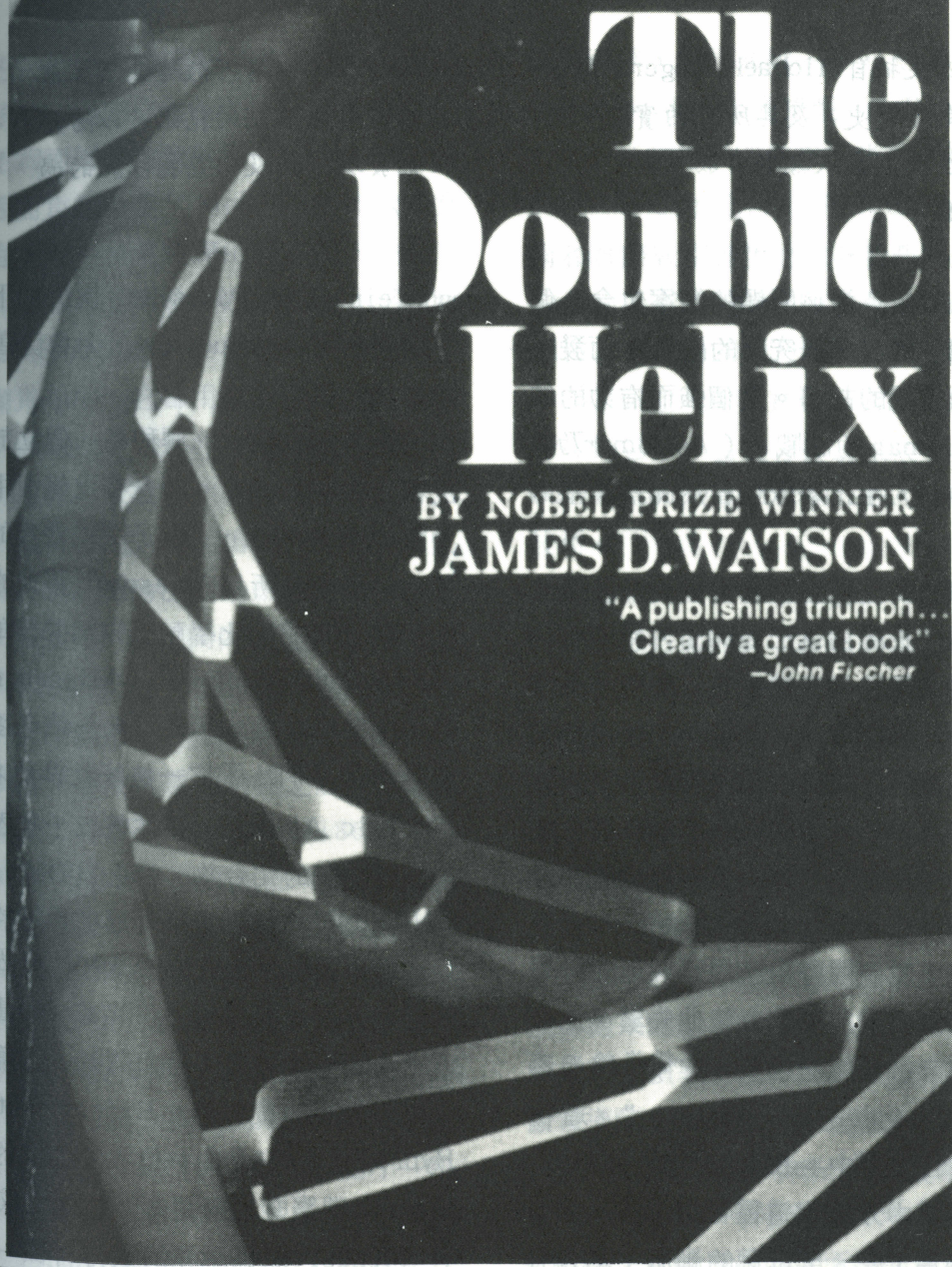


DNA 發展史簡介

譯／張宗訓

A NATIONAL BESTSELLER! THE INTENSELY HUMAN STORY
BEHIND THE MOST SIGNIFICANT BIOLOGICAL DISCOVERY
SINCE DARWIN "AN ENORMOUS SUCCESS... A CLASSIC"

—The New York Review of Books

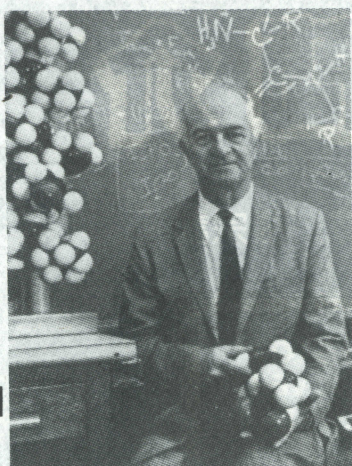


The Double Helix

BY NOBEL PRIZE WINNER
JAMES D. WATSON

"A publishing triumph...
Clearly a great book"

—John Fischer



Linus Pauling with his atomic models.

