

2 染色体与遗传

十九世纪到二十世纪初，德国科学家 Theodor Boveri (1862-1915) 经过多年实验验证染色体的作用。孟德尔发表《植物杂交实验》的当年，摩尔根(Thomas H. Morgan, 1866-1945) 诞生于美国，他带领实验室推进了遗传学、建立了美国科学的里程碑、引导新世纪美国在生物学领先世界。

2.1 染色体

在不知道孟德尔研究的情况下，十九世纪一些生物学家研究遗传的物质基础与当时形成和发展的细胞学说有关，特别是对细胞核的理解。

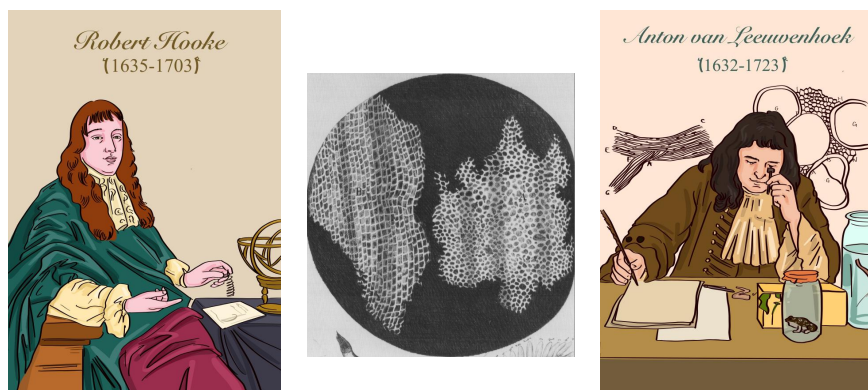


图 2-1 Hooke，他发现的“细胞”，Leeuwenhoek

1665 年，英国物理学家 Robert Hooke (虎克, 1635-1703)用显微镜观察木塞后提出“cell”(细胞)一词，当时他认为细胞是植物液体的运输系统 (Turner, 1890)。1674 年，荷兰科学家 Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723)观察到活细胞。

十九世纪一些科学家累积的工作导致细胞学说，但教科书一般以德国的 Mathias Jacob Schleiden (1804-1881) 和 Theodor Schwann (1810-1882)为代表：植物学家 Schleiden 发表论文提出植物由细胞组成 (Schleiden, 1838)，生理学家 Schwann 发表专著提出动植物皆由细胞组成 (Schwann, 1839)。1858 年德国医生 Rudolph Carl Virchow (1821-1902)提出细胞只能来源于细胞 (“omnis cellula e cellula”) (Virchow, 1858)。Schleiden, Schwann 和 Virchow 奠定了近代“细胞学说”(Cell Theory)：所有生物皆由细胞及其产物组成，细胞是生物的基本单元，细胞只能由其他细胞分裂而来。



图 2-2 Schleiden 和 Schwann

1896 至 1925 年, 美国的 Edmund Beecher Wilson (1856-1939) 发表“细胞”一书(《发育和遗传中的细胞》), 在美国科学尚非世界领先的情况下成为世界通用教科书, 与 1983 年后旧金山加州大学 Bruce Alberts(1938-)出版的“细胞”(《细胞的分子生物学》)遥相呼应。

Leeuwenhoek 在十八世纪就观察到了细胞核, 1831 年首先将之称为 nucleus 的是英国植物学家、曾于 1828 年发现布朗运动的 Robert Brown (1773-1858) (Brown, 1833)。Schwann 也观察到了细胞核, 并认为细胞围绕细胞核生长。1841 年英国胚胎学家 Martin Berry 提出“新细胞来源于母细胞核的分裂”, 提示细胞核的重要功能 (Turner, 1890)。1841 年, 德国的 Robert Remak 观察到细胞核分裂在细胞分裂之前。1842 年, 英国的 John Goodsir 提出“细胞核是细胞的生殖器官”。1843 年德国组织学家 Albert von Kölliker (1817-1905)观察到细胞核分裂(Turner, 1890)。1866 年德国的 Ernst Haeckel (1834-1919)提出细胞核可能对遗传重要。1877 年德国的 Oscar Hertwig (1849-1922)通过观察透明的海胆(sea urchin)受精过程, 确定后代(“合子”, zygote)的细胞核为父本的精子细胞核进入卵子细胞与母本细胞核结合而成。

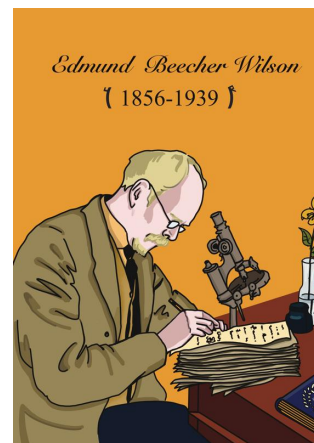


图 2-3 Wilson

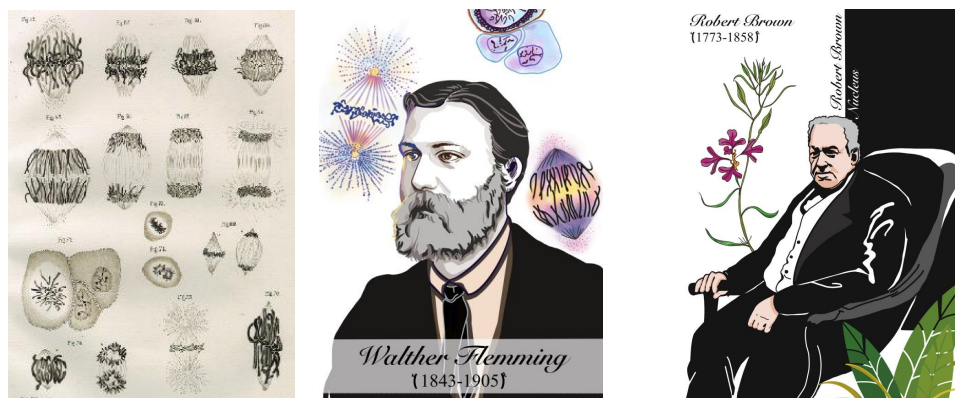


图 2-4 染色体有丝分裂、Flemming、Brown

1880 年德国解剖学家 Walther Flemming 用碱性苯胺染料发现细胞核中的染色体(最初称为染色丝 chromatin fibers), 并观察到它们在细胞分裂时的行为 (Flemming, 1880)。Flemming 也因观察到染色丝而提出细胞的“有丝分裂”(mitosis)。他的同事 Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz (1836-1921) 命名染色体(chromosome)。

