

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2009.00769

理查德·约翰·罗伯茨

郭晓强

解放军白求恩医学院生化教研室, 石家庄 050081

1944 年, 艾弗里通过肺炎双球菌转化实验证明了 DNA 是遗传物质, 从而使人们对基因的认识有了根本性改变。在 20 世纪 70 年代, 尽管转座子的存在已被证明, 但大多数科学家都认为基因是连续排列在 DNA 上的一段有功能的片段(转座子插入破坏了这种完整性而使基因失活), 然而 1977 年两位科学家“基因内不编码序列(内含子)”的独立发现使传统的基因概念发生了动摇, 大大推动了分子生物学的迅猛发展。两位科学家之一就是美国新英格兰生物实验室的理查德·约翰·罗伯茨(Richard John Roberts)。

1943 年 9 月 6 日, 罗伯茨出生于英国的德比郡(Derby), 是家中的独生子, 父亲是一位机械师, 而母亲在家照顾家庭并成为罗伯茨的第一任老师。1947 年全家搬到了巴思市(Bath), 罗伯茨在这里完成了自己的初等教育, 学校校长布劳科斯(Brookes)是他真正意义上的启蒙老师, 并给了罗伯茨许多不同寻常的知识, 特别是鼓励他学习数学。罗伯茨参加了纵横字谜等许多增强智力的游戏, 此外还对侦探的生活和文化所深深着迷, 因为这些侦探实践代表了真正意义上的解决难题的能力。然而由于父母给了他一些化学设施作为礼物而使他迅速改变了自己的事业生涯。父亲有一个大的化学书橱, 目的是为当地化学家提供大量需要的化学试剂。罗伯茨不久就发现了制造火药的方法, 后来罗伯茨回忆到幸运的是没有严重的受伤和爆炸, 此外还有机会阅读到大量化学方面的书籍, 这一系列的锻炼使当时的小罗伯茨决定将来成为一名化学家。

17 岁时, 罗伯茨进入到英国谢菲尔德(Sheffield)大学, 之所以选择这个学校是这里的化学系非常著名。在完成了第一年的化学、物理和数学等主科后, 第二年罗伯茨选择生物化学作为副科, 1965 年罗伯茨以优异的成绩毕业, 随后考取了有机化学教授厄利斯(David Ollis)的博士, 博士期间, 罗伯茨选择一种巴西树木中心木质所含化合物为课题, 由于材料选择理想和实验室人员的帮助, 实验进展异常顺利,



理查德·约翰·罗伯茨(Richard John Roberts, 1943—)

因此就可以有太多的时间来进行其他的事情, 其中之一就是阅读。当罗伯茨接触到科学大师肯德鲁(John Kendrew)所著的《晶体学与分子生物学》一书后, 他的研究兴趣开始发生重大的转变, 当第一次认识分子生物学就深深被其吸引, 并决定博士后研究时转到生物化学和分子生物学领域。

1969 年, 罗伯茨离开英格兰来到了美国坎布里奇的哈佛大学, 跟随刚出任生物化学与分子生物学讲座教授的斯陶敏格(Jack Strominger)进行博士后研究。尽管罗伯茨一开始对分子生物学的许多名词如坠雾中, 但是不久就已经熟悉了许多基本原理和实验操作。罗伯茨选择 tRNA 测序作为研究对象, 当时只有很少几种 tRNA 的序列被测定, 并且基本方法都是采用 1968 年诺贝尔生理学或医学奖获得者霍利(Robert William Holley)最早开发的方法, 该方法比较繁琐, 在阅读完相关文献后罗伯茨决定采用剑桥大学分子生物学先驱桑格(Fred Sanger)最近才开发出的更理想方法。1970 年底, 罗伯茨获得了足够纯净的甘氨酸-tRNA 后, 为了更好地测序, 他来到剑桥大学进行了短暂的桑格法学习, 期间使他对分子生物学的爱好更加强烈。

回到哈佛后罗伯茨应用新的方法开始了 tRNA 的测序工作, 该方法非常成功, 相关研究发表在著名的英国《Nature》杂志上^[1], 由于该方法在美国

是首次使用,因此许多研究者也开始向罗伯茨学习该技术。罗伯茨的展露头角引起了许多科学家的注意,沃森也对他欣赏有加,并邀请罗伯茨加入他在冷泉港的实验室进行研究。1972年9月,罗伯茨来到长岛的冷泉港实验室开始了新的研究方向,着手开始了限制性内切酶的研究工作。在一位天才的技术员迈耶斯(Phyllis Myers)的帮助下,限制酶的寻找工作进展十分顺利,他们实验室发现并阐明了早期大约 3/4 的限制性内切酶,以至于每次在冷泉港召开会议都会有大量的研究者携带着DNA来向罗伯茨询问是否有可以切割这些DNA的酶发现,说明罗伯茨实验室在当时限制酶研究领域的地位。

