

果蠅在遺傳學上的貢獻

■ 張家禎、張慧羽

果蠅是應用廣泛的研究材料，在遺傳學上，幫我們釐清了許多疑惑。從 1900 年摩根開始使用，到 2000 年解開基因體序列，許多遺傳學家利用果蠅發展出新技術，解決新問題，果蠅在遺傳學上的貢獻不容忽視。

在日常生活中，到處可以看到果蠅，在廚房、果菜市场等有食物的地方就更不用說了。一般而言，我們把果蠅列入「惱人的」昆蟲行列，同樣被納入的還有蚊子、蟑螂、螞蟻等。我們輕則用手揮一揮把牠們趕走；重則拿出蒼蠅拍伺候或用殺蟲劑把牠們趕盡殺絕。但是，在許多生物學家的眼裡，果蠅可是偉大的貢獻者，他們利用果蠅做為實驗研究的材料，探討遺傳學中有趣的問題，挖掘生命的奧妙。

什麼是果蠅

一般俗稱的果蠅是昆蟲綱果蠅屬的一些種類，在這個屬中有上千個種，不同種的分布範圍和外表不盡相同，其中以分布在世界各地的黃果蠅是最廣泛使用的研究對象。黃果蠅的一生可以分為卵、幼蟲、蛹和成蟲 4 個階段，卵的胚胎發育期大約 1 天，幼蟲期是 4 到 5 天，蛹期同樣大約 4 到 5 天，羽化後大約 8 小時就可能交配，1 到 2 天後就可能開始產卵，成蟲的壽命可以有 1 個月以上。值得注意的是，這些發育的時間長短和環境因素尤其是氣溫，有很大的關係。

在許多生物學家的眼裡，果蠅是偉大的貢獻者，他們利用果蠅做為實驗研究的材料，探討遺傳學中有趣的問題，挖掘生命的奧妙。



黃果蠅，左邊是雌蟲，右邊是雄蟲。一般而言，雌蟲的體型會稍大於雄蟲。（圖片來源：<http://flymove.uni-muenster.de/Genetics/Flies/MaleFemale/MaleFemalePict/Wildtype.jpg>）

果蠅不會傳播哺乳類的疾病，也不會造成農作物上的危害或經濟上的損失，因此是相當安全無害的研究材料。

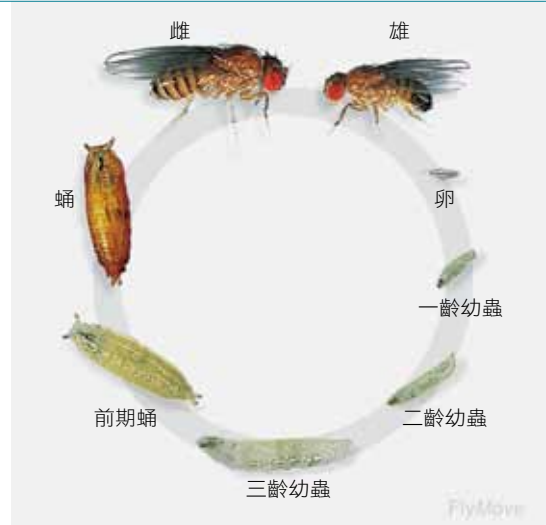
在實驗室中培養果蠅時，可以依照實驗的目的，控制牠們生長的溫度、溼度、光照等因素。一般而言，攝氏 25 度、60% 的相對溼度加上 12 小時光照，12 小時黑暗的光周期是黃果蠅最佳的生長環境。在這條件下，可以得到最高的產量和最短的世代時間，從卵到成蟲只需要 9 到 10 天。

光周期一般以 24 個小時為一個單位，也就是一天 24 小時中，有一部分時間提供光照，另一部分是黑暗的時間。光照的時刻會影響羽化的時間點和求偶、交尾的行為。光周期不但在果蠅的培養上相當重要，對一些實驗（例如行為、生理等）的進行更有很大的影響。

果蠅是好材料

一個好的研究材料，除了方便取得之外，還要容易培養。果蠅的培養成本不高，只要有環境穩定的生長箱和足夠的食物，在培養上大多不成問題。此外，牠們的生活史短，換句話說，很快就可以有足夠的材料來進行實驗。果蠅的高繁殖力也能夠讓我們有較大的樣本數來分析，使推論有更高的可信度。

