



进化遗传学的奠基者——斯文特·帕玻(Svante Pääbo)

◆ (德) 斯文特·帕玻(Svante Pääbo)

◆ 付巧妹

(德国马普学会莱比锡进化人类学研究所)

编者按: 斯文特·帕玻(Svante Pääbo)教授简历: 1955年,生于瑞典斯德哥尔摩; 1975~1976年, 瑞典国防军口译学校学习; 1975~1981年, 瑞典乌普萨拉大学人文学院(包括科学史、埃及古物学、俄语)学习; 1977~1980年, 瑞典乌普萨拉大学医学院学习; 1979~1980年, 分别在瑞典乌普萨拉大学细胞生物学系和美国新泽西洛氏分子生物学研究所从事科研和教学工作; 1981~1986年, 瑞典乌普萨拉大学细胞生物学系, 攻读博士学位; 1986年, 获瑞典乌普萨拉大学博士学位; 1986~1987年, 瑞士苏黎世大学分子生物学系, 博士后; 1987年, 获英国皇家癌症研究基金资助, 在伦敦短期工作; 1987~1990年, 美国加州大学伯克利分校生物化学系, 博士后; 1990年, 瑞典乌普萨拉大学任医学遗传学讲师; 1990~1998年, 德国慕尼黑大学普通生物学教授; 1997至今, 德国马普学会莱比锡进化人类学研究所所长; 1999至今, 德国莱比锡大学遗传学与进化生物学荣誉教授; 2003至今, 瑞典乌普萨拉大学比较基因组客座教授。



奖学金和荣誉: 1984~1986年, 获瑞典癌症学会培训奖学金; 1986年, 为EMBO短期工作者; 1987年, 获FEBS全额资助; 1987~1989年, 在EMBO长期工作; 1992年, 获德国科学基金会莱布尼茨奖; 1993年, 在美国加州大学伯克利分校作Allan C. Wilson Memorial讲座; 1994年, 获瑞士苏黎世大学荣誉博士; 1996年, 在德国海德堡为EMBL作著名的Distinguished Visito讲座; 1998年, 为欧洲科学院院士, 获德国柏林Max Delbrück奖; 1999年, 德国柏林Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften和EMBO院士, 获德国Carus Halle and Schweinfurt奖章和奖; 2000年, 获芬兰赫尔辛基荣誉博士和瑞典乌普萨拉Rudbeck奖, 聘为瑞典斯德哥尔摩皇家科学院院士; 2002年, 德国科学院院士和芬兰科学院外籍院士; 2003年, 获德国莱比锡科学奖和Ernst Schering奖; 被聘为萨克逊科学院院士; 2004年, 被评为美国国家科学院外籍院士; 2005年, 被授予瑞士日内瓦Louis Jeantet医学奖以及美国北加州大学C.Clark Cockerham讲座教授、德国海德堡大学Virchow奖; 2007年, 被时代周刊评为“全球最有影响力百人”之一和比利时科学院名誉院士; 2008年, 被聘为中国科学院研究生院名誉教授。

Svante Pääbo是一位世界著名的进化遗传学家, 现为美国国家科学院、瑞典皇家科学院等多个国家科学院的院士, 中国科学院研究生院、莱比锡大学等多所世界著名高校名誉教授。迄今, 他进行了400多次具有影响力的科学演说, 并获得了多个科学奖项, 其中包括1992年德国科学基金会授予的德国最高研究荣誉奖——莱布尼茨奖。1997年以来, 他一直担任德国马普学会莱比锡进化人类学研究所所长。他的研究进展和学术生涯始终为世界著名媒体的关注, 如《纽约时报》、《时代》、《新闻周刊》、《经济学家》等对此皆有报导。Pääbo教授在古代DNA领域做了大量的研究工作, 研究对象涉及树獭、洞熊、恐鸟、猛犸象和尼安德特人等。有关科研成果不仅在《Cell》、《Nature》、《Science》、《PNAS》等国际重要刊物上发表, 还在美国芝加哥费尔德博物馆、旧金山展览馆及纽约自然历史博物馆展出。鉴于Pääbo教授在科学上的杰出贡献, 2007年, 他被《时代》杂志评为“全球最有影响力百人”之一。2008年, 又被《New Scientist》评为8位年度科学英雄之一。2009年2月, 他所引领的团队已初步完成超过30亿碱基对序列的尼安德特人基因组。无疑, 这个科学项目的完成将使人们对现代人类的进化史有更新的认识。

