

遺傳學的新方向——化學遺傳學

孫 克 勤

Where did you come from, baby dear?

Out of the everywhere into the here.

Where did you get those eyes so blue?

Out of the sky as I came through.

--George MacDonald

天地混沌如雞子，盤古在其中，萬八千歲。

天地開闢，盤古在其中，一日九變。

——御覽引徐整三五歷議

前言 “人類起源，物種原始，親子綿續，相類相異，”爲人類有史以來，最饒興趣的問題，中外聖哲會用了各種不同的方法，來探究其原因，並創立了種種學說來加以解釋。但大多流於玄想，缺乏事實的根據。直到十九世紀末葉，奧人孟德爾（George Johann Mendel 1822-1884）始用科學方法研究豌豆（Peas, *Pisum sativum*）的遺傳現象，找出了遺傳學的基本原則，而將親子間形性（Characters）遺傳的關係，用具體的事實表示出來。他第一次指出植物（動物亦然）細胞內，具有一種微小而神秘的構造——孟氏稱它們爲因子（Factors），即今日遺傳學上所稱之基因（Genes）的，主宰着生物的遺傳，並且遵循着嚴格的數學法則而行。（* 1）

孟德爾定律（Mendelian law）爲遺傳學奠定了基礎，開創了用科學方法研究生物遺傳現象之先河。但是，它僅僅攷察遺傳形性之分類與分布，着重於現象之敘述，至於遺傳因子（基因）之行動及來源，則未論及，即所謂：“僅知其當然，不知其所以然”。本世紀初葉，美國遺傳學家摩爾根（Thomas Hunt Mor-

gan 1866-1945) 研究果蠅 (Fruit flies, *Drosophila melanogaster*) 之遺傳, 發表其著名的基因學說 (Gene theory) (* 2), 認為遺傳基因, 並非抽象之物, 它們位於染色體 (Chromosomes) 上, 而呈直線排列, 其所據之位點 (Loci), 恒為一定, 故能繪成染色體與圖 (Chromosome map), 而將負荷遺傳形性之基因, 在染色體上, 一一標出。摩爾根的基因學說, 使遺傳學由外表形性的研究而轉入了細胞核的內部, 使孟德爾學說在染色體上, 找到一個堅實的根據。摩氏本人亦因此項研究的成就, 榮獲 1933 年的諾貝爾醫學獎金 (Nobel Prize in Medicine), 是為遺傳學家得到是項榮譽的第一人。

此外, 在此必須一提的, 尚有另一位諾貝爾獎金 (1946) 得主, 印地安納大學 (Indiana University) 的穆勒博士 (Dr. Hermann J. Muller), 他曾用 X-射線, 透射果蠅, 產生人為突變 (Induced mutation)。穆勒的成功, 不僅使人類對於“突變” (Mutation) 的認識, 大為增加, 同時也給遺傳學家提供了一項新的研究方法, 以探求基因之內部構造與變化。



畢杜爾 (G. W. Beadle)



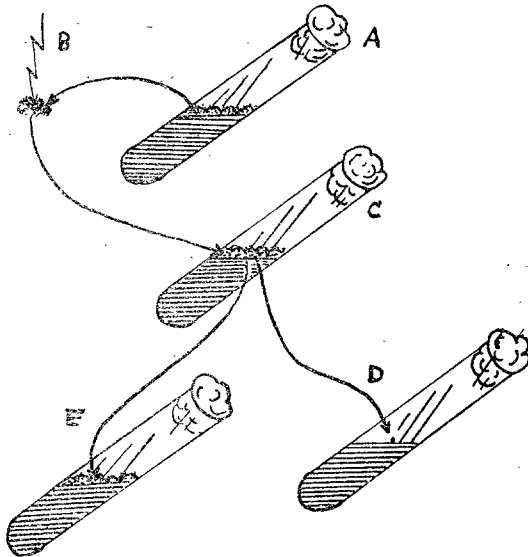
塔棠 (E. L. Tatum)

