

doi:10.3969/j.issn.0253-9608.2012.02.011

# 细菌遗传学之父

## ——乔舒亚·莱德伯格

郭晓强

讲师,解放军白求恩医学院生化教研室,石家庄 050081

关键词 莱德伯格 细菌遗传学 空间生物学 诺贝尔奖

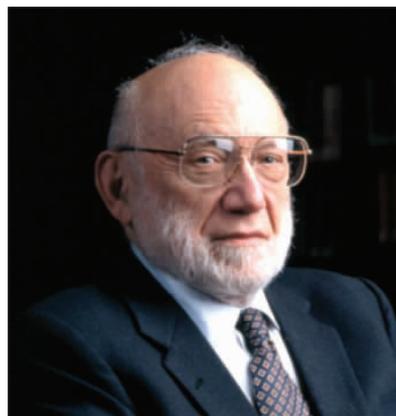
1900年孟德尔遗传定律的重新发现标志着遗传学的诞生,2000年人类基因组计划草图完成则标志着遗传学达到一个新高度。在100年时间内,遗传学经历了经典遗传学、生化遗传学、微生物遗传学、分子遗传学一直到今天的基因组遗传学等多个发展阶段,研究对象也从最初的高等生物(果蝇和玉米等)到微生物(真菌、细菌、病毒等),再到高等生物(小鼠等),一直到今天临床上的广泛应用(以人为研究对象的医学遗传学)。遗传学之所以取得迅猛发展和巨大成就,这与百年来许多伟大科学家的重大发现密不可分,由于在细菌遗传学领域的开创性和基础性研究而被誉为“细菌遗传学之父”的美国科学家乔舒亚·莱德伯格(Joshua Lederberg)是其中最著名的一位。他几乎一个人就奠定了整个细菌遗传学的基础,年仅21岁就发现细菌有性生殖(结合现象),从而使细菌和高等生物一样成为遗传学研究模式生物之一。此外,他在细菌转导、噬菌体及质粒等方面的发现为基因工程出现及迅猛发展奠定了理论基础,在细菌遗传学实验研究中所发明的一些方法在今天仍在广泛应用,33岁时就荣获诺贝尔生理学或医学奖也说明了这位科学家的伟大。

### 人小志大

1925年5月23日,莱德伯格出生于美国新泽西州东北部的蒙特克莱尔(Montclair),他是家中长子。莱德伯

格父母都是犹太人,父亲泽维(Zvi Lederberg)是一位正统的犹太牧师,母亲伊斯特(Esther Schulman)是一位家庭主妇,他们都于1924年从以色列移民到美国。家庭背景对幼时的莱德伯格影响巨大,在谈及自己父母时,莱德伯格非常自豪,认为父亲是一个理想主义者,而母亲是一位英雄的化身,因为在父亲长期患病期间,母亲付出极为艰辛的劳动并使全家紧紧团结在一起,这种环境塑造了莱德伯格独立和坚强的性格。莱德伯格6个月大的时候,全家搬到纽约市,在这里莱德伯格度过自己的童年<sup>[1-2]</sup>。父亲最初希望莱德伯格能追寻自己足迹,从事宗教方面的工作,莱德伯格却在很小时就对科学充满了极大兴趣。7岁时在家庭作业中,莱德伯格提及自己理想是能像爱因斯坦(犹太科学家典范)一样发现科学中的一些新理论。父亲和儿子最后达成一致:科学可启迪人生和发现自然界的奥秘,因此值得作为人生目标追求。根据莱德伯格回忆,引导他一生奋斗的信条是“对科学永不消失的兴趣,通过科学可获得对人类起源、背景及目的的理解,从而提供动力来摆脱人类饥饿、疾病及死亡的自然命运”。

莱德伯格被认为是一个“早熟的年轻人”,从小就非常聪明,并且性格开朗、活泼、好奇心强、乐观向上,这使他对未知世界充满极大好奇,同时也展示出极高的科学天赋。1938年,莱德伯格进入纽约市著名的斯图佛特高中



乔舒亚·莱德伯格(1925—2008)

(Stuyvesant High School),该学校有“诺贝尔奖摇篮”之称,先后培养出包括莱德伯格在内的6名诺贝尔奖获得者。莱德伯格在这所学校逐渐展现出对复杂问题极高的分析能力,并且拥有与众不同的洞察力及令人吃惊的创造思维能力。莱德伯格在业余时间总喜欢思考一些独特的题目,提出的问题常常使老师感到难堪,以至于后来老师与莱德伯格达成一项秘密协议——只要莱德伯格不问太多“千奇百怪”的问题,他就可坐在教室后面做自己喜欢做的事情,这使莱德伯格拥有更多自由的学习时间。

