

科学人生

我的导师高尔博士

刘冀珑^{1,2}(¹上海科技大学生命科学与技术学院, 上海 200120; ²牛津大学医学部生理解剖和遗传学系, 牛津 OX1 3PT)

高尔博士

摘要 约瑟夫·格拉夫顿·高尔(Joseph Grafton GALL)博士(1928—2024年)在2006年获得阿尔伯特·拉斯克医学研究特别成就奖, 被誉为“现代细胞生物学之父”。他在耶鲁大学读本科和研究生。乔于24岁获得博士学位即开始建立实验室, 到92岁退休。高尔博士创造了被美国国家健康研究院连续资助68年的记录。高尔博士在细胞生物学领域做出许多重要的原创性发现。比如他最早提出一条染色体含有一根连续的DNA分子和核孔复合体是八倍对称的。高尔博士发明的原位杂交技术, 是细胞和分子生物学的常规技术。高尔博士还在微卫星DNA、端粒测序、组蛋白基因构成、灯刷染色体、细胞核细胞器柯哈体和组蛋白位点体、细胞质新型无膜细胞器U体等领域做出大量原创工作。该文作者于2003年至2007年在高尔博士实验室从事博士后研究。作者回忆他与导师高尔博士自2002年相识以来持续二十多年的在学术和学术之外的交流点滴。

关键词 缠绕蛋白; 灯刷染色体; 果蝇; 柯哈体; 两栖类; 青蛙; 蝾螈; 组蛋白位点体

卡内基

我第一次听到高尔博士的名字是在2002年。我的一个朋友蔡理全到康涅狄格学院开会, 他约我见面。理全和我是同一时期在中国科学院动物研究所做的博士, 他的博士导师是段恩奎教授, 我的博士导师是陈大元教授。博士毕业之后我到美国康涅狄格大学杨向中教授的实验室做博士后。理全跟我说, 他是在位于美国马里兰州的卡内基研究所做博士

后, 卡内基是一个非常适合做科研的地方, 里面有很多大家。他其中提到了Dr Joseph GALL。用中文来讲, 我把“Dr GALL”翻译为“高尔博士”。平时与他交流也喜欢直呼其名“Joe”(乔)。高尔博士研究青蛙、蝾螈等两栖类。理全特别提到有一次他想问高尔博士一个学术问题, 好像是就原位杂交的技术, 向高尔博士请教。结果高尔博士花了整整一个下午, 从基本原理到后面细节。这一次让理全深为感动。



卡内基研究所胚胎系的新楼坐落在一个河谷，
到霍普金斯大学生物系走路5分钟可达

两个月前我和理全有一次交流，下面是理全发给我的几段文字：

“乔是卡内基唯一教过我的人。我刚到唐[注：唐纳德·布朗 (Donald BROWN)， 乔的同事]实验室的时候，做原位杂交最后的显色实验：在显微镜下看颜色深浅。我们实验室的“老古董”很费劲。实验室的技术员建议我问乔。我马上去找乔。没想到的是，老先生给我讲了一个下午。

他专门为卡内基和霍普金斯学生开设显微镜课。非常详细，广博，记得讲解抛物线和双曲线与光学成像。大开眼界！

老一代的科学家很纯粹，简单。乔和唐一样，每天中午几乎同样的饭和水果。我也尝试一次美国的梨，实在不敢恭维。但乔，天天一个！

一个时代的影子，仿佛能在《阿甘正传》《美丽心灵》中看到一些类似人物。数学奇才张益唐，一生执迷于孪生质数，崎岖坎坷，好在运气不错。但好多人，比如绿色荧光蛋白先驱道格拉斯·普莱舍 (Douglas PRASHER)，运气就不咋地，和光环擦身而过！

能和Joe在一个楼工作，很荣幸！

受理全的启发，我给高尔博士发了一封邮件。第二天他给我打电话。我当时没有记起来我是给谁写的邮件，所以即便他说他是“Joseph GALL”时，我也没有理解。我印象中当时是星期一，我正准备去到另外一个系用激光共聚焦显微镜观察准备好的样品。因为仪器档期非常满，需要提前一周预约。我跟高尔博士讲，能不能下午再打电话给我，因为我有一个预约需要去做实验。高尔博士回答说好。



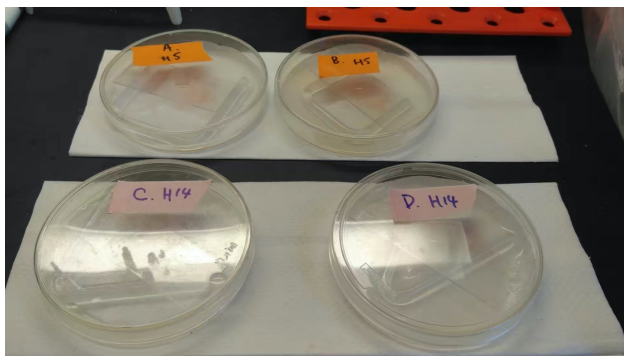
卡内基研究所高尔实验室的房间号是322

在午饭以后，我认真查看之前给谁发了邮件时，才知道是高尔博士打电话过来的。下午的时候我们在电话里相谈甚欢，聊了一个多小时。当时高尔博士邀请我访问卡内基研究所。我们的对话是2002年4月底，他说5月份你要不要过来访问。我说5月份我的实验都已经计划好了，可能时间有点赶，能不能6月份来。但是6月份高尔博士要到欧洲去参加会议和演讲。所以我们电话里约定7月初我去访问卡内基研究所。