本文的采访者付巧妹曾为中国科学院研究生院硕士研究生, 师从王昌燧教授, 2009年毕业。现在德国马普学会莱比锡进化人类学研究所攻读博士学位, 师从Svante Pääbo教授。

付巧妹:古代 DNA 研究迄今已走过了二十多年的历程。您不仅是这一历程的见证者,更是这一领域的先驱和奠基者。今年 5 月,中国科学院与德国马普学会联合实验室在北京古脊椎动物与古人类研究所挂牌成立,它将有力地推动中国人类起源与演化的研究,值此之际,我有机会采访您,感到十分荣幸。

人们知道,上世纪 80 年代,“分子克隆古埃及木乃伊 DNA”是您踏入古代 DNA 领域的第一步。这一工作不仅引起世界的关注,也是人类历史上首次将克隆技术应用于古代 DNA 中的创举。请问,是什么原因促使您投身于这一特殊领域的?研究过程中,您遇到的主要挑战有哪些?

Svante Pääbo:这与我的求学经历有关。在攻读医药博士和分子生物学博士前,我研究的是埃及学。因此,我清楚埃及博物馆中收藏有数以千计的木乃伊,而且每年有近百件木乃伊的新发现。另外,细菌克隆 DNA 在当时是相当新的技术,还没有相关文献表明其曾应用于考古遗存中。显而易见,将 DNA 克隆应用于木乃伊是一个值得尝试研究和应用的领域。当时,最大的挑战是如何证明木乃伊中的 DNA 历经数千年仍能存在。主要证据来自两方面:显微镜下观察到木乃伊细胞核中存在被染色的 DNA,通过细菌成功克隆了从木乃伊组织中提取的 DNA,并在所克隆的 DNA 中发现了人类 DNA。尽管那时我还不知道 DNA 的污染程度,但现在看来,木乃伊受到外源人类 DNA 的污染,其可能性还是存在的。

付巧妹:您的分子克隆古埃及木乃伊 DNA 业已引起世界学术界关注之时,于上世纪 80 年代末,您带领您的团队毅然转向灭绝物种的系统发育及其与现存相邻物种之间关系等研究领域。请问,又是什么原因促使您作出研究方向重大转移的决定?在这新的学术领域,有哪些振奋人心的成果呢?

Svante Pääbo:我发现,人类 DNA 普遍存在于出土及馆藏的古代遗物中,若采用聚合酶链式反应(PCR)扩增技术来研究古人类 DNA,其污染问题在所难免,其所得结果也就难以令人信服。然而,将研究对象改为非人类物种时,外源人类 DNA 的污染则不难鉴别和剔除。此时,利用 PCR 技术,扩增特定 DNA 片段,开展这些物种的研究,应无难以逾越的困难。

鉴于此,我便将注意力转向了灭绝动物,并应用相关技术,探索其与现存动物之间的遗传关系。

多年来,我们在这一领域取得了一系列令人瞩目的成果。例如,远古时代,南美有一种与澳大利亚灭绝袋狼相近的有袋动物。然而,研究发现,相比于这种南美的有袋类动物,澳大利亚的灭绝袋狼与当地现存有袋类动物的关系更加紧密。再如,新西兰有一种不能飞行的灭绝恐鸟,我们的研究发现,新西兰当地的无翼鸟,即现存不能飞行鸟,较之这种当地灭绝恐鸟,更接近于澳大利亚及非洲现存的不能飞行鸟。这表明灭绝恐鸟与现存无翼鸟尽管都在新西兰,但两者可能拥有不同祖先。又如,加利福尼亚沙漠百年前即有袋鼠存在,依据博物馆的记录和百年前的地图,我们确定了博物馆收藏的近百件袋鼠所捕获地点,再选取同一地点的现存袋鼠,首次通过 DNA 分析,揭示了种群随时间的遗传变化规律。

付巧妹:1997 年以来,您的研究又主要聚焦于尼安德特人基因组及其遗传关系。您为什么作出这一选择?它是否有助于解答现代人的起源问题?根据已有的研究,您如何认识现代人和尼安德特人之间的关系?

