

坦噶尼喀湖丽鱼科鱼类(左)和来自马维拉湖的同类进化出了相似的体形。图片来源:R. Craig Albertson

达尔文的话全对吗

两派学者激辩进化基本过程

进化论需要反思吗? 是的, 迫切需要。

美国圣安德鲁斯大学 Kevin Laland 和同事们指出, 由于缺乏扩展的进化框架, 该理论忽视了一些关键的过程。

查尔斯·达尔文在提出物种进化时, 并不知道基因的存在。现在的主流进化理论几乎完全聚焦于改变基因频率的基因遗传和处理。但新数据开始逐渐破坏这种狭隘立场。Laland 表示, 进化论的一个替代版本开始明确, 它将生物体的生长和发育过程视为进化的原因。

“6年前, 我们开始讨论这些发展。”他说, “从那以来, 作为一个跨学科研究小组的成员, 我们致力于发展一个更广泛的框架, 术语是延伸进化合成(EES), 并不断充实其框架、假设和预测。”本质上, 该理论主张, 进化的重要驱动力不能分解为基因, 必须编织到进化论的结构中。

Laland 相信, EES 将对进化如何工作进行新的阐释。该研究小组认为, 生物体是在发育中被建构的, 不是基因的简单“编程”。生物不会进化以适应之前已存在的环境, 但会与环境共同建构和共同进化, 这一过程也会改变生态系统结构。

而且, 支持改变进化论概念化的生物学家数量在迅速增长。强大的支持力度来自基因组学、实验胚胎学、生态学和社会科学等“同盟”学科, 尤其是发育生物学。但是, 仅仅提及 EES 就让一些进化生物学家怒不可遏。常常一些讨论会变得尖锐, 指控该理论混乱或歪曲。Laland 等人在《自然》杂志撰文提到, 有人担心一旦局外人——生理学家和发育生物学家等——涌入他们的领域, 自己获得的经费和赞誉就会减少。

目前进化论的核心形成于上世纪三四十年代。它结合了自然选择、遗传学和其他领域的理论, 阐释进化是如何发生的。这种“现代综合论”允许进化过程被描述为随时间推移的种群变化中的基因变异频率, 例如兔子抵抗黏液

病毒基因的扩展。

在之后的数十年中, 进化生物学合并了与现代综合论相一致的发展。其中之一是强调进化中的随机事件“中性理论”。但标准进化论(SET)很大程度上保持着与经典现代综合论相同的假设, 继续引导着人们如何考虑进化论。

SET 讲述的故事很简单: 随机遗传突变产生了新变种; 遗传通过 DNA 出现; 自然选择是适应的唯一原因。从这个观点来看, 生物发育的复杂程度是第二位的, 甚至是次要的。“我们认为, 这种‘基因为中心’的观点未能覆盖直接进化过程。”Laland 说。缺失的环节包括生理发育如何影响变异的产生(发育偏见); 环境如何直接塑造生物体特性(可塑性); 生物体如何修饰环境(生态位构建); 生物体如何传输比跨世代更多的基因(额外基因遗传)。

对于 SET 而言, 这些现象仅仅是进化的结果。但对于 EES 来说, 它们也是原因。

研究人员表示, 对于适应原因和渐特征的表象的有价值洞察来自进化发育生物学领域。“我们认为, 发育偏见这个概念有助于解释生物体如何适应环境和物种多样化。”例如, 生活在马维拉湖的丽鱼科鱼类与同样生活在马维拉湖而非坦噶尼喀湖的其他丽鱼科更接近, 但这两个湖里的丽鱼科身体形状相似。在不同情况下, 一些鱼有较大的肉唇, 其他一些有突出的前额, 还有一些有短而强壮的下颌。

Laland 及同事提到, 实际上, 不同领域衍生出了深刻见解, 但这些理论组合在一起又有惊人的一致性。它们显示出变异并非随机的, 生物体和环境之间有多重方法相适应。更重要的是, 它们证明发育是适应和物种形成的原因与方式, 以及进化变异比率 and 模式的直接原因。

