

什么技术,能解码贝多芬死因?

潮声 | 执笔 杨一凡

空中雷鸣电闪,疾病缠身的贝多芬突然睁开眼,向空中伸出右拳,短短几秒他神情严肃、面带怒气。随后无力跌倒,他没再说出一句话,心脏停止了搏动。

这是文学作品中,贝多芬离世时的场景。贝多芬死后,其于1802年10月6日的《海利根施塔特遗书》才被揭开。里面道尽了贝多芬遭遇命运挫折与病痛折磨的心酸、苦泪、挣扎与难以磨灭的艺术热情。

遗书中他写道:“在我死后,倘若施密特医生仍然健在,以我的名义请求他记述我的病情,并将这份书面文件,附在他记录的病例之后,这样至少有可能,使世界在我死后与我冰释前嫌。”

搞清病情,被视为贝多芬留给后人的“嘱托”。近两百年来,各种有关贝多芬病情和死亡原因的研究迭出。

今年3月,知名国际刊物《细胞》子刊《当代生物学》中,来自剑桥大学、波恩大学等机构的研究者们发表了一篇论文:《路德维希·凡·贝多芬的头发的基因组分析》。研究指出,通过基因组分析未能发现贝多芬耳聋和胃病的原因,但是发现他有肝脏疾病的遗传风险。在死亡前几个月里,贝多芬至少感染了乙肝病毒。此外,研究团队通过对贝多芬父系的Y染色体测序分析发现,贝多芬父系中有人实际并不属于贝多芬家族。

这份严谨的学术论文瞬间“出圈”,引发了公众关注。时隔200余年,揭秘贝多芬死亡和家族秘史的是什么技术?除了能揭开名人的历史谜团,又有哪些现实功用?记者采访了医学遗传学和司法鉴定领域的专家。

贝多芬身后的秘密,何以被解开?

浙江大学遗传与再生生物学研究所所长、浙江省细胞与基因工程重点实验室主任严庆丰解释,贝多芬死因和家族秘史的意外发现,是通过基因组测序完成的。“大家都知道一句话:有因必有果。每个人生下来时,就已经被‘编码’了,人的生理病理现象,本质上都是基因表达的结果;同时,基因表达又是可调控的。”

基因是人体的密码,但是密码的具体内容,以及起到的作用,都要通过基因组测序破译。跨国跨学科的科学探索工程——人类基因组计划,就是来解决这个问题的。

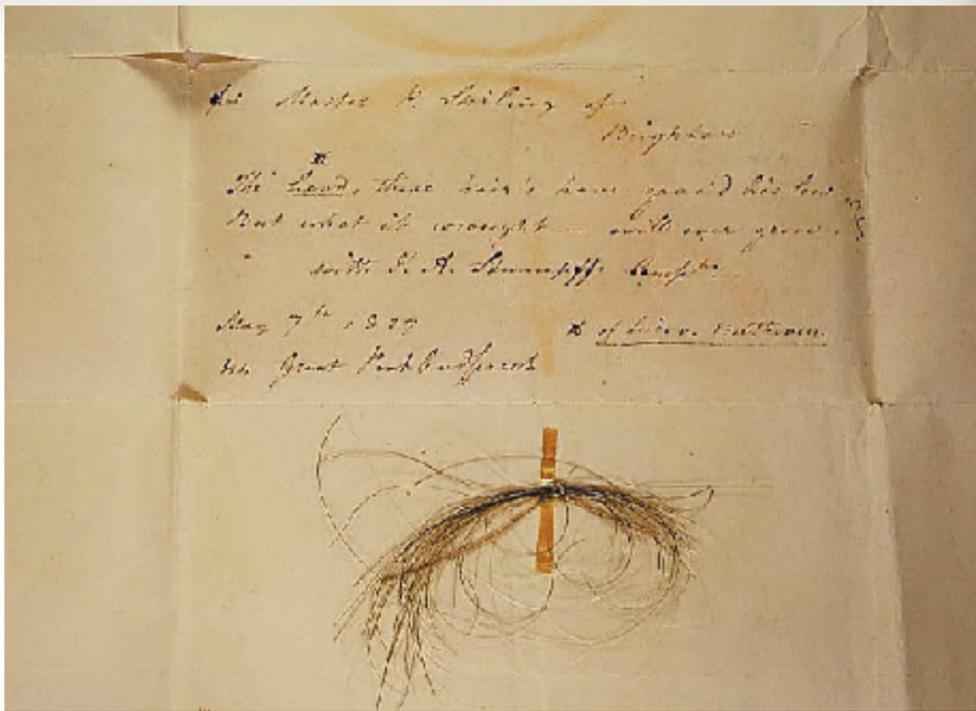
“通俗地讲,基因编码蛋白质,而蛋白质是生命的执行者。通过测序解读,可以知道基因变异是否改变了蛋白质的氨基酸组成,以及对疾病发生的影响。”严庆丰表示,该研究的基因组测序结果显示,贝多芬不携带与耳聋直接相关的基因变异。由此可以推断,他的聋不是先天性的,可能是疾病、感染、噪音等后天或环境等因素造成的。结合贝多芬的长期饮食习惯和肝病遗传风险,研究者们还借助基因组测序推测,或许肝病就是致他死亡的因素。

