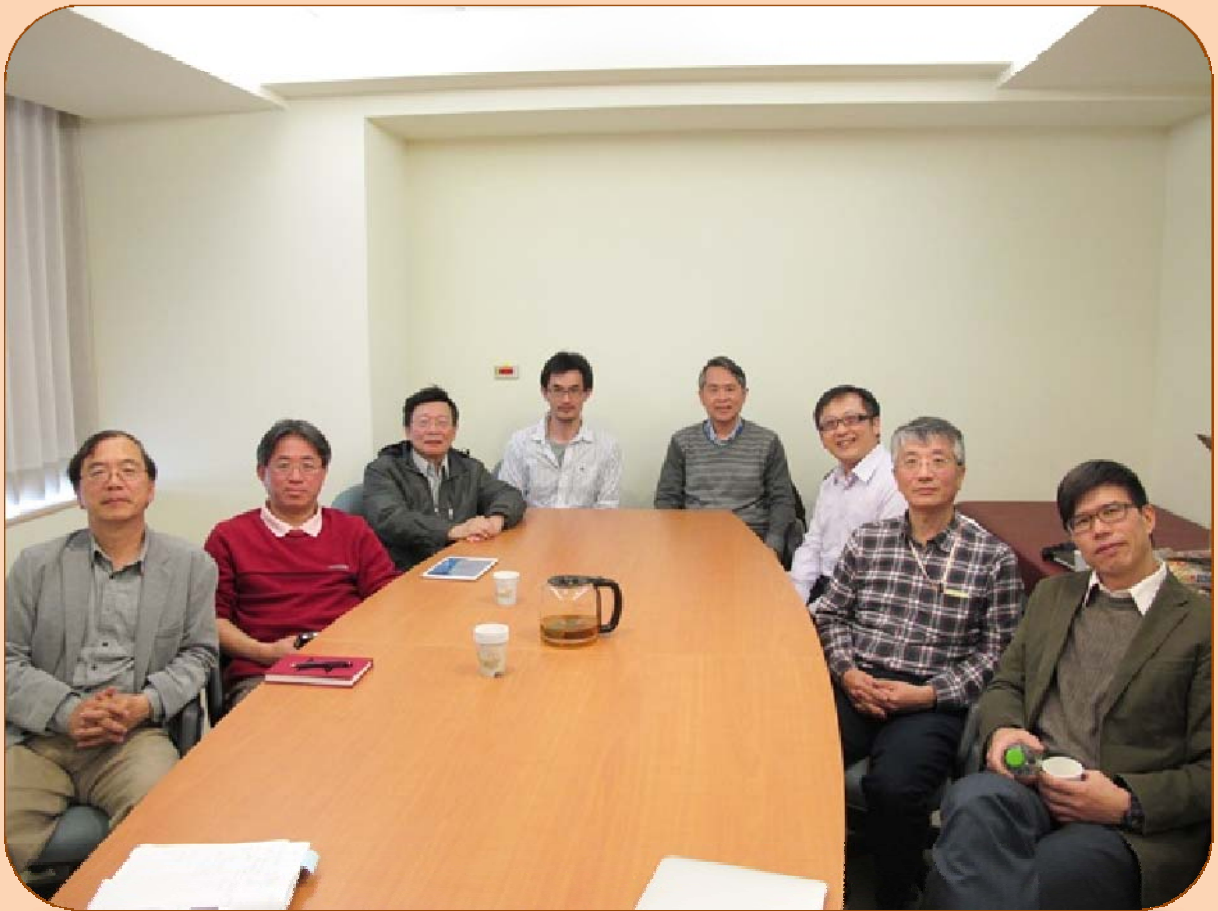


楓洲專欄

Understand human through studying birds

謝豐舟教授



左:前- 鍾正明院士、張芳嘉教授、謝豐舟教授、郭柏呈老師
右:前- 李財坤教授、于宏燦教授、陳達慶醫師、曾文毅教授
臺大兒童醫院16F

2015年3月9日，發育再生中心召開一個小型研討會，商討如何開始進行對鳥類的腦子進行神經影像研究。這是鍾正明院士希望探討的一個重要議題。

鍾院士從事鳥類羽毛發育研究，堪稱引領世界風潮。然而，鳥類羽毛的一大功能，演化上的性擇(sex selection)，必須透過鳥類的腦子，才能導致性擇行為。是以，除非能瞭解鳥類腦子對羽毛 pattern 的反應，否則，羽毛發育研究將只是做半套。

鳥類做為一個生物模式仍待開發，相較於鼠類是嗅覺動物，鳥類是視覺動物，平人類相似。2016年將在台灣舉辦Avian Animal Model國際研討會，相信將是台灣生物醫學研究的一大盛舉。

我在日本旅遊時，親身體驗老鷹的驚人視力，更增我對鳥類研究的興趣。茲分享如下：

—別在海邊吃魚板（Kamaboko）—

2006年11月到日本賞楓，為了換換口味，特地到山陰的松江一行。1987年曾來此開會，對松江這個文化城一直有個不同於東京、大阪、京都的印象。

松江有河海交會的穴道湖以及著名的作家小泉八雲的居所，松江有個名物叫飛魚燒，也就是以飛魚做的魚板（kabamoko）。到松江的第二天，就到出雲，看看著名的出雲大社，為了一睹日本海風光，所以決定到島根縣最西端的日御岬一遊。

從出雲搭乘巴士，沿著海岸邊彎彎曲曲的公路，約二小時的車程，到達了日御岬。這是個小小的魚港，當日天氣晴朗，秋高氣爽，日本海一望無際。魚港內的幾個小島停滿了海鳥，聒噪不休。我們沿著港邊慢慢地朝著日御岬燈塔前進，時間已近中午，肚子有點餓，就拿出在松江車站買的飛魚魚板，打開包裝準備品嚐一下松江的名物。

女兒手拿著飛魚燒，咬了一口，邊吃邊說“果然鮮美”，接著又要繼續吃第二口之際，她手中的飛魚燒突然自己脫手飛出，站在旁邊的我耳邊聽到一陣風聲，眼角瞄到一團黑影飛過。大家一陣錯愕，不知發生了什麼事？一會兒，驚魂甫定，詳細檢視。只見飛魚燒掉在地上，上面多了一道抓痕，而天際則有一隻老鷹盤旋，原來

是老鷹發現女兒手上的飛魚燒，從天際俯衝下來掠食，雖然抓到了飛魚燒，却沒抓牢而掉下去。

幸好，大家毫髮無傷，只是受到驚嚇。檢起地上的飛魚燒，把有抓痕的部份切掉，繼續享受松江名物的滋味。最近讀到一篇論文，作者發現在大海覓食的信天翁，在20公里外就可以聞到食物的味道。盤旋天際的老鷹可能瞄到或嗅到飛魚燒才俯衝而下，不過現在回想起來，也許應該把地上的飛魚燒留給老鷹，而不該自己檢起來吃掉。

重要的是，遊覽日本時若在海邊吃東西，小心天上來的不速之客。

金雞報喜－以雞為師

十年前的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：

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。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。

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。

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（ 3×10^9 ）鹼基，雞只有人類的三分之一，即10億（ 1×10^9 ）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。

台灣醫學界傳統上對人類以外的生物向來不甚重視 (藥理科的毒蛇研究是個例外)。然而，很清楚的是：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。

研究玉米60年，發現**mobile element**的Barbara McClintock的傳記名為《**the feeding 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。