畢杜爾與紅黴菌

畢杜爾 (George Wald Beadle 1903——) 和塔棠 (Edward L. Tatum) 二人, 即是利用 X-射線, 研究基因構造而卓有成績者。他們的實驗材料, 為一種紅色的麪包黴菌 (Red bread molds, *Neurospora crassa*), 培養紅黴菌所需之培養基 (Medium), 包括礦物鹽類——硝酸鹽類、硫酸鹽類及磷酸鹽類等, 醣分, 以及生物素 (Biotin) (也叫維他命 H, 為維他命 B 群之一種。) 等物質。具備了上述各種成分, 稱為基本培養基 (Minimal medium); 將野生的紅黴菌置入其中, 它就能利用培養基中的材料, 製造出原生質所需要的全部物質 [由化學分析的結果, 得知紅黴菌原生質的成分, 包含有二十餘種構成蛋白質的氨基酸 (Amino acids), 九種 B 群的水溶性維他命, 以及若干種具

有生活作用的有機分子等】，紅黴菌乃在其中滋長、發育。

二九九次試驗 畢杜爾和塔棠利用 X—射線，製造出紅黴菌的突變種 (Mutant)，而將其孢子放置於基本培養基中。他們發現這些孢子，在培養基內有的正常生長，有的死亡，而有些孢子則萌出菌絲，但不能生長。畢杜爾和塔棠對於上述第三類的孢子，特別感到興趣，據他們的推測，這一類的孢子，原本是要生長的，可能是由於培養基中，缺少了某種物質，而且這種物質，黴菌細胞又不會製造，所以生長不起來。於是，他們就把這第三類的孢子，置放於顯微鏡下，然後分別在培養基中加入各種維他命、氨基酸以及種種可助生長的化學物質，並隨時加以檢視、記載，以期發現出究竟是何種物質，能恢復紅黴菌的生長能力。當時，畢杜爾及塔棠計劃至少要做 1,000 次的試驗，如果仍無結果，才行放棄。



畢杜爾的實驗材料——紅黴菌 (*Neurospora crassa*)
A. 正常生活的黴菌。 B. 受X射線照射。 C. 產生突變。 D. 在培養液中不能生長。 E. 培養液中加入維他命 B₆，即恢復生長。

但是，當他們作到第 299 次試驗時，他們就得到了所希望的答案：原來在紅黴菌的基本培養基中，只需要加上維他命 B₆ (Pyridoxine)，它們就能夠恢復生長了。其後，將這一類的黴菌與正常的黴菌相配合，所產生的後嗣，即帶有需要維他命 B₆ 始能生長之特性，且其遺傳之過程，完全和孟德爾定律相吻合。這種事實，據畢杜爾的解釋，乃是由於紅黴菌細胞內基因突變的結果：在紅黴菌的細胞內，原有一個基因，主管產生某種酵素 (Enzyme)，此種酵素，與紅黴菌產生維他命 B₆

之作用有關，X·射線照射之結果，此一基因發生突變，失去了原有機能，因此，黴菌產生維他命 B₆ 之作用即告停止，其生長隨之遭受抑制。

基因——酵素學說 畢杜爾及塔棠紅黴菌遺傳實驗的成功，產生了“基因——酵素學說”（Gene-Enzyme theory）：“基因控制酵素，酵素控制生命之化學（Genes control enzymes and enzymes control the chemistry of life）。”〔李德堡博士(Dr. Lederberg)語，關於李德堡之研究，下面當論及之〕。至此，遺傳學與化學隨相銜合，而形成了一門新的科學，稱為化學遺傳學（Chemical Genetics）。



李德堡(J.Lederberg)

李德堡與細菌 畢杜爾及塔棠二人研究紅黴菌遺傳之成就獲得了本年（1958）諾貝爾醫學獎金之半數，其餘之一半獎金，則由另一位美國的遺傳學家李德堡所得。李德堡（Joshua Lederberg 1924——）美國威斯康星大學（Wisconsin University）教授，現年 33 歲，可能是世界著名遺傳學家中之最年輕者，當他 22 歲，在耶魯大學（Yale University）作研究生，由於塔棠的指導，做細菌的遺傳實驗時，即以發現細菌（*Escherichia coli* K-12）之有性生殖及基因之交換而一舉聞名於世。李德堡發現細菌有性別（Sex）現象，給遺傳學家找到一種比紅黴菌更為經濟的實驗材料。嗣後，更發現 *E. coli* 之別系（Strains）細菌，亦有“性別”及有性生殖的現象。

