

第三章 覆盆之冤的 Avery

对于有一丁点生命科学常识的人来说，脱氧核糖核酸（DNA）是生物遗传信息的载体，这似乎根本没有问题。然而就在七十多年前的 1944 年，当 67 岁的 Oswald T. Avery（1877~1955）及其同事发表这一理论时，却引起了遗传学界的极大惊讶和怀疑。直到 50 年代中期，这一理论才为广大生命科学工作者普遍接受。然而，年迈的 Avery 没能等到这一天便溘然长逝，从而失去了荣获诺贝尔奖的机会。这实在是 20 世纪科学史上的一大憾事和悲剧。

发现 DNA 的遗传功能，始于 1928 年英国细菌学家 Frederick Griffith（1879-1941）所做的肺炎双球菌（pneumococcus）感染小鼠的实验。肺炎双球菌菌株基本上可以分为 2 种类型或品系（strain）。一种是有毒的光滑类型，简称为 S 型（smooth）。一种是无毒的粗糙类型，简称为 R 型（rough）。S 型的细菌细胞外包裹着多糖荚膜，其作用是保护细菌免受被感染的动物的正常免疫防御的灭杀，从而导致人或小鼠致病（对人，它能导致肺炎；对小鼠，则导致败血症）。但在加热到致死程度之后，S 型细菌便失去致病能力。由于荚膜多糖的血清学特性不同，化学结构各异，S 型又可分为许多不同的亚型：SⅠ、SⅡ、SⅢ等；R 型细菌细胞没有合成荚膜的能力，因而无法使人或小鼠致病。R 型不能合成荚膜的原因在于一个控制 UDPG-脱氢酶的基因发生了突变，R、S 两型可以相互转化（transformation）。

1928 年，Griffith 将肺炎球菌 SⅡ 在特殊条件下进行离体培养，从中分离出 R 型。当他把这种少量的 R 型活细菌和大量已被杀死的 SⅢ菌株混合注射到小鼠体内之后，出乎意外地发现小鼠却被杀死了。剖检发现，在小鼠的心血中有 SⅢ菌株。

上述实验结果可以有 3 种解释：①SⅢ细菌可能并未被完全杀死。但这种解释不能成立，因为单独注射经过处理的 SⅢ时，并不能致死小鼠；②R 型已转

变为 S 型。这一点也不能成立，因为剖检发现的是 SⅢ不是 SⅡ，R 型从 SⅡ突变而来，理应转化为 SⅡ；③R 型从杀死的 SⅢ获得某种物质，导致菌株的类型发生转化，从而恢复了原先因基因突变而丧失的合成荚膜的能力。Griffith 肯定了第 3 种解释。这就是最早发现的转化现象。

三年之后，学者者们发现，在有加热杀死的 S 型细菌存在的条件下，体外培养 R 型细菌的培养物，也可以产生这种转化作用。此后不到 2 年，又发现 S 型细菌的无细胞抽提物加到生长中的 R 型培养物上，也能产生 R 向 S 的转化（R→S）。

于是，学者者们提出，加热杀死的 S 型细菌培养物或其无细胞抽提物中，一定存在着某种导致细菌类型发生转化的物质，暂时称之为“转化因子”（transforming principle）。

1944 年，在纽约洛克菲勒研究所，Avery 等为了弄清转化因子的化学本质，开始对含有 R→S 转化因子的 SⅢ型细菌的无细胞抽提物进行分馏、纯化研究。他们根据染色体物质的绝大部分是蛋白质的事实，曾一度推断蛋白质很可能就是“转化因子”。然而，当他们使用一系列的化学法和酶催化法，把各种蛋白质、类脂、多糖和核酸从抽提物中剔除之后，却发现抽提物的剩余物质仍然保持将 R 型转化为 S 型的能力。于是，研究小组成员对自己的推理产生了动摇。最后，进一步纯化了抽提物之后，他们发现，即使把取自 SⅢ细胞抽提物的纯化 DNA，以低至 6 亿分之一的剂量加到 1 个 R 型细胞的培养物中，仍然具有使 R→SⅢ（罗马数字！）的转化能力。他们还发现，从一个本身由 R 型转化产生的 S 型细菌的培养物中提取的 DNA 也能使 R→S。于是，他们得出结论：“转化因子”应该是 DNA。Avery 等的试验和结论是对 DNA 认识史上的一次重大突破，彻底改变了 DNA 在生物体内无足轻重的传统观念。

然而，Avery 等于 1944 年所做的先进实验和结论，不仅没有使科学界立即接受 DNA 是遗传物质这一正确观念，反而引起了许多学者的极大惊讶和怀疑。当时主要有两派代表性的否定意见。第一种认为，即使活性转化因子就是 DNA，

也可能只是通过对荚膜的形成有直接的化学效应而发生的作用，而非由于它是遗传信息的载体而起的作用；第二种否定意见则根本不承认 DNA 是遗传物质，认为不论纯化的 DNA 从数据上看是如何的纯净，仍然可能藏留着一丝有沾污性的蛋白质残余，说不定这才是有活性的转化因子。