Svante Pääbo:利用古代 DNA 技术,探索人类的进化过程,始终是我的梦想。作为最接近现代人的灭绝旁系亲戚,尼安德特人无疑是研究这一进程的理想对象。通过比较现代人自身和尼安德特人的 DNA 序列,我们可以了解,人类基因组在近几千万年里所发生的变化。而这些遗传变化的背后,应该隐藏着它对人类文化和技术发展的推动作用。

至今,我们已完成了尼安德特人线粒体 DNA 的研究。以往的研究似乎表明,尼安德特人线粒体 DNA 对现代人线粒体 DNA 没有明显贡献。目前,我们正在分析整个尼安德特人的基因组,相信它最终能够全面揭示尼安德特人与现代人之间的遗传关系。其中,最为关键的是,它能告诉我们,究竟是尼安德特人的基因对现代人遗传变异有一定贡献,还是现代人祖先对他们的基因库有所贡献?我相信,往后的几个月里,我们的研究将有突破性的进展。

付巧妹:古代 DNA 分析中,真实性至关重要。您是如何确保尼安德特人 DNA 的真实性?

Svante Pääbo:首先,我们的 DNA 分析在极其清洁的环境下进行,以避免实验室内引入 DNA 的污染。例如,在专用实验室内提取 DNA,实验室的设备皆经过严格的消毒处理,每天用紫外线照射实验室,实验室中的人员穿防护服等。不难理解,这些措施仍不能消除已存在于样品内的 DNA 污染,所以必须对 DNA 的受污染程度作认真评估。

业已证明,尼安德特人基因组的大部分片段与现代人相近,但其线粒体DNA与现代人之间存在一定差异。这样,分析尼安德特人线粒体基因组中不同于现代人的位点,即可评估样品所提取线粒体DNA的污染程度,进而判断该样品线粒体DNA分析的有效性。一般说来,根据已知线粒体DNA的污染程度,尚可推算内源的核DNA含量。然而,由于线粒体DNA与核DNA的污染程度不一定相同,为确保分析的可靠性,通常还需采用其他方法验证核DNA污染程度,例如,分析尼安德特女性骨骼样品时,拟寻找其是否有Y染色体DNA,若有,则可确定存在男性污染,这是因为唯男性才存在Y染色体。目前,我们正致力于探明尼安德特人核基因组中不同于现代人的位点。相信不久的将来,人们根据这些位点的分析,即可直接评估有无外来核DNA的污染。

付巧妹:当前,您开展的项目是完成尼安德特人的完整基因组序列,它对认识人类进化史具有难以估量的意义。请问,完整的基因组序列,比如人类和黑猩猩的完整基因组序列,可提供何种重要信息?当然,人们应该更关心尼安德特人完整基因组序列的工作进展和具体意义。

Svante Pääbo:首先,完整的基因组序列能够成为生物学家的工具。生物学家可以使用计算机和互联网,分析基因组中任一感兴趣的片段或结构,而不需再次进行繁琐的基因测序。

我们拥有共同的祖先,即四百万年到七百万年前的猿类。不同基因组的比较,例如,人类基因组与黑猩猩或其他猿类基因组的比较,可望了解到基因组发生变化的具体位点和变化规律。假如人类基因组不同于黑猩猩的基因组,则表明人类基因组确实发生了不可忽视的变化。

具体说来,欲标定进化分支上的人类所相应的基因变化,尼安德特人完整基因组的研究显然具有极其重要的意义。如果早在尼安德特人出现之前,一些人类基因已经发生了变化,则表明现代人与尼安德特人的基因序列相近。反之则表明,较之现代人,尼安德特人更接近于猿。