“人的整个生命过程,会受到包括病毒感染等很多因素的影响。如果把时间轴再拉长一点,放大到整个人类的历史,从人的物种出现到现在,人类基因组上可以找到众多病毒片段的信息。这也是人类发展至今,与病毒抗争的记录。”严庆丰说。

另外,研究者们还发现贝多芬家族中存在婚外情。这是因为人类性别是由X、Y性染色体的不同组合决定的。其中男性的Y染色体只能遗传自父亲,如果兄弟成员都来自同一个生物学父亲,他们的Y染色体就应该相同。反之,兄弟之间的Y染色体不一样,那就说明他们不是来自同一个生物学父亲。

“相对于文献的记载、家谱等,基因信息更具有客观性和不可篡改性,把两者结合在一起,有助于还原历史真相,解释某些历史谜团。”严庆丰说。同样关注到了论文的绍兴文理学院司法鉴定中心主任张巧英表示,这项研究并非严格的法医学断案,虽然其旨在揭示名人的死亡和家族谜团,却涉及了非常广泛的领域,具体核心技术包括了二代(基因)测序、古生物样本DNA(带有遗传讯息的DNA片段称为基因)提取及相关生物信息学分析。

张巧英表示,对于某种疾病而言,通常需要较为大量的样本以开展队列研究,这对发现疾病关联基因变异十分重要。“不过需要注意的是,论文中的相关推断并非死因的直接证据。在现代法医学上,对死因的判断是非常谨慎的,通常基于法医学病理学、毒理



研究人员研究的贝多芬头发。



贝多芬肖像。(视觉中国)

学、微量痕迹物证等多方面的客观证据才能得出。但出于许多人对历史谜团的着迷,这样的探索确实是十分有趣的。”

头发很关键,提取的技术更关键

在严庆丰看来,这次关于贝多芬的研究,材料的真实性至关重要——要有完整且严谨的证据链确认头发确实是贝多芬的。

另外,基因组测序对选用的头发也有要求。“头发是需要带有毛囊的,也就是保留有DNA遗传物质。如果是贝多芬自然脱落或剪下来的头发,是没有办法做基因组测序研究的。这对材料的保存条件要求比较高,如果保存不好,DNA严重降解,就很难测序。”

在风靡全球的电影《侏罗纪世界》系列中,生物科研公司在进行恐龙化石挖掘中,偶然发现一颗存有蚊子的琥珀,从蚊子体内提取出稀有的恐龙血液,加上两栖动物的基因成功复活恐龙。

严庆丰用这个例子进一步解释,“如果是单纯的古生物的化石是没法做到的,而如果是琥珀密封环境或冻土层中,DNA保存完整,提取过程中没有受到污染等因素影响,科幻电影中的情节从理论上讲是有可能的。”