科学界的质疑和否定不但没有能动摇 Avery 等继续探索的坚定信心，反而增强了他们的信念，为进一步明确、探索而奋斗。特别是他们在 1949 年所进行的实验，给了第一种怀疑论者以致命一击。

他们从粗糙型（即 R 突变型）菌株中分离出一种新的更加粗糙、更加不规则的突变型 ER，并且发现从 R 细菌细胞中提取出来的 DNA 可以完成 ER 向 R 的转化。这样，就证实了在以往实验中作为受体的 R 菌株本身还带有一种转化因子。这种转化因子能把 R 菌株仍然还具有的一点点残余的合成荚膜的能力转授给那个荚膜缺陷更甚的 ER 菌株。不仅如此，Avery 等还发现，将从 S 菌（作为供体）提取的 DNA 加到 ER 菌（作为受体）中，也能实现 ER 向 R 的转化。如果把这种第一轮 R 转化物抽取一些加以培养，然后再加进 S 供体的 DNA，便会出现 R 向 S 的转化。这些发现使得那些曾抱有“DNA 仅仅是在多糖荚膜合成中作为一种外源化学介质进行干扰而导致转化作用”理念的学者无言以对，只得认输。

在同一年内，Avery 等的其他实验研究还表明，肺炎球菌的 DNA 不但带有为荚膜形成所需要的信息，而且还带有对青霉素产生抗性的细胞结构的形成所需要的信息。荚膜的形成和对青霉素的抗性似乎是由不同的 DNA 分子控制着。当这些实验结果在权威的学术期刊《PNAS》上发表之后，各种认为 DNA 的转化作用是生理性而非遗传性的奇谈怪论便消失无踪。

针对第二种否定意见，Avery 等于 1946 年用蛋白水解酶、核糖核酸酶和 DNA 酶分别处理肺炎球菌的细胞抽提物。结果显示，前 2 种酶根本不影响抽提物的生物学效能，然而只消碰一碰后者，抽提物的转化活性便立即被完全破坏。这一结果进一步证实了 DNA 作为遗传信息载体的功能。Avery 等继续对转化因子

进行了化学提纯，至 1949 年时，已经能把附着在活性 DNA 上的蛋白质含量降低到 0.02%。

尽管如此，在 1949 年，上述实验结果仍然没能说服怀疑论者相信 DNA 就是遗传变化的原因所在。甚至到了 1950 年，有人仍对 Avery 等的转化因子实验结论抱怀疑态度，认为“很可能就是 DNA 而非其他物质起转化活性作用，但还没有得到证实。在活性因子的纯化过程中，越来越多的附着在 DNA 上的蛋白质是被去掉了，但很难消除这样的可能性，即可能还有微量的蛋白质附着在 DNA 上，虽然无法通过所采用的各种检验法把这些蛋白质检测出来。因此，对 DNA 本身是否就是转化介质，还不能确定”。

随着对 DNA 化学本质的解析，特别是 1952 年 Alfred Hershey (1908-1997) 和 Martha Chase (1927-2003) 通过著名的“Hershey-Chase 实验”证实了噬菌体 DNA 可携带母体病毒的遗传信息到后代中去之后，科学界才终于接受了 DNA 是遗传信息载体的理论。一位美国分子遗传学工作者曾写道：“这项理论到 1950 年后好像突然出现在空中似的，到了 1952 年已被许多分子遗传学家奉为金科玉律”。

科学界对 Avery 等人的理论的怀疑，也反映到诺贝尔奖评选委员会中。当 Avery 等提出自己的科学理论之后，曾有学者数次提名 Avery 应获这种最高奖励。但鉴于科学界对其理论仍抱有怀疑，诺贝尔奖评选委员会认为推迟发奖更为合适。可是，当对他的成就的争议平息、诺贝尔奖评选委员会准备授奖之时，78 岁的 Avery 已经撒手人寰。诺贝尔奖评选委员会只好惋惜地承认：“Avery 于 1944 年关于 DNA 携带遗传信息的发现代表了遗传学领域中一个最重要的成就，他没能得到诺贝尔奖金是非常令人遗憾的”。

Avery 等人的科学发现为什么迟迟得不到科学界的承认呢？这当然不是由于他们的学术地位低下所致，因为 Avery 那时已经是细菌学界的一名元老级人物，他是美国科学院院士、英国皇家学会外籍院士，1941 年曾当选为美国细菌学会的主席，后来又先后担任过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；也不是由于出版机构的压抑，因为 Avery 等人的论文于 1944 年及时发表于著名的《Journal of Experimental Medicine》杂志上；也不是由于他们的研究超越了时代或离开了研究的主流趋势，因为当时有许多学者都在研究 Griffith 所发现的新现象。显然，Avery 的“蒙难”主要由于认识论方面的一些原因造成的。