1883 年, 比利时的 Edouard van Beneden 用马蛔虫(*Ascaris*)发现受精过程中两个细胞核融合, 但染色体不融合, 且减数分裂过程染色体减半(van Beneden, 1883; Hamoir, 1992)。1890 年英国 William Turner 总结, “细胞浆的分裂后续于细胞核的分裂, ..., 细胞核是细胞的基本生殖因子 (the primary reproductive factor)” (Turner, 1890)。受精时精子细胞核进入卵子细胞, 两种细胞核组成后代的细胞核, 含有父母双方来源的染色体, 信息遗传给后代, 再进一步发育成胚胎的更多细胞和组织(Turner, 1890)。

德国科学家 August Weismann (1834-1914)于 1880 年代提出的“种质学说”(germ plasm theory) (Weismann, 1889), 并提出应该在细胞核中杆状结构的“染色体”中找遗传物质, 遗传物质不可能在细胞核的膜、或其液体、或核仁, 只能在染色体中。他还指出:减数分裂时, 种质需要减半、也既要去除种质中一半的“核杆”, 才可以受孕。他明确认为染色体是遗传物质, 不仅决定单个细胞的特性、而且决定其后代细胞的特性。

以上皆通过观察来推论细胞核、染色体的作用。德国科学家 Theodor Boveri (1862-1915)多年坚持试图为染色体的遗传学说提供实验证据。Boveri 曾师从 Richard Hertwig

(1850-1937)。德裔美国科学家 Jacques Loeb (1859-1924) 与 Morgan 曾发现海胆可以被人工诱导孤雌发育(只需卵细胞, 无需精子进入), 也就是单套染色体可支持其发育。1887 年, Hertwig 兄弟发现摇动海胆卵细胞后会出现少数没有细胞核的卵细胞。Boveri 的实验设计是通过精子将细胞核提供给已去核的卵细胞, 看细胞核的作用。为此, 他选择了两种海胆, *Echinus microtuberculatus* 和 *Sphaerechinus granularis*, 其幼虫形态大小不同、骨骼不同, 可以区分。海胆的卵细胞被摇后千分之一的失去细胞核。他发现: *Echinus* 与 *Sphaerechinus* 受精的后代形态介于两者之间, 被摇过的 *Sphaerechinus* 卵细胞被 *Echinus* 精子受孕时, 很多后代是正常混合态(因未去核), 少数后代是小的但形态特征如母本所预计的(应该是卵细胞摇后掉了物质变小, 但未失去细胞核), 还有少数后代形态表现父本的特征(应该是卵细胞摇后去核, 获得精子细胞提供的核) (Boveri, 1889; Laubichler and Davidson, 2008)。

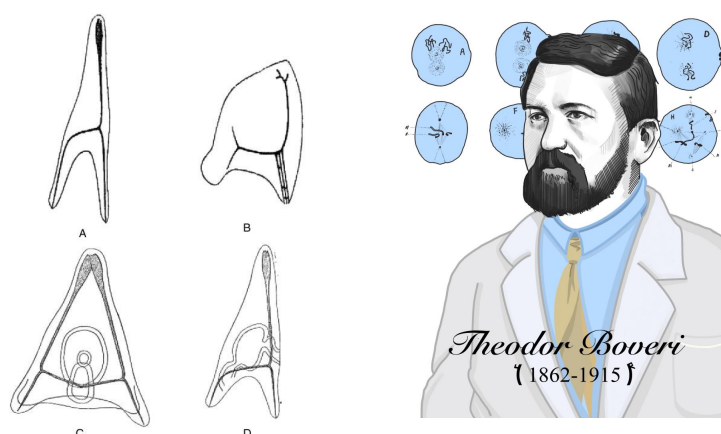


图 2-5 左: A 为正常 *Echinus*, B 为正常 *Sphaerechinus*, C 为有核 *Sphaerechinus* 卵与 *Echinus* 精子结合, D 为无核的 *Sphaerechinus* 卵被 *Echinus* 精子受孕。右: Boveri

Boveri (1889) 的实验设计很好, 但其结论被质疑。Morgan 于 1893 年将 Boveri 的文章翻译为英文, 但他和其他人认为有些观察很难、有些结果不能重复。对 Boveri 海胆实验的争议最终于 1954 年解决。Leopold von Ubisch 改变了去核的方法, 用外科手术去除一种海胆卵细胞的核, 从而提高去核效率。再用另一种海胆的精子受精, 完全验证 Boveri 的实验结果。Boveri 的实验设计实际也是核转移的原型, 由当时在美国费城的 Jack Schultz (1904-1971) 提议 (Crowe, 2014), 其同事 Robert Briggs (1911-1983) 和 Thomas King (1921-2000) 发明的核转移技术 (Briggs and King, 1952), 后为英国的 John Gurdon 所延续。

