

学校的理想装备

电子图书·学校专集

校园网上的最佳资源

少年百科知识文库

奇异的生物工程—上卷

遗传与生物工程史



## 奇异的生物工程

## 第一章 遗传规律的发现

### 一、从三头怪兽和“童鱼”说起

《封神演义》和《西游记》是我国童叟皆知的神话故事。在这两部书中，三头六臂的哪吒以他那与众不同的长相和盖世武功降妖伏魔，他跟随姜子牙，扶助李天王曾立下赫赫战功。无独有偶，我国古代神话中也曾有过集狮、蛇、山羊三类动物的头于一身的三头怪兽，这种怪兽有何独特功能，至今不得而知。但不管是哪吒还是三头怪兽，都是神话。虚构的神话除反映人们对自然现象的恐惧外，同时也反映着人们战胜邪恶的良好愿望和改造自然的美好向往。

哪吒也好，三头怪兽也好，谁都没有亲眼见过，而说到“童鱼”，这倒是确实实的人造奇迹。本世纪70年代，我国著名诗人曾为“童鱼”题诗写照。这位诗人就是赵朴初，当赵老见到一幅幅怪模怪样的“金鱼”图后，兴趣倍增，诗兴盎然，欣然命笔，写下了如下诗句：

异种何来首尾殊，画师笑答是童鱼。

他年破壁飞腾去，驱遣风雷不怪渠。

诗人所指首尾殊的异种就是童第周教授亲手创造的一种新生物——童鱼。

童第周，我国杰出的生物学家，他出生于1902年，故乡是浙江鄞县一个名叫童家坳的山村，父亲是山村里的一位私塾先生，家里本来就清贫，而童第周又是父亲的第七个孩子，家里的生活就更加拮据了。但是，童第周渴望上学读书，得到哥哥的帮助，经过刻苦的自学，直接跳班考上了效实中学的三年级插班生，因为没有打好基础，一开始成绩是全班倒数第一，可到期末考试的时候，他的成绩一下子跃进到全班正数第一，受到学校老师和同学们的称赞，毕业后，他又接着考上了上海复旦大学学习哲学心理学。

然而在那个时代，大学毕业以后面临的就失业。经过几番周折，童第周终于得到一个机会，到比利时留学。他在那里的比京大学改学生物学，在生物实验室里工作得十分出色。1933年，他从比利时回到中国，在山东大学生物系任教。新中国建立以后，童第周又被调到中国科学院动物研究所，专门研究生物的发育和遗传。他为探索生命奥秘，呕心沥血。他信奉真理，不畏艰险，不辞辛劳。他所创造的“童鱼”，举世瞩目。“童鱼”的出现，为人工创造新的生物开辟了更广阔的领域。

20世纪70年代初期，新中国还处于“史无前例”的动乱时期，科学园地一片死寂。在北京中国科学院的动物研究所内，大字报铺天盖地，像童第周这样的专家被打成了反动学术权威。在众多科学家朝不保夕的艰难岁月里，细胞研究室内灯火通明，这里正在进行着人类创造新生命的革命，在这次伟大革命中，一位七十多岁的长者运筹帷幄，冲锋陷阵，他就是童第周。

天刚朦朦亮，童教授在啼鸟声起之前已赶到细胞研究室。研究室内的金鱼，好像善解人意似的，在童第周先生到来之前互相追逐嬉戏，而在童先生到达之后，雌鱼开始产卵。金鱼的卵是童教授“革命”的对象。他要从金卵中取走细胞核，然后再把鲫鱼或其他鱼类的细胞核放进去。想用这样的实验来观察一下，被换了细胞核的金鱼卵细胞，会发育成什么形状的鱼。

要给金鱼卵进行“外科”手术是十分困难的，因为动物身上的细胞一般都很小，直径只有几十分之一毫米，当然细胞里的细胞核就更小了，大概只有几百分之一毫米。他借助显微镜和熟练的细胞学技术，先将金鱼卵细胞的细胞核取出来扔掉，又把鲤鱼胚细胞的细胞核小心地取出来，使它保持完整无损，然后再用给人打防疫针那样的方法，把取出来的鲤鱼胚细胞核，注射进已经被取出细胞核的金鱼卵细胞里去，让鲤鱼的胚细胞核在金鱼的卵细胞质里发育。

童第周为什么要把实验做得这么复杂呢？要知道，金鱼和鲤鱼亲缘关系相距很远，在分类学上分别属不同属的二个种。在外形上也明显不同，例如鲤鱼嘴角有须而金鱼无，侧线鳞片数目和脊椎骨的数目都有差异。让这两种鱼在自然情况下进行杂交是根本不可能的，只有用外科手术的方法，硬将鲤鱼胚胎细胞的细胞核移植到去掉了细胞核的金鱼卵细胞里，才能看出这样两种亲缘关系相距很远的鱼，被用外科手术的方法组合起来以后，会发生什么样的变化。

经过日复一日的精心培养，那些被重新组合的金鱼卵细胞终于发育成为一条条活泼的小鱼，它的模样很怪，嘴角长着鲤鱼的须，而它的脊椎骨数目和侧线鳞片数却又像金鱼，对于这种地球上从来没有出现过的怪鱼，既不能把它叫鲤鱼，也不能再叫做金鱼。它是童教授用卓越的生物学知识和高超的移植技艺创造出来的新物种，于是科学家都亲切地叫它“童鱼”。

童教授初战告捷。童鱼临世的辉煌成果震撼了全球，在那震耳欲聋的庆贺声中，创造新生命的导演——童弟周却镇定自若。他告诫全体同仁，“宜将剩勇追穷寇，不可沽名学霸王”。成绩仅仅是继续前进的起点。

童教授的第二步目标是什么呢？他要进一步搞清楚，究竟是哪些具体的物质在影响着新一代的生物性状，也就是说，在鱼的卵细胞里面，是哪些具体的物质，携带着遗传信息，使新一代的童鱼，照着鲤鱼的特点，长出了鲤鱼的须；照着金鱼的特点，长出了金鱼脊椎骨的数目和侧线鳞片数。

原来，在成熟的卵细胞质里，存在着一种能把遗传信息携带给新一代的物质，这种物质叫做信使核糖核酸（英文的表示方法是 mRNA）。童教授带着他的战斗集体，用化学的方法，把鲫鱼成熟卵细胞中细胞质里的 mRNA 提取出来，用它进一步进行生物遗传试验。

他们用注射针把鲫鱼的 mRNA 注射进金鱼的受精卵里，结果有 33.1% 的被注射的金鱼卵发育成了头尾相异的“童鱼”。这种鱼的头是典型的金鱼头，而尾部却由金鱼的双尾变成了鲫鱼的单尾。

更引人注目的是他们从两栖类的蝾螈内脏中，提取出一种叫去氧核糖核酸（DNA）的化学物质，把这种物质注射入金鱼的受精卵内，经过注射的金鱼受精卵，长出的金鱼中，有 1% 具有蝾螈的棒状平衡器，这种器官本来只有像蝾螈这样的两栖类才具有。当然，这种有棒状平衡器的金鱼也是童教授的杰作，也应该称作“童鱼”。

这样的“童鱼”是自然界所不存在的，它的诞生，为人类创造新生物带来了曙光。“童鱼”的出现，连它的创造者也并不认为是他个人的功劳。他认为，“童鱼”的问世是无数探索生命奥秘科学工作者的集体结晶。他只是带着有准备的头脑寻找到了幸运之神的代表而已。

在探索生命奥秘的长河中，开辟航向的应首推奥地利的僧侣格里高·孟德尔。

## 二、孟德尔在后花园里的研究

1822年出生于奥地利的孟德尔，童年、青年历尽苦难，在山穷水尽的困境下走进了布隆修道院，这位并非对上帝虔诚的小伙子，在修道院中倒也安于清贫，遵守院规。在那里，他与孤灯为伴，苦读四年“圣经注释”、“教会问答”等宗教专著，他的勤奋和才智赢得了该院最高权威那佩院长的欢心。他不仅将孟德尔提升为神父。而且送孟德尔到维也纳大学深造。从宗教殿堂进入科学大厅的孟德尔，立即对进化论、植物学、数、理、化等自然科学发生了浓厚的兴趣，在这座科学大厅里，他尽情地吸收着科学的营养，二年大学生活，转瞬即逝，当他再度进入修道院时，已对“圣经注释”等宗教界的宠论毫无兴趣，而生物你上代与下代间为什么能保持相同，又为什么同样的父母既会生下面目相像的子女，也会生下面目全非的子女等问题犹如空气那样成为他的“伴侣”。为了揭开这个千古之谜，他利用修道院后面的花园种上了豌豆，一年年种，一年年收，春去春又回，匆匆八载过去。在这八年中，他终于揭开了上代与下代“像”又“不像”这个千古之谜，为生物的遗传、变异奠定了科学基础。

孟德尔选用豌豆做遗传试验，是成功的关键之一。他看到，豌豆是闭花授粉的植物，由于长期的闭花授粉，保证了豌豆的纯洁性，也就是说，一个开红花的豌豆品种，后代也开红花，高杆的豌豆后代也绝对不会出现矮杆的……；他也看到豌豆中，红花与白花、高杆与矮杆、圆粒与皱粒……是那样泾渭分明。这些泾渭分明的一对一对的豌豆花色、粒形等称为相对性状。正是由于豌豆的遗传相对性状泾渭分明，而闭花授粉的特点，又使它们的遗传相对性状十分稳定，用具有这样特点的植物研究，很容易观察到受异种花粉影响的效果。

孟德尔还看到，豌豆虽然是闭花植物，但花形比较大，用人工的办法拔除豌豆花中的雄蕊，给雌花送上花粉是容易办到的。

孟德尔胸有成竹地开始了前人没有进行过的遗传实验。他一丝不苟地拔除了红花豌豆的雄花，送上白花豌豆的花粉，得到了杂种第一代（F<sub>1</sub>），第一代种子长出的豌豆开的是红花，让这第一代豌豆闭花授粉，得到了第二代种子，当第二代种子长出的植株开花时，除了四分之三的植株开红花外，还有四分之一的植株开的是白花。他把第一代出现的那个亲本的性状叫做显性性状，而未表现出来的那个亲本性状就叫做隐性性状。把第二代中两个亲本的性状同时出现的现象称为“分离现象”。真是无巧不成书，孟德尔在用豌豆做杂交试验时，仔细地观察了如下7对差别鲜明的性状：

- 花的颜色：红色与白色；
- 种子的形状：圆形和皱形；
- 子叶的颜色：黄色和绿色；
- 花着生的位置：腋生（即枝叉生）和顶生；
- 成熟豆荚的形状：饱满和缢缩；
- 植株的高矮：高和矮。

最初的试验是将上述单个性状上有明显差别的两种豌豆（亲本）杂交，上述7组相对性状分别做了7次杂交。7次杂交的结果具有惊人的一致性。那就是杂种一代都只出现一个亲本的性状，例如开红花的植株与开白花的植

株杂交，杂种一代总是清一色的红花；子叶是黄色的豌豆与子叶是绿色的豌豆杂交，子一代（F<sub>1</sub>）总是具有黄色子叶的性状等等，这种在杂种一代中只出现杂交双亲中一个亲本性状的现象在孟德尔观察的 7 对相对性状和杂交中，无一例外。此外，当杂种一代自花授粉时，得到了杂种二代种子。在 7 次杂交的杂种二代中，都出现了二个杂交亲本的性状，即都出现分离现象。更有趣的是杂种二代中，第一代出现过的那个亲本的性状（即显性性状）和第一代未出现的那个亲本的性状（即隐性性状）都为 3：1。

惊人的一致性中有什么内在联系呢？才思敏捷的孟德尔不失时机地把握契机，在掌握了足够的事实后提出了自己的设想。他认为，生物体表现出来的性质和形状，即简称“性状”不过是人们能够通过感觉器官感觉到的表面现象，而现象的重复出现必定反映着某种内在的本质。根据这样的推理，他假定决定性状的内在根据是遗传因子，他十分明确地指出，生物体的每个单位性状是由两个遗传因子决定的。因为同一个单位性状会有明显的差别，例如花色（单位性状）有红有白，所以决定同一个单位性状的遗传因子也会有两种形式，一种是决定显性性状的形式，另一种是决定隐性性状的形式，这好比同样反映一个人的照片和底片。当决定某一单位性状的两个因子完全一样时（如两张均为照片或两张都是底片），这种遗传因子的组合方式就叫纯结合，不言而喻，纯结合就会有显性纯结合和隐性纯结合两种形式了，实际上纯结合的意思就是人们平时说的纯种罢了。如果决定某个单位性状的两个遗传因子不是完全相同，而是相似，犹如一张底片和一张照片那样，那么，这种遗传因子的组合就叫杂结合或异质结合，也就是平时常说的杂种。

孟德尔在对决定性状的遗传因子作了具体说明后又明确指出，生物体在形成生殖细胞时，原来成对的遗传因子必然不能同时进入同一个生殖细胞（生殖细胞可以叫性细胞，雄性的生殖细胞叫精子或精细胞，雌性的生殖细胞叫卵子或卵细胞），因此，每个生殖细胞中只有一对遗传因子中的一个。当雌、雄生殖细胞（即卵和精子）结合（受精）时，遗传因子又随着两种生殖细胞的合二为一而恢复成对。

孟德尔在作出遗传因子决定性状的假设后，他立即意识到，决定某个单位性状的二个遗传因子（等位基因）在生物体形成生殖细胞时，各自分别进入不同的生殖细胞是杂种二代中显性性状和隐性性状出现 3：1 分离的内在原因。现在，“成对遗传因子（基因）在生物体形成生殖细胞时必然分离”已被称作遗传学第一定律，即分离定律。

为了说明遗传因子的分离及由此而出现的性状分离，不妨我们来进行一次特殊的扑克游戏。首先我们用扑克牌中的红桃 A 代表红花因子，用黑桃 A 代表白花因子。现在甲、乙两人手中分别有两张红桃 A 和黑桃 A。游戏按每人每次出一张牌的规则进行，可想而知，一次游戏结束，每人手中仍是两张 A，但此时每人手中已各有一张红桃 A 和黑桃 A。按照游戏的另一条规定，凡是红的和黑的在一起时，红的总放在黑的上面，这样一来，虽然每人手中各有一张红桃 A 和黑桃 A，实际上看到的是每人手中只有红桃 A。每人手中的两张牌相当于每个亲本具有一对遗传因子。每人每次出一张牌，相当于同对遗传因子在形成生殖细胞时的分离。甲、乙两人各出一张牌放在一起，相当于受精。红桃 A 总放在黑桃 A 上面，相当于红桃 A 是黑桃 A 的显性。如果手中各有一张红桃 A 和黑桃 A 的甲、乙两人继续按每次每人出一张牌、红桃 A 放在黑桃 A 上面的规则玩扑克，那么有可能在 4 次出牌中，有一次各自的红桃

A 遇在一起，还有二次各自的一张红桃 A 遇到对方的黑桃 A，由于红桃 A 总放在黑桃 A 的上方，因此，这二种情况表面看来也只出现红桃 A，另外一次是甲、乙双方的黑桃 A 相遇。因此出现了 3 次红桃和 1 次黑桃的格局，就像上图所表现的那样。

孟德尔在总结出遗传因子的分离规律后，又进一步分析了不同对遗传因子在生物体产生生殖细胞时的相互关系。根据他的追踪试验，他得到的结论是十分简单明了的，即生物体在形成生殖细胞时，每对遗传因子都要分离，各对遗传因子的分离，彼此间互相不受影响，即每对遗传因子的分离是各自独立的。由于各对遗传因子分离的独立性，使原属不同对的遗传因子有可能自由搭配（组合）在一起进入同一个生殖细胞中。现在，把各对基因的自由分离和不同对基因的自由组合已被称为遗传学第二定律，即自由组合定律或独立分配规律。

如果用扑克牌中的 A 和 K 代表不同对的遗传因子。假设现在甲手中有两张红桃 A 和两张黑桃 K，乙手中有两张黑桃 A 和两张红桃 K。游戏时，每人各出一张 A 和一张 K（出牌相当于形成生殖细胞时的成对因子分离），这样一次游戏结束，甲、乙两人手中的 4 张牌，就都为 2 张 A 和 2 张 K，且 A 和 K 中都是一红一黑。此时的甲和乙继续按各出一张 A 和 K 的规则游戏，则甲和乙在抽 A 和 K 时，就可能出现 4 种 A 与 K 的搭配形式，即红 A 与红 K 在一起，红 A 遇到黑 K，黑 A 遇到红 K，黑 A 与黑 K 相遇。甲、乙两人各自抽一张 A 和一张 K 好比生物体在形成生殖细胞时，各对因子（基因）的独立分离和不同对基因间的自由搭配。当甲、乙两人抽好牌后，下一步是出牌，在出牌过程中，甲的 4 种搭配可与乙的 4 种搭配充分相遇，换句话说就会有 16 种相遇的可能，由于在 16 种相遇的可能性中，红 A 总在黑 A 上面，红 K 总在黑 K 上面，因此，16 次相遇中，会有 9 次看到红 A 和红 K，3 次看到红 A 和黑 K，3 次为黑 A 和红 K，只有 1 次为黑 A 和黑 K，就像下页图所表示的那样。

本该弘扬上帝教义的孟德尔，不顾教义的约束，更不怕亵渎上帝，他在上帝的殿堂上养鼠、种豆以致进行人工杂交，理所当然地遭到上帝卫道士们的诽谤和攻击。指责孟德尔是上帝的叛徒者有之，斥责他在教堂里开妓院者有之。可是科学特别喜爱上帝的叛逆者。正当孟德尔在后花园中默默耕耘时，真理正悄悄向他走去。最后，孟德尔与真理相互拥抱了，可是，拥抱真理的孟德尔并未立即发出耀眼的光辉。

当孟德尔把八年积累的资料整理成文求教于当时的植物学权威、瑞士的耐格里时，这位名噪一时的学者由于对植物的遗传和变异规律一无所知而全盘否定了孟德尔的结论。他认为，孟德尔的试验充其量是数数豌豆而已，数豌豆怎么会发现科学定律呢？！这位权威的言论和漫不经心的态度不仅把孟德尔这位上帝的叛逆者又送回给上帝，而且使孟德尔的科学结论在全世界 120 多个国家的图书馆中沉睡了 34 年。

耐格里可以将孟德尔推向上帝的怀抱，但科学永远不会与上帝握手。当历史的时针指到 1900 年时，三个互不相识的异国科学家同时公布了自己多年来进行豌豆杂交试验的结果，他们分别公布的结果却是完全一致的，这真是科学史上一次最奇妙的巧合！

这三位科学家是荷兰的德弗里斯、奥地利的邱歇马和德国的柯伦斯。当这三位科学家在自己的国度里整理试验数据时，个个都抑制不住内心的激动，因为结果和数据太美了，他们都以为自己首次发现了生物的遗传规律。

当他们在图书馆里寻查有关资料时，三位科学家又不约而同地在布满尘埃的书架上看到了孟德尔的《植物杂交试验》论文，当他们仔细地看完了这篇在34年前已问世的论文后，孟德尔的伟大名字已占据了他们的心田。他们认为，孟德尔的伟大，在于早他们34年就发现了遗传学规律，孟德尔才是遗传学的真正奠基人，而他们只不过是孟德尔的结论作了一次证实而已。

这三位学者在1900年同时发现了孟德尔所论述的“分离规律”和“自由组合规律”以后，遗传研究领域的万马齐暗的沉闷局面打开了，一时间歌颂孟德尔定律的和向孟德尔定律挑战的转入了一场激烈的争论。歌颂者预言：“从热力学的二大法则可以演绎出全部热力学，从麦克斯韦公式可以演绎出全部电动力学，从孟德尔法则可以演绎出全套理论进化学与数量性状遗传学。”挑战者认为孟德尔发现的仅仅是适合于豌豆的遗传定律，复杂的生物界的遗传规律，绝不是孟德尔的分离和自由组合可以概括得了的。争论的双方为了稳操胜券，各自拿出了自己掌握的事实。在经过一场摆事实、讲道理的论辩后，不仅使“分离规律”和“自由组合规律”更加稳固，而且引出了“数量遗传”和“细胞遗传”。

### 三、接二连三的挑战

1909年，丹麦学者约翰逊觉得孟德尔假设中的“遗传因子”使用不方便，他认为“基因”比“遗传因子”更能反映事物的本质。如果，这也算一次挑战的话，那么，自约翰逊提出的“基因”之后，孟德尔的“遗传因子”就让位约翰逊的“基因”了。

同年，瑞典人尼尔逊·埃尔对孟德尔假定的一对遗传因子决定一个单位性状提出了挑战。尼尔逊·埃尔仿效孟德尔的杂交试验法，用红皮小麦和白皮小麦杂交，杂种一代的籽粒皮色全为淡红色，杂种2代也出现分离，但红皮和白皮小麦的分离比除出现3:1外，还有15:1和63:1等多种形式。孟德尔从未看到过15:1和63:1这种现象，用一对基因决定一个单位性状也确实说不通。难道孟德尔发现的规律初遇挑战就要落荒而逃吗？幸好，尼尔逊·埃尔本人也是一位卓越的科学家，他信奉科学真理，也能在真理的长河中开拓前进的道路。在试验结果与孟德尔假定出现矛盾时，他创造性地提出了自己大胆的设想。他认为，小麦的杂交试验结果预示着小麦皮色可以由一对基因决定，也存在着二对基因、三对基因和多对基因决定的情况。这个观点不仅继承了孟德尔发现的二条定律而且在继承的基础上发展了孟德尔学说。为什么这么说呢？你大概还很清楚，由一对基因决定的红花豌豆和白花豌豆杂交所得到的杂种二代中，开红花和开白花植株的比是3:1，也可写 $(3+1)^1$ ，这里的指数1代表一对基因。如果指数为2，则杂种二代中显性和隐性的比例就呈 $(3+1)^2=9+6+1$ ，由于9和6都表现显性性状，只有一份表现隐性性状，所以杂种二代中，显性和隐性个体的比例就为15:1。同理，由3对基因决定一个单位性状时，杂种二代中显性和隐性的比为 $(3+1)^3$ 的展开，即为，前三项中都有显性基因，因此都表现显性性状，只有最后一项表现隐性性状，这样，显性和隐性在杂种二代的比例就为63:1。尼尔逊·埃尔的假定不仅说明孟德尔的分离定律和自由组合定律是正确的，而且还修正和补充了孟德尔假定的不足，这次挑战在补充和修正中结束了。

1910年，美国的伊斯特在玉米上也看到了多对基因决定一个性状的现



象。

1913年，美国的斯蒂特文特在用灰兔和白兔做杂交试验时，杂种二代出现灰兔和白兔的分离，分离比也为3:1。这说明灰色基因对白色基因来说，前者是后者的显性。当他用白兔和一种喜马拉雅兔杂交时，杂种一代全为喜马拉雅兔的表型（喜马拉雅兔的表型是四肢端部、耳端、尾端都呈黑色，其余部位全为白色），杂种二代中，出现了白兔和喜马拉雅兔的分离，喜马拉雅兔和白兔的比例为3:1。这二次实验的结果，灰基因和喜马拉雅毛色基因都是白基因的显性，即白毛基因同时会有二种显性基因。这种由三种不同形式的基因决定一种单位性状的情况，孟德尔也没有看到过，他只是指出决定一种性状的基因会出现显性和隐性这两种形式，并把决定同一性状的二种形式的基因叫做等位基因。斯蒂特文特的结果表明，决定同一性状的基因确实不仅仅是二种不同形式，至少有三种形式。于是，斯蒂特文特认为，除了孟德尔提到的等位基因外，还应该“复等位基因”进入遗传学领域而鸣金收兵。

孟德尔在豌豆杂交试验时，提出的显性现象，也经受了实践的检验，检验的结果又纠正了孟德尔假说的片面性。因为客观的事实是在杂种一代中，除了存在着只出现杂交双亲中一个亲本的性状外，即所谓显性，还存在着杂种一代中，两个亲本的性状同样得到表现的情况，这叫“共显性”。此外像紫茉莉杂交中，红花亲本和白花亲本的杂种一代为粉红色花，这种现象叫“不完全显性”，双亲的性状也会在杂种一代个体的不同部位表现，这叫“镶嵌”显性等等。

对孟德尔定律所提出的一次次挑战，只是指出了孟德尔假定的不足，始终未能否定生物体在形成生殖细胞时等位基因的分离和非等位基因的自由组合。因此，经过战斗洗礼的孟德尔定律更增加了集体风采，当孟德尔的假说与细胞学攀上亲家后，依托细胞学的成就，出现了新的腾飞。那么细胞是什么？细胞学的成就又是如何使孟德尔发现的遗传规律出现新的腾飞呢？要了解这一切，还是从罗伯特·虎克说起吧。

#### 四、罗伯特·虎克开创的路

在孟德尔发现遗传规律前的200年，英国医生罗伯特·虎克发现了细胞。

在1665年，虎克用自己设计、制造的显微镜观察软木的薄片时，软木的薄片是由许多极小的“房间”连接而成的，他把软木薄片上的“小房间”叫做“细胞”。

这位医生在观察软木薄片和提出“细胞”这个词的时候，根本没有想到他的发现会把生物学家引导到生物组织的一个更基本的水平，在这个水平上，所有的生物结构都可以归纳到一个共同的起源。

在以后的150年中，生物学家逐渐明白了所有生物都是由细胞构成的，每个细胞都是一个独立的生命单位。有些生物只有一个细胞构成，较大的生物体则是由许多相互合作的细胞组成的。法国生理学家迪特罗谢在1824年就提出了这种看法，但没有遇到知音，直到1838年和1839年，德国的施莱登和施旺分别指出：“一切生物机体都是由细胞构成的”以后，对细胞的研究才掀起高潮。

1839年，捷克生理学家浦金野把填满细胞的胶状液体定名为原生质（生

命的原始物质)，直到 19 世纪中叶以后，法国植物学家默尔用原生质概括细胞中的所有内含物（包括细胞质和细胞核）。德国解剖学家舒尔策强调指出，原生质是“生命的物质基础”，并证明在所有的动、植物细胞里，不论是动物和植物，也不论它们的结构是多么复杂还是多么简单，它们的原生质基本上都是相似的。

细胞学说对于生物学的重要性如同原子学说对化学和物理学。1860 年前后，德国病理学家魏尔啸用一句拉丁语说出了细胞在生命过程中的重要性：“一切细胞都来自细胞。”他指出，病变组织中的细胞是由原先的正常细胞分裂而繁殖出来的。

