

分子进化规律与学说的理论综合 及其验证与应用

贺福初 吴祖泽*

(军事医学科学院放射医学研究所, 北京 100850)

[摘要] 为弥补现行进化理论的不足, 我们广泛分析了大量现存的序列数据, 相继总结出四种分子进化规律, 即造血免疫生长因子的发育相关进化, 细胞活性因子与受体的协同进化, mRNA 编码区与非翻译区的协调进化及物种演化中的分子减速进化; 首次提出“分子偶联”的进化学说; 推断并证实: 造血细胞生成素受体的发育相关进化、CD40 配基与肿瘤坏死因子同源(此结果纠正了美国同行的错误结论)、相互作用蛋白质间的协同进化、造血免疫早期细胞分化因子的序列多态性。根据上述规律与学说, 提出了发展我国基因工程多肽药物的战略性建议和寻找新型细胞活性因子的理论原则。上述工作预示, 利用大量现存数据进行理论综合的时机正在生命科学领域逐步成熟。理论综合既是生命科学突破的希望所在, 也是我国学者奋起的契机。

[关键词] 分子进化规律, “分子偶联”进化学说, 中性理论, 达尔文学说

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。进化是三大基本的生命活动之一(另两者为发育与遗传)。进化理论与细胞学说一起并称为近代生物学的两大理论基石。进化理论历经了拉马克、达尔文、杜布赞斯基、木村资生等人为代表的四个发展时期。目前公认的进化理论主要为达尔文的自然选择学说和木村资生的中性理论。前者在个体和表型水平已被反复检验, 但未能提供其分子进化机制与分子进化的结构基础; 后者是现有唯一描述分子进化的理论体系, 但它所揭示的中性进化由于与功能的进化无关, 从而缺少生物学意义, 未能提供人们对个体及表型进化机制的更深入认识。显然, 那些与功能相关的分子进化对于解释个体和表型的进化将比中性突变更为重要。此外, 目前达尔文主义与中性理论在对进化动力机制的认识上是完全对立的: 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, 其速率与生物物种的世代长短无关而在物种演化中维持恒定。

随着分子生物学及生物高新技术的兴趣与发展, 人们对多种生命现象、生命过程的分子结构与机制有了丰富的认识, 积累了大量的序列数据。鉴于此, 我们从 80 年代末期开始对不同物种同一蛋白、或同一物种不同蛋白的序列进行了分子进化的综合分析, 试图从中寻找并

* 中国科学院院士。

本项目受国家自然科学基金与 863 计划资助。

本文于 1994 年 9 月 16 日收到。

总结出一些带有普遍性的、与功能相关的分子进化规律。经过5年的努力,已相继发现“发育相关进化”、“协同进化”、“协调进化”等三种与功能相关的分子进化规律性,以及与物种演化相关的“减速进化”现象。在上述规律基础上提出了“分子偶联”进化学说,并据此提出了多项预测,其中部分预测已由国内外同行证实,部分由笔者自己的工作证实,尚有一部分待进一步研究。上述规律为未来多肽因子与受体的分子生物学与基因工程研究提出了一些指导性原则。

1 分子进化规律的理论综合

1.1 分子水平上发育与进化的首次统一——发育相关进化

发育与进化的统一是近一个半世纪以来生物学家所追求的重大理论命题。早在上世纪中叶,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。一个多世纪以后,人们对进化与发育(尤其是后者)的分子机制有了不少了解,但从分子水平上认识发育与进化的相互关系则几乎空白。5年前,我们首先^[1,2]以造血系统(其发育调控的分子机制在各系统中了解最为详细)为模型,分析了6种血细胞生成素的分子进化与各自调控的细胞发育阶段的相关性。结果表明,调控发育阶段最早(干细胞或多系祖细胞)的多系-集落刺激因子(multi-CSF,即IL-3),其小鼠-人种间进化距离最大;调控发育阶段居中(寡系祖细胞)的粒/巨噬系(GM-CSF),其进化距离居中;而调控发育阶段最晚(单系祖细胞)的G-CSF, M-CSF, 嗜酸性粒系(E_o)-CSF(即IL-5)和红细胞生成素的进化距离最小,且后四者相近。以上结果揭示了“调控细胞发育阶段愈早的血细胞生成素其种间进化距离愈大,调控对等发育阶段的血细胞生成素的种间进化距离相近”的“发育相关进化”规律性现象。进一步分析表明,此规律性现象与分析所用参数和分析所用序列的物种无关,且在所有已知15种造血免疫细胞分化因子中普遍存在^[6]。这一结果不但揭示了分子的进化与其所承担的功能相关(非中性),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。