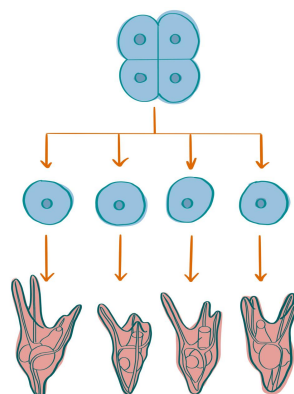


图 2-6 海胆发育与染色体的关系

1902 年至 1907 年, Boveri 发表多篇文章再用海胆做实验证明染色体的关键作用 (Boveri, 1902, 1907)。他提出, 细胞的每个染色体功能不同, 而细胞的正常发育需要一套完整的染色体, 不能多、也不能少。已知:1)海胆一套染色体是 18 条, 2)海胆受精时可以出现一个卵细胞被两个或三个精子细胞受孕的情况, 3)正常一个卵子被一个精子受精的受精卵从一个细胞分离成两个、四个细胞后, 可以将这些细胞分开, 它们会分别成为四个体型小、但具有完整一套组织器官的动物(见第五章 Hans Driesch 实验)。Boveri 的实验是:在两个精子对一个卵子受精后, 等受精卵分裂到 4 个细胞的时期, 将四个细胞分开, 观察哪些正常发育, 哪些不能正常发育, 同时检测其中染色体。他发现, 凡是发育正常的, 其细胞含一套完整的染色体, 凡是发育不正常的, 其染色体有问题(数量不对, 或不成套)。这些结果, 被认为在二十世纪初提供了最强的证据支持遗传的染色体学说。

在十九世纪探讨遗传的物质基础过程中, 大多数人不知道孟德尔的研究结果, 但提出 idioplasm 是遗传物质的德国植物学家 Karl Nägeli 例外, 他曾多年与孟德尔通讯, 知道但不理解孟德尔的结果和结论, 在他与其他人探讨遗传的物质基础时没有提到孟德尔的结论。

2.2 孟德尔与摩尔根之间

1900 年, 孟德尔遗传学被重新发现, 遗传学相关的名词、概念、方法不断涌现。如英国的 William Bateson (1861-1926)提出纯合子、杂合子、遗传学(genetics)等词汇(Bateson, 1902;1905), 丹麦植物学家 Wilhelm Johannsen (1857-1927)提出表型、基因型和基因等词汇(Johannsen, 1909)。英国于 1910 年开始出版《遗传学杂志》, 美国于 1916 年开始出版《遗传学》杂志, 遗传学成为一个学科。

在明确知道孟德尔遗传原理的情况下, 更多人提出染色体和遗传的关系。

1901 年, 美国堪萨斯大学的 Clarence Erwin McClung 曾提出马的附着染色体(后称 X 染色体)决定雄性, 这是第一次提出染色体与生物性状的关系, 不过具体说 X 与雄性相关是错的。美国哥伦比亚大学 Wilson 实验室的研究生 Walter Sutton (1877-1916)在观察了染色体的行为后, 提出染色体可能携带孟德尔的遗传因子。Sutton (1902)观察蚂蚱染色体的文章结束时指出:“我提请注意这样的可能性, 父本和母本染色体成对地相关以及它们其后在减数分裂过程的分离...可能是孟德尔遗传律的物质基础”, 他在 1903 年进一步阐述这一想法。

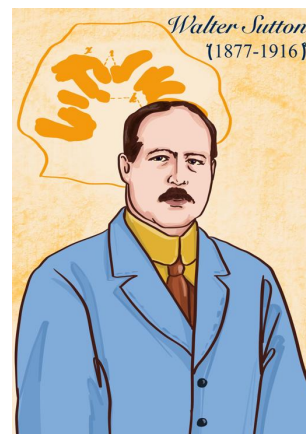


图 2-7 Sutton

曾名义上是摩尔根研究生的女科学家 Nettie Stevens (1861-1912)于 1905 年提出甲壳虫的 Y 染色体与雄性有关, 第一次正确提出染色体与具体性状的关系, 雄性是 XY、雌性是 XX。Wilson 很快验证了 Stevens 的结论(Wilson, 1905a, 1905b)。如果基因与染色体有关, 而染色体数目少于生物性状, 那么染色体上就需要含多个基因, 也就应该有基因连锁。实际上, 德国的 Carl Correns (1900)已经观察到基因连锁。

在摩尔根的果蝇研究以前, 染色体与遗传的关系已被提出, 而后人称为摩尔根发现的遗传学第三定律(基因连锁和交换律)的一半内容(连锁)也已存在。

当然, 以前的实验不可能完全证明染色体就是遗传的物质基础。在前人工作的基础上, 摩尔根和他的三个学生证明基因存在于染色体上、并系统地研究了染色体与遗传的关系, 对遗传的染色体学说有重要贡献。

2.3 摩尔根的学术背景

摩尔根出生于美国内战后南方破落贵族家庭，大学就读于肯德基州立学院，研究生进入美国第一个学德国模式的研究型大学霍普金斯，1890年获博士学位。最初他的研究类似于当时流行的生物学工作，强于描述、弱于实验。后来他到意大利 Naples 动物学实验站随德国胚胎学家 Hans Driesch 学了新的实验胚胎学 (Driesch and Morgan, 1895)。他第一份教职在 Bryn Mawr 女子学院，1904 年应 Wilson 邀加盟哥伦比亚大学动物系。Wilson 本人是细胞学权威。Wilson 曾多年支持年轻自己十岁的摩尔根，帮安排摩尔根的教职。摩尔根如果不搬到哥伦比亚大学，不一定会转做遗传学。Wilson 曾谦称：我的最大贡献是发现摩尔根。摩尔根对 Wilson 心存感激 (Morgan, 1940)。