最早的显微镜制作人、17 世纪时的荷兰人列文虎克的助手哈姆，在雄性动物的精液里发现了一些很小的东西，后来把这种小东西命名为“精子”。到 1827 年，德国生理学家贝尔又发现了哺乳动物体内的卵细胞。这样，生物学家开始知道，动物的生殖过程，是雄性动物的精子和雌性动物的卵结合以后，形成受精卵，受精卵也就是形成动物体的第一个细胞，这种胚性细胞经过反复分裂，最后便发育成动物。

在细胞学说出现的时候，已经知道，体型大的生物体，其细胞并不比小生物体的细胞大，只不过大生物体的细胞数目比小生物体多，如此而已。典型的植物细胞或动物细胞的直径约 5~40 微米，而人的眼睛只能勉强分辨出直径在 100 微米以上的东西，因此人的眼睛一般看不到细胞，它们在显微镜下才被人们所发现。

细胞虽然是这么小，但绝对不是毫无特征的一滴原生质。在 19 世纪，人们已认识到，细胞本身犹如一个完整的生物体，它也是由许多比细胞更小的复杂结构组成的，为了解决许多与生命有关的问题，生物学家不得不对细胞的亚结构进行认真的研究。

例如，既然生物体是通过细胞增殖而长大的，那么，一个细胞是怎样变成二个细胞的呢？答案是来自细胞内一个物质较为致密的小球。这个小球的体积约为细胞的 1/10，是发现布朗运动的布朗在 1831 年发现的，他给这个小球起名为“核”（为区别原子核，而把细胞里的核称为“细胞核”）。

如果把一个单细胞生物人为地分成两半，使其中一半含有完整的细胞核，另一半不含核。那么，有核的一半就能分裂、生长，另一半则不能。这样人们就认识到细胞核在细胞分裂中的重要性。

细胞核在细胞分裂中是如何变化的呢？在很长一段时间内，成了国际性的难题，因为细胞多少是透明的，在显微镜下不容易看清其中的亚结构。后来发现，有些染料能把细胞的某些部分染上色，而其他部分却染不上。这样，情况就开始好转了。例如有一种从苏木中提取的“苏木精”，就能使细胞核染成黑色，使它在整个细胞中变得十分清晰。

1879 年，德国生物学家弗莱明又发现，细胞核并不是单一的组织，它里面还分布着一些丝状物。不过用红色染料能把这些细丝状物质染上红色。于是弗莱明把这种丝状物质又叫做“染色质”，通过对这种染色质的观察，弗莱明成功地看到了细胞分裂过程中的一些变化。虽然，染料给细胞染色时，细胞也失去了生命，人们不可能从一个细胞看到细胞分裂的全过程，但是在许多细胞联合而成的一片组织里，人们能够找到处在不同分裂期的各种细胞，它们呈现出染色质在不同阶段的分布形态。弗莱明把这一个一个的静止画面，按照适当顺序排列起来，构成了细胞分裂过程的“动画片”。

1882年，弗莱明出版了一本描述细胞分裂过程的研究著作。在这本书中，弗莱明指出：细胞开始分裂时，染色质聚集成线状，这时，包围细胞核的膜似乎溶解了，同时细胞核外的小物体分成了两个，弗莱明把这个小物体称为“星体”，因为这个小物体向四周辐射出线，看上去象天空的星。星体一分为二后，各自向反方向移动，星体拖着细丝显然已和排在细胞中央的染色质细丝缠在一起了。这一来星体把半数染色质丝拉到细胞一侧，然后，细胞从中部收缩，最后断裂成二个细胞，此后，每个细胞中又形成一个新的核，核膜里的染色质细丝又碎裂成微粒状。

弗莱明把这个分裂过程叫做“有丝分裂”，因为在整个过程中，染色质丝起了重要作用。1888年，德国解剖学家瓦尔德尔把染色质改称为染色体，从此，染色体和染色质就成了生物学家同时使用的名字了。实际上，细胞在分裂结束以后，原来的染色质丝开始集结（螺旋解开）成了染色质，而细胞在进入分裂时，碎裂的染色质丝开始集结（螺旋化）最终就成了染色体。打个比方说，染色质是一根钢丝，而这根钢丝绕成的弹簧就是染色体。

对染色的分裂细胞继续观察表明，同一物种内的生物，细胞内都含有同样数目的染色体，不仅如此，大量观察的资料表明，细胞内的每一种形态结构的染色体都有二条，即在细胞中的染色体是成对存在的。例如人，不管是美国人、中国人，男人、女人，只要是正常的人，其细胞中都含有23对染色体。在有丝分裂过程中，染色体的数目先加倍，然后细胞再一分为二。因此，分裂后的两个子细胞各含有与原来母细胞相同数目的染色体。

1885年，比利时的胚胎学家贝内当发现，生物体依靠细胞分裂形成精细胞和卵细胞，但是形成精细胞和卵细胞的细胞分裂都是发生在成年生物体内，因此，这种细胞分裂特称为“成熟分裂”，又由于成熟分裂产生的精细胞和卵细胞中，染色体数目只有生物体正常细胞的一半，所以，“成熟分裂”又叫“减数分裂”。“减数分裂”包括好几个头尾紧密衔接的时期，在整个分裂时期中，染色体的变化也相当复杂，如果我们假定一种生物体的正常细胞中只有4条染色体，那么这4条染色体一定是两两相同的，即4条分属于2对，同一对中的两条染色体，即同源染色体。在减数分裂前，还处于染色质状态时，染色质先一分为二（复制），但是这种复制并不是完全彻底的，因为复制成的二条染色质还有一处连在一起，这连在一起的地方叫做着丝粒，因为此处分裂继续下去时，有一种丝状物质（叫纺锤丝）附着在上面。染色质复制以后，逐渐盘绕，变粗变短，就形成染色体。通俗说法就是染色质螺旋化成为染色体。然后，同源染色体配成对。同源染色体的配对叫“联会”，联会而成的一对对染色体叫“二价体”，由于每个染色体中有二条，所以每个二价体中，着丝粒虽只有两个，染色体却有四条。因此，二价体也可叫“四合体”，四合体中具有共同着丝粒的二条染色体叫“姐妹染色单体”，没有共同着丝粒的染色体叫“非姐妹染色单体”。联会而成的二价体隔不多久又要互相分开，在分开的过程中，有时候非姐妹染色单体之间会发生片段的交换。随着同源染色体的逐渐分开，一个细胞也开始向分成二个细胞的方向发展，当染色体分到细胞的两极后，细胞就一分为二，此时分裂而成的每个细胞中，染色体的数目比原来少了一半，但是每条染色体中，存在着两条单体。紧接着的变化是，具有两条单体的染色体，发生着丝粒的分开。正由于着丝粒的一分为二而使二条单体各自独立成为染色体。这种原为姐妹染色单体的两条染色体分向细胞的两极，细胞两次一分为二，到这时，减数分裂

结束了。在整个过程中，由于染色质（或染色体）只复制一次，而细胞连续分裂了两次，所以由一个细胞分裂而成的四个细胞中，染色体的数目减少了一半。如果说，原来的细胞中的四条染色体分属两对，即在这个细胞中有两种形状的染色体，而每种形状的有两条。这也可以说，这种细胞中有两套（组）染色体，每套（组）染色体有两种形状，每种形状的染色体为一条，即每套（组）为两条。这样，当这个细胞经减数分裂产生的四个细胞中，虽然染色体的两种形状都有，但每种形状的染色体只有一条了，也就是说，减数分裂而成的细胞中，只有一套（组）染色体，这种细胞也叫做单倍体细胞。当精子和卵子合并成一个细胞（合子或受精卵）后，合子中的染色体当然就变成了两套（组）。由此可见，减数分裂及精子和卵子结合（受精）是保持生物体染色体数目和种类稳定的两个环节。

现在已经发明了一种观察染色体的新技术，采取适当的方法用低浓度盐水处理细胞，使细胞胀大，使各个染色体分散开来，再用显微摄像术把分散的染色体拍摄下来，并把相片中一个个分开的染色体剪下来，再把相同长度的染色体配成对，按由长到短的顺序排列，这样就得到了“染色体组型”，也就是细胞内连续编号的染色体图像。

“染色体组型”为医疗诊断提供了一种精巧的方法。因为在细胞分裂时，染色体的分离也并不总是完全均等的。在细胞分裂过程中，染色体可能断裂或受到损伤，染色体的分离可能不均等，因而会形成带缺损染色体的细胞，也会形成染色体数目减少或增多的细胞，这些细胞会使功能受到损害，甚至完全丧失功能。如果在减数分裂过程中发生这些缺陷，后果就特别可怕，因为具有染色体缺损或缺少某种染色体的卵细胞或精子细胞，一旦受精成为新生物的起点，那么生物体的每个细胞都会有缺陷，结果就会造成先天性疾病。

例如，在 1959 年，法国遗传学家勒热纳、戈蒂埃和蒂尔潘在计算三个唐恩综合症病人细胞里的染色体数目时，发现病人细胞中的染色体数比正常人多了一条，即正常人为 46 条，病人为 47 条。染色体组型分析结果表明，多的一条染色体是属第 21 对的。这种疾病是 1886 年由英国医生唐恩首先发现的，因此叫唐恩综合症，有这种染色体缺陷的病人智力严重低下。到 1967 年，又发现了一个 3 岁女孩少了一条 21 号染色体，这个女孩也表现出智力低下。

罗伯特·虎克发现的细胞，经过一个半世纪的漫漫长夜，终于由弗莱明发现了细胞产生细胞的分裂过程。当 1900 年，孟德尔的结论又被重新发现后，细胞学家又激动起来了，他们从自己的专业出发，提出了“莫非染色体就是基因”的思考。

## 第二章 遗传基因的探寻

### 一、莫非染色体就是基因

提出这种想法的是美国哥伦比亚大学的应届毕业生萨顿。他在大学时代，重点研究蝗虫的减数分裂。减数分裂形成的蝗虫生殖细胞中，染色体数目比正常细胞减少了一半，而雌、雄生殖细胞结合所形成的结合体（合子或受精卵）中，染色体数目又恢复成对。他根据实验结果，在 1904 年明确指出：染色体和基因有许多相似处。例如，在生物体的正常细胞中，染色体和基因

都是成对存在的；成对染色体的两个成员（称为同源染色体）与等位基因的两个成员一样都是相互一致的，都是一个来自父方，一个来自母方；在生殖细胞里，染色体的数目刚好是身体细胞中的一半，基因也是这样，成对的染色体和成对的基因一样，在减数分裂中都是独立分离的；染色体和基因一样，在细胞分裂时都能产生与自己一模一样的复制物（复本或副本）等等。

当萨顿看到了等位基因和同源染色体的许多共同之处后，不仅这位年轻人按捺不住内心的激动，也使整个遗传学领域沸腾起来了，因为自孟德尔提出基因以后，谁也没有看到过基因，有些人也曾把没有看到过的基因认为是根本不存在的，因而把孟德尔当成是唯心论者。细胞分裂中，同源染色体的减半和受精时的同源染色体恢复成对的事实，与孟德尔假定的等位基因的变化是何等相似啊！这些迹象表明，莫非基因就是染色体！萨顿及一些细胞学工作者信心十足地指出：如果假定基因就是染色体，那么用减数分裂和受精过程中染色体的变化即能完满地解释孟德尔的两条定律。

萨顿用同源染色体代替等位基因，具体而形象地解释了孟德尔的定律。例如他用一对同源染色体代替决定红花还是白花的这对等位基因，则纯种红花的一对同源染色体可记做 RR，白花的同源染色体就可记为 rr。纯种红花豌豆减数分裂形成的生殖细胞中就只有一条染色体 R，同理，白花豌豆的生殖细胞中也只有一条 r 染色体，这两种配子（生殖细胞）结合（受精）成的合子中，必然具 R 和 r 这两条染色体，当杂种一代减数分裂时，R 和 r 这对染色体必然分别进入不同的配子中，因此，不管是雄配子（雄性生殖细胞或精子）还是雌性生殖细胞（雌配子或卵细胞）都会有两种类型，一是含有 R 染色体的，另一类是含有 r 染色体的。当这些雌、雄生殖细胞随机结合（受精）时，就必然有四种搭配形式，加上 R 对 r 的显性，那就得到了杂种二代显性和隐性呈 3：1 的分离。

同理，假定黄子叶和绿子叶的基因是另一对同源染色体，那么，这对同源染色体在减数分裂时的分离确实不受 R 和 r 的影响，当然 R 和 r 的分离也不受其它同源染色体分离的影响，也就是说，各对同源染色体的分离是各自独立的。根据这样的推理，似乎染色体可以代替基因了；可是，这位年轻人经过冷静思考，自己就发现了“基因就是染色体”推论的破绽，因为他十分清楚，在生物体的细胞里，染色体的数目是有限的，而每种生物体的性状何止成千上万。既然孟德尔假定的一对基因决定一个性状，那么生物体的基因对数也应该是数以千计或更多。这么说，基因和染色体并不是一回事。

这个正确的思考，使萨顿避免了将基因与染色体划等号的错误判断，同时也促使他进一步去思考，既然与染色体不能划等号，但它们之间又存在着那么多的共同特性，怎样才能对此作出正确合理的解释呢？

合理而又科学的推测应该是：每一条染色体上都携带着多个遗传基因。

但是，科学上信奉这么一条真理：“闪光的东西并不都是金子”，萨顿的推论在逻辑上无论多少合理，如果得不到可靠的事实支持，也永远不会成为科学真理。

到 1910 年，这位年轻人求学所在地的一位教授，用无可辩驳的事实证实了萨顿的推论。

## 二、在染色体上寻找基因

用事实证明萨顿推论的教授是美国遗传学家摩尔根。这位教授长期从事动物胚胎学的研究，在 1909 年，他根本不相信孟德尔的结论是科学真理。当时他对孟德尔的假说是这样评价的：“在流行的孟德尔理论解释中，性状一下子变为基因，一个因子解释不了的现象就添上一个变为二个因子，再不够又添一个变为三个因子。这种对于简单模式的过分推崇是会失去获取正确理解的机会的。”然而，到 1910 年，摩尔根对孟德尔假说的观点发生了 180 度的大转变，促使他大转变的力量是科学真理。

摩尔根从 1904 年开始研究果蝇的胚胎发育，到 1909 年，在他饲养的果蝇群中，突然出现了一只白眼果蝇。这只白眼果蝇促使他改变了研究方向，把兴趣引向研究果蝇的遗传。

摩尔根饲养的果蝇原来都是野外生长的，眼睛全是红色。因此，凡是红眼果蝇都称为“野生型”，突然在红眼蝇群中变出了一只白眼睛的雄果蝇，这只突然变来的白眼蝇就叫做“突变型”。摩尔根给这只突变型雄蝇，配上一只红眼处女蝇，这对果蝇在摩尔根特制的“蝇房”中“生儿育女”，当“子女”成熟时，它们的眼睛颜色全部像“母亲”，也就是都为红色，套用孟德尔的语言就可以说红眼是白眼的显性。

摩尔根继续让第一代红眼果蝇实行“同胞”婚配，产生的第二代中，除出现  $3/4$  红眼果蝇外，还出现了  $1/4$  白眼雄蝇。这样，摩尔根亲自设计和实施的果蝇杂交方案，得到的结果，与孟德尔在豌豆杂交试验中所得结果完全一致。这使摩尔根增强了对孟德尔遗传定律的信服。与此同时，对动物性别怀有浓厚兴趣的摩尔根，除了观察果蝇的红眼、白眼外，他还注意到了果蝇眼睛颜色与性别的关系。当他统计杂种二代的果蝇时，注意到了出现的白眼果蝇全部是雄蝇的事实。

摩尔根抓住契机，继续试验。这次杂交试验用的亲本是杂种一代中的红眼雌蝇和突变而成的白眼雄蝇，杂交结果又与孟德尔曾做过的测交结果相同，即出现了一半红眼果蝇和一半白眼果蝇，当他进一步统计红眼和白眼果蝇中的性别时，却发现不论是红眼果蝇还是白眼果蝇，都是一半为雌蝇、一半为雄蝇。摩尔根对这次杂交试验中首次得到的白眼雌蝇也没有轻易放过，按照他预先的计划，又给白眼雌蝇配上了红眼雄蝇，这一次婚配所产生的后代中，雄蝇全部为白眼，雌蝇全部为红眼，也就是出现了“父传女”、“母传子”这种交叉遗传现象。

摩尔根在进行了一系列的果蝇杂交试验后，全面地接受了孟德尔基因决定性状的假设和萨顿的基因在染色体上的推论，并根据自己和威尔逊对果蝇染色体的研究，正式提出自己的假定，那就是蝇眼睛颜色的基因位于“X”染色体上。

什么叫“X”染色体呢？这个名词的发明者应属德国的亨金。这位学者用切片法研究半翅目昆虫的减数分裂时，发现在精母细胞减数分裂后期，有一条染色体在向细胞一极移动时，处于落后状态，这位德国细胞学家对这个落后染色体的性质不大理解，就随便起了个“X 染色体”的名词，表示这是一种属于未知数的染色体。到 1902 年，美国的麦克郎第一次把“X 染色体”和昆虫性别作了联系，沿麦克郎的思路，许多细胞学家对各种昆虫进行了广泛的研究，终于在 1905 年由威尔逊证明，在半翅目和直翅目的许多昆虫中，雌性个体的细胞中，具有两套普通的染色体，叫“常染色体”，此外还有两个“X 染色体”；而雄性个体的细胞中也有两套常染色体，但只有一个“X 染色

体”。若以符号 A 代表一整套常规染色体，则雌虫的染色体组成就可表示为  $2A + 2X$ ，雄虫为  $2A + X$ 。由于威尔逊的这一发现，人们对于动物雌、雄性别，在外形还看不出来时，可以根据细胞中的“X”染色体的多少加以区别，这样一来，人们就把“X染色体”称为性染色体了。

1908年，史蒂芬斯发现，果蝇的性染色体与威尔逊证明的有点不一样，那就是雄果蝇的精母细胞中除有一条X染色体外，还有一个和它同源的Y染色体，这种染色体呈钩形，比X染色体短。

威尔逊和史蒂芬斯与摩尔根不仅同在哥伦比亚大学任教，而且他们的实验也相互靠近，他们二位的发现，给摩尔根很大的启发和帮助。

摩尔根把决定眼色的基因定位在X染色体上后，他进行了三组实验。

摩尔根进行的第一组实验是：将红眼雌蝇和白眼突变雄蝇杂交，第一代的雌蝇和雄蝇全部是红眼蝇，而第二代则出现了两份红眼雌蝇，一份红眼雄蝇和一份白眼雄蝇，眼色性状的分离表现为3（红）：1（白）。

摩尔根进行的第二组实验是，将杂种红眼雌蝇与白眼雄蝇交配，得到的后代是一份红眼雌蝇，一份白眼雌蝇，一份红眼雄蝇和一份白眼雄蝇。

摩尔根进行的第三组实验是，将白眼雌蝇与红眼雄蝇交配，则出现了后代是红眼雌蝇和白眼雄蝇的眼色遗传性状交差的现象。

三组杂交实验的结果，全部得到了完满的解释。

1911年，摩尔根用同样的杂交试验方法，把几个基因一下子都定位在X染色体上，并提出了一条染色体上的基因互为连锁基因的概念。到1912年，摩尔根在X染色体上发现了18个基因，并且明确指出连锁基因有可能调换位置。这样，摩尔根不仅从孟德尔假说的怀疑者转变为孟德尔假说的忠实信徒，而且把孟德尔的遗传假说与细胞里的染色体很贴切地联系起来。更为重要的是提出了连锁基因和连锁基因交换的新观念，这个观念就是遗传学的第三定律——连锁交换定律。

由此我们可以说，摩尔根的成功中，也包含着他的二位校友——威尔逊和史蒂芬斯的心血。

摩尔根及其战斗集体，在捷报频传的大好形势下，继续兢兢业业地工作，自从提出连锁交换规律后，连锁基因间的交换百分率是一个常数引起了他们的好奇，他们决心解开常数之谜，为此，他们发明了“二点测交”和“三点测交”法。所谓“二点测交”，就是用二个连锁基因的杂种与这二个连锁基因均为隐性的个体杂交，目的是为了测定这二个连锁基因的杂合体与这三个连锁基因均为隐性的个体杂交，以便测定这三个连锁基因间的交换位置的百分数。

摩尔根等提出这种方法，实际上是得益于比利时的细胞学家詹森斯。这位詹森斯，在1909年第一次发现蝶螈性细胞染色体上的交叉结，他认为交叉结的形成是由于联会（同源染色体配对叫联会）着的同源染色体之间，曾经在非姐妹染色单体之间发生过等长度的片段互换。摩尔根等人也正是接受了这个观点，才顺利地解决了连锁基因交换的机制问题。举个例子来说，摩尔根等看到果蝇中灰体（黄体）这种体色基因与红眼（白眼）这种眼色基因是连锁的，当用二点测交时，测到的交换百分数为1%。他们从这个1%就得出：杂种一代的果蝇，进入减数分裂的卵母细胞中，一定有2%的细胞在同源染色体联会时，非姐妹染色单体间，发生了等长交换。

红眼灰体杂种雌蝇由于这对X染色体的分离能够产生两类卵细胞，一类

卵细胞中的 X 染色体上带有二个显性基因；另一类卵细胞的 X 染色体上必然带有二个隐性基因。如果事实果真如此，那么二点测交的结果，只可能得到红眼灰体和白眼黄体这二种果蝇，而且这两种果蝇一定是各占一半（50%）。但事实却不是这样，而是除了上述两类果蝇外，还有红眼黄体及白眼灰体的果蝇。在整个测交后代中，前两类果蝇占 99%，后两类占 1%。这 1% 的果蝇又是怎样产生的呢？摩尔根等认为，因为有了 1% 带红眼黄体及白眼灰体基因的卵细胞才会有这 1% 的果蝇。这个 1% 的卵细胞的产生就是由于这对 X 染色体中非姐妹染色单体等长交换的结果。

这个杂种卵母细胞在减数分裂中，发生非姐妹染色单体间的等长交换，这样就产生了四种类型配子，两种为原来的，即两个显性基因连锁在一起，两种为交换后产生的，即一个显性基因和一个隐性基因由于交换而共处于同一条 X 染色体上，这种配子也叫作“交换型”。毫无疑问，如果一个进入减数分裂的细胞，发生了非姐妹染色单体的交换，必然产生两个交换型配子和两个未交换型（亲本型）的配子。也可以这样说：一个细胞在减数分裂时发生非姐妹染色单体之间的交换，就产生了 50% 的交换型配子和 50% 亲本型配子。当这些配子与双隐性雄果蝇产生的配子受精，那么出现性状重新搭配（重组）的果蝇将占果蝇总数的 50%。由此类推，如果在减数分裂时，杂种母蝇进入减数分裂的细胞，假定二个中有一个发生交换，那么这个未交换的细胞所产生的配子，一个交换型配子也没有，而交换的这个细胞产生的配子中，交换型配子占 50%，按一个细胞减数分裂结束时形成四个配子计算，则交换配子占总配子的比例就是 25%。同理，交换配子数若为 10%（交换值），则可推测，进入减数分裂的细胞中，一定有 20% 的细胞发生了非姐妹染色单体的等长交换。

摩尔根带领他的助手们就是按此原理和按此方法去测定连锁基因间的交换值的，到 1914 年，共测定了位于 X 染色体上 35 个基因的交换值，当他们按照测定的交换值把连锁基因按百分数大小排列起来时，居然把连锁基因连成了一条直线。这条直线上的每个点就是每个基因的位置，这条直线代表着由基因串连起来的染色体。这条代表着基因串连而成的直线是摩尔根和他的学生把数学上的概率论用于生物学研究的杰出成果。

1915 年，摩尔根和斯蒂特文特、布里杰斯联名发表了“孟德尔遗传机理”的文章，1917 年，摩尔根又发表了“遗传的物理基础”一书，1926 年，摩尔根汇总了所有的研究成果，写成“基因论”一书。由于他在遗传学上取得的成果，他获得了 1933 年的诺贝尔医学和生理学奖。

摩尔根及其学生们确实为自己在事业上的成功高兴，但是当他们在取得一个又一个成果时，引出的问题也越来越多，最使他们困惑不解的是基因怎么能使其负责表现的身体特征显示出来，即基因靠什么机理使豌豆种子变成黄色的，使果蝇翅膀卷缩或使人的眼睛成为蓝色等问题。他们清醒地意识到，只有冲破研究基因传递行为的形式遗传学的范畴，才能使遗传学新生。但是，摩尔根等一代名流，在基因如何发挥作用这样的尖锐问题面前，已是心有余而力不足了。

正当摩尔根等一批老一辈遗传学家为遗传学的继续发展焦虑不安时，一批才气横溢的年轻人，勇敢地挑起了研究基因作用的重担。由于这批年轻人的团结战斗，终于迎来了分子遗传学的春天，第二次世界大战后的四分之一世纪就是这批青年纵横驰骋的“分子生物学时代”。



### 三、尿为什么是黑的

发现这个问题和解答这个问题的是英国医生凯洛特。这位临床医生从来没有过多的奢望，但是，他在临床实践中发现的黑色尿液以及他所作出的解释确实给“分子生物学时代”带来了曙光。

所谓“黑尿症”，是指病人的尿在空气中会逐渐变黑的一种疾病，这种“黑尿症”病人不仅尿会变黑，其软骨也会变硬、变黑。经尿样分析，发现黑尿病人的尿液中聚积着一种叫尿黑酸的物质，正常人具有将尿黑酸氧化成更简单的马来酰乙醋酸的能力，而得黑尿症的病人缺乏这种能力，才出现这种黑尿症状。

由于黑尿症不是由细菌或病毒引起的，而是先天就带来的缺陷，凯洛特根据自己的临床实践，把四种因代谢紊乱所引起的疾病称做“先天性代谢缺陷”。1908年，他在一次英国皇家学会资助的演讲会上介绍了“先天性代谢缺陷”的病例，并在1909年把报告内容整理成书发表。他在这本“先天性代谢缺陷”的专论中，对这种“黑尿症”的先天病作了较详细的论述。

凯洛特发现的“先天性代谢缺陷”牵动了英国遗传学家贝特逊的心，他想，黑尿病人的“先天性代谢缺陷”从何而来？是不是也是遗传所致？这位孟德尔学说的忠诚卫士，对凯洛特医生提供的“黑尿病”人的家谱作了分析，家谱分析的结果表明，“黑尿症”的确是一种遗传疾病，是由隐性遗传因子决定的。

