

生命科學的 上下五百年



國立臺灣科技大學

莊榮輝

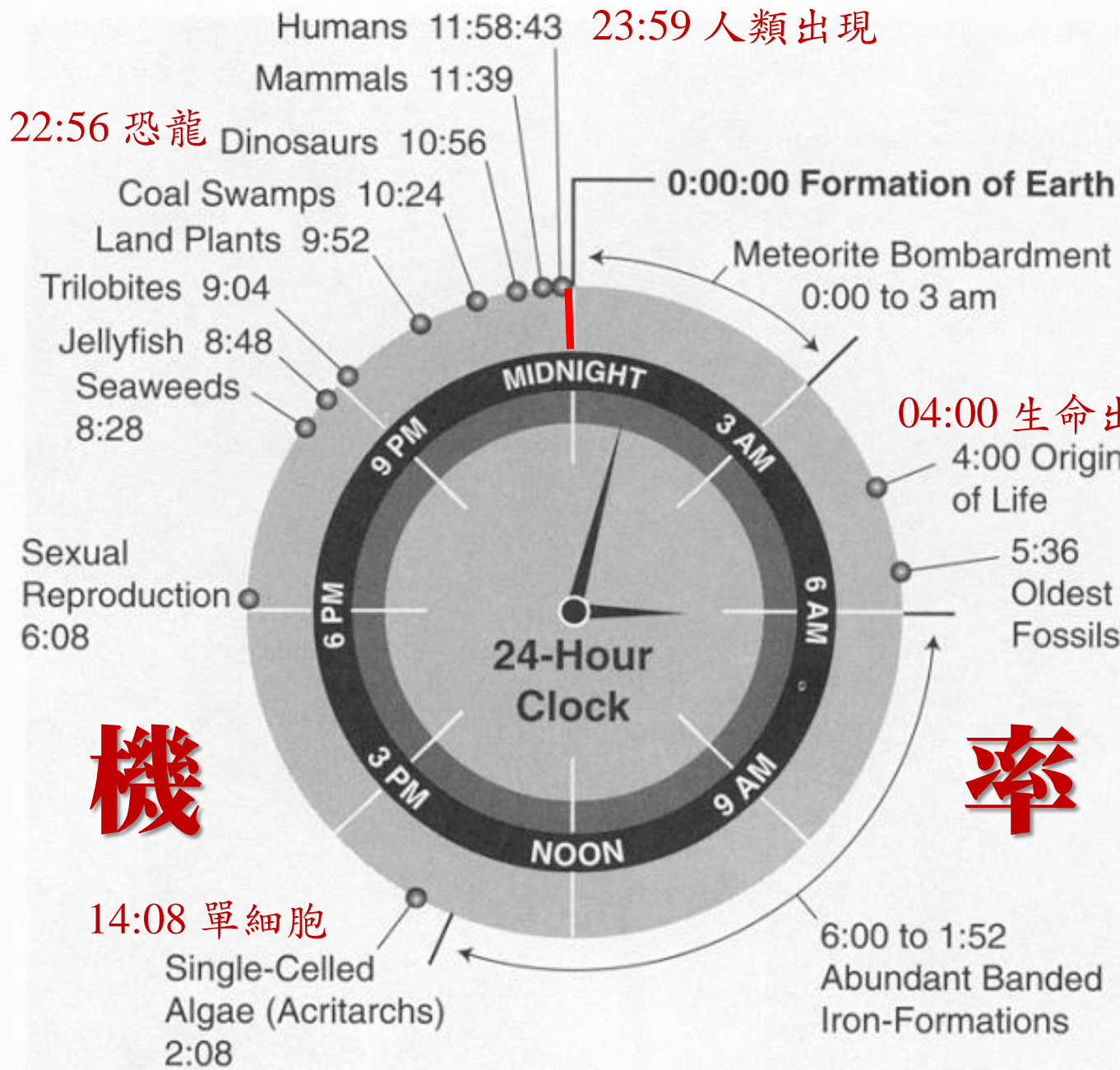
2020

C22 達爾文演化論

C14 遺傳機制

C15

如果把地球五十億年歷史看做24小時的鐘面



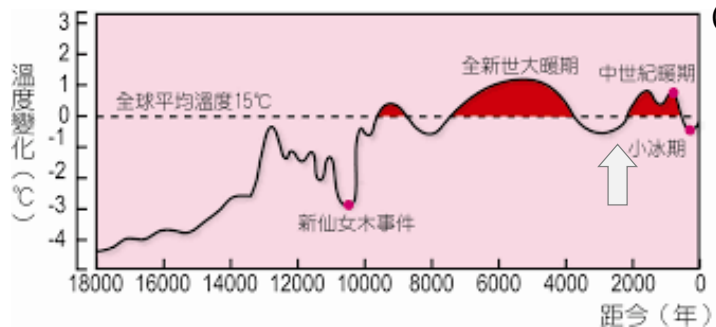
機

率

那麼人類一直要到最後的一分十七秒才出現

撐開歷史的時空

回頭看五千年

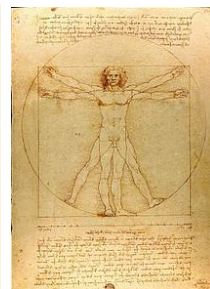


(釋迦牟尼 566BC) (耶穌 4BC)

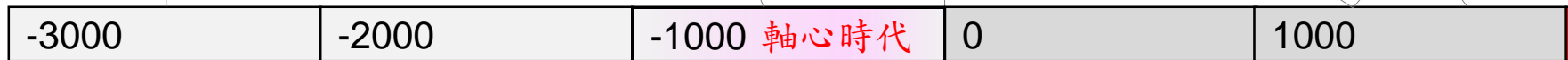


(黑死病)

(文藝復興)



(春秋戰國)



(蘇美文明)

(古希臘)

(古羅馬)

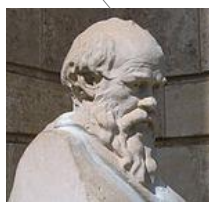
2020



(殷墟甲骨文)



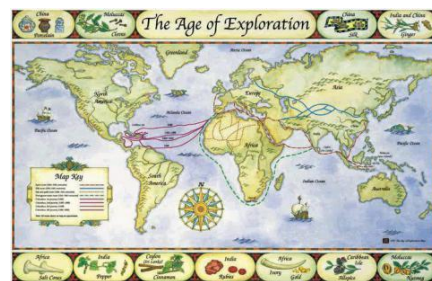
(孔子 551BC)



(蘇格拉底 470BC)

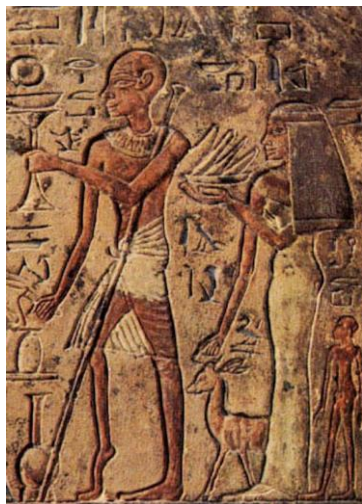


(莎士比亞 1564AD)



(大航海時期)

人文
核心



埃及石板畫

-3000

古埃及

有文明就有疾病

-2000

古希臘

商周

-1000

春秋戰國

漢

古羅馬

0

張仲景
傷寒論

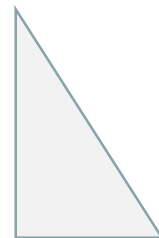
唐

歐洲黑死病
達文西

文藝復興時代

1500
五百年

2000

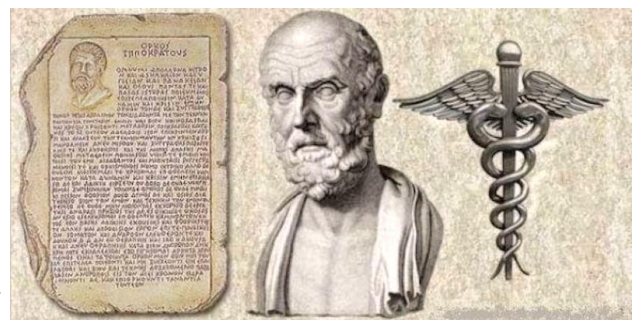
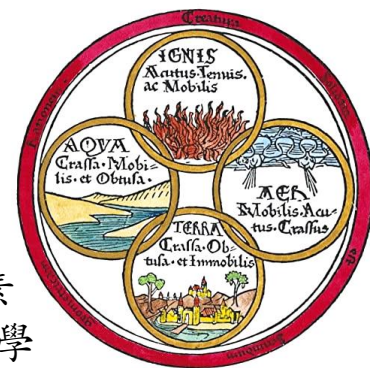
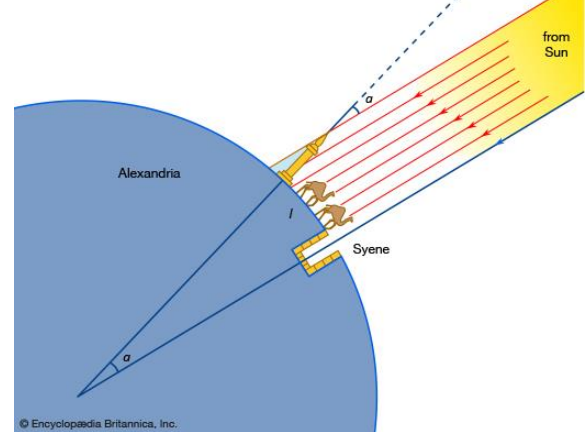


Pythagoras: 畢氏定律

亞里斯多德: 五大元素

Hippocrates: 古希臘醫學

Eratosthenes: 測量地球圓週



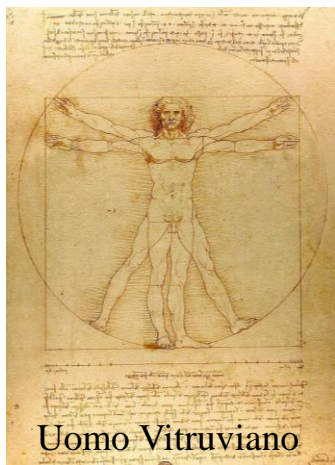
醫師誓言

波義耳: 元素理論

Mendeleev: 週期表

DNA 雙螺旋構造 (1953)

元素 → 週期表 →
小分子 → 大分子

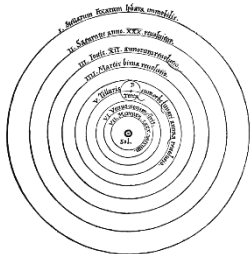
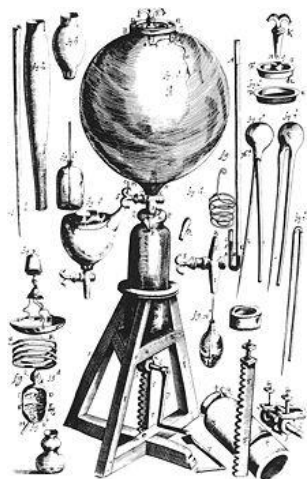


