

篇名:

果蠅的胚胎發育

作者:

王俞柔。衛道高中。一年甲班

果蠅的胚胎發育

壹、前言

一、研究動機

在討論主題時，突然看到社群媒體上在討論代理孕母這件事，讓我好奇最開始的試管嬰兒這個想法是怎麼出現的，而且現代的不孕症問題也越來越嚴重，根據統計，約有 10%到 15%的夫妻有生育問題，這不管是對於當事者或是整個社會都會有或大或小的影響。在找尋諾貝爾生理醫學獎時，我們這組找到三個跟胚胎發育具有相關性的研究，而我是負責研究果蠅的基因遺傳、基因突變造成的影響的這個實驗。

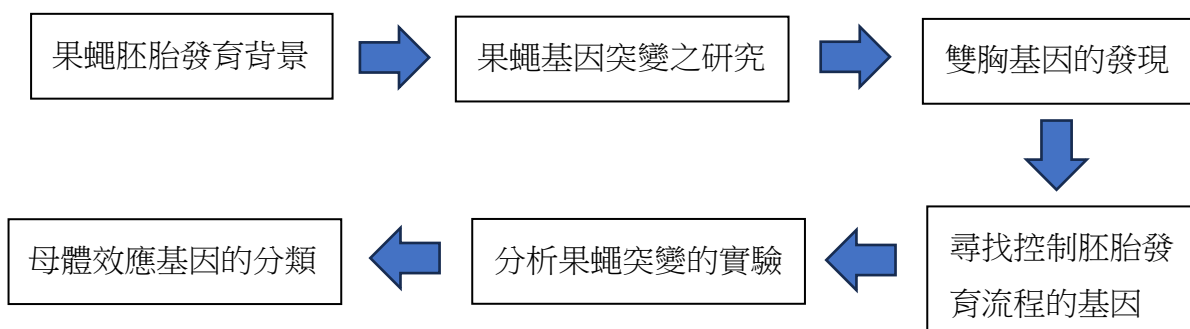
二、研究目的

我們想要了解基因是如何影響到胚胎的發育、胚胎是如何進行分化變成一個完整的個體、試管嬰兒的技術如何出現等等的問題，這些都是我們在課堂中較不容易接觸到的知識範圍。現代也有許多遺傳病可以透過在事前先進行基因診斷，事先篩選檢查後，避免疾病遺傳給下一代。

三、研究方法

在網路上尋找相關的文章資料、研究論文等，蒐集資料並且加以統整成一份簡報。

四、研究大綱



貳、正文

一、果蠅胚胎發育之研究背景

在 1995 年路易斯、紐斯林-沃爾哈得、威斯喬斯三人獲得諾貝爾生醫獎之前，早在 1915 年，科學家布瑞吉斯就發現了一個果蠅的突變種，他把這個突變的基因稱為「雙胸基因」。它的突變性狀為原本第三胸節應長出的平衡棒，長出像第二胸節的翅膀。「同源異形轉變」就是為將身體一部分構造變成另一相似構造的轉變情形，造成這類轉變的基因就稱為同源異形基因。同源異形基因的功用主要是涉及細胞一開始的分裂及後續發展。在發現這基因後，這類型的基因又慢慢在果蠅不同構造的轉變被發現，例如觸角變為腿，或是口器轉變為腿的例子。這類型的突變都顯示著這些基因的功能與細胞生長、身體發育有關。



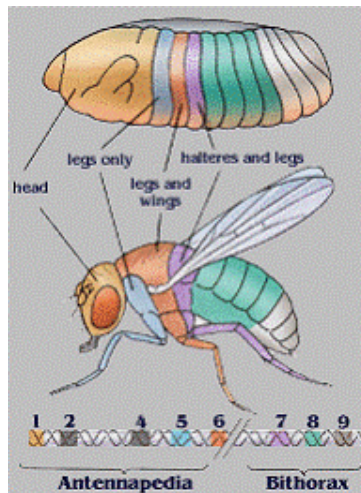
圖一：突變的雙翅果蠅

（圖一資料來源：輔仁大學 理工學院 生物技術研發中心。2009 年 5 月 10 日，取自 <https://www.bio.fju.edu.tw/teaching-excellence-project/content06/detail/199x/p1995.htm>）

二、 路易斯的研究發現

（一）、研究內容

路易斯在進入研究室後，從 1946 年開始研究果蠅為何會出現雙胸突變這個發育謎團，他研究了許多雙胸基因造成的突變，發現造成這些突變的可能不只是一個基因而已，而是由多個鄰近的基因形成的一個複合體基因，而且不同的突變影響不同部位的發育。他分析雙胸複合基因與身體發育的關係後，提出的解釋認為：若「雙胸複合基因」中的某個基因突變失敗，受其控制的體節將錯誤發育，例如第二胸節可能變為第三胸節，導致果蠅長出雙翅。



圖二：果蠅身體發育的分節

(圖二資料來源：輔仁大學 理工學院 生物技術研發中心。2009 年 5 月 10 日，取自 <https://www.bio.fju.edu.tw/teaching-excellence-project/content06/detail/199x/p1995.htm>)

(二)、貢獻總結

1. 發現了同源異型基因的功能，並證明這些基因決定了不同體節的發育，基因的排列順序與體節的發育順序一致。
2. 研究出基因突變如何導致發育異常，例如果蠅長出額外的翅膀，幫助科學家理解先天性畸形的遺傳基礎。
3. 奠定了科學家對基因如何控制形態學的理解，並對其他物種的發育過程提供了對比。他的發現促進了遺傳學、進化生物學和發育生物學等領域的發展。

三、紐斯林-沃爾哈得和威斯喬斯的研究

(一)、研究目標

他們想要尋找到「果蠅受精卵如何發育為具有體節的胚胎？」這個問題的解答，所以開始一起尋找控制果蠅胚胎早期流程發育的基因。要找到這個答案的話，就必須從胚胎發育的最早期開始研究，因為若是控制胚胎早期發育的基因產生了突變，那接下來發育的流程皆無法進行下去，最後通常都會導致胚胎的死亡。

(二)、實驗內容

1. 以致變劑處理過果蠅，使果蠅產生基因突變。
2. 將帶有突變基因的果蠅與野生的果蠅交配，生下很多隻身上也擁有突變基因的果蠅後代。
3. 讓這些果蠅後代再相互交配，生下帶有同型合子，也就是基因型和基因表現型一致的子代。
4. 若是致變劑會影響胚胎早期發育的進行，則子代皆會在胚胎時期就死亡。
5. 觀察已死亡的胚胎展現出的缺陷，來推論突變基因原來的功能為何。

(三)、實驗結果

紐斯林-沃爾哈得和威斯喬斯發現一個細胞在胚胎的位置，對這個胚胎未來的細胞發展有決定性的影響，這就是一種位置效應。在胚胎發育成為個體的過程中，所有的細胞都是從同一個受精卵分化而成的，他們的基因組雖然都相同，但是基因的表現型則相差甚遠。在發育的一開始，受精卵未分裂前細胞質裡的物質分佈若是不均勻，常常會導致細胞之間產生差異。他們發現這些物質由四組母體效應基因所控制，這些母體因子為果蠅的母體先製作完成再存放於卵內，並且是以不對稱的方式沉積於卵內。

這四組基因分別為：

1. 卵極性基因

- (1) 產生基因用來調控蛋白，在卵子的生成過程中表現出來。
- (2) 產生的基因在卵細胞質中呈現不均勻的分佈。
- (3) 使不同位置的細胞，接受到不同的發育信息並發展。

2. gap 基因

- (1) 直接受到卵極性基因調控的影響，決定前後軸組織的發育形態
- (2) 若是突變會影響胚胎發育的體節的產生。

3. pair rule 基因

- (1) 受到 **gap** 基因的調控，把胚胎兩兩分成一單位。
- (2) 若是發生突變會造成胚胎每隔一體節發生缺陷。
- (3) 調控體節內部結構分化。

4. segment polarity 基因

- (1) 控制每個體節內的構造有正確的前後排列位置。
- (2) 參與細胞間信號傳導。
- (3) 若發生突變常常會使果蠅體節前後顛倒。

這四組基因形成一個控制胚胎發育的調控鏈，將胚胎分為許多個體節，影響各個體節發育的方向。

參、結論

果蠅在研究胚胎發育、基因遺傳上扮演著一個很重要的角色，果蠅的受精卵不僅染色體易於觀察，飼養繁殖起來也非常容易，並且從果蠅的研究得出的遺傳理論中，大部分都適用於所有的生物身上。在閱讀過這些資料後，我對於胚胎發展的歷史、基因突變的影響有了更深入的了解，尤其是在路易斯的研究發表過了幾年後，有兩組科學家發現 **homeobox** 這個存在於同源異型基因中的序列，他們還確認了同源異型基因用於調控其他基因的功能，也找出 **homeobox** 存在於許多的生物基因當中，也包含人類。這對於人類的遺傳學具有頗大的重要性。

肆、參考資料

- 一、輔仁大學 理工學院 生物技術研發中心。2009 年 5 月 10 日，取自
<https://www.bio.fju.edu.tw/teaching-excellence-project/content06/detail/199x/p1995.htm>

二、諾貝爾百年百人生理學或醫學獎 王恆、朱幼文 世潮出版。2000 年 p247~253

三、諾貝爾的榮耀：生理醫學桂冠 科學月刊編 天下文化出版。1999 年 p37~44

四、維基百科。取自 [https://zh.wikipedia.org/zh-](https://zh.wikipedia.org/zh-tw/%E6%AF%8D%E4%BD%93%E6%95%88%E5%BA%94)

[tw/%E6%AF%8D%E4%BD%93%E6%95%88%E5%BA%94](https://zh.wikipedia.org/zh-tw/%E6%AF%8D%E4%BD%93%E6%95%88%E5%BA%94)

