

中立学说* 和分子进化研究——现代进化学说的前沿动向

Neutral Theory and Researches of Molecular Evolution

庚镇城

(复旦大学遗传研究所,教授、博士生导师 上海 200433)

进化综合学说曾君临天下

在本世纪 20 年代以后,在现代遗传学理论基础,群体遗传学家、实验进化遗传学家、古生物学家、系统分类学家、生态遗传学家相继携同努力,论证了突变、杂交、隔离,尤其是自然选择在生物进化过程中的重要作用,从而形成了进化的综合学说。由于这个学说格外强调自然选择的作用,故一些学者又称它为新达尔文主义。以果蝇为主要研究材料的实验进化遗传学的代表学者 T. 杜布赞斯基于 1937 年发表了他的著名著作《遗传学与物种起源》,标志着综合学说的成熟(综合学说这个名称是英国进化论大家 J. 赫胥黎于 1942 年提倡的)。

到了 50 年代末和 60 年代初,综合学说发展到登峰造极的地步,似乎进化上的一切问题都可由该学说作出解释。这个学说否认在群体中存在着中立性突变基因,并在原则上轻视遗传漂变的作用。生态遗传学代表学者 E. B. 福特在《生态遗传学》(1944)一书中完全支持 R. A. 费休的自然选择万能的立场,认为中性突变基因即使有,也是极其稀少,在群体中不可能达到很高的频度。综合学说、系统分类学的重要代表人物、美国鸟类学家 E. 迈尔在其《动物种与进化》(1963)一书中则进一步提出,对自然选择而言中立性的突变是不可能存在的,并建议对于进化的说明最好不要采取遗传漂变的理论。

然而,群体的遗传多态现象是进化学者必须面对的重要问题之一。60 年代以前,由于当时科学水平的局限,人们对群体多态性的认识只限于表型水平和染色体畸变、复等位基因水平。杜布赞斯基还基于杂种优势的原理,提出了超显性效应的理论解释。苏联时代的著名学者施马尔高赞及英国学者 K. 马瑟则提出了稳定化选择模型(又称平衡化模型),使超显性效应理论进一步深刻化与定型化。

中立学说产生的学术背景

进入 50 年代后,分子生物学暴风骤雨般的迅猛发展,给生物科学的各个领域都带来了勃勃生机。进化学领域也不例外。60 年代以前,进化学界的主要精力集中在表型水平和染色体水平,而 60 年代以后则深入到分子水平。

分子进化是以蛋白质、核酸(RNA, DNA)这些生物信息分子为研究对象,从分子水平上探讨进化的机制和追溯生物演变的轨迹及种间或更高分类群间的亲缘关系。

分子进化学的发展,可以划分为两个时期。第一个时期是创立期,以木村资生(M. Kimura)提出的分子进化中立学说为标志,打破了综合学说一统天下的局面。第二个时期是七八十年代分子生物学知识与研究技术急速发展的时期,是现代生物学史上“小革命”时期(F. 克里克语)。在这个时期里,中立学说逐步得到巩固和承认。

促使中立学说提出的学术背景有三个^①方面。一方面是关于同功酶的研究。1966 年, R. C. 来温廷和 J. L. 哈拜用果蝇 *D. pseudoobscura* 为材料,而 H. 哈里斯则以人为对象,使用电泳技术进行了同功酶的研究。他们发现在群体中存在着意想不到的庞大的多态现象。在 *D. pseudoobscura* 群体中至少有 30% 的基因座位是多态的,平均异质杂合性为 10~12%。关于人的同功酶研究也得到高水平多态性的结论。自然群体在分子水平存在着意想不到的多态性。于是,关于群体在分子水平上多态性的维持机制问题就成为当时进化遗传学面对的重大课题。显然用杜布赞斯基的超显性效应理论是解释不通的。于是,促使木村作另外的思考。