在2002年7月份，我如约访问了卡内基研究所。我记得是星期四去的。高尔博士在卡内基研究所的老楼门口等我。第二天安排了我的演讲，是中午的演讲。演讲完我也跟当时的所长阿兰·斯普德林 (Allan SPRADLING)进行了面谈。在下午跟乔再谈的时候，乔说，他对我的工作非常满意，所以他想给我录取通知 (offer)。正式的offer要星期一才能办妥，但是口头上的offer他已经给我了。他还跟我说，在9月以后，我什么时间来都可以，等我在康涅狄格大学的工作做好，我觉得合适就可以。就这样，我拿到博士后机会。但事实上，我因为在康涅狄格大学做了一个项目，又持续了半年时间，所以最终决定加入高尔博士的实验室是在2003年的元旦。元旦放假，所以正式上班时间是元月2号。

灯刷染色体

我在乔的实验室做的第一个项目是把人或其他哺乳动物的精子注射到两栖类像青蛙或者蝾螈的卵母细胞的细胞核里，看能否诱导灯刷染色体。这是个巨大的染色体，也是乔孜孜以求地做了很多年



在高尔实验室经常把卵母细胞核通过手持镊子解剖,并转移到载玻片上。经过离心处理,然后可以用不同抗体染色。这是载玻片放在平皿制作的湿盒孵育



我的实验室台是我的办公桌,与飘窗连为一体。看完电脑屏幕再扭头看看窗外的树叶,仿佛置身野外丛林



高尔实验室,窗外是河谷里的参天大树

的主题,包括他的1952年的博士论文就是关于这方面的研究。

之前,乔曾经把两栖类的精子注射到两栖类的卵母细胞细胞核里面,诱导出灯刷染色体^[1]。这是个非常了不起的成就,因为精子的DNA是特别高度浓缩包装的,如何让精子DNA能够变得松散并且结合特别的蛋白,进而形成标志性的只有在卵母细胞里面才出现的灯刷染色体。这说明形成灯刷染色体的因素主要存在于卵母细胞核。

比较有意思的是,乔甚至用噬菌体的DNA注入两栖类卵母细胞核也能诱导出灯刷染色体。但非常奇怪的是,哺乳动物,尤其是人的精子,他们试验了很多年都没有成功。后来回想起来,乔愿意并且很快给我offer,可能是我当时给他写的邮件里是说,我做哺乳动物的显微操作做了很多,比如做克隆动物、做显微注射辅助生殖,但是我对青蛙一无所知,所以我希望到他的实验室来研究青蛙相关的内容。也许



这只蝾螈是高尔博士养了20多年的宠物



解剖镜下的非洲爪蟾卵巢,右边对比的是一美分硬币

我的研究技巧可以给哺乳动物和两栖类搭上一个桥梁。

这个项目,还有一个潜在的意义是,当时人类基因组计划正在如火如荼地进行,如果能够把人的精子诱导出巨大的灯刷染色体,我们就可以通过人类的基因组序列来看灯刷染色体上的侧环到底是怎么组成的。乔对这个问题是非常的期待,但是技术上是否可行并不可知。进入乔实验室的头几个月时间我就在摸索这个方案。2003年5月份的某一天,我在显微镜下看到了人类精子注射到青蛙的GV里面,诱导出了灯刷染色体。乔喜出望外。

我的工作表明,哺乳动物精子诱导灯刷染色体是可行的,后续又做了一系列的改进技术。当时我很享受做实验的感觉,并没有急于把这个工作整理后发表。后面直到2012年,我们才应邀整理发表了这项工作的相关成果^[2]。

在这之后的一年多时间里,我一直在琢磨卵母细胞灯刷染色体,在不同条件下面的形态变化。我还在斑马鱼的卵母细胞里发现灯刷染色体。这过程中我发现两栖类卵母细胞的灯刷染色体对温度很敏感,把卵母细胞从18 °C放在24 °C之后一天左右,灯刷染色体变得更加容易形成很长的侧环,非常壮观。温度提高也导致后期很多卵母细胞都容易被污染。我发现污染条件下,卵母细胞的细胞核里有很多很有意思的新的结构和形态变化,如形成冷冻体(Cold body)。

那时候我整天捣鼓光学显微镜,用不同的抗体染色,然后在显微镜下观察,拍照,做笔记。就这样做了一年多时间,也不急于写文章。过了十几年,乔和我于2019年为细胞领域经典杂志 *Experimental Cell Research*(《实验学报研究》)组织两栖类模式系统专刊,我们关于冷冻体的发现于2021年发表^[3]。

柯哈体

看到我不紧不慢的样子,乔大概是有点着急。看到我做的课题,听上去也有点不靠谱,他没有特别的反对。但是有一天乔突然说,“冀珑,我们在果蝇里想找柯哈体(Cajal body),但是一直没有成功。你能不能帮助我们?”

我是在2004年8月底开始做果蝇的工作的。之前我没有做果蝇实验的基础,所以果蝇的食物是从斯普德林实验室借的,其实就是直接免费拿的。每周二参加高尔实验室组会,星期三是斯普德林实验室。我们项目的一个目标就是看果蝇的细胞里面有没有柯哈体。

柯哈体最早是西班牙神经科学家圣地亚哥·拉蒙·柯哈(Santiago Ramon Y CAJAL)在人的神经元里,以及兔的神经元里发现的细胞核结构,他称之为“核仁附着体”^[4]。后面高尔博士和其他科学家们在两栖类卵母细胞里发现这样的结构^[5-7]。在1999年,高尔博士提议把这个看上去是类似的结构,重新命名为“Cajal body”(柯哈体),以纪念柯哈^[8]。

柯哈体里面有一个标志性的蛋白叫缠绕蛋白

(Coilin)。缠绕蛋白在人的细胞、哺乳动物以及两栖类动物的基因组里都有存在,但是在果蝇里一直没找到缠绕蛋白。以致于之前的博士后认为果蝇里面可能没有缠绕蛋白这个标志性蛋白。没有标志性的蛋白就很难用抗体来染缠绕蛋白阳性的柯哈体。