首先，传统观念的束缚。毋庸置疑，人们早就怀疑过 DNA 在遗传过程中是否有一定的功能，特别是自从 Robert Feulgen (1884-1955) 于 1924 年便证实 DNA 是染色体的一种主要组分之后。但是，由于科学研究发展的特定历史进程，人们更热衷于蛋白质的研究，对蛋白质的重要性和分子结构的认识相对比较深入和更为充分，而针对 DNA 分子的研究则远远不够，因而人们也就很难设想 DNA 是遗传信息的载体。在相当长的一段时间内，DNA 不像蛋白质那样引人注目。这除了 DNA 不像蛋白质（特别是酶）那样到处存在，且到处都有活跃作用之外，重要的一点还在于 DNA 的结构似乎没有蛋白质那样变化多端，具有多样性。因为同一生物体中的异源蛋白质之间，或不同生物体中的同源蛋白质之间，在结构的特异性上存在着极大的差异。直到 20 世纪 30 年代后期，科学界还普遍坚持核酸化学权威 Phoebus Levene (1869-1940) 在 1910 年提出的“DNA 结构的四核苷酸假说 (tetranucleotide hypothesis)”，认为 DNA 只不过是一种含有腺苷酸、鸟苷酸、胸腺苷酸和胞苷酸 4 种残基各一个的四核苷酸而已。到了 20 世纪 40 年代早期，尽管人类已经认识到 DNA 的相对分子质量实际上要比四核苷酸理论所要求的大得多，但仍然普遍地相信四核苷乃是较大的 DN 聚合体的基本重复单元，其中 4 个嘌呤和嘧啶碱基都依次按规定的顺序而被重复排列着。DNA 被看成如同淀粉等聚合物一样的一种单调、均匀的大分子。在这种情形下，对于 DNA 在各种染色体中的普遍存在，人们一般都纯粹是从生理和结构上予以解释，而把基因的信息作用往往归因于染色体里的蛋白质。因此，当 Avery 等将其研究成果公布于世时，许多科学家便不免投以怀疑的目光。事实上，Avery 等本身也没有完全摆脱传统观念的束缚。在论文中，他们只愿意说 DNA

或许是“转化因子的基本单位”。显然，他们不愿意将其发现推广为一般结论，并且特别提出，“当然，被描述物质的生物学活性可能并非核酸的内在特性，而是由于吸收在核酸中的少量其他物质，或是与核酸紧密结合着、以至无法检测到的物质”。Avery 及其合作者的这种措词，被有的科学史家称为是“几乎神经过敏地回避了 DNA 是基因、基因只不过是 DNA”这个重要主张。因此，Avery 等在提出他们的理论时，是极其谨慎的。诚如论文中写道：“如果这项关于转化因子本性的研究结果获得证实的话，那么核酸就必然被认为具有生物学的特异性，它们的化学基础尚有待于确定”。

第二，错误地总结经验造成的因噎废食。就在 Avery 等做出上述结论的 20 年之间，著名生物学家、1915 年诺贝尔化学奖获得者 Richard Willstatter (1872-1942) 在实验研究中，由于采用的酶溶液太过稀释之故，以至用通常的化学检测法显示不出其蛋白质含量，但仍存在催化活性，于是便做出了酶不是蛋白质的错误结论，宣称已经制成了不含蛋白质的酶的制备物。由于这种结论出自权威之口，人们信以为真，结果使得对酶分子的科学研究推迟长达 10 年之久。当时，科学界对这种前车之鉴仍心存余悸，因而当 Avery 等公布其研究结论之后，害怕再次“误入歧途”的科学界便不敢盲然轻易维这位权威而是从，迟迟不予认可。播种这一悲剧苦果的显然是已故的大权威 Willstatter，但蒙受苦果之害的却是在世的权威 Avery。

Avery 等人及其科学发现的不幸遭遇，向科学界提出了许多值得深思的问题。首先，作为一名科学工作者，人们应当努力克服思想上的保守性和片面性，做到不为流行观念所束缚，努力去揭示未曾为大多数人所涉猎的新领域，做到正确总结经验教训，而不能因噎废食。其次，科研管理者们不仅应对那些成果在短期内就得到证实的发现者给予快速奖励，而且也应该对那些其成果需要很长时间才能得到证实的卓越发现者（特别是其中的高龄科学家）给予及时认可。试想，如果诺贝尔奖金评选委员会当初不是坚持“最好等到 DNA 的转化机制更多地为人们所了解的时候再说”的优柔寡断态度，怎么可能造成 Avery 的

悲剧结局而追悔莫及呢？！

参考文献

1. 高翼之. 奥斯瓦德·西奥多·艾弗里. 遗传. 2006; 28(2):iii-iv.
2. Cobb M. A speculative history of DNA: What if Oswald Avery had died in 1934? PLoS Biol. 2016; 14(12):e2001197.
2. Reichard P. Oswald T. Avery and the Nobel Prize in Medicine. J Biol Chem. 2002; 277(16): 13355-13362.

(张咸宁)