

# 高中生命科學研究人才培育

## 植物學特論：遺傳學

Chung-Ju Rachel Wang 王中茹

中研院植微所

March 30, 2024

# 人類利用遺傳知識改變其他物種



# 也改變植物



Image credits: [P. Cos](#), [Cacaphony](#), [USDA](#), [CIMMYT](#)

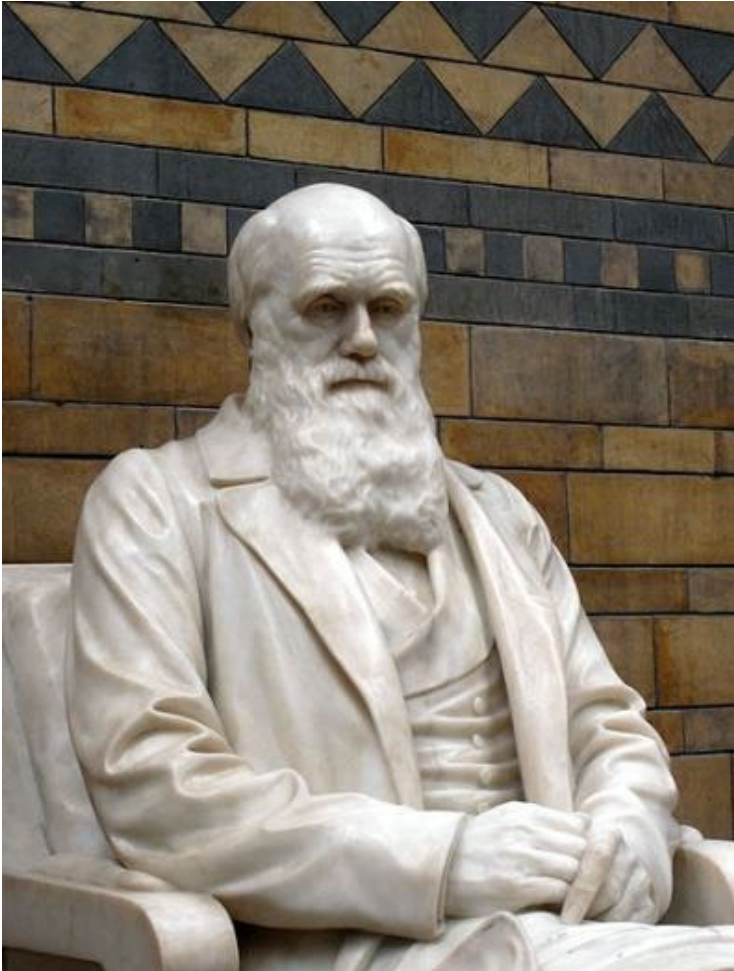
# 原始的問題

我們從那裡來？

我們為什麼像父母？



# Mendel and Darwin paved the way for scientific plant breeding



# 達爾文的五個觀念 (1809-1882)

- ☆ 生物隨著時間漸漸演化 (**演化學說**)
- ☆ 所有的生物源自一個共同祖先 (**共同起源學說**)
- ☆ 物種數目隨著時間而增加 (**物種發生學說**)
- ☆ 演化是藉由族群的逐漸變化而發生 (**漸進學說**)
- ☆ 演化的機制是極多的個體，在爭奪有限資源的篩選壓力之下，進行競爭，導致生存與繁殖的差異 (**天擇學說**)

# 但是生物變異如何發生，如何遺傳？

- ☆ 如果沒有回答這些問題的話，天擇說只是半成品。
- ☆ 達爾文提出「**泛生說**」（pangenesis），認為遺傳單位（微芽 gemmule）由體細胞產生，經血液流到配子。微芽在體細胞產生，所以會受後天的影響（拉馬克主義）。
- ☆ 達爾文喜歡當時的「**攪拌遺傳**」（Blending Inheritance）理論，亦即雙親的特徵會在子代混合。他的表兄弟 Francis **Galton** 用兔子做輸血實驗，並沒有微芽混合現象的出現。
- ☆ 1876年 **Galton**（生物統計創始者）提出數量化的「祖先遺傳定律」（Ancestral Inheritance），認為每個親代貢獻一定比例的特徵給子代。父母各 $1/4$ ；祖父母各 $1/16$ ；曾祖父母各 $1/64$ 等等。但是他沒有提出證明方







# 遺傳學之父

孟德爾 (Gregor Mendel)

