

1962 年诺贝尔生理学 and 医学奖的三位获奖者*

戴 闻

(中国科学院理化技术研究所 北京 100080)



沃森 (James Watson, 1928—), 15 岁入芝加哥大学本科. 从 1951 年起在剑桥卡文迪什实验室与克里克合作, 致力于 DNA 结构的研究, 两人共同创建了 DNA 双螺旋模型. 之后, 他从事病毒学和 RNA (RNA 是区别于 DNA 的另一种基因信息载体) 研究. 他帮助启动了人类基因组计划 (HGP), 并且是第一任 HGP 领导人. 现任纽约 Cold Spring Harbour 实验室主任.



克里克 (Francis Crick, 1916—) 出生于新西兰. 作为物理学家, 二战期间在英国皇家海军服役. 1947 年转向研究生物学. 他与沃森一起共同发现了 DNA 双螺旋结构. 之后, 他致力于破译基因密码, 即 DNA 如何编码蛋白质. 现在, 他在美国加州 Salk 研究所从事意识研究.



威尔金斯 (Maurice Wilkins, 1916—) 出生于新西兰, 物理学家. 曾参与研制原子弹的曼哈顿 (Manhattan) 计划. 1950 年代在伦敦国王学院 (King's College) 与富兰克林 (Rosalind Franklin) 一起致力于 DNA 结构的 X 射线晶体学研究. 由于帮助沃森和克里克证明了 DNA 双螺旋模型, 他与沃森和克里克共同分享了 1962 年诺贝尔生理学 and 医学奖.

(取自 WWW.Nature.com/Nature/dna50)

1962 年诺贝尔生理学 and 医学奖被授予沃森、克里克和威尔金斯三人, 以表彰他们在 DNA 双螺旋结构研究中所作出的突出贡献. 在这篇短文中, 我们将简要介绍这三位获奖者的生平. 同样在发现 DNA 双螺旋中作出杰出贡献的女科学家富兰克林 (Franklin

R) 因英年早逝, 未能登上诺贝尔领奖台^[1]. 在本期《物理》中对她将有另文介绍.

在 1953 年 4 月 25 日出版的 Nature 周刊上, 同时刊载了三篇关于 DNA 双螺旋结构的论文^[2]. 这些文章的作者分别是来自剑桥卡文迪什实验室的沃森和克里克、来自伦敦国王学院 (King's College) 的威尔金斯等、来自国王学院的富兰克林等. 这三篇论文的工作属于英国医学研究委员会 (Medical Research Council, 简称 MRC) 支持的项目. 该项目旨在鼓励物理学家从事生物学方面的研究, 如蛋白质和 DNA 的 X 射线结构研究. 从某种意义上讲, 沃森和克里克的成功, 不仅在于他们提出了一个正确的分子模型, 而且在于同时提供了一个科学实践的模型——在知识创新的实践中, 将创造性与实验数据融为一体^[3].

在 1938—1955 年期间, 卡文迪什实验室一直由小布拉格 (Bragg L) 领导, 他曾于 1912 年创建了著名的“X 射线衍射布拉格定律”. 他和他的父亲 (Bragg W) 被公认为是将 X 射线晶体学用于有机和生物大分子的先驱. 在那个年代, 在 Nature 上发表论文, 不像今天要经过另外的同行评议, 而主要是依据实验室负责人的签名认可. 正是小布拉格和国王学院 MRC 生物物理组负责人 Randall J 的推荐, 使 Nature 决定同时发表上述三篇论文. 沃森和克里克的这篇文章, 其署名次序是按照投掷硬币的方式决定的. 因此, 不能以作者顺序来衡量沃森与克里克谁的贡献大. 为了防止出现他人抢先发表之类的问题, 克里克坚持在上述第一篇文章中隐去了关于 DNA 双螺旋模型意义的讨论. 这些讨论主要被放到了他们的第二篇论文“脱氧核糖核酸的遗传学意义”中^[4].

