

确立 DNA 双螺旋结构模型过程的启示 ——纪念华生、克里克的论文发表 50 周年

庚镇城

(复旦大学遗传学研究所,教授、博士生导师 上海 200433)

1953 年 4 月 25 日在生命科学的发展历史上是一个非常具有意义的日子。这一天出版的英国《自然》杂志上刊登了由美国年轻的分子生物学家华生 (James Dewey Watson, 1928—) 和英国物理学家克里克 (Francis Harry Compton Crick, 1916—) 共同撰写的一篇不足 1 000 个词的小论文,题目是“核酸的分子结构”(MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS),副标题为“脱氧核糖核酸的结构”。他们俩在这篇论文中提出了今天已广为人知的脱氧核糖核酸 (Deoxyribonucleic Acid, 简称 DNA) 结构的双螺旋模型,由于这个模型合理地阐明了遗传物质——基因的特征,因而一发表便受到西方学术界的热烈喝彩。这篇论文的发表标志着经典生物学迈进到一个崭新的发展阶段——分子生物学阶段。从此之后,分子生物学特别是分子遗传学便以排山倒海、一泻千里之势向前进展。

半个世纪以来,遗传学家们正是在华生、克里克的 DNA 双螺旋模型的基础上,逐步搞清了遗传物质 DNA 和核糖核酸 (Ribonucleic Acid 简称 RNA) 在生命体内复制、转录和翻译的基本过程以及它们调控生命体诸多生理功能的机理,从而形成了今日异彩纷呈的生命科学和生物工程技术。1989 年启动的其伟大意义可与阿波罗登月计划相媲美的人类基因组计划也在 2003 年上半年圆满完成,构成人类基因组的约 31.8 亿对碱基的序列被完全搞清楚。其巨大的理论意义和应用前景,眼下还难以作出充分的预计与估量,但生命科学将跃进到一个新的台阶,则是毫无疑问的。

一、摩尔根学派与基因

科学上的任何重大成就都是经过一代或几代科学家艰苦探索的结果。DNA 双螺旋模型的确立也同样如此,是诸多遗传学家、生物化学家、物理学家历经了近 90 年苦苦求索所得到的成果,最后又与华生和克里克的睿智、努力相结合才完成了此伟业。1900 年欧洲的 3 位学者:荷兰的植物生理学家、遗传学家底弗里斯 (Hugo de Vries, 1848—1935)、德国的植物遗传学家柯伦斯 (Carl Correns, 1864—1932) 和奥地利的植物遗传学家丘马克 (Erich von Tschermak, 1871—1962) 分别独立地重新发现了被埋没长达 35 年之久的孟德尔遗传法则,从此,遗传科学诞生并蓬蓬勃勃地发展起来。1909 年

丹麦的植物生理学家、遗传学家约翰森 (Wilhelm Ludvig Johannsen, 1857—1927) 将孟德尔首倡的遗传因子定名为基因。

孟德尔遗传法则再发现之后,首先试图把遗传因子和染色体联系起来的学者是美国细胞学家萨顿 (Walter Stanborough Sutton, 1877—1916)。萨顿在研究减数分裂过程中观察到同源染色体在分裂的前期进行配对、在分裂的后期发生分离的现象。他认为染色体在减数分裂过程中的行为与孟德尔遗传法则有对应、并行关系 (1902)。萨顿的推论表明了细胞学与遗传学相结合的开端。

在 20 世纪初叶,对于孟德尔学说和萨顿的上述假说,起初加以强烈反对的是美国遗传学家托马斯·摩尔根 (Thomas Hunt Morgan, 1866—1945)。但具有讽刺意味的是,后来也正是他建立起了染色体遗传理论,对遗传学的发展做出了巨大贡献,并由此获得了 1933 年的诺贝尔生理医学奖。

摩尔根从 1910 年起以双翅目小昆虫——黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 为材料开始遗传学研究。他和他的 3 位优异超群的学生布里奇斯 (Calvin Blackman Bridges, 1889—1938)、斯特德文特 (Alfred Henry Sturtevant, 1891—1970) 和缪勒 (Hermann Joseph Muller, 1890—1967) 经过 20 余年的努力,完成了一系列重要的研究,奠定了细胞遗传学的基础。他们通过实验证明了染色体是基因载体,基因以连锁群方式存在,同时又有交换发生。根据同一连锁群内不同基因之间的交换值,证明基因在染色体上呈直线排列。他们绘制出基因的遗传学地图和细胞学图。摩尔根与其弟子之间的紧密合作和所取得的光辉业绩形成了赫赫有名的摩尔根学派。

上个世纪 30 年代末 40 年代初,遗传学发展到了令人惊异的地步,君临整个生物学界。但是基因的化学实体为何这一问题,却仍然迷茫在“蛋白质论”的偏见之中。

二、对核酸认识的曲折历程

19 世纪后半叶,细胞学和组织学迅速发展起来,细胞核的重要性越发受到重视,探究细胞核的化学组成成为学界的重要课题。瑞士有名的胚胎学家和组织学家、曾任巴塞尔大学的解剖学和生理学教授的威廉希斯 (Wilhelm His, 1831—1964) 曾指出:“说到底组织发生的问题,一定要在化学基础上加

