

奥斯瓦德·西奥多·艾弗里

高翼之

(东南大学医学院, 南京 210009, gaoyizhi@public1.ppt.js.sn)

(Southeast University, School of Medicine, Nanjing 210009, CHINA)

1877年10月21日, 奥斯瓦德·西奥多·艾弗里(O. T. Avery)出生于加拿大的哈里法克斯市, 1904年毕业于美国哥伦比亚大学内科和外科学院并获医学博士学位, 1913年到洛克菲勒研究所从事医学研究工作, 1918年由加拿大籍转为美国籍。他于1941年被选为美国细菌学会主席, 曾任美国免疫学家协会主席、美国病理学家和细菌学家协会主席。他是美国科学院院士和英国皇家学会会员。美国纽约大学、芝加哥大学等都曾授予他荣誉学位。

艾弗里最为人称道的贡献是在遗传学方面。1944年, 他与他的同事麦克劳德(MacLeod)和麦卡蒂(McCarty)提供了DNA是遗传物质的第一个直接实验证据, 从而导致1953年沃森-克里克提出DNA双螺旋结构模型, 由此诞生了分子遗传学, 开创了生命科学的新纪元。

自从1916年布里吉斯(Bridges)用极其严密的实验证明基因是位于染色体上的物质实体以后, 许多生物学家都想进一步解决基因的物质本性问题。尽管富尔根(Feulgen)于1924年已经证明DNA是染色体的一个主要组分, 然而, 由于20世纪20年代分析化学精确程度的限制, 使当时的核酸化学权威莱文(Levene)错误地认为DNA分子中含A、G、C、T这4种不同核苷的4种核苷酸是等量的, 进而又错误地提出DNA分子结构的“四核苷酸假说”, 即DNA分子是由这4种核苷酸相互连接构成的一个“四核苷酸”; 即使后来已查明DNA是很大的分子, “四核苷酸假说”却直到20世纪40年代仍被普遍接受, 只不过修正为DNA是由这样的“四核苷酸”为单元再聚合而成的大分子。很难设想这样一种单调重复的分子结构如何体现基因的极大多样性。因此, 人们的注意力很自然地集中于染色体的另一个主要组分蛋白质。蛋白质由20种氨基酸组成, 氨基酸的数目及其排列顺序可以有极大的多样性。可是, 作为基因的物质还必须能自我复制; 人们又无法设想出蛋白质自我复制的机制。这是当时遗传学的一大困惑。

1928年, 英国细菌学家格里菲斯(Griffith)报告了他用肺炎双球菌感染小鼠的实验结果。肺炎双球菌主要有两种品系: 一种在细菌细胞外包裹有多糖荚膜, 荚膜能保护细菌免受宿主正常防御体系的杀灭, 因而在感染后能导致人类罹患肺炎, 对小鼠则能使其罹患败血症而死亡。荚膜的存在也使细菌在培养基上形成光滑的菌落, 所以被称为光滑型或S



奥斯瓦德·西奥多·艾弗里

(Oswald Theodore Avery, 1877~1955年)

型。S型的肺炎双球菌又有许多种血清型, 分别被称为S I、S II、S III、……等, 其物质基础是构成荚膜的多糖的差异。另一种在细菌细胞外没有多糖荚膜, 不能保护细菌免受宿主正常防御体系的杀灭, 因而不致病的。它们在培养基上形成粗糙的菌落, 所以被称为粗糙型或R型。R型是由于S型的肺炎双球菌发生突变而丧失了合成荚膜的能力, 发生这种突变的基因现在也已查清了。不同血清型的S型肺炎双球菌都能突变成R型, 它们又都能发生回复突变形成相应的S I、S II、S III、……等。格里菲斯的实验是从S II型细菌中分离得到突变的R型, 将这些活的R型细菌与高温杀死的S III型细菌混和并注射到小鼠体内, 结果小鼠竟罹患败血症而死亡, 并且从其心血中分离到活的S III型肺炎双球菌。

这一结果可以有3种解释: (1) S III型肺炎双球菌也许并没有完全被高温杀死。这一解释很快被否定, 因为单独注射高温杀死的S III型细菌并不能使小鼠患败血症而死亡。(2) R型细菌发生了回复突变。这一解释也不能成立, 因为所使用的R型细菌是来自S II型细菌的突变, 如发生回复突

变,从死鼠心血中理应分离到活的 S II 型而非 S III 型肺炎双球菌。(3)R 型细菌从高温杀死的 S III 型细菌中获得了某种物质,导致类型转化,具备了合成 S III 型多糖荚膜的能力。格里菲斯选择了这种解释。1931 年发现高温杀死的 S III 型细菌能导致体外培养的 R 型细菌发生同样的转化,1933 年又发现 S III 型细菌的无细胞提取物也能转化体外培养的 R 型细菌,进一步肯定了细菌的转化。导致细菌转化的物质被称为转化因子。1941 年,格里菲斯在一次希特勒发动的伦敦大轰炸中因实验室中弹而不幸身亡。

