

科技訊息

長生的希望：胚胎幹細胞系

生物(包括人類)細胞可以從其個體分離出來，在培養液中生存、繁殖，這並不新鮮。可是這樣建立的細胞系 (cell line) 是有限制的：首先，它已經分化 (differentiate)，所以類型不能改變；更重要的是，它會呈現衰老 (senescence)，亦即經過若干時間 (或世代) 之後，就不能繼續繁殖而死亡。那也就是說，普通細胞系和生物個體一樣，是定型而只具有有限生命的。

可是，在短短兩個月前，美國威斯康辛大學的生物學家湯森 (James A. Thomson) 在《科學》期刊上宣布^①，他的研究小組已經製出長生 (immortal) 和「多能」 (pluripotent)，即具有發展成任何類型細胞潛能的人類細胞系了。他從早期尚未分化的胚胎細胞建立了五個細胞系，稱之為胚胎幹 (Embryonic Stem，或ES) 細胞系，它可以長期 (迄今已有四五個月) 不分化地繁殖，而且經過多次分裂仍然能夠保持形成內、中、外三個胚層任何一層或者任何一種細胞 (包括腸、腱、骨、平滑肌、橫紋肌、神經皮層、神經節等多種結構迥異的細胞) 的潛能。

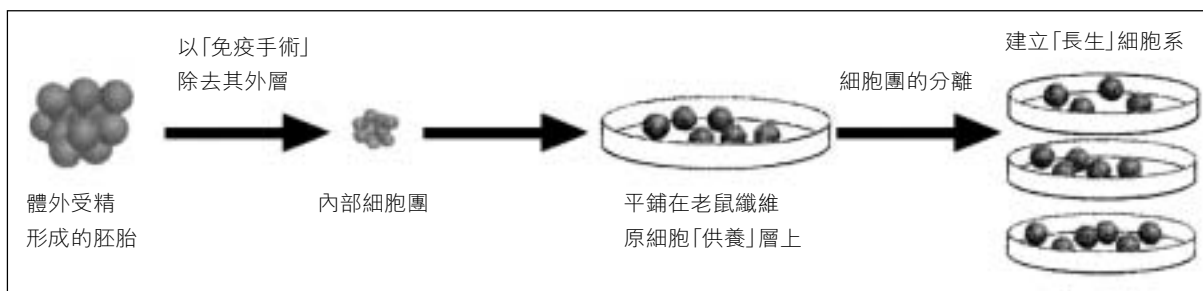
這些特徵可以用把這細胞系注射到失去免疫能力的鼠體上，使之發育分化成畸變瘤 (teratomas) 的實驗加以證驗，並且表現於下面兩個性質。首先，經過多次繁殖之後，細胞系

仍然顯示很強的端粒酶 (telomerase) 作用。所謂「端粒」 (telomere) 是細胞染色體末端的封口蓋條。細胞每經過一次分裂，這封口蓋條就會縮短一些，而它的長期萎縮是和衰老過程密切相關的。因此，高水平的端粒酶作用顯示細胞中染色體的端粒不斷得到修補，從而抵銷相關的衰老作用。其次，這些特殊細胞表面也顯示出未分化細胞的多種特殊反應。

湯森建立ES細胞系是個高度複雜過程 (見圖)，主要是把體外受精卵發育形成的胚泡 (blastocyst) 除去外層，取出未分化的內層細胞團，放在培養皿的老鼠胚泡「供養」層上生長，然後將細胞剝離，用培養液維持其生長。關鍵是要極度小心照顧細胞團的生長環境 (包括其本身大小)，令它既能繼續分裂繁殖，但又不致分化。事實上，湯森是先用恆河猴胚胎細胞做實驗成功，然後才把同樣步驟移用於人類胚胎細胞。由於法令禁止用公款進行人類胚胎細胞研究，所以湯森的工作由私人公司Geron Corp.贊助，這公司亦因此獲得他的技術的專營權。

當然，湯森的實驗只是證明了建立多能幹細胞系的可能，至於了解這細胞系的機制，找出完善和有效率的建系步驟，則還需大量研究。另一方面，這細胞系的學術和實用重要性都超過我們目前的想像。首先，它為胚胎發育研究提供了有力工具，因為通過對細胞系的刺激和控制，任何一種組織、器官的成長過程也許都可以獨立觀察和試驗。其次，它可能成為修

建立ES細胞系過程示意圖



Reprinted with permission from *Science* 282, 1014. Copyright 1999 American Association for the Advancement of Science.