以解决。”他劝告他的外甥——当时在巴塞尔学医的年轻的米歇尔(Friedrich Mescher, 1844—1895)转攻细胞化学。米歇尔听从了舅父的劝告,在1868年到德国蒂宾根大学去留学,师从于生物化学的创始人之一霍佩—赛勒(Ernst Felix Immanuel Hoppe-Seyler, 1825—1895)教授,开始从事细胞核的化学组成的研究。动物细胞中白细胞是最单纯的,故米歇尔选取白细胞作为材料。他将患者绷带上的脓(含大量白细胞)洗落下来进行分析。到1869年夏天,米歇尔发现了一种新的含有氮、磷成分并有别于所有已知的有机物的物质,因为它来自于细胞核,故米歇尔给它起名为核素(nuclein)。霍佩—赛勒也认为核素是一种新的物质,但他是一个治学严谨的人,研究室成员的论文一定要经过他本人或研究室的其他人的验证之后才可发表。所以米歇尔的论文正式发表已是1871年的事情了。除脓细胞外,米歇尔在鲑鱼精子、有核的红血球、酵母和肝脏等组织中也发现有核素的存在。由于核素中含有多量的磷,因而他认为核素是细胞中的“磷的仓库”。米歇尔虽然将毕生的精力奉献于核素的研究上,但可惜的是,他始终未认识到核素是构成遗传和生命现象的基本物质。

1880年,霍佩—赛勒的另一个弟子、德国生理化学家科塞尔(Albrecht Kossel, 1853—1927)成功地搞清了核素的物质成分。科塞尔从核素中分离出一种特别的有机碱成分——黄嘌呤(Xanthine, 后来知道系碱基的一种),方知核素是一种复杂的复合物,其中包括蛋白质和与其有本质不同的物质。其后10余年中,科塞尔研究组经过深入研究,在核素中发现有两类碱基:嘌呤碱基和嘧啶碱基。嘌呤碱基又分腺嘌呤(Adenine, 简称A)和鸟嘌呤(Guanine, 简称G);嘧啶碱基又分胸腺嘧啶(Thymine, 简称T)、胞嘧啶(Cytosine, 简称C)和尿嘧啶(Uracil, 简称U, 仅存在于RNA中)。科塞尔等人的研究结果陆续发表在1888年到1903年间的论文中。由于探明了核素是碱基、磷酸和蛋白质的复合物,故德国组织学家奥尔特曼(Richard Altmann, 1852—1900)于1899年将核素中含有碱基和磷酸的物质称之为核酸(nucleic acid)。从此,核素一词便不再被使用了。科塞尔还对鱼精蛋白做了相当深入的研究,从中发现一种新的氨基酸,名为组氨酸。由于他在核酸和蛋白质研究中的卓越贡献,1910年荣获了诺贝尔生理医学奖。

进入20世纪以后,人们在核酸中发现还含有糖的成分。出生于俄国的美国化学家莱文(phoebeus Aron Theodore Levene, 1869—1940)1909年报告在酵母的核酸中发现了具有5个碳原子的糖(D—核糖),这个糖与磷酸、碱基相结合。含有这种核糖的核酸,称之为核糖核酸(RNA)。莱文在发现了RNA之后的20年即1929年,又在动物的胸腺中抽取出另一类核酸,它含有的不是核糖,而是脱氧核糖。称之为脱氧核糖核酸(DNA)。由于RNA最早是从植物如酵母、小麦胚芽等材料中分离出来的,而DNA则首先是从动物的组织中分离出来的,故而在很长一段时期里人们错误地认为RNA是植物核酸, DNA是动物核酸。从1869年发现核素到1929年分离出DNA,经历了整整60年的漫长岁月。

总括言之,核酸研究所以进展如此迟缓,是由

于人们对核酸在生命活动中的重要性缺少认识。而具体来说,则有以下3个原因。

第一,长期以来人们对核酸分子的大小和组成没有正确的认识。20世纪初以莱文为代表的早期核酸研究者们,是用很强的酸来提取核酸的,核酸受到分解而低分子化。故而莱文等人认为核酸的分子量不大,在1500左右。另一方面,碱基的定量法也不正确,误认核酸中的4种碱基的比例总是为1:1:1:1。于是,莱文提出“4核苷酸假说”。这个假说主张核酸分子是A、T、G、C 4种核苷酸的结合物。根据这个假说计算出来的核酸分子量为1357,与1500相近。长期以来,人们一直相信这个假说。这对核酸的研究来说,是个莫大的不幸。核酸被误认为是小分子且各碱基在量比上没有差别,自然它就不配成为含有巨大信息量的遗传物质,从而人们就放松了对它的研究。

