

编者按 1953 年 4 月、5 月, Nature 杂志发表了四篇关于核酸分子结构的论文, 标志着 DNA 双螺旋结构的发现. 这一发现开启了分子生物学的新时代, 开创了现代遗传工程, 对人类和社会产生了深刻的影响, 被誉为 20 世纪自然科学最重要的三大发现之一. 该发现也是物理学家、生物学家和化学家合作的结果, 成为学科交叉与合作的典范. 在论文发表 50 周年之际, 本刊特献上纪念专题以飨读者, 期盼见仁见智, 对大家有所启迪.

发展学科交叉 促进原始创新*

——纪念 DNA 双螺旋结构发现 50 周年

周光召

(中国科学技术协会 北京 100863)

在过去几年中, 大家都非常关心中国科学的发展, 希望中国科学能够很快出现重大的原始创新. 但是, 过去确实有很多条件不具备, 比如说我们的科研经费长期只有 GDP 的千分之五. 经过大家的努力, 特别是上一任政府非常关心科技的发展, 现在已经把科研经费提到 GDP 的 1%. 但是, 跟美国相比还差很远, 所以还要继续努力来增加科研经费. 我想, 随着经济的发展, 我们的政府也会给予更多的支持. 但是, 是要达到美国那样的科研经费强度, 可能需要很长时间.

我做了一些调查, 是不是世界上重大的科技创新都是在投资强度很高的条件下产生的? 结果发现, 20 世纪自然科学最重要的三个发现: 相对论、量子力学和 DNA 双螺旋结构, 都是在物质条件不是太好的情况下产生的.

相对论不去说, 爱因斯坦是个特殊的天才, 不好比较. 但是爱因斯坦发现狭义相对论时, 找工作都非常困难, 他是在专利局做职员时, 业余发现了狭义相对论.

量子力学是在 1925 年的德国发现的. 1918 年第一次世界大战, 德国战败, 要做经济赔偿, 1925 年的德国生活肯定很困难.

DNA 是 1953 年在英国发现的, 也是在第二次世界大战之后. 美国是当时惟一没有受到战争影响的大国. 而且由于战争关系, 使得美国非常重视科学. 所以在二战以后, 美国大量投钱来发展科学. 而英国的实验室和科学家当时处在很困难的境地, 尽管如此, 他们还是发现了 DNA 双螺旋结构.

我得出一个结论, 投资是很重要的, 是一个必要条件, 但是绝对不是一个充分条件, 不是说在投资不

够的情况下就不能做出世界最高水平、最重要的成果. 所以我们要研究, 为什么他们在这样困难的情况下能做出世界最重要的科技成果, 这是值得我们今天深思的.

今年是 DNA 双螺旋结构发现 50 周年, 借此机会, 讲一些其中的故事, 看我们能不能从故事里得到一些启发. 在我们物质条件还不如美国的情况下, 要创造什么样的条件, 主要是人文精神方面的条件, 才能使中国的科学更快发展. 这是我今天讲话的目的.

DNA 双螺旋结构这一 20 世纪生物学最重要的发现阐明了生物遗传物质的结构, 开辟了分子生物学的新学科领域, 为人类从分子水平认识生命过程的发生、遗传、发育、衰老、进化, 以及生命体内部细胞和器官的结构、功能和运行模式奠定了坚实的基础.

DNA 及其由 RNA 转录、翻译为蛋白质的中心法则的发现, 以及随后发明的基因重组和克隆技术, 使人类获得崭新的干预生物进化和优化生物功能的途径, 为农业、林业、医疗、环保、化学、材料、信息和能源工业提供了新的发展途径. 比如品质优良、抗逆性强的转基因动植物和克隆生物; 改变结构提高功能的蛋白质; 用于医疗检测和环保监测的生物芯片; 高疗效个性化的基因治疗药物; 克隆器官; 生产化学工业原料、有机材料和可再生能源的转基因生物工厂; DNA 计算机; 用于控制和消除环境污染的转基因微生物等.

