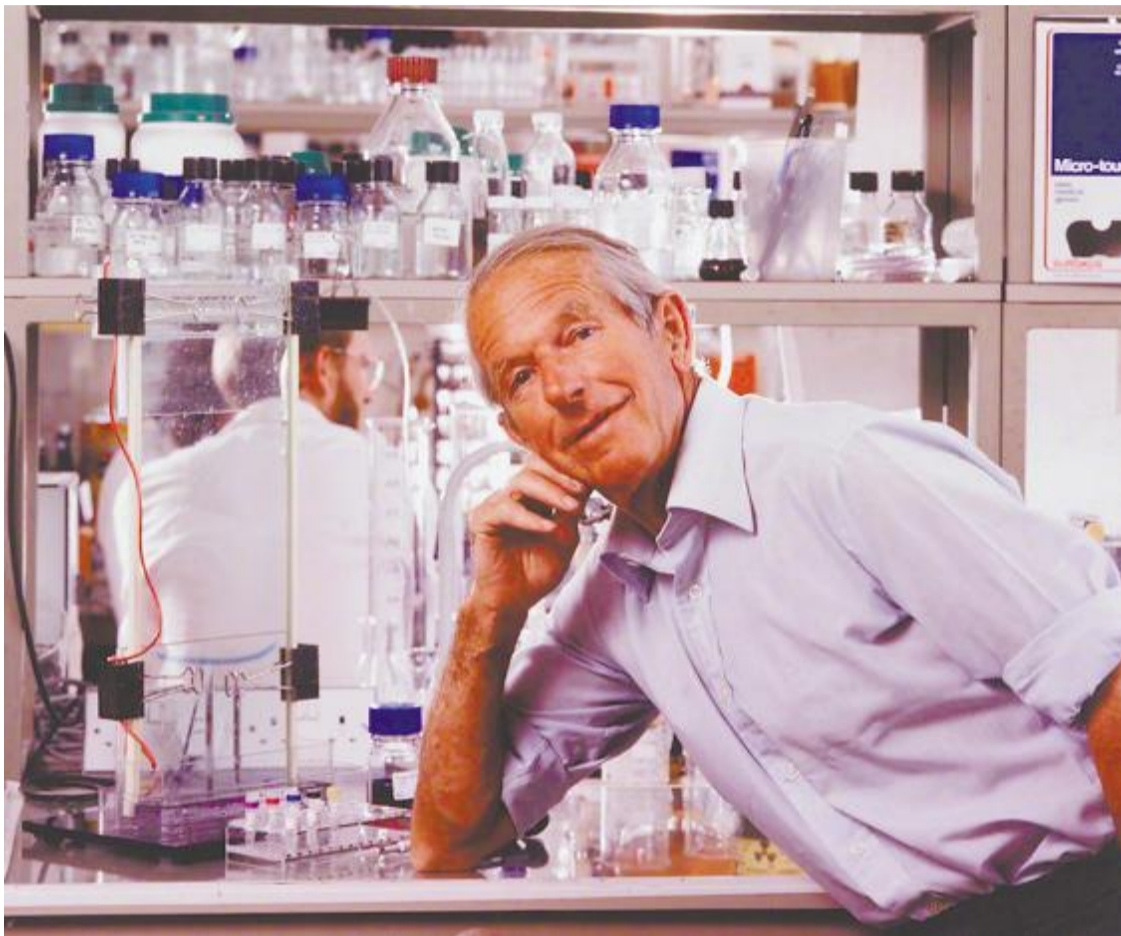


解码“基因组学之父”

■本报记者 郝俊

“桑格当之无愧地被称为‘基因组学之父’，他的工作为人类读取和理解基因代码奠定了基础，彻底变革了生物学并极大促进了当今的医学发展。”



有一天,65岁的英国生物化学家弗雷德里克·桑格(Frederick Sanger)突然停下手中的试验,转身走出实验室,宣布自己正式退休。那一年是1983年。因为他觉得,自己的年纪已经足够大了,需要开始另一种生活。

此后,在家专心打理花园的桑格逐渐淡出了人们的视野。直到30年后的2013年11月19日,他在沉睡中于英国剑桥郡阿登布洛克医院安然离世,享年95岁。弗雷德里克·桑格这个名字,以及与他有关的种种传奇往事,再度被世人的记忆所唤醒。

