

发展进化理论的新尝试

A Try at the Development of Evolutionism

贺福初

(军事医学科学院, 研究员 北京 100850)

上世纪中叶达尔文进化论的问世极其有力地打击了形而上学的自然观。这是自然科学上划时代的理论贡献,因而与能量守恒定律和细胞学说并称为19世纪自然科学的三大发现。其影响已远远超出生物进化、生物学、自然科学乃至科学的范畴,而成为整个人类文明的重要宝藏。但作为19世纪科学发展的产物,以自然选择学说为核心的经典达尔文进化理论并非十全十美、无懈可击的。生物的遗传变异是自然选择的基础,但遗传变异的原因与机制是在本世纪遗传学问世以后才被涉及的,而遗传学与进化论的结合与综合——即综合进化论的诞生则是发生在《物种起源》发表近100年之后。以杜布赞斯基为代表人物的综合进化论与达尔文进化论均强调自然选择在生物进化中的作用,认为生物通过自然选择淘汰不利变异、保存有利变异,由此造成由低级到高级、由简单到复杂的进化。它们在宏观、表型水平已被反复论证。但对更深层次——分子水平进化的认识则是一片空白。

60年代末期以木村资生为首的中性进化论者揭示了与宏观、表型水平十分不同的分子进化图像:在遗传物质载体(基因与核酸)或生物功能的执行体(蛋白质与多肽)保持其原有功能的情况下,作为其构成单位的核苷酸或氨基酸在生物进化过程中被逐渐地置换,这种置换对生物的生存既非有利,亦非有害,而是“中性”的,因此自然选择对之不起作用。“中性突变”主要是通过群体中的随机遗传漂变而消失或被固定,并具有恒定的、与环境无关的突变速率。

“中性论”的提出在原则上直接违反了达尔文学说的核心——自然选择论,被普遍认为是向达尔文学说发起的一场“击中要害”的挑战,因而一经问世即引起了全世界一切关心进化论的人们的普遍关注与激烈讨论。但木村资生本人亦承认,表型、宏观的进化还只能用自然选择说而不能用“中性说”来解释。这就出现了类似于本世纪20年代物理学中宏观理论(牛顿力学)与微观理论(量子力学)的“楚汉”之分。但经过20年代以后物理学家们的努

力,牛顿力学被统一于量子力学之中。而当前的自然选择说与中性说则是如水火不相容的。此外,达尔文主义与中性理论在对进化动力机制的认识上也是对立的:前者认为进化的动力在于环境对生物的自然选择作用,后者则认为进化与环境无关,是生物群体随机遗传漂变的结果。由此可见,宏观、表型进化分子机制与基础的揭示及自然选择说与中性学说的统一是当前进化学说发展所必须解决的问题,而寻找并总结出与功能相关的分子进化规律是解决上述问题的前提,但以往此方面的研究几乎为空白。为填补此类空白,我们从80年代末期开始利用已积累的大量基因与蛋白质序列数据进行了广泛的分子进化分析,相继发现与功能相关的三种分子进化规律——发育相关进化、协同进化、协调进化,以及与物种演化相关的“减速进化”现象。在上述规律的基础上,我们提出了“基因起源的分子偶联进化学说”,据此作出的多项推断已被国内外同行及我们自己的工作证实。

分子进化规律的理论综合

1. 分子水平上发育与进化的统一——发育相关进化

发育与进化是两种最基本的生命活动,两者的统一是近一个半世纪以来生物学家所追求的重大命题。上世纪中叶,海克尔通过形态学上的观察首次发现了“个体发育重现种系发生”的生物发生律。一个世纪以后,分子生物学作为本世纪自然科学的主要带头学科之一,取得了非常辉煌的成就,但从分子水平上认识发育与进化的直接关系与统一仍为空白。6年前我们首先以造血系统为模型,发现调控发育阶段愈早的分化因子其分子进化速率愈快,反之亦然。调控发育阶段一致的分化因子其分子进化速率亦一致。这一结果不但揭示了分子的进化与其所承担的功能相关(故为非中性的),而且展示了分子进化模式与细胞发育模式的相关性,即分子水平上进化与发育的统一。随后的分析表明,上述现