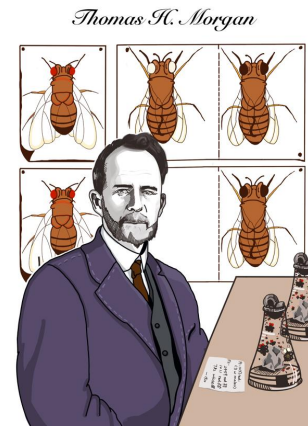


图 2-8 摩尔根

摩尔根研究兴趣多样，而且有时同时关注和研究多个重要问题。他用过鱼类、两栖类等研究分类、比较、发育和再生等。1909 年开始用果蝇做研究以前，他在思想上：1) 反对达尔文的有关进化的自然选择学说(他不反对进化论、但很反感“生存竞争”和渐变)，2) 反对孟德尔的遗传学说，3) 反对 Wilson 支持的染色体遗传学说。摩尔根每一点都是错的，但在研究中获得的结果使他改变了观点，接受和支持所有三个观点，而特别发展了现代遗传学。

摩尔根的反对都有自己的理由，而且发表了文章。这里仅复述他 1909 年对孟德尔遗传理论和方法的讥笑：

“对孟德尔主义的现代理解中，事实被快速转化成为因子(factors)。如果一个因子不能解释事实，马上就求之于两个因子，两个还不够，有时三个可以。解释结果有时需要的高级杂耍，如果太天真地进行，可能会把我们盲目地带到一个常见的地方，结果被很好地解释了，因为发明了解释来解释它们。我们从事实反过来走到因子，然后，好哇，再用我们专门发明出来解释事实的因子来解释事实”。

他批评所谓“孟德尔主义的现代理解”，并非不是批评孟德尔。摩尔根不信孟德尔，而且挖苦孟德尔通过对数字进行分析推理后提出理论的方法学，称之为“高级杂耍”(superior jugglery) (Morgan, 1909)。

2.4 摩尔根研究果蝇

1905 年，摩尔根开始研究遗传学，起初用老鼠，在他经常去做研究的 Woods Hole 海洋实验室抓到过突变的老鼠，1911 年发表过老鼠毛色遗传与环境的影响。摩尔根不是第一个用果蝇做研究的科学家。亚里士多德曾记载果蝇，Fallén (1823) 命名“爱露”(droso, 露水; phila, 喜爱)，Meigen (1830) 和 Loew (1862) 开始用后来最常用的 *Drosophila melanogaster* (黑腹果蝇)。二十世纪初，哈佛的昆虫学家 Charles W. Woodworth 在实验室用果蝇做实验，同校的 William E. Castle 学后传给其他人，冷泉港的 F. E. Lutz、印第安纳大学的 F. Paynes 都用过果蝇做研究 (Kohler, 1994)。

1909 年摩尔根用果蝇做实验的最初目的是研究演化。他反对达尔文的随机、微小、连续变异后的自然选择，他认同荷兰生物学家 Hugo de Vries 跳跃性突变对新种形成的重要，认为能通过研究发现大量突变期，以推翻渐变的观点。

摩尔根不仅概念错误，而且条件简陋、工具简单。他用了 18 年的实验室(以后著名的“蝇室”)不过 16x23 英尺，装果蝇的是牛奶瓶，用的显微镜不过把一般的放大镜架起来 (Sturtevant, 1965)。

起初，摩尔根的运气不好，找不到突变的果蝇。1910 年的一天，在众多常规的(“野生型”)红眼果蝇中，他发现一只白眼果蝇，他很快把注意力转移到遗传。他把这个雄性的白眼果蝇

与野生型处女雌蝇交配，获得的 F1 后代有 1237 个是红眼(还有 3 个白眼，摩尔根在文章中显示了数据，但提出这三个例外进一步发生了突变，不在该文继续讨论)，将这些果蝇雌雄交配后获得的 F2 代中:2459 红眼雌蝇，1011 红眼雄蝇，782 白眼雄蝇。他观察到白眼全部是雄性，也就是白眼性状与性别有连锁。为了看是否白眼只能是雄性，他将第一只白眼雄蝇与 F1 雌蝇交配，发现后代中雌雄都有红眼和白眼，比例接近 (Morgan, 1910)。



图 2-9 野生型雄果蝇 与 白眼突变雄果蝇

在事实面前，摩尔根很快采用了孟德尔的实验设计以及推理，用了他自己一年前嘲笑数字杂耍、“因子”、用了 Sutton、Stevens 和 Wilson 等对性染色体的理解、也马上用了“孟德尔主义的现代理解”者们所提倡的“杂合体”等名词和概念。

摩尔根提出假设:白眼雄蝇的精子中含决定白眼的因子。他 1910 年第一篇遗传学论文大体是对的,但细节有问题,他把白眼因子(W)和红眼因子(R)放在性染色体之外与它们相关(他知道白眼雄蝇果蝇确定性别的 X 只有一个,而他当时认为导致白眼的突变为 W/W),而不是立即提出:确定红眼的因子是在 X 染色体上、而 Y 染色体上没有,在 X 染色体上的红眼因子突变后,携带突变的 X 和正常 Y 的雄蝇呈现白眼。他的文章读起来也就比较拗口,不如 1866 年孟德尔的文章。孟德尔理解很到位,无需现代翻译。摩尔根确定了一个具体性状(眼睛颜色)的基因存在于特定染色体上。

1910 年后,摩尔根有一系列发现。不久他发现更多个性连锁的突变“残翅”(rudimentary)、“黄体”(yellow),其中黄体与白眼两个突变紧密连锁。摩尔根提出它们在同一染色体较近的位置。他于 1911 年发表了一篇少有的纯理论文章,没有实验数据,提出基因连锁,认为同一个染色体上的基因在遗传上会相连,而在不同染色体上的基因传代时分离(Morgan, 1911)。他发现染色体交换(cross over),两条同源染色体之间出现交换,这是遗传重组的一个重要基础。他还发现多个突变,包括其他影响眼睛颜色的突变,以及影响其他性状的突变。