1 学科交叉产生的重大科研成果

对 DNA 双螺旋结构的发现做出重大贡献的科

* 经作者和《科学》杂志社同意, 转载自《科学》2003, 55(3): 3

学家有克里克(Crick F)、沃森(Watson J)、威尔金斯(Wilkins M)和富兰克林(Franklin R)四位,此外泡令(Pauling L)参与了竞争,多诺霍(Donohue J)也提供了重要的参考意见。由于富兰克林过早去世,1962年,诺贝尔生理和医学奖只授给了克里克、沃森和威尔金斯。

发现 DNA 双螺旋结构的这四位科学家中,沃森毕业于生物专业,克里克和威尔金斯毕业于物理专业,而富兰克林则毕业于化学专业。他们具有不同的知识背景,在同一时间都致力于研究遗传物质的分子结构,在又合作又竞争,充满学术交流和争论的环境中,发挥了各自专业的特长,为双螺旋结构的发现做出了各自的贡献。这是科学史上由学科交叉产生的重大科研成果。

自然科学的重大科学发现过程不仅是科学家以严谨的科学态度、严格的科学方法、敏锐的思维和观察对自然现象和规律进行的探索,还表现出科学家的个性、爱好,以及观点在竞争与合作中形成的学术思想上的融合、碰撞和冲突,也反映出社会和学术群体的评价给予的鼓励、包容和压力。所以我们不仅应当从自然科学本身的规律出发去了解这一过程,而且应当从人文和社会的角度去研究这一过程,创造促进创新的条件和环境。研究 DNA 双螺旋结构这一重大发现产生的背景、环境和条件,吸取有益的经验,采取相应的措施,对改进我国基础研究的环境和氛围,促进我国科技创新有重大的现实意义。

2 DNA 双螺旋结构发现的背景

绚丽多彩的生物世界是如何产生的?成千上万种不同形状和习性的生物之间有什么关系?这是自古以来人们一直追寻的问题。达尔文在 1859 年发表的《物种的起源》一书提出生物进化学说,不同物种有共同的祖先,通过遗传变异、生存竞争和适应选择逐步发展演化而来。所以遗传在我们的生命世界中起了非常重要的作用,历史上不断有人提出过,而达尔文系统地提出了这一学说。

遗传机制一直是生物学家关注的重大课题。在达尔文提出进化论后不久,1865 年,孟德尔通过豌豆子代性状显示的规律,首先发现了由父母向子代遗传,并且能够一代一代遗传下去的,今天叫做基因的遗传信息单位。但他的工作在相当长的时间内未受到足够的重视,所写的文章不为人所知。过了 30 多年以后,他的结论又被其他几位科学家重新发现,这就说明科学传播不够的时候,科学的成果就不能

起到它应有的作用,至少使得生物学的进展推迟了几十年。

1869 年科学家迈斯切(Meischer F)从鱼的精子细胞核中分离出 DNA 分子;1882 年弗莱明(Fleming W)在火晰赐幼虫体内发现染色体;1914 年富尔根(Feulgen R)发现 DNA 可以染色。

1910 年,美国科学家摩尔根(Morgan T H)研究果蝇的遗传规律时发现,遗传信息位于染色体上。染色体上面有 DNA,还有蛋白质,以后相当长的一段时间,人们更多猜测蛋白质是遗传信息的载体。

1920 年代,生物化学家分析了 DNA 的分子构成,发现它由四种核苷酸分子组成。核苷酸分子由脱氧核糖、磷酸根和含氮碱基组成,四种核苷酸分别对应于四种碱基胞嘧啶(C)、胸腺嘧啶(T)、腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G)。同一年代,科学家格里菲斯(Griffith F)发现了转化因子,使原来不致病的肺炎链球菌菌株转变为致病的菌株(见图 1)。此后,生物学家开始研究转化因子是碳水化合物、脂肪、蛋白质还是 DNA,前两种很快就被否定了,但对后两种则不易做出判断。作为化学分子,DNA 比较简单,蛋白质分子种类繁多,构造复杂,分子量大。一般认为,DNA 太简单,不会是转化因子的载体。

