

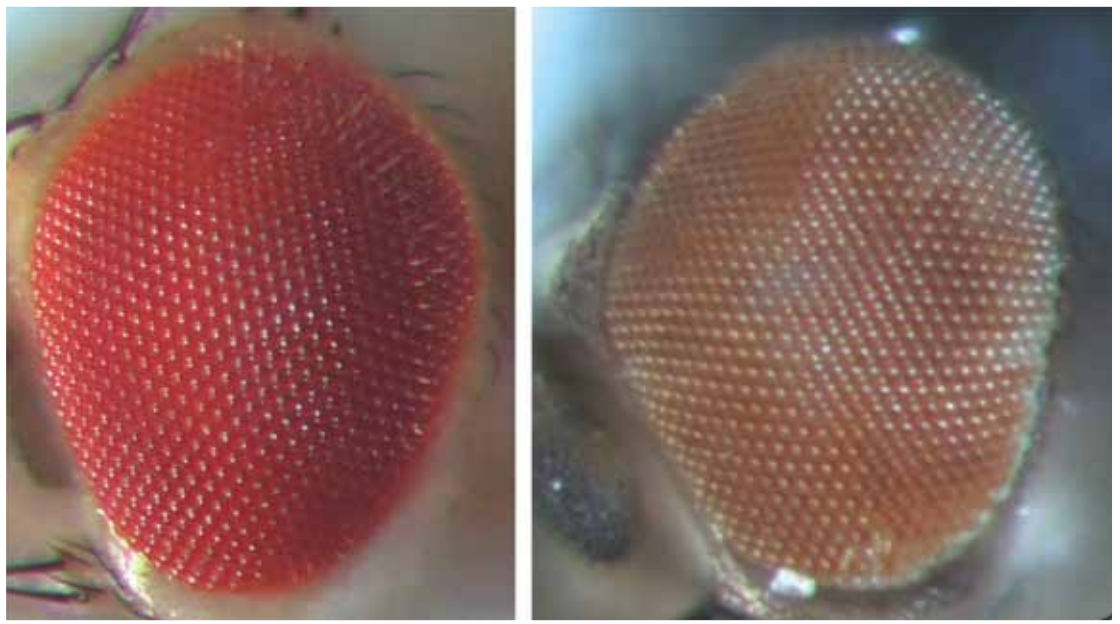
小小果蠅真奇妙

文・圖／吳君泰

果蠅是一群很可愛的小動物，你一定看過他們，只是沒多加注意罷了，因為他們的實際大小比紗窗的洞還要小。若家中桌上的水果忘了收，久了便會召喚果蠅從遠處飛來，在香到有酒甜味的水果上徘徊。只是他們太小，瑰紅的眼睛儘管漂亮，卻不是那麼明顯。前一陣子年過70的母親來實驗室找我，我帶她到顯微鏡前坐下來，將果蠅用二氧化碳迷昏後放在顯微鏡下。這是她這輩子第一次用顯微鏡，母親盯著鏡頭端詳了好一陣子，隨後露出稚氣的笑容，用客家話說：他們長得漂亮而且細緻。的確很少人在顯微鏡下看過果蠅後，能不被如此切割精細如寶石般堆砌而成的複眼所吸引，還繼續討厭牠們在水果上飛來飛去。

早在一世紀以前，生物學家摩根（Thomas Hunt Morgan, 1866-1945）就指定了果蠅為研究遺傳學的物種，但這和果蠅細緻的長相一點關係也沒有。傳說當時摩根的研究興趣主要是生態，如同25年前我剛是大一新生時，走進椰林大道旁動物系館看到的陳設一般（齊肖琪教授是當年教我們普動實驗課的老師），實驗室內大部分的空間都被各式各樣大型動植物標本所占據。當實驗室的研究生準備挑選適合進行遺傳學研究的材料時，有些小氣的摩根教授在乎的卻是用來研究遺傳的動物不能太大、太占空間，再來則是不能太貴。於是乎窗外飛進來的果蠅，就陰錯陽差地成為人類接下來一百年生物科技文明進步的推手。

