



# 給醫學生的信之十 金雞報喜—以雞為師

謝豐舟教授

你可知道，2005年是雞年。趕在雞年來臨前夕，2004年12月9日的“自然”雜誌以“破殼而出”的小雞為封面，刊登了雞的基因體序列。講到“雞”，醫學生的腦子裡浮現的大概不會是雞的基因體序列，而是可口的炸雞排，或是肯德基炸雞塊吧！

事實上，“雞”（*Gallus gallus*）是生物學上相當重要的模式，因為：

1. 雞是研究遺傳學的理想模式，雞容易養，生得多又快。而且雞有許多外形上的特徵，易於分辨親子關係。
2. 雞有許多自然的變種（**natural mutant**）。60年來養雞者收集並養育許多具有特殊外形的自然突變種，可供研究“突變”與“性狀”的關連。

雞是研究脊椎動物發育的理想研究模式。雞的胚胎，外形上與哺乳類相類似，但卻可以直接觀察（因為它不在子宮內，而在蛋殼之中）。事實上，人類肢體發育（**limb formation**）的知識大部分來自雞胚胎的研究。

3. 雞可以做為人類疾病的研究模式。在肌肉萎縮、癲癇及免疫缺損等疾病，已經培養出適當的雞種可以呈現相同的症狀。
4. 雞可供研究病毒感染。最近禽流感及其他動物病毒不時波及人類。其實人類與雞有類似的免疫反應。因此雞可供研究感染的機制以及感受性的遺傳學基礎。

且讓我們看看雞的基因體與人類有什麼不同：相較於人類的30億（ $3 \times 10^9$ ）鹼基，雞只有人類的三分之一，即10億（ $1 \times 10^9$ ）鹼基。估計雞有20,000~23,000個基因，其實與人類相差不多。雞的基因體中common repeats較少：包括假基因（pseudogenes），基因複製（gene duplication）以及反覆序列（repetitive elements）卻比人類為少，因此雖然雞的基因數目與人類相去不遠，但基因體的大小卻只有人的三分之一。

雞的基因體與人類、小鼠、大鼠、狗等哺乳類不同。雞有2個性染色體（Z及W，ZW為female而ZZ為male）以及38個體染色體。特別值得一提的是，雞的染色體大小相差很大，分成5個macrochromosome (GGA1-5)，5個intermediate chromosome (GGA6-10)以及28個microchromosomes (GGA11- 38)。microchromosome只有5~20Mb大小，少見於哺乳類，卻常見於鳥類以及某些魚類及爬蟲類，它們的GC content較高，gene density較高，repetitive sequence較少。雞的基因體上共有2.8 million SNP，亦即5 SNP/Kb。這些SNP在雞被人類豢養 (domestication)前即已存在。

你也許會懷疑人類的基因體序列都已經知道了，雞的基因序列揭曉對醫學有什麼用呢？實際上，雞的基因體序列揭曉十分有助於我們瞭解人類基因體序列的真正意義。在人類30億個鹼基中，我們其實不很知道那些序列是要緊的，那些是雜物。惟有透過與其他生物基因體的比對，我們才曉得那些序列對生物是重要的。因為，理論上，重要的基因序列在演化過程中是會被留傳下來的（**conserved**）。雞的基因體序列就是相當好的比對對象(**outgroup**)，因為它與人類的演化距離，不太近也不大遠。小鼠與人類分歧是在**7.5 myr**（**myr = million year ago**），因此小鼠的基因體序列與人類非常相似，比對不出明顯的差別。相對地，雞與人類的分歧是在**310 myr**，因此比較可以看出那些基因體序列是必要而被保留下來。

比對的結果，在人類與雞的基因體序列中，有7千萬個鹼基序列是相同的(**conserved**)，也就是人類的基因體序列中，這7千萬個鹼基序列應該是最重要的。這七千萬個鹼基中，當然包含了絕大部分的基因。但更重要的卻是那些不是基因的部分（**chicken-human aligned, non-coding sequence**），因為這部分可能就蘊藏著調控基因表現的**functional element**，而瞭解基因功能就得先瞭解調控基因表現的**functional element**。這不是單從人類基因體序列就可以看出來的，惟有透過比對雞的基因體序列，我們才能知道那些可能是調控基因的**functional element**，並針對這些序列進行實驗。有趣的是，這些**functional element**的位置常與基因序列有相當的距離，甚至可以在**1 Mb**之外的基因沙漠（**gene desert**）之中，若不透過比對，根本無從發現。

在台大醫學院的傳統中，對人類以外的生物向來不屑一顧（藥理科的毒蛇研究是個例外），今日亦然。很清楚的一點是：要瞭解人類，必需透過對其他生物的瞭解，就如雞的基因體序列照亮了（**shed light on**）人類的基因體序列。醫學研究既要研究人類，也就必須從事對其他生物的研究。這也就是模式生物的研究為什麼是醫學研究不可缺少的一環。可惜的是，台大醫學院在這方面既乏具有眼光的領導者（**visionary**），又缺少相關的基礎結構（**infrastructure**），因此近年來在研究上自然抓襟見肘，舉步維艱，缺乏深度與創見。

研究玉米60年，發現**mobile element**的Barbara McClintock的傳記名為“*The feeling for organism*”，突顯了一個生物醫學研究者必需“擁抱生物”、“以生物為師”的基本信念。



媽.....我才是你親生的啊!

轉載自台灣群英養豬網