图 2-10 染色体交换

2.5 摩尔根实验室

摩尔根不仅自己有开创性研究,也发现、支持和培养了有特色的学生。蝇室有几个常规的学生、还有无固定座位常进常出的学生,摩尔根并不指定课题,人人做自己的研究,自由交流,每年夏天实验室到马萨诸塞州的 Woods Hole 海边度假做研究。

在遗传学研究方面，他最重要的三位学生是 Alfred Sturtevant (1891-1970)、Calvin Bridges (1889-1938) 和 Hermann Joseph Muller (1890-1967)。摩尔根在哥伦比亚大学 24 年期间只在 1909 年教过“动物学导论”，学生中有 Sturtevant 和 Bridges。

农民的孩子 Sturtevant 第一篇论文是追踪自己家里马的毛色与遗传的关系。比他大 16 岁、任教于哥大 Barnard 学院的哥哥鼓励他去图书馆查资料、也鼓励他带着问题去找摩尔根教授，摩尔根建议他将结果发表 (Sturtevant, 1910)，并让他于 1910 年进自己实验室。1911 年，Sturtevant 突然想到基因连锁的紧密程度可以用染色体上线性排列来表示，通过重组发生频率推出两个基因之间的距离。当天他不做大学作业，一个晚上画出了世界上第一张遗传图谱，文章在 1913 年发表于《实验动物学杂志》(Sturtevant, 1913)。因为他的灵机一动，出了这张图谱很有用，而代价远低于近百年后少动脑筋得到的图谱。Sturtevant 也是摩尔根实验室相对比较平稳的人，他培养的学生较多，1965 年总结的《遗传学简史》广为阅读 (Sturtevant, 1965)。

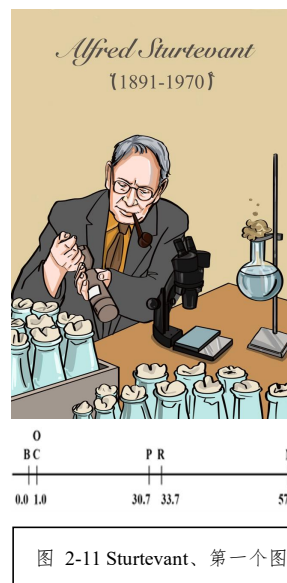


图 2-11 Sturtevant、第一个图

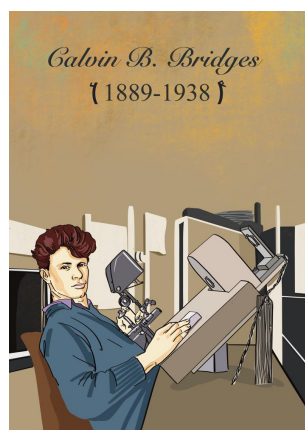


图 2-12 Bridges

Bridges 两岁丧母三岁丧父，由祖母抚养成人。大学期间因经济原因到摩尔根实验室做技术员，从洗牛奶瓶开始，也管制造果蝇食物。但他不满足于打工，改进了研究果蝇的基本技术(包括麻醉方法、灯光等)，且加入了研究的行列，他用几万张卡片，记录自己的实验结果。从眼色开始，他发现了多种突变并确定了它们的染色体定位，成为摩尔根的研究生。1913 年他发现染色体不分离现象(non-disjunction) (Bridges, 1913, 1914), 1916 年全文发表于《遗传学》杂志第一期第一页，通过研究不分离最后确证了遗传的染色体学说(Bridges, 1916)。Bridges 还对果蝇性决定提出了正确的理解:X 染色体与常染色体的比例等于一的确定雌性、X 与常染色体比例 1:2 的为雄性，在果蝇 Y 染色体其实不参与性别决定。Bridges 因心脏病而英年早逝，摩尔根白发人送黑发人。

Muller 通过哥伦比亚大学生的生物学俱乐部认识了 Sturtevant 和 Bridges，得知摩尔根的研究。他在 Cornell 做硕士后于 1912 年加入摩尔根实验室完成博士论文，独立后也用果蝇做了很多研究。

到 1914 年，摩尔根和学生发现的多个基因可以分成 4 个相连锁的组，对应于果蝇 4 套染色体。到 1915 年，他们完全可以用染色体学说解释孟德尔遗传学。以实验和理论奠定了现代遗传学的基础后，摩尔根、Sturtevant、Muller 和 Bridges 四人出版了《孟德尔遗传的机理》一书(Morgan *et al.*, 1915)。此书加上 1916 年 Bridges 的文章，使多数人接受他们的理论，虽然英国的 Bateson 到 1916 年还表示难以相信染色体是遗传的物质基础、丹麦的 Johannsen 到 1926 年才接受遗传的染色体学说。

摩尔根 1933 年被授予诺贝尔奖，但当年没去领奖。引人猜想是否他后怕自己用的方法其实正是自己曾在 1909 年嘲笑过的孟德尔方法(数字吻合)，或者因为 1933 年发现果蝇唾液腺有多线染色体(polytene chromosomes)后，他的理论推导立即面临物理的检验，所以他在看到答案后于 1934 年才更安心地领奖。多线染色体的形成是 DNA 复制很多倍以后，细胞却不分裂，这样本来只有一套 DNA 的单条染色体被放大很

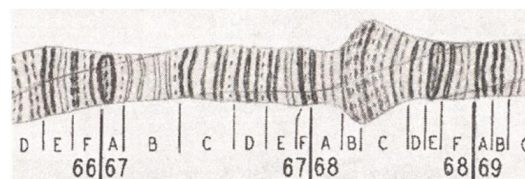


图 2-13 Bridges 所绘果蝇多线性染色体

多倍而可以在显微镜下观察到。Balbiani (1881)发现昆虫唾液腺有多线染色体。Heitz 和 Bauer (1933)发现多线染色体有些区域染色深、有些浅，形成有规则的染色条带(bands)。在这样的情况下，可以猜想条带与基因的关系，能检验基因是否只是通过数字关联而推出的理论模型、还是确有物质基础。Painter (1933)发现条带密的部分与含基因多相关，而他特别重要的发现是：遗传连锁图逆转时(reversal of linkage map)染色体条带也逆转；遗传谱易位(translocation)时伴随条带易位，遗传缺失时条带也缺失。这些结果强烈地支持染色体确实是基因的物质基础。Bridges (1935、1938)更详细地描述了果蝇的多线染色体。Bridges 做的图谱，其后几十年，都是科学家们参考的标准。

