



硬骨魚類體色變化之影響機制

唐崢賢¹、葉信利²、張學文¹¹ 國立中山大學生物科學系、² 水產試驗所海水繁養殖研究中心

前言

觀賞魚類如錦鯉、血鸚鵡、孔雀魚、神仙魚等，都有豐富多樣的色彩，可作為生態及演化理論的探討。例如在許多魚類生存及演化中，夥伴的認可、求偶性徵、偽裝、欺敵、警戒、體溫調節與物種形成前的生殖隔離等，顏色變化都有關鍵性的影響 (Henning, 2013)。又如形成顏色變化的黑色素細胞 (melanocytes)，在人類膚色沉澱的基因具有高度保守的特性，可以作為人類的皮膚色素沉著症 (chromatopathy) 甚或皮膚癌黑色素瘤 (melanomas) 的疾病診斷參考 (王，2012)。

硬骨魚類的體色變化受環境的影響與基因的控制。顏色的變化涉及許多因素，外在環境因素如光照直接作用在魚體，經由內分泌和神經系統來改變魚體膚色。內分泌系統中控制顏色改變的激素包括促腎上腺皮質激素 (ACTH) 和 α -黑素細胞刺激素 (α -MSH) (Fujii, 2000)。本篇介紹硬骨魚體色變化的機制與可能調控之基因。

魚的色素細胞

動物外表的各種美麗色彩和圖案，都是透過皮膚的色素細胞呈現。在恆溫脊椎動物如哺乳類，產生黑色素 (melanin) 的黑素細

胞，主要分布在皮膚表層，是形成膚色的唯一色素細胞 (chromatophores)。但變溫脊椎動物如硬骨魚，則有六種色素細胞，包括黑色或褐色的黑色素細胞 (melanophores)、赭色或黃色的黃色素細胞 (xanthophores)、紅色的紅色素細胞 (erythrophores)、白色的白色素細胞 (leucophores)、彩虹或閃光彩色的虹彩色素細胞 (iridophores) 以及藍色的藍色素細胞 (cyanophore) (Fujii, 2000)。魚類的真皮色素細胞，由三個相連的細胞層形成，最外層分布黃色素和紅色素細胞，有偏紅色及橙色的類胡蘿蔔素 (carotenoid) 和黃色的蝶啶 (pteridine) 吸收短波長的光；中間層是虹彩色素細胞，由黃色素細胞血小板結晶 (crystalline platelets) 吸收光後反射形成虹彩或金屬般的光澤；基底層為黑色素細胞，有黑色素吸收整個光譜頻率。魚體表面黃紅色主要是由黃色素細胞中類胡蘿蔔素及蝶啶產生，其中類胡蘿蔔素魚體無法合成，必須從食物中獲得，而蝶啶可由本身的嘌呤合成 (Kristina, 2014)。橙黃色是從黃色素細胞和虹彩色素細胞相互作用產生；藍色則是由黃色素細胞突變而來。虹彩色素細胞主要成分是鳥嘌呤 (guanine) 和次黃嘌呤 (hypoxanthine)，在某些情況下，伴隨著腺嘌呤 (adenine) 形成 (Stackhouse, 1966)。這些嘌呤形成疊層，經光反射出血小板疊層結構的顏色形成虹彩色 (Bagnara, 1966; Irmgard, 2003)。

黑素體形成色素的生化路徑

黑素體 (melanosome) 是動物細胞中製造和儲存色素的胞器，黑色素就是從黑素體的酪胺酸 (tyrosine, TYR) 合成的。哺乳動物和鳥類在細胞黑素體的專用囊包中，只會產生兩種形態的色素：真黑色素 (eumelanin) 呈現黑到褐色；擬黑色素 (pheomelanin) 呈現紅到黃色 (Mundy, 2005)。其他脊椎動物則有多樣化的類型。由脊椎動物的色素沉積，可以瞭解魚體色素分子的變異與色素質量和的色彩變化 (Endler, 1990)，但對導致黑素細胞密度及分布減少的分子機制則尚待解明。

