

康拉德·哈爾·沃丁頓

—遲來的聚光燈?

Jonathan M. W. Slack

Developmental Biology Programme,
Department of Biology and
Biochemistry, University of Bath, UK.

摘要 | 康拉德·哈爾·沃丁頓(Conrad Hal Waddington)是1930至1950年代首屈一指的胚胎學家與遺傳學家，他最為人所知的莫過於「表徵遺傳地景說(epigenetic landscape)」及「遺傳同化(genetic assimilation)」的觀念。本文將回顧沃丁頓的生平及研究，試圖從中找尋解決現今生物學難題的方法。

沃丁頓是一個不折不扣的20世紀博物學家，他的研究涵蓋古生物學、族群遺傳學、發育遺傳學、生化胚胎學與理論生物學。當代沒有任何一個補助機構願意在有如此多變興趣及領域的個人身上有所投資，然而沃丁頓象徵了20世紀生物科學在這點上的轉變，他在1930到1940年代間，接二連三地獲頒研究補助及學術職務，最終以總管英國愛丁堡遺傳學研究所達到巔峰。沃丁頓於1975年離世，大部分不滿40歲的生物學家可能從沒聽過他的名字，但對稍稍年長的人來說，他就像一抹幽微而不滅的過去殘影。為什麼我們記得他的名字？他發現了什麼？他有什麼思想，而這些思想又有多少留存到了如今這個後基因體生物科學的機械時代？

第二次世界大戰前，沃丁頓主要對胚胎學感興趣，尤其是想設法找出在作用於胚胎發育早期的誘導因子，接著他轉向研究遺傳學，特別是以發育學的角度切入。這篇文章將依照時序大致介紹沃丁頓的研究，並對較為重要的主題稍微多加著墨。

沃丁頓的早年生涯



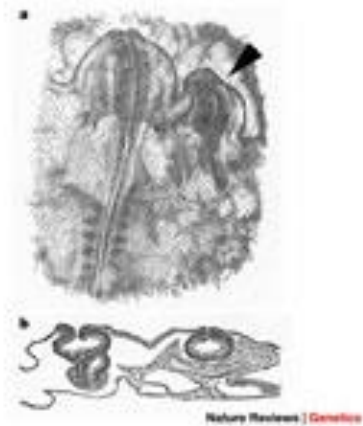
康拉德·哈爾·沃丁頓生於1905年，雙親為印度的茶農，他4歲前與父母同住，之後便在英國由親戚撫養長大，就像許多科學家一樣，沃丁頓的童年在收集化石、礦物與昆蟲，以及化學實驗中度過。他高中就讀極為嚴格的克里夫頓中學(一所私立高中)，由著名的化學教科書作者霍姆亞德(E.J.Holmyard)擔任其化學老師。從他身上，沃丁頓不僅是獲得了對於現代化學的興趣，對於化學史事，如：阿拉伯煉金術和諾斯替主義(Alexandrian Gnosticism)也是同樣津津有味，他在晚年時並聲稱，這種對形上學的愛好就是他日後科學研究的種子。

隨後沃丁頓進入劍橋大學學習自然科學，專攻地質學，他自稱自己不太研讀考試科目，反而讀了很多哲學，尤其是阿爾弗雷德·諾斯·懷海德(A. N. Whitehead)—20 世紀早期劍橋的一名哲學家，主要關注物質感知的真實性，及物質之間的關係。儘管特立獨行，沃丁頓還是以第一名的成績畢業，並展開古生物學的博士研究，鑽研菊石的構造；有趣的是，此時他擁有雙重學生身分，一個是古生物學，另一個則是哲學，後者想必可歸因於他對懷海德精深的研究。沃丁頓最後沒有完成他的博士論文，從那時的角度來看，他無可挽救的毀了自己的名譽(儘管未完成論文在這在當時是非常常見的事)，直到 1938 年總算被授予博士之前，他都只能是「沃丁頓先生」。

胚胎學：脊椎動物的組織原(organizer)

儘管稱不上是一個中規中矩的研究者，1929 年沃丁頓仍然受聘於劍橋附近頗具聲望的史澄威斯實驗室(Strangeways Laboratory)。除了是菊石和科學史的專家，他也精通促使漢斯·斯佩曼(Spemann)與希爾德·曼格德(Mangold)於 1924 年發現「組織原」的德國近代的胚胎研究。組織原是出現在兩生類早期胚胎一個區塊，若將其移植到該胚胎的腹側區域，能誘導生成第二個胚軸(embryonic axis)(也就是說，能產生第二個完整的軀幹)。當時史澄威斯實驗室新上任的主任是器官體外培養技術的先驅，沃丁頓好奇是否可以將這種技術用於研究較高等脊椎動物，如：鳥類及哺乳類，的早期胚胎發育，畢竟這類動物不像佩斯曼的兩生類能以顯微手術輕易操控。而