凯洛特完全同意贝特逊的分析，在他的“先天性代谢缺陷”论文中接受了孟德尔遗传学的观点，他指出：“孟德尔因子会以某种方式影响机体内生化代谢中特定的代谢物的产生。”在1914年，这位医生在正常人的血液中找到了一种使尿黑酸氧化的物质，这种物质就是尿黑酸氧化酶。根据对正常人和“黑尿症”病人的研究结果，凯洛特医生推断：“黑尿症”病人的问题就在于他们的父母没有遗传给他们产生这种酶的基因。这时，贝特逊根据家谱分析已经得出“黑尿症”病人是隐性纯合体，从临床角度看，黑尿病人缺少一种“尿黑酸氧化酶”。遗传分析和临床诊断的结果，实际上已经指出基因是通过控制酶决定尿液是正常还是黑色的，说得明确一点，那就是隐性纯合的人，因为没有尿酸氧化酶而尿呈黑色。凯洛特医生无意间在遗传园地里播下了种子，在廿余年之后终于在比德尔的悉心照料下发芽、生根。

### 四、一个基因一个酶

美国遗传学家比德尔，原是摩尔根研究果蝇遗传的年轻助手，对新鲜事物的强烈追求是这位年轻人的鲜明特点。1935年，比德尔已在法国巴黎与法国胚胎学家埃弗鲁西共同研究果蝇的胚胎学。果蝇从受精卵变为长出翅膀的成体要经过幼虫（蛆）、蛹二个阶段。但是，果蝇在幼虫阶段已奠定了成体各种器官的基础，这些在幼虫上的器官基础，简称为器官原基。埃弗鲁西一眼就可以在幼体上找到“眼原基”，并且还能从幼体上把“眼原基”挖下来移植在另一种幼虫的腹部。可想而知，通过外科手术移植后的果蝇幼虫在斗转星移中，会在腹部多长出一只眼睛，真的像我国神话中的“三眼灵官”。

在这二位学者的实验室里，饲养着多种不同的果蝇，光眼睛的颜色，就

有暗红、朱红和辰砂色之分，朱红和辰砂都是由暗红眼突然变来的，因此叫突变型。遗传试验表明，突变型是暗红眼的隐性，因此不管是朱红还是辰砂眼果蝇，都是纯合的隐性果蝇。他们在研究清楚果蝇眼色的遗传背后，立即进行了别开生面的眼原基移植试验。他们把朱红、辰砂的眼原基移植到暗红眼的幼虫腹部，这种幼虫长到成虫阶段时，被移植来的眼原基，不再“坚持自己的特征”即表现出朱红或辰砂的眼色，而是随着移植幼虫的特征，长出了暗红色的眼睛；当把朱红眼果蝇的眼原基移植到辰砂眼幼虫腹部时，随着幼虫发育到成虫阶段，移植过来的朱红眼的眼原基，即不再表现为朱红色眼，也不表现为移植幼虫的辰砂眼色，而是长出了暗红色的眼睛。如果把辰砂眼果蝇的眼原基移植到朱红眼的幼虫腹部，则被移植的辰砂眼，竟仍然坚持着自己的特征，当成长为成蝇时，这眼睛仍表现出辰砂色。

比德尔和埃弗鲁西在果蝇幼虫的身上，虽然进行的是同样的眼原基移植实验，但当长成为成蝇后所表现出的眼色却出现了这样三种不同类型的结果。这些差别该如何解释？不同的结果开启了这二位学者想象力的闸门，早已在脑海中涌动的想像大潮喷薄而出。他们首先设想，暗红眼、朱红眼、辰砂眼都是果蝇体内产生的色素物质的反映。朱红眼原基及辰砂眼原基能在暗红眼果蝇幼体上随幼体的发育而发育出暗红眼，这表明暗红色素物质能弥补朱红色素和辰砂色素的不足；同样，朱红眼原基能在辰砂眼幼体上随幼体的发育而长出暗红色眼睛，这说明辰砂色素能弥补朱红色素的不足。相反，朱红色素却不能弥补辰砂色素的缺陷，所以辰砂色眼原基在朱红眼的幼虫体上，仍表现为辰砂色。这些弥补的推论使他们得出这样的结论，即：暗红色素的形成至少包含着朱红色素的形成和辰砂色素形成等几个环节，而且这些环节是后环接前环，环环紧扣，纹丝不乱。移植试验表明，在暗红色素形成的前后步骤中，一定是朱红色素形成在先，辰砂色素出现在后。朱红眼果蝇是由于基因突变而不能使朱红眼色素进一步变成辰砂色素而已，而辰砂眼果蝇是由于基因突变而不能使辰砂色素进一步形成暗红色素所致。

这样，当朱红眼的眼原基移植到辰砂眼果蝇的幼体上时，辰砂眼果蝇的幼虫就将自己形成的辰砂色素源源不断地提供给朱红眼原基，弥补了朱红眼果蝇不能形成辰砂色素的缺陷，由此，朱红眼原基就发育出暗红色眼。如果把辰砂眼果蝇的眼原基移植到朱红眼果蝇的幼虫腹部，朱红眼果蝇的幼虫只能给辰砂眼原基提供朱红色素，而辰砂眼原基虽然能将朱红色素进一步转变成辰砂色素，但要辰砂色素转变为暗红色素已无此能力，所以，辰砂眼原基在朱红眼果蝇的幼虫腹部永远也长不出暗红眼。

比德尔和埃弗鲁西根据移植试验所作出的假定和推论是否正确呢？要知道，任何美妙动听的语言、任何高明的假定和推论并不一定代表真理，只有得到大量实践支持的假定才有资格步入科学真理的行列。比德尔和埃弗鲁西虽然未能用强有力的事实证明自己的假定，但是一批生物化学家却在他们出色的试验结果和推论的感召下，主动加盟，并且慷慨地送给二位学者一份厚礼，那就是为比德尔、埃弗鲁西的假定找到了物质基础。比德尔假定的朱红色素原来是一种组成蛋白质的原料——色氨酸，而朱红眼果蝇就是因为失去了把色氨酸进一步转变成甲酰基犬尿氨酸的能力，这种甲酰基犬尿氨酸实际上就是比德尔等假定的辰砂色素，而辰砂眼果蝇的问题就在于失去了将甲酰基犬尿氨酸进一步转变成羧基犬尿氨酸的能力。

在生物化学家的扶持下，比德尔和埃弗鲁西的胆子更壮，思路更宽。他

们顺着生物化学家关于生物体内物质转化过程中都需要一种生物催化剂——酶参与的思路，提出了暗红色眼的果蝇突变成朱红眼和辰砂眼就是由于基因的突变而造成了一种酶的缺损；也就是说，一个基因控制着一种酶。这样，基因和酶第一次有了联系。但是，要想用一种试验使“一个基因控制一种酶”的假定立于不败之地，显然难以避免四处碰壁的困境。要证明“一个基因决定一个酶”的正确性，还必须拥有更多的证据，只有在阐明了生物体内，无论是蛋白质还是维生素、氨基酸、核酸以及其它原生质的基本组成物质的代谢过程中，都存在“基因酶生化反应”时，这种假说才能取得进入科学宝库的合格证。

## 五、细菌学家提供帮助

要证明“一个基因一个酶”，用果蝇来作为研究对象，它的结构太复杂了，用豌豆或用其它高等动物和植物来研究基因和酶的关系都太复杂了。在相当长的一段时间内，由于找不到合适的研究材料而使遗传学家和生物化学家联手点燃的“生化遗传学”火花未能形成燎原之势。

要想进一步阐明基因和酶的关系，首要的问题就是要找到合适的研究材料，谁第一个找到合适的研究材料，谁就会取得主动权。在这场寻找实验材料的角逐中，比德尔又充当了幸运使者。

比德尔在法国，与埃弗鲁西朝夕相处，度过了一段愉快的、卓有成效的科学生涯。当他满载研究成果回到美国，准备继续深入研究基因和酶的关系的时候，斯坦福大学的坦特姆教授又成了他的知音。

塔特姆是斯坦福大学赫赫有名的生物化学家和微生物学家。比德尔十分尊敬这位学有专长的学者，他真诚地向塔特姆介绍了自己在法国所进行的研究工作和今后的打算及内心的困惑。塔特姆没有辜负比德尔一片赤诚之心，当他认真地听完比德尔的介绍后，对比德尔所取得的成绩十分赞赏，并对他的研究方向提出了宝贵意见，不仅如此，塔特姆教授还打算全力以赴，与比德尔通力合作，共同闯过科学难关。

塔特姆首先建议用微生物中的红色面包霉作为实验材料。所谓红色面包霉，就是发霉的面包上长出的红毛。这种微小的生物与豌豆、果蝇相比，有许多不同，其中最大的不同是决定红色面包霉任何性质和形状基因只有一个，因为红色面包霉的细胞与豌豆、果蝇等这些高等植物和动物的生殖细胞（精子或卵细胞）一样，只有一套（组）染色体，这种生物体就叫做“单倍体”。单倍体的所有性状不是由一对对的基因决定的，而是由一个个的基因所决定。所以红色面包霉中，无论是显性基因突变为隐性基因，还是隐性基因突变为显性基因，立即可以由表现出来的性状反映出来。红色面包霉与豌豆、果蝇等相比，其繁殖速度更快，一个红色面包霉的细胞在1—2天内就会产生几万、甚至几十万个后代。而且更加容易在人工控制下培养。红色面包霉只要得到水、少量无机化合物和含氮化合物及糖、微量元素及一些维生素就能迅速繁殖后代，怪不得吃剩的面包就成了这种结构简单的微生物的“美餐”。不过，必须指出，只有“野性未改”的红色面包霉的“食谱”特别简单。这里，“野性未改的红色面包霉”在科学语言中叫“野生型”，为野生型红色面包霉人工配制的“食谱”叫“基本培养基”。

“野生型”红色面包霉在用紫外线、X—射线等处理时，很容易引起基

因的突然变异，即“基因突变”。根据塔特姆等人的研究，红色面包霉中突变了基因常常会使红色面包霉丧失产生某种物质的能力，如不能产生某种氨基酸、不能产生某种维生素等等。由于基因突变而引起特性、特征发生改变的红色面包霉就叫“突变型”。“突变型”中丧失产生某种物质能力的类型特称为“营养缺陷型”，当然，氨基酸是一个总的名称，其中还有色氨酸、赖氨酸等 20 多个具体名称，一般来说，氨基酸缺陷型也只是对某个具体氨基酸而言，因此“氨基酸缺陷型”就会有多种（20 余种）类型，同样道理，维生素也是总的名称，因此维生素缺陷型中也存在着多种类型。

塔特姆除把红色面包霉的上述特点介绍给比德尔外，还给比德尔介绍了红色面包霉的繁殖方式。塔特姆指出，红色面包霉在一般情况下，会在红红的长毛（正式名字叫菌丝）头头上长出一个能产生后代的细胞，这种细胞特称“分生孢子”，分生孢子中只有一套（组）染色体，与高等动、植物的生殖细胞一样都属于单倍体，这种分生孢子一旦脱离菌丝，得到必要的生长条件，就会长出菌丝，成为新一代的红色面包霉。除了分生孢子繁衍后代外，红色面包霉还存在着类似于高等植物结果产生种子繁殖后代的方式。这种方式只有在两种不同特征的红色面包霉相遇时才会发生。例如，一种“赖氨酸缺陷型”，记作“-”和“野生型”，记作“+”在一起时，这两种面包霉不仅在各自菌丝的头头上产生分生孢子，而且在菌丝的中下部产生一种类似于植物“子房”一样的结构，这个结构叫“原子囊壳”，原子囊壳里的细胞好像是红色面包霉的“卵细胞”，也是单倍体。当两种不同的红色面包霉各自产生了分生孢子和“原子囊壳”以后，野生型的分生孢子与“赖氨酸缺陷型”原子囊壳中的单倍体细胞合并成合子，而“赖氨酸缺陷型”的分生孢子与“野生型”“原子囊壳”中的单倍体细胞合并成合子，显然，在合子中，各种基因由于染色体加倍而成对。在这个例子中，就能否产生赖氨酸而言，野生基因为“+”，意思是说，具有这种基因的红色面包霉能产生赖氨酸。缺陷基因为“-”，合子的基因组合（基因型）是+-。红色面包霉的“原子囊壳”中产生合子后，这个原子囊壳就变成了“子囊果”了，子囊果中的合子当然不是一个，而像豌豆的豆荚含有多个种子那样有好几个合子。红色面包霉中的合子是“短命”的，刚形成的合子就发生减数分裂，由一个双倍体（含两套染色体）细胞分裂成 4 个单倍体细胞。这 4 个单倍体细胞一个紧贴着一个，排列成单行，每个单倍体细胞还要进行一次有丝分裂，这样，一个合子经过一次减数分裂形成 4 个单倍体细胞，每个单倍体细胞又各自发生一次有丝分裂，总计产生 8 个细胞，这 8 个细胞除一个挨一个地排列成一列“纵队”外，还共同拥有一个细胞壁样的“保护层”，子囊果中的一个“保护层”叫“子囊”，“子囊”中的 8 个细胞分别叫做“子囊孢子”，这些子囊孢子离开子囊、得到合适条件即能形成新一代红色面包霉。

真是“心有灵犀一点通”。比德尔听完塔特姆教授关于红色面包霉的知识讲座后，犹如看到了天外来客，兴奋不已。他立刻意识到，红色面包霉将会使“生化遗传学”的火星成为势不可挡的燎原大火。

他请求塔特姆与他一起，用红色面包霉作研究材料，探求基因和酶之间的微妙关系。塔特姆欣然接受邀请，与比德尔结成了可靠的联盟。

他们的第一步工作是从“野生型”菌丝上采集分生孢子，第二步工作是用 X—射线等照射孢子，目的是引起基因突变。可是经过 X—射、紫外线等照射过的子囊孢子并不是个个都能产生基因突变，实际上，除少部分孢子能发

生基因突变外，大部分孢子我行我素，无动于衷，根本没有发生什么变化，当然也会因 X—射线、紫外线的照射而杀死一些孢子。总之一句话，经过 X—射线、紫外线照射过的一群孢子中，少数变异了，少数死亡了，大多数没有变化。如何把这三种孢子区分开来呢？塔特姆是微生物研究的好手，他先配制一种各种营养元素应有尽有的“食谱”，即“完全培养基”，把这种培养基分装在小型试管（玻璃管）内，把经过 X—射线等照射过的孢子一个个分放在装有完全培养基的试管内，如果孢子具有生命力，一定会长出菌线并再形成孢子，如果孢子已杀死，那么在放入死孢子的试管中就再也长不出红色面包霉。就这样，从照射过的孢子中，把死孢子分出去了。但是完全培养基对区分基因变还是不变的分生孢子是帮不了忙的。为了把这两种孢子区分开来，塔特姆和比德尔配制了“基本培养基”，在“基本培养基”上只有“野生型”红色面包霉才能生长，因为野生型具有利用基本的物质产生各种营养物质的能力，而基因发生了突变的突变型由于失去了用基本物质制造这种或那种营养物质的能力，因而在基本培养基上是不能生存的。除非在基本培养基中加上某种该突变型不能产生的物质。在基本培养基中加入某种营养物质后就叫做“选择培养基”，因为这种培养基能把突变型选择出来。举个例子来说吧，假定某个分生孢子经过 X—射线照射，不能产生色氨酸了，这种“色氨酸突变型”或“色氨酸缺陷型”在完全培养基中是能正常传宗接代的，因为完全培养基中有色氨酸，但在基本培养基上就无法生存，所以，依靠基本培养基的帮助就把野生型和突变型区分开来了。要进一步确定是哪一种突变型，就要依靠各种不同的选择培养基。像“色氨酸缺陷型”在添加了维生素的基本培养基（选择培养基）中也是不能生存的，只有在添加了色氨酸的基本培养基（选择培养基）上，才能正常生长和繁殖后代。

比德尔和塔特姆就是利用 X—射线、紫外线等照射野生型的分生孢子，再依靠完全培养基区分活与死的孢子，用基本培养基鉴别野生型还是突变型，用选择培养基最后确定是哪一种营养缺陷型。到 1945 年，他们用各式各样的选择培养基共检查了经过照射过的 6 万个孢子，从这 6 万个孢子中得到了 100 多个营养缺陷型。

可以想像，这是多么巨大的工程啊！经过他们辛勤劳动所得到的 100 多个突变型是一笔巨大的物质财富。当他们拥有了这笔财富后，自豪地向全世界宣称：“用这种新的生物体，我们的研究方法可能和过去根本不同了，通过控制培养基的组成，我们可以探索基因突变，这些基因与早已知道的生物学意义的化学物质的合成有关。我们没有用多少时间，就发现了有如此多的不能合成多种维生素、氨基酸以及原生质的其它基本组成的突变型品系，以致决定不应该先研究哪一种突变型了。”

在这 100 多个突变型中，有一类精氨酸突变型。当他们对精氨酸突变型作了详细研究后，发现在精氨酸突变型中还存在着明显的差异。例如精氨酸突变型中，有一种必须在培养基中添加精氨酸后才能生存，他们假定这类突变型是由于 A 基因突变成 a 产生的结果。另一类精氨酸突变型在有精氨酸的培养基上能存活，但培养基中没有精氨酸而有瓜氨酸时也能生存。他们把这类精氨酸突变型假定是由基因 B 突变为 b 所产生的。此外，精氨酸突变型中还有一类，这类红色面包霉在加精氨酸的培养基上能传种接代，在加瓜氨酸或鸟氨酸的培养基上能利用瓜氨酸或鸟氨酸转化为精氨酸作为自己的营养物质，比德尔和塔特姆假定这类精氨酸突变型是由基因 C 突变为 C 的缘故。

这二位科学家，将上述三类精氨酸突变型分别和野生型培养在一起，毫无疑问，各种突变型与野生型不仅在菌丝的头头上形成分生孢子，同时在菌丝的中下部形成原子囊壳，野生型的分生孢子与突变型原子囊壳里的细胞结合，而突变型的分生孢子与野生型原子囊壳里的细胞结合，三类精氨酸突变型的单倍体细胞与野生型的单倍体细胞结合而成的合子，立即经过减数分裂和一次有丝分裂而形成了8个排成一列的子囊孢子，这8个细胞中，4个子囊孢子被鉴定为野生型（在基本培养基上能生存），另外4个是突变型（只能在选择培养基或完全培养基上生存），即出现了1:1的分离。孟德尔时代已证明，合子产生的两类生殖细胞呈1:1的分离就表示这个合子是一对基因的杂合体。因此，比德尔等的试验结果表明，各类精氨酸缺陷型与野生型相比，只有一个基因的差别，正因为这个原因，三类合子所产生的子囊孢子都出现1:1分离。这个结果雄辩地证明了他们的假设是正确的，即各类精氨酸突变型是由野生型中某个基因（这里是A、B和C）突变的结果。当他们在遗传学上说明三类精氨酸突变型的产生原因时，生物化学家从生物体内物质转化的角度已把精氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸之间的关系研究清楚了。具体点说，就是鸟氨酸转变成瓜氨酸，瓜氨酸再转变为精氨酸，氨基酸的关键是酶，没有酶就不能转变，而且鸟氨酸转变为瓜氨酸所需要的酶不同于瓜氨酸转变为精氨酸的酶。

生物化学家所阐明的上述三种氨基酸的前后次序及每一转化步骤都要一种特殊酶的结论是对比德尔和塔特姆的有力支持，他们在综合分析了自己在红色面包霉精氨酸突变型方面所取得的结果和生物化学家阐明的三种氨基酸的转化次序后，立即作出了这样的推断，即由A基因突变成a所产生精氨酸突变型是由于没有酶的缘故，因为没有酶，所以在培养基中加上鸟氨酸或瓜氨酸时，都不会转化为精氨酸，最终就不能合成红色面包霉的蛋白质，这就意味着A基因能合成酶，而突变为a基因后，就无法合成酶了。以此类推，由B基因突变为b精氨酸突变型，在加有精氨酸和瓜氨酸的培养基中均能生存是由于B基因控制酶的合成，B变成了b，只是不能将鸟氨酸转变为瓜氨酸而已，而因为这种突变型的A基因没有变化，所以酶是正常的，当然就能把瓜氨酸转化为精氨酸了。加入鸟氨酸也能生存的精氨酸突变型是由C基因突变为c造成的，C基因控制着酶的合成。这样的推断是非常合理的。比德尔和塔特姆教授的爱徒霍罗维兹及利奥波尔德简单明了地把上述推断归结为一句话：“一个基因一个酶。”

这样简单明了的结论，是遗传学家和生物化学家共同劳动的结晶，其中包含着极其丰富的科学内涵，这个结论是“生化遗传学”的奠基石。由于比德尔和塔特姆为寻找这块基石所付出的辛勤劳动和取得的辉煌而分享了1958年的诺贝尔医学与生理学奖。

## 六、一个基因一条多肽链

“一个基因一个酶”的假说使一部分人类遗传学家警觉起来了。1910年，美国芝加哥的医生赫里克曾经报道过一种贫血病人的红血球与众不同，正常人的红血球是盘状的，而贫血症病人的红血球却弯曲成镰刀形，因此赫里克把这种贫血症叫做“镰形血球贫血症”。到1948年，美国遗传学家尼尔证明，镰形血球贫血症是常染色体上的一个显性基因变成隐性基因即所谓隐

性突变引起的。很明显，如果孩子从父、母双方各得到一个突变基因，孩子的血液中就会出现镰刀形的红血球，由于这种镰刀状红血球不能正常携带氧气，所以红血球的寿命极短，因此病人血液中红血球数量比正常人少得多，这样，必然引起病人贫血，贫血导致氧气不足，所以隐性纯合体的病人多数夭折。但如果是杂合个体，那么在严重缺氧时（例如在高海拔），这种人的红血球也成镰刀形，因为，这种人也带有镰刀形血球的基因。

美国的黑人大约有 9% 是带有镰刀形血球基因的杂合体，0.25% 是这种基因的纯合体。在中非，约有 1/4 的黑人为杂合体，由此推断，这种突变基因最早出现在非洲黑人中，再由非洲向世界各地蔓延。本世纪五十年代，另一项研究的结果表明，带有镰形血球基因的人对疟疾具有更强的免疫力，因此在非洲这样的疟疾高发区，而土居的非洲黑人反比正常人的生存力强。由于这一原因，至今，在非洲黑人中，镰形血球基因也没有因隐性纯合体夭折而绝迹，但可预料，一旦非洲的疟疾消灭，那么镰形血球贫血症基因也会逐渐减少。

1949 年，加利福尼亚理工学院的化学家波林等人用红蛋白水解产物的电泳技术证明，镰形血球贫血症患者的血红蛋白与正常人的不同，正常人的血红蛋白在胎儿期为“血红蛋白 F”，成年人为“血红蛋白 A”，而病人为“血红蛋白 S”。这样，就等于说明，正常人的基因决定着“血红蛋白 A”（或“F”）。而当这种基因突变以后，突变基因就决定着血红蛋白 S。

到 1953 年，英国著名的生物化学家桑格等突破了分析蛋白质中氨基酸顺序的难题，三年后，德国血统的美国生物化学家英格拉姆和他的同事们用桑格创造的氨基酸顺序分析法对正常人和镰形血球贫血症病人的血红蛋白作了氨基酸顺序的分析，分析结果表明。在血红蛋白的四条多肽链中，正常人和病人的差别在于一链上第六位的氨基酸，正常人的链第六位是谷氨酸，而病人是缬氨酸，在这里，真是“失之毫厘差之千里呀！”

自尼尔证明镰形血球贫血症是一种常染色体隐性基因决定的遗传病起，经过波林和英格拉姆等人的悉心研究分析，已清楚地表明，基因突变所引起的表型改变，原来是由突变的基因改变了蛋白质中的一条多肽。由此，不仅把“一个基因一条多肽”，而且把基因和性状关系也演绎成基因和酶或基因和其他蛋白质的关系了。说得更明确一点，那就是生物体的性状实际上是蛋白质的直接或间接体现。如镰形血球贫血症就是因为血红蛋白的结构发生了改变。而玉米的矮秆就是因为有一种能催化生长素分解的酶造成的。

既然基因决定生物性状的理论，至此已演绎成为基因决定蛋白质了，那么基因究间是什么呢？这个问题在 40 年代就成为生物学领域中的热门话题。

## 七、“借尸还魂”话转化

基因究竟是什么？这个问题实际上早在 1926 年，当摩尔根发表《基因论》时就开始寻找答案了，可直到 1944 年才告一段落。这种“马拉松式”的研究，是由英国细菌学家格里菲思在 1928 年拉开序幕的。也许是出于救死扶伤的人道主义，格里菲思对引起肺炎的一种肺炎球菌产生了兴趣。他开始用肺炎病人的痰注入小鼠体内，这样能使小鼠在 24 小时内呜呼哀哉。他将死鼠解剖，从心脏里取出血液，当他用显微镜检查这些小鼠的血液时，在显微镜

视野中显现一片“穿着”一层很厚透明“衣服”的肺炎球菌，这层透明“衣服”真名叫“荚膜”。

格里菲思对这种肺炎球菌和它的衣服“荚膜”进行了研究。他发现肺炎球菌一方面靠荚膜保护自己，另一方面又靠这层荚膜毒害其它生物。如果人工培养这种球菌，这些球菌的荚膜就能在培养基上“联合”成光滑的球形“复合体”，它就是肺炎球菌菌落，也有人称它为“克隆”，这类肺炎球菌由于这一特点，取名光滑型（或S型）肺炎球菌。而如果这些“穿着衣服”的肺炎球菌被“脱掉衣服”，这时它们就显得毛毛糙糙，并且失去了使其它生物生肺炎的能力，这时的肺炎球菌就叫粗糙型（或R型）肺炎球菌了。

同是肺炎球菌，“穿着衣服”和“脱去衣服”的这两种菌有什么关系呢？请看格里菲思的试验。他加热杀死S型菌，然后注射入小鼠体内，小鼠依然故我。而如果把R型活菌注射进小鼠体内，小鼠也活蹦活跳。而当将烧死的S型与R型活菌同时注射进小鼠体内时，出现了令人惊奇的结果，不出24小时，小鼠无一例外的命丧黄泉。