1934 年，摩尔根放心地去斯德哥尔摩领奖。他将奖金分给自己、Sturtevant 和 Bridges 三家的孩子。

2.6 摩尔根的学术传承

摩尔根通过他的科学研究、他的学生、他领导的生物系影响美国和世界的科学。摩尔根应诺贝尔物理奖得主密立肯(Robert Millikan, 1868-1953)的邀请，于 1928 年创建加州理工学院生物学部，一个小而精的系多年领先世界。他直接影响了 George Beadle (1903-1989)，后者于 1931 至 1936 年在加州理工做博士后研究果蝇的遗传重组，其间(可能由摩尔根个人收入为 Beadle 提供工资)到巴黎一年研究果蝇眼睛颜色的遗传。Beadle 研究眼色的工作起初受 Sturtevant 工作的影响，Beadle 与 Boris Ephrussi 在 1935 和 1936 年从果蝇获得的结果已经开始提出基因与化学反应的关系(Beadle and Ephrussi, 1936)，意识到可能基因直接控制酶，最后 Beadle 在斯坦福大学与 Edward Tatum (1909-1975)进一步合作，用红色面包霉(*Neurospora*)研究后提出“一个基因一个酶”的概念(Beadle and Tatum, 1941)，开创生化遗传学，1946 年 Beadle 继摩尔根任加州理工生物学部主任。

摩尔根影响的著名生物学家还有 1927 年来自苏联的 Theodosius Dobzhansky，跟随摩尔根到加州理工学院多年，1937 年出版遗传学与演化论结合的代表性作品之一(Dobzhansky, 1937)。

摩尔根实验室发现多个影响发育的基因，以后他们的学生和其他人的研究，奠定了发育遗传学，其中最著名的是 Sturtevant 的学生 Edward Lewis 对双胸复合体的研究。

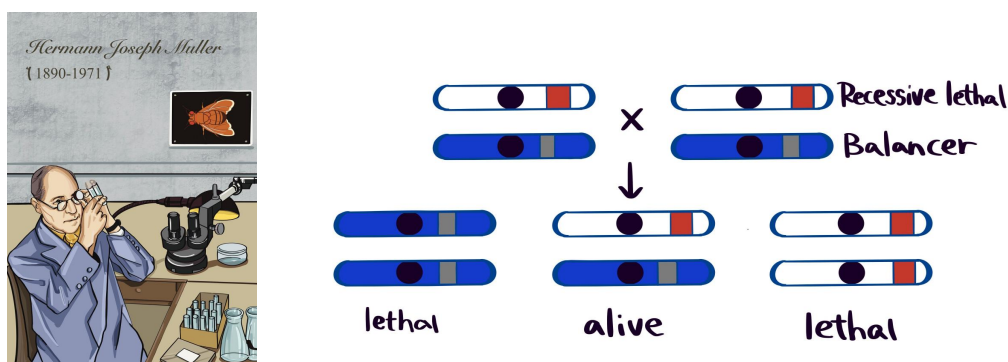


图 2-14 Muller 及其发明的平衡致死系

未分享摩尔根奖金的 Muller 于 1927 年证明 X 光可以诱导基因突变、其作用与 X 射线的剂量相关(Muller, 1927)，获 1946 年诺贝尔奖。他另一重要工作是 1918 年提出和制造平衡致死系，非常方便维持隐性致死突变的果蝇品系(Muller, 1918)。这种染色体本身不仅携带致死突变(如图中蓝色所示平衡染色体带的灰色致死突变)，而且含有多重倒位(inversion)，如果与另一条染色体重组也是致死，所以研究者希望跟踪的染色体与平衡染色体配对后，可以不用每代再挑果蝇，因为活着的后代都是被跟踪的染色体对平衡染色体。其他多数模式动

物迄今无平衡致死系，每代需多费时间和精力，比如跟踪老鼠的隐性致死突变需要收集未交配的老鼠，割尾巴提取DNA做基因型分析，每代反复如此工作繁琐。Muller的发明近百年来省了果蝇研究者的苦力。

Muller与摩尔根关系不如其他两位学生，他比较介意功劳的归属，有个单子写哪些是自己的想法、哪些是实验室其他人的。离开哥伦比亚大学到德克萨斯州工作期间也与同事发生同类争论。Muller的政治立场左倾到与美国社会不融洽。1932年到1936年，同情共产主义的Muller在苏联科学院遗传研究所工作，李森科主义推行的伪科学流行后，Muller与之发生冲突，借口参加西班牙内战离开苏联，在西班牙期间曾与白求恩同事。到1937年，Muller既回不去苏联、也回不了美国，幸亏英国生物学家Julian Huxley的帮助转到英国。以前邀请Muller赴苏联的遗传学研究所所长N. I. Vavilov抵制李森科主义，于1940年被捕、1941年被判死刑、1942年改为二十年徒刑、1943年死于监狱。李森科主义泛滥的结果不仅损害了当时俄国生物学，而且俄国的遗传学和分子生物学几十年落后于世界、今天远落后于中国。