● ● ● ● ● —————

第五組



胚胎發育與試管嬰兒

組員：38王俞柔39王語綸43李禹婕47辜浥慈

————— ● ● ● ● ●

得獎得主



1935

漢斯·斯佩曼



愛德華·路易斯



1995

克里斯汀·紐斯林-沃爾哈得



艾瑞克·威斯喬斯



2010

羅伯特·傑弗里·愛德華滋



1935年諾貝爾生理醫學獎

發現胚胎發育的組織者（在胚胎發育起
中心作用的胚胎區域）效應

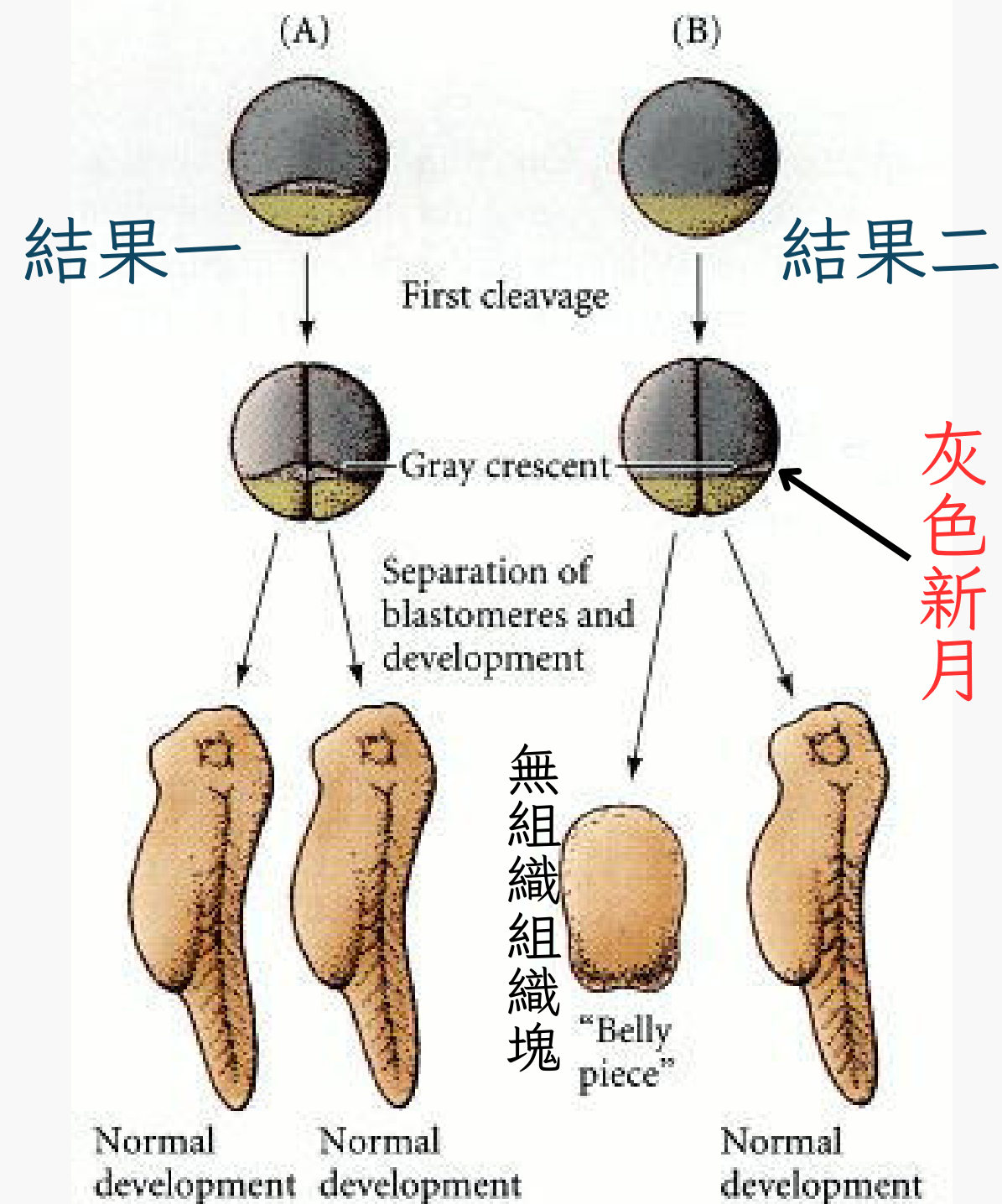
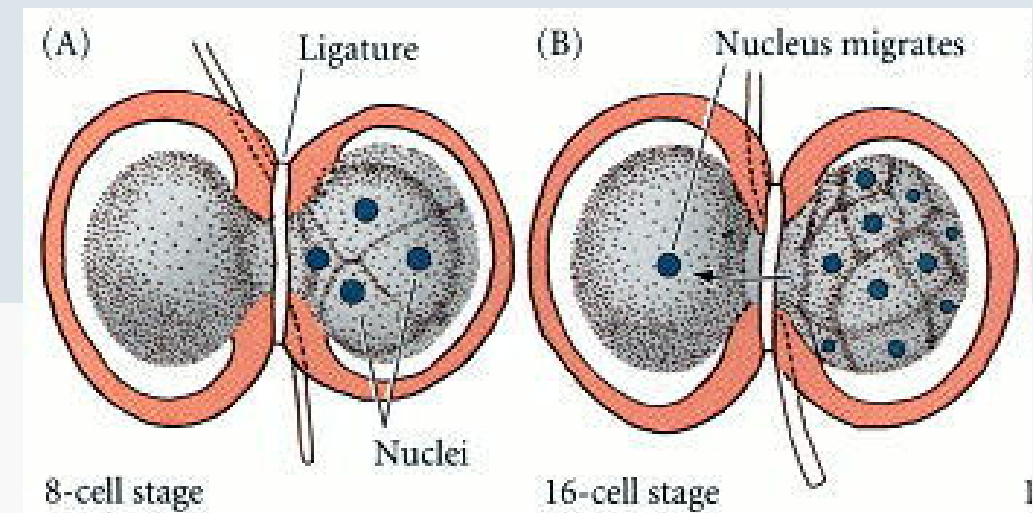
for his discovery of the organizer effect in
embryonic development



控制細胞分化的主因-組織者現象

實驗一

使蠓蠓卵子受精後不久，用從他女兒身上取下的嬰兒頭髮(極細的線)套住了第一次卵裂平面上的受精卵



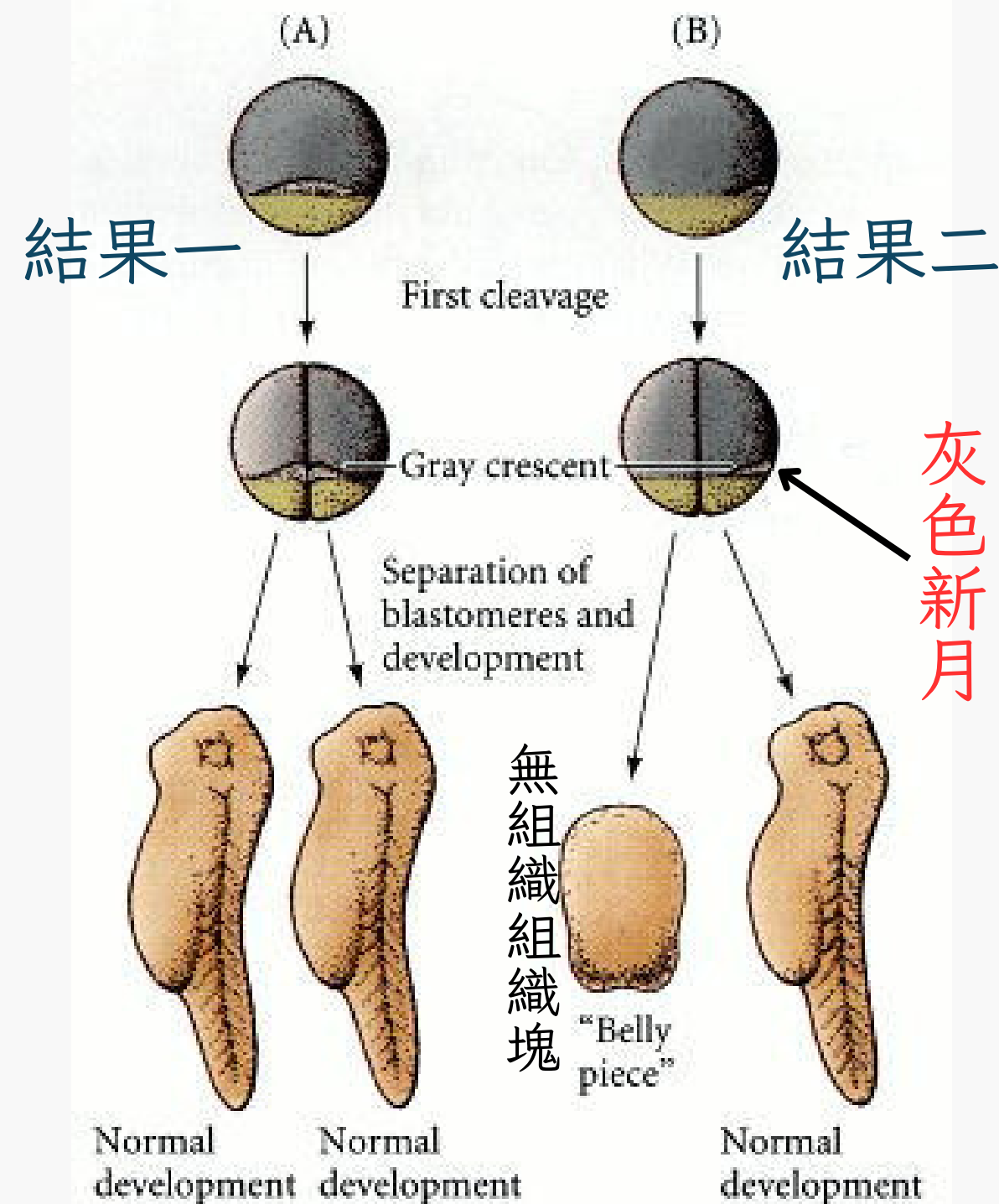
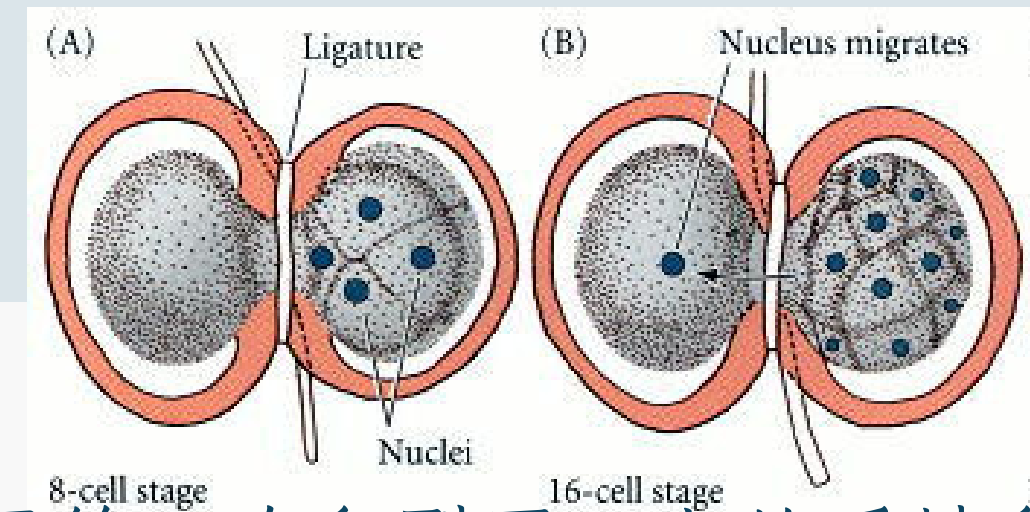
實驗結果:

- (A)當卵子沿著第一次卵裂面分成兩個胚泡時，每個胚泡獲得一半灰色新月，每個經由實驗分離的細胞都會發育成正常胚胎。
- (B)當兩個胚泡中只有一個獲得整個灰色新月時，它會單獨形成一個正常的胚胎。另一半則產生一團缺乏背部結構的無組織組織。