莱德伯格在高中阶段阅读了大量科普著作,如《生命科学百科全书》、《生理化学导论》等。在所有科学门类中,莱德伯格对生物学最感兴趣,这可能是促使他从事生命科学的一个重要原因。对莱德伯格影响最大的是1926年出版的《微生物学猎手》一书,该书描写了巴斯德和柯赫等早期细菌学家们的成就,认为他们在改善人类生活方面做出了英雄式探索,莱德伯格认为这本书将自己的一生引导到医学研究之中。莱德伯格还有幸参与了由美国著名科学实验室学会主办的一项科学计划,该计划鼓励高中生从事科学探索,莱德伯格有机会在放学及周末时间进行细胞化学实验(研究细胞组分之间结构关系和相互作用)。这些经历对莱德伯格动手能力培养有显著帮助,他学会了组织制备

及甲醛使用、组织染色、应用显微镜观察细胞结构。实验过程中,莱德伯格对植物细胞核仁(富含核酸)化学特征产生了浓厚兴趣,这是莱德伯格第一次接触核酸,虽然此时尚不知这种物质有何生理作用。

## 崭露头角

1941年,15岁的莱德伯格就以优异成绩从斯图佛特高中毕业,并获得学校附近哥伦比亚大学的一份奖学金,从而开始医学预科班学习。莱德伯格选择哥伦比亚大学是受到该校两位伟大科学家——摩尔根(Thomas Hunt Morgan)和威尔逊(Edmund Beecher Wilson)的影响,他们在哥伦比亚大学分别建立了遗传系和细胞生物学系,两位大师的风采吸引着莱德伯格的到来。莱德伯格最早的想法是成为一名医生,当时进入医学预科班学习被认为是成为医生的常规途径,然而莱德伯格最终成为了一名遗传学家。

在哥伦比亚大学,对科学研究有浓厚兴趣的莱德伯格从一开始就显示出在研究方面的巨大潜力。莱德伯格的专业为动物学,学习之余在组织学实验室获得一份研究工作,主要研究有丝分裂的细胞生理学和应用遗传学方法分析细胞生物学问题。对莱德伯格将来巨大科学成就有重大帮助的是赖安(Francis Ryan, 1916—1963)教授。赖安是著名遗传学家塔特姆(Edward Lawrie Tatum, 1909—1975)的学生,而塔特姆与同事比德尔(George Wells Beadle, 1903—1989)使用红色面包霉突变体为材料研究基因对代谢的调控作用,于1941年提出著名的“一个基因一个酶”假说,开创了生化遗传学领域。生化遗传学在当时处于遗传学的前沿领域,赖安接受了该方面的系统训练,1941年来到哥伦比亚大学组建生化遗传学实验室,自己开始了独立研究。

1942年,莱德伯格与赖安相遇,一方面被赖安的个人魅力所吸引,另一方面被新出现的生化遗传学所俘获,因此莱德伯格在赖安的实验室成功得到一

个研究职位,毕业后还成为赖安教授的研究生。赖安教授对莱德伯格的影响,远远超出一个导师的作用,可称为终身的良师益友。赖安本人在遗传学研究对象和方法学上形成了巨大创新,这使莱德伯格很快就喜欢上遗传学研究。

尽管莱德伯格对科研充满兴趣,但却不想将此作为职业,而仅仅是爱好,当时主要还是想成为一名医生,因此将更多时间花费到医学培训上。1943—1945年,由于第二次世界大战的原因,莱德伯格暂时中断大学学习,开始到美国海军服役,在长岛圣奥尔本海军医院完成医学预科课程,期间莱德伯格还在医院担任看护兵,为海军士兵进行疟疾的血液学和粪便检查。1944年,年仅19岁的莱德伯格以优异成绩从哥伦比亚大学毕业,并获动物学学士学位。为了更好地成为一名医生,莱德伯格打算攻读医学博士学位,因此开始哥伦比亚大学临床学院研究生的学习,但此时一项重大科学发现完全改变了莱德伯格的人生轨迹。

