

杰克·威廉·佐斯塔克

郭晓强

(解放军白求恩医学院生化教研室 石家庄 050081)

(Bethune Military Medical College, Shi Jiazhuang 050081)

在不到三十年的科研生涯中，能够在遗传学多个领域，如基因重组、端粒和染色体结构、核酶、体外筛选以及生命起源等都做出卓越贡献的科学家可以说凤毛麟角，但哈佛医学院的杰克·威廉·佐斯塔克 (Jack William Szostak) 就神奇的在这些领域都做出了卓越的贡献，是目前遗传学领域甚至生命科学领域最具有原创性的科学家之一^[1]。

佐斯塔克 1952 年 11 月 9 日出生于英国的伦敦，1972 年从蒙特利尔的麦吉尔大学获得学士学位，随后进入美国康奈尔大学跟随著名分子生物学家吴瑞 (Ray Wu) 教授进行博士学习并于 1977 年获得学位，毕业后又在这里进行了两年的博士后研究。佐斯塔克在吴瑞实验室开始了自己的早期科学研究，重点在于核糖体 DNA 和细胞色素 C 基因的表达式，并取得了初步成就^[2]。

1979 年，佐斯塔克成为达纳·法伯 (Dana Farber) 癌症研究所和哈佛医学院生物化学系助理教授，建立了自己的实验室从而开始新的研究项目，首先以酵母为材料研究基因重组的机理。1981 年，佐斯塔克与同事利用酵母转化实验发现 DNA 双链中的游离末端



杰克·威廉·佐斯塔克
(Jack William Szostak, 1952—

端具有极高的重组活性，随后又发现 DNA 双链断裂促进的重组与正常细胞减数分裂过程中重组非常相似。结合这些实验现象和他人的研究成果，佐斯塔克和同事提出了著名的双链断裂修复 (DSBR) 模型^[3]，该模型认为双链 DNA 的断裂是正常减数分裂基因重组的启动事件，随后的重组发生在 DNA 双链断裂区，断裂区以对应同源 DNA 链为模板进行修复，修复过程就实现了基因转化。尽管 DSBR 模型目前还存在一定的争论，但随后大量的事实证实了双链断裂在酵母正常减数分裂途径中的起始损伤中的作用，如佐斯塔克研究显示遗传重组过程中 DNA 断裂发生时间和地点都支持着模型，而且阻断双链断裂则阻断遗传重组的起始。DSBR 模型为基因重组机制提供了新的解释，从而极大促进了该领域的研究，更为重要的是该模型还很好的解释了 DNA 双链断裂可以提高同源重组频率的原因，为线性 DNA 一步基因替换方法奠定了理论基础，从而促使了基因剔除技术的出现，基因剔除技术目前已成为遗传学中的一项基本技术^[4]。

佐斯塔克的另一项重大发现是端粒。1980 年，佐斯塔克在一个学术会议上遇到了加州大学伯克利分校的布莱克伯恩 (Elizabeth Blackburn) 博士，布莱克伯恩发现在四膜虫核糖体 DNA 末端存在大量特异性的重复序列 (端粒结构)，二人讨论后决定在酵母方面也进行相关研究。佐斯塔克和布莱克伯恩成功将四膜虫的末端重复序列添加到酵母染色体末端，结果发现这些序列可以随着酵母 DNA 的复制而被保留，并且增强了酵母 DNA 的稳定性，随后的研究还发现正常酵母染色体上也存在短的但不同于四膜虫的重复序列^[5]。佐斯塔克和布莱

克伯恩的研究还发现酵母可以将自己独特的末端重复添加到染色体的末端，而端粒上不存在该添加序列的模板并且染色体端粒序列在重复数上也存在明显差异，这些发现使二位科学家推测细胞内存在一种负责端粒末端重复序列添加的酶，1984年布莱克伯恩和自己的研究生格雷德（Carol Greider）终于证明了该酶的存在，并称为端粒酶。对端粒和端粒酶的研究从一开始完全是出于兴趣，只是想理解这个神秘的末端结构，但进入90年代却发现端粒与癌症和衰老都存在着密切的联系，从而成为癌症机理和治疗研究的一项基本内容，三位为端粒及端粒酶研究做出巨大贡献的科学家布莱克伯恩、佐斯塔克和格雷德分享了2006年美国的拉斯克基础医学奖。

佐斯塔克在端粒方面的早期工作还促使他创造了第一个人工染色体。佐斯塔克与学生默里（Andrew Murray）在已知酵母染色体中所有基本元件——端粒、着丝粒和复制起始点的基础上于1983年制备第一个真核生物——酵母人工染色体（yeast artificial chromosomes, YACs）^[6]，这项重大进展改变了传统研究人类及其他大基因组物种的遗传学研究，在今天高等生物基因组研究计划中发挥着关键性的作用。