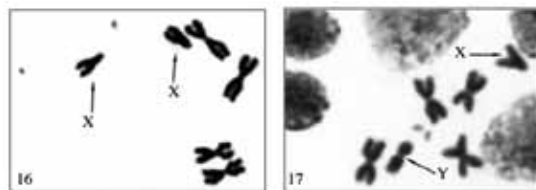
到目前為止，研究發現果蠅不會傳播哺乳類的疾病，也不會造成農作物上的危害或經濟上的損失，因此果蠅是相當安全無害的研究材料。此外，在遺傳研究上，果蠅只有 4 對染色體，遺傳操作或染色體的觀察都不會太複雜。



黃果蠅的生活史，分為卵、幼蟲、蛹和成蟲 4 個階段。卵的胚胎發育期約 1 天，幼蟲期是 4 到 5 天，蛹期大約 4 到 5 天，成蟲的壽命可以有 1 個月以上。（圖片來源：http://flymove.uni-muenster.de/Genetics/Flies/LifeCycle/LifeCyclePict/life_cycle.jpg）



黃果蠅有 4 對染色體，除了一號是性染色體外，二、三、四號染色體是體染色體，四號染色體呈點狀。左圖是雌性，右圖是雄性。（圖片來源：<http://flybase.org/reports/FBsp00000253.html>）



細胞分裂中期的黃果蠅染色體，本階段是染色體濃縮後，染色體複製。左圖是雌性，右圖是雄性。（圖片來源：<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1673852707600216#> Research on the Karyotype and Evolution of *Drosophila melanogaster* Species Group.）

以果蠅當材料的先鋒們

1904年，在美國哥倫比亞大學的摩根（Thomas Hunt Morgan）首先以果蠅做為研究材料，同時開啟了現代遺傳學的時代。在他之前，基因是一個比較理論且抽象的概念，然而因為他的努力，提供了第一個證據，展現出基因是真實且具體地座落在染色體中的物質，而且科學家能夠操作基因來進行實驗，讓遺傳學的研究跨進了一大步。

1910年，摩根在《科學》（*Science*）雜誌上發表了〈果蠅的性聯遺傳〉。自然界正常的黃果蠅有紅色複眼，但是摩根在實驗室發現白色複眼的果蠅，他就著手進行白色複眼性狀的遺傳研究。他讓白眼雄蟲和正常的紅眼雌蟲交配，產下第1子代，都是紅眼。再把這些紅眼雌蟲配上紅眼雄蟲，產下的第2子代中，雄蟲是一半紅眼和一半白眼，雌蟲則全部是紅眼。因此，摩根推測白眼性狀和X染色體有關，他也很清楚地指出這個控制果蠅複眼顏色的基因位在X染色體上。這在當時是一件相當讓人興奮的事。

不久之後，位在X染色體上突變基因的研究也隨即展開。一位當時還是19歲的大學生斯特體范特（Alfred H. Sturtevant），做出了第一份基因定位圖譜。1933年，摩根獲頒諾貝爾生理學或醫學獎。此外，為了紀念摩根的貢獻，染色體上的距離單位定為厘摩（centimorgan, cM）。

1927年，繆勒（Hermann J. Muller）把基因視為個別的分子的想法，也對遺傳學有很大的影響。他發現X光可誘發突變，以人工突變的實驗方式給予發育生物學和遺傳學一股很大的動力。1946年，

他獲得諾貝爾生理學或醫學獎。這些科學家以果蠅當作研究材料，遺傳學也因此進入另外一個時代。

基因轉殖果蠅

在遺傳上的研究，某個基因的功能或表現常常是關注的重點。如果可以有效地把感興趣的基因放到特定的多細胞生物內，就可以做進一步的研究。最初研究者僅能靠寄主DNA具有相似性高的序列，把基因轉殖進去。但如果感興趣的基因在果蠅中沒有相似度很高的序列，想要把它轉殖進去就難上加難了。