真黑色素的形成

酪胺酸酶基因家族 (tyrosinase gene) 的產物是調控黑色素合成的重要因子，也是調控黑色素合成的第一步，而 pmel 17 基因家族的產物則可能是遠端的重要步驟 (Kwon, 1993)。其它如酪胺酸酶相關蛋白-1 (TYRP1) 和多巴色素互變異構酶 (DCT) 主要是參與真黑色素生成之途徑。酪胺酸酶家族成員 (DCT, TYR, TYRP) 皆參與轉化為黑色素的作用 (圖 1)。黑色素的生成受 α -促黑色素細胞刺激素 (α -Melanocyte-stimulating hormone, α -MSH) 及黑素皮質素 1 受體 (Mc1r) 影響，並與環腺苷酸 (cAMP) 的信號有關。在細胞內，酪胺酸由酪胺酸酶 (Tyrosinase) 催化反應依序變成多巴 (L-Dopa) 及多巴醌 (Dopaquinone)，最後得到黑色素，環腺苷酸被認為會影響酪胺酸酶的活性以及真黑色素的形成 (Hoekstra, 2006)。

擬黑色素的形成

Mc1r 基因是脊椎動物產生黑色素的重要因素，大多數的顏色變化是因為這個基因調控區的改變 (Nunes, 2011; Corso, 2012)。換句話說，在 Mc1r 編碼區功能的變化誘使 Mc1r 的特定氨基酸突變，改變了某些蛋白質的功能，卻又同時保留其它組織通路的功能，而導致脊椎動物的體色變化 (Hoekstra, 2006)。圖 1 的 Agouti 信號蛋白是 Mc1r 的拮抗劑，它結合 Mc1r 與細胞外蛋白質，來抑制細胞內環腺苷酸的活性，因而能切換及調控生產擬黑色素黃色到紅色素的路徑。如果沒有 Agouti 蛋白，Mc1r 的活性將會維持一定高濃度的環腺苷酸，激發真黑色素的合成。但是 Agouti 蛋白存在時，Mc1r 活性被抑制而環腺苷酸量降低，黑色素細胞停止產生真黑色素而開始生產擬黑色素，就會產生其他各式的色彩。因此，這兩種蛋白質 (Agouti 與 Mc1r) 的相互作用是決定色素表現的關鍵。

黃色素與紅色素形成的生化路徑

Irmgard (2003) 以斑馬魚為材料，探討色素細胞的來源。斑馬魚胚胎發育時，神經嵴 (neural crest) 前體細胞 (neural crest precursor) 分化成神經元、外胚間葉細胞 (ectomesenchymal cells) 和黑色、虹彩色和黃色素細胞。這三種色素細胞的分化，由 GTP (鳥糞嘌呤三磷酸) 和透過 GTP 環水解酶 I (GTP-cyclohydrolase I, GCHI) 結合的調控開始 (圖 2)。Braasch (2007) 的研究顯示，硬骨

