

分子进化与中立说(续)¹⁾

刘祖洞

(上海复旦大学生物工程系)

(五) 基因重复与中立说 生物进化过程中,从低级到高级,构成基因组的 DNA 量一般也随着增加。例如病毒基因组只有几千个碱基对,而哺乳动物有 3×10^9 个碱基对,大致上增加 50 万倍。哺乳动物跟大肠杆菌那样的细菌相比, DNA 量大致上增加一千倍。这样大量的 DNA 大部分是由遗传物质的重复而来的。象根井 (M. Nei) 所指出的那样,如 DNA 全部重复增加,那么为了达到 1000 倍,大约平均重复 10 次 ($2^{10} = 1,000$)。如果高等生物与原核生物的分歧大致上追溯到 2×10^9 年以前,那么大约每 2×10^8 年,基因组重复一次。不过 DNA 的增加不是较大的重复,可能是通过不等交换那样的机制,所以增加的过程是连续的;而且增加的碱基对数与原有基因组大小呈一定比例,所以最后的碱基对数 n_t 可用下列函数表示:

$$n_t = n_0 e^{kt}$$

式中 n_0 是初始的碱基对数, k 是每年的增加率,是经过的年代。先以由细菌到哺乳类的 DNA 增加为例, $n_t/n_0 = 1,000$, $t = 2 \times 10^9$ 年,得 $k \approx 3.5 \times 10^{-9}$,即每年的增加率是 3.5×10^{-9} 。实际上基因组 DNA 量的增加有各种各样的程度,大的可以是整个基因组的重复,即倍数化,小的仅为基因内碱基对的重复,所以上面的计算只是给我们一个大致上的概念而已。

生物 DNA 量的增加,还不能说就是基因的增加,当然更不能说是新基因的起源。而且基因的增加对生物本身的影响也是多方面的。首先一个生物个体有几个相同的基因,对生物本身来说,本质上是不利的。为了使这个基因有一良好的表型效应,有时除一个座位上的基因外,其它拷贝必得退化,成为无效基因。还有,有重复基因的个体,容易起不等交换,这样就会出现重复基因数不同的变异个体,会产生基因的过多与不足,这些都是重复基因的不利之点。

基因重复虽然有以上这些不利,但有时可能是直接有益的。首先,基因产物必须多量时,基因重复就可达到这个目的。例如很多高等生物的核糖体 RNA 基因和 tRNA 基因有很多的重复。其次,有超显性的时候,如果基因座位只有一个,分离后必然产生不利的纯合体。但是如果两个座位,有超显性的两个等位基

因各各固定 ($a_1/a_1, a_2/a_2$), 就可一劳永逸地得到有利的杂合体。

不过从进化过程来看,基因重复可能是本质性的,它被认为是新基因起源的不可缺少的一环。详细地说,重复的突变基因由于遗传漂变在群体中扩增,并开始分化,分化不断地进行,到某一程度,机能完全不同的新基因就诞生了。在这过程中,自然选择的作用当然也是重要的。

从中立说可以推论,如果生产酶的基因座位发生重复,那么酶生产力缺乏的无效基因本来是有利的,现在就不再有害了。这无效突变由于机会的关系可能被固定。从而在千万年之间,重复座位中的一方往往失去了生产酶的表型效应。反之,如基因座位的变异由超显性而保存,那么杂合体 ($a_1 a_2$) 在生存上有利,基因座位重复后,成为 $a_1/a_1, a_2/a_2$, 超显性在群体中固定,表型效应就不会失去了。

我们知道,生产酶的基因座位往往有多态现象。而根据上面说明,中立说和选择说关于维持多态的原因和后果却很不相同。根据中立说,多态是中立突变在群体中的扩展,是由于机会的关系,可以说是分子进化的一个断面;所以中立突变的频率越高,出现多态的倾向越大。反之,根据选择说,多态是由于平衡选择,杂合体的适应度比任何一个纯合体都高,使两个以上的等位基因在群体中保持多态;所以选择作用越强,多态越容易出现。