史丹靈 AND

本文摘自 Michael Rogers 所著“Biohazard”，本書乃敘述基因工程的發展史，及其所作的實驗，並探討基因工程所應限制的範圍，以防產生出危害人類的事物。本文乃略述 DNA 的發現經過及研究其功能的過程。

“什麼是 DNA？”這個問題的答案包含一個關於兩種原本不相干的科學研究間的融合，而發展出一種非常有力的領域的故事。這個強而有力的領域最後導致了 Asilomar 的論戰。（Asilomar 乃美國加州一處會議中心，生化學家們曾於此辯論基因工程的研究範圍。）

這兩種研究的融合僅發生在數十年前，但是這兩個研究却分別於一世紀前就已展開了。早在 1860 年代末期，於德國的 Tübingen，有一位剛拿到學位的碩士，名叫 Friedrich Miescher，他以特別低的價錢向當地的外科醫院買下了一大堆用過的繃帶，如此而開始了其中一種研究。他小心地將黏在繃帶上的膿洗下來，然後把它拿去作複雜的化學分析。

從此生物化學成爲一門科學家們感興趣的科學，而 Miescher 分離出來的膿也未使他失望。他在其間發現一種先前未被確認的物質，一種複雜而不明確的分子集合體，他稱之爲“Nuclein”。這種特異的物質廣存於自然界中。在 1871 年以前，Miescher 已從蛋黃中分離出這種物質，並且其他的研究者也注意到馬、蛇、酵母菌的細胞中均含有

nuclein。所以 Miescher 慎重地下了一個結論：“細胞中有一群 nuclein，且會隨著細胞數目而增加。”

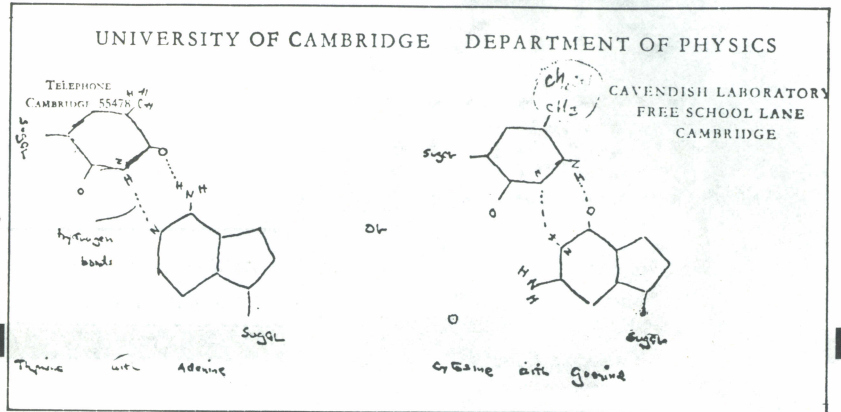
後來 Miescher 遷移到一個位於萊茵河畔的瑞士都市——Basel，並且在這條河中的鮭魚的肝臟中發現了 nuclein。但是因爲當代的學者並不重視他的研究，所以 Miescher 將他的研究焦點轉至較爲清楚的鮭魚的精子。

但到了 1900 年左右，Miescher 的特異物質終於被學術界接受了：它確實是一種奇怪的細胞核物質（而且科學家們給了它一個較複雜的名稱——核醜酸 Nucleic Acid）。在往後五十年內，它又成爲兩種相關的化合物，稱之爲 DNA 和 RNA。DNA 和 RNA 被正名前，還進行了許多研究。

第二種科學研究也於 1900 年因三位歐洲生物學家分別重新發現一份在許多圖書館中被遺棄了近三十五年的研究報告而開始。這篇報告的標題是“植物雜交的實驗”（Experiment on Plant Hybrid），它是由一位沒沒無聞的奧地利農學家 Mendel 觀察豌豆的遺傳性狀而完成的。

Mendel 認爲豌豆的遺傳特徵一質的方面

The letter written to Delbrück telling of the double helix.