值得注意的是,这篇论文有马克斯·普朗克研究所的鼎力相助。这个研究所在分离和分析古生物样本的DNA等方面蜚声国际,在已灭绝古人类基因组和人类进化的发现上做出贡献。斩获2022年诺贝尔生理学或医学奖的斯万特·帕博就来自这家研究所。

绍兴文理学院司法鉴定中心的法医物证、法医病理司法鉴定人范光耀表示,从数百年的生物样本提取到高质量的DNA,不仅是古生物学家,也是广大法医物证工作者面临的重大课题,而针对贝多芬家族的相关分析实际上是法医学谱学的研究范畴。“目前,国内法医所进行的父系鉴定(例如曾祖父、祖父与孙辈之间,同胞兄弟之间),通常使用的是Y-STR技术。因为只有男性有Y染色体。通过这一技术,只需要比对Y染色体上特定的基因信息即可,速度较快、成本较低。尽管如此,古代甚至远古毛发样本难于检测的主要原因是Y-STR基因扩增片段一般较长,容易降解,还受到各类污染影响。想要获取古生物样本的

基因组上真实的序列信息,需要丰富的经验和严苛的实验条件。”

基因组测序的“用武之地”不少

除了能够揭开历史名人的谜团,基因组测序技术的不断迭代发展,已经广泛运用到医学、刑侦、寻亲等众多领域,未来的应用前景十分可观。

以医学领域为例,当下医学的主流是“循证医学”。“人得了感冒,不同的人吃的药是一样的,但何时能好存在个体差异,还有些人对特定的抗生素是过敏的。这种差异,本质上与个体的遗传背景有关。用药之前,通过基因组测序,可以提前知道患者应避免使用哪些药物,或者肿瘤等治疗中是否已有特异靶向药。”严庆丰解释,充分了解患者的基因组信息,可以为患者量身定做治疗方案,这无疑促进了精准医学的发展。

2015年,美国时任总统奥巴马在白宫国情咨文演讲中就谈到过“精准医学计划”。此后,“精准医学”一夕之间火遍全球。中国同样在2015年准确抓到了精准医学的机遇,科技部和国家卫计委先后召开精准医学战略专家会议,拟在2030年前,在该领域投入600亿元,大力推进国内基因行业发展。

尽管基因密码在人一出生时就编好了,但严庆丰提醒,基因发挥的作用会受到后天多种因素的影响。“精准医学也不能简单地理解为基因检测,而是基于基因组等生物学信息以及临床症状和体征等,制定差异治疗的方法。但基因的表达是可调控的。即便是同样的基因,不同的生活环境、生活习惯等,也可能会影响基因的表达差异。我们既要强调基因的重要性,又不能把基因绝对化。”

“以前破案离不开福尔摩斯,狄

仁杰这样的神探,基因组测序等相关技术的发展,对于破解刑事案件等发挥了越来越重要的作用。”张巧英表示,除了精准医学的未来可期,基因组测序相关技术的发展,也推动了司法鉴定的发展。

以绍兴文理学院司法鉴定中心法医物证团队为例,目前常规开展常染色体和性染色体上STR遗传标记检测,面向社会服务,解决了大量三联体(父母子女三方均参与的亲子鉴定)、二联体(父亲或者母亲的一方与子女的亲亲子鉴定)、同胞以及祖孙鉴定的实际案例。而根据项目类别不同,鉴定依据的试剂盒有所差异,费用在数千元左右。另外,团队还面向公检法机关提供鉴定服务。

张巧英表示,贝多芬的研究中所使用的最前沿的基因组测序技术,相关设备的采购运营成本高昂,各方面的要求都极高。目前,在司法鉴定领域实际的应用中,简便快捷、价格较低的Y-STR检测技术在今后很长一段时间内仍然具有相当的优势。“这次有关贝多芬的研究,研究者们借助先进的研究方法,获取海量遗传变异信息的能力,确实让法医工作者羡慕不已,特别是能从存放数百年的毛发中获取遗传信息的能力,间接为法医物证学的进步提供了诸多宝贵经验,可能对未来法医学的发展产生重要影响。”