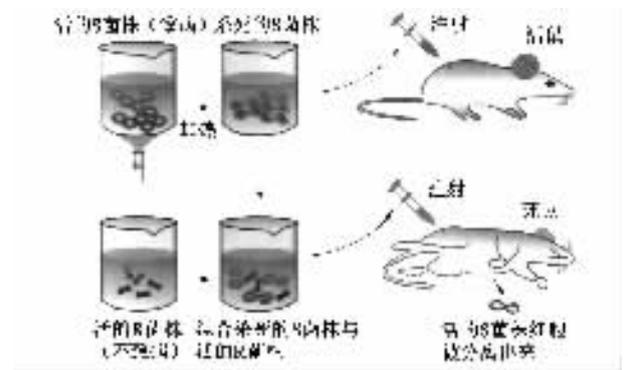


图 1 格里菲斯实验

转化因子使原来不致病的链球菌 R 菌株转变为致病的 S 菌株

1944 年,有几位科学家初步确定了转化因子存在于 DNA 上,不在蛋白质上。但是直到二战结束,很多人还是怀疑他们的结论。查伽夫(Chargaff E)于 1950 年指出 DNA 中碱基分子 A 和 T、C 和 G 的数目是相等的。这时,发现 DNA 分子结构的时机已经成熟,敏感的科学家和研究机构从二战后就着手进行研究。

1952 年,赫尔希(Hershey A D)和蔡斯(Chase M)用放射化学的原子示踪方法最终确定了 DNA 而不是蛋白质是遗传物质的载体以后,DNA 在生命活

动中的重要性已经一目了然, DNA 分子结构的发现已经指日可待, 竞争变得更为激烈, 而花落谁家则是学识、战略、学术氛围、竞争与合作关系等等综合实力的较量结果了。

我们先就现在对 DNA 分子结构的了解简单说明一下 DNA 的结构, 确定要发现这一结构的关键问题是什么。细胞核之中有 DNA, DNA 在染色体内。今天认识的 DNA 结构是一个螺旋, 螺旋的外侧就是脱氧核糖和磷酸组成的骨架, 中间是碱基, 他们按照 A - T、C - G 配对(见图 2)。

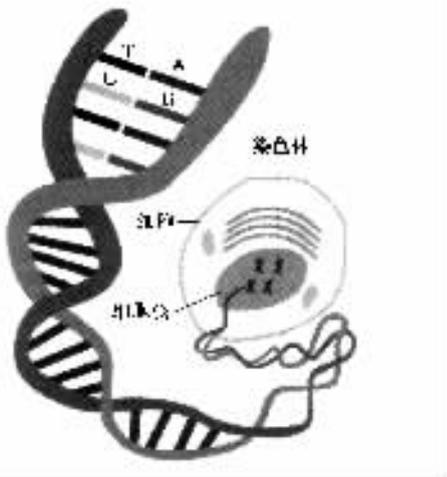


图 2 DNA 结构

染色体在细胞核内, DNA 在染色体里。从染色体中拉出一条长链来, 这个长链就是 DNA, 螺旋的外侧是脱氧核糖和磷酸组成的骨架, 中间是碱基, 它们按照 A - T、C - G 配对

发现过程中必须解决的关键问题是 (1) 确定 DNA 是螺旋结构并确定是双螺旋 (2) 确定由脱氧核糖和磷酸组成螺旋的骨架, 双螺旋的两条骨架是反平行的, 骨架是在螺旋的外侧 (3) 确定四种碱基 A、G、C、T 组成遗传密码字母, 它们通过分子化学键的作用, 按照 A - T、C - G 的方式配对, 位于螺旋的中央, 两条螺旋携带相同的遗传信息。

3 卡文迪什实验室和 DNA 双螺旋结构发现的经过

卡文迪什实验室是英国剑桥大学内设的物理学实验室, 在 20 世纪初的物理学革命中扮演了重要角色。从 1884 年开始由发现电子的著名物理学家汤姆孙(Thomson J J)领导, 直到 1919 年, 改由发现原子结构的著名物理学家卢瑟福(Rutherford E)领导。二战前, 卡文迪什实验室在原子物理、原子核物理领域

是当时世界最著名的研究中心。一个美国学生回忆说, 这个实验室是很难描写的, 它把一种比较矛盾的风格结合在一起。一方面, 主任都是非常著名的科学家, 所以主任在实验室里起决定作用。但另一方面, 那里的人没有什么限制, 是非常独立的。学生之间有很好的友谊, 一个学生发现另外一个学生做得不对, 就可以直截了当跟他说, 而且证明他不对。这在其他很多地方做不到, 因为这样做, 友谊就没了。更使他觉得矛盾的是学生和教授之间的关系。在这里, 教授的理论 and 实验遭受学生的批评并不亚于其他人, 学生可以在讨论中随意跟教授争论。我想这是卡文迪什非常重要的风格和传统, 也是中国今天最缺乏的。