補乃至更替各種人體器官最有用的原材料——像壞死的肝、腎、心瓣乃至神經元在未來也許都可以利用長期貯藏的ES細胞系來令其「再生」(regenerate)，從而大大延長人類壽命。而且，「長生」的細胞系自然令人想到，人的長生也許亦非絕不可能，其中的奧秘也許就蘊藏在ES細胞系之中。

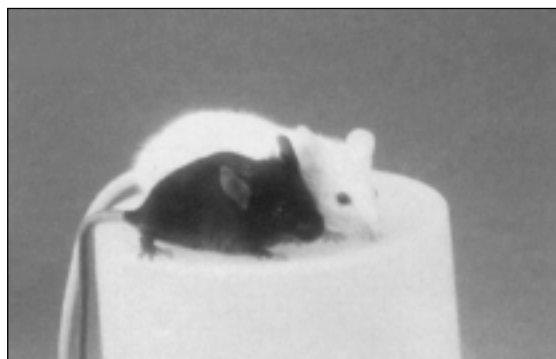
① James Thomson et al., *Science* 282, 1145 (6 November 1998)；見同期頁1014和1061的介紹。

在多利之後——克隆鼠Cumulina的誕生

多利綿羊和克隆牛所帶來的震撼①現在已經逐漸為人所習慣，但由於核移植技術的簡便，它之推廣到其他生物上去幾乎是必然的事。所以，在短短一年後，克隆鼠誕生的宣布②並不令人感到太過驚訝。

在夏威夷大學完成的這一實驗，所用技術基本上和產生多利綿羊的相同：即將成年個體已經分化的一個「體細胞」與一個「去核卵母細胞」融合成為重構卵，以化學方法刺激它，使之分裂和發育，然後植入代母胎中成長。

這一實驗所用的「供體細胞」是成年鼠已經完全分化的卵丘細胞(cumulus cell，即卵巢內皮)，所以產生的克隆鼠名為Cumulina；但用神



第一隻克隆鼠Cumulina(黑)和它的代母(白)。

Reprinted with permission from *Nature* 394, 370. Copyright 1999 Macmillan Magazines Limited.

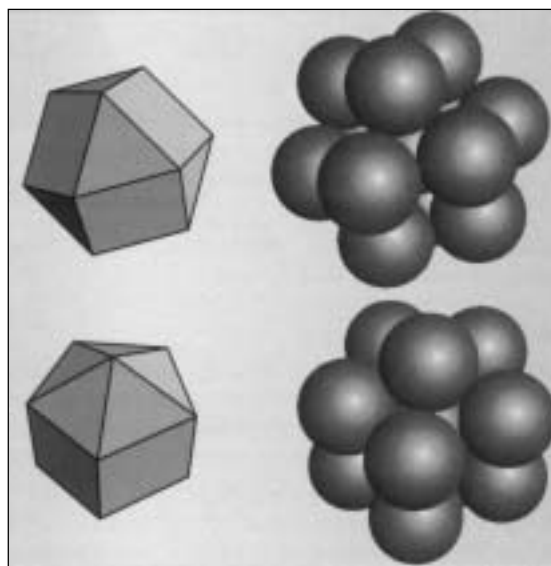
經細胞或精巢內皮細胞作為供體的實驗則不成功，原因不明。Cumulina和多利的產生途徑基本相同，而比克隆牛的產生有更重要的學術意義，因為後者還是以未曾充分分化的胚胎幹細胞(stem cell)為供體的。由於鼠的妊娠期短，遺傳特徵明確而又易於操縱和控制，所以克隆鼠的重要性是在於作為一種非常特別和有用的生物實驗體，這和克隆羊、克隆牛之具有巨大潛在牧畜經濟價值是不一樣的。

① 見本刊 48，113及115(1998年8月)的報導。

② T. Wakayama et al., *Nature* 394, 369 (23 July 1998)；並見同期頁135的介紹。

刻卜勒猜想的證明

怎樣堆疊同徑圓球以將所佔外圍空間減到最小？四百年前刻卜勒猜想「面心立方堆積」(face-centred cubic packing)(圖)是最密集的堆積方式。它的外圍體積是球體積的 $\sqrt{18}/\pi$ ，即135%；反過來說，外圍空間的 $\pi/\sqrt{18}$ 或74%被球體積佔據，那已是最大可能度。



上圖是面心立方堆積，左面的立體各個角頂即為球心位置；下圖是五面體稜鏡堆積，它的密集度亦極高。

Reprinted with permission from *Science* 281, 1267. Copyright 1999 American Association for the Advancement of Science.