为查明原因，格里菲思从死鼠心脏中取出血液检查时，血液里竟出现了大量的S型活菌。

S型菌不是明明被烧死了吗？现在小鼠血液中又出现的S型活菌是从哪里来的？有没有这样一种可能，S型菌虽被烧死，而死菌“幽灵”依然在游荡，游荡着的“幽灵”碰到粗糙型（R）菌时，立即附着在粗糙型体上，并使粗糙型变成了光滑型？也就是由R型变成了活S型？！就像上面那张图所表示的那样。

乍一看这种“幽灵附体”的推理似乎幼稚可笑，但在格里菲思提出这种看法的三年后，事实恰恰证实了这种设想。证实想法和提出想法的都是这位格里菲思，他仍旧用火烧死S型菌，为了确证大火确实烧死了S菌，他把烧死后的菌体安放在人工配制的培养基上，在适宜温度下培养，随着时间推移，培养基上没有任何菌体复活，而当他将烧死的S型菌与R型活菌共同培养时，培养基上除长出R型细菌外，光滑的S型菌落也清晰可见。

看了这种人工培养试验，谁都不会否认“灵魂附体”的真实性了。按格里菲思的说法，S型细菌的“灵魂”使R型转变成S型的现象就叫做“转化”。

S型“幽灵”是什么？为了寻找这个“幽灵”，整整花去了十年大好时光，到1944年，美国的三位生物化学家艾弗里、麦卡蒂、麦克劳德向全世界公布了他们十年来追踪“幽灵”的结果。他们的结果引起了全世界的轰动，赞叹伴随着责难，惊讶与疑虑激励着一批有识之士去进行开创基因本质研究的新领域。在科学发展的道路上，任何好汉要是得不到帮手就会像无柁的篱笆那样无法在大地上站稳脚跟。

## 八、真理越辩越明

艾弗里等人为了追踪查明“S型”肺炎球菌的“幽灵”是怎样附着于“R型躯体”，还原为“S型”躯体的，他们首先把S型的细菌捣碎，然后用化学法和酶催化法除去“碎尸”中的各种蛋白质、类脂、多糖等物质，并用脱氧胆酸钠从“碎尸”中提取出1毫克纯净的脱氧核糖核酸（DNA）。只要在培养R型肺炎球菌时加进六亿分之一毫克来自S型的DNA，培养基上就会出现50%的S型菌落，这等于说，S型的DNA能使R型变成S型。艾弗里等人在



培养 R 型菌时，还加大了 S 型 DNA 的量，当培养基中 S 型 DNA 的量达到 0.01 微克时，R 型菌个个都变成了 S 型。更令人信服的是，在 R 型菌的培养过程中，同时加入 S 型的 DNA 和一种专门分解 DNA 的酶，此时，培养基上长出的全部是 R 型菌落，再也不出现 S 型菌落了。

于是艾弗里等人进一步设想，既然 S 型 DNA 对 R 型菌落的生长能引起变化，那么反过来，如果用 R 型的 DNA，能否使 S 型的细菌变成 R 型呢？艾弗里等用实验回答了这个问题，答案是十分肯定，即用同样的方法实验，则 R 型的 DNA 照样也能使 S 型转化为 R 型。

对于 DNA 使肺炎菌落在培养过程中发生的戏剧性变化，艾弗里等人提出了一个合理而又无法得到答案的问题，那就是 S 型的 DNA 能使没有荚膜（荚膜）的细菌长出荚膜。难道决定肺炎球菌的荚膜有或无、光滑还是粗糙等性质、形状（性状）的基本原因（基因）就是 DNA 吗？或者说，基因的化学本质就是 DNA 吗？这个问题，艾弗里等三人没有把握坚持它的正确性。不过，艾弗里等三人对自己实验的正确性是坚信无疑的。

正在遗传学界对艾弗里等人公布的结果众说纷云、莫衷一是的混乱时刻，美国的赫尔希和蔡斯用一种连贯生命与非生命的“桥梁”——噬菌体平息了遗传学界的这争论，并掀起了研究 DNA 的热潮。

噬菌体，顾名思义是能吃细菌的物体，这种物体离开了细胞是一种无生命的物体，而一旦进入细胞，这种物体就具有生物体的新陈代谢、繁衍后代等一切特性。一种专食大肠杆菌的噬菌体，外形酷像蝌蚪，既有短而粗的头也有一条尾巴。当噬菌体遇到大肠杆菌时，先把尾巴搭住细菌并在细菌身体上开一小孔，然后把里面的物质通过小孔“送入”细菌体内，大约过了半小时，细菌破裂了，数以千计的噬菌体形成了。

1952 年，赫尔希和蔡斯用放射性硫（ $^{35}\text{S}$ ）和磷（ $^{32}\text{P}$ ）标记噬菌体，根据硫只能在蛋白质中出现而磷既可以出现在蛋白质中又可出现在 DNA 中的特点，再根据噬菌体“吃”细菌的特点，跟踪放射性硫和磷的显示，以噬菌体的外壳只有放射性硫，而从外壳内部进入细菌的物质，既有放射性硫，也有放射性磷。这样，赫尔希和蔡斯就得出了无可辩驳的结论：即噬菌体的外壳是蛋白质，而内部物质是 DNA，这也说明是 DNA 在“指示”着蛋白质的形成，也就是 DNA 决定着蛋白质的合成以及蛋白质的性质和构型。

这两位科学家从实验中得出的结论，对艾弗里等人提出的基因可能就是 DNA 的推论，是直接的支持。事实难道不正是这样吗？噬菌体这种只有 DNA 和蛋白质两种物质组装成的生物体，在 DNA 进入大肠杆菌细胞中，不仅能利用大肠杆菌里的氨基酸等多种物质形成噬菌体的蛋白质和噬菌体的 DNA，而且还“指导”这两种物质组装成新的噬菌体。

无独有偶，从另一项对烟草花叶病毒（TMV）感染烟草的研究结果看，同样也支持这种观点。

烟草花叶病毒是从研究烟草花叶病时被发现。烟草在生长中得花叶病时，叶面会长出一条条的斑纹，变得斑斑驳驳，甚至整株叶子都卷缩起来，最后完全枯萎、腐烂。19 世纪 90 年代时，俄国植物学家伊凡诺夫斯基对它进行许多观察研究，最后也没能找到使烟草得花叶病的细菌，但是根据实验的结果，伊凡诺夫斯基判断，使烟草生花叶病的，是一种“活的最小的有机体”，它比细菌还要小，小到一般的显微镜看不见它，一般的过滤纸能透过去。这是 1892 年伊凡诺夫斯基在他提出的《烟草花叶病》论文中介绍的内容。

1897年，荷兰的细菌学家贝哲林克重复并证实了伊凡诺夫斯基的试验，并认为引起烟草发病的原因可能是一种很小的分子，大概与糖分子差不多大小，贝哲林克把这种推测中的分子称为滤过性病毒。

1914年，德国细菌学家克鲁泽证明一般的感冒也是病毒引起的，1931年，至少已经知道有40余种疾病是病毒引起的，但病毒是死的还是活的，生物学家确实无法作出结论。1935年，美国生物学家斯坦利用蛋白质分离技术得到了烟草花叶病毒的结晶体。晶体与生命似乎是两件相互对立的事情。生命体是柔软、可变而能活动的，而晶体则是僵硬、固家极有规则的。然而，即使结晶过的病毒，仍然具有生长和繁殖能力，这又是生命的本质。

1936年是一个转折年。两位英国生物化学家鲍登和皮里证明，烟草花叶病毒含94%的蛋白质和6%的核糖核酸(RNA)，也就是说烟草花叶病毒(TMV)原来是蛋白质外壳包裹着核糖核酸的物质颗粒。

1956年，美籍德国人弗伦克尔·康拉特和威廉斯一起，做了一个名为烟草花叶病毒的重建试验。他们把烟草花叶病毒的蛋白质和核糖核酸分开，分别放到烟草植株的叶片上，烟叶没有发病，当把这两种物质混合起来放到烟草植株的叶片上时，烟叶得病了，因为烟叶出现了花斑。他们根据这个结果，以为已经用无生命的物质创造了生物。

1957年，弗伦克尔·康拉特用两种不同的烟草花叶病毒进行了调换核酸和蛋白质后的组装试验，研究结果也清楚地说明，在烟草花叶病毒中，是RNA(核糖核酸)决定了蛋白质的合成和性质，而不是相反。

他用的两种烟草花叶病毒是S系和HR系。这两种病毒能使烟叶产生不同形状的花斑(我们在这里称为S型花斑和HR型花斑)。

弗伦克尔·康拉特先把S系和HR都拆卸成RNA和蛋白质两部分。再将S型蛋白质和HR型RNA混合起来，当然也把S型的RNA与HE型的蛋白质作了混合。然后把故意调换蛋白质和核酸的混合物放到烟草株的烟叶上，叶片发病了，都出现了花斑。在仔细辨认花斑的种类时，可以清楚地看到凡是混合物中是S型的RNA，那么烟叶上的花斑为S型花斑，混合物中的RNA是HR的，花斑也为HR型。说明花斑的种类取决于RNA的种类。弗伦克尔·康拉特从这些烟草的花叶中分离出了新的病毒，使他意想不到的是新病毒的蛋白质和枋酸已没有一丁点调换过的痕迹了，即混合液原来是S型蛋白质和HR型核酸的话，由这种混合液引起的烟草花叶病中，分离出来的病毒全是道道地地的HR型病毒，同理在S型花斑的烟叶中分离出来的病毒是标准的S型病毒了。这个结果证明RNA决定了病毒颗粒中的蛋白质性质。

赫尔希的噬菌体试验结果和弗伦克尔·康拉特的烟草花叶病毒组装结果都说明，艾弗里等人提出基因的化学物质是核酸(如果具有DNA的生物，其基因的化学本质为DNA，只有RNA的生物，其基因的化学物质为RNA)是正确的。从此，古老的核酸就成了生命科学中的新话题。

### 第三章 双螺旋的贡献

#### 一、古老的新话题

核酸在1860年已被发现，由于它的功能无人知晓而沉睡了七十余年。发现核酸的是瑞士青年米歇尔。这位青年在他的叔叔、当时颇负盛名的

医生落斯的熏陶下，早就立志要从化学基础上解决组织发育的根本问题，为此，他孤身一人远离家乡到德国杜宾根大学拜师学艺，他师从生物化学家塞勒，专攻细胞化学的组成成分。

要进行这种研究，米歇尔必须拥有相当数量的细胞为实验材料。米歇尔知道，外伤病人的脓血实际上都是细胞组成的。为了少花钱多办事，他从附近外科诊所的废物箱中捡来满是脓液的绷带，并用盐水洗下脓液，此时脓液中的细胞集结成团并膨胀成明胶状，细胞的完整性破坏了。要是用硫酸钠稀溶液冲洗绷带，得到的脓液中，细胞依然完好并很快下沉与脓液中的其他成分分开。就这样，米歇尔得到了很多白血球细胞。

得到白血球细胞仅仅是米歇尔工作的第一步，紧接着他用酸溶解了包围在白血球外面的大部分物质而得到了细胞核，当他再用稀碱处理细胞核时，他又得到一种含磷量很高（2.5%）的物质，这种物质引起了他的兴趣，因为这种物质从未有过报道，为此他把位于细胞核中含磷量特别高的物质称为“核素”他将自己的研究结果整理成文呈送他的导师塞勒后就打道回府了。

从德国回到瑞士，米歇尔依然不忘他发现的“核素”，故乡莱茵河畔的渔场又成了他经常涉足的地方，因为那里有他取之不尽、用之不竭的实验材料——鲑鱼精子。不仅取材方便，更使这位年轻人欣喜的是鲑鱼精子中，细胞核差不多占细胞的90%。当然，米歇尔的兴趣不在细胞核，而在于细胞核中的“核素”。他紧紧盯住“核素”，非要把“核素”弄个水落石出。真是一分播种一分收获。由于米歇尔争分夺秒地劳作，在很短的时间内，就查明了“核素”中含有许多由磷酸产生的酸性基团，“核素”是一种大分子组成的物质。

正当米歇尔在莱茵河畔追踪“核素”时，他的德国导师塞勒也从酵母菌中提取出了“核素”。照塞勒的看法，酵母中的“核素”与米歇尔提取的“核素”并不相同，因此他把酵母中提取出来的“核素”称为“酵母核素”，而米歇尔发现的“核素”由于很容易从动物的胸腺中取得，所以称为“胸腺核素”。很长一段时间内，人们一直把这两种“核素”看作是植物和动物间的一种普遍的化学差异。

1879年，塞勒的另一名高足、德国生物化学家科赛尔开始系统研究核素的结构。他用水解“核素”的办法，从“核素”中分离出一些含氮化合物，经过十多年的寒窗苦斗，他从“酵母核素”和“胸腺核素”中，除得到两种嘌呤和两种嘧啶物质外，还发现“核素”中存在碳水化合物。到1898年，奥尔特曼首次建议用“核酸”这种名词代替“核素”这个名词。

1909年，科赛尔的学生，俄国血统的美国生物化学家莱文证明，酵母核酸中的碳水化合物是由五个碳原子组成的核糖分子，到1930年，他才发现“胸腺核酸”中的糖分子仅仅比“酵母核酸”中的糖分子少一个氧原子，因此把这种糖分子称为脱（去）氧核糖。从此以后，“酵母核酸”就改名为核糖核酸，而“胸腺核酸”被脱（去）氧核糖核酸所代替。这两种核酸除糖分子有点差别外，还有一个嘧啶是不同的。核糖核酸中是尿嘧啶，而脱氧核糖核酸中为胸腺嘧啶。

1934年，莱文把“核糖核酸”和“脱氧核糖核酸”分解为含有一个嘌呤（或嘧啶）、一个糖分子和一个磷酸分子的许多片段，并把这种片段叫做“核苷酸”。这样，莱文认为，核酸是由核苷酸连接而成，而根据核苷酸中包含的嘌呤和嘧啶的种类不同，核苷酸又可以分成四种。在脱氧核糖核酸中，四

种核苷酸是：腺嘌呤（A）、鸟嘌呤（G），胞嘧啶（C）和胸腺嘧啶（T）核苷酸，在核糖核酸中是：腺嘌呤（A）、鸟嘌呤（G）、胞嘧啶（C）和尿嘧啶（U）核苷酸。

那么，这四种核苷酸是怎样连接起来的呢？解答这个问题的是英国生物化学家托德。他根据实验结果指出：两个相邻核苷酸的糖分子由一个磷酸连接着，因此，核酸分子中贯穿着一个“糖——磷酸”骨架，由这个骨架伸出嘌呤和嘧啶，每一个核苷酸都伸出一个。

美国的生物化学家查尔加夫和霍契基斯用纸层分析了脱氧核糖核酸的组成成分，他们发现了这样的事实：在特定的脱氧核糖核酸（DNA）分子中，嘌呤类核苷酸的总数总是与嘧啶类核苷酸的总数相等，此外，腺嘌呤核苷酸（A）数目总是等于胸腺嘧啶核苷酸（T）的数目，鸟嘌呤核苷酸（G）的数目等于胞嘧啶核苷酸（C）数。即  $A=T$ ， $G=C$ ； $A+G=T+C$ 。

也许是核酸的生物功能唤起了科学家的热情吧！除查尔加夫等一批科学家从化学、生物化学角度对核酸进行深入研究外，另一些科学家用 X 射线衍射技术研究 DNA 也取得了重大突破，其中成绩卓著的学者推英国的威尔金斯。

威尔金斯等在伦敦金氏学院（属伦敦大学）用 X 射线衍射技术对 DNA 结构潜心研究了三年，意识到 DNA 是一种螺旋结构，但由于照片模糊不清而使研究陷入困境。为了尽快走出困境，威尔金斯的老师兰道尔请来女物理学家富兰克林给以帮助。富兰克林凭她的精湛技术，在 1951 年底得到了一张十分清晰的 DNA 的 X 射线衍射照片。但是，缺乏生物学知识的富兰克林面对清晰的 DNA 照片，提不出任何看法，也可以说是没有任何意义，而对正在探索 DNA 结构的威尔金斯来说，这张照片却是他们实验室的一件难得的宝贵的集体财富。威尔金斯向好友英国的生物化学家克里克介绍了这张照片，到欧洲那不勒斯开会时，又在会上作了详细的介绍。威尔金斯的报告还打动了英国青年沃森的心，这位身材瘦小的青年，早已决心为阐明遗传信息的结构基础而付出毕生精力，那不勒斯会议后不久，他已在英国剑桥的卡文迪许实验室研究 DNA 的 X 射线晶体学了。

卡文迪许实验室不仅集中着一流水平的研究好手，而且也经常接待世界各地的高手。1952 年，卡文迪许实验室的克里克接待了来自美国的查尔加夫。查尔加夫向克里克介绍了自己最近在脱氧核糖核酸的研究中，发现  $A=T$ ， $G=C$  这样的事实，思想敏锐的克里克立即意识到，嘌呤和嘧啶的数目怎么会总是相等呢？这只有一种可能，那就是它们之间互相配对的形式而存在，于是他提出了 DNA 中嘌呤和嘧啶配对的假设。

1952 年的最后一天，美国的鲍林向美国科学院送交了 DNA 三链模型。消息传到沃森那里，这位青年再也不能平静，他即赴伦敦与威尔金斯、富兰克林等权威讨论鲍林的模型。在那里，威尔金斯首次出示了富兰克林在一年前拍下的 DNA X 射线衍射照片，在照片上，沃森看到了 DNA 的内部是一种螺旋形的结构，他一方面被这样清晰的照片所折服，而同时在他的有准备头脑中立即产生了一个新概念：DNA 不是三链结构而应该是双链结构。

根据以上说到的从各方面来的对 DNA 研究的信息，根据自己的研究和分析，沃森和克里克得到一个共识：DNA 是一种双链结构。于是，他们在卡文迪许实验室中联手开始搭建 DNA 双链模型。在搭建模型的过程中，鲍林实验室的氢键专家杜诺休来到他们的身旁。杜诺休指出，在克里克搭建的模型中，

碱基的化学构型应采用酮式而不应采用醇式。真是“一言值千金”。正在为搭建模型苦苦思索的沃森和克里克，立即采纳了杜诺休的意见。从 1953 年 2 月 22 日起，夜以继日地奋战，终于在 3 月 7 日，将他们想象中的 DNA 模型搭建成功。这一天，沃森和克里在迎来了托德、威尔金斯等一批尊贵的参观者参观他们搭建的 DNA 模型。这些权威在新模型面前，除赞叹外就是惊讶！不久，沃森、克里克模型引起了提出 DNA 一链模型的鲍林的注意，这位三链模型的创造者，理所当然地将自己的三链模型与沃森、克里克的二链模型进行了反复的比较，在比较后，鲍林心悦诚服地指出：沃森、克里克的模型正确地反应出 DNA 的分子结构。威尔金斯的老师兰道尔也怀着极其喜悦的心情在英国《自然杂志》上安排了三篇文章：一篇是沃森、克里克署名的《核酸的分子结构》，另二篇是威尔金斯及其合作者以及富兰克林和戈林署名的支持沃森、克里克的文章。

## 二、不朽的螺旋圈

沃森和克里克搭建的 DNA 模型就像两边有扶手沿着同一垂直轴向右绕转的楼梯，两边的扶手是糖和磷酸连接成的主链，每条链（扶手）朝着对面的链伸出嘌呤和嘧啶，两条链之间的嘧啶连着嘌呤，犹如扶手间的阶梯。在这个双螺旋模型中，腺嘌呤（A）一定与另一条链上胸腺嘧啶（T）相接，而鸟嘌呤（G）必然和另一条主链上的胞嘧啶（C）相连，这样，查尔加夫发现的 A=T，G=C 的事实在这个模型中既得到了合理的解释，也得到了具体体现。

这个双螺旋模型凝聚着许多科学家长期探索所付出的心血，这个螺旋圈能够解释子女为什么像父母，为什么子女又会与父母发现差异等一系列遗传学和生物学难题。因此，这个模型的公布，引起了全球的轰动，推动着生物学的飞速发展。美国的鲍林在 1953 年就指出：“我相信 DNA 双螺旋的发现以及将要取得的进展，必将成为近一百多年来生命科学以及所有我们对生命认识的最大进步。”另一位美国学者德尔布吕克给沃森、克里克的信中倾吐了自己的感想，他说：“我有一种感觉，如果你们的模型是正确的话，如果所建议的有关复制的本质有一点正确性的话，那么地狱之门就会打开，理论生物学将进入一个最为激动人心的时期。”

粗看起来，DNA 的结构似乎十分简单，在每个核苷酸的组成中，磷酸和脱氧核糖都是相同的，不同部分只是嘌呤和嘧啶这样的碱基，而在 DNA 中，碱基总共也不过四种。可是，每个 DNA 分子包含着许多核苷酸，双螺旋间的核苷酸配对虽然十分严格，但相邻两对核苷酸的排列并无任何限制。这好像拍电报所有的电码，虽然电码符号只有“·”和“—”两种，但当把“·”和“—”按不同顺序排列起来时，就可以表达各种不同的内容了。在 DNA 分子中，至少有 100 对核苷酸，因此，四种不同的核苷酸在 DNA 中的排列方式至少就有  $4^{100}$  种。我们知道， $4^{100}$  表示的是用 4 自乘 100 次方，想想看这个数字该有多么庞大！这样庞大的数字说明 DNA 分子的多样性几乎是无限的，最起码超过蛋白质。

DNA 分子中的核苷酸排列顺序，实际上是生物体遗传的“电报”，包含着大量的信息。信息的就是生物体表现出的性状。

毫无疑问，生物种类不同，DNA 分子的大小也不相同。越是复杂的生物体，DNA 分子就越大。不同的 DNA 分子在合适的条件下还可能互相连接成更

大的分子。

沃森和克里克在《自然杂志》发表了第一篇创世纪的文章后，不多久又给《自然杂志》撰写了第二篇文章，文中提出了 DNA 分子一个变成二个的复制假说。按照他们的看法，每个 DNA 分子双螺旋，先分成两个单螺旋，每个单螺旋再利用细胞中现成的嘌呤、嘧啶及酶重建失去的那一半。单链上腺嘌呤处接上胸腺嘧啶，单链上的胞嘧啶处就将配上一个鸟嘌呤。实际上，每个单螺旋好象翻砂工用的“模子”，按照固有的形式，浇注出一个个与“模子”相匹配的产品。所以，DNA 的一个单螺旋在形成一个完整分子中起主导作用，新形成的 DNA 分子中，有一半是原有分子保留下来的。因此，人们将 DNA 分子由一个变二个的复制特称为半保留复制。

1957 年，美国哈佛大学生物学教授梅塞尔森和他的学生斯塔尔用原子量大的重氮标记 DNA，然后追踪重氮在细胞分裂过程中的行迹，终于证实了 DNA 的半保留复制假说。

美国斯坦福大学医学院的科恩伯格与梅塞尔森差不多在同一时刻，在大肠杆菌中分离出高纯度的 DNA 复制酶，在这种酶液中，如果加入一点镁盐、现成的 DNA 和 4 种脱氧核苷酸，那么就能形成新的 DNA，而形成的新 DNA 与加入酶液中的现成 DNA 完全一样。科恩伯与梅塞尔森的工作同样也支持半保留复制假说。

本世纪 60 年代，日本的冈崎指出，DNA 复制时，先是双螺旋拆成二个单螺旋，每个单螺旋都作为“模板”，在 DNA 复制酶（也叫聚合酶）的参与下，先分头形成一个一个片段（称冈崎片段），然后由 DNA 的连接酶把许多冈崎片段连接成一个长链。

沃森和克里克搭建起来的螺旋圈既能说明生物的多样性，也能说明性状的遗传和变异。这样的螺旋圈在生物的生生不息中永垂不朽。

由于双螺旋结构模型的提出，克里克、沃森和威尔金斯，三人于 1962 年同获诺贝尔医学和生理学奖。

### 三、三体密码和罗赛达石碑

生物所以能一代一代遗传下去，奥妙全在不朽的螺旋圈中。

恩格斯曾经说过这样一句名言：“生命是蛋白质存在的方式。”尽管蛋白质的种类成千上万，而组成它们的却只有 20 种不同的氨基酸。1953 年，英国生物化学家桑格第一次测出牛胰岛素中 51 个氨基酸的排列顺序，从而使人们相信，各种蛋白质的结构和功能间的千差万别，都是氨基酸的数目和排列顺序不同所致。那么，氨基酸的排列顺序又是怎样决定的呢？这个问题竟引起一文学家盖莫夫的兴趣。

他在 1954 年大胆地设想，DNA 分子中的 4 种核苷酸能形成各种不同组合，每一种组合就是一种氨基酸的符号。他的这个设想在美国当即遭到生物学权威的反，权威们不能忍受不是他们那个专业的人对自己研究的专业说三道四，认为盖莫夫简直是“异族入侵”。

盖莫夫在美国不能阐述自己的观点，于是他决定求助于丹麦一家科学杂志，这家杂志很快登载了他的文章。出乎意料的是，在他的文章发表之后，立即得到一批物理学家的关注。1955 年，这批物理学家凭借惊人的抽象思维能力，提出了三个核苷酸组合在一起决定着一个氨基酸的设想。按照这批“异

族”的想法，如果从 DNA 的 4 种核苷酸 (A、G、C、T) 中任意取两个组合起来，那么将会形成  $4 \times 4 = 16$  种组合，若以每个组合作为一种氨基酸的符号，那么将会有 4 种氨基酸没有符号，既然两个不行，那么就从 4 种核苷酸中任取 3 个搭配起来，这样，4 种核苷酸就会形成  $4^3 = 4 \times 4 \times 4 = 64$  种不同的组合，这下子不仅使 20 余种氨基酸都可能有自己的核苷酸组合符号，而且还有 40 多种核苷酸组合是多余的。物理学家从莫尔斯电码中的“点·”、“横(—)”所形成的各种组合代表某种字母和某个数字的原理出发，提出了 DNA 中的 4 种核苷酸是以 3 个核苷酸组合在一起代表蛋白质分子某个氨基酸的电码。

对于缺乏生物学说知识的物理学家来说，他们对生物学的问题做出了这样的回答，虽然并不那么深入，也可算是尽了最大的努力了。可是这个回答犹如火种点燃了分子生物学家克里克智慧的火箭，朝着预定的轨道加速、飞驰。克里克接受了物理学家提出的这种观点，进一步从分子生物学说角度进行了研究。1957 年，克里克正式提出了他的假说：在 DNA 分子中，三个核苷酸是一种氨基酸的密码，即三联体密码假说。并且对多余的核苷酸组合作出了合理推测。按照克里克的想法，除每种氨基酸有自己的“三体密码子”外，有些密码子是蛋白质开始合成和终止合成的符号，此外，也确实存在一种氨基酸有几种不同密码子的情况。