上述工作我们曾分两部分分别投稿到国际实验血液学学会主办的《Exp. Hematol.》和我国的《科学通报》,都经过两年时间的反复争论后才得以发表^[1,2]。但文章发表后迅速引起了国内外学术界的反响,并两次应邀在国际会议上交流。

为了拓展上述“发育相关进化”规律性,随后我们广泛分析了其它系统(如神经系统)生长因子的分子进化。由于目前对这些系统的细胞发育层次及其分子调控机制认识不清,这些因子的分子进化与对应细胞发育的相关性研究目前尚不能进行。但在此类分析中,我们却意外地发现了另一分子进化规律性现象——“协同进化”。

1.2 分子水平的达尔文选择——协同进化

我们分别计算了21种细胞活性因子及其对应受体的分子进化速率。结果表明,无论是因子还是受体,其进化速率跨度范围很大,似乎无规律可寻。但将21对细胞活性因子与受体进行进化速率的平行比较,即可看到明显的线性相关($r=0.9754$, $p<0.0001$)。这种因子与受体进化速率的一致性,表明了它们协同进化(concerted evolution)的特征。鉴于进化有纵(物种间)、横(因子间)向两种方式,为检验因子-受体间协同进化的普遍性,我们同时还分析了它们间横向进化的关系。分析表明,在结构上有较高同源性的因子其各自对应的受体亦存在

较高的同源性,且两组的同源性程度相近。统计分析揭示,其横向进化距离因子与受体间呈良好的线性相关($r=0.9992$, $p<0.0001$),从而支持了细胞活性因子与受体协同进化的规律性。此外,继我们的工作在国际上公开发表之后^[1],在《Nature》和《Cell》上也先后出现了类似的报道^[3,4],支持了我们关于在因子与受体间存在上述规律性的观点。

细胞活性因子与受体的协同进化是中性理论所无法想象和难以解释的。众所周知,细胞活性因子与受体的基因不在染色体的相近或同一区域,甚至绝大部分都不在同一染色体上,因而因子与受体进化速率的一致很显然不能用遗传和突变机制来解释。而越来越多的证据表明,因子与受体间的相互作用承担着重要的生物学功能。这一事实提示我们,它们间相互作用的重要性会使得一方成为另一方的选择压力,而只有彼此匹配的突变(适应性变化)才能在进化过程中固定而不被淘汰。为了判断上述机制的正确性与普遍性,我们在仔细分析这种假想机制后提出,如果细胞活性因子与受体间的协同进化确是由于彼此间功能选择的结果,就应该预期生物有机体中发生相互作用的蛋白质间均会呈现“协同进化”现象^[1]。我们随后的分析表明^[5],事实确如所料,无论是配基与对应受体、蛋白酶与其多肽抑制剂,还是多亚基组成蛋白质中的亚基与亚基间,均普遍存在“协同进化”,而且在纵、横两个方向的进化方式中并存,从而表明“协同进化”为一种普遍规律,上述机制有着重要的进化意义。

由于我们所分析的百种以上相互作用蛋白质在生物学功能、氨基酸序列、空间结构、基因定位、分子量及理化性质等方面均有明显不同,如按中性理化的随机进化模型推测,双方的进化应完全独立,彼此间不会出现进化速率的一致。与此相反的事实揭示,此类蛋白质普遍以一种非随机、非中性的方式进化。而相互作用蛋白质间普遍存在的“协同进化”,明确指出了“选择”在分子进化中的重要作用。这种双方匹配的突变(分子间适应),实质上可比拟于发生在表型——环境间个体与群体的适应性变化。据此,我们有理由认为,进化中相互作用蛋白质间普遍存在的这种相互约束与适应的机制,反映分子水平广泛存在达尔文式的适应性选择。