他確實成功了，並於 1930 年代發表一系列論文，證實哺乳類及鳥類的確也有組織原。在高等脊椎動物中，主要體軸(body axis)是在胚胎早期由一群稱為原條(primitive streak)的細胞聚集而成，在原條的前方有一個稱為亨森氏結(Hensen's node)的區域，沃丁頓指出，將鴨子的亨森氏結移植到雞的早期胚胎(胚盤期)能夠誘發第二個體結的生成。他最有名的莫過於鴨子胚胎的實驗，實驗中他將兩胚盤面對面排列，可以看到各自的亨森氏結會誘導接鄰胚盤中的原條。他也證明來自雞胚胎的亨森氏結能夠誘導兔子胚胎生成第二體軸，說明源自不同階層脊椎動物森氏結的組織原訊號皆是相同的。雖然在當時要區分移植和宿主究竟誰誘導了誰較為困難，但不同物種的細胞大小多少可以做為依據，沃丁頓判定森氏結即是扮演組織原的角色基本上是沒有錯的，但在 1990 年代，此議題再次興起之時，沃丁頓卻沒有得到應得的掌聲。



1930 年代，沃丁頓另一項主要的工作為和约瑟夫與德蘿西·尼達姆(Joseph and Dorothy Needham)合作研究組織原的化學本質。這個主題的某些研究是沃丁頓獲得補助金前往柏林時在德國進行的，在德國他也結識了奧塔·曼

格德(Otto Mangold)——極具盛名的早逝組織原論作者希爾德·曼高德的丈夫，本身也是一名胚胎學權威。1932年，《自然科學》期刊 *Naturwissenschaften* 上一篇著名的論文提出，經由高溫或低溫致死的組織原組織仍具誘導活性，因此，誘導訊號極有可能為某種化學物質。不少團隊開始爭相研究這種奇蹟似的物質，而因為由組織原誘導生成的第二體軸最顯著的特徵就是神經管(neural tube)，大多數的實驗室傾向認為組織原可能是一種簡單的神經誘導物；相反的，沃丁頓獨排眾議，直搗問題的核心，他深知「組織原效應」(organizer effect)不可能單單僅由一種物質完成，因為這涉及到第二個完整軀幹的生成，其形態之複雜，且包含了多種組織。沃丁頓釐清了誘發作用(evocation)——藉由提供某種物質開啟一特定的發育途徑——與個體化作用(individuation)——接收誘導訊號而生成複雜型態——的不同。在當時，個體化作用指的是不同濃度梯度的誘導物會導致個別區域的生成，受誘導的區域有數種不同的反應域值，雖然這是達克(Dalcq)和帕斯蒂爾(Pasteels)早在1937年就提出的，卻一直要到1980年代才被普遍為人接受。

組織原的掏金熱是一個廣為流傳的故事，不同的研究團隊各自從自己的起始物質，包括核酸、腦磷脂(cephalin)(磷脂類的一種)及肝醣(glycogen)，分離出不同的活性成分，沃丁頓和尼達姆夫婦則是從「非皂化脂質」，也就是類固醇(steroids)中純化出神經誘導活性(某種「誘發物」)。當然，我們現在知道1930年代的生化學家是根本不可能從

早期胚胎中純化出誘導因子的，這些因子實際上為生長因子，以皮摩爾(picomolar, 10^{-12})的極微量濃度存在，如果沒有數公斤的起始物質以及昂貴的現代分餾設備，是無法被純化出來的。不過，生長因子的特性就是具高度專一活性，以及會伴隨在各種其他物質左右，很有可能各位參賽者各自偏好的化學成份都沾染到了微量的活性，讓人以為那真的是組織原物質。

值得順帶一提的是，類固醇在1930年代紅極一時，不論是性荷爾蒙、強心藥(cardiac glycoside drugs)，或至少一種重要維他命(維他命D)都是類固醇，化學結構相近的多環芳香烴(polycyclic aromatic hydrocarbons)也被證實是一種潛在的致癌物質，科學家們時常有這種意料之外的驚喜發現。

