

專題報導 生物資訊

由拼圖 與迷宮談起 未來的 生物資訊學

自然界有趨向最大亂度的特質，
可是生物體中卻有許多結構似乎違背自然法則，
生命的奧祕究竟在哪裡呢？

■楊永正



生物學中的「周期表」

將一滴墨水滴入裝有水的杯子裡，可看到整杯水因墨水擴散而呈黑色。然而日常生活中絕不可能看到在一杯有色的水中，染料慢慢凝集成一點，而使杯水變為清澈。這是因為自然界有趨向最大亂度的特質，可是生物體中卻有許多結構似乎違背自然法則。其實輸入能量是可以克服亂度因子的，就像是幫浦可克服自然的趨勢，而讓水由低處往高處流一樣。生物體利用代謝不斷產生能量，以維持、延續生命，那生命的奧秘究竟在哪裡呢？

生物學一向被科學家認為是描述性的科學，可是若回想化學發展的過程，就會發現在發現周期表之前，化學也是被歸類為描述性的科學。可是在經過多年的努力後，已有許多理論形成，讓我們可以預測反應的行為。然而在生物學中，不同的個體、或是相同的個體在不同的時間，都可能表現出不同的現象，因此生物學至今還被認為沒有規則，一切都需要實證，而不太相信預測。

化約論是一套方法學，它使我們很成功地由分子層次解釋反應運作的原理，而造成生物

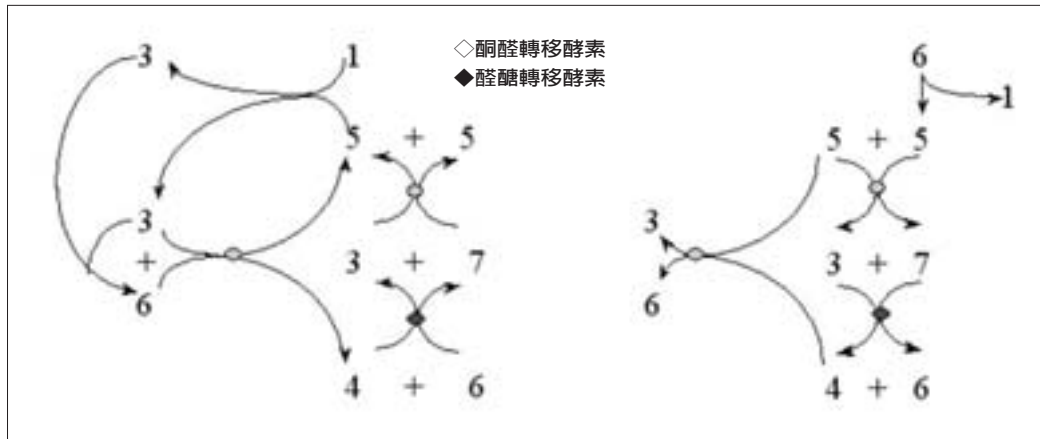


漂在水上的植物利用來自陽光的能量，把溶在水中的微量養分集中在體內而延續生命。

學上的突破。它假設一個複雜的系統可以分割成許多不會互相干擾的子系統，因此只要把子系統研究清楚，就能了解複雜系統的行為。如果子系統仍然很複雜，就用同樣的策略在子系統中再繼續分割，一一擊破。可是無限的化約真能解釋生命現象嗎？生物學在過去是局部性地研究少數的基因，因此鮮有機會找出有用的規則做為預測之用。

不過有趣的是：不同的生命在誕生後，都遵循著相同的路徑發育。這個現象顯示生物體中的遺傳物質，就像程式一樣，可以重複執行。基因體序列所記載的，不只是執行工作所需的元件，更有各元件間交互作用的關係。隱藏在這交互作用之後的，有運作時的階層性與時序性。因為它幾乎包含了生命所有的奧秘，因此有人稱它是「生命之書」。





圖中利用碳的數目表示中間物，可把這光合作用的暗反應（左）與磷酸五碳糖循環（右）二個反應化繁為簡，因而較易看到規則。其實這兩個反應是互為逆反應的。光合作用的暗反應因為能固定空氣中的二氧化碳，所以會增加六碳糖與三碳糖的量，而逆走細胞中已存在的磷酸五碳糖循環。由這種角度看，植物中只需多一個固定二氧化碳的反應即可。

