

生物钟基因研究的 开创者 ——杰弗里·霍尔

撰文·供图
奇云（淮南联合大学）



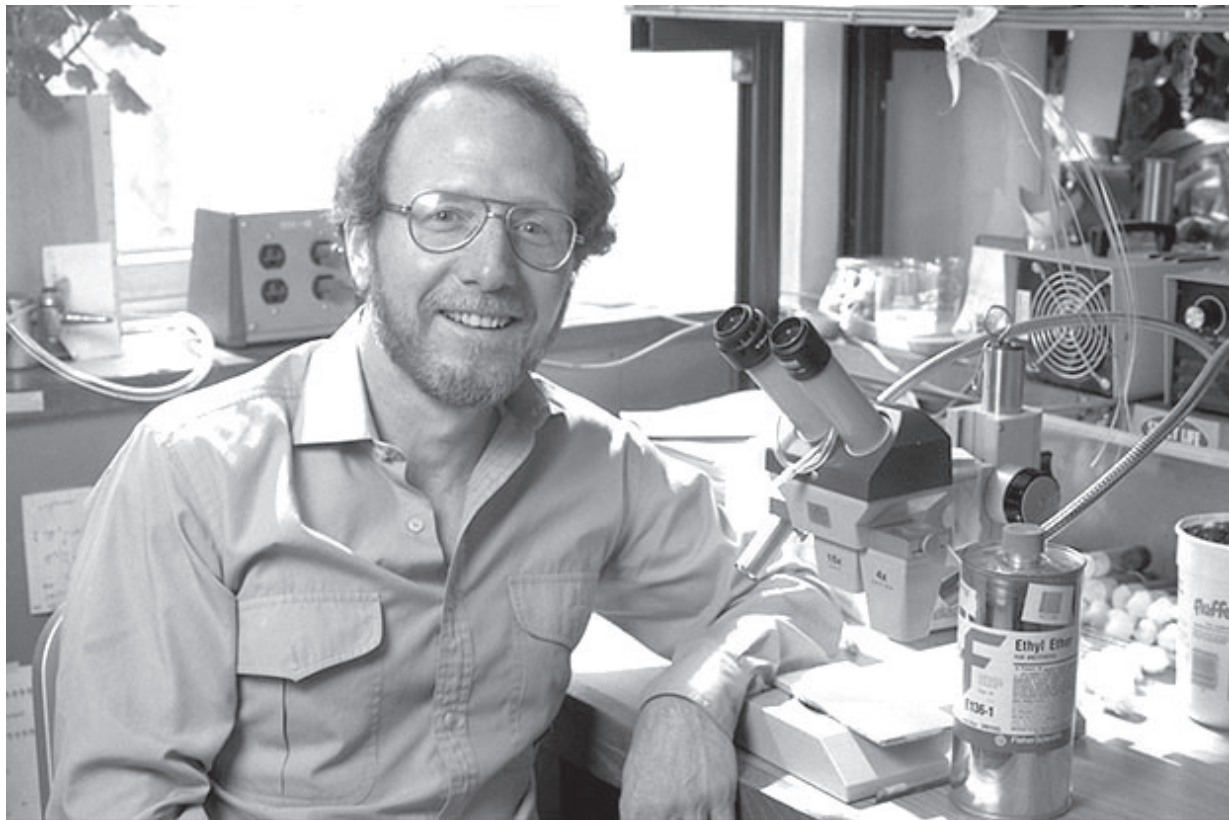
2017年的诺贝尔生理学或医学奖授予三位研究果蝇生物钟行为的美国科学家——杰弗里·霍尔 (Jeffrey C.Hall)、迈克尔·罗斯巴什 (Michael Rosbash) 和迈克尔·杨 (Michael W.Young), 以表彰他们发现了决