子的形狀和顏色—乃經一特定而非常正確的遺傳形式由親代傳給子代。這三位生於“世紀轉捩點”的植物學家們也不約而同地注意到與 Mendel 的觀察相同的情形，因而重新發現了 Mendel 的貢獻。實際上，遺傳是存在著一非常精確的法則的。

遺傳特徵本身並非當時才引起注意的。早在紀元前四百年左右，Hippocrates 已觀察到了遺傳特徵，且在往後幾世紀中，它都用來做為裁判由畜牧到通姦的根據。Mendel 和那些再發現者所提出的乃是另一回事：遺傳乃依相當準確、甚至可以計算的基礎而操作。這個學說主要指出獨特的遺傳單位可依一可預計得非常正確的法則來影響後代。

實際上，在過去的一段時間內，經由對卵受精的顯微研究，人們已注意到了個別的遺傳單位的存在。很明顯地，在卵與精子間存在著某種東西來傳遞訊息，並且早在明瞭這傳遞的過程之前，研究者們已給這個未知物予各個不同的名字：1867 年 Herbert Spencer 稱之為“生理單位”（Physiologic Unit），1869 年 Darwin 命名為“Gemules”，Elsberg 和 Haeckel 將其稱為“Plastides”，Francis Galton 命名為“Strips”，在 1909 年以前，這個未知物的名稱已由“Pangens”和“Bioblast”轉變為“Biophors”、“Plasomes”，最後由 Wilhelm Johannsen 給予一平凡的名稱—基因（gene）。

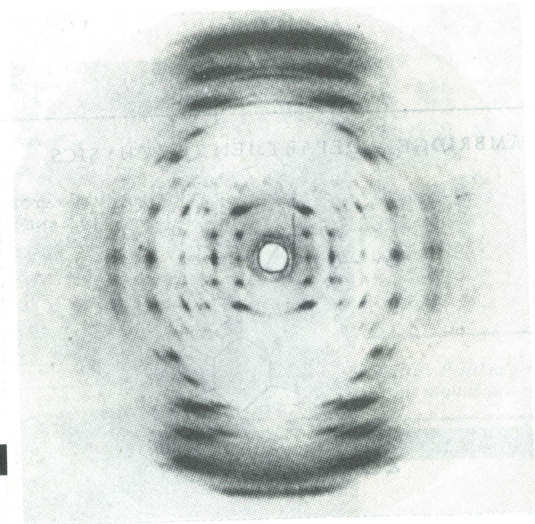
很明顯地，Johannsen 對命名很有一套，並且

如前所述，連同基因一詞，他創造出“基因型”（genotype）和“表現型”（Phenotype）兩個名稱。這個適當的區別使得那些想探知新命名基因如何進行它神秘的工作的人有責任來追求理論的基因結構和實際觀察到生物本身特徵間的關係。Mendel 和他的後繼者所提出的數學法則即暗示著此關係的存在。現在的問題乃在於如何驗察來證明這個關係。很明顯地，這種實驗須明瞭基因物質本身，甚至要操作它——這個方法後來很自然的發展成人工 DNA 重組（Artificial DNA Recombination）的技術。

這個實驗已利用與現代科學所使用的完全不同的實驗材料而完成了：它最先是利用果蠅（Fruit Fly），接著利用鮮橙色的麩包黴（Bread Mold），然後利用一種其親族亦有存於諸位腸腔中的微生物而加速進行，最後使用小得僅能侵襲細菌的病毒而達到極點。

在 1910 年，Thomas Hunt Morgan 選擇小果蠅 *Drosophila* 做為他研究基因機制的對象。在 Gregor Mendel 的豌豆開花一次所須的時間內，微小的果蠅即可繁殖出好幾代，並且 Morgan 所選的果蠅僅須裝有攪碎的水果的小瓶子即可，而不須像修道院花園那麼大的地方。

Morgan 和 Mendel 一樣，從確認能在相傳各代中足以追蹤的特殊身體特徵著手。Mendel 選的是花和種子；而 Morgan 所選的是翅的大小和眼睛的



An X-ray photograph of crystalline DNA in the A form.