根据上面的讨论,如中立说正确,容易产生多态的基因座位,无效突变率也高,重复后一方基因座位的表型效应消失的可能性也大。反之,如选择说正确,多态座位重复后,表型效应的消失不易发生。Allendorf (1978) 为了探讨那个学说更符合实际情况,调查了虹鳟的 12 种蛋白质的基因座位。他发现其中 6 个基因座位即使在四倍体化以后,重复基因的表型效应还未失去,仍旧保持着作用。调查各生物群中这些蛋白质

Liu Zudong: Molecular Evolution and Neutral Theory

1) 中国遗传学会教育工作委员会推荐稿。

本文于 1986 年 3 月 19 日收到。

的基因座位他发现一般杂合度较低。6个座位平均均为 $\bar{h}=0.061$ 。反之,其余6个基因座位重复后,一方的表型效应消失。这些蛋白质座位杂合度就高得多,平均为 $\bar{h}=0.151$ 。Allendorf 认为这些事实正是中立说所预期的。

(六) 对中立说的不同看法 重视自然选择的学者认为分子水平的改变也有适应价值。他们认为分子在进化过程中是保守的,高度稳定的,少变的。如叶绿素 a 和细胞色素 C 就是进化稳态 (evolution homeostasis) 的例子。因为要维持生命过程的某些必要机能,在各种环境中保持恒定,必须保持稳定态,从而叶绿素 a 在整个植物进化中保持不变。血红蛋白出现的变化比较多,不同生物间有一定变化,这是因为在分子内部有些地方可以改变,并不影响生命过程。纤维蛋白肽确有很多分子变异,这是因为它在凝血时不起什么作用,从而它们分子的变化不致扰乱生命机能,也不大可能跟动物所遇到的外界条件有什么相互作用。所以当一种物质在代谢过程中是起辅助作用的,而不是起基本作用时,分子结构的适应性变异就容易出现。我们不能因为在进化线路中分子的稳定性或它的变异性,就可以用来支持或否定对选择压力有适应性的看法。我们也不能说,蛋白质越没有用,对变异的约束越小,从而更容易通过随机漂变而更快进化。事实上 King 等对豚鼠胰岛素进行研究后,却发现相反的事实: 尽管胰岛素是一种重要的激素蛋白质,它参与糖和脂肪的代谢,在机能上应该受到严格的约束,可是它的氨基酸置换速率在已研究过的蛋白质中是最最快的。从这个事实看来,蛋白质变异本身在适应过程中并不是没有意义的。纤维蛋白肽变异体肯定不是中立的,在不同的动物类群中被固定的氨基酸置换并不是随机分布的,而更多地集中于某些位置上。Stebbins 等分析了偶蹄类动物的纤维蛋白肽的氨基酸置换。他们把氨基酸置换分成两类,一类是对肽的性质影响大的,另一类是对肽的性质影响小的。他们发现氨基酸置换集中发生的地方是残基 12—14, 这些残基的改变能影响凝血酶 (thrombin) 裂解纤维蛋白肽的速率,但分散在其它各处的氨基酸置换对纤维蛋白肽的性质影响很小,这些氨基酸置换就很少或者没有在系统发育中固定下来的。这说明纤维蛋白肽的变异体并不是在选择上中立的。

上面谈到过,假基因的碱基置换率高于机能基因的同义置换率。这个事实表明,碱基的同义置换还是在机能上受到某种约束的。例如根据许多基因的分析知道,对应于同一基因的几个密码子在使用频率上并不是相等的,有的使用得多,有的使用得少,有一定的偏向。这种偏向就是对碱基的同义置换的约束作用,从而使机能基因的同义置换率明显地低于假基因的碱基置换率。