巧合的是,当时有两项工作进展。其中之一是北卡罗来纳大学的比尔·马兹鲁夫(Bill MARZLUFF)鉴定出果蝇中的U7小核RNA(snRNA)^[9]。他们发现果蝇U7是一个71 nt的RNA。U7是发现miRNA之前最小的RNA。另一项工作是,法国的塔玛斯·克斯(Tamas KISS)团队发现卡哈尔体内含有一种特殊类型的RNA,将其称为小柯哈体特异性RNA(scaRNA),如U85^[10]。

当时我们想,能不能利用荧光原位杂交技术通过观察U7或者U85在果蝇细胞核中的定位来搜寻果蝇的柯哈体。当然荧光原位杂交技术来自于原位杂交技术,这也是乔发明的技术。对于小的RNA的定位比较有挑战性。我一度发现U7的信号,但在后续实验中其信号时隐时现。这样,我花了3个月优化荧光原位杂交技术条件。最后的确能够看到U7在雌性果蝇滤泡细胞的细胞核中形成点状结构。然后利用U85探针,我也能够发现细胞核里面形成点状结构。所以我们很高兴,相信我们应该大概率是在果蝇里发现了柯哈体。

这时候乔提议说,我们可以把这个工作做得更扎实一点。U7探针能够看到一个点,U95探针可以看到一个点,那我们可以用不同的颜色,比如用绿色的探针来检测U7,然后用红色的探针来检测U85。两种颜色的探针应该标记同一个结构,红绿信号叠加会呈现为黄色。

我制备了两种不同颜色的探针分别鉴定U7和U85。结果出来我比较失望。那是个星期五的下午,我跟乔说,“乔,不知道为什么U7和U85探针在细胞核中都可以检测到点状结构,但是这两个点,不是同一个点。有时候两个点挨的很近,有时候他们分的很开。”我很沮丧。

但是,乔看到我的结果以后,他说,“哎,冀珑,这是个没有想到的结果。没想到的结果意味着你有新的发现,所以这是好事!”。

在U7探针标记的结构里,我们发现U7 snRNP特异的两个蛋白Lsm10和Lsm11也定位于其中。但U85和别的scaRNA是定位在另外一个点上。我们



2007年8月下旬, 乔和我在牛津我的家里的厨房一起喝红葡萄酒[该图片由黛安·德怀尔(Diane DYWER)拍摄]

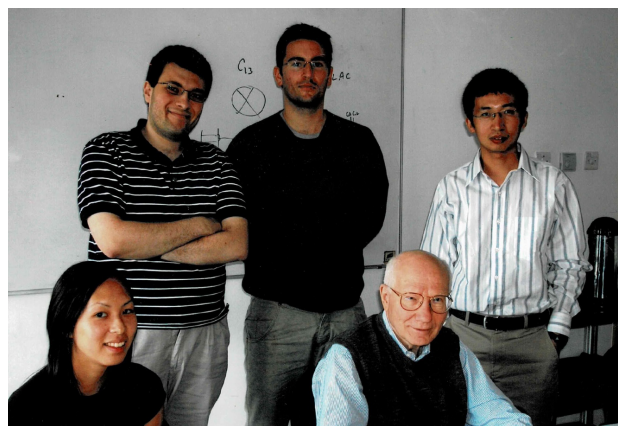
决定把U85所在的结构保留为Cajal body, 而U7所在的结构需要另外命名。讨论命名的时候我提议用乔的姓命名, 称之为“Gall body”(高尔体)。但是乔婉拒了这个提议, 我们称之为“U7小核核糖蛋白体(U7 snRNP body)”。后来参考审稿人的建议, 我们把这个结构命名为“组蛋白位点体(Histone Locus body)”^[11-13]。在高尔实验室的研究生泽拉·尼扎米(Zehra NIZAMI), 发现柯哈体和组蛋白位点体在两栖类卵母细胞里也是独立的两个结构^[14]。

后来顺藤摸瓜在这个转基因里面, 实际上发现它的细胞质里面有很多那个特别亮的点, 我后面经过一系列实验, 证实这里面含有很高的尿嘧啶丰富小核核糖核酸蛋白, 我给它取名叫“U体(U body)”^[15]。

家蚕

有一段时间, 我热衷养蚕。卡内基研究所在2005年夏天搬到新楼, 该楼坐落在一个河谷。新楼里有五台咖啡机, 免费供应咖啡。我也是在搬进新楼后开始对咖啡上瘾的, 每天要喝四五杯咖啡, 这个习惯保留至今。那时候, 每天中午利用午饭的时间, 我会到河谷去走一圈, 去摘新长出来的桑叶。蚕宝宝长得很快, 放在实验室的抽屉里面, 很快就蜕皮, 变成了肉乎乎的蚕宝宝。

我当时有一个项目, 是寻找果蝇的柯哈体。我不知道当时在果蝇里找出来没有, 然后就思考家蚕的细胞里能不能找到柯哈体呢? 因为我们有不同的



2007年8月下旬, 乔参加我在牛津大学的实验室组会。坐立者是我的博士研究生李林和乔, 站立者从左到右分别是作者的博士研究生鲁本和斯图亚特, 以及作者本人[该图片由黛安·德怀尔(Diane DYWER)拍摄]

抗体, 因此可以试一试免疫组织化学方法。但是就在我解剖蚕宝宝的时候, 我犹豫了。

那时应该是在2006年的样子。我下不了手, 所以我去寻找乔的帮助。乔很爽快地答应了我, 并帮助我解剖了一只蚕。后来我用蚕做了一系列实验, 但是我还是不忍心解剖更多的蚕。