定生物钟行为的基因和这些基因产物的工作原理。

三位获奖者有着怎样与众不同的成长经历? 他们又是怎么走上这条探索之路并摘取诺奖成果的呢? 故事很长, 且让我一一表述。



霍尔的母校阿默斯特学院



1994年，霍尔在布兰迪斯大学的实验室

本文的主人公是美国布兰迪斯大学的科学家杰弗里·霍尔。

进名校，实验室内研究果蝇 追大师，象牙塔里施展宏图

杰弗里·霍尔1945年5月3日出生于美国纽约布鲁克林，在华盛顿郊区长大。他的父亲曾是美联社记者，主要负责报道国会新闻。中学期间，作为一名优秀的高中生，霍尔计划将来从事医学事业，做一名救死扶伤的医生。

18岁那年，霍尔进入麻省的私立名校阿默斯特学院（Amherst College）攻读学士学位。对于很多中国读者来说，阿默斯特学院这个名字是陌生的。该校位于美国马萨诸塞州，创立于1821年，是美国公认最好的文科大学，素有“小常青藤”的美誉。如果将阿默斯特学院与诺贝尔奖相关联时，你就会发现这个学校非同凡响。

诺贝尔奖从1901年开始到今年，总共才有920余人获奖，其中有5人是阿默斯特学院的毕业生。也许有人要说，在美国培养成两位数诺奖得主的大学就有二三十所之多，区区5人何足挂齿。不过，当我们换一种计算和比较的方法时，阿默斯特学院就脱颖而出了。2016年，美国《自然》杂志的官方网站发表过一篇文章：《诺贝尔奖获得者们开始的地方》。在这篇文章中，作者按照各大学获奖者人数占大学全体学生总数（1901年至今）的百分比排名，列出“全球培养诺贝尔奖得主最多的前10名本科教育机构”，阿默斯特学院就名列其中。通过这个排名你会发现，这个只有1800多个在校生的小学院，不仅跻身全球前十，还高过了普林斯顿、斯坦福等名校。让阿默斯特学院成为美国最具盛名的文理学院的，不仅是5位诺贝尔科学奖得主。事实上，阿默斯特学院文理并重，甚至文科更强一些。有名的美国US NEWS大学排行榜的文理学院排行榜中，

阿默斯特多年稳居第二。它培养成的著名校友包括：一位美国总统、12名普利策奖获得者、5名国家科学奖章获得者、3名宇航员，还有美国首席大法官、格莱美奖和艾美奖得主，一级摩根合伙人、标准石油主席、美林创始人、美国战时副国务卿、前世界银行行长、福特基金会主席，在其他国家的知名校友有摩纳哥大公、希腊总理和外交部长、肯尼亚总统等等。阿默斯特学院目前在世的校友约两万人，其中60%的校友每年对学校进行捐助，捐款数额高达20亿美元之多。财力雄厚使得学校可以给学生提供优越的学习科研条件，更可以用优厚的助学金吸引优秀的学生。2017年，阿默斯特学院的录取率是12.9%，教授和学生的比例是1:8，课堂平均学生人数是19人。雄厚的财力，优质的学生，小班教学，都是阿默斯特成为美国最好的文理学院之一的原因。

话题有点扯远了，我们言归正传，继续叙说霍尔的成长之路。

在他还是一名本科生的时候，霍尔对生物学发生了兴趣。为了获得正式研究的经验，霍尔师从果蝇遗传学家菲利普·艾夫斯(Philip Ives)，踏上了基础生物学研究之路。虽然他当时不可能预料到，自己有朝一日会在果蝇的帮助下获得诺贝尔奖，但他已经认定，比起当医生，他更热爱这些小虫子和基础科学研究。

1967年，霍尔进入华盛顿大学继续果蝇

遗传学的研究。1971年，霍尔加入了西摩·本泽(Seymour Benzer)实验室。在本泽的实验室里，霍尔研究果蝇神经解剖学和神经化学。虽然霍尔在两个项目上取得了很大进展，但霍尔在公布结果之前离开了本泽实验室。1971年，霍尔在华盛顿大学获得遗传学博士学位，随后在加州理工学院做博士后。1974年，霍尔回到麻省，在位于波士顿附近的马萨诸塞州沃尔瑟姆(Waltham Massachusetts)的布兰迪斯大学(Brandeis University)就职当教员。

