

果蠅複眼發育的調控基因

孫以瀚

本院分子生物研究所副研究員

果蠅的複眼由約750個構造相同的小眼組成，排列規律有如晶體結構。這樣複雜的器官如何發育形成？有那些基因參與這發育過程的調控？我的實驗室在七年前設計了一種抑制子偵測法，用以尋找與複眼發育有關的基因，在二十多個可能的基因座中，目前已成功的選殖出三個基因：*eye gone (eyg)*、*homothorax (hth)*及*unpaired (upd)*。

eyg 基因的轉譯產物為一 Pax 蛋白，此類蛋白為轉錄因子(transcription factor)，在演化史上出現甚早，自酵母菌到人都有類似蛋白，且多與發育調控有關。我們發現*eyg*若突變失去功能，則複眼變小，甚至完全沒有複眼，顯示*eyg*為複眼發育所必需。若驅使*eyg*在複眼周圍表現，則可在正常複眼的下方長出一額外的較小複眼，顯示*eyg*的表現可造成複眼的形成。1995年Walter Gahring發現果蠅的*eyeless (ey)*基因為複眼發育所必需，且異位表現時會在觸角、翅、腿上長出複眼，被稱為是複眼發育的主控基因(master gene)。目前已知具有類似性質的有*ey*、*eyg*、*dac*、*eya*、*so*、*tsh*及*toy*七個基因。複眼發育據估計有2500基因參與，而這七個基因應位在此調控過程的最上游。

我們發現*eyg*與*ey*不會互相影響對方的表現，亦即它們是平行作用，而非上下游關係。若將*eyg*及*ey*同時異位表現，則產生的異位複眼更大，顯示這兩個基因可合作造成複眼發育。由於*ey*轉錄產物亦為一 Pax 蛋白，

我們推測Ey及Eyg兩個Pax蛋白可能共同作用活化下游基因。

*homothorax (hth)*則功能相反，能抑制複眼的發育。*hth*如發生突變失去功能，會造成胚胎發育缺失，因而致死於胚胎時期。為了研究它對複眼發育的影響，實驗室的同事白其昀博士在異形合子(heterozygous)個體中，利用染色體互換的方法，製造了一些同形合子(homozygous)的*hth*突變細胞。若這些*hth*突變細胞位於複眼周邊時，這些細胞會長成小小的複眼。反過來，若將*hth*於幼蟲時表現於原應發育為複眼的細胞中，則長出的成蟲完全沒有複眼。這些結果顯示*hth*的作用是抑制複眼發育。它原本表現於發育中複眼的周圍，可能是設定一邊界，使複眼發育不致超越應有的範圍。

*hth*的轉譯產物為一含homeodomain(HD)的蛋白，其HD與另一果蠅基因*extradenticle (exd)*所轉譯蛋白的HD很相似。這幾年Exd很熱門，因為它可與一些Hox蛋白結合，改變對方與DNA target的結合力，從而影響Hox蛋白(為轉錄因子)對target基因的選擇。由於HD的相似，我們推測*hth*的作用應與*exd*相似。白其昀的實驗結果卻意外的發現*hth*與*exd*造成的突變性狀完全一樣，顯示它們可能作用在同一途徑上。這時哥倫比亞大學的Richard Mann找到一突變可使Exd蛋白無法進入細胞核。我們在會議上碰面，討論後覺得他找到的突變基因可能就是*hth*，經交換突變株後證實了此一猜測。後續的實驗證實了Hth蛋白可將Exd帶入細胞核中。由於Exd為轉錄因子，需在細胞核才能作用，因此缺少Hth與缺少Exd造成的結果是一樣的。

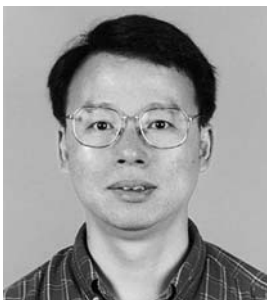
果蠅Hth蛋白與脊椎動物(人、小鼠、爪

蛙)的一些蛋白(Meis1、Meis2、Meis3、Prep1)有兩大大段胺基酸序列相似，一為HD，另一區則命名為MH區。我們將人的Prep1基因(來自義大利的Francesco Blasi)放入果蠅中表現，發現亦能將Exd帶入核內，顯示雖然演化上相隔很久遠，這族蛋白仍然保留了相似的功能與結構。

我們再進一步分析了MH與HD兩區的功能，發現Hth可透過其MH區與Exd直接結合，從而把Exd帶入核內。Hth的作用不僅是把Exd帶入核內，它自己也具有轉錄因子的結構，我們發現抑制複眼發育必需Hth及Exd共同在核內作用，兩者能夠合作而增強與DNA target的結合。

hth與exd有另一有趣的突變性狀：觸角會轉形(transform)成為腿的構造。這種轉型與一些Hox基因在觸角作異位表現時造成的轉型很相似，我們因此探索hth與Hox基因之間的關係。結果發現Hox基因若在觸角作異位表現，會抑制hth的表現(轉錄)，從而使Exd無法進核。我們的結果顯示hth在觸角的發育中扮演重要的角色。

我們的研究發現了控制果蠅複眼發育的兩個重要基因，其作用恰為一正(eyg)一負(hth)。目前正在探討這兩者之間的關係，以及它們與其它已知控制複眼發育的基因的關係。



生物學博士(1986)

孫以瀚

學經歷：

國立臺灣大學植物系
學士(1978)

美國加州理工學院生

美國耶魯大學生物系博士後研究(1986-1988)

中央研究院分子生物研究所副研究員(1988-迄今)

陽明大學遺傳所兼任副教授(1988-迄今)

天使的秘密

陳枝乾

本院分子生物研究所副研究員

傳說上帝為了供養地球上所有的生命，交付天使一個巨大的任務：用單一種分子，二種鍵結，組合成各種不同的食物。天使不負使命，所完成的產物就是澱粉。至於天使是如何製造出各式各樣的澱粉，則是一個秘密。

在地球上，植物可以行光合作用，在葉綠體內利用大陽能，將二氧化碳及水轉化成葡萄糖，並釋放出氧氣，葡萄糖分子經過各種酵素的作用，聚合成澱粉或進一步轉換成油脂，蛋白質儲存起來。所有其他生物，基本上都經由植物獲得生命所須的能量，由此可見澱粉對生物的重要性。

澱粉代謝方面的研究雖然有很長的歷史，在過去主要是利用生化的方法，針對微生物，動物或植物儲存器官(如種子、儲存根、莖)裡的澱粉代謝途徑和參與的酵素有較深入的探討。這些研究在方法及材料上仍有相當的侷限，尤其是對植物行光合作用的組織中之澱粉代謝及其生理意義，尚未有透澈的了解。在過去數年，我開始嘗試以阿拉伯芥為材料，利用生化遺傳與分子生物的方法，來研究這些問題。

阿拉伯芥是一種十字花科的野生小草，其植株小，生長快，可於實驗室內栽植，是目前