沃森, 1928 年 4 月 6 日出生于美国芝加哥. 从 1943 年起, 先后在芝加哥大学和印第安纳大学攻读动物学 (本科) 和病毒学 (研究生), 1950 年获博士学位. 之后, 赴丹麦哥本哈根深造. 1951 年他得到了卡文迪什实验室的博士后奖学金, 开始致力于 DNA 的研究^[5].

* 2003-08-29 收到

1928 年,格里菲斯(Griffith F)发现,在热灭活的肺炎双球菌中有一种物质,可使携带它的活体细菌发生遗传性变化。1944 年艾弗里(Avery O)等从化学上辨明,格里菲斯所发现的变化是基于 DNA,并且提出:DNA 可能是基因材料^[6]。1949 年查伽夫(Chargaff E)报告,在不同的 DNA 片断中碱基的组成是不同的,全部嘌呤(即 A 和 G)的总数大约等于全部嘧啶(即 T 和 C)的总数,并且 A 与 T 数量相等,G 与 C 的数量也相等^[7,8]。

1943 年,薛定谔(Schrödinger E)在爱尔兰都柏林发表了题为“生命是什么”的著名演说。次年,同名著作出版^[9]。少年大学生沃森在本科即将毕业时阅读了薛定谔的书,从而使他相信:生命是可以物理和化学的原理来理解的。但当时的他并不了解艾弗里等关于 DNA 与基因关系的理论。在沃森打算进入哈佛大学攻读理工学位的计划受阻后,他成了一名噬菌体领域的研究生。

在获得博士学位之前,沃森有机会赴意大利参加一次“生物大分子结构国际会议”。会上,威尔金斯关于 DNA-X 射线晶体衍射的报告,大大激发了沃森对 DNA 结构的好奇心,这促使他迈出了人生关键的一步——进入卡文迪什实验室,开始研究 DNA 分子结构,并最终取得成功。1960 年代,他曾分别在加州理工学院和哈佛大学任教,著有《基因的分子生物学》和《双螺旋》(The double helix)等书。1968 年起,出任纽约冷泉港实验室(分子生物学的一个世界中心)主任^[5]。

克里克,1916 年 6 月 8 日出生于新西兰。1937 年毕业于伦敦大学物理系,攻读博士学位的计划因二战而中断。1939—1947 年在皇家海军服役,研制磁性水雷。此后,他到剑桥大学改为攻读生物学^[5]。克里克自中学时代起便表现出数学和物理方面的才能。在皇家海军期间,与沃森一样他也阅读了薛定谔的《生命是什么》,由此激起了他对生命科学的浓厚兴趣。在攻读博士学位期间,克里克已经成家,但这并没有影响他对科学的执着追求。鉴于自己是学物理出身,他如饥似渴地不断补充自己在生物学方面的不足。从 1949 年起,他在卡文迪什实验室的佩鲁茨(Perutz M F)指导下,利用 X 射线衍射研究蛋白质的结构。佩鲁茨是沃森-克里克双螺旋模型的热情支持者。他本人因解出肌红蛋白和血红蛋白两种晶体结构,同样于 1962 年荣获诺贝尔化学奖^[3]。

1951 年当 35 岁的克里克与比他小 12 岁的沃森邂逅,两人的创造性便开始迸发了。一个擅长数

学、物理以及 X 射线晶体学,另一个具有广博的生物学知识。一个性格豪放、大刀阔斧,另一个性格内向、勤于思考。他们认为:了解 DNA 的三维结构,即可认识它在遗传学中的作用。在这一共同信念的支持下,两人凭借卓越的直觉和超乎寻常的默契,终于作出了具有里程碑意义的发现。克里克的妻子(Odile Crick)擅长绘画,在 1953 年 4 月 25 日的文章中,那张如今家喻户晓的双螺旋模型示意图便是出于 Odile 之手。1957 年,克里克提出生命过程中信息流动的中心法则:DNA→RNA→蛋白质。1959 年他成为皇家协会会员^[7]。