## 一鸣惊人

1944年1月,美国微生物学家艾弗里(Oswald Avery)和同事发表了一篇具有里程碑意义的论文<sup>[3]</sup>,这篇文章证明DNA就是引起肺炎球菌转化(肺炎球菌由不致病R型变为致病S型称为转化)的因素,由于转化后的S细菌可将致病性遗传,这也就意味着作为转化因素的DNA是一种遗传物质,这项发现极大激发了莱德伯格对遗传学的兴趣<sup>[4]</sup>。尽管艾弗里的发现在当时受到一些科学家的质疑,但莱德伯格是最早意识到这项发现重要性的科学家之一,他认为这项发现揭示了基因的化学特征,而基因研究是解开生命奥秘最令人兴奋的一把钥匙。这个重大事件使莱德伯格对他的人生规划做出了重大调整,由于他已具备生化遗传学的一些知识,因此将研究重点迅速由临床医学转向遗传学。

莱德伯格最早决定在红色面包霉中寻找DNA介导的转化现象,他获得

了亮氨酸合成缺陷突变体,并以此突变体为研究材料。遗憾的是这个实验最终失败了,因为突变的红色面包霉部分自发回复到野生型,可在缺乏亮氨酸培养基上生长。莱德伯格证明这种现象是由自发突变引起,并且突变和回复具有等位效应,这意味着它们发生于红色面包霉染色体相同位置。莱德伯格将这一结果发表在他的第一篇论文<sup>[5]</sup>中,论文中莱德伯格将回复突变的面包霉称为原养型(protothroph),该词在今天微生物遗传学中仍被广泛使用,更重要的是论文中莱德伯格引进了一种原养型回复技术,这为突变体筛选带来极大便利。

莱德伯格并没有因为失败而气馁,相反开始构思更大的科学目标,他打算使用原养型回复技术在细菌中寻找遗传重组,以测试细菌是否存在交配现象,如果这种假设成立则意味着细菌也可作为遗传学研究材料。莱德伯格接受的正统医学教育及当时主流微生物学界都持有一种观点,那就是细菌为低等生物,主要通过分裂来产生两个完全相同的后代,不可能存在遗传重组,这就意味着不可能应用经典遗传学杂交实验和比较分析来研究细菌遗传规律,然而该观点在1945年还没有经过严格实验证明,部分科学家对此持否定观点,莱德伯格就是其中之一。艾弗里研究已证实细菌在遗传学方面远比人们想象的复杂,它们也有清晰的基因,这和莱德伯格曾经研究的红色面包霉和疟原虫等较高等生物没有任何差异,这更加坚定了莱德伯格寻找细菌存在有性生殖行为的决心。莱德伯格的想对当时传统观念而言是一个重大挑战,如果最终证明正确,将对遗传学发展具有极大的推动作用,因为细菌繁殖力远比果蝇和玉米甚至红色面包霉更强,且结构简单,这将使遗传学研究更加便利。

为了验证这种想法,莱德伯格选择大肠杆菌作为研究对象,并使用和红色面包霉研究相似策略获得两种营养缺陷突变体,分别为亮氨酸合成缺陷型

(该突变体在缺乏亮氨酸培养基上无法生长)和脯氨酸合成缺陷型(该突变体在缺乏脯氨酸培养基上无法生长),随后进行杂交实验以寻找重组体。莱德伯格将两种突变体混合,然后将其放在缺乏亮氨酸和脯氨酸的培养基上培养,由于单独突变体都无法生存,因此生存下来的细菌则意味着可以合成两种氨基酸,这就说明发生了遗传重组。最终结果却令人非常失望,在选择培养基上生存的细菌数量非常稀少(不到总量的 $10^{-7}$ ),这和细菌自发回复突变的比率接近,根本无法证明细菌间发生了遗传重组。后来证实莱德伯格实验失败是由于所选用的大肠杆菌菌株为F因子缺陷型,它们不可能交换遗传物质,故也无法进行遗传重组。

莱德伯格仍坚信自己的想法正确,只是无法确定失败原因,他决定进行更深入研究。为了帮助自己的学生打破这个僵局,赖安向莱德伯格推荐自己导师塔特姆。赖安了解到塔特姆已从红色面包霉转向细菌研究,并利用诱导突变方法获得大量营养缺陷突变体,莱德伯格可充分利用塔特姆细菌遗传学方面的经验以及细菌突变体方面的财富。在赖安推荐下,1946年3月底莱德伯格加入耶鲁大学塔特姆实验室,并迅速开始着手进行他后来才意识到的“风险实验”来证实最初猜想。

在塔特姆实验室,莱德伯格选择大肠杆菌K12菌株为研究对象,这不同于莱德伯格早期使用的菌株。事实证明他的选择非常幸运,因为K12菌株中恰好含有介导DNA转移的F因子,而早期科学家使用的大肠杆菌菌株缺乏该因子。莱德伯格将两种双突变K12菌株(一种丧失合成生物素和亮氨酸的能力,另一种丧失合成苏氨酸和脯氨酸的能力)混合,使用选择培养基(缺乏以上四种营养物质)从后代中筛选到远比自发突变率数量高很多的大肠杆菌,所获得细菌还可以将这种生存能力稳定遗传给下一代。研究还发现能够获得在选择培养基上生存的细菌只有通过两种突变菌混合才能实现,单独突

