

斯万特·帕博：因人类进化遗传学研究 获 2022 诺贝尔生理学或医学奖

陈彪¹, 朱玥玮¹, 王燕¹, 陈羽², 李婷婷¹, 于非凡¹, 吴又进^{1*}

1. 中国科学技术大学科技史与科技考古系, 合肥 230026

2. 贵港市高级中学, 贵港 537100

摘要 因“在已灭绝的古人类的基因组和人类演化方面的发现”, 斯万特·帕博获得 2022 年诺贝尔生理学或医学奖。回顾了人类起源的长久之问、生物测序技术的突破发展和帕博团队的科研历程, 明确了其源于兴趣、攻坚克难的古 DNA 领域探索之路和丰硕成果: 首次实现了对已灭绝古人类尼安德特人的全基因组测序, 发现了未知古人类丹尼索瓦人, 为人类的进化遗传学提供了新证据。帕博对人类进化遗传中基因流动探索的科研历程, 展现了严谨的科学精神以及理想的科研生态; 他的科研成果和理念, 实现了古基因组学跨越学科与时代的价值, 也引起了人类未来将去往何方的进一步思考。

关键词 斯万特·帕博; 2022 诺贝尔生理学或医学奖; 古 DNA; 尼安德特人; 进化遗传学

2022 年 10 月 3 日, 瑞典卡罗林斯卡医学院 (Karolinska Institute) 诺贝尔奖委员会宣布 2022 年诺贝尔生理学或医学奖授予斯万特·帕博 (Svante Pääbo), 纵观百年诺奖历史, 这是进化遗传学研究首次获此殊荣。

帕博将 DNA 测序技术引入了人类进化遗传的研究, 开创了古基因组学的先河, 通过揭示现代人类与已灭绝的古人类之间的遗传差异, 为进一步探

讨人类演化奠定了基础。“他的工作彻底改变了我们对现代人类进化史的理解”^[1], 马克斯·普朗克科学促进会 (简称马普学会) 主席马丁·斯特拉特曼 (Martin Stratmann) 如此评价。

1 长久之问: 人类来自何方?

人类社会的沟通与联系让人自觉地探索种族

收稿日期: 2022-11-04; 修回日期: 2023-01-18

基金项目: 安徽省高等学校省级质量工程项目 (2022szsfkc010, 2022jyxggj031, 2022jyxggj030, 2019jyxm0014); 中国科学技术大学校级教学研究项目 (2022ychx10, 2022ycjg14, 2022xjyxm009, 2018jyy13, 2020kcsz062, 2021ycjg12, 2021kcsz035)

作者简介: 陈彪, 副教授, 研究方向为科技史、科技考古, 电子信箱: chenbiao@ustc.edu.cn; 吴又进 (通信作者), 副研究员, 研究方向为科技史、科技考古, 电子信箱: yjwu@ustc.edu.cn

引用格式: 陈彪, 朱玥玮, 王燕, 等. 斯万特·帕博: 因人类进化遗传学研究获 2022 诺贝尔生理学或医学奖[J]. 科技导报, 2023, 41(3): 95-104; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2023.03.011

的关系与迁移的历史,当亲属世系与地缘层面上的探索结束后,人类便会自觉地转向更久远的起源之问:“我”来自哪里?这是从远古神话时期就在探索的问题,经历过神话传说的想象,也经历过宗教的裹挟,达尔文进化论第一次告诉我们人类来自生物的进步与演化,人类学家则持续探索着我们具体来自何方。

关于人类起源科学层面的讨论,长期以来形成两派学说:一是多地区起源说,二是单一地区起源说。

多地区起源说主要基于大量的人类化石形态学证据。弗朗兹·魏敦瑞(Franz Weidenreich)认为存在亚洲、非洲、欧洲、印尼加澳洲4条进化线^[2]。1962年,卡尔顿·库恩(Carleton Coon)利用当时已有的人类化石证据,强调各地区人群的区别和隔离状态,提出人种的多系起源的论点^[3]。1984年,中、美、澳3国学者利用大量的人类化石形态学证据,勾勒出人类第1次走出非洲后4条相对独立的进化线,4个区域间存在一定的基因交流,将各大地区的人群联系在一个多型的物种——智人之中^[4]。

单一地区起源说认为各地区现代人的形成是由一个已经具有现代人形态的地区人群向外迁徙取代了当地原有人群。亚州西部地区曾因发现了最早的具有现代人种特点的古人类化石,而被最早认为是最有可能的起源地;1987年,美国加州大学伯克利分校的艾伦·威尔逊(Allan Wilson)团队对世界各地不同人群的几百个线粒体DNA(Deoxyribonucleic acid,脱氧核糖核酸)进行了序列分析,得出现代人的共同祖先是来自约20万年前非洲的一位女性,即“线粒体夏娃”,由此提出了“线粒体夏娃”假说^[5]。

“线粒体夏娃”会是现代人最古老的共同祖先吗?随着技术的进一步发展,更多未解之谜将从科学中得到进一步验证或获得不同的答案。

2 技术突破:掌握基因的语言

无论是多地区起源说还是单一起源说,其主要依据都是古人类化石、古人类的遗存遗迹和分子遗

传学分析结果3方面^[6]。分子遗传学技术的介入,使得科学家们掌握了基因的语言,DNA测序技术和聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)技术在其中更是起到了关键作用。