控制細胞分化的主因-組織者現象

實驗一

使蠼螋卵子受精後不久，用從他女兒身上取下的嬰兒頭髮(極細的線)套住了第一次卵裂平面上的受精卵

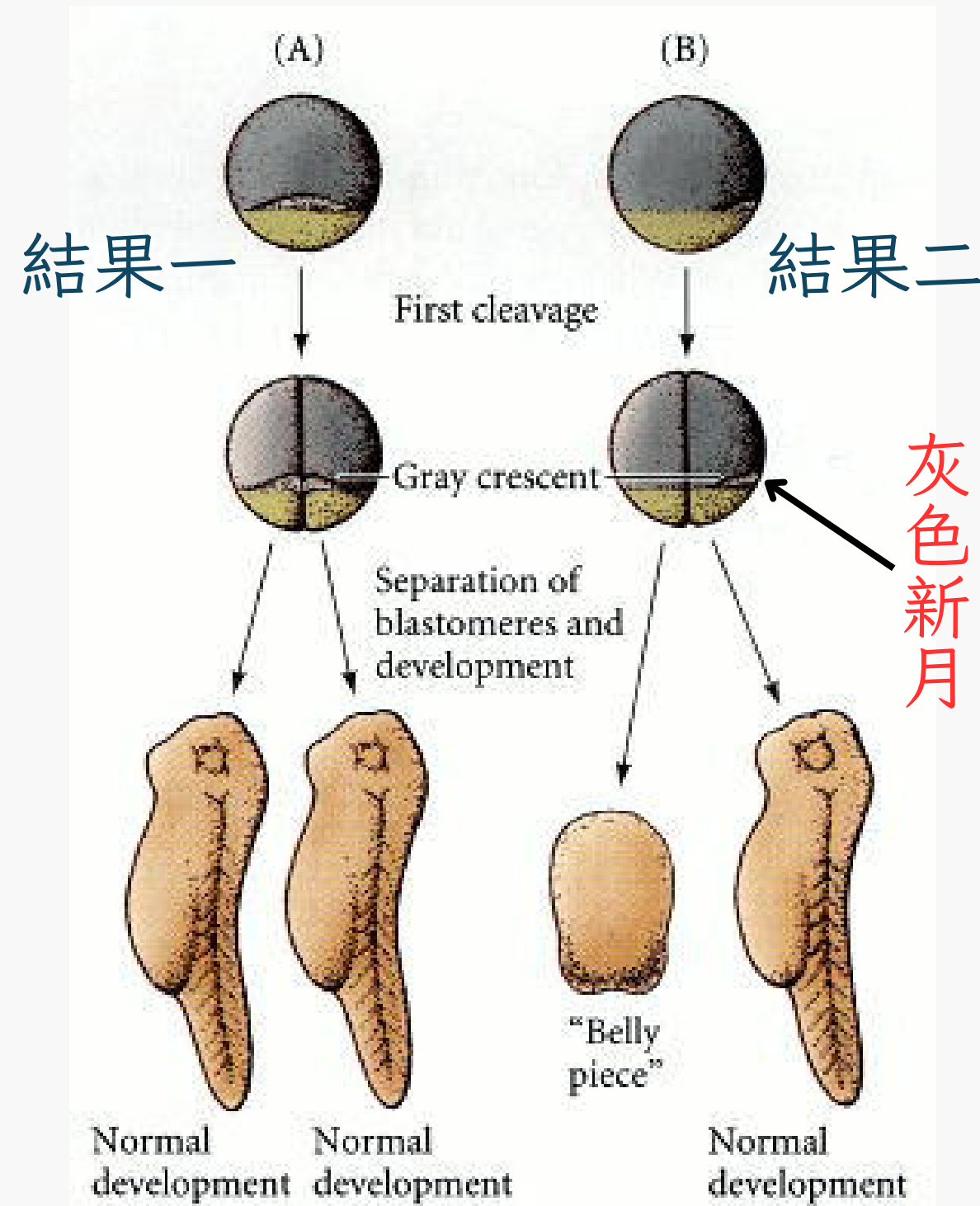


兩棲動物卵子受精後，細胞質會發生劇烈運動，在某些兩棲動物中，這些運動會在精子進入點正對面的區域中出現一個灰色、新月形的細胞質區域，被稱為灰色新月。第一個卵裂面通常會將灰色新月均勻地分成兩個胚泡。如果將細胞分離，就會發育出兩隻完整體。然而，如果卵裂面出現異常，灰色新月狀物質只會進入兩個胚泡中的一個，只有含有灰色新月的胚泡能夠正常發育。

關鍵為灰色新月裡的物質

控制細胞分化的主因-組織者現象

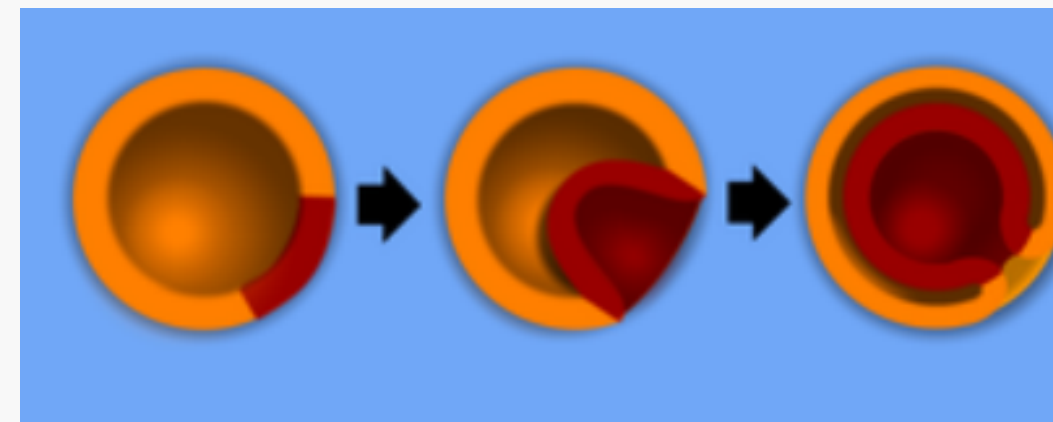
實驗一



由此可知，灰色新月區域中的某些物質對於胚胎的正常發育至關重要。研究發現灰色新月區域產生使原腸胚形成的細胞。這些細胞會形成胚孔的背唇，可形成原腸胚和脊索。因為兩棲動物的發育都依賴原腸胚形成過程中細胞。施佩曼推測此物質能夠啟動原腸胚形成，並且關鍵的發育變化發生在原腸胚形成期間。

補充:胚胎發育過程

分成受精、卵裂、桑葚胚、囊胚、原腸胚與器官形成等階段。



雙胚層的原腸形成

控制細胞分化的主因-組織者現象

實驗二Hans Spemann 和 Hilde Mangold :

初級胚胎誘導

施佩曼為了證明在原腸胚形成過程中細胞效力確實會發生巨大變化。

運用水螅胚胎進行實驗，
為了方便觀察，

植入的原腸胚的背唇來自於**有色素**水螅
被植入的主體來自於**無色素**水螅

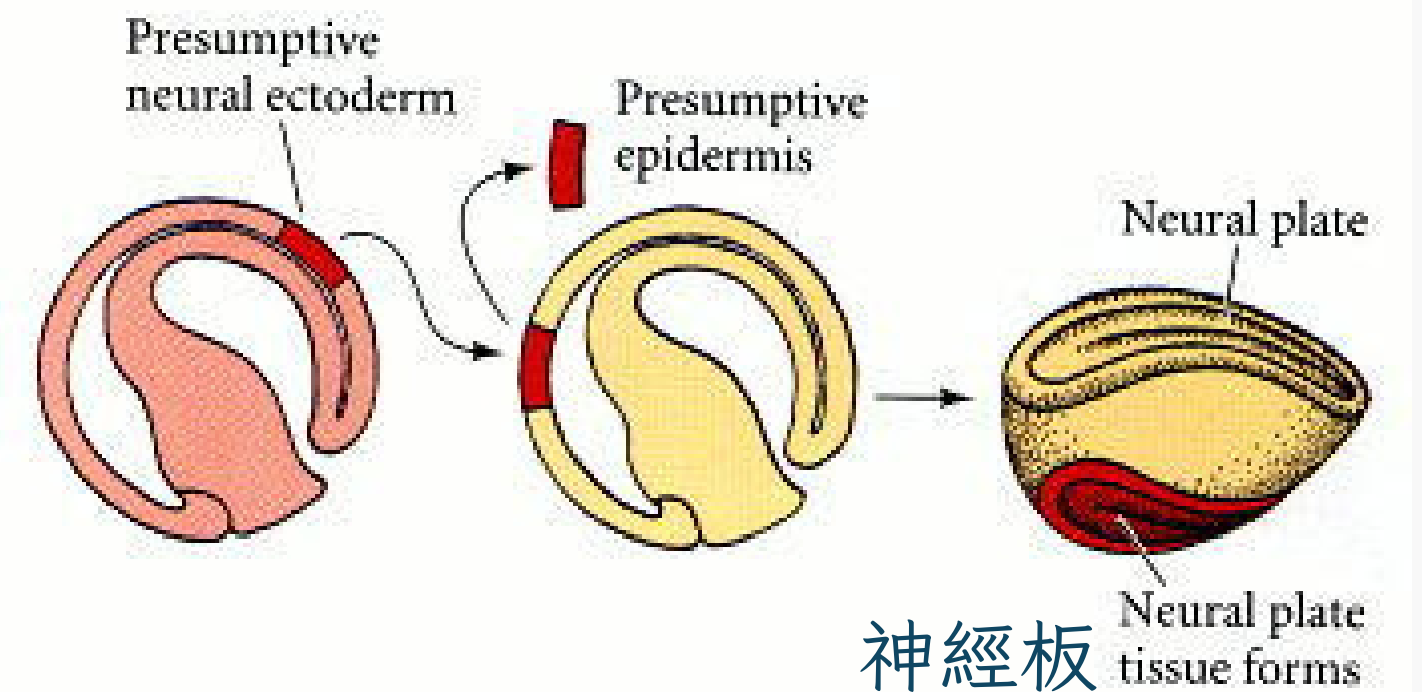
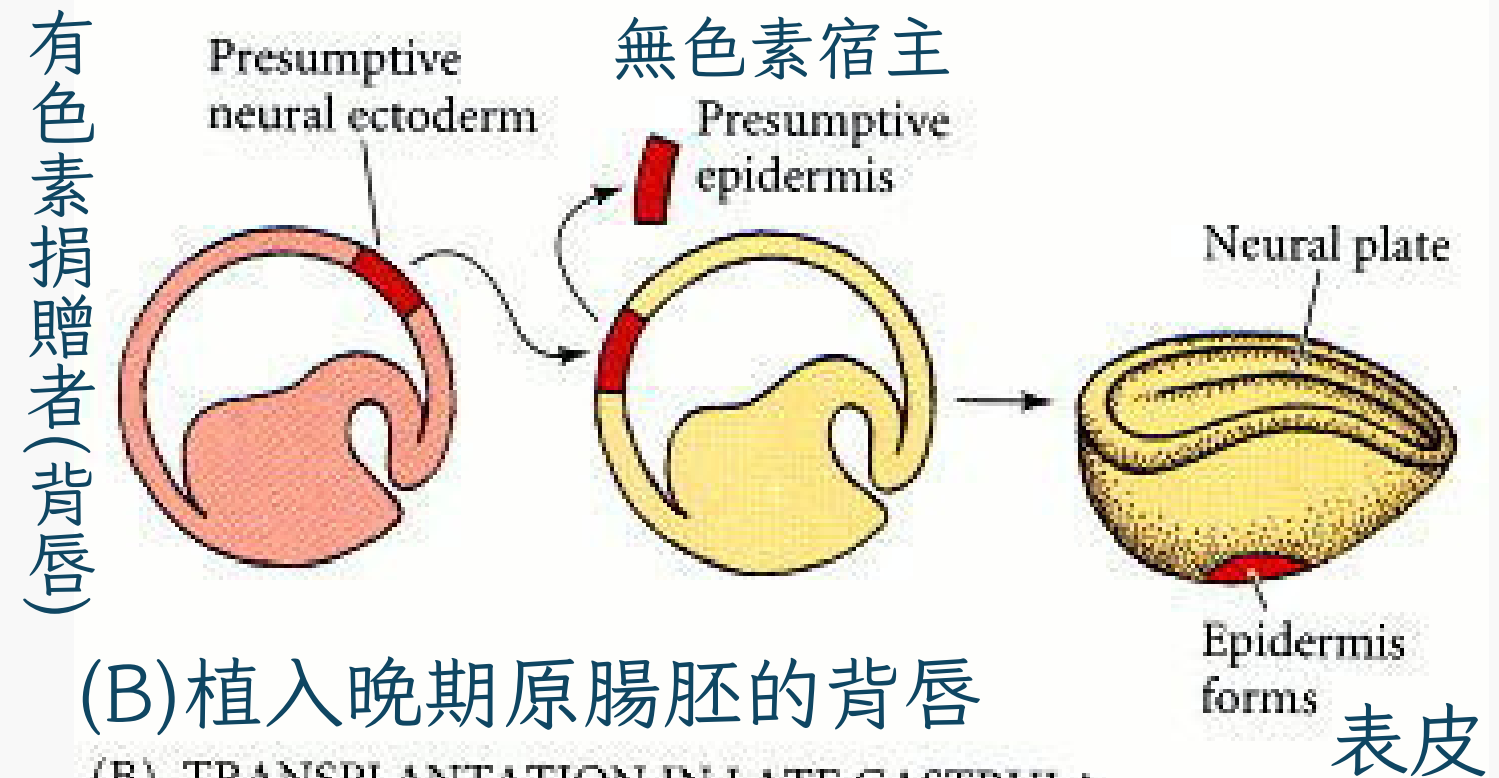
分為A、B兩組，A組在主區域中植入**早期原腸胚**的背唇，而B組植入**晚期原腸胚**的背唇