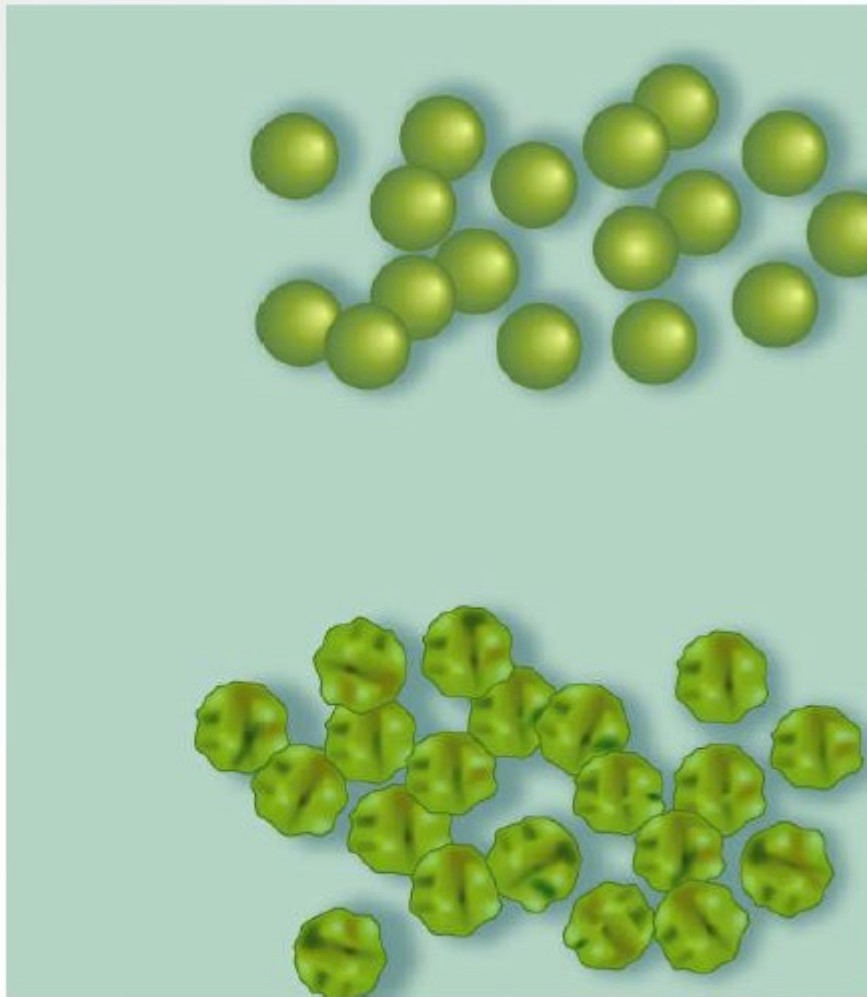
1822-1884



于宏燦 攝影



# 孟德爾的豌豆實驗及其創新性學術成就- 將實驗與定量方法帶入遺傳學



豌豆 (*Pisum sativum*) 具有充足可分辨的遺傳性狀 (character)。

豌豆擁有可精確區別的穩定性狀，使實驗容易操作。



種子顏色



黃色



綠色

種子形狀



圓滿



皺縮

豆莢形狀



飽滿



緊縮

豆莢顏色



綠色



黃色

花色



紫花



白花

開花位置



腋生



頂生

莖

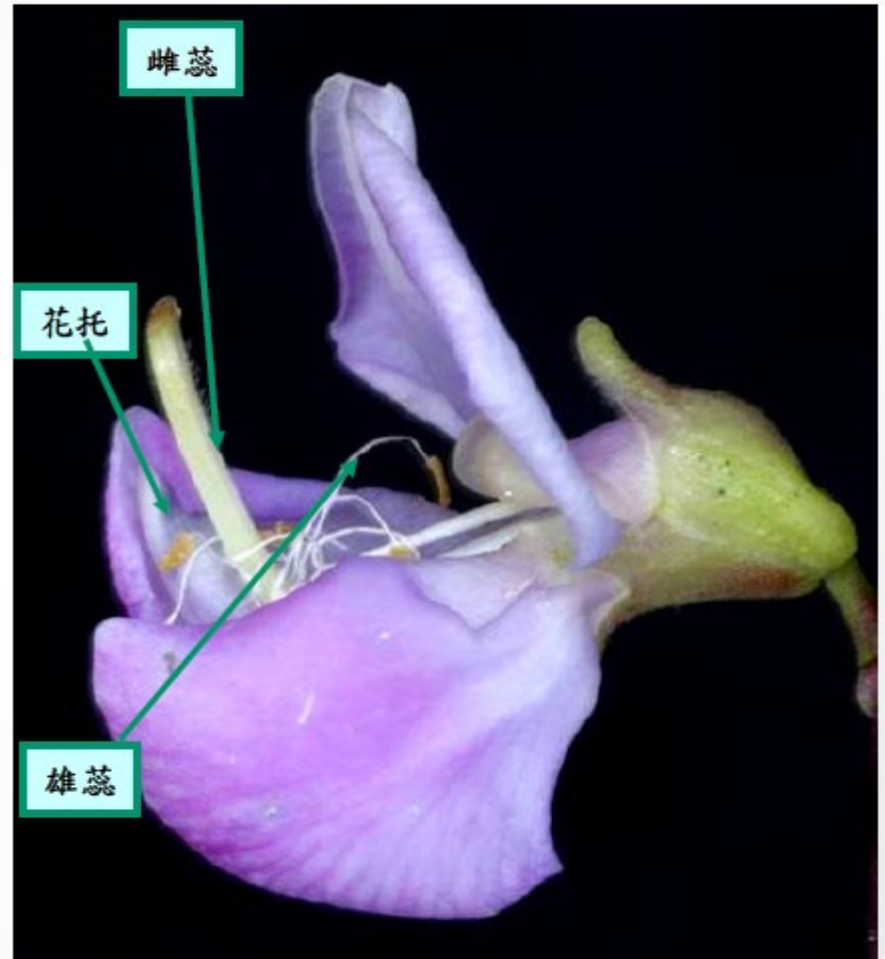


高莖



低莖

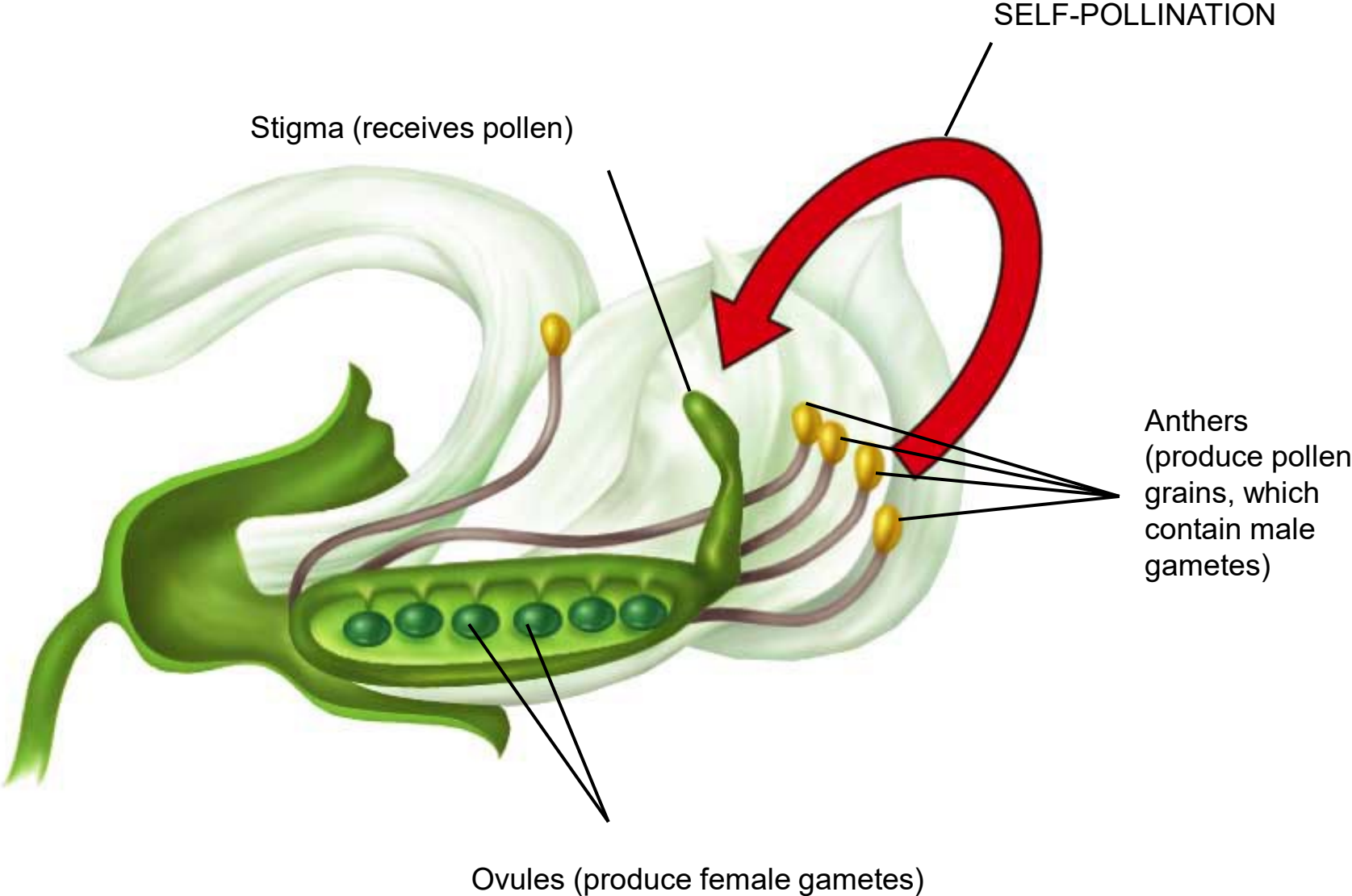
# (自然下)自花授粉和(可控制)的人工授粉使豌豆成為容易操作研究的材料



豌豆捲屈的掩覆花托，幾乎將雌蕊和雄蕊包住，所以，在自然世界中通常是自花受粉。



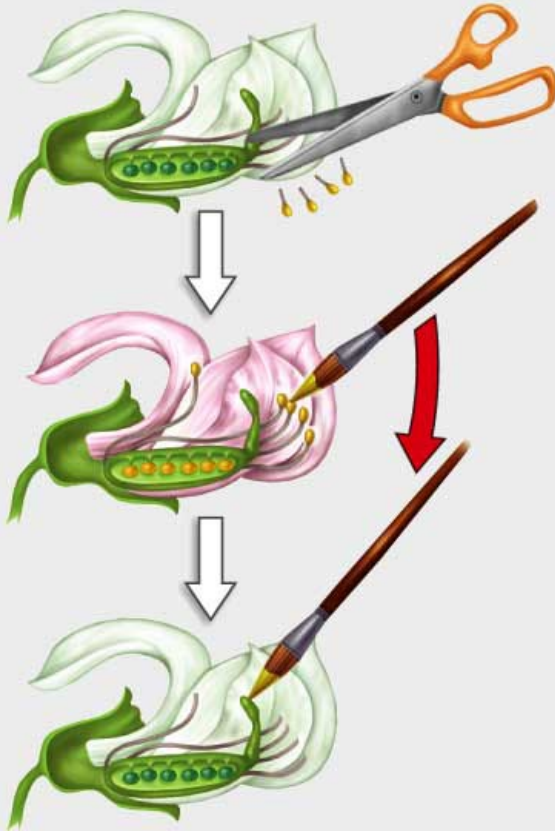
# Self-pollination 自花授粉





# 人工授粉

## CROSS-POLLINATION



1. Remove anthers from one plant.

2. Collect pollen from a different plant.

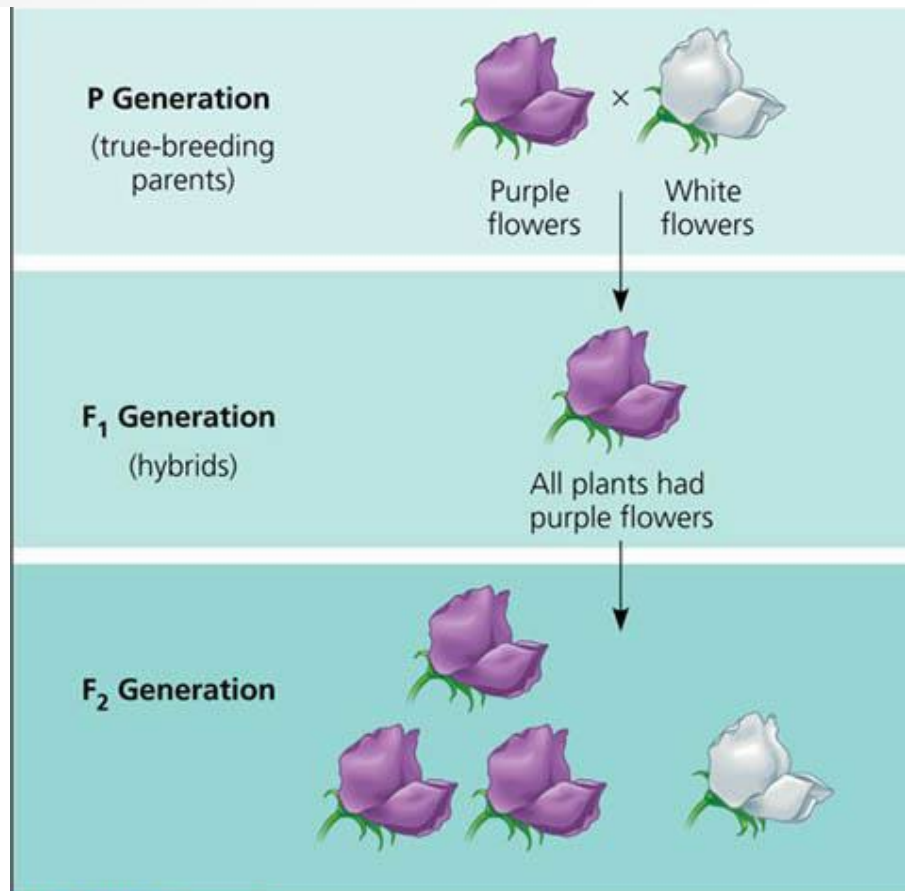
3. Transfer pollen to a stigma of the individual whose anthers have been removed.

執行異花授粉時，只需摘去成熟前的雄蕊，將另一株豌豆的花粉塗抹在已去勢的花朵上。

如此一來，豌豆的交配情形能夠被嚴格地管制，無論自體或異體受精，皆可準確地確認親子關係。

# 紫花白花碗豆雜交實驗結果

以紫花與白花為例



## RESULTS

Both purple-flowered plants and white-flowered plants appeared in the F<sub>2</sub> generation. In Mendel's experiment, 705 plants had purple flowers, and 224 had white flowers, a ratio of approximately 3 purple : 1 white.



**Ah Ha~ 皺縮豌豆中有謎底!**

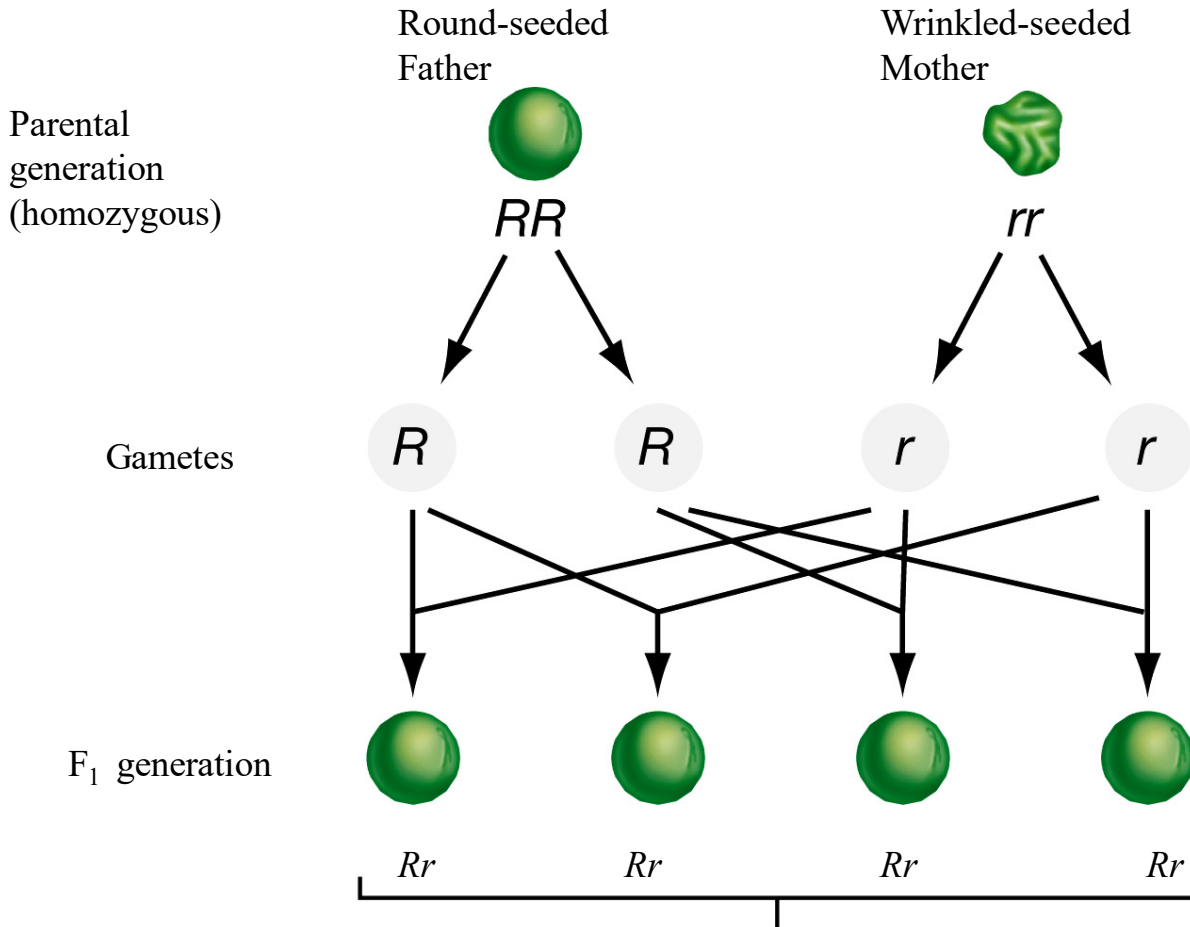
光滑種皮  $\times$  皺縮種皮  $\rightarrow$  第一代種子，  
一個都不皺，光溜一片！  
但，第二代怎會蹦出個皺縮種子？

# 孟德爾定律之一（分離律）

$R$  = Dominant allele for seed shape (round)  
 $r$  = Recessive allele for seed shape (wrinkled)

## 顯性與隱性

遺傳因子在一般生物細胞中是成對存在的，產生生殖細胞時，成對的遺傳因子會發生分離，分別進入不同的生殖細胞中。



All have  $Rr$  genotype (heterozygous) and round seed phenotype



# 碗豆種子雜交實驗結果

以平滑黃色種子  
與皺皮綠色種子  
雜交為例

平滑的黃色種子 (AABB) X 皺皮的綠色種子 (aabb)

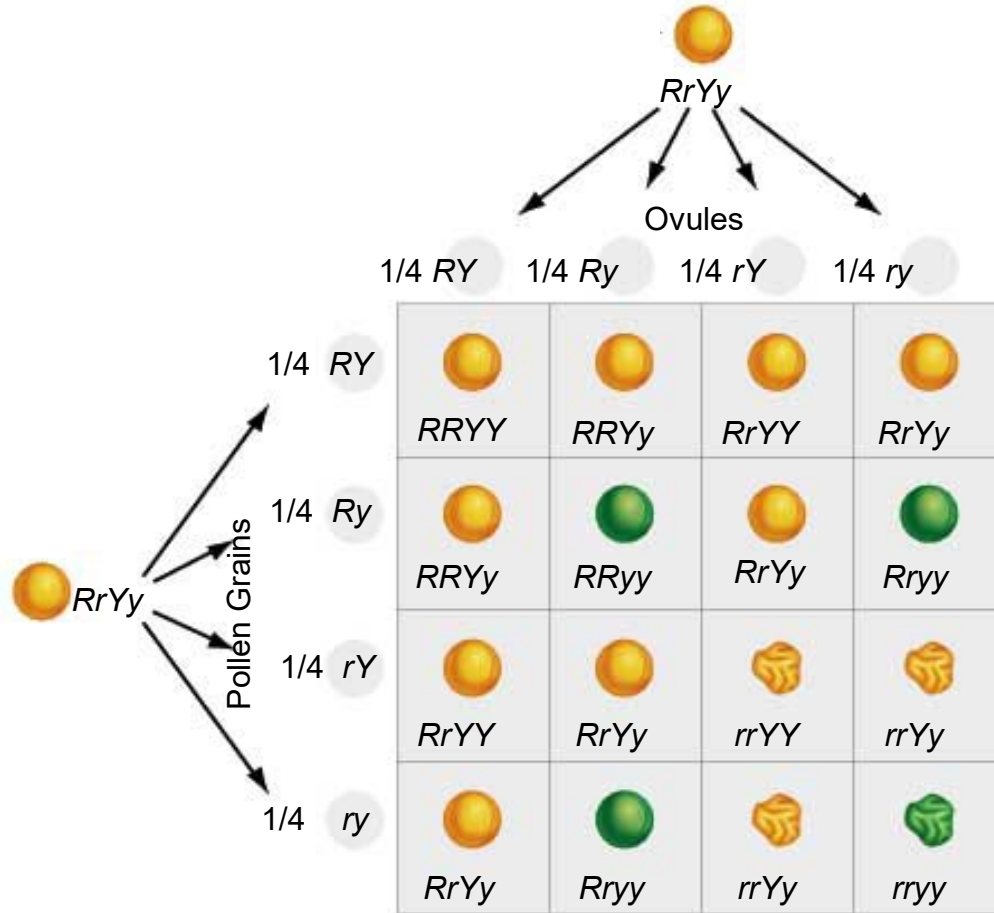


		♂ 雄配子			
		AB	Ab	aB	ab
♀ 雌配子	AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
	Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
	aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
	ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

