

科技訊息

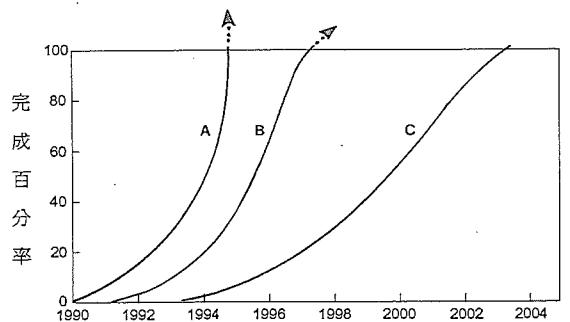
生命規律全面揭露的期待

自從去年底以來，基因譜的研究就已經進入一個特別活躍的時期——更應當說，在這方面進行已久的許多工作、研究，不約而同都成熟，結出纍纍果實來了。在這方面，我們最先在去年10月報導的，是基因譜研究所樊特(C. Venter)和霍金斯大學史密夫(H. Smith)首先用所謂粉碎法(shotgun approach)完全「解碼」的感冒菌(*Haemophilus Influenzae*)基因譜①。跟着，在《科學》期刊的「基因譜專號」中，這兩位學者又宣布用同樣方法，確立了另一種簡單生物(也許是能獨立繁殖的最簡單生物)，即生殖道微漿菌(*Mycoplasma Genitalium*)的基因譜②。雖然這些是最簡單的基因譜，只包含580–1,800kb(千核苷酸對)，但由於它們各成獨立完整生命體系，所以其基因譜的確定還是具有創時代意義的。

到今年2月，進展的方向陡然從最簡單生物轉到最高等生物：以麻省理工學院「懷赫德(Whitehead)基因譜中心」為首的國際研究組經過三年努力，終於宣布製成了一個以15,000餘個(已定序的)DNA短片為標誌的人體基因譜鳥瞰圖(top-down map)，它已相當平均而又密緻地覆蓋了整個基因譜的95%，這也已經在本刊上一期報導了③。

令人驚訝的是，僅僅三個月之後，在高等生物基因譜的研製方面，又達到了嶄新的里程碑。在今年3月的《自然》期刊，法國的韋辛巴赫(Jean Weissenbach)④和麻省理工學院的蘭德(Eric Lander)與底特利治(William Dietrich)⑤所領導的研究組又分別發表了人體的和老鼠的詳盡基因關連圖譜(genetic linkage map)。這樣，龐大的人體基因譜計劃(Human Genome Project)的兩項重要準備工作可說已經實際完成，而人體DNA定序(即基因譜本身

的解碼)的工作也可望在七、八年內甚至更早提前完成了。那也就是說，在二十一世紀之初，控制整個人體出生、發育、生長、繁殖、衰老的30億對核苷酸分子的次序將會大白於世，由此而產生的結構、作用、功能也將會逐步得到闡明。



Reprinted with permission from *Nature* 380, 111.
Copyright 1996 Macmillan Magazines Limited.

人體基因圖譜計劃的進展：A, 遺傳連鎖圖；B, 實測圖；C, 基因譜本身，包括所有DNA的定序。

回想整整一個世紀之前，也同樣是在世紀之交行將來臨的時刻，X-光、電子、放射性元素，以及宇宙射線相繼被發現，最原始的量子理論也剛剛被提出來(1895–1900)。它們預示了一、二十年內即將被發現的嶄新的微觀世界和高能量世界規律，即量子力學、狹義與廣義相對論，和量子場論；五、六十年後對這些規律的了解就為世界帶來了翻天覆地的大變化。而現在，這些在生物基因圖譜研究上的驚人的進展，恐怕也同樣預示今後一、二十年間生命規律將會得到全面揭露，而由此也會引起另一場翻天覆地的變化吧。就對生命奧秘的了解而言，從本世紀中以來的DNA研究顯然僅僅只是序幕，真正令人激動、目眩，真正改變社會、世界和人類本身的大發現當是在二十一世紀吧！

① 麥繼強：〈生命的解碼〉，《二十一世紀》31，117(香港中文大學·中國文化研究所，1995年10月)。

② Claire M. Fraser et. al., *Science* 270, 397 (October 20, 1995).