DNA像一份古老的手稿,记录着子女与亲生父母间的联系,是生命天生的“族谱”,承载着文字与思想记忆之外的故事。DNA的代际传承还存在“不完美复制”现象,这些微小的变化代代相传,通过比较人类之间或人类与其他物种之间的DNA的微小变异可确定相应变化的时间。通过这种方式,DNA不仅将我们与祖先联系起来,还将我们与进化上具有亲缘关系的动物联系起来^[7]。

DNA测序技术,能够通过精准地测定一条DNA链上的核苷酸顺序从而获得遗传信息,这一技术发展至今已经历了4次变革^[8-9]。PCR技术的应用与否是划分第一、二代和第三、四代测序技术的标准之一。

20世纪70年代中期,英国人弗雷德·桑格(Fred Sanger)发明了第一代测序技术,实现了对遗传编码相对快速且低成本的读取。艾伦·查尔斯·威尔逊(Allan Charles Wilson)和罗素·伊古奇(Russell Higuchi)利用该技术成功提取了灭绝生物斑驴的线粒体DNA片段并绘制了系统发育树,揭开了古遗传学研究的新篇章^[10]。

1985年,凯利·穆利斯(Kary Mullis)发明了PCR技术,这项技术能以极少量的DNA为模板,在几小时内大量复制获得上百万份的DNA拷贝,即通过聚合酶链式反应使模板DNA富集,从而达到测序所需的模板量^[11]。相较于传统的细菌克隆,PCR技术把实验流程变得更简便、低成本,从而拓展了DNA分析的研究范围。

1996年,波尔·尼伦(Pål Nyrén)和他的学生穆斯塔法·罗纳吉(Mostafa Ronaghi)发明了焦磷酸方法^[12],标志了第二代测序技术的开始,这一技术很容易实现自动化操作。2003年,454生命科学公司(454 Life Sciences)推出了首款第二代测序仪,可以同时测序20万条不超过100个核苷酸的DNA片段,极大地提高了测序效率;2006年,又开发了基于焦磷酸测序原理的高通量测序平台,使得核基因

组测序成为可能。第三代测序技术以单分子测序为主要特点,而纳米孔单分子测序技术通常被单列为第四代测序技术^[9]。第三、四代测序技术是近10余年来的新兴技术,且还在降低测序成本、提高测序通量等问题上不断优化。

纵观帕博对尼安德特人基因测序的历程,PCR技术、第一代和第二代测序技术发挥了重要作用,特别是第二代测序技术中的焦磷酸测序平台,极大地推动了帕博对尼安德特人基因的大量测序和基因组的构建工作。对于技术突破带来的基因研究的便利,帕博在自传中也激动地描述他试验PCR技术奏效时的心情,“我深信那些已灭绝的动物、斯堪的纳维亚人、罗马人、法老、尼安德特人以及其他人类的祖先很快也可以用这个强大的分子生物学方法研究”^[13]。

在古DNA的遗传密码可能被揭示的背景下,帕博开始了基于好奇与兴趣的初尝试,在PCR技术和第二代测序技术初具雏形时,他敏锐地感受到技术突破对于科研进步的意义。但科研之路上,兴趣是原动力,技术是坚实助力,面对接踵而来的困难还能保持探索欲的精神则是最终取得成就的关键。

3 科研之路:从木乃伊到骨骼碎片

源于热爱、敏于行动、善于合作、关注细节,从个人的探索到团队的攻坚,历经艰难克服了DNA污染问题和尼安德特人基因组测序工作的不易后,帕博开创了古基因组学的先河,也将考古与人类学带入了古DNA研究的分子时代。

3.1 充满好奇与志向的科研起步

1955年,帕博出生于瑞典斯德哥尔摩,母亲是从爱沙尼亚流亡到瑞典的 chemist 凯琳·帕博(Karin Pääbo),父亲是瑞典生物化学家苏恩·伯格斯特龙(Sune Bergström),他因前列腺素的发现获得1982年的诺贝尔生理学或医学奖^[4]。时隔40年,父子二人先后在不同领域获得诺贝尔生理学或医学奖,这是诺贝尔奖颁奖史上的第7对“父子档”。

父亲的成就并没有给帕博带来太大的助益,帕博跟随母亲长大,母亲是对帕博影响最大的人,至

于父亲,帕博从他身上获得了另一种自信,如果“这样的人也是正常人”,那“我”尝试、挑战未知的领域又有何不可^[15]。

“我一开始没有研究尼安德特人,而是研究木乃伊”。帕博13岁的时候,母亲带他去了埃及,法老、金字塔和木乃伊使帕博迷恋上了埃及的古老历史。1975年,帕博进入乌普萨拉大学学习,他先是研究埃及古文物学,但后来发现这个领域发展缓慢、重复单调,并不是自己期待的学术职业,他由此陷入了迷茫之中。后来受父亲职业生涯的启发,帕博做了人生第一个重大决定,先转行学医,之后再从事基础研究^[13]。