变菌培养无法得到,这个结果进一步说明野生菌是两个亲代细菌通过杂交得到的产物,而不是回复突变的结果。将以上结果结合在一起,莱德伯格确定细菌间可交换遗传物质,并将该过程称为结合(conjugation),结合现象的发现从根本上推翻了细菌不存在遗传重组的观点。莱德伯格于1946年6月2日第一次观察到大肠杆菌遗传重组,而完成这个重大发现只用了6周时间。

1946年7月,冷泉港实验室举办了第一届微生物遗传学研讨会,这次会议集中了当时世界上最优秀的微生物遗传学家,如塔特姆、卢里亚(Salva Luria,1969年诺贝尔生理学或医学奖获得者)、利沃夫(Andre Lwoff,1965年诺贝尔生理学或医学奖获得者)、莫诺(Jacques Monod,1965年诺贝尔生理学或医学奖获得者)、赫尔希(Alfred Hershey,1969年诺贝尔生理学或医学奖获得者)、艾泊如斯(Boris Ephrussi)、博纳(David Bonner)等,可以说是一次著名科学家的盛会,在这次会议上的报告影响将非常重大。塔特姆在汇报完自己的工作后,“违反规定”的安排莱德伯格将几周前刚刚得到的有关细菌遗传重组的研究结果做了报告<sup>[6]</sup>。这个中间穿插的报告在当时立刻带来一场风暴,所有著名科学家都对莱德伯格的发现给予极高评价,他们说对细菌而言唯一的遗憾是缺乏有性生殖,而这个遗憾现在被一个21岁研究生所弥补,这将意味着不久的将来细菌将成为遗传学研究的重要材料。当然会上也有一些科学家对此提出质疑,尤其是利沃夫,但最终这个结论被大多数科学家所接受。莱德伯格后来回忆到热烈、开放的讨论使这个发现被大家很快接受,其速度远比在一篇科学论文被接受时间要快<sup>[7]</sup>。莱德伯格后来又以“大肠杆菌中的基因重组”为题在*Nature*上发表<sup>[8]</sup>,奠定了自己在细菌遗传学领域的重要地位,而当时莱德伯格才刚刚21岁,比沃森提出DNA双螺旋模型时(25岁)还要年轻,在以实验为主的生命科学界如此年轻就名声大振非常

罕见。

尽管莱德伯格最初想法仅仅是在耶鲁大学工作几个月,然而他却在这里进行了一年多时间的研究并最终获得理学(微生物学)博士学位。就在预计回到哥伦比亚大学的前几天,年仅22岁的莱德伯格获得威斯康星大学遗传学的一个助理教授职位。尽管担心会因此远离医学,但这为莱德伯格提供了一个研究基础遗传学的全职机会,因此,很快接受这个任命,没有回到哥伦比亚大学。

## 乘胜追击

在威斯康星大学,莱德伯格开始了自己独立的科研道路,这次他决定全面系统研究细菌中的遗传重组现象。莱德伯格建立了一个小型实验室,并开始招收博士生,其中津德尔(Norton David Zinder,1928—)对莱德伯格的贡献最为突出。津德尔是莱德伯格的校友,1947年从哥伦比亚大学毕业并获得生物学学士学位,第二年在赖安教授推荐下来到威斯康星大学跟随莱德伯格进行研究生学习。

当时细菌遗传学还是一个新生领域,许多神秘现象还未解决,莱德伯格结合现象的发现掀起了一个研究小高潮,因此津德尔决定在该方面进行深入研究。津德尔这次放弃了大肠杆菌而选择鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella*)作为研究对象。为了这项研究,津德尔需要获得大量突变体,当时常用方法是利用突变剂诱导,然后通过随机测试进行筛选。为了加快突变体筛选速度,津德尔设计出了一个新的方案。已知营养突变菌株无法在选择培养基上生长,而青霉素只杀死正在生长的细菌,因此津德尔首先从营养缺陷环境中收集细菌,然后再使用青霉素处理。利用这种策略津德尔很快就获得大量突变体,从而为随后研究带来巨大便利,利用这些突变体研究结合现象时发现了另一种更为重要的细菌DNA转移方式。