微子與媒遞作用 當李德堡研究另一種細菌（*Salmonella*）的遺傳現象時，他發現細菌體內有微子（Viruses）——稱為噬菌體（Bacteriophage, 簡作 Phage）的存在。此類微子，具有二種不同的生活形態：一種稱為潛伏型微子（Latent virus），或稱前噬菌體（Prophage），他蟄伏於細菌體內，不事活動，當細菌分裂時，亦像遺傳物質一樣，分配於次代的細菌體內，這樣，常常能傳遞許多代，直到它變為活動性的微子（Active viruses）。活動型的微子即噬菌體，為微子的第二種生活形態，它在細菌內，能將細菌的物質，造成數百個微子的顆粒，結果使細菌破裂而死亡。微子的顆粒，由破裂的細菌體出來以後，在培養基中，如果遇到另外的細菌，即再進入其體內，此時，微子可以仍持續其活動型之形態，

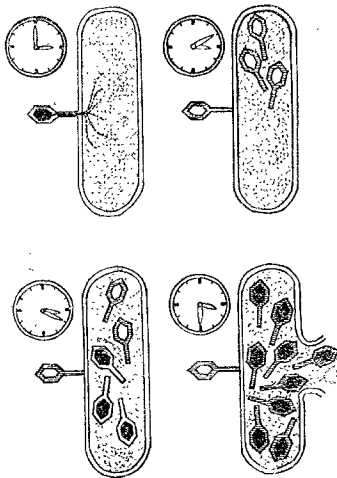
而在細菌體內分裂、繁殖，使寄主 (Host)——細菌死亡，然後再覓尋新寄主，再在其體內繁生……，如此周而復始，循環不已；但是，有時，微子又變為潛伏型的前噬菌體，而在細菌體內蟄居。此類細菌不致被微子殺死，但是當其分裂生殖時，其遺傳形質，常有發生改變，以致形成一個新系者。追溯此種新形性的來源，則是由於微子為活動型之形態(噬菌體 Phage)時，所殺死的那一系的細菌而來的。微子在此一過程中所扮演的角色，很像精子對於卵細胞的作用一樣，而能將由前一系細菌所帶來的遺傳物質，傳送到後一系的細菌體內，以改變其遺傳形性。這種現象，李德堡氏特稱之為媒遞作用 (Transduction)。

媒遞作用最著名的例子是微子在 *Salmonella* 屬的兩種細菌 *S. typhimurium* 和 *S. typhosa* 之間所引起的變化：*S. typhimurium* 所具有的一種遺傳形性——鞭毛抗元 (Flagellar antigen)，即可由微子之媒遞，而傳送於 *S. typhosa*，*S. typhosa* 得了這種形性以後，能够一代一代的遺傳下去。

如上所述，微子能改變細菌的遺傳形性。然而微子是怎樣改變遺傳形性的？微子的構造如何？微子與基因的關係如何？……？隨又成為遺傳學家研究的中心問題。

微子的形態與生理 微子體型最小，能透過瓷濾器（一般細菌不能透過此器），故又名濾過性病毒 (Filterable viruses)；光學顯微鏡 (Optic microscope) 不能看到，故一名超顯微鏡病毒 (Ultra-microscopic virus)，電子顯微鏡 (Electron microscope) 發明後，才見到它們的影像，它們的體長約為 7×10^{-6} 英寸左右；由於組織培養 (Tissue culture) 的試驗，知道微子不能培養在試管內，而只能在活的細胞內繁生；根據化學分析的結果，則顯示構成微子的物質，是一種核蛋白 (Nucleoprotein)，即一半是蛋白質 (Protein)，另一半為核酸 (Nucleic acid)；微子之核酸，是一種去氧核糖核酸 (Desoxyribonucleic acid)，簡稱 DNA (以下同)。微子的蛋白質常形成一層厚膜，位於外層，DNA 則位於微子的中心部分。

爲了研究上的方便，我們利用放射性同位素 (Radioactive isotopes) 作爲追蹤劑 (Tracer)，而以蓋氏計數儀 (Geiger's counter) 來追尋微子與細菌間的反應過程。因爲微子內僅含有蛋白質及 DNA 兩種物質，於是就用 P^{32} 作爲 DNA 中磷的標示 (Label)，而用 S^{35} 來標示微子內蛋白質中的硫。這樣，我們可以看出在培養基內，當一個微子遇到細菌時，很快就侵入細菌體內，經過 24—30 分鐘，細菌就像汽球一樣的爆開，而放出數百個新的微子來。從微子和細菌的細胞壁接觸，到細菌體爆裂的三十分鐘時間內，可分爲下列四個階段：