象普遍存在于目前已知的所有造血、免疫系统(其它系统则由于对其细胞发育层次或发育分化因子认识不清,尚难进行检验)的发育分化调控因子中,因而具有一定的规律性。

2. 分子水平的达尔文选择——协同进化

自然选择(又称达尔文式选择)在宏观、表型进化中的作用经过一个多世纪的反复检验与论争后已得到普遍承认,但其作用的分子基础与分子机制几近空白。中性说虽然不排除负向达尔文选择(淘汰不利变异)在分子进化中的作用,但明确排除了正向达尔文选择(固定有利变异)在分子进化中的普遍意义,而达尔文进化论的精髓是突出强调环境所发挥的正向选择在进化中的主导作用。为判断正向达尔文选择在分子进化中是否存在及其存在的普遍性,我们广泛比较分析了大量具有重要调控功能的细胞因子及其对应受体的分子进化速率,结果表明:虽然因子与因子间、受体与受体间的进化速率差别很大,但因子与其对应受体间的进化速率完全一致,进而显示明确的协同进化特征。进一步分析表明,上述因子与受体间协同进化的现象普遍存在于纵(同源物种间)、横(同源蛋白质间)两种进化方式中,因而体现为一种规律性。我们对此的解释是:由于因子与受体间相互作用在彼此功能发挥中的重要性,两者间协同进化的普遍存在提示,彼此间突变的匹配在其进化中具有重要意义,它们之间相互作用的重要性使得一方成为另一方的选择压力。如果上述机制具有正确性与普遍性,我们推断所有具有相互作用的蛋白质间均应存在协同进化。随后的分析表明,事实确如所料。几种不同类型的相互作用蛋白质(配基—受体、蛋白酶—多肽抑制剂、亚基—亚基)在纵、横双向进化方式中普遍存在“协同进化”规律,因而明确指出“选择”在分子进化中的重要作用。这种双方匹配的突变(即分子间适应)实质上可比拟于发生在生物有机体与环境间的适应性变化。据此,我们有理由认为,进化中具有相互作用的蛋白质间普遍存在的这种相互约束与适应的机制反映出分子水平上广泛存在达尔文式的正向适应性选择。

上述两规律性的存在明确表明,中性理论所广泛揭示的“中性分子进化”至少并非都属中性,而是与蛋白质所承担的功能(发育相关进化)和蛋白质行使功能的方式(协同进化)密切相关。受此启示,我们又研究了同一分子不同功能区在进化中的相互关系。

3. 分子内不同功能区在进化中的相互制约——协调进化

分子生物学的中心法则指出:遗传信息表达的流程为基因→RNA→蛋白质,其中信使RNA(mRNA)为最关键的信息中介体,它包括编码区(编

码蛋白质)与非编码区两部分。中性论者以往的研究指出,mRNA的编码区在进化上总是比非编码区保守(进化速率低),并作为支持中性进化观点的主要论据之一。我们近期的大量分析表明,根据编码区与非编码区进化速率的大小,mRNA可分为三类:编码区低于非编码区、两者相近、编码区高于非编码区。其中只有第一类与中性理论的预期相符,第三类则与之完全相悖。更精细的分析显示,第一类mRNA中,其编码区的进化速率往往比其它两类mRNA的编码区进化速率低,其非编码区进化速率则往往较高;第三类mRNA则反之,其编码区进化速率总是高于其它类型mRNA的编码区,而非编码区进化速率则总是较低。此结果明确表明,mRNA同一分子中的编码区与非编码区间存在协调进化、反馈制约与相互适应,而不是以“中性”方式随机进化。

如果说“发育相关进化”和“协同进化”两规律从蛋白质水平揭示了分子进化受其所承担的功能和行使功能的方式制约与选择,那么“协调进化”规律性则从核酸水平反映出生物大分子的不同功能区在进化中的制约、反馈与平衡。它们的存在突破了中性理论已有的认识,从而提示选择适应在分子进化中普遍发挥作用。但令人不解的是:其功能是编码蛋白的mRNA,其中有一类mRNA的非编码区反而比编码区保守。这是否意味着mRNA除了编码蛋白质外尚有其它重要的功能?还是以往分子进化研究所揭示的普遍原则“功能愈是重要的分子或结构区域其进化速率愈低”并非普遍适用?