1984年，佐斯塔克成为哈佛医学院遗传学系副教授并于1988年成为遗传学教授，此时他又对催化RNA（核酶）产生了浓厚的兴趣。80年代两位科学家切赫和安尔特曼发现RNA也具有催化活性，从而改变了人们对酶本质的看法，也由于这项贡献而分享了1989年的诺贝尔化学奖，佐斯塔克认为核酶领域还应该有许多未解之谜待深入研究，因此也投入到其中。佐斯塔克早期以四膜虫内含子自我拼接为研究重点，联合种系发生和遗传学工具对核酶结构和功能进行了全面分析，发现了核酶中鸟苷酸及其他一些核苷三磷酸的结合位点，这些研究扩展了人们对核酶作用机理的理解。佐斯塔克尽管在核酶研究方面取得了很大的成功，但在实际操作中却发现经典遗传学方法还存在许多的不足，如误差多和实用性差等，因此需要寻找新的研究思路。1990年，佐斯塔克研究小组创造了体外筛选（*in vitro* selection）^[7]，这项技术可以使研究人员得到能与非核酸靶分子具有高亲和力、高特异性结合的寡核苷酸序列，并且可以实现从大量完全随机的RNA序列中选择新功能RNA的目的。这项技术一经发明就迅速成为遗传学研究的一项基本工具，而佐斯塔克实验室应用该技术加快了自己的实验进展。

90年代，佐斯塔克实验室在核酶研究方面取得了巨大的进展。佐斯塔克和同事鉴定了HIV Rev的结合位点，从随机序列的RNA中分离得到大量新类型的核酶，其催化反应远远超出当初rRNA的内含子切除过程的自我催化，已经发现RNA具有激酶、烷基化酶和酰基转移酶等活性，这就意味着核酶是一种功能范围极为普遍的酶，可催化多种物质的代谢，甚至还可以完成蛋白质生物过程中的关键催化步骤，这一系列的结果为“RNA世界”提供了坚实的证据。“RNA世界”是1986年提出的一个描述早期生命诞生的假说，科学家相信生命早期RNA发挥着关键性的作用。佐斯塔克研究小组在RNA体外筛选技术的技术上还开发了肽和蛋白质的定向筛选技术，该技术改变了正常细胞内的转录装置，可允许新翻译出的蛋白质与编码的mRNA共价结合，当通过适当方法筛选到靶蛋白时，与该蛋白相连的mRNA就可以通过大规模翻译而实现靶蛋白的扩增，该方法克服了蛋白质筛选后无法直接大量富集的难题，在蛋白质演化、折叠和功能研究方面显示出了巨大的应用潜力。

进入21世纪后，佐斯塔克在核酶研究的基础上开始关注到生命科学领域最基础的问题之一——生命起源问题。佐斯塔克研究发现许多矿物质表面可以使脂肪酸微粒自动聚集并

自组装为膜囊泡甚至形成膜的时间缩短，最著名的矿物质就是一种生物诞生早期被称为高岭土物质，更为重要的是这种吸收了RNA的粘土还可以在帮助囊泡形成的同时将RNA包装到囊泡内，由于RNA既携带遗传信息又具有催化功能，因此该类型囊泡拥有了早期生命活细胞的特点^[8]，随后还发现这种类型的囊泡还拥有RNA复制和细胞分裂的能力。这一系列的实验结果为更好理解生命起源提供了大量有价值的证据。

当前，佐斯塔克主要有两方面的研究内容，一是生命的起源、早期进化和实验室合成，二是拥有特定功能的RNA、DNA和蛋白质的体外定向演化研究。佐斯塔克一系列重大发现为推动生命科学的发展做出了巨大的贡献，特别是发明的体外筛选技术。体外筛选技术将遗传学和生物化学知识有机的结合，筛选对象的是分子而不是有机体，从而大大减少了筛选的工作量，特别适用于对含有大量已知序列生物大分子的空间进行探索，该空间容量可超过 10^{15} 。佐斯塔克的科学成就显示出一个伟大科学家的独创性和系统性的有机结合，体现出一位天才科学家的基本素质，特别是对生命起源问题的研究更展示出科学大师的风采。

佐斯塔克从1984年起还成为马萨诸塞总医院分子生物学系的研究人员，并于2000年成为资深讲座研究员，1998年起还成为了霍华德休斯医学研究所（HHMI）的研究员。佐斯塔克现在拥有美国国籍，1998年当选为美国科学院院士，1999年当选为纽约科学院院士，此外还是美国艺术和科学院院士，1994年获得美国国家科学奖章（分子生物学），2000年获得美国遗传学会金奖，是当前遗传学研究领域的领军人物之一。佐斯塔克的发现和发明将为整个生命科学和医学的迅速发展起到巨大的推动作用，因此也将是诺贝尔奖的热门候选人之一。

参考文献:

- [1] Varshavsky A. The 2000 Genetics Society of America Medal. *Genetics*, 2001, 157:465-466.
- [2] Szostak JW, Stiles JJ, Bahl CP, et al. Specific binding of a synthetic oligonucleotide to yeast cytochrome c mRNA. *Nature*, 1977, 265:61-63.
- [3] Szostak JW, Orr-Weaver TL, Rothstein RJ, et al. The double-strand-break repair model for recombination. *Cell*, 1983, 33:25-35.
- [4] 刘红全, 戴继勋, 于文功, 等. 基因打靶技术的研究进展. *遗传*, 2002, 24(6):707-711.
- [5] Szostak JW, Blackburn EH. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell*, 1982, 29:245-255.
- [6] Murray A, Szostak JW. Construction of artificial chromosomes in yeast. *Nature*, 1983, 305: 189-193.
- [7] Ellington AE, Szostak JW. In vitro Selection of RNA Molecules that Bind Specific Ligands. *Nature*, 1990, 346(6287):818-822.
- [8] Szostak JW, Bartel DP, Luisi PL. Synthesizing Life. *Nature*, 2001, 409:387-390.