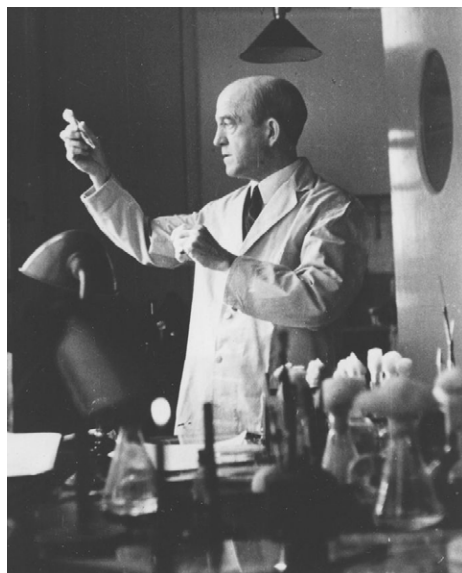


诺贝尔奖的遗憾： 艾弗里和肺炎球菌 的转化实验

撰文 吴志强（芜湖市第十二中学）



奥斯瓦德·西奥多·艾弗里 (Oswald Theodore Avery) 是著名的分子生物学家、卓越的细菌学家和免疫化学的先驱。他及他的团队长期致力于肺炎球菌的转化现象研究，无数次的实验终于证实了DNA是引起转化现象的物质。艾弗里的转化实验结论对“四核苷酸假说”提出了强有力的质疑。更重要的是，他让更多人重新审视DNA作为遗传物质的可能，揭开了20世纪生物学革命的序幕。由于当时复杂的历史背景，艾弗里的转化实验结论公布后引起的反响是耐人寻味的，至今仍能引发人们的思考。

艾弗里的生平简介

1877年10月21日，艾弗里生于加拿大新斯科舍省哈利法克斯。10岁那年，艾弗里跟随父母移居美国纽约。中学毕业后，艾弗里进入科尔盖特大学，主修人文科学，同时选修部分自然科学课程。1900年，大学毕业后的艾弗里进入哥伦比亚大学医学院学习，那是当时美国最负盛名的医学院。4年后，艾弗里获得医学博士学位，随后成为临床外科医师。1907年，艾弗里进入布鲁克林

的霍格兰实验室工作。就是在这里，艾弗里教授课程的同时，学习细菌的生物化学知识和实验技能，这让艾弗里对致病菌的生理化学产生了浓厚兴趣。6年后，艾弗里带着自己的科研兴趣，前往洛克菲勒研究所医学院从事肺炎相关的研究工作。这一去就是35年，在这里工作直到科研生涯结束，艾弗里及其团队一起对肺炎球菌的研究投入了大量的精力。1948年，他离开纽约，迁居田纳西州的纳什维尔。1955年2月20日，艾弗里因患肝癌去世。

艾弗里在科研上的努力和付出，得到了大家的认可，并获得许多荣誉。他先后荣获美国医师学院约夫菲利普纪念奖章、美国国家科学院院士、德国法兰克福大学保罗艾利奇金质奖章、美国细菌学家协会会长、伦敦皇家学会科普利奖章、美国内科医师协会科伯奖章、美国公共卫生协会拉斯克奖、瑞典医学会巴斯德金质奖章。

肺炎球菌的转化实验

1923年，弗雷德里克·格里菲斯 (Frederick Griffith) 证实肺炎球菌粗糙

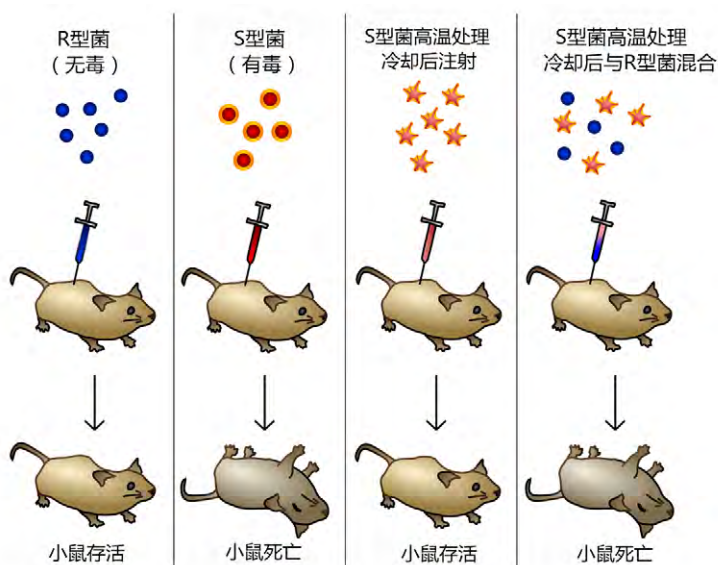
品系（R品系）是无毒性的，光滑品系（S品系）有毒性，且均存在一系列类型（I、II、III、IV等）。格里菲斯实验发现这两种品系的肺炎球菌能够在生物体内和实验室条件下实现相互转变。1928年，格里菲斯同时给小鼠注射两种不同的肺炎球菌，分别是少量的有活性的R品系II型菌和大量的热处理灭活后的S品系III型菌。一段时间后，实验结果令人惊讶，大部分的小鼠死亡，并且在死亡小鼠的心脏血液中分离出具有活性和致病性的S品系菌。更令人奇怪是，新出现的S品系菌是III型的。格里菲斯将这些菌进行连续几代的培养，后代一直保持III型菌。在大量的重复实验后，格里菲斯公布了这一发现，这引起了当时人们的众多猜测和质疑。