SET 在某种程度上集合了这些现象, 这破坏了它们的意义。例如, 发育偏见通常喜欢将一些“约束”强加于选择能获得什么上。相比之下, EES 将发育过程视为一个创造性的因素, 也解释了生物为何拥有自己的特色。

“我们认为, 在科学领域, 多元化的视角鼓励发展替代假设, 并能刺激实证研究。”Laland

说, EES 现在已经是一个可靠的框架, 通过促使研究人员发展进化生物学的概念转变而激发有用的工作。

进化论需要反思吗? 不, 一切皆好。

美国杜克大学 Gregory A. Wray, 哈佛大学 Hopi E. Hoekstra 及同事指出, 理论能够适应通过不懈合成产生的证据。

1881年10月, 达尔文在死前6个月发表了最后一本书《腐植土的产生与蚯蚓的作用》。他之所以研究这些低等动物是因为它们证实了一种有趣的反馈过程: 当改变自己的行为时, 蚯蚓能适应一种环境。

达尔文通过与园艺大师交谈和简单实验学习了蚯蚓的相关知识。达尔文有洞察进化过程的天赋, 而且他还利用了农学、地质学、胚胎学和行为学的不同理论。研究人员指出, 进化论思想从那时到现在都遵循着达尔文对证据以及合成其他领域信息的重视。

Wray 等人表示, 进化论思想在历史上的一次极具意义的转变发生在上世纪20年代, 那时少量统计学家和遗传学者开始带来戏剧性的转变。1936~1947年, 他们的工作以现代综合论告终。该理论联合了达尔文的自然选择、早期遗传学以及较小程度上的古生物学和系统学。最重要的是, 它为定量和精确理解适应和物种形成铺设了理论基础。

之后数十年间, 进化生物学家不断改进、修正和扩充现代综合论的框架。例如, 当分子生物学家将 DNA 确定为遗传和特性变化的物质基础后, 他们认为这催化了进化理论的扩展。“自私”DNA 的发现论述了基因水平的选择。

但是, 一些进化生物学家认为该理论已经僵化在基因概念周围。更具体而言, 他们主张4个现象是重要的进化过程: 表型可塑性、生态位建构、包容继承和发育偏见。“我们也同意, 但我们用自己的方式研究它们。”Hoekstra 等人说, “而不认为这些过程应该得到如此特

“是的, 迫切需要。不, 一切皆好。”

别的关注, 并被赋予了一个诸如 EES 的名字。”

Laland 等人拥护的进化现象已经与进化生物学融为一体。但所有这些概念都能追溯到达尔文自身, 例如他对蚯蚓适应性的分析。“现在, 我们将其称为生态位构建, 但新名字无法改变进化生物学家1个多世纪以来对生物体和环境的研究事实。”白蚁丘、海狸和园丁鸟的极好适应性长期以来是进化研究的主要部分。

另一个过程, 表型可塑性吸引了进化生物学家相当多的关注。有关环境影响特征变化有无数文件证明的实例, 例如当食物来源变化时, 丽鱼科鱼类口部形状也会发生变化。过去10年间的技术进步揭示出响应不同环境条件的基因表达有令人惊讶的可塑性程度, 打开了理解其物质基础的大门。

因此, Wray 表示, Laland 及同事拥护的现象没有一个忽略进化生物学。但跟所有理论一样, 他们需要在严谨理论、经验主义结果和批评性讨论市场上证明自己的价值。

此外, Wray 指出, Laland 等人感兴趣的现象仅仅是有利于进化生物学发展的诸多现象中的4个。大多数进化生物学家都有一个他们能投注更多关心的话题列表。例如, 一些人关注异位性, 一些人支持隐藏基因变异。Laland 等人所谓的标准进化理论是一个讽刺, 它将该领域视为静态和统一的。他们还认为现在的进化生物学家不愿意考虑挑战性观点。“现在的进化生物学家从基因学、医学、生态学、人工智能和机器人等领域得到启发。我们认为达尔文也会赞同。”Wray 等人说。