4. “分子进化钟”的悖例之一——减速进化

“分子进化钟”假设由两次诺贝尔奖获得者泡令等在1965年提出。他们根据“分子进化速率在物种进化中为常数(或接近常数)”推论“分子进化钟”的存在。此后,它迅即成为木村资生建立中性理论的主要支柱,并在考古学、分类学与分子生物学等领域产生广泛影响。但自问世以来学术界对此就一直存在严重分歧与争议,只是由于双方均采用相对分子进化速率(物种间进化速率的平均值)进行判定,并用作反驳依据,因而均未能让对手诚服。为了对此假设进行严格检验,我们尝试建立了绝对分子进化速率(单一物种分子进化速率)计算方程,经应用表明此算法具有良好的实用性与准确性。借助此方法,我们观察到,多种功能分子的绝对进化速率随物种进化程度的提高而降低,即在物种衍化中分子呈现“减速进化”。进一步的分析表明,“减速进化”不仅存在于调控蛋白,亦广泛存在于结构蛋白与酶中,其存在的物种范围可从最简单的单细胞生物到最复杂的灵长类(人类)。更令人感兴趣的是,我们的分析表明泡令等当初用以分析并提出分子进化钟概念的两种分子亦呈现减速进化而不是精

确地遵守分子进化钟。

基因起源的分子偶联学说

现代生物学以无可辩驳的事实告诉人们,生命活动均以分子事件为其结构、能量或信息基础,而这些事件又均离不开生物分子间(或分子内)的相互作用,生命系统各层次在时空中所表现出的结构、功能及其调控的完美性与高效性主要基于这种生物大分子间“神奇”的相互作用。因此,我们认为任何一种有生命力的分子进化理论或学说都不能忽略这一生物系统中大分子行使功能的方式——相互作用。

根据我们系列研究的结果,并综合达尔文的自然选择说和中性理论的随机漂变原理,我们提出:在有机体的多样性与适应性两类进化中,前者仅提供进化选择的原材料,后者才是真正意义的“进化”;而表型、形态上的适应性变化应以分子水平新的结构、功能体系的出现为基础,而不是序列的多态性为基础。这种新的结构、功能体系往往由相互作用的生物分子系列组成。它们来自这样的过程:各自对应的祖先基因首先在基因组内扩增,随后累积突变,直至不能与原有效应分子发生作用但能结合新的效应分子,以形成新的生物分子相互作用系列。如果此系列能够导致生物有机体对环境的适应,将导致正向的达尔文选择,即个体或群体的生存优势;纵使不然,此系列亦会在群体中由于接近“中性”而被随机固定。已经形成的系列则通过“协调进化”与“协同进化”而将功能维持。简而言之,此过程包括基因扩增与突变、分子选择与偶联、分子适应与功能行使、自然选择。其中,中性突变与自然选择分别是此过程的始、末端,两端通过分子选择与偶联、分子适应与功能行使而相连。由此可见,以往相对立的中性说与自然选择说在我们的学说中被融为一体,它们分别揭示的中性突变与自然选择是基因起源过程中的两个环节。根据上述学说,我们曾作出多项预测,其中大部分已被国内外同行证实,且至今无一项被证伪[有兴趣者,请参见《中国科学基金》9(2):9,1995]。

上述规律与学说对未来研究的可能指导作用

1. 生物高技术 国际上知识产权保护的浪潮强烈冲击着我国起步较晚且基础薄弱的生物高技术产业,创新产品的研制已为当务之急。面对此状况,四年前我们根据所发现的“发育相关进化”规律,曾推断早期(中晚期则不然)细胞分化因子在东西方人群间会存在序列、结构差别,因此建议很快