③ 《二十一世紀》33, 85(香港中文大學·中國文化

研究所，1996年2月)。

④ Colette Dib et. al., *Nature* 380, 152 (March 14, 1996).

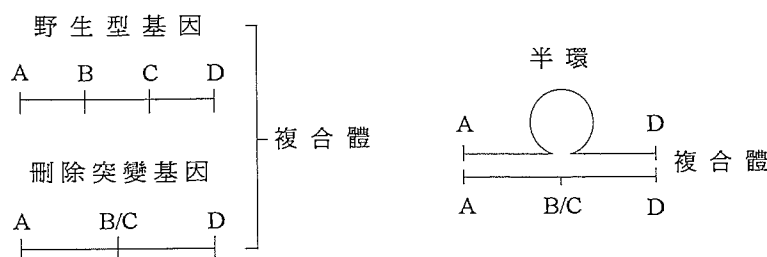
⑤ William Dietrich et. al., *Nature* 380, 149 (March 14, 1996).

遺傳連鎖圖(Genetic Linkage Map)、實測圖(Physical Map)和基因譜(Genome)

基因譜是一個生物全部DNA遺傳分子的詳盡紀錄，其中包括它所有染色體上的基因和其他相關結構的核苷酸對(base pair, 即bp)序列。這樣一個紀錄是非常之龐大的，所牽涉的達到數千萬乃至數十億bp的次序。因此在確定基因譜之前，需要先藉若干容易辨認的標誌(marker)把它清楚分開段落，以便大量的研究者協同工作。這些標誌點本身的序列、順序，以及它們彼此之間的距離便是所謂基因圖(genetic map)。它有遺傳連鎖圖和實測圖兩種。

所謂遺傳連鎖圖是以分子生物學方式繪製的。它用的標誌是染色體上某特定基因的突變型(mutant)，而不同標誌之間的距離則以下列間接方法測定：將帶有不同標誌點A和B的兩條染色體複合(recombine)，由是產生的染色體可能是包含A和B的雙突變型，但也可能是失去突變的野生型(wild type)，而後者出現的機率是與A、B之間的距離成比例的。因此，從複合之後野生型出現的頻率便可以間接測定標誌間的距離；以同樣方法施之於多對突變型基因，就能確定它們的順序和相對位置。這樣所得的就是一個基因之間的連鎖圖(linkage map)。令人感到迷惑，但由於習慣而無法完全避免的是，連鎖圖有時亦被簡稱為基因圖。

至於實測圖，則是通過直接測定基因之間距離來繪製的。在最初，這是利用刪除突變(deletion mutation)後的DNA與野生型DNA的複合體(hybrid)做的：在電子顯微鏡下，可以見到在複合體中，這兩條不同的DNA單鏈之間的相差部分(即刪除突變後所失去的DNA片斷)，會形成一個半環，那也就是可以直接用電子顯微鏡觀測的標誌。



在電子顯微鏡下所見的野生型與刪除突變型複合體半環

因此兩個刪除突變之間的實際距離可以用電子顯微鏡直接準確量度，並且根據固定比率換算成以bp為單位的DNA長度。到了近期，DNA定序迅速發展之後，兩個基因間的距離，已不一定需要用電子顯微鏡去量度有關刪除突變的距離，而可以用其他更直接的方法決定基因間的核苷酸對的數目。因此，凡是用bp作為距離單位的基因圖，也都名為實測圖。

