

Thomas Hunt Morgan

-----果蠅研究的開山祖師-----



謝豐舟教授

19世紀將盡而20世紀曙光乍現的時刻，Darwin提出了演化論，Mendel發現了遺傳的基本定律，Weissman, Roux, Driesch, de Vries等人則開始揭開生物如何從單一細胞發育而來之謎。此刻缺少的，就是如何找到一個共同的基本理論或學說將遺傳、發育、演化這三個領域融會貫通。

單一機構裡的單一學者從果蠅研究創建了染色體學說

在20世紀的初期，基因（genes）與其所在的染色體（chromosome）為遺傳、發育、演化這三大領域提供了一個共通的基本架構。基因與染色體是Mendel遺傳定律中的基本單位，是Darwin演化論中的基本原動力，更是控制發育的樞紐。這一偉大的發現很清楚地要歸功於單一機構裡的單一學者；那就是Columbia University的Thomas Hunt Morgan。Morgan的基因及染色體學說也使生物學從以描述（descriptive）為主，變成一門實驗科學(experimental science)。



Morgan於1866年生於Kentucky一個傑出的南方家庭。**Morgan**接受發育生物學的訓練，1890年以sea spider的研究獲得Johns Hopkins University的博士學位。1899年獲聘至Bryn Mawr College任教。1904年Columbia University成立一個experimental zoology講座並邀請**Morgan**擔任。**Morgan**在此地，深受他的長期友人兼同僚—動物系主任，**Edwin Wilson**的影響。**Wilson**是一個著名的細胞學家（cytologist 註：相當於今天的cytogeneticist專研細胞內的染色體，**Barbara MacClintock**也是cytologist），可說是個胞生物學的創始者之一。

Wilson引導**Morgan**體認：瞭解生物發育—卵子及精子結合之後，如何發育成完整的生物—的關鍵在於瞭解遺傳（heredity）；因為遺傳必然是使精子和卵子能把親代的性狀代代相傳的原理。如前所述；當代生物學之中，遺傳定律，基因（gene）以及基因有不同形式（allelic）的觀念是**Mendel**的創見，他於1866年將他的發現出版於Proceedings of the Natural Science Society of Brno，但直到1900年才被重新發現，正是**Morgan**抵達Columbia大學前不久。

Morgan隨後開始進行遺傳研究，但他捨植物而就動物。不久，他就發現大鼠（rat）及小鼠（mice）的繁殖太慢，不適合遺傳研究。在種種的嚐試之後，他選擇了果蠅（*Drosophila melanogaster*）。此種蠅類因賴腐爛的水果維生因而被稱為果蠅。它身長僅3mm，一個牛奶瓶就可以飼養上千隻。它整年都能生育並且多產，每12天產生一代，一年可以產生30代。雄與雌極易區別。它的胚胎發育在體外，易於觀察。更有利的是，它只有四對染色體。

發現之年 (The year of discovery)

1907年，Morgan開始積極地展開果蠅的研究，他希望繁殖許多代的果蠅，也許能產生某種與眾不同的果蠅；也就是，他希望能發現因突變而產生不同形態的果蠅。當時，荷蘭生物學家Hugo de Vries在植物上已經發現此一現象。但說來容易，做來難。Morgan努力了二年，卻一無所獲。

他告訴一位訪客說：“Two years work wasted. I have been breeding those flies for all that time and I’ve got nothing out of it”。然而，皇天不負苦心人。1910年4月，他發現一隻眼睛不是正常紅色的雄性果蠅。他意識到一隻自然的突變種---白眼雄性果蠅已然誕生。藉著這隻變種，他可以開始追尋遺傳的一些關鍵問題：這隻變種從何而來？什麼決定眼睛的顏色了.....。

接下來，Morgan開始一連串的搭配實驗。他把白眼雄性果蠅與其紅眼 (wild type) 的virgin sister交配。在F1，所有子代均為紅眼；顯示紅眼為顯性遺傳(dominant)，白眼為隱性遺傳(recessive)。他進一步將F1的紅眼果蠅進行brother- sister mating，結果紅眼果蠅與白眼果蠅為3:1，完全符合Mendel的遺傳定律。至今，此一決定眼睛顏色的基因即沿襲Morgan的傳統，稱之為“white”。

此時，他又觀察到一個相當意外的事實。原本，他期待白眼果蠅的雌雄比例為1:1，但實際上，所有雌性果蠅均為紅眼，只有雄性果蠅才會呈現白眼。至此Morgan明白，白眼不僅是隱性(recessive)，而且此一特質與性別有關。不久之後，實驗室又發現了二種自然突變種 (rudimentary wings以及yellow body color)，也都與性別相關。Morgan終於達成一個結論：這三個基因位於同一個染色體；這個染色體就是性染色體 (sex chromosome)。