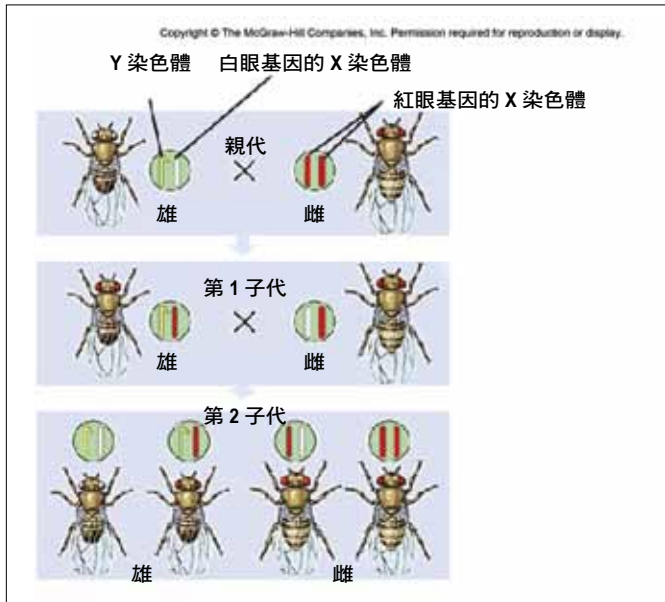
要解決這個問題，得靠跳躍子的插入（transposition）。跳躍子是一段DNA，它可以在基因體中靠跳躍酶從原本的位置「跳」到其他位置上，因此跳躍子可以有效地轉移特定的DNA序列。利用特定的



摩根首先以果蠅做為研究材料，同時開啟了現代遺傳學的時代。（圖片來源：http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1933/morgan-article.html）



左圖是突變的白眼果蠅，右圖是野生型的紅眼果蠅。（圖片來源：<http://www.sciencephoto.com/media/369573/view>）



摩根的果蠅的性聯遺傳研究實驗流程圖。(圖片來源：http://www.oskole.sk/userfiles/image/Zofia/apr%C3%AD%20-%202012/biol%C3%B3gia/Dedicnost_viazana_na_pohlav%C3%ADe_april_html_31d5b1dd.png)

跳躍子載體攜帶某 DNA 片段，這個載體可以把我們感興趣的序列插入寄主基因體的特定位置中，這個過程完全不需要寄主基因體中有高度相似的序列。

1982 年，魯賓 (Gerald M. Rubin) 和斯普拉德林 (Allan C. Spradling) 在《科學》雜誌上發表了〈以跳躍子當載體進行果蠅的基因轉殖〉。他們成功地以果蠅為研究材料，首次把這項技術發展到可以預測，可以控制，並且轉殖後的個體仍有生殖能力的程度。他們利用果蠅的 P 跳躍子做為載體來進行實驗。

把帶有我們感興趣的 DNA 序列的跳躍子利用微注射方式送到果蠅的胚胎末端，經由發育會進入生殖細胞。被轉殖的胚胎發育成成蟲後，產生的配子可能就帶有這

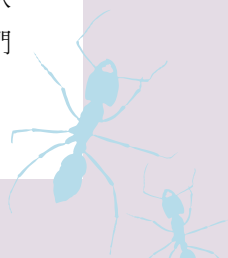


斯特體范特位於克爾克霍夫實驗室的果蠅室 (圖片來源：http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1933/morgan-article.html)



繆勒把基因視為個別的分單位的想法，對遺傳學有很大的影響。(圖片來源：http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1946/muller.html)

段 DNA 序列，後代就會表現出這個性狀，我們稱這隻後代為基因轉殖果蠅。更重要的是，基因轉殖果蠅可以繼續把這個性狀遺傳給後代子孫。這項技術的突破讓我們



有能力操作基因，能夠把感興趣的基因放入果蠅體中，並且可以建立帶有這基因的品系，讓我們在遺傳研究上更加便利。

果蠅基因體解碼

從摩根開啟了果蠅研究的大門後，果蠅漸漸成為一個常被當成研究材料的物種。除了有許多前人的研究外，十幾年來也有很龐大的果蠅研究團隊，果蠅儼然是一個相當有影響力的研究工具。因此，與果蠅相關的研究也進步得相當快。有一群在柏克萊和歐洲參與果蠅基因體計畫的研究者開始著手解開黃果蠅的 DNA 序列，而且完成了 29 Mb。陸續又有其他的研究者加入這個行列，並在 2000 年 3 月在《科學》雜誌上發表了果蠅的基因體序列。在果蠅的研究上，這是一個振奮人心的里程碑。

