

# 诺 贝 尔

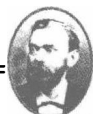
——获奖人物全传

主编 岑宇飞 刘利生

## 生理学医学卷 〈九〉

(1989 ~ 2004)

吉林摄影出版社



## 目 录

|                        |       |
|------------------------|-------|
| 哈罗德·瓦穆斯 .....          | (1)   |
| 约瑟夫·默里 .....           | (16)  |
| 理查德·罗伯茨 .....          | (28)  |
| 克里斯蒂安娜·尼斯莱因-福尔哈德 ..... | (39)  |
| 罗尔夫·津克耐格尔 .....        | (71)  |
| 约翰·苏尔斯顿 .....          | (79)  |
| 彼得·曼斯菲尔德 .....         | (85)  |
| 理查德·阿克塞尔琳达·巴克 .....    | (95)  |
| 诺贝尔生理学医学奖获得者总览表 .....  | (105) |

◆◆◆诺贝尔获奖人物全传◆◆◆



NOBEL 获奖人物全传 • 生理学医学卷

I

# 哈罗德·瓦穆斯 (*Harold Eliot Varmus*)



1989 年诺贝尔生理学医学奖获得者



◇◇◇ 诺贝尔获奖人物全传 ◇◇◇

NOBEL

获奖人物全传

• 生理学医学卷

2

## 生平简介

1939 年 12 月 13 日生于美国纽约州的欧申赛德

## 学 历

先在马萨诸塞州的阿默斯特学院学习

1962 年 获哈佛大学文学硕士学位

1966 年 获哥伦比亚大学医学硕士学位

## 经 历

1968—1970 年 在马里兰州贝塞斯达的美国国家卫生研究院任临床副研究员

1970 年 以后一直在加利福尼亚大学旧金山医学院任教

1979 年 晋升为微生物学与免疫学系教授

1984 年 后还兼任美国癌症学会的研究教授。他还是美国艺术与科学研究院院士。

## 获 奖

1982 年 获 *Lasker* 奖

1983 年 获 *Passano* 奖

1984 年 获 *Alfred Sloan* 奖和 *Armand Hammer* 奖金

1984 年 还获得 *Shubitz* 奖金

1989 年 获诺贝尔生理学医学奖

20-30  
20-30  
20-30



## 主要著作

《致肿瘤基因和转录的控制》



## 勇于冒险的科学家

哈罗德·E·瓦穆斯 1939 年 12 月 13 日出生于美国纽约长岛南岸的欧申赛德。

他的祖父雅克布·瓦穆斯原是波兰的一个犹太农民，居住在华沙附近的一个村庄里。他虽然在 20 世纪初就移到了美国，但始终关心着祖国的命运。1939 年 9 月 1 日，德国军队入侵了波兰，厄运降临到波兰人民特别是犹太人的头上，祖父忧心忡忡。

他祖父刚到美国时是纽约市纽堡的一名农场主，后搬到新泽西州纽瓦克成为一个制帽商。后来，与他一起来美国的妻子埃利诺在 1918 年全球流行的那场“西班牙大流感”中离开人世了。祖父在异国他乡白手起家，既当爹又当妈，含辛茹苦地拉扯着孩子，并让他们接受良好的教育。哈罗德·瓦穆斯的父亲弗兰克·瓦穆斯曾在哈佛大学学习，后来由于 1929 年爆发的全球性经济危机使祖父的企业陷入了困境，弗兰克不得不中途辍学。几年后，经济状况有所好转，弗兰克改上了塔夫斯特医学院，毕业后开了一家诊所。日子过得很舒畅。

哈罗德·瓦穆斯的母亲比阿特丽期也是东欧犹太移民后裔，毕业于韦尔斯利学院，结婚以后，她在纽约市从事社会福



利工作。

1941年,日军偷袭珍珠港,使美国卷入了这场本想置之度外的世界大战。此时的小瓦穆斯才刚满两岁,父亲应征入伍,在佛罗里达州温特帕克附近的一家空军医院工作,全家迁居佛罗里达。在弗里达州的海滩上留下了他童年那一串串无忧无虑的欢笑、一行行幼稚的小脚印。

