

## 從果蠅看生長調控機制的奧祕

文·圖／顧世紅

### 摘要

動物生長發育與器官大小的調控機制自古以來讓生物學家們為之著迷，科學家們近年來利用果蠅所進行的研究顯示，除了腦部會釋放一系列激素，調控各組織器官的生長外，生長中的器官，也會釋放訊息分子，告知腦部，何時停止生長，這種探討器官與器官間如何通過訊息傳遞相互影響其器官大小的結果為生長控制機制的研究提供了新見解。

關鍵詞：生長與發育、激素、生長因子、訊息傳遞、生理機制

## 前言

爲什麼你的手臂及大腿左右是一樣長的？而你的心臟爲什麼恰好合適胸腔的大小？動物生長發育與器官大小的調控機制自古以來讓生物學家們爲之著迷。科學家們早已知道，是器官與器官之間的訊息傳遞控制著生物個體的生長發育，但其內在機制仍不清楚。2015年11月美國科學期刊(Science)及2015年12月當代生物學期刊(Current Biology)上發表了西班牙及法國學者利用分子生物學模式生物——果蠅進行的一些富有想像力的實驗，發現原來生長中的器官，會通過釋放訊息分子，告知腦部，何時停止生長，從而爲生長控制機制的研究提供了新見解。

## 昆蟲是研究組織細胞生長調控機制的絕佳材料

幼蟲是昆蟲取食與生長的機器，果蠅在近72小時的幼蟲期體重增加近200百倍（圖1及2），家蠶在二十多天的幼蟲期體重增加一萬多倍。完全變態類昆蟲之幼蟲期的組織器官的細胞生長按照其是否進行細胞分裂可區分爲兩大類，其一爲將來預定形成成蟲器官的組織，如翅芽、生殖腺及腦神經細胞等，此類組織細胞在幼蟲期不斷地進行細胞分裂，其細胞之生長表現在細胞數目的不斷增加；另一類組織細胞爲幼蟲期特有的組織，在幼蟲期該類組織細胞不斷地進行核內的DNA複製，但細胞體本身並不會進行分裂，因此，該類組織細胞之生長表現爲細胞體積的不斷增大而不是細胞數目的增加，絹絲腺、中腸、前胸腺及馬氏管等都屬於此一類組織，到了成蟲期這些器官都會退化消失。而幼蟲期體重的增加主要由於幼蟲期特有組織之細胞的增大及成蟲芽組織之細胞的增多所致。

有關細胞生長、分裂及增生之機制的探討近年來十分熱門，細胞是如何得知何時該生長及分裂？何時該停止生長？何時該死亡？對生物體來說至關重大，因爲失去控制的分裂將導致組織之異常增生而誘發癌症，而人類也只有在充分理解細胞生長之機制的基礎上，才能瞭解癌症發生的細胞生物學。

## 營養與細胞生長

幼蟲在攝取食物後，各組織器官快速地生長。營養物質與細胞生長的相關性如何？營養物質被消化分解後進入血淋巴中，各不同的組織細胞是否直接感應到營養物質的存在而開啓活化細胞生長的機制？還是體內另有一感應中心，感應到營養物質後，釋放某些生長激素(或稱生長因子)，在生長因子的刺激下，各不同的組織細胞再開啓活化細胞生長的機制？如果存在這樣的感應中心，它的確切位置在哪裡？它又是如何感應偵測營養物質的？這些問題一直是尚未充分被瞭解的課題。一般認爲，體內各種不同組織細胞既會直接感應所分解的營養物質，活化促進生長的訊號通路，促進生長，同時，昆蟲體內也確實存在有感應中心，通過感應中心促進細胞生長。

## 果蠅的翅芽

每當我們看到正準備展翅高飛的蝴蝶時（圖3），有沒有想過，昆蟲的幼蟲期

其翅膀在哪裡?原來，在幼蟲期時，翅膀是以翅芽的狀態存在於幼蟲的胸腔內，又可稱為成蟲芽，但不完全變態類昆蟲，胸腔內就沒有翅芽，其若蟲與成蟲之翅膀僅有大小的差異（圖 4、5）。果蠅成蟲芽為細胞生物學及發育生物學家們研究細胞生長、分裂及分化的絕佳材料。早在 40 多年前，科學家就已發現，果蠅的成蟲芽極具再生能力，如果在幼蟲期，切除部分的成蟲芽，會發現幼蟲期發育會變慢，但成蟲的翅膀大小與未切除的另一側翅膀一模一樣。那麼受傷後的成蟲芽，是如何推遲幼蟲的發育，以等待其本身的「療傷止痛」呢？原來成蟲芽受傷後，除了活化其本身的再生外，還分泌另一種激素，告知大腦，減緩變態發育的過程，等待其生長量與另一未受傷成蟲芽一樣大時，再羽化為成蟲，不然左右側翅膀大小不一，成蟲就不能飛行了，但其激素的真面目幾十年來一直是個謎。

