

生命之线 基因与 遗传工程

〔英〕苏珊·奥尔德里奇 著

喻富根 李宽钰 等译

剑桥
文丛

代表科普读物最高水平
的剑桥科普
是由一流的科学家撰写的。
剑桥科普不是旧的
科学知识的普及，
它始终站在科学的前沿，
普及着还不为众人所知的
最新科学知识。



〔英〕苏珊·奥尔德里奇 著

喻富根 李宽钰 冯峨 范涵 译

萧信生 审校

生命之线 基因与 遗传工程

剑桥 文丛

Q78

A38

图书在版编目 (CIP) 数据

生命之线——基因与遗传工程/(英)苏珊·奥尔德里奇著;喻富根等译. —南京:江苏人民出版社, 2000.7
(剑桥文丛)

书名原文: The Thread of life: The story of Genes and Genetic Engineering

ISBN 7-214-02750-X

I. 生... II. ①奥... ②喻... III. ①基因-普及读物②遗传工程-普及读物 IV. Q78-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 25569 号

- | | |
|-------|--|
| 书 名 | 生命之线——基因与遗传工程 |
| 著 者 | [英]苏珊·奥尔德里奇 |
| 译 者 | 喻富根 李宽钰
冯 峨 范 涵 |
| 审 校 | 萧信生 |
| 特约编辑 | 徐 飏 |
| 责任编辑 | 蒋卫国 |
| 责任监制 | 王列丹 |
| 出版发行 | 江苏人民出版社(南京中央路 165 号 210009) |
| 网 址 | http://www.jspph.com
http://www.book-wind.com |
| 经 销 | 江苏省新华书店 |
| 印 刷 者 | 南京五四印刷厂 |
| 开 本 | 850×1168 毫米 1/32 |
| 印 张 | 8.375 插页 2 |
| 字 数 | 180 千字 |
| 版 次 | 2000 年 7 月第 1 版第 1 次印刷 |
| 标准书号 | ISBN 7-214-02750-X/G·873 |
| 定 价 | 14.00 元 |
- (江苏人民版图书凡印装错误可向本社调换)

The Thread Of Life

The Story of Genes and Genetic Engineering

Copyright © 1998 by Susan Aldridge

Chinese translation copyright © 1999 by Jiangsu People's Publishing House

Published by arrangement with the Press Syndicate of the University of
Cambridge Via Bardon - Chinese Media Agency

All rights reserved

江苏省版权局著作权合同登记

图字:10-1999-019号

前 言

人类基因组研究计划、DNA 检测、基因治疗、遗传工程……关于基因革命的新闻源源不断。本书的目的是让读者随着标题去探索迅速发展的、令人着迷的分子生物学世界。

本书的第一部分,我想给你们介绍 DNA 分子的威力及其特征:我们是如何发现它的,它又能做些什么,它从哪里来。这有助于我们了解遗传工程及其潜在的应用价值。事实上,基因的传递并没有什么特别,它已经存在几十亿年了。它的应用潜力来自人类对它的控制,而不是进化的盲目性。第二部分是遗传工程及其相关技术的应用,如基因检测、基因治疗和转基因动物应运而生,这部分内容已吸引了最多的公众。

但遗传工程仅仅是生物技术的一个方面(尽管这两个术语常常都混淆使用)。本书的第三部分,我想介绍生物技术与遗传工程的更广阔的领域,即在植物与环境方面的应用。

批评家们说在生物学上过分强调 DNA 易导致一种还原论,使公众和一些科学家不能从生物学研究中获益。本书的最后部分,我试图通过讨论生物学中最近 20 年内出现的其他新观念来全面估价 DNA 的意义。

苏珊·奥尔德里奇
伦敦

前
言

第一部 什么是 DNA

第一章 DNA 是生命的蓝图

取一个大洋葱,把它细细地切成碎片后,放在一个中等尺寸的瓷皿里。接着取 10 调羹的洗涤液,加 1 调羹盐,再加水至 2 品脱(略多于 4 升——译者注)。取这种混合物的 1/4,加入盛洋葱的容器中,再把它们放在隔水蒸锅中文火蒸煮五分钟,不断搅拌,然后高速匀浆五秒钟。

