

·2002 年诺贝尔奖介绍·

## 器官发育和程序性细胞死亡中的基因调控 ——2002 年诺贝尔生理学 and 医学奖工作介绍

何杰 韩佩韦 陈畅\*

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

**摘要** 2002 年的诺贝尔生理学 and 医学奖授予了在器官发育和程序性细胞死亡研究领域做出奠基性贡献的三位英美科学家。他们建立了线虫实验模型, 完成了其细胞谱图的绘制, 而且系统深入地研究了线虫的器官发育和程序性细胞死亡中的基因规则, 并在高等哺乳动物中发现了相关的功能基因。这些研究对认识发育过程和揭示人类重大疾病的发病机理具有重要的理论价值和现实意义。

**关键词** 线虫, 细胞谱图, 程序性细胞死亡

**学科分类号** Q4, N19

“单个受精卵是如何定向、精确地发育为特定的组织和器官的, 其中潜藏的生物机制又是什么?” 这是个困扰整个生命科学界的基本问题。虽然这个问题至今还未被完全破解, 但随着研究的深入, 这个精妙的生命过程已逐渐被揭开神秘的面纱。2002 年诺贝尔生理学 and 医学奖就被授予了在此领域中做出奠基性贡献的三位科学家: 英国的悉尼·布雷内 (S. Brenner)、约翰·苏尔斯顿 (J. E. Sulston) 和美国的罗伯特·霍维茨 (H. R. Horvitz)。他们创造性地采用线虫作为实验模型, 实现了对器官发育过程中细胞分裂、分化的原位观察, 完成了细胞谱图的绘制, 在此基础上发现并研究了调控器官发育和程序性细胞死亡的关键基因及其功能, 并进一步在更高等生物体系中发现了相关功能基因。他们对于器官发育和程序性细胞死亡中基因规则的开创性研究, 为人们认识发育过程和治疗许多疾病提供了全新的理论基础。

### 1 核心工作

#### 1.1 线虫模型 (The model nematode *C. elegans*)

线虫模型的主要贡献者是 Brenner。早在 20 世纪 60 年代他就已经意识到试图在高等动物体系中直接研究器官发育中细胞分裂、分化的细节是非常棘手的, 因为哺乳动物的细胞种类和数量都超出了实验可以控制的范围, 这样就要求必须简化实验模型。而低等的单细胞模型 (例如: 细菌、酵母) 又不能胜任对细胞分裂和分化的研究。幸运的是,

Brenner 找到了一种近乎杰作的多细胞生物——线虫。所以称之为杰作, 是因为: 首先, 发育成熟的线虫仅有 959 个细胞组成, 这个细胞数量完全在实验的控制范围内, 为系统研究线虫从单个受精卵到成体的发育细节提供了可能。其次, 线虫是一种只有 1 mm 长、发育期短、且身体透明的蠕虫, 这些特征使发育生物学家可以在显微镜下直接观察线虫整个发育过程。Brenner 创造性地采用线虫作为实验模型, 不仅为器官发育过程中细胞分裂和分化的原位研究及细胞谱图的绘制提供了现实模型, 而且也更为深入地发现和研究发育过程中的程序性细胞死亡作用及其基因调控机制奠定了模型基础。

#### 1.2 细胞谱图 (cell lineage)

在 Brenner 成功地建立线虫实验模型的基础上, Sulston 发展了新的实验手段, 绘制了线虫的细胞谱图<sup>[1,2]</sup>。所谓的细胞谱图即由单个受精卵发育成所有细胞间的衍生关系。通过细胞谱图, 科学家可以跟踪线虫从受精卵到由 959 个细胞组成的成体发育过程中所有细胞分裂和分化的细节。从 1976 年开始, Sulston 开始发表研究论文, 系统地论述他的细胞谱图理论。他提出了“细胞谱图恒定性 (the cell lineage is invariant)”的观点, 即每个线虫都会精确地按照线虫的细胞谱图进行细胞分裂和

\* 通讯联系人。

Tel: 010-64888406, E-mail: changchen@moon.ibp.ac.cn

收稿日期: 2002-11-08, 接受日期: 2002 11 25

分化。同时他又发现在每个线虫的正常发育过程中都有 131 个细胞会很精确地发生死亡, 生物体内这种精妙且可控的对“无用”细胞清除行为即程序性细胞死亡 (programmed cell death PCD)。此发现也为“程序性细胞死亡是器官正常发育过程的必要组成”的观点提供了坚实的实验依据。Sulston 还首先阐明了第一个参与线虫程序性死亡的基因 *nuc-1*, 并发现其编码的蛋白质参与程序性细胞死亡中 DNA 降解过程。