雖然果蠅和人類乍看之下完全沒有相同的地方，但果蠅與其他的昆蟲如：蚊子、蚜蟲等都有很多妙用，是科學家探索人類生命奧秘的工具之一。其中的道理很簡單，現存的各物



（左）果蠅腹眼顏色鮮紅，包含750-800顆排列整齊的小眼。（右）特殊的果蠅突變株眼顏色呈現白色與淡紅色交錯，常用來研究染色質的構造如何調控基因表現。

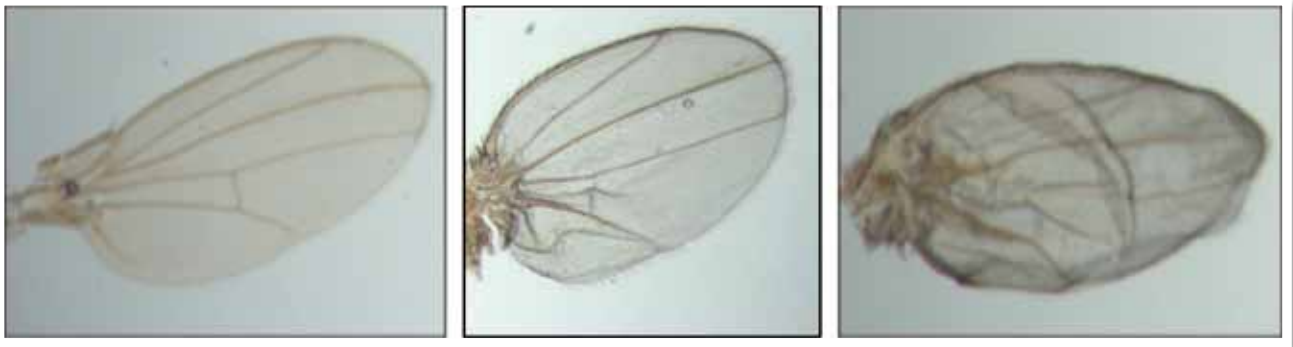
種在演化上擁有共同的起源，無論各物種之間在形態上有多大差異，動物的基本生存原則、繁殖原則以及代謝原則等，在不同物種間仍然存在高度的相似性，且彼此之間的差別也有脈絡可尋。儘管人類和果蠅外觀初看是那麼不同，但有些內臟的構造功能卻十分類似。舉消化器官做一個簡單的例子，小腸是人類吸收食物養分的器官，其中的上皮組織包括3種細胞：占大多數的吸收上皮細胞、占少數的分泌上皮細胞以及神經內分泌細胞；而果蠅也有小腸，小腸的上皮亦有3種細胞分別負責吸



研究人類智能不足的致病基因時，意外發現失去該智能不足致病基因後，果蠅觸角長成前腳的樣子（箭頭所示）。

收、分泌以及神經內分泌功能，這在其他種類的昆蟲、節肢動物也是如此。果蠅跟人類的小腸會如此相像並非巧合，在演化過程中，人類和果蠅很早就分開演化，如同兩個分家後各自獨立發展的脈絡。但是某些分家之前就已經發展完善，而且很好用的東西像是消化道，在分家之後人類和果蠅各自發展的脈絡都被完整保留，並且一代傳給一代，其中差別只在於人類的器官可能構造更複雜些。就小腸主要的吸收功能而論，果蠅好比是人類的小表弟，是秉持著一模一樣的設計理念而生產出的兩種產品。我們稱這種在演化過程中，分家後仍各自保留相同的好東西之原則為「演化的保留」。