接着,过滤该混合物,并加几滴新鲜的菠萝汁到滤液中,充分混匀。把它倒进一个冷却过的高玻璃杯里,最后沿着杯壁滴几滴冰冷的酒精(伏特加也可以),使它浮在混合物的上面,等几分钟直到在两层的界面处看到絮状物出现。而后,插一根搅酒棒到这种“鸡尾酒”中,细心地挑起这种絮状物。当它被从杯子中挑出来时,立即塌陷成网状纤维,这就是 DNA

(脱氧核糖核酸的缩写)。

DNA 包含了许多基因。基因能承载生物信息,控制生物的性状,并遗传给后代。所以,基因决定着蝴蝶翅膀的颜色,玫瑰的香味及婴儿的性别。DNA 本身只是一种化学物质,和染色体或细胞不一样,它不是复杂的混合物。只有在生物学范围内,它才能称得上是生物体的分子指纹。

DNA 的发现

以上讲的切、煮、磨以及混合的过程很像世界各地的实验室每天从活组织中提取 DNA 的工作。DNA 在现代生物学中占有重要地位,但人们却是在发现它几十年后才认识到其重要性。

瑞士的生物化学家弗里德奇·米舍尔于 1869 年首次从人的脓液中分离出 DNA。脓液是含有细菌、血浆和从受感染的伤口和脓肿处渗出的白细胞的一种混合物。米舍尔的叔父威尔汉姆·希斯是一位解剖学家,也是分子生物学的奠基人之一,对他的生活与工作影响很大。米舍尔起初是学医的,后来转到蒂宾根与著名化学家菲利克斯·霍普-西勒一起在世界首家完全进行生物化学研究的实验室中工作。

19 世纪后期是一个激动人心的年代。尽管英国物理学家罗伯特·胡克早在 1665 年就在他的经典著作《微观图谱》(*Micrographia*)中对细胞进行了描述,直到进入 19 世纪人们才认识到细胞作为一切生物基本构成单位的重要性。细胞内充满着称为细胞质的液体,由一层脂质的薄膜与外界环境隔开,形成微小的隔室。有的生物是由单细胞组成的,如细菌、阿

米巴变形虫和酵母,有的生物是由不同类型的细胞形成一个群体,协同工作和生存。这些多细胞生物的范围包括从只有少数几种细胞类型的海绵、海蜇和池塘中微小的动物,一直到拥有 200 多种细胞类型的人类。

19 世纪 60 年代,生命是通过某种自发的方式产生的这一观点最后被推翻。临床病理学之父鲁道夫·微耳和提出了一种观念,他认为生物的构成单位细胞只能从其他的细胞中来。伟大的法国科学家路易·巴斯德进行的实验支持了这种观点。巴斯德证明了盛有肉汤的器皿只有在被空气中的微生物污染时才会发霉,如果把它们加热后密封起来,就可以保持无菌,在这种条件下没有微生物能自发地产生。

细菌是从其他细菌分裂而来的,其中经过一种称作二均分裂(binary division)的简单细胞分裂过程,此过程常常是每 20 分钟发生一次。如果不加限制地提供食物和能量,以及一个理想的无捕食者的环境,一个细菌可以在不到 11 小时的时间内产生多于世界人口数(50 亿)的细菌。

二均分裂是无性生殖的一种。在无性生殖中,新的个体来自单亲。而更复杂的生物,如人类自己,新的个体则来自于父母双方提供的细胞的融合,这就是有性生殖。这样形成的细胞又通过有丝分裂的方式生长成为一个完整的生物体(人体至少含 1 万亿即 10^{12} 个细胞)。在多细胞生物中,细胞只能在发育阶段和对组织损伤做出反应时才快速地增殖。其他时候,细胞的死亡和更新是平衡的。