第二方面是关于蛋白质一级结构氨基酸序列的比较研究。蛋白质分子是基因的直接产物,对蛋

* 注: Neutral Theory, 中文译成中性学说或中立学说,似无可非议。但日本也是使用汉字的国家。木村资生立他的学说为“中立学说”(四个汉字),这是因为日文中“中性”与“中立”的含义相差甚远,中性只有三个解释:阴阳性、化学酸碱平衡及外语语法上的中性。鉴于此,我们采用中立学说这一术语较为合适。

白质一级结构氨基酸序列进行比较研究可以追溯基因在进化过程中的变化。在蛋白质研究领域首先完成氨基酸序列分析的是英国著名生化学者 F. 桑格。他在 1954 年搞清了牛胰岛素的氨基酸序列分析,1958 年获诺贝尔奖。以桑格的胰岛素测序工作为开端,许多蛋白质分子的氨基酸序列相继被测定。其中特别有意义的研究是 E. 朱克坎德尔和 L. 波林对多种脊椎动物血红蛋白氨基酸序列的比较研究。研究结果发表在名为《Evolving Genes and Proteins》(1965)的论文集里。朱克坎德尔和波林认为脊椎动物的共同祖先的血红蛋白具有氨基酸序列,在历经漫长岁月的分歧进化过程中,会发生各种置换,从而衍生出的物种会有不同的氨基酸序列。并且认为,两个物种在同一蛋白分子中的氨基酸相异的数目(即发生置换的数目)与该两种生物分歧的时间成正比。脊椎动物的化石是丰富的。地质学家、古生物学家可以相当准确地推算出各种动物分道扬镳的年代。例如,根据古生物学的数据,人与马由共同祖先分道扬镳的时间可追溯到 8 000 万年前。而在人与马的血红蛋白分子 α 链的 141 个氨基酸中有 18 个氨基酸座位不同,因而可计算出进化过程中每个氨基酸座位平均每年发生的置换频率为 0.8×10^{-9} 。在没有化石资料的情况下,古生物学家无法对两个物种分歧年代进行判定。可是分子进化学家可以通过对某种蛋白质进行比较,算出每个氨基酸座位平均每年发生的置换频率,倒过来可以推算出两个物种分歧的年代。基于这一原理,朱克坎德尔和波林创立了分子钟的概念。这是分子进化学上的一个非常重要的成就。当测定核酸碱基序列的技术建立以后,分子钟的概念愈加拓展与深化。基因的本质是核酸。对不同物种的相同基因进行碱基序列比较可更直接和更忠实地算出分子进化速度。特别是,同义置换几乎是中立的,置换数目的多寡忠实地反映出时间的长度。后来又发现,当用 mtDNA 的基因中的同义置换的频率来计算进化速度要比用核基因快 7 倍,于是 mtDNA 便成为测定分子进化速度的更方便更合适的“钟”。在近缘种之间,核 DNA 有时看不出差异,而 mtDNA 则能表现出明显差异。因此 mtDNA 可以比作分子钟的长针,核 DNA 则为短针。由于现在发现病毒特别是 RNA 病毒其核酸进化速度最快,故病毒的进化速度被比喻为分子钟的秒针。

中立学说产生的学术背景之三是木村在理论上一向追随 S. 赖特的遗传漂变理论。赖特与 R. A. 费休、J. B. S. 霍尔丹均是群体遗传学的奠基者。赖特在 1931 年发表的《孟德尔群体进化》系古典群体遗传学的代表作之一。此文给木村的影响极深。50 年代木村在威斯康星大学进修时,又有幸亲聆赖特的指教。木村正是在赖特的理论基础上进入群体遗

传学中的扩散模型研究的。这也是木村从综合理论学说信奉者转变为分子进化中立主义者的重要原因。**中立学说的两根支柱,一个是对自然选择学说来说既不肯定也不否定的中立突变,一个便是随机的遗传漂变,使中立突变的频度在群体中固定。**

