Number 14, 2011.12.01

臺灣大學「發育生物學與再生醫學研究中心」電子報

Research Center for Developmental Biology and Regenerative Medicine Newsletter

中心網頁：http://homepage.ntu.edu.tw/~ntucdbrm622/

中心主任：楊偉勛 教授
榮譽主任：鍾正明 院士

總編輯：謝豐舟教授
副總編輯：吳益群教授
編輯顧問：孫以瀚研究員、邱英明教授

編輯幹事： 陳敏慧教授、徐善慧教授、謝武勳副教授、
黃彥華副教授、李士傑副教授、黃敏銓副教授、
丁照棣副教授、陳信孚副教授、曹伯年助理教授、
王弘毅助理教授、劉逸軒助理教授、陳佑宗助理教授、
林頌然助理教授、林泰元助理教授、楊宗霖助理教授、
鄭乃禎醫師、鄭暉騰醫師、陳沛隆醫師、顏伶汝副研究員

美編製作：劉麗芳
發行日期：**2011年 12月 01 日**

本次主題

1. 活動預告

   2011.12.09

   年終發育生物學與再生醫學研究海報發表會

   謝豐舟教授退休歡送茶會

   2011.11.14-12.31

   迎接生命的一雙手-謝豐舟教授回顧展

2. 活動花絮

   （1）. **2011 .11.05**

   2011 International Symposium on Developmental Biology and Cancer

   （2）. **2011.11.14**

   謝豐舟教授-回顧展開幕

   （3）. **2011.11.16**

   鍾正明院士數學系演講與圓桌討論

3. 多面向發展的模式生物—爪蟾(***Xenopus***)

   行政院衛生署食品藥物管理局/曾綉婷研究技師

4. **2011年10月12日** 演講摘要

   The investigation of novel SNPs in Taiwan Country Chicken using bioinformatics tools

   林恩仲老師/臺灣大學動物科學技術學系

活動預告:

2011年即將進入尾聲，台灣大學發育生物學與再生醫學研究中心將舉行一場『年終發育生物學與再生醫學研究海報發表會』，歡迎各位老師和學生，您有已發表或未發表的研究都來參加，名額為**30**張海報，大小為直式**60*120cm**，如果您有現成海報請直接來張貼，海報發表結束後將於**5:30**分，選出**3**名，給予獎金。截止報名日期為**2011**年**12**月**1**日，下午**3:00**前。

e-mail:polocz9082@yahoo.com.tw 劉麗芳小姐(徵求自願幫忙者)

關於海報張貼規則，將會**e-mail**告知參加者(海報須自行印製)。

財團法人謝伯潛醫學教育基金會獎	**3**千元
發育再生中心榮譽主任鍾正明院士獎	**2**千元
發育再生中心主任楊偉勛教授獎	**2**千元

2011年是謝豐舟教授在台大這個階段的最後一年，**40**年的辛勞與貢獻值得我們感念與感恩，將於當天的下午**3:00-6:00**，舉辦謝教授退休的歡送茶會，會安排簡單輕鬆的茶會與音樂演奏，請要來參加的人也先寄**e-mail**通知給麗芳，有任何問題請不吝與我聯絡。

時間:

2011年**12**月**09**日 ，星期五

2:00~6:00PM-研究海報展出

3:00~6:00PM-謝豐舟教授退休歡送茶會

地點:醫學院**2**號人文博物館

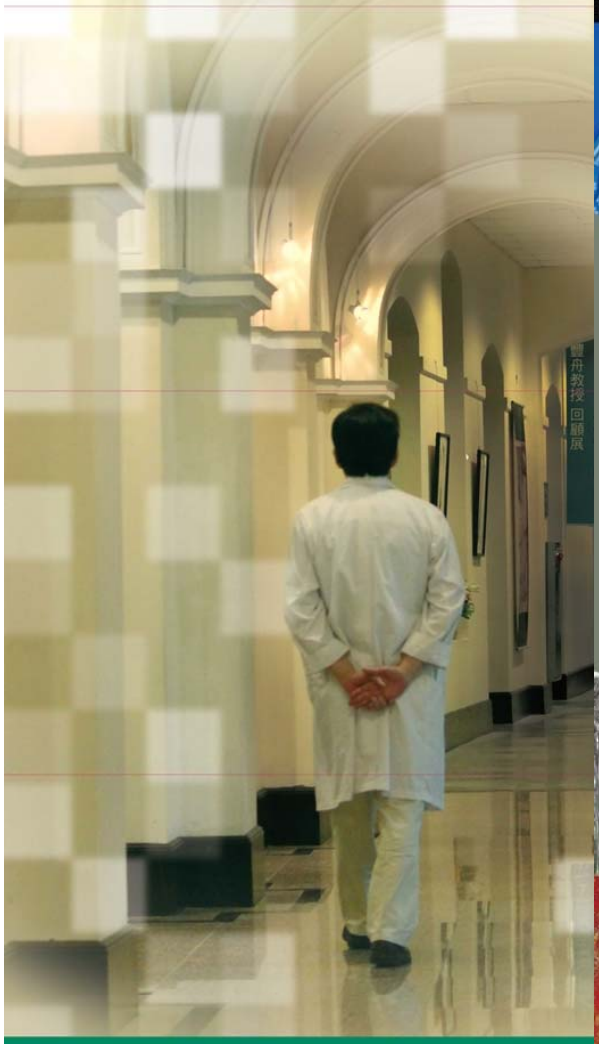
http://mmh.mc.ntu.edu.tw/howtoget.html

主辦單位:台灣大學發育生物學與再生醫學研究中心

迎接生命的一雙手

謝豐舟教授 回顧展

一位台大教授的醫療、教學、研究與藝術生涯



這是一場「*Prospective Archiving*」前瞻性的收藏展
這是一場「*When Medicine Meets Humanities*」醫學與人文的
這是一場「*Mobile Museum*」行動博物館的開端展

