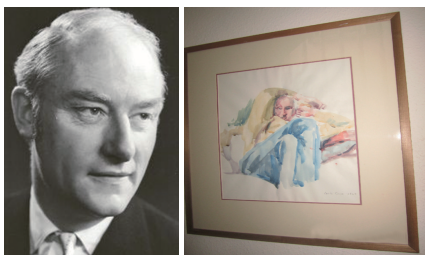


弗朗西斯·克里克如何结缘遗传密码研究

遗传密码的发现是生命科学史中继DNA双螺旋结构之后的又一个里程碑式事件。1966年,当61个有意义密码子与20种氨基酸间编码关系的研究画上圆满句号时,弗朗西斯·克里克(Francis Crick, 1916-06-08—2004-07-28)将庆祝生命密码破解的喜悦与自己50岁寿辰合二为一。现在,又一个50年过去了。2016年显然成为了“遗传密码破译50周年”和“克里克诞辰100周年”。那么,缅怀科学大师克里克的丰功伟绩,不妨追问他究竟怎样与遗传密码结下了不解之缘?

科学史记录了克里克在密码研究中所做出的卓越历史贡献。虽然以遗传密码为名而颁发的诺贝尔奖在1968年由3位美国科学家获得,但是毋庸置疑,无论在理论预测方面,还是在实验证实中,克里克推进了整个密码问题的研究。克里克与沃森(J. Watson)发现DNA用了不到两年的时间,而参与遗传密码的研究过程却占据了克里克15年(1954—1968)的光阴,他在密码方面的研究论文占有所有科研论文的1/2,并且在个人传记《狂热的追求》中,花了大量篇幅来讲述研究密码问题的跌宕起伏。

克里克认为破解遗传密码的过程不像DNA结构的阐明那样激烈,所有的密码关系(64个密码子与氨基酸或终止信号的编码关系)也并不是一次就被全部揭示出来的,但将所有密码结合在一起后,它们的影响并没有变弱。他认为:“The genetic code was not revealed all in one go, but it did not lack for impact once it had been pieced together. I doubt if it made all that much difference that it was Columbus who discovered America.”然而,这样一项在克里克看来如此重要的研究,其研究动机是如何产生的?撇开物理学家伽莫夫(G. Gamow)对克里克思考本质问题——密码子与氨基酸的对应关系的直接影响,本文主要从思想意识层面上提出两点促使克里克主观致力于全面攻克密码问题的因素,以此缅怀他的科学人生。



左图为克里克;右图为克里克夫人奥迪尔(Odile Crick)画作——沉思中的克里克,由本文作者2015年6月摄于克里克女儿位于伦敦的家中

自然选择思想的反映

同达尔文(C. Darwin)和华莱士(A. R. Wallace)一样,克里克也是一个进化论倡导者。他从事生物学研究的一个重要指导思想就是自然选择。克里克阐明自然选择的核心是“精确复制过程”。进化中每一个小步骤都是缘于遗传结构上的随机改变。只有当某种遗传物质携带信息并且存在一个过程能将这信息精确复制,有益的变异才能够被自然选择保留。当然不可避免,这个过程会有较少的错误出现,且错误也能被复制。为此,克里克曾给科恩伯格(A. Kornberg)写了一封信,说明他和奥格尔(L. Orgel)的意见并预测科恩伯格正在研究的能够复制DNA的酶应该具有修复的功能,结果的确如此。

DNA如此娇贵,因此细胞为了保护它免遭射线、化学药物和其他危险因素的攻击而形成一整套修复机制。克里克认为,这恰是自然选择在生物进化中的一项杰作。那么接受自然选择思想就必须搞清楚基因是怎样使生物体各部分结构如此精巧并受到精密控制的,这自然会引出下一个科研问题:基因的尺度多大及基因的结构如何等等。可见,自然选择思想为克里克研究DNA(双链提供可以精确复制物质基础)起到了指导作用。他认为自然选择是基因结构和功能的最好设计者,它精确地修正酶的合成以使蛋白执行不同的功能。克里克回顾整个分子生物学研究的历程,多次感叹“自然选择”的演化作用给生物学研究带