顏色。

但是 Mendel 所選的只是豆科植物平常的特徵，而 Morgan 所選的記號是真正的突變體——一個單獨的基因突變而引起身體上罕有的變體，這些果蠅的特徵就如同人類的白子一樣稀少。Morgan 的學生 H. J. Muller 發現用 X 光照射果蠅可大大地提高突變率——如此可大量減少他必須檢查的果蠅數。

最初，Morgan 只是證實了 Mendel 對於遺傳正確性的描述。但是，他又更深入地探討此問題。

染色體 (Chromosome) —— 一種深色、棒狀的物體，存在於所有動物細胞核中——長久以來即被猜想至少負責一部分的遺傳過程。事實上，在生殖過程中，染色體的活動性似乎特別大，在這個時期中，利用顯微鏡可以看到一對對似乎在跳舞的染色體，稱此現象為“交叉”(Crossing Over)。

“交叉”是指於一將變成幼蟲的已受精的幼胚中，二條染色體會纏繞在一起，然後彼此分開——於此過程中，它們有些部分的基因訊息會互相交換。在這些突變的果蠅中，Morgan 細心地觀察到這個現象，然後正確地指出成蟲的果蠅會表現出何種突變。從上述的兩件資料中，Morgan 推論我們最後可指出每個突變基因位於染色體上確實的位置。果蠅有八個染色體(人體有四十六個)，且於 1926 年 Morgan 公布一份歷史性的資料：數個基於“交叉”實驗而指出控制某些功能——如翅的大小、眼睛

的顏色等等——的每個基因的位置的果蠅染色體表。它是第一份確實繪出了未知的基因領域的——這個方法繼續快速地發展成今日更精巧的技術。

繪圖使得這些微小的基因物質似乎極為真確。而在接下來幾年內，這個繪圖法變得更為複雜。是對於基因的認識改變得却很少。暫且不管基因是什麼東西，我們先來探求基因如何來控制身體狀況。

在 Morgan 繪出第一幅圖表的前十年，當 Archibald E. Garrod —— 一位超前他那時代的人——創造出“先天代謝不全”(Inborn Error of Metabolism) —— 一詞以表示因身體無法處理中某些廢棄成份而引起的遺傳性關節炎時，對於上述問題的答案已有了些暗示。Garrod 發現某種物質分解成更簡單的物質——代謝 (Metabolism) —— 的過程可由一稱之為酶 (Enzyme) 的物體來催化以幫助完成化學反應。因為上述的關係由於某種基因缺乏或發生錯誤而引起的，所以推論這個基因可能藉着命令產生一進行反應所必需的酶而發揮其作用。雖然這個推論在數十年後發展成“一基因一酶”(One Gene - One Enzyme) 的理論，但此時 Garrod 所觀察到的却悄悄地逝去了。

約三十年後，兩位名叫 George Beadle 和 Edward Tatum 的研究者利用實驗中第二種對象，即被叫為 *Neurospora crassa* 的鮮紅色包黴，而確認出第一個有特殊化學功能的基因。

*Morning coffee in the Cavendish
just after publication of the manu-
script on the double helix.*



往的實驗中，其對象乃由豌豆至果蠅，再至麩包黴，由此可清楚地知道實驗材料是往簡單生物系統的模式而移動，並且這個變化是基於一非凡的假說：在生命王國內的所有生物的基因功能是完全相同的。所以大體上我們可依實驗的方便來選擇研究對象。

如同 Mendel 和 Morgan 所做的，Beadle 和 Tatum 也是從培養足夠的麩包黴以便可找出能與樣品區別出來的突變體著手。在這個等級的生命中，沒有豆莢或翅以供辨別，所以 Beadle 和 Tatum 利用除非提供某種特別的養分才能生長的 *Neurospora* 的突變體來與僅靠糖和鹽的標準食物即可生活的正常的 *Neurospora* 區別。在相同的食物中，突變種的麩包黴會死亡，而僅當加入它本身無法製造的特別養分時才能生存。

這種利用無特別的“生長因子”(Growth Factor)則突變種的微生物就無法生存的概念在今天仍與 Beadle 和 Tatum 所用時一樣為有用的工具：利用突變種的麩包黴長期雜交後，他們證明了麩包黴之所以無法利用標準食物合成所有維持生命必須的養分，乃是因為一單獨的基因功能不全而致。接著，從生物化學上觀之，此乃一簡明的方法以了解代謝上的錯誤乃因負責此一步驟的基因缺乏而引起。由此可知，基因即是負責命令此稱為酶的大而複雜的分子的合成—此種化合物是作用於人體以促進從消化晚餐到合成新的 DNA 的每一種化學作用。這個觀念確實使基因於人體中的作用似乎更為