### 胰島素與生長因子

高等動物體內存在有許多的生長激素和生長因子，體內組織器官之生長受生長激素所控制，在下視丘的作用下，腦下垂體會分泌生長激素，生長激素分泌後可刺激體內組織之生長：缺乏生長激素的小孩會變成侏儒症(dwarf)；過多的生長激素分泌會導致巨人症(giant)。儘管生長激素在高等動物中早有報導，但在昆蟲這樣的低等動物中是否存在類似的激素，一直是個謎。1980 年代，日本學者在分離家蠶促前胸腺激素時，發現家蠶腦中另有一種稱為家蠶素的神經激素，此激素之氨基酸排列順序與高等動物體內的胰島素部分相似。

2001 年科學家發現在果蠅中，總共有 7 種與胰島素(insulin)極為相似的基因，又可稱為果蠅類胰島素。七種果蠅類胰島素中，1,2,3 及 5 四種主要是由腦部的 14 個稱為胰島素製造細胞之特定細胞群所生產，這些細胞群直接與果蠅心臟相連結，且將所分泌的胰島素釋放至血中。研究顯示，腦部胰島素之分泌受食物所調控，絕食幼蟲的胰島素聚集於神經細胞內而不會分泌，攝取食物後，會促進腦內胰島素的釋放，進而促使組織細胞的生長及代謝。

### 果蠅類胰島素 8 參與成蟲芽組織的協調發育

到了 2012 年，法國及西班牙的科學家在 Science 上發表兩篇論文，闡明了原來成蟲芽所分泌的是一種類胰島素激素，稱為果蠅類胰島素 8，與前面所提的七種果蠅類胰島素屬於同一家族，但功能卻相反，即抑制組織之生長。類胰島素 8 釋放後告知腦，使其他組織發育變慢，以確保器官比例之協調，而科學家們最新的成果顯示，類胰島素 8 作用於腦內特定神經細胞後，通過活化稱為鬆弛素(relaxin) 的受體，從而調控了另一種與昆蟲蛻皮相關的蛻皮激素之分泌來達成其協調作用，相關結果分別發表在 2015 年 11 月的美國科學期刊及 2015 年 12 月當代生物學期刊上。



圖 1. 幼蟲期之果蠅



圖 2. 成蟲期之果蠅



圖 3. 正準備展翅高飛的蝴蝶



圖 4. 若蟲期的蝗蟲

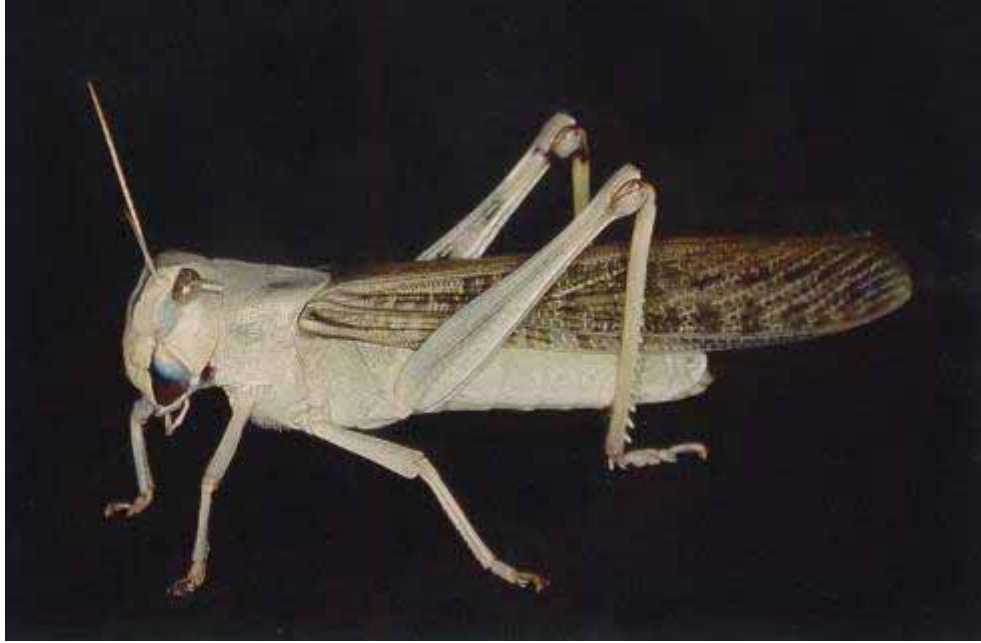


圖 5. 成蟲期的蝗蟲