到1910年，染色體係成對存在，而果蠅共有四對染色體已成定論。幾十年前，細胞核內的染色體已出現在顯微鏡之下，但沒人知道他的性質及功能。**Morgan**將之描述如下：

The egg of every species of animal or plant carries a definite number of bodies called chromosome. The sperm carries the same number. Consequently, when the sperm unites with the egg, the fertilized egg will contain the double number of chromosomes. For each chromosome contributed by the sperm there is a corresponding chromosome contributed by the egg, i.e., there are two chromosomes of each kind, which together constitute a pair. (Morgan TH et al: The mechanism of Mendelian Heredity)。有了染色體的觀念之後，**Morgan**再到顯微鏡裡去看果蠅的染色體。

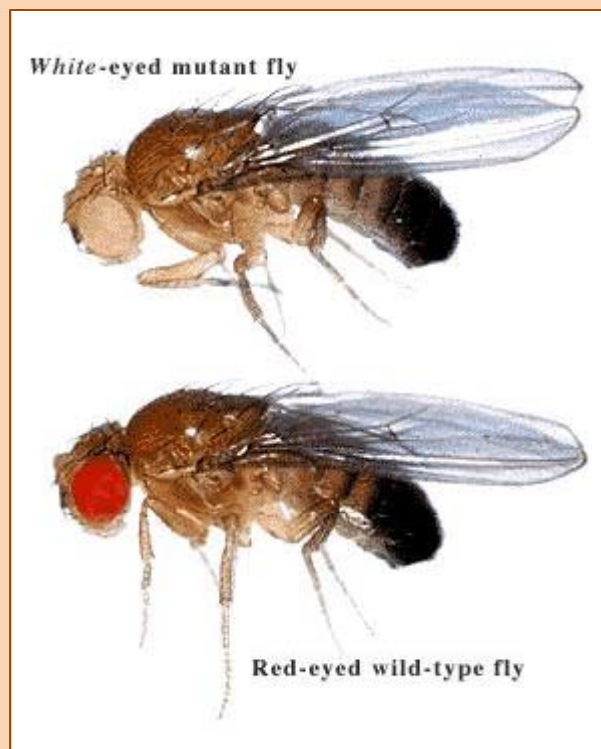
他立刻注意到果蠅的四對染色體其實彼此並不相同。他更注意到雌性果蠅有兩條長相相同的X染色體，在雄性果蠅則有單一的X染色體，與Y染色體成對。此一Y染色體長相與X染色體不同，且只存在於雄性。**Morgan**又發現當母蠅為同合子紅眼時，雄性子代一定為紅眼，即使父蠅為白眼；但當母蠅是白眼時，即使父蠅為紅眼，雄性子代均為白眼。至此**Morgan**做出結論：決定眼睛顏色的allele，必定是在決定性別的X染色體上，此一發現首次證明生物的某一形態與特定的染色體相關。

1910年7月，**Morgan**在**Science**發表了“**Sex limited inheritance in Drosophila**”。連同1911年他發表在**Science**的論文，**Morgan**將他的發現縱合成下列三項結論：

- (1)基因存在於染色體上
- (2)特定基因存在於特定染色體上
- (3)決定果蠅眼睛顏色的基因必然位於性染色體上，此一基因（**eye color locus; white gene**）在X染色體上為顯性。

這些發現構成了Morgan最重要的學說：**The chromosomal theory**。他推論每一個染色體是由許多稱為基因（gene）的小單位集合而成（Gene一字是他採用於1909年至Columbia大學演講的丹麥生理學者Wilhelm Johannsen的說法而來），而每一基因在染色體上有其特定位置。

至此，Morgan確定，利用果蠅實驗可以讓他解析遺傳（heredity）之謎。事實上，Morgan開始研究果蠅時，原本並不在意位於細胞核內的染色體，他甚至對Mendel的遺傳學說及他所謂遺傳“factors”的存在抱著懷疑的態度，但當他發現那白眼變種果蠅可以用X染色體的缺陷來解釋，顯示Mendel的“factor”可能就是“染色體上的基因”這樣的實體（physical entity）。至此，Morgan對Mendel的學說開始另眼相看。



白眼果蠅和紅眼果蠅圖片：
香港教育工作者聯會 網站

研究的傳承(A legacy of accomplishment)