当时科学家已证实细菌结合需要两株细菌直接接触,而津德尔打算使用

沙门氏菌进一步证明这个结论。津德尔选用一个 U 形玻璃管,并在管弯曲部固定一个非常完美的玻璃滤膜(可阻止细菌直接接触从而阻止结合),玻璃管内充满缺乏特定营养成分的选择培养基,随后在玻璃管两端分别加入一种沙门氏菌多营养缺陷突变体,然后观察培养基中是否还有细菌生存。令津德尔意想不到的是,培养基中仍有一定数量沙门氏菌可以生存,而且还可正常繁殖,这意味着沙门氏菌已发生了遗传重组,由于结合现象已被排除,这就意味着细菌还存在一种未被发现的机制来进行遗传物质转移,津德尔推测一种可通过滤膜、非常微小的生物因子应该参与其中。当津德尔纯化该生物因子时,首先排除艾弗里发现细菌转化现象时的 DNA(或 RNA),因为核酸酶处理不影响细菌遗传重组,最终发现是一种可感染细菌的病毒——噬菌体参与了沙门氏菌的 DNA 转移<sup>[9]</sup>。现在已知津德尔使用的沙门氏菌曾被噬菌体感染,而当时正处于溶原状态,实验过程中由于营养缺陷环境使细菌死亡溶解从而释放噬菌体,这些噬菌体携带部分宿主菌 DNA,当微小噬菌体穿过玻璃滤膜进入另一侧并感染新的沙门氏菌,可将自身遗传物质插入新宿主 DNA 中,从而使新宿主获得旧宿主部分 DNA 片段而恢复野生表型。整个基因转移过程,噬菌体发挥了载体的作用,莱德伯格将该过程称为转导(transduction)。

转导现象的发现对科学发展具有极为重要的意义。首先该发现证明了原核生物的独特性,并且将细胞区分为真核细胞和原核细胞,这种划分成为分子生物学的基本概念,在今天仍被普遍使用。转导对医学和生物技术也具有同样的重要性,它扩展了人们对病毒的结构、行为及生物重要性的认识,尤其是作为一种实验技术随后被应用于细菌染色体精细结构的绘制,并取得巨大成功。转导现象也很好解释了细菌抗药性产生频率远大于遗传突变和自然选择的难题。转导在遗传工程发展过程中也发挥了重要的作用。尽管 20

世纪 50 年代遗传工程概念还未提出,但莱德伯格已开始尝试该发现的实际应用。20 世纪 70 年代基因工程操作过程中,噬菌体是细菌基因转移的主要载体之一。20 世纪 90 年代,使用病毒作为载体尝试基因治疗,虽然存在一定危险性,但对医学发展发挥了巨大推动作用,因此可认为转导现象的发现奠定了遗传工程、现代生物技术和医学遗传学方法的基础。

## 夫唱妇随

莱德伯格在威斯康星工作了十余年,领导着自己的研究小组在新诞生的细菌遗传学领域做出了巨大的贡献,用事实说明自己是该领域最有前途的青年人才之一。莱德伯格首先使用紫外线获得细菌突变体,然而再使用精妙的方法分离,从而证明遗传突变是自然发生而非获得性遗传的结果,为达尔文观点提供了一个坚实的证据。20 世纪 50 年代早期,莱德伯格和学生在营养缺陷突变体的基础上率先引入青霉素和链霉素进行突变体筛选,当将两个分别抗青霉素和链霉素的菌株交配,可获得对两种抗生素都有抗性的细菌株。新的遗传标记使筛选效果更为理想,莱德伯格可快速鉴定出菌株是否可繁殖和杂交,这在当时是一项非常费时的工作。莱德伯格分离得到的另一个遗传标记是  $\beta$ -半乳糖苷酶,而几年后莫诺(Jacque Monod)才使用该酶作为研究对象并最终提出操纵子学说。莱德伯格在当时激发了该领域的热点和持久的神秘感,一系列偶然发现证实细菌细胞在基本方式上与高等生物细胞相同,从而奠定了遗传工程和现代生物学技术的基础。

对莱德伯格成功发挥重大贡献的另一个人是他的第一任妻子伊斯特·莱德伯格(Esther Marilyn Lederberg, 1922—2006)。伊斯特也是一位伟大的细菌遗传学家,年轻时成绩也非常优秀。1942 年,年仅 20 岁的伊斯特就以优异成绩从纽约市洪特学院(Hunter College)毕业并获得学士学位,随后加

入华盛顿卡耐基研究所(后来的冷泉港实验室)作为研究助手开始微生物遗传学的研究。1944 年,伊斯特又赢得斯坦福大学奖学金,作为比德尔助手深入研究微生物遗传学。1946 年 12 月 13 日,伊斯特与莱德伯格结婚,随后开始了威斯康星大学的博士研究,她的论文是大肠杆菌中突变的遗传控制。