乔总能保持一种非常平和坚定又知识渊博的状态, 可谓气定神闲。

缠绕蛋白

在2005年12月初, 我们在旧金山开美国细胞生物学年会, 我在会上问了高尔博士的以前的博士后马绍尔·伯里尼(Michelle BELLINI)。我问马绍尔, “果蝇里面一直没有找到柯哈体的标志蛋白coilin, 你觉得果蝇基因组里会有缠绕蛋白吗?” 他说, “我也不确定, 但是我试了没找着, 但是当然也不能说明果蝇里没有。”在这之前, 我试图在果蝇基因组里找缠绕蛋白, 花了几个月一直没找着。在2005年12月下旬, 过完圣诞节以后我去了实验室。只有两天时间就要到新年了, 而且元旦又会放假, 我就不想做实验。我就想, 唉, 要不在电脑前面再找一下果蝇基因组里是不是真的有缠绕蛋白基因。

我仔细对比了青蛙和人基因组中缠绕蛋白的序列, 在N-端和C-端序列比较保守, 中间有一大段是不保守的序列。用全长的缠绕蛋白来搜索果蝇基因组, 不能找到同源蛋白。后来我决定, 把缠绕蛋白切成两半分别搜索果蝇基因组。为了增加机会, 我

把BLAST的阈值提高了1 000倍。这样的话,我用人的缠绕蛋白的C-端半个蛋白序列去搜索果蝇的基因组,找到有100个可能的候选蛋白。然后用N-端半个蛋白序列去搜,也找到100个左右可能的候选蛋白。当对比这两组候选蛋白,我发现没有重复的。用同样的策略,我把非洲爪蟾缠绕蛋白系列切成两半,分别搜索果蝇基因组,最后也是无疾而终。

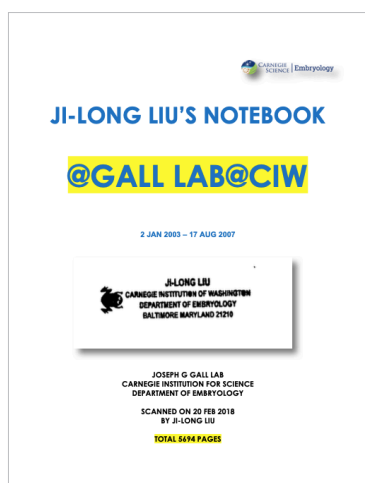
但是很有意思的是,用斑马鱼缠绕蛋白序列的C-半段和N-半段分别BLAST果蝇基因组,获得两组各100个候选蛋白。这两组中有唯一一个蛋白是重合的,还非常巧的是,斑马鱼缠绕蛋白序列的C-半段和N-半段分别对应该候选蛋白的C-半段和N-半段。感觉嫌疑犯找到了。

2006年元月2号上班的时候,我告诉乔我搜寻果蝇缠绕蛋白的情况。我说这个有可能是果蝇的缠绕蛋白,但是我不确定。

乔听到我的描述后特别的兴奋。他说我们可以



卡内基研究所胚胎系自1913年成立,100年来在很多模式生物中做出大量原创发现



我在高尔实验室做4年8个月的博士后研究。
实验记录本扫描后共5 694页

直接用转基因的手段,把这个基因连上黄色荧光蛋白。为了确保成功,我们在该蛋白的C-端和N-端分别连上黄色荧光蛋白。我们做了一系列的转基因。等转基因果蝇变成成虫后,我跟乔肩并肩地一起来做解剖果蝇,制片,然后在激光扫描共聚焦显微镜下观察。

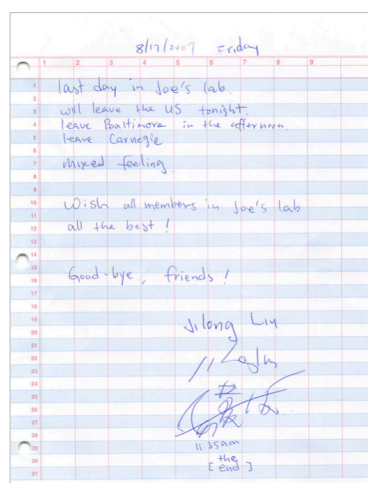
清楚记得我们在显微镜下看到了细胞核里面有很多亮的点。这是尤里卡时刻!我们知道我们找到了果蝇的缠绕蛋白。乔当时说,有时候会期待一个结果,然后结果比你期待的更好,这是多么令人兴奋。乔和我在那天看了整个下午的显微镜。我们找到大家苦苦追寻十几年的果蝇的缠绕蛋白^[16]。

后来,达纳·卡罗尔(Dana CARROLL)利用高效的基因组靶向技术——锌指核酸酶帮助我们产生了缠绕基因突变体^[17]。缠绕基因成为果蝇中第一个被锌指核酸酶有效靶向而没有明显外部表型的基因。

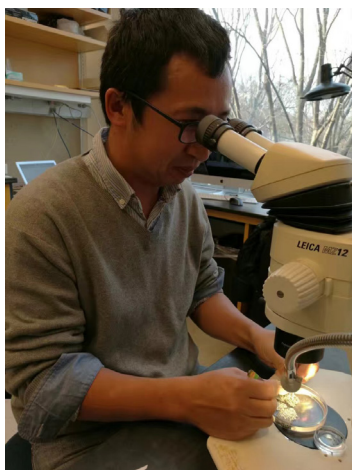
牛津

每天早上在实验室乔见到我们时,都会跟我们聊天,会打招呼,然后会走到我们实验室实验台旁边聊一聊。就是闲聊,有时候会聊一些新的发现,或者是今天要做些什么呀等这样简单的问候和关心。下午离开实验室的时候,乔都会跟我们实验室成员打招呼说“晚安(good night)”。乔从来不强迫我们做实验。