第二代數目比

9 : 3 : 3 : 1

獨立分配律：當兩對以上相對性狀同時遺傳時，各對相對性狀各自獨立地按照分配律遺傳。



Resulting genotypes:





$9/16 R-Y-$  :  $3/16 R-yy$  :  $3/16 rrY-$  :  $1/16 rryy$

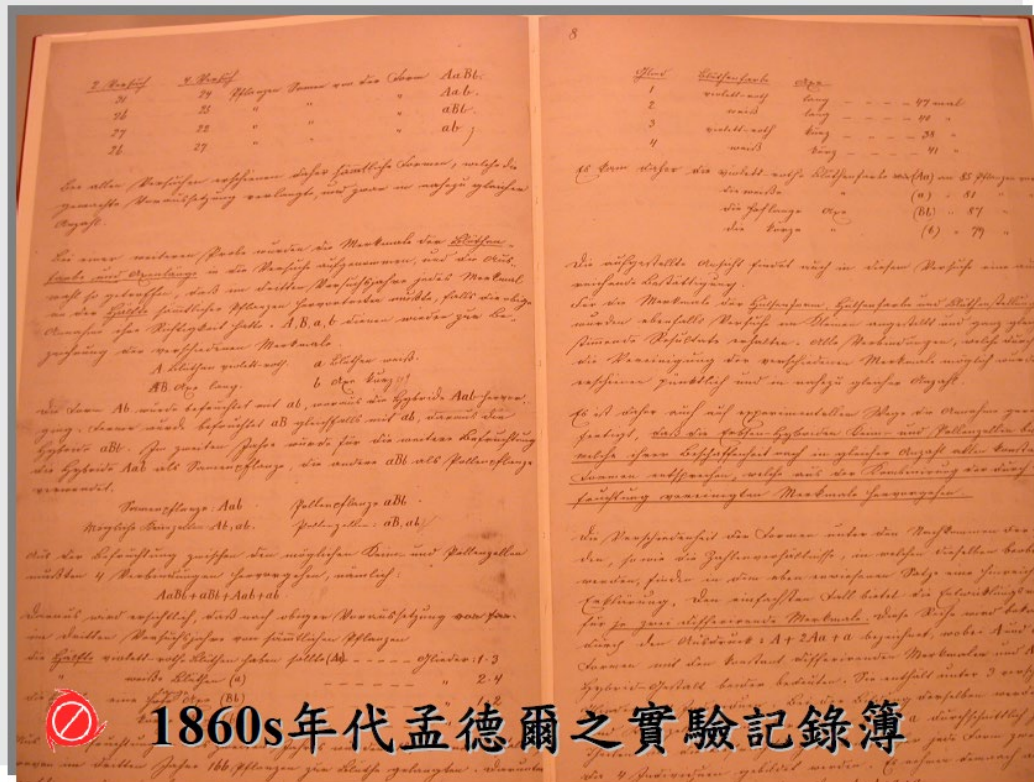
Resulting phenotypes:

$9/16$   $3/16$   $3/16$   $1/16$

Figure 10.8b

# 孟德爾的實驗

F <sub>2</sub> generation phenotype							
Number	315	+	101	+	108	+	32 = 556
Fraction of progeny	9/16	+	3/16	+	3/16	+	1/16 = 1



1. 1860s年代孟德爾的實驗記錄簿(德文，展示在孟德爾博物館)：孟德爾逝世之後，根據資料顯示，事實上他的手稿所剩無幾，所有相關的文件不知何故，目前只剩下論文和報告最初原稿幾篇，少年所做詩作2首，書信10幾封。所以能夠考證的有限。
2. 內容大約論述『兩個性狀的雜交試驗(dihybrid cross)推理』，這是孟德爾大A、小a符號的起源，大B、小b，代表另一個基因座。大小寫代表顯性和隱性遺傳因子的概念。手稿的書寫極為工整，顯示孟德爾的謹慎細密個性。紀錄某個性狀子代的數目是孟德爾豌豆實驗的另一個特色，成就著名的孟德爾比例，成為以後遺傳學家必定測試遺傳性狀的假說。
3. 科學家的實驗紀錄簿是非常重要的，即使是現在電腦發展得如此方便，科學家的實驗手稿仍然是必要而且舉足輕重的。一是因為手稿肯定了第一發現者。二是所有縝密的實驗記錄是研究開展的基石。



# 早熟的發現？

- ☆ 數年後 (1865) 他兩次在 Brunn \* Society for Natural History 會議中發表論文，並於翌年刊登於學會的會報。(\* 現在的Brno, Czech)
- ☆ 他的發現：（都不完全正確。每項都須修正）
  - 遺傳因子在遺傳過程中保持本質，不混合。
  - 有些因子的形式是顯性，有的是隱性。
  - 生物個體（碗豆）有一對因子，會獨立分配到配子。
- ☆ 被忽略的早熟發現？並非完全被忽略。他寄了至少十幾份的抽印本給當時著名的自然學家（包括達爾文），但只有瑞士的 von Nagell 回應表示懷疑。達爾文似乎沒看，數學不好的他也可能看不懂。真正懂得孟德爾的似乎都是不太有名的人。



# 1900 — 重新發現孟德爾原理



Hugo de Vries  
雨果·杜里佛



Carl Correns  
卡爾·柯林斯



Erich von Tschermak  
依律克·梵·謝麥克

- ☆ de Vries (1900) Concerning the law of segregation of hybrids.
- ☆ Correns (1900) **Mendel's law** concerning the behavior of progeny of varietal hybrids.
- ☆ von Tschermak (1900) Concerning artificial crossing in *Pisum sativum*

# 1882 染色體的發現

讓“基因”具體化

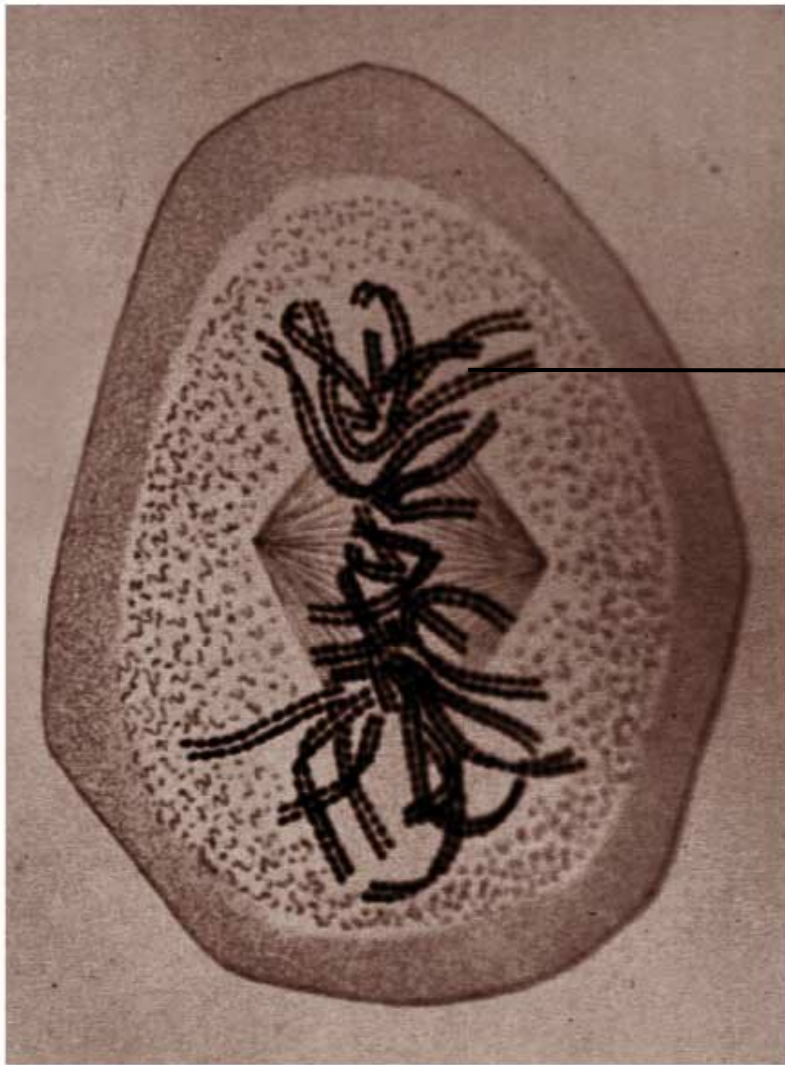


German biologist **Walter Fleming**, by staining cells with dyes, discovered rod-shaped bodies he calls "chromosomes."



## Mitosis has been studied since the early 1880s

An Early View of Mitosis



Paired "threads"

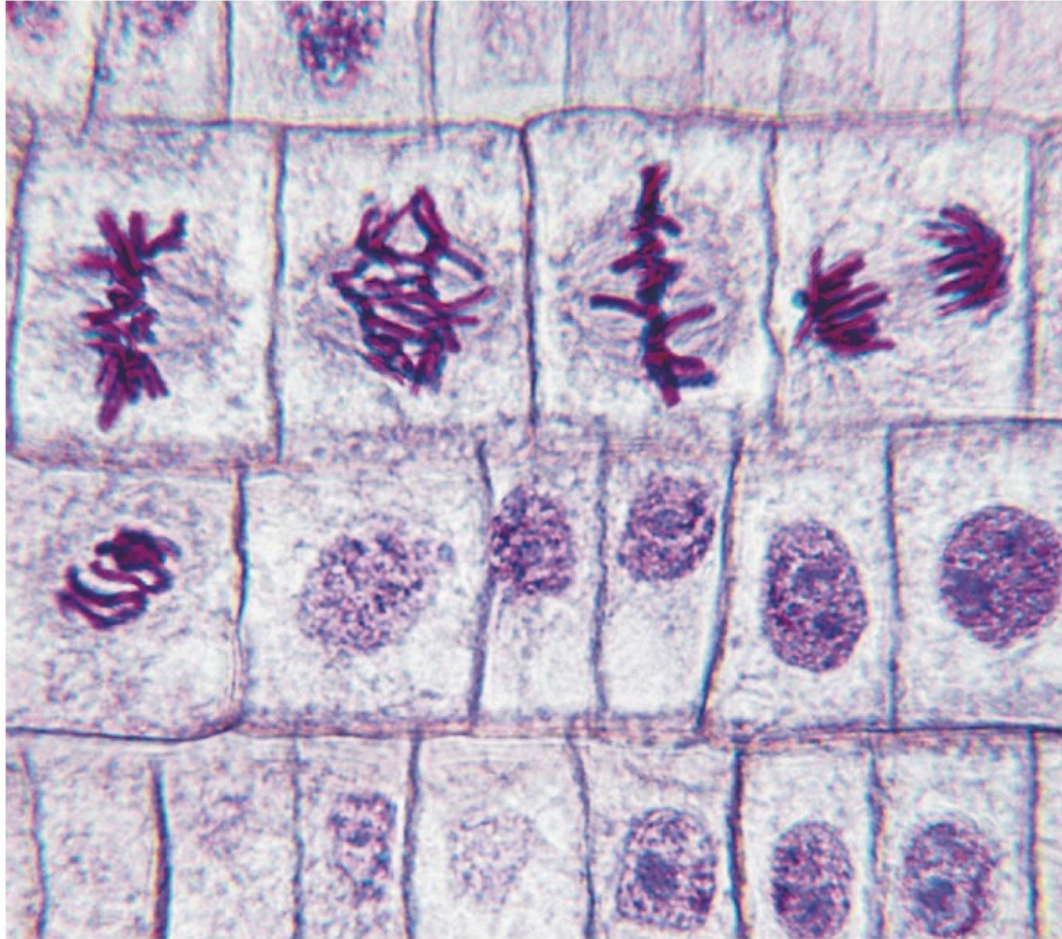


This drawing of mitosis in the salamander larva was made in 1882. The black threads are chromosomes.