1977年,帕博转入乌普萨拉大学医学院,4年后,他加入了彼尔·帕特森(Per Pettersson)的实验室继续攻读博士,研究腺病毒的E19蛋白如何调节免疫系统^[16]。读博期间,他与导师在顶级期刊上发表了多篇学术论文^[17-19],第一次体验到从事前沿科学研究的滋味并为之深深着迷^[13],这也为帕博日后的科研工作打下了良好的学术基础。

3.2 踏上探索人类演化之路

虽身处于对生物学的兴奋之中,但帕博仍未放弃他对古埃及的迷恋。当他处于埃及古文物学和分子生物学的两难抉择时,一位日后对他帮助很大的朋友——芬兰埃及古物学者罗斯季斯拉夫·霍尔特尔(Rostislav Holthoer)耐心倾听并支持他尝试把埃及学带进分子时代^[13]。

前已述及,20世纪70年代末到80年代初,DNA克隆技术和测序技术的发展使探究生命的奥秘充满了无限的可能。在关注到这些技术后,帕博的脑海中逐渐浮现出一个大胆的想法:这种方法能否用于测序古埃及木乃伊的DNA呢?如果可以,那是不是能从分子层面探索考古学和历史学所未及的呢^[13]?

在当时还没有相关研究文献表明这两项新技术能应用于考古遗存中。要做上述研究,首先要证明木乃伊中的DNA历经数千年仍能存在。1981年夏天,趁着实验室没多少人,帕博偷偷买了一块小牛肝,在实验室进行秘密实验。他模仿古埃及木乃伊的制作方式对牛肝进行了前处理,并成功提取出

DNA,从而证实了DNA可以在一个死组织中存活数周。他备受鼓舞,决定在埃及木乃伊中找寻DNA分子。在霍尔特尔的帮助下,帕博前往收藏了大量木乃伊的柏林国家博物馆(Staatliche Museenzu Berlin),采集了30多份木乃伊样品。经过研究,帕博发现木乃伊样品中残存有人类DNA^[13]。

1984年,帕博在《Das Altertum》上发表首篇关于木乃伊DNA的文章^[20],1985年年底,又在《Journal of Archaeological Science》刊载了另一篇木乃伊DNA研究的文章^[21],遗憾的是,这2篇文章都反响平平。直到看到1984年威尔逊、伊古奇等的论文在《Nature》发表^[10],帕博才认识到自己的木乃伊研究似乎没有那么疯狂。倍感鼓舞的帕博又向《Nature》投了稿件^[22],并将校样稿的复印本寄送给了威尔逊,得到了热情回应^[13]。

1986年,帕博受邀到美国长岛参加冷泉港研讨会,并在会上首次就有关木乃伊的研究做了报告^[13]。研讨会上,帕博见到了2位对他职业生涯影响最大的人:威尔逊和PCR技术的发明人穆利斯。通过这次会议,帕博充分认识到PCR技术在提高测序效率上对古DNA研究的重要意义^[13]。此外,会议还首次讨论了令帕博欢欣鼓舞的人类基因组全序列测序的协调工作。

1987年,帕博加入威尔逊的团队,在这里,帕博利用PCR技术扩增了斑驴的DNA^[23],对比了更格卢鼠标本和活体的DNA序列^[24],分析了美洲原住民DNA和佛罗里达州出土的7000年前人脑的DNA^[25],这些工作使帕博更加坚定了直接对古老标本利用PCR扩增、分子测序等技术来确定历史上基因频率改变的可能性,帕博希望能在现代人类的研究中加入更多的历史观察,通过直接测序分析古代样本来研究人类演化的方式^[13]。但同时,他也深刻认识到,对于古代人类的DNA研究,污染问题无疑是一把悬在头顶的达摩克利斯之剑。

3.3 与DNA污染问题的斗争

分子考古学涉及古生物学家和考古学家发现的古代遗骸的DNA序列的回收、测序和分析^[26],这3个阶段中污染的可能性始终存在。古代遗骸的DNA在自然环境中很容易被破坏,几千年后只剩

下微量的DNA^[27]。如果埋藏条件不佳,可能还存在微生物污染问题,此外发掘、采集进入考古研究和博物馆保存阶段的样本,也很容易混入现代人类的DNA从而给测序工作造成干扰;而在正式测序工作中,PCR扩增本身存在的“跳跃PCR(Jumping PCR)现象”^[13]也会混淆扩增的结果。

为了排除污染,帕博等人做了大量的细致工作。首先是建立PCR技术的“可靠性准则(criteria of authenticity)”。1989年,帕博、威尔逊和伊古奇在文章中介绍了他们采用的这一原则,以保证通过PCR技术获取到的是真的古DNA序列。他们建议每次从老旧标本中提取DNA时,所有样本均需逐个设置空白对照样,此外,提取和PCR扩增的过程需要重复多次,以确保DNA序列的可重复性^[28]。其次是建立洁净室工作铁律。1990年,帕博返回欧洲,成为德国慕尼黑大学动物研究所的正教授,开始了自己的独立研究生涯。在这里,帕博建立了全世界第1个致力于古DNA研究的洁净室。洁净室专门进行DNA的提取和PCR扩增,与其他实验室物理隔离;只有特定的人才能在洁净室做实验,并且在进入洁净室之前,要穿上特殊的实验室外套、鞋,戴上手套、面罩和发网,如果走到其他可能存在PCR产物的房间,当天将禁止再进入洁净室;使用的仪器和化学试剂也要时常检查以排除DNA污染^[13]。最后,引入二氧化硅提取法。1993年,帕博团队在测定更新世的马骨时使用了这一方法:先是在高浓度盐溶液中,让DNA结合到二氧化硅颗粒上;接着,彻底清洗二氧化硅颗粒,去除样品中许多未知并可能干扰PCR的成分;最后,通过降低盐浓度,让DNA从二氧化硅颗粒中释放^[29]。该提取方法虽繁琐,但很有成效^[13]。