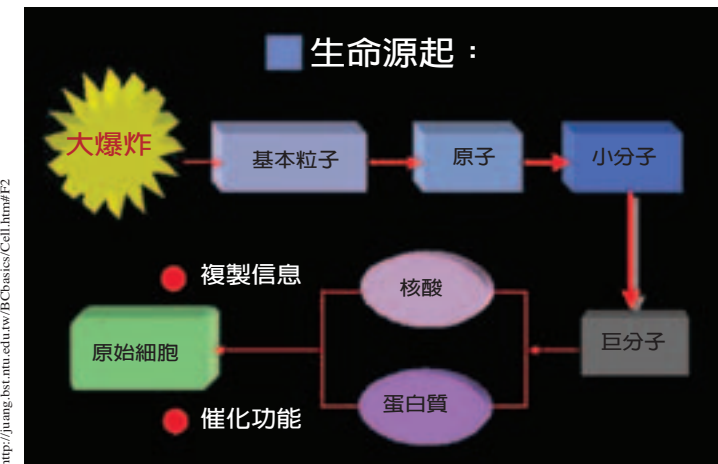
元素周期表

有了全序列之後，我們不但能知道細胞有什麼功能，也可以知道它沒有什麼功能。在2003年春，人類基因體序列已被解出，它讓我們有機會可以進行廣域性的分析，因此在未來生物學或許可以像化學「周期表」那樣做預測，而不是只對現象進行描述。

探究生命奧秘之鑰

雖然目前生命科學已有非常大的進展，可是我們對於甚麼是生命，還是沒有一個精確的定義。我們知道生物體是由許多化學物質所組成，其運作也應符合物理化學的原理。可是物理化學真能解釋生命嗎？讓我們由一個簡單的例子來探討這個問題。

不同的生命在誕生後，都遵循著相同的路徑發育。這個現象顯示生物體中的遺傳物質，就像程式一樣，可以重複執行。



由大爆炸開始，一路以組合方式，組成原子、分子、巨分子、細胞、生命。核酸與蛋白質可能是最關鍵的兩種巨分子，生命現象因此得以發生。

大家都知道葡萄糖燃燒會產生二氧化碳與水，不過在試管中燃燒葡萄糖，卻與生物體中燃燒葡萄糖很不一樣。在試管中燃燒葡萄糖，會先觀察到葡萄糖融化變黑，在高溫下黑色物質才會變成二氧化碳，而從試管中消失，但燃燒時所產生的能量無法有效利用。可是在生物體內，在體溫、常壓下，就可以把葡萄糖燃燒



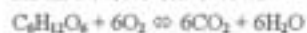
http://www.pcu.edu.hk/peu/photos/04-05/fnk_pstkd05

在生物體內，在體溫、常壓下，就可以把葡萄糖燃燒產生有用的化學能，並進一步把它轉化成神經傳導所需的電能，或肌肉收縮所需的機械能。

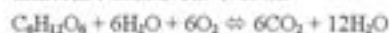
產生有用的化學能，並進一步把它轉化成神經傳導所需的電能，或肌肉收縮所需的機械能。

若就分子層次做一比較，就會發現雖然兩者都符合物理化學的原理，分子間作用的方式卻不同。在試管中燃燒葡萄糖時，氧氣會直接和葡萄糖分子中的碳原子碰撞而接在一起，可是在生物體中卻利用脫氫來進行氧化。當在生物體中燃燒葡萄糖時，形成二氧化碳的過程中，其中一個氧來自葡萄糖分子，另一個卻來自水。而進行氧化時，由葡萄糖脫下的氫，最終傳遞給氧而形成水。也就是，生物體中燃燒葡萄糖時必須先消耗水，再釋放出水。

在試管中燃燒葡萄糖時的反應



在生物體中燃燒葡萄糖時的反應



這個例子讓我們了解到生物體內化學反應的進行，雖然符合物理化學的原理，卻與在試管中的反應走法不同，它的連接有其特有的邏輯。若再仔細探究細胞中發生的反應，就會發現細胞中的反應非常複雜，是由許多步驟頭尾相接形成的。這些反應可以連接成線狀的路徑，也可以分叉，再殊途同歸而形成複雜的調控網路。因此要了解生命運作的邏輯，就要從了解反應路徑的連接入手。