Uomo Vitruviano



文藝復興時代 1500

哥白尼：天體運行論



明

1600

波義耳：元素理論

牛頓：自然哲學的數學原理

十六世紀

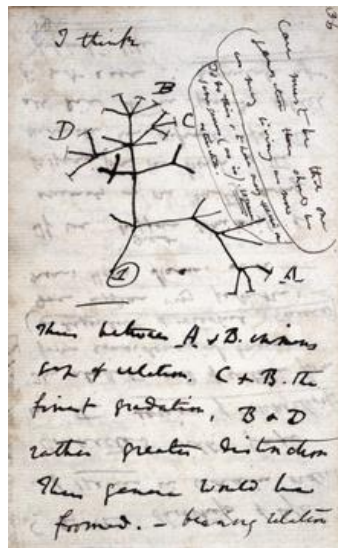
十七世紀



李時珍：
本草綱目

利瑪竇
湯若望
南懷仁

顯微鏡與微生物

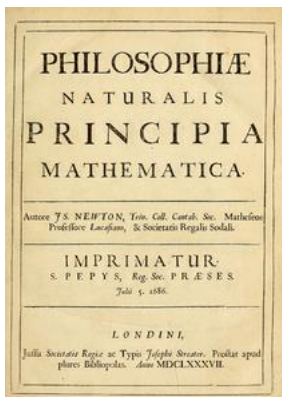


1700

清

ОПЫТЪ СИСТЕМЫ ЭЛЕМЕНТОВЪ.
ОСНОВАННОЙ НА ИХЪ АТОМНОМЪ ВЪЗРЪ И ХИМИЧЕСКОМЪ СХОДСТВЪ.

Ti=50	Zr=90	?=180.
V=51	Nb=94	Ta=182.
Cr=52	Mo=96	W=186.
Mn=55	Rh=104	Pt=197.
Fe=56	Ru=104	Ir=198.
Ni=58	Pd=106	O=199.
Cu=63	Ag=108	Hg=200.
Be=9	Mg=24	Zn=65
Cd=112		
B=11	Al=27	?=68
U=116		
C=12	Si=28	?=70
Sn=118		
N=14	P=31	As=75
Sb=122		
O=16	S=32	Se=79
Te=128?		
F=19	Cl=35	Br=80
I=127		
Li=7	Na=23	K=39
Rb=85		
Cs=133		
Tl=204.		
Ca=40	Sr=87	Ba=137
Pb=207.		
?=45	Ce=92	
?Er=56	La=94	
?Yt=60	Di=95	
?In=75	Th=118?	



1800

十八世紀



博物學

Jenner: 牛痘疫苗

十九世紀

細胞學說

達爾文：演化論

孟德爾：遺傳學

Mendeleev
第一張週期表

1900

二十世紀

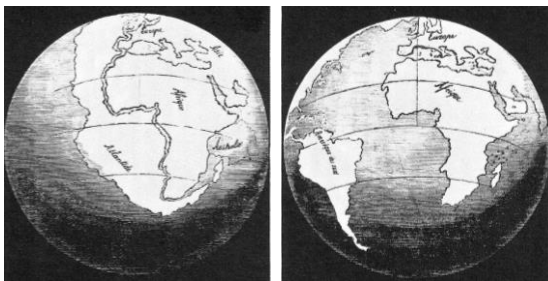
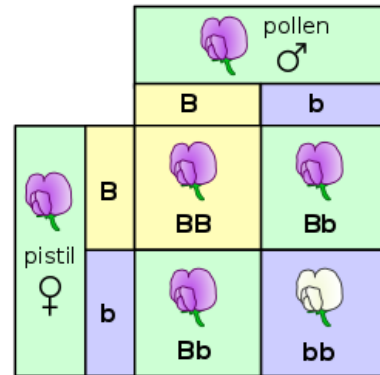
板塊運動理論

現代生物學

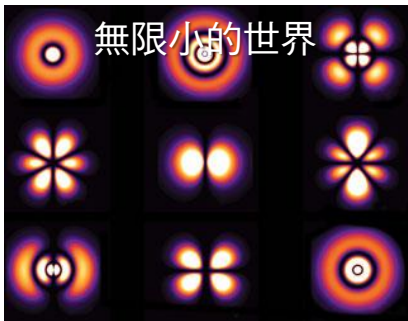
DNA 雙螺旋 (1953)

分子生物學

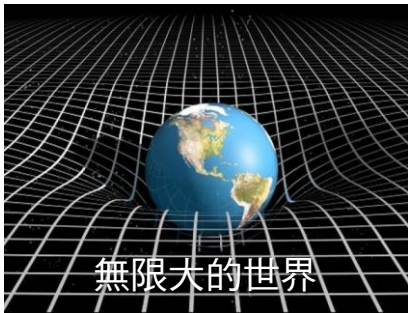
人類基因解碼



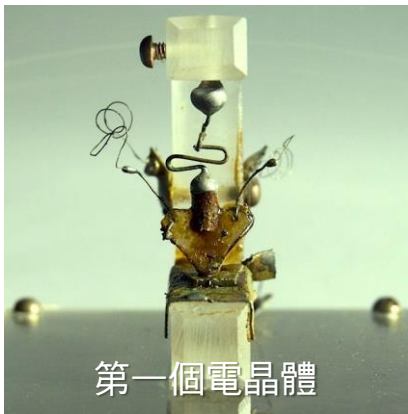
2000



無限小的世界



無限大的世界

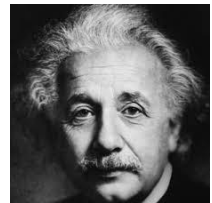


第一個電晶體



1900
 量子力學
 狹義相對論
 廣義相對論

量子物理大冒險



發明電晶體

數位時代大進擊

Apple II 微電腦

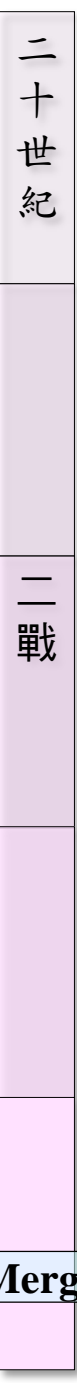
1920

1940

1960

1980

2000



現代生物學

摩根：果蠅染色體

小分子 → 大分子

提煉胰島素

Krebs: 細胞代謝

電子顯微鏡 (看見病毒)

酵素是一種蛋白質

抗生素：磺胺藥、青黴素

分子疾病：鐮型血球症

DNA 雙螺旋構造 (1953)