然而,污染问题还是难以避免,而且即使发现污染现象也很难解释污染来源,因此,古DNA领域的一些研究成果“引人注目但结果可疑的问题仍然困扰着今天的古DNA研究”^[13]。帕博是一个对细节有执念的人,即使被称为“PCR警察”^[13],且因为严格的实验程序而落后了论文发表^[13],他也坚持对自己严格要求,这也许是他斩获诺贝尔奖殊荣的原因之一。历经对可见污染的认识和规避,以及对测序

差异是否由污染导致的可能性排除,帕博等人做了大量细致的工作,也为后来的研究者提供了工作准则和验证思路。笔者认为,这是“发现了已灭绝的人类基因组和人类进化”背后的另一巨大贡献。

3.4 描摹基因的流动与人类演化的谱图

1996年,第1次测定出与现代人类序列有异的尼安德特人的基因序列时,帕博并不抱太大希望,认为仍像以前一样是保存中混入的细菌或人类的DNA^[13],但仔细检查所有出错的可能后,帕博才相信那确实是首个提取并测序到的一种已灭绝人类的线粒体DNA片段,这一成果1997年在《Cell》发表^[30]。

同年,帕博收到德国马普学会的邀请,希望他去建立一个新的科研院所,专攻德国比较薄弱的科学领域。帕博向马普学会展示了他通过人类遗传学和语言学的关联重构人类历史的设想^[13],没有费很多的周折,帕博成为马克斯·普朗克演化人类学研究所(简称马普研究所)的创始负责人,致力于演化人类学的研究^[13]。

帕博获得了马普学会500万欧元的赞助,相对充足的资金让他得以扩展1997年尼安德特人基因测序的未尽工作。1997年的测序信息源自对尼安德特人小型线粒体基因组的分析,解析的信息有限,帕博希望从尼安德特人的细胞核基因组测序中寻找突破。因为核DNA的丰度较低,保存条件也更为苛刻,所以提取与测序的工作基于当时的桑格测序法很难开展。为了探寻新方法,帕博使用尼安德特人的样本进行了细菌克隆测序法和焦磷酸分子直接测序法的对比实验,显然后者更快、更简单,一天可以测序数十万个DNA分子,能提高10倍以上的速率^[13]。基于此,在2006年和454生命科学公司共同举办的新闻发布会上,帕博承诺两年内确定约30亿个尼安德特人核苷酸^[13],从基因组层面上实现“1倍覆盖”^[13],这在帕博拥有的提取物只包含4%尼安德特人DNA的情况下,殊为不易。

针对这项工作,马普研究所逐渐按照帕博的设想成为一个古生物学家、语言学家、灵长类动物学家、心理学家、遗传学家乃至计算机专家通力协作的跨学科研究所^[13]。为了首次获得已经灭绝的人

类基因组,帕博团队克服了种种技术障碍,包括:使用微量的放射性标记,找出并改进造成DNA损失的步骤;消除洁净室中产生的测序文库里前导研究的污染问题;发现并纠正DNA序列中的错误模式以及开发的计算机程序如何识别和标定尼安德特人DNA片段的位置等^[13]。

2008年底,尼安德特人的测序数据生成,2009年初,帕博在美国科学促进会的年度会议上发表了尼安德特人的研究报告^[13];2010年,《Science》杂志公布了尼安德特人的全基因组序列,帕博团队还在文中对尼安德特人和智人的共存和基因流动问题做了分析^[31]。研究表明,尼安德特人和智人在数千年的共存期间进行了杂交,在具有欧洲或亚洲血统的现代人类中,大约1%~4%的基因组来自尼安德特人^[1]。同年发表的另一篇论文是对在西伯利亚南部的丹尼索瓦洞穴中发现的一块4万年前的指骨碎片的研究。这块骨头中含有保存得非常好的DNA,帕博的研究团队也先后对其线粒体DNA和核DNA进行了测序,测序结果证明这是一种以前未知的古人类,帕博将其命名为丹尼索瓦人,并认为丹尼索瓦人和智人之间也存在基因流动。这种关系首先出现在美拉尼西亚和东南亚其他地区的人群中,他们携带高达6%的丹尼索瓦DNA^[32]。

帕博的发现引发了对人类演化历史的新认识。在智人走出非洲时,至少有两个灭绝的古人类种群居住在欧亚大陆:尼安德特人居住在欧亚大陆西部,而丹尼索瓦人居住在东部。智人祖先走出非洲向外扩张和向东迁徙期间,不仅与尼安德特人相遇并杂交,而且还曾与丹尼索瓦人杂交^[33]。这说明不仅非洲,欧亚大陆的古人类也对现代人起源有所贡献,修正了现代人只源自非洲的“线粒体夏娃”假说,在非洲单一起源说的基础上提出了杂交与基因流动的观点。