中立说特别重视每种多肽的一致进化速率。这些进化速率是根据氨基酸置换数与系统发育中认定的分歧年代的关系估计出来的。当我们比较亲缘较近的哺乳动物属间的变化速率,以及比较分歧年代早得多的动物类群间的变化速率时,就会令人意识到,这种变化速率的一致性可能是人为产物。图 1 是鲤鱼和四类哺乳动物的系统树,注明了血红蛋白 α 链的氨基酸置换数。人与鼠间有 17 氨基酸之差,兔与鼠间有 28 氨基酸之差。而每一类动物与鲤鱼都有几乎同一氨基酸之差(68)。

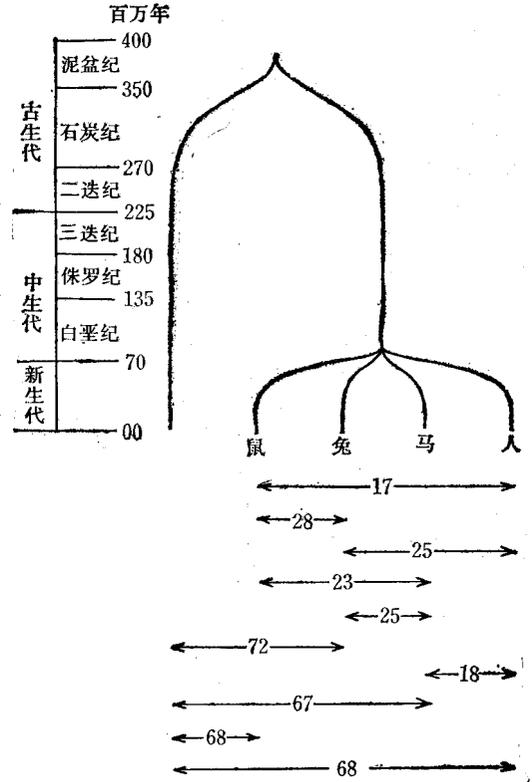


图 2 硬骨鱼(鲤鱼)和 4 类哺乳动物的系统树,旁边注明地质年代。每一数目和两端的箭头系指有关动物间血红蛋白 α 链的氨基酸差异。

从图 2 可以看到,两个分歧年代较近的哺乳动物的变化率相差 11 氨基酸(17 与 28),而分歧年代早得很多的类群间都很相一致,相差不过 5 个氨基酸(67 与 72)。豚鼠的胰岛素与其哺乳动物类群比较时,变化率的非恒定性更为突出。如果调查更多的蛋白质分子,可能新近分歧的类群间的变化率的非恒定性会提供更多的证据。当然大家都同意系统发育有快的时期,也有慢的时期,适应辐射 (adaptive radiations) 是快速进化时期,而有些系统却未出现辐射进化。Simpson (1953) 举出很多例子,说明大多数类群的系统发育历

史中,进化速率有很大不同。例如肺鱼在过去一亿五千万年间形态变化和种形成处于停顿状态,但在三亿五千万年前的晚泥盆纪和密西西比纪(260—280 万年前)却有迅猛的爆炸性的大变化。如果对这样类型求一平均进化率,把他们变化率看作是一个常数,那将把人们引入歧途。在计算平均变化率时,我们抹杀了这一类型在辐射进化期的选择历程。鉴于上述事实,Wilson (1985) 认为应该把分子进化和机体进化 (Organismal evolution) 分开来。

蛙(无尾目)和哺乳类之间机体进化速率明显不同,但这两类动物的点突变累积速率都很相似。蛙类是一类古老的动物,有几千个种,可是它们有很多形态上的相似性,所以动物学家把它们归并在一个目——无尾目中。例如有一型蛙进化得很慢,九千万年前的化石和近代种类的代表被纳入同一个属——爪蟾属 (*Xenopus*) 中。反之,真胎盘类尽管是一个新出现类群,在某一地质时代里可以看到猫,蝙蝠,鲸以及人类从共通祖先辐射状分化出来,结果相互差别很大,动物学家把它们分为 16 个目。

像这样的事实表明,哺乳动物改变的步调比蛙类快得多。可是哺乳动物 DNA 的点突变累积速率与蛙相同。在其它类群也可看到这样明显的对比。

因为传统的分类方法是根据种间的形态上相似性,而事实上也的确证明如此,所以点突变的累积不能说明哺乳动物机体进化的加快速率。分子生物学家认识到这种差异,自然会提出问题:分子进化和更高层次的机体结构进化间存在着怎样的关系呢?

