

以蟲為師

本文整理自：101/11/10下午由吳益群教授在臺大應力所國際演講廳所主講之「以蟲為師」的演講內容

撰文 | 郭冠廷

「線蟲是大自然送給科學界的禮物。」——Sydney Brenner^[1]

模式生物

「重大發現所取用的材料其實都非常簡單，簡單到平常我們都不以為然的生物。」在1952年的Hershey-Chase實驗，以噬菌體為材料，利用蛋白質和DNA化學成分組成的差異，發現DNA才是用來儲存「遺傳訊息」的物質，使後代得以獲得親代特徵的「遺傳物質」。時至今日，科學家不斷尋找新的研究對象，利用「模式生物（Model Organisms）」來進行研究，以簡馭繁，卻又不至於過「簡」，來幫助我們瞭解更複雜的生物。常見的有脊椎動物的小鼠（*Mus musculus*）、斑馬魚（*Danio rerio*）；無脊椎動物的果蠅（*Drosophila melanogaster*）、線蟲（*Caenorhabditis elegans*）；植物界的阿拉伯芥（*Arabidopsis thaliana*）等。

模式生物有幾個主要的特點：生命週期短、個體不能太大、基因組小、可進行遺傳分析。受限於人類的壽命，我們希望研究在短時間內能大量繁衍、世代交替迅速的對象。「沒人會想用大象吧！」普遍實驗室的大小有限，研究對象不宜過大。同時，遺傳會牽涉到數學，「很多時候我們會要看性狀在群體當中呈現的比例。」個體小、數量多，有便於我們對性狀的觀察。也因為個體小，細胞不會太多，所以我們每個細胞都有辦法去掌握。此外，我們最好對它的所有細胞也都能有基本瞭解，使我們得以對其進行遺傳分析。例如，發育生物學，為了研究受精卵一路分裂分化，我們就會觀察只有千個細胞的線蟲，對每個細胞做逐一的追蹤。

^[1] 〈NATURE'S GIFT TO SCIENCE〉 Nobel Lecture, December 8, 2002 by Sydney Brenner

「一個領域的興起發展，靠的是一群人，而不是單一個體。」在1952年由Alfred Hershey（44歲）和Martha Chase（25歲）的實驗，得知DNA是噬菌體中遺傳物質；1953年James Watson（25歲）和Francis Crick（37歲）提出DNA雙股螺旋結構圖。此二者背景下，我們進一步想要瞭解，DNA和蛋白質是如何形成的？這些物質可以提供什麼樣的功能？並且，進一步探討，細胞之所以不同，是來自基因或蛋白質怎麼樣的工作？三十餘歲的Sydney Brenner「想瞭解個體的行為如何受到基因的控制」，於是在經過十年的研究後。1974年（47歲）發表〈The genetics of *Caenorhabditis elegans*〉建立誘發線蟲突變，以觀察個體行為表現變異的方法。而這也是首篇以線蟲為模式生物研究的文章。

細胞淵源圖

John Sulston在1963年（21歲）自劍橋大學畢業，六年後加入Brenner的研究團隊，之後耗費十餘年的光景，於1983年（41歲）建立線蟲從胚胎經幼蟲，到擁有959個體細胞成蟲的「細胞淵源圖（cell lineage）」。他利用線蟲全身透明的特點，在顯微鏡下耐心觀察胚胎發育，每次分裂為一橫排，隨時間縱向繪製，記錄每一個細胞的分裂狀況。



線蟲全身透明，可以在顯微鏡下直接觀察。攝影 | 蔣沅祥

計畫性細胞死亡

而令人驚訝的是，在追蹤發育的過程當中，卻也發現在顯微鏡下，有些細胞分裂到最後就「凸」起來，成為鈕扣狀的細胞屍體。並且在事情發生後42分鐘，就會消失得無影無蹤。他趕緊又看看其他線蟲，發現所有線蟲，在發育的過程中，都會發生這個現象，好像一切都早已計畫好。這就叫做「計畫性細胞死亡（又稱：細胞凋亡，Programmed Cell Death or apoptosis）」。