在二次世界大战时, 主要从事原子物理和核物理基础研究的卡文迪什实验室转向对雷达、核武器的军事研究。二战结束后, 鉴于核科学研究对国家的重要性, 已不适宜在大学的实验室进行, 卡文迪什实验室的核研究转移到新成立的国家实验室, 卡文迪什实验室面临经费短缺、研究方向丧失的困境。

实验室主任布拉格(Bragg W L)当机立断, 将卡文迪什实验室的发展方向从纯物理研究转向用战时发展出的雷达探测技术发展射电天文, 以及由他父亲和他本人在卡文迪什实验室发展起来的 X 射线晶体分析技术进行生物大分子结构的跨学科研究。他支持他的两个部下领导的小组收集军队废弃的雷达组成了原始的射电望远镜, 并从医学研究委员会争取到一笔经费, 组成了由佩鲁茨(Preutz M)和肯德鲁(Kendrew J)为首的研究蛋白质晶体结构的小组。这几位科学家后来都由于其突出的成就获得了诺贝尔奖。克里克作为佩鲁茨的研究生, 而沃森则不久后作为肯德鲁的博士后加入了蛋白质结构分析的小组, 他们两人在参与组内分配工作的同时, 对 DNA 分子结构具有浓厚的共同兴趣。他们密切合作, 共同讨论, 坚持不懈, 最后发现了 DNA 双螺旋结构。

布拉格的远见在困难的条件下保证了卡文迪什实验室在这两个新兴学科上做出了辉煌的成果, 发现了类星体、脉冲星、DNA 双螺旋结构, 确定了血红蛋白的结构等, 造就了一大批诺贝尔奖获得者, 为战后英国的科学争得了极高的荣誉。

1950 年代初, 还有两个知名的研究小组从事 DNA 分子结构的研究工作。一个在美国加州理工大学, 由当时知名的量子化学家泡令领导。他在 1950 年成功发现了蛋白质的 α 螺旋结构。另一小组是位于伦敦皇家学院的威尔金斯和富兰克林小组, 威尔

金斯战时曾参加研制核武器的曼哈顿计划,战后是最早开始用 X 射线分析 DNA 晶体结构的物理学家,1951 年富兰克林加入,取得更为清晰的 DNA 衍射照片。他们所提供的 X 射线照片成为发现双螺旋结构最重要的实验根据。

富兰克林是一位杰出的女科学家。她从物理化学专业毕业后,起先从事用于核反应堆的高强度碳纤维的研究工作,1947 年起在巴黎国家中央化学实验室从事 X 射线晶体分析,在威尔金斯之后,于 1951 年接受医学研究委员会负责人兰德(Randall J)的聘请,加盟伦敦皇家学院生物物理研究小组,从事 DNA 的 X 射线分析。开始时,威尔金斯把她当作高级技工,对她不够尊重,使他们两人的关系变得紧张。当时英国社会对女科学家普遍不尊重。富兰克林的家庭虽然富裕,她父亲却不愿支付她上学的费用,只是在母亲的坚持下,才得以解决。她在皇家学院工作时,大学的俱乐部甚至不接受女教师在内进餐。

富兰克林不仅拍出当时最清晰的 DNA 衍射照片,而且指出了沃森和克里克早期构造的 DNA 结构模型的错误。但沃森和克里克好几次想和她合作,都被她拒绝了,以至在 1962 年他们的诺贝尔奖报告中,一共引用了 98 篇文章,却一次也没有提及富兰克林的工作,这是非常不公正的。后人从富兰克林的工作笔记中发现,在沃森和克里克发表双螺旋结构文章的前夕,除配对方案外,她已经独立地得到了相同的结论。作为有经验的化学家,她必定会在短期内解决这一问题。