二战结束后,瓦穆斯一家搬回纽约的弗里波特。父母尽可能多地带他到大自然中去玩耍,如到琼斯海滩州立公园郊游,到新英格兰滑雪度假,鼓励儿子参加童子军的各种户外活动及夏令营等。父母虽然很重视孩子的教育,但平时对孩子的学习却从不作过多要求。因为父母认为:对于小孩子来说,最好的课堂是大自然。

小瓦穆斯上的是公立的小学和中学。他对功课并不怎么热心,成绩平平,倒是更偏爱户外的体育课。其实,小瓦穆斯并不擅长体育,但他在运动中找到了乐趣,而且在这所热爱体育蔚然成风的学校里养成了喜好户外运动的习惯。

当然,这并不意味着小瓦穆斯对学习知识不感兴趣,只是他更喜欢按照自己的意愿去学习和摄取知识。他喜爱到多姿多彩的大自然中去,在这里他不仅学到了丰富的自然科学知识,并且开阔了自己的视野,同时也练就了敏捷的思维能力。而大自然中产生的许多疑问,又反过来促使他更加渴望从书本上去探求知识,去寻找答案。如果这称得上是学习的话,则完全是一种从孩子自己的爱好出发、不追求成绩、非功利性



## ◆◆◆诺贝尔获奖人物全传◆◆◆

NOBEL

获奖人物全传

●

生理学医学卷

6

的、没有任何压力、充满了乐趣的学习,而这种学习方式更有效果,学得更深刻。他阅读了大量天文、生物、医学等方面的科普书籍,并且对文学、戏剧、音乐和电影保持了经久不衰的兴趣,这使他觉得生活过得非常充实。瓦穆斯的这种学习态度一直延续到他的大学时代。这一方面表明他对多种科学文化知识具有强烈的求知欲,促使他学习了大量的课外知识;另一方面,他的学习过于受到兴趣的左右,也使他日后的学习多走了一点弯路。

也许是深受父亲影响,小瓦穆斯觉得长大当一名医生很不错。因此他在1957年进入阿默斯特大学学习的时候,便积极地为从事医学事业做准备,然而阿默斯特大学浓厚的学习风气及愉快的校园生活却动摇了瓦穆斯将来要当医生的志向。

瓦穆斯一贯凭兴趣学习的态度,本可以成为学习的动力,但他的兴趣过于广泛,这时却给他带来了不少的麻烦。在这之前,他从来没觉得自己是这么一个“用情不专”的人!他觉得哲学很有吸引力,就从科学专业转向哲学,但在学习哲学的时候,他又觉得英国文学更有趣,便又从哲学转向文学。套用一句中国的俗话,他是“吃着碗里的,看着锅里的”。大概是这么多纷繁有趣的知识让瓦穆斯有点不知所措了,就像一个面对琳琅满目的商品挑花了眼的顾客,不知道哪样东西才是自己的最爱。此时,他还担任了大学学报的编委工作,活跃在大学的“政坛”和“文坛”上,真是一个“花心”人。





1961年,以文学学士学位毕业的瓦穆斯,迈进哈佛大学研究生院文学系。但当他刚刚开始英国文学的学习时,忽然觉得自己作为一个当代青年不应该只是一味地沉湎于17世纪的英国散文诗,而是完全应该再做一些比这更有意义的事。于是,他又思念起医学来。他就像一个旧情复燃的小伙子,觉得医学的魅力原来竟是如此地不可抗拒。他很奇怪自己竟然能舍弃了医学这么多年置之不理,真是不可思议!于是他在1962年获得文学硕士之后,便迫不及待地到哥伦比亚大学寻找他的“昔日恋人”——医学去了。

更贴切地讲,瓦穆斯进入医学院学习,是因为他对精神病学怀有浓厚的兴趣。但他一旦真正开始接触医学时,却又被艾尔文·卡巴特、哈里·罗斯、赫伯特·罗森克拉兹、欧文·查加夫和保罗·马克斯等教授的讲课所吸引,兴趣又转向基础医学研究。而他原先想到国外从医的愿望,也被他在一家印度使馆医院的一次见习中给打消了。看来,他又要移情别恋了。

