

# 生理防禦機制的黑鑽石—POMC

林峰右、吳育甄、葉信利

水產試驗所海水繁養殖研究中心

回顧全球暖化的威脅，氣候的改變成為當代生物最直接且最大的挑戰，同時也造成地球大多數生物的棲息環境受到限縮，被迫遷移。18世紀的工業革命，是加快全球暖化的起始點，至今已有許多科學證據及多項生態變遷紀錄，證明溫室效應及南北極融冰效應對漁業及養殖的衝擊，包含海岸線因海平面上升受到侵蝕，進而對陸地造成直接的損失；水溫及洋流的改變，對海洋生態與海洋生物造成不利影響，人類若持續無所警惕，將為全球暖化所造成的後果付出代價。

其中，影響層面較廣的是水溫的改變，當溫度的變化連帶造成海洋生物體內生理調控機制，包含生殖、變態、索餌、新陳代謝、滲透壓調節、色素沉澱；以及外部行為，如魚類族群遷移、分布、洄游、防禦等產生負面影響。當這些不外顯的生理機制在無聲抵抗調節下，到達臨界值時，即會對整個族群甚至是生態系造成巨大的連鎖效應；為何如此？原因是海洋生物的感覺器官非常靈敏，當環境變化時，即開啟調節機制，使其能維持平衡。就魚類而言，側線器官能偵測辨別 $0.03-0.07^{\circ}\text{C}$ 的水溫變化，這樣靈敏的感受機制，當水溫發生波動時，立刻傳導到體內，引發內部與外部生理一連串的適應與改變，對於內部生理的調控，彷彿就像是一場大戰爭，不但所有器官都要馬不停蹄的運作產生能量，神經與內分泌之間各種相關激素相互

調控，形成錯綜複雜的系統，促使生理防禦機制能夠有效的達到控制，使水生生物渡過暫時的難關。

這些海洋生物如何抵擋環境溫度的變化？關鍵在於體內的調控系統，首先器官的神經傳達至大腦下視丘，此時內分泌及自主神經系統，便開始一連串反應，維持魚體的恆定。緊迫反應促使下視丘分泌促腎上腺皮質素釋放素 (corticotrophin releasing hormone, CRH)，經由下視丘-腦下垂體門脈循環系統 (hypothalamic-hypophysial portal system) 傳送到腦下垂體前葉 (anterior lobe)，並經由二級傳訊者環腺苷單磷酸 (cyclic Adenosine Monophosphate, cAMP) 刺激蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)，再經 PKA 的磷酸化活化作用，刺激腦下垂體前-腦啡-黑細胞促素-皮促素 (proopiomelanocortin, POMC) 基因活化 (圖 1)。由下視丘-腦下垂體-間腎組織反應軸 (hypothalamic-pituitary interrenal axis, HPI axis) 反應的這段 POMC 大分子蛋白質，有如鑽石般被加工而切割出各種重要的小分子激素 (圖 2)，同時這些激素又蘊含各種不同生理功能，分別去執行生理平衡的作用，達溫度調節目的，因此 POMC 是調控生理恆定非常重要的一段蛋白質，其作用方式經由酵素轉換酶 prohormone convertase 1，分別在腦下垂體剪切成腎上腺皮質素激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、

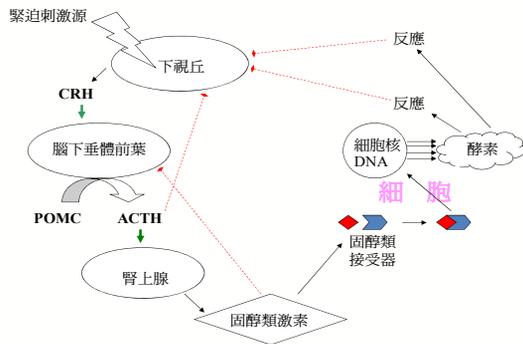


圖 1 皮質素釋放素調節作用 (圖修改自 Ganong, 1997)

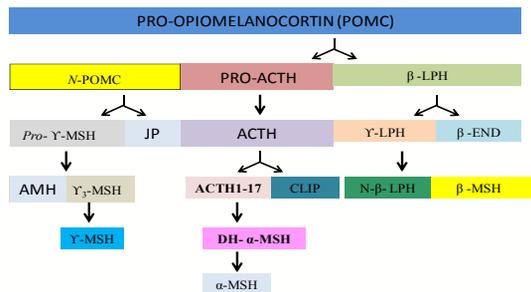


圖 2 POMC 衍生之相關激素 (圖修改自 Akiyoshi and Kanta, 2013)

$\alpha$ - 黑色素激素 ( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH)、 $\beta$ -脂激素 ( $\beta$ -lipotropin, LPH) 以及 酵素 轉換 酶 prohormone convertase 2 形成  $\beta$ -內啡肽 ( $\beta$ -endorphin)、 $\gamma$ -LPH、 $\beta$ -MSH；這些激素各自有不同調節作用，且竟然有這麼多的生物緊迫相關性蛋白質源來自於 POMC，所以不論是 HPI axis 的正負回饋反應之微調或是遭受刺激，導致皮膚色素分布，食慾的改變，能量的儲存，免疫反應，記憶的調節，晝夜的規律，都與衍生相關激素的表現息息相關。

其他常見的緊迫來源還包含水質不良、人為捕撈、運輸、養殖環境背景顏色、水車噪音、疾病的感染等，若從養殖魚類的角度觀察，壓力造成水中生物生理因素改變，使免疫力降低易感染疾病，另外對環境適應力

較弱的仔稚魚也易因緊迫的產生而死亡。這些實際的狀況都說明無論是短期或長期壓力，只要緊迫一產生，器官的神經傳達至大腦下視丘，便開始一連串反應，此時如黑鑽石般的 POMC 便開始切割產生各種功能性的激素，並利用生理正負回饋精準的調控各激素之產量，以便應付環境帶來的壓力；但若緊迫遠遠超過身體負荷量時，水中生物通常立即死亡。有趣的是，POMC 並不全然那麼完美，一方面為了應付壓力釋放各激素，另一方面所刺激的醣類皮質激素則會間接調節免疫力，使免疫力降低，以應付短時間所遭受的緊迫，試想魚體內 POMC 的量若不斷的升高而沒有降低，是否會造成容易感染疾病的可能性；另許多實驗證明，POMC 所刺激產生的腎上腺皮質醇 (cortisol) 會降低免疫力的指標，真正原因到底為何？原來 POMC 為使生理快速轉向恢復，暫時阻止發炎反應程序的發生，使發炎轉慢，並降低免疫力相關指標如介白素-1 (Interleukin-1)。

由於分子生物技術進步，部分魚類 POMC 整個蛋白質結構能直接研究；若能藉由瞭解 POMC 基因層次變化，從分子學角度觀察在物種的表現量，配合建立該物種的緊迫相關指標，找尋出對環境之耐受度，如此能瞭解多種水生生物對環境的耐受度及其他相關表現的血液參數之關係，並快速對於新的養殖魚種找出最適當的生存條件；亦可利用該段基因尋找相關 SNP (single-nucleotide polymorphism) 或 SSR (simple sequence repeats) 片段，以開發環境耐受性高的品系。期許藉此提高魚類對環境的抗壓力，解決養殖漁業因全球氣候變遷所遭遇的困境。