Muller于1940年回到美国，这时立场已是反共的Muller在美国还被怀疑亲共，从而不容易找好的教职，前几年工作不稳定，到1945年任Indiana大学Bloomington分校教授。他阴差阳错任教此校，影响了遗传学过渡到分子生物学。因为欧洲不利于犹太人工作，意大利生物学家Salvador Luria (1912-1991, 1969年诺贝尔医学奖)也任教该校，使Bloomington同时有两位重要的遗传学家。而学业不突出、起初爱好鸟类学的年轻人James D. Watson (1928-)于1947年自芝加哥大学毕业后，因为上不了加州理工学院、只能到印第安纳大学Bloomington校区念研究生，Watson说是被1946年诺贝尔奖获得者Muller所吸引。Watson到Bloomington后知道1943年的Luria-Delbrück实验(Luria and Delbrück, 1943)，学了细菌遗传学，成为Luria的第一位研究生，加入了当时以Delbrück和Luria为核心的新兴的噬菌体小组(The Phage Group)，毕业后Watson先北欧后英国，1953年与Francis Crick提出DNA的双螺旋模型，他的遗传学背景来自印第安纳大学。

摩尔根的妻子也是科学家。Lilian Morgan (1870-1952)的家谱可以追踪到“五月花号”，她于1887年入Bryn Mawr女子学院，1891年毕业，EB Wilson介绍她认识摩尔根。她到欧洲留学一年后回Bryn Mawr，从1894年至1906年，她独立发表多篇发育和再生方面的研究论文。1904年三十四岁时，她与三十八岁的摩尔根结婚，婚后继续研究再生。从1906年第一个孩子出生后到第四个孩子幼小时期，她虽有佣人，但她在家。1921年第四个孩子十岁后，五十岁的她重返研究一线，在摩尔根实验室独立做果蝇研究。从1906年到1922年间隔16年无论文后，她从1922年至1947年再发表十二篇论文(Keenan, 1983; Sturtevant, 1965)。其中1921年2月12日发现一种突变的雌果蝇，经过分析，确认其两个X染色体相连(attached X)，摩尔根夫人1922年发表文章报道此果蝇，成为果蝇遗传学一个工具。

摩尔根学派对中国有直接影响。摩尔根在女子学院的研究生Alice Boring (博爱礼)于1923年至1950年任教燕京大学，不仅影响中国的生物学，且影响协和医学院通过燕京生物系入学的医学生。1922年陈桢在摩尔根实验室学习，1926年李汝祺在Bridges指导下获博士学位、陈子英在Sturtevant指导下获博士学位。李汝祺(1927)研究了Notch基因突变，确定其致死期为胚胎。李汝祺回国后将自己在燕京大学的硕士生谈家桢推荐到摩尔根实验室，谈于1936年在Dobzhansky指导下获博士学位。李汝祺长期任教于燕京大学和北京大学，为中国遗传学的奠基人。

Muller在五十年代初期伸手救援过受李森科主义迫害的李景钧，李从北大农学院农学系合并到中国农大后，遭当时的党总支书记迫害，出逃香港后无身份证明，Muller个人提供信件并赴香港带李见美国领事馆人员，使李能赴美任教。

当然，今天在中国工作的遗传学家与摩尔根学术谱系有关的科研人员不仅限于北大，而有更多。科学通过文字和科学家传遍世界。

参考文献

- Bateson W (1902). The Facts of Heredity in the Light of Mendel's Discovery. *Reports to the Evolution Committee of the Royal Society* 1:125-160.
- Bateson W, Saunders ER, and Punnett RC (1905) Experimental studies in the physiology of heredity. *Reports to the Evolution Committee of the Royal Society* 2:1-131.
- Beadle GW and Ephrussi B (1936) The differentiation of eye pigments in *Drosophila* as studied by transplantation. *Genetics* 21:225-47.
- Beadle GW and Tatum EL (1941). Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *Proceeding of National Academy of Sciences USA* 27:499-506.
- Boveri T (1889) Ein geschlechtlich erzeugter Organismus ohne mütterliche Eigenschaften. *Sitzungsberichte der Gesellschaft für Morphologie und Physiologie in München* 5:73-83. Translated by Morgan TH (1893) as "an organism produced sexually without characteristics of the mother. *American Naturalist* 27:222-232.
- Boveri T (1902) Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. *Verhandlungen der Physikalische-medizinischen Gesellschaft zu Würzburg* 35:67-90.
- Boveri T (1907) Zellenstudien VI: die Entwicklung dispermer Seeigelier. *Ein Beitrag zur Befruchtungslehre und zur Theorie des Kernes Jena Zeit Naturw* 43:1-292.
- Bridges CB (1913) Non-disjunction of the sex chromosomes of *Drosophila*. *Journal of Experimental Zoology* 15:587-606.
- Bridges CB (1914) Direct proof through non-disjunction that the sex linked genes of *Drosophila* are borne on the X-chromosome. *Science* 40:107-109.
- Bridges CB (1916) Non-disjunction as proof of the chromosome theory of heredity. *Genetics* 1:1-52.
- Bridges CB (1916) Non-disjunction as proof of the chromosome theory of heredity (concluded). *Genetics* 1:107-163.
- Bridges CB (1935) Salivary chromosome maps: with a key to the banding of the chromosomes of *Drosophila Melanogaster*. *Journal of Heredity* 26:60-64.
- Briggs R and King TJ (1952) Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs. *Proceeding of National Academy of Sciences USA* 38:455-463.
- Correns CG (1900). Mendels Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde. *Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft* 18:158-168. Crowe N (2014). Cancer, conflict, and the development of nuclear transplantation techniques. *Journal of the History of Biology* 47:63-105.
- Dobzhansky Th (1937). *Genetics and the Origin of Species*. Columbia University Press, New York.