迎接生命的一雙手
謝豐舟教授 回顧展
一位台大教授的醫療、教學、研究與藝術生涯

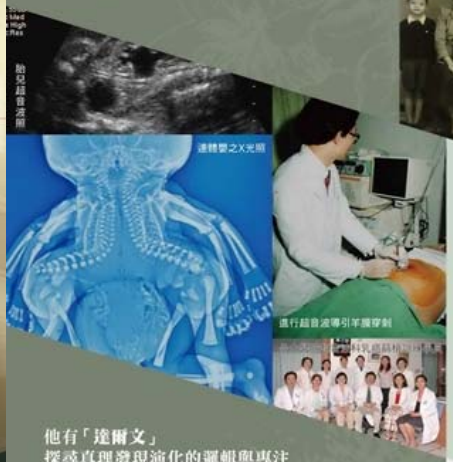
2011/11/14~12/31
AM9:00-PM5:00
國立台灣大學圖書館一樓多功能室
臺北市羅斯福路四段一號

主辦單位：財團法人謝伯源醫學教育基金會/國立台灣大學圖書館
http://www.mc.ntu.e

經典是永恆的主角

他有「卑南族血緣」對生命的熱情與原動力

謝豐舟教授出身醫學世家，祖父謝唐山為台東卑南族人，是台灣第一位外科醫生，父親謝伯源是南台灣婦產科名醫，謝教授家族四代見證了台灣現代醫學發展的進程。謝教授經歷了台灣從威權到民主的轉變，參與了現代醫學科技的起飛，體驗了電腦與網路世界的出現，目睹了人類基因體定序的完成，在這樣的背景下，謝教授走過了40年的醫療、教育、研究與藝術生涯。



他有「唐吉柯德」大戰風車巨人的傻氣與執著

繼承父志，從迎接生命的婦產科開始，謝教授為台灣婦產科學開創了新局，拯救許多高危險的孕婦與胎兒，也讓許多新生命免於先天性殘障之苦。經由創立台灣醫用超音波學會，推廣超音波醫學，讓台灣所有醫生有了可以透視人體的第三隻眼睛，整個台灣的醫學因此進入一個嶄新的境界。「上醫醫國」是謝教授的一貫信念，就是「藉由建立一種方法或策略，使某種疾病完全消失或減到最少」，在B型肝炎、鹿氏症、地中海貧血、連體嬰…等方面實踐了這個信念，謝教授也因此獲得「國科會研究傑出獎」、「行政院傑出科技人才」的肯定。

他有「達爾文」探尋真理發現演化的邏輯與專注

身為大學教授，謝教授一向認為自己是「教育者為先，次為學者，再次為醫生」，因此在大學教育、通識教育、研究生教育、醫學教育及公眾教育都不遺餘力，謝教授對不同的教育對象都各有不同的要領，因材施教，也就是「有教有類」。

在臨床醫學浸淫數十年，謝教授深覺基礎科學是醫學的基礎，而生物學必須以「遺傳—發育—演化」為主軸，因此謝教授除了自己勤於研讀自然(Nature)與科學(Science)期刊之外，也開設發育生物學、基因體科學、超音波醫學…等課程，並致力於推廣果蠅、斑馬魚、線蟲等模式生物於生物醫學研究的應用。

五十歲以後，謝教授從醫學院踏足大學，從事跨領域的教學與研究，在七個不同的系所擔任合聘教授，也成立神經生物與認知科學研究中心、系統生物學研究中心、發育生物學及再生醫學研究中心、生命倫理中心等校級研究單位成為台大五年五百億計畫的主力。謝教授認為腦科學將是21世紀的主流，因此自2005年起致力於推動台灣大學的腦神經科學，先後促成了「神經生物與認知科學研究中心」、「腦與心智科學研究所」以及「台大醫院臨床神經醫學與行為中心」的成立，成為台大發展腦神經科學的鐵三角。

他有「達文西」文藝復興人追求完美的人文特質

經過漫長的醫療、教學與研究生涯，體驗人情世故的無常，謝教授認為還是應該回歸「藝術」與「人文」，謝教授更深切體會到通識教育的重要性，除了自己開設「從現代生物學看人類行為」通識課外，還以策展者(curator)的身份致力於「台大杜鵑花節藝術祭」的推動。此一藝術祭是以台大每年三月盛開的杜鵑花為背景舞台，結合「知識」與「藝術」，使藝術的內容更深刻，也使知識得以用藝術的形式呈現。自2006年推動至今，「台大杜鵑花節藝術祭」已具雛形。

謝教授多年來勤於筆耕，並藉由電子信件與師生分享自己的理念，也常以塗鴉為樂，至今已有數本書籍及畫冊出版。謝教授並將所有的手稿及畫作捐贈給台大人文庫收藏保存。

謝教授一向認為大學的歷史可以反映整個社會的歷史，而大學的歷史就是所有教師大學生涯的總合。謝教授倡導「prospective archiving」(前瞻性收藏)，也就是退休前就把相關物件整理捐贈，如此比起事後捐贈必然更為完整與妥善。此次的回顧展就是這種理念的嘗試，希望能為台大的文物收藏，創造一個可以觀摩的案例。

此次展覽的另一個目的是公眾教育，希望透過互動的設計，讓大眾尤其是學生能對超音波、模式生物、腦神經科學…有一些親身的體驗，而透過網路科技，觀眾又可以立即連線到謝教授相關的論文與資料。

為使此次展覽多一分藝文氣息，在展覽期間的周六、周日下午將有小型音樂表演。同時，此次展覽將以「行動博物館」的型式，巡迴到其他大學展出，以分享謝教授的經驗。

他是「謝豐舟」

40年歲月轉眼即過
不過這40年可能是人類文明變化最劇烈的一段

就像偉大的小說家常以個人的故事來反映大時代的變化
這次展覽希望觀眾能抱著從「一粒沙看宇宙」的心情
細細品嚐

To see a World in a Grain of Sand
And a Heaven in a Wild Flower
Hold Infinity in the palm of your hand
And Eternity in an hour
William Black

