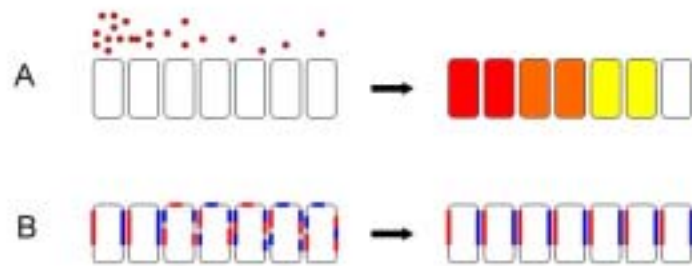


知識天地

平面組織如何建立方向性

林曉翔（分生所助理）、簡正鼎（分生所研究員）

在生物體中許多平面的組織，例如皮膚，上面毛髮會依照特定的方向生長。這種有方向性的平面組織還包括動物的鱗片、昆蟲的翅膀和眼睛、甚至內耳的毛細胞等等。如何建立擁有方向性的組織，是發育生物學研究的主題之一。

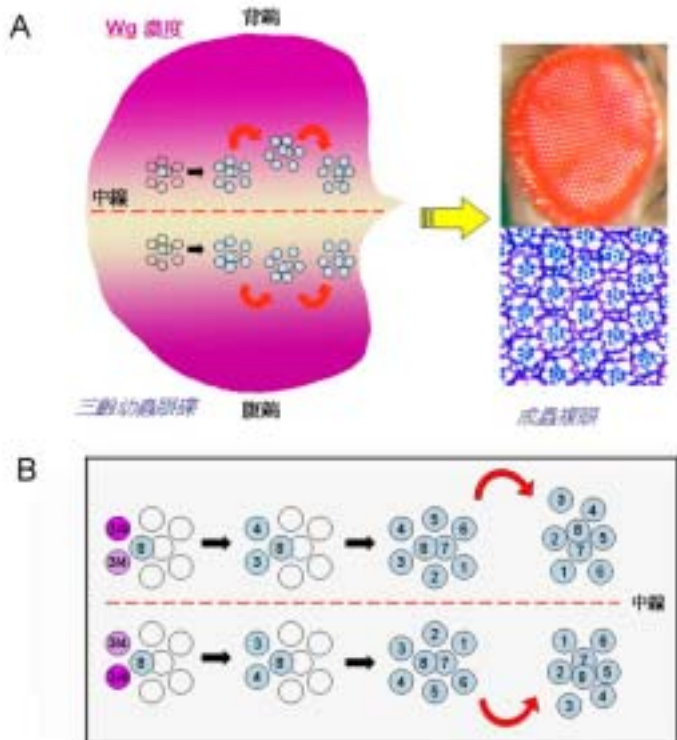


圖一：在平面組織形成方向性時，細胞常用的訊息傳遞
(A) Paracrine signal (B) Juxtacrine signal

平面的組織如何產生方向性呢？組織中的每個細胞都必須依照外界的訊號，來調整自己發育的方向。例如果蠅翅膀上每個細胞都會長出一根毛，指向遠端，細胞一定要先知道遠端的方向，才能進一步調整毛朝向遠端生長。

在平面組織發育的過程中，細胞通常透過兩類訊息得知外界的方向。第一類訊息稱為 Paracrine signal：平面組織中特定細胞會分泌傳訊分子，這些分子經由擴散在平面上形成一個濃度梯度，藉由偵測不同濃度的差別，細胞可以知道整個組織的方向（圖一 A）。第二類訊息稱為 Juxtacrine signal：相鄰的細胞之間會用膜蛋白互相結合，彼此傳遞訊息。當一個細胞的膜蛋白不對稱分布在某一面時，只有那一面的相鄰細胞會接收到訊息，並跟著改變自己的膜蛋白分布，影響其他細胞。如此一來，不對稱的訊息就會漸漸的傳播出去（圖一 B）。

果蠅在遺傳學和細胞學都是非常利於研究的模式生物。果蠅成蟲時期的複眼是由幼蟲時期一片單層組織，稱為眼碟（eye disk）發育而成。初期的眼碟是由許多單層細胞組成一個沒有方向性的平面。但眼碟在經過平面極化的發育過程後，最終可以發育成高度鏡像對稱的複眼。因此我們嘗試藉由研究果蠅的複眼發育，來了解如何形成有方向性的平面組織。