胰島素構造

分子生物學

生物學中心教條

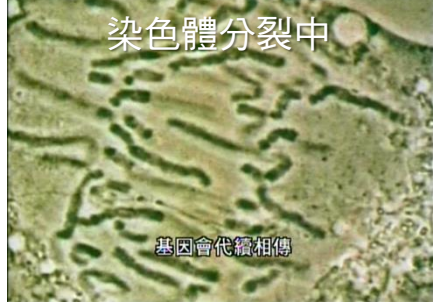
Central Dogma

分子遺傳學

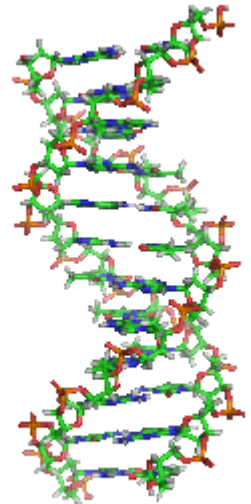
數位無所不在

生物資訊學

人類基因解碼



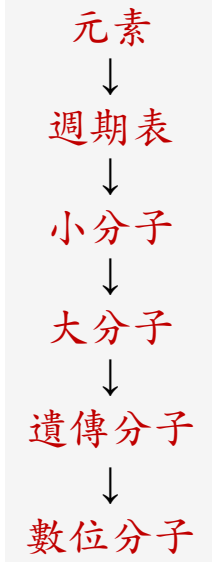
基因會代遺相傳

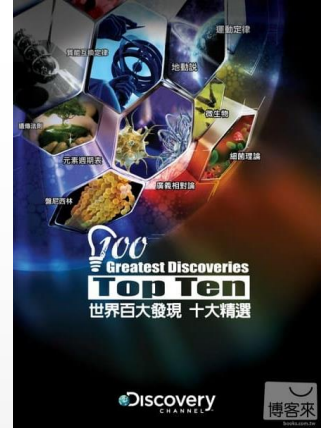


DNA

RNA

蛋白質





(10) 牛頓運動定律

(5) 地動說

(9) 微生物

(4) 週期表

(8) 青黴素

(3) 質能互換定律

(7) 細菌理論

(2) 廣義相對論

(6) 遺傳法則

(1) 演化論

時空格局

自然科學 跨越時空、展現實相帶給人類無比震撼

自然科學家 歷險時空、目睹驚異藏身於無限反思

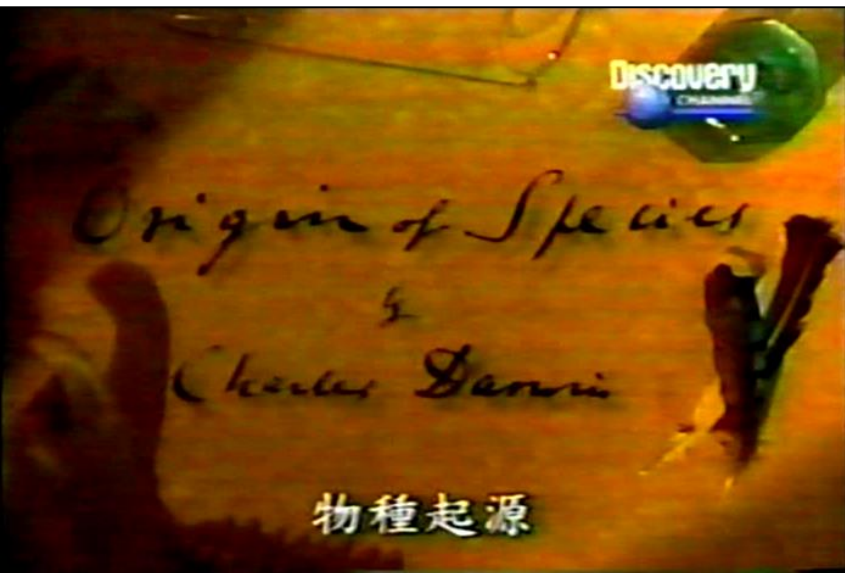
1 達爾文演化論

2 孟德爾遺傳學

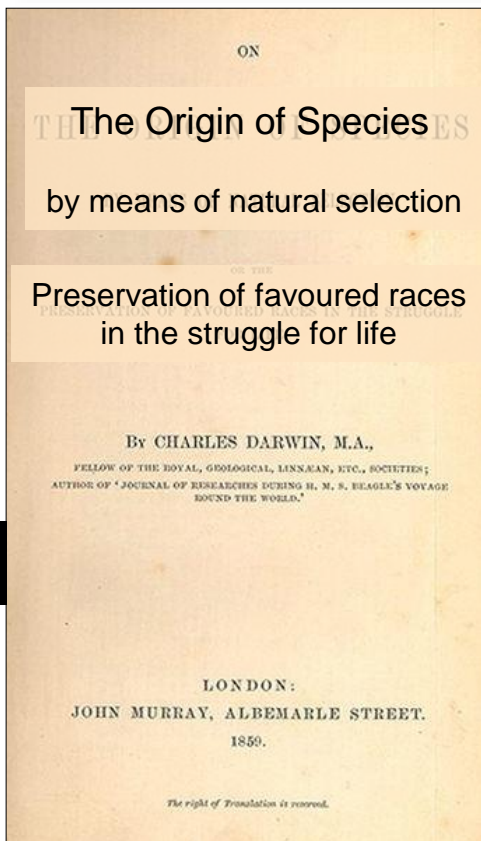
3 基因與雙螺旋

4 生命中心教條

5 看未來五百年



馳騁古今的智者



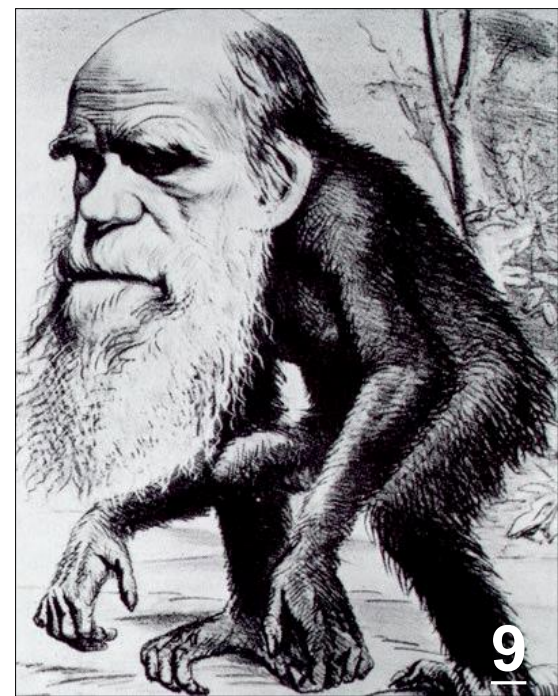
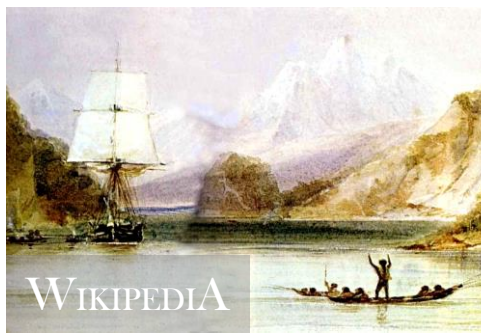
Discovery: Great Books 物種源始論



Natural selection 天擇

由自然環境選擇生存者

1831~1836 小獵犬號之旅 (到 Galapagos)



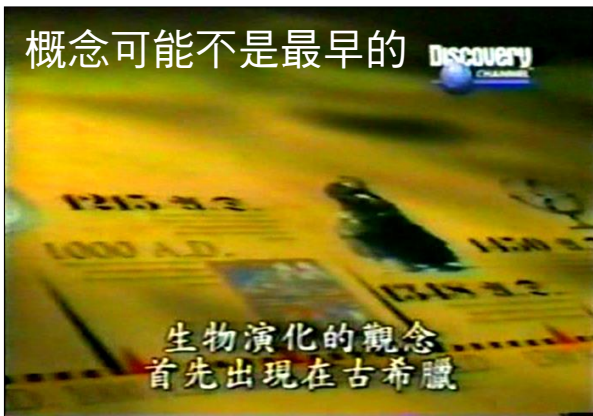


為何有如此多的不同物種？
 他們之間兼有相似與變異。
 長久時間下累積細微變化，
 可能逐漸造就優勢新物種。

(很像 Big Bang 理論的反推方式)



鬣蜥



物種演化乃經由**天擇**實現

- (1) 變異產生多樣
- (2) 保留優勢物種
- (3) 天擇沒有方向

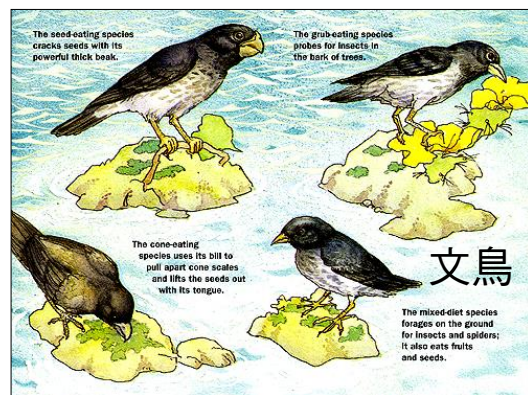
機
率

科學有時很難說誰是原創

長頸鹿的脖子為何那麼長？



象龜

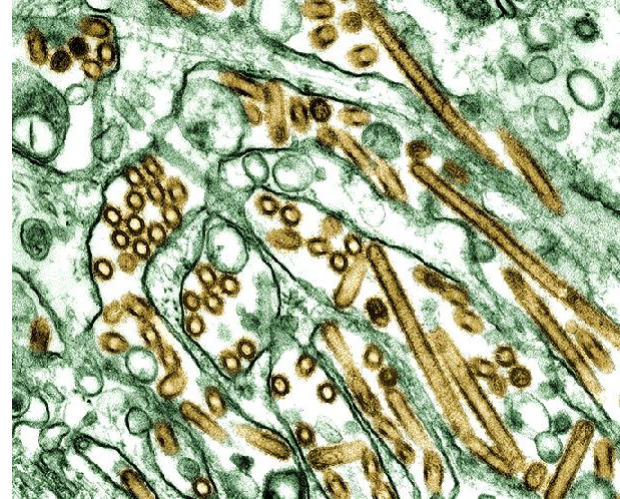


文鳥

年輕的壯遊與見識

演化論

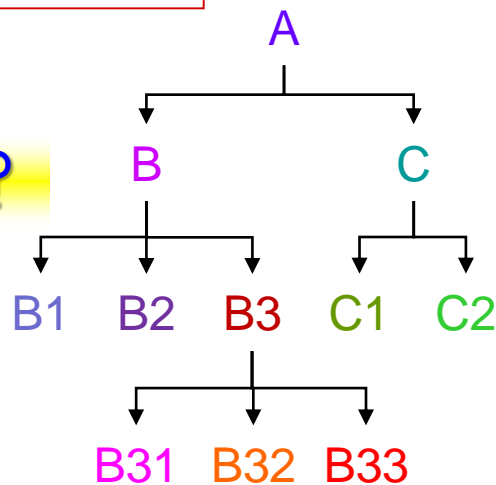
演化論在分子層次也同樣適用



H5N1 流感病毒
每年演化出新形式病毒
(要逃避宿主免疫系統)

達爾文最早的演化樹構想

集體抄襲例



發現三篇報告內容相似 11

細菌快速演化出可耐**抗生素**的新種，**殺蟲劑**也對蚊蟲失效，整個自然界都在執行**演化**及**天擇**。

生物資訊學

由**基因序列**的比對，可以清楚看到人類和其他生物間的相似與差異，也可方便地推出演化樹。

巨觀、微觀都遵守演化論

宇宙生滅是否遵循演化論？

演化有很強的**機率**成份，這種機率可預測演化流向。

若恐龍沒有滅絕，可能會演化成類似人類外表與功能？



演化論

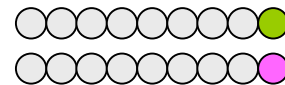
比較不同種生物的同功能分子可看到演化的蹤跡



豬胰島素基因

人類與豬的胰島素只差一個胺基酸

51 胺基酸



由大腸菌生產的豬胰島素可完全被人類接受

人



基因接入載體



送入宿主細菌

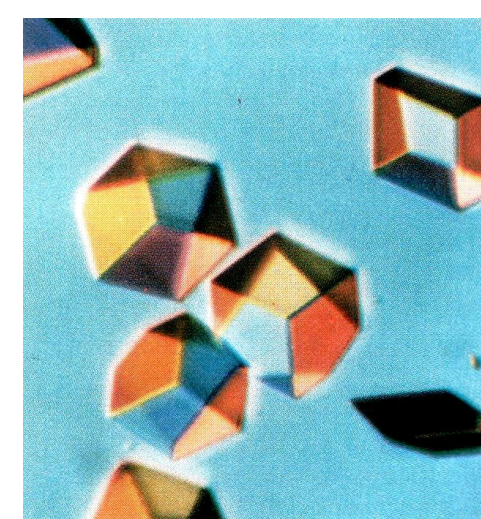


挑出所要群落



含有胰島素基因的細菌

人類胰島素
Human Insulin



Stryer (1995) *Biochemistry*, p. 119

Genetic Engineering

遺傳工程

得到純系轉殖菌株



大量培養生產

Kleismith & Kish (1995) *Cell and Molecular Biology*, p. 115



有關演化論何者**不正確**？

- (1) 演化是隨機而且沒有方向性的
- (2) 物種的多樣性是由突變產生的
- (3) 演化加上天擇只保留優勢物種
- (4) 分子層次也可看到演化論運行
- (5) 演化乃經由劇烈而明顯的突變

答案 (5)



Science
(13 April 2007)
316: 277, 280

6800 萬年前霸王龍骨骼化石中的**膠原蛋白質**，為恐龍和鳥類之間的演化關係，提供了新證據。

比對恐龍胺基酸序列發現，和**雞骨**的膠原蛋白最接近 (58%)，與**青蛙或蠓螈**也很相似 (51%)。



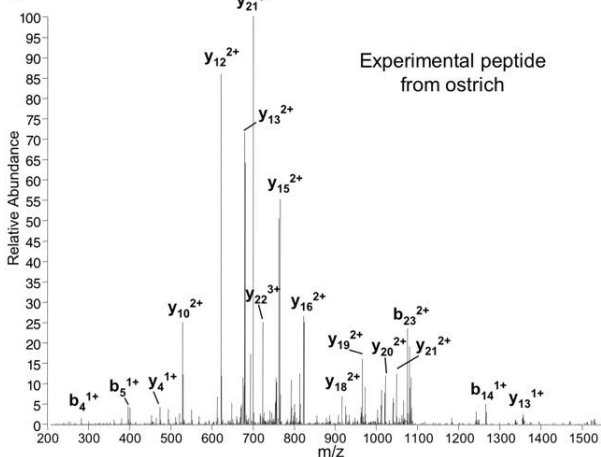
始祖鳥化石 (1881)