上述两规律性的存在明确表明,中性理论所广泛研究的“中性进化”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。

1.3 分子内功能区在进化中的相互制约——协调进化

蛋白质的cDNA(对应于mRNA)分为编码区和非翻译区(non-translated region,简称NTR)^[7]。我们对随机挑选的36种cDNA所作的分析表明,各cDNA间,其编码区、5'NTR和3'NTR的进化速率明显不一。但根据编码区与NTR间进化速率的差别,cDNA的进化模式可分为三类:(1)编码区低于NTR;(2)两者相近;(3)编码区高于NTR。其中只有第一类与中性理论的预测相符,第三类则与之完全相悖。这一事实指出,cDNA编码区与NTR间存在非中性进化。

我们对三种cDNA进化模式所作的精细分析显示^[7],那些编码区进化速率低于NTR的cDNA(第一类),其编码区进化速率在所有36种cDNA中均较低,而NTR的进化速率则较高;与此相反,那些编码区进化速率高于NTR的cDNA(第三类),其编码区的进化速率均较高,而NTR的进化速率则较低。简而言之,cDNA的编码区如在进化上保守,其NTR则不保守;如NTR保守,其编码区则不保守。此结果明确表明,cDNA的编码区与NTR间存在协调进化,

即进化快速的编码区伴之以进化较为保守的 NTR, 反之亦然。而 cDNA 分子不同功能区域在进化中的协调反映出分子不同功能部分在分子进化中相互制约与相互适应, 而不是以“中性”方式随机变化。

如果说“发育相关进化”和“协同进化”两规律性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各功能区域在进化中的制约与平衡。它们的存在直接违反了中性理论, 而提示选择适应在分子进化中普遍发挥作用。

1.4 分子进化钟的错误——减速进化

分子进化钟假设是由 Zuckerkandl 与 Pauling 于 1965 年首次提出^[8], 并迅即成为木村资生建立中性理论的主要支柱^[9], 在考古学、分类学与分子生物学等领域已产生广泛影响。但这一假设自诞生以来就一直存有争议, 而由于反驳者均采用相对分子进化速率进行判定和用作反驳的论据, 未能让对手诚服。

我们^[10]通过分析 multi-CSF (10 对物种比较) 和 GM-CSF (15 对物种比较) 的分子进化, 表明相对进化速率随所分析物种的不同而出现大幅度变化 (multi-CSF 与 GM-CSF 分别相差 10 与 4 倍), 进而揭示这两种 CSF 均不遵守分子进化钟 (进化速率恒定)。进一步的分析表明, 比较物种均为低等哺乳动物 (如小鼠和大鼠) 时, 相对进化速率较高; 均为高等哺乳动物 (如长臂猿和人) 时, 相对进化速率较低, 一者为低等、另者为高等哺乳动物 (如小鼠-人) 时, 则介于其间。此结果提示, 不同物种 multi-CSF, GM-CSF 可能具有不同的绝对进化速率。为计算之, 我们尝试建立了三元一次方程组: $k_1 + k_2 = K_{12}/T_{12}$, $k_2 + k_3 = K_{23}/T_{23}$, $k_1 + k_3 = K_{13}/T_{13}$, 下标 1-3 代表 3 个物种, k 为绝对进化速率, K 为物种间进化距离, T 为物种间分歧时间。借此计算出不同物种 multi-CSF, GM-CSF 的绝对分子进化速率, 所得之值误差分别小于 25% 和 12%, 且为物种、蛋白质的特征性常数, 基本与分析时其它两物种无关 (即从不同种属比较组得出的某一物种 CSF 的进化速率值基本一致), 从而检验了所建计算方法的实用性与准确性。