在分子生物学、生物化学等学科领域的教科书中,以桑格的名字命名的试剂、测序法是无法绕过的经典教学内容,桑格也由此被今天的年轻学子们奉为“祖师爷”级的人物。

事实上,两次获诺贝尔奖,就足以说明桑格在世界科学界所拥有的分量 and 地位。因完整测定了胰岛素的氨基酸序列,证明蛋白质具有明确构造,桑格独享1958年诺贝尔化学奖;上世纪70年代末,他提出快速测定脱氧核糖核酸(DNA)序列的技术“双脱氧终止法”,即被称为“桑格法”的双脱氧核苷酸链终止法,与另外两名科学家共享1980年诺贝尔化学奖。

在科学史上,桑格成为继玛丽亚·居里、莱纳斯·鲍林、约翰·巴丁之后,第四位两度获诺贝尔奖,且是迄今为止唯一两次获得诺贝尔奖的科学家。

英国维康信托基金会主席杰里米·法莱尔评价:“桑格当之无愧地被称为‘基因组学之父’,他的工作为人类读取和理解基因代码奠定了基础,彻底变革了生物学并极大促进了当今的医学发展。”

从认识蛋白质开始

1918年8月13日,桑格出生于英国格洛斯特郡,父亲是一名内科医师,曾作为传教士在中国短暂工作,后因健康原因返回英国,母亲则是从事棉花加工生意的商人后代。

桑格原本打算跟随父亲的步伐迈入医学界,但高中毕业后进入剑桥大学学习后,转而对生物化学产生了浓厚兴趣,决定成为一名科学家。而当时的剑桥,正好拥有诸多生物化学先驱。

上学时桑格表现平平,从中学一直到博士毕业之前,他几乎没有获得过任何奖学金,然而父母也没有一味要求他在考试中取得高分,而是尽量给他一个宽松的家庭环境,父亲的剑桥背景和富裕的家境帮了他不少忙。

1944年,桑格在剑桥取得化学专业的博士学位,留校跟随正在研究胰岛素的生物化学系新任教授阿尔伯特·查尔斯·奇布诺尔开始了博士后研究,专注于为氨基酸排序的工作。

胰岛素在人体的糖代谢过程中起到重要作用,如果胰岛素分泌不足,就有可能导致糖尿病。科学家开始关注胰岛素的生化性质,不仅仅因为它具有医学的应用前景,还因为它是当时仅有的几种能够被提纯的蛋白质。

在桑格涉足胰岛素研究之时,世界生物化学界对于蛋白质的认知存在较大分歧,一种观点认为,蛋白质没有明确的化学组成和结构;而另一派则坚持认为蛋白质具有结构,并且可以通过化学方法测定氨基酸的排列顺序。

桑格以牛胰岛素作为样本,开始确定胰岛素分子中的51个氨基酸序列。他发现了一种方法,可以切断连接氨基酸链的“桥”,这使得他可以研究单个的氨基酸片段,然后他又将这些片段重新组合成氨基酸长链,进而推导出完整的胰岛素结构。1953年,桑格成功地测序了胰岛素的氨基酸序列。

“这是非常不容易的工作。”中国科学院院

士、分子生物学家洪国藩告诉《中国科学报》记者,桑格在科学界对蛋白质的认识还很匮乏的情况下,不但明确回答了蛋白质具有结构,而且成为世界上第一个搞清楚其氨基酸排列顺序的人。

1965年,我国科学家用人工方法合成了具有生物活性的结晶牛胰岛素,在世界上首次实现蛋白质的人工合成。在洪国藩看来,我国科技史上这项与“两弹一星”齐名的伟大成就,是桑格的研究与中国科学最为直接而紧密的连接点。

“如果没有桑格搞清楚胰岛素的结构,我们就没有办法进行人工合成。”洪国藩说,更为重要的是,中国科学家成功实现胰岛素的人工合成,反过来支持并证明了桑格蛋白质测序的正确性。

桑格测定蛋白质序列的方法至今仍具有应用,而他所使用的2,4-二硝基氟苯此后被称为“桑格试剂”,该试剂与自由氨基的反应则被称为“桑格反应”。这项工作为他赢得了第一个诺贝尔奖。

“测序,测序,测序”