果蠅的基因體大約有 180 Mb，有三分之一是由許多短序列不斷重複組成的異染色質，另外約 120 Mb 的真染色質包含了兩條巨大的體染色體和一條性染色體，還有一個大約只有 1 Mb 真染色質的點狀染色體。大約 120 Mb 的果蠅基因體已經被定序，這基因體估計大約有 13,600 個基因會做出蛋白質。基因序列儲存了許多訊息，由 DNA 序列可以推測它可能產生的蛋白質、功能和演化上的歷史。這一項突破不僅對遺傳學研究有很大的幫助，在發育生物學和演化學上都是一大助力。

用果蠅研究人類疾病

因為果蠅基因體研究所奠下的基礎，發現有些人類的基因可以在果蠅的基因體上找到同源基因，其中包含和人類疾病有



魯賓 (圖片來源：<http://academic-tree.org/flytree/peopleinfo.php?pid=4323>)



斯普拉德林 (圖片來源：http://www.gruberprizes.org/images/Press/Photo_Spradling.jpg)

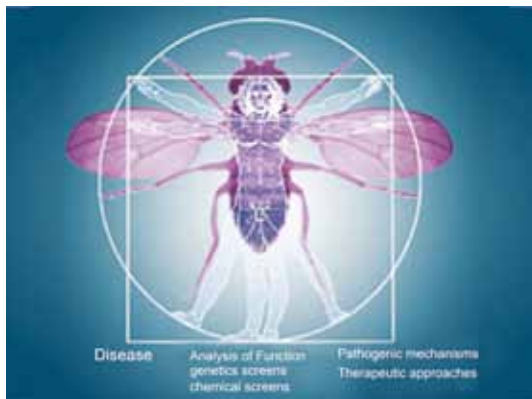


2000 年 3 月《科學》雜誌封面。

關的基因。超過 60% 的人類疾病基因和果蠅有同源基因，尤其是和癌症、神經相關疾病、代謝問題等有關的基因被發現的特別多。例如人類的前腦發育畸形症就是 *shh*



《科學》雜誌上發表果蠅序列的標題和作者群。



以果蠅為人類疾病研究的模型研討會，在 2007 年《自然》雜誌上的會議報告中所放的圖。（圖片來源：Juan Botas, 2007, Nature Genetics Meeting Report）

（*Sonic hedgehog*）基因發生突變所導致的，而果蠅的（*Hh*）*Hedgehog* 基因和 *shh* 基因就是同源基因。此外，發生人類 *ATXN3* 基因突變會導致漸進性神經退化性疾病，如果這個突變基因表現在果蠅身上，就會出現類似神經壞死的現象。

2006 年，在西班牙的巴塞羅那舉辦了一場研討會，主題就是「以果蠅為人類疾病研究的模型」。果蠅體型嬌小卻在遺傳學研究中扮演舉足輕重的角色，就像打地基一樣，讓人類疾病的相關基礎研究得以在果蠅上進行。2007 年在《自然》（*Nature*）雜誌上針對這場研討會的會議報告，也寫著：「果蠅將成為研究人類疾病的重要模型。」

許多研究者利用果蠅為實驗材料，探討有興趣的科學問題，或發展出新技術。果蠅用在遺傳學研究中至今已經超過一百年，牠的貢獻更是不容小覷。果蠅的基因體解碼後的這十幾年，更為研究工作增添了很大的便利性。在果蠅身上還有許多未知的訊息等著我們去探索，也感謝先前研究者的貢獻，讓剛加入果蠅研究行列的新研究者可以走在他們鋪好的路上，繼續向前。

張家禎、張慧羽

臺灣大學昆蟲學系

★ 深度閱讀資料

FlyBase <http://flybase.org>

FlyMove <http://flymove.uni-muenster.de>