中立学说的内容

木村于 1968 年 2 月在《自然》杂志上发表了“分子水平上进化速率”一文。中心大意是根据当时所累积的蛋白质分子氨基酸序列的比较研究,发现在分子水平上所看到的大部分进化是对自然选择既非有利也非不利的中立性突变,且由于随机漂变使之在群体中固定。论文指出,尽管不同的蛋白质分子其氨基酸置换率有所差异,但中立突变(置换)速率不是以世代而是以年为单位,且每年大体一致。第二年美国学者 J. L. 金与 T. H. 朱克斯在《科学》杂志上发表了一篇题目具有耸人听闻效应的论文“非达尔文进化”。提出了与木村类同的论点。指出很多蛋白质分子氨基酸置换率为 1.6×10^{-9} /年。

后来,木村与其密切合作者太田朋子对分子进化的中立学说的内容作了如下归纳。

1. 分子进化速度的一定性。不论表型进化快的物种或进化慢的物种(活化石),就特定蛋白质而言,只要其结构与功能本质上不变,以其氨基酸置换频率所表示的分子进化速度就是一定的。

2. 功能上对生命生存制约性低的分子或一个分子中不那么重要的部分,较之对生命生存制约性高的分子或分子中重要的部分,其突变置换率高。例如,缺乏功能的血纤蛋白肽每个氨基酸每年的置换率高达 9×10^{-9} ,而与形成染色体结构密切相关的对生命功能制约性极强的组蛋白 H4 的进化速度则为 0.01×10^{-9} /年。前者比后者高出 900 多倍。

3. 进化过程中,对分子功能不损害或损害轻的突变(置换)较之损害严重的突变容易发生。同义置换(不改变所编码的氨基酸)的发生频率高于非同义置换的发生频率,其道理就在这里。

4. 具有新功能的基因一般起源于基因重复。这个结论是采纳了大野乾(S. Ohno)的观点。大野在其《进化通过基因重复实现》(1970)一书中系统地阐述了这个论点。大野认为基因先进行重复,是生物进化的前提。重复后,一个基因维持原来的生命功能,另外一个基因则可能发生突变。突变了的基因有可能因其有害性而被淘汰;也可能因环境改变而成为适应类型并促成进化。大野在 80 年代发表的《生命诞生与进化》一书中,将其上述论点发挥得淋漓尽致。他认为生命的元祖基因诞生在 35 亿年前。存在于元祖基因中的特殊构造(“一次创造”)经受“百次剽窃”,即重复、模仿及在此基础上的改变,

生物才可能发生进化,形成形形色色的生物世界,直至影响人类的语言结构和人类的高级智能活动。如同在古今中外的建筑中模仿(重复、剽窃)的原则是司空见惯的。大野还指出,巴洛克时代的作曲原理如古典派的最高音乐家 J. S. 巴哈的 C 大调前奏曲和 100 多年后浪漫派后期代表作的 A. 德沃夏克的幽默曲与生命诞生时基因的构成原理完全相同,均是由重复的音节构成的。大野甚至还将虹鳟鱼的 H1 组蛋白基因碱基序列的第二部分(具有重复序列)谱成了 D 大调 6/8 拍的钢琴曲。

5. 中立突变包括有害程度轻微的突变;分子进化中遗传漂变对中立突变在群体中的固定发挥着重要作用。

中立主义者与选择主义者的争论

中立学说出台以后,在中立主义者与选择主义者之间爆发了一场异常激烈的论争,持续达 10 余年之久。最终学术界接受了中立学说。中立学说所以能确立下来,主要的原因是 70 年代后期分子生物学的蓬勃发展。特别应该提到 1977 年,这一年在分子进化学历史上是一个非常有意义的年份。霍格内斯(1977)在研究果蝇 rDNA 转录方向时发现了内含子和外显子。而后在真核生物的许多基因中均发现有内含子。外显子具有相当保守的特征,而内含子则可相当自由地改变,尤其表现在内含子的长度及内部碱基序列上,说明内含子的进化速度远远高于有表达功能的外显子。