圖二：果蠅複眼發育中，鏡像形成的示意圖

(A) 從眼碟到複眼的發育 (B) 小眼的發育過程

果蠅的複眼是由 800 個小眼規律的排列而成，複眼靠腹部的區域稱為「腹側」，靠背部的區域稱為「背側」。每個小眼中含有感光細胞(photoreceptor cell)、晶體細胞(cone cell)和色素細胞(pigment cell)，其中八個感光細胞(分別稱做 R1~R8 細胞)排成梯形結構。在複眼腹側小眼的梯形排列和背側小眼的梯形排列，剛好呈鏡像對稱 (圖二 A)。因此巨觀來看，整個複眼沿著中線呈腹背對稱 (dorsal-ventral symmetry)。

1. 小眼的形成

早期的眼碟是沒有腹背對稱的組織。眼碟上未分化的細胞首先出現零星的 R8 感光細胞，接著每個 R8 感光細胞各自促進周圍分化出 R1~R7 細胞，以及外圍的晶體細胞和色素細胞，並排列成梯形結構。

2. 鏡像小眼的形成

感光細胞分化完成後的小眼，腹部和背部的梯形結構剛好是對稱的。為什麼感光細胞知道自己位在腹側或背側，並可以排列成正確的梯形呢？目前的研究發現，R3 和 R4 感光細胞的相對位置決定了形成哪種梯形。最初兩顆細胞 (稱為 pre-R3/R4 細胞) 都有潛力發育成 R3 或 R4，但最後只有其中一顆形成 R3，而另一顆形成 R4。

在發育的過程中，從中線到兩端會建立 Wingless 蛋白的梯度：中線較低而兩端較高 (屬於前面所說的 paracrine signal)。接收較多 Wingless 蛋白的感光細胞會分化成 R4，接收較少的感光細胞會分化成 R3 (圖二 B)。因為背側和腹側的小眼對於中線的相對位置剛好呈鏡像，因此它們形成 R3 和 R4 的位置也會呈鏡像，導致最後小眼中的梯形也是鏡像排列。

3. 小眼旋轉

在背側和腹側形成鏡像的小眼後，所有的小眼會以自己為中心旋轉 90 度，旋轉的方向是依照小眼中的梯形排列決定的：背側的小眼以順時針旋轉，腹側的小眼以逆時針旋轉，旋轉的過程剛好也是腹背鏡像的。在旋轉過程中，小眼中細胞的相對位置不會改變 (圖二 B)。

雖然形成腹/背鏡像的機制已經瞭解，但是小眼要偵測外界的訊息並做正確方向的旋轉，需要更多訊息傳遞的機制。在已經找到的果蠅突變中，有些突變的小眼旋轉方向正確，但是旋轉的角度不是正常的 90 度；有些突變的小眼旋轉方向錯亂，但是可以停在正確的 90 度。因此形成正確的鏡像，需要一套以上的機制來確認，有的負責確認旋轉的方向，有的負責調控旋轉的角度。

在 *nemo* 基因發生突變的果蠅，小眼只能旋轉 45 度就停下來了。而我們發現 *scabrous* 可以控制小眼旋轉的角度在正常的 90 度。因此，*nemo* 基因負責小眼的旋轉，而 *scabrous* 基因可以抑制過度的旋轉。*Nemo* 蛋白是一種激酶 (kinase)，而 *Scabrous* 是一個分泌性的蛋白；目前它們如何影響小眼旋轉還屬於未知的機制。

我們實驗室利用轉位子 (transposon) 產生一千個品系的突變果蠅，並篩選到六個和 *nemo* 及 *scabrous* 有遺傳互動 (genetic interaction) 的基因，它們產生的蛋白分別是：訊息傳遞分子 Trio 和 RhoGEF2，細胞聯結蛋白 Expanded，細胞外基質蛋白 Laminin A，RNA 結合蛋白 FMR1 和 Nanos。進一步研究這些基因的功能，可以增加我們對平面極性發育的了解。

在細胞學方面，我們觀察到含有 *Scabrous* 蛋白的囊泡會由眼盤前端的細胞，藉由管狀結構傳送到眼盤後端，並被後端的感光細胞所吞噬。這種特殊的管狀結構傳遞了調控小眼旋轉的訊息。另外，我們在小眼旋轉的突變果蠅發現細胞骨架型態的改變：感光細胞的肌動蛋白 (actin filament) 型態變得不規則，說明小眼旋轉的過程可能與肌動蛋白的調控有關。