然而,成功的道路并不是一帆风顺的。他们两人对于 DNA 的执着,开始并未得到实验室主任小布拉格的赞许。沃森由于未按原定计划进行研究,而被停发了奖学金;克里克由于痴迷于 DNA,博士论文的工作屡遭搁浅,直到 1954 年才拿到 PhD^[3]。

困难不仅于此,更在于在构建 DNA 模型的竞赛中,有着包括大科学家泡令(Pauling L)在内的众多强劲对手。泡令是 1954 年诺贝尔化学奖得主,他的主要贡献是化学键研究。在蛋白质的空间构象上,他善于将复杂的有机体分子拆分成不同的单元模块,然后按照化学实验的新结果去构建更为复杂的生物大分子模型。不幸的是,在 DNA 结构的研究中,泡令走岔了路。他于 1952 年 12 月建立的一种 DNA 三螺旋模型,重复了其他竞争者易犯的错误^[2]。在国王学院,威尔金斯的同事 Fraser R D 也曾发展了一种三螺旋模型。尽管其中包含有明显的错误,但这些三螺旋模型均对沃森和克里克的最终成功产生过启发性作用。威尔金斯曾经想让 Fraser 的论文与沃森-克里克的第一篇文章一起发表,但遭到了沃森和克里克的拒绝。他俩只是在那篇文章中用简单的一句话引用了 Fraser 的结果^[2,3]。

威尔金斯 1916 年 12 月 15 日出生于新西兰,他所作的 DNA-X 射线衍射研究对证实沃森-克里克模型起了至关重要的作用。他于 1938 年在剑桥的圣·约翰学院获文学学士学位,1940 年在伯明翰大学获 PhD(物理学)。第二次世界大战期间,有两年他受命到美国伯克利参加曼哈顿计划,用质谱法分离同位素,用于制造原子弹。1946 年起,参与伦敦国王学院 MRC 生物物理研究室的工作。1950 年开始用 X 射线衍射研究 DNA 结构。1955 年威尔金斯最终完成了验证 DNA 双螺旋模型的 X 射线晶体学研究。1970 年后,他曾任国王学院生物物理系主任^[5]。

威尔金斯是最早利用 X 射线技术研究 DNA 结

构的专家之一。如前所述,1950 年沃森曾在一次国际会议上聆听了威尔金斯的有关报告,从而促使他下决心参加到 DNA 结构研究的行列。卡文迪什实验室和国王学院生物物理研究室均受到英国 MRC 的支持。事实上,在 MRC 的协调下,有关 DNA 结构的大部分衍射图像是在国王学院作出的^[3]。

1953 年 1 月,沃森访问国王学院,威尔金斯在不经意之间曾向沃森展示了一张由富兰克林于 1952 年 5 月拍摄的极为清晰的 B 型 DNA-X 射线衍射图。该图作为支持沃森-克里克模型的证据发表于 1953 年 4 月 25 日富兰克林的文章中。它直接显示了 DNA 的螺旋结构。螺旋的轴向周期是 3.4nm,并且在 0.34nm 处另有很强的反射——这暗示螺旋每盘绕一圈相应应有 10 个核苷酸对,与我们现在的认识完全一致。尽管沃森和克里克在他们的第一篇论文中,笼统地对威尔金斯、富兰克林提供未发表的实验结果和思想表示了感谢,但沃森始终不愿意承认,那张由富兰克林拍摄的衍射图对他们最终构成双螺旋模型所起的关键性作用^[1,2]。

沃森-克里克的第一篇文章于 1953 年 3 月 28 日由沃森的姐妹 Elizabeth Watson 打印定稿。4 月 1 日小布拉格签署意见——同意发表。此前,应小布拉格的邀请,化学家 Todd A 曾对模型的化学精度进行了审查。4 月 2 日,论文寄往 Nature。几天之后,处于极度兴奋状态的沃森和克里克当面向大科学家泡令展示了他们的双螺旋模型^[3]。