4 启示

纵观帕博的科研之路,能清晰地感受到一位成功的科学家所秉持的特质,他尊重基础研究,也善于团队合作,是当下科学研究的团队化趋势下的优

秀案例。同时,基于帕博“是什么让现代人类独一无二”之问,各界也有必要思考人类未来将去往何方。

4.1 科研中的兴趣驱动与科学精神

“我被好奇心所驱使,常自问‘我们从哪里来’‘历史上是什么重要事件使我们成为我们自己?’”^[7]从一开始对木乃伊的痴迷,到艰难测定出尼安德特人一小段线粒体 DNA 序列,再到最终尼安德特人全基因组序列的成功测定,这一路走来,需要的是长久的对生命科学、基因研究和分子考古学的好奇心与探索欲。

帕博的学生付巧妹接受访谈时称“帕博从对木乃伊的兴趣出发,对人类演化的历程产生了兴趣,一直对这个问题进行探索和研究,不求回报式的坚持,最终让他发现了尼安德特人、丹尼索瓦人和现代人混血的历史”^[34]。2006年帕博向公众宣布将用2年的时间测出尼安德特人的全基因组序列时,受到许多质疑和嘲讽,但帕博和他的团队迎难而上、克服阻碍,最终在2009年初对外宣布测序成功,解开了尼安德特人的身世之谜,同时也揭开了隐藏在人类基因组里的一个巨大秘密。

同时,不难发现,绝大多数科学家在谈及自己的科研历程时,都会说源于热爱,好奇心与探索欲是人类的天性,如帕博的牛肝实验;但科学家数年如一日的坚持,不仅是兴趣的驱动,还有对科学事业的尊重和对其严谨性的秉持,可以说每个技术节点的突破都源于对细节的关注和谨慎的验证。特别是类似进化遗传学之类的基础研究,坐冷板凳的精神与持之以恒的态度往往最为关键。帕博的牛肝实验和他对 DNA 污染问题始终如一的重视,都是最终导向他成功的重要因素。

虽然对于短时间内难以看到直接成果的基础研究来说,坐“冷板凳”是常态,但坐热“冷板凳”的科学家无一不包含热忱,愿为科学奉献终身。基础学科是可以筑牢科学基石并带动认知飞越的关键学科,健全科研评价体系、做好长期制度保障,才能让有潜力且愿意献身科研的人更好地“十年磨一剑”。

4.2 大科学时代下理想的科研生态与建设

进一步地,在以国家层面的实验室合作^[35],及团体科研下的科学活动、社会影响下的科研行为和技术导向的科学现状为特点^[36]的大科学时代下,理想的科研生态与建设也是值得关注的问题。

帕博的科研历程及马普研究所创建和后续发展过程中的故事,描述了一个理想的科研生态:拥有稳定的资金支持,来自多个国家非常聪明的人通力合作,拼死拼活地工作,在错误和失败、令人麻木但必不可少的重复工作、技术不足中坚持下去,因为他们相信真理就在那里^[37]。

优越的科研环境与和谐的氛围在很大程度上促进科研成果的产生。科研的困难不仅在于实验本身,还包括外部竞争、技术瓶颈、资金筹措等,这些都在帕博对实验的严谨、对逆境的乐观、对团队的维护中得以克服,而他的团队成员在面对尼安德特人基因测序的挑战时,也都强烈地把这项具有历史意义的工作当作共同目标,帕博很自豪地说“我觉得我们是一个完美的团队”^[31]。

帕博的团队成员来自不同国家,拥有不同的学科背景,帕博本人也是经过文物、生物、医学系统教育的文理交融型学者,交叉的学科背景意味着纵横的思维视野,这对于个人能力上限和团队合力效应的发挥来说都尤为重要,对于国家整体的科技创新进步发展也有极大的促进作用。打破单一的文理分治局面,坚持系统而非表面的文理融合教育,是中国教育与人才培养模式亟待加强的地方。新高考的选科制度是近年来的尝试,但从社会层面强化对文理融合思维的重要性认知还任重道远,选科一考核一招生一录取的联动性革新也有待加强,大学教育更是应该做好新文科、新工科、新医科、新农科的交叉融合建设与培养。

帕博的团队其实是典型的马普学会模式,不仅在于国际化的团队构成和学术生态,还在于始终遵守着自威廉皇帝学会时期的哈纳克准则,给予“学会的自治和所长的研究自由”^[38],但所长也需要接受马普学会组织的同行评议以确保科研创新性和可行性,学会将以此衡量经费预算^[39];同时,马普学会也预留了经费的“风险投入”空间,不给所长们过高的科研压力。自由的学术环境、能力突出的领导

者、充足的科研经费、高效的管理体制^[40],马普学会成为大科学时代下,科研创新团队组织、建设与管理的优越模式,值得借鉴。

4.3 技术创新与问题意识和需求导向

分子生物学领域,几乎一直在持续进行技术革新,分子克隆、PCR技术、第一和二代测序技术等为帕博破解古人类的遗传密码提供了强有力的“武器”。帕博深感技术革新的力量,新技术给了他能在短期内测序出尼安德特人DNA的信心,同时他也认为不能单纯等待下一次技术革命来拯救,而是可以为技术进步做点什么,因此帕博优化了纯化DNA的步骤,认为碱性溶液并非分离DNA链的唯一方法,加热也可以达到同样效果^[13],还指导研究生自行设计开发处理尼安德特人基因数据的计算机程序^[13]等。