伪基因也是在 1977 年发现的。首先在非洲爪哇卵母细胞的基因组中发现。它具有与为 5S rRNA 编码基因相似的碱基序列。伪基因具有与功能基因相似的碱基序列,但是不能产生有活性的基因产物,也不参与调控其它功能基因,属死亡了的基因。从伪基因的结构看,有两种类型。一类是在进化过程中有功能基因通过重复而形成的伪基因;一类是被加工过的伪基因。在被加工过的伪基因的碱基序列中,脱掉了内含子的部分,像由经过拼接过后的 mRNA 反转录而成。由于伪基因在功能上对生命无任何制约性,所以其 DNA 中的突变(置换)最为自由,不论是同义置换抑或非同义置换,均较功能基因快上好几倍,可以说最忠实地反映出碱基序列中的改变。伪基因的这一特点最强有力地支持了中立学说。中立主义者与选择主义者之间的论争逐渐冷却下来,这除了中立学说不断得到分子生物学进展的支持外,与综合学说的代表人物相继逝世也有密切关系。T. 杜布赞斯基和 J. 赫胥黎于 1975 年逝世;同学派代表人物凯特尔韦尔斯于 1979 年逝世;古生物学权威 G. G. 辛普森 1984 年逝世;生态遗传学代表 E. B. 福特 1988 年逝世;而群体遗传学的代

表人物、自然选择万能论的倡导者 R. A. 费休和 J. B. S. 霍尔丹则在中立学说提出之前(1962 年和 1964 年)就已去世了。现在还健在的综合学说最后一位权威、系统分类学首领 E. 迈尔在 1991 年(即在中立学说提出近 1/4 世纪后)出版了名为《一个长久的争论》的书。在详述中立主义者与选择主义者争论的部分,迈尔写道:“中立学说提出后,包括我本人在内的几乎全部进化学者对这个学说进行了强烈的反对。可是(中立的)碱基对的置换以高频率发生之事,迄今已充分确立。另一方面被中立学说的狂热支持者看成为中立的许多等位基因是具有选择意义的,这也是事实(例如,Nevo, 1983)。中立论者和反对者之间的争论白热化的一大原因是关于对选择对象的解释不同。中立论者是还原主义者,对他们来说,基因,更确切地说碱基对,是选择的对象。故‘中立的’碱基对的固定就被看作是中立进化的事例。而达尔文派的进化学者是把作为生命整体的个体看作是选择的对象,只有在个体的特征发生改变的场合才能产生进化,而中立基因的置换只不过是进化中的杂音,对表型进化是无足轻重的。不管采取哪种解释,分子水平的研究表明中立性基因变化的数目比具有适应意义的基因变化的数目要大得多,这是事实。”迈尔接着指出:“我们至今还不知道中立进化的潜在意义。由中立进化产生的若干新的等位基因在以后的进化中在不同的基因型的背景下,也许可能具有正的选择价值。与选择无关的由随机固定产生的基因频率的改变在什么程度上可称之为进化,正统的达尔文主义者是怀疑的。……与选择无关的碱基对和基因的变化,与真正意义的进化比较,更似非进化式的变化。”迈尔说,“中立性进化恐怕不应该说是非达尔文式进化,而是应该说是进化中间的非达尔文式变化。”

分子进化中立学说面临的两大难题

分子水平上的进化主要是指进化是由中立突变与由随机漂变导致的基因频率的固定所造成;而表型水平上的进化则是适应性进化,对此自然选择是最合理的解释。两种学说两种机制完全不同。如何在它们之间搭起桥来,使两者统一起来是中立主义者必须回答的第一个大难题。B. 拉特最早提出基因微效假说,认为分子水平的几乎所有突变像似中立的,其实并非严格中立,许多基因的微小效应累积起来可成为生物发生适应性变化的原因。另一种见解则为木村本人最早提出的主要基因效果假说,认为大部分碱基置换是中立的或近于中立的,而有很少数的突变对生物生存是有利的,从而导致产生适应性进化。倘如是,不论是主张多数基因微效的,还是主张少数主要基因有效的,都等于承认

自然选择、适者生存的机制也深入到分子水平,等于承认分子水平上道地的中立性突变,对于进化而言,正像迈尔所言,不过是无足轻重的“杂音”罢了。进入 90 年代后,国外有些研究者开始致力于解决这个难题,但是目下还看不出有令人瞩目的进展。