我在乔的实验室做博士后的最后一天是2007年的8月17日,星期五。我在高尔实验室做博士后的正式时长是1 690天。我最近在高尔实验室浏览了我的实验记录本的扫描件,它有5 694页。我制作



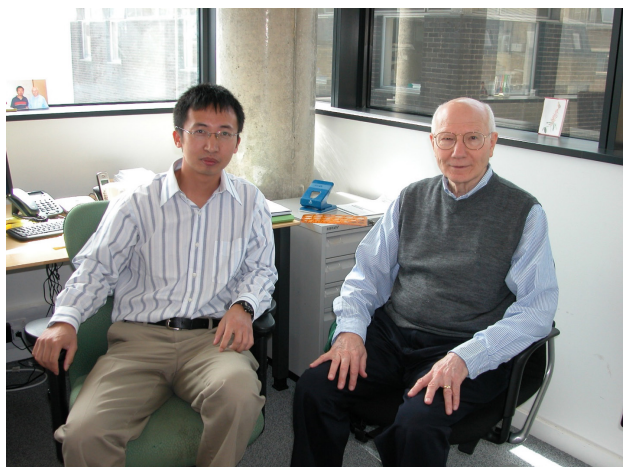
2007年8月17日,我在高尔实验室做博士后的最后一天的实验记录



2017年2月作者访问高尔实验室, 在解剖镜下处理刚刚取出的非洲爪蟾的卵巢



2017年12月2日, 在美国费城参加美国细胞生物学学会年会的乔、苏珊和我一起晚餐



2007年8月下旬, 乔和我在我的牛津大学的办公室合影, 窗户上的合影是该月中旬在乔的家里欢送我离开高尔实验室的聚会上拍的[该图片由黛安·德怀尔(Diane DYWER)拍摄]

的载玻片是连续编号的, 我离开加尔实验室的最后一张幻灯片编号为“JL7514”。最后一天我在实验记录本写下了“再见”字样, 当天晚上坐的飞机, 横跨大西洋。星期一到了英国, 我在牛津大学正式建立我的实验室, 那是2007年的8月20号。大概一个多礼拜之后, 乔应邀到苏格兰去接受一个大奖, 他的夫人黛安·德怀尔(Diane DYWER)陪同。

获奖之后, 乔和黛安来牛津, 访问我刚刚在牛津成立的实验室。我那时候正好有3个学生, 他们是别的实验室转到我的实验室来的。乔和黛安参加了我们的组会。会后, 黛安给我们拍了一张合影。乔和我的学生李林(Lin LEE)坐着, 我的另外两个学生鲁本·柯西(Rubin CAUCHI)、斯图尔特·格赖斯(Stuart GRICE)和我站在后面。这张照片也成为我

特别珍惜的一张照片, 特别珍贵。在我很多时候做学术演讲, 到最后致谢的时候, 我都把这张照片秀出来。

乔和黛安访问牛津大学的时候, 我所在的英国医学理事会功能遗传研究所的所长是凯·戴维斯(Kay DAVIES), 还有我们的另外两个同事大卫·萨特尔(David SATTELLE)和克里斯·庞廷(Chris PONTING)。我们六个人在大学公园不远的一家优雅餐厅Gee's共进晚餐, 大家兴致勃勃。

有一天我们从实验室走到牛津市中心, 然后穿过南公园。在南公园的小坡上看到牛津大学在市中心的全貌。那天天气很好, 圆拱顶的雷迪克里夫图书馆和尖顶的圣玛丽教堂尽收眼底。

我在牛津帮助我的博士研究生林做实验的时候, 用抗体染色偶然发现果蝇细胞里有一种长条状结构, 我和乔就这个观察有很多交流。经过两年多的研究, 我与同事克里斯喝咖啡聊天, 觉得要给这个结构取个新名字。我征询乔的意见, 问他给新发现的结构取名是否合适。乔说这个结构没有被别人描述过, 也没有人给它命名, 所以我可以给新结构取名。受到乔的鼓励, 我在2010年5月份发表一篇论文, 在这篇文章里正式引入“细胞蛇(cytoophidium, 复数为cytoophidia)”这个名词^[18]。

生日研讨会

我是在2003年元旦一过就加入高尔博士实验室做第二轮博士后。那年4月在卡内基研究所为高尔博士75岁生日办了三天的研讨会, 许多弟子都回



2018年我和二儿子阿容在乔家里与乔交谈, 乔的小狗也好像在倾听[该图片由黛安·德怀尔(Diane DYWER)拍摄]



2018年4月14日, 乔在家里举行90岁生日聚会, 这是乔和我在他家后院的合影[该图片由黛安·德怀尔(Diane DYWER)拍摄]



2019年乔和我在他的实验室合影, 墙上的钟指示这时是下午5点

来参加, 互相交流学术和生活。这是第二次高尔博士的生日研讨会。上一次生日研讨会是于1983年高尔博士55岁的时候在耶鲁大学举办的。

在2012年12月的美国细胞生物学年会上, 我与乔会上再次见面。我与乔讲, “明年是您的85岁生日, 要不要给您办一个生日研讨会?” 乔同意了。之后我就给在布朗大学工作的师姐苏珊·杰比(Susan GERBI)发邮件讨论组织方案。

2013年4月, 我和两位师姐苏珊和普林斯顿大学的弗吉尼亚·扎基安(Virginia ZAKIAN)以及两位师妹扎拉·尼扎米(Zehra NIZAMI)和艾莉森·辛格(Alison SINGER)一起组织了高尔博士85岁生日研讨会。我以乔的头像和他染色的灯刷染色体为背景设计了一款咖啡杯, 赠与参会的来宾。我还设计了若干版本的会议海报, 其中一版海报画面配了很多

