

# 表觀遺傳學在魚類抗逆境之應用

王郁峻、許晉榮

水產試驗所企劃資訊組

## 前言

根據聯合國政府間氣候變化專門委員會 (The Intergovernmental Panel on Climate Change, IPCC) 的定義 (2012 年促進氣候變遷調適之風險管理特別報告提出), 極端氣候 (extreme weather) 是當一個氣候數值高於或低於門檻值的事件, 或是該氣候數值達特定絕對值。簡單來說, 氣候的狀態高於 (或低於) 以往觀察到的變量值上限 (或下限) 閾值附近的一個臨界值, 即可定義為極端氣候。造成這些單一極端事件的可能原因有很多, 有時候有可能就是自然的氣候變異, 亦可能是因為氣候變遷而導致極端氣候產生。近年來, 在臺灣極端氣候發生的頻率加劇, 例如夏季的連日高溫與暖冬的霸王級寒流等, 這些急遽的溫度變化都對臺灣的水產養殖產業造成極大的損失。因此如何改善急遽溫度變化對水產養殖生物造成的緊迫, 甚至死亡, 是目前水產養殖業急需解決的問題。

目前業界雖然可以利用搭建溫棚、加深越冬溝、增添加溫系統等措施來改善溫度急遽變化所造成的寒害, 但這些預防性的設施通常需要大量的資本投入, 且寒害若未發生, 部分設備會因耗損而浪費, 因此這些設施尚無法廣泛地被臺灣水產養殖產業界使用。而以育種的方式固然可以挑出一些對抗極端氣候的抗逆境品系, 但傳統育種方式通

常需要長時間的選育方可達成, 因此近年來, 學研界也嘗試藉由分子選育等技術加速相關抗逆境品系的篩選, 但現仍在努力中。表觀遺傳學 (epigenetics) 為自 20 世紀末至今正蓬勃發展的技術, 這項技術不用改變生物的遺傳物質, 耗時選育, 卻可提供跨世代遺傳能力的特性, 它具有高度的產業應用價值與發展的潛力, 或可成為水產養殖生物面對極端氣候之解方。

## 表觀遺傳學的定義

講到表觀遺傳學, 要先從遺傳 (genetics) 及獲得性遺傳 (acquired genetics) 說起。依據古典遺傳學的理論, 生物的基因 (即去氧核糖核酸) 會決定牠的表觀性狀, 但現實上卻經常有例外, 以同卵雙胞胎為例, 人類產下同卵雙胞胎的機率大約是每 250 位孕婦中會有一位產下同卵雙胞胎, 雙胞胎是受精卵在胚囊期分裂成兩個細胞, 兩個細胞分別成為兩個胚胎, 因為是同一個細胞所分裂, 因此同卵雙胞胎的基因會完全一致, 但隨著年齡的增長, 有些雙胞胎的身高、個性或健康程度等卻不盡相同, 也就是說, 相同基因型 (genotype) 無法完全解釋表現型 (phenotype) 的差異, 不同個體所處的外在環境差異顯然也會影響基因的表現方式。但外在環境如何影響基因的表現? 生物在後天所獲得之行為

表現或生理調適等結果，也被發現會傳給子代，甚或孫代，這種「獲得性遺傳」又是如何傳遞的呢？

近年來表觀遺傳學的興盛倒是對於「獲得性遺傳」提出了一定的理論支持。表觀遺傳學此一名詞是 1939 年英國生物學家沃丁頓 (Conrad Waddington) 所提出，認為基因可能與環境相互作用，並產生表現型的概念，因為其遺傳特徵是傳統的分子水平遺傳之上或之外的遺傳，因此以希臘語 *epi* 意味著「在...之上」或「除...之外」冠在 *genetics* (遺傳學) 前，因此提出 *epigenetics* 此一詞語。到了最近表觀遺傳學有較明確的定義，2008 年，冷泉港會議定義表觀遺傳學為「在不改變 DNA 序列的前提下，由染色體改變所引起的穩定的可遺傳之表觀性狀」(Berger et al., 2009)。