物种分化或形成是进化的核心问题。这是中立学说必须面对的另一大难题。对此,木村提出了松弛假说。该假说认为进化(包括大、小进化)是通过四个阶段完成的。第一阶段:由于竞争对手消失或出现新大陆,生物从严酷的种内、种间斗争解放出来,周围没有了竞争对手,环境出现空白或松弛状态。第二阶段:由于生存环境松弛,自然选择压力大大降低,从而各式各样中立性突变可以急速发生与积累。第三阶段:在积累起来的中立性突变中有些突变可能对生物适应外在情况变化起着有利作用(即主要基因效果)。第四阶段:当各式各样突变型增多,挤满了宽松环境时,自然选择重新发挥强有力的作用,从众多变种中产生出具有适应优势的新物种,从而实现进化。这是一个仍停留在思索范围内的假说,尚有待事实的验证。

分子进化研究的动向

动向有三。一是关于进化机制的研究。近 30 年来进化论中除了中立学说这一新学说外,还有其它一些假说,重要的,如 70 年代初美国女科学家 L. 马尔古利斯提出的关于真核生物起源的共生说和同时期由 N. 埃尔弗雷奇和 S. 古尔德提出的断续平衡理论。遗传学者并不太重视这个学说,因为生物形态变化和生殖隔离的形成具有不同的遗传基础。但古生物学家对它们有很大兴趣。日本学者今西还提出了分栖说。**这里简单介绍一下从 80 年代中期起逐渐受到分子生物学界重视的“病毒进化说”。病毒进化说将生物进化看成是由病毒引起的传染病现象。提出病毒进化说的学术背景是关于癌病毒、可动基因的研究和 DNA 重组技术的飞速进步。从达尔文开始到如今的所有进化理论都认为进化是在基因从亲代到子代垂直地进行传递的过程中实现的。进化理论就是讨论突变的基因在垂直传递中如何固定及其频度改变的问题。而病毒进化学说则认为,藉助病毒的转导作用,可以使基因在种与种之间进行水平转移,将一个种的特征传给另一个种。这是这个学说区别于其它进化理论的最主要特征。**1985 年《自然》杂志发表了一篇宫田的论文。他通过碱基序列分析,发现感染仓鼠的 IAP 病毒的碱基序列与老鼠免疫球蛋白 E 结合因子基因的碱基序列几乎完全一致。这个事实意味着 IAP 病毒基因在往昔感染了老鼠并插入到老鼠的基因组中且转变为全新的制造免疫球蛋白 E 结合因子的基因。

这是关于基因水平转移的最初报道。1975 年与梯明、巴尔的摩同时获得诺贝尔生理医学奖的癌病毒权威 R. 达尔贝科在 1990 年诺贝尔奖授奖的集会上发表了题为“病毒在细胞遗传变化中的作用”的讲演。他说:“反转录病毒具有在细胞间到处移动的本领,结果会使细胞基因发生变化。这种变化与生物进化是有关系的,反转录病毒会向我们陈述生物进化的历程。”L. 沃森把病毒比喻成“飞舞在进化系统树枝间的蝴蝶。”

病毒进化说的支持者们认为,前一个世纪人工选择培育出许多新的动植物品种的事实,使达尔文联想出自然界内也存在着类似过程,而提出自然选择理论。如今在基因重组技术中,病毒作为基因载体将基因进行水平转移,而创造出超大鼠、转基因动物等。那么,也可以推测病毒在自然界中也会发挥像在试管内同样的作用,而创造出新的生物类型。从方法论上讲,病毒进化说的提出与达尔文自然选择说的提出是完全相同的。

正统进化论者还面临着不少疑难问题,如过渡类型的匮乏。达尔文的解释是地质记录不完全。可是一个半世纪过去了,虽然进行了大量发掘,但过渡类型匮乏的状况并未改善。长颈鹿祖先是短颈的,经历 200 万年才进化成为现在的长颈鹿。可是在地层中并未找到颈长度变化的中间类型。病毒进化说的支持者认为,本来就没有过渡类型,短颈变为长颈或许恰是由于病毒搬运基因水平转移所造成的。

