

三、DNA 双螺旋结构的建立

1953 年 4 月 25 日，英国的《自然》杂志刊登了美国的沃森（J.Watson，1928—）和英国的克里克（F.H.C.Crick，1916—）在英国剑桥大学合作的成果，DNA 双螺旋结构的分子模型，这一成就后来被誉为 20 世纪以来生物学方面最伟大的发现，也被认为是分子生物学诞生的标志。

40 年代末，核酸的功能及其结构越来越引起学术界的重视。那时，已经有两组科学家在从事 DNA 的晶体结构分析的研究。一组是在英国伦敦国王学院（King's College）工作的威尔金斯（M.Wilkins，1916—）和弗兰克林（R.Franklin，1920—1958，女）等科学家。他们分别在兰德尔（J.T.Randall，1905—）的领导下，于 1950 年和 1951 年开始，各自独立地、系统地研究 DNA 的晶体结构，工作卓有成效，特别是弗兰克林工作十分严谨。另一组是美国加州理工学院的科学家鲍林等，从 40 年代末开始进行 DNA 晶体结构的分析工作，正在不断地取得阶段性成果。沃森和克里克的成就同这两组科学家的研究成果关系密切。

沃森于 1947 年毕业于动物系之后不久，受薛丁谔的《生命是什么？》小册子中思想的影响，对遗传学产生了兴趣，而到“噬菌体小组”核心成员卢里亚（S.E.Luria，1912—）的实验室里，研究《X 射线对噬菌体增殖的影响》，1950 年得博士学位。1951 年，在意大利召开的生物大分子结构会议上，沃森听到了威尔金斯关于 DNA 晶体衍射分析的阶段性学术报告，决心从事 X 射线晶体衍射分析生物大分子的研究。经卢里亚的介绍，于 1951 年秋到英国剑桥大学肯德鲁门下，从事蛋白质和多肽晶体结构分析的研究。克里克在第二次世界大战前已经是物理系的研究生，战争中间从事防御鱼雷袭击有关军事科学的研究。战后，由于种种原因，其中也有薛丁谔小册子的思想影响，克里克决心把物理学的知识用于生命科学的研究，于 1949 年到了剑桥大学，在佩鲁茨的领导下作《多肽和蛋白质的 X 射线衍射分析研究》的博士论文。于是，沃森和克里克在剑桥相遇了，两人在同一个办公室，虽然克里克比沃森大十几岁并且还没有获得博士学位，但两人关系极好，经常讨论学术问题。他们都认为解决 DNA 分子结构是打开遗传之谜的关键。如果能够找到一种结构，它既能满足 X 射线衍射数据，又能解释关于 DNA 的关键事实，即能复制的事实，那就比较理想了。

自从四分之三世纪以前弗来明时代以来，就已经认识到染色体在有丝分裂期间形成它们的复制体，而当孟德尔的成果在 1900 年被重新发现时，人们很快就看到这种染色体复制是遗传和遗传科学的关键。由于染色体被认为实质上是一串 DNA 分子，因此这就意味着 DNA 分子本身必是能形成自己复制体的。

沃森的这个想法与克里克不谋而合，从此确定了合作关系。那时，鲍林利用建立分子模型的方法发表了蛋白质是个长链分子，具有 α 螺旋构型的研究成果。于是沃森和克里克也开始借助模型以解释威尔金斯和富兰克林的 DNA X 射线照片。这个模型建立的曲折过程极富戏剧性。1951 年冬，他们根据 X 射线衍射图和键距的计算数据，作出一个有三条链的模型，因为三条螺旋涉及的问题比较简单。他们将模型中的磷酸-核糖骨架安置在螺旋的内部。但富兰克林指出，此模型在含水量等问题上有明显的错误，他们的努力一度受挫。卡文迪什实验室主任 Sir W·L·布拉格（Bragg）也下禁令，不同意

他们继续进行下去，他们只好偃旗收兵。沃森转向去作烟草花叶病毒（TMV）的X射线衍射。1952年A·赫尔希（Hershey）和M·蔡斯（Chase）用结果明确的同位素标记法证明了噬菌体的遗传物质是DNA，重又激起他们二人的勃勃雄心。（后来赫尔希为此获1969年诺贝尔生理学或医学奖）。

同时期，鲍林对DNA的构型也颇感兴趣。在1952年底他表示已将DNA的结构搞清，并于1953年2月初将文章寄至剑桥。他未曾见过威尔金斯和富兰克林的X射线照片。他的模型也是三条链构成的，磷酸-核糖骨架位于螺旋的内部。这与沃森和克里克在一年多以前被否定的模型基本相似，仅略有出入。沃森很快觉察到他的模型有问题，并认定它是错误的。正在这时，沃森看到了富兰克林新得到的DNA的B型X射线衍射照片，照片比原来的更加清楚地表明DNA是典型的螺旋结构。这使沃森非常激动，决心制作一个双股螺旋的模型。沃森的看法这次得到了实验室主任布拉格的支持，并且同意他们用更为精确的金属原子模型进行工作。沃森决心试着搭一个磷酸-核糖骨架在外部的双螺旋模型。骨架的构型很顺利地解决了。进一步的焦点便是碱基的问题。