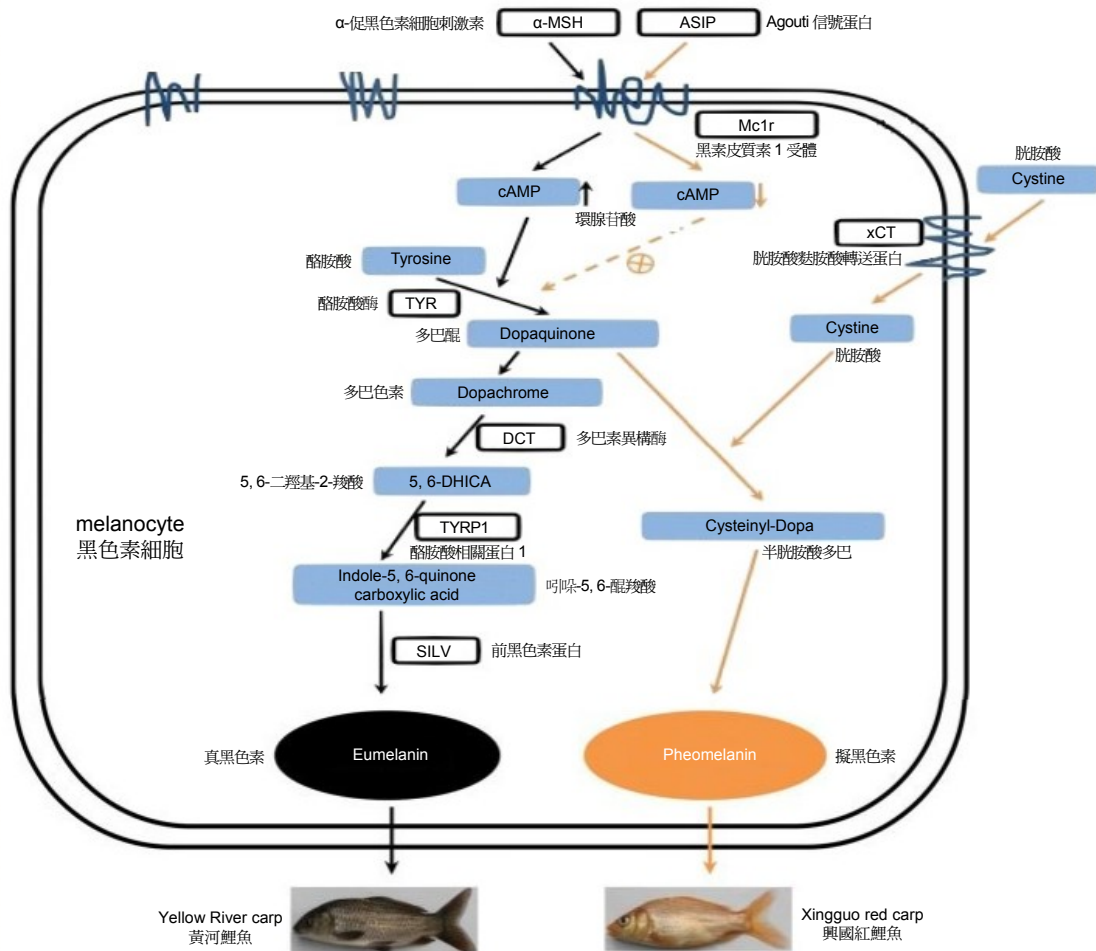


圖 1 鯉魚黑素體形成色素的生化路徑 (修改自 Yan, 2014)

魚類比任何其它脊椎動物具有更多的色素細胞類型，這是一個魚類特有的基因組倍增的現象，因而推測硬骨魚類基因組可能比四足動物包含更多色素細胞基因的副本。硬骨魚中有兩個主要的色素合成過程，即黑色素和蝶呤複製途徑。在這兩種途徑中，編碼基因中調節代謝速率關鍵的限速酶 (the rate-limiting enzymes) 是酪胺酸酶和 GCHI。GCHI 的表現促使黑色素細胞和黃色素細胞開始分化 (Irmgard, 2003; Braasch, 2007)，蝶呤 (pterins) 和蝶啶會在皮膚積聚，其中蝶呤

是一種蝶啶環系的雜環化合物，而皮膚的黃色素細胞和紅色素細胞會產生顆粒蝶呤體 (pterinosomes) (Matsumoto, 1965)。

無論魚類或兩棲類動物，黃色素細胞和紅色素細胞都能自行合成蝶呤 (Obika, 1963; Masada, 1990)。圖 2 顯示黃色素細胞的蝶呤合成包含三個途徑：(1) 從 GTP 開始合成四氫生物蝶呤 (H4 biopterin)，GCHI 與 GTP 結合是四氫生物蝶呤和蝶啶合成中的限速酶 (Li, 2015)；(2) 以四氫生物蝶呤的酶作為輔助因子，產生 GCHI 反饋調節蛋白 (GCHFR) 傳

導，抑制了 GCHI 的活性；(3)合成黃色蝶啶的色素，產生黃色色素—墨蝶呤 (sepiapterin) 及衍生物；而紅色色素果蠅蝶呤 (Drosoppterin) 的形成也可能由此產生。這些反應需要 SPR (墨蝶呤還原酶) 和 XOD (黃嘌呤氧化酶)/XDH (黃嘌呤脫氫酶) 作催化劑。四氫生物蝶呤和墨蝶呤合成之間的途徑，可藉由 PAM (c-myc 基因相關蛋白)，調節蝶啶合成，降低的黃色色素沉著。SPR 控制分兩方向，一是合成四氫生物蝶呤，另為紅色果蠅蝶呤和合成黃色原料 (圖 2)。蝶啶色素顏色介於黃色與微紅之間，會使皮膚呈現紅色，被四氫生物蝶呤和墨蝶呤生產的黃色蝶啶所控制 (Braasch, 2007)。