艾弗里等进一步对转化因子进行研究,其方法是将含有转化因子的 S III 型肺炎双球菌无细胞提取物中的各组分分别进行鉴定。他们开始也以为转化因子最可能是某种蛋白质,但用蛋白酶将各种蛋白质从提取物中除去后却发现其剩余物质仍保持着转化能力。提取物中的类脂、多糖、RNA 等组分在随后的实验中也都被排除。然而,只要提取物中还有 DNA,并且只需极低剂量,就能转化体外培养的 R 型细菌。转化后形成的 S III 型肺炎双球菌其无细胞提取物中的 DNA 也能转化体外培养的 R 型细菌。他们因此得出结论:转化因子是 DNA。

艾弗里等 1944 年的报告使人们感到非常意外,因为,转化因子意味着决定遗传性状的物质,由于“四核苷酸假说”的统治,人们无法接受 DNA 是遗传物质这个事实。怀疑主要集中在两个方面:(1)不少人认为,DNA 并非遗传物质,而只是荚膜形成的生理过程中发挥作用的一种物质。然而,随后的实验证明,一些与荚膜形成无关的性状也会因 DNA 而导致转化。例如,1949 年证明从青霉素抗性的 S 型肺炎双球菌中提取的 DNA 能使从青霉素敏感性的 S 型肺炎双球菌突变而成的 R 型细菌转化为青霉素抗性 S 型细菌;用链霉素抗性和敏感性肺炎双球菌做转化实验也得到类似的结果。这说明,用于这些实验的 S 型肺炎双球菌其 DNA 不但带有形成荚膜所需的遗传信息,而且还带有形成青霉素抗性和链霉素抗性所需的遗传信息。(2)更多的人则认为在艾弗里等所得的转化因子 DNA 中仍混杂有少量的蛋白质,而正是这少量的蛋白质才是实际起转化作用的物质。事实上,到 1949 年,转化实验已将作为转化因子的 DNA 纯化到所含蛋白质不高于 0.02% 的程度,此时的转化效率不但不减,反而增高。尽管在今天看来,艾弗里等的一系列实验及其得出的结论都很有说服力,但在 20 世纪 40 年代,由于“四核苷酸假说”的影响,相信 DNA 是遗传物质的人是极少极少的。

在这极少数人中,有几位在以后取得了划时代的成就,他们都直接得益于艾弗里等的研究工作。

奥地利出生的美国生物化学家查格夫(Chargaff)推断,如果 DNA 真是遗传物质,那么,不同物种的 DNA 其分子组成

应该是不同的。他采用纸层析、紫外分光光度计测定、离子交换层析等分析技术对各种来源的 DNA 分子进行精确测定,结果发现,同一物种不同器官的 DNA 其分子组成是相同的,不同物种之间则有很大不同;更重要的是,DNA 分子中 4 种核苷酸的数量并不相等,但是 A 总等于 T,G 总等于 C,这被称为查格夫法则。他的论文在 1952 年发表,从而推翻了“四核苷酸假说”。

在英国伦敦国王学院工作的威尔金斯(Wilkins)在艾弗里等的论文启发下,从 1946 年起用 X 射线衍射法研究 DNA 的结构。他在意大利那不勒斯的一次演讲促使听众中一位正在丹麦做博士后研究的美国青年沃森(Watson)决定转向 DNA 的研究。沃森是著名的“噬菌体小组”的成员。该小组以富有革新精神著称,重视艾弗里等的工作,因而支持沃森改变研究方向的决定。沃森于 1951 年秋如愿以偿转到英国剑桥卡文迪什实验室,第一天就同正在那里攻读博士学位的克里克(Crick)谈得很投机。克里克也是极少数几个重视艾弗里等工作的人,认为 DNA 能提供解开生命之谜的钥匙。沃森和克里克立即合作研究 DNA 的分子结构。1952 年,噬菌体小组的另一成员赫尔希(Hershey)与蔡斯(Chase)合作,发表了他们用放射性同位素研究噬菌体对细菌感染的研究结果,有力地证明遗传物质是 DNA 而不是蛋白质。这更加坚定了沃森和克里克的信心。1953 年初,威尔金斯向沃森和克里克出示他的同事富兰克林(Franklin)刚刚获得的一张精美的 DNA 分子 X 射线衍射照片,直接导致了沃森-克里克 DNA 双螺旋结构模型的建立,完成了这一世纪伟业。沃森、克里克和威尔金斯同获 1962 年的诺贝尔生理学或医学奖。

在 1952 年赫尔希和蔡斯的论文发表后,就有人提名艾弗里应获诺贝尔奖,但诺贝尔奖评选委员会却认为“最好等到 DNA 的转化机理更多地为人们所了解的时候再说”。艾弗里于 1955 年 2 月 20 日以 78 岁高龄去世。评选委员会不得不承认:“艾弗里于 1944 年关于 DNA 携带信息的发现是遗传学领域中一项最重要的成就,他没能得到诺贝尔奖是很遗憾的。”

参考文献(References):

- [1] Griffith F. The significance of pneumococcal types. J Hyg 1928, 27: 113~159.
- [2] Avery OT, MacLeod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus. J Exp Med 1944, 79: 137~158.