最后, Wray 等人认为, 冲淡 Laland 和同事的“基因为中心”的观点将不再重视进化论最有力的预言性、广泛的可适用性和经验主义验证成分。遗传物质的变化是适应和物种形成的重要部分。尽管适应需要遗传改变, 非遗传过程有时也能在生物体如何进化方面起作用。Laland 等人在表型可塑性方面的观点是正确的, 例如它可能有助于个体的适应。但可塑性的角色在进化改变方面已有很好的证明, 无须特别拥护。(张章)

魔高一尺 道高一丈 剔除药物试验“疯大叔”



当这些药片被消化后, 上面的芯片就会发出无线电信号。图片来源:PROTEUS DIGITAL HEALTH

Phil Skolnick 称它是“阁楼无人愿意提及的疯大叔”。近日, 在美国波士顿一个中枢神经系统治疗临床试验会议上, 他和一些药物研究人员切磋如何处理药物临床试验中的“疯大叔”, 即很多参与药物临床试验的患者停止服用实验性药物或不遵医嘱用药的现象。

这是药物研发人员面临的一个棘手问题, 而美国马里兰州国家药物滥用研究所药物滥用医疗部主任 Skolnick, 同样面临这个问题。由于担心副作用, 一些患者会不依从既定的药方服药, 从而降低了临床试验中观察到的药性, 有时甚至会隐藏药物的副作用。“如果你打算花费纳税人上亿美元的税款支持一项临床药物安全性实验, 至少应该对假设进行检验。”他说。

Skolnick 表示, 针对这一问题, 惯常的做法是请更多的测试者注册, 从而抵消依从率低的问题。看到不依从用药带来的研究混乱之后, 一些药物研发人员开始寻求其他的解决方式, 如从药物追踪技术到鼓励依从度的实验方案设计等。

检验药物不依从现象存在的程度也是一个挑战。Skolnick 表示, 大多数药物试验都要依赖参与者自行汇报药物服用情况或是监测每个患者在一定周期内服用了多少药片, 这些检验结果经常会产生误导。6年前, 他担任 DOV 制药公司研究员期间, 曾就一种新型抗抑郁药物进行过调查, 发现通过药丸计数检测到的服药依从率为 92%, 然而通过血液样品检测药物服用情况后, 结果仅有 70% 的受试者达到最低限度的医嘱用药标准。这种现象会显著减小药物在临床试验中的表现。近期, 在由国际中枢神经系统临床试验与方法学协会(ISCTM)发起的研讨会上, 很多研究人员对此都深有体会。

“与这种现象打交道总是令人很不愉快, 因为它会给我们的工作造成挑战。”精神病学家、在马萨诸塞州阿斯利康跨国制药公司从事药物研发工作的 Robert Alexander 说。他表示, 通过近期阿斯利康进行的 8 项精神治疗方面的调查, 基于对血液中药物含量水平的测试, 患者的不依从率普遍达到 20% 左右。

但 Skolnick 强调, 即便是血液或尿液测试也只能反映药物服用情况的一个侧面, 而不是长时间的用药情况记录。为了更加易于了解患者的用药行为, 一些研究采用了用药监测系统(MEMS)。这种方式最早可追溯到上世纪 80 年代, 主要通过向药瓶盖上安装一种微型芯片记录瓶子打开与合上的时间。根据 2012 年对 i-Adherence 数据库 95 项临床药物试验的评估结

果——该项评估汇编了 MEMS 用药监测历史, 研究人员发现在临床试验阶段有 20% 的患者在服药 100 天后会完全停止用药, 12% 的参与者会在一些时候减少服用剂量。

