

# 研究成果

## 一粒米中看到的新世界 - 談談水稻基因組與我們的工作

邢禹依（植微所研究員）

俗話說：「民以食為天」。當我們手捧一碗熱氣騰騰、香甜可口的米飯時，除了對終年劬勞的農夫心存感激之外，可曾想過這一粒粒晶瑩飽滿的稻米中，蘊藏了多少人類的智慧與生物的奧秘？現今人類的主食 - 水稻的源頭可追溯至 1 億 3 千萬年前的岡瓦納大陸

（Gondwanaland，包括現今印度、澳大利亞、亞洲、南美洲和南極洲，約在古生代時分離開來）。當時水稻的祖先還只是棵野草，大約在 9000 到 14000 年前野生稻才漸漸開始被人類馴化成作物，散布在亞洲和非洲。這些野生稻經過人類長時間的挑選和培育，漸漸馴化為目前我們所食用的水稻。

隨著人類文明的進展，食物的取得方式從狩獵、採集進步到農耕、漁牧，人類的智慧也發揮在改善農作物的產量和品質上。過去對水稻的研究工作，主要致力於農耕技術與育種方面的改良，目的不外乎尋求高產量、抗病蟲害、米質優良、適應環境等優良性的品種。一個著名的例子，就是台灣在民國 46 年命名的半矮性品種 - 台中在來 1 號，此品種的水稻在施肥後，不致讓植株生長過高而傾倒。其耐肥特性當時可提高 3 倍的產量，不但取代台灣傳統的高稈品種，且曾於東南亞栽培面積達 3 百萬公頃。國際稻米研究所其後並以台中在來 1 號的親本—低腳烏尖、育出同樣具有耐肥高產又早熟的 IR8 品種。該品種在熱帶可達每公頃 10 噸半的高產紀錄，在非洲種植產量亦有最高產紀錄，挽救了 60 年代的飢荒，開創了「綠色革命」，因此 IR8 品種被稱為「奇蹟米」。

20 世紀生物技術突飛猛進，研究領域深入細胞及分子階層，針對特定優良性狀可以找到相對應的基因，不僅可了解他們的遺傳表現，更進一步利用那些具有優良性狀的品種作為親本以提高育種的效率。在最近這 50 年裡，生物學家不僅知道了生物的遺傳密碼存在於染色體上一長串的 DNA 序列中，也發展出解讀 DNA 序列的方法。隨著定序的技術改進、速度加快且成本降低，不僅可解讀特定基因或染色體片段的 DNA 序列，即使是整個物種基因組的 DNA 序列也能完全定出。1990 年代初期開始的國際合作人類基因組計畫目的就是想把人類的 30 億個遺傳密碼一一定出；這個計畫在 2000 年宣布完成人類基因組的草圖，象徵著 21 世紀的生物學研究進入後基因組時代。在這期間也有多種生物如大腸桿菌、酵母菌、線蟲、果蠅及阿拉伯芥等動物、植物與微生物的基因組序列被解碼完成，對於營養、繁殖、運動或適應等生物機能的研究，提供全方位的遺傳資料基礎。

水稻是人類重要糧食之一，也是超過一半的世界人口之主食。隨著世界人口數漸增，如何增產又兼顧生態保育的要求，成為農業生物學家所面臨的嚴苛挑戰。由於其重要性，水稻的遺傳育種研究歷史悠久，已累積大量研究成果，例如植物生理上各項功能與反應的作用、重要農藝性狀的遺傳模式、細胞學上詳盡的遺傳圖譜及物理圖譜，同時水稻與其他禾本科作

物物種基因組間存在著明顯的線性關係，在應用上如傳統育種或近年來轉殖技術亦有所成就且不斷進步，因此水稻成為研究上的理想模式植物。由於水稻的基因組在重要的禾本科作物中是最小的，加上前述之種種優勢，使得水稻基因組定序計畫水到渠成，在 1998 年開始了國際合作定序工作，聯合 10 個國家成立國際水稻基因組定序計畫 (International Rice Genome Sequencing Project, IRGSP)，包括我國、日本、南韓、英國、加拿大、美國、巴西、印度、法國與中國，共同解讀水稻十二條染色體的基因密碼，以建構在遺傳圖譜基礎上的定序方式，提供高精確度的基因組序列，應用於未來的水稻及其他作物研究上。