细胞每次分裂时都产生相同类型的两个细胞。譬如,人类皮肤细胞只能产生人类皮肤细胞,树叶细胞必然产生更多的树叶细胞,而细菌产生更多的同种细菌。微耳和、巴斯德和

他们同时代的科学家面临的问题是如何找到证据说明细胞是从别的细胞来的,以及当细胞增殖时每种细胞类型的特征是怎样遗传的。

大多数细胞都小得无法用肉眼看到,因此人们在实验室里花了很多时间通过显微镜观察它们。当时新兴的德国化学工业公司生产的深色染料,如苯胺紫等,被新一代的生物化学家们拿来用于显示细胞的内部结构。而且,随着光学显微镜的改进,人们发现了许多细胞都有一个被称作细胞核的中央核心(1831年第一次观察到)。比米舍尔发现DNA稍早,德国科学家 Ernst Haeckel 就已经提出细胞核在性状逐代遗传方面有重要作用。

米舍尔对细胞中的化学物质有浓厚的兴趣。他每天早上都去当地的诊所收集用过的绷带,在那些还不知道消毒的日子里,绷带上都沾满了脓,米舍尔发现绷带上所含的白细胞的大型细胞核是研究的理想材料。

1869年,米舍尔正是在这些细胞核中发现了一种新的化学物质,只有把碱溶液加到细胞中之后这些物质才出现。在显微镜下观察发现,这种碱处理可使细胞核破裂并释放出其内含物。他假定这种新物质来自细胞核,于是就将其命名为核素。

对核素分析结果表明它是一种酸,含有磷。这些发现说明核素不属于细胞中已知的几组化合物,如蛋白质、碳水化合物和脂类。进一步的研究表明核素也存在于其他许多细胞中,后来核素被重新命名为核酸,也就是我们今天所讲的DNA。

④

米舍尔开始对莱茵河的大马哈鱼的精细胞产生了特别的

兴趣,因为在这类细胞中细胞核占总量的 90%(在米舍尔的晚年,他的注意力又集中到整个物种上,变成了莱茵河大马哈鱼的保护者)。在这些实验中,他还从细胞核里提取了一种简单的蛋白质——鱼精蛋白。该蛋白是精细胞核所特有的,在所有其他类型的细胞核中存在另一种相似的蛋白质,称为组蛋白,它是由德国化学家阿伯瑞特·科塞尔最早鉴定出来的。细胞核中含有 DNA 和蛋白质这一点已经确定,但究竟是哪种物质参与遗传过程呢?

捡出遗传之线

与此同时,显微镜正越来越多地揭开细胞神秘生命的面纱。1879 年,德国化学家沃尔滋·弗莱明发现了细胞核中细微的线状结构,用染料给细胞和组织染色时,它很容易上色,因此其组成物质称为染色质(后来这些丝线被称为染色体)。

通过着色的染色体,弗莱明等人揭示了有丝分裂的微妙细节。他们观察到了染色体加倍的过程,发现染色体的两套副本好像都由一个细胞提供。细胞刚开始分裂之前,成对的染色体就像一对离婚的夫妇一样分开,最终每一个各自在分裂产生的两个新细胞中安定下来,因此,一套新染色体伴随着有丝分裂在每个新细胞中“交付使用”。

后来,人们又在显微镜下观察有性生殖的过程。1875 年,在法国里维耶拉工作的沃舍卡·赫特维希将含有地中海海马卵细胞和精子的一小滴海水放在载玻片上,调整好显微镜的焦距,然后坐下来观察将要发生的现象。他错过了精子与卵细胞融合受精的时刻,但却看到了两个核融合在一起,并开

始分裂。

八年之后,列日大学的埃道德·花·本内丹在马蛭虫的受精过程中,看到了来自精子与卵细胞的染色体混合在一起的现象。更重要的是,他发现这些生殖细胞中的染色体数是其他细胞的一半。现在人们知道,生殖细胞是由一种称作减数分裂的特殊细胞分裂形成的,在这个过程中染色体的数目减半。因此,当两种生殖细胞在受精过程中融合成为受精卵时,受精卵就得到了整套的染色体,再继续发育形成新个体。