布兰迪斯大学是一所位于美国马萨诸塞州波士顿地区沃尔瑟姆镇的私立顶尖研究型大学，成立于1948年，由犹太人集资创立，以第一位美国最高法院犹太裔大法官路易斯·布兰迪斯(Justice Louis D.Brandeis)的名字命名，借以发扬其严谨的治学态度以及传统的文化价值期许。建校至今已享有极高声誉，素有“犹太哈佛”(Jewish Harvard)之美称，被誉为“全美最年轻的主要研究院大学”。布兰迪斯大学无论是在商科、生物化学、经济学、物理、数学或是人文科学等，在全美都是排名靠前，是一所不断进步的一流大学。霍尔在布兰迪斯大学任教数十年，近年来他任职于州立缅因大学(University of Maine)。

在这样的名校学习和工作，有这样的名师指导和帮助，霍尔想不出成果都难。除了荣获2017年诺贝尔生理学或医学奖外，霍尔还于2001年



红眼果蝇的交配

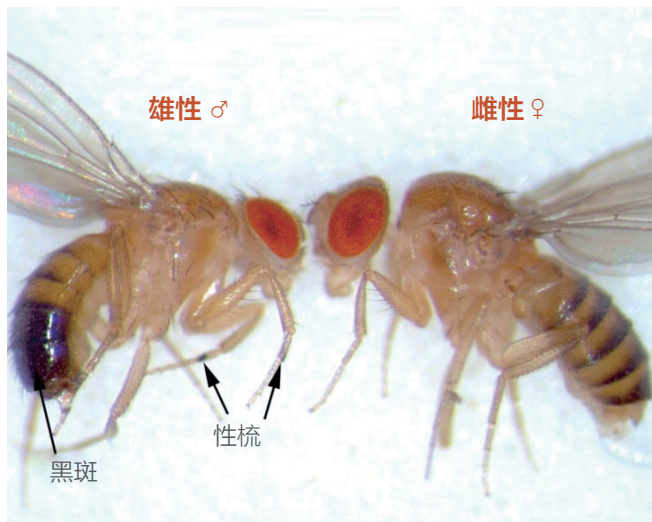
被选入美国文理科学院，2003年被选入美国国家科学院并获美国遗传学会勋章。因为在揭示生物钟背后的分子机制方面的杰出贡献，他于2009年获格鲁伯神经科学奖，2011年获路易莎·格罗斯·霍维茨奖，2012年获盖尔德纳国际奖，2013年获邵逸夫生命科学与医学奖。

雄果蝇，求偶歌声暗藏奥秘 奇基因，无形之手妙调时钟

在布兰迪斯大学，霍尔一开始研究的是果蝇的“求偶歌”。是不是很奇怪？——果蝇还会唱歌？唱的还是“求偶歌”！居然还有人正儿八经地去研究！

其实，这一点都不奇怪，果蝇在遗传与进化、胚胎发育、细胞生理等方面研究中是极为优良的模式动物。如今，在遗传学模式生物中，果蝇几乎成为研究遗传规律和现象的头号选手。果蝇作为材料的研究几乎始终引领着生命科学，特别是遗传学和发育生物学的发展。在生物学界，果蝇婚恋交配是个严肃的学术问题，潜心观察果蝇谈情说爱、偷奸犯科乃至交配的科学家可不在少数。前段时间，专攻“果蝇性交”的一组研究者就进行了一个令外人看来丧心病狂的实验：他们在雌雄果蝇共度爱河的瞬间用液氮把它们“速冻”，然后用电子计算机断层扫描和3D重建技术，把它们交配时的生殖器官内部构造做成了3D模型。报道一出，网友们表示此刻感受到了果蝇情侣不可估量的心理阴影面积。当然，研究者们这样做，肯定不是因为他们闲得无聊，这项研究其实是人类第一次通过直接观察了解了果蝇排卵、受精和产卵的细节。