这项研究还肯定了在很多药物研发中观察到的现象: 精神病药物实验患者依从率尤其低。斯坦福大学临床药理学家、该研究主要作者之一 Terrence Blaschke 表示, 其部分原因是由于这些药物倾向于带有很多副作用, 同时也因为精神病患者通常对尝试新药的热度更低。

精神病学家、加州神经科学研究所医疗组主要调查人员 ISCTM 研讨会共同主席 Thomas Shiovitz 表示, 一些参与实验的患者还存在有意欺骗。Shiovitz 注意到有很多患者参与他主持的多个研究项目, 于是他在 2011 年给注

册或经过筛选使用他提供的药物的患者以及临近其他试验点的患者建立了一个数据库。

今年早些时候, 一名来注册新型精神分裂症研究的患者就出现重复就诊的情况, 此人在过去一年里至少访问了 7 个试验点。他坦言自己是想注册若干个精神分裂症药物实验项目, 然后仅选择服用那些可以让他的头脑清醒的药物。而且, 他还可以通过参与这些实验项目定期获得津贴。他会向各个试验点报告自己正在按医嘱定期定量用药。

Shiovitz 鼓励他的赞助者对这些重复就诊的情况进行预先筛查, 他估计这类参与者在中枢神经系统药物试验项目中占 5%~10%。“当科学家设计研究时, 经常不会考虑到的一点就是受试者也是有血有肉的人, 他们也会根据个人利益行事, 或者是为了钱, 或是为了治病。”Shiovitz 说, 做出良好、干净的数据似乎“不是他们的目标”。

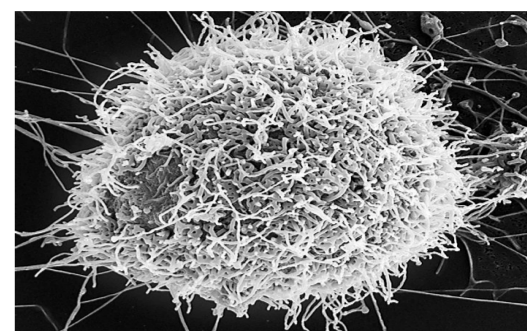
一些调查人员则试图通过追踪服药行动监视患者对药物的依从率, 他们在每个药片中嵌入一个微型芯片, 当药物被消化时可以向一个可穿戴设备发出无线电信号。Proteus 数字健康公司研发的一个设备已获得美国食品药品监督管理局批准, 本月开始进行商业化销售。

一旦注册, 那些不依从的受试者便不能被简单地排除在随后的实验分析之外, 印第安纳波利斯礼来制药厂统计师 Craig Mallinckrodt 说, 他同时是 ISCTM 药物不依从工作组成员, 该工作组计划在 2016 年就此问题发布白皮书。如果忽视不遵用药的这部分人, 研究同样会产生偏差, 因为他们也有可能是对药物产生副作用的那部分人。“最后, 你只能猜想如果这些患者遵从用药, 可能会造成哪些后果。”Mallinckrodt 说。(冯丽君)

科学线人

全球科技政策新闻与解析

世卫组织计划 2015 年生产百万剂埃博拉疫苗



世界卫生组织(WHO)近日宣布, 到 2015 年底, 计划生产数百万剂量的两种实验性埃博拉疫苗。

WHO 在日内瓦举行的会议上称, 到 6 月底, 数十万剂疫苗将能用于帮助被感染国家。疫苗生产者、政府高级代表和其他团体聚在一起讨论有计划的临床试验的时间和方案以及群体免疫项目的支持和经费问题。

WHO 负责医疗体系和创新的助理总干事 Marie-Paul Kieny 表示, 两种候选疫苗的 I 期试验已经开始, 另外 5 种埃博拉疫苗也将于 2015 年开始试验。WHO 预计, 自 10 月 19 日开始, 埃博拉病毒已经感染了塞拉利昂、利比里亚和几内亚近 1 万人, 其中约一半感染者死亡。由于一些病例未被记录, 因此真实数字可能更高。目前疫情仍在蔓延, 一支有效疫苗将是改变游戏规则的关键。

