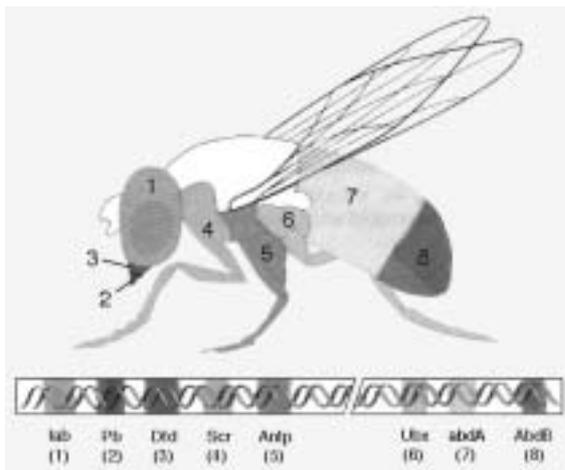


果蠅研究對生物發育機制的啟示

70年代後期，兩位年青科學家在德國開始研究果蠅的頭尾是怎麼長出來的。去年10月9日，他們和美國加州理工學院一位觀察果蠅翅膀四十多年的老科學家同得諾貝爾醫學與生理學獎，得獎評語是：「因為他們在『早期胚胎發育的遺傳控制』方面的發現。」

這句評語是甚麼意思？研究果蠅早期胚胎的發育對人類有甚麼意義？只要我們靜下心來想一想，一個小小的細胞，怎麼會變成一個那麼複雜、有思想、有創造能力的人？我們就不難體會到「胚胎發育」這個過程是多麼奇妙！其實，早在二千年前就有人問類似的問題，直至本世紀仍有許多發育生物學家繼續研究相同的問題。今年的得獎者對此問題的研究起了很大的推動作用，把發育生物學帶進分子生物學時代。

由單細胞變成億萬個殊異的細胞，由於它們特異的組合形成了組織(如上皮、神經)，並進一步發展為器官(如腦)與系統(如神經系統、



Reprinted with permission from *Science* 270, 381. Copyright 1996 American Association for the Advancement of Science. Illustrated by K. Sutliff. Source S. Gilbert *Developmental Biology* (Sinauer Association, 1994).

果蠅軀體中各節的形成是由它染色體中一系列控制基因所決定，而基因的排列次序則和對應的軀體各節相同。

心血管系統)，最終組成個體，這是非常複雜的過程。因此它無法在人體研究，即使在其他高等動物也很困難。本世紀初，德國的斯伯曼(Hans Spemann)用青蛙做實驗，發現了神經誘導現象，為發育生物學創造了一個高峰，亦使他在30年代獲得諾貝爾獎。但自此以後，一直到80年代初的半個世紀，發育生物學的進展十分緩慢。

另一位科學家摩爾根(Thomas H. Morgan)，在上世紀末本也是研究青蛙發育的。本世紀初他轉用果蠅做實驗，為80年代重新用果蠅做發育的遺傳和分子生物學，奠定了基礎。以上這個歷史過程揭示，不能在複雜高等動物做的實驗，得到相對低等、簡單的系統去做。

70年代中，德國女生物學家紐斯蘭—澳哈德(Christiane Nüsslein-Volhard)和美國生物學家維希豪斯(Eric Wieschaus)在瑞士做博士後時開始研究果蠅。1978年他們轉到德國海德堡的歐洲分子生物學實驗所出任課題組長，並合作以大量篩選影響胚胎形成的基因這個新方法來研究果蠅發育的原理。

紐、維二氏以「飽和突變」找到了一大串影響發育的基因，其中有影響特定器官的，也有影響整體的。以影響頭尾的基因為例子，他們發現：頭尾這根軸是由幾十個基因決定的，它們各自有特定作用。比方說某個基因的產物是在頭端最多、尾端最少，就表示這個基因是決定頭的位置的，沒有這個基因就沒有頭；換言之，這個基因放到哪裏，頭就出現在哪裏。另一個基因的產物只出現在尾部，功能是確定尾端的出現。這兩個基因把頭尾的大方向定好，進而控制一組定胸、腹位置的基因；接下來又有另一組定胸、腹之間中小段組織的基因，依