——麥繼強教授
香港中文大學生物系

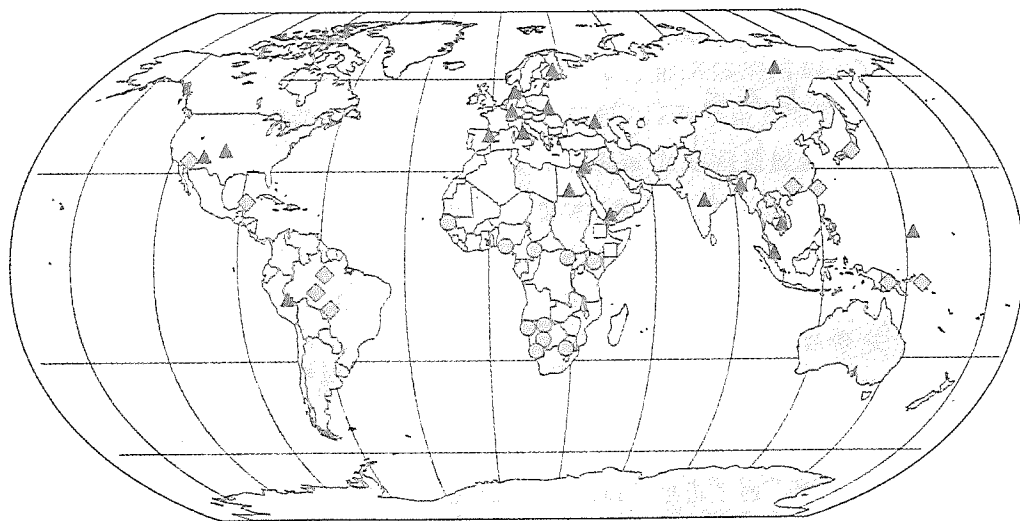
「出於非洲」說的重要進展

兩年多之前，我們詳細介紹了加州大學柏克萊分校威爾遜(Allan C. Wilson)根據不同人種線粒體(mitochondria)變異研究而得到的驚人結果，即現代智人(*Homo sapiens sapiens*)全部是東非洲某地一小群高度進化的智人在大約10–12萬年前向全世界擴散而來^①；其後不久，我們又報導了耶魯大學的潔德(Kenneth K. Kidd)利用細胞核內第12號染色體中CD4基因座內的兩個非傳訊小段(即Alu段和相距不遠的所謂「短啣接重複多態段」STRP)所做的同類研究，和所得的相同結論^②。

在上月的《科學》期刊，以潔德為首的一個15人國際研究組(其中包括南非、以色列和多個歐洲國家學者)，又再發表了以同樣方法對全世界42個不同地區(圖1)1,600個無血親關係個人所作的詳細研究的報告^③。這次他們所得到的結論仍然相同：即非洲撒哈拉沙漠以南地區的人在這兩個非傳碼段所顯示的變異最多；東北非(埃及、埃塞俄比亞、索馬里)和

中東地區的人變異就少得多；世界其他地區的人變異更少，幾乎只有一種類型，即所謂Alu(-)和STRP90結合的類型(但也有些族群並沒有Alu(-)段，而只有原來未經變異的Alu(+)段)。由於非傳碼段並沒有實際的生理作用，所以它的變異不受進化過程中環境選擇的影響，而只是與發生變異的時間有關，所以從變異的多少，就可以估計人類族群形成的年代。從這估計，可以知道撒哈拉以南族群歷史最悠久，其中一小部分在大約在10萬年前經過非洲東北角向全球散播，從而形成世界其他智人族群。

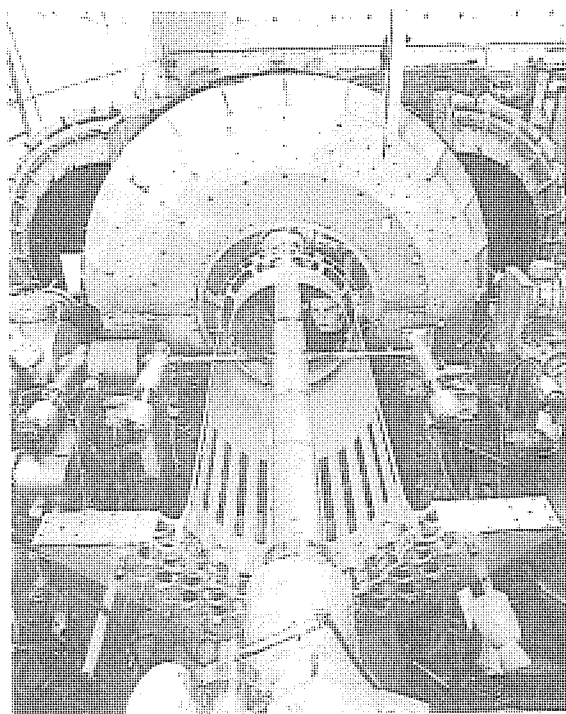
這樣，人類「出於非洲」說又向前邁進了一大步。然而，潔德等的新研究雖然詳盡，所用的方法畢竟還是離不開染色體12的CD4基因座。所以，雖然大多數古人類學家都已趨向於接受他的結論，但爭論還未完全止息。看來這麼重要和驚人的一個發現，還是要等到人類基因整體許多不同段落的變異都經過詳盡研究之後，才可能完全證實的。不過，以今日科學研究的速度來看，這一日也許亦不遠了。



Reprinted with permission from *Science* 271. 1383. Copyright 1996 American Association for the Advancement of Science.