DNA 双螺旋结构的发现过程极具戏剧性,当事人的回忆不尽相同,褒贬不一,当事人的个性和复杂的人际关系在其中起到相当大的作用。

沃森是一个天才,22 岁就得到了美国动物学博士学位,并得到一年资助到哥本哈根从事病毒的 DNA 研究。在一次学术会议上,他听威尔金斯报告 DNA 结构的 X 射线分析,印象深刻,决定要从事 DNA 分子结构的破译工作。在申请下年度的工作岗位时,他决定不去泡令那里,因为他觉得泡令名气太大,不可能花时间帮助他这个小人物。同时威尔金斯对他的热情也没有反应,最后他决定到卡文迪什实验室。

克里克在战前已经从物理系毕业,战时从事过磁性地雷和雷达的研发,战后他读了量子波动力学发现者薛定谔所写的书《生命是什么》(What is the life),书中指出研究决定生命现象的内部分子结构

非常重要。受此影响,他决定改学分子生物学,成为卡文迪什实验室的研究生,沃森到来时,他正在从事血红蛋白的 X 射线晶体分析的博士论文工作。1951 年他已经 35 岁,是当时少数坚定相信 DNA 是遗传物质载体的人之一。

沃森和克里克认定:所有的生命现象都是在分子层次产生的,如果不懂得这些分子的话,就不会懂得任何生命现象;基因的三维分子结构是了解生命现象的关键,是应当抓紧研究的重大课题。这个认识促使他们能够排除一切困难,紧密合作,抓住这个题目不放,最后终于获得成功。

由于布拉格和伦敦皇家学院有一个君子协定,卡文迪什实验室只做蛋白质的 X 射线分析,而 DNA 的 X 射线分析由皇家学院进行。因此,克里克和沃森只能设法从皇家学院得到有关的实验数据。所以,他们是在条件并不是很好的情况下完成研究工作的。

沃森到来以后,告诉克里克他听到的威尔金斯关于 DNA 结构 X 射线分析报告的印象,克里克根据他从事 X 射线结构分析的经验,立刻感到可能是一种螺旋结构,但不能确定是双螺旋、三螺旋还是多螺旋。他们随即开始了 DNA 结构模型的创建。

他们提出的第一个设想是一个三螺旋模型,由核糖和磷酸组成的环位于分子的中央,通过镁离子连接组成链条,形成 DNA 分子链条的骨架,碱基则位于骨架分子的外面。

为了和实验结果比较,他们邀请威尔金斯和富兰克林到卡文迪什实验室来讨论,这一模型立刻被富兰克林否定,指出镁离子会和 DNA 中包含的水分子结合,而不可能成为骨架的粘接剂。可能她的用语不太客气,使布拉格感到面子上下不来,过后布拉格下令要沃森和克里克放弃 DNA 结构模型的构建,而回到蛋白质结构的分析上来。

在美国的泡令是最有经验的一位,但他一直没有机会接触 DNA 结构的 X 射线分析照片。泡令提出的也是一个骨架在内的三螺旋模型,沃森和克里克虽然知道这和他们曾提出的模型相似而不可能正确,但感到了竞争的压力。他们知道必须加快,不然更有经验的泡令将抢在他们前面。沃森立即赶到伦敦,但富兰克林对他们仍然不热情,而威尔金斯则背着富兰克林将她不久前拍的一张含水的 DNA 的 X 射线照片给沃森看。这张照片在 X 射线专家眼里已经清楚显示出双螺旋结构。1953 年 1 月,泡令在美国宣布他发现了 DNA 结构,并派他儿子带了文章的

预印本到英国,希望看到 DNA 结构的 X 射线照片,但为威尔金斯婉拒。

沃森回来以后将新情况向布拉格报告。布拉格感到竞争激烈,同意他们继续做。根据富兰克林的新 X 射线照片,沃森和克里克提出了双螺旋结构的设想,并将核糖和磷酸组成的骨架放在螺旋的外面,里面是碱基对。这时,他们在富兰克林也不知情的情况下,得到了一份内部报告,从该报告的数据中,他们得出了双螺旋的两条链是反平行的。