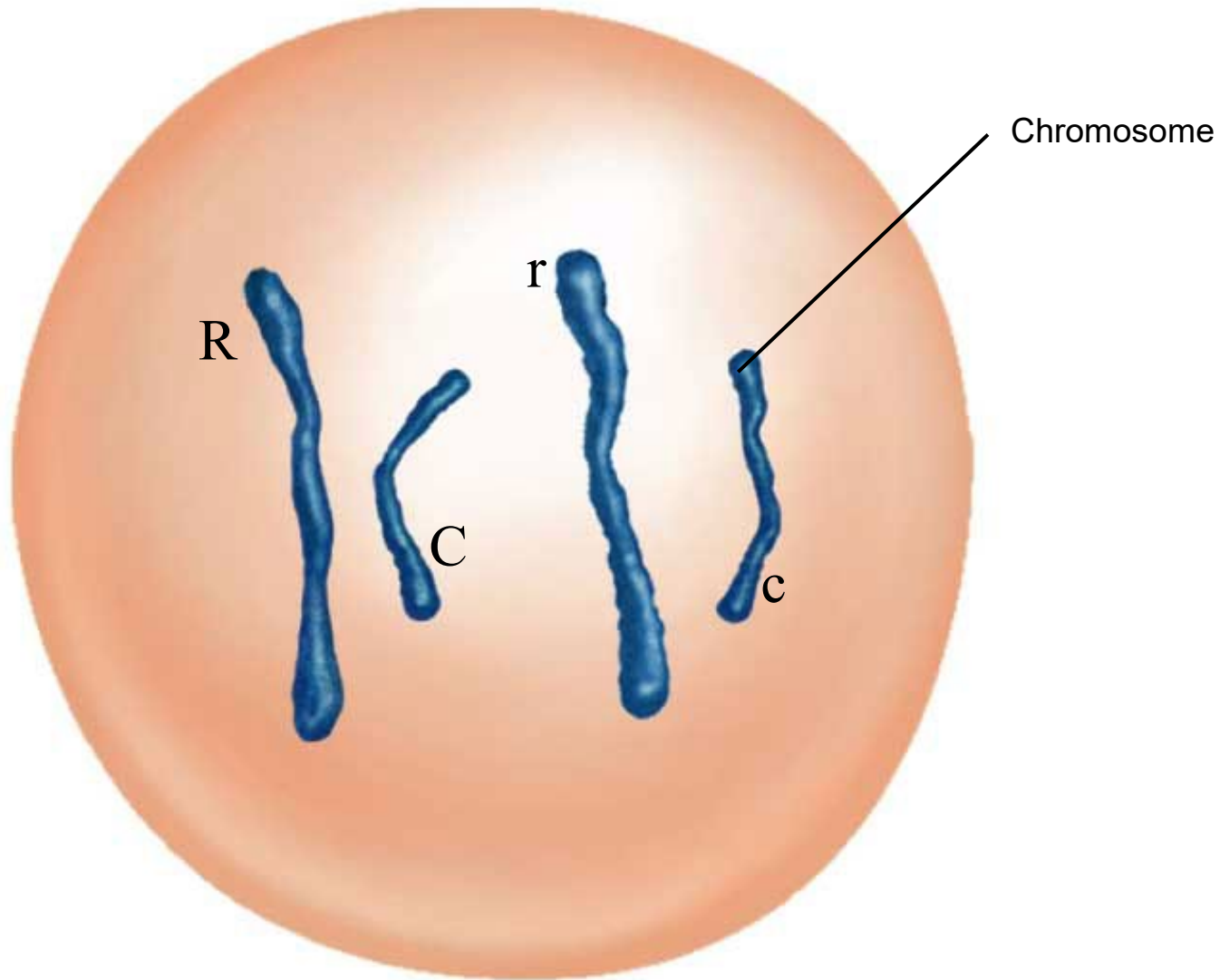
# 細胞分裂（有絲分裂）

Mitosis in Progress



# 有絲分裂

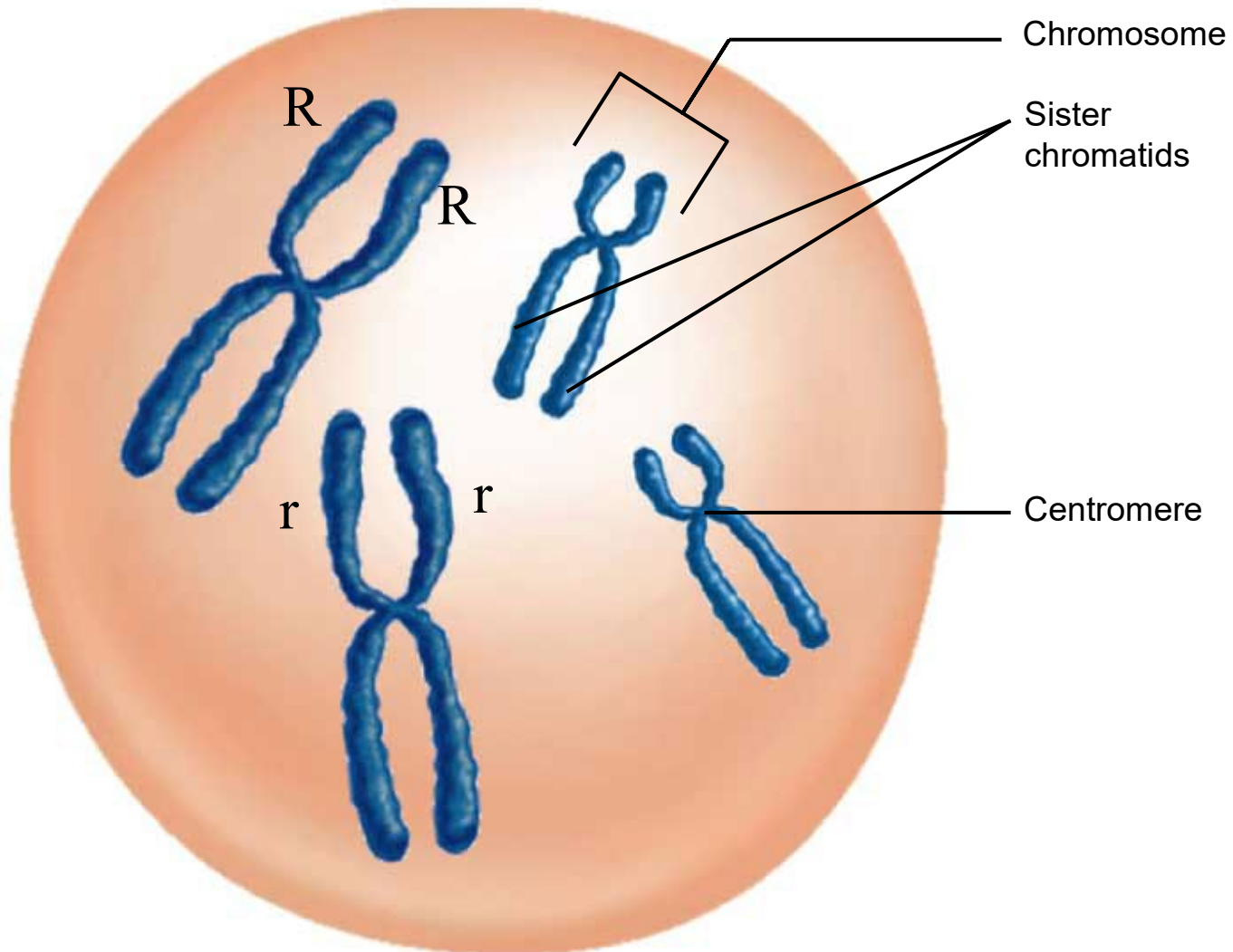
Unreplicated chromosomes – prior to S-phase



Number of chromosomes: 4

Figure 8.6b

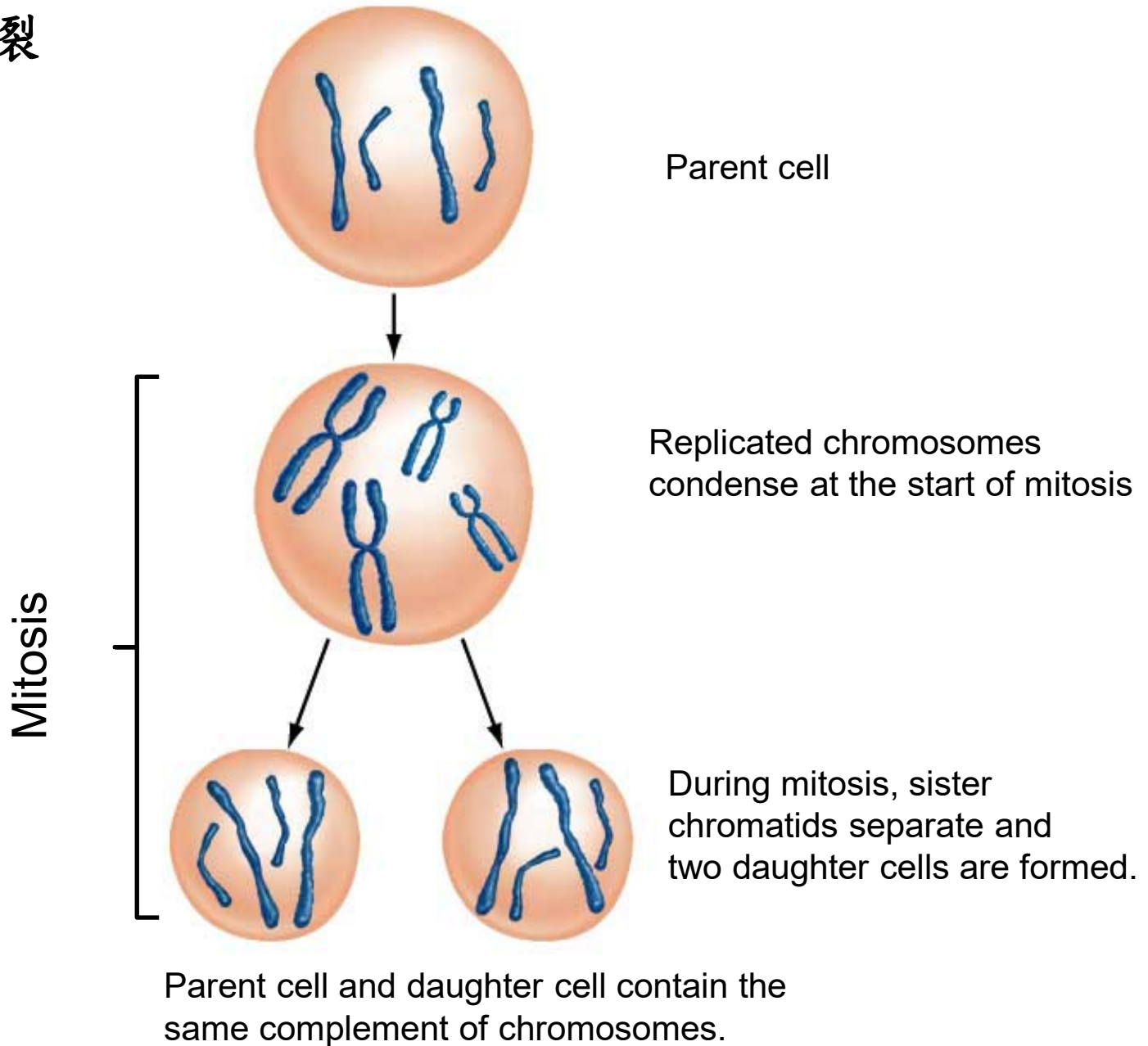
Replicated chromosomes – after S-phase



Number of chromosomes: 4

Figure 8.7

# 有絲分裂





# 1902/3 染色體學說

## Walter Sutton

☆ Sutton 當研究生時，觀察蝗蟲減數分裂細胞，發現：

同源染色體配對

減數分裂時同源染色體分開分配

此分配模式與孟德爾的因子的分配形式相符合

☆ 「減數分裂時父親與母親染色體的結合，以及之後的分離 ... 可能就是**孟德爾遺傳律的物理基礎**。」 (Sutton, 1902)