有一部分分子生物学家认为,在核苷酸和核苷酸编码的蛋白质中积聚的点突变,在自然选择上可能大部分是中立的或接近于中立的,只有一小部分可以成为机体水平适应进化的基础。在这一小部分有适应意义的点突变中,哺乳动物可能比蛙类累积得多一些,可是仍不足以说明哺乳动物的快速机体进化。

调节突变很可能是连接分子进化与机体进化的一个环节。所谓调节突变是指影响基因表达的突变,特别是开启或关闭发育过程中某一基因的突变。机体水平的适应进化是由于某些特定蛋白质数量的变化,而不是由于蛋白质结构的改变。

要考验这些想法,我们必得找出一些可以把分子改变与机体改变连接起来的基因,这要待胚胎发育的分子基础了解得更清楚的时候,在这以前要找寻那些基因差异可以说明多细胞种间的形态差异,是徒劳无功的。现在最好的办法是研究机体与环境间的化学关系。所以 Wilson 等探究编码哺乳动物肠道的消化酶的

基因。哺乳动物消化生理学和生物化学是大家感兴趣的课题。生化学家常常认为某些酶是对付某一食物中有的而其它食物中没有的某一化学物质所必需的。从而编码这些酶的基因在了解分子进化和机体进化的关系上是一把钥匙。

消化细菌的酶 (bacteria-digesting enzymes) 的研究证明了调节突变的重要性。虽然大多数哺乳动物并不具有消化细菌的酶,可是在哺乳动物进化过程中有些物种在某些机会中得到了必需的酶。牛、羊等反刍类动物的肠道中有能消化纤维素的细菌,反刍类动物需要消化细菌以回收这些细菌所捕捉到的氮、磷等营养元素。能消化细菌的强大能力源于溶菌酶 (lysozyme) 的存在,它能打开细菌的细胞壁。反刍类胃中有高水平的溶菌酶,而大多数其它哺乳类胃中只含有低水平的溶菌酶,所以这两类动物在溶菌酶水平上是有明显差别的。

虽然溶菌酶的补充既依存于调节突变,也依存于结构突变,但调节改变可能起着主要作用。在试管中的进化研究,也得到相似的图景,从培养中的细菌和动物细胞的很多进化实验研究得到的结论是,调节突变可能在适应进化中起着主要的作用。虽然在很多进化步骤中,调节突变的特定种类还不清楚。但已知调节 DNA 的重复和点突变是与实验中观察到的大多数蛋白质合成的速率改变有关。从而这些改变可能可以说明哺乳动物进化中溶菌酶水平的改变。

(七) 结尾语 我们谈自然群体的进化时,我们必须时常记在心上,微小的选择上有利,在漫长的进化历程中可以有意想不到的重要效应。毫无疑问,自然选择对控制有明显选择意义的基因座位是有重要作用的,包括对调节突变的选择。可是在另一些情况,例如对蛋白质变异,自然选择究竟起些什么作用,那就难说了。Powell (1975) 曾经说过,自然群体对适应上有意义的遗传变异是高度多态的,跟大多数核苷酸水平上的进化改变是中立突变的随机固定,应该说两者不是不相容的,而且反过来应该说是可以兼容并蓄的。

最后我们还要提一提中立说的同义语“非达尔文进化说”。因为达尔文在《物种起源》的第一版的序言中和第二章中都提到,有些变异对物种来说可能是无害的,也是无益的,从而不被自然选择所利用。所以主要由木村创立的中立进化说不能说是非达尔文进化说,只不过是达尔文自然选择进化说的补充而已。

主要参考文献(略)

(全文完)