生物界虽然五彩缤纷、品种繁多，但从最简单的病毒到最高等的人类，基本的活动都是合成蛋白质的活动，无一例外地都服从统一的由核苷酸组合而成的密码。

让我们回顾一下，从上世纪 30 年代末，德国的施莱登和施旺确立了细胞学说，在细胞水平上论证了生物体的统一性，到 50 年代末，克里克提出的“三体密码”假说，则是在更深的层次上，即从分子水平上论证了生物体的统一性。如果不了解核苷酸和氨基酸之间的对应关系，那么，不仅不能阐明生命活动的机制，而且也不能说明生物的遗传现象，更谈不上合成基因和创造新的生命，因此，三联体密码的意义十分重大，所以后人把三联体密码誉为罗赛达石碑。

罗赛达石碑是怎么回事？

那是 1799 年，法国拿破仑远征埃及，一个士兵偶然在尼罗河口的小城罗赛达附近发现了一块石碑，这块石碑是公元前 195 年底比里斯祭司为歌颂埃及王托勒密五世即位而立。碑的上部是古埃及的象形文字，中部是古埃及的世俗文字，下部是古希腊文，三种文字记载着同样的赞美辞。然而那毕竟是几种十分古老的文字了，人们一时无法辨认出它所表示的意义。

直到 19 世纪初叶，法国学者商博根据这块石碑镌刻的三种文字，才解开了古埃及象形文字之谜。因此，把三体密码的发现比喻为解开了罗赛达石碑上深奥莫测的古老文字之谜，倒也十分贴切。

## 第四章 基因工程

### 一、基因进入工程的前夜

孟德尔提出的基因决定性状，经过 100 余年的研究，已经演绎为 DNA 决定蛋白质。三体密码的概念，又具体生动地说明了 DNA 中的核苷酸与组成蛋白质的氨基酸的关系。但是，细胞学所揭示的事实是这样的：DNA 主要存在

于细胞核中，而蛋白质主要存在于细胞质中，另外，由氨基酸合成蛋白质是在细胞质内进行的，而且 DNA 这种大分子不能随意进入细胞质。根据这种事实，法国的生物化学家雅各布和莫诺首先提出“位于细胞核内的 DNA 怎样决定蛋白质的合成”，或者说“锁在档案室中的密码如何把密码所记载的信息传递出去呢？”

在提出问题时已经在思考答案了。他们作出这样的推理：“档案室里的密码虽不能外借，但一定是可以翻录的，而翻录带一定可以带出档案室。”那么，细胞核里除了 DNA 外，有没有结构与 DNA 相似又能从细胞核内进入细胞质的物质呢？有，那就是核糖核酸（RNA）。RNA 的结构与 DNA 十分相似，因为 RNA 也是由核苷酸连接而成的长链，这种长链也确实是按照 DNA 的模子，象 DNA 半保留复制那样形成的。即在细胞核内的 DNA，首先双链拆成单链，然后在 DNA 单链的鸟嘌呤（G）处，连上一个胞嘧啶（C），在腺嘌呤（A）的地方，接上一个尿嘧啶（U），这样形成的一条新链就是 RNA。由此可见，RNA 与 DNA 相比，在碱基的种类上只是由尿嘧啶代替了 DNA 链中的胸腺嘧啶。此外，RNA 的糖是核糖，DNA 是去（脱）氧核糖，DNA 是双链，RNA 是单链。

照着细胞核内 DNA 的样子，由 4 种核苷酸连成 RNA 长链，叫做转录（或翻录），可想而知，RNA 是带着 DNA 的信息的，意思是说 DNA 中碱基的相互连接情况也反映在 RNA 的结构上，例如 DNA 一条链上组成密码的碱基如果是一 AAC-CGG—，那么，由此链转录成的 RNA 链，碱基的排列为—U-UGGCC—。这种 RNA 长链由于带着 DNA 链上的信息，因此叫做信使 RNA（mRNA）。

mRNA 能从细胞核内进入细胞质。但是，根据罗马尼亚血统的美国生物化学家帕拉德 1956 年用电子显微镜观察的结果，进入细胞质的 mRNA 是与细胞质中的小颗粒结合在一起的，这个小颗粒叫“核糖体”。细胞里的蛋白质都是在这个小颗粒里合成的，因此，可以说，核糖体是细胞中合成蛋白质的车间。

美国另一位化学家霍格兰在研究细胞质中的 RNA 时，又发现了一种分子量比 mRNA 小得多的 RNA，后来证明，这种 RNA 一头能与某种特定的氨基酸结合，另一端有三个碱基组成的一个密码子，这个密码子能与 mRNA 相应的密码子结合，为了与 mRNA 上的密码子区别起见，特把这种能与氨基酸相结合分子量较小的 RNA 上的密码子叫“反密码子”。实际上，这种 RNA 是专门“搬运”氨基酸的，所以也叫搬运 RNA（tRNA）。

由于对 DNA 转录为 RNA 的研究和发现了细胞质中合成蛋白质的车间以及搬运 RNA，最终阐明了 DNA、RNA 和蛋白质三者的关系。这三者是密切相连的，DNA 上由碱基排列顺序组成的信息，先传给 mRNA，再由 mRNA 指导蛋白质的合成。套句时髦的话说，遗传信息由 DNA 流向 RNA，再由 RNA 流向蛋白质的过程，就是遗传学中的中心法则。

克里克提出的“三体密码”虽然赢得一片赞美声，但那个“密码子”代表着哪个具体氨基酸呢？这个问题吸引着大批科学家。

1961 年，美国生物学家尼伦伯格和马太合成了由许多“尿核苷酸”连结成的长链，称为“多聚尿苷酸（U—U—U—U...）”，他们把这条人工合成的长链加入含有多种氨基酸、酶、核糖体和一些合成蛋白质所需要的其他物质的溶液中。奇迹出现了，这种溶液中形成了一条只有苯丙氨酸连接而成的多肽链，这样，尼伦伯格和马太就确认苯丙氨酸的三联体密码是 U—U—U。

第一次成功，鼓励着他们第二次的试验。尼伦伯格和奥乔亚联手进行了



比第一次稍复杂的试验。首先，他们用“尿苷酸”和“腺苷酸”（A）两种核苷酸合成一条多核苷酸，这条多核苷酸链中，除 UUU 外，当然还会有 UUA、AUU、UAU 等多种三联体出现。当他们把这条多核苷酸加进具有合成蛋白质一切必要物质的溶液中时，多肽链也在溶液中出现，可在这条多肽链中除苯丙氨酸外，还有亮氨酸、异亮氨酸和酪氨酸。

就是这样一步步的分析，到 1967 年，才写出了廿余种氨基酸的密码子，此外也发现了有些密码子另外还代表着起始、终止和标点。

氨基酸密码的破译，尼伦伯格和印度血统的美国人考拉那等立下了不朽功绩，因此他们分享了 1968 年的诺贝尔医学和生理学奖。

DNA 中核苷酸组合成的密码被破译，是一个世纪以来，生命科学中最令人激动的巨大成就，但是这并不等于生命世界再也没有任何秘密，因为没有秘密的世界将会是一片死寂。实际上，在密码被破译的时候，密码中之密码又在等待着人们去探索。

1968 年，布里顿等人在用蛙和蝶螈作实验材料时，发现这些真核生物的 DNA 中，与大肠杆菌等原核生物不同之外是某一段上会出现同样核苷酸的重复，如某一段 DNA 上可能全是 AAAA... 或 ACACACAC..... 或三个、四个等核苷酸重复，重复的次数可成千上万甚至百万。有人估计，高等生物的 DNA 中，这种重复顺序（序列）在 50% 以上，甚至高达 80%。这些重复成千上万次的几个核苷酸究竟起什么作用呢？可以肯定，这些重复序列不能作为蛋白质的密码，也从未见到过这些重复序列转录出已知顺序的 RNA。难道高等生物中 50%、以至 80% 的 DNA 都是废料吗？要是这样，那么高等生物实在太“铺张浪费”了，难道高等生物连细菌也知道的“节约原则”都不清楚吗？！不要说 DNA 中有 50% 或 80% 的废料，就是连 10% 的废料存在，恐怕这样的生物也早在自然选择的长河中，被某些“励行节约、高效运转”的强者所取代了。重复序列真是密码中的密码，至今仍然等待着有识之士去揭开这个千古谜案。

1971 年，美国微生物学家内森斯和史密斯在细胞中发现了一种“限制性核酸内切酶”，这种酶能在 DNA 上核苷酸的特定连接处以特定的方式把 DNA 双链切开。此外，他们又发现了另一种“DNA 连接酶”，这种酶能把二股 DNA 重新连接起来，从而为干预生物体的遗传物质，改造生物体的遗传特性，直至创造新生命的类型奠定了物质基础。在这样的科学背景下，基因工程应运而生。

## 二、应运而生的基因工程

当人们对生物体内主管遗传的 DNA 的内部结构和它们“行动”机制的秘密一步一步了解得相当清楚以后，特别是了解到遗传密码是由信使 RNA 转录表达的以后，生物学家不再满足于仅仅去探索、去揭开生物遗传的秘密，而是跃跃欲试，想从分子的水平去干预生物的遗传了。他们设想，如果将一种生物的 DNA 中的某个遗传密码切割下来，再连接到另外一种生物的 DNA 链上去，将 DNA 重新组织一下，是不是就可以按照人类的愿望，设计出新的遗传物质并创造出新的生物类型呢？

这种设想与过去培养生物让它们自己去生长、繁殖后代的传统做法完全不同，相反，它和技术科学的工程设计十分相像，将这种生物的这个“基因”与那种生物的那个“基因”，按照人类的需要去重新“施工”、“组装”成

新的基因组合并由此而创造出新的生物。这种完全按照人的意愿，由重新组装基因到新生物的产生科学技术就叫“基因工程”，或者叫“遗传工程”。

“基因工程”的第一支施工队伍是美国斯坦福大学教授科恩统领的。在1973年，科恩带领着他的队伍从大肠杆菌里取出两种不同的质粒。所谓质粒就是细菌体内比细菌染色体更小的环形DNA。这种环状DNA(质粒)上只有几个基因，细菌体内有无质粒对细菌的生存都无碍大局。这种环状DNA能自由进出细菌的细胞。科恩从大肠杆菌中取出的质粒，各自具有一个抗药基因，但这两种质粒上的抗药基因是决定抗不同药物的。科恩等一班人，就是把这两种质粒上的抗药基因“裁剪”下来，再把这两个基因“拼接”在同一质粒中。新拼接而成的质粒叫“重组质粒”或“杂合质粒”，更使科恩等人兴奋的是，当这种“杂合质粒”进入大肠杆菌能抵抗两种药物了，而且由这种大肠杆菌产生的后代都具有双重抗药性，这表示“杂合质粒”在大肠杆菌的细胞分裂时也能像大肠杆菌中的染色体那样自我复制了。虽然这种双抗药性的大肠杆菌对人类毫无价值，但这种大肠杆菌的出现，标志着基因工程的首次胜利。

1974年，科恩等再次把金黄色葡萄球菌的质粒(上面具有抗青霉素的基因)和大肠杆菌的质粒“组装”成“杂合质粒”，也顺利地把这种“杂合质粒”“送入”大肠杆菌体内，凡是得到这种质粒的大肠杆菌再也不会青霉素环境下呜呼哀哉了，这说明，金黄色葡萄球菌质粒上的抗青霉素基因，由“杂合质粒”带到大肠杆菌体内了，不仅是金黄色葡萄球菌质粒上的基因进入大肠杆菌，更重要的是外来基因在大肠杆菌体内同样也发生作用(或者说能够表达)。

两次试探性的研究，都取得了预期效果，使科恩的信心倍增。1974年，他从非洲爪蟾细胞中取出DNA，并在实验室中，从非洲爪蟾的DNA上“裁剪”一段与大肠杆菌的质粒“拼接”。拼接成功了，拼接后的质粒带着非洲爪蟾的基因进入大肠杆菌了，大肠杆菌真的产生了非洲爪蟾的核糖体核糖核酸(rRNA)。这又是科恩第一次做的跨越生物门类的基因拼接的外科手术，两栖动物的基因能在细菌里发挥作用，也能在细菌里不断复制的事实告诉人们，基因工程完全可以不受生物种类的限制，可以按照人类的意愿去拼接基因，创造新的生物，如创造缫丝的大肠杆菌、制药的大肠杆菌等等。

当科恩取得了第三次的成功后，他立即以DNA重组技术发明人的身份向美国专利局申报了世界上第一个基因工程的技术专利。

由科恩首次取得成功的基因工程不仅打破了不同物种在亿万年中形成的天然屏障，预示着任何不同种类生物的基因都能通过基因工程技术重组到一起。科恩的专利也同样标志着人类确实可以自己的意愿、目的，定向地改造生物的遗传特性，甚至创造新的生命类型。科恩专利技术引起了全球轰动，在短短几年中，世界上许多国家的上百个实验室开展了基因工程的研究。

科恩的专利技术，至少包括四方面的内容。一是取得符合人们要求的DNA片段，这种DNA片段就叫“目的基因”；二是将目的基因与质粒或病毒DNA连接成重组DNA(质粒和病毒DNA称做载体)；三是把重组DNA引入某种细胞(这种得到目的基因的细胞称受体细胞)；四是把目的基因能表达的受体细胞挑选出来。

在获取目的基因方面，生物学家采用了物理、化学和生物学方法，都取得成功。

1966年，美国的伯恩斯蒂尔等用密度梯度离心和分子杂交法，成功地从非洲爪蟾中分离出 rRNA 基因，1969年仍是美国的科学家夏皮罗用分子杂交法又成功地从大肠杆菌中分离出 DNA，这个 DNA 片段实际上是乳糖操纵子的一部分。到 70 年代，人工合成基因获得成功。1970年，印度血统的美籍学者科兰纳首次用深化方法合成了有 77 个核苷酸对的酵母的丙氨酸的结构基因。1972年，巴梯摩尔、斯派戈尔曼、列捷尔等领导的实验室各自用反向转录酶合成了家兔和人的珠蛋白基因，这是首次合成的真核生物基因。1973年，科兰纳再次得手，他合成了具有 126 个核苷酸对的大肠杆菌酪氨酸转移 RNA ( tRNA ) 基因。唯一使科兰纳感到不满足的是，基因虽然合成，但该基因因缺少“零部件”而无法启动。为了使合成的基因能发挥作用，科兰纳等经过三年埋头苦干，在 1976年 8 月，终于使大肠杆菌酪氨酸转移 RNA ( tRNA ) 基因顺利地转录出酪氨酸 tRNA。

1977年，美国加里福尼亚大学的博耶紧步科兰纳的后尘，用化学方法合成了人生长激素抑制因子的基因。人生长激素抑制因子是人脑、肠管、胰腺中分泌出来的一种神经激素，它能抑制甲状腺刺激激素，促胃液素、胰岛素和胰高血糖素的分泌，对肢端肥大症、急性胰腺炎和糖尿病等多种疾病都有医疗价值。博耶合成这个基因后，立即将这个人工合成的基因与大肠杆菌质粒重组，重组 DNA 在质粒运载下顺利地进入大肠杆菌，这个人工合成的基因在大肠杆菌中为博耶制造出 5 毫克人的生长激素抑制因子。这 5 毫克生长激素抑制因子可以说是人造基因献给博耶的厚礼。你可千万不要以为 5 毫克微不足道，如果用传统的办法从绵羊中提取，那就要有 50 万个绵羊脑袋才会提取到 5 毫克生长激素抑制因子。

用基因工程创造新生物的最大优越性是在短期内培育出新的生物类型，而且可以由基因工程创造的新生物生产人们期望的生物产品。除人生长激素抑制因子外，还有如胰岛素、干扰素等，也已可以用基因工程的方法获得。

### 三、“大海捞针”与“基因文库”

生物体内的基因能有千百万份，要从这么多的基因中挑出一份符合要求的目的基因，简直好像“大海捞针”。大海中捞一根针是困难，如果在大海中到处都是针，那么大海捞针也不会有太大的麻烦。怎样才能使“大海里”到处都是“针”呢？人们想到建立“基因文库”的方法。这是一个比喻性的名称，意思是如果人们像在图书馆里建立起图书文库那样，需要查找什么资料，只要在文库的目录上查找出所需要的资料名称，立即就能从文库里把它找出来。“基因文库”也是相似的意思，先把各个基因整理出来，编入文库，什么时候需要哪个基因，只要到基因文库中去调就行了。基因文库的作用也有点像银行，所以也有人称为“基因银行”。

基因工程的工程技术人员为了从“大海中捞针”，发明了“散弹射击法”或“切碎法”、“多段法”等建立“基因银行”或“基因文库”的方法。

所谓“散弹射击法”就是用限制酶或用超声波等物理因素把生物体内的总 DNA 碎成许多片段，毫无疑问，这些 DNA 片段有长、有短，即有的只有一个基因，有的会有几个基因，然后将这些 DNA 片段分别与适当的载体重组，重组 DNA 分子形成以后，立即导入受体细胞（如大肠杆菌）。重组 DNA 随着

受体细胞的增殖而增加，每个受体细胞分裂形成一群细胞，这一群起源于同一细胞的细胞团叫做“克隆”，当“克隆”的种类多到足以把某个生物体的全部基因都包括进去时，这组“克隆”就是该生物体的“基因文库”。美国的科恩、霍格内斯等人就是用建立“基因文库”的方法，得到海胆和果蝇的组蛋白结构基因和核糖体 RNA (rRNA) 结构基因的。前苏联的盖奥尔吉耶夫、格沃兹耶夫等用这种方法，也从果蝇中得到了一些目的基因。

还有前面说到的“切碎法”、“多段法”，虽然具体操作方法有所不同，但从原理上说，则是一致的。

有了目的基因，能否直接把目的基因送进受体细胞呢？对这个问题，目前有两种不同意见。一种意见是不能，其理由是目前存在地球上的生物，无论是复杂的还是简单的，都是长期历史进化的产物，都有保卫自身而不受异种生物侵害和稳定地延续自己种族的本领，如果异源 DNA “单枪匹马”硬闯进受体细胞，受体细胞就会把它“消灭”。早在 1960 年，瑞士的阿尔伯在发现大肠杆菌体内的核酸内切酶时，也发现了修饰酶。所谓内切酶就是专门把 DNA 长链切成一段一段的碎片的蛋白质，DNA 切成了碎片，也就失去了作用。所谓修饰酶，就是把 DNA 作一番“乔装打扮”，修饰一下，使内切酶不识“庐山真面目”而免遭内切酶的破坏的另一种蛋白质。由于大肠杆菌体内的 DNA 均由“修饰酶”作过修饰而免遭内切酶的破坏，但当外来的 DNA 这种不速之客进入大肠杆菌体内时，大肠杆菌内部的内切酶就毫不留情地使其“粉身碎骨”或“体无完肤”。因此，目的基因的直接导入难免有“全军覆没”的厄运。而我国学者周光宇则认为，目的基因直接导入是分子育种的新方法，她指出：“不同生物差异越大，它们的 DNA 序列差异也越大，远缘间的 DNA 就整个分子来说很难亲和，因为异源 DNA 进入后往往被细胞的各种切酶分解和排斥。但是整个分子的不亲和，并不排斥部分分子的亲和性。生物同出于一源，其主要基础代谢从细菌到人都是共有的。这样，外源 DNA 进入受体后，经酶切和分解后的局部 DNA 核苷酸排列上与受体 DNA 亲和，在具有亲和性的基因或片段的 DNA 上面，也可能携带部分不亲和的顺序，它能粘附在母本 DNA 上，在复制中能整合进去实现 DNA 的片段杂交。”

简单概括这段话的意思就是：用直接导入目的基因的方法是可行的。这个 DNA 片段杂交假说已被我国学者翁坚、何笃修等用同工酶法、分子杂交法所证实。将目的基因直接导入受体的方法有周光宇首创的花粉管通道导入法、何笃修等创造的吸涨法和朱培坤等提出的动态导入法等。

至于认为基因不能直接导入受体细胞的基因工程的技术人员，则采用了重组 DNA 技术。即首先将目的基因与质粒经过内切酶的“裁剪”，然后靠“连接酶”的作用，将目的基因和质粒(或病毒 DNA)重新组合起来形成重组 DNA。重组 DNA 就能在质粒(或病毒 DNA)的“带领”下进入受体细胞。重组 DNA 进入受体的过程叫“转化”，得到重组 DNA 的细胞叫“转化细胞”。在一般情况下，达到转化成功目的的转化率为百万分之一。这样低的转化率实在难以满足遗传工程师们的要求，为此，遗传工程师们创造了低温条件下用氯化钙处理受体细胞和增加重组 DNA 浓度的“双管齐下”的方法来提高转化率。

转化细胞如何挑选出来？目前普遍采用的是分子杂交技术和硝酸纤维素膜过滤法。

遗传工程问世于 1974 年，虽说至今刚好 20 年，但是，基因工程的发展日新月异，方兴未艾！不少成果达到了令人目瞪口呆的程度，许多科学家认

为，当前基因工程的发展状况正类似于 40 年代原子能技术和 50 年代半导体技术刚兴起的情况。基因工程的崛起势必引起基础理论研究、工农业生产、医疗保健事业等各个领域的一场深刻的技术革命。

#### 四、基因工程的巨大潜力

正是由于基因工程具有为人类造福的巨大潜力，所以在这项工程问世不久就成为许多有远见卓识的科学家和企业家进行“风险投资”的目标。从 1976 年基因工程技术在商业生产上的应用尚未露端倪时，第一家遗传工程公司就宣告成立，第一位人工合成人生长激素抑制因子的博耶教授成了这家公司的台柱。从此基因工程从遗传学家、生物学家的象牙之塔走了出来，大步迈向广阔的市场。

1977 年，日本科学家板仓敬一和博耶等 7 人首次实现了人工合成的生长激素释放抑制因子的基因在大肠杆菌中的分子克隆及产物表达，1978 年到 1979 年间，美国哈佛大学、波士顿裘斯林基金公司，以吉尔伯特为首的八位科学家，化学合成了胰岛素 A、B 链基因，并获得转基因大肠杆菌。这样原来只能用动物胰腺提取的胰岛素却能在培养大肠杆菌的试管中生产了。胰岛素是治疗糖尿病的特效药，而糖尿病是老年人的常见病。每个病人每天需要 40 单位或 0.4 毫升的胰岛素，但从一头牛或一头猪的胰脏中只能提炼出 300 单位或 3 毫升的胰岛素，而对全世界上亿个糖尿病患者，胰岛素的数量太少了。“物以稀为贵”，有些糖尿病人虽知胰岛素能治疗，也终因缺乏资金而只能抱恨终生。吉尔伯特等人能使“到处为家”的大肠杆菌生产胰岛素，无疑是糖尿病人的福音。1982 年，美国的礼莱基因公司已开始利用大肠杆菌生产胰岛素。但是，礼莱基因公司用的是吉尔伯特等人的转基因菌，这种菌种生产胰岛素的量很少，因此属低产菌。1983 年我国学者、上海细胞生物研究所的郭礼和，运用在美国构建的一套高效表达胰岛素、绒毛膜促性腺激素和干扰素的多功能质粒，得到了转基因大肠杆菌，这种大肠杆菌生产的胰岛素产量也有新的突破。

干扰素是一种抗病毒的特效药。它是两位美国科学家在 1957 年研究病毒的干扰现象时发现的，这种产物对防治癌症有积极作用。

其实，干扰素并不是细胞本来就有的，而是病毒侵入细胞后的产物，这种产物不能帮助已被病毒侵入的细胞，但却能保护周围的细胞。干扰素与病毒如果进行殊死搏斗，胜利者经常是干扰素。

生产干扰素的方法，是芬兰科学家卡里·坎特尔博士发明的。他先从血液中提取白细胞，然后用病毒去感染白细胞，被感染的白细胞就产生干扰素，经过提取就可作药用。由于血液来源有限，每个白细胞最多只能产生 100—1000 个干扰素分子，因此干扰素对病人来说，仍是杯水车薪。1980 年，美国博耶和科恩用重组 DNA 技术，得到了几种生产干扰素的细菌。1981 年，他们把控制干扰素合成的基因引入酵母菌中，使酵母菌生产出干扰素。目前，美国用大肠杆菌生产干扰素，已能使每个细菌产生 20 万个干扰素分子。

1980 年，美国已经利用改造过的大肠杆菌生产牛生长激素。牛生长激素能促进牛的生长，提高牛肉和牛乳的产量。前面已经介绍过，用大肠杆菌生产人的生长激素因子已在美国取得成功，现在，已采用 700 升体积的发酵罐生产人生长激素因子。美国一个患有生长激素缺乏症的小女孩，从 1984 年起

服用由大肠杆菌生产的人生长激素，在不到一年的时间内，身高就从 1.25 米长到 1.50 米。可见，基因工程给侏儒病人也带来了新的希望。

现在，以血液为原料的乙型肝炎疫苗、人的血清蛋白等，均能靠大肠杆菌来生产。例如在 1982 年，美国科学家把控制血清蛋白合成的基因通过 DNA 重组引进大肠杆菌后，已开始用大肠杆菌发酵生产人体血清蛋白，目前的年产量在 100 吨以上，销售额达 5 亿美元。因为血清蛋白对人体的免疫功能和维持血液的正常渗透压、粘度和酸碱度起着直接作用，没有血清蛋白，血液就会停止流动，因此血清蛋白的生产前景广阔。

基因工程应用于农业和畜牧业，前景也十分诱人。基因工程专家的一项最大胆、最富魅力的设想是把固氮基因转移到非豆科植物中，以解决氮肥问题，另一个设想是培养出超级猪。

农业工作者都知道，农作物中，豆科作物一生中不必施用氮肥，因为这些植物的根部与根瘤菌共生，根瘤菌内有固氮酶，这种酶能使大气中的游离氮转变成氨，供豆科植物吸收利用。像小麦、水稻、棉花等一类非豆科植物不能跟固氮菌共生，因而无法固氮，为了提高产量就要补施氮肥。目前各国每年都要为化肥工业付出巨大的资金，消耗大量能源。要是非豆科植物固氮成功，既可提高产量又可减少能耗，肥沃土壤，减少成本和净化环境，这是一举多得的好事。所以，基因工程问世后，科学家把固氮基因转移作为重点课题，期望有所突破。