# Principle of segregation

## 減數分裂

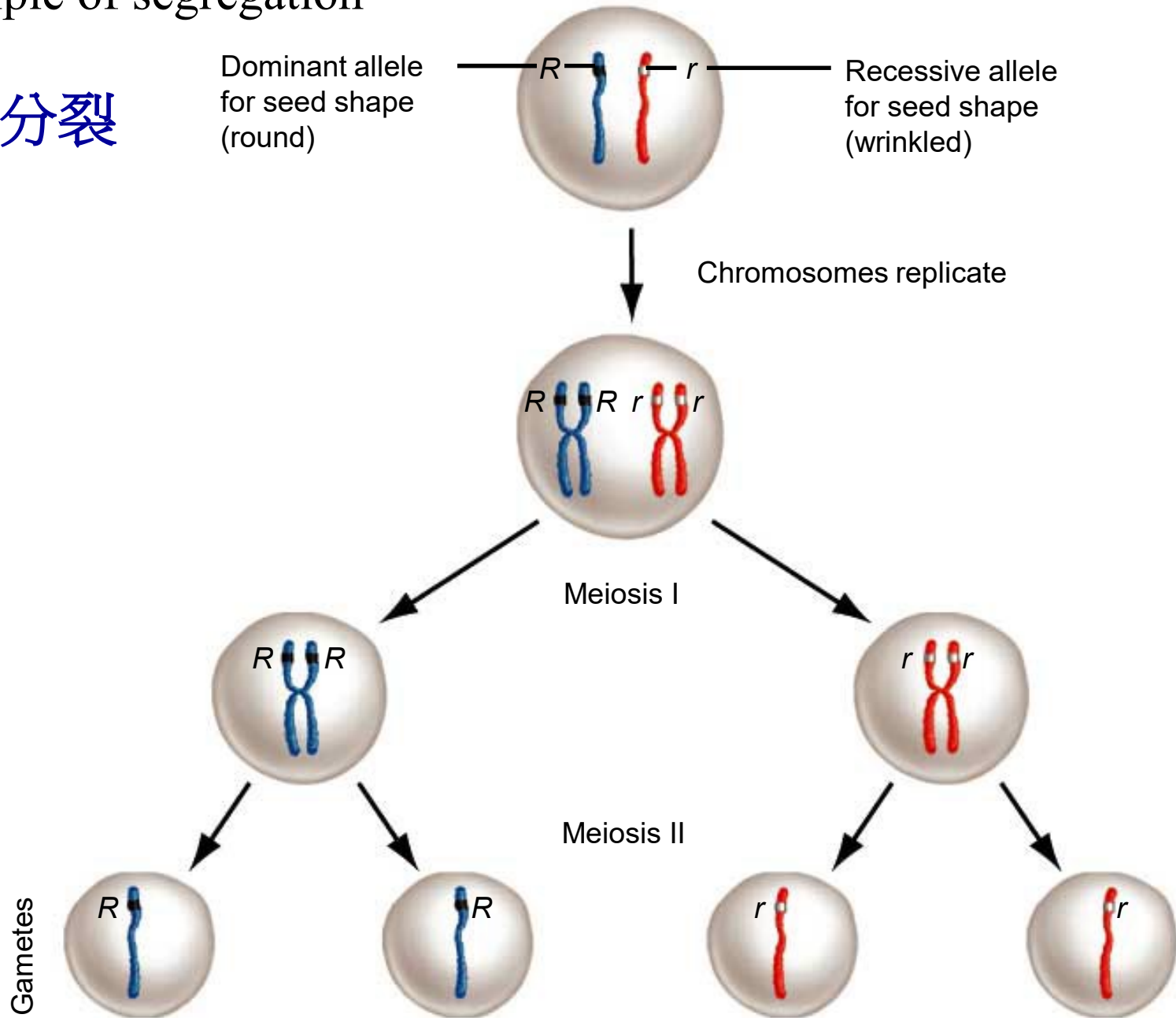
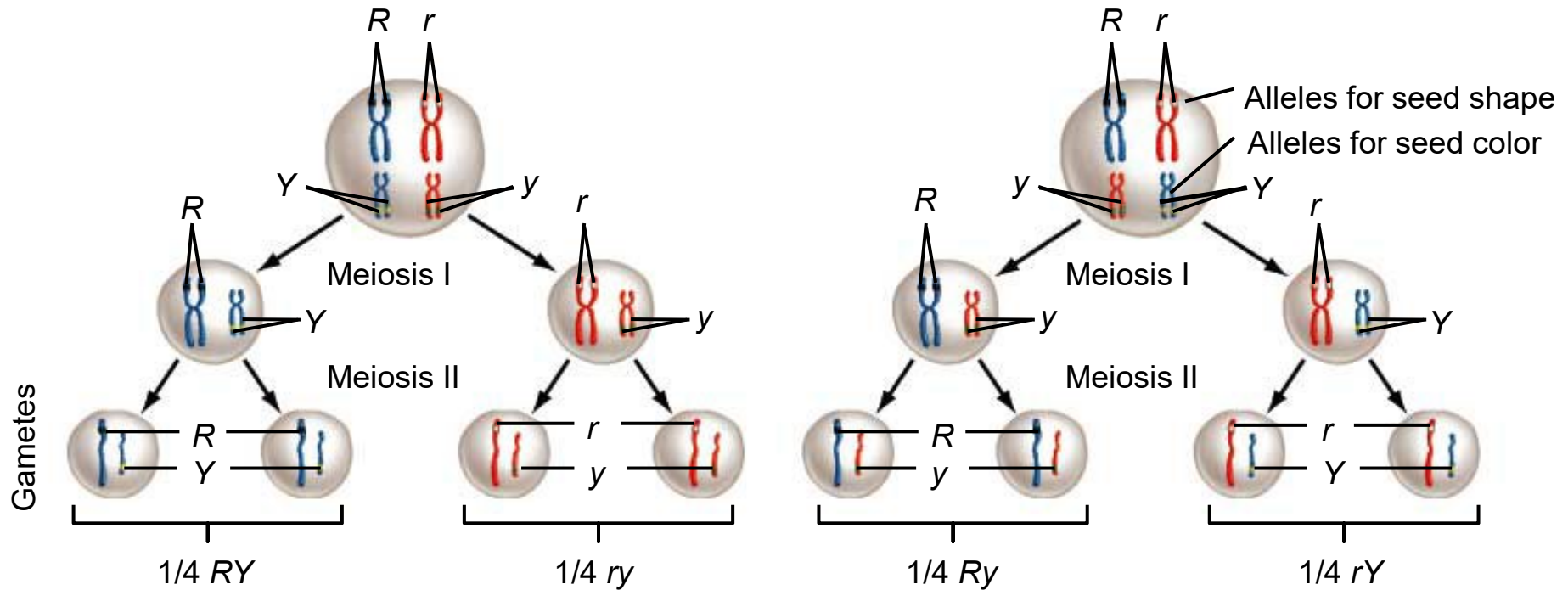


Figure 10.11b

# Principle of independent assortment

## 減數分裂



# Thomas Morgan 與他的 'Fly Room'



1866-1945





# 變眼

- ☆ Morgan 本來研究形態和發育，後來轉攻演化。他不相信達爾文的演化論，認為推測成份太重，缺少具體證據。他也懷疑孟德爾遺傳學以及染色體學說。為了研究演化，他開始培養果蠅。他想學 de Vries，做實驗演化的研究，測試 de Vries 所提出**突變造成演化**的學說。
- ☆ Morgan 為了使果蠅產生突變，用酸鹼、冷熱、甚至離心蹂躪果蠅，經過上百萬隻果蠅都沒成功。1910 年他意外地發現一隻**白眼**的突變雄蠅。他將牠與野生種（紅眼）的姊妹果蠅交配 …

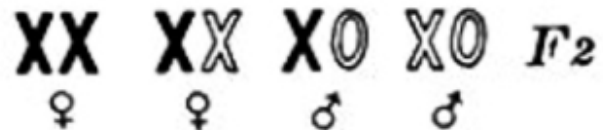
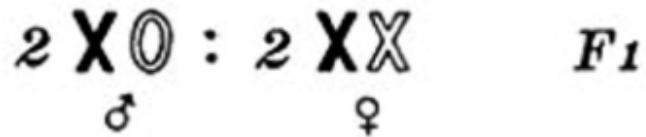
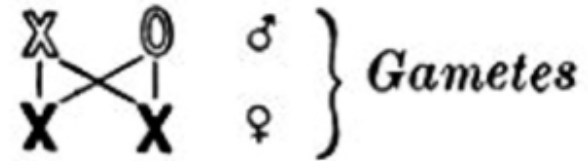
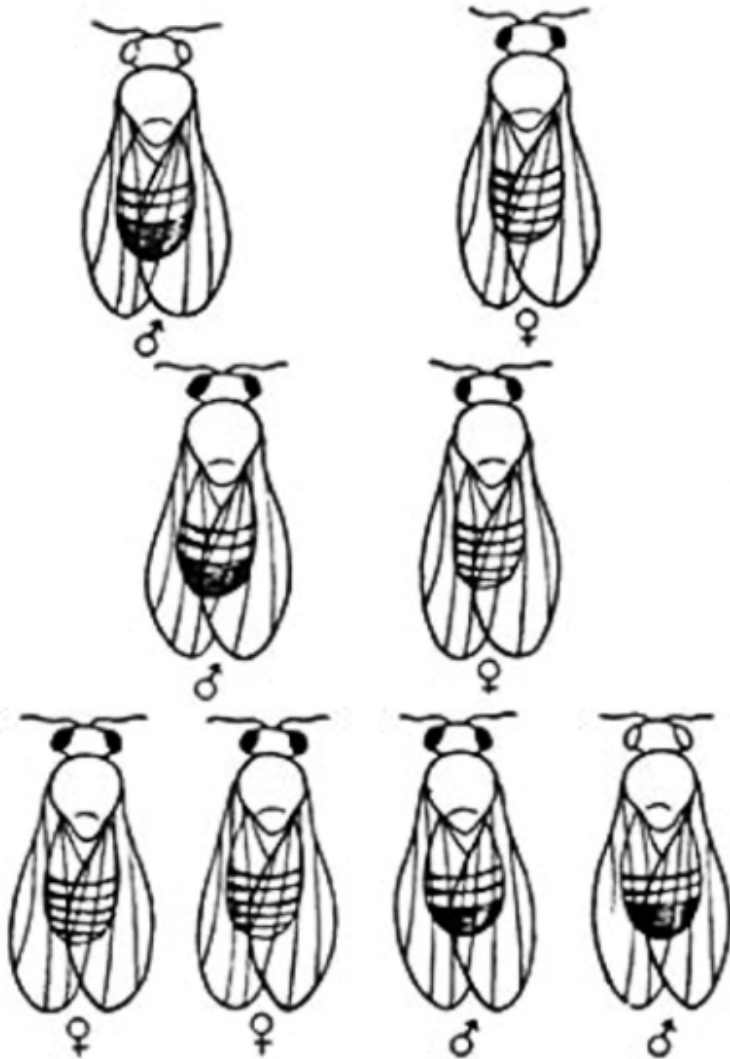




# 性聯遺傳

*Flies*

*Chromosomes*



## 還看見孟德爾的 3:1 比例

**F2:**

2,459 **red-eyed** females

1,011 **red-eyed** males

782 **white-eyed** males

- ☆ F1 的顯性野生型（紅眼）以及 F2 的 3:1 比例，完全是孟德爾理論所預期。對於一直公開反對孟德爾的他，這一定好像打了自己一巴掌一樣。
- ☆ 但是，實驗科學家的 Morgan 接受實驗結果告訴他的訊息。他很快地成為孟德爾的「信徒」。