噬菌體 (Bacteriophage)，一種微子 (virus) 之生殖作用

1. 微子與細菌相接觸，其體內所含之 DNA，即穿過細菌的胞壁，而進入細菌體內，但其蛋白質的外膜，則遺留於細菌體外；

2. 微子之 DNA，在細菌體內，能利用細菌的物質，造出許多微子之蛋白質外膜，但此時，膜內並無 DNA；

3. 細菌體內新造成之蛋白質外膜中，有些已開始有了 DNA；

4. 數百新的微子全部形成，均具有蛋白質之外膜及 DNA，是即微子之次一世代。斯時，細菌即告外壁爆裂而死，而將微子放出於培養基中。微

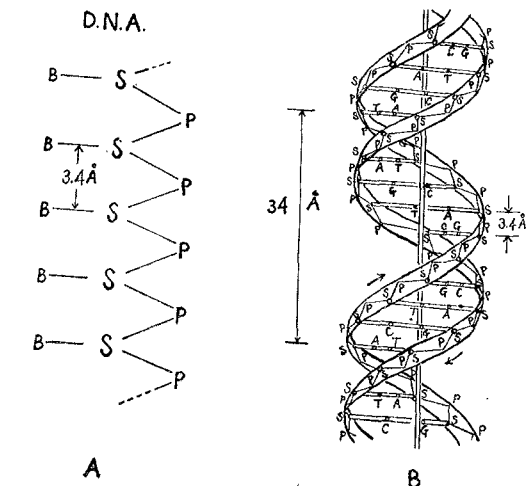
子可另覓其他細菌爲其新的寄主。

神奇的 DNA 由於上面的事實，證明微子對於細菌遺傳的影響，主要由於 DNA 的作用。根據 1953 年，英國化學家 James D. Watson 和 Francis H. C. Crick 兩人的研究，DNA 的分子構造，非常龐大和複雜，它是一對由許多原子團所連成的螺旋形的鏈帶，兩條鏈帶之間，則由許多平行的原子團互相連接，其排列一如廻轉的樓梯。每條鏈帶均由許多五碳糖的分子所構成，糖分子與糖分子之間，有磷酸分子互相連繫。兩條鏈帶間之樓梯，則分別由四種不同的鹼類

(Bases) 分子——腺鹼(Adenine)、鳥便嘍哈(Guanine)，胸腺嘧啶(Thymine)及胞嘧啶(Cytosine)所構成，通常每一梯級，僅含一對鹼分子，而其排列，總

是腺鹼與胸腺嘧啶或鳥便嘍哈與胞嘧啶連接在一起。

對於 DNA 構造，遺傳學家特別注意其高度之可變性(Variability)，DNA 兩螺旋鏈帶間之梯級，既然可以由任何一對鹼類分子構成，鹼類間相接之鍵(Bond)非常脆弱，這兩條鏈帶如果分離時，必是從樓梯中央部分二個鹼類相連的鍵斷開，因此，分離之兩條鏈條，都具有各式不同排列的鹼類。DNA的構造龐大，所含五碳糖的數目，恒達數千。而連接二鏈



DNA 的化學構造式

A. 單鏈。B. 雙鏈，呈螺旋形排列。

- | | |
|-----------------------------------|----------------|
| Å = $\frac{1}{1,000}$ 微米(μ) | G Guanine 鳥便嘍哈 |
| P Phosphate 磷酸鹽 | C Cytosine 胞嘧啶 |
| S Sugar 糖 | A Adenine 腺鹼 |
| B Base 鹼類 | T Thymine 胸腺嘧啶 |

帶鹼類之梯次，與五碳糖數目相等，亦為數千。是故其排列如稍更動，即足產生變異，無怪乎各種生物體的 DNA 都不相同了。而存在染色體內有的 DNA 的分子(DNA 只見於染色體內，細胞其他部分，甚少見之)，又何止千萬！在遺傳過程中，染色體分裂，DNA 亦隨之分裂。由於 DNA 的極高的變異性，與繁複的組合率，隨產生出各種不同的生物種類。

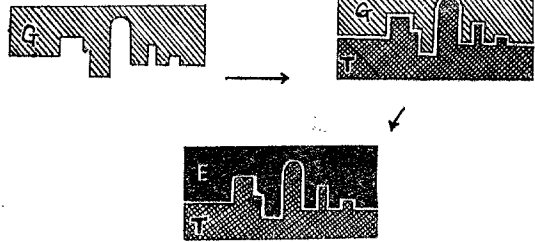
結論 基於以上所述：畢杜爾之“基因——酵素”學說，李德堡“媒遞作用”的遺傳實驗，以及 Wateson-Crick 之 DNA 構造等概念，吾人可得如下之結論：