2011年發育生物學與癌症國際研討會會後雜記

2011 International Symposium on Developmental Biology and Cancer

許文明醫師
臺大醫院小兒外科主任

2011年發育生物學與癌症國際研討會11月5日成功地在台大兒童醫療大樓舉行。本次研討會由本發育生物學與再生醫學研究中心主辦，並由中央研究院細胞與個體生物學研究所、中華民國兒童癌症基金會及臺灣大學神經母細胞瘤研究群協辦。本次2011年發育生物學與癌症國際研討會特別擬訂下列三項主題：神經分化與癌症生成、癌症幹細胞與發育訊息、以及模式生物與Epigenetics調控，進行討論與交流。與會演講學者包括：日本千葉大學癌症中心中川原章 (Akira Nakagawara）院長、名古屋大學門松健治（Kenji Kadomatsu）教授、以及加拿大多倫多大學David Kaplan教授等三位國際一流學者；國內則有中央研究院細胞與個體生物學研究所謝道時所長、臺大醫院病理部黃佩欣醫師、國家衛生研究院顏伶汝醫師、臺灣大學生物科技研究所林劭品助理教授以及中原大學生物科技系蕭崇德助理教授等五位。除了演講者外，也特別邀請臺大醫學院楊泮池院長、何弘能副院長、國科會生物處郭明良處長、臺灣大學臨床研究所謝豐舟教授、中華民國兒童癌症基金會林東燦副執行長、台灣大學發育生物學與再生醫學研究中心主任楊偉勛教授以及臺灣大學生命科學系李心予教授蒞會主持。精采的內容成功吸引了超過200位校內外專家學者熱烈參與討論，為本中心成立一周年獻上絕佳的賀禮。

Opening Remarks:
楊泮池院長

Welcome Remarks:
楊偉勛主任

Welcome Remarks:
林東燦教授

Chairperson
郭明良處長

發育生物學與癌症，乍聽之下彷彿是兩門不相干的學問。然而事實上兩者之間卻是息息相關相輔相成，主要的原因是因為發育生物學和癌症研究都在探討基因如何控制細胞以及組織的生成，以及當這些基因發生變異時又會產生什麼樣的影響。而幹細胞與癌細胞更具有十分相似的特徵，都能夠不斷的分裂再生，差別只在於分裂生長之後能不能受到正確的調控而已。此外發育生物學能夠有快速發展的另一項主因是因為模式生物的發展，例如果蠅和線蟲的應用。這些簡單的生命體，讓研究者能快速且有效地研究基因訊息傳遞鏈如何來調控細胞、組織甚至器官的生成。而且幸運的是這些基因訊息傳遞鏈在人類和這些簡單生物身上並沒有太大差異。因此透過這些模式生物，我們可以更完整地了解某些在癌症上常見的變異基因，正常時如何參與細胞行為的控制，而發生變異時又如何造成癌症的產生。這些基因比較知名的例如**EGFR**在平滑細胞癌，**TGF-β**在大腸癌，**Wnt**在乳癌及大腸癌，以及**Hedgehog**在基底細胞癌。而其中最早也最典型就是**Trk**在神經母細胞瘤及神經系統發育的研究。**Trk**最早被發現時是當癌症基因，後來才發現**Trk**對於正常的神經系統發育非常重要。**Trk**會調控神經細胞的生長、分化、以及凋亡。而透過發育生物學的研究，也讓我們更了解**Trk**在神經母細胞瘤生成的過程中所扮演的角色。所謂的癌症基因或是抑癌基因，並不只是和癌症的生成有關而已，它們通常也在細胞及組織的生成及分化也扮演了十分重要的角色。

日本千葉大學癌症中心院長
中川原章 **(Akira Nakagawara**）教授

臺灣大學神經母細胞瘤研究群自2006年成立以來，成功結合了跨領域臨床醫師及基礎研究學者，不僅提供了神經母細胞瘤患者更好的服務品質，改善預後，同時大大提升了國內神經母細胞瘤的研究水準。近幾年在國際學術會議獲獎連連，2010年更在國際神經母細胞瘤尖端研究學會 (Advances in Neuroblastoma Research Association) 囊括三項大獎，其中包括大會最高榮譽獎 (Audrey Evans Award)。在這個世界神經母細胞瘤研究最高的學術殿堂，過去從來沒有歐、美、日以外的國家能在這個會議中得獎。臺灣大學神經母細胞瘤研究團隊在此一舉打響了臺灣的名號，也可算是另一種臺灣之光。發育生物學與再生醫學研究中心主任楊偉勛教授獲知此事之後，期盼神經母細胞瘤研究團隊不只是著重在癌症醫學研究，更能透過發育生物學的角度，以進一步了解癌症的生成機轉，以期能改善癌症的治療成績。因此，特別囑咐本人籌劃本次研討會，以增進國內外發育生物學與癌症醫學的基礎及臨床研究學者的交流。