分离、克隆中国人此类因子的特定基因,并尽快申请专利,保护此类产品的市场开发;同时利用这种序列、结构差别可理直气壮地拒绝西方此类重组产品打入我国市场,从而保护我国起步较晚的生物高技术产业免遭国际知识产权浪潮的冲击。

2. 临床医学 多种重组生物因子的广泛应用给多种重症、危难疾病的治疗带来了一场革命,但其临床应用缺乏理论指导原则,因而具较大盲目性。根据“发育相关进化”规律,晚期细胞分化因子与早期分化因子相比承担更重要的生理功能;因此临床上此类因子的单独使用将会具有更明显的疗效(如 G-CSF、EPO、TPO 等);而那些中期或早期分化因子则可以考虑协同使用,以收持久之效,但早期分化因子在使用时应充分考虑人类种群间的序列差异,而尽量使用来源于同一人类种群的因子,否则易因抗体的出现而影响药效并发生其它副反应。

3. 药学 由于生物因子已显示广阔的医学应用前景,生物制品,尤其是基因工程产品在药物的研究与开发中占有愈来愈重的地位,但此类产品临床试用前药效学、一般药理学、药代动力学、毒理学动物模型的选择一直为经验性而缺乏理论性指导,经常劳而无功,甚至得到相反的结论。根据“发育相关进化”与“协同进化”两规律性,人类早期细胞分化因子(如白介素 3, 6, 4 等)宜选择与人种相近的灵长类猩猩、猴作为人体试用前的动物模型;人类晚期细胞分化因子(如 G-CSF, EPO 等)的动物模型则无需昂贵的灵长类动物,较低等的哺乳类动物(如鼠、狗)即可。

4. 分子生物学 新基因的分离、新因子的寻找以及已知因子新功能的拓展均是目前此领域的热点,上述规律可为其提供较为统一的指导原则。依据“发育相关进化”,我们可根据某一新型因子所调控的分化时期推测其物种间序列同源性程度,进而确定用低等动物 cDNA 筛选人对应 cDNA 的杂交条件;反之亦然,在仅知某因子序列但不知其分化调控时期时,可根据其种间同源性程度推测之。依据“协同进化”,在知道因子与受体(或相互作用蛋白质间)一方序列和其种间同源性程度时,可推测另一方的种间同源性程度,从而确定由低等动物 cDNA 筛选人对应 cDNA 的杂交条件。对于那些因编码区进化速率高而不能用此序列筛选其它物种对应 cDNA 的因子来说,则可以借助“协调进化”利用其非翻译区序列筛选出完整 cDNA 进而达到克隆编码区的目的。

5. 植物学 伴随着杂交的染色体多倍化是植物界常见的爆发式物种形成途径,其机制一直令学术界困惑不解。根据“分子偶联”进化学说,不同植物物种均含有经基因倍增、中性突变和分子选择与

偶联的相互作用的部分生物分子系列。在种间杂交尤其是染色体多倍化过程中,如果能形成一条完整的新型生物分子系列,即可能形成具有稳定新表型、形态的物种。其中重要的不是染色体数量的倍增,而是两套染色体上基因的加成。此解释的验证不仅将有助于植物爆炸式物种形成机制的阐明、表型、形态分子结构基础的认识,还将直接对上述学说进行验证。

6. 分类学与系统学 由于形态性状的分析往往被平行进化和趋同进化所迷惑,许多传统的系统学家甚至对建立完整的系统发育体系丧失信心。70年代分子生物学向此领域的渗透使之发生了翻天覆地的变化,在大进化上更是显示了无可比拟的潜力。其中,重要的理论基础之一即是“分子进化钟”假设。鉴于我们所揭示的“物种衍化中分子减速进化”现象的普遍存在,分类学家在利用某些分子的种间进化距离来计算或判定物种间在进化上的分歧时间时,应充分考虑此因素,应以第三物种为参照作相应的校正,否则难免出现误差甚或错误的结论。此外,根据“减速进化”,分类学家在分析三种以上物种的某一分子绝对进化速率后,可得出三个或三个以上物种起源的先后顺序。