比较不同物种 multi-CSF 的绝对进化速率后得知, 正如前所料, multi-CSF 绝对进化速率在不同物种中有着明显的不同。意外的是, 其绝对进化速率随物种进化程度的提高而降低, 即越是高等的动物 multi-CSF 其绝对进化速率越低。此结果提示 multi-CSF 在纵向进化过程中呈现“减速进化” (slowing-down of evolution) 现象。6 种生物 GM-CSF 亦普遍存在这一现象, 提示分子水平的“减速进化”可能为一种较为普遍的规律。实际上, 随后我们的分析表明^[11], “减速进化”不仅存在于调控蛋白中, 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 (大肠杆菌) 到最复杂的灵长 (人类)。更令人感兴趣的是, 当初用以分析并提出分子进化钟概念的血红蛋白和细胞色素, 其绝对进化速率亦是随着物种进化程度的提高而逐渐降低, 而不是精确地遵守分子进化钟。

2 分子进化规律的验证与应用

2.1 “造血细胞生成素受体的发育相关进化”推论及其验证

根据“造血细胞生成素的发育相关进化”和“细胞活性因子与受体间的协同进化”两规律性, 以下推论应成立: “调控造血细胞发育阶段愈早的造血细胞生成素受体其种间进化距离

愈大, 调控对等发育阶段的造血细胞生成素受体其种间进化距离相近”。1991年7月, 我们在第二届全国比较生理学会议上首次正式提出上述推论, 直到1992年上半年各种造血细胞生成素受体才相继被克隆。随之所作的分子进化分析表明, 结果与推论完全一致^[12]。

2.2 CD40 配基与肿瘤坏死因子同源

CD40 配基是一种 B 淋巴细胞分化抗原, 其分子克隆 (1990 年) 表明, 它与肿瘤坏死因子受体 (TNFR) 有 39.5% 的同源性。根据“协同进化”规律, 我们预期“CD40 配基 (CD40L) 应与 TNF 同源, 且同源性程度接近 CD40 与 TNFR 间的同源性百分数”。1992 年 5 月, Armitage 等^[13]在《Nature》上发表了 CD40L 的 cDNA 序列, 但指出它不与任何已知蛋白质同源。为判断是非, 我们直接进行了 CD40L 与 TNF 序列的比较, 结果与原作者的结论相反, 而与我们的预期完全一致, 即两者不仅同源, 且同源性亦与预期一致。此结果于 1992 年 8 月公开发表^[14]。此外, 本文前部分曾介绍的“相互作用蛋白质间协同进化”的存在也是源于“细胞活性因子与受体协同进化”规律预测的证实。

2.3 “造血早期细胞分化因子的序列多态性”预测及对发展我国基因工程多肽药物的启示

根据我们发现的“发育相关进化”规律, 造血早期细胞分化因子 (如 IL-3, -6, -4, GM-CSF) 由于其进化速率很高, 在不同人群 (如东西方人群) 中会存在序列多态性。目前四种因子中国人来源的 cDNA 均被克隆与测序。比较结果显示, 它们与西方人群来源的对应因子 cDNA 确实存在序列差别, 即序列多态性, 从而表明与预期完全一致。

这种序列差别提示, 长期在中国人身上使用西方人群来源的此类因子很可能会因产生抗体而使药效降低并诱发药物抗性与其它副作用。而恰巧, 目前我国用来构建高效表达此类因子的 cDNA 基本都来源于西方人群。显然, 此类问题将比知识产权对我们的限制更严峻。在 1992 年“863”年会上, 我们提出了此问题, 迅速引起了有关机构与专家的重视。不久我们在特邀文章^[15]中提出了相应对策, 即利用常规 PCR 技术扩增、克隆并测定中国人此类因子 cDNA, 并尽快申请特殊序列的专利保护。同时还指出, 不同人群中此类因子序列上的差别还给我们带来机遇, 即利用这种序列上的差别理直气壮地拒绝西方此类重组产品打入我国的市场, 从而保护我国高技术产业而不用冒“贸易保护主义”之不韪。