日本千葉大學癌症中心院長
中川原章 **(Akira Nakagawara**）教授

本次研討會的構思，必須特別感謝日本千葉大學癌症中心院長中川原章 **(Akira Nakagawara**）教授。中川原教授不僅幫忙規劃會議主題，並且透過他的協助，我們才能順利地邀請到名古屋大學*門松健治*（**Kenji Kadomatsu**）教授以及加拿大多倫多大學**David Kaplan**教授兩位世界級的大師。在會議主題及外賓確定之後，接下來最主要的工作就是籌措經費，以及規劃國內的講員和主持人。由於是第一次舉辦，希望藉此能讓外賓了解台灣的研究實力，講員和座長都必須精挑細選。其間臺大醫學院楊泮池院長、何弘能副院長、國科會生物處郭明良處長、臺灣大學臨床研究所謝豐舟教授、中華民國兒童癌症基金會林東燦副執行長、以及臺灣大學生命科學系李心予教授，不僅幫忙推薦國內相關領域的傑出講員，並且願意在百忙之中熱心地答應擔任座長，實在十分感謝。而臺大醫院病理部黃佩欣醫師、國家衛生研究院顏伶汝副研究員、臺灣大學生物科技研究所林劭品助理教授以及中原大學生物科技系蕭崇德助理教授，在接到本人的演講邀請時，也都毫不猶豫地答應，頓時讓我心中重擔放下不少。此外必須特別感謝的是中央研究院細胞與個體生物學研究所的廖永豐老師，透過廖老師的協助，細胞與個體生物學研究所的所長謝道時教授不僅一口答應擔任講員和座長，更願意分擔部份經費，真是感激不盡。而廖老師又幫忙從國科會申請了經費補助，讓我們的經濟負擔又減輕了不少。最後必須感謝本中心秘書劉麗芳小姐，一肩挑起整個研討會的文書及行政雜務，研討會才能順利舉行。

中研院細胞與個體生物學研究所
所長謝道時教授

本次大會的三位外賓都是在11月3日就抵達臺灣，其中兩位日本學者較早到達，由本人及小兒血液腫瘤科醫師劉彥麟到機場接機，隨後並安排參觀台北101及晚宴。隔天一早，兩位日本學者即和神經母細胞瘤研究團隊在兒醫大樓舉行座談，團隊成員就最近的研究成果向兩位日本學者進行簡報，兩位學者則給予建議，雙方討論熱烈，收穫良多。之後即安排兩位學者參訪中研院基因體中心，由陳鈴津副主任及游正博教授接待，雙方就神經母細胞瘤及其他癌症的研究及治療交換意見，兩位學者對於中研院基因體中心的研究成果及設備都留下深刻印象。另一方面加拿大的**David Kaplan**教授則由廖永豐老師接待參訪細胞與個體生物學研究所，與該所老師進行座談，並有一場精采的演講。大家在中研院共進午餐之後，除中川原教授因公務繁忙不刻參加外，我們下午則安排外賓參訪故宮。歡迎晚宴選在外賓下榻的喜來登飯店，由東道主楊偉勛主任主持，招待所有貴賓、講員、座長、及主要工作人員。大家賓主盡歡，為11月5日的研討會奠定成功基礎。

2011年11月4日-喜來登晚宴參加人員

中心主任送紀念品給3位貴賓

David Kaplan教授

中川原章 (Akira Nakagawara）教授

門松健治（Kenji Kadomatsu）教授

2011年11月4日-圓桌討論

研討會當天一大早，兒醫地下一樓會議廳的報到處就擠滿了等著報到的聽眾。研討會開始由臺大醫學院楊泮池院長為我們致開幕詞，接著在楊偉勛主任及中華民國兒童癌症基金會林東燦副執行長致歡迎詞之後正式開始學術會議。首先由國科會生物處郭明良處長主持中川原教授的**Keynote speech**，中川原教授以**MYCN**這個神經母細胞瘤最重要的腫瘤基因為中心，討論了神經發育和神經腫瘤生成之間的相關性，為整個研討會的主軸做完整的介紹。之後會議的主題分為神經分化與癌症生成、癌症幹細胞與發育訊息以及模式生物與**Epigenetics**調控等三大區塊，基本上以一位外賓搭配一至二位國內講者進行演講及討論。神經分化與癌症生成由謝道時所長主持，演講的外賓是專長神經分化再生與癌症的門松健治（**Kenji Kadomatsu**）教授，而國內講員則是神經病理專家黃佩欣醫師。癌症幹細胞與發育訊息由臺大醫學院何弘能副院長主持，演講的外賓是專長神經及癌症幹細胞的**David Kaplan**教授，而國內講員則是胚胎幹細胞專家顏伶汝副研究員。模式生物與**Epigenetics**調控由臺灣大學生命科學系李心予教授主持，本專題雖然沒有邀請外賓，不過謝道時所長仍然有半個實驗室在美國，也可以算半個外賓。其它兩位國內講員分別是**Epigenetics**專家林劭品助理教授，以及斑馬魚腫瘤模式專家蕭崇德助理教授。整個研討會不論是國外或國內講員均是一時之選，而聽眾之中有的是癌症醫學專家，有的是發育生物學專家，當然也有其他領域的專家學者或者研究生，過程中討論熱烈，相信對於發育生物學與癌症跨領域之間的瞭解與合作可以建立良好的基礎。大會最後由謝豐舟教授及中川原章 **(Akira Nakagawara**）院長進行總結討論，期待日後能有更多交流及合作的機會。

Speaker+Chairperson
謝道時所長

門松健治（Kenji Kadomatsu）教授

Chairperson
何弘能副院長

Speaker:黃佩欣醫師

David Kaplan教授

Speaker:
國衛院-顏伶汝副研究員

Chairperson
李心予教授

Speaker:林劭品老師

Speaker:蕭崇德老師

Chairperson:
Akira Nakagawara）教授
謝豐舟教授

感謝當天來幫忙的工作人員，沒有您們研討會就不能圓滿

會議結束之後，我們安排三位外賓到李心予教授推薦的一家日本料理餐館共進晚餐，原本擔心兩位日本教授吃不慣台式的日本料理，沒想到兩位日本教授嘗試之後，竟然讚不絕口，還建議老闆應該出口到日本去。客人總是會說客套話，不過如果連謝豐舟教授這位日本通都忍不住稱讚，那大概就不是講假的了吧。這次研討會做了一次成功的國民外交，不過重點還是期待在學術上能有實質的幫助，還好兩位日本教授在回到日本之後，立刻寫信來希望能以神經母細胞瘤及神經發育為主題，在台日之間甚至包括澳洲地區定期舉行學術討論會。看來我們辛苦籌劃的這個會議，也算是有點回報了。期盼之後在日本及澳洲的大師加持之下，我們的研究水準能更上一層樓。希望大家繼續努力，並繼續支持往後的學術活動。

