

從數學出發 的生物學大師

——巴仁獎得主李文雄

大學讀土木，碩士班攻地球物理，博士班轉修應用數學，最後卻成為生物學大師，並因此獲得國際大獎巴仁獎，李文雄如何走出一條和其他生物學家不同的路？

文／李名揚

今年初剛接任中央研究院生物多樣性研究中心主任的李文雄，同時擁有中央研究院、美國國家科學院及美國人文與科學院院士三個頭銜，也是國際大獎巴仁獎的第一位華人得主。他是生物數學領域的大師，但他真正專攻數學，卻始於念博士班的時候，生物學更是博士班三年級才開始接觸。

李文雄的求學之路換過好幾個領域，每次都得從最基礎的讀起，他卻甘之如飴，所以他的學術根基才能扎得既深且廣；厚實的根基培養出精準的眼光，他進入學術領域後，總能在一門重要學科剛興起時，就看準目標投入，終能成為現代分子演化學 (molecular evolution) 的先驅者之一。

李文雄今年66歲，出生於屏東縣萬丹鄉竹林村的佃農家庭，在「耕者有其田」的政策實施後，他家才有一小塊自家的田地；家裡有八個小孩，他排行第四，家庭經濟狀況雖然不太好，但整個村子的

風氣是「種田太辛苦，孩子能念書就盡量讓孩子念。」他從小成績還不錯，而且他笑稱：「我家的田地很小，不需要我幫忙。」於是他在考上屏東中學後，就準備繼續念大學。

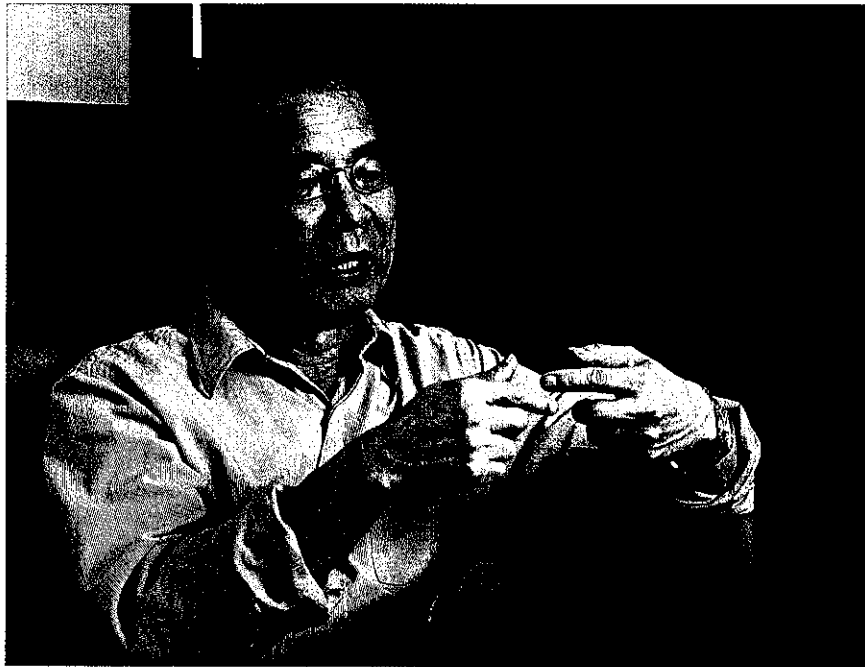
高中時期的李文雄對數、理、化都有興趣，考大學時不知道該怎麼填志願，只覺得土木系要造橋鋪路，應該對民生有實質貢獻，又是當時的熱門科系，於是選擇念中原理工學院（現中原大學）土木系，是全村第二個大學生。

喜歡抽象思考

到了大二，他發現自己不適合念土木系，「我是理論型的人，對抽象思考很拿手，但不喜歡要實際花費很多工夫、深入知道很多細節的科目。」所以他不喜歡土木系的很多課，而對需要了解、思考、邏輯推論的課比較有興趣。他認為自己應該讀理科而非工科，考慮轉系，但擔心物理

小檔案

- 1942年出生
- 1972年獲得美國布朗大學應用數學博士學位
- 1973年到美國德州大學休士頓分校任教
- 1998年轉到美國芝加哥大學
- 2003年獲得巴仁獎
- 2008年擔任中央研究院生物多樣性研究中心主任