根瘤菌固氮实质是一种固氮酶把大气中的氮分子合成氨的过程，这种固氮酶受一种叫 *nif* 的基因控制。前几年，美国科学家波斯盖特等用一种具耐药基因的质粒与肺炎克氏杆菌的 *nif* 基因重组，并将这种重组质粒转化大肠杆菌，终于得到具有 *nif* 基因的大肠杆菌。由于远缘菌种间转移 *nif* 基因的成功，就使直接把 *nif* 基因转移到非豆科植物中去提到了议事日程上。把 *nif* 基因转移到植物细胞中，在技术上并无多大困难，但是，要使 *nif* 基因在植物细胞中直接发挥作用，却困难重重。何况，固氮酶只有在严格缺氧条件下才能行使固氮功能，所以，植物细胞即使在 *nif* 基因的控制下产生了固氮酶，也只有在结构和代谢系统作出相应的大幅度调整后才会固氮，所以，要使非豆科植物固氮，还有待遗传学家研究很多年。

从培育超级猪的愿望出发，美国科学家罗·伊文斯博领导的研究小组已在 1982 年育成了超级鼠。这是研究小组用大白鼠的生长激素基因转移到小白鼠受精卵中实现的，这个接受了外来基因的小白鼠受精卵在母鼠的子宫中终于发育成比普通小白鼠重两倍半的超级鼠。

这种超级鼠的问世，使科学家产生了把大象的生长激素基因转移到猪、羊等受精卵中培育超级猪、超级羊的良好愿望。这里说的可不是科幻作品中的题材，而是遗传学家、生物学家下在孜孜以求的目标，这种良好愿望的实现，就是基因工程引起的畜牧业革命。

抗虫植物的培养在农业上也很有意义。如红铃虫专吃棉花叶子和棉花幼铃，菜青虫专吃蔬菜叶子等。历来对付害虫的办法是喷洒农药，实际上能杀死害虫的农药也直接、间接地危害人体。基因工程问世后，比利时的科学家率先从苏云金杆菌细胞中分离出控制毒蛋白产生的基因，并把这种基因与质粒重组，然后将重组质粒转移到植物细胞中，这些获得毒蛋白基因的植物细胞所长成的植株，因为能产生毒蛋白而能毒杀害虫。比利时科学家培育出了抗虫烟草，我国科学家范云六等已把毒蛋白基因转入棉花中。复旦大学遗传

研究所和上海农学院植物科学系合作，正在把复旦大学遗传所合成的抗菌肽基因转向上农特种稻，目的是提高上农特种稻的抗细菌的能力。

最新的一项动物试验结果，不仅使科学界震惊，而且给动物新品种培育带来无限希望。那就是意大利的科学家斯巴达佛拉把洗涤过的小鼠精液注入含有异体 DNA 的液体中，他惊奇地发现，小鼠精子的颈部能在 15~30 分钟内摄取大量的异体 DNA，随后异体 DNA 与精子中的 DNA 紧密地结合在一起。他把这些精子跟试管中的小鼠卵结合，并把试管中得到的受精卵植入小鼠子宫，结果，生下的新一代鼠确实具有异体的遗传特性。美国纽约时报把这个发现称做生物学上的重要里程碑。其实，这一结果也仅仅是我国学者周光宇教授的“分子片段杂交”理论在动物上的具体体现而已，里程碑的奠基人非周光宇莫属。

## 五、对基因工程的担忧和对它的辩护

到现在为止，基因工程虽还未达到现代化规模的程度，但几乎所有工厂都面临一个克服工业污染的问题，基因工程也不例外。事实上，在 1972 年人类历史上第一次成功地进行重组 DNA 实验之后，就引起了科学家的担心。1974 年，美国的遗传工程师伯格曾在信中指出，基因工程是改变生物的遗传性状的，在人类还没搞清楚生物体的基因调节控制的全部机制之前，谁都会担心，对生物 DNA 的散弹射击，任意进行 DNA 重组是否会得到惩罚！比如说，是否可能会重组出一种对人类极端有害的细菌或病毒来？是否会使某些生物在生物进化史上一直关闭着的致病（如癌）基因也受到无穷无尽的扩大而释放出来？这些人类制造和释放出来的天敌，由于没有受到严格的监控和它的不可预测性而给人类带来空前的灾难！即使人类制造或释放的基因对人类没有直接威胁，至少也会打破生物界的相互协调关系——生态平衡，从而间接地危害人类的各种生产活动。

伯格的信一经公开，立即在科学界引起轩然大波，纷纷要求制定法律，限制基因工程的发展。于是在 1975 年 2 月，美国匆匆制定了重组 DNA 法则草案，对基因工程实验进行了严格控制，例如这个法则草案要求一些基因工程的试验必须在负压实验室里进行。负压实验室是高度密封的空间，空气走向只能是由外至里，以保证这种实验里的任何生物都不会向外界泄漏。可想而知，这种实验室耗资巨大。这一草案严重地影响了遗传工程的发展。

对一项科学技术，在刚刚兴起时就对它的潜在灾祸引起如此猜测和担忧，这实属历史罕见，因此，相当一部分学者对草案提出了异议。抱异议的科学家认为，赤裸裸的 DNA 转化细菌的机率很小，到达高等生物细胞内的机会不会高于细菌，即使进入高等生物的细胞，要发挥功能（表达）也非常困难。

这两种态度截然相反的意见，经过了一年多的激烈争论，美国国家卫生研究院正式通过了一个准则（称 NIH 准则），提出了重组 DNA 的限制范围，增加并强调了生物学保护的内容。1986 年，又公布了《基因治疗法实验准则》。

这些法规明确规定，禁止做以下实验：

1、不管所用的宿主——载体系统是什么，凡采用属于以危险性为基础的病原物分类中的第三、四、五类的病原体，或者被国立癌症研究中心所列为

中等危险性的致癌病毒，或从已知被这类病原物感染的细胞而来的重组 DNA 的克隆体。

2、故意构建含强烈毒素的生物合成基因的重组 DNA。

3、故意用植物病原物构建可能提高它的毒力的扩大宿生范围的重组 DNA。

4、故意将任何含有重组 DNA 分子的生物体释放到环境中去。

基因工程技术已出现 20 余年了，它的潜在危险性，并不象当初想象的那么大。随着技术的发展，人类将会更准确、更有效地防止基因工程的公害。

从孟德尔的豌豆试验开始，到遗传工程的崛起，这是许多科学工作者无数偶然发现衍生出的必然结果，这种必然结果促使生物学走上了产业化的道路。基因工程正在为人类创造更多更新的生物类型和生物产品。此外，人们也可以将一种生物细胞中携带着遗传信息的细胞核或染色体整个地转移给另一种生物细胞，使新细胞产生人们所需要的功能，为改良品种或创造新生物开拓前景，这种在细胞水平上遗传信息的转移和更换就是细胞工程。

由于 DNA 体外重组的成功，生物工程师能把人或别的生物的基因转移到微生物中。这使大自然的法则也为之无可奈何。更重要的是外来基因进入微生物以后能发挥其原来的作用，使微生物制造出各种“稀世珍宝”，使本来在生物界中地位最卑贱、繁殖速度却最快的微生物变成了人类的聚宝盆，这种使微生物成为聚宝盆的产业就是微生物工程。

DNA 重组技术的发展不仅使生物体内起生物催化作用的酶蛋白的种类和数量不断增加，而且使酶的改造、修饰以及酶的固定化都有了新的突破，于是生物园地又兴起了一项酶工程。

## 第五章 细胞工程创造奇迹

### 一、从哈伯兰特到细胞工程

提起细胞工程，实际上是一种细胞水平上的遗传工程。它与基因工程相比，用不着进行 DNA 的体外重组。细胞工程是直接通过细胞融合或细胞核的移植以及细胞培养等方法改良或创造新品种的生物技术。这门技术的兴起，固然离不开整个生物学的进步，但是，细胞工程作为生物学领域中的独立分支，毕竟还有自己行进的足迹。

1902 年，德国植物学家哈伯兰特预言构成植物的细胞，都有长成完整个体的潜在能力，这种潜在能力就叫植物细胞的“全能性”。为了证实这个预言，他亲自用高等植物的叶肉细胞、髓细胞、腺毛、雄蕊毛、气孔保卫细胞、表皮细胞等多种细胞放置在他自己配制的营养物质中（人工配制的营养物，称为培养基），这些细胞在培养基上可生存相当长一段时间，有些细胞也会增大，但他始终没有看到细胞的分开和增殖。1904 年，他的同胞，植物胚胎学权威汉宁用萝卜和辣根的胚进行离体培养，离开母体植物的幼胚在培养基上提早长成了植株，1933 年我国学者李继侗等明确指出，银杏胚在 3 毫米以上时，人工培养能长出小银杏树，胚乳提取物能促进银杏离体胚的生长。1934 年，美国的怀特和法国的高斯雷特都认真改进了培养基，怀特用无机盐、糖类和酵母提取物配制成怀特培养基，用这种培养基培养番茄根尖切段，经过 400 多天培养，在切口处长出了一团愈合伤口的新细胞，这团细胞称愈伤组



织。高斯雷特也很幸运，他在克诺普溶液中加入葡萄糖和水解酪蛋白，并把溶液凝结成固体，在这种固体培养基上，山毛柳、黑柳形成层组织在几个月内都在增殖，最后形成了类似藻类的突起物。1937年，怀特发现B族维生素对离体根的生长影响很大。上面这几位科学家对植物细胞进行培养的实验，后来被统称为“植物组织培养实验”。1943年，怀特将全世界科学家四十余年的探索整理成《植物组织培养手册》，但在这本手册中，还没有足以证明植物细胞全能性的可靠实验。

1946年，我国学者罗士韦在培养菟丝子的茎尖时，在试管中形成了花。1948年美国的斯柯克和我国合作，发现腺嘌呤或腺苷可以解除培养基中生长素对芽形成的抑制作用，并且使人工培养的烟草茎段形成了芽，因此确定了腺嘌呤与生长素的比例是控制芽和根分化的主要条件之一。按他们的意见，两者比例高，利于芽的形成；比例低，有利于根的形成。直到1958年，美国的斯蒂伍特在培养野生胡萝卜的根细胞时，终于得到了来自单个细胞的完整植株。从此，哈伯兰特的预言，经过50余年的风风雨雨终于得到证实。

1963年，日本的田中等别出心裁地培养紫露草的花药，得到了单倍体组织，他们的结果鼓舞了印度的两位植物学教授古哈和玛赫希瓦里，他们两人在含有椰子汁和李子汁的培养基上培养曼陀罗的成熟花药时，有50%的花药形成了“胚状体”，并由“胚状体”发育成单倍植株。

古哈和玛赫希瓦里由曼陀罗花药培养出单倍体植株的工作，证明了高等植物的单倍体生殖细胞也具有全能性，他们的成功，犹如一声春雷，声震寰宇，激荡五洲。一时间，花药培养成功的消息此起彼伏。1968年，日本的田中和男及田中正雄，由烟草花药培养而获得了烟草单倍体植株。同年，法国学者尼许领导的研究组和美国学者萨德兰特也得到了烟草单倍体植株，日本的新关宏夫得到了水稻花粉单倍体植株。日本、英国、联邦德国、丹麦、捷克等先后用花药培养法得到了茶树、甘蓝、百合、番茄、甘薯、粟、鸭趾草、黑麦草等多种植物的单倍体植株。

我国的科技工作者，从1970年起，有意识地将印度学者发明的花药培养技术用于水稻、小麦等常规杂交育种上，不仅在1971年，由欧阳俊闻首次得到小麦单倍体植株，而且在不太长的时间内，培养成功水稻“新秀”、“花寒早”、“中花2号”、“中花5号”以及小麦“京花1号”等优良品种。这种以花药育种为核心的细胞工程是新品种培育的技术革新，不仅能使杂交育种的选择效果提高 $2n$ （ $n$ 为杂合基因对数），而且还可缩短育种年限。

1952年，法国学者莫里尔培养大丽花的茎尖，1955年又培养马铃薯的茎尖，不仅从茎尖长出了完整植株，而且这些由茎尖长出的植株已无病毒或病毒颗粒明显减少，从而使大丽花更大更健；马铃薯产量更高。莫里尔在取得初步成功后，又集中精力培养兰花的茎尖。在莫里尔的实验室里，一个兰花茎尖在短时期内可以发出很多幼芽，从而长出许多兰花植株，由茎尖长出的兰花同样也消除了病毒危害。由此，莫里尔建立了世界上第一个“兰花工厂”。植物繁殖工厂化是农业工作者梦寐以求的大事，因此，莫里尔的“兰花工厂”吸引了许多科学家，到70年代，美籍日本学者穆拉希格经过自己的研究，总结出了工厂繁殖植物的一整套流程。按照他的看法，要想使植物繁殖化，应在三个不同阶段采取不同措施。第一阶段是外植体的建立，外植体就是用来人工培养的植物或植物部分。第二阶段是芽的增殖和生根，第三阶段为试管苗移栽前的锻炼。每个阶段必须采取不同的培养基和培养条件。从此以后，

茎尖培养和工厂化繁殖植物作为细胞工程的重要内容而广泛用于实践。如兰花、菊花、波士顿蕨、非洲菊、百合、唐菖蒲、香石竹、草莓、石刁柏、香薯等都已形成了育苗工厂。我国科学家在这方面虽然起步较晚，但目前已取得了举世瞩目的成绩。兰花、香石竹、丝石竹、月季、菊花、唐菖蒲、大花萱草、非洲菊、紫罗兰、大岩桐、香瓣玉簪、花叶芋、瑞香、无籽西瓜、草莓、茶花、桉树、杨树、醋栗、芍药等工厂化育苗已进入中试阶段，在改革开放的新形势下，不久的将来，一种新兴的产业——试管苗产业会在我国出现。

细胞工程的出现，使植物和农作物的工厂化生产，已不再是科幻作品中充满理想化的题材，而是正在走向市场的现实，广东新县水果试管苗开发基地的蓬勃发展就是很好的例子。

## 二、“薯番茄”的诞生

1957年，日本学者冈田善雄在培养动物细胞时发现，失去活性的仙台病毒，能使动物细胞融合，使从事植物组织培养研究的工作人员受到启发，从斯蒂伍特取得细胞培养成功的时候起，早就有人想通过不同种、不同属、甚至亲缘更远的植物之间的细胞融合培育“超级杂种”。这种想法是十分大胆的，但是要真正付诸实施时，却有许多问题有待解决。首先，植物细胞比动物细胞多了一层坚硬的壁，叫细胞壁。这层本是保护细胞免受损害的壁，却是细胞融合的第一道封锁线。因此，要使植物细胞融合首先就要脱壁，脱壁以后，还要使脱壁细胞（裸细胞）保持活性，使具有活性的远缘裸细胞（裸细胞的正式名字为原生质体）在外来物质的促进下合二为一，接着的问题如何从混合物中把融合后的细胞挑选出来和把融合细胞培养成完整植株并使杂种顺利传代。

最初的脱壁方法是把植物组织放在高浓度的糖溶液中，使细胞发生质壁分离，然后剪碎组织块，这时就有一些完整的裸细胞（原生质体）从细胞壁的裂口处释放出来。用这种机械法得到的原生质体的数量很少，而且几经折腾，原生质体的活力受到很大影响，研究与实用价值极低。直到1960年，英国诺丁汉大学的教授科金，首次用纯净的纤维素酶、半纤维素酶和果胶酶的混合液处理番茄根尖细胞，才算得到大量原生质体。为了辨别这些原生质体是死还是活，科金把它们放在培养基上，这些原生体在适当的培养条件下终于长出了新壁，新壁的出现就意味着由酶液处理所得到的原生质体是活的。其实，检查原生质体是否是活的，只要看形状、看原生体内微粒的运动状况或用特种染料染色就能达到目的。

科金创造酶法脱壁成功后，植物细胞的脱壁、原生质体培养、融合等研究高潮迭起。1971年，日本的建部从烟草原生质体培养中成功地得到了再生植株，证明原生质体也具有全能性。

1972年，美国的卡尔逊等用粉兰烟草和郎氏烟草的叶内细胞，用酶法脱壁后，使两种烟草的原生质体等量混合，放在0.25M的硝酸钠溶液中，原生质体自动发生了合二为一的融合。当然两个并成一个的原生质体有的是属同一种烟草的、有的是来自两种烟草的原生质体融合在一起的，前者叫同源融合，后者为异源融合。卡尔逊为了把异源融合而成的原生质体从同源融合和未融合的混合溶液中挑选出来，他根据两种烟草的原生质体都不能在无激素

的培养基上生长的特点，创造营养选择法，也就是配制一种无激素的培养基，把原生质混合液移在培养基上，能长出愈伤组织的肯定就是异源融合的原生质体。

60年代初，我国曾经有科学工作者，包括中小學生，热心地不断进行西红柿土豆的嫁接实验，希望能够培养出植株上面结西红柿，而植株下面长土豆块茎的新品种，但是一次次的实验都失败了。又有人用西红柿和土豆进行授粉实验，希望通过有性杂交达到这个目的，可是一次次的实验也失败了。有人解释说，西红柿属茄类蔬菜，土豆属薯芋类蔬菜，它们的亲缘关系很远，是不可能互相结合的。

人们几乎对于这样的植物试验失去了希望和信心，然而，1978年，前联邦德国的梅罗帕斯博士向世界宣告，他们已经得到了薯番茄。所谓薯番茄就是上面说的那种马铃薯（土豆）和番茄的共同后代。梅罗帕斯博士在谈到他们要培育薯番茄的目的时曾说过，他们想把马铃薯的耐寒性转移给番茄，他们也曾进行过有性杂交的实验，经受了一次次的失败后，使他们放弃了传统的方法，改弦易辙，开始采用科金、建部和卡尔逊等人所创造的方法，先用酶液除去马铃薯、番茄的细胞壁，然后将两种去壁细胞（原生质体）等量混合，在混合液中加入聚乙二醇溶液，促使原生质体紧密粘聚，再用高钙和高PH溶液处理，结果，马铃薯与番茄两种原生质体的融合率竟高达40~50%。毫无疑问，原生质体的合二为一，既有番茄与番茄，马铃薯与马铃薯同种融合的，当然也有番茄与马铃薯异源融合的，而符合要求的只是异源融合的原生质体。

怎样才能将异源融合的原生质体从同源融合的原生质体中区分出来呢？这个问题，梅罗帕斯等人在设计方案的时候已经考虑好了。他们只选用番茄的根尖细胞和马铃薯的叶肉细胞进行融合实验，因为根尖细胞无叶绿体而叶肉细胞中含有大量叶绿体，所以，当原生质体发生融合以后，在显微镜下如果看到具有叶绿体和无叶绿体两种原生质体融合成的统一体，就是符合要求的异源融合体，也就是杂种原生质体。梅罗帕斯等人就是依靠显微镜的直接追踪，得到了马铃薯和番茄的杂种原生质体，并在人工培养下得到了完整植株，这种植株长得基本上像番茄，地下虽然没有长出马铃薯，但地上部分已结出青果，耐寒性已介于番茄和马铃薯之间。

尽管梅罗帕斯等人得到的薯番茄高他们的要求相距甚远，但薯番茄的问世毕竟已打破了种与种之间不能杂交或难以杂交的天然屏障，为原生质体融合创造超级杂种开拓了一条新途径。尽管“薯番茄”本身不伦不类，但却实实在在是不朽创造，是人类的光荣。

1984年，科金在日本京都大学主办的植物细胞育种和细胞工程学的讨论会上明确指出过：“在不能利用普通授粉方法进行杂交的异种植物间，当需要把希望保留的基因转移到另一植物体时，细胞融合方法就能起作用了。”科金还在这次讨论会上谈到他跟菲律宾国际水稻研究所合作，研究选育耐盐稻种的方法，那就是先去掉有代表性稻种和耐盐野生稻种的外壁，使它们成为裸细胞，然后将两种原生质体合并起来，这样就能把耐盐野生稻中的耐盐基因转移到有代表性种中。

一贯注重理论联系实际的我国科学家，在作物原生质体的培养方面，取得了很大成绩。例如水稻原生质体培养成再生植株已有许多实验室能重复成功。中国科学院植物生理研究所的卫志明等首先取得大豆原生质体培养成株

的成功。原生质体的融合也正在与培育新品种结合。

植物细胞全能性的探索开辟了植物细胞工程的先河，同时也鼓动从事动物学研究的一部分科学家去追究动物细胞的全能性。

### 三、动物细胞全能性和鲫鱼复制

英国学者戈登博士为探索动物细胞全能性立下了汗马功劳。他在 1960 年和 1962 年，用有爪的非洲蟾蜍（非洲爪蟾）为材料，用紫外线杀死非洲爪蟾卵细胞中的细胞核，然后再从非洲爪蟾的蝌蚪肠上皮细胞、肝细胞、肾细胞等细胞中取出细胞核，用一种特殊的细针将这些细胞核一个个送入细胞核已事先用紫外线杀死的卵细胞中，实际上就是卵细胞质中的核已不是这个细胞自己的，而是来自执行某种特殊功能的体细胞。在戈登的实验室中，具有体细胞核和卵细胞质的“换核卵”也能与受精卵一样经过细胞分裂和胚胎发育的正常途径长成活蹦乱跳的非洲爪蟾。

这个研究结果说明，象肠上皮细胞、肝细胞、肾细胞等已执行某种特殊功能的身体细胞的细胞核，只要有合适的条件，在这些核移植试验中的合适条件就是卵的细胞质，原来只执行某一种功能的细胞（分化细胞）核照样也能长成完整个体，即动物的细胞核也是全能的。因为决定生物体性状的基因绝大多数都在细胞核中，所以换核卵长成的个体就与提供核的生物体长得很像。由于非洲爪蟾“换核卵”长出了非洲爪蟾，曾有人异想天开地想进行人的细胞核移植，按照这些人的想法，如果把国际大科学家爱因斯坦身体上的细胞核移植到人的卵细胞中代替卵细胞中原来的那个核，那将会有许许多多与爱因斯坦非常像的科学伟人问世，这种设想集中反映在美国人罗维克在 1980 年撰写的一本名叫“人的复制”的书中。由于换核卵长出的个体与提供细胞核的那种生物体几乎完全一样，所以动物中的“换核技术”得到了一个十分形象而生动的名称：“复制。”

1978 年，我国的童第周教授在培育出“童鱼”之后，也进行了“换核”试验。他把黑斑蛙红细胞的核移到事先除去了细胞核的卵细胞质中，这种“换核细胞”发育成蝌蚪。瑞士的伊尔曼和美国的休伯大胆地进行了哺乳动物不同个体间的换核试验。他们从灰鼠的胚盘细胞（是胚泡的内部细胞，进一步发育成胚胎）中取出细胞核，把这个核移植到黑鼠刚刚受精的受精卵中，当时这个受精卵的核已去掉了。灰鼠胚盘细胞的核在黑鼠受精卵的细胞质里能够自由自在地生活，当这个换核细胞形成胚盘时，再将这个早期胚胎移入白鼠的子宫内，结果灰鼠、黑鼠间的换核卵所产生的早期胚胎在白鼠体内继续着胚胎发育的历程，直至分娩。

动物细胞核的全能性研究伴随着核移植技术的发展而不断深入，随着细胞换核技术的不断完善，推动着动物新品种的改良和动物产品的发展和变革。动物细胞全能性研究的每一个成就，都为动物细胞工程的兴起和发展提供了理论依据和技术装备。

长期来，鱼类育种工作者习惯用有性杂交法来培育良种。有性杂交的原理是双亲的基因重新组合出现各种不同基因型的后代，从不同基因型（基因组合）中花几年、十几年甚至几十年的时间，把具有优良性状又能稳定遗传的个体选出来，任其单独繁殖成一个优良品种。这种传统的老办法费力、费时。

1980年，我国武汉的水生生物研究所向全世界公布，该所的陈宏溪等，用优良鲫鱼的体细胞核去替换鲫鱼卵细胞核得到了优良鲫鱼的“复制品”。这个消息意味着我国的鱼类育种技术进入了细胞工程时期。

陈宏溪等在鲫鱼换核方面的成功，意味着鲫鱼的高效、快速、经济的育种技术将替代或补充传统技术。因为只要在鲫鱼群中找到一条优质高产的鲫鱼，就可从这尾鲫鱼数以百万亿计的体中取出核，再将这种核移到鲫鱼的卵细胞中去替换卵细胞的核，这种换核卵即将发育出与提供核的高产优质鲫鱼几乎完全一样的复制品。这不仅缩短了选育良种的年限，而且也减少了饲料投入及鱼池数目。

#### 四 “核质杂种”和鲫鲤鱼

在复制鲫鱼成功以后，武汉水生生物所的另一位学者吴尚勤激发起一个更大胆的设想。他想，如果将这种鱼的体细胞核，移植到另一种鱼的去核卵中，使两种不同鱼的细胞核与细胞质互相配合，会不会由此得到同时具有两种鱼的性状的新鱼种呢？！

想到就做，吴尚勤大胆地从鲤鱼的红细胞里取出细胞核，将它移植到金鱼的去核卵中，此外，他还将鲤鱼细胞的核移到鲫鱼的去核卵中，这些换核试验都得到了完满的结果。

要知道，鲤鱼和鲫鱼在分类学上是属鲤鲫亚科中的不同属的，也就是说，鲤鱼和鲫鱼是亲缘关系非常远的。因此，鲤鱼和鲫鱼间的精子和卵子很难结合，即使偶有成功，杂种也很难再产生后代。但是鲫鱼的味美肉细嫩和鲤鱼生长快、个体大等特点早已吸引着鱼类育种家的兴趣，使这两种鱼早结良缘、“生儿育女”的愿望早已有之，苦于没有良方而只能束之高阁。

在鲫鱼换核取得成功后，吴尚勤在80年代初就与水产总局长江水产所的科研人员合作，从鲤鱼胚胎细胞中取出核并把鲤鱼核替换了鲫鱼卵细胞的核。换核卵分裂了，最终经过正常的发育途径发育成“核质”杂种鱼（即鲫鱼细胞质和鲤鱼细胞核）。这种鱼嘴角长“须”像鲤鱼，侧线和鳞片数、脊椎骨数又都像鲫鱼，最吸引人的是鱼肉鲜美细嫩、生长迅速体形大。

随着细胞核移植技术的不断完善，“核质杂种”的动物正在悄悄来到人间，今天，这项技术已是细胞工程的一颗明珠。与这颗明珠同样熠熠光辉的另一项细胞工程技术是动物胚胎分割。这一技术不仅能提高良种家禽的繁殖系数，而且为创造遗传性完全相同的动物奠定了基础。胚胎分割技术的日趋完善，为畜牧业的变革和进步带来了曙光。