1968 年,沃森已经是哈佛大学教授。这一年他

的《The double helix》出版。该书描述了 DNA 双螺旋发现的经过和参与这项工作的一些人。这本书非常畅销,但其中的一些观点颇受争议^[1]。1990 年前后,沃森作为第一代人类基因组计划(HGP)的领导人,凭借他个人的影响力和远见卓识,吸引了公众和各国政府对 HGP 的关注,推动了 HGP 的实施。他主张将基因测序的数据无偿地公开,以便医学和基础研究工作者的进一步应用^[10]。在全世界一大批生物学家、分子生物学家、遗传学家、化学家、生物化学家、物理学家、生物物理学家、计算机科学家以及工程技术专家的努力下^[8],HGP 已于 2003 年 4 月以“提前 2 年全面实现原定目标”而宣告结束。

对于 1953 年沃森和克里克论文的发表,当时的社会反映并不强烈。在整个英国,只有一份报纸对双螺旋的发现作出了报道^[7]。但报道很有预见性:“为了弄清这些化学‘扑克牌’是如何被‘洗牌’和配对的,足够科学家们再忙上 50 年!”

参 考 文 献

- [1] Maddox B. Nature ,2003 ,421 :407
- [2] Watson J ,Crick F. Nature ,1953 ,171 :737 ;Wilkins M H F et al. Nature ,1953 ,171 :738 ;Franklin R E et al. Nature ,1953 ,171 :740
- [3] Witkowski J A. Nature ,2002 ,415 :473
- [4] Watson J ,Crick F. Nature ,1953 ,171 :964
- [5] Encyclopaedia Britannica Inc. The New Encyclopaedia Britannica ,London ,1986 ,15th Edition
- [6] 唐有祺. 物理 ,2003 ,32 :424
- [7] Olby R ,Nature ,2003 ,421 :402
- [8] Dennis C ,Campbell P. Nature ,2003 ,421 :396
- [9] 郝柏林. 物理 ,2003 ,32 :213

· 物理新闻与动态 ·

氧化物晶体中单个氧原子空位的显微镜辨认

我们的地球在大约 34 亿年前开始了各种化学元素的氧化,这一过程起因于蓝(C₂N₂)基细菌的光合作用。今天,深度达 2900km 的地壳和地幔几乎都是由氧化物组成的。其中,主要是 Si 的各种氧化物,它们在当今信息产业中的应用价值是不言而喻的。此外,各种稀土和过渡族氧化物近年来也特别引起科学界和工业界的兴趣,如微电子工业中必不可少的钙钛矿结构高介电常数晶体、铜氧化物高温超导体和混价锰氧化物超大磁电阻材料等。这些氧化物的独特性能不仅依赖于材料的化学计算比,而且对氧原子在晶格中的占位特别敏感。但是直接看到晶体中的氧原子是十分困难的,这是因为:氧原子的尺寸特别小(~0.1nm),并且它对电子的散射特别弱。从上个世纪 60 年代起,科学界一直致力于使用透射电镜

(TEM)观察氧原子在晶格中的错误占位,但进展不快。

高温超导体的发现为发展高分辨 TEM 技术提供了契机。最近,来自德国 Juelich 固体所的 Jia 等(Science, 2003, 299 :870)已经对 SrTiO₃ 和 YBCO 晶体实现了 0.13nm 分辨率的氧原子行列成像。实验者使用 200kV 的 TEM,配备了电磁六极(hexapole)系统,新的配置修正了物镜的球差,采用过补偿方法,产生了负的球差系数,结果图像的对比度大大改进,并且,亮暗翻转,以至于原子看上去是暗背景上的亮斑。如果在氧原子应该出现的位置上亮斑较暗,则表明这是一个氧空位。由于氧空位是决定超导电性的关键因素,对其直接观察的实现无疑将有利于对超导体性能的进一步研究。

(中国科学院理化技术研究所 戴闻 编译自 Science 2003 299 839)