1974年,罗伯茨开始接触可引起普通感冒的腺病毒,正是这次选择才使罗伯茨最终有了重大发现。腺病毒主要感染高等生物,其基因组特征和真核细胞类似,后来证明这是研究真核生物基因的很好模式。前期研究已经知道DNA转录产生RNA,因此RNA应该与DNA互补,但奇怪的是腺病毒的一种mRNA末端片段并没有像预期那样与DNA互补,这个结果出乎许多科学家的预料。为了确定这个DNA片段在基因组上的定位,1977年3月,罗伯茨与电子显微镜方面的专家周芷(Louise Chow)夫妇合作使用电子显微镜观察核酸的杂交情况,结果令他们非常吃惊,一个RNA分子并不是像预期那样,和一段连续DNA对应,而是和4段分割的DNA对应,罗伯茨得出结论是:基因中的遗传信息是不连续排列的。1977年6月1到8日,在第42届冷泉港数量生物学讨论会上,罗伯茨报道了自己的实验结果^[2],在这次会议上麻省理工学院的夏普(Phillip Allen Sharp)研究小组也同时报道了类似的结果^[3]。两个小组在冷泉港会议上同时公布了实验结果,使他们获得了发现的优先权。罗伯茨、夏普及其他科学家在随后的研究中深入研究真核基因的结构^[4],从而发现大多数都是断裂基因(split gene),它们由编码序列的外显子(exon)和不编码的内含子(intron)构成,该类基因最早转录出RNA前体,然后通过特定的剪接机制将内含子切除,将外显子连接为成熟RNA。由于在“断裂基因方面的独立发现”,罗伯茨和夏普分享了1993年度的诺贝尔生理学或医学奖。

断裂基因的发现使人们对真核基因的结构有了更为深入的理解,并且改变了基因进化理论;该项发现也使人们对某些疾病的发病机理有了新的认识,如地中海贫血就是由于珠蛋白的RNA在剪切过程发生错误而导致的编码错误;该发现还为基因治

疗和癌症治疗提供了新的方案。

在冷泉港工作时,罗伯茨就发现科学界对限制酶的需求增加,因此开始考虑是否可以将限制酶作为一种化学试剂进行出售,他试图说服实验室能够建立一家小的公司来管理这项事务,并将盈利返还给实验室,然而遗憾的是沃森和其他人都对此缺乏兴趣,因为他们认为这不可能获得大量的钱。后来,罗伯茨与新英格兰生物实验室的奠基者克姆(Don Comb)会面并谈及此事,当时克姆也在考虑出售限制酶,因此,二人最终达成了协议,当罗伯茨仍然在冷泉港时已经成为该实验室的总顾问。1992年,罗伯茨正式来到位于贝弗莉(Beverly)的新英格兰生物实验室,并成为研究部主任。罗伯茨目前主要研究限制和修饰机制,并将新发现的酶进行分类的同时研究其特性,每过一段时间就会将相关资料整理出版,同时将相关知识放入自己建立的资料库。

目前,世界各地的医学和遗传学研究都在利用他们公司开发的研究试剂。此外罗伯茨还在研究DNA测序过程中开创了计算机应用的先河,他在生物信息学方面也有诸多建树。罗伯茨还积极推动科学论文网上免费使用^[5],以有利于不发达地区科学事业的发展。

罗伯茨是英国皇家学会院士,此外还是多个学校的客座教授并获得多个名誉博士学位。2005年,谢菲尔德大学化学系将新建的一座大厦以罗伯茨的名字命名,以纪念这位杰出的校友。

参考文献(References):

- [1] Roberts RJ. Structures of two glycyl-tRNAs from *Staphylococcus epidermidis*. *Nat New Biol*, 1972, 237(71): 44-45.
- [2] Broker TR, Chow LT, Dunn AR, Gelinas RE, Hassell JA, Klesig DF, Lewis JB, Roberts RJ, Zain BS. Adenovirus-2 messengers-an example of baroque molecular architecture. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1978, 42(Pt 1): 531-553.
- [3] Berget SM, Berk AJ, Harrison T, Sharp PA. Spliced segments at the 5' termini of adenovirus-2 late mRNA: a role for heterogeneous nuclear RNA in mammalian cells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1978, 42(Pt 1): 523-529.
- [4] Chow LT, Gelinas RE, Broker TR, Roberts RJ. An amazing sequence arrangement at the 5' ends of adenovirus 2 messenger RNA. *Cell*, 1977, 12(1): 1-8.
- [5] Robert RJ, Varmus HE, Ashburner M, Brown PO, Eisen MB, Khosla C, Kirschner M, Nusse R, Scott M, Wold B. Building A "GenBank" of the Published Literature. *Science*, 2001, 251(5512): 2318-2319.