A

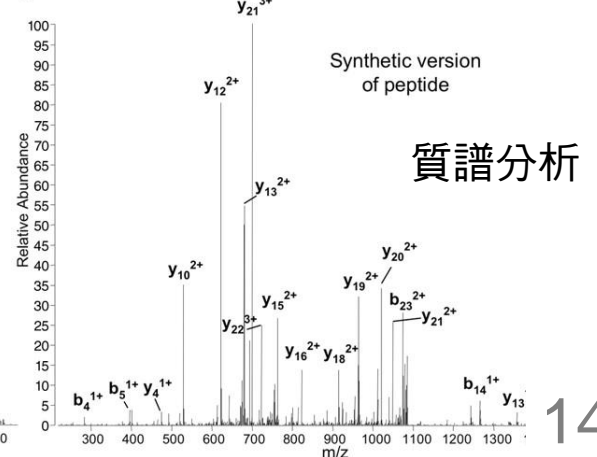
Weighted organism (chicken) produces residue in predicted sequence
Consensus of at least two organisms produces residue in predicted sequence

P02457 collagen $\alpha 1t1$ Chicken	PGASGPMGPRGPAGPPGKNGDDGEAGKPGRPGQRPQPQGARGLPGTAG
CWSC Predicted ostrich peptide	-----GPAGPPGKNGDDGEAGKPGRPER-----
BAA36973 collagen $\alpha 1t1$ Newt	PGAAGALGPRGLPGPPGKNGDDGESGKPGRPGERGPSGQPQGARGLPGTAG
BAA94972 collagen $\alpha 1t1$ Frog	PGASGAMGPRGSSGPPGKNGEDGEAGKPGRPGERGPPQPQGARGLPGTAG

B



C



質譜分析

若銀河系外有一個類似地球環境的行星，想像有何種生物？

- (1) 演化出與地球 完全相同 的生物
- (2) 演化出與地球 非常相近 的生物
- (3) 演化出與地球 很不相同 的生物
- (4) 演化出與地球 完全相異 的生物
- (5) 發展我們根本 無法想像 的生物

答案 (見仁見智) (2)

關鍵名詞

達爾文 Darwin

小獵犬號 Beagle

物種源始論

演化論 evolution

天擇 natural selection

演化樹

內隱子 intron

外顯子 exon

DNA 雙螺旋

基因 vs 染色體

基因表現

遺傳工程

Humulin (Lilly)

基因序列

基因比對

巨觀 vs 微觀

達爾文是第一個提出演化論的人？

『遠古就有演化概念；華萊士也提出』

基因 gene 到底是什麼？

『染色體上可以表現出蛋白質的片段』

人類可以利用豬的胰島素嗎？

『可能。但兩種胰島素差一個胺基酸』

演化論的兩個重點？

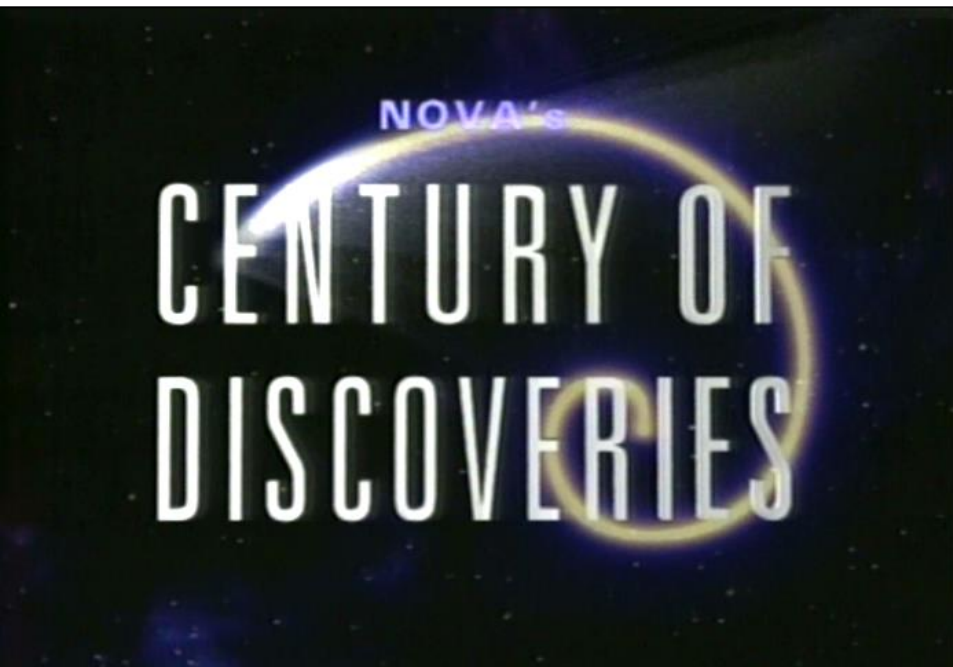
『物種乃經由突變與天擇而逐漸演化』

『天擇無既定方向，只保留優勢物種』

有關生命起源的看法？

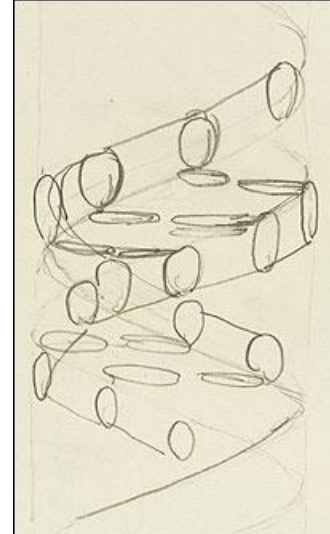
- (1) 我支持演化論**
- (2) 我支持創造論**
- (3) 我支持智慧設計 (intelligent design)**
- (4) 我都可以接受**
- (5) 都不接受，我另有看法**

答案 (見仁見智) (1)



基因
Gene

迷因
Meme



Crick 的 DNA 素描

生物遺傳竟然可用單純的機械性複製來說明之

所有生物都是 DNA 用來傳遞其自身的軀殼爾

Dawkins: Selfish Gene



遺傳機制

奧地利神父孟德爾觀察豌豆外型變化發現遺傳定律

Guess

高 T
矮 S

我的時代將會來臨！



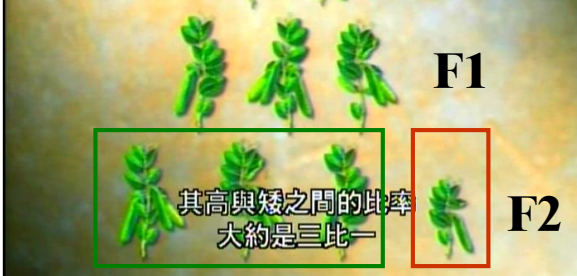
不管怎樣，葛雷哥孟德爾的實驗卻有了突破

觀察豌豆的七種形質，初見遺傳學定律：

- (1) 個體的每種遺傳形質都有兩個控制單位。
- (2) 此二單位在生成配子 (精子、卵子) 時分開。
- (3) 每個配子只分得其中之一種單位。
- (4) 來自父母雙系的配子經雜交後結合成胚。
- (5) 胚胎回復兩個單位，但各來自父母雙方。
- (6) 此二單位對形質影響力不同：顯性、隱性。

觀察現象

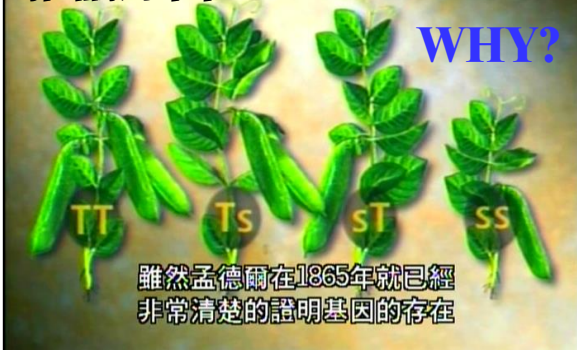
外表型 phenotype



推論原因

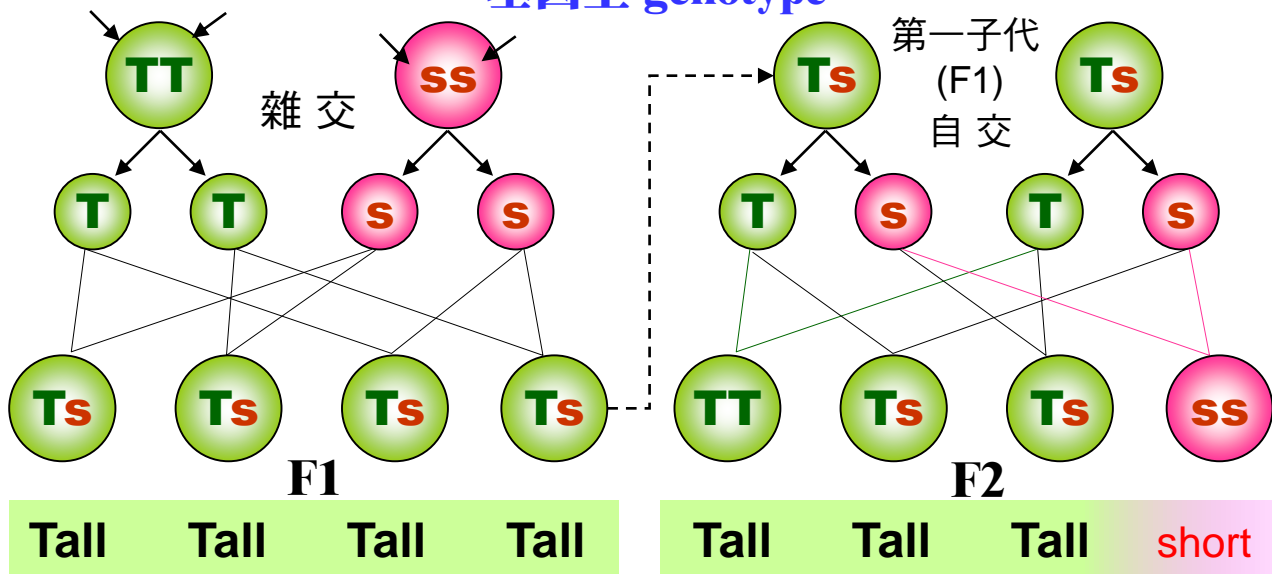
假如當時你也在種豌豆

WHY?