2.4 新型细胞活性因子或受体的寻找与克隆的指导原则

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, 进而确定由低等动物筛选人对应 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 NTR 序列筛选出完整 cDNA 进而达到克隆编码区这个目的。

从上可见, 上述规律性不仅概括反映了分子进化的某些普遍原理, 揭示了分子水平适应与选择的普遍意义, 同时提出并验证了多项预测, 对目前正进行的基础与工程研究亦发挥了一定的指导作用。此外, 从下述内容可看出, 它们还奠定了一种新的分子进化学说的基础。

3 一种新的分子进化学说

3.1 生物分子的相互作用与“分子选择”及“分子适应”

现代生命科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。而无论是生化反应的循环(如三羧酸循环)、级联反应与酶的高催化特性,遗传信息的传递、表达与调控,还是细胞增殖、分化、衰老,免疫中的信号、物质传递与调控等,均离不开生物分子间(或分子内)的相互作用。近年来整个生命科学的主要焦点之一——信号转导途径所逐渐阐明的磷酸激酶,磷酸酯酶和转录因子相互作用系列集中体现了这一点。这种机制普遍见于胚胎发育、神经信号传递、细胞增殖与分化调控、免疫应答、生理与药理反应等几乎各种生命活动。生命系统各层次在时空中所表现出的结构、功能的完美性与高效性,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。

生物大分子的相互作用主要有两种方式:(1)在功能(亦为时间向度)上的重叠与继承(如CSF系列);(2)在空间结构上的直接接触。

由于CSF系列及其它多种造血生长因子有着相似的空间结构,其间普遍存在的发育相关的进化速率差别显然是“分子选择”,而非中性进化的随机漂变所致。“分子选择”在相互作用蛋白质间的“协同进化”与cDNA编码区与非翻译区的“协调进化”中的存在更是一目了然。此外,从这两种规律中还可清楚地看到分子选择的最终结果——“分子适应”,即在进化中相互作用的分子间或同一分子的不同部分间为维持功能而在突变中的协同或协调。

3.2 一种新的分子进化学说

根据我们系列研究的结果,综合达尔文的自然选择学说和中性理论的随机漂变原理,我们提出^[16]:在有机体的多样性与适应性两类变化中,前者仅提供进化选择的原材料,后者才是真正意义上的“进化”;而表型和形态上的适应性变化,应以分子水平新的结构和功能体系的出现而不是序列的多态性为基础。这种新的结构和功能体系往往由相互作用的生物分子系列组成。它们来自如下过程: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。

我们认为,结构相似、功能不同的许多造血生长因子及其对应的受体很可能就产生于上述过程,对其起源机制的研究将有助于对上述进化模式的检验与修正。令人可喜的是,在上述进化学说公开发表(1993.12)后^[16],美国Moyle WR等人于1994年在《Nature》上也提出了类似的进化学说与模型^[4]。

4 启示

4.1 现代生命科学的飞速发展呼唤新的理论

随着分子生物学的问世、发展及其向各个生物学科的渗透,现代生命科学正以突飞猛进

的速度向新的深度与广度前进,如潮的新现象、新物质、新序列、新机制“铺天盖地”而来,让人目不暇接。但是,这种数据、信息量的“爆炸”并未带给人们理论上的重大突破和质的飞跃。究其原因,应该同目前在生命科学界普遍存在的“理论分析综合与实验研究进展极不相称”的现象有关。再远之,则主要是由于近代生命科学“重视实验研究,轻视理论综合”这一传统与现实的不适。科学发展史告诉我们,经典与现代物理学两次大的突破,虽是基于大量实验数据的积累,但其主要动力还是新的理论(分别为牛顿的力学理论与量子力学)的问世。我们认为,生命科学的长足发展亦将不会例外,实际上DNA双螺旋模型、中心法则、操纵子模型对现代生物科学的巨大影响已是无可争辩的事实。

正是基于上述考虑,我们近年来借助大量已经公开发表的序列数据进行了广泛的分子进化分析、综合、归纳与反复验证,最后总结出上述规律性。我们认为这项系统工作对生命科学的方法论、认识论有一定参考价值。此外,虽然其学术价值还有待未来研究的进一步检验,但有一点是不容置疑的——它们孕育于中国、诞生于中国、并在中华大地上不断成长。