来的特殊性。

克里克认为蛋白质的合成有独特的机制,它只利用了有限的几种氨基酸。大多数异常氨基酸是多肽链合成后对标准氨基酸进行修饰而成的,这是自然界的复杂性来源于自然选择的一个很好的实例。它显示若人们将生物学问题看得过于简单就会埋下错误的种子。当时的标准氨基酸表与后来建立的遗传密码表基本一致。不仅如此,克里克身处遗传密码研究之时还强调,其很难想象如果不是自然选择,谁会创造如此复杂的64个三联体。他在密码的起源与进化的问题中阐明了“古密码”理论,认为“环境”为密码进化提供了方向,最初的密码方案可以导致多种可能的密码形式,但是大自然从中为我们选择了“较好”的一种,即克里克于1968年绘制的今天公认的标准密码表。这些都是自然选择思想促使克里克注定走进密码研究领域的一个真实反映。因此,“自然选择”思想在克里克的密码研究中占有主导地位。基于科学界对自然选择的批评,他认为有两个批评是较为合理的:其一是自然选择的速度无法根据最基本的原理来进行,除非粗略计算;其二是不知道使自然选择效率更高的诀窍。

克里克也深受生物学家莫诺(J. Monod)自然选择思想的熏陶。莫诺曾发表一系列演讲,1971年将其写成英文版巨著《偶然性和必然性》。这本书中莫诺赞同自然选择的哲学观对克里克产生了深刻的影响,使他清晰地看到了物理学与生物学的差别所在。克里克从中感受到自然选择惊人的力量,以致于物理学家无法想象生物学中一个机制下的错误可能在另一个机制中得以校正,进化就像一个修补匠。

20世纪50年代,分子生物学的兴起极大地影响了进化论的发展。1978年,迈尔(E. Mayr)阐明了现代综合进化论的特点:彻底否定获得性遗传,认为进化是群体现象,强调进化的渐进性,并再次肯定了自然选择压倒一切的重要性。现在不仅在分子层次,而且在群体水平上,人

们都已经证实了自然选择的力量。许多学者还把自然选择应用到人类社会学说,引起了强烈反响。总之,历史昭示自然选择作为一个普遍性原理已经得到了广泛地印证。

科学素养的积淀

对科学家来说,最容易提出的问题是:“下一个问题是什么?”而对克里克而言,关键的一点是他总能抢占先机,洞察到即将面临的新问题。20世纪40年代,“酶是蛋白质”的论断被科学家广泛接受。蛋白质是灵巧的多功能分子,克里克一听说这类分子就立刻想到一个关键的问题:阐明蛋白质的合成方式如何?比德尔(G. W. Beadle)和塔特姆(E. L. Tatum)的观点“一个基因一个酶”提出后,生物体的大致轮廓几乎明确。克里克则在集合了所有的细胞、基因及细胞如何代谢、生长及相互作用的新知识后,立刻洞察到问题的关键之处:基因是由什么组成的?它们怎样精确地复制?它们怎样控制蛋白质的合成?前两个问题属于DNA问题,后一个则是遗传密码问题。此时,克里克还从基因能够精确复制的角度对“基因是蛋白质”的观点给予有力地抨击。

现在我们认为“基因是DNA”,是一个明显的事实。然而在当时,去除旧观念、提出新观点并非易事。实际上,在沃森与克里克发现DNA的双螺旋结构以前,他们对基因问题的基本思想是:一个基因的目标就是让蛋白质中的氨基酸正确排序。一旦合成了顺序正确的多肽链,蛋白质按照化学规律正确并且折叠成特定的三维结构。克里克十分重视与合作者的互通交流,在智力合作中表现出对前沿问题的洞察、掌控及攻克能力,这的确是他从事科学研究的优势所在。他也曾谦虚地自我剖析“在年轻时,遇事会毫无根据地靠猜想,而不是去深究”。毫无疑问,这种“猜想”正是科学家打破科研僵局、培养洞察新问题能力以及深入到问题内部的关键。

克里克洞察新问题能力的获得与其所处的社会历史背景,还有他本身的知识结构是密切相关的。克里克的科研起步期(从1937年开始)正值物理学第三次革命浪潮的冲击。物理学的发展无疑已进入相对完善的境地,量子力学(1900年)和相对论(1905年)拨开了漂泊在物理学上空的两朵乌云,成为科学界思想

的一支主流。物理学的革命性变化使人类探索自然奥妙的重点集中在微观和宏观两个方向。微观已深入到粒子内部,研究内容是组成粒子的基元及其相互联系的规律;宏观已扩展至整个宇宙,探索内容是宇宙整体演化及其尺度结构的规律性。迄今为止,这两个层面的探索均已取得了赫赫战功。