結果:

A:原本預期要成為神經組織的原腸胚被移植到原本要成為腹部皮膚的主體區域時，變成了表皮

B:預期要成為神經組織的原腸胚被移植到原本要成為腹部皮膚的主體區域時，成為神經板

(A) 植入早期原腸胚的背唇
(A) TRANSPLANTATION IN EARLY GASTRULA



控制細胞分化的主因-組織者現象

實驗二

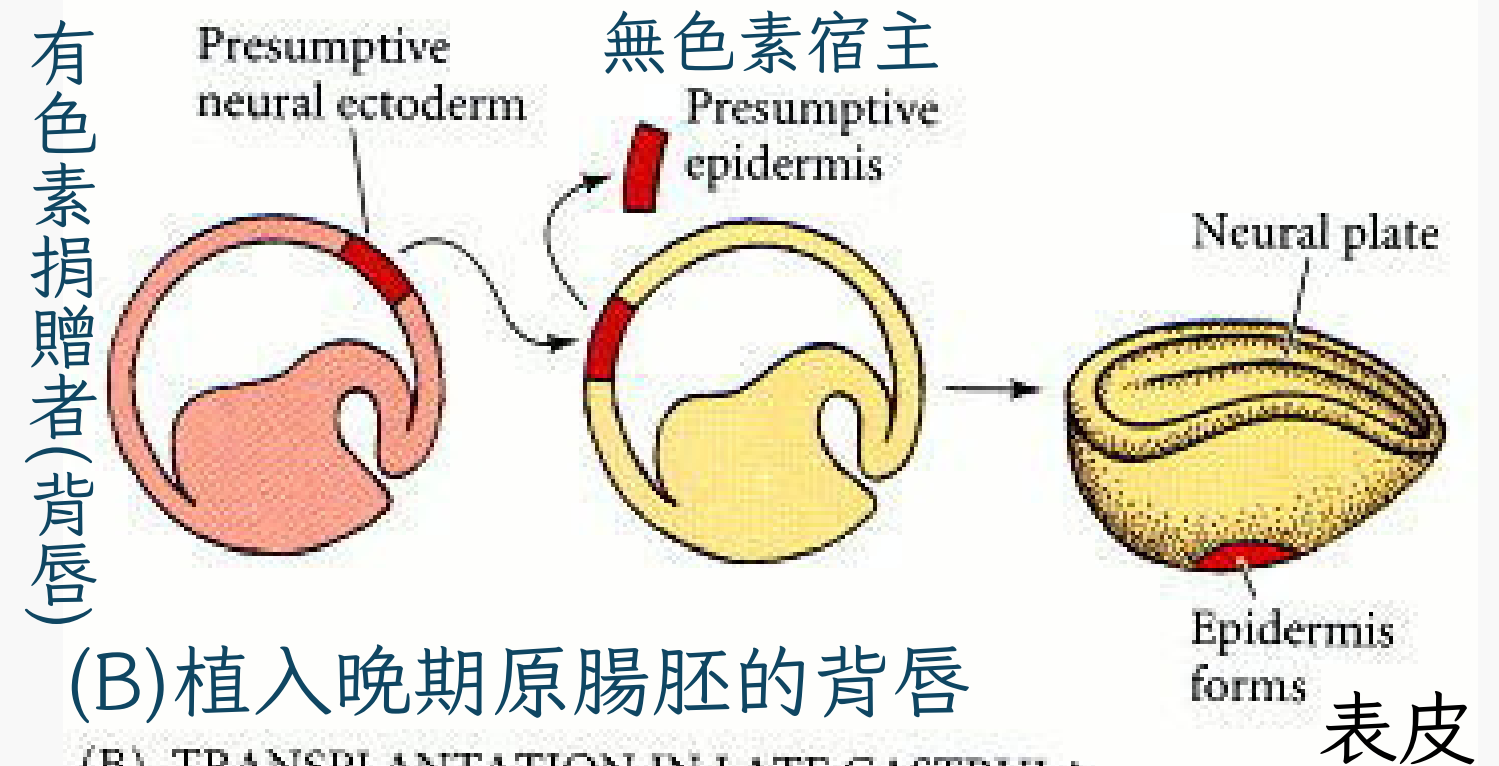
為甚麼會形成差異？

早期原腸胚細胞還沒有確定特定的命運，所以細胞表現出**條件性（調節性、依賴性）發育**，因為它們的最終命運取決於它們在胚胎中的位置。然而，當對晚期原腸胚進行同樣移植實驗時，結果移植的細胞並非根據其新的位置而分化，而是表現出**自主（獨立、鑲嵌）發育**。它們未來的命運已經確定，這些細胞的發育與新的胚胎位置無關。**在早期和晚期原腸胚形成之間，這些細胞能力已受限於最終的分化路徑。**

