

核 酸 与 遗 传

施 履 吉 著

高 等 教 育 出 版 社

58.173
370

核酸与遗传

施履吉

生物工作者始终都在努力研究结构与功能的问题。随着生物学的发展由大到小，由粗到细在钻研。最初是研究各种不同的生物种和他们的机能之间的关系，同种不同结构个体与机能个别性之间的关系，器官结构与其特殊功能之间的关系，而后细胞构造与其功能之间的关系，更进而到细胞器的结构及其特殊功能的关系。这一系列的研究虽然都是有关结构与功能之间关系的问题，可是所研究的阶层是不同的。就是说：生物种、生物个体、器官、组织和细胞器的阶层。目前结构与功能的研究已到分子阶层了。这方面的课题比以往各阶层的课题更为基本，更为重要。在这阶层的课题差不多都是大多数自然科学总聚齐的地方，也是对物质的高级形式的了解奠定基石的地方。

遗传学正如其他生物科学一样，也始终在追究结构与功能的问题的。遗传是生物的基本功能之一。最初所追究的是什么样的细胞将亲体的性状遗传给子代的。这个问题解决了。我们知道是精子或花粉和卵细胞。而后是这些细胞中细胞器与遗传功能的问题，这个问题现在也大部分解决了。我们知道在细胞中主要是染色体与一些细胞质的颗粒与遗传有关系，前者与大多数性状的遗传有关系，后者与一些性状有关。现在的问题进入到分子阶层了，是分子生物学问题的一部分。在这问题提出后，首先需要解决的是什么物质与遗传有关。我们知道染色体与一些细胞质颗粒与遗传有关，可是他们含有蛋白质、核酸、脂肪等。究竟这些物质中那一类是与遗传有关的，为了容易说明问题，让我们从精子开始。精子能将遗传性状传给子代，据分析，他们含有的主要成分是蛋白质，去氧核糖核酸等。起初，在本世纪的三十年代和四十年代，人们都以为蛋白质是遗传物质，主要的原因是人们已知道许多不同功能的酶，而所有的酶都是蛋白质构成的，同时遗传的性状也有上千种。所以那时我们只知道只有蛋白质的多样性才能解释遗传性状的多样性。所以大家以为蛋白质是最可能与遗传有关的。这种错误的想法当然是可以理解的。因为在三十四十年代，那时生物化学界与生物学界都受了 Levene 氏^[1]的每一个核酸分子由四个核苷酸构成的学说的影响。因此根据这一学说，核酸的种类是很其少的，只有十六种。这种错误的想法直到 Avery 与 McCarty (1946)^[2]有关肺炎球菌的工作出现后，才得到部分纠正。他们发现有粗糙表面的肺炎球菌与有光滑表面的肺炎球菌，分别培养，可在许多代中不起变异。但如果分别提出这两种类型的去氧核糖核酸，互相处理，可自粗糙的菌中得到光滑的菌落，而自光滑的菌中得到粗糙的菌落。这种由去氧核糖核酸所引起的相互转变的事实，说明去氧核糖核酸是与遗传有关的。此后大家转向对核酸进行研究。首先测得去氧核糖核酸的分子量 10^5-10^7 ，于是引起对 Levene 学说的怀疑。Chargaff^[3] (1950) 发现去氧核糖核酸中四种碱：腺嘌呤，鸟嘌呤，胸腺嘧啶，胞嘧啶的比例不一定是 1:1:1:1。因此知道去氧核糖核酸因碱排列不同，可以有很多种，可以解释生物界变异的