有证据表明染色质上含有遗传物质,核素存在于染色质上,1884年赫特维希也报道:“核素是负责……遗传性状传递的物质。”他的话多少同我们现在对DNA作用的理解相符。

具有讽刺意味的是,米舍尔在经历长时间艰苦地思考核素的生物学意义后,却不能接受赫特维希的观点。然而,他却相信信息可以保存在如蛋白质这样的大分子中,并作为一种化学密码从一个细胞传给下一个。1892年他在给叔父威尔汉姆·希斯的信中写道,这些大分子中化学单位的重复可以作为一种语言,“就像所有语言中能够用字母表达词汇和概念一样”。

他一直致力于核素的研究,长时间在低温下工作,认为这样能得到更佳结果。他是对的,后来人们知道DNA是一种易碎的分子,这就是为什么在本章开头的实验中,冷却对从洋葱中提取DNA是如此重要的原因(这也说明为什么一桶冰对每一个稳重的分子生物学家来说都是极重要的材料)。最后,他为自己的忘我工作付出了代价:一直很孱弱的身体终于垮了,51岁时就去世了。

剖析 DNA

尽管赫特维希和米舍尔两人对 DNA 的认识都有一定的正确性,但是化学界却用了将近一个世纪才把他们的观点变为分子生物学中的核心内容。

生命的化学是建立在碳元素上的,可能有数百万种不同的碳的天然化合物,大多数还没有被鉴定,可能有些永远不会得到鉴定,就像濒临灭绝的植物所产生的可以做药的物质。对 DNA 这样的天然产物的化学研究永远不会结束,专业的化学刊物里充斥着各种新化合物的报道,这些化合物是从海底的海绵、普通的野草、昆虫以及人体组织中提取的,其结果激动人心,但只有少数化合物被冠以名称。其中有些化合物本身就很有趣,因为它们的原子排列新颖,而其他的则直接对人类健康和福利有明显的应用价值。

化学家提取天然产物的目的是弄清其结构,即新化合物分子中原子的排列方式。结构通常决定了该物质的性质和功能。例如,钻石的结构是碳原子的巨大网络,每个碳原子都同周围的四个相连,其性质就是硬度极大。因此,钻石就可以用于制造耐硬的切削工具。最终在 DNA 中发现的结构与功能的关系无疑是化学史上最重大的发现。

要搞清楚新化合物的结构,第一步是查明它含有哪些元素,然后由此确定一个大概的分子式。米舍尔推导出了 DNA 的一个分子式: $C_{29}H_{49}O_{22}N_9P_3$ (即每 29 个碳原子,有 49 个氢, 22 个氧, 9 个氮及 3 个磷原子)。

简单分子的结构比较容易确定,如水,根据化学定律,其

分子式 H_2O (两个氢原子和一个氧原子) 表明, 只能有一个可能的原子排列。但是对米舍尔的 DNA 分子式来说 (后来发现这个分子式是不对的——太简单了), 就有上千种可能。米舍尔和其同事们下一步所做的, 就是把 DNA 分子打碎, 看其中包含哪些特有的原子团。

人们认为化学既枯燥又混乱的一个原因是对从满纸的方程式和分子式中推出的规律不能充分理解。自然界中共有 92 种元素, 但它们并不是随机地组合成上百亿种毫无联系的化合物的。在 19 世纪研究出的化学合成的规律, 产生了一个由化学物质家族组成的巨大数据库, 每个家族都含有若干个特征性原子团。同一家族的化合物有相似的、可以预料的行为, 当氯化物 (如氯化钠和氯化镁) 与硝酸银混合时都会得到一种“泄密”的白色沉淀。

一旦知道了某一化合物的分子式, 下一步就是做一系列测试 (就像上面提到的硝酸银测试), 将该化合物归入某一家族。像 DNA 这样复杂的物质, 由于它们带有不止一个特征原子团, 因此含有不止一个化合家族的特点。