李文雄每一次換領域，都下苦功從頭念起，他說這樣雖然累，但可以得到很多新知識，非常有趣。

我喜歡抽象思考，
所以適合讀理科
而非工科；
我不喜歡坐辦公室，
所以想當大學教授
或中學教師。

系的基本科目太多，而且熱力學、電磁學等都很難，在他的感覺中，數學系的課似乎相對比較容易修完。

不過李文雄最後放棄轉系，而在大三開始選修和旁聽幾門數學系的課如高等微積分、代數、複變函數等，有些課非常抽象，須下足苦功，但因符合他的興趣，所以他不嫌累，而且這些課也讓他深深感受到數學系統的美麗。從此之後，他的學術方向就沒有離開過數學。

此時李文雄的人生目標也已經確定，就是想當科學家、教授，從事研究與教學，因此必須繼續攻讀研究所。他想念數學所，可是台大數學所規定沒修過相關學分的人不能報考，清大數學所他又沒考上，已準備當兵；正好那一年中央大學地球物理研究所入學考試延到暑假，他就去試試看，結果竟然考上了。李文雄說，當時若沒考上，他應該會去當中學教師，因為他很清楚地知道自己喜歡想像、思考，不喜歡去工地或坐辦公室。

碩士班兩年，李文雄繼續選修一些物理和數學的課，更加確定自己真正喜歡的是數學，於是打算出國往數學領域發展，後來進入美國布朗大學應用數學系。

在布朗大學念了兩年、考完博士資格考後，李文雄開始考慮以後要用數學來做什麼。他本來對隨機控制理論（stochastic control theory）有興趣，但覺得這一門學問已經有很多人研究，也發展得相當成熟了，不如找一門「可以用數學幫忙解決問題，但還沒有發展得很多的」，於是他考慮研究經濟學或生物學。

他的指導教授弗萊明（Wendell Fleming）態度很開放，讓他自己找人詢問，於是他去請教生物系中數學比較好的根井正利（Masatoshi Nei），根井正利向他分析數學理論在生物和遺傳學研究的重要性，讓他折服，於是他隨著根井正利進入生物數學領域。

在此之前，李文雄只有讀過高一的基礎生物，所以必須全部從頭念起，起初非常辛苦，不但得修大學部的遺傳學，還得念難度較高的族群遺傳學（population genetics），而且因為幾乎什麼都不懂，一定要隨時準備一本字典，讀沒幾行就要查單字。幸好這已不是他第一次跨領域，知道接觸一個新領域時該如何著手、需要補強哪些背景知識。

李文雄越念越覺得有趣，因為他發現遺傳學和人類生命有非常直接的關係，「可以知道我們為什麼會長得像父母、為什麼有的人比較健康、有的人比較容易生病……。」他特別提到根井正利的記憶力非常好，就像一間活的圖書館，可以直接告訴他什麼問題在哪一本書的哪一頁可以找到，對於從頭開始的他幫助非常大。

悠遊遺傳學領域

李文雄在1972年取得博士學位後，先去威斯康辛大學麥迪遜分校做了一年博士後研究，然後到德州大學休士頓分校醫學中心的族群遺傳學中心任教，一待就是25年，1998年再到芝加哥大學生態演化系任教。

所謂「族群遺傳學」，主要是研究帶不

同基因型的個體，在族群中如何競爭，要探討族群中的遺傳結構及族群基因庫中的基因頻率變化情形，必須整合古生物學、分類學、遺傳學、數學等多門學問，是探討生物演化的重要理論基礎。

李文雄舉例說，同一族群中，有些鴨子可以飛越高山，是因為這些鴨子的血紅素與氧親和力較高，這種不同基因型的鴨子如何演化、如何與其他鴨子競爭，就可用

數學模式探討。

剛進族群遺傳學這個領域時，李文雄其實也有點擔心這個選擇是否正確，因為當時已經有很多理論，但缺乏實驗資料。可是隨著分子生物學的演進，越來越多基因的DNA序列被解碼，李文雄看到這種趨勢，認為DNA序列會成為生物學界最基礎的研究，於是他在1980年開始開發數學模式，分析DNA序列的演化，並從中發展