活動花絮:

2011年11月14日-謝豐舟教授回顧展開幕

李嗣涔校長和鍾正明院士
開幕致詞

謝豐舟教授40年來的為
台大教育的幕後推手

活動花絮:

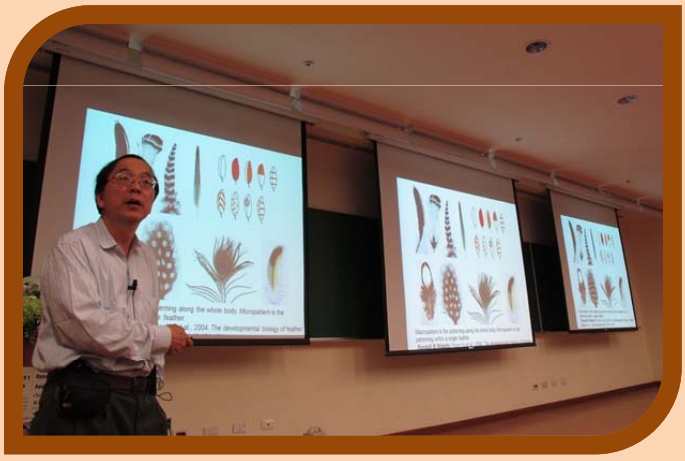
2011年11月14日-謝豐舟教授回顧展開幕

活動花絮:

2011年11月16日-鍾正明院士於台大數學系演講與圓桌會議

台大數學系主任-王振男教授

鍾教授生動有趣的演講



活動花絮:

2011年11月16日-鍾正明院士於台大數學系演講與圓桌會議

2011.11.16 數學與生物界跨領域合作

活動花絮:

2011年11月16日-鍾正明院士於台大數學系演講與圓桌會議

數學與生物的學術交流

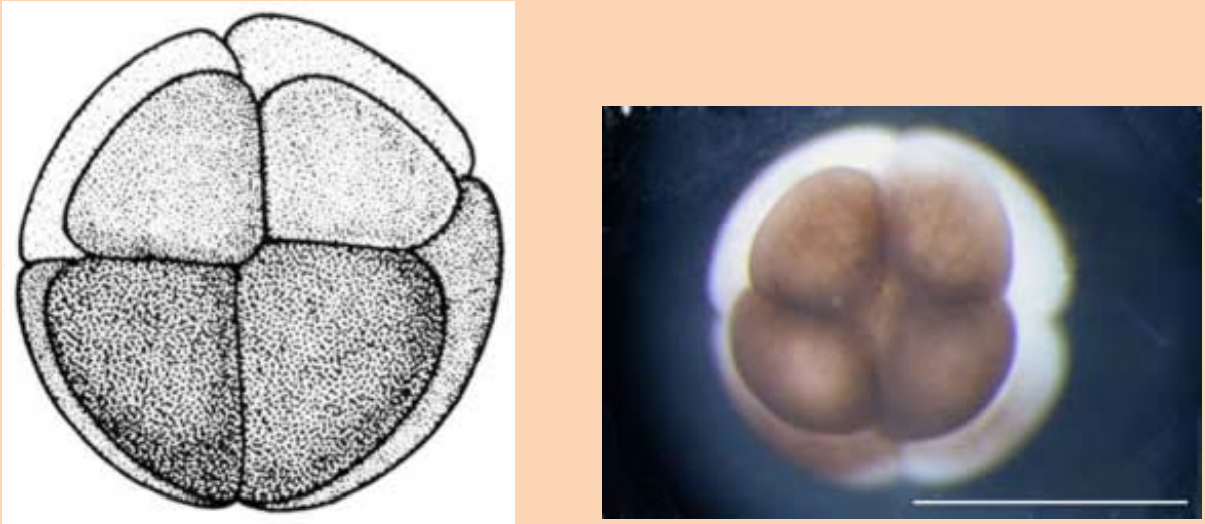
多面向發展的模式生物—爪蟾(*Xenopus*)

行政院衛生署食品藥物管理局
曾綉婷研究技師

爪蟾(***Xenopus***)拉丁文原意為奇特的足部(xeno:strange, pous:foot)，因為爪蟾的足部型態與其他青蛙不同，後足雖似青蛙有蹼卻又生有爪子之故(圖一)。爪蟾為高度水生，原棲於撒哈拉以南非洲地區，雖然名為爪"蟾"，但其實是歸類為青蛙的一個屬(genus)；爪蟾屬總共有18個種(species)，統稱為非洲爪蟾(African clawed frogs)。在1930年代，科學家發現如果以懷孕婦女的尿液(內含絨毛膜激素)注射***Xenopus laevis***的雌蛙，可讓其在隔天產下大量的卵，並且無季節性之分，因此***X. laevis***被運用作為當時的驗孕試劑，而該項可受荷爾蒙引發排卵的特性也是促使***X. laevis***成為古典胚胎發育研究模式動物的原因之一(Nieuwkoop and Faber, 1994)。

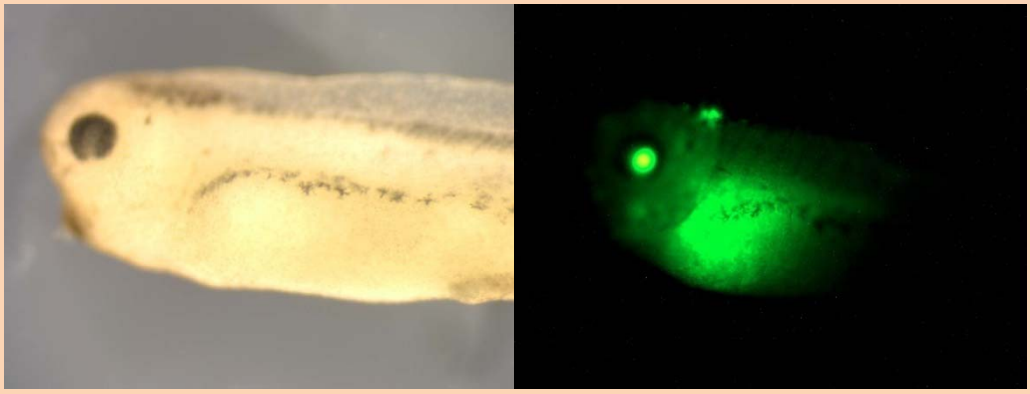
圖一 *Xenopus laevis*的成體雌蛙。
(擷取自網站http://www.xenopus.com)