另一方面,物理学也给战争带来了决定性的影响,许多武器都是物理学家制造的。然而,克里克考虑,科学研究应该是一项高雅的职业,于是投身基础性研究。其中,追本溯源,物理学以探索物质的结构及规律为己任的研究思想和目标,已经在克里克早期的学习中打下了深深的烙印。克里克有着物理学家喜欢探究本源的共性,以致其在后来的科研活动中能洞察到基因的本质(DNA)和核酸信息的最小单位(遗传密码)等基础性研究课题。

克里克的一生是在科研中度过的,他的成功缘于对学习和工作的全身心投入。早期学校教育(北伦敦的密尔山中学)使他在物理、数学方面打下良好的基础。那时他就被鲍林(L. Pauling)的普通化学所吸引,但一直没有尝试去学习它。他的主要兴趣是物理,还自学了些孟德尔(G. Mendel)的遗传学原理。

克里克18岁进入伦敦大学学院,获得学士学位后,一直留校做研究工作。二战中充分利用物理学原理投身武器设计。战后,他感觉物理知识不够,又自学了量子力学原理。物理学本身的成功和物理学家的自豪感促使克里克对其他学科产生强烈的期待,这更促使他进行慎重的人生选择,将兴趣转向生物物理。此后,克里克花了许多业余时间进行基础方面的阅读。每星期参加物理讨论会和听课,博览群书,自学了一些生物学和化学的课程。在书中他接触到了鲍林、薛定谔(E. Schrodinger)等化学、物理各领域的大科学家,并深受他们观点的吸引,形成了他从事科学研究的广泛根基。

1953年,他和沃森发表了双方亲手搭建的双螺旋结构模型。在科学史上,这项可以和达尔文的进化论相媲美的成就集合了多领域科学家们的尝试和奋斗,克里克与沃森历经许多挫折,最终独占鳌头。35年后,克里克回忆:“我和吉姆(克里克对沃森的昵称)主要的长处是我们在科研生涯初期就选择了正确的方

向并一直坚持研究下去。”克里克还谈到:“我们两人都独立地断定分子生物学的核心问题是基因的化学机构……我们根本不知道答案是什么,但是我们认为他非常重要,所以下决心从任何相关的方面长期顽强地思考它。可能,没有人愿意进行这样的智力投资,因为这不仅要学习遗传学、化学和物理化学(X衍射方面的知识),而且还要去伪存真。抵制经常参加晚会的诱惑,承受孤独是不可避免的。无休止的定期学术讨论,甚至令人心智枯竭。如果没有强烈的兴趣,任何人都无法忍受这一切。”因此,他们心系科研,全身心投入;二人多方奔波,集思广益,洞察事物本质,寻找解决问题契机。克里克说:“我喜欢整个过程(DNA研究)中的每一时刻,无论是高峰还是低谷。这对我后来进行遗传密码的研究无疑是有帮助的”。克里克还引用了画家明顿(J. Minton)的原话“作画时你必须全身心地投入”来总结从事科研工作的感受。他的确为所有献身科学的人树立了倾心投入科研的典范。

遗传密码是克里克科研活动中的一个重要研究对象。这里提出两点促使他必然走上密码研究之路的影响因素:其一是自然选择思想。在克里克看来,达尔文的《物种起源》概括出了生命秘密的基本特征,只要将孟德尔的遗传学工作和DNA双螺旋结构合起来,生命的秘密就以其本来的面目在我们面前展现出来;其二是克里克在科学研究中沉淀出来的科学素养。这使他能洞察新问题,并全身心地投入,还有早期的物理学背景也推动着他在研究之路上去追本溯源,从而揭示生命秘密的本质特征。

总之,在解开DNA结构之谜后的15年中,生命编码问题研究在克里克的推动下,从理论和实验两个方面如火如荼地展开了。克里克活跃在密码研究的理论与实验之中,世界顶级杂志上发表了数十篇的长篇论文,为遗传密码理论的丰富、完善与发展做出了开创性的贡献。如今,遗传密码的起源、进化、反常与扩展越来越成为理论生物学的核心问题,这项研究也在不断地推进人们对生命本质的认识和思考。

文/孙咏萍

作者简介 内蒙古师范大学物理与电子信息学院,副教授。

(责任编辑 李娜)