高尔博士研究过的物种, 青蛙、蝾螈、蟋蟀、甲壳虫、果蝇、四膜虫、小鼠和斑马鱼等近40种。乔的儿子埃里克·高尔(Eric GALL)也是博士, 在耶鲁大学皮博迪博物馆工作。埃里克和他爸一样是一位博物学家, 居然把我经过艺术处理的这些物种的拉丁文一一找出来。

乔的85岁生日研讨会来了很多高尔博士以前的学生或博士后。琼·斯泰茨(Joan STEITZ)讲了她本来准备学医, 因为本科期间在高尔博士实验室做了暑期学生, 决定以后从事科研。来自苏格兰爱丁堡大学的艾德里安·伯德(Adrian BIRD)与加州大学旧金山分校的伊丽莎白·布莱克本(Elizabeth BLACKBURN)大致同时期在高尔实验室做博士后, 讲了不少过去有趣的事。琼和艾德里安后来分别在RNA剪切和DNA修饰领域做出非常原创性的研究, 不出意外地分别当选为美国科学院院士和英国皇家学会会员。伊丽莎白在2006年因为端粒酶的工作获得拉斯克基础医学奖, 同时乔获得拉斯克医学研究特别成就奖。2009年10月初, 伊丽莎白被宣布获得诺贝尔医学或生理学奖; 两天后, 琼的丈夫汤姆·斯泰茨(Tom STEITZ)因为解析核糖体的结构荣获诺贝尔化学奖。

乔培养了很多杰出的科学家。他的三个学生玛丽·卢·帕杜、琼和苏珊分别是麻省理工学院、耶鲁大学和布朗大学最早一批的女教授。乔和玛丽·卢、苏珊还有伊丽莎白都做过美国细胞生物学学会主席。

相比五年前的研讨会, 2018年乔90岁生日聚会低调而温馨。高尔博士邀请了实验室成员和卡内基研究所的同事, 一个月一起打一次桥牌的邻居, 帮助

打理花园的园丁和夫人, 以及从弗吉尼亚、罗德岛和上海赶来的学生们来到家中。大家度过了一个愉快的下午。

在2023年乔95岁生日的时候, 因为身体的原因没有举办生日研讨会。生日那天, 乔和黛安都出席了卡内基研究所为他举办的“快乐时光”小型生日聚会。

退休

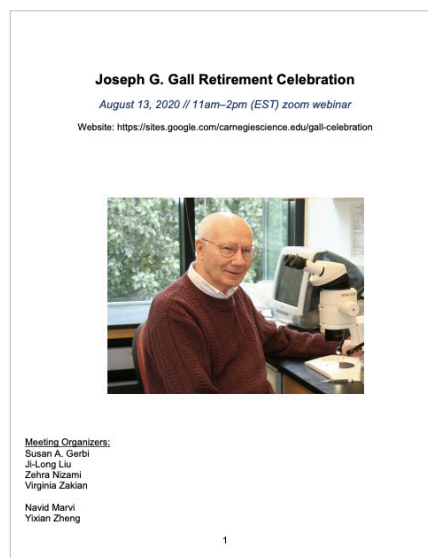
乔24岁在耶鲁大学博士毕业, 没有做博士后的他直接到明尼苏达大学建立实验室。实际上, 他的第一个博士后奥斯卡米勒的年龄比他还要大三岁。乔在36岁的时候返回耶鲁大学做冠名教授。55岁时, 他把实验室搬到位于马里兰州巴尔的摩市的卡内基

研究所。

高尔博士的研究成果很多, 有非常多的原创性发现和发明。他最早提出一条染色体含有一根连续的DNA分子的想法^[19]。他通过电子显微镜观察和分析计算, 第一次提出核孔复合体是八倍对称的^[20]。1969年, 乔发明了原位杂交技术, 他的学生玛丽·卢·帕杜优化了这项技术^[21-22]。最开始的原位杂交技术非常繁琐, 放射性的探针获得的信号需要100多天才能显影。后来在原位杂交技术上开发的荧光原位杂交技术是细胞和分子生物学的常规技术, 做出理想的原位杂交仍然是许多研究生的一大挑战。高尔博士还在微卫星DNA、端粒测序、组蛋白基因构成、灯刷染色体、细胞核细胞器柯哈体和组蛋白位点体、细胞质新型无膜细胞器U体等领域做出大



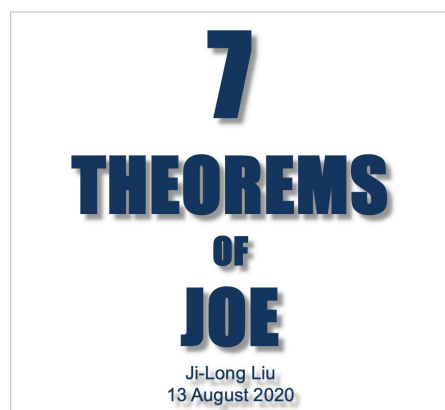
2013年, 我为高尔博士85岁生日研讨会设计的咖啡杯



2020年8月13日线上举行的高尔博士退休庆祝会的通知



高尔实验室的门上贴着我为乔85岁生日研讨会设计的六款海报。中间图片是实验室一次聚餐合影



2020年8月13日线上举行的高尔博士退休庆祝会, 作者代表乔的2000—2009这十年的弟子, 做了一个题为“乔的七个定理”的演讲

量原创工作。

高尔博士在39岁时就成为了美国细胞生物学会的主席,44岁时当选了美国科学院院士,还当选了美国人文科学院院士以及美国哲学学会的会员。乔获得了很多荣誉,比如发育生物学学会终身成就奖、阿尔伯特·拉斯克医学研究特别成就奖、美国细胞生物学学会威尔逊奖牌以及哥伦比亚大学路易莎·格罗斯·霍维茨奖等。