实际上核酸的分子量极其巨大。但是这一正确认识直到1938年才获得。世界上有3个研究组——瑞典的生物化学家、细胞学家卡斯佩松(Torbjorn Oskar Caspersson, 1910—)及其老师哈马尔斯坦(E. Hammarsten)用流动复折射的物理化学方法,英国结晶学家、生物物理学家阿斯特伯里(William Thomas Astbury, 1898—1961)和贝尔(F. O. Bell)用X光衍射的方法,莱文及其合作者施米特(G. Schmidt)用超离心技术的方法——分别对DNA进行了深入的研究,同在1938年发表论文证明DNA是巨大分子,其分子量可大到50万到100万这样令人惊异的程度,远比蛋白质的分子量要大。

第二,所有生物的遗传物质的化学本质理应是同一的。可是长期以来人们错误地认为DNA为动物核酸, RNA为植物核酸。这样,核酸就不配充当遗传物质,因而也严重阻碍了核酸研究的进展。其实早在1894年哈马尔斯坦就报告在胰腺中发现了RNA。此外,也有人在鸡胚、脾脏、肝脏中发现有RNA。1924年福尔根(R. Feulgen)在植物中也发现有DNA存在。可是这些报道未受到当时学界的重视。直到40年代前后,研究家们才确定不论在动物细胞还是植物细胞中都有DNA和RNA两种核酸分子存在,且发现核酸不单存在于细胞核中,亦存在于细胞质中。

第三,认为核酸没有营养价值。核酸完全无需从体外摄取这一点,早在米歇尔研究鲑鱼时就了解了。米歇尔看到鲑鱼在淡水中生活的8~10个月期间,尽管完全不进食,但性器官照样长大,核素也随之增加。后来的研究均表明核酸对生物体来说虽然是不可缺少的重要物质,但是却无需从外界摄取。因此,核酸作为研究对象来说,与必须从外界摄取的物质相比,很难得到清晰的结果,这也是阻碍核酸研究进步的原因。

上个世纪40年代末到50年代初,由于纸层析法、离子交换树脂柱层析法、电泳和紫外线吸收法等分析、定量技术的相继出现,研究者们发现从高等生物到细菌的不同生物,其DNA、RNA中的核苷酸量比是不同的,过去那种认为4种碱基之比总为1的“4核苷酸假说”便被完全否定了。

由于阻碍核酸研究进展的原因被排除,核酸的研究便进入到迅速发展的时期。

三、基因的化学本质是 DNA 终被确认

直接证实基因本质是 DNA 的研究,当首推美国著名细菌学家艾弗里(Oswald Theodore Avery,1877—1955)关于细菌性状转化现象所进行的实验。肺炎曾是 20 世纪前半叶造成美国人死亡的第一号疾病。引起肺叶性肺炎的病原体是肺炎双球菌(Diplococcus pneumonia)。英国的细菌学家格里菲斯(Frederick Giffith,1881—1941)曾花费很长时期致力于肺炎双球菌的研究。他在 1923 年发现肺炎双球菌有 S 型和 R 型。S 型是指菌落为光滑型菌落(Smooth colony),R 型指菌落为粗糙型菌落(Rough colony)。S 型为病原性类型,其双球菌由多糖成分组成的荚膜所包围,故菌落表现光滑;荚膜的作用在于抵抗宿主的食菌作用,故为有毒类型。R 型为非病原性类型,其双球菌外边没有荚膜包围,故菌落表现粗糙;由于没有荚膜保护,故其毒性为食菌作用所破坏。S 型和 R 型在免疫学上又可细分为 S₁ 型、S₂ 型、S₃ 型;R₁ 型、R₂ 型、R₃ 型。

格里菲斯将非毒的 R 型(R₁ 型)活菌和用热杀死的病原性的 S 型(S₂ 型)死菌混合到一起,注射到老鼠体内,老鼠会染上肺炎而死亡。从该老鼠体内抽出血液进行检查,发现不是 R₁ 型细菌,而是 S₂ 型的病原性活菌。格里菲斯的这项研究结果发表在 1928 年英国的《卫生学杂志》上。被热杀死了的 S 型细菌当然是不会复活的。这个实验只能说明决定 S 型性状的物质在 S 型菌死后还保持着活力,而且该物质转移到了活着的 R 型细菌中并使之转变成病原性的 S 型菌。这种 S 型菌在老鼠体内继续繁殖,致使老鼠患上肺炎而死亡。格里菲斯发现的这种现象被科学家称之为转化(transformation)。导致转化现象发生的物质显然是遗传物质即基因。格里菲斯偶然发现的这一现象是科学史上的一个非常重要的事件。但格里菲斯生前却未认识到这一点。