調控色素的相關基因

硬骨魚類色素調控的相關基因有 Agouti 基因及 Mc1r 基因，魚的 Agouti 信號蛋白 (Agouti-Signalling Protein, ASP) 是黑色素抑制因子，能抑制黑色素細胞的分化 (Raúl, 2012)。所有魚類的保護色都呈背部顏色深，腹部顏色淺，光線投射時，全身顏色均勻不醒目。例如比目魚 Agouti 信號蛋白大量表達於腹側，但在背部皮膚幾乎沒有，因此在野外表現出反蔭蔽 (countershading) 的顯著背深腹淺的模式。研究顯示，魚的 Agouti 信號蛋白 (Asp1) 的 mRNA 在腹側中的表達比在背側更顯著 (Cerdeira-Reverte, 2005)。

Henning (2010, 2013) 以 RT-PCR 用於不同候選顏色基因表達的研究顯示，Mc1r 基因被認為是麥達斯慈鯛 (Midas cichlids) 體色呈現黃金色的原因。CSF1Ra (colony-

stimulating factor 1 receptor a) 亦與臀鰭呈現黃色卵斑塊有關，因此 Mc1r 與 CSF1Ra 兩個基因在中間型和金色型組會表現的更多也有較大的變異，其中金色型組之黑色素細胞密度極低或根本不存在 (圖 3)。魚體體表的皮膚及鱗片中的色素細胞數量及密度分布各有差異，因而產生不同的體色。由麥達斯慈鯛發育過程中的體色變化規律，可看出魚體顏色變化的機制。麥達斯慈鯛黑色素細胞表現模式顯示，正調控基因 (如酪胺酸家族基因) 表現會增加黑色素細胞的數量 (密度)，中間型基因涉及顏色變化的過渡過程，是魚黑色素細胞聚集、分散和死亡的混合表現，金色型則有負調控基因減少黑色素細胞的數量 (Henning, 2013)。

結語

綜合上述，決定魚類體色變化的關鍵，主要是由酪胺酸酶基因家族調控 ASP、Mc1r 後，影響黑色素細胞色素，GCHI 則影響黃色色素細胞色素。探討魚類基因除可了解體色改變的機制及生化途徑外，魚類皮膚疾病的基因缺失也可應用於人類醫學的研究。常見的魚類皮膚疾病研究有白化症 (albinism)、黑色素瘤及牛皮癬 (psoriasis)。白化症是因為酪胺酸酶基因的缺陷，皮膚會呈現白化，眼睛視網膜上皮細胞發育也會受影響，例如白化斑馬魚會懼光 (Jiaqing, 2007)。斑馬魚的黑色素瘤模式，對人類先天性色素瘤和惡性黑色素瘤發病機制研究，亦是非常有用的工具 (Craig, 2008)，這些都是在探討控制魚類體色變化基因外的未來方向。