也許正是因為沃丁頓知曉組織原效應遠比單一物質造成單一反應來的複雜，他不倖免的也在這股掏金熱中鎩羽而歸。當時普遍認為胚胎的組織中心會有高度的有氧代謝，沃丁頓便拿甲基藍染劑對胚胎作了研究。甲基藍是一種電子接收者，可藉此加速呼吸速率。很可惜的，甲基藍並沒有改變胚胎的呼吸速率，但是！它卻誘導了神經組織生成。這顯然不合常理，於是大家開始猜想，胚胎誘導搞不好根本不具專一性，而且以生物方式純化組織原活性分子是永遠不可能的。雖然對蠓蠟來說是有某些非專一性，但對於其他的兩生類，如爪蟾屬 *Xenopus*，卻並非如此，比較有可能的解釋是，甲基藍造成了一些組織損傷，並釋出某些生長因子，進而造成此結果。對於專

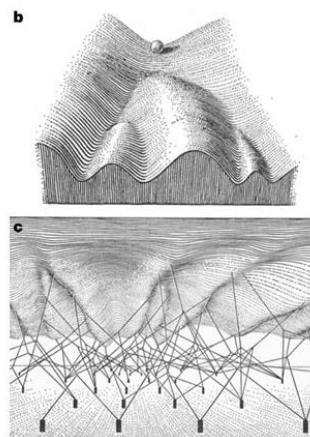
一性的過度悲觀持續壟罩到了 1980 年代，誘導物終於被證實是轉化生長因子- β (transforming growth factor- β)和纖維母細胞生長因子(fibroblast growth factor families)。

遺傳學與發育

儘管沃丁頓於 1930 年代投注大量心血在胚胎學研究，他對遺傳學還是十分感興趣，尤其是受到他在劍橋的好友格雷戈里·貝特森(Gregory Bateson)(威廉·貝特森(William Bateson)—理論演化學家，亦是優秀的遺傳學家—之子)的影響。1939 年，沃丁頓來到美國，在加州理工大學和亞弗列德·史德提文特(Sturtevant)與費奧多西·多布然斯基(Dobzhansky)共同研究果蠅翅膀的發育。1940 年，沃丁頓最具影響力的著作《組織原與基因》*Organisers and Genes* 出版問世，書中他花了極長的篇幅討論「勝任性(competence)」—細胞或組織對誘導訊號的反應能力—的重要。當時，科學家尚不清楚基因的本質，但是他們曉得基因會參與製造酵素，抑或是其他物質，沃丁頓對於誘導因子和基因這兩者間類似的質性決策感到十分著迷。譬如說，如果沒有神經誘導因子，兩生類胚胎的外胚層會發育成表皮，反之則會發育成神經上皮；若果蠅帶有 *aristopedia* 基因(同源異型基因的一種，突變會造成身體的一部分變形)的野生型對偶子，則它的觸角(位於頭部用於感知的附屬物)上會生成端刺(位於觸角末梢的剛毛)，但如果帶有的是突變的對偶子，觸角則會變成末梢足節。為解釋這樣的現象，沃丁頓將發預想成由基因控制的一連串分支決策(branching decision)，

在《組織原與基因》中，他也第一次提出「表徵遺傳地景」的想法，以此描述發育過程中決策的過程。

【表徵遺傳地景】這可能是沃丁頓最為人知的學說，在他第二本亦極具影響力的著作《基因策略》*The Strategy of the Genes* 中有詳細的說明。把地景想成是供球滾動的表面，在不同位置存在岔路，導向不同途徑，所以球一路做著二擇一的選擇滾至最低點；如果把球看做是胚胎中的細胞，在每一個發育過程的二岔口，胚胎誘導因子或(和)賀爾蒙基因將推動它滾向其中一條路徑。但科學家們直至今日都尚未了解，地景中起伏的表面有什麼意義。在《基因策略》中，沃丁頓明確的說明，地景代表的是鑲嵌於象徵細胞代謝的多維空間—一個由無數座標軸構成的空間，每個軸代表細胞中各種物質的不同濃度—中的一個表面，而路徑就是細胞允許通行的軌道(chreodes)，在現實中，路徑並不會是二維的表面，用這個形式表示只是為了能在頁面上呈現。更驚嘆的是，沃丁頓呈現出地景「下層」的樣子：基因是釘在地面的樁，各自由牽索連接到構成地景的張網，每個基因有其量性效應，相互交織成一片地景。