获得1958年的诺贝尔化学奖之后,来自世界各地的访学和学术报告邀请纷至沓来,而桑格却并不打算离开自己所钟爱的实验室生活,他一一婉拒,继续躬耕实验。

1962年,桑格参与筹建了隶属于英国医学研究委员会的分子生物学实验室,这个实验室后来成为世界生命科学领域的“研究圣地”,迄今为止诞生了13位诺贝尔奖获得者。然而作为创建元老的桑格,却始终没有担任太多职务,因为“参与管理事务太痛苦了”。

在研究年鉴上,桑格曾以“测序,测序,测序”作为题目总结自己一生的工作。上世纪70年代,随着生命科学研究的深入,桑格将注意力转向RNA和DNA的测序研究。

而对于桑格此后致力于发明一种全新的DNA测序方法,英国同行之间流传着一段颇耐人寻味的小故事。

曾在英国牛津大学留学的中科院北京生命科学研究院副院长高福告诉记者,当时有很多科学家在分子生物学实验室排队测序,桑格也不例外。然而有一天,排队等待的低效率让桑格很是烦恼,于是,他决心要从漫长的队伍中离开,自己去发明一种更为快速的测序方法。

“原本排着队就能在Nature或Science这样的杂志上发篇论文,可是桑格说他不排队了,要去做一个创新性的新方法。”高福说,桑格的选择,也从一个侧面印证了英国科学界优良的创新型研究传统。

桑格最先想到了自己曾用于蛋白质测序的“拼图法”,但他很快发现这种手段在面对信息量庞大的DNA时毫无用武之地。自认为并不聪明的桑格,曾说自己“只是个一辈子在实验室里瞎胡混的家伙”,埋头实验室成为他的“成功密钥”。

最终,后来被称为“桑格法”的“双脱氧终止法”测序技术应运而生,他利用该技术成功定序出一种噬菌体的基因组序列。这也是科学家首次完整的基因组定序工作。相较于当时其他的DNA测序方法,桑格的技术使用了较不具毒性的材料。这一系列工作,为他赢得了第二次诺贝尔奖。

桑格两次获诺贝尔奖的研究,都涉及生物大分子的一级结构及其测序,英国医学研究理事会前任主任科林·布莱克莫尔评价,桑格发明的两项技术打开了分子生物学、遗传学和基因组学研究领域的大门。

随着基因组研究的飞速发展,科学家开

始想要破解上帝留给人类的基因“天书”。而作为第一代测序技术的“桑格法”,成为1990年正式启动的“人类基因组”计划得以顺利开展的关键。

因为厌烦了排队,桑格转而自己研究起新的DNA测序方法。关于这段有些传奇色彩的故事,高福认为它对当下中国的科学界有很大启发。他一生发表的论文和评述不会超过百篇。即便在他一年之内发表论文最多的1969年,文章总数量也仅有5篇。然而,他于1977年与人合作撰写的关于DNA测序的文章,发表至今已被引用超6万次。

尽管桑格几十年来一直身处实验室一线并且成名很早,但如今若要在公共检索系统中查找,他一生发表的论文和评述不会超过百篇。即便在他一年之内发表论文最多的1969年,文章总数量也仅有5篇。然而,他于1977年与人合作撰写的关于DNA测序的文章,发表至今已被引用超6万次。

“在我们当前的科学环境中,大家急急忙忙多发了几篇论文,数量上去了不少,但是对于科学的真正贡献究竟在哪里呢?”在高福看来,桑格的追求和成就值得今天的中国科学家深思。

“高级技术员”的历史价值

桑格被认为是“20世纪英国科学的英雄人物”,他在65岁时宣布退休的决定让很多人诧异。而他解释说,到了这般年纪还作研究,如果达不到自己期望的水准心里会觉得不安,不如把位置让给年轻人。

1993年,英国维康信托基金会和医学研究理事会在剑桥大学成立了桑格中心,后改名为桑格研究院。有趣的是,这所以桑格的名字命名的著名研究机构有一项观光项目,就是带着大家去欣赏桑格退休后精心打理的花园。

回望科学生涯,桑格在为自己所写的唯一一篇自传中总结道:“对于科学家来说,行动就是做实验。”

因为桑格的重要贡献都是在生物大分子的测序技术方面,曾有另一位诺贝尔奖获得者对桑格作出这样的评价:“他是一个高级技术员。”