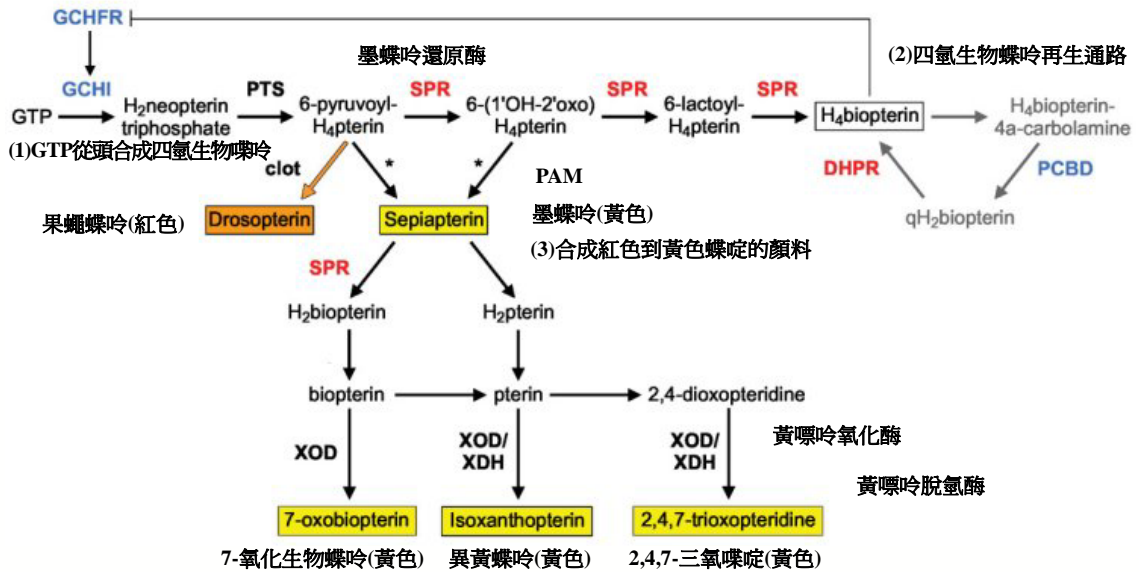


圖 2 硬骨魚類魚體黃色與紅色色素形成的生化路徑 (修改自 Braasch, 2007)

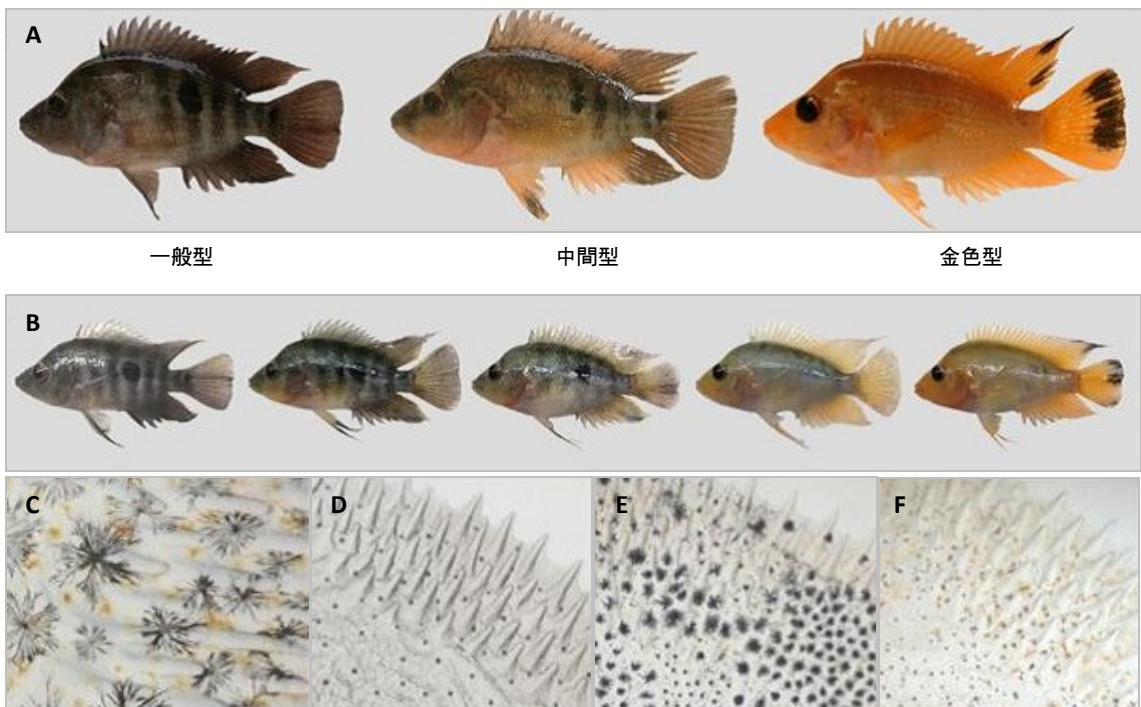


圖 3 麥達斯慈鯛 (*Midas cichlids*) 體色變化。麥達斯慈鯛黑色素細胞 (melanophores) 表現模式。A：黑色素細胞密度下降的改變，一般型，中間型到金色型，其中金色型黑色素細胞密度低或根本不存在。B、C、D、E、F 顯示魚體的顏色是由體表的皮膚及鱗片，因不同的色素細胞有著不同的數量及密度分布產生體色差異 (修改自 Henning, 2013)