反應路徑與調控網路

細胞是生命最小的單元，除正常的運作外，它也可以感受環境的變化，

進而活化某些基因，做出適當的反應。當外界環境刺激細胞時，訊號會經由訊息傳導路徑傳遞到細胞內。這個過程利用蛋白質間的交互作用與蛋白質的修飾，而達到傳遞訊息、放大訊息的目的。

若訊息最後停在細胞質中，它可能修改蛋白質，改變蛋白質的活性，也就是質的改變。若訊息傳到細胞核，則可進一步活化基因，產生一系列的巨分子合成反應，改變細胞質中蛋白質的濃度，也就是量的改變。酵素活性的改變，可影響代謝路徑的調控，進而對環境做出反應。

在細胞中，這3種不同類別的反應，也就是訊息傳導路徑、巨分子合成反應、以及代謝路徑，是緊密地接合在一起的。可是生物學者

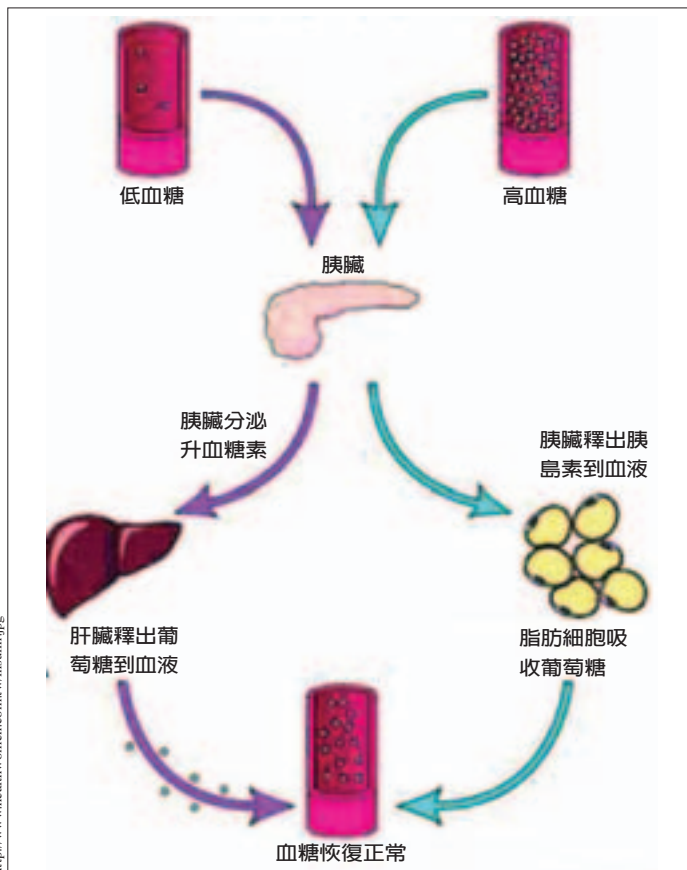
細胞是生命最小的單元，除正常的運作外，它也可以感受環境的變化，進而活化某些基因，做出適當的反應。

爲了研究的方便，利用化約論的觀念，先找出與現象相關的元件，再研究元件間的關係。

不同的人所研究的現象雖有不同，相同的基因卻可能參與不同的現象。換句話說，不同的反應路徑可能使用相同的基因，而產生路徑間的交互作用。我們可以仿照組合序列的方式，利用這些共用的基因或其產物，把反應路徑組合成爲調控網路。這個網路連接了基因型與表現型，它不但是現代生物學的核心問題，也是了解疾病、治療疾病、以及預防疾病的基礎。

在觀察細胞中的反應時，我們發現細胞經常會「故技重施」。例如不同的酵素可能具有相同的催化機制，可是辨識的受質卻不相同。有時在不同的反應路徑中，可能看到幾個反應所組合成的短路徑重複出現。其實某兩個反應可能是互爲逆反應的，這顯示要發現一個新的反應可能並不複雜。因此在尋找新路徑時，應儘量利用已知的反應路徑。