### 1.3 程序性细胞死亡 (programmed cell death)

正常的生命体一方面通过细胞分裂来产生新的细胞, 一方面又通过程序性细胞死亡来清除“无用”的细胞。当细胞的死亡程序发生紊乱时, 就会引起机体的相关疾病, 例如: 癌症与癌细胞不能正常地发生程序性死亡有关; 而神经退行性疾病与神经细胞错误地执行程序性死亡有关。由此可见, 程序性细胞死亡虽然是在生理条件下被首先提出的, 但其在病理条件下具有同样重要的意义。

目前, 程序性细胞死亡主要是从这种细胞死亡是主动的、受基因调控的角度去划定的。凋亡 (apoptosis) 是现在研究比较多的一种程序性细胞死亡形式, 它主要的特征是胞体皱缩, 胞浆浓集, 凋亡小体形成等, 但细胞器不能被自身降解。近来有越来越多的证据表明另一种程序性细胞死亡形式的存在, 即自噬性程序性细胞死亡 (autophagic PCD)<sup>[1]</sup>, 它主要表现为在死亡早期细胞器发生降解。最近也有文献报道: 坏死 (necrosis) 也是一种主动的可控的程序性细胞死亡<sup>[4]</sup>。

线虫模型建立、细胞谱图的绘制完成以及线虫细胞解剖学的进展, 使得从单细胞水平, 甚至单突触水平来研究线虫的突变型成为可能。此时生物学家们开始思考另一更深入的问题, 即: 基因是如何调控线虫的器官发育及其过程中的程序性细胞死亡的? 在程序性细胞死亡的基因机制的研究领域中尤其值得指出的是 Horvitz, 他与其合作者将线虫程序性死亡中基因调控通路清晰地展现在世人面前, 并在更高等生物体中也找到了对应功能的相关基因<sup>[5-7]</sup>。Horvitz 在 1986 年发表一篇具有先锋意义的论文来论述他首次发现的线虫中两个关键的“致死基因” *ced-3* 和 *ced-4*。其中 *ced-3* 编码 Caspase (cysteine aspartate protease), 而在哺乳动物中的 Caspases 正好也参与程序性细胞死亡。*ced-4* 的作用则类似于哺乳动物中 APAF-1。同时他发现 *ced-9* 有细胞保护作用, 后来哺乳动物中也找到了具有类

似功能的 *bcl-2*。*ced-9* 的细胞保护作用又能被 *egl-1* 所抑制, *egl-1* 则对应于哺乳动物中 *bcl* 家族中促细胞死亡的基因, 如 *bax* 和 *bid*。进一步研究又发现 *egl-1* 受到一些细胞特异性的基因调控, 这些基因有 *ccs-1*、*ccs-2*、*tra-1*, 它们编码的蛋白质是转录因子, 这是否意味着在哺乳动物体系中依然存在控制 *bax* 和 *bid* 的相关基因呢? 这为后来者提出了仍需要研究的问题。Horvitz 还研究了程序性细胞死亡中调控死亡细胞被邻近细胞内吞过程的相关基因。他发现: *ced-1* 编码的受体可以使细胞识别邻近那些需要清除的死亡细胞的尸体, 同时 *ced-7* 编码的一种蛋白质可以使死亡细胞被邻近细胞的 CED-1 蛋白所识别。还有其余 4 个与内吞作用相关的基因: *ced-2*、*ced-5*、*ced-10*、*ced-12*, 主要编码的是内吞过程中的胞内信号蛋白。这一系列与程序性细胞死亡相关基因的发现和功能研究, 基本阐明了线虫发育过程中发生的程序性细胞死亡的基因规则, 特别是在哺乳动物中发现一系列相关基因, 促进了人们对高等生物中的程序性细胞死亡的认识, 具有重大的医学意义。