1950 年,伊斯特首先从大肠杆菌 K12 中分离得到  $\lambda$  噬菌体,这是一种双链 DNA 病毒,在 5' 末端含有 12 个碱基对的粘性末端(cos 位点),可使 DNA 环化,后来伊斯特又发现了  $\lambda$  噬菌体转导和溶源之间的联系。1952 年,伊斯特和莱德伯格共同发明了影印培养技术<sup>[10]</sup>。伊斯特与莱德伯格还设计了无菌棉塞,为从单克隆中挑选单一细菌带来便利。最初影印培养研究中,液体培养基中细菌被均匀分散到琼脂平板上生长 4~5 h 后,使用无菌棉塞轻轻压在平板表面以挑选细菌,这些无菌棉塞像成百上千的细小接种针,棉塞被小心接种到含不同营养成分培养基上,从中筛选突变体,使用这种技术间接证明了具有选择优势突变的自发来源,为自然选择学说提供重要证据。影印培养技术对细菌遗传学研究非常重要,在筛选目的突变体方面具有巨大优势,大大简化操作,该技术在今天实验中仍被广泛使用。

伊斯特和莱德伯格对生物技术发展所做的第二项重大发现是细菌在染色体外还存在环状 DNA,莱德伯格将其命名为质粒(plasmid)。1952 年,伊斯特发现细菌染色体外还存在 DNA,该部分相对独立,可不依赖细菌染色体进行复制,并携带许多对细菌生长并非必需的多个基因,但可赋予细菌更多特性,如细菌结合由 F 因子(生殖因子 fertility factor)介导完成。质粒概念虽然到 20 世纪 70 年代才被广泛接受,但它对生命科学发展也做出了重要贡献,一方面它很好解释了细菌抗药性的原因并使质粒研究成为主要医学问题之一,另一方面质粒还是基因工程常用载体之一,在基因导入过程中发挥重要

作用。1956年,伊斯特和莱德伯格共同分享巴斯德奖。

从1946年开始的随后十几年中,莱德伯格和他的研究小组几乎改变了整个细菌遗传学领域:证明特定细菌株可通过杂交方式繁殖,从而推翻当时科学界主流观点——细菌是一种太过简单不适合遗传分析的材料;创立了强有力的细菌遗传学实验系统,从而使随后20年细菌成为遗传学的主要研究对象之一,对了解基因结构及表达调控具有十分重要的意义;实验室的一系列发现为基因行为的化学机制提供了新的观点,帮助解释了微生物的进化和适应现象;尤为重要的是,还为细菌遗传学研究建立了许多重要的是,实验操作,从而极大推动该领域的快速发展,其速度之快可能连莱德伯格当初都预测不到。

莱德伯格几项成就奠定了20世纪下半叶遗传学的基础,由于“有关基因重组和细菌遗传物质结构的发现”而与比德尔、塔特姆三人分享1958年诺贝尔生理学或医学奖(注:莱德伯格分享奖金总额1/2),由于人数原因莱德伯格妻子伊斯特和学生津德尔没有分享这项重大荣誉。

## 拓展太空

获得诺贝尔奖后,莱德伯格继续在细菌遗传学领域进行研究,却没有取得另一项重大发现,相反开始关注更为广泛的领域,希望将遗传学知识拓宽到人类生物学和健康方面。在20世纪60年代最著名的一项成就就是空间生物学。1957年10月4日,莱德伯格在澳大利亚研究期间,苏联制造的第一颗人造卫星发射成功,这项成就宣告太空飞行和探索时代的到来,为研究宇宙特性和生命起源带来了希望。人造卫星发射为莱德伯格带来的不仅仅是兴奋,更多的是担心,兴奋的是太空船在空间研究方面是一种重要工具,而担心的是人类可能对其他星球产生影响。1957年12月,莱德伯格回到威斯康星大学,开始专注于天文学和火箭的相关知识,以对

这项重大进展有一个全面的理解,结果令他非常担心,因为可能存在微生物交叉污染的可能。1957年底在给美国科学院的一封信中,莱德伯格表示出对由于星际间污染而带来“宇宙大灾难”的担心。1958年2月,美国科学院通过一项官方声明,要求在空间研究中进行严格的灭菌程序、净化、隔离以保证研究的安全性。1958年春,美国科学院又建立空间科学委员会,莱德伯格是第一任成员并一直担任到1974年该委员会解散为止,委员会的使命是评估空间探索、行星间探测、人造宇宙飞船和空间站设立等科学方面的问题,并为科学研究和空间生命探索提出指导。