SA295/09

003163

多样性。去氧核糖核酸因不同的排列而得的种类可以是天文数字，远远超过生物界变异的多样性。Levene 的学說显然是不对的。

核酸中有去氧核糖核酸与核糖核酸二种，都与遗传有关。不过前者在生物界中主要是与细胞核有关的性状有关，而后者是次要的，在大多数情况下与细胞质有关的性状有关。所有的生物除少数的病毒外都含有去氧核糖核酸，而且去氧核糖核酸除少数的例外（如在蛙卵，施^[4]（1953）都集中在染色体上。染色体是与遗传有关的。这也是一个事实说明去氧核糖核酸在生物的遗传机能上起重大的作用。除此还有许多事实。我曾在一篇论文中总结了十条之多^[5]。不过其中最主要的，除 Avery 和 Mc. Carty 的工作而外，有下列各项工作：

(1) Hollaender 和 Emmons (1941)^[6]，Stadler 和 Uber^[7]（1942）各自用不同波长紫外綫照射不同材料所引起的突变频率曲线与核酸的吸收光谱相似。

(2) 假如去氧核糖核酸是与遗传有关的话，因为体细胞的染色体数是配子的一倍，体细胞中所含的去氧核糖核酸应是配子的去氧核糖核酸的两倍。1948 年 Boivin 和 Vendrely^[8] 用生物化学的方法证实了这一点。同年 Mirsky 和 Ris^[9] 用同样的方法得同样结果。1950 年 Swift^[10] 用细胞化学的方法也得了同样结果。唯 Pasteel 和 Leson^[11] 的工作所得结果不同。他们的结果是值得怀疑的，因为他们所制的仪器及方法是不可靠的。

(3) 1952 年 Hershey 和 Chase^[12] 将噬菌体 T₂ 中脱氧核糖核酸用 P³² 标记，蛋白质部位用 S³⁵ 标记，用这样的噬菌体感染细菌，T₂ 在细菌内产生与本身一样的子代，可是在细菌内只找到 P³²，而 S³⁵ 只留在细菌以外，这说明只有去氧核糖核酸进入细菌而蛋白质留在菌外。这实验显然说明去氧核糖核酸是噬菌体繁殖与遗传极重要的部分。

(4) 1957 年 Girer 和 Schramm^[13] 研究烟草花叶病毒 (Tobacco mosaic virus) 的结果也是非常说明问题的。这种病毒，是由核糖核酸与蛋白质构成的。经 X 光衍射，表明核糖核酸为单螺旋，外圈是蛋白质。用石炭酸 (Phenol) 处理，可以除去蛋白质，提出核糖核酸，如将纯化了核糖核酸喷在健康的烟草上，可使它生花叶病，若用蛋白质部分则不能；可见核酸为遗传物质。

由这些事实看来，核酸是遗传物质大概是没有什么问题了。不过至今除细菌而外，还没有能用去氧核糖核酸引起定向变异的可靠事实。Benoit, Le Roy Vendrely 和 Vendrely^[14]（1957）报告，曾用去氧核糖核酸引起鸭子的可遗传的变异，但他们所用的试验动物品种是否纯还是学者们怀疑的。我们过去在鸡方面的工作也因为鸡的品种不纯，未能得到肯定结果。

以上讲的是核酸与遗传有关的种种证据，现在我们来谈谈主要的核酸，去氧核糖核酸的结构与功能之间的关系，目前情况如何，有些什么问题，有多少是已经解决了的，有多少没有？去氧核糖核酸，既然有遗传的功能，什么样的结构，使他具有这一功能呢？所以我们遇到的，首先是 DNA 的结构问题。根据 DNA X-光衍射的研究，Pouling 和 Corey (1953)^[15] 首先提出了它的三维空间结构，很不幸他所根据的 X-光衍射的花样不是很好的。他的模型是三维构成的螺旋，这不但与其他研究（包括细胞与遗传的研究）结果不相符合，而且与以后的 X-光衍射花样不符。同年（1953 年）Watson and Crick^[16] 根据 Fran-