沃丁頓稱這種多基因的共同作用為「共生(concrescence)」，由這個典型的懷海德用詞可以看出，這種地景概念是源於懷海德的哲學遺思。而從牽索的編排也可以看出，可能單靠某些基因就能使地景的樣貌改變，如果這些基因突變而失去活性，將會造成發育路徑的間斷式改變，所稱無疑就是同源異型基因—沃丁頓在果蠅研究中交手過的 *aristopedia*。

要注意的是，地景說融合了沃丁頓的發育學觀念，為此他創造了一些新名詞：路徑稱為「chreodes」；而「渠道化 (canalization)」指的是，在某個域值之下，任何遺傳改變或是環境干擾都會被緩衝抵銷，不會影響路徑，但當超出這個域值，細胞就會躍入比鄰途徑，沃丁頓以谷道表示路徑，以機械式比喻簡單解釋生物發育時，生化遺傳上的緩衝效應。

雖然有點像是萊特(Sewall Wright)「生殖成就空間(fitness landscape)」的衍伸，表徵遺傳地景絕對是發育生物學上的原創想法。生殖成就空間指的是以生物各種特徵性狀代表軸，由這些軸所架構出的多維空間，建構出的起伏表面代表適存度(fitness)。萊特主要想用這樣的圖像來解釋，因生物無法越過適存度低谷，所以往往會受困於區域適存度高峰(peak)，而無法輕易到達更高的峰頂。

《基因策略》較為人詬病的是其對基因的分特性十分含糊不清，尤其這本書還是在華生(Watson)和克拉克(Crick)解開 DNA 結構的四年後出版的，

極有可能是因為此書的架構很大一部分是 1940 年代就完成的草稿，但同時也顯示也許沃丁頓對於這項即將徹底改變生物學的發現十分不以為意。

戰後時期

第二次世界大戰期間，沃丁頓服務於皇家空軍海防總隊(Royal Air Force Coastal Command)，利用「運籌學 (operational research)」(以數學模型等方式優化、改良現有的作業程序)提升反潛作戰效率。1944 年，沃丁頓帶領著幾位運籌學團隊，成為一所新興動物育種與遺傳學研究所的所長，這個研究機構原定設址於牛津，但為了使沃丁頓能同時在該所大學擔任遺傳學科主席，最後在愛丁堡成立，由此可顯現沃丁頓是個舉足輕重的人物。經過一番系所改組，沃丁頓最後成了遺傳學研究所的榮譽所長，與應用取向的動物育種單位區分，主攻基礎科學。

除了 1970 年代幾次造訪美國，一直到 1975 年離世，沃丁頓都沒有離開過愛丁堡。相較於戰前的鋒芒，1950 及 1960 年代他所做的研究大部分都相形失色，主要著重在利用電子顯微鏡更仔細的觀察卵及胚胎，或是用同位素追蹤胚胎的生化合成與物質運送。

【後天性狀的遺傳】 1940 年代晚期到 1950 年代早期，沃丁頓致力於他最後一個流傳於後世的研究—「遺傳同化 (genetic assimilation)」的現象，以達爾文演化機制詮釋後天性狀遺傳。在 50 年前，特羅菲姆·鄧尼索維奇·李森科(T. D. Lysenko)是蘇聯生物學的代名詞，



後天性狀因此成為十分重要的議題。李森科是植物育種學家，想藉其政治勢力在蘇聯科學界取得一席之地，極端推崇後天性狀的遺傳理論，利用蘇聯的武力迫害和他持相反意見的科學家。他在作物的「春化作用 (vernalization)」(以人為處理使冬季作物壽命延長至春季，藉此提高產量)上確實有所貢獻，也的確帶領著蘇聯農業度過二次大戰的黑暗時期，然而綜觀來看，李森科卻害蘇聯的遺傳學嚴重落後整整數十年。沃丁頓與一群左翼科學家往來十分密切，包括布莱克特(Blackett)、貝納爾(Bernal)、霍格本(Hogben)、皮里(Pirie)以及尼達姆夫婦，這群人活躍於劍橋和倫敦，研究領域廣泛，從物理學到蛋白質結晶學，以至代謝生化學。李森科的崛起就像是重重打了他們一巴掌，因為當時支持蘇聯就等於是支持李森科，沃丁頓本人從未表達過對李森科想法的認同，而最終也只有英國的貝納爾曾在公開場合為李森科辯護。

沃丁頓想要解釋的是一種早先稱為「偽外因適應(pseudoexogenous adaptation)」的現象，駝鳥腹部皮膚的突起硬繭就是一個知名的例子。表皮受到長期反覆磨擦會生成硬繭，當駝