需要指出的是,尼安德特人完整基因组的研究,还可作为一种新方法和新思路,以探寻人类基因组中受正向选择(物种受外界环境的影响,在已突变的基因中筛选,淘汰不适应环境基因,选择可有效适应环境的基因)影响的区域。即将尼安德特基因组与现代人及近亲物种的基因组作对比,了解

那些与人类进化密切相关、并保留于现代人中的基因区域。

付巧妹:目前,您还致力于研究一些特定基因,如对现代人类语言具有重要作用的FOXP2基因。请您解释一下,判定FOXP2基因与人类语言相关。其根据是什么?尼安德特人的FOXP2变异是否与现代人相同?如果是,是否意味着尼安德特人具有说话的能力呢?

Svante Pääbo:现代人的FOXP2基因中,任一染色体的突变都将导致严重的语言障碍,诸如,口齿不清,无法区分一些基本音节,不能理解语法和句子等。此外,FOXP2基因表达蛋白的演变也十分重要,应给予关注。事实上,所有哺乳动物皆保留有FOXP2基因表达的蛋白,不过,现代人的蛋白中,已有两个氨基酸发生了变化。最近的研究表明,尼安德特人FOXP2基因的表达蛋白,同样具有相似的变化。由此可推测,这两个氨基酸的变化要么发生在现代人和尼安德特人分化之前,要么为早期现代人将其遗传给了较晚的尼安德特人。

这些氨基酸是否对语言很重要呢?最近,我们所做的相关实验给出了肯定答案。首先,将老鼠的FOXP2基因作了改动,让其表达出本质上与现代人一样的FOXP2蛋白。其结果不仅促使老鼠发出了不同的声音,也增强了这些老鼠脑细胞之间的联系,并导致其功能发生了变化。尽管这些变化的机制不甚清晰,但仍可通过动物模型去探索。我坚信,这些方面将会取得更多进展。

然而,这些结果并非意味着,拥有相同FOXP2表达蛋白的尼安德特人像我们一样能说话。目前,人们对语言的遗传背景知之甚少,现在假设或推测尼安德特人能够说话,显然为时尚早。应该说,还有许多不清楚的基因对语言有着重要影响。一旦有关未知基因被破解了,不仅可检验尼安德特人基因组序列中是否存在相似的基因,还可望解答他们能否说话的问题。

付巧妹:现今,您引领着马普学会莱比锡进化人类学研究所的进化遗传学系。您认为遗传学系中什么问题至关重要?不同背景的科学家如何解决这个问题?

Svante Pääbo:事实上,我们的工作和所里大多数专家一样,皆注重探索现代人与近亲物种间的相同和不同之处。这里的近亲物种主要指现存猿类和灭绝旁系(如古老的尼安德特人及其他古人类)。我们的研究内容主要有两大方面:一方面,比较现

代人和近亲物种基因组 ;另一方面 ,分析不同组织的不同基因所产生的核糖核酸(RNA)含量 ,探讨相关基因的活性。目前 ,我们已开始采用基因组测序、微阵列、RNA 高通量测序 / 质谱高通量分析蛋白质等一系列方法 ,研究相关基因表达蛋白的含量。

付巧妹 :今年 5 月 ,中国科学院与德国马普学会人类演化和科技考古联合实验室在北京正式挂牌成立 ,有关学术界对此表示了高度的关注。请您结合古 DNA 和食谱研究 ,谈谈对这一合作前景的看法。

Svante Pääbo :中国科学院与德国马普学会人类演化和科技考古联合实验室的成立 ,使我激动不已。对我们而言 ,这是一个与中国科学院的科学家 ,尤其是中国科学院古脊椎古动物与古人类研究所、中国科学院研究生院的科学家一起工作的极好机会。这两个机构拥有独一无二的材料和专长 ,并一直利用这些材料和专长详尽地解答中国甚至整个世界的人类进化问题。我深信 ,联合实验室将会发展成为一个卓越的人类进化科学研究中心。中国科学院与马普学会建立的联合实验室 ,将使双方的科学家彼此紧密联系 ,共同研究重大课题。与此同时 ,联合实验室还将注重培养 DNA 技术、食谱分析和石器微痕分析方面的年轻科学家。不难理解 ,化石样品可有效地开展古代食谱和 DNA 分析 ,并可从不同侧面了解样品的保存情况。当然 ,最为重要的是 ,联合实验室可望在中国境内古人类的进化方面不断获得令世人瞩目的重大成果。

付巧妹 :您如何认识中国境内人类化石 DNA 测序的可能性 ,例如北京人 ?