“机遇只垂青于有头脑准备的人。”(路易士·巴斯德语)。肺炎双球菌的转化现象引起了在细菌学、免疫学方面有很深造诣和很大建树的艾弗里的重视。从 1935 年起艾弗里和他的同事麦克劳德(C. M. Macleod)、麦卡蒂(M. D. McCarty)开始对使细菌型特征转化的物质的化学本质进行研究。他们运用化学分馏(fractionation)方法将用热杀死了的 S 型细菌的组成成分——多糖类(组成细菌的荚膜)、蛋白质和 DNA——分离开来,而后将它们分别与活的 R 型菌混合,注射到老鼠的体内,然后确定是哪种物质具有转化的本领。研究结果表明不是多糖类,也不是蛋白质,而是 DNA。据艾弗里的传记说,他在很早以前就有一种直感认为遗传物质是 DNA,通过实验证实他的直感竟用了 10 来年的功夫。

艾弗里与其合作者在 1943 年 11 月将这项研究论文投给美国《实验医学杂志》,第二年发表。艾弗里的研究,精确地证明了遗传物质即基因的化学本质是 DNA,是一个非常伟大的发现。遗憾的是,艾弗里的这个结论却没有得到当时学术界的认同。这主要是因为 40 年代的权威学者们仍固执地相信基因的化学本质为蛋白质。

1950 年是孟德尔遗传法则再发现的 50 周年,在美国召开了纪念会。根据邓恩(L. C. Dunn)编辑的该纪念会的记录——《20 世纪的遗传学》一书的资料,在会有 26 名遗传学家作了报告。其中谈到艾弗里这项工作的只有一个人,是艾弗里在洛克菲勒研究所的同事,美国著名生物化学家米爾斯基(Alfred Ezra Mirsky,1900—1974)。但米爾斯基的发言不是赞扬艾弗里的发现,而是对艾弗里的性状转化物质为 DNA 的结论提出质疑,认为在艾弗里提取出的 DNA 中可能混有微量蛋白质。在生物学史上第一个明确主张生命的本质是基因的学者、美国著名的遗传学家繆勒也参加了这个讨论会,并且是了解艾弗里的工作的,可是由于他当时也赞同基因的化学本质为蛋白质的观点,因而在大会的发言中只字未提艾弗里的发现。在讲演后的讨论会上,繆勒在提到基因和 DNA 的关系时说:“基因的化学结构与作为基因特性的自我复制的功能之间还未建立起联系。”言下之意,由于 DNA 还不能说明基因的自我复制问题,故艾弗里的结论不能接受。分子遗传学的奠基人德尔布吕克(Max Delbruck,1906—1981)、卢里亚(Salvador Edward Luria,1912—1997)、赫尔希(Alfred Day Hershey,1908—1999)等也为同样的偏见所阻碍,而未能及早认识艾弗里的发现的重大意义。艾弗里本人又是一个非常稳重、谨慎的学者,对自己的成就从不做宣传,更谈不上张扬。美国著名微生物学家杜博斯(Rene Jule Dubos,1901—1982)写了艾弗里的传记《教授、研究所和 DNA》(《The Professor, The Institute, And DNA》,1976)一书,详细地叙述了艾弗里的生平、学术成就及其严谨的性格,并清楚地说明了艾弗里的发现为什么未被当时学界认同的原因。

学界最终承认基因的本质是 DNA 一事则是在艾弗里论文发表后的 8 年。噬菌体(phage)是以细菌为寄主的病毒。噬菌体感染细菌后会增殖出许多与原来一模一样的噬菌体。这显然是噬菌体的基因在起作用。噬菌体感染细菌时,并非整个噬菌体都钻进细菌体内,进入到细菌细胞里去的只是噬菌体的内容物,而噬菌体的外壳则留在细菌体外。噬菌体的内容物为 DNA,而外壳由蛋白质构成。上世纪 40 年代末放射性同位素标记技术发达起来了。1951 年赫尔希和他的女助手蔡斯(M. Chase)进行了用 T₂ 噬菌体感染大肠杆菌(E. coli)的实验。蛋白质中含有硫(S),而不含有磷(P);DNA 则相反,含有磷,而不含有硫。赫尔希等用放射性同位素³⁵S 和³²P 分别标记 T₂ 噬菌体的蛋白质和 DNA,然后感染大肠杆菌,经过搅拌、离心、检测放射活性和继续培养等步骤,得到的实验结果表明噬菌体的内容物——DNA 是携带遗传信息的物质即基因,而非蛋白质。赫尔希和蔡斯报告这项研究成果的论文发表在 1952 年美国的《普通生理学杂志》上。论文一发表就博得学界的热烈喝彩,基因的化学本质为 DNA 的结论也立刻被接纳。赫尔希与德尔布吕克、卢里亚一道荣获了 1969 年的诺贝尔生理医学奖。

有的学者评论,艾弗里的发现比赫尔希早 8 年,从实验的严密程度来看甚至优于赫尔希。诺贝尔奖为什么未授予艾弗里呢?在舒克(H. Schuck)等人著的《诺贝尔其人及其奖金》一书中谈到了这个