一开始，艾弗里对格里菲斯的实验结果也持有质疑态度，他认为这种结果可能是因为实验控制方面存在问题。但很快，艾弗里实验室中的迈克尔·道森（Michael Dawson）等人证实了格里菲斯实验结果的科学性。道森一改格里菲斯的体内转化，开创了一种体外实现转化的实验方法。在道森离开艾弗里的实验室后，阿洛维（James Lionel Alloway）继续着手这方面的研究工作。他将S品系细菌破碎，获取无细胞提取液。将提取液加入R品系细菌的培养基后，转化发生了。阿洛维认为在这种无细胞提取液中应该存在一种“转化因子”的物质，引起肺炎球菌间的转化。艾弗里认识到，这不仅在细菌学和遗传学，在普通生物学和医学上也有深远意义。

直到1940年，艾弗里及其团队再次开始转化因子的鉴定研究。他们的初步目标是改进转化活性物质的制备、纯化以及它的活性的定量测定。在开始阶段，艾弗里的实验经常失败。转化试验的重复性差，但是他认识到这项工作的重要意义，并以坚韧不拔的精神去完成它。艾弗里等人将S品系

突变得到的R品系肺炎球菌培养了30多代，向其中加入高纯度的S品系III型DNA，在第二代得到了S品系III型的菌，菌落大且生长状况良好。将这些新产生的菌继续培养数代后，其遗传特性仍保持稳定。掌握了转化的实验技术后，艾弗里开始全神贯注解决转化现象是否单独由DNA引起。艾弗里等人对转化因子进行化学分析。他们发现用蛋白酶和脂酶处理无细胞提取物均不能使转化因子失去活性，由此认为转化因子不是蛋白质或者脂类。而且，它也不可能是类似荚膜多糖的糖类，因为糖类不能用酒精来沉淀而转化因子却可以。艾弗里由此认为转化活性物质一定富含核酸。当他们用RNA酶去处理转化活性物质时，仍然不能使其失去转化活性，而用那些降解DNA的酶却可以将转化因子的活性完全破坏。他们测定发现纯化样品与DNA有彼此相当的高分子量，并且对二苯胺反应（检测DNA的化学反应）很灵敏。

最终，艾弗里等人找到答案，并向世人宣布了他们多年来的研究结论：在肺炎球菌内部引起其发生转化的物质是DNA。虽



肺炎球菌的转化实验



赫尔希（右）和蔡斯（左）

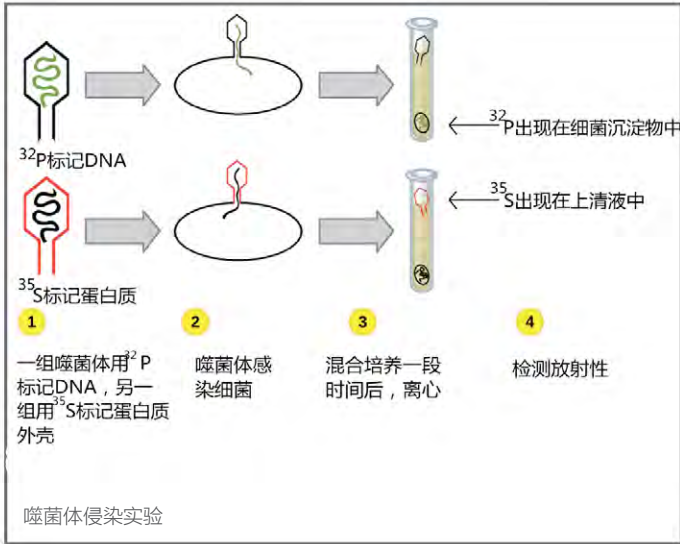
然他们的发现具有革命性，提出实验结论非常谨慎，并给予实验结果几种可能的解释，但还是受到广泛的质疑和批评。大多数的生化和遗传学家仍然相信遗传物质是蛋白质而非核酸。直到1952年，艾尔弗雷德·赫尔希（Alfred Hershey）和玛莎·蔡斯（Martha Chase）用同位素标记的T₂噬菌体侵染实验结果公布于世，人们才最终承认DNA是遗传物质。