20世纪60年代,莱德伯格与萨甘(Carl Sagan)合作公开倡导自己所提出的外太空生物学(exobiology)<sup>[11]</sup>,以帮助美国国家航空和宇宙航行局(NASA)拓宽在生物学研究中的作用。莱德伯格推测了火星上生命存在的可能性,并为1975年海盗1号发射开发了自动设备来检测活性微生物存在的可能痕迹。这些研究虽最终未发现外太空生命存在的迹象,但为人类探索未知领域进行了伟大的尝试。

## 服务公众

莱德伯格兴趣广泛,除细菌遗传学和空间生物学外,还涉及多个领域,如数学、计算机科学、人工智能和生物武器危险等。20世纪60年代,莱德伯格与斯坦福大学计算机科学专家及化学家合作开发了DENDRAL程序,该程序可推测未知化合物的化学组成、结构及在自然界中的存在状态。20世纪50年代,莱德伯格开始与科学信息研究的奠基人、后来被称为引用分析之父的加菲尔德(Eugene Garfield)长期合作,从而在科学引文索引方面贡献了重要力量。

莱德伯格积极提倡使用遗传学知识来改善群体,这不是传统意义上的优生学(eugenics),而是人种改良运动(euphenics),这又是莱德伯格创造的一个词汇,目的通过提升个体发展来实

现自身全部的遗传潜力。莱德伯格还非常关心公共健康,他警告细菌抗生素抗性增加将导致许多旧的致死性疾病如肺结核和流感等再次爆发<sup>[12]</sup>。1966—1971年,莱德伯格在华盛顿邮报开设每周专栏——人与科学(Science and Man),主要讨论科学、社会及公共政策的关系。

从肯尼迪开始到乔治·布什,莱德伯格先后为9位美国总统提供建议。1994年,莱德伯格领导了一个美国国防部关于海湾战争健康效应委员会,最终得出结论没有充足证据存在海湾战争综合征。在美国国会,莱德伯格总是以专家出现,此外还为十几个专业委员会服务,为公共政策制定发挥了重要作用。

莱德伯格将生物进化看作是一个哲学问题进行思考,从而加深了人们对生命本质的科学理解。莱德伯格积极推进生命科学的最近进展在癌症治疗、器官移植中的应用,并预见老年医学在未来将发展成为一个全新的领域。

1957年,莱德伯格来到澳大利亚墨尔本大学跟随著名免疫学家伯纳特(Frank Macfarlane Burnet,1960年诺贝尔生理学或医学奖获得者)进行了短暂研究,重点在于病毒的单克隆抗体,回到威斯康星大学后,莱德伯格建立了一个新的医学遗传学系。1959年,莱德伯格离开威斯康星来到斯坦福大学组建遗传学系,先后担任遗传系主任、生物学教授、计算机科学教授,1962年成为分子医学肯尼迪实验室主任。莱德伯格喜欢在斯坦福的环境中工作,因为这里他可以将遗传学拓宽到人类健康和生物学领域,在斯坦福大学莱德伯格开始研究神经和精神疾病的遗传学基础。

1978年,莱德伯格回到纽约,成为洛克菲勒大学校长。在随后12年中,莱德伯格重振了大学独立、非政府的实验室,重新将研究重点聚焦于分子生物学在心脏病、癌症、神经疾病及感染性疾病的医学应用上。1990年,莱德伯格从校长位置上退休,但仍担任洛克菲

勒大学荣誉教授,此外还担任一个研究所的讲座学者,他继续着自己的科研,研究内容涉及 DNA 化学特性和进化、科学推理的计算机模型。莱德伯格继续为政府政策提供建议,如公众政策及公共健康相关问题。莱德伯格还对生物恐怖威胁、新出现和复燃的感染疾病表现出极大的担心,他研究了 1918 年大流感(仅欧洲就有 2 000 万人在此次疾病流行中丧生)以期找到一种针对这种疾病的疫苗。

## 影响深远

莱德伯格一生发表大约 150 篇研究论文,此外还发表相似数量的科学政策。莱德伯格出版的书籍有《细菌和细菌病毒》(1951 年)、《新出现的感染:在美国微生物对健康的威胁》(1992)、《生物武器:不确定的威胁》(1999)等。莱德伯格获得全世界大量的荣誉和奖励,当选美国科学院院士(1957 年)和美国艺术与科学院院士(1982 年),此外还是英国皇家学会外籍院士(1979 年),除获得诺贝尔奖外,莱德伯格还获得 Eli Lilly 奖(1953 年)、美国科学界最高奖——美国国家科学奖章(1989 年)、Allen Newell 计算机奖(1995 年)及由布什总统授予的总统自由勋章(2006 年),此外还获得 11 个学校的荣誉学位。