1952年E·查加夫（Chargaff）在已进行多年的对各种DNA样品的组分研究中发现，DNA中四种核苷酸的量并不一定是相等的。但是，在各种DNA中嘌呤的量 and 嘧啶的量总相等，而且腺嘌呤的量 and 胸嘧啶的量相等；鸟嘌呤的量 and 胞嘧啶的量相等。沃森在开始研究碱基之间联接的方式时，先将同样的碱基成对地安排在两条链上。例如，使腺嘌呤和腺嘌呤配对，胸嘧啶和胸嘧啶配对等。他认为这样还可以说明DNA的模板作用。这个模型被晶体学家J·多诺休（Donohue）否定。多诺休根据他对类似的小分子化合物所作的晶体衍射研究，主张碱基是以酮式结构存在的，而不是沃森在建立模型时所用的烯醇式。于是沃森只好继续寻找各种配对的可能性。就在这时，沃森发现腺嘌呤和胸嘧啶，以及鸟嘌呤和胞嘧啶各自成对后，两类碱基对具有相似的形状，而且发现这样的配对恰恰可以解释查加夫测定的DNA碱基比例的数据。这时他便感到已掌握了全部答案。

当沃森和克里克用加紧完工的金属原子模型仔细搭建DNA的模型时，一个既符合X射线数据，又和立体化学原则相一致的模型便出现了。沃森和克里克DNA双螺旋模型的要点是：两条多核苷酸链呈右手螺旋状围绕着同一个轴心；每条多核苷酸链都是由磷酸和脱氧核糖相间着通过酯键组成的；磷酸的一侧和一个糖的3'端碳原子相连，另一侧和另一个糖的5'端碳原子相连；两条链的走向相反，即一条链是从5'连向3'，而另一条是由3'连向5'；两条链的磷酸-核糖骨架位于螺旋外部，碱基在内部；两条链上的碱基成对地通过氢键联系起来，其规律是一个嘌呤对一个嘧啶，而且是腺嘌呤（A）对胸嘧啶（T），鸟嘌呤（G）对胞嘧啶（C）。这样，只要知道一条链上的核苷酸顺序，则另一条链上的核苷酸顺序便可准确地推测出来。这个模型可以很好地解说DNA的自我复制机理，和由DNA转录生成RNA的过程。由于含水量的不同，DNA的螺旋形状稍有差异。对于含水量较高的常见的一种类型来说，每隔3.4埃有一个碱基对。每10对核苷酸，即34埃，螺旋绕轴心一周。碱基对的平面与轴心呈垂直方向。此种类型称为B型。在含水量较低的一种类型中，碱基对的间距较短，为2.8埃，碱基对与轴心呈20°倾斜，称为A型。经过对模型逐项进行精确的检查之后，终于，一篇具有重要生物学意义的历史性文献在1953年4月25日的《自然》杂志上发表了。

DNA 双螺旋模型的建立，对基因的复制和蛋白质的生物合成都能给予很好的解释。复制时，此模型实际上提供了一对模板，二者是互补的。当两条链分开后，以其中的任一条为模板都能复制出和它互补的另一条链。以两条链同时为模板便合成出两个双链 DNA。两个双链都和原来的双链完全一样。这是复制的基本原理。这个原理在五年之后由 M·梅塞尔森 (Meselson) 和 F·W·施塔尔 (Stahl) 用 ^{15}N 同位素标记超离心分离法得到证实。而证明 DNA 在蛋白质生物合成中的作用则用了较长时间。遗传信息是先由 DNA 经过转录传给 RNA，再由 RNA 经翻译传给蛋白质的。这个概念在 1958 年被克里克称之为“中心法则”。其中第一步是 DNA 的双链分开，然后根据碱基配对原理将单链 DNA 上的遗传信息传递给 RNA，传递方式和 DNA 的复制相仿，只是凡属胸腺嘧啶 (T) 的地方均由尿嘧啶 (U) 代替。这

图 16 - 1 (a) 沃森和克里克提出的 DNA 双螺旋结构。S—糖，P—磷酸，A—腺嘌呤，T—胸腺嘧啶，G—鸟嘌呤，C—胞嘧啶。(b) 胸腺嘧啶-腺嘌呤对和胞嘧啶-鸟嘌呤对中的氢键使双螺旋稳定。由于 mRNA 中没有胸腺嘧啶，腺嘌呤在 mRNA 中将与尿嘧啶配对。个过程也可以用 DNA 双螺旋模型来完美地加以解释。1959 年，美国生物化学家泰勒 (J.H.Taylor, 1916—) 用氘标记碱基追踪 DNA 复制，证明沃森和克里克的设想是正确的。

DNA 双螺旋结构模型的阐明是生物学发展过程中一个具有历史意义的里程碑，它的出现标志着分子生物学这门新学科的诞生，将在人类知识宝库中永放光彩。1962 年颁发诺贝尔生理学或医学奖时，同时授予沃森、克里克和威尔金斯，因弗兰克林已于 1958 年逝世而未被授予。但有些科学史家在追述这一段往事时认为，弗兰克林和鲍林之功亦不可没。