到了 1900 年, 化学家们已经搞清楚了 DNA 含有三个化合的成分, 它们是磷酸根、糖和一种“碱”。

磷酸根是由一个磷原子和四个包围着它的氧原子组成的。今天最可能听到人们提及磷酸盐的场所是超市, 那里成排的“绿色”洗涤剂都自夸是“无磷”的。磷酸盐是所有生命的基本养料 (这一点只要瞧瞧任何一袋化肥就行了), 因为它是 DNA (还有骨骼) 的基本成分。如果洗涤剂中的磷酸盐进入水体中, 它就会促使河流中的藻类疯狂地生长, 同时影响其他生物的正常生长, 造成生态系统的失衡。洗涤剂中含磷酸盐的

原因是它能防止从纤维上洗下来的污物重新粘回去。

糖是碳水化合物这一生化物质大族中的一个亚组。顾名思义,碳水化合物是由碳及构成水的元素氢和氧组成的,这一点很容易证明,在火焰上加热一茶匙的食糖,几分钟内这种白色晶体就会冒出一团蒸汽,剩下黑色蓬松的碳留在勺子里。或者看看烤面包是怎么烧焦的,这是碳水化合物分解的又一例证! DNA 中的“D”代表脱氧核糖,它最终被证明是 DNA 的组成部分。

但是 DNA 分子最有意义的部分是“碱基”。碱是一种可与酸反应并与之中和的化合物。如氨是碱的一种,它常是家用清洁剂的成分。另一个例子是烘烤面食用的小苏打(碳酸氢钠),如果把它加进醋(一种酸)里,就会产生中和反应,并有气泡冒出,这实际上是副产品二氧化碳的溢出。当把一小片解酸剂投进水里时,也会发生类似的现象,因为该干药片中含有柠檬酸和碳酸氢钠,它们碰到水之后就开始反应。

与上面提到的碱相比,DNA 中的碱基稍复杂些。但是,鉴于它们在生物信息的存贮和传递中占有重要作用,有必要对它们详加讨论。它们分属两个家族,嘌呤与嘧啶。DNA 中的嘌呤是腺嘌呤(adenine,简称 A)和鸟嘌呤(guanine,简称 G),嘧啶是胞嘧啶(cytosine,简称 C)和胸腺嘧啶(thymine,简称 T)。和许多有生物活性的分子如维生素和巴比妥盐(镇静药)一样,嘌呤和嘧啶也带有由碳和氮排成的环。嘌呤含有连在一起的一个六元环和一个五元环,而嘧啶只有一个六元环。DNA 中这四种碱基的家族忠实性,特别是两个家族间的关系,对构建这种分子的详细结构具有无比重要的意义。简单地说,嘌呤和嘧啶在 DNA 中连接起来,形成了 DNA 分子的轴

心,是 DNA 具有生物学意义的关键。

不过,我们已经说得太远了。实际上,在上个世纪之交的几年中,化学家们所能得到的只是 DNA“拼图”中的几种散片:磷酸盐、脱氧核糖和碱基。他们必须弄清楚这些散片是如何连在一起的。

这方面的工作要大大归功于才能卓越、成果丰富的生物化学家菲波斯·利维内。他曾在圣彼得堡的化学研究院师从既是化学家又是音乐家的亚力山大·博罗丁,而后于 1891 年举家移民到纽约,在那里,他居住在新成立的洛克菲勒医学研究所。利维内开始更仔细地分析 DNA,不过却总是因为其费用大大地超过预算而与洛克菲勒的董事西蒙·弗莱克斯纳闹矛盾。

利维内发现这三种成分以磷酸盐——糖——碱基的顺序通过化学键连接起来,糖是作为磷酸盐和碱基间的某种桥梁。他把这样一个单位叫作核苷酸(nucleotide),并提出 DNA 是由几个核苷酸串起来的,就像项链上的珠子串起来一样。他进一步证明,把核苷酸串起来的绳索样的化学键(就像项链的丝线)通过的是酸基根,而不是碱基。

这时,又有一种核酸从细胞质中被鉴定出来,这就是核糖核酸或称 RNA。RNA 的化学组成和 DNA 相似,但是嘧啶家族中一个叫尿嘧啶(uracil,简称 U)的成员代替了 T,并且正如它的名字所指出的,核糖代替了脱氧核糖。