不管怎样“用情不专”,还是如何的“花心”,最终他还是拿到了医学博士学位。当他寻找工作单位时,他那曲折的求学经历却使不少主顾摇头。瓦穆斯就像一个恋爱经历太过复杂的人让许多姑娘心生疑虑一样,许多科研机构的负责人觉得他着实有点靠不住。可怜的瓦穆斯只得临时在哥伦比亚长老会医院当一名临床医师,但他的志向是从事医学学术研究,临床医师繁忙的日常医疗工作却让他无暇顾及研究。瓦穆斯



## ◆◆◆诺贝尔获奖人物全传◆◆◆

继续积极活动,终于国家卫生院的生物化学家帕斯坦看中了他,让他在自己的实验室当临床助手。

他进入国家卫生院时,帕斯坦刚刚开始研究大肠杆菌中细胞蛋白质的生成构造方式。刚刚开始工作的瓦穆斯为使自己能早日胜任此项研究工作,开始大量阅读相关内容的书籍资料。这时他看到了一篇由法国科学家、1965年诺贝尔生理学医学奖获得者雅各布·莫诺写的关于细菌基因排列顺序方面的论文。这篇论文令瓦穆斯对细菌基因的研究产生了浓厚的兴趣。

此时,瓦穆斯开始了在帕斯坦手下用环腺苷酸进行细菌基因调节机制方面的研究。这是他生平第一次深入接触实验科学,并且第一次体会到实验成功之后的狂喜。这一时期的工作,使瓦穆斯掌握了研究基因的一些基本科学方法与技术。在研究中,瓦穆斯对病毒及其与动物肿瘤的关系有了较深的系统的认识。他认为从病毒入手,一定能找到探明复杂的致癌原因的一条相对简便的途径。

瓦穆斯萌发了进一步探究分子生物学特别是癌病毒的欲望,他决定到加利福尼亚大学旧金山分校从事博士后研究,因为他得知这里的微生物和免疫学系教授毕晓普、微生物学家莱昂和沃伦等人正在研究鸡肉瘤病毒。

在60年代初期,瓦穆斯对病毒及其与动物肿瘤的相关性就已经有了相当的了解。他曾经推测,病毒可能已经提供了一个比较简单的解决像癌这样复杂的难题的途径。



1969年,瓦穆斯敲开了毕晓普实验室的大门,请求在他手下从事博士后研究。瓦穆斯当时肯定没想到他竟然为自己“敲开”了通往诺贝尔奖神圣的大门。

在加利福尼亚大学里有一群非凡的研究与教学队伍、杰出的学生、一流的博士后研究人员。加上毕晓普实验室的全体人员,对研究事业的执着热情,这些对瓦穆斯来说都是一个极大的促进,激励着他去努力工作。

就在瓦穆斯介入研究的当年,出现了两项重大的发现,它们改变了肿瘤病毒学的前景。一项是H·特明和D·巴尔的摩在病毒颗粒内发现了他们预期的酶(即逆转录酶),由于提供了一种可合成非正统的RNA基因组DNA拷贝的方法,从而消除了对原病毒假说的大部分怀疑。另一项是S·马丁分离到一种重要的突变株RSV,该突变株在温度升高时即失去转化细胞的能力,温度降低时又可保持恒值。

为了阐明癌的起因,美国国家癌症研究所的两位研究人员G·托达罗和R·许布纳1969年提出了“癌基因假说”,该假说认为,正常细胞中必然含有与RNA肿瘤病毒中所发现的基因相关的基因,因为在未受到感染的动物(尤其是鸡和小鼠)体内常常可发现存在多种病毒蛋白。这种病毒基因可作为染色体进行垂直传递,在同各种因子的反应中表达出来;而这种病毒基因是在过去的某一时期因生殖细胞感染而获得的。已知某些RNA肿瘤病毒具有高度的致癌性,因而这种病毒的可致肿瘤的基因(即病毒癌基因)也可能作为远古时代