#### 五、一胚变多胚的胚胎分割

胚胎分割术是1979年英国剑桥大学的威拉德森首次进行的。

当老鼠胚盘细胞核的移植得到成功以后，威拉德森想到了人工饲养的高等哺乳动物。哺乳动物的繁殖和鱼、蛙等不同，鱼、蛙的雌性一次能排很多卵，能同时得到比较多的胚盘细胞，但是哺乳动物的雌性只排少数几个卵甚至只有1~2个卵，要想采用去核卵细胞复制或核质杂交的方法去提高优良品种的繁殖率，都行不通。

于是威拉德森在哺乳动物的胚记上打起了主意。由于一个受精卵在发育

成胚胎时，要经历一个受精卵细胞分裂为两个、两个分裂为四个、四个分裂为八个……这样的过程，威拉德森想，既然动物细胞有全能性，那么，将受精卵在发育为胚胎的过程中分裂出的细胞加以分割，再将分割的胚胎细胞分别加以培养，是否可以各自都发育出完整的新一代呢？

威拉德森用绵羊的幼胚进行了实验。当绵羊的受精卵细胞从一变二、二变四、到四变八时，他将这八个卵裂期的细胞分割成四份，每份包括两个细胞，然后将分割的细胞重新送到母羊的子宫里面发育，结果，母羊产下了四只活泼的小羊羔——它证明威拉德森的设想是可行的，被分割的细胞发挥了它们的全能性，各自独立地发育成健康的小羊羔。

时至今日，英国科学家已经在绵羊、牛、马等大牲畜的胚胎分割研究中取得了卓有成效的结果。

我国学者也在 1986 年 10 月到 11 日进行了绵羊的胚胎分割试验，分割后的胚胎在 1987 年 3 月至 4 月先后由 4 头“寄母羊”产下 5 头羊羔。

胚胎分割提高动物繁殖率的效果是显而易见的。例如在正常情况下，一头良种奶牛，一生约产犊 10 头，如用胚胎分割并找别的奶牛（“寄母”）怀孕，那么从一头良种母奶牛就能得到几百头良种奶牛。

## 六、试管婴儿和“兔子运牛”

试管婴儿和试管动物也是细胞工程中的新鲜事。

试管婴儿的最早消息是 1978 年发布的。第一例试管婴儿是英国妇科医生斯特普顿和剑桥大学爱德华兹教授出于对火车司机布朗一家婚后长期不能生育的同情而联手进行的杰作。

火车司机布朗和妻子结婚以后，长期不能生育的原因在哪里？经过妇科医生斯特普顿细心的检查，确诊是由于布朗妻子的输卵管堵塞了。输卵管被堵塞，卵巢里排出的卵不能从输卵管输送到子宫里去，布朗妻子当然就不能怀孕了。

斯特普顿分析，布朗妻子的卵巢是健康的，排出的卵细胞是成熟的，障碍只是发生在没有进入子宫的通道。如果将成熟的卵细胞取出来，让它在体外受精，成为受精卵再送到子宫里去发育，不就可以成功地孕育了吗？

当然，这些技术和手术都是十分复杂的，她与剑桥大学爱德华兹教授合作，征得病员及其家属的同意，从布朗妻子的卵巢中取出成熟的卵细胞，放在特制的溶液中，并用布朗的精子进行体外受精。体外受精成功后，他们不断更换培养液，到受精后的第 6 天，受精卵已在体外分裂，发育成一个多细胞胚胎，斯特普顿医生就在此时将这个体外胚胎移放在布朗妻子的子宫内膜上，这样，胚胎在嵌入子宫内膜得到母体营养后继续生长、发育，经过几个月的正常妊娠，布朗的妻子终于在 1978 年 7 月 26 日产下一个女孩。由于这个女孩形成胚胎的最初过程是在试管里进行和完成的，这个女孩就被称为世界上第一例试管婴儿。

试管婴儿在临床上治疗女性不育。除试管婴儿本身的医疗效果外，试管婴儿的问世推动了试管动物的研究。英国科学家迪·斯特雷顿在试管婴儿问世后成功地把美国的试管猪胚胎移植到英国猪的子宫内膜上，使英国本地猪一次产下了 8 头美籍英国猪。

我国内蒙古大学的旭日干教授和日本学者花田章合作，在 1984 年 3 月 9

日，使日本科学名城筑波的畜产试验场得到了世界首例试管山羊。

试管动物的相继问世，接踵而来的是“兔子运牛”、“兔子运羊”的新鲜事层出不穷。什么叫“兔子运牛”、“兔子运羊”呢？原来，自试管婴儿和试管动物的研究取得成功后，对于像牛、羊等这样的大牲畜，都可以用试管得到体外受精的受精卵，但是，如果要将这种从试管里得到的受精卵放在试管里，再运输到别的地方去寻找“寄母”代为怀孕，那可麻烦了。因为试管中含有各种成份的营养液是人工配制的，还得要求那里面具有在动物子宫中那样的温度和湿度等等条件，人工创造的环境哪有天然的来得合适呢？！于是人们想到最好能寄放在比较小的动物的输卵管里，请这些小动物代为照管，不是又安全又方便吗？这样，人们就想到请体型小、寻找方便，饲养容易，性格温和的兔子。人们将大畜牛、羊等体外受精的受精卵，先移植到兔子的输卵管中，此时的兔子犹如“临时保姆”，“临时保姆”带着牛、羊的后代登上飞机穿洋过海比那些“亲生父母”带着它们要方便得多。当“临时保姆”到达目的地后，立即从它们的输卵管中取出牛、羊等的幼胚，再帮这些幼小的生灵寻找合适的“寄母”，那些外来的幼体在“寄母”的照料下顺利地发育，长成幼体而分娩，然后，还可以由寄母代营，将幼仔哺乳喂大。

世界各地良种牲畜的受精卵，拜托给小小的兔子乘飞机、坐轮船，漂洋过海运到需要的地方。像兔子这种“临时保姆”的输卵管，一次可以携带几个受精卵。“兔子运牛”，真好像牛在免费旅行，该有多好！

在试管生物的热潮中，英国学者一马当先，他们的成绩使国际同行惊叹不已。在咄咄逼人的形势下，科学发达的美国，科学家们奋起直追，特别是经过多年努力，他们在奶牛的试管受精和胚胎分割这两项技术的结合上取得了长足进步。他们把试管受精形成的奶牛幼胚一分为四，然后把这些四分之一胚胎移植到“寄母”子宫中，最终由“寄母”产出三头外貌酷像的小牛（其中一个四分之一胚胎夭亡）。

试管动物的出现，将使畜牧业发生深刻的变化。以奶牛为例，优良的奶牛和普通奶牛相比，产奶量相差十分悬殊，每头优良纯种奶牛可以日产牛奶112千克，普通奶牛每天平均产奶40千克。但这两种奶牛的饲料耗费却相差无几。正因为如此，奶牛场常需从外地、外国引进良种乳牛，可是，引用良种乳牛不仅耗资大、而且风险也不小。据粗略估计，从国外引进一头良种乳牛大约需5万元人民币，更令人担心提，良种乳牛在运输过程中易患病死亡，一头良种乳牛一生最多只能繁殖10头小牛。这些问题都严重阻碍了奶牛良种场的发展。自试管动物技术成熟后，育种工作者可以将试管奶牛“托付”给“临时保姆”（如兔）等照料，然后将“临时保姆”运送到目的地。另外，当育种工作者得到一头良种乳牛后，可在乳牛发情期的合适阶段，给发情乳牛注射一定量的孕牛血清，促使乳牛超数排卵，即发情乳牛一次可排出几颗、十几颗甚至几十颗的成熟卵，这些卵可用良种公牛的精子进行体外受精，然后再将受精卵或幼胚移植到普通母牛的子宫内，这些良种胚胎就能在“寄母”体内发育、成长直至分娩。根据正式报道，用超数排卵和试管受精技术能使一头良种乳牛一年就繁育40头仔牛，可在过去一头良种母牛一年也就下一头小牛犊，而现在，只要几年就能建立起一个良种牛群。

## 七、三父四母组装鼠

三父四母试管鼠的出世为细胞工程开辟了更为广阔的天地。这只试管鼠是美国康涅狄格州耶鲁大学的教授克莱白特·L·马克特和罗伯特·M·彼德斯的杰作。

顾名思义,这只鼠应该有三个父亲、四个母亲。这是怎么成为事实的呢?

原来,马格特和彼德斯在黑毛鼠、白毛鼠、黄毛鼠的受精卵分裂成八个细胞时,用特制的吸管把八细胞胚吸出输卵管,然后用一种酶把包裹在各个胚胎上的粘液溶解,再把这三种老鼠的八细胞胚放在同一种溶液里,24小时后,3个8细胞胚居然能在溶液中组装成一个具有24个细胞的“组装胚”。这个“组装胚”在试管里开始分裂、发育,细胞之间出现了充满液体的小孔,这个小孔逐渐扩大成一个单一的中心腔,即囊胚腔,此时,选择生理上适应的另一只老鼠作“代理母亲”或“寄母”,把处于囊胚期的“组装胚”移植到“代理母亲”的子宫中,“代理母亲”妊娠期满后,小鼠出世了,这只由“组装胚”发育成的老鼠,在染色体结构和数目以及体重等很多方面与黑鼠、白鼠、黄鼠并无差别只是它的全身“披着”黑、白、黄三种不同颜色的皮毛。这只三色鼠从解剖学或生理学角度分析,都是由三种胚胎组装而成的嵌合体。

想想看,这只“嵌合”而成的“嵌合鼠”,它包含着原来的黑鼠、白鼠、黄鼠三个受精卵,也就是有三对父母,再加上“嵌合胚胎”怀孕的“代理母鼠”,不是一共有三父四母了吗?

组装鼠的出世,使耶鲁大学的科研人员给自己提出了更高的研究目标,他们正在组装“四为一体”、“五为一体”、“六为一体”的生物,这种生物是否能享受地球的恩泽,只能等待事实了。

组装鼠的出世,同样也引起全球性的反应。前联邦德国、英国等科学家开始组装绵羊和山羊的嵌合体。据报道,迄今为止,英国和美国都已得到绵羊和山羊的嵌合体——绵山羊。

自从组装动物成功以后,给思想活跃的人,插上了大胆想像的翅膀,既然鼠与鼠的受精卵可以互相嵌合;绵羊与山羊的受精卵可以互相嵌合,而且嵌合以后的组装体带有每一份组装材料的遗传性状,那么,是否可以大胆想象一下,如果将人与人的受精卵相嵌合,甚至将某种动物的受精卵与人的受精卵相嵌合,将会出现什么奇迹?

美国社会学家史塔福特和物理学家托德指出:不久的将来,地球上将会出现8类新人种,他们预测,最早诞生的是鱼人、ET人和ZT人。他们为三种人勾勒的轮廓是,鱼人有鳃也有肺,能两栖生活,脚上有蹼,还有类似海豚的声纳系统,这是适应水下作业的新人种。ET人是专门开发太空的,这种人有4只手臂,其中一双手臂代替双脚在失重状态下支撑身体。ZT人是地球上的超级寿星。

他们设想的这种“嵌合人”能够成为现实吗?如果成功了,人类能够接受这样的“嵌合人”吗?这一切,都还要让事实来作出回答。

当我们看到动物细胞工程取得这么多、这么巨大的成就时,不能不强调一下,动物细胞工程的基础是动物的组织培养。要是没有动物组织培养的成功,那么试管动物和胚胎移植和细胞核移植等都将是空中楼阁。虽然动物组织培养的奠基人并没有预料到他的工作会导致细胞工程的兴起,但细胞工程的设计师、工程师们都没有忘记他所立下的汗马功劳。

动物组织培养的奠基人是美国生物学家哈里森。在他风华正茂的年代,



世界各国的生物学家对神经细胞的轴突是如何起源的问题，一直争论不休。有的认为轴突是神经元细胞的细胞质延伸，有的说轴突是由神经细胞周围的其他细胞融合而成。谁是谁非，一时难以定论。哈里森在 1907 年从蝌蚪的脊索中分离出神经组织，并把分离出来的神经组织“种植”在事先涂有蛙体淋巴的盖玻片上（种植时淋巴已凝固），然后把盖玻片倒放在另一块特制的凹玻片上，再在盖玻片周围用蜡封固。蝌蚪的神经组织在这种条件下居然能活好几周，更令人兴奋的是其中的神经细胞能继续延伸突出形成许多突起。这些突起中既有树突也有轴突。这个结果终于给神经细胞轴突起源的争论打上了休止符。同时也开创了动物组织培养的先河，因此，哈里森被世界科学界公推为动物组织培养的开山鼻祖。其实，在哈里森之前，德国学者洛克斯早在 1885 年已用温和的生理盐水培养鸡的神经板，并正式使用了组织培养这个词。由于时代限制，洛克斯的工作始终未能放出耀眼的光芒。

动物组织培养技术，就本来意义而言，指的是一种方法，就是从动物体内取出组织，模拟体内的生理环境，在无菌、适温和丰富的营养条件下，使离体组织生存、生长并维持结构和功能。哈里森创造的动物组织培养技术，在全世界同行的努力下，逐步完善，日趋成熟。现在，这种技术已包括不同结构层次的内容，如器官培养、组织培养、细胞培养和胚胎培养等。

在动物组织培养的先驱者中，法国学者卡勒尔功不可没。他设计的卡氏培养瓶，自 1923 年用于培养鸡胚的心肌组织取得成功以后，30 多年内，多种动物的多种组织都培养成功了。成功的因素中，卡氏培养瓶堪称第一要素。本世纪 40 年代，从事动物组织培养的各国科学家把研究的重点集中在培养基的改造上，把原来的培养基中的动物血浆改成人工合成的营养物质，把原来的生长促进剂的胎汁改为动物血清，就是由于许多科学家的集体努力，终究使动物组织培养技术成为动物细胞工程的牢固柱石。

## 八、干扰素和“生物导弹”

早在本世纪 30 年代，从事动物组织培养的科学家发现，培养的动物细胞一旦感染上某种病毒之后，该种细胞就会产生一种物质干扰其它病毒再度感染，这种物质由此得名干扰素。干扰素具有种族特异性，如鸡细胞产生的干扰素不能干扰病毒感染鸭细胞，如果想得到干扰病毒感染人体细胞的干扰素，就需用人的细胞制备。但人的白细胞资源并不足，要想靠白细胞生产干扰素而用于临床，实难办到。那么，能否人工培养白细胞呢？此路也是不通，因为白细胞在人工培养条件下不能分裂增殖，所以，通过细胞培养人干扰素的努力失败了。但是，失败经常孕育着成功，培养白细胞生产人干扰素的企图失败却换来了“生物导弹”的诞生。

“生物导弹”真正的名字叫“单克隆抗体”，克隆是英文 Clone 的译音，指的是一个细胞，经过连续分裂，一变二、二变四……由少到多，成了一群，这起源于一个细胞的细胞群就称“克隆”或者叫做无性繁殖系。

把“单克隆抗体”比作“生物导弹”，确实名副其实。因为这种抗体真像那些长着“眼睛”的定向导弹一样，进入人体后能直奔目标——癌细胞。而且还能像带有核弹头的导弹一样，可以带上“核武器”——放射性同位素或抗癌药物，进入人体后能不偏不倚地直奔癌细胞，将其杀死。

单克隆抗体何以有如此神奇的功能呢？原来现代免疫学认为，一种抗体

是由一种 B 淋巴细胞产生的，人体内大约有一亿种不同的 B 淋巴细胞，也就是说，人体内可以产生一亿种不同的抗体。为此，医学家千方百计地培养多种人的癌细胞，当把人体的癌细胞移植到老鼠身上，使老鼠长癌，那么，老鼠体内就产生了专门对付该种癌细胞的 B 淋巴细胞抗体，然后，如果能把这种产生某种抗体的 B 淋巴细胞体外培养成功，那么在培养基中就会随着 B 淋巴细胞的繁殖而得到愈来愈多的抗体。可是，B 淋巴细胞在体外的寿命实在太短了，因此，体外培养 B 淋巴细胞也是死路一条。1975 年，具有英国和阿根廷双重国籍的著名免疫学家米尔斯坦和他的同事科勒尔，在英国剑桥大学分子实验室内巧妙地把 B 淋巴细胞和一种能在体外无限生长的骨髓瘤细胞合并成一个细胞，这个“混血儿”在体外培养时既能无限生长，又能产生 B 淋巴细胞的抗体。实践证明，这种“混血儿”的杂交瘤细胞在体外培养，也不能无限增多，因此，体外培养杂交瘤产生的单克隆抗体数量也是有限的，但当杂交瘤的细胞注射进老鼠的腹腔中，它就能无限繁殖，产生一批批“生物导弹”——单克隆抗体，并被源源不断地运到“抗癌战场”，向着癌细胞开火。

时至今日，细胞工程虽然已经取得了很大的成绩，但客观地说，这门年轻的工程学还处在“今天的热门学科、明天的技术、后天的产业”阶段。要克服障碍还不少。诸如，细胞培养的规律、次生代谢物的途径等等还有许多未知领域需要开拓。但是，在细胞工程的设计师、工程师等全面配合和协作攻关的大好形势下，大规模的细胞工程时代将离我们越来越近。

## 第六章 微生物工程的来龙去脉

### 一、从细菌发现到微生物工程

微生物工程又叫发酵工程。这项工程是微生物本身的发酵作用与现代的生物反应器技术相结合的产物。这项工程包括选育有工业生产价值的菌种、菌体生产和代谢产物的发酵生产以及微生物对某些化学物质的改造、有毒物质的分解等许多内容。它的远源在细菌的发现，而 DNA 重组技术是生物工程诞生的催生素。

早在 17 世纪以前，人类所知的最小生物是微小的昆虫。世界各地的所有民族都以不同的方式相信鬼神或超自然的东西能使活的生物隐去其身而成为“隐身生物”，谁能料到，在自然界中真会有小到看不见的生物存在呢？

要是有人早就想到看不见的生物存在，那么放大装置的应用或许会更早出现。古希腊人和罗马人早已知道，某种形状的玻璃制品可以把阳光聚焦到一点上，还能把透过玻璃制品看到的物体放大。例如，一个装满水的空心玻璃球就有这种作用。托勒玫曾讨论过凸透镜的光学，大约在公元一千年，阿拉伯作家阿尔海桑等又将托勒玫的观察范围扩大。

在 13 世纪，英国的一位主教格罗斯泰斯特，最先提出放大装置的应用，他的学生培根根据他的建议，设计并制造出能增进视力的眼镜。

最初，只制造出矫正远视的凸透镜，到了公元 1400 年左右，才设计制造出矫正近视的凹透镜。印刷术发明以后，对眼镜的需求日益增加，到 16 世纪，制造眼镜的手艺在荷兰成了一种特别的行业。

据说在 1608 年，荷兰一位眼镜制造者李珀希，在休息时取两片镜片一前

一后地观察各种物体消遣时，惊讶地发现，当两片镜片相隔一定距离时，远处的物体犹如近在眼前，李珀希在一根管子里装上相隔一定距离的两片透镜，这大概就是人类历史上第一架望远镜。

在第一架望远镜问世后半年，伽里略也亲手制作了一台望远镜，当他把望远镜里的透镜另作安排后，就能把近处的物体放大，实际上望远镜变成了一台显微镜，以以后的几十年里，许多科学家都自行制造显微镜，并开始用显微镜来观察眼睛看不到的生物体，马尔丕基发现了毛细血管、胡克发现了软木细胞。

荷兰的一位市政府看门老人列文虎克，用自己磨制的能放大 200 倍的显微镜开始观察各种物体，并把观察结果作了详细记录，1675 年，他在不流动的污水中第一次看到了肉眼看不到的“微小动物”，他也看到了酵母的细胞，并在 1676 年找到了病原菌，即现在所说的细菌。

显微镜的改进非常缓慢，大约经过一个半世纪，观察细菌那么大小的物体才比较容易。1830 年，英国的眼镜商李斯特设计并制造了一种消色差显微镜，这种显微镜能消除使影像模糊的色环，到 1878 年，德国物理学家阿贝对显微镜作了系列的改进，终于制成可以称得上现代化的光学显微镜。

显微镜下的生物家属中，各个成员慢慢地都有自己的专用名字。列文虎克发现的微小动物被称为“原生动物”（希腊文为“最早动物”），德国的动物学家西博尔德确认原生动物是一种单细胞生物。

## 二、查清微小生物的家族

在微生物家族中，“病菌”是另一种比原生动物还小、还简单的生物，丹麦的米勒借助显微镜在 1773 年分清了两种病菌，一种称为“杆菌”（形似小杆），另一种叫“螺旋菌”（形似螺丝钉）。奥地利的外科医生比尔罗特用消色差显微镜观察到更小的病菌，他把这种病菌称为“球菌”（来源于希腊文中的草莓）。最后，由德国植物学家科恩把“杆菌”、“螺旋菌”和“球菌”统称为“细菌”。

法国的巴斯德把所有只能在显微镜下看到的生物称为微生物。巴斯德也是第一位把微生物与疾病联系起来的人，他奠定了现代微生物学的基础。

在 19 世纪 60 年代，法国丝织工业受到一种蚕病的影响而面临崩溃，当养蚕的农户请求巴斯德帮助时，他用显微镜仔细地检查了病蚕和桑叶，结果发现，微生物感染了蚕及桑叶，于是他建议将所有已感染微生物的蚕及桑叶全部销毁，并从未感染的蚕与桑叶重新做起。就这样，巴斯德挽救了法国的养蚕业，使法国的蚕丝工业得到复兴，巴斯德也从自己多方面研究的结果中，综合发表了“病原菌学说”。

当巴斯德发现传染病是因微生物造成及传播时，传染病在世界范围内正方兴未艾。在印度，霍乱一直是地方性病，在其他不发达的国家，也经常发生严重的传染病。疫病也是战时的一大危机，新的病菌随着士兵的流动和难民的逃跑而传播，卫生条件的不具备又使病菌不断产生并迅速蔓延，几乎到了肆虐全球的程度。1918 年的流行性感，全球约死亡 1500 万人，这个数字几乎接近当时刚结束的第一次世界大战死亡人数的两倍。

病原菌的发现是一个伟大的转折点。由于巴斯德对病原菌研究所取得的成就，欧洲及美国的死亡率开始明显下降，人的预期寿命稳定地上升。在巴

斯德之前，人的平均寿命最多只有 40 岁。

巴斯德发现蚕体内病原微生物时，英国的外科医生利斯特已根据巴斯德细菌传染疾病的学说，采用化学法灭菌消毒。这位医生在给骨折病人包扎前，先用苯酚（石炭酸）清洗伤口，凡采用这种清洗法的病人康复非常顺利。从此，利斯特便用苯酚喷洒手术房。但是在消毒、灭菌方面作出重大贡献的，依然是巴斯德，他不仅发明了用 50—60 温水处理葡萄酒以延长酒的保藏期的方法，而且说服外科医生用水煮沸用具和用蒸气消毒绑带。直到 1881 年，德国一位乡村医生科赫发明了流动蒸汽灭菌法，1877 年，英国人丁达尔根据细菌芽孢萌发后会失去抗热性的原理发明了间歇灭菌法，至此，灭菌技术基本形成。

无菌技术，尤其是加压蒸汽灭菌技术，对推动微生物学的研究有重大作用使培养纯种微生物、进行一系列深入的观察研究成为可能。无菌技术跟人类的经济活动和日常生活也息息相关。例如，在粮食、水果的保存中应用无菌技术，可以大大减少这些物品的损失。

在研究灭菌技术的同时，人们也已经对引起不同疾病的病原菌发生了兴趣。为了揭开在自然上杂居混生的各种微生物的秘密，了解某一种微生物的特点，必须把它们一一分离出来，这种技术用现在的语言说就是纯种分离技术。因为微生物很小，没有巧妙的方法休想把它们分离开来。利斯特很幸运，在 1878 年，他利用自己设计的螺旋状微量注射器，把极微量的稀释了 100 万倍的酸牛奶，移接到 5 只盛有灭菌牛奶的杯子里，每只杯子里只有一个细菌。他用这种方法终于分离出引起牛奶变酸的乳酸链球菌纯种。

不过，纯种分离技术的真正突破是在应用固体培养基以后。1872 年，施罗脱创造了用马铃薯块、淀粉糊等固体培养基分离细菌纯种的方法。1881 年，德国医生科赫找到了一种能立即灭菌而且又是透明的固体培养材料——营养明胶。科赫把加热的营养明胶倒在经过灭菌的载玻片上，随即用一根针挑取菌种在载玻片上，已凝固了明胶上方划线，然后放在钟罩内培养，以防止其它杂菌同时生长（即污染），待一个细菌长成一团细菌（菌落）后再把每个菌落分别转移到试管内成斜面状的固体培养基上，这样分离纯种要比利斯特的方法方便多了。科赫的助手海斯的夫人建议科赫用琼脂（洋菜）代替明胶，并且取得成功，科赫的另一名助手彼德立发明了玻璃双重皿，用这种双重皿代替玻璃平板，操作更加方便，而且又可防止污染。分离细菌纯种的技术到此就基本完善了。细菌纯种分离技术的建立，开创了寻找多种病原微生物的黄金时代。科赫等在 1882 年用自己创造的技术分离出一起引起炭疽病及肺结核的杆菌，1884 年，他又分离出引起霍乱的细菌。1883 年，德国病理学家克莱布斯根据科赫的方法也分离出了白喉病菌。由于科赫创造的方法，使许多病原菌一一被发现，科赫于 1905 年荣获诺贝尔医学与生理学奖。

### 三、“神奇子弹”和化学药物

一旦不同的细菌能逐一分开后，下一步便是要寻找一种能够杀死细菌又不会伤害病人的药剂。曾与科赫一起工作的德国医生兼细菌学家埃尔利希曾提出，必须寻找一种“神奇的子弹”（魔弹），只打击细菌而不会伤害人体。

埃尔利希对能使细菌染色的染料很感兴趣，早期的显微镜学家曾试图利用染料对细胞染色，可是直到拍琴发现了苯胺染料以后，这个技术才得到应

用。虽然埃尔利希并不是第一个应用合成染料来染色的人，但他在 19 世纪 70 年代后期，解决了技术上的细节，这为弗莱明研究有丝分裂和福尔根研究染色体里的 DNA 开辟了道路。