「演化的保留」原則被廣泛運用在醫學研究上，大家很容易接受許多醫藥相關的研究有所謂的「白老鼠」。一來倫理上不可能以人類作為實驗對象，二來「白老鼠」便宜、繁殖快又不占空間，且單一實驗可以一次使用很多隻白老鼠來取得數據求其平衡值，於是乎「白老鼠」的使用在醫藥研究上越來越普遍，也有其必要性。我們慣常接受小白鼠實驗結論作為人對醫藥反應的重要參考，因為我們相信，人類和小白鼠演化上分家之後，這兩個分支都還保有許多哺乳類共有的「好東西」，這種利用人鼠之間演化保留的概念，可以進一步推廣應用到人蟲之間的演化保留，開發老鼠之外其他動物作為「白老鼠」的可行性。前面有提到人蟲之間小腸的演化保留，因此研究果蠅小腸所得到的結論和研究老鼠小腸一樣可以作為人類小腸醫藥反應的參考。除此之外，以果蠅作為「白老鼠」更便宜、繁殖更快、也更節省空間的運用，是非常好用的一種「白老鼠」，唯一的缺點是人蟲之間雖有演化保留，但比起人鼠之間要少很多，故並非所有的醫藥研究都能利用果蠅當「白老鼠」。如果我們買了一個複雜的智慧型手機，光是說明書可能就有十幾個章節上百頁的內容，需要花上一些時間才能找到我們要的資訊，然後要再花上另一段時間，才能完全了解智慧型手機產品的某一項功能。很多時候我們要的資訊其實很基本，例如SIM卡的功能，初期2G手機說明書就會有介紹，這時候我們不需要翻閱上百頁的產品規格功能說明書，參考只有十幾頁的簡明版操作說明，反而是比較聰明實際的做法。利用這個例子我想說明的是果蠅像是十幾頁簡明的操作說明，而小白鼠相當於完整的產品規格功能說明書。當我們要查詢人類生理的基本功能而且不需要太複雜的資訊時，善用果蠅動物模式可以節省研究所需的時間，以及摩根教授當初在意的研究經費



（左）正常果蠅翅膀呈橢圓形，翅脈有固定的排列方向。（中，右）果蠅失去人類致病基因的同源基因之後，翅膀出現不同型式的病態。

與空間。這種特別注重快速查詢基本功能的研究需求，弔詭地在人類疾病研究時經常出現。

我先列舉兩個生物醫學研究的現況，這有助於說明果蠅在人類疾病研究中弔詭的角色。首先，在人類全基因組裡有2萬多個基因，目前被研究到稍微清楚的基因數目，遠遠少於不清楚的基因數目。儘管科技日新月異，基因體蛋白體技術的進步讓我們可以藉由DNA微陣列（DNA microarray），次世代高通量定序（Next generation sequencing），以及全基因組關聯分析（Genome-wide association study；GWAS）發現越來越多和疾病相關的基因，但很多與疾病相關的基因功能卻尚不清楚。科技進步只加速發現越來越多的疾病和各式各樣基因之間的對應關係，但並沒有幫助我們了解基因與生理功能之間的關係。換個方式說明，疾病的分類和診斷是藉由臨床上研究病人症狀、治療的反應及康復的過程所得到的結果。有了新的科技，我們可以利用基因的變化來分類疾病，診斷也能更為精確。但是能快速且精確地診斷疾病只是個開始，真正要掌握疾病還需要了解基因功能，以及基因功能錯誤導致患者症狀的機制，有了基因功能層次的知識才有機會進一步發展標靶治療。第二，說了很多人也許不相信，果蠅雖然小而且原始，卻也有約一萬兩千個基因。而且根據統計60%的人類致病基因在果蠅基因體中有同源基因，人類幾乎大部分和癌症、代謝、老化相關的訊息傳遞路徑在果蠅中也存在著，也就是說60%的人類致病基因是符合文中前段說明的「演化保留」原則。如果某個疾病基因的功能完全未知，欲研究其基本功能而且不需要太複雜的資訊時，善用果蠅動物模式可以節省研究所需的時間以及研究經費與空間。這種特別注重快速查詢基本功能以掌握疾病基因功能的研究，可以果蠅作為動物模式來有效地簡化問題，發揮其小而美的優點。