同时,关于样品污染问题的认识和研究,为其他研究人员进一步完善古代样本挖掘、编目、处理和研究的准则树立了自信、提供了借鉴。古DNA的高度退化和老化状况,激发了科学家寻找真正古老遗传物质并将其与现代DNA区分开来的创造性策略^[41],如付巧妹团队开发的高效核基因组捕获技术^[42],极大提高了样本中古人类DNA的提取效率,扩大了古代人类基因组覆盖的时间和地理范围^[43],推动了更多古DNA研究的顺利开展^[44-46]。在科研的需求和严肃科学精神的驱动下,针对古代标本提取、分离和测序遗传物质的新技术极大地丰富和完善,为古DNA研究带来一场技术革命。

4.4 古基因组学的跨学科与时代意义

在测序技术的革新引领下,伴随着古DNA提取、测序文库构建、DNA富集等方法的不断优化,古DNA研究进入到古基因组时代^[47]。古基因组学是一门纵贯古今的交叉学科,释读古代人类的基因组信息,不仅可以获取灭绝古人类的基因组谱系,还可以了解到过去人类迁徙的时间和路径,这是人类学与旧石器时代考古学研究的重要补充。对于人类学家来说,探索人类演化进入了分子的时代,从而可以更加深入地探索是什么让现代人类独一无二,也是帕博研究提出的最基本的问题之一,虽然还未完全解开这问题,但他相信答案就藏在已经

测序的古老基因组中^[13]。对于考古学家来说,古基因组学获2022年诺贝尔生理学或医学奖,是继考古学带来第1次科学革命的碳-14测年法获1960年诺贝尔化学奖^[48]之后,考古学相关领域又一次获得自然科学的最高奖。古基因组学将为探索古代人类演化、迁徙、社会生活交流提供新的方法,或将引领考古学第2次科学革命^[49]。

更重要的是,古基因组学的研究意义也跨越了时空界限。对于现代分子生物学研究来说,古基因组学为探索现今人类的遗传性状、基因疾病等提供了新的视角:研究已知现代人对新冠病毒的易感性^[50]和对疼痛的敏感^[51]可能来源于尼安德特人;丹尼索瓦人的EPAS1(endothelial PAS domain protein 1,内皮含PAS结构域蛋白1)基因依然存在于现代西藏人的DNA中,赋予了个体在高海拔地区抗寒生存的优势^[52]。从进化的角度理解当今人类健康成为新的课题^[41],如果曾经的古人类的基因对现在人有着直接的影响,通过解析其中的奥秘,也许可以进一步探索人类未来将去往何方。

同时,更多跨学科的新方法、新技术如大数据分析、人工智能技术等也参与到古基因组学之中,协助重建古人类基因交流与演化迁徙的复杂模式^[53]。古基因组学,一定程度上可以说是针对历史的材料、应用当下的技术来前瞻未来的前沿交叉学科。

古基因组学获奖,也是继基因编辑技术获得2020年诺贝尔化学奖后又一次基因研究领域的奖项,古基因组学研究也已引入基因编辑技术来探索古DNA中特殊基因型的功能。2021年科学家利用CRISPR-Cas9将尼安德特人和丹尼索瓦人的NOVA1(neuro-oncological ventral antigen 1,神经肿瘤学腹抗原1)基因引入人类多能干细胞中并培养,以验证NOVA1基因给现代人类进化过程中提供的巨大优势^[54]。在基因编辑技术的加持下,未来将会开展更多类似的研究。对于古今交错的DNA序列,其科学研究和开发应用的监管和伦理问题也值得关注^[55]。“当今的科学家应当进行严谨的思考,为他们的对社会、伦理和生态造成的后果做更加周全的准备”^[56],国家和有关部门,也应充分参考

《人类基因组编辑:科学、伦理和治理》中相关原则^[57],考虑实验室层面古今人类DNA“交流”的不确定性和负面效应,制定严格的样品应用管理机制和独立于管理层外的、综合多学科的生命医学伦理监管体系,保障人类及其后世代的遗传伦理秩序。

参考文献(References)

