

知識天地

對稱中的不對稱——胚胎發育的不對稱控制

蘇怡璇助研究員(細胞與個體生物學研究所)

摘要

自然界充滿了對稱與不對稱之美，兩側對稱的動物如人類，雖然外表是左右鏡像對稱，但我們的內部器官卻左右不對稱。這樣的器官配置，是源自於胚胎發育的早期左右有著不同的調控機制。發育生物學家長久以來對於胚胎的左右不對稱發育充滿了好奇，近二十年來的研究已漸漸的解開了調控左右不對稱發育的分子機制。本文將對早期胚胎的左右不對稱發育機制以及最近在海膽胚胎兩側發育調控的新發現做一介紹。

對稱與不對稱

在自然界的動物中，除了海綿和腔腸動物之外，大多數的動物都屬於兩側對稱動物。兩側對稱的動物外表雖為左右對稱，但其內部器官自發育早期就會在體內左右兩側不對稱的發育，最後導致外部對稱而內部不對稱的身體體制。例如我們的心臟朝左邊，肝臟在右邊。這個調控左右不對稱的發育機制，很忠實的在胚胎成長過程中執行，以確保身體器官在正確的位置上發揮功能。在極少數的例子裡，器官會發生左右錯置(內臟轉位症)，有部份患有內臟轉位症的人同時也有纖毛運動障礙的遺傳疾病。纖毛是細胞表面延伸的細毛，纖毛運動障礙和左右不對稱發育，一直到近年來的研究，才得以窺探其可能的因果關係。

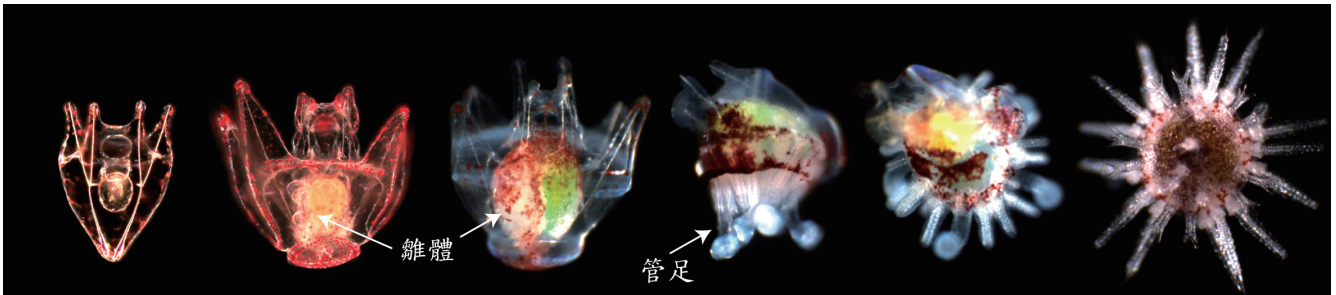
脊椎動物胚胎的左右不對稱發育機制

動物的發育自精卵結合後，經過一連串的細胞分裂與移動，形成兩側對稱的胚胎。在脊椎動物的胚胎研究中，發育生物學家發現早在形態上能夠區分左右構造的不同之前，基因表現就已經有了左右不對稱的現象。其中最為人所周知的，就是nodal訊息分子。在所有研究的脊椎動物早期胚胎中，nodal基因都在左側啟動，其訊息傳遞接著開啟了一連串在左邊表現的基因，導致身體左右側的不同命運。另一個與調控左右不對稱相關的因子是BMP訊息分子，在數種脊椎動物中，BMP的訊息傳遞都在右側活化。然而最令人感到好奇的是最初打破左右對稱的機制究竟為何？從二十世紀末至今一連串在老鼠胚胎的實驗，證實了在早期鼠胚一個長滿纖毛的構造(稱為node)，因其纖毛的擺動造成往左的水流，打破了早期的對稱性，也造成了nodal在左側的表現。這些實驗結果首次對人類的內臟轉位症與纖毛運動障礙的相關性做出可能的解釋。然而，其他脊椎動物似乎會利用不同的機制來打破早期的對稱性。例如在雞胚、蛙胚、以及斑馬魚胚胎的研究中都發現了早期離子通道活性的不均勻，對其左右不對稱的建立很重要。因此，雖然不同的脊椎動物胚胎可能利用不同的機制來破除早期發育的對稱性，其共同的結果均會導致nodal在左邊表現，並且脊椎動物中的nodal與BMP分別控制左右兩邊的發育也似乎是個普遍的現象。

海膽—實驗室與教室的好夥伴

海膽屬於棘皮動物，是生活在海洋中的無脊椎動物。海膽被用來做為發育生物學的研究材料已有超過百年的歷史，其大量的精卵、簡易的體外受精、透明且同步發育的胚胎、卵裂及發育的方式(與脊椎動物同為後口動物，第一個產生的胚口會形成肛門)，都讓它成為研究以及課堂上觀察胚胎發育極佳的動物模式。近年來因為顯微注射技術的發展以及基因體序列的解析，海膽胚胎亦是現代研究發育基因調控網路重要的模式之一。現生的棘皮動物除了海膽外，還包括海星、海參、陽燧足以及海百合，它們最明顯的共同特徵是輻射對稱的身體構造，而且絕大部份是五幅對稱。雖然棘皮動物的成體是五幅對稱，它們卻毋庸置疑的屬於兩側對稱動物，因為在大部份棘皮動物的發育過程中，它們會先發育成兩側對稱的浮游性幼生，之後才會發展出五幅對稱的成體。在兩側對稱轉換成五幅對稱的過程中，五幅對稱的雛體只在幼生的左邊形成，之後幼生的組織逐漸退化，變態成五幅對稱的幼體(圖一)。