為了統一研究材料及工作分配，國際水稻基因組定序計畫協議選定粳稻（又稱蓬萊稻）品系日本晴為材料，以圖譜為基礎進行定序，並以國家為單位負責不同染色體區域(附圖 1)。日本的 Rice Genome Program (RGP, 包含國家農業生物科學研究所 NIAS 及 STAFF) 負責第 1, 2, 6, 7, 8 和 9 條染色體，幾乎占一半的水稻基因組。美國的團隊 ACWW (包含亞利桑那大學、冷泉港實驗室、華盛頓大學和威斯康辛 麥迪遜大學) 與 TIGR 及 PGIR 負責第 3、10 和 11 條，我國由本院植微所植物基因組中心 (ASPGC) 負責第 5 條，中國由中科院國家基因組研究中心負責第 4 條，法國由 Genoscope 負責第 12 條，其他團隊包括韓國基因組研究計畫 (KRGRP)、印度水稻基因組定序中心 (IRGS)、泰國的國家遺傳工程和生技中心 (BIOTEC)、巴西水稻基因組中心 (BRIGI) 以及英國的 John Innes 中心，各自負責一小段區域。另國際私人生技公司，如 Monsanto 及 Syngenta 也曾利用不同的技術—全基因組霰彈槍法 (WGS) 定序水稻，並先後於 2000 年及 2002 年釋出序列資訊供學術界使用。全基因組霰彈槍法是將基因組 DNA 打成小片段進行定序，然後再利用計算機對這些片段進行排序，重新組裝成一個完整的基因組。中國大陸的北京基因體研究中心 (BGI) 也以秈稻 (或稱在來稻) 品系 93-11 為材料，利用前述 Syngenta 的全基因組霰彈槍法 (WGS) 技術進行定序。

水稻基因組預估有 3 億 9 千萬鹼基對，是人類基因組大小的 8 分之 1，原來預估需花 10 年的時間才能完成的工作，經過大家努力的趕工及技術的改進，縮短成 6 年。國際水稻基因組定序計畫先在 2002 年底宣布完成草圖，且繼續完成彌補空隙與基因註解工作，繼而在 2004 年年底宣告達成目標，準確度高達 99.99%，且涵蓋 95% 以上基因組的序列解讀。12 條染色體共定出長度約 3 億 7 千萬鹼基對，其中我國負責定序的第 5 條染色體約占全部的百分之八，完成比例 99.1%，僅次於第 8 條 (99.5%) 及第 12 條 (99.2%)。該國際合作研究成果發表於 2005 年 8 月的《Nature》上，成為第一個完整定序的禾穀類作物。

我國自始至終參與此計畫，已完成第 5 條染色體約 3 千萬鹼基對的定序分析工作。在此龐大計畫裡所有儀器、人事及藥品等所需的經費由國科會、農委會、本院植微所支持；主要實驗室位於本院植微所溫室地下室，面積大約 100 坪。研究人員包括本院植微所周德源、邢禹依、陳慶三、蕭介夫及鄔宏潘，成功大學生科所陳虹樺等研究員，多位博士後研究員及研究助理。其中，成功大學生科所陳虹樺教授曾於 2004 年借調至本院植微所，進行彌補定序空隙工作。2002 年 IRGSP 要求提高定序速度，即由陽明大學基因體中心與榮民總醫院組成

的榮陽團隊，與國內定序技術非常優秀的賽亞基因公司加入協助定序的行列，計畫研究助理多達 20 餘人，週末也加班，採每日 24 小時輪班制，俾使儀器利用率達到最高峰。總之，無論那一個國家或單位，要完成這項工作都需要投入龐大的人力、時間及財力，例如：日本的水稻定序工作共花費 1 億美元，歷時 7 年完成 55% 的基因組；而我國歷時 6 年完成 8% 的基因組，由前述諸多單位支持，花費 7 百萬美元。

我們共定序了 318 個殖系，扣除殖系間的重複區域後，建構出全長 29,916,617 鹼基對的水稻第 5 條染色體(附圖 2) 這些序列解讀再經過詳細的確認後，便登錄於國際公共資料庫，以達到資源分享的初衷。而定序工作的詳細資料也列在我們的工作網址

<http://genome.sinica.edu.tw>，內容包括解讀出的高品質序列及序列在美國國家生技資訊中心 (NCBI) 的連結，可以由此連結瀏覽序列的結構與註解。

序列解讀後，經由比對已知的基因序列或是基因模式，可以預測基因組中基因出現的位置分布。目前分析預測水稻第 5 條染色體有 3687 個基因，而全部水稻基因組估計約為 3 萬 7 千 5 百個左右。基因組定序與註解工作除了實驗室中的龐大定序工作之外，高速電腦的輔助也是不可或缺，尤其水稻基因組中有大量的重複序列，這些重複序列對基因組的結構、演化研究及基因定位分析上相當重要，但高度重複區域的定序及序列拼接工作都相對地困難許多。我們在第 5 條上完成許多高重複區域的定序，其中包括約 2 百萬鹼基對的中節