“这样的评价其实并没有错。桑格确实拥有很强的技术能力,而且,他所发明的技术非常重要。”高福说,对于科学家而言,找到适合自己个性的角色至关重要。

而在中科院北京基因组所研究员于军看来,技术有其“时效性”的问题,尽管桑格的蛋白质测序技术和DNA测序技术今天还有应用,但使用范围已经非常有限。因此,桑格的贡献,要放在历史的大背景下来理解。

“诺贝尔奖颁发给从事技术方法研究的科学家,这种情况并不多见,更多的是因为科学发现而获奖。”于军说,桑格发明的测序技术正是他在科学界能够拥有独特地位的标志性特征。

“没有桑格对测序技术的发明,就没有基因组学的概念出来。”正致力于新一代测序仪研究的中科院北京基因组研究所副研究员任鲁风评价说,“桑格法”是一个里程碑式的DNA测序技术。

1980年,应中科院上海生物化学研究所时任所长王应睐的邀请,桑格曾来到中国进行短暂访问。“参观交流中他发现,有些实验药品、生物制品我们买不到,桑格就一一记下来,回到英国后的一个礼拜之内,他就把那些用品寄往中国。”洪国藩院士回忆。

洪国藩在剑桥进修期间曾跟随桑格从事研究,两人结下深厚友谊。在他的印象中,桑格性格温和,但也不是很多人以为的沉默寡言。“每当听到你有新的科学想法,他就会非常高兴。”洪国藩认为,正是兴趣和专注成就了桑格辉煌的科学生涯。

惊悉我的老师、英国科学家桑格(Frederick-Sanger)博士于2013年11月19日不幸逝世,十分悲痛。往事涌上心头,回顾并写下我与桑格博士相处的往事,一是作为纪念,二是桑格的为人及其对待科学的态度,对我国科技界或许有所启示。

他是一位研究方法的科学大师,他发明了能测定蛋白质和DNA顺序的方法,为此,于1958年和1980年两次获得诺贝尔化学奖,成为当代生命科学划时代的开拓者之一。以他名字命名的英国剑桥桑格研究所现任所长Mike Stratton爵士说:“他的DNA测序方法改变了我们对地球上生命的理解,并为从遗传病到开发新的癌症治疗手段奠定了基础。”

一生专注一件事

在一次研讨会上,当我们听完桑格的工作报告后,有人忽然站起来说:“弗雷德(桑格的昵称),你真不容易,一生跨越了两个研究领域,先是研究蛋白质,后来又研究核酸,是什么促使你这么做的?”

桑格朝那人看了看,停了一会儿,面露笑容地说:“我并没有跨研究领域,我只是在做一件事,在一个领域里工作,那就是生命大分子的一级结构——蛋白质和核酸的一级结构。”在座者才恍然大悟。

这就是桑格对科学的理解。他并不把研究的具体对象作为领域,而是把科学问题作为领域。他从不追求论文的数量,也无意在高影响力的期刊露面。他只是将研究论文发表在有关专业期刊上,让论文内涵本身说话。

在一次下午茶休息时,桑格对我说:“从事方法学研究是很枯燥的。实验成功是少数,大多是失败的。失败时很烦恼,但事后又会燃起对新追求的渴望。”

诺奖和人

1980年,桑格第二次获得诺贝尔奖后,他举办了一次答谢酒会。酒会在实验大楼顶部的餐厅中进行。大厅中央的大型长桌上,放满了香蕉酒。我们围着桌子站着。研究所第一任所长比鲁兹(也是诺奖得主)首先致辞,他说:“桑格工作十分努力,多年来他一直是最早进实验室工作,也是最后一个离开实验室的人。1958年他获得诺贝尔奖后,大家都认为,他今后一定会改变工作和生活方式了,会受到世界各地演讲,不会这么投入工作了,但事实上他却一如既往,又在实验室投入到自己的追求之中,经过20多年的研究,又揭示了DNA一级结构的奥秘。今天我们在此聚会,是庆祝他因此成就而又一次获奖。”熟悉桑格的人都知道,他谦虚过人。

平时,每当别人赞扬他的科学成就时,他会变得难为情,讲话都会变得不自然起来。但他也有一个办法“解围”——他会主动地把话题转到别人身上,说某某人取得了卓越的成就等等。这次,听了比鲁兹的祝词后,桑格只对大家说了一句话:“谢谢研究所提供这么好的研究环境。”随后,他便举起酒杯说:“请大家喝香槟。”在庆祝会上,他一边喝酒,一边拍了集体照,心中体会着桑格的高尚个性。

