

死亡基因 ICE 的發現

古往今來，人必有死，但何以必然有死？單細胞生物可以無限延續生命，高等生物則必會衰老、死亡，為甚麼有此不同？衰老、死亡的機制是甚麼？這至今還是一個謎。另一方面，生物體內單個細胞的死亡機制現在卻已經逐漸露出曙光，甚至，控制其死亡的基因也被發現了。

其實，高等動物細胞有兩種截然不同的死亡方式：一種是由不利因素例如缺氧、溫度不適、疾病、毒素等等造成的「壞死」(necrosis)，它往往影響大片組織中所有細胞，形態上則表現為混亂、無秩序的敗壞、分解。這也就是我們心目中向來所想到的死亡。但在60、70年代，又發現個別細胞可以有另一種死亡方式，稱為「凋死」(apoptosis)，它顯然是一種有固定程序，而且只涉及少數特定細胞的變化。例如在發育過程中，不能產生充分聯繫的神經細胞，或有自攻擊性的白血球，或組織中多餘的細胞，都會「凋死」，這就是所謂「循序死亡」(programmed death)。它有固定程序：細胞緊縮成球狀，表膜產生多個凸起的胞芽(blebs)，細胞內核膜和線粒體等器官分解，核內染色體分割成多截，然後細胞分裂為碎片，被鄰近細胞吸收^①。

換而言之，「凋死」或「循序死亡」是細胞的自殺。問題是：自殺指令如何產生、傳遞、執行？最近，這方面的研究有了重大突破：人體內負責啟動凋死程序的基因已經被發現，而領導這一傑出工作的，則是哈佛大學醫學院的年青研究員袁鈞瑛教授(見前頁介紹)。

從線蟲胚胎開始

循序死亡研究的第一個突破，是從研究微

線蟲*Caenorhabditis elegans*的胚胎發育過程開始的。由於*C. elegans*總共只有1,090個細胞，所以它在發育過程每一個細胞的來龍去脈都可以仔細追尋。由是得以知道，在這過程中先後有131個胚胎細胞會循序死亡。在80年代，麻省理工學院的荷維支(R.Horvitz)憑着這條線索，終於發現他名為*ced-3*和*ced-4*的兩個基因是「死亡基因」，而*ced-9*則是抑制以上兩個基因作用的「存活基因」。換而言之，細胞是否循序死亡，由三個不同基因的相互作用決定。

存活基因的進化

就複雜性而言，從微線蟲到哺乳類動物是一個細胞數目相差9至10個數量級以上的飛躍。幸而，在相應進化過程中，死亡基因的改變卻少得多。80年代末期，荷維支等初次發現，哺乳類動物細胞中的致癌基因(oncogenes) *bcl-2*卻反而有保護淋巴球(lymphocytes)以及生長中的神經細胞，防止其循序死亡的功能。到前年，他們獲得第二個突破，即是通過產生克隆體大量複製了*ced-9*基因分子，從而測定它的氨基酸系列次序，證明它和哺乳動物細胞的*bcl-2*基因有23%相同。幾個月後史丹福大學的工作者更證明*bcl-2*對*C. elegans*同樣有存活基因的功能：二者不但結構類似，功能也相若，在漫長進化過程中，「存活基因」並無大改變^②。