***X. laevis*的成體易於繁殖飼養，對環境的耐受性高；其胚胎具有許多優點：像是胚胎為體外發育，可在實驗室裡輕易的培養；大小直徑有1公厘，利於在胚胎上做移殖手術並觀察移殖對胚胎發育的影響 (Sive, 2000)；胚胎細胞分裂球(blastomere)容易辨識(圖二)，奠定了科學家對胚育圖(fate map) (Dale and Slack, 1987)、早期胚胎發育模式 (Harland and Gerhart, 1997)及晚期器官發生研究的基礎 (Tseng et al, 2004; Zhang et al., 2001)。**



圖二 ***Xenopus laevis*胚胎八細胞時期的示意圖(左圖)及照片(右圖，比例尺為1公厘)，顯示容易辨識及進行胚育圖研究的細胞分裂球(blastomere)。(擷取自網站 http://www.bio.davidson.edu/people/balom/StagingTable/xenopushome.html)**

X. laevis 除了在古典發育生物學上的卓越貢獻之外，在現今分子生物技術的發展下，也成為生物醫學的模式動物之一。無論是以核糖核酸(RNA)、轉殖基因(transgene)或morpholino oligo皆可作胚胎顯微注射，產生過度表現、基因轉殖(圖三)或基因功能減弱(gene knockdown)的胚體或青蛙，藉此研究基因在發育過程中所扮演的角色 **(Wallingford, 1999; Heasman, 2002; Kroll and Amaya, 1996)**。因為胚胎材料能夠大量取得並且易於施作顯微注射，研究人員可以在一天內製造數以百計的基因轉殖蛙，而且基因轉殖蛙所需的研究經費相對於基因轉殖鼠而言少很多，是作為基因啟動子片段或藥物預先篩選的極佳模式動物之一 **(Zhang et al., 2003)**。自2006年崛起的誘導式多能性幹細胞(induced pluripotent stem cell, iPS)之相關研究 **(Takahashi and Yamanaka, 2006; Belmonte et al., 2009)**，與1960年代以體細胞核轉殖完成爪蟾複製(cloning) **(Gurdon, 1962; Gilbert, 2003)** 之概念實為核重編碼(nuclear reprogramming)的一體兩面，因此兩位分別進行上述研究的學者—日本的**Shinya Yamanaka**及英國的**John Gurdon**，於2009年共同獲得拉斯克基礎醫學研究獎(Albert Lasker Basic Medical Research Award)的殊榮。



圖三 組織特異GFP報導基因轉殖爪蟾蝌蚪分別於眼睛及中胚層表現綠色螢光蛋白。(由曾綉婷博士提供)

由於*X. laevis*仍有發育週期過長及染色體組為四倍體(tetraploid)的缺點，為使爪蟾能擴充其在後基因時代裡作功能性基因組(functional genomics) 研究的潛力，學者自1990年代後期，引進了*X. laevis*的近親—*Xenopus tropicalis*，其染色體組為雙倍體(diploid)，外型與*X. laevis*類似，但體型約只有一半，發育週期約需4個月(表一)，而研究報告證明幾乎所有使用在*X. laevis*的分子生物研究技術，都可以應用在*X. tropicalis*上(Amaya et al., 1999; Khokha et al., 2002)。*X. tropicalis*的完整基因組解碼亦於2010年完成，期望*X. tropicalis*不僅能延續爪蟾在發育生物研究的既有優勢，並應用其在功能性基因組的研究上。

表一 *Xenopus laevis*與 *Xenopus tropicalis*之特性比較。

種名	*Xenopus laevis*	*Xenopus tropicalis*
基因組	四倍體(tetraploid)	雙倍體(diploid)
基因組大小	3.1×10^9 bp	1.7×10^9 bp
染色體數目	18	10
世代週期	1-2年	4個月
最適生長溫度	16	25
成體體型	10公分	4-5公分
卵大小	1-1.3公厘	0.7-0.8公厘
產卵數目	300-1000個	1000-3000個

另外，爪蟾兩棲類模式動物也是保育研究及科學教育的絕佳教材。由於兩棲類對於氣候環境變遷及污染的高度敏感性，長久以來，科學家常運用兩棲類胚胎評估自然環境中之毒物及突變致癌物之效應，以做為人類與大自然環境交互作用之調查。其中 ***X. laevis*** 有記載非常詳盡的胚胎發育階段，因而用於調查可能的毒素及致畸物 **(teratogens)** 對發育中胚胎的影響，此檢驗法稱之為爪蟾胚胎致畸檢驗 **(frog embryo teratogenesis assay: *Xenopus*; FETAX) (O'Rourke, 2007)**。近年來，***X. laevis*** 更成為評估環境污染物中內分泌干擾物 **(endocrine disrupters)** 及其他化合物效應的常用模式動物 **(Balch et al., 2006; Kloas, 2002; Lutz and Kloas, 1999)**。如能配合一般所使用的物理及化學監測方法，以爪蟾建立環境污染物生物指標之模式，協助監測環境污染，及早預知並做有效之預防，將是促進全球永續發展的重要課題。