1918 到 1919 年间由病毒造成的西班牙流感使欧洲 5 000 万人丧生,日本也死了 38 万人。从这庞大的数字中可以看出病毒具有何等强烈的传播力和作用力。维生素 C 对人的生存是不可缺少的。缺少了会患坏血病致死。可是人体却不能制造维生素 C,必须从食物中摄取。其它动物均可制造维生素 C,为什么处于进化最高位置的人类反倒缺少形成维生素 C 的能力呢? 颇使人不可思议。诺贝尔奖金的两度得主,主张大量服用维生素 C 可以保健的美国化学家、分子生物学家泡令认为,由于人已有过多的基因,在向人的进化过程中为了减轻负担而把制造维生素 C 的基因丢弃了。站在达尔文综合学说立场只能作如此解释。其实,在人的基因组中,至少保留着 95% 的碱基顺序是没有意义的,为什么在进化过程中会把性命攸关的制造维生素 C 的基因丢掉呢? 人在逃难的时候为轻装前进可以将各种东西丢掉,但是首先把食物丢掉的人大概是没有的,故而泡令的解释是不能令人信服的。病毒进化说的拥护者说用他们的理论可以很容易加以说明:人原本是有维生素 C 基因的,由于受到病毒感染,该基因功能被破坏了。还有一些可能成为支持这一理论的例证。但笔者认为,尽管病毒对生物进化可能有其

作用,有的作用甚至是巨大的,但是企图用病毒水平转移基因的理论来解释所有纷繁众多的进化现象未免也是苍白乏力的。

分子进化研究的另一动向是通过分子比较追溯生物进化的轨迹,即分子系统进化学。自从1967年W.M. 菲奇和E. 马戈利阿什通过对从红色面包霉到人的20种生物的细胞色素C分子的比较研究,画出了第一个分子进化系统树之后,分子系统进化学便蓬蓬勃勃地发展起来了,如今已成为一门独立的学问。低自病毒、细菌,高至人类,分子系统学均取得了重大的令人耳目一新的突破。学者们发现病毒也是进化着的,特别对流感病毒、癌病毒和艾滋病(均属RNA病毒)的研究发现,它们与普通生物的进化之间既有共同点也有不同点。共同点如病毒的基因中也存在分子钟;另外,同义置换的速度也明显高于非同义置换的速度。不同点主要表现在病毒的进化速度上,它超过一般生物进化速度的几百万倍。另外,还发现在病毒的进化过程中存在着停滞现象。基于这些理由,病毒被认为是研究进化的雏形。

谢屯1937年将现存的生物划分为原核生物与真核生物两大类。1977年,C.R. 沃斯根据对存在于所有生物体中的16S核糖体RNA的碱基序列的比较研究,发现栖息于高温、高盐和强酸等异常条件下的一群细菌在分子系统树上作为一个分类单位独立于其它细菌而存在。由于其栖息环境酷似地球的原始环境,故名之为古细菌。于是生物界由二界而变为三界:古细菌、真正细菌和真核生物。还有些分子进化学者主张三界应该升格为三个超生物界。沃斯的上述发现是具有非常了不起的意义的。近来,分子进化学的研究还发现在遗传上古细菌较之真正细菌更接近真核类。于是人们骤然间认识到仔细研究古细菌对探明真核生物的起源与进化具有更重要的价值。

植物学家一向认为蕨类植物是由苔藓植物进化而来。可是,分子系统学家通过对5S rRNA的研究,否定了上述定论。今天的认识是苔藓类倒像是由蕨类退化而来。美国鸟类学家C. 西布利运用DNA-DNA杂种法,对不同种的1600多只鸟进行了DNA比较研究,发现栖息于新大陆的秃鹫类与一般的鹰类不同,而与鸮类近缘。