雖然孟德爾在1865年就已經非常清楚的證明基因的存在

基因型 genotype



此論文最初遭退稿，發表後也被埋沒了35年！

遺傳機制

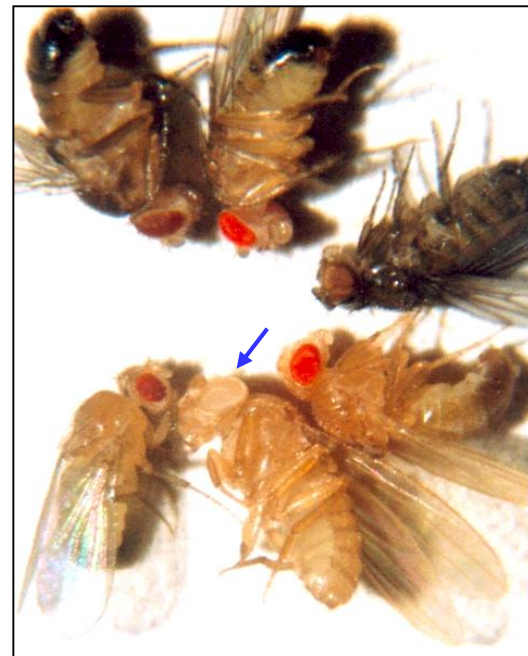
二十世紀初**摩根**觀察果蠅遺傳奠定現代遺傳學基石



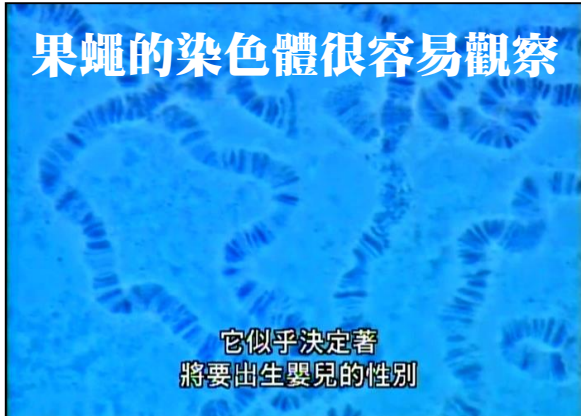
摩根看過孟德爾的論文，以**果蠅**重複其交配實驗，發現在動物中也大致依循相同的**遺傳定律** (但比例有差異)。

Guess

Marker

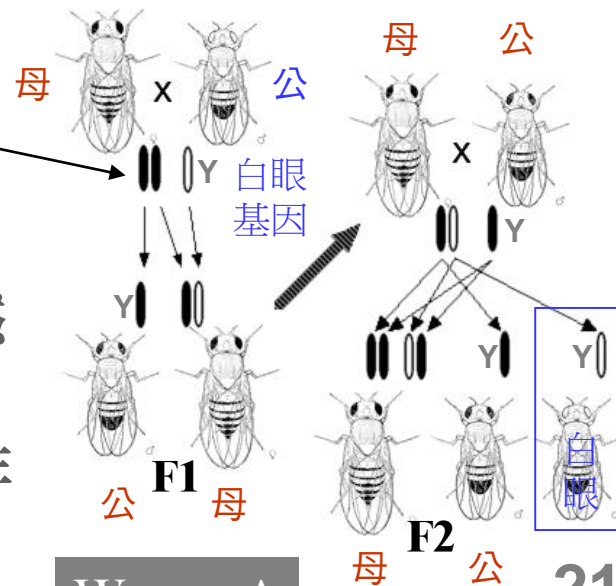


果蠅的染色體很容易觀察



但是摩根觀察到白眼果蠅都是**雄性**，因而發現與性別連結的基因，這些基因都位於決定性別的**染色體**上。

決定性別的 X 染色體 (上面也有眼睛顏色基因)



遺傳物質位於染色體上，當時已知是核酸 **DNA**，然而還不明白遺傳的精確分子機制，一直等到 **1953** 年發生一件驚天動地的事。

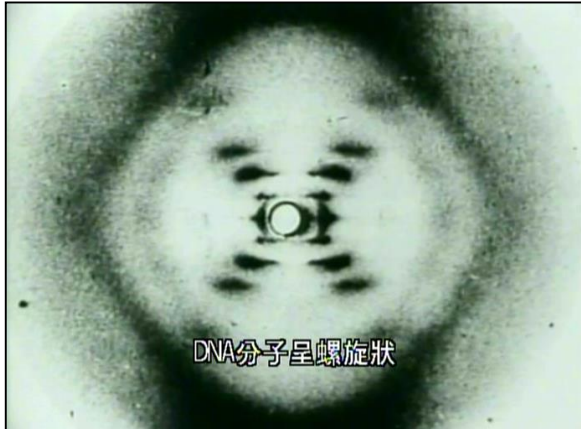




Watson 與 **Crick** 是一對奇異組合，並沒有做過任何實驗，只到處收集相關資料，竟然能推出 DNA 的確實構造，此構造可以完美解釋遺傳機制，也獲得諾貝爾獎。

簡單到近乎完美

Cavendish Laboratory,
Cambridge University



DNA分子呈螺旋狀

早先，在倫敦王家學院的 Rosalind Franklin 以 **X光繞射法** 發現 DNA 是螺旋狀雙股巨分子，正確無誤。



Watson 在參訪時得知此消息，是得以正確推出 DNA 構造之關鍵。



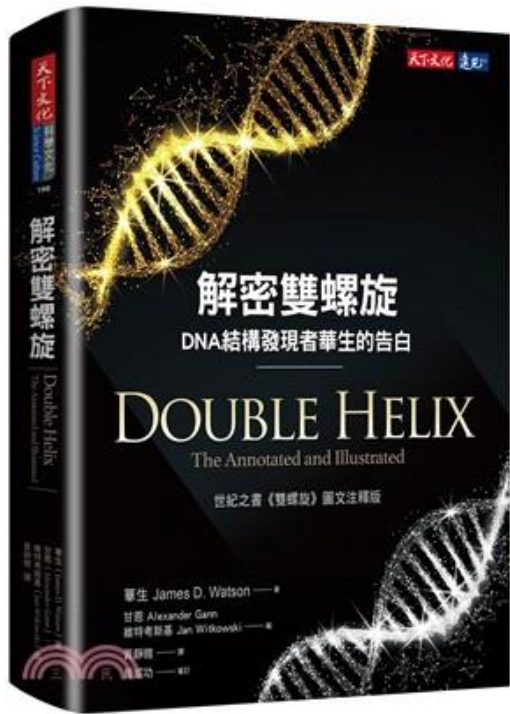
配對模式將之組合

更早，哥倫比亞大學 Erwin Chargaff 分析發現組成 DNA 構造的四種小分子 (A, T, C, G) 有固定的比例；任何生物中，永遠是 **A=T** 且 **C=G**。這點使得 Watson 以模型拼湊出 AT 與 CG 的配對。

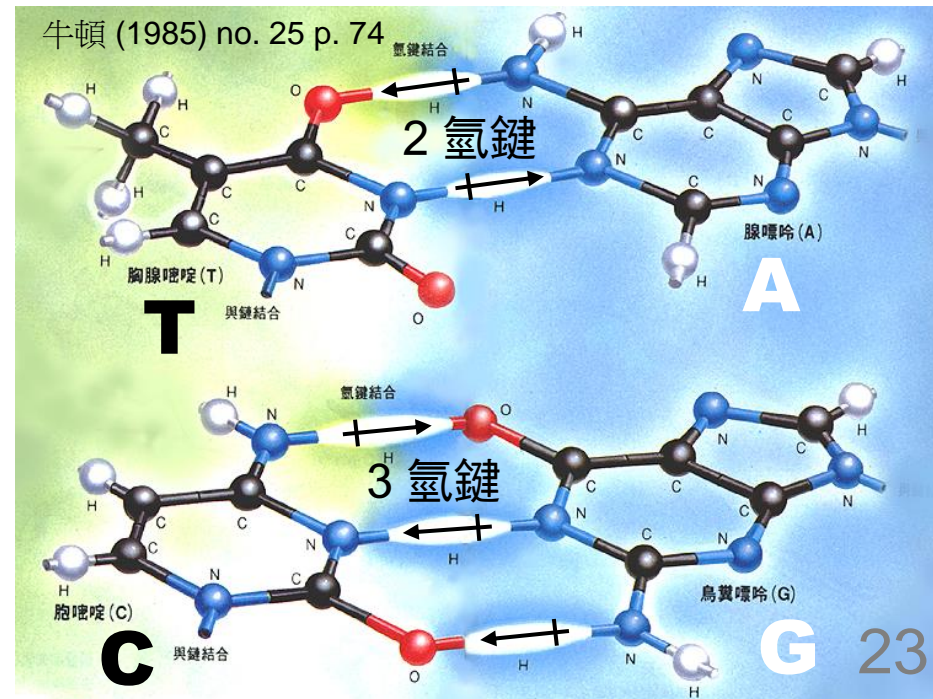
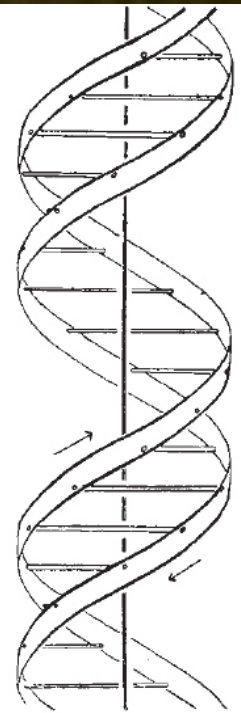
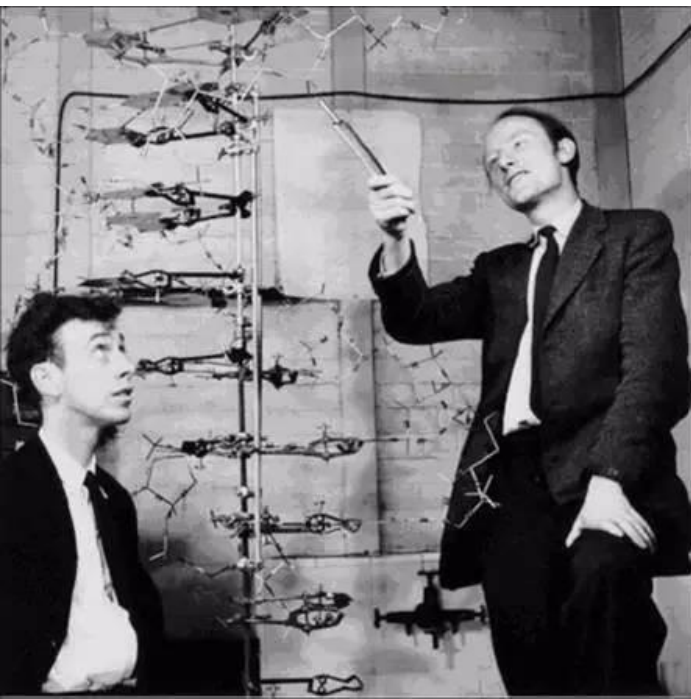
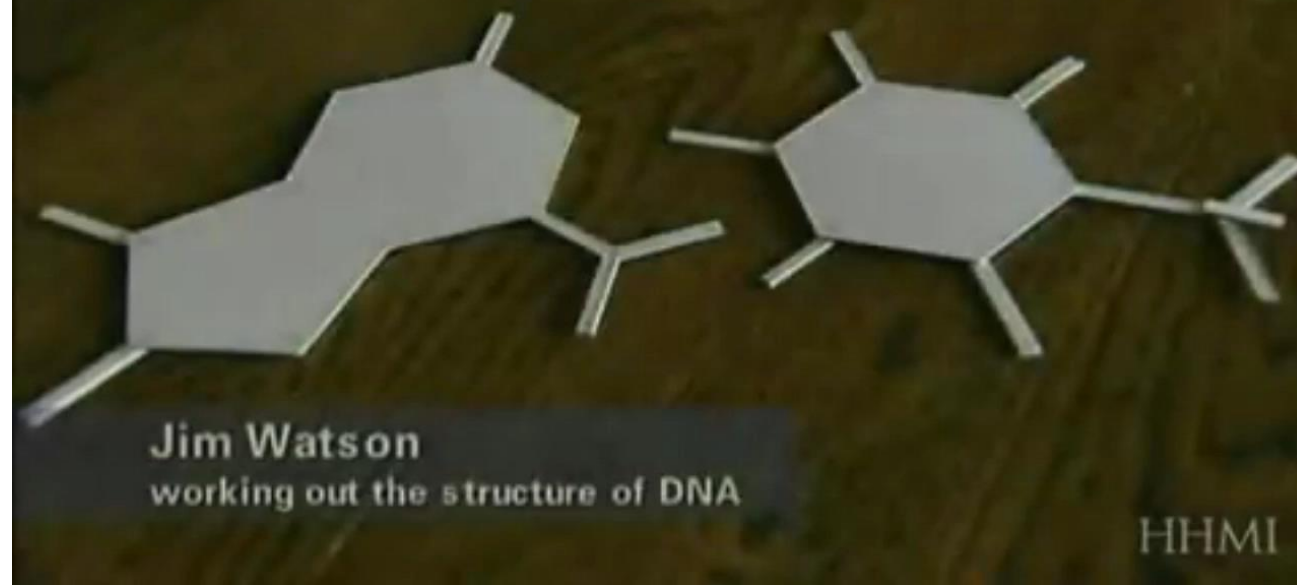
陳之藩：劍河倒影