“译成‘科学’明显没有切中这个词的原来意思,相反,用‘格致’倒是更贴切一些。”吴国盛说,科学起源于认知自然,了解自然的渴望,对万事万物,“格”出点什么。

这也许也是清华大学科学史系设立在人文学院下的考量——科学需要回到历史深处、人文语境中,促成一种科学和人文的相互给养。

讲座结束,吴国盛身边围了一圈请教的学生,计算机系的、化学系的、管理学的,专业各不相同。吴国盛倒是毫不惊讶,毕竟在科学史里,哲学家、数学家、天文学家,可能都是一个人。

他在做一种很新的科普

这几天,清华大学科学博物馆正在开办年度大展。展览有个十分神秘的名字——“不可限量”。

展品是科学史上和计量、测量相关的科学仪器。元代延祐滴漏模型、清代的天平、民国时的双面刻度白铜镊尺,还有远

清华教授吴国盛倡导“求真”——科学,没用就对了

见习记者 林晓晖



《科学的历程》书封。

人类与科学的关系仿佛又到了一个十字路口。人工智能超乎想象的“狂飙”,把一个本质性的问题推到我们眼前:科学是什么?科学往何处去?

在搜索引擎输入“科学是什么”,一位执着追问这个问题的科学家浮现出来——吴国盛。

吴国盛是谁?他是中科院哲学研究所破格提拔的最年轻的研究员、清华大学科学史系的创始人、在校园里办起科学博物馆的馆长、畅销科普读物的作者……当然,他最为人所熟知的,是在B站等社交媒体的授课和演讲视频中发出的灵魂拷问:到底什么是科学?当代人对科学存在哪些误解?

近期,吴国盛来到之江实验室参加“科技与人文之美”论坛,并在浙江大学哲学院做讲座。让我们走近他,追问科学的本源。

科学家也是哲学家

傍晚,浙江大学哲学学院311教室里已经座无虚席,陆续赶来的同学们都自觉带了把椅子。半小时后,吴国盛出现,连过道里都站满了人。

为什么一个教科学史的教授要来哲学学院开讲座?

“科学的本源来自于人文,我们想理解科学的本质,一定要理解它背后的人文。”这是他的开场白,解释了自己看上去和这里格格不入的原因。

在很多人眼里,“科学”和“人文”是两类截然不同的研究领域。从上学时的文理分科起,我们或许就已经习惯了将科学和人文割裂开。甚至,个体身上都带有深刻的烙印——他是一个理工男,她是一个文艺女。

科学与人文就像两个平行的系统。吴国盛告诉大家,这是一个误解。

最早的科学家其实是哲学家,科学与人文同根同源。两千多年前,对着日月升降,河流山川,古希腊的一群哲学先贤们追逐自己的好奇心,开始研究自然本身的规律。泰勒斯、毕达哥拉斯和亚里士多德留下的不止有天文学、数学、物理学的珍贵成果,还有无尽的哲思。

但是,对于大多数中国人来说,科学首先指的是自然科学。它是分科性的。吴国盛解释,science(科学)一词源自拉丁文,明清之际传入中国,当时对应的汉语译词是“格致”,并没有分科的意思。而现代汉语中广泛使用的“科学”一词来自日本,词义发生了窄化,默认指“自然科学”。

“译成‘科学’明显没有切中这个词的原来意思,相反,用‘格致’倒是更贴切一些。”吴国盛说,科学起源于认知自然,了解自然的渴望,对万事万物,“格”出点什么。

这也许也是清华大学科学史系设立在人文学院下的考量——科学需要回到历史深处、人文语境中,促成一种科学和人文的相互给养。

讲座结束,吴国盛身边围了一圈请教的学生,计算机系的、化学系的、管理学的,专业各不相同。吴国盛倒是毫不惊讶,毕竟在科学史里,哲学家、数学家、天文学家,可能都是一个人。