问题。舒克说:综合艾弗里在 30 年代后半期在免疫学领域中所获得的优异成绩和关于肺炎双球菌性状转化的研究成果,诺贝尔奖金评审委员会当年确曾考虑过艾弗里,但由于两个原因使艾弗里与此殊荣擦肩而过,一个原因是当时的权威学者们仍认为遗传物质是蛋白质,而非 DNA;另一个原因是艾弗里不善于宣扬自己,在学术界知名度不高,缺乏“红人”效应,因而未被提名。在基因的化学本质是 DNA 的观点被学术界广泛认同之后,人们承认了艾弗里的伟大贡献。艾弗里本是有资格获得诺贝尔奖的,但他已于 1955 年 2 月因肝癌逝世;而诺贝尔奖是不授予故人的。

由于艾弗里和赫尔希的先后发现,长期束缚人们思想的基因的化学本质为蛋白质的偏见被彻底推翻了,DNA 的重要性也立时凸现出来。

四、X 光衍射对查明 DNA 结构功不可没

X 光衍射方法对于解析结晶结构、原子在分子中如何排列是一个非常有效的手段。对查明 DNA 也发挥了重大作用。最早用 X 光衍射方法摄下第一张 DNA 结构照片的是前边提到过的阿斯特伯利在 30 年代后半期完成的。由于当时提取 DNA 样品的技术不过关,拍下来的照片不够清晰,可是它作为这方面研究的开端是弥足珍贵的。1938 年冷泉港讨论会的主题是关于蛋白质的结构。阿斯特伯利在会上报告了用 X 光衍射方法解析蛋白质结构的研究结果,在报告的末尾,他讲了 X 光衍射对核酸结构的研究。其后,一些学者如贝尔纳(John Desmond Bernal, 1901—1971)研究室的弗伯格(S. V. Furberg)、英国著名的生物化学家托德(Alexander Robertus Todd 1907—, 1957 年获得诺贝尔化学奖)及古兰德(J. M. Gulland)等,在解析 DNA 结构方面都做了很重要的工作。

尤其值得提出的是威尔金斯和富兰克林。英国物理学家威尔金斯(Maurice Hugh Frederick Wilkins, 1916—)在“二战”中曾参与美国曼哈顿计划从事原子弹的研制工作。战后脱离核物理学领域,在伦敦金斯学院(King's College)开始用 X 衍射研究 DNA 的结构。他和他的同事戈斯林(R. Gosling)一起开始观察 DNA 的纤维结晶的图形。此前戈斯林是用 X 光衍射方法研究羊的精子头部结构的。就在这个时候即 1951 年年初,金斯学院的兰德尔(J. T. Randall)教授为开展 X 光衍射在生物学上的研究,将熟练掌握 X 光衍射技术的富兰克林(Rosalind Elsie Franklin, 1920—1958)女士招聘进来。她是英国有着犹太人血统的 X 光结晶学者。兰德尔规定富兰克林“指导戈斯林对 DNA 纤维进行系统的研究。”威尔金斯委托戈斯林拍摄 DNA 纤维的 X 光衍射照片,结果拍出了清楚地显示为 A 型 DNA 结晶的照片。富兰克林在其中大概也发挥了很大的作用。威尔金斯将这项研究成果发表在 1951 年 5 月在意大利那波利召开的关于生物高分子结构的会议上。华生参加了那次会议,在听了威尔金斯的报告和看到那张 DNA X 光衍射照片后,便下决心离开哥本哈根到英国去,专心致志地从事 DNA 结构的研究。因而,科学

史家认为那张照片是具有很大历史意义的一张照片,可以说它是分子遗传学的催生剂。之后,富兰克林和戈斯林不断拍摄出愈发清晰的 DNA 的 X 光衍射照片,并且搞清了由于含水量的多寡, DNA 有 A 格子型(A 型)和 B 格子型(B 型)之分。X 光衍射对于搞清 DNA 的结构起了非常大的作用。故而威尔金斯在 1962 年与华生、克里克一起荣获了诺贝尔生理学奖。

富兰克林是位非常杰出的物理化学家和结晶学家,在 DNA 的 X 光衍射的研究中做出了头等贡献。是她搞清 DNA 分子有 A 型、B 型之分,并且拍下清晰度非常高的照片。克卢格(A. Klug)在“罗莎琳德·富兰克林和 DNA 结构的发现”一文中说,“从富兰克林本人的笔记来看,很清楚她已想到 DNA 的 B 型结构是螺旋形的,只是对 DNA 的 A 型她认为有其它的可能性。”如果她暂且搁置一下对 A 型的研究,将精力放到 B 型上去,则很有可能是她首先弄清 DNA 结构的,因为她当时“只需要一点点的修正”即可。她与荣誉失之交臂。而更不幸的是她英年早逝。1958 年 4 月 16 日癌症夺走了她年轻的生命。她在这个世界上只度过了 37 个春秋。纽约时报在报道她逝世的消息时,称赞她为“出类拔萃的先驱者之一”。在《罗莎琳德·富兰克林和 DNA》(《Rosalina Franklin and DNA》, 1975)一书中,作者安内·塞尔(Anne Sayre)详细地述说了富兰克林的家世、生平、学术成就和在 DNA 结构研究中的贡献,并为她没拿到诺贝尔奖而抱憾。塞尔说,如果她能活到 1962 年,她是有资格争取得诺贝尔奖的,那么诺贝尔奖金评审委员可能会面临难以应对的尴尬局面:诺贝尔奖金最多由 3 个人分享,要么给富兰克林,不给威尔金斯;要么只给华生或克里克两人中的一个人。塞尔在书中还抱怨,有些学者未能公平地对待这段历史。克里克与威尔金斯是要好的朋友,而富兰克林与威尔金斯关系不睦,由此富兰克林对于正在剑桥卡文迪许实验室热衷于 DNA 研究的年轻人华生和克里克也缺乏好感,也未把他们俩的造诣看在眼里,认为他们还很嫩。尽管富兰克林才高性傲,与威尔金斯、华生、克里克多有芥蒂,但她对于 DNA 结构的阐明是功不可没的。

