Не ускользнуло от нашего внимания, что конкретные связи указывают на возможный механизм копирования для генетического материала.

Гарвардский Университет, 1956-1976

- 1956 – старший преподаватель
- 1958 – адъюнкт-профессор
- 1961 – профессор
- Задача – поднять отделение биологии Гарварда на уровень, сравнимый с уровнем отделений Калтеха и MIT:
 1. Эксперимент Мезельсона-Сталя – подтверждена репликация в 1958
 2. М.Ниренберг – расшифрован генетический код в 1961
- Работы этих ученых подтвердили справедливость структуры ДНК, на которой базируется вся современная молекулярная биология
- 18 октября 1962 года – Нобелевская премия по физиологии и медицине (Д.Уотсон, Ф.Крик, М.Уилкинс)
- 1968 год – директор лаборатории в Колд-Спринг-Харбор



Д. Уотсон - «Двойная спираль»

- «Двойная спираль» - автобиографическая повесть, в которой Уотсон подробно рассказывает о том, как он и его соавторы пришли к этому открытию, знакомит читателя с «кухней» большой науки.
- «Двойная спираль» опубликована в феврале 1968 г., на русском - в 1969 г.
- Это самая известная научно-популярная книга в истории жанра. Она принесла Джеймсу Уотсону не меньшую известность, чем его гениальное открытие. Прошли десятилетия, а научное достижение Уотсона и его коллег не только не утратило актуальности, но и помогает совершать все новые и новые прорывы. Ведь теперь ученые всерьез рассуждают о клонировании и лечении заболеваний на генном уровне. Разве такое было бы возможно без Уотсона, Крика и Уилкинса?
- Читается повесть, как детективный роман. Оторваться – невозможно!

Лаборатория Колд-Спринг Харбор (Нью-Йорк) 1968-2007

- Одно из ведущих научных учреждений мира
- Д.Уотсон – исполнительный директор 1968-2003
- Почетный ректор 2003-2007
- Направления исследований:
 1. Онкологические заболевания
 2. Генетические основы психических заболеваний



Геном человека

- Согласно центральной догме молекулярной биологии, основная программа химических процессов, происходящих в любом организме (в том числе, в организме человека), записана в последовательности пар оснований молекулы ДНК (нуклеотидов). Если известна последовательность пар оснований, то она расскажет все о химических реакциях и наследственной информации данного вида.
- В 1986 году группа ученых в США начала работу над проектом, позднее названным «Геном человека».
- Официально проект начался в 1990 году под руководством Джеймса Уотсона. На эту работу Конгресс США выделил 3 миллиарда долларов на 15 лет.
- Целью этого международного научно-исследовательского проекта было определение последовательности нуклеотидов (пар оснований), которые составляют ДНК, и идентификация 20—25 тыс. генов в человеческом геноме.
- 26 июня 2000 года на пресс-конференции было торжественно объявлено, что в результате многолетних усилий большого числа ученых и огромного финансирования закончена расшифровка генома человека (точнее, определена полная структура ДНК). Так был успешно реализован, не имеющий аналогов по масштабам, Проект века.

Презентация книги Д.Уотсона «Избегайте занудства»

Лондон. Октябрь 2007

Из Британского журнала «Sunday Time» от 14 октября 2007 года:

- в русском переводе: Он (Уотсон) говорит, что «глубоко удручен по поводу перспектив Африки», потому что «вся наша социальная политика исходит из того, что их интеллект не отличается от нашего, в то время как все исследования говорят, что на самом деле это не так, и я знаю, что к этой «больной» теме будет непросто обращаться». Он хотел бы надеяться, что все люди равны, но сам возражает на это, говоря, что «те, кому приходилось иметь дело с чернокожими работниками, убеждаются, что это неправда». Он говорит, что не должно быть дискриминации на основании цвета кожи, потому что «среди цветных есть немало очень одаренных людей, но не продвигайте их, если они не преуспели на базовом уровне». Он пишет, что «у нас нет твердых оснований ожидать, чтобы оказалось, что интеллектуальные способности людей, разделенных географически в процессе эволюции, развились совершенно одинаковыми. Нашего желания наделить всех равными возможностями разума как каким-то всеобщим наследием человечества недостаточно для того, чтобы это так и было».
- 25 октября 2007 года Дж. Уотсон был вынужден уйти в отставку с почетной должности ректора лаборатории Колд Спринг Харбор (штат Нью-Йорк).

Нобелевская медаль

- 4 декабря 2014 года Д. Уотсон продал свою Нобелевскую медаль на аукционе за 4.8 миллиона долларов.
- Ученый заявил, что решил продать свою награду из-за того, что подвергся остракизму (гонению и презрению) в научном сообществе. «Я чувствовал себя недочеловеком».
- После увольнения с поста руководителя лаборатории Колд-Спринг Харбор, Д.Уотсона выкинули за борт компаний, где он работал, перестали приглашать читать лекции, что плачевно отразилось на доходах учёного.