4.2 中国的年轻生命科学工作者可抓住时机、另辟新径,走出自己的路

现代生命科学已积累的大量实验数据是进行理论分析和综合所用材料的丰富宝库。总体来说,它们至今还是一座未曾开垦的“科学金矿”,但正蓄集起新世纪生命科学的曙光,依笔者之见,这也正是中国年轻的生物科学工作者赶超世界的契机。

我们不难看到,依靠我国现有的经济实力与技术贮备,从实验研究上全面赶超世界是异常艰难的。但我国的数学和理论物理学界在这方面为我们提供了成功的经验,这就是,我们完全可以在经费不足、设备较差的条件下,利用国际学术界已经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,进而设计简单而精致的实验进行验证,并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。我们认为,这不仅是现代生命科学走向新世纪的希望所在,也是中国年轻生命科学工作者走向世界的希望所在。

参 考 文 献

- [1] Fuchu He *et al.* *Exp. Hematol.*, 1993, **21**: 521—524.
- [2] 贺福初等. *科学通报*, 1992, **37**: 1224—1226.
- [3] Murphy P M. *Cell*, 1993, **72**: 823—826.
- [4] Moyle W R *et al.* *Nature*, 1994, **368**: 251—255.
- [5] 贺福初等. *科学通报*, 1993, **38**: 1323—1327.
- [6] 贺福初等. *中国实验血液学杂志*, 1993, **1**: 36—40.
- [7] 贺福初等. *科学通报*, 1993, **38**: 946—949.
- [8] Zuckerkandl E *et al.* in *Evolving Genes and Proteins*, eds. Bryson V *et al.* Academic Press, 1965, 97—166.
- [9] Kimura M. *Nature*, 1968, **217**: 624—626.
- [10] 贺福初等. *科学通报*, 1994, **39**: 179—182.
- [11] Fuchu He *et al.* *PNAS* (submitted).
- [12] 贺福初等. *科学通报*, 1993, **38**: 657—660.
- [13] Armitage R J *et al.* *Nature*, 1992, **357**: 80—82.
- [14] 贺福初等. *高技术通讯*, 1992, **2** (8): 44.
- [15] 贺福初. *高技术通讯*, 1993, **3** (1): 32—33.

[16] 贺福初. 科学通报, 1993, 38: 2209—2214.

THEORETICAL COMPREHENSION, VERIFICATION AND APPLICATION OF MOLECULAR EVOLUTIONARY PRINCIPLES AND THEORY

He Fuchu Wu Chutse

(Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850)

Abstract In order to remedy the defects of curent evolutionary theories, we analysed a great amount of sequence data stored, found the four principles of molecular evolution; development-related evolution of hemopoietic growth factors, concerted evolution between cytokines and their receptors, modulated evolution between coding regions and non-translated regions of mRNAs, and slow-down evolution during phylogeny; put forward the evolutionary theory of molecular match; raised the following predictions and verified them; development-related evolution of hemopoietin receptors, homology between CD40 ligand and tumor necrosis factor which corrected the false conclusion made by American scientists, concerted evolution between interacting proteins and sequence polymorphism of early homopoietic cell differenting factors; on the basis of these principles and the theory, proposed our suggestions about the development of recombinant peptide drugs in our country and theoretical guide to look for and clone unkown cytokines.

Key words Principles of molecular evolution, Evolutionary theory of molecular matching, Neutral theory, Darwinian theory

• 资料 •

1995 年面上项目申请情况 (按科学部统计)

科学部	项 数	所占比例%	比 1994 年增加项数
合 计	20952	100.0	653
数理科学部	1896	9.0	-82
化学科学部	1954	9.3	-104
生命科学部	8316	39.7	790
地球科学部	2306	11.0	13
材料与工程科学部	3632	17.3	183
信息科学部	2088	10.0	-153
管理科学组	760	3.6	6

(综合计划局信息统计处供稿)