五、华生、克里克踏上科学成功之路

1951 年 5 月那波利会议是使华生改变学术方向并踏上成功之路的起点。华生 1947 年从芝加哥大学毕业,毕业后考入印第安纳大学。印第安纳大学和加州理工学院一样是遗传学非常驰名的大学。前一年刚获得诺贝尔奖的缪勒教授当时就在那里执教。华生师从于来自意大利的噬菌体专家卢里亚教授。华生从卢里亚那里学到了许多关于遗传学和 DNA 的知识。华生说:“能与卢里亚一起进行研究是我的幸运”,并且通过卢里亚结识了德尔布吕克。1950 年华生取得博士学位。因为卢里亚和德尔布吕克均是欧洲人,他们认为他们的学生应该到欧洲去留学,于是送华生到哥本哈根去进修生物化学,预定期限为 1 年。可是过了半年左右,1951 年 5 月那波利会议使华生下决心开始研究 DNA 的结构。为

此，他到结构学派大本营——剑桥卡文迪许实验室以求掌握结构学派的理论与实验技术。在那里他又有幸与志同道合的克里克相会，两人携手合作，经过近两年的奋斗，在1953年2月下旬取得了继达尔文进化理论、孟德尔摩尔根遗传理论之后的最伟大的成就。

克里克1938年从伦敦大学毕业，被认为是“充满独创力的有能力的物理学家”。“二战”中他曾参与雷达的研究。战后他在听了泡林关于蛋白质 α 螺旋结构的讲演，尤其是读了薛定谔的《生命是什么》一书之后，决心转向研究生物学。首先接的课题是关于细胞中磁化粒子的运动问题，但他对此并无兴趣。经过1947到1949两年间对剑桥的观察，他对X光衍射研究蛋白质发生了兴趣。于是他决定转到卡文迪许实验室，在大权威劳伦斯·布雷格（William Lawrence Bragg, 1890—1971）的身旁学习结晶物理学。威廉·劳伦斯·布雷格是威廉·亨利布雷格（William Henry Bragg, 1862—1942）的儿子。他们父子俩奠定了英国实验X射线结晶学的基础和树立起国际领先的优势。1915年父子俩一道获得诺贝尔物理学奖。这也是迄今102年的诺贝尔颁奖中绝无仅有的。是年，劳伦斯·布雷格才只有25岁。这么年轻就获得如此殊荣也是史无前例的。克里克插入到以佩鲁茨（Max Ferdinand Perutz, 1914—，出生于奥地利的英国化学家）为代表的医学研究会分子生物学家班中。佩鲁茨与其弟子著名的X射线结晶学家肯德鲁（John Cowdery Kendall, 1917—1997）合作用X光衍射法确定了血红蛋白的立体结构，两人在1962年获得了诺贝尔化学奖。克里克就在这些结晶学大家的指导、帮助与熏陶下开始了他的为取得博士学位的研究。克里克的博士论文题目为“多肽和蛋白质的X射线研究”。可是到1953年，在他还未提出学位论文之前，就已取得了两项重要的研究成果。一个是同克科伦（W. Cochran）、范德（V. Vand）和斯托克斯（A. Stokes）合作建立起有关X光衍射的理论；另一个就是与华生一起发表了DNA双螺旋结构的论文。克里克具有非凡的智慧、透彻到惊人程度的分析能力和超前的想象力。他的这些优异的品质是学者们众口一词的。

六、泡林对华生、克里克 曾起到的“震慑”作用

在华生和克里克建立DNA双螺旋螺旋结构模型的过程中，还该提到美国著名的物理化学大权威莱纳斯·泡林（Linus Carl Pauling, 1901—1994）所起的促进作用。我国老一些的知识分子在上个世纪50年代就熟知泡林这个名字了。这倒并非基于对他在物理学、化学和生物学领域中所取得的卓越成就的了解，而是缘于当时苏联搞意识形态的人把泡林当成化学界的反面人物，对他在30年代提出的化学键理论和共振理论（Theory of resonance）进行过猛烈的批判。指责共振论是泡林凭空臆想出来的，因而是主观唯心主义的产物。共振论主张某些有机分子不能由一种结构式加以描述，而是两个或多个共振结构组成的杂化体，这种观点被指责是在宣扬不可知