結果得出某種東西使得它們決定了表皮和神經的命運。

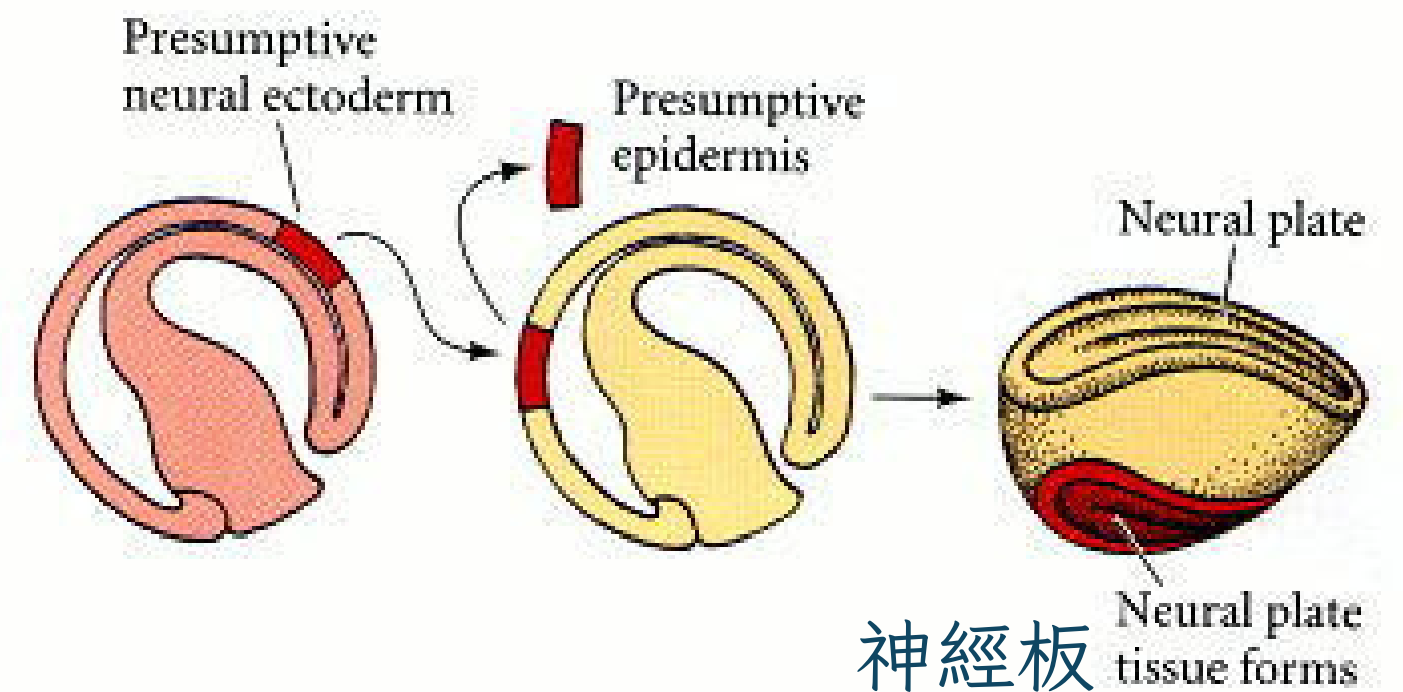
(A) 植入早期原腸胚的背唇

(A) TRANSPLANTATION IN EARLY GASTRULA



(B) 植入晚期原腸胚的背唇

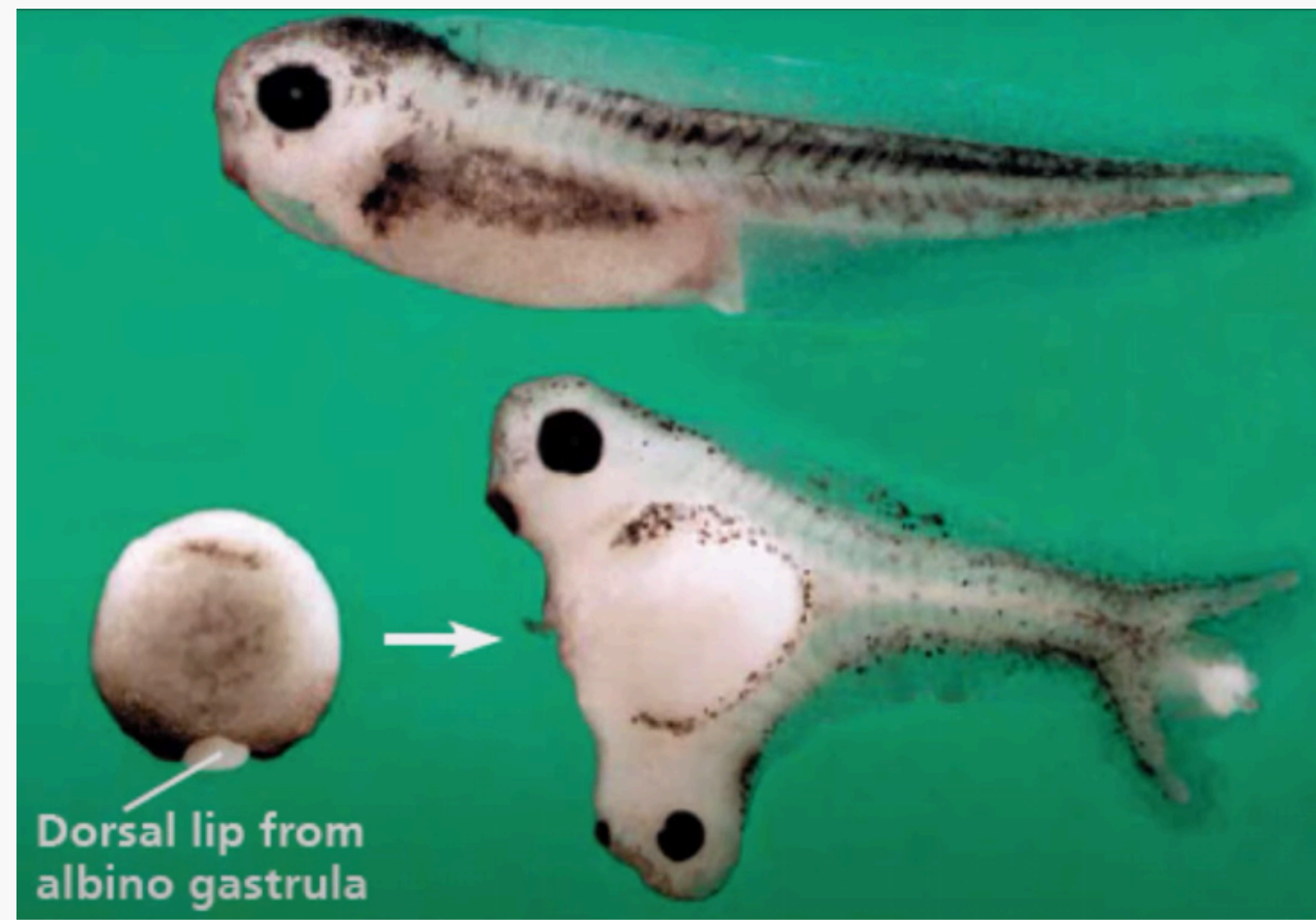
(B) TRANSPLANTATION IN LATE GASTRULA



控制細胞分化的主因-組織者現象

實驗二

實體照片，此圖片為使用非洲爪蟾的重製版實驗



白子個體的背唇

斯佩曼將背唇細胞及其衍生物（脊索、前脊索中胚層）

稱為組織者(就是我們現在所稱的「誘導」)，因為

- 1.誘導宿主的腹側組織改變命運，形成神經管和背脊中胚層組織
- 2.將宿主和供主體組織成具有清晰前後軸和背腹軸的次級胚胎。

現在人們知道，脊索中胚層和外胚層的相互作用不足以「組織」整個胚胎。

我們現在把「一個胚胎區域與第二個區域相互作用以影響第二個區域的分化或行為」的過程稱為誘導。

由於胚胎發育過程中有多種誘導，所以將斯培曼和他的弟子所實驗的背唇細胞後代誘導背軸和神經管這種誘導稱為初級胚胎誘導。

1995年諾貝爾生理醫學獎

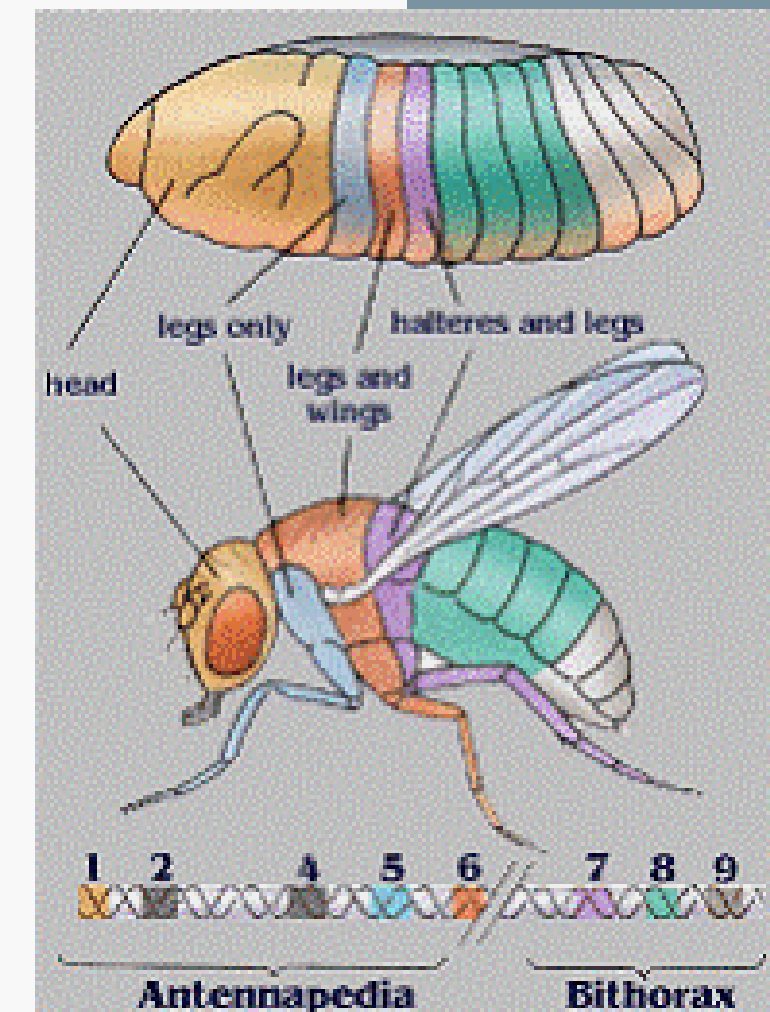
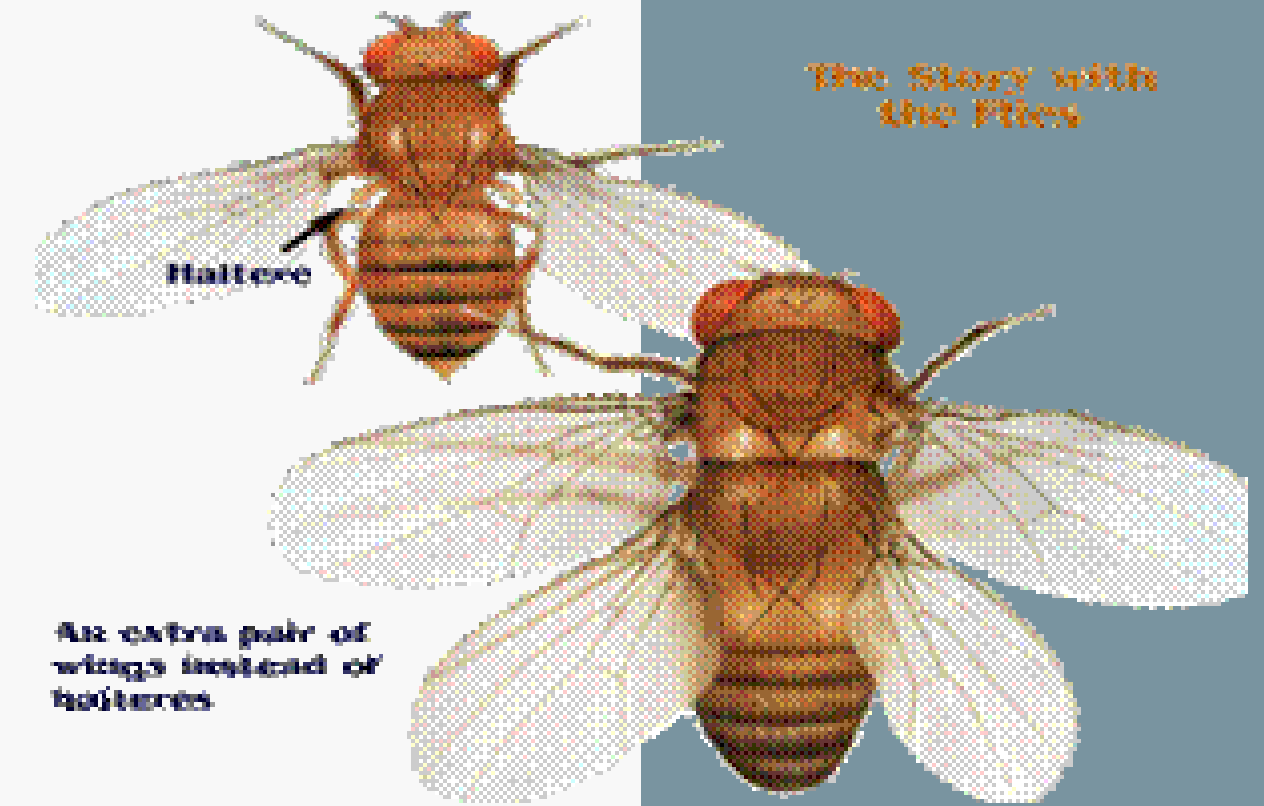
發現早期胚胎發育中的遺傳調控機理

for their discoveries concerning the
genetic control of early embryonic
development