- Driesch H, and Morgan TH (1895) Zur Analysis der ersten Entwicklungsstadien des Ctenophoreneis. I. Von der Entwicklung einzelner Ctenophorenblastomeren; II. Von der Entwicklung ungefurchter Eier mit Protoplasma Defekten. *Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen* 2:204-226.
- Flemming W (1880) Beiträge zur Kenntniss der Zelle und Ihrer Lebenserscheinungen. *Archiv für Mikroskopische Anatomie* 18:151-259, translated into English and reprinted as Flemming W (1965) Contributions to the knowledge of the cell and its vital processes. *Journal of Cell Biology* 25:3-69.
- Haeckel EHPA (1866) Generelle Morphologie der Organismen: allgemeine Grundzüge der organischen Formen-Wissenschaft, mechanisch begründet durch die von Charles Darwin reformirte Descendenz-Theorie, G. Reimer, Berlin.
- Hamoir G (1992) The discovery of meiosis by E. Van Beneden, a breakthrough in the morphological phase of heredity. *International Journal of Developmental Biology* 36:9-15.
- Hertwig O (1876 , 1877) Beiträge zur Kenntniss der Bildung, Befruchtung, und Theilung des theirischen Eies. *Morphologisches Jahrbuch* 1:347–452 (1876), 3:1-86 (1877).
- Johannsen W (1909) Elemente der exakten Erblchkeitslehre. Gustav Fischer, Jena. Keenan, Katherine (1983). Lilian Vaughan Morgan (1870-1952): her life and work. *American Zoologist* 23:867-876.
- Kohler RE (1994) Lords of the Fly: Drosophila Genetics and the Experimental Life. University of Chicago Press, Chicago.
- Laubichler MD and Davidson EH (2008) Boveri's long experiment: sea urchin merogones and the establishment of the role of nuclear chromosomes in development. *Developmental Biology* 314:1-11.
- Luria SE, Delbrück M (1943). Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. *Genetics* 28:491-511.
- McClung CE (1901). Notes on the accessory chromosome. *Anatomischer Anzeiger* 20:220-226.
- Morgan LV (1922). Non-criss-cross inheritance in *Drosophila melanogaster*. *Biological Bulletin* 42:267-274.
- Morgan TH (1909). What are "factors" in Mendelian explanations? *American Breeders Association Reports* 5:365-369.
- Morgan TH (1910). Sex-limited inheritance in *Drosophila*. *Science* 32:120-122. Morgan TH (1911) Random segregation versus coupling in Mendelian inheritance. *Science* 34:384.
- Morgan TH (1911). Chromosomes and associative inheritance. *Science* 34:636-638. Morgan TH and Lynch CJ (1912). The linkage of two factors in *Drosophila* that are not sex linked.

Biological Bulletin of the Woods Hole. 23:33-42.

Morgan AH, Sturtevant AH, Muller HM, and Bridges CB (1915). The mechanisms of Mendelian heredity. Henry Holt & Co., New York.

Morgan TH (1940). Edmund Beecher Wilson. 1856-1939. *Obituary Notices of Fellows of the Royal Society* 3:123–126.

Morgan LV (1922). Non-criss-cross inheritance in *Drosophila melanogaster*. *Biological Bulletin* 42:267-274.

Muller HJ (1918). Genetic variability, twin hybrids, and constant hybrids, in a case of balanced lethal factors. *Genetics* 3:422-499.

Muller HJ (1927). Artificial transmutation of the gene. *Science* 46:84-87.

Painter TS (1933). A new method for the study of chromosome rearrangements and the plotting of chromosome maps. *Science* 78:585-586.

Schleiden MJ (1838) Beitrage zur Phytogenesis. *Müller's Archives für Anatomic, Physiologie und wissenschaftliche Medicin* 5:137-177.

Schwann T (1839) Microscopical researches into the accordance in the structure and growth of animals and plants. Translated by Henry Smith, 1847.

Stevens NM (1905). Studies in spermatogenesis with especial reference to the “accessory chromosome”. *Carnegie Institute of Washington Publications* 36:3-32.

Sturtevant AH (1910). On the inheritance of color in the American harness horse. *Biological Bulletin* 19: 204–216.

Sturtevant AH (1913) The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila* as shown by mode of association. *Journal of Experimental Zoology* 14: 39-45. Sturtevant AH (1959) Thomas Hunt Morgan, 1866–1945. *Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences* 33: 283-325.

Sturtevant AH (1965) The fly room. *American Scientist* 53:303-307.

Sturtevant AH (1965). A History of Genetics. Harper & Row, NY.

Sutton WS (1902). On the morphology of the chromosome group in *Brachystolamagna*. *Biological Bulletin*. 4:24-39.

Sutton WS (1903) The chromosome in heredity. *Biological Bulletin* 4: 231-251.

Turner W (1890) The cell theory past and present. *Journal of Anatomy and Physiology* 24 (pt2):253-287.

van Beneden E (1883) Recherches sur la maturation de l'oeuf et la fecondation *Ascaris megalocephala*. *Archives de Biologie* 4:265-640.

Virchow RLK (1858) Die Cellularpathologie in Ihrer Begründung auf Physiologische und Pathologische Gewebelehre. A. Hirschwald, Berlin.

Weismann A (1889) Germ-plasm, a theory of heredity. Oxford Clarendon Press. Wilson EB (1896, 1900, 1925) The cell in development and inheritance. Macmillan.

Wilson EB (1905a) Studies on chromosomes. I. The behavior of the idiochromosomes in Hemiptera. *Journal of Experimental Zoology* 2:371-405.

Wilson EB (1905b) The chromosomes in relation to the determination of sex in insects. *Science* 22:500-502.

阅读

Morgan TH (1910) Sex-linked inheritance in *Drosophila*. *Science* 32:120-122. Sturtevant AH (1913) The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila* as shown by mode of association. *Journal of Experimental Zoology* 14: 39-45.

Bridges CB (1914) Direct proof through non-disjunction that the sex linked genes of *Drosophila* are borne on the X-chromosome. *Science* 40:107-109.