(centromere) 及約 40 萬鹼基對的末端 (telomere)，以及許多由轉位因子造成的重複序列，可以顯示我們在定序工作上的精確度。目前水稻染色體上預測的基因中大約有一半左右的功能尚待確定，在愈趨豐富的資料庫以及科學家運用各種技術與策略的努力下，基因的功能持續被揭知，且基因間相互作用的研究也蓬勃進行中。

我國及其他參與此國際研究計畫的國家，以及這個國際聯合團隊，在過去幾年受到許多殊榮，重要的有：(一) 2002 年底在日本曾舉辦高品質水稻基因體草圖完成慶祝會，我們收到陳總統頒給的賀詞，其他祝賀詞來自美國總統布希、James Watson 博士等幾位重要人士。

(二) 國際定序組織 IRGSP 榮獲 2003 年世界技術獎。(三) 國際定序組織 IRGSP 榮獲 2004 年國際稻米年的研究成就獎 (四) 日本 RGP 在 2004 年贏得國際稻米年全球科學競賽獎 (五) 美國稻米基因體團隊在 2004 年榮獲美國農業部秘書處榮耀獎。(六) 國際定序組織 IRGSP 主席 Sasaki 博士於 2004 年榮獲金鐮刀獎。

此外，許多專家學者對於水稻基因組的成果給予肯定，例如：美國國家科學基金會主席 Arden Bement 博士說：「對於植物基因體的研究者來說，了解全世界最重要作物之一的序列是無價的，此計畫將會幫助全人類。」美國 Rutgers' Waksman 微生物研究中心主任，也是主要的國際定序夥伴的 Joachim Messing 博士說：「這是一個具有重要意義的突破，不僅是對科學或農業，而且是對於所有以水稻為主食的人們。」一位並未參與定序工作的國際水稻研究中心的科學家 Hei Leung 博士說：「這個國際合作的成果，對世界水稻發展將會有所助益，因

為此工作提供了一本『字典』給未來水稻基因的研究。這鉅量的工作是一個開端，開啟了國際社會繼續一起研究這些具特殊意義的字串。」

水稻基因組定序工作的完成，宣告了水稻後基因組時代的正式來臨，以前述的奇蹟米為例，育種過程中最重要的親本—低腳烏尖是清光緒末年在新竹地區由農民選拔出來；在此次國際水稻定序工作中，包含此基因的序列是由南韓的研究人員完成，並註冊於公共資料庫；而將其所控制的基因找出，並確定其功能則是由日本研究人員完成，並發表於《Nature》(附圖 3)。功能基因組研究是一個高度競爭的重要工作，目前台灣的各研究單位、大專院校等多個實驗室已開始進行，例如產生突變株、特定基因功能研究、基因定位等等。我們在完成此世紀任務之際，也將持續運用累積的經驗及國際間研發的新知，繼續投入水稻更深入的研究工作上，希望對台灣水稻及其他作物的遺傳育種研究有更實際的幫助。



圖 1、IRGSP 的標誌，以及 12 條水稻染色體定序工作分配示意圖。台灣負責的是第 5 條染色體。

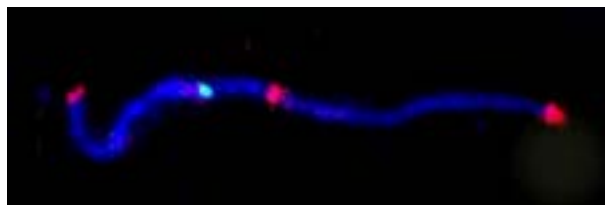


圖 2、顯微鏡下的水稻第 5 條染色體。頭尾兩端的紅色表示染色體短臂與長臂的末端；淺藍色亮點是中節；正中的紅點是序列全長的中間點，在顯微鏡下同時也是染色體的中間點。



圖 3、上圖用以表示如何解讀、發現低腳烏尖的半矮基因。右邊的 DNA 序列有 3060 個字，全部只用 A 或 T 或 C 或 G 來寫。它位於第一條染色體的末端。其中三個黃色區域的遺傳密碼剪接以後，成為一個製造蛋白的訊息。這個蛋白是一個酵素 - GA20 oxidase，正常的產物序列表示在右上圖。但低腳烏尖品種在這個區域少掉了 383 個遺傳密碼（以黑線表示），所以細胞不會做出正常的 GA20 oxidase。此蛋白的功能喪失後，有活性的植物賀爾蒙（GA）含量會降低，而 GA 的功能之一是促進植株長高。所以正常的烏尖植株較高，容易倒伏；而這個基因壞掉的低腳烏尖則比較矮一些，非常健壯，可以施用高量的肥料而不倒伏，故產量可以大量提高。