1968年Robert Horvitz自麻省理工學院數學和經濟學系畢業，而後1974年取得哈佛大學博士學位。1986年（39歲）在知名期刊《Cell》發表〈Genetic control of programmed cell death in the nematode *C. elegans*.〉找到細胞的「殺手基因（cell-death genes）」*ced-3*及*ced-4*。也發現「保鏢基因」*ced-9*用來避免細胞死亡。他先假定保鏢基因發生突變會造成過多的細胞屍體；利用突變劑，在某些基因上面動手腳，假若這些基因是保鏢基因，那就沒辦法保護細胞免於一死，將會造成過多的細胞屍體。如此反覆嘗試下，他試驗出倘若某基因突變將會產生大量的細胞屍體，宛若保鏢一般，而這就是*ced-9*。同樣地，當殺手基因的發生突變時，線蟲身上的130個細胞就存活了下來。所以他的研究就發現，倘若要細胞活下來，不能沒有保鏢基因；如果要細胞死掉，殺手基因的活性就要被開啟。

殺手基因和保鏢基因抗衡，決定細胞的生死。因此，這相互間的調控機制就顯得格外重要。並發現「粒線體」在計畫性細胞死亡中就扮演相當重要的角色。粒線體又稱為「能量工廠」，它是個雙層胞器，在我們細胞中能夠產生ATP(Adenosine Triphosphate)；而它的內膜與外膜當中，存放有很多的蛋白質，「細胞色素C（cytochrome C）」平常就被存放在這裡。當細胞要死亡的時候，就會扣板機，細胞色素C就會從細胞中的粒線體中的內外膜當中釋放出來，而一但它被釋放出來，就會引爆細胞內的「凋亡蛋白酶（caspase）」，然後，細胞死亡，就會被隔壁負責收屍的「吞噬細胞（phagocyte）」所吞噬。

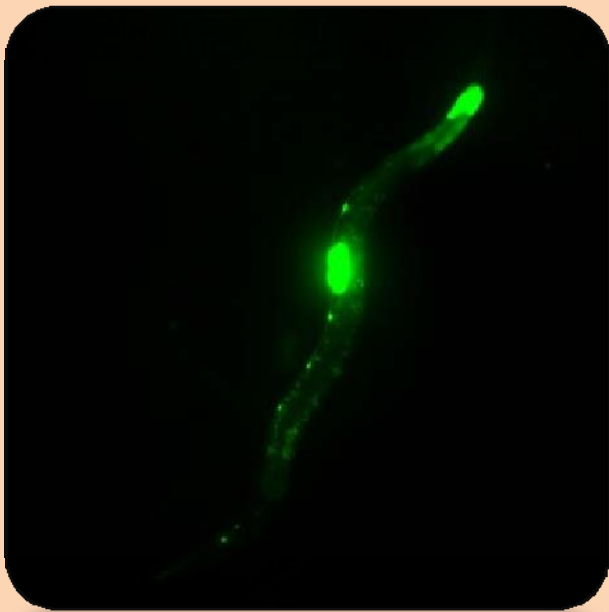
更令人驚奇的發現是，這些基因是人類基因體中的同源基因。而計畫性細胞死亡，在人體中也存在著。人體當中，每天也有上千萬的細胞在進行細胞凋亡。例如：小腸道的絨毛細胞，只有一層厚度的表皮細胞，我們可以想像在小腸的環境當中，有很多的細菌在裡面，因此小腸細胞要不斷地更新，才會對我們造成傷害；而我們身體內的紅血球也是，約每三個月會全部更新一次。

上天既讓某細胞降生，為何又要耗費心機的賜死它呢？計畫性細胞死亡的重要性大致有三：其一，細胞凋亡在生物發育的過程中，也扮演著雕刻家的角色。蝌蚪、青蛙消失的尾巴，人類胚胎發育過程當中的手指、腳趾間的「蹼」，以及人體腸道的中空管道，都和計畫性細胞死亡有著密切的關係。其二，在免疫系統形成的過程當中，得以除去有害的細胞，只留下能對抗外來抗原（**antigen**）的細胞，會傷害自身的細胞，則進行細胞死亡。其三，維持個體細胞數的恆定，細胞過少固然是壞事，如細胞凋亡過於嚴重，就是「阿茲海默症（**Alzheimer's disease**）」；但是細胞繁殖過多，就是「癌症」，比如小球淋巴癌（**small lymphocytic lymphoma**）中就是有些保鏢基因過度活化，造成某些應該要死去的細胞存活下來。