對於海膽左右不對稱的研究，直至數年前才有較大的突破。法國的研究人員發現海膽的nodal基因也有左右不對稱的表現，然而與脊椎動物相反，海膽的nodal在胚胎的右邊開啟，在胚胎發育過程中，nodal會抑制雛體在右邊的生成。因此，海膽雖然為無脊椎動物，卻也利用nodal來調控左右不對稱的發育，只是在海膽胚胎中，nodal在右邊的表現是抑制雛體生成。至於在海膽胚胎的左側是否有促進雛體發育的因子，其與nodal訊息分子的關係為何，

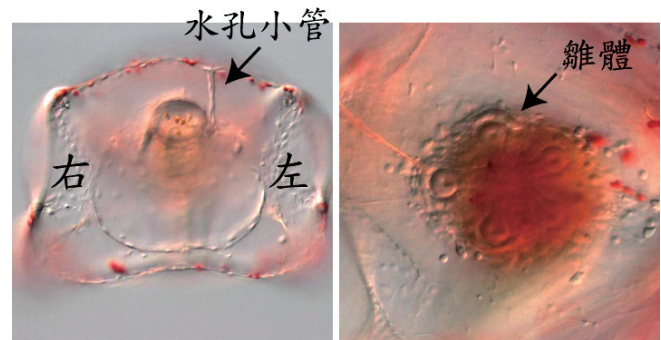


圖一 海膽發育的過程。由左至右為發育的先後順序，兩側對稱的浮游性幼生在海中攝食微細藻類，幼生身體左側會長出五幅對稱的雛體，雛體仰賴幼生攝取的營養逐漸長大，在變態的過程中雛體伸出管足，幼生的組織退化，最終形成五幅對稱的幼體。

nodal又是如何抑制雛體生成，這些問題則是接續待解的謎團。

BMP與Nodal分別調控海膽的左右發育

雛體在海膽幼生的左側發育是一個漸進的過程。最早可以觀察到左右不對稱的形態，是在幼生的左側有一條由腸道前端左邊的體腔囊所延伸的水孔小管，右邊的體腔囊則無此小管(圖二)。本實驗室的研究在海膽幼生左邊的體腔囊以及其後形成的水孔小管偵測到BMP的活性。若是抑制BMP的活性，則水孔小管無法生成，並影響之後雛體左右不對稱的發育。我們更進一步探討左側的BMP與右側的nodal之間的關係。實驗結果發現右側的nodal訊息會抑制BMP在右側的訊息傳遞，使得BMP的



圖二 海膽的左右不對稱發育。左圖為從口部觀察的海膽幼生，幼生的左邊在讀者的右方，水孔小管的形成是左右不對稱第一個出現的形態特徵。右圖為從左側觀察的海膽幼生，雛體的五幅對稱體制清晰可見。

活性被局限在胚胎的左邊。若是抑制nodal訊息，則BMP的活性在左右兩側都可以被偵測到，幼生也因此會長出兩條水孔小管，更進一步會在左右兩側都產生雛體。另外，在右邊接收到nodal訊息的細胞會死亡，因此無法形成雛體。BMP和nodal這兩個訊息分子，在胚胎的左右兩側相互調節，BMP在左側扮演正向的促進角色，nodal在右側扮演負向的抑制角色，以建立海膽的左右體軸，使得五幅對稱的雛體得以在左邊形成。

左右不對稱調控機制的演化

海膽與脊椎動物雖然外型迥異，卻運用相同的分子機制來建立它們的左右體軸，因此海膽和脊椎動物的共同祖先，可能就已經使用nodal與BMP這兩個訊息分子來調控左右不對稱的發育。另外，國外學者近幾年在螺類的研究，發現在右旋貝發育的過程中，nodal表現在胚胎的右側，左旋貝的nodal則在胚胎左側開啟；此外，螺類的BMP也與貝殼螺旋形成相關。但這兩個訊息分子在螺類是否與其在後口動物一樣能相互調節則需要進一步的研究。

雖然海膽與脊椎動物運用相仿的分子機制建立左右體軸，在海膽胚胎中BMP在左側nodal在右側，與脊椎動物的nodal在左BMP在右剛好相反。這個左右調控機制相反的現象，令人聯想到動物演化上背腹體軸顛倒的理論。這個想法最早由法國自然學家E. Geoffroy Saint-Hilaire在1822年所提出，他在解剖龍蝦後認為節肢動物的腹部構造與脊椎動物的背部構造相似，近二十年來的胚胎分子生物學研究也證實調控背腹體軸的訊息分子在脊索動物與非脊索動物是顛倒的。由於動物左右體軸的方向是根據背腹體軸而決定，如果背腹體軸顛倒，左右體軸自然也隨之反向，因此海膽的左右調控機制與脊椎動物相反也支持了脊索動物演化上背腹體軸顛倒的理論。

待解謎題

科學研究的成果，通常是帶來更多更深入的問題。本實驗室的研究成果接下來衍生出許多重要且有趣的問題，例如：海膽胚胎初始打破左右對稱的機制為何？另外，在左側形成的海膽雛體是如何發育成五幅對稱的體軸？這樣獨特的體軸轉換是如何發生，又是如何演化出來的呢？現今的發育與演化生物學研究，正走到了一個令人興奮的時刻，地球上形形色色的動物形態，皆是經由胚胎發育的過程造就而成，科學家現今已能利用發育生物學的技術與比較基因體學所提供的龐大資訊，來研究探討演化上重要的問題。