人體的血糖濃度是由複雜的生化機制所調控的



玩拼圖或是走迷宮

反應路徑的問題常常讓我們覺得錯綜複雜，不知如何去剖析。其實關鍵之處在於釐清其中隱含的兩個問題：首先是網路的建構問題，其次是在已知的網路系統中的流量問題。

前者就像在玩拼圖遊戲，要猜出反應究竟是怎麼連接在一起的。一旦有了確定的網路結構，流量問題就像是走迷宮，必須從處處懸疑中，尋找走得通的路。在資訊不足的情形下，這兩個問題的界定是很模糊的。有時觀察流量的變化，可以讓我們找到新的反應路徑，以及讓我們更精確地計算物質的流量。其實只要觀念清楚，交互應用這兩種觀念，應該就能很快地找到細胞運作的原理。

我們可以將調控網路想像成一個城市的供水系統。以台北市爲例，翡翠水庫收納河川所匯集的雨水，在通過淨水廠後會透過輸水系統送到各住戶。壓力不足處，還可增設加壓站，以便把水送到更遠的地方。假如發生了大火，把台北市輸水管路圖燒毀了，我們就得像玩拼圖遊戲那樣，重建這份路線圖。問題是水管都埋在地下，不易看到，只能到各用戶處測量水壓。我們可由不同地點測得水壓，再推出輸水系統圖。

這個過程就像取得基因體資訊之前，生物學者會利用遺傳學或生物化學的方法尋找反應路徑。前者是把基因逐一破壞，然後觀察細胞表現的現象。後者則是利用抑制劑，阻斷反應路徑，再觀察細胞的改變。然而不管是透過遺傳或生化的方法，目的就是要確認哪些基因或其產物，參與所觀察的現象。在確定參與的因子後，就要尋找因子間的交互作用，而這些交互作用發生的先後次序就是反應路徑。反應路徑又可形成更複雜的調控網路，就像是一座迷宮。

有了輸水系統圖後，我們才能根據環境的變化精確地調整水量。例如天旱時，爲了支援台北縣部分的水量，需要用控制閥與加壓站等



攝影：張志銘

在研究細胞的反應路徑時，應先釐清整個路徑的網路建構問題，就像在玩拼圖遊戲一樣，要先猜出反應究竟是怎麼連接在一起的。

改變水的輸送方式。對應到反應路徑，控制閥相當於酵素，可回應環境的變化而改變流量。加壓站相當於巨分子的合成，可以在環境變化時，接受訊息傳導路徑的訊號而增加酵素的生產。由這個例子，可以清楚地看到流量問題與前述的發現調控網是不同性質的問題。

跨領域合作

事實上反應路徑網不僅可用城市的輸水系統做比喻，也可以用城市的供電系統或電腦主機的設計做比喻。這些比喻其實都是各個領域的工程師們熟知的問題。他們甚至開發出「逆向工程」的方法，可以利用系統釋出的訊號猜測系統的架構，這樣才能檢修沒有工程圖的系統，或者破解對手設計的電路。了解系統，才能精確地控管系統，或是設計新的系統。由此可知，未來的生物學只靠傳統的生物學方法是不夠的，它需要有數理、工程等領域的專家一起合作，才能達到尋找「生物學的周期表」的

目的。

在過去化約論會是非常有用的策略，透過遺傳學或生物學的解析，逐步解出了許多反應路徑。不過透過跨領域的合作，由系統的角度分析細胞的運作模式，可能在10年內所發現的路徑就比過去50年所找到的還多。

目前因為生物學者缺少系統研究的訓練，而非生物學者又不了解生物體中運作的邏輯，因此彼此還在尋找最佳的合作模式。由此可知在未來的生物學研究中，最需要的就是有堅實的生物學訓練，又可與非生物學者溝通的人。而未來生物學的發展，則需要在實驗外，加上理論的研究，在化約論之外，加上系統觀。透過對反應路徑的了解，將能建立基因體與表現型的關係，進而了解疾病、治療疾病、預防疾病、以及改進生活的品質。 □

楊永正
陽明大學生物資訊研究所

專題報導 生物資訊

未來的生物資訊學