## ◆◆◆诺贝尔获奖人物全传◆◆◆

的感染的结果,通过生殖系传下来。这些内源性病毒癌基因在致癌物(如各种化合物、辐射作用、其他病毒等)的激活下,从而启动赘生变化过程。

他同毕晓普等一起开始检验这一假说的正确性,这在 70 年代初期他们尚未掌握限制酶图谱法和分子克隆法之前的,的确是一个非常具有难度而又有意义的问题。

他们通过文献复习,经过反复讨论后,才认识到:如果能制备对 td-RSV 突变株中所缺失的顺序具有专一性的放射性 DNA,这就等于有了一种近似于专一性探针的反应物,可用来探测 RSV 的转化基因了。

研制这种探针的原理是简单的,而实际上做起来却困难重重。其过程大体上是这样的:先由野生型 RSV 的 RNA 模合成同位素标记的单股 DNA 片段,然后进行杂交产生 td-RNA,用羟基磷灰石层析法除去不需要的组分,最后剩下 sarc 专一性 DNA。

他和其同事用 sarc 探针同正常的鸡 DNA 一起保温时,该探针就会剧烈地退火,这说明与“癌基因假说”是完全相符的。随后的检测结果似乎违背了这一假说,因为由 td-RSV 制作的探针对其他禽类 DNA 的退火作用很轻,而 care 探针的退火作用却十分强烈,甚至对澳大利亚鹂鹑 DNA 都有退火作用。和 sarc 探针所形成的杂交体既广泛又精确,这说明了,其在正常细胞中的同类物在禽类进化过程中已经分支而出,其速度相似于几个较早进入分子进化过程中所用的细胞



基因,从而说明其顺序已经保存了至少 1 亿年的时间了。

从这些发现中得出的结论,瓦穆斯等认为,尽管 RSV 转化基因确实存在于正常细胞 DNA 中,但不是以“癌基因假说”所提出的形式存在的。相反,细胞同类物是一种正常的细胞基因,它在 RSV 发生期间便以稍稍改变的形式掺入逆转录病毒基因组之中。病毒癌基因的祖先完全不是一种正在等待致癌信号来到的有害组分,它似乎有一种由机体来评价的功能,在进化过程中它的保守性正好说明了这一点。由于病毒 src 基因可使 RSV 诱发肿瘤,因此可以推测,它的细胞同类物很可能在正常情况下,就影响了肿瘤发生和细胞生长或发育调控中的那些出差的过程。

随后,许多研究人员经过很长时间找到了病毒转化基因编码的蛋白,它是一种分子量为 60,000 道尔顿、由 1,600 个有编码顺序核苷酸组成的蛋白。他们还证实了,用 sarc 探针检测到的基因是一种类似 V-src 的基因(现已称做 C-src),并且发现 C-src 则位于一条小的染色体上。他们还在其他致癌的逆转录病毒中找到了同样具有细胞起源的癌基因。

很快瓦穆斯成为毕晓普的得力伙伴,他们在此后长期合作进行的研究工作中取得了多项重要成果。正是同毕晓普在 UCSF 的长期合作中,他们发现了逆转录病毒癌基因的细胞起源。由于这一重大科学发现,他们荣获了 1989 年诺贝尔医学奖。

1969 年,瓦穆斯与新闻工作者 C·L·凯西结为伉俪,他



## ◆◆◆诺贝尔获奖人物全传◆◆◆

们生有两个儿子。

1972年,瓦穆斯任 UCSF 微生物学副教授。

1976年,瓦穆斯等发表了这一研究成果。他们认为,病毒中的这种重要的基因(即癌基因)存在于所有物种的正常细胞之中。这些癌基因已经经历了长久的进化期,并且可以调控细胞的正常生长和分裂。如果一个或几个这种基因出现功能失常,则可引起细胞不受生长调控网的调控,转化为癌性生长,结果可能产生某种癌瘤。这一发现将促使人们更加深入地认识隐藏在像癌这样的复合性疾病背后的各种复杂机制,同时拓宽了人们对细胞中极其复杂的生长调控系统的认识。1979年升任微生物与免疫学教授,1984年为该科的“美国癌症学会分子病毒学”教授。此外,他还兼任了美国癌症学会加利福尼亚分会、国家癌症研究所腺癌病毒工作组、国立卫生研究院病毒研究所、国际病毒分类委员会逆转录病毒研究组等工作。