论。在方法论上，指责共振论抹煞了化学运动形式的质的特殊性，把复杂的化学运动过程降低、归结为量子力学的现象，是犯了机械论的错误。有趣的是，就在苏联起劲抨击泡林时，诺贝尔奖金评审委员会却青睐泡林的成就特别是化学键理论，把1954年度的诺贝尔化学奖授予了他。但时过境迁，世事无常。30多年后，到了1977年时，苏联竟也把自己国家化学界的最高奖项——罗蒙诺索夫金质奖章挂到了泡林的胸前。

泡林在生物学领域中有卓越的建树，他在1953年前就有好几项经得起历史考验的成绩。例如他和伊它诺（H. Itano）一起研究镰刀形红血球贫血病患者的血红蛋白，确立了分子病的观念（1949）；还有关于蛋白质结构方面的成就。泡林曾是美国研究生物高分子结构学派的代表人物。从30年代初叶起，他就和科里（R. B. Corey）用X光衍射技术研究结晶的氨基酸和小肽链的结构。1950年，泡林在与科里联名发表的题为“多肽链的两种由氢键维持的螺旋形结构”的论文中提出了在纤维状蛋白质和球状蛋白质中存在着 α 螺旋结的见解。这种见解不到1年的时光就被证实。称赞泡林具有超群才华的喝彩声一时充盈西方学术界。

1952年7月华生在参加噬菌体学会时亲耳听到泡林说他和他的合作者“正在搞的用X射线解析氨基酸的工作，对于最终理解核酸是非常重要的”这一番话。大权威将要从事DNA研究，对于在研究上正处于一筹莫展状态的华生、克里克来说，无疑是一个“震慑”的信号。而且这时他们俩正驰心旁骛，克里克受指导老师布雷格之命去搞他的博士论文，而华生则热衷于细菌雌雄性别和交配的问题。到了1952年12月中旬，华生和克里克从泡林给他儿子彼得·泡林的家信中得知泡林终于沾手DNA结构了。这消息犹如风声鹤唳，使华生和克里克惶恐不安。他们自然很想知道泡林在这方面的进展。一个半月之后，即1953年2月初，华生和克里克又从彼得·泡林那里看到了泡林关于DNA结构的论文原稿的拷贝。霎时间他们俩是那般的紧张，“五脏六腑收缩一团”，非常惧怕他们梦寐以求的成果让泡林给抢先拿去。可是当他们匆匆看完拷贝，知道泡林的DNA结构是由三条螺旋链子组成并含有重大的化学错误时，他们才松了一口气，“原来胜负未定。”他们俩是那样的兴高采烈，当晚跑到老鹰酒吧为庆贺泡林的失败而干杯。庆幸之余，他们也十分明白，精明老道的泡林或自省或由人指点会很快修正其错误，离摸索出正确的结构也许只有咫尺之遥。由此他们知道事情之紧急，决不可懈怠，于是毫不犹豫地返回到DNA“阵地”，为夺取胜利而夜以继日地艰苦拼搏。关于此事件以及他们的心态变化，华生在其著作《双螺旋》（《The Double Helix》，1968）一书中用很长篇幅作了坦诚入微的陈述。

七、富兰克林、多诺霍、查尔加夫 ——成功路途上最后的助益者

华生为了跟富兰克林和威尔金斯讨论泡林的模型并试图从她（他）的谈话中得到某些启示，在

1953年2月6日去了伦敦金斯学院。孰料与富兰克林刚说几句话便发生口角,不欢而散。可是那天华生在威尔金斯那里却得到了意想不到的至关重要的收获。威尔金斯把从富兰克林那里得到的由富拍的十分好的B型DNA的X光衍照照片^[1]的拷贝拿出来给华生看,华生一看便立刻联想到B型DNA是双螺旋结构的。同时威尔金斯还告诉华生,DNA两条链结构与富兰克林的数据是不矛盾的,以及富兰克林认为碱基在里面、骨架在外侧的结论。获得如此重要信息的华生在返回剑桥的归途中便下决心搭建两条螺旋链的模型了。2月6日对于华生和克里克的成功是极为关键的一天。为搭建双螺旋模型所需要的详细实验数据,是克里克从富兰克林在1952年12月15日上报给兰德尔的研究工作总结报告中得到的。^[2]关于碱基配对问题,则是研究氢键的专家多诺霍(Jerry Donohue)帮助华生和克里克纠正了起初犯的错误。在华生的《双螺旋》和《DNA 一世》两书中都讲述了这些情节。