艾弗里转化实验与噬菌体侵染实验

颇有意思的是，赫尔希和蔡斯所在的噬菌体小组也是艾弗里转化实验结论的质疑者。噬菌体小组的侵染实验最初是为了证明DNA不是遗传物质，谁曾想，最终却得到了与艾弗里实验结果一致的结论。赫尔希和蔡斯用放射性同位素³²P和³⁵S分别标记大肠杆菌T₂噬菌体的DNA和蛋白质，让T₂噬菌体去侵染大肠杆菌，而后进行放射性检测，发现子代噬菌体都不含³⁵S，却有约小部分的子代噬菌体中出现了³²P，由此证明遗传物质是DNA而非蛋白质，为遗传物质的化学本质之争画上了句号。

虽然，噬菌体侵染实验采用了同位素示踪技术，较为直观地演示了遗传信息的传递过程，但在分析论证上还是有明显的漏洞。根据实验数据，大约30%的子代噬菌体的DNA中出现³²P，那么剩下的子代噬菌体为何没有出现？同样，只有大约30%的³⁵S留在了大肠杆菌外表面，剩下的³⁵S不知去向。他们的实验还有一个致命的问题，约有10%的噬菌体蛋白质不含S，因而无法被³⁵S标记，如何证明这些蛋白质没有发挥遗传物质的作用呢？照此分析，噬菌体实验存在的疑点似乎不比艾弗里实验那不足1%的蛋白杂质小，何况艾弗里后来又改进了纯化方法，将杂质含量降低到不足万分之二，大大增强了结论的说服力。

综上，艾弗里实验与噬菌体实验一般被认为是递进关系，即噬菌体实验比艾弗里实验更进一步确证了DNA是遗传物质。噬菌体实验只是用一种新方法重新论证了艾弗里实验的结论，在思想上是源于艾弗里实验的。艾弗里实验受到的是广泛而激烈的批评，噬菌体实验却受到热烈的欢迎和拥护。试想两者结果公布的时间互换，会



不会使结果也相应互换？我想这是极有可能的。

艾弗里是诺贝尔奖的一大世纪遗憾

科学史上，有不少重大科学成就被埋没的例子，但是这大多是因为发现者的名声不大，而被世人忽略。而艾弗里当时已是具有相当地位的知名学者，当时的科学界为什么如此地缺乏鉴赏力而让他与诺贝尔奖无缘？

首先，艾弗里的研究发现，正值第二次世界大战的关键时刻，战争阻碍了国际学术交流。许多生物学家无法看到艾弗里的实验结果，使得很多人无法领会到其发现蕴含的深刻意义。在艾弗里去世以后，科学界才逐渐认识到他实验的存在，他的论文也因此被流传和引用了很多次，并被广泛认为意义重大。

其次，在艾弗里实验研究的那个年代，人们对DNA的研究远不如蛋白质深入，而且对于DNA的分子本性的观点使得大家难以相信DNA可能是遗传信息的一个载体。这样看来，当艾弗里将他的研究结论以极其谨慎的方式公布于世时，许多科学家抱以怀疑的眼光也就在情理之中了。

再次，科学权威们对艾弗里的理论的怀疑直接影响诺贝尔奖评选委员会。诺贝尔奖评议委员艾纳·哈马斯滕（Einar Hammarsten）怀疑艾弗里实验的样品DNA已经被蛋白质污染，主要原因是他受“基因是蛋白质而DNA仅在基因复制提供结构支撑”的观点影响太深，从而无法接受基因是DNA的结论。当有人提出艾弗里应获得诺贝尔奖时，评委们对艾弗里的工作不置可否，最后用推迟发奖时间的稳妥办法来解决这一难题。然而，等到科学界普遍认同了艾弗里的研究成果，诺贝尔奖评选委员会准备授奖时，年迈的艾弗里已溘然

长逝。

还有另一种说法，诺贝尔奖评选委员会之所以迟迟未授奖给艾弗里的原因在于他们害怕再次被科学权威欺骗，而不敢贸然做出决定。此前，著名生物学家理查德·威尔斯塔特（Richard Willstatter）曾因实验中的错误而做出了“酶不是蛋白质”的结论，并宣称已制成了不含蛋白质的酶制剂。科学界出于对权威的信任，致使人类对酶的研究推迟了10年。结果，威尔斯塔特的错误幽灵又使基因的研究被推迟了10年。

艾弗里的转化实验证明了遗传物质的化学本质是DNA，纠正了长期以来被信奉为教条的“遗传物质是蛋白质”的错误观点，引发了20世纪生物学革命，对分子生物学的诞生起到重要的奠基作用。诺贝尔奖评选委员会曾承认，艾弗里关于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是很遗憾的。艾弗里，科学界的一位无冕（诺贝尔奖）之王，这不仅仅是诺贝尔奖队伍缺少了一员的遗憾，更是20世纪科学史上的一大世纪遗憾。

（责编 桑新华）