分子进化对人类起源的传统见解的冲击最为剧烈。古人类学家一向认为人类起源于大约2400万年前的森林古猿,且认为森林古猿分为两支,一支向人类发展;一支向类人猿方向进化。向人类发展的一支经过拉玛古猿、南方古猿、直立猿人阶段而后形成智人。就是说生存于大约1200万年前的拉玛古猿是人类的祖先。可是分子进化学者、美国加州大学的V.M. 萨里奇和A.C. 威尔逊于60年

代末70年代初对血液蛋白进行了免疫学测定,基于分子钟的理论,得出了人类与类人猿特别是黑猩猩分歧的时间大约在500万年前,因而拉玛古猿不可能是人类的祖先,于是在古人类学家和分子进化学家之间展开了一场十分激烈的长达15年的大论战。80年代,威尔逊研究组通过对线粒体DNA的研究和日本长谷川研究组对 η 血球蛋白的伪基因的碱基序列的比较研究,肯定了人类与黑猩猩的亲缘关系最近并且大约是在600万年前才分道扬镳的论点,也就是说拉玛古猿不是人类的祖先,从而使古人类学家放弃了原来的立场。接受分子进化学家的结论的另一原因是过去只发现拉玛古猿的一部分牙齿,古人类学者推测它能二足行走和制造工具,从而认定它是人类的祖先。可是在60年代末,发现了拉玛古猿的完整的颞骨与头骨化石,其形态结构特点的确不像是人类的祖先。P. 安德鲁和J.E. 克罗宁(1982)认为拉玛古猿可能是猩猩的祖先。随着分子系统进化学研究的深入,原来基于形态学、比较解剖学、胚胎学、古生物学等知识绘制的生物进化系统树将会发生很大的改观。

分子进化研究的第三个动向是,应用分子进化近年来在美国形成一个崭新的学术领域。L. 戈尔德,J. 索斯塔克等5个研究组于1990年下半年分别独立地发表了相关的论文,报道了基于同样思路的实验,为这一新的学术领域开辟了道路。应用分子进化的思想源于传统的进化理论:众多的随机突变、达尔文式的选择、筛选出符合要求的或全新的分子。应用分子进化是以分子形状作为选择对象的。生物大分子相互作用,其关键均在于分子形状,如抗体识别抗原、酶与反应物结合、激素接触受体等相互作用。如果能得到生物学上重要分子的形状模仿体,在理论上它就可能替代该分子功能,甚至能得到全新的预想不到的重要分子。怎么才能得到形状模仿分子或更有价值的崭新的分子呢?应用分子进化学者基于随机突变和达尔文自然选择的理论,提出如下的工作程序:创造巨大的含有众多符合要求范围的多肽或核酸分子库(随机突变体之源泉),分子数量可达1亿甚或10亿,视规划分子的长度而定。然后根据“钥匙”与“锁孔”搭配性,从中选择出目标分子。这种程序名之为SELEX。例如,在正常情况下,长度为8个核苷酸的短RNA序列与T4噬菌体多聚酶相结合就可以控制该酶的活性。C. 图尔克和L. 戈尔德为寻觅出与上述酶相结合的新的RNA序列,首先制造出一个数量巨大的理论上包含着 $65\,536(=4^8)$ 个由8个核苷酸组成的RNA分子序列库,然后让此分子库与固定在硝化纤维滤膜上的T4噬菌体多聚酶接触,不能与酶相结合的RNA序列被漂洗掉,分子形状可与酶结合部

(下转第51页)

开发区中的创业服务中心。其主要功能在于,扶持大学创办各种小型高技术开发公司,加快大学科研成果向产品的转化过程。这种创新中心一般由 NSF 资助。创新中心通过多种方式扶持这些高技术公司或技术持有者(个人),具体包括:提供开发经费;提供实验室服务;提供车间服务(中试时期);提供计算机房服务以及有关技术、经济、法律等方面的咨询服务等。这些措施旨在帮助高技术公司尽快将其科研成果产业化。另一方面,这些高技术公司为使自己的科研成果早日带来盈利或尽快出售给有实力的大企业,因而它们大多侧重于开发研究和应用研究,这使美国的大学更直接地参与产业界的技术创新活动。