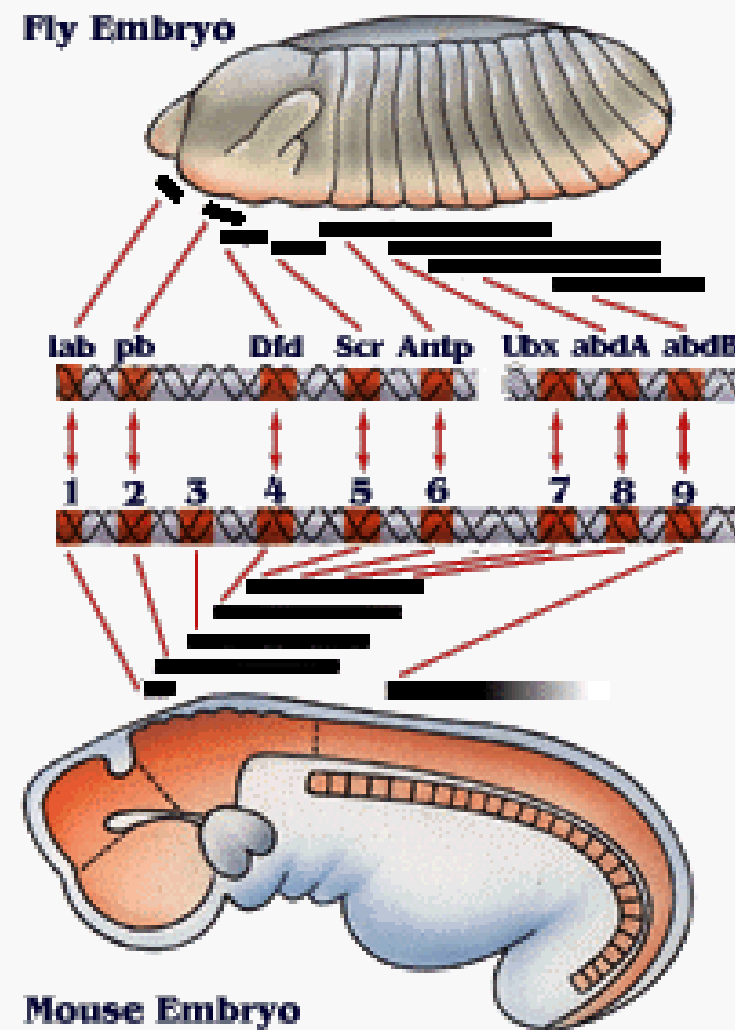
胚胎發育之背景

在1915年，科學家布瑞吉斯就發現了一個果蠅的突變種，這突變的基因稱為「**雙胸基因**」。它的性狀為原第三胸節應長出的平衡棒，長出像第二胸節的翅膀。這種將身體一部分構造變成另一相似構造的轉變，稱為「**同源異性轉變**」，造成這類轉變的基因就稱為同源異性基因。



路易斯的研究

路易斯在加入果蠅研究室後，開始研究**雙胸基因**，他研究了許多雙胸基因的突變，發現這些突變代表的可能不是一個基因，而是由**多個鄰近的基因**形成的一個**複合體**，而且不同的突變影響不同部位的發育。



他利用遺傳方法，分析**雙胸複合基因**與**身體發育**的關係。他提出的解釋認為：若「雙胸複合基因」中的某個基因突變失敗，受其控制的體節將錯誤發育，例如第二胸節可能變為第三胸節，導致果蠅長出雙翅。

路易斯的貢獻

- 1.發現了同源異型基因的功能，並證明這些基因決定了不同體節的發育，基因的排列順序與體節的發育順序一致。
- 2.研究出基因突變如何導致發育異常，例如果蠅長出額外的翅膀，幫助科學家理解先天性畸形的遺傳基礎。
- 3.奠定了對基因如何控制形態學的理解，並對其他物種的發育過程提供了類比。他的發現促進了遺傳學、進化生物學和發育生物學等領域的發展。

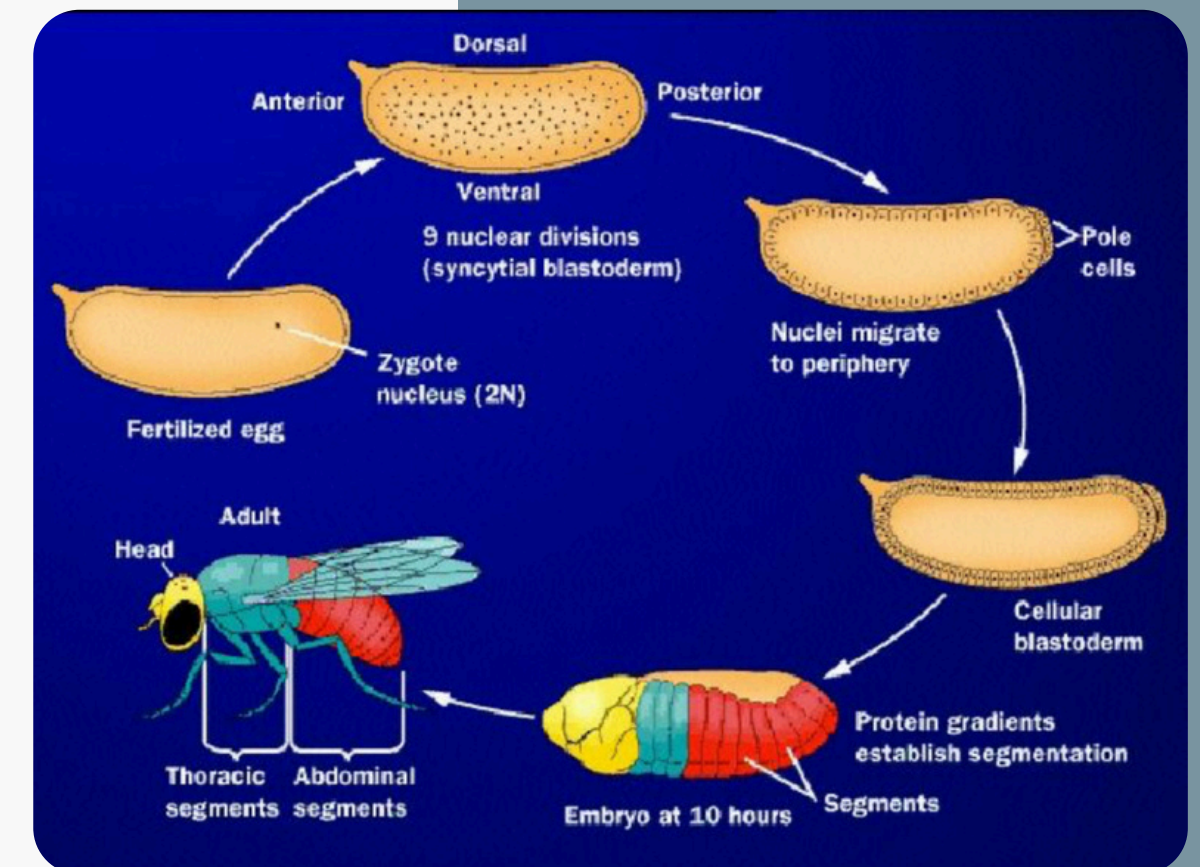
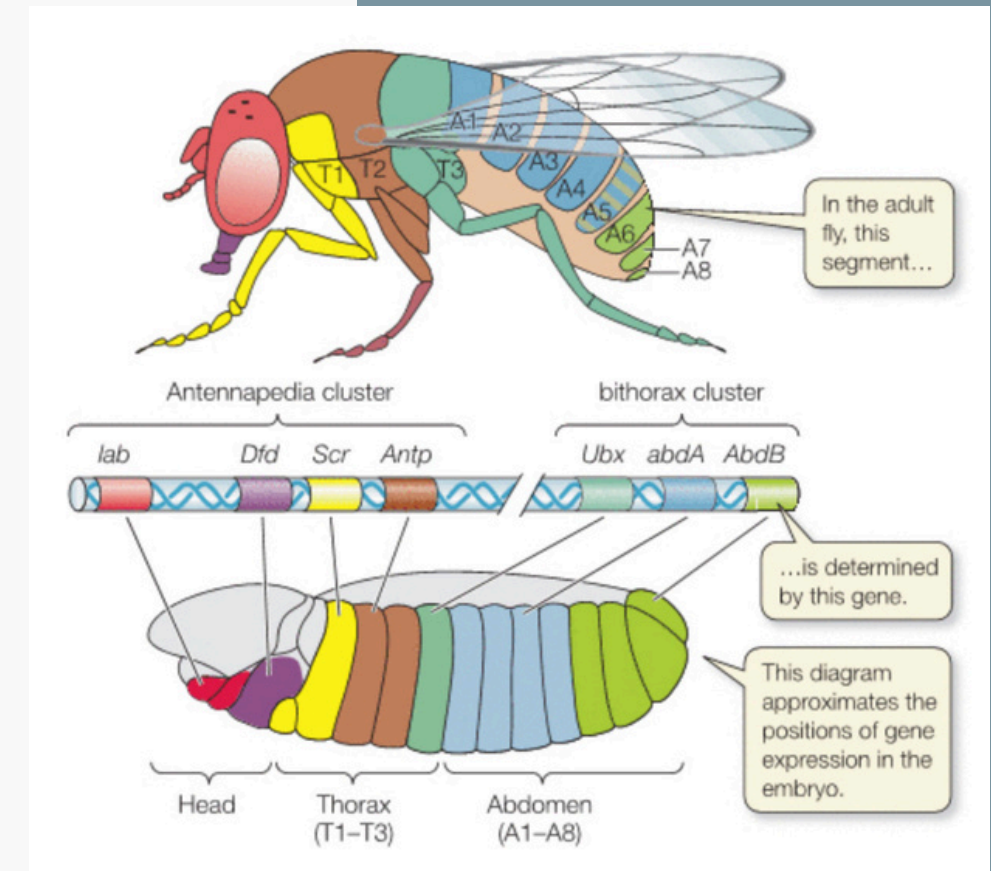


紐斯林-沃爾哈得 和威斯喬斯的研究

他們把兩間實驗室的力量一塊兒投入他兩共同的興趣：

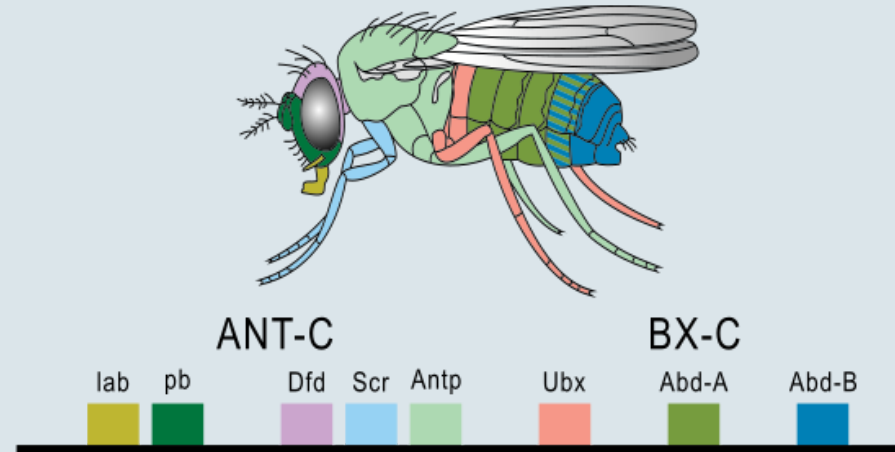
果蠅受精卵如何發育為具有體節的胚胎？

兩名科學家選在研究生涯剛起步時，合力尋找控制果蠅胚胎發育早期流程的基因。研究發育勢必要追溯到胚胎發育的最早期，調控胚胎早期發育的基因若發生突變，因為影響早期發育，後面的步驟無法繼續進行，通常就會造成胚胎死亡。他們研究的就是這類基因。