# 1911 基因連鎖的發現

- ☆ 同一個染色體上相鄰的基因展示畸形的孟德爾比例。
- ☆ 有些特徵，在 F2 中出現親代型的組合比其他型的組合頻繁很多 — 違反獨立分配律。

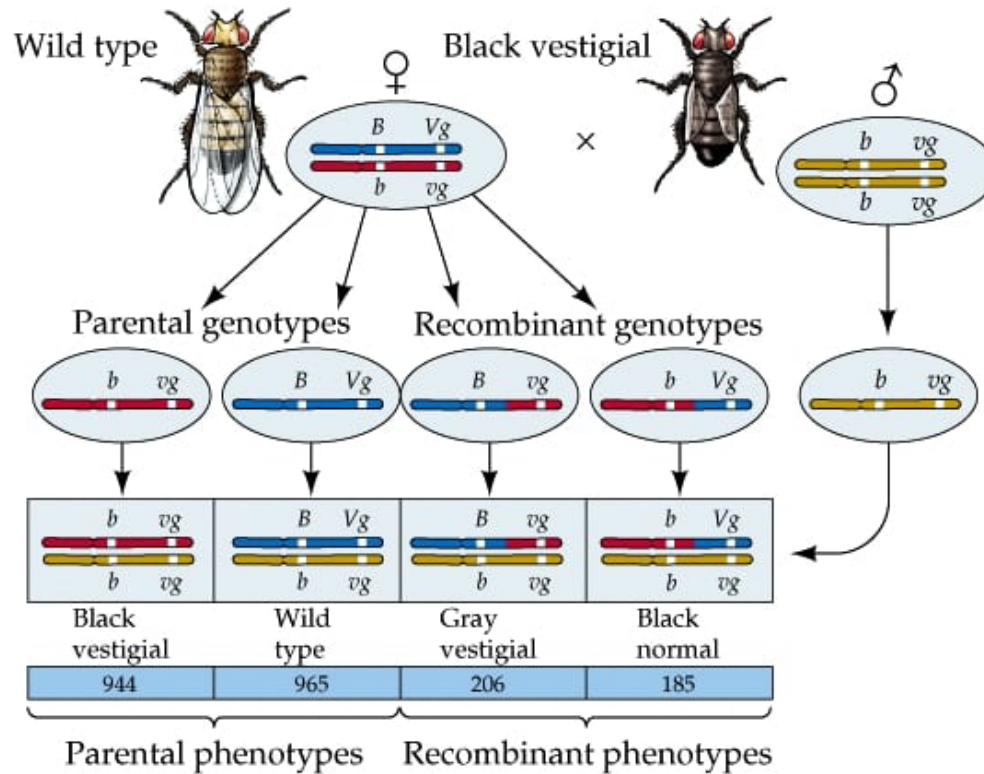


Parental Cross	$\frac{pr^+ \quad vg^+}{pr^+ \quad vg^+} \quad \times \quad \frac{pr \quad vg}{pr \quad vg}$												
F <sub>1</sub>	$\frac{pr^+ \quad vg^+}{pr \quad vg}$												
F <sub>1</sub> Gametes	$\frac{pr^+ \quad vg^+}{pr \quad vg}$												
	$\downarrow$												
	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; padding: 0 10px;"><u>pr<sup>+</sup> vg<sup>+</sup></u></td> <td style="text-align: center; padding: 0 10px;"><u>pr<sup>+</sup> vg</u></td> <td style="text-align: center; padding: 0 10px;"><u>pr vg<sup>+</sup></u></td> <td style="text-align: center; padding: 0 10px;"><u>pr vg</u></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; font-size: small;">Parental</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">Recombinant</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">Recombinant</td> <td style="text-align: center; font-size: small;">Parental</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1339</td> <td style="text-align: center;">151</td> <td style="text-align: center;">154</td> <td style="text-align: center;">1195</td> </tr> </table>	<u>pr<sup>+</sup> vg<sup>+</sup></u>	<u>pr<sup>+</sup> vg</u>	<u>pr vg<sup>+</sup></u>	<u>pr vg</u>	Parental	Recombinant	Recombinant	Parental	1339	151	154	1195
<u>pr<sup>+</sup> vg<sup>+</sup></u>	<u>pr<sup>+</sup> vg</u>	<u>pr vg<sup>+</sup></u>	<u>pr vg</u>										
Parental	Recombinant	Recombinant	Parental										
1339	151	154	1195										



# 連鎖的基因在同一個染色體上

同源的染色體對之間會發生**交換** (crossover) 。



© 2001 Sinauer Associates, Inc.

位於同一條染色體上的基因(稱為連鎖)，就不會遵守獨立分配律，本應一同分配到生殖細胞中。但因為減數分裂時，染色體發生互換，使得上圖中，位於藍色或是紅色染色體基因，也未必”連鎖一同”傳遞到生殖細胞中。

# 和孟德爾的比較

- ☆ 同樣是雙倍體，為什麼孟德爾那麼容易就得到豌豆的突變株？
- ☆ 為什麼孟德爾沒有在豌豆發現連索現象？

# 1926 Hermann Muller: 基因的化學性質

☆ 摩根的學生 — 研究重心在基因的化學性質

☆ 用X-射線誘導突變

在雙倍體生物（如果蠅）很難偵測到。

☆ 1930年代**輻射遺傳學**成為很熱門的學科

Delbrück 與 Luria 都是以研究輻射生物學在生物界起家。



# 基因與突變

## ☆ 「基因」：

Morgan 起初用「孟德爾單位」 (Mendelian unit) 及「因子」 (factor)；孟德爾大都用「特徵」，偶爾也用「元素」。

「Gene」是丹麥 Wilhelm Johanssen 所取，是縮短 de Vries 根據達爾文的「pangenesis」所創的「pangene」（非來自「genetics」）。

☆ 突變很罕見。

☆ 突變不是漸進的，而是「有與無」。

☆ 一個基因可以有兩個以上的「對偶基因」 (allele)。

☆ 一個突變可以有多重的效應。

☆ 不同基因的突變可能有相同的表現型。



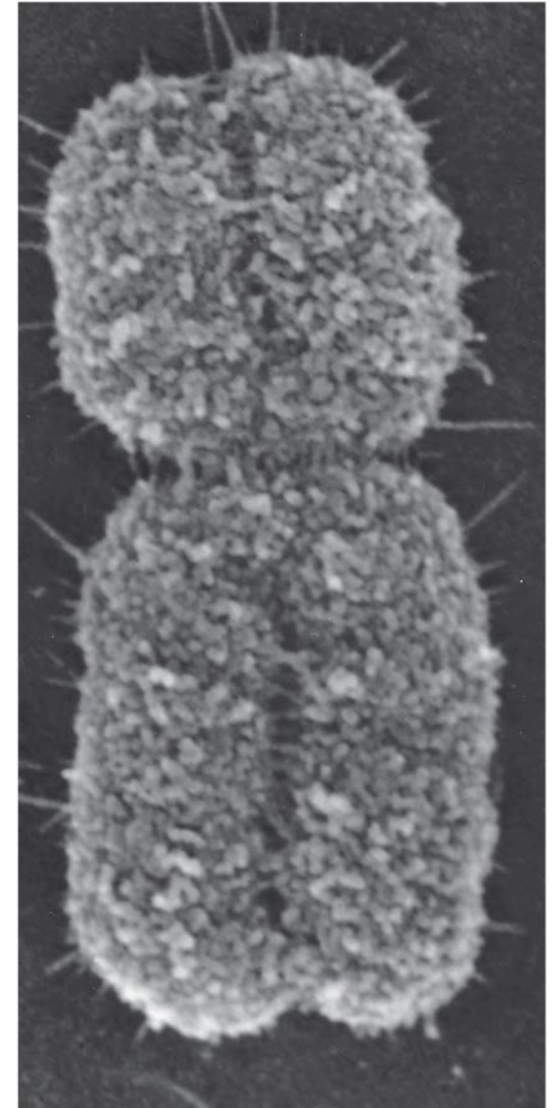
# 謎樣的基因和突變

突變會改變遺傳基因，改變表現型。但是基因是什麼？基因做什麼？

## 遺傳性之分子基礎

### The Molecular Basis of Inheritance

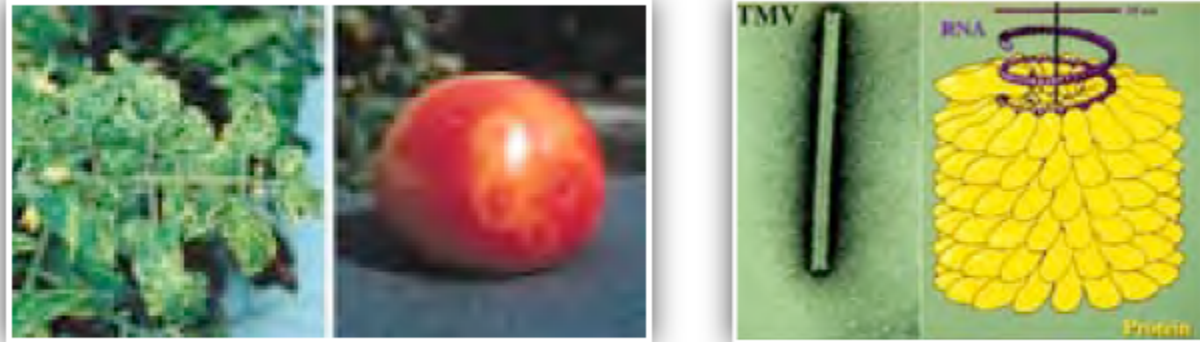
遺傳物質是?? DNA or 蛋白質



1  $\mu\text{m}$

Figure 4-18 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## 番茄嵌紋病毒 (Tomato Mosaic Virus; TMV)



- ☆ 高等生物的染色體組成分析非常混亂。有些生物學家轉向病毒。30 年代之後，一般相信病毒具有基因的性質。結晶的病毒被拿來研究基因。當時研究最透徹的是 TMV（番茄嵌紋病毒）。
- ☆ 生化學家發現他們可以用沈澱出蛋白質的方法，沈澱下 TMV。
- ☆ 1935 年 Rockefeller 的 **Wendell Stanley** 結晶出 TMV。這純化的病毒仍俱有活性。分析它的成份，發現只有蛋白質。。所以他結論：TMV 是「一種自我催化的蛋白質，目前可以假設它需要活細胞純在才能複製。」

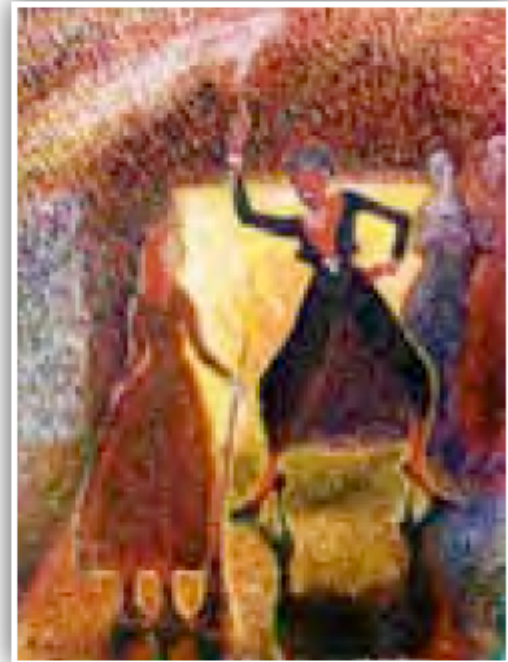
## DNA 成為灰姑娘

- ☆ 此假說雖然沒有什麼證據，但是可能因為提出的人是當代的權威專家，所以被大多數的研究者所接受。
- ☆ 開始時它只是一個新領域中引導研究方向的假說，後來雖然沒有確切的支持證據，卻越來越成功，漸漸紮根成為典範，變成須要革命性的實驗證據才能推翻它。
- ☆ 此外如此單調的分子，似乎沒什麼重要功能（最多只是染色體結構的成份之一），很難引起研究興趣。相較之下，蛋白質有趣多了。
- ☆ 於是，DNA 成為了「灰姑娘」。DNA 的研究進入**黑暗時期**。



# 「自我催化的蛋白質」？

- ☆ 1936年，劍橋的 Norman **Pirie** 和 Frederick **Bawden** 發現 TMV 中除了蛋白質之外還有一點碳水化合物（2.5%）和磷（0.5%）。
- ☆ Stanley 的實驗室的人純化 TMV 物質時，一定是在用酒精沈澱時，將核酸留在澄清液中。
- ☆ Stanley 對區區的 0.5% 磷毫不在意。即使它是核酸，也應該沒什麼意義。核酸只不過是 tetranucleotide 而已（提倡者 Levene 也在 Rockefeller）。[可憐的灰姑娘！]



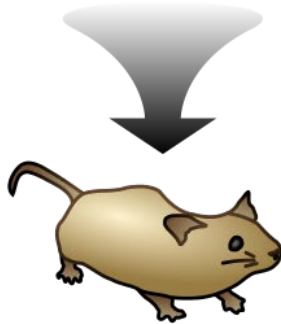
1928 Fred Griffith  
轉形 (transformation) 實驗



# Griffith's 格里夫茲 experiment in 1928

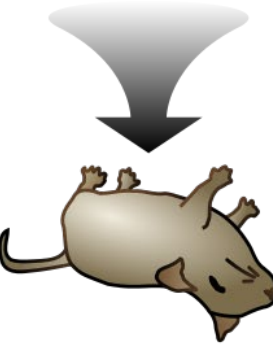
## 肺炎鏈球菌

粗糙型 (R) 菌株  
(无毒性)



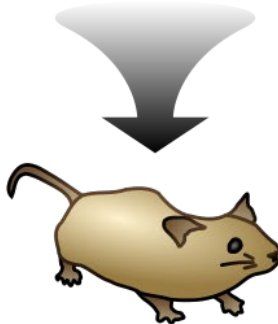
小鼠存活

光滑型 (S) 菌株  
(有毒性)



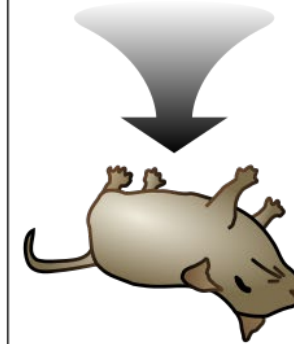
小鼠死亡

高温加热杀死的  
光滑型 (S) 菌株



小鼠存活

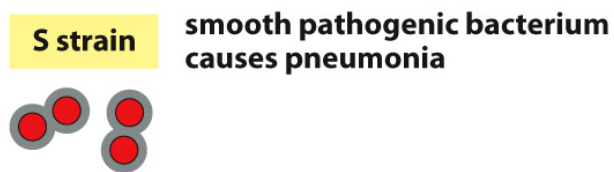
粗糙型 (R) 菌株和  
高温加热杀死的  
光滑型 (S) 菌株混合



小鼠死亡

# 遺傳物殖質是DNA或蛋白質之証明

Avery–MacLeod–McCarty experiment, 1940s



RANDOM MUTATION 突變



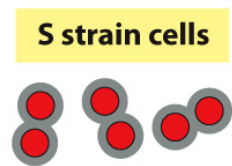
live R strain cells grown in presence of either heat-killed S strain cells or cell-free extract of S strain cells

