

基因體計劃之天才 Eric Lander

陳雅惠編輯、吳梨華校閱/分醫所

■ 基因組圖譜之起源

西元1953年2月28日的星期天，有兩位年輕的科學家Drs. James Watson與Francis Crick，在英國劍橋的老鷹酒吧的午餐時間，宣稱他們已經發現了生命的奧秘。在2003年的今天，已是DNA雙股螺旋發現的第50個年頭，這兩位DNA的發現者，於2001年2月親眼目睹了人類基因圖譜解碼的草圖。人類基因圖譜草圖的提前完成，主要歸功於1970年代中期，由Dr. Frederick Sanger首先突破發展手動式的DNA定序之技術，接著科學家們發展出自動核酸定序儀，可以輕易掌控基因組內大大小小核酸片段的定序，同時又因為Dr. Kary Mullis發明了功能非常強大的PCR技術，可以進一步的放大我們想要分析的DNA，使其DNA的量達到一個可以操作的質與量。基因圖譜的年代啓始於1995年5月，當時Dr. J. Craig Venter宣稱他已經解開了第一個單細胞生物-Haemophilus influenzae的基因圖譜，然而在許多的基因圖譜計畫中，人類的基因圖譜計畫可謂是最備受矚目的，其中Dr. Eric Lander則是在政府資助執行的人類基因圖譜計畫中，最主要的領導者之一。

■ 當數學遇上基因

Dr. Lander來自父母雙親都是律師的家庭，自幼以數學的資優進入座落



於紐約市只收對科學有天份的高中生之Styvesant high school就讀，不僅代表美國參與奧林匹克的數學競賽，甚至得到西屋科學獎的第一名。因為一連串幸運的意外，促使原本主修數學的經濟學教授Dr. Lander想進一步的探索大腦是如何處理運作的。他從原點出發，開始學習細胞生物學、分子生物學及遺傳學，但沒想到他一踏進這片生物的領域之後，就再也無法抽身，因為Dr. Lander發現遺傳學實在太精采有趣了。當時Dr. Lander仍在學校教授經濟學，但也開始活躍於哈佛的生物系。在1985年時Dr. Lander已經加入了gene hunt的計畫，主因是要請求藉助Dr. Lander的數學天賦來解決在gene hunt計畫中所遇到的統計學問題之挑戰，然而兩年後，即1987，Dr. Lander已經展現出他在遺傳學上的睿智與果決，為他贏得麥阿瑟基金會的大獎，並成為當時遺傳學的新生代之一，之後他更成為法醫學的第一把交椅。1990時，他

已組成Cambridge genome center，並將自己引介給Henry Ford，首先透過生化與大規模經濟化使得一般DNA研究進入高度快速的科技，現在這些生產線都已經機器化，可以直接針對每一個細胞株加以純化得到其DNA分子。Dr. Lander所主導政府資助的Human Genome Project與私人企業(Celera Genomics)所主導的Human Genome Project同步於2001年初完成初稿，目前他所領導的Genome Center每天可以定序5千萬個nucleotide，除此之外，他們的團隊也對於發展基因組定序的技術有許多的貢獻。

■ 不同種間之基因組比較

在人類、老鼠基因的剖析上其實高度複雜的，透過人類、老鼠或者其他生物的基因組的定序與解釋，可了解人類組群中自然與遺傳變異的角色。Dr. Lander也指出，完成各個不同種生物的基因組定序，即可進一步的將人類與不同種間有高度演化保留的基因與調控區域作一解釋，希望藉由不同種間的基因序列比較可以取得有關人類31億個核苷酸中所蘊含之生命的奧秘。

■ 人類基因組圖譜計畫的衝擊

Dr. Lander表示，人類的基因組就仿如是一本開放性的書，裡面有許多

訊息與資料，但目前這些資訊仍舊需要各個不同領域的科學家來閱讀，然後整理彙總後成為有用有效的內容，正如之前所提到的這些人類與其它種系的基因組，對於遺傳學家、生物學家、演化學家、或者癌症研究專家等，其最終的目的是，是希望可以經由對組成生命體的基因組有更深的瞭解進而應用於人類疾病治療上，也使得治療可以更個人化與更專一化。所以這個世紀是個基因組的時代，透過31億的核苷酸字母序列，我們彷彿看到了祖先的源頭，也對我們自己的未來有一些預測與展望，但我們真的可以在這樣的基因序列中，看到希望與成就嗎？除了這些之外，是否也會因為基因序列的開放與解讀，造成另一負面的衝擊呢？讓我們一起拭目以待。

■ 主導的單型基因圖譜計畫(hapmap project)

自從人類基因圖譜初稿定序完成之後，在過去兩年來Dr. Lander正主導一個一億美元為期兩年的hapmap project，這個計畫主要希望定序出人與人之間主要不同的單型(haplotype)。在人類DNA上的三十多億個核苷酸中，目前估計有一千萬個核苷酸的多型性，這些差異的核苷酸即被稱為SNPs (single nucleotide polymorphisms)，這些核苷酸的存在也說明了在個體之間存在的遺

傳差異，包括個體對於藥物或疾病之不同的敏感性。同時加上這個相鄰的 SNPs units 會經由遺傳的方式，代代相傳，透過分析許多不同人的 SNPs，科學家已經發現這些 haplotype blocks 具有一些限制與典型的變異性，大約只有三到五種的型式會規則性的出現，因此研究學者只需要去檢測一些在每個 block 中具有代表性的 SNPs，進一步去辨認這些 blocks 是屬於哪一種型式。找出這些 blocks 在基因組中的位置，即稱為 haplotype map 或 hapmap，這樣的方法猶如化學的週期表，可以大大的簡化致病基因的研究，並且能夠幫助疾病上的治療與用藥。

在早期遺傳疾病的研究，主要針對於少數孟德爾式的單一基因突變之遺傳病，但由於多數的疾病是受到許多基因和環境之間的交互作用，雖然環境因子不容忽視，但 Dr. Lander 仍希望藉此計畫，找出這些多因子遺傳疾病，如癌症或糖尿病的元兇。Dr. Lander 在組成 hapmap 之前，所參與的成人型的糖尿病及發炎性的 Crohn's disease 計畫中，發現了高於 85% 的病人身上帶有一個與脂肪細胞形成的基因變異有關，雖然這個基因的變異只增加得糖尿病的機會為 25%，但卻也為他所主導的 hapmap 帶來契機。即使有專家們質疑此 hapmap project 的價值，不

過目前這個計畫除了美國 HGRI，還有英國、日本、中國、與加拿大等國家一起贊助此計畫之進行，正如 Dr. Lander 所說：雖然媒體可能太過宣揚了「基因」的角色，但是我們仍然無法停止尋找「遺傳」在疾病中所參與的影響，同時我們也應該坦承，疾病的形成是受到基因與非遺傳因子兩者之交互作用。

■ 尾聲

基因組序列的力量與天賦，就是能夠同時追蹤上千個基因，使得生物學家可以分析每個存活的細胞，其該有的種種作用或者可以從細胞鄰近物種得到源源不絕的訊息。這個基因組的世代，讓生物學家的潛能彷如量子跳躍般的快速，也為每一位在審慎思考的生物學家描繪了一個最終的目標，那就是必須藉由基因組序列的解讀，來徹底瞭解個體之生物現象。