乔特别喜欢亲自做实验,大家都觉得乔不会退休。2020年春天蔓延的疫情让他不能去实验室做实验,当年6月30日,92岁的乔宣布退休让很多人大吃一惊。据我了解,不能去实验室亲自做实验是让乔决定退休的一个重要原因。

2020年8月13日,乔的同事和以前的学生和博士后举办了一场线上研讨会,庆祝高尔博士“Remarkable Career with Astonishing Discoveries”(卓越生涯惊人发现)。有8位以前的学生或博士后演讲,涵盖乔的近70年做教授做导师的学术生涯。作为2000至2009年的这十年代表,我做了题为“乔的七个定理”的演讲。最近,我在这个演讲稿的基础上扩充并更新了这个主题,此项内容发表在《实验细胞研究》^[23]。

藏书阁

2022年12月,我参加了在华盛顿特区举行的美国细胞生物学学会年会。会后,我去巴尔的摩看望了乔。当时还处于疫情期间。2022年12月9日,一个星期五的早晨,乔和他的妻子黛安开车去酒店接我,



2022年12月9日,在乔的家中的藏书阁,乔和我翻看孟德尔在1865年发表的著名豌豆论文

[该图片由黛安·德怀尔(Diane DYWER)拍摄]

然后我们去了超市。黛安在超市挑选了一些食物,然后我们一起去他们家吃午饭。下午,乔说他要去遛狗。我不想占用乔太多的时间,所以我起身道别。乔看到这个,问我是否有兴趣读他的藏书。

我之前曾多次被邀请到乔家,这是我第一次参观他二楼的藏书阁。那天下午,我们谈到了乔的藏书。乔开玩笑说,他不应该宣传他的藏书,因为他不想成为小偷的目标。乔的藏书包括罗伯特·胡克的原创《显微术》^[24]、达尔文的第一版《物种起源》^[25]等。给我印象最深的是孟德尔发表了关于豌豆的经典论文的杂志^[26]。孟德尔的论文在全世界只存在七份抽印本。这是整本杂志,也很珍贵。乔和我翻阅了那篇论文,黛安娜给我们拍了一张照片。那一刻,我感觉就像时空在旅行。

那天下午,我们饶有兴趣地阅读了小学五年级乔写的绘本《动物》(字迹非常工整)。他仔细地观察、描述和绘制被观察到的物体。

透镜

在2022年12月9日我访问乔,参观了他的藏书阁,聊了一个下午。后来我回到宾馆的时候,黛安又给我发了邮件,说如果我有空的话,欢迎第二天到他们家来吃晚饭。第二天的晚上6点钟到了乔的家里,我还带着我在上海科技大学的学生朱灏龙[他当时在约翰斯-霍普金斯大学读博士,在卡内基研究所接受阿兰和威尔·鲁丁顿(Will LUDINGTON)的联合指导]。

那天我们从下午6点开始,开香槟,吃晚餐。那天晚上,我们还看到乔的立体镜。在乔很小的时候,他就有了立体相机,立体相机就是从两只眼睛的角度同时拍摄,可以获得两张图片。然后在立体镜下观看两张图片,立体感栩栩如生。通过这个立体镜,我们看到很多乔小时候的照片。有几岁的乔在自家小高尔夫球场挥杆击球;乔和两个兄弟在后院用望远镜来看天上的银河和星星;乔在14岁的时候,用舅舅制作的专业显微镜,看从庄园里的池塘里带回家的植物和动物……那天晚上乔、黛安、灏龙和我四人从下午六点一直聊到将近午夜,非常愉快的长谈。

乔在耶鲁大学读书,后面做博士,实际上很多时候是在显微镜下观察,他观察了两栖类动物的卵母细胞,特别巨大的灯刷染色体。他人生的第一篇



2024年3月12日, 在乔的家里, 我戴着乔刚刚送给我的青蛙领带与乔合影。这是我们最后一次见面

[该图片由黛安·德怀尔(Diane DYWER)拍摄]

文章就是用显微镜看灯刷染色体。24岁时乔在明尼苏达大学建立实验室后, 他拥有最早一批电子显微镜。36岁时他在耶鲁大学做正教授。他用了各种类型的显微镜来观察细胞, 特别是细胞核。为了便于在显微镜下观察, 他发明了一系列准备样品的方法和技术, 比如原位杂交技术。在卡内基研究所, 乔为研究生和博士后开设了显微镜原理和应用的课程。在课上, 乔教学生们如何从一块玻璃磨制一个透镜。

玻璃, 或者更准确的说是透镜, 是乔从小时候就开始有的一辈子的挚爱。透过透镜, 通过光和影, 乔好奇地观察记录并理解微观和周围的世界, 发现细胞、池塘、月亮、银河和宇宙中众多的不为人所知的有趣的现象和结构。

青蛙领带

2024年的3月, 我在美国首都参加联合遗传会议, 这是研究果蝇、线虫、斑马鱼、小鼠等遗传物种的联合大会, 每4年开一次, 今年是第二届。开完会, 我应邀去马里兰大学巴尔的摩分校访问。3月12日, 我和爱人汪洋与乔和黛安约定见面。本来是约乔和黛安一起吃晚饭, 但是乔由于身体原因感觉不能长时间地接待我们。于是我们约着中午在乔的家里见面。

我们给乔带了一个熊猫的木刻礼物, 也给黛安带了一块蜀锦。听说晚上阿兰和夫人给我们准备的晚宴是比较正式的, 可是我并没有带领带。这时, 乔让黛安拿出了一系列乔的领带, 他的很多领带是印有两栖类如青蛙蝾螈图案的。乔让我挑, 我挑了一