TRANSFORMATION



**CONCLUSION:** Molecules that can carry heritable information are present in S strain cells.

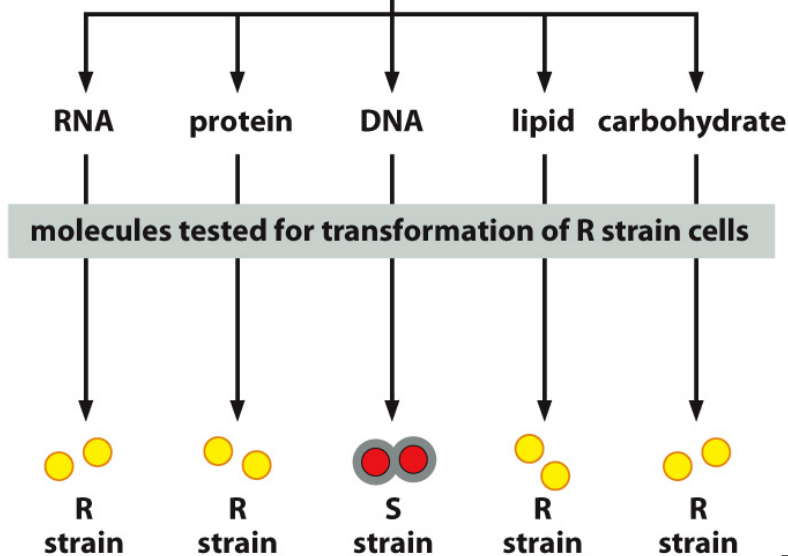
(A)



光滑有毒

FRACTIONATION OF CELL-FREE EXTRACT INTO CLASSES OF PURIFIED MOLECULES

細胞打破



分離內容物

與粗糙無毒的細菌一起養

**CONCLUSION:** The molecule that carries the heritable information is DNA.

(B)

DNA is only composed of four types of nucleotide subunits.

How does DNA encode large amount of information???

Figure 4-2 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

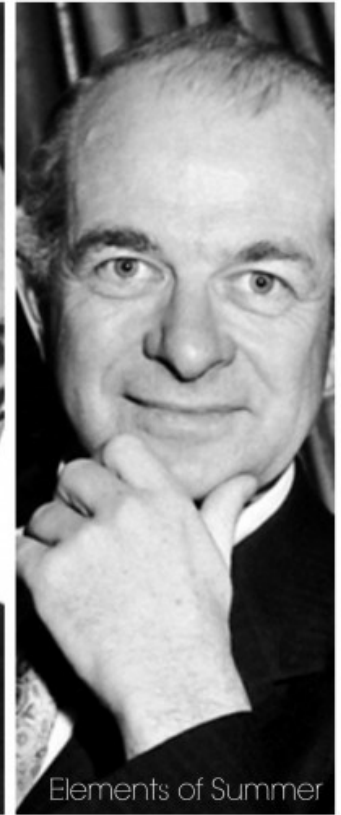


# 通往雙螺旋之路

- ☆ Bragg, Perutz, Kendrew : 蛋白質的 X 射線繞射晶體圖
- ☆ Pauling 與 Corey :  $\alpha$ -helix 分子模型
- ☆ Wilkins 與 Franklin : DNA 的 X 射線繞射晶體圖
- ☆ Chargaff : 鹼基比例
- ☆ 鹼基的 tautomeric form



# The story of DNA discovery



Francis Crick      James Watson  
Cambridge, UK

Rosalind Franklin      Maurice Wilkins  
King's College, London

Linus Pauling  
Caltech, USA

**Director Dr. Lawrence Bragg**

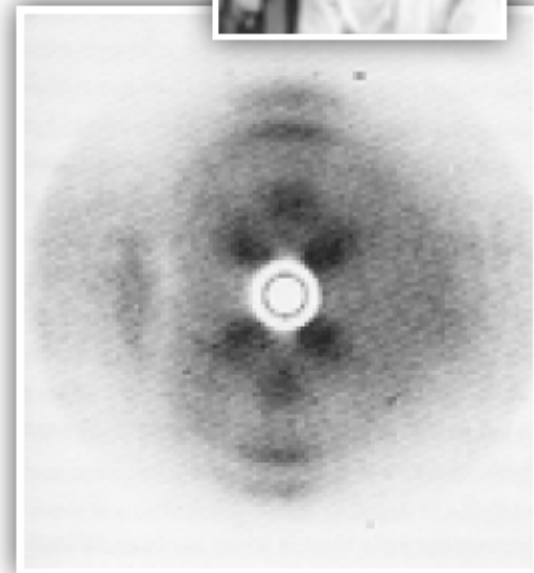
**Director Dr. John Randall**

DNA structure was solved in 1953.

The 1962 Prize awarded to [James D. Watson](#), [Francis Crick](#), and [Maurice Wilkins](#).

## DNA 結構在國王學院

- ☆ 1950年 **Raymond Gosling** (研究生) 開始用X射線研究精子頭的 DNA 結構 (Randall 原來用電子顯微鏡研究)。
- ☆ **Maurice Wilkins** 從瑞士的 Rudolf Signer 得到小牛胸腺的 DNA, 可以拉成均勻的細絲, 可能具有規則的結構, 應該適合X射線分析。
- ☆ Wilkins 和 Gosling 認為將儀器設備改良之後, 應可以得到更佳的照片及數據。



Herring sperm DNA taken by Gosling

## 1951 Rosalind Franklin 的來臨

倫敦的國王學院生物物理研究所的所長 J. T. Randall, 雇用 **Rosalind Franklin** (三年的 fellowship) 時說：「至於X射線實驗工作方面，目前就只由你和 Gosling 做。」 Wilkins 沒看到此信，而且1951年1月 Franklin 抵達時他又不在。他的博士學生 Raymond Gosling 被交給 Franklin 指導，後者顯然是比較優秀的晶體圖專家。此外 Franklin 被安排在他實驗室中工作。





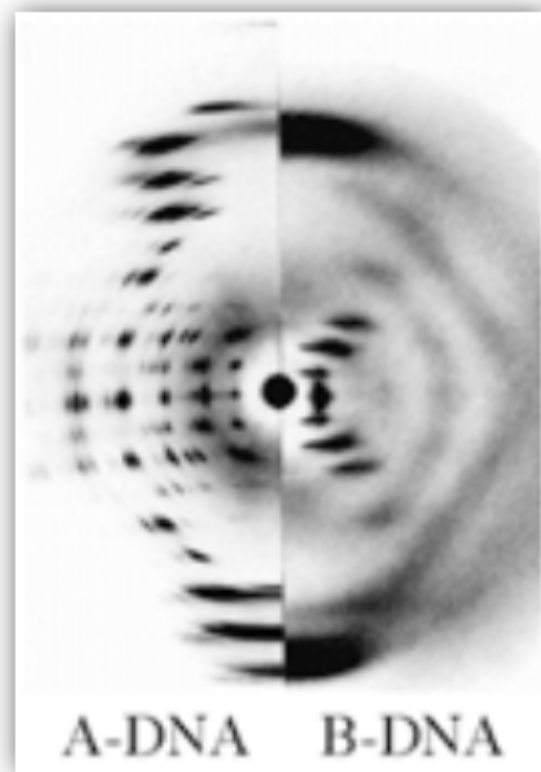
# Rosalind Franklin

Franklin 認為她是獨立的研究員，但是 Wilkins 認為她是他的助手。這個緊繃及傷感情的誤會一直都沒有釐清。Wilkins 失去研究室空間，又失去研究生，有被排擠在外的感覺。Franklin 覺得 Wilkins 不該來管她、煩她。



## Franklin 的X射線繞射晶體圖研究

- ☆ 到了 Cavendish 才幾個月，Franklin 就分出 DNA 有兩個形式：「**B form**」與「**A form**」。
- ☆ A form 是較乾的，B form 是較溼的。DNA 很容易沾水，也容易脫水，所以她認為親水性的骨架應該在外頭，厭水性的鹼基在裡頭。
- ☆ 十一月時她給一個演講，Crick 叫 Watson 去聽，但是 Watson 對X射線繞射晶體圖懂得太少，無法真正了解。



## Crick 與 Watson 於劍橋

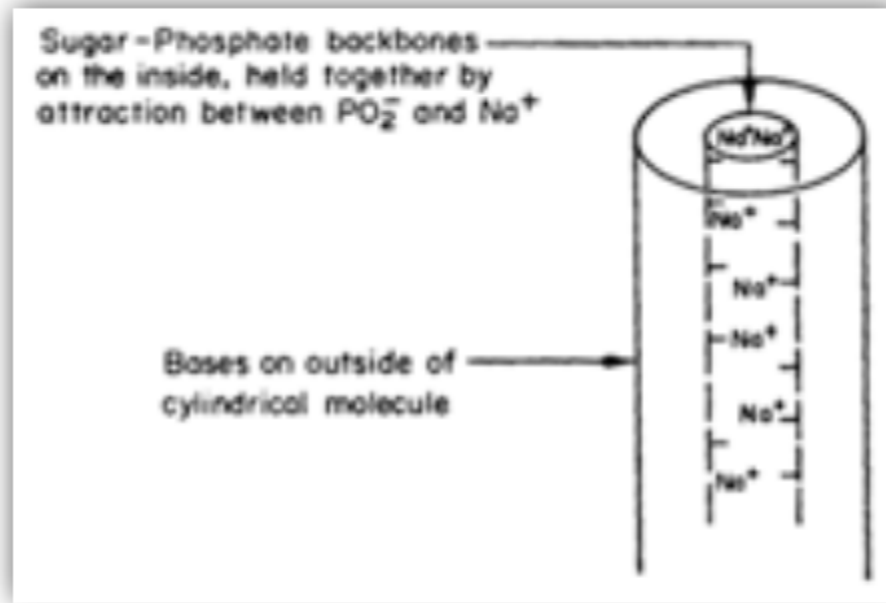


## 一見如故 相見恨晚

- ☆ Watson 是 Luria 的學生。1951年他在義大利那不勒斯 (Naples) 遇見 Wilkins 之後，就對 DNA 感到興趣。他想進入 Wilkins 在倫敦國王學院的實驗室，但是沒被接受。1951年10月，他到劍橋的 Cavendish 研究所 John Kendrew 的實驗室學習蛋白質的X射線晶體繞射。他和 Perutz 的學生 Francis Crick 分到同一個辦公室。Crick 是 Wilkins 的老朋友。
- ☆ 「當我遇見吉姆時，真有意思，因為我們觀點一致 … 不過他對噬菌體一清二楚，我則只在書上念過 … 我對X射線晶體繞射瞭如指掌，他則只有二手的知識 … 從外邊世界來的人當中，他是第一位和我一樣清楚什麼才是重要的[指 DNA]。」 (Crick, Eighth, 112)



## 1951年11月：第一個模型



三股的鏈子，醣磷酸骨架在中間，以磷酸和金屬離子的靜電力結合在一起。鹼基朝外。（根據 Crick 1951年未發表的碩士論文 "The structure of sodium thymonucleate: a possible approach"繪製）。



## 「一無是處」

### ☆ Franklin 的反應：

「她看它一眼，就說它一無是處。」 (Watson)

「... Rosalind 覺得實在太好笑了。而且她從不留俘虜的，所以她對這模型毫不留情地批評，仔細說明它為什麼不對，第一點、第二點、第三點。然後我們就走人。」 (Raymond Gosling, Photo 51)

她告訴他們磷酸不可能在裡面。鹼基應該在裡面。

### ☆ Lawrence Bragg 的反應：

身為 Cavendish 的頭頭，Bragg 感到羞辱，禁止 Watson 與 Crick 再繼續進行模型的研究。



## 隔岸可畏的對手

- ☆ 1952年11月，**Linus Pauling** 開始嘗試解DNA的結構。
- ☆ Robley Williams (UC Berkeley) 在 Caltech 演講，展示 DNA 的電子顯微鏡圖。DNA 看起來像柱狀的長線，直徑大約15 Å。Pauling 猜 DNA 是螺旋體。第二天他馬上拿著筆紙動工。
- ☆ 1952年 **Alexander Todd** 的實驗室（劍橋）已經知道 DNA 中醣與磷酸間的鍵結。其他實驗室也知道鹼基是如何接上去。不過，Pauling 沒有好的X射線數據，提供鍵的角度及長度。他只有 Astbury 的舊照片。Wilkins 拒絕給他新的數據（能怪他嗎？）。
- ☆ Pauling 從他先前的研究，相信鹼基位在外頭，磷酸在裡頭。而且和 Watson 與 Crick 一樣，他以為 DNA 是三股的。