細胞凋亡之後的死細胞，怎麼被清除的呢？死細胞必須要和活細胞長得不一樣，比如說有特別分子存在細胞表面，告訴吞噬細胞說：我是垃圾細胞！但是為什麼這重要呢？研究也發現，如果沒有把死細胞及時清除，在細胞內遺傳物質被完全碎屍之前，細胞有可能會起死回生。例如，若我們把吞噬細胞的活性降低，造成許多應該領死的細胞未能如願，身體中存有表面上有所差異的死細胞，此時，如果碰到能夠辨識這些不正常死細胞的分子，恐怕會引發自體免疫疾病。

螢光蛋白

那如果我們想要觀察線蟲細胞的成長或移動路線呢？這就和2008年諾貝爾獎「發現和改造了綠色螢光蛋白（GFP）」有關係了。」1960年Osamu Shimomura（32歲）開始研究水母，想要瞭解為什麼水母會散發漂亮的光芒，而後他成功分離出讓水母產生綠色螢光物質的GFP（green fluorescent protein）。1988年（47歲）的Martin Chalfie得知了這個研究成果，就把得以產生GFP的基因連接在他想要研究的基因後面，注入到線蟲體內，來指引他想要研究的蛋白質產生的時間跟位置。而後Roger Y. Tsien更進一步利用基因工程的技術，改造出能產生螢光效果更強更穩定的EGFP（enhanced GFP）和不同顏色變種GFP的基因，讓我們得以研究兩種以上蛋白質在生物體中的變化與彼此之間的交互關係。



線蟲在GFP下的神經表現。
攝影 | 蔣沅祥

青春之泉

「甩開印象，睜開雙眼。一探視野底下線蟲的樣貌。它是非常微不足道的生物。可是它可以提供我們生物醫學上的研究。」在**1992年**，**Cynthia Kenyon**（**37歲**）發現，在正常情況下，線蟲約可存活**14天**，可是缺乏「類胰島素受器體基因（**daf-2**）」的線蟲可以活**30天**。也就是，當我們去除某隻線蟲的「類胰島素受器體基因」之後，這隻線蟲就會活得比較久。也許，生物老化的時鐘，就裝在自身的基因序列裡面。

也許**daf-2**基因就像生命列車的「煞車」。有它的存在，壽命就會受到侷限。神奇的是，我們也發現另一個基因**daf-16**，它就像「油門」一般，當一隻線蟲被同時拿掉**daf-2**（煞車）和**daf-16**（油門）之後，線蟲的壽命就從**30天**又回復到**14天**。我們進一步去探討，為什麼除去**daf-2**會延長壽命，而活化**daf-16**則可能會延長壽命。

如果線蟲的身體就像一棟公寓，**daf-16**也可以形容是「大廈的管理員」。這管理員在正常的線蟲當中，非常的懶散，每天過著混水摸魚的日子。而活化**daf-16**就相當於告訴這位管理員：「颱風要來了！」管理員四處奔走，一下子修補窗戶，一下又清掃樓梯間雜物，並且叮嚀住戶要備妥乾糧，還去主動替換掉過期的滅火器，並登高梯修補即將脫落的磚牆。這些事情加在一起，房子自然就會變得舒適宜人。線蟲是大自然給科學界的禮物。線蟲帶給我們非常多的驚奇。也許不久的將來，我們會驚訝，眼前一對貌似大學剛畢業的俊美男女，實際上卻已屆耄耋之年。

推薦閱讀：

- (1) 黃才芳、吳益群：〈2002年諾貝爾生醫獎特別報導——翻開閻羅王的生死簿〉，《科學月刊》，396期，頁1042—1047。
- (2) 黃才芳、吳益群：〈2006年諾貝爾生醫獎特別報導——生物體內的訊息攔截站〉，《科學月刊》，444期，頁916—921。
- (3) 蔣沆祥、吳益群：〈2008年諾貝爾化學獎特別報導——繽紛奪目的螢光蛋白〉，《科學月刊》，468期，頁918—923。
- (4) 吳瑞菁、吳益群：〈細數線蟲〉，[《科學人》，127期，頁84—89](#)