表觀遺傳的調控機制種類繁多，在基因轉錄過程 (transcription) 中的調控包括 DNA 甲基化 (DNA methylation)、基因印記 (genomic imprinting)、組蛋白修飾 (histone modification) 和染色質重組 (chromatin rearrangement)，以及基因轉錄後的調控，包括基因組中非編碼 RNA (non-coding RNA) 干擾、微小 RNA (miRNA)、反義 RNA (antisense RNA) 等。其中，DNA 甲基化是研究最深的一種機制，DNA 甲基化可以想成是將基因加上一個標籤，該標籤造成該基因不活化，當該標籤移除後，該基因便會啟動，進行轉錄、轉譯 (translation) 等後續表現，而科學家也證實，基因甲基化會隨環境的影響而改變，使生物個體對環境的變動產生應變策略，且這些甲基化的基因記憶跨世代傳

遞至下一代，因此可以推斷表觀遺傳記憶對下一代的發育和生存至關重要。

## 表觀遺傳學於水產養殖之應用

表觀遺傳學在哺乳類動物的研究已證實在發育的過程具有跨世代遺傳的能力，然而相較於魚類的研究卻顯些不足，近期專家學者針對多種模式魚種進行表觀遺傳調控機制的相關研究，並與哺乳動物進行比較，發現魚類也有相同的模式 (Granada et al., 2018)。Wang 等 (2016) 就發現處於缺氧環境下的黑點青鱗 (*Oryzias melastigma*) 其生殖受損的狀況會傳給後代，即使不再暴露於低氧環境下，仍可在孫代表現，其遺傳機制可能是經由父方精巢上基因甲基化所傳遞。另外也有文章針對有複雜行為的模式魚種—棘背魚 (Gasterosteidae)，其親代面對掠食者的環境下如何將該危險環境的信息透過表觀遺傳達至下一個世代的研究 (Brett and Alison, 2014)。

本所與中央研究院細胞與個體生物研究所臨海研究站及國立臺灣海洋大學水產養殖學系最近合作一個研究，將表觀遺傳學的概念應用於水產養殖魚類面對極端溫度的影響，並以臺灣大宗養殖物種淡水臺灣鯛 (*Oreochromis mossambicus*) 為試驗魚種，在臺灣鯛飼料中添加白藜蘆醇 (resveratrol)，一種已於哺乳動物驗證可促使長壽基因 (sirtuin) 大量表現的天然多酚類小分子化合物，餵食後進行低溫挑戰的試驗。試驗設計分為餵食添加白藜蘆醇之試驗組與無添加之對照組，將親代 (F0) 以低溫環境短暫的刺激，再將子代 (F1) 挑戰低溫環境，分生與

生化分析結果發現，試驗組的長壽基因表現量皆有增加並達到顯著差異，肝臟中與代謝相關的基因也顯著上升，試驗組於低溫的活動行為與正常情況無差異，且基礎耗氧量亦沒有顯著差異，但對照組面對低溫挑戰大部分時間維持低限度的泳動。記錄死亡率的統計並與對照組進行統計分析，試驗組面對低溫環境的死亡率與對照組比較明顯降低。初步試驗結果顯示，餵食白藜蘆醇之親代 (F0) 接受低溫的環境刺激確實可對子代 (F1) 產生不改變基因型態而增加對抗寒冷環境的表觀遺傳效果。

## 結語

本次試驗僅是表觀遺傳學於水產養殖應用的一個開端，尤其水產養殖產量預估在 2030 年將超越海洋捕撈漁業，水產養殖除了

面對氣候變遷的問題外，飼料、育種、疾病管理問題也急需提出相關解決方案，才能提升水產養殖的質與量。本研究已初步證實耐低溫的表觀遺傳學在水產養殖面對極端氣候的應用，將持續進行 (F0) 的孫代 (F2) 再次以低溫挑戰，統計分析跨世代遺傳的能力相關的跨世代分子追蹤試驗。隨著我們對表觀遺傳學在水產養殖的應用機制逐步的了解，期待能協助水產養殖物種克服極端氣候的挑戰，未來將以表觀遺傳之相關機制持續應用飼料、育種與疾病等議題並進行試驗。

## 誌謝

本研究為科技部計畫 (白藜蘆醇誘導長壽基因啟動) 之部分研究成果，期間承蒙本所淡水繁養殖研究中心竹北試驗場提供試驗場域與人力支援，特此表達謝意。