巴仁獎的肯定

諾貝爾獎是學術界公認的最大獎，但僅設立物理、化學、生醫、經濟學和文學等領域，因此國際上還有一些為了其他領域專家設立的大獎，例如李文雄於2003年獲得的巴仁獎。

巴仁獎是為了紀念義大利報業名人巴仁（Eugenio F. Balzan）而於1961年設立，巴仁晚年因反對法西斯主義而遷居瑞士，因此巴仁基金會的總部分設於義大利米蘭及瑞士蘇黎世。巴仁獎每年選出四位得獎者，其中兩位屬於「文學、道德、藝術與醫學」領域，另兩位則屬於「物理、數學與自然科學」領域，獎金為100萬瑞士法郎（約合新台幣3000萬元，諾貝爾獎金約為新台幣5000萬元），李文雄是因「遺傳與演化領域」的成就獲獎，他是該領域的第三位得獎者，也是第一位華人得獎者。他的獲獎原因是有關「分子時鐘」的研究、發展分子資料分析方法及建立分析人類基因圖譜的生物資訊技術。

「分子時鐘」的概念是由美國加州理工學院的楚克坎德爾（Emile Zuckerkandl）和鮑林（Linus Pauling）在1962年提出的，主要內容是：對隔離的族群而言，彼此間的遺傳

訊息會隨時間演進而趨向歧異，原因是DNA會突變並傳給後代子孫；突變雖是隨機發生，但若將時間尺度拉到非常長（例如百萬年），則DNA突變的節奏會變得相當固定。

DNA突變有可能發生在某些重要胺基酸的編碼上，也可能在無關緊要的位置上，兩者皆會隨時間而累積，因此只要比較兩種生物間DNA序列或蛋白質胺基酸序列的差異程度，就可以當做彼此血緣的指標，知道兩種生物從共同祖先分道揚鑣的時間點，因為在那之後，兩種生物的DNA突變就開始各自累積。

傳統的物種分類主要是依賴形態、生態、行為等指標，分子時鐘可以量化計算遺傳距離，彌補傳統分類學的不足，是新世代的研究利器，但必須用電腦處理龐大的基因資料庫。李文雄在複雜的數學演算法及資料分析方法的建立上，都投注很多心力，終使分子時鐘的理論可快速地被各界廣泛運用。

舉例來說，若從傳統形態學來分類，兩生類動物在演化為爬行類之後，應該是先演化出龜的分枝，然後再演化出蜥（蛇）和鱷的分枝，因為爬行類始祖的顛骨（脊椎動物的一塊顛骨，構成顛底側面的一部份）上沒有孔洞，龜的顛骨上也沒有，但蜥、蛇、鱷的顛骨上有孔洞，所以龜和爬行類始祖在形態上比較接近。

但高雄醫學大學講座教授李水龍和李文雄合作，在1997年利用電腦運算比較爬行類、鳥類和哺乳類的乳酸脫氫酶（lactate dehydrogenase）的胺基酸序列，求出各種動物的乳酸脫氫酶胺基酸在演化上的親緣關係，發現龜的演化分枝可能與傳統形態學所認為的不一樣；李水龍在1999年再度運用分子時鐘的技術，確認應該是先演化出蜥（蛇）的分枝，然後才演化出鱷和龜的分枝，對傳統看法提出挑戰。

李文雄2003年獲得巴仁獎時，由當時的瑞士女性副總統梅茲勒-阿諾德（Ruth Metzler-Arnold）頒發獎狀。



影像來源：李文雄

出許多研究題目，得到許多成果。

例如他的實驗室在1985年證明鼠類的分子時鐘要比靈長類的快至少兩倍，也就是鼠類的基因突變機率比較高；後來他又在1993年取得人類及其他靈長類性染色體上的X染色體和Y染色體的DNA序列資料，利用數學理論估計「人類男性的突變率比女性高5-6倍」，找到支持「雄性主導演化」假說的重要證據。這些工作使他成為「分子演化學」的先驅者，之後並因相關的研究成果獲得國際大獎巴仁獎（Balzan Prize）。