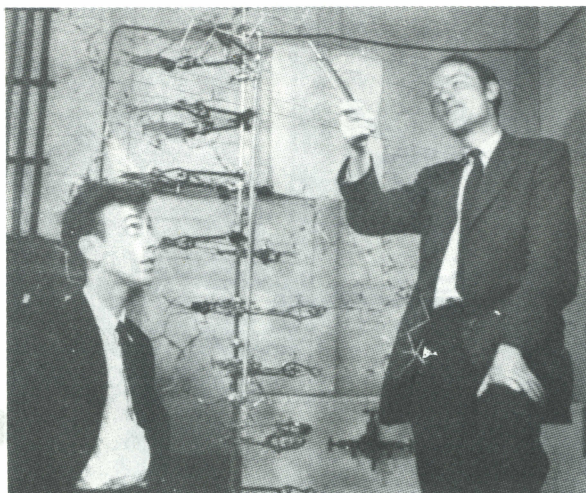
明顯了：一基因——一酶。

接下來的幾年內，對於鎌刀型紅血球貧血 (Sickel Cell Anemia) 的研究透露出這種遺傳性疾病的特徵—有缺陷的紅血球—是因缺乏受基因支配而產生的蛋白質而致，如此一基因—酶說被擴展成一基因—肽鏈 (Polypeptide)，肽鏈乃構成酶和構造蛋白質 (Structural Protein) 的複雜分子。這個原則從 Archibald Garrod 未發表的觀察以來即保持不變。

到了 1940 年代，基因的研究進步得很快，這些研究是考慮它必須處理的最基本的問題。但是我們在開始時所提到的另一項研究—即發生融合的另一半研究—：Friedrich Miescher 的核酸進展如何呢？

到了 1920 年，我們已知道核酸有兩種型式，而較為一般人所接受的是其中一種存於動物體中，另一種存於植物體中。在往後十年內，這個錯誤的觀念被矯正了，並且還分出去氧核糖核酸 (DNA) 和核糖核酸 (RNA)。但沒人能確知這些令人好奇的分子有什麼作用—而許多化學家只全力專注於他們本來的研究範圍而忽略了這些分子。

有些研究者猜測核酸與遺傳有關—事實上，在 1924 年，這些物質曾被確認為染色體的主要成分。但很奇怪地，對於這些複雜核酸的功用却一直討論到 1951 年，恰是 James Watson 和 Francis Crick 將 DNA 用於普通專門術語那年的前兩年。



Watson and Crick in front of the DNA model.

但最令人好奇的是在第二次世界大戰中期才第一次發現DNA和遺傳過程真的有關存在，而化學（對DNA的研究）和基因學間最後的融合却早了7年。這個發展乃是因為一隻老鼠的死亡而引起的。這隻老鼠是死於肺炎。這個複雜的實驗是由三位研究者—Avery, MacLeod, 和McCarty 在紐約的Rockefeller Institute 中利用一眾所周知但相當神秘的技術—細菌轉移（Bacterial Transformation）—來進行。

數十年前，有一位研究者指出若有人將兩個不同種的肺炎球菌——一種為無法致病的突變種，另一種為已死亡的致病種——混在一起，同時注入一隻老鼠體內，則這隻老鼠會死亡。這個實驗非常奇怪：到底是什麼東西殺死這隻老鼠？活著的菌種本身無法致老鼠於死，而已死亡的致病菌種當然無法活過來而使老鼠致病。唯一可能的結論是已死菌種的致死特性以某種方式移轉到原無致死性的突變種體內，結果使得突變種本身死亡，而且還能將此致死力傳給後代。

還有一件很奇怪的事情是甚至於將突變種細菌暴露於致死菌的化學抽出物中也能產生這種“移轉”的步驟。這導致了一個很明顯的問題：這種移轉物質的本質是什麼？

Avery 和他的同事決定研究這種殺死老鼠的能力如何從已死的細菌中轉移到活著的體內。他們從細菌的抽出物中慢慢地分離出一種種的化學化合物

—首先是蛋白質，接著是澱粉和脂肪，最後僅一種微小而纖維狀的細絲漂浮於這個混合物中。Avery 利用一攪拌用的玻棒將此化合物挑出來把它溶解，這種微小的線狀物質亦可像先前所抽出物一樣轉移到無害的菌體中。這個物質就是氧核糖核酸：DNA。