Richard
Feynman:

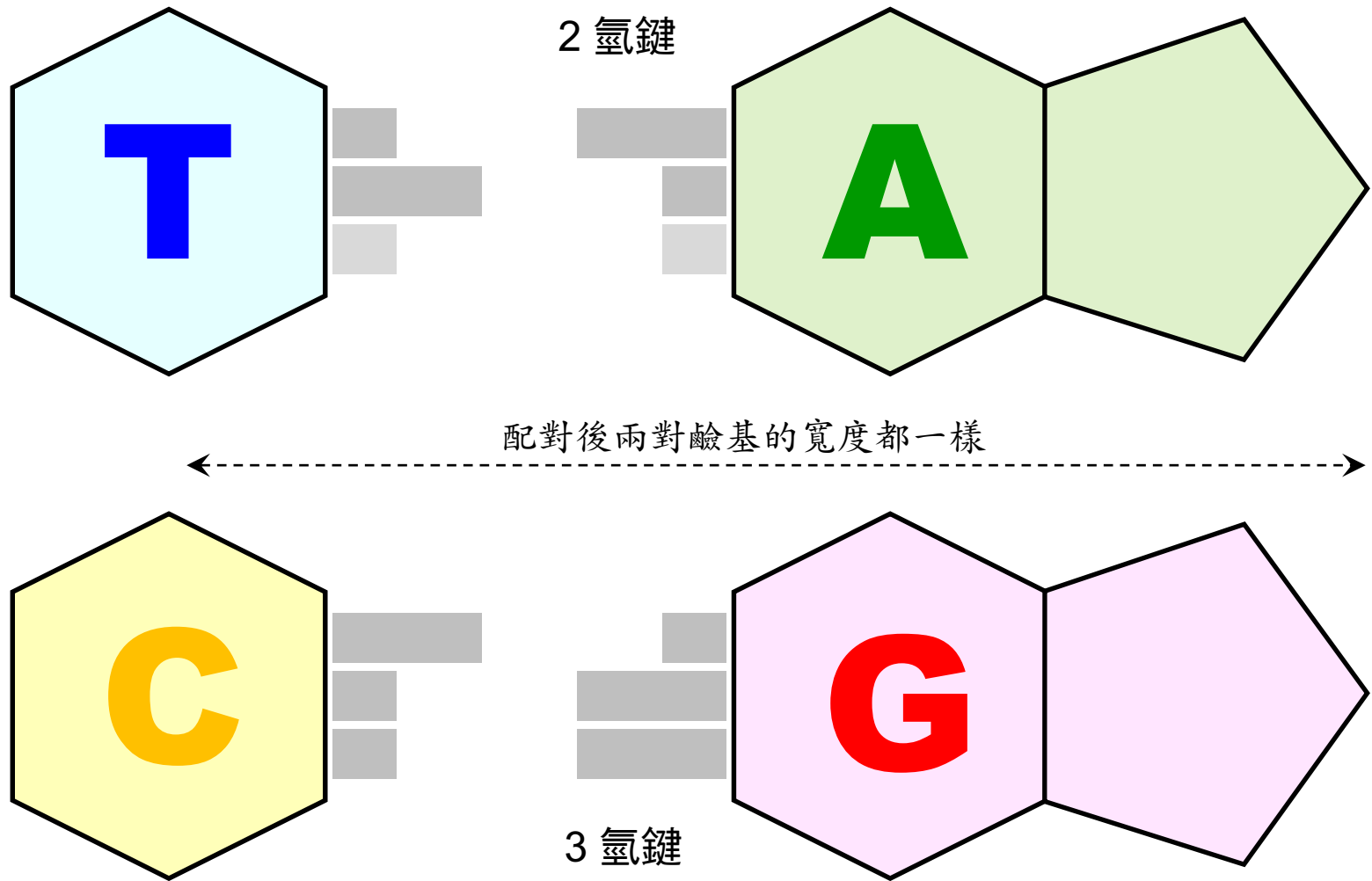
Guess



Watson 如何發現雙螺旋構造



像積木般的 AT, CG 配對

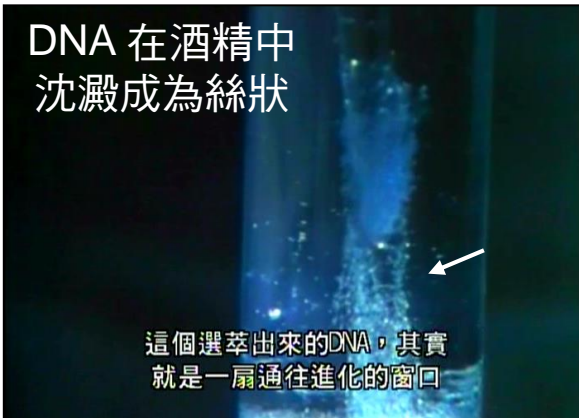


請把本頁列印出來，剪下四個鹼基，然後試著進行各種配對方式。

遺傳機制

DNA 的構造完美地說明了遺傳物質如何複製

DNA 在酒精中
沈澱成為絲狀

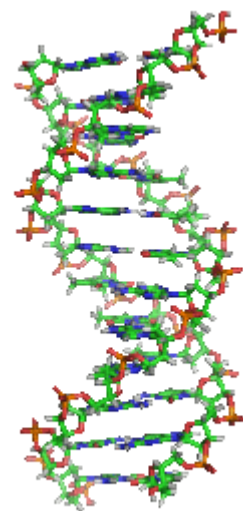


這個選萃出來的DNA，其實
就是一扇通往進化的窗口

DNA 是長條巨分子，有點像錄音帶般地貯藏著遺傳密碼 (A,T,C,G)；可以在酒精中抽取出來，並且分析這些密碼的序列。人體的全部密碼已經被解出，總共有 **30 億 (3 Giga)** 個密碼單位。

DNA = 去氧核糖核酸

DNA **雙螺旋** 由兩股長鏈相互捲繞而成，每股長鏈上有連續密碼，而兩股之間的密碼，是以 **A=T, C≡G 互補性配對**，以利其精確複製。



這個發現為何重要？

以上述配對方式，若兩股長鏈解開，各自可取用細胞的游離 A,T,C,G 分子，依照互補規則，各自複製成一條完整雙螺旋，這兩條完全一樣，就是遺傳的基本機制，完美解釋「龍生龍鳳生鳳」。