现在已经知道，在果蝇的世界里，求偶主要是雄果蝇的事，雌果蝇只需被动地等待和选择。其貌不扬的雄果蝇堪称情场老手，它们善于彬彬有礼、温柔软款地向异性献殷勤。它们的套路分三步：第一步，接近异性——发现雌果蝇的存在，便飞到它的身边；第二步，肢体动作——用前腿轻轻地敲打雌果蝇的身体，通过温柔的触碰，促使对方体内产生“催情素”；第三步，唱



雌雄果蝇

求偶歌——伸出一只翅膀，以特定的方式振动，发出特殊的“歌声”。

一只正常的雄果蝇，会花上两分钟来完成这三个步骤。有趣的是，这一大套风流招数，雄果蝇生来就会，不需要学习。有研究者曾经把雌雄果蝇分开培养，然后放到一起。结果发现，雌雄果蝇马上就会进入角色，一点儿也不走样。这意味着雄果蝇复杂的求偶仪式，是“固化”在它们的神经乃至基因里面的。

霍尔最初的目的，就是希望能够搞清楚果蝇求偶行为背后的神经学机制。但他意外发现，一个由本泽于1971年发现的控制果蝇昼夜节律的“周期”（period，简称per）基因的突变，会改变果蝇求偶歌的节奏。于是，霍尔决定将per基因克隆出来，看看这个调节果蝇昼夜节律生物钟基因的具体机制是什么？

这主意倒是不错！可惜的是，基因研究不是霍尔的强项。怎么办呢？霍尔想到了自己的好朋友、精通基因研究的同事迈克尔·罗斯巴什（Michael Rosbash）。这位叫罗斯巴什的同事不是别人，就是去年与霍尔同时获诺贝尔奖的那位。有必要说一下，罗斯巴什是在1974年的秋天，才入职布兰迪斯大学的，他比霍尔晚6个月到布兰迪斯大学。罗斯巴什和霍尔的年龄只差一岁，两人有着相同的业余爱好与政治兴趣，很快就成为一对好朋友。



腐烂苹果上的果蝇

霍尔当即找到罗斯巴什，说出决定克隆*per*基因的设想，两人一拍即合。1974年的秋天，霍尔正式加入迈克尔·罗斯巴什的研究小组，并参与了果蝇*per*基因的克隆。这段合作在1984年取得了伟大的成果，他们成功地克隆出了*per*基因！