写到这里,我想起国内常常议论中国何时可得诺贝尔科学奖的问题。也有人主张,要定向培养特定的诺贝尔奖得主等等。桑格所在的研究所只是一幢不大的三层楼房子,在编科研人员只有几十位。但获诺贝尔奖人数高达13人,因此每层楼上都有几位诺贝尔奖获得者,其获奖者密度之高举世难寻,但他们从不谈论如何获诺贝尔奖的问题。曾有人问首任所长比鲁兹:“在你们那里产生那么多诺奖得主,你是怎样管理科学研究的?”比鲁兹的回答倒是一点也不惊人。他说他只做两件事:第一,使研究所有足够的研究经费;第二,吸引那些对揭开自然之谜有强烈兴趣和追求的人才,使他们完全自由地从事自己的研究,如果再管其他的事,不仅多余而且妨碍别人了。

在这个研究环境中,如果他们勤奋,加上天赋和机会,就有可能取得大的突破。诺奖是从这些人中自然产生的。记得我国有一位记者问桑格:中国青年人很想知道怎样的人才能获得诺奖?记者期待着两次获诺奖的桑格有个答案。不料,桑格却说:“我不知道。”不过他接着补充了一句话:如为获诺奖而去搞研究的人,是很难得奖的。桑格这句话的深刻含义只能靠大家自己去体会了。

简陋的实验室,朴素的生活

桑格年过60岁之后,仍几乎天天亲自做实验。他说,一位实验科学家,脱开了动手离灵感就远了。他的实验室惊人的简陋和朴素。他的实验桌只有约一公尺宽,上面有一台电泳仪、移液管、几个烧杯和三角瓶。桌面靠墙有两个放化学药品的架子,实验桌左面是一台普通冰箱,里面放着一些酶制剂及生物样品。他坐的是一个木头凳子,凳面已很破旧并有两道裂缝。我估计,他所使用的主要实验用品,总价大约不会超过现在的10万元人民币。他就用这么少的资产,作出了划时代的发明。显然,他的发明,靠的是思想(idea)。

一天下午,我在实验室看书,有两位穿着整齐、满口美国口音的中年男子走进来,问道:“请问桑格博士在哪里?我们是约好时间来找他的,可是我们在走廊两边的房间里来回找了两次,都不见他。”在交谈中得知,他们是两位从美国来的教授。我听了他们的发问,十分惊讶。我回答道:“刚才从你们身边走过去的就是桑格呀!”他们说:“是那位穿着粉红外衣,袖子有个补丁,一手拿着实验用的冰盒子,走路有点拐的那一位?”我说:“是呀!他就是桑格呀!”他们两位听完就去找桑格了。

大约过了一个小时,这两位教授又走进我的实验室,其中一位说:“谢谢!”另一位说:“对不起,当时我们还认为从我们身边走过去的人是研究所里打工的。”另一位竖起大拇指接着说:“这才是真正的科学家!”

第二次获诺贝尔奖消息传来,我对桑格说:“恭喜!”他高兴但并不激动地回答我:“这是一种承认。”这一天,桑格秘书通知大家,如有媒体通过我们找桑格,请回避,桑格不接受采访。这个通知是适时的。当时,在实验室我就接到从英国和美国报社、电台打来的电话,要找桑格。桑格的低调是有名的。他一生中几乎谢绝了所有的新闻采访。不仅如此,他甚至谢绝不少学术报告。桑格常说:“我的研究工作已发表过论文了,没有必要再作其他报告了。”他在科技界是世界级著名人物,但这只是外界给他造成的,而他本人极淡泊名利。他把全身心的精力和智慧不受外界干扰地投向自己所从事的研究。

他生活同样简朴。中午在实验室餐厅用餐,经常是两块奶酪、几片苏打饼干、一个苹果、一些新鲜蔬菜、一杯牛奶咖啡。一次午餐时,一位同事问他:“美国多次邀请你去,给你这么高的工资,那么好的实验条件,你为什么不去?”桑格的回答声音极低,几乎听不清:“我享受这里的简单生活和研究环境。”