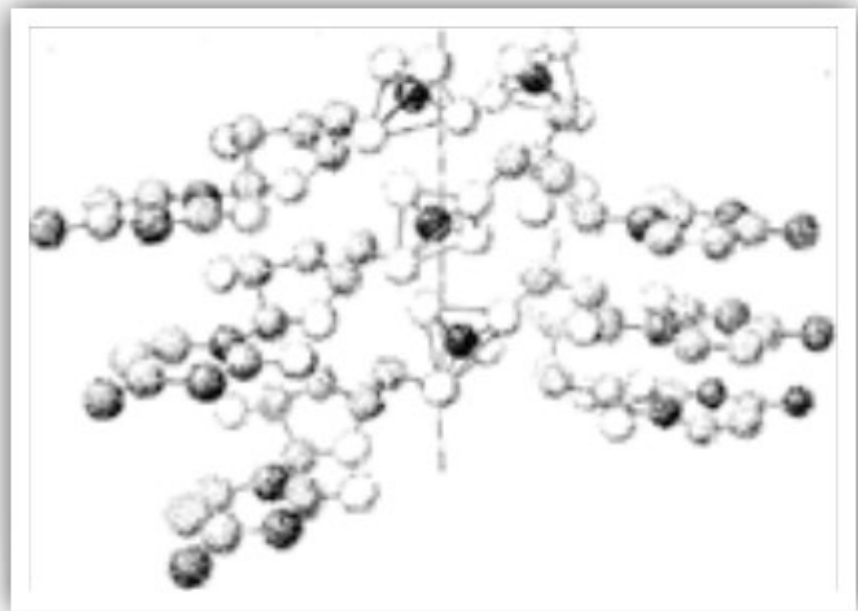
## 報馬仔 Peter

Peter Pauling 於 1952 年秋季開始在 Kendrew 的實驗室當研究生。活潑快樂，「有一點野」（Crick）。很快就和 Watson, Crick 及 Donohue 混在一起。



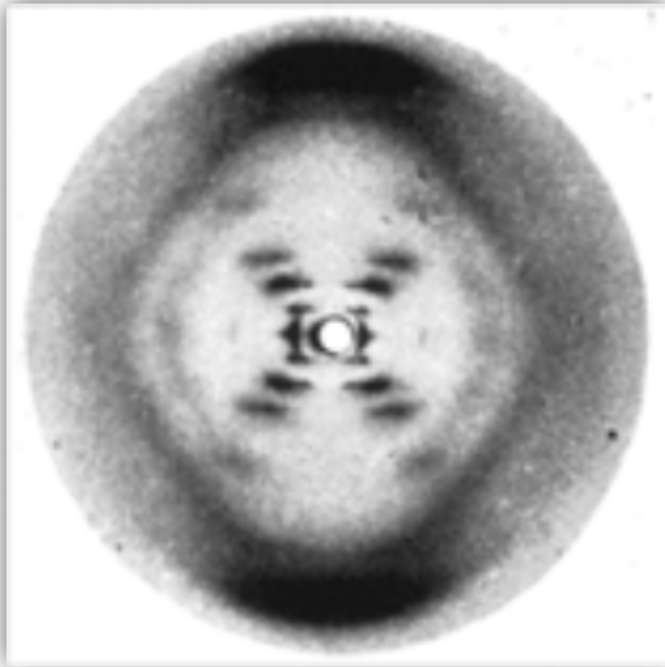
Peter 1954 諾貝爾獎聚會, Stockholm

## Pauling 的 triplex 模型

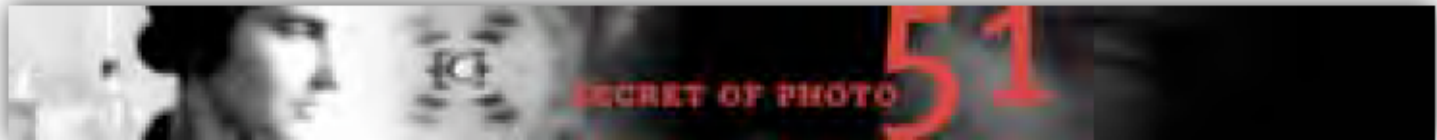


1953年2月初, Pauling 將正在出版於 PNAS 的手稿寄給在劍橋的兒子 Peter, 後者把它交給 Watson 和 Crick 看。

## Franklin 的 Photo 51 (1952年底)



- ☆ 1952年, Franklin 與 Gosling 做出這張美麗的 B-DNA 的X射線圖 ('Photo 51')。
- ☆ Wilkins 拿這張照片給 Watson 看。後者說：「我嘴巴合不攏, 我的脈搏加速...照片中突出的十字黑色影像只可能是來自螺旋結構。」  
「Rosy (Watson 和 Crick 背後叫 Franklin 的綽號) 當然沒把她的數據直接給我們。事實上, 國王學院裡沒有人曉得它已在我們手上。」





1953/1/31

## 重返競技場

- ☆ 在回劍橋的火車上，Watson 在報紙上描繪下 Photo 51。他向 Crick 報告。1月31日，兩人去見 Bragg，得到他的允許重新開始建構模型。所以在停工十三個月之後，他們終於又重返競。2月4日他們重新開始建構模型。

1953/2/8

## Wilkins 的懊惱

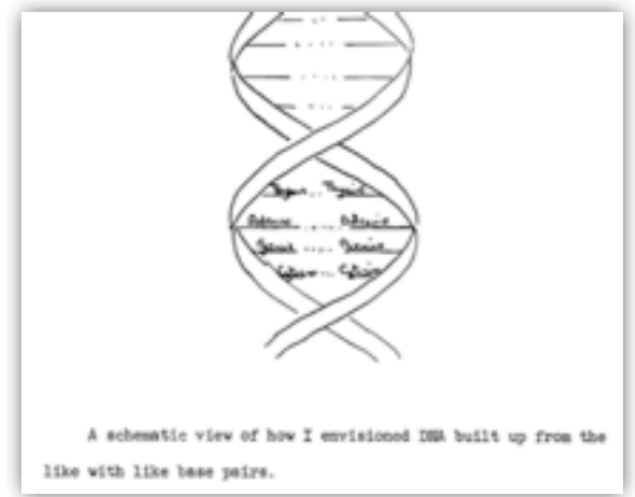
- ☆ 2月8日，Wilkins 到劍橋，與 Crick 夫婦、Watson、與 Peter Pauling 共進午餐。三人勸他開始建構模型，趕上 Pauling。Wilkins 答應等 Franklin 離去後就開始。Watson 與 Crick 又要他答應讓他那也開始建構模型，但是卻沒告訴他，他們已經在進行了。Wilkins 突然發現身處非常尷尬的處境，提早返回倫敦。**他是否透露太多了？**
- ☆ 他將 Franklin 的 Photo 51 給 Watson 看時，以為 Watson 與 Crick 已經不在建構模型（Bragg 的禁令），所以已經不再和他競爭了。

## 這時候的 Franklin

1953/2/23



- ☆ Franklin 忙完 A-form DNA 的分析和論文撰寫後，2月23日再拿出 Photo 51，開始仔細分析這個 B-form DNA。第二天，她下結論說 B form 和 A form 一樣都是雙股的。
- ☆ 5天後，Watson 與 Crick 的雙螺旋就將出爐，她毫無預警。



- ☆ Watson在「雙螺旋」書中說，他有一天晚上上床睡覺，「配對的 adenine 影像在他腦袋裡跳著舞」。
- ☆ 「Francis 說我真的應該好好考慮 Chargaff 的規則， adenine 與 thymine 相等， guanine 與 cytosine 相等。第二天早晨...一個美麗的春天...我開始玩著模型，發現你可以將 adenine 與 thymine 組合起來，和將 guanine 與 cytosine 組合起來，一模一樣。這就是所謂鹼基對。我興奮極了。」 (Watson, DNA Story, 1973)
- ☆ 「我想從那時候開始，我們就知道我們找到了。」 (Crick, DNA Story, 1973)
- ☆ 這天是1953年2月28日。Watson 25歲；Crick 36歲。

## 她從沒抱怨，也沒抗議



- ☆ Franklin 知道她的研究在雙螺旋模型所扮演的角色嗎？事後，Gosling、Perutz 和 Crick 都認為她知道。她只要比較模型的尺寸和她自己的數據（特別是直徑和週期），就會明白。
- ☆ 不過，她從沒抱怨，也沒抗議。她也從沒回頭。她只往前走自己的路 — 病毒的研究。
- ☆ 當初她父母反對她從事科學研究，責怪她把科學當作宗教信仰。她回信說：「**以我的觀念，信仰所必需的只是，相信我們只要盡我們所能，就能達到我們的目標：增進人類的福祉。**」 (R. Franklin, Photo 51)



## 情何以堪

- ☆ 1953年3月 Franklin 收拾了包裹，離開傷心地 — 國王學院。她絕對沒想到，半個世紀之後，她所厭恨的機構居然會用她的名字（和她最不願看到的名字一齊）命名一棟建築物 Franklin-Wilkins Building。



## 英年早逝



- ☆ 雙螺旋論文發表時，Franklin 已經搬到倫敦的 Birkbeck 學院。她在那裡領導一個小團隊研究 TMV。在四年半中她發表了 17 篇論文。1954 年 **Aaron Klug** 來到 Birkbeck，成為她的最佳合作夥伴。
- ☆ 1956 年，二次旅美回來，她發現得到**卵巢癌**。兩次開刀後，她繼續工作直到 1958 年 4 月去世。最後她必須用爬的方式上樓梯，到自己的辦公室（不讓人抱）。「... Rosalind was too busy to die.」 (Dark Lady, 294)
- ☆ 後來，Klug 接管病毒結構研究團隊。他於 1982 年諾貝爾頒獎演說，感性地推崇她。

# 「我們發現了生命的奧祕」

- ☆ 1953年2月28日午餐時，Francis Crick 走進劍橋 'The Eagle' pub, 向在場的朋友宣稱：「我們發現了生命的奧祕」。



## 還矇在鼓中的 Wilkins

- ☆ 3月7日, Wilkins 寫信給 Crick:
- ☆ 「我想你會有興趣知道我們的 dark lady [Franklin] 下禮拜就要離開我們 ... 我現在基本上沒什麼其他義務, 已經開始向大自然的祕密大本營進行總攻擊 ...」
- ☆ 兩天後, 信到了 Crick 手上, 他看了不知要哭或要笑。他們的雙螺旋模型已經擺在他眼前。



## 大夢初醒的 Wilkins

- ☆ Wilkins 從 Kendrew 的電話得知 Watson 和 Crick 的模型。後者可能不好意思親口告訴他。
- ☆ 3月12日，Wilkins 親自來劍橋看。根據 Watson，他沒有絲毫不滿之意。第二天，Wilkins 打電話給 Crick 沒找到，就寫信：「我想你們是一對老無賴，不過你們可能有搞頭 … 我有點氣惱，因為 … 如果給我一點時間，我可能也會想到。不過發牢騷沒用 — 這是個非常令人興奮的主意，管他是誰得到的都沒有關係 [才怪]。」
- ☆ Wilkins 說他希望能一同發表一篇短文。他沒提 Franklin 的成果。Gosling 告訴他，Franklin 已經寫了一篇論文要發表。



## 1962年的諾貝爾獎

- ☆ Franklin 於1958年死於癌症（可能與X射線有關），當時她才37歲。四年後 Watson、Crick、與 Wilkins 共獲得諾貝爾獎。
- ☆ 在頒獎演講中，Watson 和 Crick 都沒有提到 Franklin 的名字。
- ☆ 諾貝爾獎不頒給已過世的人，也不頒給三個以上的人。



# DNA 的發現

Erwin Chargaff的實驗發現，在DNA中有相同數量的A和T鹼基以及G和C鹼基。

Linus Pauling發現一些蛋白質的分子具有螺旋形狀。

Rosalind Franklin (1920-1958) 1951年，她回到英國倫敦國王學院，在那裡她負責那裡的X射線晶體學實驗室，用於DNA研究工作。

Maurice Wilkins's idea to study DNA by X-ray crystallographic techniques

在1951年春天的一次會議上，Watson 聽到了Wilkins 關於DNA分子結構的討論，並看到了他最近的DNA的X射線晶體學照片，設法轉到英國劍橋大學，遇到Crick。

1952年底，Dr. Linus Paulin 說 DNA 結構要被他解出來了。

1952年底，Watson 看到 Franklin的 DNA X射線晶體學照片。

1953/2/28， Watson and Crick分析出DNA 的結構。

1953/4/25 發表Nature paper。

## 致謝

教育部國家講座：基因解密-分子生物學開拓史

遺傳學（羅竹芳教授）