1. 基因為遺傳之“模子”(Templates)；
2. 此“模子”由 DNA 及蛋白質所造成；
3. 細胞分裂時，基因——“模子”分裂，而分配於各子細胞中；

4. 每一子細胞，其 DNA 或單獨，或與蛋白質組合，而產生一“過渡性的模子”(Intermediate template)；

5. “過渡性模子”內，含有蛋白質及核糖核酸 (Ribonucleic acid, 簡作 RNA)；

6. 此類“過渡性模子”，離開細胞核，進入細胞質，由其特殊之表面構造，而與一蛋白質分子相楔合，產生一種酵素；



7. 酵素決定細胞(生物體)之生長及發育。

基因、酵素與遺傳之關係 E: 酵素。 G: 基因。
T: 過渡性模子

瞻望 英國哲學家培肯 (Roger Bacon) [有言：“一切科學都有連繫而互相扶持，一種科學，在工作上得有成就，其他科學，便同樣受到福利”。遺傳學是一門很年輕的科學，從孟德爾定律問世到今日，不過五、六十年，在這短短的時間內，遺傳學能有如此的發展和進步，不能不歸功於其他自然科學，特別是化學、數學、物理以及同屬於生物學範圍之內的胚胎學、細菌學、細胞學、生理學的携助和扶持，始能有今日之成就。同時，就另一方面講，遺傳學的成果，也將向人類文化有其貢獻：

DNA 與抗癌 (Anticancer) DNA 能改變遺傳的事實，使人類對於癌症 (Cancer) 之發生，有一新的認識。癌細胞如何能畸形滋長，至今仍為一不可解之謎。有些遺傳學家認為這可能是由於微子侵入正常細胞所引起，正如上面所述微子對於細菌的作用的情形一樣，微子進入正常細胞之後，微子的 DNA 即控制了細胞的全部生理機能，而命其大量製造 DNA，以致畸形發展，形成癌症。如果此說屬實，則我們只需引入具拮抗作用 (Antagonism) 之另一種 DNA，即可使癌症不致發生了。目前，醫學家及遺傳學家對於此一論點，有人表示贊同，亦有人表示懷疑。但是，所有的人都一致同意，研究致癌微子 (Cancer-causing

virus) 及其受害之人體細胞的遺傳過程，對於防癌，治癌不失為一條正確而有希望的道路。

DNA 與育種、優生 DNA 能將細菌由某一系 (Strain) 改變為新的一系，推想它對於高等動植物 (包括人類在內)，亦應能產生相類的作用。將來，人類如能發現這種方法時，則高等動植物的育種 (Breeding)，以至人類的優生 (Eugenics) 等問題，均可迎刃而解，易如反掌。而用以改良人種，控制整個人類下一代的 (估計約為數十億的個體) 遺傳所需的 DNA 的總量，僅為可以容納在每邊 $1/25$ 吋的一個立方體內微量的物質而已。

生命原始——DNA 最後，作者願意把本文開端所引用的幾句話，關於人類來源，物種原始的問題，在此提出加以討論，據遺傳學家的意見，認為最早當混沌初開，天地如雞子 (雞蛋) 時，確實有一位盤古氏，它是第一位有生命之物，它依賴“雞子”所供給的複雜的有機化合物，而“一日九變”，逐漸生長，然後分生、演化，經過了千萬個“萬九千歲”的悠長年月，而形成了今日芸芸衆多，五光十色的生物界 (包括 MacDonalld 先生的 Blue-eyed, dear baby 在內)。這一位盤古氏，按照遺傳學家的見解，並不是身披樹葉，手執大斧，以開天闢地的彪形大漢，乃是一種微小的化學粒子，叫做去氧核醣核酸 (Desoxyribonucleic acid)，洋文的名字，則稱為 DNA。

附註：

* 1. 孟德爾比率 (Mendelian ratio)：單性雜種 (Monohybrids) 其第二子代 (F_2)，顯性與隱性之比為 3:1；二性雜種 (Dihybrids) 為 9:3:3:1。餘類推。