A
A
C
G
G
A
T
C
G
A
G

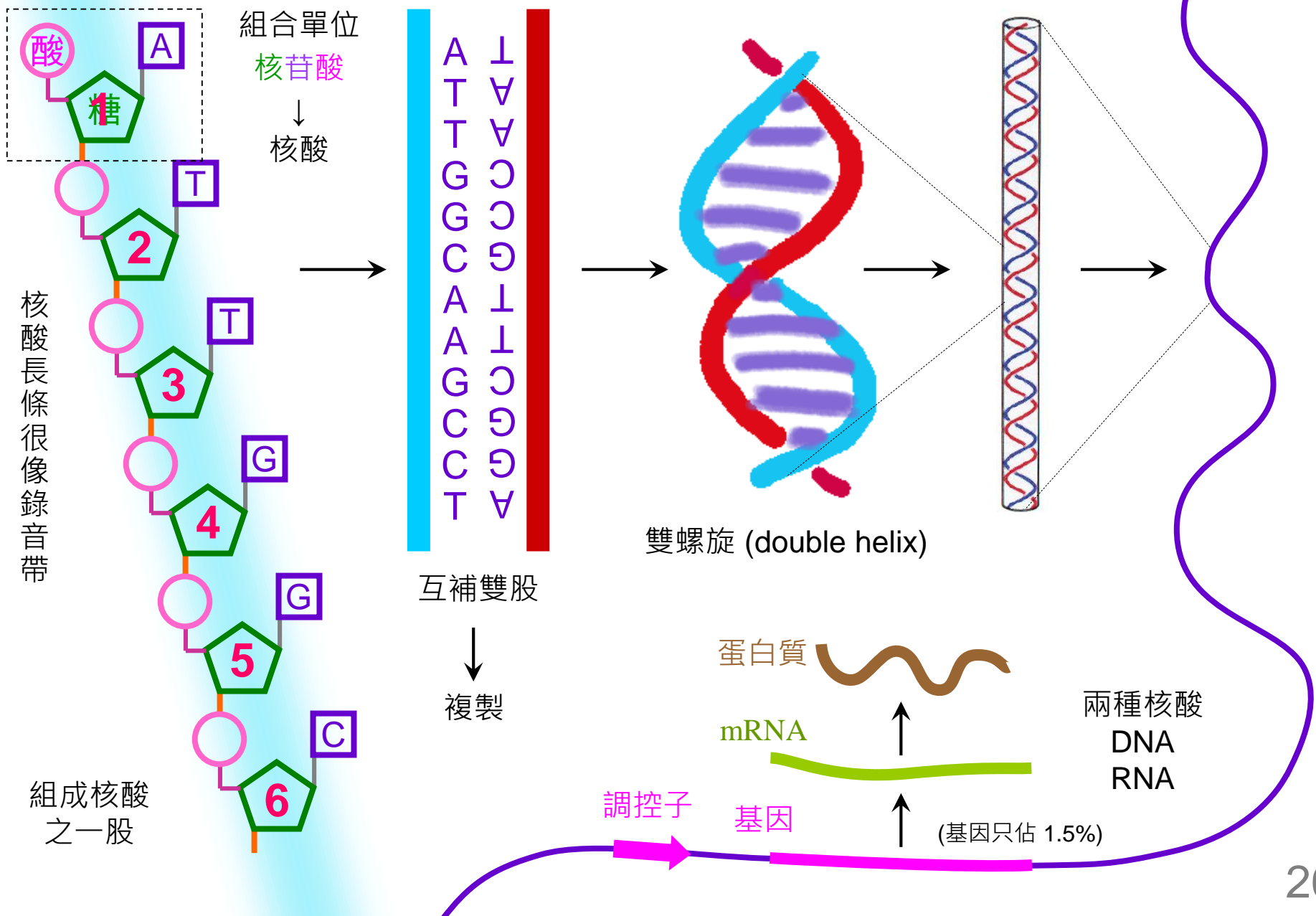
T
T
G
C
C
T
A
G
C
T
C

可解釋複製機制

分解後的各一半
會成爲一個“模板”

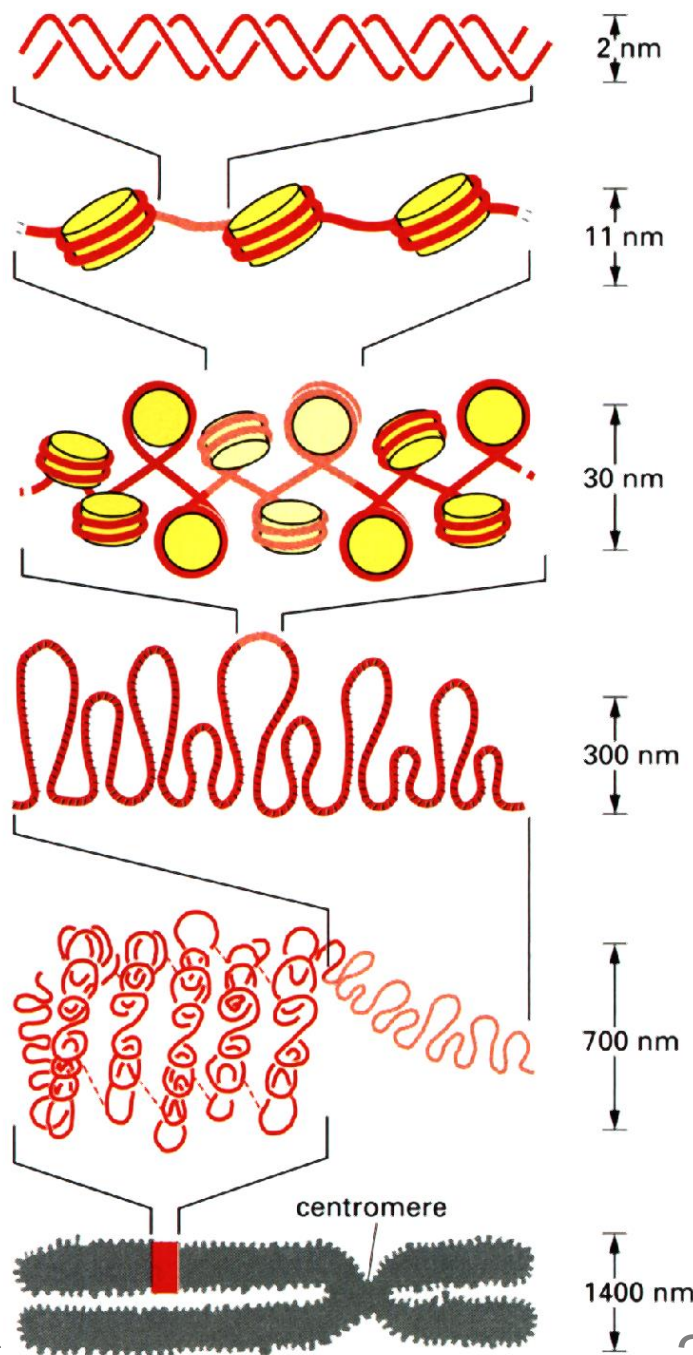
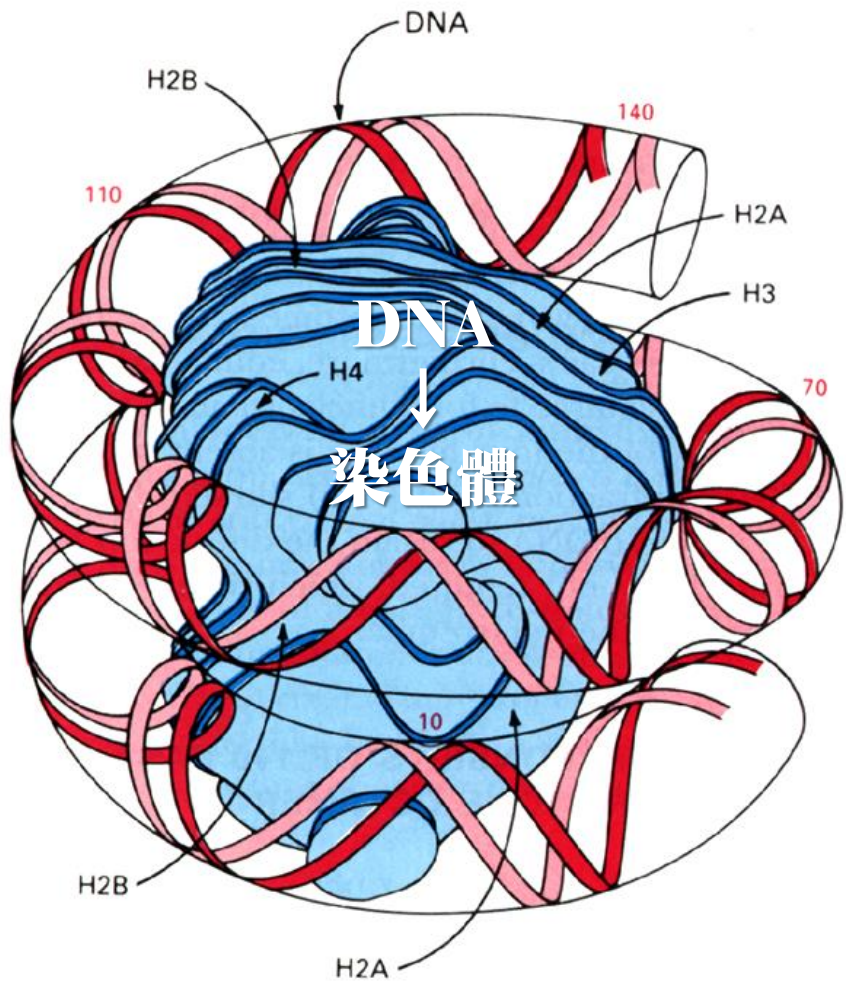
WIKIPEDIA

DNA / 核酸 / 雙螺旋 / 基因 / 染色體



染色體緊密包裹核酸

細胞如何堆疊 DNA 雙螺旋？



核酸緊密纏繞在 histone 上面

有關基因描述何者**不正確**？

- (1) 染色體上的全部核酸就是基因**
- (2) 基因在細胞中可表現出蛋白質**
- (3) 基因位於細胞核中的染色體上**
- (4) 基因化學組成是雙螺旋的 DNA**
- (5) 基因的突變是物種演化的基礎**

答案 (1)

基因決定一切

終於成功了！



小壞蛋非常努力

蘆鶯巢裡有四顆蛋

Arthur Homan: Rhythms of Nature in the Barycz Valley

為何連眼睛都未睜開的幼鳥有此本能？

生物的遺傳密碼全紀錄在 DNA 上

遺傳現象

外表型

1866
Mendel
孟德爾



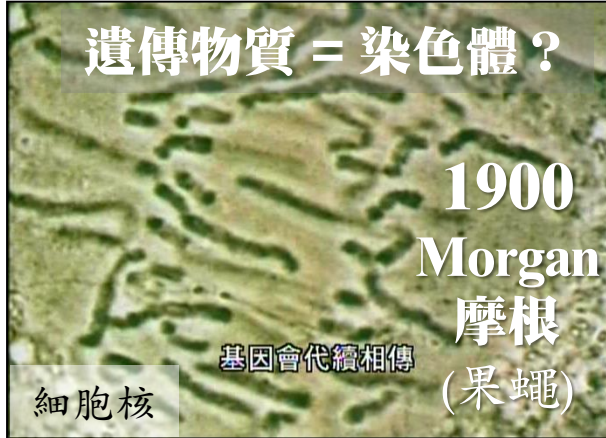
親代

子代

孫代

其高與矮之間的比率
大約是三比一

遺傳物質 = 染色體？



細胞核

基因會代續相傳

1900

Morgan
摩根
(果蠅)