为华生、克里克搭建起DNA双螺旋结构模型提供了另一个重要数据的是美国生物化学家查尔加夫(Erwin Chargaff, 1905—)。查尔加夫出生于奥地利,曾游学欧美,后到美国哥伦比亚大学任教。查尔加夫读了艾弗里的论文后,感受颇深,决心迈入DNA的研究领域。1948年后,他仔细地分析了包含在DNA中的各个碱基的量,于1951年发现构成DNA的腺嘌呤(A)和胸腺嘧啶(T)具有相等的量,鸟嘌呤(G)和胞嘧啶(C)也具有相等的量,即A和T,G和C的含量比值均为1比1。这个事实被称之为“查尔加夫定律”。但是查尔加夫对于这个奇异的规律性未作出任何理论解释,他也未意识到这个定律对于阐明DNA结构具有何等重大的意义。1952年7月查尔加夫来到剑桥报告他的这个发现。当时正在致

力于构建DNA结构模型的华生和克里克听了之后真是欣喜欲狂。克里克说:我像触了电一样,突然想到,“啊,我的上帝,如果有碱基的互补性配对,那就只能呈现出1对1之比”。(《DNA 一世纪》—F. H. Portugal and J. S. Cohen:《A Century of DNA》,1977)查尔加夫为华生和克里克成功构建DNA双螺旋模型提供了非常关键性的数据。

华生和克里克经过近两年的奋斗,终于在1953年2月下旬成功地搭建起DNA双螺旋结构模型,揭露了生命本质的秘密,完成了生物科学发展史上的一桩万古流芳的伟业。经过磋商并得到卡文迪许实验室老板布雷格和惠斯登物理学实验室老板兰德尔的支持,3篇论文即华生和克里克的论文和分别由威尔金斯牵头的及富兰克林牵头的论文一并发表在1953年4月25日出版的《自然》杂志上。

1962年华生、克里克和威尔金斯荣获了诺贝尔化学奖。总是宽宏大度的泡林盛赞道:“双螺旋的发现和由此发现所产生的发展是过去100年间生物科学和对生命理解上的最伟大的进步。”这个评价是非常客观和实事求是的。但功亏一篑的泡林,甚至是最终成功的华生和克里克,无疑都很清楚:任何重大发现的成功,除了主要靠自己锲而不舍的创新精神、思维之外,都少不了他人的心血。

注 释

[1] 这张X光衍射照片就是后来刊登在富兰克林和戈斯林合写的题为“胸腺核酸钠中的分子构型”的论文中的那张照片,该论文与华生、克里克的论文一起发表在1953年4月25日的《自然》杂志上。

[2] 佩鲁茨手中也有一份富兰克林上报给兰德尔的研究工作总结报告。1953年2月佩鲁茨将这份报告给克里克看了。后来曾有人议论此事,认为佩鲁茨和克里克有违职业道德。佩鲁茨则辩解道:它并非是绝密文件。

(责任编辑 蔡德诚)

彩图说明

中国的百合

郎楷永

(中国科学院植物研究所,研究员 北京 100093)

百合属(*Lilium*)百合科,全属约80种,分布于北温带地区和亚热带山地。我国产39种及26变种(其中3个原变种不产于我国),南北省区均产,尤以西南和华中最多,其中25种及19变种为我国所特产,约占国产此属种总数的64%。属中绝大多数种的花大,呈喇叭形或钟形,常具鲜艳色彩,颇具观赏价值;鳞茎含淀粉,可供食用,有的种类可作药用;有的种类花含芳香油,可提取作香料。部分国产种类如图所示。(1)紫脊百合(*L. leucanthum* var. *centifolium*) 产于陕西南部 and 甘肃南部。(见封二图)(2)野百合(*L. brownii*) 产于云南、四川、贵州、广西、广东、福建、浙江、江西、湖南、湖北、安徽、河南、陕西和甘肃。(见封底图)(3)川百合(*L. davidii*) 产于四川、云南、湖北、河南、山西、陕西和甘肃。(见封底图)(4)紫花百合(*L. souliei*) 产于四川和云南。(见封面)(5)药百合(*L. speciosum* var. *gloriosoides*) 产于广西、浙江、江西、安

徽和湖南。(见封二图)(6)披针叶百合(*L. nepalense* var. *ochraceum*) 产于云南西北部和四川西部。(见封底图)(7)岷江百合(*L. regale*) 产于四川。(见封二图)(8)渥丹(*L. concolor*) 产于陕西、山西、河南、山东、河北和吉林。(见封底图)(9)通江百合(*L. sargentiae*) 产于四川。(见封二图)(10)宝兴百合(*L. duchartrei*) 产于四川、云南、西藏和甘肃。(见封二图)(11)大理百合(*L. taliense*) 产于云南和四川。(见封底图)(12)山丹(*L. pumilum*) 产于青海、宁夏、甘肃、陕西、山西、河南、河北、山东、辽宁、吉林、黑龙江和内蒙古;蒙古、朝鲜半岛、俄罗斯也有。(见封三图)(13)小百合(*L. nanum*) 产于四川、云南和西藏;尼泊尔、锡金、不丹也有。(见封三图)(14)卷丹(*L. lancifolium*) 产于西藏、四川、广西、浙江、江西、湖南、湖北、安徽、江苏、河北、山东、吉林、河南、山西、陕西、

(下转第37页)