Franklin 和 Gosling^[12](1953)以及 Wilkins^[13]等氏(1953)的較好的 X-光衍射花样才計算出和做出一个合理的去氧核糖核酸模型。这是非常有名的 Watson 和 Crick 的 DNA 模型。在此地应该指出, Franklin 和 Wilkins 等研究了好几种生物的 DNA, 結果发现他們的 X 光衍射花样都是一样的。从精子中也得到同样結果^[13]。根据 Watson 和 Crick 的模型, DNA 分子是由两条 DNA 半分子构成的螺旋, 这二条半分子主干是糖和磷酸构成的, 相距 20Å。不同的 DNA 只是鹼基相互的比例与排列不同。大部分生物的 DNA 所含的鹼主要的差不多只有四种, 即: 腺嘌呤, 鳥便嘌呤, 胞嘧啶, 胸腺嘧啶。两条螺旋的距离为 20Å 是由鹼基 II 键相連的。应该注意的是, 只有腺嘌呤与胸腺嘧啶相連, 其长为 20Å, 鳥便嘌呤与胞核嘧啶相連, 其长亦为 20Å。因此构成 DNA 分子的两条半分子, 化学结构和鹼的排列相同, 但排列順序相反。这模型是在生物学上很有意义的。由这分子結構看, DNA 是一种带有 4 个符号的信息带子, 亲代将这种带子傳給子代。經過翻譯而后形成与亲代相似的个体。我們平常的电报是由两个符号傳給各电报局而后翻譯成与原文相同的文章。在我們現在的情形中, DNA 的四个符号次序不同, 构成各种不同的信息(就是不同的 DNA) 在受精时亲体將他們的資料(例如特性, 外貌等)翻譯成四个符号的信息傳給子代。受精卵的发育, 在这种意义上來講, 是一种由四个符号翻譯成二十几个符号构成的信息(就是說各种蛋白質)所构成的有机体的过程。这就有点象我們打电报, 先用二种符号: 点和划翻譯成成千上百的字而构成有意义的文章一样。

遺傳現象是既保守而又先进的, 就是說既稳定而又易变的。所以遺傳物質也应该具有这种性質。現在我們来看看 DNA 这样的分子結構是不是能解釋这些。所謂遺傳的稳定在分子阶层來講, 就是細胞或生殖細胞增殖的时候增生的 DNA 所具有的四種嘌呤和嘧啶鹼的排列是与原有的 DNA 所具有的完全一样的。从 DNA 分子的結構来看是可以做到的。当 DNA 分子的两个主干分开后进行增殖时, 新生的 DNA 也只能与原来的一样。因为鳥便嘌呤只能与胞嘧啶相联。腺嘌呤只能和胸腺嘧啶相联。不錯, 虽然例如胸腺嘧啶和鳥便嘌呤也可以形成氢键, 可是因为在热力学上来講形成螺旋是最可能的形式。胸腺嘧啶和鳥便嘌呤形成氢键后磷酸与糖的主干因空間不符的关系, 与相邻的主干不大可能形成永久性的結構, 所以 DNA 在平常繁殖的时候大都保持原有符号的次序, 但 DNA 的結構在 DNA 不繁殖的时候, 或在繁殖的时候, 如果鳥便嘌呤和胞嘧啶或腺嘌呤和胸腺嘧啶成对的換了以后, 那末原来符号次序就变了, 也就是信息变了, 产生了突变。我們再深入地看看这个問題。DNA 不繁殖时去掉一个鹼的机会显然多于同时去掉两个鹼的机会。去掉一个鹼的話, 因为排列空間的限制, 只能原来的鹼接到原来的位置, 这样信息是不会变的。而同时去掉二个鹼的时候, 有一半机会是原来的鹼补上去, 因此原来的信息也不会变。可是如果在这空間补上去的不是原来的一对, 那末就会引起原来信息的改变。这些, 非但可以說明 DNA 分子的結構可以說明遺傳是既稳定而又易变的現象, 而且可以說明突变的机会少于保持原状的机会。