这两种将增加产量的疫苗已经在健康受试者身上进行了早期试验。一种是由美国国立过敏症和传染病研究所与葛兰素史克联合开发的包含表层埃博拉蛋白质的黑猩猩腺病毒疫苗。它目前正在美国、英国和马里进行测试。

另一种是加拿大卫生局和新 Link 基因公司共同研制的重组体水疱性口炎病毒(rVSV)疫苗。它目前正在美国进行测试, 并计划在欧洲和非洲开始试验。第三个候选疫苗是两种疫苗的混合物: 一种由美国强生公司与国立过敏症和传染病研究所研发, 另一个由丹麦生物技术公司 Bavarian Nordic 生产。它将于明年 1 月在美国和欧洲开始 I 期试验。

据悉, 12 月, 测试上述第一支疫苗有效性和安全性的 II 期和 III 期试验将在利比里亚进行, 明年 1 月塞拉利昂也将进行相关试验。当下计划是同时测试葛兰素史克和新 Link 的疫苗, 但根据正在进行的 I 期试验得出的数据, 该计划将会变化。Kieny 表示, 明年 4 月, II 期和 III 期试验预计将得到数据。

群体免疫通常只有在积累了完整安全性和有效性数据后才实施。因此, 被提议的埃博拉疫苗研发的时间线是史无前例的。现在, WHO 正在考虑如何更好地与社区进行接洽, 以便为埃博拉疫苗接种作准备。(张章)

神经学家抗议脑游戏炒作



图片来源:RUSSIAN GUZOV

对于婴儿潮一代出生的老人和年轻者来说, 出门徒步旅行要比坐在游戏机前玩所谓的益智游戏要好得多。近日, 约 70 名研究人员在一封公开信中联名反对大脑训练行业提出的观点。

全套的商业大脑训练游戏年费在 120 美元左右, 这些公司向顾客承诺游戏会提升记忆力、思考问题速度、处理问题能力, 甚至还声称可以延缓或避免阿尔茨海默氏症。很多游戏公司, 如 Lumosity 和 Cogmed 称它们的大脑游戏有坚实的科学依据, 甚至还强调有来自顶级高校和研究中心的神经科学家为其设计程序。但是被引用的研究通常“和这个公司声称的科学证据及其推销的游戏毫不相及”。美国斯坦福长寿中心与德国马普学会人类发展中心在近日联合发起的这封公开信中说。

尽管这封信件还有很多来自这两个组织以外的科学家签名, 但却并未直接指明这些游戏具体的负面影响因素, 其结论是: “几乎没什么证据表明, 玩大脑游戏可以全面促进认知能力, 或使人更好地应对每天的复杂生活”。2008 年, 科学家还联合署名发表了另外一份类似声明, 当时签名的科学家人数比此次略少, 马普学会人类发展中心 Ulman Lindenberger 说, 他参与组织了前后两份公开信的策划。Lindenberger 表示, 发起此次声明并没有一个特别的导火索, 他表示这封信代表着“越来越多的认知心理学家和研究人类老龄化认知的神经科学家的心声”。

Lindenberger 说, 几乎所有认知训练研究都存在一个主要问题, 即研究者仅会监测患者在某一技能方面的提高, 如基于个人任务的记忆能力, 而不是一个大范围、涉及更多认知能力的任务。他强调说, 尽管签署公开信可以全面促进认知能力的提高和认知能力的普遍提高划清界限。与此相对的是, “大脑游戏公司力图模糊这种界限”。他说, 它们会引导消费者相信, 如果在某项具体的电脑游戏上取得好成绩, 就会对自身的认知能力和日常生活能力产生积极影响。“联名发表公开信的目的就是告诉公众事实并非如此。”他强调。(红枫)