參考文獻

- **Amaya, E., Offield, M.F., and Grainger, R.M. (1999). Frog genetics: Xenopus tropicalis jumps into the future. Trends Genet *14(7)*:253-5.**
- **Balch, G.C., Velez-Espino, L.A., Sweet, C., Alaee, M., and Metcalfe, C.D. (2006). Inhibition of metamorphosis in tadpoles of Xenopus laevis exposed to polybrominated diphenyl ethers (PBDEs). Chemosphere *64*, 328-338.**
- **Belmonte, J.C., Ellis, J., Hochedlinger, K., and Yamanaka, S. (2009). Induced pluripotent stem cells and reprogramming: seeing the science through the hype. Nat Rev Genet *10(12)*:878-83.**
- **Dale, L., and Slack, J. M. (1987). Fate map for the 32-cell stage of Xenopus laevis, Development *99*, 527-51.**
- **Gilbert, S.F. (2003). Developmental Biology 7th edition. Sinauer Associates Inc. pg. 81-87; 305-337.**
- **Gurdon, J.B. (1962). The developmental capacity of nuclei taken from intestinal epithelium cells of feeding tadpoles. J Embryol Exp Morphol *10*:622-40.**
- **Harland, R., and Gerhart, J. (1997). Formation and function of Spemann's organizer. Annu Rev Cell Dev Biol *13*, 611-67.**
- **Heasman, J. (2002). Morpholino oligos: making sense of antisense? Dev Biol *243*, 209-14.**
- **Khokha, M.K., Chung, C., Bustamante E.L., Gaw, L.W., Trott, K.A., Yeh, J., Lim, N., Lin, J.C., Taverner, N., Amaya, E., Papalopulu, N., Smith, J.C., Zorn, A.M., Harland, R.M., and Grammer, T.C. (2002). Techniques and probes for the study of Xenopus tropicalis development. Dev Dyn *225(4)*:499-510.**
- **Kloas, W. (2002). Amphibians as a model for the study of endocrine disruptors. Int Rev Cytol *216*, 1-57.**
- **Kroll, K. L., and Amaya, E. (1996). Transgenic Xenopus embryos from sperm nuclear transplantations reveal FGF signaling requirements during gastrulation, Development *122*, 3173-83.**

- **Lutz, I., and Kloas, W. (1999). Amphibians as a model to study endocrine disruptors: I. Environmental pollution and estrogen receptor binding. Sci Total Environ *225*, 49-57.**
- **Nieuwkoop, P.D., and Faber, J. (1994). Normal table of Xenopus laevis (daudin). Garland Publishing. Inc., New York and London.**
- **O'Rourke, D.P. (2007). Amphibians used in research and teaching. ILAR J *48*, 183-187.**
- **Sive, H. L. (2000). Early Development of *Xenopus laevis*: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press.**
- **Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell *126(4)*:663-76.**
- **Tseng, H.T., Shah, R., and Jamrich, M. (2004). Function and regulation of *FoxF1* during *Xenopus* gut development. Development *131(15)*:3637-47.**
- **Wallingford, J. B. (1999). Tumors in tadpoles: the Xenopus embryo as a model system for the study of tumorigenesis, Trends Genet *15*, 385-8.**
- **Zhang, J., Rosenthal, A., de Sauvage, F. J., and Shivdasani, R. A. (2001). Downregulation of Hedgehog signaling is required for organogenesis of the small intestine in Xenopus, Dev Biol *229*, 188-202.**
- **Zhang, L., El-Hodiri, H. M., Ma, H. F., Zhang, X., Servetnick, M., Wensel, T. G., and Jamrich, M. (2003). Targeted expression of the dominant-negative FGFR4a in the eye using Xrx1A regulatory sequences interferes with normal retinal development, Development *130*, 4177-86.**

The investigation of novel SNPs in Taiwan Country Chicken using bioinformatics tools

E.-C.Lin (林恩仲) and Y. H. Wang (王怡惠)
Department of Animal Science and Technology
National Taiwan University (臺灣大學動物科學技術學系)

Single nucleotide polymorphism (SNP) is the basic and common variation in genomic sequence. The size of chicken genome is around 1.2×10^9 bps with 3.28×10^6 SNPs discovered. Majority of those SNPs were detected by the international cooperative chicken genome project using genomic DNA of broiler, layer, silky and red jungle fowl. Another source for detecting SNPs (esp., in exons) is from Expressed sequence tag (EST) libraries. Some of SNPs happened in exons change the corresponding amino acids in the related protein sequence, which are so called non-synonymous SNPs.

The Taiwan Country chickens are the native breeds in Taiwan. There are 10 lines (5 male and 5 female) long-term selected with different criteria from the same ancestral population in National Chung-Hsin University.The Taiwan Country chickens are the most important meat-type breed with more than 60% market share in the local poultry market. It is important to maintain those purebred lines for obtaining higherheterosis and production efficiency. The information of genetic polymorphism is needed to achieve such goals in the local poultry industry as well as the scientific research. This study was designed to identify SNPs from several EST libraries of two major selection lines in National ChungHsing University.

There were 4~6 hens randomly selected from the Taiwan Country chicken lines for the EST clone library construction: the male line B selected on body weight and comb areaat10~12 weeks of age; the femalelineL2 selected on egg production at 40 weeks of age (Figure 1). Six egg-laying related tissues (pituitary, liver, adipose, ovary, oviduct, and shell gland) and muscle tissue from those hens during highly egg- laying period were used. Totally, 42,404 EST clones from the 7 libraries were randomly selected for DNA sequencing using Applied Biosystems 3130 DNA Analyzer.

Figure 1. The Taiwan Country chicken selection lines of B (high meat production, left) and L2 (high egg production, right). (Picture obtained from: http://www.angrin.tlri.gov.tw/taiwan/chicken/chicken.html)

Those EST sequences were analyzed by using Phred programfor base-calling of all the bases shown in the sequencing chromatograph and clean-up of those low quality (QV≦ 30) bases and Phrap program to assemble those high quality EST sequences. Those assembledcontigs obtained from Phrap were annotated and localized by Blastn against NCBInucleotide and genome databases. Those contigscontaining at least 5 ESTs were further predicted the possibility of any particular SNP happened≧ 15% ofthose overlapped ESTs by PolyPhred program. Those contig sequences with SNP predicted were searched against NCBI dbSNPdatabase using Blastn to make sure whether those SNPs found by PolyPhred are novel (not found in dbSNP) or known (matchedto at least one SNP in dbSNP).