DNA 分子是相当大的。DNA 在繁殖时需要分开才行, 但是他們是螺旋的, 在分开时需解旋才行, 这就需要能。細胞是否可以供給这样的能呢? 据 Levinthal 等 (1956)^[14] 的計算, 这是可能的。在某种方式下来解旋所需要的能是細胞所能供給的。更有, 要解旋需要分开氢键, 这需要大量的能。这是不是可能呢? 这对細胞來講也是不成問題的。因为

DNA 分子在分开时显然是逐渐的，非常可能同时也在合成 DNA。在合成过程中也要放出大量能量，细胞可以利用这种能。

这样结构的 DNA 分子在增殖时所需条件是些什么呢？这也是大家所关心的一个问题。对问题的回答显然是这样的。第一要所有的四种核苷酸同时都存在。否则不能增殖。因为如果有任何一种不存在时，就不能连成 DNA 分子的主干。从而就不能形成完整的分子。第二要原来的 DNA 作为样板才行。Kornberg^[20]及其同事等在试管内的实验事实上也说明了这一点。这些学者发现，E. Coli 酶合成 DNA 时非但需要四种三磷酸嘌呤与嘧啶核苷同时存在，而且还需要 DNA 分子存在（当然也需要 Mg^{++} ）。

由上面所讲的事实看来，去氧核糖核酸分子的繁殖是用翻模子的方法（或称样板法）的。但不等同于翻模子。一个 DNA 分子繁殖另一个 DNA 分子是经过二个步骤的。第一，一个原来的 DNA 分子先经解旋成二个半分子（在上面我们已经讲过是逐渐的）。而后第二，每个 DNA 半分子进行翻模子。这种翻模子与一般的翻模子不一样。一般翻模所翻出的东西是与原来的模子不一样的。前者为阳，后者为阴。例如我们要用一个模子翻出一个瓷娃娃，模子是阴的，瓷娃娃是阳的；前者与后者在形态与结构上完全不相同。可是 DNA 半分子翻模出来的东西与模子在结构上完全相同，不过仅仅首尾倒置而已。这是因为 Watson 和 Crick 两氏所提出的 DNA 分子的特殊结构的关系。在一般的翻模中，要产生与模子一样的东西，要经过二道工序，就是说，用瓷娃娃的模子先制成瓷娃娃，然后再由瓷娃娃制成瓷娃娃的模子。DNA 半分子的模子产生新的 DNA 半分子模子只要一道工序。一般翻模子中，亲子两者之间没有物质的承继性。就是说由模子翻出的东西，在物质上没有模子的东西。而一个 DNA 分子繁殖成二个 DNA 分子，新成的两个分子每个分子都含有原来 DNA 分子的物质。这不论从进化观点或个体发育观点，都在分子阶层说明生物的物质承继性。假使这种翻模的说法是对的话，那末在 DNA 增殖时，新合成的 DNA 的一条半分子必须由完全新的核苷酸所形成。旧的 DNA 一半的分子结构没有变动。事实上，目前已有五个工作来证实这一点了。其中三个工作是用细菌作的，一个工作是用蚕豆染色体作的，还有一个是用还阳参 (*crepis*) 作的。在用细菌作的工作中，以 Meselson 和 Stahl (1958)^[21] 用 N^{14} 和 N^{15} DNA 的工作为最好。这两位学者证实 DNA 增殖时，一半 DNA 是含 N^{14} ，另一半是 N^{15} 。用蚕豆作的工作是 Taylor^[22] 等氏 (1957) 用放射自显影做的，发现一半染色体是有放射性的，另一半染色体则没有，可惜他们用了秋水仙素。La Cour 和 Pelo (1958)^[23] 重复了这个实验，所得结果说明情形不是象 Taylor 等所想象的那样简单，两氏发现用秋水仙素与不用秋水仙素的结果不同，用秋水仙素时有的染色体一半有放射性一半无，可是也有全部有放射性的，但虽然如此，这个用蚕豆所作的工作也可以部分地证实了我们上述的想法。用还阳参作的工作也是 Taylor^[24] (1958) 做的，证实了他们用蚕豆所作的工作。