埃尔利希心中别有计划，他发现经过染色的细菌无一例外地全都死亡，于是计划将这些染料专门用作杀菌剂。有些染色剂对细菌的作用比对其他细胞强，可以有效地杀死细菌。到 1907 年，埃尔利希发现了一种叫锥虫红的染料能把锥虫染色，被染色的锥虫死亡。锥虫是非洲一种可怕的昏睡病的病原体，它通过采采蝇传染。埃尔利希通过向血液内注入适量的锥虫红的方法，能杀死锥虫，却不会伤害病人。

埃尔利希并不以此为满足，他想找到一种更可靠的、能杀死微生物的物质。他认为，锥虫分子的有毒部分是那个“偶氮”结构，即一对氮原子（—N=N—），因此他猜想两个砷原子的相似结构（—AS=AS—）也应具有同样的功效。砷在化学方面类似于氮，但砷的毒性比氮要大得多。于是，埃尔利希开始几乎毫不选择地用砷化合物作实验材料，他试验了一种又一种砷的化合物，并依次编号。1909 年，埃尔利希的一个日本学生秦佐八郎试验了一种编号为“606”的化合物，这种化合物对锥虫无效，却能有效地杀死引起梅毒的微生物（螺旋体）。

埃尔利希从秦佐八郎的研究结果中认识到，他碰到了一桩比治愈锥虫病更重要的事，因为锥虫病终究是一种局限在热带的地方病，而自从哥伦布发现新大陆的时代以来，梅毒在欧洲成为隐患已经有 400 多年的历史了。人们认为，梅毒是哥伦布的部下从加勒比海地区的印第安人那里带到欧洲的，而欧洲人则把天花带给了印第安人。当时的欧洲不仅没有治好梅毒的办法，而且还用伪道学的遮羞布把梅毒病悄悄地掩盖起来，让它无限制地蔓延着。

“606”成为埃尔利希所追求的“神奇的子弹”，为了用 606 这种化合物来与梅毒战斗，从 1909 年到 1915 年，他献出了他的余生，1915 年他与世长辞了。

埃尔利希的“神奇的子弹”发明以后，医学上出现了用化学药品治疗疾病的新时代，专门研究食物以外的化学物质对生物体的作用的药理学，终于在 20 世纪自成一体，成了医学的一个组成部分。

很自然，人们希望能为战胜每一种疾病制造出一种简单的解毒药，可是，在埃尔利希发明 606 以后的 25 年内，配制新药的药剂师们都不十分幸运，只有德国化学家霍夫曼在 1924 年合成了“扑疟喹啉”，并在 1930 年合成了“阿的平”，这两种药都可以用来代替奎宁治疗疟疾。

1932 年有了新的突破，一位名叫杜马克的德国化学家将一种新的红色染剂“百浪多息”注射到感染了致命溶血链球菌的小白鼠体内，这只小白鼠竟然未死。真是无巧不成书，就在他给小白鼠注射“百浪多息”时，他的女儿也得了链球菌败血病，已经濒于死亡，他把百浪多息用在她的身上，他的女儿也得救了。不到三年，百浪多息获得国际声誉，它可以阻止人体内链球菌的感染。

奇怪的是百浪多息只有在体内才能杀死链球菌，而在试管里却失去了杀菌作用。在巴黎巴斯德研究所的特雷富埃尔和他的同事们断定，百浪多息一定是在体内变成了对细菌有杀灭作用的物质，于是，他们着手把百浪多息分解成有效的断片，叫做“氨基磺胺”。其实，他们在 1908 年就合成了这种化合物，但很快就被人遗忘了。

磺胺成了第一种“灵丹妙药”，一种又一种的细菌被它杀死了，化学家发明，用不同的基因来取代含硫基因中的氢原子，可以得到一系列化合物，而其中每一种的抗菌性能都略有差异。1937年制造成功“磺胺吡啶”，1939年制造出“磺胺噻唑”，1941年又制造出“磺胺嘧啶”。这样，医生就可以从一整组磺胺药物中，选择适当的药物来对付不同的细菌性疾病。

1939年，德国化学家杜马克由于他发明了百浪多息这一药物的贡献而被决定授予诺贝尔医学和生理学奖，正当他在发信表示愿意接受这份荣誉时，却被希特勒法西斯盖世太保逮捕了，因为这个纳粹政府以自己特殊的理由而拒绝与诺贝尔奖发生任何关系，这样，直到第二次世界大战结束，杜马克获得自由以后，才得以到斯德哥尔摩接受这份荣誉。

磺胺药剂的全盛时期非常短暂，这是由于不久又发现了杀菌效力更大的抗菌素而失去了夺目的光彩。

#### 四、寻找杀死病菌的微生物

所有的生物，包括人类在内，最后都会被分解、腐败而转变为土壤，但是在土壤中却很少能找到能使人畜等感染疾病的病菌。人们猜测，这些使生物生病的病菌到哪里去了呢？因此，细菌学家开始怀疑土壤中可能有一些能破坏细菌的微生物或某种物质。例如早在1877年，巴斯德就注意到某些细菌会因其他菌的出现而死亡。如果这种观点是正确的，那么，就应该在土壤里的大量微生物中找到杀死其他不同种类的微生物。

法国血统的美国微生物学家迪博，是专门从事寻找土壤内杀菌剂的学者之一。1939年，他从一种叫“短杆菌”的土壤微生物中分离出一种物质，叫做“短杆菌素”。从“短杆菌素”中他又分离出两种能杀菌的化合物，分别命名为“短杆菌肽”和“短杆菌酪肽”。已经查明，这两种化合物都是含有D氨基酸的肽。D氨基酸都是普通L氨基酸的对映体，大部分天然蛋白质都是由L氨基酸组成的。

短杆菌肽和短杆菌酪素是最早生产的抗菌素。其实，在短杆菌肽生产前12年已发现了抗菌素，后来证明这种抗菌素比短杆菌肽和短杆菌酪素更为重要。

抗菌素是英国细菌学家弗莱明发明的。一天早上，他走到工作台前去检查自己培养的葡萄球菌时，看到培养皿中的葡萄球菌已被某种污染物质杀死了。在被杀死的葡萄球菌区域内，留下一些小空圈。对防腐剂很感兴趣的弗莱明（他曾在眼泪中发现一种具有杀菌力的酶——溶菌酶）立刻研究是什么物质杀死了细菌。最终发现，原来是一种普通的面包霉——青霉菌。这种青霉菌能产生一种杀死葡萄球菌的物质，他把这种物质称为“青霉素”。1929年，弗莱明如实地报道了他的结果，可是当时并没有引起医学界的特别注意。

10年以后，英国生物化学家弗洛里和他的一位德国同事钱恩对弗莱明的这项发现产生了兴趣，并从事分离这种抗菌物质的工作。到1941年，他们提取出一种物质，临床证明，这种提取物对许多“革兰氏阳性”细菌十分有效（革兰氏阳性细菌是指能被1884年丹麦细菌学家革兰所发明的一种染色剂染上颜色的细菌）。

由于战时的英国不能生产这种药品，弗洛里就去美国帮助制订规划，发展纯化青霉素的方法。1943年，用青霉素治疗的病例就有500例。特别是在

1945年结束的第二次世界大战后期，青霉素挽救了许多在战争受到创伤而感染发病的士兵的生命，保全了他们有可能因化脓坏死而截去的肢体，青霉素的声誉大增。到第二次世界大战结束时，青霉素不仅大量取代了磺胺药剂，而且在整个应用医学上成为最重要的药物之一。青霉素对许多传染病都有效，其中包括肺炎、淋病、梅毒、产褥热、猩红热以及脑脊膜炎等给人带来致命威胁的疾病。在实际应用中，除个别人有过敏反应外，几乎无毒性及副作用。

1945年，弗莱明、弗洛里、钱恩共同获得了诺贝尔医学与生理学奖。

青霉素的功效掀起了人们精心寻找其他抗菌素的热潮。1943年，美国拉特格斯大学的细菌学家瓦克斯曼从土壤里的一种霉菌——链丝菌——中分离出一种抗菌素，称为“链霉素”。“链霉素”能消灭“革兰氏阴性菌”（不易被革兰氏染色剂染上颜色的细菌），“链霉素”的最大功绩是抵抗结核杆菌，但链霉素具毒性，必须小心使用。

瓦克斯曼本人由于发现链霉素的功绩，获得了1952年诺贝尔医学与生理学奖。

1947年，从链丝菌里分离出另一种抗菌素——氯霉素。氯霉素不仅能消灭革兰氏阳性和阴性菌，而且还能杀死较小的生物，特别是那些引起斑疹伤寒及鹦鹉热的小生物。但氯霉素也具毒性，使用也必须小心。

在人们苦心检验了数以千计的土壤样本后，终于发现了一个完整系列的广谱抗菌素（指对病菌有效范围很广的抗菌素），它们是“金霉素”、“土霉素”、“四环素”等等。其中金霉素是达格尔和他的同事在1944年分离出来的，1948年市场上已经出售。上述这些抗菌素都叫“四环素类”，因为这些抗菌素分子都包括四个并排的环，这些抗菌素对多种传染病都有效。抗菌素类的不断出现，使传染病引起的死亡已大为下降，与此同时，人们死于某种代谢性疾病的机会就多起来了。例如，在近80年中，最常见的代谢紊乱病——糖尿病——的发病率已增加了10倍。

## 五、抗菌药物受挫

我们再回过头来谈谈化学药物治疗法曾遭受的挫折。最大的挫折就是细菌中能抗药的菌株迅速增加。例如在1939年，对脑膜炎和由肺炎球菌引起的肺炎，医生给以磺胺药物后，疗效非常显著。但在20年后，磺胺药物只对半数病人有效。与此同时，人们发现，生产的各种抗菌素药物也慢慢地变得不那么有效了。

本来对某些病菌有奇效的药物为什么会渐渐失去它的效力，也就是说，为什么那些病菌逐渐变得不那么害怕各种特效药了呢？这个问题引起许多方面科学家的重视，并展开了一系列的研究。

使研究得到突破的是遗传学。

原来，病菌不再害怕有特效的药物，并不是由于那些病菌掌握了抵抗药物的本领，而是“正宗”的菌株被杀死后，能抗药的突变型菌株昌盛繁殖起来了。正常情况下，突变是缓慢的，在真核生物中，特别是多细胞生物，在每一代里，靠着基因与染色体的突变和不断重新组合，变异速度有所加快，而在细菌中，突变更为迅速，因为细菌繁殖非常快，只要少数亲代就可产生无数后代，尽管有效突变非常缓慢，但是突变的绝对数目仍然很高。

在医院里，抗药菌株的危害性最大，因为医院里经常使用抗菌素，而且病人对传染病的抵抗力也低于正常人。某些新的葡萄球菌菌株能顽强地抵挡抗菌素，例如妇产科病房中的“医院葡萄球菌”，就是严重的忧虑，这种菌在1961年曾成了重要新闻，因为，这种抗药的细菌在当时差点要了电影女明星泰勒的命。

值得庆幸的是，一种抗菌素无效时，另一种抗菌素仍能消灭抗药的菌株。新抗菌素和经过改良的“老”抗菌素，在和突变型菌株战斗时仍能守得住阵地。当然最理想的是找到一种连突变型也“望而生畏”的抗菌素，这样就不会有一种病菌能继续繁殖下去了。现在，已有许多具有这种效果的抗菌素被制造出来了，例如一种经改良的青霉素，叫“新青霉素”就是在1960年半合成的。因为细菌对“新青霉素”的结构很“陌生”，因此细菌中那种能分解青霉素的酶对新青霉素无能为力，这样，能破坏青霉素的突变型菌株遇到“新青霉素”时，无法逃避灭顶之灾。但是，能抵抗“新青霉素”的葡萄球菌也在逐渐变化出来，所以药剂与病菌间的斗争将永无止境。我们只能在与病菌作毫不懈怠的斗争中，希望顽强多变的医学科学对抗顽强多变的病菌能棋高一着。

人类在与另一类天敌——有害昆虫的斗争中，同样也遇到抗药性的问题。昆虫不仅与人类竞争食物，而且也会传播疾病。近代化学对昆虫的防御始于1939年，当年瑞士化学家米勒制造出“二氯二苯三氯乙烷”（DDT），杀死有害的农作物昆虫以及蚊蝇具有“神效”，特别是在第二次世界大战中，利用它大规模地杀死了潜藏在士兵衣服中的虱子，有效地控制了由虱子传染的斑疹伤寒，保证了第二次世界大战中盟国士兵的健康，不致于因斑疹伤寒的流行而影响战斗力立了功勋，DDT的发明人米勒，因此项成就而获得1948年的诺贝尔医学与生理学奖。

但是，当大量使用DDT时，DDT对苍蝇也失去了作用，似乎家蝇中产生出抗药性品系，因而，必须继续开发新的“杀虫剂”。

说到杀虫剂，美国女科学家卡森在1962年曾在《寂静的春天》一书中指出：人类在扑灭他想扑灭的种属的时候，不分青红皂白地使用化学药品，可能把一些无害的甚至有用的种属也杀害了。不仅如此，卡森女士还坚持说，如不仔细考虑就毁灭生物，可能严重地打乱了种属之间互相依赖的错综复杂的体系，最后，对人类弊多于利。卡森的观点引起了人们对研究生物种属间关系，即生态学的重视。但是，人类也绝不会因此放弃杀虫技术或不再设法控制昆虫，而是应该去寻找一些更为专门的、对生态学结构损害最小的方法。譬如扶助昆虫天敌的生长、用声音和气味驱虫或诱杀昆虫等。总而言之，科学进步有时也会产生有害的副作用，但不能因此而抛弃科学的发展，而是应该加速科学的进步。

## 六、我们的微生物朋友

通常，人们的注意力都集中在那些致病而有害的细菌上。然而，这类细菌只占全部细菌的一小部分。据估计，如果有一个有害菌，就会有三万个菌非但无害而且是人类必需的有用菌。如果按照菌种计算，那么在已经知道的1400种细菌中，只有150种会使人类或栽培植物和饲养动物致病。

请不要忘了这样的事实：无论何时何地，都有数不尽的有机体死亡，死



亡的生物中，约有不到 10%的落叶及 1%以下的死树被动物吃掉，剩余部分就成为真菌或细菌的食物。如果没有这些真菌和细菌，特别是人们常说的腐生细菌，那么那些动物不能消化的物质会不断堆积，长此以往，地球就可能被死去的动植物的尸体垃圾所堆满，人和其他生物体就会失去自己的生存空间。

多细胞动物不易消化纤维素，即使像牛和白蚁这些专门以富含纤维素的草木为食物的动物，也只能靠生活在消化道内的无数细菌才能将纤维素分解。

所有植物都需要氮，因为氮是制造氨基酸和蛋白质的原料。在自然界中，分子态氮占大气的 4/5，是构成大气的最主要成分。每平方米面积上空的空气中，约含 8 千吨分子态氮，绝大多数植物不能利用这些游离的分子态氮，而只能利用无机氮化物。但是，无机氮化物的数量极少，约占有机氮化物的 1/100。对于大量的有机含氮物，植物也无法利用。怎样把游离的氮分子、有机含氮物质变成植物可以利用的营养物质呢？关键又是微生物，他们的名字叫固氮菌。这种细菌能将大气中的氮转变为植物能利用的氨。

含氮有机物种类很多，主要有蛋白质、核酸、尿素和几丁酸等，大多数土壤细菌、真菌和放线菌能使这些含氮有机物分解成氨，这种作用称为氨化作用。土壤中的亚硝酸细菌和硝酸细菌又能将氨氧化成亚硝酸和硝酸，这叫做硝化作用，由于氨化作用和硝化作用的相辅相成，才能使植物利用有机物中的氮素。

在史前时期，实际上人类已在利用各种不同的微生物了。我国古代劳动人民，早在 4000 多年前就从实践中发现了发酵现象。所谓发酵就是在有氧或无氧条件下，通过微生物的作用，使有机物分解，产生气泡（CO<sub>2</sub>）和生成具有经济价值的产品。据考证，我国用谷物酿酒大概开始于新石器时代。在山东龙山文化晚期的考古过程中，就发现有陶尊等饮酒器具。古书记载：“仪狄作酒，禹饮而甘之”。殷商时代已盛行饮酒之风《史记·殷本记》有“酒地肉林”的记载。

用曲造酒，实际上是糖化和酒化统一的过程，是一项重大的发明。曲是培养酵母和霉菌等微生物的谷物。曲的发明和制曲技术的不断改进，是我国制酒工业上的一项伟大成就，也是对世界制酒技术的重大贡献。曲的发明不但改进了制酒方法，而且在医学和发酵食品方面也有十分重要的作用。公元前 500 多年的《左传》就记载着用麦曲治病的事，到公元 5 世纪，北魏贾思勰著的《齐民要术》中就详细地记载了制曲和酿酒的技术。我们的祖先既不知道酒是经过酵母发酵而成的，也不知道微生物的存在，但却能利用微生物的作用，制成酒、酱、醋和豆豉等发酵食品。马王堆一号和三号汉墓的发掘，为此提供了有力的物证。

腐乳、甜酱和酱油是中华民族创造的特产食品。制做这些发酵食品，就地取材，设备和制造工艺简单，富于营养，美味可口，易于消化吸收，便于贮存、运输。我们祖先的这些伟大创造，代代相传，并不断得到改进和提高，丰富了人民的生活，这些都是我们中华民族灿烂文化中的光辉一页。

## 七、发酵工程的诞生

微生物被发现以前的漫长岁月里，世界各国的劳动人民也都是单凭经验

利用微生物发酵来制造饮料、食品的。随后，微生物被发现了，纯种分离也获得成功，而且还设计出了便于灭菌的密闭式发酵罐，从此，大规模利用微生物的工业在本世纪 20 年代开创了酒精发酵、甘油发酵和丙酮丁醇发酵的新纪元。到本世纪 40 年代，由弗莱明发现的青霉素开始采用深层发酵法大量生产，除了纯种培养外，还加上了通气搅拌。在设备方面为发酵工业的发展作出了重大贡献，从此以后，链霉素等几十种重要的抗菌素相继问世，一种新的产业——抗菌素工业诞生了。由无氧条件下的发酵发展到有氧发酵。

50 年代，微生物能把天然类固醇转化为甾体激素，如可的松一类药物至今仍是医药工业中的佼佼者。

60 年代前后，氨基酸、核苷酸等的发酵相继成功，并对某些微生物的代谢途径有了深入的了解，在此基础上，用生物化学和微生物遗传等手段，改变微生物原有的自动调节系统，用人工的办法控制微生物的代谢取得成功。代谢控制发酵技术的出现，标志着大规模利用微生物的工业（发酵工程）进入了新的转折时期。

长期以后，几乎都是以碳水化合物作为发酵的原料，而到 60 年代增加了正烷烃，醋酸、醇类和天然气等。发酵的原料从依赖于农产品的状态转为从石油等矿产资源中寻找原料，从而实现了发酵原料的重大转变。

70 年代，重组 DNA 技术的诞生为人类定向培育微生物开辟了途径，通过 DNA 的组装，能按照人类设计的蓝图，创造出新的“工程菌”。菌种的优劣，是发酵成败的首要环节，例如青霉素刚开始投产时，生产青霉素的菌种的发酵效价（效价是指每毫升中的实际含量）才 20 单位/毫升，到 1955 年就达 8000 单位/毫升，1969 年达 15000 单位/毫升，1977 年已达 50000 单位/毫升，目前已达到 60000 单位/毫升，在 40 年间，青霉素的产量提高了数千倍，其中主要原因就是菌种的不断改良。

由于生物化学和分子生物学的进步，人们已能从分子水平上对微生物的代谢进行人工控制，从而使发酵工程进入一个新的历史阶段——代谢控制发酵阶段。

生物的基本特征之一是自我调节。微生物的自我调节作用极其明显，微生物有高度适应环境和自我繁殖的能力。如果环境发生急剧变化，微生物会产生新的变异类型，以求得生存，也可以通过代谢调节去适应环境。微生物的代谢调节主要是代谢产物的反馈控制，通过控制酶的活性或控制酶的合成，即调节酶的活力或控制酶的浓度来实现的。

为了使微生物能为人类尽可能提供更多的产物，就必须对发酵环境进行控制。这就需要对微生物生长、培养基的消耗、产物的形成速度以及它们之间的相互关系进行研究。

有了优良的生产菌种和先进的生产条件，发酵作用仍然不能形成工程，只有在相应设备保证的基础上，微生物发酵作用才会大规模地生产人们所需要的物质。

从本世纪 40 年代青霉素实现工业化生产起，传统的发酵进入了新的发展时期，40 多年来，作为发酵研究和工业生产中心设备的发酵罐，有了很大改进。

## 八、生物反应器

在传统的化学工业中，许多反应都需要在高温、高压的条件下进行，这就需要消耗很多的能源，也需要建造复杂的设备。可是今天的科学发现，那许多在高温、高压下才能进行的化学反应，如果将它们放在生物反应器中进行，就不需要这么复杂的设备，也不需要消耗那么大的能量。所谓生物反应器，就是在生物体外模仿生物体的功能而设计出来用于生产或检测酶反应的装置。

举个例子来说，人的消化道就是一种天然的生物反应器。食物经过咀嚼进入胃、肠。因为在胃、肠里面有各种酶，所以经过咀嚼后的食物在胃、肠里发生一系列的变化，最终变成可供吸收的各种营养成分（淀粉变成葡萄糖、脂肪变成脂肪酸、蛋白质变成各种氨基酸）。食物在消化道里的变化是相当快的，0.5~1 千克食物在几小时内即变成了营养物质被生物体吸收，废渣被排出。人们按照消化道这个体内的生物反应器的结构和作用，可以设计，制造出一种装置，这种装置系统中放进适当的酶或生物体（如微生物），然后再加入原料（相当于食物）。加进去的原料，在装有酶或生物体的容器中，能转变成各种营养物质。这种容器就是生物反应器。最普遍使用的生物反应器是发酵罐。

所谓发酵罐，是液体发酵中，提供微生物生长、繁殖和形成产物所需的外部环境装置。

发酵工程跟化学工业、医药、食品、冶金以及农业等许多领域的关系越来越密切。DNA 重组技术的建立和生物反应器的诞生，使发酵工程进入一个新时期。从工业规模的角度分析，生物反应器的问世对于发酵工程产业的形成有很大的推动作用。

发酵过程是微生物的生长代谢过程，也就是说，那是活的生物在里面起作用，它的内在机理相当复杂。生化过程也不同于一般的化工过程。因此，光凭温度、压力、流量、液位、酸碱度等化工参数的检测，这远不能阐明生化过程的本质，而必须对其他一些特殊数据进行检测并在取得充分的数据后，再通过这些数据对生化过程影响的机理研究，才能达到优化生产。这样复杂的程序，只靠传统的手工操作，当然不够用了，要求有自动控制才好。

国外在 60 年代后期开始将计算机用于发酵生产过程。1966 年，英国礼来药厂 Dista 分厂建立起 114 控制回路的青霉素发酵车间，进行直接数字控制。同年，日本在谷氨酸发酵生产中也使用了计算机控制。

在发酵研究和工业化生产中，电子计算机除用作直接数字控制外，还利用电子计算机进行数据的探测和综合。将测量所得到的直接参数，通过一定的数学运算，综合成新的较复杂的间接参数。如根据发酵过程中空气的流量、排气中氧和二氧化碳的含量、发酵液中溶解氧的浓度等，经运算可得到携氧率、氧吸收系数和呼吸商。

利用电子计算机通过对发酵系统中多种物质的计算，可间接对细胞浓度，生产率及培养基的消耗率进行监视。例如美国麻省理工学院，采用电子计算机对面包酵母发酵过程中的碳和氮进行综合计算，以估计酵母工和生长率，然后用上述数据和呼吸商，实现最优化控制获得成功。

我国在发酵工业中使用电子计算机还刚开始，目前仅有少数几家工厂获得成功。如在土霉素发酵中，采用 DJS—120 小型计算机系统代替常规仪表，实现直接数字控制罐温、自动消沫、自动检测溶解氧和酸碱度。又如在谷氨酸发酵中，采用 JS—100 微型机，实现罐温、酸碱度、空气流量、罐压的直

接数字控制，排放二氧化碳和溶解氧的自动检测，在假定呼吸熵常数的基础上，计算出氧率和氧吸收系数。

此外，计算机还能很好地完成灭菌、培养基配制、装罐、接种、取样、放罐和后处理等操作控制。

在微生物工程发展的过程中，像电子计算机、发酵罐等各种设备和技术得到日益广泛的应用。由于新技术和新设备与传统的发酵相结合，发酵工程才有了新的突破。今天，不同种类的微生物已经为我们人类提供了许许多多更有价值的发酵产品。来自微生物的发酵产品包括醇类（乙醇、丙醇、丁醇、甘油）、有机酸（柠檬酸、乳酸、葡萄糖酸、葡糖酸内脂、衣康酸）氨基酸（谷氨酸、赖氨酸、色氨酸、脯氨酸）、核酸类有关物质（肌苷、肌苷酸、鸟苷酸）、各种微生物酶（淀粉酶、糖化酶、天门冬酰胺酶、蛋白酶、凝乳酶、果胶酶、脂肪酶）、维生素（核黄素、维生素 B12、—胡萝卜素）、抗生素（青霉素、头孢霉素、链霉素、四环素、红霉素），疫苗、菌苗、麦角生物碱（麦角胺、麦角新碱）和单细胞蛋白（SCP）。对微生物的利用还包括微生物积极参与生物转化。如利用微生物转化来制造甾体激素。

为了跟踪和控制生物反应器中的化学反应过程，1981年，日本产生出第一台生物传感器，这是测定液化葡萄糖形成的酶的传感器。自此以后，世界各国竞相研究，由电脑控制的各种传感器正在不断涌现。

发酵罐的诞生为微生物的工厂化生产提供了条件，对微生物的利用也就展开了广阔的前景。用微生物酿制美酒古已有之，现在微生物仍然为我们提供各种佳酿。微生物对农业的贡献也不容忽视，例如固氮微生物的固定氮素的作用，各类微生物农药（如井冈霉素、苏云金杆菌）在防治农作物病虫害方面的威力。一种叫赤霉菌的霉菌能生产促进作物大幅度增产的生长激素——赤霉素。有些微生物对矿山开采起着重要的作用。微生物中的“清洁工”目前也正在为处理“三废”出大力，据最新报道，美国和前苏联的科学家已经培育出能吃掉海面漂浮着的油污的微生物，这为防治海洋污染带来新的希望。

这样众多有益的微生物所制造的产品，现在都可以通过发酵罐大量生产，运上市场，以充分满足各个方面的需要了。