實驗內容

之前已有一些突變被發現，但他們兩人進行的是大規模、有系統的篩選。由於突變發生機率很低，經致變劑處理後，果蠅單一基因突變的機率約為萬分之一至數千分之一。而突變通常為隱性，帶有突變的果蠅不會出現任何性狀異常。每一隻帶突變的果蠅必須與野生型交配，生下帶有同一突變的後代，後代再經過自交後產出同型合子的F2子代。



若突變劑影響早期胚胎發育，則 F2子代均死於胚胎時期，透過觀察死去的胚胎缺陷推論該基因的正常功能。需培養上萬株果蠅篩選致死突變，然後讓帶有致死突變的果蠅株下蛋，觀察胚胎的「死相」。在他們篩選到的突變株中，部分基因多次出現突變，顯示絕大多數會影響胚胎早期發育的基因都已被他們找到，接下來的工作就是分析這些突變造成的影響。

胚胎發育中的位置效應 與母體效應基因

一個細胞在胚胎的位置，對其分化有決定性的影響，這是一種**位置效應**。胚胎發育過程中，不同種類的細胞皆源自同一個受精卵。他們的基因組**相同**，但基因的表現則**互異**。在發育起始，細胞間的差異有些是導因於**卵未分裂前細胞質裡之物質分佈不均勻**。紐斯林-沃爾哈得和艾瑞克·威斯喬斯發現這些物質由四組母體效應基因所控制。這四組基因 控制動物身體發育的基本方案：背部相對於腹部，內胚層相對於中胚層或外胚層，生殖細胞相對於體細胞，以及頭部相對於尾部。



母體效應基因與胚胎分節發育的遺傳調控

卵極性基因

- 在卵子生成過程中表現
- 產物在卵細胞質中不均勻分佈，建立前後和背腹軸線
- 重要基因：
bicoid (頭部)、nanos (腹部) 和 dorsal (背腹)

gap基因

- 果蠅胚胎發育早期表達
- 沿前後軸形成梯度或條帶狀分佈定義胚胎區域，調控體節形成
- 重要基因：
hunchback、kruppel

pair rule 基因

- 果蠅胚胎發育早期表達
- 形成七個縱向條帶，決定體節
- 調控體節內部結構分化
- 重要基因：even-skipped

segment polarity基因

- 讓每個體節內的構造有正確的前後排列
- 參與細胞間信號傳導
- 重要基因：
engrailed、wingless

基因調控的階層性模式



- 基因調控鏈：有四類基因形成一個調控鏈，它們共同作用將胚胎劃分為多個體節
- 體節特化：每個體節由於表現不同的同源異性基因，具有獨特的發育途徑
- 研究意義：為胚胎發育研究提供了一個重要的思考框架，闡明了胚胎如何從混沌狀態發展出秩序

果蠅在研究中的重要性

果蠅作為遺傳學研究材料的優勢

- 生命週期短
- 飼養繁殖容易
- 染色體易於觀察

果蠅研究對其他生物的意義

- 遺傳理論多數適用於其他生物
- 成為發育生物學的重要研究材料
- 與其他生物有許多共通性

果蠅研究的應用

- 有助於了解人類胚胎的發育
- 可能解釋某些先天畸形、自發性流產的發生原因

對研究果蠅的疑問

- 過去人們對於研究果蠅這種「低等生物」存在疑問

→ 研究成果顯示果蠅與其他生物的共通性，消除了此疑問

2010年諾貝爾生理醫學獎

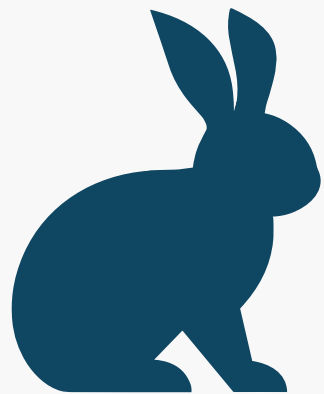
開發體外受精技術，誕生首位試管嬰兒。

for his development of IVF technology and
birthed the first test-tube baby.



試管受精研究

在試管中，兔子的卵細胞在加入精子後可以受精，產生後代。但這些方法對人類卵母細胞不起作用，因為卵母細胞顯然遵循不同的生命週期。所以他開始摸索人類的精卵細胞。

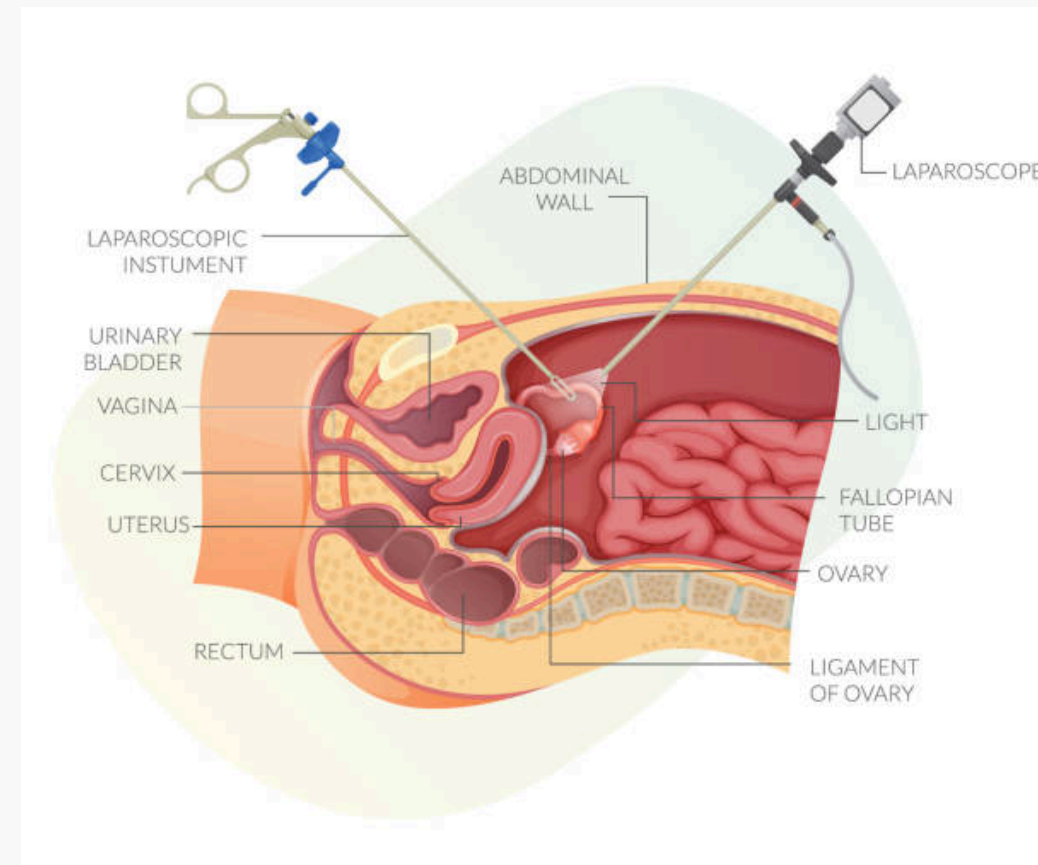


他調查了人類卵子如何成熟，不同荷爾蒙如何調節其成熟，以及卵子在什麼時間點容易受到受精精子的影響。他還定義了精子在什麼條件下會被激活並使卵子受精。1969年，他的努力終於成功，人類**卵子首次**在**試管中受精**。但這時候出現了一個問題，受精卵在**一次細胞分裂後就停止發育**。



試管受精研究

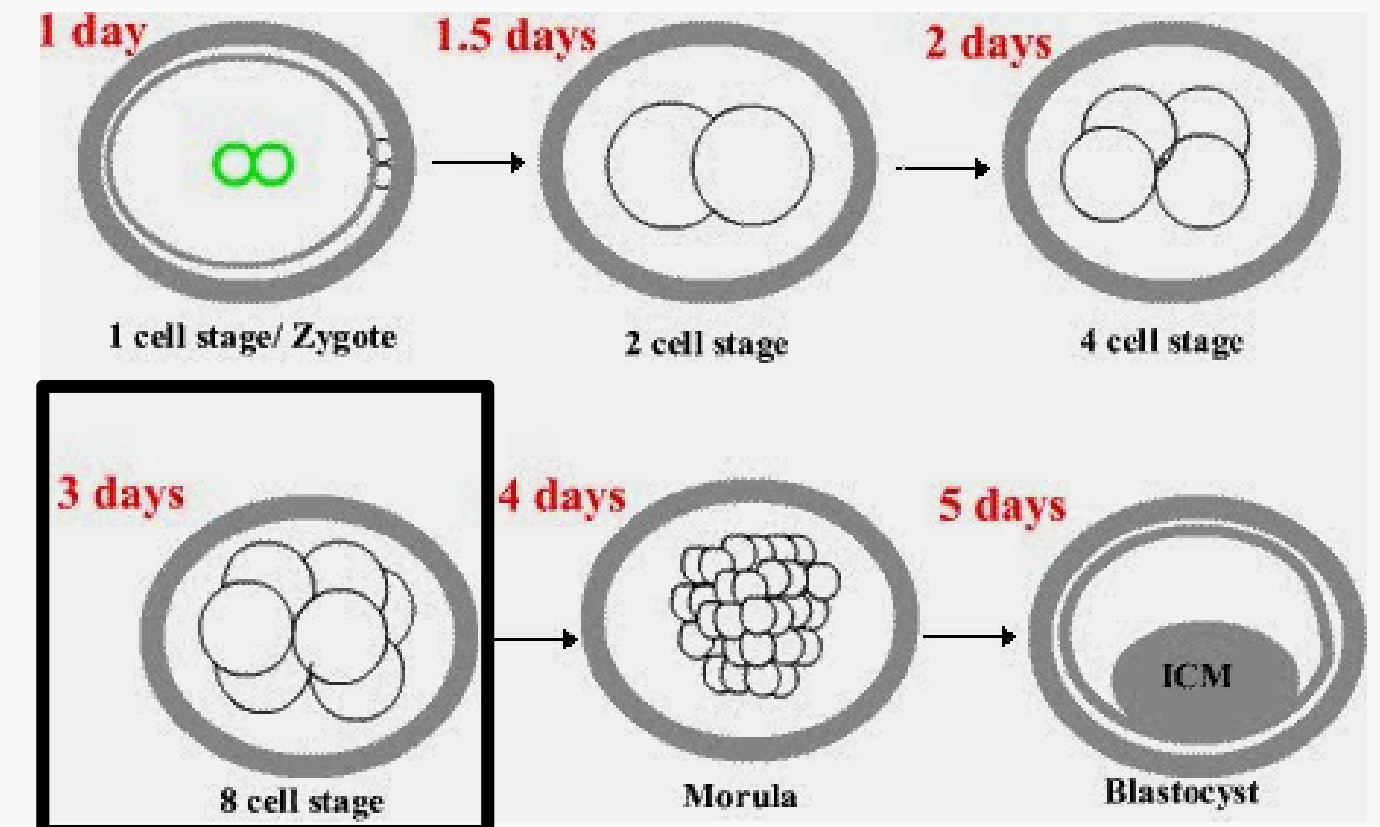
愛德華茲聯繫了婦科醫生帕特里克·斯特普托，他是腹腔鏡手術的先驅者之一。女性首先接受荷爾蒙治療，以刺激卵巢中**多個卵子的成熟**。這項嶄新的技術首創使用光學儀器進行卵巢檢查，利用**腹腔鏡**從卵巢取出卵子後，愛德華茲將這些卵子置入細胞培養皿，並與精子混合。使用這個方法受精的卵子分裂了好幾次，形成一個**八細胞**構成的早期胚胎。愛德華茲和派屈克·史戴普托將IVF從**實驗階段落實到臨床醫學**。