我们已经说过，DNA 是四个符号的遗传信号，现在有没有实验结果证明这一点呢？假如是如此的话，那末任何一个符号的变更，遗传性状就会有所变更，而这些改变应该是直线排列的。Benzor (1957)^[25] 在噬菌体内的工作非常精细。该氏发现一个所谓生理基因内可以有上百的地方产生突变，因此在遗传上来讲就没有所谓不可分的单位了，就是讲，正象电报符号一样，前后都有关系的。该氏也能够证实，这许多产生突变的地方是直

纜排列的，两个最靠近的，用他的方法所能测出的、能产生突变的地方，其间的距离只有几个核苷酸。

去氧核糖核酸与染色体的关系是怎样的？这个问题与遗传的交换有着密切的关系。首先我们遇到的一个问题就是一条染色体是不是就是一个 DNA 分子，假如是的话，在以后核酸信号的研究方面这将是极其幸运的事。因为 DNA 的种类在这种情况下将只有生物单倍染色体的数目，这样就比较容易得到纯的 DNA 来作核酸的次序分析和研究遗传的信号或信息。遗传的交换不过是某些符号的对换，但根据果蝇唾液腺染色体与其他染色体的研究，情况并不是这样乐观的。去氧核糖核酸在染色体中是间断的，不是连续的，这样说来一种生物的 DNA 种类将是上千种以上，将这种 DNA 分开纯化将是生物学上一个极其艰巨的工作。

DNA 既然是间断地存在染色体内，我们现在问核酸的分子在染色体上是怎样排列的就是核酸分子的长轴是与染色体的长轴平行还是垂直的，根据 Cassperson^[26] 用紫外光研究果蝇唾液腺染色体的结果，DNA 分子的长轴，是与染色体分子的长轴多多少少是接近于垂直的，这个结果曾为 Frey Wyssling^[27] 所证实。1957 Taylor 提出一个染色体模型，根据这个模型，染色体的主干是蛋白质构成的，在每条主干上有若干条不同的去氧核糖核酸，Moses (1955)^[28] 用电子显微镜研究减数分裂早期染色体的结果，似乎说明染色体与试管刷很相似，由此看来，以往遗传学家的所谓遗传的基因就相当于 Benzer 的一个生理基因，遗传的交换就以所谓生理基因为单位了。

现在让我们来谈谈我今天要讲的最后一个问题。就是在 DNA 繁殖时核苷酸聚合的问题。我们现在知道，至少在细胞分裂时，细胞是要增殖或用化学名词来讲，要合成 DNA 的，为了要能保持原有的信息，这过程进行的一般条件有二。这个我们在前面已经讲了，就是：(1)要四种核苷酸或其衍生物同时存在和(2)有 DNA 存在，这两个条件，细胞在适当的情况下都是能满足的，现在问题是 DNA 是否仅有原料就能自身繁殖。不久之前 Bendish^[29] 等(1958)发现四种去氧核糖核苷酸的混合溶液平常总是在形成 DNA，不过合成的 DNA 立刻就又水解成核苷酸。但如果用 *Ecteola* 放在核苷酸溶液内摇荡以吸附去色形成的 DNA，就可以得到 DNA，我们知道在一般细胞内都存在着碱性蛋白质，这种蛋白质和核酸的亲合力很强。而且与 *Ecteola* 有些相似的行为，那末这是不是说在细胞内 DNA 的增殖是不需要酶的参与呢？当然这还需要更多的研究才能解决这个问题，不过照我个人的看法，在 DNA 增殖时是需要酶的。原因是：(1) Kornberg^[20] 已经在细菌中分离出与 DNA 合成有关的酶，可见细胞内是有这种酶的。第二，既然 DNA 显然与遗传功能有关，DNA 也就显然是一种信息的贮藏器了，那末一种生物或生物个体所含的 DNA 内部核酸的排列次序应该是特定的。因此很难想象在一个随机相遇的四种核苷酸混合体溶液中能形成核酸的排列次序特定的 DNA。