最初沃森以书本上的核苷酸化学结构为出发点,认为碱基对是由相同的碱基通过氧键组成,但不能解释查伽夫规则,且由于嘌呤分子较嘧啶分子大,所建造的螺旋直径不统一,会忽大忽小。他找到在隔壁工作的化学家多诺霍,征求他的意见。多诺霍指出沃森采用的普通教科书上碱基分子 T 和 G 的结构,是氢和氧原子结合的烯醇型,可能不对,更可能的结构是氢和氮结合的酮型。这样,沃森第二天就得到了正确的配对模型。他和克里克也早已确认两条骨架链应当是反平行的。有了这些认识,他们很快创建出新的模型,也很快得到威尔金斯和富兰克林的认可。至此,DNA 双螺旋结构模型完成了。1953 年 4 月 25 日,英国《自然》周刊发表了克里克和沃森的论文,也同时发表了威尔金斯和富兰克林与他们的合作者分别写的两篇实验结果的论文。

4 几点启示

从 DNA 双螺旋结构的发现过程,可以得到很多有益的启示。

(1) 将一个学科发展成熟的知识、技术和方法应用到另一学科的前沿,能够产生重大的创新成果。学科交叉是创新思想的源泉。

(2) 科学的发现是一个知识不断积累、认识不断深化的过程。善于学习和鉴别,对已有的结论经过去粗取精,去伪存真,有选择地继承并且加以发展,才能做出重大创新。重大的科学发现不会孤立地出现,在它之前必然已经有前人大量的探索,不断突出矛盾,不断扫清外围,等待着幸运儿的出现。

(3) 高明的学术领导人,如布拉格,善于利用自身积累的知识优势,发展学科交叉的切入点,及时开辟新的发展方向。他领导的集体有宽松的学术环境,没有权威意识,能人人平等地展开严肃的学术争论。他支持青年创意,可以在完成指定工作之余进行自由选题。

(4) 选择有战略意义的重大课题,坚持不懈地

努力,十分重要。取得重大发现的路程不会一帆风顺,中间会出现失败和挫折,进入新领域的青年科学家必须像沃森和克里克那样,充满自信,不畏艰险,不怕失败,不怕嘲笑,以坚定不移的努力去实现认定的目标。

(5) 要敢于竞争,更善于合作。沃森和克里克之最后成功,在于他们之间有良好的 interpersonal 关系,既会顽强地坚持己见,又能灵活地倾听对方意见,在争论中互相尊重,发挥各自长处,最后服从真理,很快达成一致。善于在竞争中合作,使他们能从皇家学院得到重要的实验数据。善于向周围科学家请教和学习,使他们最快地得到正确的核苷酸配对方式。

(6) 实验是检验科学理论惟一的标准,保持理论和实验的密切合作是取得重大发现、证明理论正确的关键。泡令是两次获诺贝尔奖、有丰富经验的化学家,如果他有机会早一点看到 DNA 的 X 射线分析照片,也可能率先发现 DNA 的双螺旋结构。

所有这些都再一次说明,当重大发现的时机已经成熟时,在何时何地由何人发现则由很多因素综合决定。确定最有发展前途的研究方向,创造适合重大发现的学术环境和条件,识别和支持优秀人才,是各级科学研究机构的领导者应当首先关注并加以解决的问题。

我们国家目前的科研环境还不够理想,特别是需要加强人文环境的建设。要创造一个科学团体内部不同学术思想通过竞争、选择、优化、融合而不断进化的自学习、自组织的发展模式。同时,从政策上要改进评价体系和经费分配方式,改革个人收入与科研课题经费挂钩的做法,抑制急功近利和课题越变越小的单干倾向。从舆论和政策上要反对近亲繁殖、权威把持,坚持在学术问题上人人平等。

要在强调专业深入的同时,加强最新科学成果向周边相关学科的渗透和应用,经常向专业人员进行扩大知识面的教育。要创造条件,鼓励不同学科专业人员进行学术交流,推动他们针对重大科学问题进行跨学科探索和合作。要提倡民族自信心,特别是青年的自信心和团队精神,敢于向权威挑战,通过学习和首创达到超越。中国目前正处在科技发展物质条件最好的时期,如果能够迅速创造一个好的人文环境,选好科学前沿的发展方向和领军人才,吸引一批最优秀的青年,中国科学的起飞指日可待。

(本文据作者 2003 年 4 月 15 日在中国科学家人文论坛上的报告整理,并经作者审定)