刻卜勒猜想雖然簡單，而且從來沒有人懷疑其真確，但和費馬猜想一樣，一直無法嚴格證明。1990年加州大學的項武義宣布解決了這一問題，但他的證明遭到許多批評，並未為數學界所接受。去年年中，密芝根大學的赫爾斯(Thomas Hales)終於又提出了一個長達250頁的新證明。這可以稱之為「正面強攻」的證明基本上是以計算機證明有可能比「面心立方堆積」更密集的堆積共有5,094類，然後再一一核算這五千多個類別實際並不達到74%密集度。這樣，比費馬猜想①更早的刻卜勒猜想終於也在前者破解之後三年得到解決了②。然而，這兩個數學高峰的征服意義並不相同：懷爾斯(Andrew Wiles)開拓了代數幾何學一個非常廣闊的嶄新領域來打通「到費馬之路」；赫爾斯的工作雖然令人驚歎，卻只是一個孤立難題的結束而已。

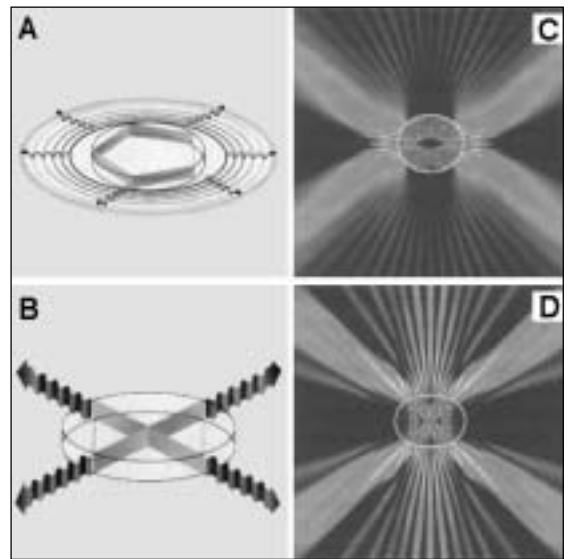
① 見本刊 21·82(1994年2月)與 28·101(1995年4月)的報導。

② 見Barry Cipra, *Science* 281, 1267 (28 August 1998)的報導。

微激光的混沌革命

激光的諧振腔(resonator)一般作圓柱狀，其中的光線來回振盪於兩端高度反射的平面之間。為了減低激光的體積以及最低限度電流，早已經出現了以高折射率介質製的圓碟形激光，其中的光線通過在曲面上的全反射而有規則地迴旋於碟內；由於量子隧道效應漏到碟外的光線則形成對稱地四散的激光。它的限制是能量低、方向無法控制。

現在貝爾實驗室的研究者發現①，只要將圓碟的形狀加以變化，那麼光在碟內迴旋地經過多次全反射就成為高度不規則——事實上是混沌的。而且，光之逸出碟外，就不再是對



A 碟為圓形或變形極小時光在碟內的全反射形成有規則的「响廊」(whispering gallery)振盪，而激光是對稱四射的；B碟經高度變形時其內部同時出現混沌和蝴蝶結輻射振盪，激光則具高度方向性；C和D分別是對應於A和B兩種情況的實驗輻射強度模式。

稱，而會集中在周界曲線最大的四點，這不是由於隧道效應，而是因為經過多次混沌的內全反射之後光線的入射角會超越臨界角。由此形成了所謂「蝴蝶結」振盪，它發出的激光不但功率高(可以接近10毫瓦)，而且方向性極強，可以說完全達到了製造一種扁平、微小(主徑大約50微米，厚5微米)、高能激光的希望。這些性質純粹是由諧振腔的形狀決定的，所以可以應用於各種不同波段和機制的激光。

最令人驚奇的是，這一整體的微激光革命是通過混沌進行的(正像所有政治革命一樣!)：在變形圓碟中光的振盪是混沌的，但蝴蝶結振盪卻是高度規則的，而且前者是「饋給」後者的。換而言之，在相空間後者是前者的「吸引子」(attractor)，也是直接產生激光的振盪。於此，可以見到混沌的現象和觀念已經進入最先進、精微高科技的核心了。

① Claire Gmachl et al., *Science* 280, 1556 (5 June 1998)；並見同期頁1544的介紹。