三、美国大学参与技术创新的若干启示

首先,国家科技政策的引导和倾斜在促使美国大学的科研面向产业领域的技术创新上起着重要的推动作用。

NSF 早期也主要资助基础研究,但自 60 年代以来,出于政治、军事和经济等方面的考虑,则将资

助重点转向了有应用前景的科研课题。这是导致美国大学注重技术创新的主要社会原因。

其次,美国企业界特别是实力雄厚的大企业重视与大学在技术创新方面的合作,使美国大学的科研工作能与生产紧密相联。

这种“产—学”合作的科研模式,一方面使大学直接接触到生产领域中存在的各类科学技术问题,从而科研更有针对性;另一方面,大学可借此机会获得充足的科研经费,加快科研进程。

第三,美国大学创办的高技术公司主要从事技术开发工作,而非一般的高科技产品的贸易和经营,因而这类公司能出很多科研成果且实用性较大,其转化为商品的速度也较快。

总之,美国大学参与技术创新的历史过程及其具体方式对我国高等院校的科研工作和我国的科技管理工作均有一定的借鉴作用。

参考文献

[1] Arthur Gerstenfeld,《Science Policy Perspectives: USA—Japan》,Academic Press,1982

[2] 郑积源,《科学技术简史》,上海人民出版社,1986

(责任编辑 肖庆山)

(上接第 7 页)

位吻合的 RNA 分子残留下来。他们发现在 65 536 个序列中,有两个序列与 T4 酶结合。一个是天然存在的调控序列,另一个则是新的序列。得到的序列可以通过 PCR 技术而大量扩增。戈尔德等发现新的 RNA 序列具有阻遏多聚酶活性的效果。如果制出足够多的新的序列大概就可以用于防止 T4 感染。应用分子进化是基于传统进化理论形成的一个新的生物技术领域,具有广阔的应用前景与潜在的巨大的商业价值。有朝一日,它或许可能生产出从疫苗到工业用触媒,且本质上无限多的甚或全新的生物高分子。有的学者认为它的重要意义可能远远超过今天的 DNA 重组技术。当然,为使应用分子进化不以幻想告终,需要有好的设计、高新技术装备和为生成符合设计的相应的序列所需的巨大开支,还需要应用分子进化者具有超乎寻常的毅力与耐性。

应用分子进化的主要宗旨在于应用,而非探讨进化机制与生物系统类缘关系。从这个意义上讲,也可以认为应用分子进化研究算不上是分子进化学的一个动向。不过,也有学者试图应用此方法探讨理论问题,如为验证生命起源的 RNA world 假说。这种方法正被用于寻求那些在生命起源中发挥过重要作用但在后来进化过程中消失了的 RNA 分子,以解开生命起源之谜。(责任编辑 蔡德诚)

(上接第 12 页)

几点探索性见解

最后,我们想对未来生物进化问题的研究提出如下三点初步见解,以供各界学者进一步探讨时思考:

1. 在未来的生物学基本理论研究中,应考虑时间对生物的制约作用。这是生物学区别于物理学与化学的根本特征。

2. 对于生物的个体或生物的不同分类级别而言,它们都是有一定寿命的。所以值得注意的是:在它们的早期,它们的生命力是旺盛的,它们的可塑性很强,因此常常出现辐射演化现象或大爆发现象;但在它们的晚期,由于生命力微弱,可塑性自行消失,所以它们那几个残存的分枝的命运只能是逐渐走向衰亡,最后绝灭而已。

3. 在地球的历史上,不仅存在着“回归年”,而且还存在着各种不同尺度的气候变迁的“大年”。而大年的冬末春初乃是各级生物进化事件发生的时刻。过去 670 万年内 11 次生物进化事件的发生可以用这个观点去解释;在此以前的各种生物进化事件,也许也可以用这个观点去解释。

(责任编辑 蔡德诚)