瓦穆斯,不仅敢于冒险,而且思考问题细致,判断能力很强。1975年诺贝尔医学奖获得者巴尔的摩对他的印象很深,曾评价说,瓦穆斯能深刻指出一项成功实验的意义,并且实验方法别具一格。

癌的发生是一个极为复杂的过程,可能含有数个连续性的遗传物质的改变。癌基因仅仅是癌症众多病因中的一种。在获得科学界最高荣誉时,瓦穆斯仍然保持着清醒的头脑。“我们并未杀死我们的敌人——癌细胞,并且我们仍未从它



的身体上撕掉某个肢翼。我们只是在我们的研究工作中,较为清楚地目睹了这一怪物,通过应用某些新的方法,揭露了它的一鳞半爪。”他说。

如今的瓦穆斯,他是美国国家科学院、美国科学促进协会、美国微生物学会、美国病毒学会等科学团体的成员,他还是英国 SKF 公司的外籍职员。

瓦穆斯获得的荣誉有:USPHS 职业研究开发奖(1972—1977)、伦敦帝国癌症研究基金会梅西奖(1978—1979)、加利福尼亚年度科学家(1982)、拉斯克基础医学研究奖(1982)、帕西诺基金会奖(1983)、阿曼德·哈默癌症奖(1984)、通用汽车公司基金会癌症研究奖(1984)、西蒙·舒比茨癌症奖(1984)、盖尔德纳基金会国际奖(1984)、哥伦比亚大学内外科医师学院史密斯奖(1987)、美国国内科学内科成就奖(1987)、诺贝尔医学奖(1989)等。

科学的进步,不仅仅在于获取成功之后的欣慰。在科学王国里,科学的奥妙,无穷的魅力,未知的探索,都需要一种永不停息的奋斗精神,在科技日新月异的今天,科技是无孔不入地渗入各行各业,我们应该像瓦穆斯那样时刻保持着一颗清醒的头脑,在科学的海洋里遨游,打捞人类的奇迹,造福于人类,改造世界。



## 精彩片断

### 致癌基因与癌症

细胞中含有原致癌基因,它们通常控制着细胞的生长和发育,但当它们离去时,就会引发癌症。

1911年,佩顿·鲁斯发现了一种能致使鸡患癌症的原因——肉瘤的病毒。这种鲁斯肉瘤病毒(RSV)能使被经感染的细胞及其所有后代不受控制地繁殖——一种能反映癌症起因信息的现象。

瓦穆斯和J·迈克尔·毕晓普观察了这种病毒基因,提出了致癌基因假说,指出,正常的动物细胞中包含有一种叫做致癌基因的基因,当这种基因被激活时,就会使细胞变成癌细胞。这些致癌基因一直处于休眠状态,但它们可以被化学物质或辐射激活。人们猜想,这些致癌基因是古时候通过一种带有相应病毒基因的病毒对动物祖先卵的感染而进入动物染色体基因组的。携带活性病毒基因的病毒的新的感染也会引起癌症。

瓦穆斯和毕晓普分离出一小片鲁斯肉瘤病毒染色体基因组上的病毒基因,显示出在没被感染的鸡细胞中也存在着其复制品——这就部分地证实了这种病毒基因——致癌基因假说。进一步的巧妙实验表明,基因并不是病毒的来源,基因实





实际上是被病毒的祖先俘获的正常细胞基因。

他们收集了更多的证据,以求证明这种致癌基因是一种控制大多数动物细胞复制和发育的重要细胞基因。到了90年代末期,已经知道有七十多种这样的原致癌基因在正常细胞发育中起着作用。