7. 进化论 无论是新综合进化理论还是中性理论,以往均着重研究分析基因与分子的多态性,并认为多态性的出现是进化中的关键性事件,新综合论者更是将基因多态性的出现视作表型、形态上适应性进化的基础。根据“基因起源的分子偶联进化学说”,我们认为是新基因的起源而不是基因多态性的出现导致新的适应性表型或形态的出现,因而建议今后的进化研究应着重于前者的产生机制

而不是后者。

上述工作所具有的科学方法论意义

任一学科的发展总要经历数据积累与理论综合两个阶段,而理论综合是学科发展形成质的飞跃的前提。现代生命科学正以前所未有的速度积累各种数据与信息,但这种爆炸式的信息骤增并未带给人们理论认识上的重大突破。究其原因,应该同目前在生命科学界普遍存在的“理论综合与实验分析极不相称”的现象有关。再远之,则主要是源于近代生命科学“重视实验分析、轻视理论综合”这一传统与现实的不适应。而历史的失误往往给未来创造了机会,即现代生命科学已积累的大量实验数据是进行理论分析与综合所需用材料的丰富宝库,是一座基本未被开采的“科学金矿”。实际上,它正蓄集起新世纪生命科学的曙光。

我们不难看出,依靠我国现有的经济实力与学术技术贮备,从实验研究上全面赶超世界领先水平是异常艰难的,但我国数学与理论物理学界为生命科学界提供了成功的经验,即可以利用国际学术界已积累的大量数据进行理论分析与综合,寻找新的规律性,据此作出预测并设计简单而精致的实验进行验证,进而在此基础上建立新的理论体系或对旧的理论体系提出修正与补充。近年来我们在上述分子进化方面所作的成功尝试亦证明上述研究方法在我国是切实可行的。我们认为,上述研究方法不仅是现代生命科学走向新世纪的希望之途,也是我国年轻一代生命科学工作者走向世界的希望之途。

(责任编辑 蔡德诚)

(上接第44页)

迄今为止,我们依然是一次引进几套,接着又十几套、上百套地引进。花国家宝贵的外汇,没有人心痛;而有人还借引进之机从中获得个人的利益。重复购买国外的装备,还“荒了自己的田”,很多机械制造厂任务不足,得不到锻炼,直至要关厂,令人触目惊心!重复引进这条路不堵死,国产化就谈不到,现代化也实现不了。

第三,需要国家组织各部门的力量协同作战。这应包括科研、设计、制造、生产4个方面军,通力合作,按项目组成队伍,才能完成国产化的任务。

考察国外产装备现代化力量的形成,大概有两种不同的情况:一种是欧洲方式,英国的戴维公司、法国的于齐诺、德国的克虏伯和西马克、意大利的达涅利、奥地利的奥钢联等,各自都有长期历史经验的积累,都有4个方面高水平的技术人材,但都得到国家的支持和帮助。另一种是日本方式,50年代初的日本,欧洲式大制造商集团还没有形成,

上述4个方面的力量也是分割的,于是引进技术的国产化就由政府统管,按项把4个方面的力量组成一个攻关队,制造单位在政府资助下出资购买图纸和技术,负责国产化;科研单位协助生产单位掌握操作,协助制造单位试制和创新开发,因而迅速取得成功,并在2~3年内达到引进的水平和要求,直至后来超过引进的水平。

根据国家体制改革规划,从“八五”起就着手培育大企业集团,但都是以生产为主体组建的,没有一个给予明确的国产化任务,而且,在初期这些集团都还只是一个雏形,不可能形成力量。为今之计,只能采取日本50年代的办法(现在日本的大制造商集团已经形成),由政府统筹组织,进行国产化和技术创新。同时在体制改革中,有计划、有目的地在各行业中都培育几个类似欧洲模式的大制造商集团,逐步过渡到能承担技术复杂的制造和创新任务,到那时,政府就可以从这项工作中解脱出来。

(责任编辑 蔡德诚)