条我特别中意的。乔说这条青蛙领带就送给我了。

那天晚上, 我戴着乔的这条领带, 和爱人一起在巴尔的摩市中心内港的一家优雅的意大利餐厅参加阿兰和夫人给我们准备的晚餐。一起晚餐的还有本科在上科大现在在霍普金斯大学读博士的朱灏龙同学。我们坐在靠窗的一个桌子, 位置非常好。我们享受美食, 相谈甚欢。好像领带也不是必需的。但是那条领带是乔给我的礼物, 我一定会好好珍藏。

后记

高尔博士是我科学生涯中最重要的。我很幸运认识高尔博士二十多年了。我们之间有科学, 有乐趣。在高尔博士实验室工作期间, 他教会了我冷静而勇敢地从事科学研究, 那段时间是我最愉快的学术时光。高尔博士的指导和鼓励给了我更大的信心, 帮助我获得了直面困难的勇气和决心。他让我意识到做科学家是一个多么伟大的职业, 亲手做实验是多么幸运。我们经常说乔是科学家的科学家。高尔博士的言行激励我们对未知充满好奇, 对探索充满希望, 对不确定的答案充满耐心。

我的导师高尔博士是我心中的蜡烛, 是我身边的灯, 是我头顶上的北极星。

参考文献 (References)

- [1] GALL J G, MURPHY C. Assembly of lampbrush chromosomes from sperm chromatin [J]. *Mol Biol Cell*, 1998, 9: 733-47.
- [2] LIU J L, GALL J G. Induction of human lampbrush chromosomes [J]. *Chromosome Res*, 2012, 20(8): 971-8.
- [3] LIU J L, GALL J G. Cold shock induces novel nuclear bodies in *Xenopus* oocytes [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 398(1): 112386.
- [4] CAJAL S R Y. Un sencillo metodo de coloracion seletiva del reticulo protoplasmatico y sus efectos en los diversos organos nerviosos de vertebrados e invertebrados [J]. *Trab Lab Invest Biol*, 1903, 2: 129-221.
- [5] GALL J G. Lampbrush chromosomes from oocyte nuclei of the newt [J]. *J Morphol*, 1954, 94: 283-352.
- [6] CALLAN H G, LLOYD L. Lampbrush chromosomes of crested newts *Triturus cristatus* (Laurenti) [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1960, 243: 135-219.
- [7] CALLAN H G. Lampbrush chromosomes [J]. *Mol Biol Biochem Biophys*, 1986: 36: 1-252.
- [8] GALL J G, BELLINI M, WU Z, et al. Assembly of the nuclear transcription and processing machinery: Cajal bodies (coiled bodies) and transcriptosomes [J]. *Mol Biol Cell*, 1999, 10: 4385-402.
- [9] DOMINSKI Z, YANG XC, PURDY M, et al. Cloning and characterization of the *Drosophila* U7 small nuclear RNA [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(16): 9422-7.

- [10] JÁDY B E, KISS T. A small nucleolar guide RNA functions both in 2'-O-ribose methylation and pseudouridylation of the U5 spliceosomal RNA [J]. EMBO J, 2001, 20(3): 541-51.
- [11] LIU J L, MURPHY C, BUSZCZAK M, et al. The *Drosophila melanogaster* Cajal body [J]. J Cell Biol, 2006, 172(6): 875-84.
- [12] LIU J L, BUSZCZAK M, GALL J G. Nuclear bodies in the *Drosophila* geminal vesicle [J]. Chromosome Res, 2006, 14: 465-75.
- [13] MATERA A G. *Drosophila* Cajal bodies: accessories not included [J]. J Cell Biol, 2006, 172(6): 791-3.
- [14] NIZAMI Z F, DERYUSHEVA S, GALL J G. Cajal bodies and histone locus bodies in *Drosophila* and *Xenopus* [J]. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol, 2010, 75: 313-20.
- [15] LIU J L, GALL J G. U bodies are cytoplasmic structures that contain uridine-rich small nuclear ribonucleoproteins and associate with P bodies [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(28): 11655-9.
- [16] LIU J L, WU Z, NIZAMI Z, et al. Coilin is essential for Cajal body organisation in *Drosophila melanogaster* [J]. Mol Biol Cell, 2009, 20(6): 1661-70.
- [17] BEUMER K J, TRAUTMAN J K, BOZAS A, et al. Efficient gene targeting in *Drosophila* by direct embryo injection with Zinc-finger nucleases [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(50): 19821-6.
- [18] LIU J L. Intracellular compartmentation of CTP synthase in *Drosophila* [J]. J Genet Genomics, 2010, 37(5): 281-96.
- [19] GALL J G. Kinetics of deoxyribonuclease action on chromosomes [J]. Nature, 1963, 198: 36-8.
- [20] GALL J G. Octagonal nuclear pores [J]. J Cell Biol, 1967, 32: 391-399.
- [21] GALL J G, PARDUE M L. Formation and detection of RNA-DNA hybrid molecules in cytological preparations [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1969, 63(2): 378-83.
- [22] PARDUE M L, GALL J G. Molecular hybridization of radioactive DNA to the DNA of cytological preparations [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1969, 64(2): 600-4.
- [23] LIU J L. Seven theorems of Joseph G GALL [J]. Exp Cell Res, 2024, doi: 10.1016/j.yexcr.2024.114343.
- [24] ROBERT H. Micrographia: or some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses. With observations and inquiries thereupon [M]. London: Jo. Martyn, and Ja. Allestry, 1665.
- [25] DARWIN C. On the origin of species by means of natural selection, or preservation of favoured races in the struggle for life [M]. London: John Murray, 1859.
- [26] MENDEL G. Versuche über pflanzenhybriden. Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn, Bd. IV für das Jahr 1865, Abhandlungen, 1866, 3-47.