莱德伯格可称的上是一位天才科学家,从几个数据可清晰看出。他在 21 岁发现结合现象,26 岁发现转导现象,29 岁提升为全职教授,32 岁当选美国科学院院士,33 岁荣获诺贝尔奖,这在生命科学领域可谓是传奇。在以实验为主的医学领域,33 岁就荣获诺贝尔奖非常罕见,仅比医学领域最年轻诺贝尔奖获得者——胰岛素发现者班廷(Fredrick Grant Banting)获奖时大几

个月。

1966 年,莱德伯格与伊斯特离婚,他们没有子女,两年后莱德伯格与一位临床心理学教授玛格丽特·科尔什(Marguerite Stein Kirsch)结婚,他们共有两个子女。2008 年 2 月 2 日,莱德伯格在纽约由于肺炎去世,享年 82 岁。斯坦福医学院院长皮佐(Philip Pizzo)对莱德伯格评价为:他是 20 世纪一位伟大的科学家,在病毒学、微生物学、遗传学和空间探索方面都取得了巨大的成就。莱德伯格在科学方面的洞察力、激情、动力、正直及其他方面的巨大成就使他成为一颗耀眼的科学明星,并且是许多科学家心目中的理想成功模型。

总之,莱德伯格无疑是一位全才的科学大师,他的奠基性贡献使细菌作为遗传学和分子生物学研究对象持续了半个多世纪直至今天仍被广泛应用,为许多基本生命问题的阐明奠定了基础,尤其是 20 世纪 70 年代质粒在基因工程中的应用,更突显莱德伯格发现的重要性。莱德伯格去世后,多个著名杂志如 *Science*<sup>[13]</sup>, *Nature*<sup>[14]</sup>, *Cell*<sup>[7]</sup>, *The Lancet*<sup>[1]</sup> 等都刊发了讣告,以怀念这位伟大的科学大师。笔者撰写此文以表示对这位科学巨人的缅怀之意。

(2011 年 2 月 13 日收到)

- [1] ORANSKY I. Joshua Lederberg[J]. *The Lancet*, 2008, 371(9614): 720.
- [2] 任本命,乔舒亚·莱德伯格[J]. 遗传, 2006, 28(5): 511-512.
- [3] AVERY O T, MACLEOD C M, McCARTY M. Studies of the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type III [J]. *J Exp Med*, 1944, 79(2): 137-158.
- [4] 郭晓强,张少英. 遗传物质的发现者之

一——麦卡锡[J]. *生物学通报*, 2008, 43(2): 60-62.

- [5] RYANF J, LEDERBERG J. Reverse-mutation and adaptation in leucineless neurospora [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1946, 32(6): 163-173.
- [6] LEDERBERG J, TATUM E L. Novel genotypes in mixed cultures of biochemical mutants of bacteria [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Bio*, 1946, 11: 113-114.
- [7] CAVALLI-SFORZA L L. Joshua Lederberg 1925—2008 [J]. *Cell*, 2008, 132(5): 724-725.
- [8] LEDERBERG J, TATUM E L. Gene recombination in *Escherichia coli* [J]. *Nature*, 1946, 158: 558.
- [9] ZINDER N D, LEDERBERG J. Genetic exchange in *Salmonella* [J]. *J Bacteriol*, 1952, 64(5): 679-699.
- [10] LEDERBERG J, LEDERBERG E M. Replica plating and indirect selection of bacterial mutants [J]. *J Bacteriol*, 1952, 63(3): 399-406.
- [11] LEDERBERG J. Exobiology: approaches to life beyond the earth [J]. *Science*, 1960, 132(3424): 393-400.
- [12] LEDERBERG J. Medical science, infectious disease, and the unity of humankind [J]. *JAMA*, 1988, 260(5): 684-685.
- [13] MORSE S S. Joshua Lederberg (1925—2008) [J]. *Science*, 319(5868): 1351.
- [14] BLUMBERG B S. Obituary: Joshua Lederberg (1925—2008) [J]. *Nature*, 2008, 452(7186): 422.

## Father of Bacterial Genetics: Joshua Lederberg

GUO Xiao-qiang

Lecturer, Department of Biochemistry, Bethune Military Medical College, Shijiazhuang 050081, China

**Key words** Joshua Lederberg, bacterial genetics, exobiology, Nobel Prize

(编辑:温文)