突變

其結果就是染色體的錯配
或突變的發生

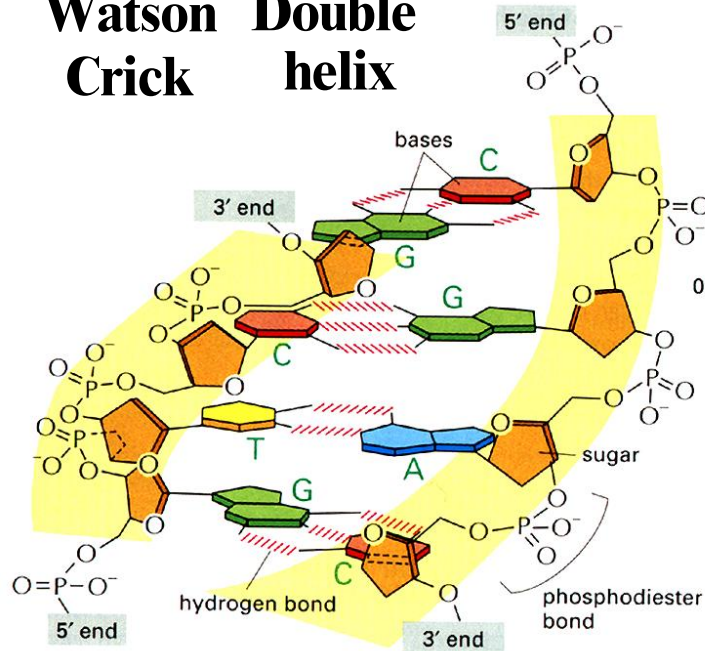
遺傳密碼錯誤造成的
突變是生物演化基礎

1953
Watson
Crick

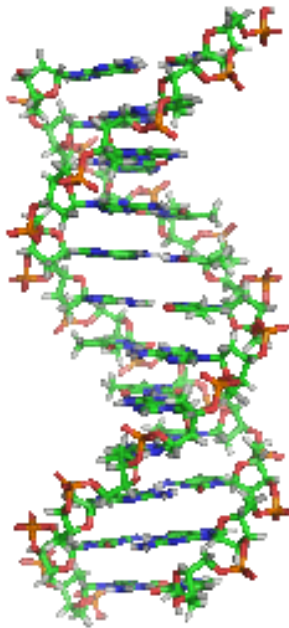
雙螺旋
Double
helix

DNA 只有四種字母

A T C G



0.34 nm



A U
T A
T A
G C
A U
A U
C G
C G
G C

Central Dogma
生物學中心教條

DNA

原音母盤

RNA

複製光碟

蛋白質

播出音樂

遺傳密碼表：每三個字母對應一個胺基酸

		Second letter				
		U	C	A	G	
First letter	U	UUU UUC	UCU UCC UCA UCG	UAU UAC	UGU UGC	U C A G
		UUA UUG		UAA UAG	UGA UGG	
	C	CUU CUC CUA CUG	CCU CCC CCA CCG	CAU CAC	CGU CGC CGA CGG	U C A G
				CAA CAG		
A	AUU AUC AUA	ACU ACC ACA ACG	AAU AAC	AGU AGC	U C A G	
	AUG		AAA AAG			AGA AGG
G	GUU GUC GUA GUG	GCU GCC GCA GCG	GAU GAC	GGU GGC GGA GGG	U C A G	
			GAA GAG			

終止
密碼

起始
密碼

Wobble 法則：
一種胺基酸最多
可配對 6 種密碼

20
胺基酸

Met

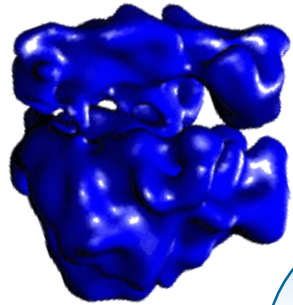
AUG
UAC

64
密碼組

DNA 抄錄成 RNA 再翻譯為蛋白質

T A C T T C G A T C G

DNA



(Mundo Microscópico)

[翻譯機]

Ribosome 核糖體



Transcription 轉錄

[抄錄成 mRNA 送出細胞核]

messenger

A U G A A G C U A G C

mRNA

[一直翻譯下去]

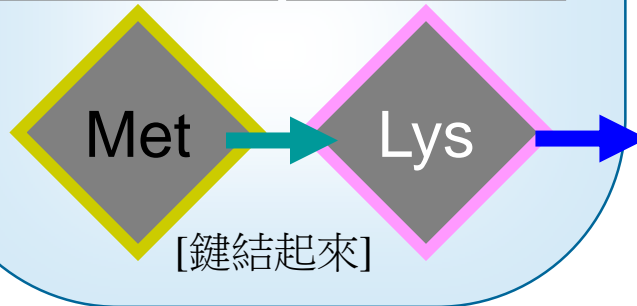
[三個字母一組密碼]

U A C U U C
1 2

tRNA

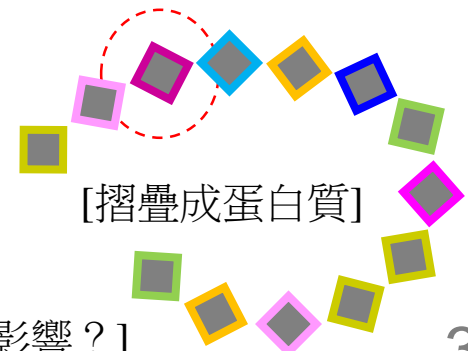
transfer

[開始翻譯]



G A U
3

Leu



Translation 轉譯

[摺疊成蛋白質]

(更確實的轉譯應該有三個 tRNA 結合位)

[有無影響?]

DNA 抄錄成 RNA 再翻譯為蛋白質

NHK Special



孟德爾對生物學的最重要貢獻？

『生物遺傳是以「基因」為控制單位』

摩根研究果蠅得到何種重要結論？

『基因是貯藏在細胞核中的染色體上』

基因基本上是如何組成？

『染色體 DNA 鏈上的 A,T,C,G 序列』

發現 DNA 雙螺旋構造有何重大意義？

『基因是貯藏在互補的雙股 DNA 上』

『雙股 DNA 分開後可各自精確複製』

有關遺傳基因何者正確？

- (1) DNA兩股螺旋的序列組成不同**
- (2) 遺傳學理論最早由摩根所提出**
- (3) 基因是由密碼 A,T,C,G 所組成**
- (4) 基因之複製不容許有任何錯誤**
- (5) 細胞所有基因的表現能力相同**

(1) 與 (3) 都是正確答案

關鍵名詞

孟德爾 Mendel

遺傳學 genetics

基因 gene 迷因 meme

摩根 Morgan

表現型 phenotype

基因型 genotype

雙螺旋 double helix

鹼基 base (A,T,C,G)

顯性的 dominant

隱性的 recessive

30 億對 (3 G)

人類有兩萬基因

複製 duplication

突變 mutation

演化 evolution

互補 $A=T, C \equiv G$

陳之藩：劍河倒影

(13) 不鑄大錯：Cavendish Lab

(11) 風雨中談到深夜



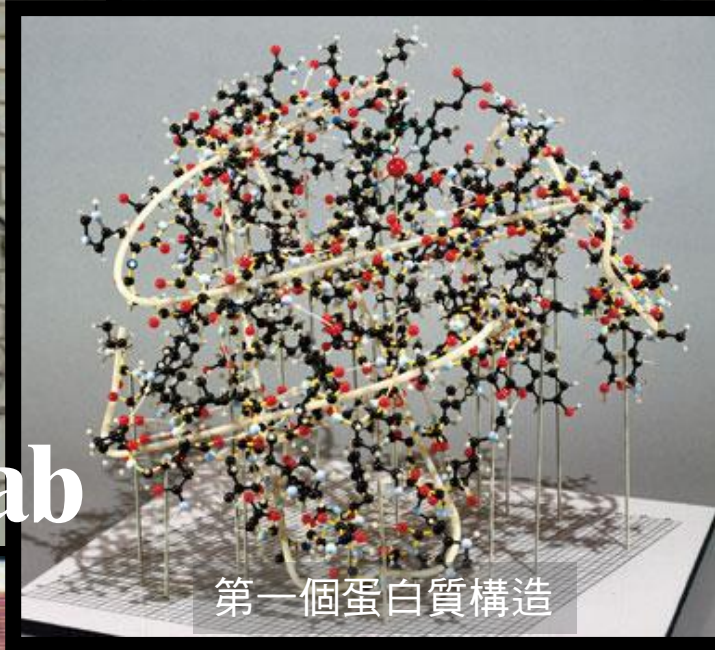
... 對於在風雨中談到深夜的學院生活，都有一種甜蜜的回憶。
... 到深夜而仍口敝舌焦的在辯論 ... 桌上狼藉的咖啡杯 ...
... 你絕難聽到什麼結論，最後是把你心天上堆起疑雲，腦海裡捲起巨浪，
進來時曾覺得清醒的不得了，出去時帶走無數的問題。



波震天文學



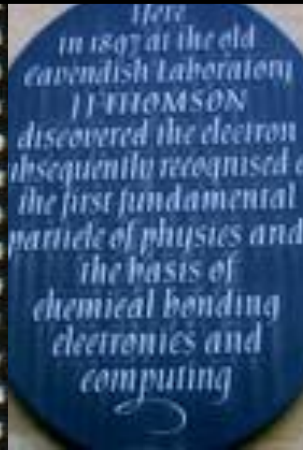
Cavendish Lab



第一個蛋白質構造

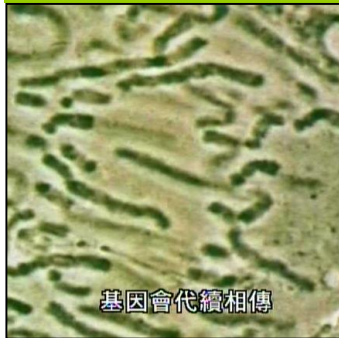


產出一群諾貝爾獎得主

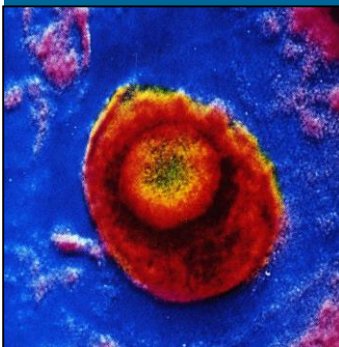


- (1) 為何說演化沒有方向？那麼是什麼在決定演化？機率佔有何種角色？
- (2) 生物學最後居然結合了資訊學，產生一門新的生物資訊學，這有何重要啟示？
- (3) 假設某種生物的基因永遠不會產生錯誤或變化，想像這種生物的命運將如何？
- (4) 假設人類在另外一個銀河找到有生命的星球，請預測在此星球上是否遵循演化論？適用遺傳學法則？

生命源起



微生物



C11 宇宙誕生

C12 太陽系與地球

C13 生命源起

C14 遺傳機制

S10 生命的故事

C21 鮑林 Pauling

C22 達爾文 Darwin

C23 費曼 Feynman

C31 微生物：原核細胞

C32 幽門螺旋菌：胃潰瘍

C33 病毒：AIDS, SARS

C34 人體防衛系統

S30 基礎免疫

C10

C15

S20 蛋白質

C23b 奈米烏托邦

C32a 胃

C32b 腸

S31 細胞大戰