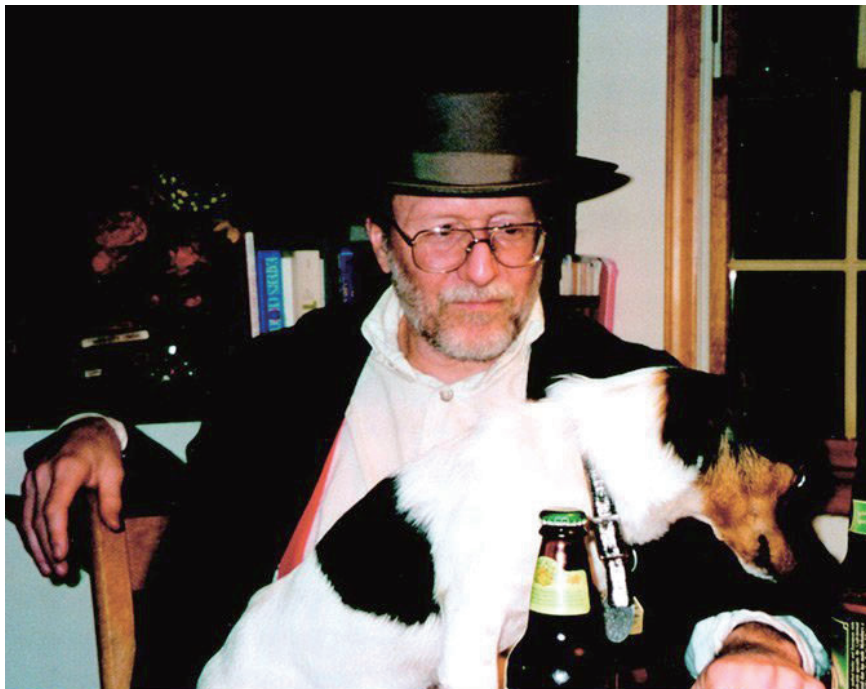
获大奖，真诚感恩果蝇助力 改名称，热心维护果蝇名誉

2013年，霍尔获得邵逸夫奖。在颁奖大会上，霍尔发表获奖感言时满含深情地说：“我要向果蝇致敬！它们是非常复杂的生物，非常精妙、有趣。如果没有它们，我们的研究就难以进行，更别说要取得这样的成果了。”在许多场合和文章中，霍尔都忘不了向果蝇表达感激之情。霍尔坦言，随着研究的深入，他“爱上了果蝇”。

最有趣且感人的是，霍尔还竭尽全力地为果蝇“维权”。故事还得从1963年的一个科学偶

然发现说起。当时，耶鲁大学的库尔比尔·吉尔（Kulbir Gill）在研究果蝇雌性不育的问题时发现：有一群基因变异的“另类”雄果蝇，它们不仅追求异性，也追求同性。而另一只“另类”雄果蝇追求它的时候，它也会回应“另类”雄果蝇的追求。而普通的雄果蝇是这样，它们不会主动追求同性，在被同性追求时会强烈抗拒——拍着翅膀、又踢又打。为此，吉尔把“另类”雄果蝇体内的这个变异的基因取名为*fruity*，即美国俚语里的“男同性恋”。

霍尔怒了！他认为吉尔创造的*fruity*这个词粗俗无礼，有歧视这种“另类”果蝇的意味。后来，霍尔给该基因改名为*fruitless*，意思是“不结果子的、徒劳无益的”。不得不佩服霍尔的水平！——这个名字比较中性，因而“政治正确”，而且缩写仍然是*fru*。这个新名字还反映了变异果蝇的另一个特殊之处：它们无差别地追求异性和同性，但仅仅是追求而已，从来不跟任何对象“来真的”；它们可能是发生了某种生理变



霍尔着迷研究美国的南北战争，喜爱戴着南北战争时期联盟军的军帽

化，只能进行求爱游戏，关键时刻就“掉链子”。通过为新基因改名字这件事，霍尔对果蝇的感情可见一斑。

有趣的是，爱果蝇的科学家绝非霍尔一人。与霍尔同时获诺奖的迈克尔·杨（Michael W Young），也是把果蝇当宝贝疙瘩的主儿。他不仅把这种昆虫带回家饲养，为了照顾它们还忘记了去医院照顾生病的夫人。