他在做一种很新的科普

这几天,清华大学科学博物馆正在开办年度大展。展览有个十分神秘的名字——“不可限量”。

渡重洋而来、英国伦敦约翰·弗莱彻1865年左右制造的两日航海钟……150余件机巧、精密的仪器,标注着科学史上一个个飞跃的时刻。长度、质量、时间、电流、温度、发光强度……种种仪器教我们认识维度,我们再以种种维度认识世界。

这些新奇玩意儿中很多是吴国盛从世界各地搜罗而来。在访谈节目《十三邀》里,他像个孩子般摆弄着一台手摇计算机。“瞧,这是我学生给我从德国买回来的,还没捐给博物馆,我先玩玩”。语气格外自豪。

操办这个科学博物馆,吴国盛费了不少心力。太多的科学知识都固化在书本里了,有没有一种方法能让科学再鲜活一点?

吴国盛写过一套书,叫《吴国盛科学博物馆图志》。当时,他花了好几年的时间考察世界各地的科学博物馆。回想起在伦敦科学博物馆里第一次见到瓦特蒸汽机,他仍觉得震撼无比。“这些东西过去都只在书本上听说,从来没有见过。那时我才意识到,物证是任何虚拟所不能替代的。”

“科学博物馆里的展品,我们能透视内里的机制,看到丰富的细节,还有些人能上手的机器。很多来看展的人忍不住动手,就知道这些机械都是怎么工作的。”他说,这是一种最基础也是最直接的对科学的感知。

当下,“科学”已经是个稀松平常的词语。但是大多数人的科学意识依然薄弱。

吴国盛尝试着找到我们与科学连接的不同方式:参加了很多关于科学的论坛,和不同领域的学者碰撞、交流不亦乐乎;还开了个微信视频号,叫做“高山科学经典”,每周准时带读科学史相关的经典著作。

他著作的《科学的历程》再版后,早年在大学里讲授科学史的课程在B站上又火了一把。下面一条留言格外“真实”：“我一个文科生,居然奇迹般的饶有兴趣地看完了,没有被原子、等量之类的吓跑。如果当年能有吴老师这样的老师,我的数理化也不至于奄奄一息。”

科学,没用就对了

吴国盛常在演讲中举一个有趣的例子,关于古希腊数学家欧几里得。

欧几里得的学生曾经问他,“学几何到底有什么用”。脾气一直很好的欧几里得听完之后很生气:“我怎么会教你有用的东西,我教你的是完全无用的,越是无用的东西越是纯粹,越是高贵,越是真正的科学。”

这则小故事容易让人联想到当代许多学生的心理:我们学算数、学几何,这有什么用?

在吴国盛看来,这也是我们对科学的误解所在。科学,本就应该是无用的。

“科学转化为技术和生产力,开始变得‘有用’,是从19世纪开始的。”吴国盛说,在那之前的两千多年,科学几无大用——那是一种对宇宙奥秘的好奇,对真理不可遏制的的情感。

这也就是他提出的“求真”和“求力”的科学。对待科学,前者秉持自由和无用的好奇心,后者怀着实用主义、功利主义的态度希望从中借力。然而,放眼现实,国际科技前沿竞争激烈。横亘眼前的“卡脖子”难题又亟需获得技术力量量的支持。

争议很多,他也没有大声反驳,甚至在微博上点赞了这些反对的声音,然后把它们原原本本地放在新书的附录里。他是想说:“实用”本没有问题,但过分讲实用就会丢掉“本”。

在过去,为了抵御外族入侵,需要造坚船利炮。所以中国人重视的科学,一度带有强烈救亡、实用的味道。但现在,当国际间的科技较量日益激烈,我们必须看到国家有基础科学薄弱、原始创新不足种种问题。深层的科技创造力,不能单靠功利主义的激励来实现。比如,得到诺贝尔奖不是光靠大量的资金投入就够了。必须要有千千万万独立研究的人,按照他们自己的理想和愿望去钻研,奖项才能从中挑选出“幸运儿”。

“想可持续发展,就要学习科学的‘本’。科学的精神就是自由、好奇的精神。”吴国盛说。



欧几里得画像