為了進一步了解這些疾病基因的生理功能，我們在醫學院嘗試建立人類疾病的果蠅動物模式，以果蠅遺傳學平台，研究人類致病基因之生理功能，增加對該疾病分子機轉的了解。利用果蠅豐富的遺傳學資料設計出具系統性、且方便快捷找到疾病基因功能的平台。首先針對會影響人類健康的細胞生理功能設計100株果蠅突變株做為功能路徑搜尋組，利用遺傳學基因交互作用的原理，將欲研究的疾病基因之突變株與路徑搜尋組裡頭的突變株雜交成100株雙突變株，隨後比較100株雙突變株和原先單突株的性狀差異，找到加上疾病基因突變後雙突變株的性狀與原突變株有明顯差異者，確立疾病基因和路徑搜尋組裡找到的突變基因，兩者間有功能上的交互作用。由於搜尋組中的每一個突變株各代表一個特定的細胞生理功能，藉此確立疾病基因和該細胞生理功能有密切的關係，最有可能為疾病基因調控了細胞執行該生理功能。目前突變株已經累積到190株以上，仍持續增加中。累積的突變株涵蓋了33種不

同的訊息傳遞路徑。利用此初版的搜尋工具組，對臺灣的周邊神經病變基因`transthyretin`，性聯遺傳智能不足基因`Cul4B`其正常生理功能，以及HBV病毒蛋白HBx的干擾細胞正常生理功能進行研究。

雖然說並非所有的疾病研究都能利用果蠅當「白老鼠」，不過想一想，果蠅有聰明的、有呆呆的、有兇悍的、有溫馴的、有好動的、有同性戀的、有長壽的、有肥胖的、有心律不整的、有肌肉發達的、有不孕的、有毒品成癮的、還有嗜酒如命的……，這麼多有趣的果蠅品種可以作為「白老鼠」，因此在研究上我們還有很大的發揮空間。📖（本專題策畫／分子與細胞生物學研究所周子賓所長&動物學所陳俊宏教授&農藝系盧虎生教授）

參考文獻：

- [1] 腫瘤果蠅動物模式
Elucidation of a universal size-control mechanism in *Drosophila* and mammals. *Cell*. 2007 Sep 21;130(6):1120-33.
- [2] 心臟衰竭果蠅動物模式
A global in vivo *Drosophila* RNAi screen identifies NOT3 as a conserved regulator of heart function. *Cell*. 2010 Apr 2;141(1):142-53.
- [3] 視網膜退化果蠅動物模式
Mutation of a TADR protein leads to rhodopsin and Gq-dependent retinal degeneration in *Drosophila*. *J Neurosci*. 2008 Dec 10;28(50):13478-87.
- [4] 老化相關訊息果蠅動物模式
Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. *Science*. 5 March 2010: Vol. 327, no. 5970, pp.1223-1228
- [5] 藥物成癮果蠅動物模式
Moody encodes two GPCRs that regulate cocaine behaviors and blood-brain barrier permeability in *Drosophila*. *Cell*. 2005 Oct 7;123(1):145-56.
- [6] 巴金氏症果蠅動物模式
A *Drosophila* model of Parkinson's disease. *Nature*. 2000 Mar 23;404(6776):394-8.



吳君泰小檔案

在簡正鼎教授指導下於2006年自本校分子醫學所博士畢業，之後在中研院分生所簡正鼎教授實驗室擔任博士後研究員。2007年進入臺灣大學醫學院附設醫院醫學研究部從事研究工作。2009年於臺灣大學醫學院分子醫學所擔任助理教授職至今。在吳君泰博士實驗室裡，目前進行兩個主要研究，一是染色質上組蛋白亞型置換對神經系統基因表達的影響。另一個是利用果蠅遺傳學研究人類致病基因功能。