圖1 人類第12號染色體CD4 STRP-Alu變異類型研究的族群地區分布。Alu(-)與STRP等位基因90結合系數 δ 的值是：◆，無Alu(-)型；▲， $\delta = 0.9-1.0$ ；■， $\delta = 0.63-0.80$ ；●， $\delta < 0.38$ 。換而言之，在撒哈拉以南地區(●)變異類型很多，Alu(-)不一定與STRP90結合；在東北非洲，結合可能性已大大提高；在世界其他地區，則幾乎只有Alu(-)—STRP90這一種特殊類型，顯示其人種起源十分晚近，而且很可能是從非洲東北角散播出去的。

- ① 李逆熵：〈尋找夏娃〉，《二十一世紀》19，85（香港中文大學·中國文化研究所，1993年10月）。
- ② 《二十一世紀》23，96（香港中文大學·中國文化研究所，1994年6月）。
- ③ S.A. Tishkoff et. al., *Science* 271, 1380 (March 1996).



Reprinted with permission from *Nature* 379, 101.
Copyright 1996 Macmillan Magazines Limited.

歐洲核子研究中心低能反質子貯流圈(LEAR)的反應區部分，反質子與氫核的撞擊即在此進行。

形成中性的反氫原子，那可以由它其後的湮沒能量確定其存在。這個過程的效率是極低的：整個實驗僅僅產生了11顆反原子，卻總共需要 5×10^{12} 顆反質子！所以，要產生足夠的反原子來做實驗恐怕還需要更多的突破才成。

顯然，製造反原子是極端艱難和昂貴的事。它的意義到底何在？目前能提出來的，也許僅僅是：從反原子的光譜和其他精細結構性質可以證驗著名的電荷—宇稱—時間(CPT)對稱定理。根據這定理，由物質組成的物理界應當是和由反物質組成的「反世界」全然相同，即服從相同物理定律的。事實上，幾乎沒有任何人懷疑過這定理的正確性——但這就是科學精神：無論真理多麼確切，它的證驗（無論代價多高昂）總是必須，也是值得的，因為現實與我們所認識的真理之間，永遠有出現差異的可能性。這差異，往往就是科學進步的契機和動力。

第一顆反原子

自從30年代狄拉克提出正電子理論和正電子發現以來，反粒子(anti-particle)乃至一個「反世界」(anti-world)的存在就成為激發人類好奇和想像力的根源了。然而，在50年代中，雖然反質子和反中子相繼如物理學家所期望的那樣，通過粒子的高能撞擊而產生出來，而且其後陸續出現的多種粒子也都有對應的反粒子伴隨，但全然由反粒子組成的更高層結構（例如原子、分子）卻始終未曾「製成」。這其實並非有任何理論困難，而只是由於一些看似簡單但其實相當頑固的技術障礙：反粒子只能短期存在於高度真空的環境，否則就立即會和周圍的正物質相作用而「湮沒」(annihilate)；另一方面，兩顆反粒子又必須通過和其他物質的作用才能充分減速（它們通過衝擊而產生時一般帶有高能）、接近、形成低能的受束縛結構。這兩個互相矛盾的要求多年來一直阻止了反物質結構的出現。

現在歐洲核子研究中心(CERN)的學者終於獲得突破，在本年初正式宣布製成和探測到由正電子和反質子結合成的「反氫原子」了，雖然數目少得可憐，但卻標誌了數十年努力的成果，以及一個新時代的開始。

由奧勒爾(Walter Oler)所領導的德、意研究小組根據布洛斯基(Stan Brodsky)的建議所採用的辦法是這樣的：將一束氙氣(xenon)分子與CERN的低能反質子貯流圈(LEAR)中的反質子流相撞，這樣在撞擊過程中可能產生電子—正電子對，而在極少數情形反質子更會因為速度相近而捕獲所產生的正電子，從而