缺资金，科研之路被迫中断 早下岗，著名教授归隐乡野

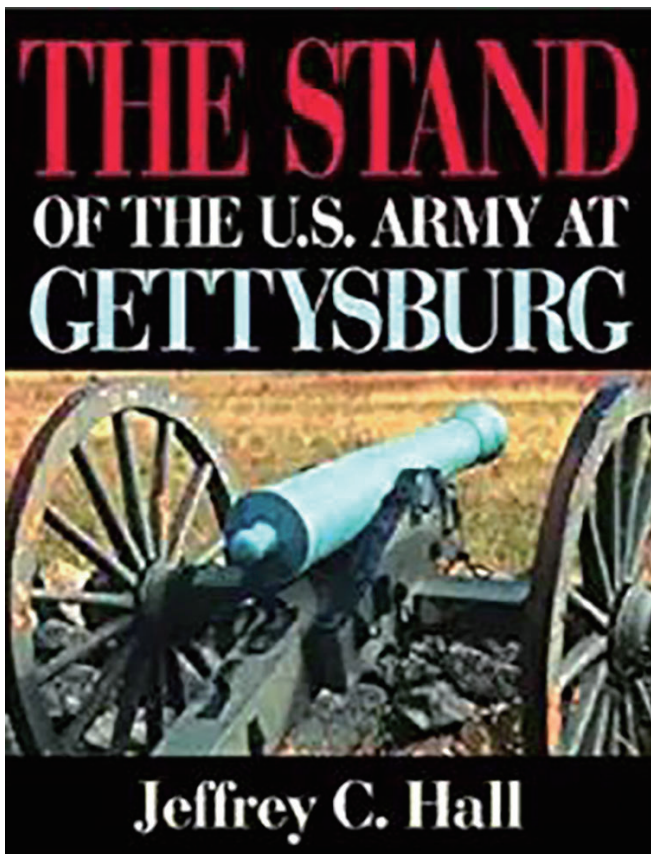
霍尔从未结婚，也没有小孩。接到诺贝尔奖委员会获奖电话的时候，霍尔恍如隔世。因为，他老人家早已远离心爱的学术界，在缅因州乡下的家里赋闲十年了。

21世纪初，学术界世风日下的各种荒谬行为，让霍尔萌生退意。那段日子里，霍尔写了许多科研基金申请书，却没有一份得到积极的答复。由于他的工作没有被国家科学基金会等资助机构注意到，他们的研究资金告罄。2007年，在60出头的年纪，霍尔无奈地关闭了实验室，提

前离开了他热爱的科研事业。

关闭实验室之后的霍尔，对自己生活多年的波士顿也产生了厌倦，索性在缅因州中部的剑桥镇买了一大块农场。这个小镇方圆五十平方公里，总人口为410人。有人调侃：这个小镇恐怕是世界上诺贝尔奖得主密度最高的地方了——获奖者的比例为1/410。前不久，霍尔在接受诺贝尔奖基金会采访时，说自己“住在一个荒无人烟的地方”，一点儿都没有夸张。所有曾经跟霍尔共事过的人在知道霍尔获奖后，都激动地给以前的同事发邮件追忆当年，但是霍尔看不到那些邮件，也从来没有回复过。霍尔住的这个地方网络不稳定，手机信号几乎是零，唯一稳定的通讯方式是座机电话。

也许有人说，让美国科学院院士、后来的诺奖得主早早下岗回家，只有在美国才会发生，因为诺奖实在太多了。其实，根本原因是美国学术界玩得转（拿得到钱）、玩得好（发得了大文章）的人太多了，而且这些能人年纪越来越轻，推陈出新的速度越来越快，让你走人是因为你跟不上趟了，这就是行规！老先生曾经拥有过，潇洒地玩过一把学术，就够了。现在坐在家里看球



霍尔的《美国军队在葛底斯堡的立场》

赛，居然还被诺奖砸到，也算是意外之喜。常言说得好：长江后浪推前浪，前浪死在沙滩上。美国大学实验室除了耗材和各种测试费完全出自教授的经费以外，所有人员的工资和福利包括教授本人工资中很大的一部分，都需要由教授申请到的资金来支付，所以说资金是刚性需求，不能短缺。专职做科研的人都知道：不发表文章就会灭亡，但资金比文章更重要！没有科研资金的话，就等于实验室断了粮草，全部人员马上就要面临下岗。霍尔的境遇证明了这么一个铁律！

爱摩托，飙车路上风尘仆仆 讲历史，南北战争任尔点评

在做研究的几十年里，霍尔的工资并不丰厚，但还算够用。生性慷慨的他经常带实验室

的人下馆子，并主动要求请客。大家都很不好意思，总觉得这样会把老先生吃穷。霍尔并不介意，他总说“我一单身教授，没什么爱好，钱也没地儿花，大家别客气”。其实，霍尔的爱好挺多的，他喜欢音乐、电影、体育运动，也喜欢他家的小狗们。值得一提的是，他有两件特别热爱的事情。