* 2. 摩爾根的基因學說 (Gene theory)，是以下列三項事實作為根據的：

(一) 突變 (Mutation)；

(二) 染色體上基因排列之秩序，可由互換實驗 (Crosing-over test) 決定之；

(三) 已確定之基因排列秩序，不因染色體之重新排組，而有所改變。

由於(一)(突變)之事實，可以推知：“未發生突變之染色體上，必定負荷有正常的基因”。由於(二)、(三)之事實，則“基因必為有定位之微粒，在染色體上占有固定而正常的位點 (Locus)”。准此，基因之概念，可以綜括為：“位於染色體上之微粒，呈直線排列，像一串珠子，穿在一條繩子上；各個微粒，均具有其特殊之物質，以資識別；微粒與微粒之間，有中性物質以相隔離。此種微粒——基因，即是遺傳之基本單位，它們綜理生物體之一切形性之發展，決定遺傳之過程。”

參攷文獻：

1. "The Secret of Life" "Time" Vol LXXII, No.2
2. "Nobelmen of 1958" " " " " No.19
3. Alfred E. Mirsky "The Chemistry of Heredity"
4. Gunther S. Stent: "The Reproduction of Viruses"
5. F. H. C. Crick: "The Structure of the Hereditary Material"
6. George. W. Beadle: "The Genes of Men and Molds"
3,4,5,6, from "The Physics and Chemistry of Life" (1955)
7. George W. Beadle: "The Rule of the Nucleus in Heredity" —Mac
Elroy & Glass: "The Chemical Basis of Heredity"
(1957)
8. George W. Beadle: "The Physical & Chemical Basis of Inheritance"
(1957)
9. Goldschmitt: "Theoretical Genetics" pp. 47-57

-
10. Dodson: "Genetics" (1956)
 11. Clifton: "Introduction to Bacterial Physiology" (1957)
 12. Villee, Walker & Smith "General Zoology" (1958) pp.683—689
 13. J. Lederberg: "Genetic Transduction"-Amer. Scient. vol. 44, No. 3.
 14. J. Lederberg: "Genetic Studies in Bacteria"
 15. George W. Beadle: "Chemical Genetics"
 16. H. J. Muller "The Development of the Gene Theory"
14, 15, 16 from: "Genetics in the 20th Century" (1955)
 17. Salle: "Fundamental Principles of Bacteriology" (1954)
 18. American Scientist Vol. 46, No.4.

後記：

1. 此文為作者 1958 年講義之一部分，經整理補充而成。
2. 整理完竣後，讀到一則消息，1958 年，在維也納舉行之國際生化學會議 (International Congress of Biochemistry) 上，Sloan-Kettering Institute 的 H. Rosenkranz 博士提出報告略謂：“DNA 已可不假藉任何生物體所產生的酵素之幫助，而在生活細胞之外合成之。”其原著論文，尚未獲閱讀；然如此訊屬實，則遺傳奧秘之研究工作，將由活細胞內 (*in vivo*) 移至試管中 (*in vitro*) 矣。
3. 本文承陳達夫教授指導，歐保羅博士 (Dr. Paul Alexander) 惠借書刊，廖淑惠、張辛華同學代繪插圖，謹此誌謝。

THE MODERN APPROACH TO PROBLEMS OF HEREDITY
—CHEMICAL GENETICS

Wesley K. C. Sun,
Instructor in Biology

This review of chemical genetics emphasizes the idea that genes control enzymes which control the chemistry of life. The contributions of three Nobel prize winners of 1958, George Beadle, Edward Tatum and Joshua Lederberg are discussed. Beadle and Tatum discarded the fruit flies traditionally used in studying heredity, and in 1940 they began to irradiate masses of red bread mold with X rays in order to produce genetic mutations. The mold is easier to handle, its life chemistry is simpler, and yet it reproduces sexually.

Lederberg, during his graduate work as a student of Tatum, proved that bacteria may also reproduce sexually. This discovery widely expanded the field of experiment since bacteria are even more convenient than molds for use in genetic studies. Lederberg later discovered that viruses preying on bacteria can change the heredity of their victims.

The results of these worker's experiments have helped to give genetics a new exactness and to turn into a predominantly chemical science. The "magic" chemical molecule DNA (Desoxyribonucleic acid) is considered as the key material of inheritance. Recent research on the structure and function of DNA casts light into such mysterious problems as "the secret of life" and "cancer control".