接著，Morgan努力充實他的“基因的染色體”學說。不久，他又達成了一項觀念性的突破（**conceptual breakthrough**）。由於染色體是基因相鄰排列而成的集合體，位於同一染色體上的基因所司的性狀應該彼此一起出現（**segregate**），但Morgan注意到這些本該一起出現的性狀（**linked trait**），偶而卻會分別出現（**separate**）。由這些觀察，Morgan推論出“**chromosome recombination**”的存在。他推測兩個成對的染色體，彼此會發生交換（**exchange or cross over**），他更進一步指出**recombination**的頻率是為染色體上兩個基因距離的函數（**The frequency of recombination is a function of the distance between genes on the chromosome**）。兩個基因相隔的距離愈近，他們一起遺傳的機會愈大；兩個基因相隔愈遠，他們因染色體**crossover**而分別遺傳的機率愈大。綜合而言，不同基因連鎖的程度有賴於其在染色體上的距離。（**The strength of linkage can be expressed in distance between them on chromosome**）

基於這些觀察，在Morgan身邊工作，當時還是Columbia大學大三學生的Alfred Henry Sturtevant體認到連鎖強度的變化可以用來決定染色體上基因的相對位置。在一夜之間，他完成了世界上第一個染色體地圖。以下是他自己描述這段經過：

“I suddenly realized that the variations in the strength of linkage already attributed by Morgan to difference in the spatial separation of the genes offered the possibility of determining sequence in the linear dimension of chromosome. I went home and spent most of the night (to the neglect of my undergraduate work) in producing the first chromosome map” (Sturtevant, unpublished interview with GE Allen). Morgan也因此成為現在測量染色體距離的單位。

在Morgan發現白眼果蠅之後的一年，Sturtevant完成性連基因的染色體地圖。當時已有足夠的性連基因被發現使Sturtevant可以用染色體上的距離（Centi Morgan）連鎖強度。此法也一直沿用到現在。“基因在染色體上,就像一長串珍珠在項鍊上，而且彼此之間有特定的距離”，他們師生深刻的洞察力造就了今天的基因體研究，因為藉此，我們可以來進行整個基因體的mapping工作，更可以藉著連鎖分析來尋找人類的致病基因。一個19歲的大三學生，一夜不做功課就可以得到這種空前的突破，真是令人不可思議。Morgan把這項發現稱為“one of the most amazing development in the history of biology”。

Sturtevant的染色體地圖是根據the strength of linkage來制定，此種recombination map相當抽象，因為他只表示基因的相對距離，而非實體。20年之後Calvin Bridge發展出相當具體的physical map。Theophilus Painter早就發現,果蠅幼蟲的唾液腺細胞中，染色體特別粗大，而且呈現出許多橫帶（bands or stripes），把染色體分隔成不同的區段。Bridges在長久的觀察之後，終於辨認出果蠅X染色體上的1024條橫帶（band），同時,他也定出已知的性連基因到底在X-染色體上的那一條橫帶；至此，我們可以真正看到基因在染色體上的實體位置。

1913年Sturtevant又再次一鳴驚人。他指出同一個基因可以有不同的形式（**different allelic form of genes**）。從果蠅的研究已知，一個紅眼基因，可以變成白眼基因。在極罕見的情況下，紅眼基因也可以一變再變。不過，基因一旦變成一個**allelic form**，就會一直代代相傳，除非該**allele**又發生突變。據此，**Morgan**也發現基因其實相當穩定。基因穩定且能代代相傳的特性很快地相繼在其他生物也獲得證實，包括酵母菌、細菌及人類。

1915年Morgan以及他三個Columbia大學的學生Sturtevant, Bridges及Hermann J. Muller共同完成“**The Mechanism of Mendelian Heredity**”這本歷史鉅著。此書一方面揭示了遺傳學的實體基礎（**physical basis**），另一方面，書中所陳述種種的實驗方法更奠下了現代生物學的實驗基礎（**The experimental disciplines outlined in its pages provided the first experimental basis for a modern biology**），從而使生物學這個注重型態描述的科學發生澈底的轉變。從文藝復興（**Renaissance**）到20世紀之初，解剖學一直是生物科學的王牌，但至此，遺傳學卻取而代之。遺傳學就如物理、化學一樣成了一門精確，嚴謹，量化的實驗科學。

1933年Morgan因他在染色體方面的貢獻獲得諾貝爾生理或醫學獎，他與Bridge及Sturtevant分享他的獎金。諾貝爾獎肯定了Morgan對科學的兩項基本貢獻：

- (1)發展遺傳的染色體學說，其中的基因學說驅動了20世紀的生物學發展。
- (2)以嚴謹的實驗方法開創了全新的生物學