第一件是喜爱摩托车，格外青睐的是哈雷公司生产的摩托车。在霍尔的车库里，摆放有好几款哈雷公司生产的摩托车。获得诺贝尔奖后，他在缅因州的家中接受了媒体的采访。镜头前的他，就穿着一件哈雷的短袖衫。关闭实验室前后那几年，他在缅因大学谋了个比较清闲的名誉教职。学生们偶尔能看见他“轰轰轰”地骑着摩托车，从“荒无人烟”的80公里以外的家风尘仆仆地赶来学校。闲来无事，他经常在人烟稀少的乡野飙车。

另一件让霍尔着迷的是研究美国的南北战争。说起来让人难以置信，这位在科研道路上取得重大成就的杰出科学家，居然曾经在布兰迪斯大学教一门历史课——美国南北战争时期葛底斯堡战役的历史。原来，自从1983年他有机会参观了美国南北战争时期的葛底斯堡战役遗址后，就对葛底斯堡战役的历史产生了浓厚兴趣。他查阅文献，走访知情者，修读课程，并收藏相关文物。最终，霍尔对葛底斯堡战役的认识已经足以在大学开设课程。除了讲授美国南北战争时期葛底斯堡战役的历史，霍尔还在2003年出版了一本关于葛底斯堡战役的书：《美国军队在葛底斯堡的立场》（*The Stand of the U.S. Army at Gettysburg*）。该书内容丰富，其中还有168张关于葛底斯堡战役的具体地形与战略地图，以及115张相关数据表格。最近上网查了一下，该书在亚马逊还有出售。

打嘴炮，公开吐槽学术明星 见记者，无情抨击科研腐败

该怎么形容霍尔的处世风格呢？用一个词来形容就是“太诚实”。获得诺奖后，他被问到

他和同事迈克尔·罗斯巴什的合作关系时，他口无遮拦地说：“我俩太合得来了，都喜欢低俗文化，像球赛、摇滚乐、艳舞和喝酒、嗑药之类的。”哈哈！真不愧是一代“五毒俱全”的“油腻男”，自己不怕出丑，把自己的好基友也捎带上。真是“太实诚”了！

霍尔的另一个特点就是爱打嘴炮。在接受记者采访时，他情绪激动地说：“那些明星范儿的教授掌握了太多资源和钱，不断在高影响因子的期刊上发表文章，并赢得大量的研究经费。其实，他们未必有真才实学。有些学术明星吹嘘说几乎从不向《自然》《细胞》或者《科学》之外的期刊投稿，而且几乎总能在这三大期刊发表。关键是，他们的这些文章并不总是那么好。”霍尔批评说：“这些科学明星雇佣大量劳力从事研究工作，却不能给予实质的指导。而那些真正在第一线做研究的，则面临巨大压力。在美国科学界充斥着‘制度腐败’，联邦和私人机构根据科学

领域的热点和名气来分配资金，这种制度排斥了许多有价值的研究和有真才实学的科学家。”

霍尔的担忧的确是个问题。在科技界，如果科技资源过多地集中于所谓的“明星”科学家手上，这个顶端的学术精英阶层为了保护自身利益，会利用各种权力阻碍竞争，去牺牲多数人的利益，短期内可能在某些领域达到一定的高度，形成学术“山头”，但代价是牺牲科学共同体的整体创新能力。长久而言，也阻碍了科技自身的发展和进步。但总体来说，这个问题在美国并不是太大。美国的科技界还算是一个广纳型的机制，其人才队伍的“厚度”又提供了后浪推前浪的有生力量，学术精英在主要领域很难形成完全的资源垄断。

（责编 桑新华）



霍尔在自己的家中穿着哈雷摩托车的短袖文化衫接受采访