- [1] Nobel Prize 2022 for Svante Pääbo[EB/OL]. [2022-10-24]. <https://www.mpg.de/19316395/nobel-prize-medicine-2022-svante-paaebo>.
- [2] Weidenreich F. Facts and speculations concerning the origin of homo sapiens[J]. *American Anthropologist*, 1947, 49(2): 187-203.
- [3] Coon C. The origin of races[M]. New York: Knopf, 1962.
- [4] Wolpoff M H, Wu X Z, Thorne A G. Modern homo sapiens origins: A general theory of hominid evolution involving the fossil evidence from East Asia[M]//Smith F H, Spencer F, eds. The origin of modern humans: A world survey of the fossil evidence. New York: Liss, 1984: 411-483.
- [5] Cann R, Stoneking M, Wilson A C. Mitochondria DNA and human evolution[J]. *Nature*, 1987, 325(6099): 31-36.
- [6] 高星. 朝向人类起源与演化研究的共业:古人类学、考古学与遗传学的交叉与整合[J]. *人类学学报*, 2017, 36(1): 131-140.
- [7] Olson S. Neanderthal Man: Svante Pääbo has probed the DNA of Egyptian mummies and animals. Now he hopes to decode the DNA of our evolutionary cousins[EB/OL]. [2022-10-22]. <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/neanderthal-man-132610828/>.
- [8] Shendure J, Balasubramanian S, Church G, et al. DNA sequencing at 40: Past, present and future[J]. *Nature*, 2017, 550(7676): 345-353.
- [9] Feng Y, Zhang Y, Ying C, et al. Nanopore-based fourth-generation DNA sequencing technology[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(1): 4-16.
- [10] Higuchi R, Bowman B, Freiberger M, et al. DNA sequences from the quagga, an extinct member of the horse family[J]. *Nature*, 1984, 312(5991): 282-284.
- [11] Kary B Mullis interview[EB/OL]. [2022-10-22]. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1993/mullis/interview/>.
- [12] Ronaghi M, Karamohamed S, Pettersson B, et al. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release[J]. *Analytical Biochemistry*, 1996, 242(1): 84-89.
- [13] 斯万特·帕博. 尼安德特人[M]. 杭州: 浙江教育出版社, 2018.
- [14] The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1982[EB/OL]. [2022-10-22]. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1982/summary/>.
- [15] Svante Pääbo interview[EB/OL]. [2022-10-22]. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2022/paabo/interview/>.
- [16] Svante Pääbo[EB/OL]. [2022-10-04]. <https://www.eva.mpg.de/genetics/staff/paabo/>.
- [17] Pääbo S, Lundqvist G, Peterson B, et al. Hormone content of pancreatic islets subjected to different in vitro and in vivo functional demands[J]. *Experientia*, 1981, 37(11): 1213-1214.
- [18] Pääbo S, Weber F, Kämpe O, et al. Association between transplantation antigens and a viral membrane protein synthesized from a mammalian expression vector[J]. *Cell*, 1983, 33(2): 445-453.
- [19] Pääbo S, Kämpe O, Severinsson L, et al. The association between class-I transplantation antigens and an adenovirus membrane protein[J]. *Progress in Allergy*, 1985, 36: 114-134.
- [20] Pääbo S. Über den Nachweis von DNA in altägyptischen Mumien[J]. *Das Altertum*, 1984, 30: 213-218.
- [21] Pääbo S. Preservation of DNA in ancient Egyptian mummies[J]. *Journal of Archaeological Science*, 1985, 12(6): 411-417.
- [22] Pääbo S. Molecular cloning of ancient Egyptian mummy DNA[J]. *Nature*, 1985, 314(6012): 644-645.
- [23] Pääbo S, Wilson A C. Polymerase chain reaction reveals cloning artefacts[J]. *Nature*, 1988, 334(6181): 387-388.
- [24] Thomas K, Pääbo S, Villablanca F X. Spatial and temporal continuity of kangaroo-rat populations shown by sequencing mitochondrial-DNA from museum specimens [J]. *Journal of Molecular Evolution*, 1990, 31(2): 101-112.
- [25] Paabo S, Gifford J A, Wilson A C. Mitochondrial-DNA sequences from a 7000-year-old brain[J]. *Nucleic Acids Research*, 1988, 16(20): 9775-9787.
- [26] Svante Pääbo[EB/OL]. [2022-10-23]. <https://www.hfsp.org/hfsp-nakasone-award/2018-svante-paabo#:~:text=Svante%20P%C3%A4bo%20of%20the%20Max%20Planck%20Institute%20for,showed%20that%20DNA%20can%20survive%20in%20Egyptian%20mummies.>
- [27] Pääbo S, Wilson A C. Miocene DNA sequences - a dream come true?[J]. *Current Biology*, 1991, 1(1): 45-46.