本来我还想讲一些遗传信息翻译的问题，现在没有时间了，等以后有机会时再谈吧。就我们以上所讲的而论，现在的生物问题已经到了一个新的阶层(分子阶层)。这并不是新的问题，而是生物学工作者们始终在探讨的结构与功能问题的延伸。我们今天所谈的，虽然说大部分是关于遗传功能的，但严格说，我们所谈的并不完全是遗传的问题，这是可以理解的。正如我们在本文开始时说的那样，分子生物学是很多科学总汇集的地方。近

年来国外在这方面和其他生物部門的工作虽都才开始,有許多問題都还没有肯定的結論,但它們的发展則是千里的。我們應該在党的领导下加倍努力工作:

参 考 文 献

- [1] Lewis P. A. & Bass, L. W. 1931. Nucleic Acid The Chemical Catalog Co., N. Y.
- [2] McCarty, M. & Avery, T. 1946. J. Exptl. Med. 83:89.
- [3] Bergoff, E. 1947. Fed. Proc. U. S. A. 10:654.
- [4] Sze, L. C. 1953. J. Exptl. Zoology 122:577.
- [5] Sze, L. C. 1958. Science Record New Ser. 2:225.
科学记录 新刊 二卷七期 225頁。
- [6] Hender, A & Emmons, C. W. 1941. Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol. 9:179
- [7] Stadler, L. J. & Uber, F. M., 1942 Genetics 27:84
- [8] Boivin, T., Vendrely, R. & Vendrely, C. 1948. Compt. rend. 226:106L.
- [9] Mirsky, A. E. & Ris, H. 1949. Nature 163:666.
- [10] Swift, H. H. 1950. Physiol. Zool. 23:169.
- [11] Pasteel J. & Lison, L., 1950. Compt, Rend J. Acad. Sci. Paris, 230:780.
- [12] Hershey, A. D. & Chase, M. 1952. J. Gen. Physiol. 36:39.
- [13] Girer, A. & Schramm, G. 1956. Nature 177:702.
- [14] Benoit, J. Le Roy, P., Vendrely, C., and Vendrely, R., 1957 Comptes rendus 244:2320
1957 Presse med., 65:1623.
- [15] Pauling, L. and Corey, R. B. 1953. Nature 171:346. 1953. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. A. 39:84.
- [16] Watson, J. D. & Crick, T. H. C. 1953. Nature 171:737.
- [17] Franklin, R. E. & Gosling, R. G. 1953. Nature 171:740. 1953. Nature 172:156. 1953. Acta Cryst. 6:673.
1953. Acta Cryst. 6:673.
- [18] Wilkins, M. H. F. and Randall, J. T., 1953. Biochim. Biophys. Acta. 10:102. Wilkins, M. H. F., Stokes, A. R. and Wilson H. R. 1953. Nature 171:738.
- [19] Leviathal, C. & Crana, H. R., 1950. Proc. Nat. Acad. Sci. 42:436-433.
- [20] Kernberg, A., 1957. The chemical basis of heredity. P. 579.
- [21] McClellon, M. & Stahl, F. W. 1958. Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A. 44:671.
- [22] Taylor, J. H. 1957. Amer. Naturalist 91:209.
- [23] La Cour, L. F. & Pele, S. R. 1958 Nature 182:506.
- [24] Taylor, J. H. 1955. The Cell Research 15:305.
- [25] Beiser, S. 1957. The Chemical Basis of Heridity. P. 70.
- [26] Clavessperger, T. 1940. Chromosoma 1:562.
- [27] Frey-Wyssling, A. 1943. Chromosoma 2:437.
- [28] Moses, M. J. 1956. J. Biophys. Biochem. Cytol., 2:215. 2:215.
- [29] Bendich, Rosenkrand & Beiser, 1958.
1958年在紐約召开第四屆生化會議上的報告。