总之, 今年 3 位诺贝尔获奖者在器官发育和程序性细胞死亡的基因调控机制领域做出的奠基性的系统工作对揭示生命的奥秘具有重大意义。

## 2 工作价值的思考

今年诺贝尔奖工作具有三个很鲜明的特点: 奠基性、创新性和系统性。

### 2.1 奠基性

体现在工作源头性和对其他相关领域的影响力两个方面。工作的源头性: 获奖者在细胞和分子水平研究器官发育中的调控机制是人们在动物模型中对发育机制进行系统研究的首次尝试。对相关领域的影响力: a. 从建立新颖的实验模型, 到细胞谱图的建立, 最后将基因分析整合到器官发育过程的研究模式, 可以应用于其他多细胞生物的器官发育和相关细胞信号转导通路的研究中。b. 关于线虫程序性细胞死亡相关基因的研究, 以及现在已经发现的高等哺乳动物中的相关功能基因, 对深入阐明哺乳动物中程序性细胞死亡的基因调控机制有重要的参照作用。c. 程序性细胞死亡与许多疾病直接相关, 譬如: 艾滋病、神经退行性疾病、中风和心肌梗塞等疾病与大量细胞错误执行死亡程序相关, 而自身免疫性疾病、癌症等疾病则与正常死亡程序受阻而引起细胞数的急剧增加有关<sup>[8]</sup>。因此程序

性细胞死亡机制的研究对重大疾病的诊断和治疗有深远的意义。

## 2.2 创新性

主要体现在线虫模型的提出和细胞图谱绘制中的一系列技术手段的改进,当然也体现在创造性地从基因水平去探究器官发育的调控机制。

## 2.3 系统性

从提出实验模型到阐述程序性细胞死亡中的基因调控机制,整个工作紧扣线虫展开,系统回答了“基因是如何调控线虫的器官发育及其过程中的程序性细胞死亡”这个关键问题。

器官发育和程序性细胞死亡的基因调控机制的研究还在深入进行,许多结论和问题需要到高等的哺乳动物的复杂体系去验证和研究<sup>[8]</sup>。对此领域的深入研究必将为人类更深刻的认识自身和攻克人类疾病作出重大贡献。

**致谢** 感谢曹恩华教授对本文提出宝贵意见。

## 参 考 文 献

- 1 Sulston J F, Schierenberg E, White J G, *et al.* The embryonic cell lineage of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol.* 1983, **100** (1): 64-119
- 2 Hedgecock E M, Sulston J F, Thomson J N. Mutations affecting programmed cell deaths in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 1983, **220** (4603): 1277-1279
- 3 Bursch W, Ellinger A, Gerner C, *et al.* Programmed cell death (PCD): Apoptosis, autophagic PCD, or others? *Ann N Y Acad Sci*, 2000, **926**: 1-12
- 4 Proskuryakov S Y, Gabai V L, Konoplyannikov A G. Necrosis is an active and controlled form of programmed cell death. *Biochemistry (Mosc)*, 2002, **67** (4): 387-408
- 5 Hengartner M O, Horvitz H R. Programmed cell death in *Caenorhabditis elegans*. *Curr Opin Genet Dev*, 1994, **4** (4): 581-586
- 6 Metzstein M M, Stanfield G M, Horvitz H R. Genetics of programmed cell death in *C. elegans*: past, present and future. *Trends Genet*, 1998, **14** (10): 410-416
- 7 Ellis R E, Yuan J Y, Horvitz H R. Mechanisms and functions of cell death. *Annu Rev Cell Biol*, 1991, **7**: 663-398
- 8 Kaufmann S H, Hengartner M O. Programmed cell death: alive and well in the new millennium. *Trends Cell Biol*, 2001, **11** (12): 526-534

## Genetic Regulation of Organ Development and Programmed Cell Death

HE Jie, HAN Pei-Wei, CHEN Chang\*

(Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

**Abstract** Three scientists were awarded the 2002 Nobel Prize in Physiology or Medicine for discoveries concerning the genetic regulation of organ development and programmed cell death. The laureates have established the nematode *Caenorhabditis elegans* as an experimental model, mapped the invariant cell lineage, identified key genes regulating organ development and programmed cell death and shown that corresponding genes exist in higher species, including man. These discoveries are of primary importance for understanding the pathogenesis of various of human diseases.

**Key words** nematode *Caenorhabditis elegans*, cell lineage, programmed cell death

\* Corresponding author. Tel: 86-10-64888406, E-mail: changchen@moon.ibp.ac.cn

Received: November 8, 2002 Accepted: November 25, 2002