建立分析DNA序列的數學模式後，因為

有些很複雜的公式、方程式，計算一定要靠電腦，於是李文雄必須撰寫電腦程式，他用的電腦語言是福傳（fortran），是他大學時期學過的電腦語言。雖然是很久以前學的，但對李文雄來說，「只要懂基本的，就很容易延伸。」他強調一個人不可能什麼學問都在課堂上學到，一定要能在課堂以外主動學習，才能擴充自己的知識。他也很慶幸自己大學時學習還算用心，打好基礎，其實當時並沒想到電腦語言對他未來的發展如此重要。

1989年，美國國家衛生研究院（NIH）成立了人類基因體研究計畫，展開由18個國家共同參與的「人類基因體解碼計畫」，由於基因資料龐大，結合生物學與資訊科技的新興學門「生物資訊學」（bioinformatics）開始發展。李文雄研究的「分子演化學」是看生物的DNA序列隨時間的變化，隨著越來越多種生物的DNA序列被解碼，電腦資料庫越來越重要，因此他很自然地踏進生物資訊學的領域。

生物資訊學主要是探討在建立龐大的生物資料庫後，要如何有效地運用電腦將資料系統化整理、組織，並從中獲取新知識。李文雄說，這必須利用各種資訊和統計的技巧來設計資料庫，讓使用者最方便取用資料，還要想辦法儲存、加值，這些都必須由生物學家和電腦科學家一起工作。另外如定序儀，是進行基因解碼最重要的儀器，更要加入很多物理和化學的技巧，所以一定要進行跨領域的合作。

傳統的基因研究通常是設法找出造成遺傳疾病的基因缺陷，李文雄卻反其道而行，他先把生物的DNA序列排出來，然後設計出數學模式，模擬DNA序列隨時間演化後，對基因特性的影響。這種方法可以建立基因定性網絡，並了解蛋白質之間的互動關係。

李文雄從2003年起就經常回國，協助中研院基因體研究中心規劃生物資訊部門，今年初正式接任中研院生物多樣性中

一天睡三次覺

李文雄很早就決定要當大學教授，雖然如願，卻被他的孩子形容成「以工作時間計算薪水的話，工資最低了」，因為他總是一大早就去實驗室，一直工作到晚上10-11點才回家；不過當學者有一個好處，就是時間比較自由，什麼時間做什麼事由自己決定，所以孩子們小的時候，每天都是由他接送小孩，而且他午餐、晚餐也都回家和太太一起吃，所以雖然他工作到很晚，太太也沒什麼怨言。

李文雄還有一個很特殊的工作習慣，就是每天要睡三次覺，除了晚上外，午餐、晚餐後都要小睡片刻，因為「我是做理論的，若腦筋不清楚，就想不出東西。」另外他也會妥善安排不同時段的工作內容，早上絕對不排課、不安排約會，因為這段時間工作效率最高，一定要好好把握，做需要完全專注的研究工作，或是思考未來的研究題目、撰寫論文；下午工作效率較差，所以回信、拜訪別人等不需要耗費精神的工作就安排在下午。

李文雄2003年獲選為美國國家科學院院士時，和太太及三個孩子留影。



心主任一職，他認為海域、陸域的生態環境、微生物的多樣性及基因體學，都是未來值得發展的方向。

李文雄自從進入學術圈後，就一直走在最尖端，因為他很早就認知到一件事，就是若想在學術界成為領導人物，一定要掌握哪些研究題目是最重要、最有前瞻性的，而且要能主動創造研究方向與題目，而不只是跟在別人後面，做別人提出來的研究題目。他一直確實執行自己的信念，用心掌握最近30多年生命科學領域最重要的研究方向，終能成為帶動生命科學、生物科技發展最重要的領導者之一。