Svante Pääbo :我相信 ,中国境内的一些人类化石中 ,应含有足以提取并用于分析的 DNA。和欧洲及亚洲其他地区一样 ,只有 DNA 保存得足够好的遗址中才有可能提取到 DNA ,因此 ,我们首先着手寻找这些遗址。一般而言 ,低于 20 万年或 10 万年的人类化石很可能存在 DNA。北京人虽不属其中 ,但其后的人类化石中 ,其 DNA 仍可让我们了解到中国人类进化历程。

付巧妹 :最后 ,对于有兴趣研究古 DNA 的年轻一代学者 ,您可否给些建议 ?

Svante Pääbo :古代 DNA 研究不仅需要学习大量的技术 ,还需要学者在洞察学术前沿问题的基础上 ,毕生致力于相关技术的改进。因此 ,我对有志从事古代 DNA 研究的年轻学者的建议是 :不仅要研究化石 ,而且还要有坚实的分子生物学知识和技能。

我还认为 ,学生和青年科学家应该认真考虑他们工作中所遇到的问题 ,并能对他们的教授和其他学者们的观点提出质疑。从我个人经验而言 ,一个团队最好的发展 ,即取得最大进步的最好方式是 ,每个人都对相关项目进行讨论并提出问题和发表意见。

核 校 :李水城

照片提供 :王昌燧

(上接第 25 页)

⑦ 转引自 高亮华 :《人文主义视野中的技术》第五章《哈贝马斯 :作为“意识形态”的技术》,中国社会科学出版社 ,1997 年。

⑧ 杨念群 :《中国史学需要一种“感觉主义”》,《读书》2007 年第 4 期。

⑨ 湖北省宜昌地区博物馆、北京大学考古系合著 :《当阳赵家湖楚墓》序言 ,文物出版社 ,1992 年。

⑩ 汤惠生 :《中国考古类型学的形成与发展——考古类型学系列研究之二》,《文博》2006 年 5 期。

⑪ 这种轴线是以相似发展的渐变进化论原则为前提的 ,这一点李科威先生早在上世纪 90 年代初就有过相关的论述。详见李科威 :《考古类型学的进化观与文化动力学问题》,《东南文化》1992 年 2 期。

⑫ 其实试图突破类型学的研究方法早已有之 ,例如 :朱乃诚先生对史家墓地使用概率考古分析等方法以后 ,形成的研究序列与报告原来的序列出现了较大的偏差。裴安平、李科威先生使用计算机考古代序列表分析系统对湖北

江陵雨台山 416 座陶器墓葬进行了年代序列的排比 ,其间进行的 8 次分析都产生了不同的结果。而这些结果的产生使得更多的学人对类型学产生了或多或少的怀疑。但是有一点我们必须要注意的是 ,这些对原有报告提供序列的二次研究 ,所有的起点均已不是原材料了 ,而是经编纂者解释以后的文本材料了 ,这些文本材料在很大程度上已经烙上了编纂者的类型学思想 ,材料的完整性或是被删减、或是被位移、或是被贴标 ,纵然再科学、再严谨的方法 ,得出的结果也会面目全非。因为材料的原始性遭到了破坏。

相关内容参见 ,a.朱乃诚 :《概率分析方法在考古学中的初步运用——以陕西渭南史家墓地的墓葬为分析对象》,《史前研究》1984 年第 1 期。b.裴安平、李科威 :《雨台山楚墓 CASA 年代序列分析与相关问题探讨》,《考古》1991 年第 5 期。

⑬ 俞伟超 :《关于“考古类型学”的问题》,俞伟超主编 :《考古类型学的理论与实践》,文物出版社 ,1989 年。

(责任编辑 :周广明)