1983年,洪国藩(左)与桑格(右)在剑桥的实验室。

纪念恩师桑格

■洪国藩

三角瓶。桌面靠墙有两个放化学药品的架子,实验桌左面是一台普通冰箱,里面放着一些酶制剂及生物样品。他坐的是一个木头凳子,凳面已很破旧并有两道裂缝。我估计,他所使用的主要实验用品,总价大约不会超过现在的10万元人民币。他就用这么少的资产,作出了划时代的发明。显然,他的发明,靠的是思想(idea)。

一天下午,我在实验室看书,有两位穿着整齐、满口美国口音的中年男子走进来,问道:“请问桑格博士在哪里?我们是约好时间来找他的,可是我们在走廊两边的房间里来回找了两次,都不见他。”在交谈中得知,他们是两位从美国来的教授。我听了他们的发问,十分惊讶。我回答道:“刚才从你们身边走过去的就是桑格呀!”他们说:“是那位穿着粉红外衣,袖子有个补丁,一手拿着实验用的冰盒子,走路有点拐的那一位?”我说:“是呀!他就是桑格呀!”他们两位听完就去找桑格了。

大约过了一个小时,这两位教授又走进我的实验室,其中一位说:“谢谢!”另一位说:“对不起,当时我们还认为从我们身边走过去的人是研究所里打工的。”另一位竖起大拇指接着说:“这才是真正的科学家!”

第二次获诺贝尔奖消息传来,我对桑格说:“恭喜!”他高兴但并不激动地回答我:“这是一种承认。”这一天,桑格秘书通知大家,如有媒体通过我们找桑格,请回避,桑格不接受采访。这个通知是适时的。当时,在实验室我就接到从英国和美国报社、电台打来的电话,要找桑格。桑格的低调是有名的。他一生中几乎谢绝了所有的新闻采访。不仅如此,他甚至谢绝不少学术报告。桑格常说:“我的研究工作已发表过论文了,没有必要再作其他报告了。”他在科技界是世界级著名人物,但这只是外界给他造成的,而他本人极淡泊名利。他把全身心的精力和智慧不受外界干扰地投向自己所从事的研究。

他生活同样简朴。中午在实验室餐厅用餐,经常是两块奶酪、几片苏打饼干、一个苹果、一些新鲜蔬菜、一杯牛奶咖啡。一次午餐时,一位同事问他:“美国多次邀请你去,给你这么高的工资,那么好的实验条件,你为什么不去?”桑格的回答声音极低,几乎听不清:“我享受这里的简单生活和研究环境。”

无微不至的关怀

经我国老科学家王应睐先生和王德宝先生的推荐,我于1979年进入桑格实验室进修。不久,我完成了一项研究,桑格即向伦敦英国医学研究委员会申请,将我转为桑格实验室的Fellow(研究员)。此后,我就从事现在被认为是第一个基因组——人噬菌体的DNA测序工作,同时发展DNA测序技术。

在当时的条件下,我只是单身一人在英国工作。每当圣诞节,桑格就请我到他家。于是我就与桑格及其夫人,三人度过圣诞节。他夫人亲自做热乎乎的布丁给我吃。桑格给我倒好威士忌,要我与他一起向着东方站着,他说:“你的家人在东方的上海,我们一起喝酒庆祝。”我内心的感动是可以想象的。

几年来,除假日外,我天天与桑格相处,一起讨论科学问题,做研究工作。他身上有太多的东西,是我可以学习的。当然,经过这么久的相处,他对我各方面也是十分了解的。

1983年,在桑格退休前,也是我即将离开他实验室的时候,他十分关心我未来的科研生涯。为了使我对今后的发展有更多的选择,他为我做了两件事。第一,他把我推荐给瑞士Riedrich Miescher研究所。为此,该研究所所长两度前来剑桥与我面谈,征求我去那里主持独立研究项目的意见。第二,桑格同时给当时的中国科学院院长等领导写信,也支持我在国内的发展。

回国后,几十年来,我一直保持着联系,直至桑格91岁高龄。期间我与夫人多次前往剑桥,每次都是桑格亲自开车到车站迎接。一次火车晚点并且下着雨,桑格撑着伞,等了我们将近半小时。一个科学伟人,这样对待一个外国科学工作者,我怎能不感动吗?这就是桑格,他睿智、谦逊、平凡和伟大。我会永远怀念他。

(作者系中国科学院院士、中科院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所研究员)