此類推，使身體從頭到尾每一個橫排的細胞都不一樣。這些工作發表在1980年的《自然》雜誌上，立即轟動生物學界，因為它揭開了基因在生物發育過程中如何起作用的秘密。由於他們用遺傳學作為發育生物學的問題，而取得的成就卻遠超過這兩個學科，遂吸引了大批分子生物學家投入。經過十多年的研究，這些科學家已更仔細地闡明紐、維二氏最初工作的細節。

加州理工學院的路易斯 (Edward B. Lewis) 則是從40年代開始研究一個叫「雙胸複合體」的基因複合體，這基因最早是由摩爾根的技术員布里基斯 (C. Bridges) 發現的。果蠅一般只有一對翅膀，但由於「雙胸複合體」基因突變後卻會出現兩對。果蠅翅膀的位置通常是在胸節段的第二段，但基因突變後原屬第三段的胸節段卻變成了第二段，亦即是說此時會有兩個胸二段，因而就有了兩對翅膀。這種變化還有一個例子，就是果蠅頭上的觸角變成腳，但那是由另外一個基因控制的。路易斯的研究表明，「雙胸複合體」中有多個基因線性排列，左邊的基因控制身體前端(靠頭側)，右邊的基因控制靠尾端的結構。他在1978年的《自然》雜誌上發表文章，總結他幾十年來在遺傳研究上作出的推斷，其中許多觀點已被80年代的分子生物學所證實，但有些機理則至今仍不清楚。

這些有關果蠅的工作，對人類也有意義嗎？在他們成果公布的初期，這是很不容易回答的，因為他們的理論是否能應用於高等動物以至人類，學術界仍有相當保留。但經過80年代分子、細胞、發育、遺傳學家協力得出的大量研究結果證明，上述三位學者從果蠅研究所得出的原理，是可以普遍應用於所有高等動物直至人身上，因為人從頭到「尾」(臀為最「尾」，腿實際起源部位比臀部要更接近頭)的形成也是由一系列基因控制的。令人驚訝的是，人類的「雙胸複合體」基因組也是按同樣線性排列的。

這些工作，不僅滿足了科學家對胚胎形成的好奇心，也解決了一些疾病的機理。已經有

實驗證明，人類某些疾病就是由與果蠅相似的基因變異而造成，例如有一個基因在果蠅、老鼠和人的眼睛形成初期起關鍵作用，如果沒有這個基因，不管是人還是蠅，都長不出眼睛來。

發育生物學的工作亦為未來醫學的發展提供了一個新方向。比如上述的這個眼睛發育基因，它不光是形成果蠅眼睛的必要條件，還是充分條件。我們倘若把這個基因放到果蠅翅膀上，就會在翅膀上長出眼睛來！若把它放到腿上，結果亦一樣。這揭示了以後製造器官的可能性！

發育生物學雖處於突飛猛進的時代，但仍有兩個重要問題有待解決：一是高等動物的發育過程與果蠅畢竟有差異，這裏有很多問題需要進一步探究。二是晚期發育，像器官形成的細節，至今就還很不清楚。上述眼睛的例子所提到的基因，雖然對果蠅來說是眼睛生長的充分條件，但對高等動物來說，卻只是必要條件而不是充分條件，我們至今仍不能實現製造器官的構想。這說明了，在高等動物裏能還有別的基因參與眼睛形成的啟動過程。

紐斯蘭—澳哈德 現任德國圖賓根 (Tübingen) 普朗克發育和遺傳研究所所長，她目前嘗試在一種叫「斑馬魚」的小魚上，重複她果蠅研究的成就。維希豪斯於1981年回美國普林斯頓大學分子生物系當助理教授(1987年升為正教授)，仍從事果蠅研究工作。路易斯自1939年起一直在加州理工學院從事果蠅研究，直至1988年才退休。

縱觀過去15年發育生物學的進展，有誰不希望人類能在若干年後製造器官以供醫療之需呢？

饒毅 三藩市加州大學生理系神經科學博士，在哈佛大學生物化學和分子生物學系做博士後，現任華盛頓大學解剖和神經生物系神經生物學助理教授。