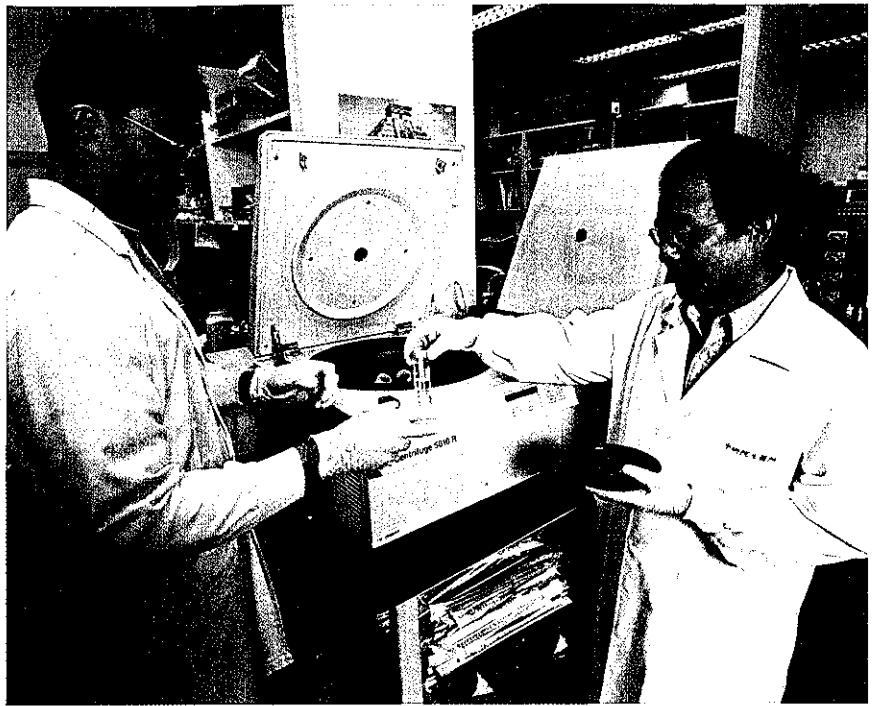
繞遠路沒什麼不好

能夠獲得今天的成就，跨領域的訓練對李文雄幫助很大。他認為自己有一個優點，就是不論轉哪一領域，都願意下苦功從基本念起，他不認為繞一圈遠路有什麼不好，因為念新的東西可以得到新的知識，其實是很有趣的。

不過他也表示，若對某一領域既有興趣，又念得好，就不一定要轉換跑道，但即使如此，也應該接觸一些非本行的東西，擴大自己的視野，不必要抱著什麼特別目的，只是單純地去多接觸一些其他領域的東西，有時新學問就會這樣跑出來。

雖然念書領域一直在變，但李文雄說，從念中央大學研究所之後，他的主要方向就沒有變過，就是數學，因為科學的本質就是邏輯推論，要能從有限的線索中尋找答案，因此數學的基本訓練是很重要的。他現在的學生不論過去是學生物或學資訊，一旦進了生物資訊這個領域，就必須學數學（當然學生物的也要懂資訊，學資訊的也要懂生物），雖然辛苦，但畢業後工作都很好找，因為「全世界沒多少人又懂生物又懂數學」。

他建議學生在還未決定自己未來方向之前，應該多接觸不同學問，以開創出自己的一條路，不要「人家做，你也做」，最



好能做別人不會做的。他強調現在國內很多需要跨領域人才的工作，經常找不到合適的人才，因為大多數學生接觸的都是傳統的單一領域，不知道其他方面的訊息。他主張大學應多設跨領域科系以吸引學生就讀，引導學生往未來科技真正需要的方向前進。

除了多接觸跨領域知識、訊息外，李文雄對台灣的學生還有一點懇切建議：「要多和別人溝通！」他說台灣的教育方式都是叫學生準備考試，而不是寫報告和上台報告；其實多發表意見、多和別人討論是很重要的，因為要發表自己的意見前，一定要先用心想過，若別人不同意自己的見解，提出質疑、挑戰，就要想更多，這樣得到的學問才能真正成為自己的知識。

李文雄認為，台灣很適合發展生物資訊研究及產業，因為生物資訊本身就是許多科學的集合，包括分子生物學、細胞學、遺傳學、資訊科學、數學、物理及生物化學，台灣資訊科學很強，絕對有機會和國際生物科技界一爭長短，應該好好把握這個時機，競逐世界先驅的地位。 SA

李名揚 《科學人》雜誌採訪部主任

圖為李文雄在實驗室中指導學生做研究的情景。他是研究理論的，所以需要動手的工作，大都交給學生來做。