人體死亡基因ICE的發現

去年又有第三個突破出現：經過將死亡基因*ced-3*、*ced-4*與高等動物基因庫的最新資料

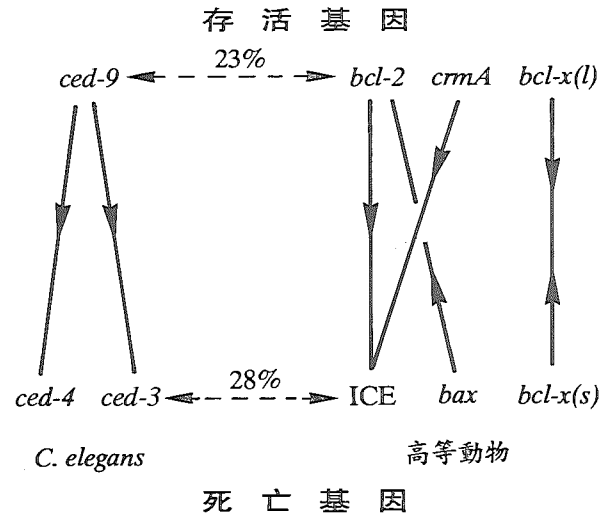
比較，荷維支的研究生終於找到和 *ced-3* 有 28% 相同的一個人體基因，它的作用是產生名為 ICE (interleukin-1 β -converting enzyme) 的蛋白酶。

袁鈞瑛小組跟着把 ICE 基因注射到老鼠細胞內做實驗，從而證明了三點：第一，ICE 基因產生的蛋白酶令細胞死亡；第二，產生非活性酶的基因變種則沒有這作用；第三，更重要的是，已知的存活基因 *bcl-2* 以及另一種能抑制 ICE 割裂作用的牛痘病毒基因 *crmA* 都可以抑止 ICE 令老鼠細胞自殺的作用。袁的小組在今年初更進一步，用雞腦神經節細胞做實驗，這些細胞若缺乏神經生長素 (NGF) 一般就會循序死亡，但它們注射了能抑制 ICE 作用的 *crmA* 基因之後，即使在缺乏生長素狀況下仍然能夠存活。這間接證明，在接近體內環境下，ICE 基因也是死亡基因③。

死活之間：相互牽制的多組基因

袁鈞瑛的最新發現雖然重要，但就細胞循序死亡機制而言，只不過是初步破解而已。因為在 ICE 基因發現之前，華盛頓大學的柯斯梅耶 (S. Korsmeyer) 就已經知道，另一種名為 *bax* 的基因，與 *bcl-2* 基因相互牽制；而芝加哥大學的湯姆遜 (C. Thompson) 則發現，除此之外還有一個與 *bcl-2* 有關的 *bcl-x* 基因，它可以產生兩種互相牽制的蛋白質 *bcl-x(l)* 和 *bcl-x(s)*。所以，總括來說，最少有分成三組的六個基因是互相牽制的，它們都與程序死亡機制有關 (見圖)。

對於這些基因，有待研究的還很多。例如它們是否另有生化功能，抑或其中部分只具有抑制其他基因的作用？為甚麼 *bcl-2* 不但能抑制循序死亡，似乎也能夠防止細胞的「壞死」？攜帶「死亡令」的蛋白分子在細胞膜表面如何「傳交」命令？傳交後它又如何能在細胞內部啟動



控制細胞循序死亡的基因及其互控關係。
 <--> 表示類似基因，> 表示抑制關係。

自殺機制？死亡和存活基因之間實際上如何相互牽制，平衡點如何決定？這一大串問題，顯然都還有待釐清。所以，死亡基因研究目前只是剛剛到達了起步線而已。

對未來的展望

死亡基因的發現，為控制生長和死亡帶來了許多希望。例如，癌症是由於細胞不受控制地增殖形成，自攻擊性免疫症是由免疫系統細胞喪失辨認能力引起，這些病症是否可以用死亡基因對付？又例如，多種衰退性病徵 (例如帕金森病、Alzheimer's disease 等等) 是由神經細胞死亡引起，這些又是否可以用「存活基因」來挽救？甚至，人的自然衰老和至終死亡是否和「死亡基因」有關？也可以藉對死亡基因的深刻了解而延遲，甚至逆轉？這些難以思議的可能性現在似乎也無法完全排除了。

① A.H. Wyllie, J.F.R. Kerr & A.R. Currie, *Intern. Rev. Cytology* **68**, 251 (Academic Press, 1980).

② *Science* **263**, 754 (Feb 11, 1994).

③ Junying Yuan et al, *Science* **263**, 826 (Feb 11, 1994).