鳥坐下時，會摩擦到腹側的兩個區塊，就是硬繭所在的位置。神奇的是，這並不是後天產生的，而是早在胚胎發育時就生成，所以駝鳥一孵化出來腹部就擁有兩塊硬繭。20世紀頭幾年科學家認為：是不是因為遠古時期的駝鳥模擦皮膚造成基因改變，而使得硬繭自然生成？駝鳥顯然不是合適的實驗模式生物，好在沃丁頓在果蠅身上得到了類似的實驗結果。沃丁頓想法的重點是，外力可以造成大規模的質性型態變異，但是對外力的勝任性 (competence)是取決於多個基因點位 (loci)的量性變異。如果施以某些處理造成一部分個體型態上的改變，那藉由對這群個體人工選殖，所產生的族群變不再需要外來處理就能自然產生型態變異，沃丁頓的缺橫隔脈果蠅實驗就是一個很清楚例子。果蠅的翅膀中間有一條細微的橫向翅脈，如果在蛹化期間短暫施以高溫的話，這條翅脈就會不見；如果挑選這些沒有橫隔脈的果蠅，連續幾代施以高溫衝擊和選殖，那麼接下來產生的族群中，有很高比例會是自然生成的缺橫隔脈型態。沃丁頓特別強調他的「渠道化」觀念對於了解遺傳同化至關重要，因為由本質上的量性變異轉化成質性改變靠的是發育途徑的切換。

沃丁頓與政治左派的結盟有一段有趣的軼事，關於他的新研究所為了新員工而創的「自治會(commune)」。那是一座位於愛丁堡郊區，名為摩頓霍爾莊園的房舍，因為戰後的愛丁堡一屋難求，農業研究委員會(Agricultural Research Council)在1947年租下，提供給新成立機構員工住宿。入住的有十

個家庭，以及一些住在頂樓房間的單身人士，用餐時需要到公共餐廳，伙食和清潔由三個管家打理，不像那種新潮的自治會，反而比較像是傳統的劍橋學院。分工的階級制讓住戶關係變得緊張，顯然這項創舉並不怎麼成功，沒過幾年大家就陸續搬離，莊園也終於在六年後關閉。

沃丁頓稍晚的研究都較不引人入勝，但是他開始積極的提倡理論生物學，巔峰時期他曾獲克斐勒基金會(同時也補助沃丁頓早期誘導因子的研究)補助，在義大利科摩湖賽爾貝羅尼別墅舉辦四場研討會。與會研究分成四卷由愛丁堡大學出版社出版發行，集合許多雜七雜八的文章，談論生物學是否有通用的理論，還有一些專門針對發育學和演化學的假說。

沃丁頓是 20 世紀生物史上的傳奇人物，除了本文談論的科學成就，他也是藝術方面的行家，私下熟識許多當代有名的藝術家、雕刻家和建築師。他的第一任妻子「拉斯」，拉塞爾斯('Lass' Lascelles)是一名藝術家，第二任妻子賈斯汀·布蘭可-懷特(Justin Blanco-White)是一名建築師。沃丁頓也是莫里斯舞者(一種英國傳統舞蹈)，並在 1930 年代擔任劍橋莫里斯舞團(Cambridge Morris Men)的團長。他的科學傳奇包含兩大重要發現：高等脊椎動物的組織原和遺傳同化現象，此外還有他極力提倡的理論生物學，以及對表徵遺傳地景精彩的描述，本文作者亦於 1970 年代投入發育生物學時，受到沃丁頓的著作《胚胎學法則》*Principles of Embryology* 很大的啟發。

雖然他所創造的名詞用語從未廣泛流通，但是他發現了哺乳類的組織原，也是他前瞻性的利用動態系統思考基因網絡和發育，他在年輕一輩的生物學家間默默無聞，因為他研究的不是分子生物學主流。然而，現今我們最大的挑戰是在越加龐大及快速基因體資訊中，找出隱身其中、微乎其微的關鍵生物學現象，或許我們可以設計一些理論生物學的方法來迎戰，而在這過程中，不結果如何，沃丁頓的想法必定將會重出江湖。

原文：

Conrad Hal Waddington: the last Renaissance biologist?, Jonathan M. W. Slack, Nature Reviews Genetics 3, 889-895 (November 2002) | doi:10.1038/nrg933
<http://www.nature.com/nrg/journal/v3/n11/full/nrg933.html>