There were 42,404 EST clones randomly selected for sequencing and 36,463 high quality sequences left after trimming those low quality bases by Phred. The total numbers of assembled contigs, sequences not qualifiedly to other ESTs (Singlets), and sequences with problem during alignment and assembling were 3,455, 11,649, and 1,840, respectively, from those high quality sequences in the seven Taiwan Country chicken EST libraries using Phrap.The total number of SNPs predicted by PolyPhred was 1,107 with only 297 (26.8%) known and 810 (73.2%) still not found in NCBI dbSNP. With restriction of a contig with at least 5 ESTs and a SNP happened ≧ 15% of those overlapped ESTs in that contig, those SNPs predicted of very high Polyphred score (98~99) and moderately high (95~97) were 951 and 56 (91% of total SNPs predicted). The numbers of SNPs predicted detected on different location of a particular gene were60, 704, 10, 121, 5, and 207accordingly on 5'UTR, exon, intron, 3'UTR, pseudogene, and unknown position. Among the 704 SNPs found in exons, there were 546 and 158 detected as synonymous and non-synonymous types, respectively.

The blood samples of 94 hens were collected equally from lines B and L2. The genomic DNA was extracted from those blood samples in our lab. Among those predicted SNPs with PolyPhred score ≧ 98, there were 84 predictedSNPs and 1 negative control(not detected with any SNP) sequences selected for further validation using GenomeLab™SNPstream® SNP (Backman Coulter, CA) genotyping in the Microarray Core of NTU 基因體醫學研究中心.The 85 predicted SNP sequences of high PolyPhred score were validated from 94 hens of lines B and L2. We found that 60 of true positive (70.6%), 24 of possible false positive (28.2%), and 1 of true negative (the negative control sequence, 1.2%).After statistical comparison between the genotypic frequencies in the lines B and L2 by chi-square test, there were 34 out of the 60 true positivensSNPs located on 29 different genes found with significant difference (p-value < 0.05). Those genes have certain biological functions, such as growth of egg yolk, immune protection, formation of egg shell, metabolism, regulatory, development, etc. (Table 1)

SNP prediction from EST sequences (or so called transcriptome sequences) has been considered not as good as from genomic sequences in terms of quality. But the cost of obtaining abundant EST sequences is much cheaper than genome mapping project. In addition, EST library might be applied to those particular breeds and selection lines different from commercial and standard experimental ones. These results clearly showed that the quality procedure of base-calling with higher QV, assembling contig and predicted SNPs with certain limitations might be greatly helpful for the total quality of prediction. Those high quality SNPs predicted from different breeds and lines will lead to a lot of important applicationssuch as phylogenetic analysis, domestication, functional studies, marker-assisted selection programs, etc.

This study was cooperated by Dept. of Animal Science and Technology (E.-C. Lin, Y. H. Wang,C. X. Wang, and S. T. Ding),Institute Biochemistry and Molecular Biology(J. J. Chen and S. C. Lu), National Taiwan Univ.; Dept. of Animal Science (C. F. Chen, M. C. Huangand Y. P. Lee), Institute of Microbiology and Public Health (S.-H. Chiou), National Chung-Hsing University;National Center for High-Performance Computing (C. W. Yeh andC. H. Hsieh); Institute of Molecular Medicine, National ChengKung University (H. S.Sun);Dept. of Animal Science and Biotechnology, Tunghai University (B. R. Ou and W. T. K. Cheng).

2011.10.12 林恩仲老師醫學院演講

Table 1. The genes and related biological functions found with nsSNP significantly distributed between hens from the selection lines of B and L2.

Gene found with nsSNP significantly distributed between lines B and L2	Biological Function
Albumin	Transportation and intake of retinol during growth of egg yolk
Ovalbumin Y	Protection of egg yolk from the damage of serpin peptidase
Paraoxonase 2	Catabolism of organophosphorus
Vitellogenin 2	Increased by stimulation of estrogen and decomposed to phosvitin and lipovitellin
Ovocalyxin 32	Resistance to pathogen for influencing survival rate of egg
Ovocleidin 116	Deposition of calcium carbonate in eggshell
Ovocalyxin 36	Related to protection function in eggshell
HEP 21 protein	Related to formation and calcification of eggshell
Fatty acid binding protein 4	Related to deposition and transportation of lipid in muscle cells
Apolipoprotein B	Related to growth and lipid process
Perilipin 1	Related to synthesis and digestion of lipid
Apolipoprotein H	Related to metabolism and transportation of lipid
Hypothetical gene supported by CR353074	Specific expressed in adipose tissue
Secreted phosphoprotein 2	Related to regulation of growth
Proteasome maturation protein	Related to catabolism of protein
Similar to cyclin F	Related to cell cycle transition
Peptidylprolylisomerase D	Related to regulation of apoptosis
Phosphoglycerate kinase 1	Influence of adaptation to hypoxia in chicken embryo
Retinol binding protein 7	Related to energy metabolism and regulation
Sulfotransferase	Related to metabolism of steroid hormone via sulfonation
ATPase, Na+/K+ transporting, alpha 1 polypeptide	Participation in metabolic process, ATPase activity, and cation transportation
Peptidase D	Related to protective immunity effect
PIT 54 protein	Immune function of reducing bacteria and protective effects
CNDP dipeptidase 2	Related to protective immunity effect
Lymphocyte antigen 6 complex	Candidate gene of disease resistance for Marek's disease
Ubiquitin thiolasterase	Related to spermatogenesis and neurogenesis
Signal sequence receptor, beta	A protein expressed in cerebellum
Riboflavin binding protein	Related to regulation of G protein-coupled receptor
Ovoglycoprotein	Responsible to recognition of asymmetry