- [28] Pääbo S, Higuchi R G, Wilson A C. Ancient DNA and the polymerase chain reaction[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1989, 264(17): 9709–9712.
- [29] Höss M, Pääbo S. DNA extraction from Pleistocene bones by a silica-based purification method[J]. *Nucleic Acids Research*, 1993, 21(16): 3913–3914.
- [30] Krings M, Stone A C, Schmitz R W, et al. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans[J]. *Cell*, 1997, 1(90): 19–30.
- [31] Green R E, Krause J, Briggs A W, et al. A draft sequence of the Neandertal genome[J]. *Science*, 2010, 5979 (328): 710–722.
- [32] Reich D, Green R, Kircher M, et al. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova cave in Siberia [J]. *Nature*, 2010, 468(7327): 1053–1060.
- [33] The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2022[EB/OL]. [2022–10–03]. <https://www.nobelprize.org/uploads/2022/10/press-medicine2022.pdf>.
- [34] 陈晓雪, 钱炜. 付巧妹谈诺奖得主帕博: 为兴趣而研究, 他可以忽略年龄[EB/OL]. [2022–10–24]. <http://www.zhishifenzi.com/news/multiple/12612.html>.
- [35] 杨善林, 吕鹏辉, 李晶晶. 大科学时代下的科研合作网络[J]. *西安交通大学学报(社会科学版)*, 2016, 36(5): 94–100.
- [36] 潘龙飞, 周程. 步入大科学时代的诺贝尔奖[J]. *智库理论与实践*, 2016, 1(6): 17–25.
- [37] 'Neanderthal Man'—Nobel Prize winner Svante Pääbo revolutionized anthropology. Here is a look back at his groundbreaking 2014 memoir[EB/OL]. [2022–10–24]. <https://geneticliteracyproject.org/2022/10/05/sexy-science-neanderthals-svante-paabo-and-the-story-of-how-lust-shaped-modern-humans/>.
- [38] 费爱心, 王安轶, 关瑜楨. 哈纳克原则的遵循与背离: 威廉皇帝学会对一战的因应[J]. *自然辩证法研究*, 2022, 38(6): 84–89.
- [39] 德国马普学会[J]. *科技导报*, 2009, 27(4): 111.
- [40] 朱崇开. 德国基础科学研究的中坚力量——马普学会[J]. *学会*, 2010(3): 56–62.
- [41] What's old is new again[EB/OL]. [2022–10–22]. <https://www.the-scientist.com/features/whats-old-is-new-again-35400>.
- [42] Fu Q, Meyer M, Gao X, et al. DNA analysis of an early modern human from Tianyuan Cave, China[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(6): 2223–2227.
- [43] Liu Y, Bennett E A, Fu Q. Evolving ancient DNA techniques and the future of human history[J]. *Cell*, 2022, 185(15): 2632–2635.
- [44] Mathieson I, Lazaridis I, Rohland N, et al. Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians[J]. *Nature*, 2015, 528(7583): 499–503.
- [45] Skoglund P, Posth C, Sirak K, et al. Genomic insights into the peopling of the Southwest Pacific[J]. *Nature*, 2016, 538(7626): 510–513.
- [46] Wang T, Wang W, Xie G, et al. Human population history at the crossroads of East and Southeast Asia since 11,000 years ago[J]. *Cell*, 2021, 184(14): 3829–3841.
- [47] 盛桂莲, 赖旭龙, 袁俊霞, 等. 古DNA研究35年回顾与展望[J]. *中国科学: 地球科学*, 2016, 46(12): 1564–1578.
- [48] The Nobel Prize in Chemistry 1960[EB/OL]. [2022–10–30]. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1960/summary/>.
- [49] 古基因组学将引领考古学第二次科学革命[EB/OL]. [2022–10–30]. http://ex.cssn.cn/zx/bwyc/202210/t20221020_5550419.shtml.
- [50] Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals[J]. *Nature*, 2020, 587(7835): 610–612.
- [51] Zeberg H, Dannemann M, Sahlholm K, et al. A neandertal sodium channel increases pain sensitivity in present-day humans[J]. *Current Biology*, 2020, 17(30): 3465–3469.
- [52] Zhang D, Xia H, Chen F, et al. Denisovan DNA in late pleistocene sediments from Baishiya Karst cave on the Tibetan plateau[J]. *Science*, 2020, 6516(370): 584–587.
- [53] Mondal M, Bertranpetit J, Lao O. Approximate Bayesian computation with deep learning supports a third archaic introgression in Asia and Oceania[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 246–256.
- [54] Trujillo C A, Rice E S, Schaefer N K, et al. Reintroduction of the archaic variant of NOVA1 in cortical organoids alters neurodevelopment[J]. *Science*, 2021, 371 (6530): eaax2537.
- [55] 陈彪, 付小航, 朱玥玮, 等. 埃马纽埃尔·卡彭蒂耶、珍妮弗·杜德纳: 因CRISPR/Cas9“基因剪刀”而获2020年诺贝尔化学奖的两女科学家[J]. *科技导报*, 2021, 39(20): 142–148.
- [56] Doudna J. Genome-editing revolution: My whirlwind year with CRISPR[J]. *Nature*, 2015, 528(7583): 469–471.
- [57] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Human genome editing: Science, ethics, and governance[M]. Washington, DC: The National Academies Press, 2017.

Svante Pääbo: Won the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2022 for his study of human evolutionary genetics

CHEN Biao¹, ZHU Yuewei¹, WANG Yan¹, CHEN Yu², LI Tingting¹, YU Feifan¹, WU Youjin^{1*}

1. Department of History of Science and Scientific Archaeology, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China

2. Guigang Senior High School, Guigang 537100, China

Abstract The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2022 was awarded to Svante Pääbo for his discoveries concerning the genomes of extinct hominins and human evolution. This paper reviews the long history of human origin and breakthrough development of biosequencing technology, combs the scientific research progress of Paabo's team, and clarifies the exploration road of ancient DNA and fruitful achievements. Pääbo and his team sequenced the entire genome of the extinct ancient human Neanderthal for the first time in the field of ancient DNA, and discovered the unknown ancient humans Denisovans. Pääbo's work provides a new evidence for the evolutionary genetics of humans. Pääbo's scientific research process of exploring gene flow in human evolution shows the serious spirit of science and the ideal ecology. Pääbo's scientific research achievements and ideas have realized the value of paleogenomics across disciplines and times and inspired us to further think about where humanity will go in the future.

Keywords Svante Pääbo; the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2022; ancient DNA; Neanderthal; evolutionary genetics ●



(责任编辑 王丽娜)