是 DNA,还是蛋白质

遗憾的是,人们在进入 20 世纪很久以后才知道 DNA 分子的长度。如果能从一个人体细胞的染色体中提取出 DNA

来,拼成一个分子,其长度超过 2 米。在最简单的生物之一大肠杆菌(*Escherichia coli*, 称简 *E. coli*)中, DNA 分子刚超过 1 毫米长——比细菌本身的直径要长 1000 倍。在不同的物种中 DNA 分子的长度不同,但即使是其中最短最小的也是由几千个核苷酸串起来的。

利维内和他同时代的人所勾画的是一个小得多的分子,不超过 10 个核苷酸。导致他们得出这一结论的原因也许是在他们的实验中 DNA 断成了小碎片。DNA 分子一定是极细的,长度是宽度的几千、几万、甚至上亿倍。因此,机械操作很容易折断如此细弱的纤维。在那个从洋葱中提取 DNA 的技术水平相当低的实验里,为了保持该纤维的完整性,人们把匀浆的时间尽可能地缩短了(匀浆这步是必需的,它用来打破洋葱细胞和细胞核的膜以放出 DNA)。

直到 30 年代,两位瑞典科学家, T·卡斯佩森和 E·汉姆斯丹,才开始用新的方法测量 DNA 分子的大小,结果表明它是多聚物。多聚物是很长的分子,由一定数量的称为单体的较小分子通过化学键连接而成。在 DNA 中,单体是四种核苷酸,每种都含有不同的碱基。在某些多聚物中只有一种单体。比方说,聚乙烯的单体就是一种小烃——乙烯。世界上最丰富的天然多聚物纤维素,是由葡萄糖单体组成的。

如果遗传信息是通过分子中原子的排列以某种方式编码的,那么,考虑到即使是一种简单的生物也需大量的数据才能确定其性状,该分子就很可能是一种多聚物。但是, DNA 的生物学意义仍然没有引起人们的重视。利维内坚持认为在所有的 DNA 分子中四种碱基的量都是相等的,并且设想四种核苷酸均具有不同的碱基,它们有规律地沿着整个分子排列,这

阻碍了研究的进展。Levene 猜想的 DNA 的序列有点像这样：ACGTACGTACGT …… 无穷无尽地重复自己。这样的排列没有贮存信息的能力（而有一些变化的序列，如 CCTATTGAG-TAA，则有这个能力）。利维内的信念成为教条，被称作四核苷酸假说。这使人们认为 DNA 在遗传中（实际上）只是起支撑的作用，以维持极为重要的核蛋白质的位置。

在 20 世纪初期，随着生化技术的发展，蛋白质与核酸相比，是生命蓝图的更佳候选者。核酸看起来简单，而蛋白质（它也是多聚物）却是复杂、精妙的分子。利维内的同代人，伟大的德国化学家埃米尔·费希尔证明蛋白质的单体是叫氨基酸的简单分子。普遍存在于蛋白质中的氨基酸有 20 种，因此，当它们成百甚至上千地串在一起形成蛋白质分子时，会有无穷的多种可能的顺序。将它与利维内的 DNA 中单调的规律性相比，很容易理解那时的化学家为什么会使自己从 DNA 的研究上分心。

蛋白质对细胞来说当然是极为重要的。每一个活细胞都像是一个闹轰轰的化学反应的蜂窝，成千上万的不同分子要么被分解成更简单的成分，要么就被组装成更复杂的东西。实际上，当利维内等人正在思索遗传之谜时，其他的生化学家也在探索一个同样棘手的问题：这些狂乱的细胞生物化学究竟是如何得到控制与协调的？

一个典型的细菌细胞可能包含约 3000 种蛋白质，而一个人体细胞可以有 50000 到 100000 种。这其中的半数可能都是生物催化剂，称作酶。这些酶有两种特性：都能加速化学反应，而且每种酶一般只负责一种反应。

⑫

人类的消化系统是一组器官的集合：胃、胰，等等，它们