← 腹腔鏡

補充說明:現今刺激多個卵子的成熟會使用含有促卵泡激素 (FSH) 和黃體生成素 (LH) 的藥物。

八細胞 →



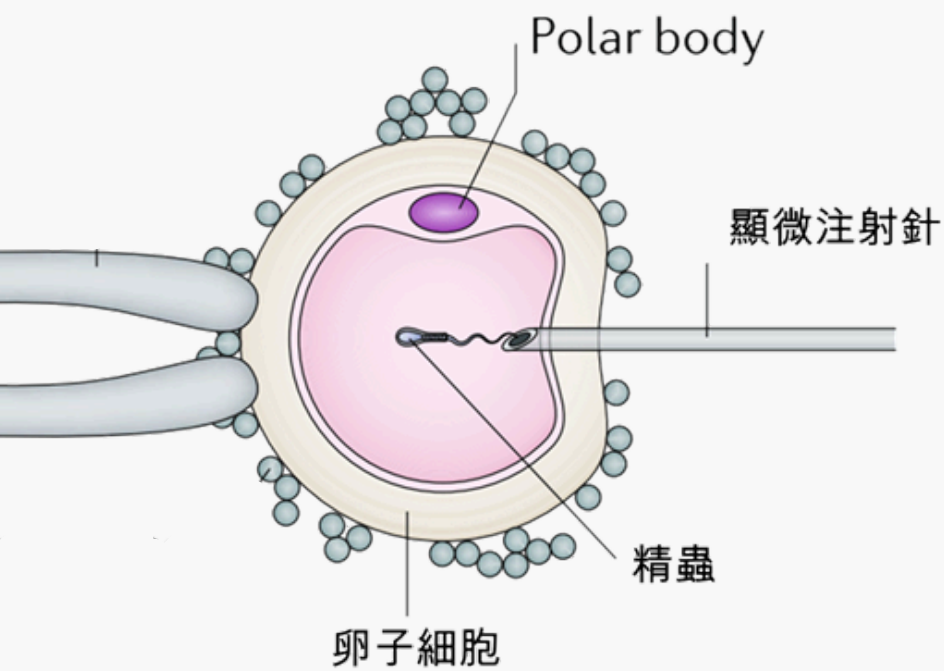
第一個人工受孕寶寶：路易斯·布朗

他們分析不孕者的**荷爾蒙濃度變化**（如促卵泡激素FSH、黃體生成素LH、雌激素和孕激素）。藉此測定出受孕的最佳時點，將受孕成功的機率提升至最大。萊斯理·布朗和約翰·布朗在經歷先前九年無數嘗試後仍無法成功懷孕，他們接受IVF治療，當受精卵發展到**八細胞**大小時，再將胚胎植回布朗太太的肚皮。經過足月妊娠，一九七八年7月25日，**剖腹產**下一名健康的胎兒，取名路易絲·布朗。**IVF從理想化為現實**。



→ 當時的報紙畫面

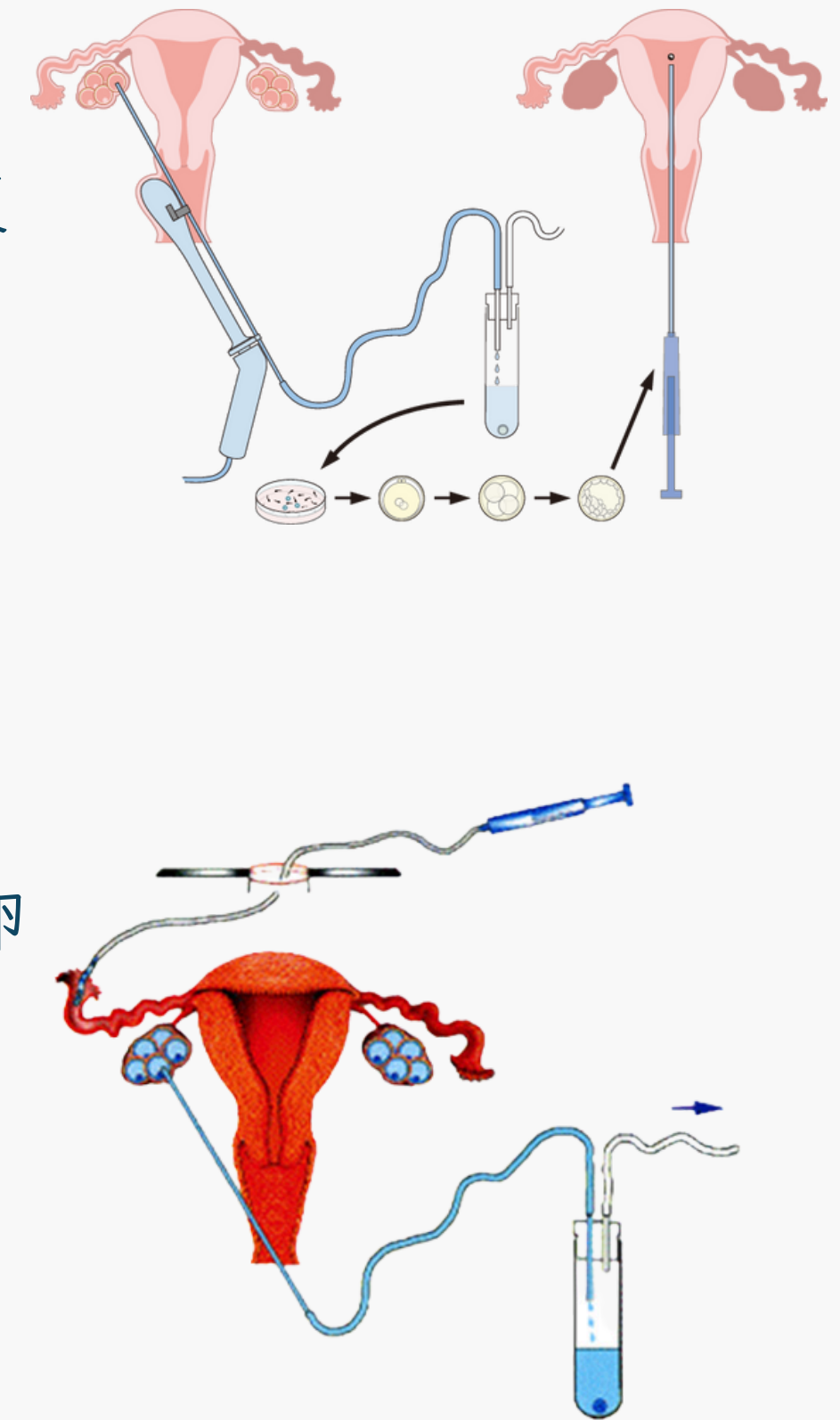
現今



1.IVF-ET:以陰道超音波導引下施行採卵，無需透過腹腔鏡。在培養皿養2到5天後，醫生會使用一根細長的導管將胚胎放入子宮。

2.ICSI:單一精子直接顯微注射到培養皿中的卵細胞用於男性不育或精子質量低的情況。

3.GIFT:把取出的卵子與精子一起置於輸卵管壺腹部內，提高精、卵結合的機會，待受精卵形成後會由輸卵管滑行至子宮內著床生長。



參考資料來源

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10101/>

兩棲類的軸形成：組織者現象

national library of medicine 美國國家醫學圖書館

<https://www.bio.fju.edu.tw/teaching-excellence-project/content06/detail/199x/p1995.htm>

輔仁大學-理工學院-生物技術研發中心

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2010/press-release/>

<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2010/popular-information/>

諾貝爾獎官網





Thank you



胚胎發育與試管嬰兒



控制細胞分化的因素——組織者現象

實驗一： 水螅、豆娘、受精卵 → 灰色新月 → 完整體 x2 → 完整體 + 肉塊(x)

實驗二：證明理論 推測新月內的物質可啟動原腸胚形成且發育

有色素捐贈者的背唇 → 無色素宿主

(預期成為神經組織) (預期成為腹部皮膚)

⇒ (A) 早期原腸胚 → 表皮 (條件性發育) (B) 晚期原腸胚 → 神經板 (自主性發育)

結論：某種東西決定了命運 → 將背唇細胞及其衍生物稱為“組織者”

現今：誘導

推測其對細胞、胚胎的發育很重要
兩生類發育依賴原腸胚生長的細胞

果蠅雙胸基因與母體效應基因



代表各個發育之體節



雙翅果蠅：雙胸基因的突變 → 由多個鄰近基因組成的複合體

分析雙胸基因對各體節發育的影響 * 研究基因在發育中的功能

母體效應基因：控制卵細胞質物質分布

① 卵極性基因

② gap 基因

③ pair rule 基因

④ segment polarity 基因

果蠅：遺傳學和發育生物學的重要生物

形成 → 基因調控鏈

決定胚胎發育

正常



突變



試管嬰兒

失敗——兔子受精技術 × 人類 成功——① 刺激卵子成熟

∴ 不同生命週期

→ ① 卵子如何成熟?

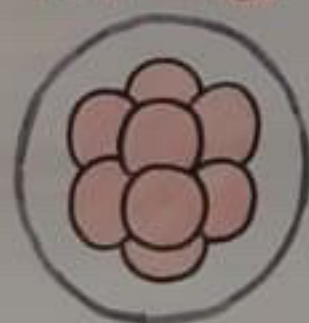
② 荷爾蒙調節?

③ 時間點?

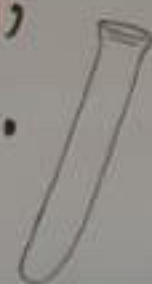
④ 條件?



→ 11 細胞



1969, 卵子首次在試管受精, 但在一次細胞分裂後停止發育。



剖腹產 第一位試管嬰兒——路易斯·布朗

★ 分析荷爾蒙濃度變化 → 提升機率

受精卵發育至 16 細胞, 植回母體

現今——① ICSI 技術: 用於男性不育,

單一精子顯微注射至卵細胞

② 超音波識別 取卵 ~~腹腔鏡~~

③ 導管: 將胚胎放入子宮



ICSI