我們所提及的融合很明顯地就是發生在紐約的實驗室裏：DNA最後被確認為能攜帶遺傳物質。但很奇怪地是這個觀念起初並未引起注意。似乎在融合已快要發生時，排斥力的平方反比才被提出不久。在研究死鼠實驗與決定出雙螺旋間的數年內，許多實驗都建立在蛋白質是遺傳物質的假設上而進行的。

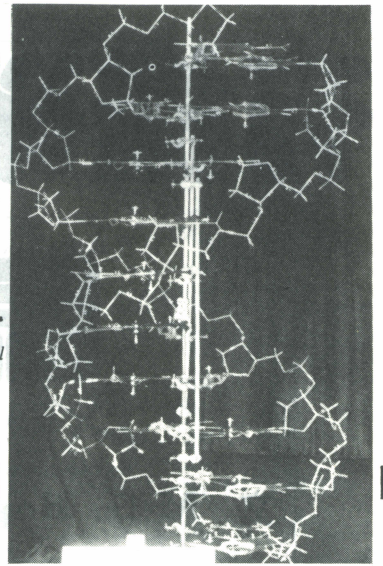
為什麼呢？主要的問題是先前所提到的，怎能攜帶像果蠅的翅的形狀或豌豆莢的長短等複雜的訊息呢？在1940年代，核酸被認為是遺傳的分子—由許多小分子利用物理和化學性質聚集在一起而形成。雖然很大—甚至比與它們競爭的有害的蛋白質還大—但它們仍然被認為只是四種不同的化學成分間重覆的組合。這種任意的重覆如何利用它來讀出像一棵樹甚至人類如此複雜的訊息？

蛋白質—一種大量存於各個細胞中，無窮的化合物—從各方面看來比較像是遺傳物質。它的長鏈分子終究只是四種不同的物質組成，而蛋白質却由20種不同的胺基酸調配而成。

來測定人體服下治療劑於...
Bogaert and Rossetti
and Bogaert, 1973)

學式轉轉

The original demonstration model of the double helix (the scale gives distances in Angstroms).



以往所作的實驗，整個分子基因學的研究很明顯地否定了發展較久的生機論 (Vitalism)，而有些人認為要將生命的神秘訴諸於機械論，則似乎須要較複雜的型式。

第一次認為DNA實際上可能比原先所想的較複雜是在1948年，較Avery歷史性的細菌移轉實驗整整晚了四年，一位名叫Erwin Chargaff的生化學家利用一種稱為濾紙色層分析 (Paper Chromatography) 的新技術—使一待測物在一已濕潤的濾紙條上移動—來觀察DNA。利用觀這個物質不同成分的相對速度和它們形成的各個不同顏色的層，我們可以決定出它們的密度。

Chargaff很快地發現DNA並不只是簡單而重複的鏈—事實上，這個大分子的四種主成分依其不同的純化DNA的來源而有不同的量。Chargaff發現來自人類精子的DNA所含的四種成分的比例與酵母菌所含的不同，而來自結核桿菌的DNA所含者亦與前二者不同。

這個發現是DNA為遺傳單位最主要的證明，但只有死鼠實驗和濾紙色層分析二者並不足以引導DNA時代的來臨。最後奠定DNA鞏固地位的實驗完成於1952年，在此實驗中其研究對象包含了兩種新的生物，直到今天這個分子基因學的尖端時

代裏，在人工DNA重組過程中，這兩種生物亦扮演一令人吃驚的角色。

後記：

此兩種生物就是E Coli — 生物界中除人類外被研究得最徹底的生物—和噬菌體 (phage)。這兩種生物的登場加上當時已相當進步的物理學、化學、X光技術等合用，而加速了分子生物學的發展，這使得許多生化學家、物理學家等均投注很大的心力於這項研究中，最後在1953年2月28日，Watson和Crick發表DNA的雙螺旋構造。此後30年間，分子生物學進展更加神速，並且影響甚大，導致科技界的革命，甚至有一部份的研究—基因工程—會波及人類的安全，所以才有Asilomar論戰的產生。最近美國政府已組織委員會研究基因工程應有的範圍，而日本學術界也成立學會來討論往後研究的範圍，以使其不超過人道立場。總之，基因工程若用得恰當，則它可嘉惠於人類，但若研究不當，則會產生史無前例的大怪物。“水能載舟，亦能覆舟”，可不慎乎？