

序論

對於肌強直型肌肉萎縮症致病機制的探討，造成該病的最根本原因是 CTG 三聯核酸重複序列過多所導致，由於許多證據顯示 DMPK 基因所轉錄的 primary mRNA 的 CUG 重複序列有 CUG binding protein (CUG-BP) 結合其上，原因是 CUG-BP 不正常的磷酸化造成 (Roberts, R. et al. 1997)，也有研究顯示 muscleblind protein 結合在 DMPK 基因所轉錄的 primary mRNA 的 CUG 重複序列，造成 CUG-BP 增加，進而負回饋影響氯離子通道 (CLC-1) 和胰島素接受器 (insulin receptor)，正回饋影響 cTNT 基因，造成肌強直及胰島素被抑制以及心臟肌肉方面問題 (Nicolas 2002; Fardaei et al. 2001)；而在 DM 病人的細胞培養中，經由 FISH (fluorescence in situ hybridization) 也發現在細胞核的 RNA foci 裡，muscleblind protein 與 CUG 重複序列在同一個位置上出現 (Fardaei & Rogers 2002)；muscleblind 在果蠅最先被找出，它與光接受器的分化有關，是一種 Cys3His-type zinc-finger-containing proteins (Begemann et al. 1997)，同時也參與了果蠅肌肉組織 Z-bands 的組成，以及透過 Dmef2 基因參與肌肉表皮的附著 (Artero et al. 1998)；ETR-1 也是一種 CUG-BP，在線蟲也可發現同源基因，在線蟲模式中以 RNAi (RNA interference) 的方式會造成胚胎致死 (embryonic lethal) (Milin & Hodgkin 1999)。

綜合以上的研究，我們想要以線蟲為動物模式，探討 ETR-1 和 muscleblind 在線蟲相關的基因，這將有助於接下來對於 CTG 三聯核酸重複序列的致病探討。因為線蟲的維持不僅花費少且繼代時間短，可以在短時間內研究三個世代，是其他動物模式無法取代的，且它具有肌肉跟神經，是研究肌肉與神經方面很好的材料，而它的基因圖譜已解碼，一些高等動物的基因在線蟲也可找到同源基因；在分析方法上，從蟲卵的發育到整隻蟲的生理、神經及組織，乃至於分子生物技術方面等分析已建立一套分析標準；所以，以線蟲來探討肌強直型肌肉萎縮症的致病機制，將能更深入的研究與發現。