

全球规模最大的“灵长类基因组计划”取得重要进展——

你我，何以为“人”

见习记者 涂佳煜



《科学》专刊封面。受访者提供



小时候,我们通过一个简单的命题理解生命演化:人和猴子有共同的祖先。然而,灵长类动物却像人类“最熟悉的陌生人”,隔着城市、森林、动物园的玻璃窗,我们对这些“近亲”的了解并不深刻。

近日,国际顶级期刊《科学》以研究专刊的形式在线发表了8篇论文,其旗下期刊《科学进展》以及《自然-生态演化》等知名学术期刊在线发表3篇论文,共同报道了一项国际大科学研究项目“灵长类基因组计划”取得的重要进展。

这是迄今为止全球规模最大、物种最全的灵长类比较基因组学研究,由中国科学院昆明动物研究所和浙江大学生命演化研究中心在2018年牵头发起,共有来自中、美、德、英等国的100多位科学家参与其中。该计划的目标,是分三个阶段绘制出地球上已知520多种灵长类动物的基因组图谱。

翻开这期专刊,仿佛让人找回了儿时读“十万个为什么”的好奇,又不禁使人陷入关于人类命运“终极之问”的思考。

我们采访了“灵长类基因组计划”发起人之一,良渚实验室、浙江大学生命演化研究中心讲席教授张国捷,向他提出了一个问题:从灵长类身上,人类究竟能获得哪些启示?

2%的差异 决定你我何以为“人”

“基因组计划”并不是一个新鲜的词汇。早在1990年,各国科学家就联合启动了被誉为生命科学“登月计划”的人类基因组计划;2001年,首张人类基因组工作草图发布。携带人类自身生、老、病、死遗传信息的基因密码,科学家早已全面破译。

那么,我们为什么还要把目光投向灵长类动物?

“人的基因组上继承了很多在演化历史中形成的印记。”张国捷说,灵长类经历了6500多万年的演化,在他们的基因组中,其实蕴藏着一部人类的进化史,有着对生命现象本质规律的解释。作为一名演化生物学者,张国捷经常会面对学生和媒体提出这样一个问题:“演化生物学有什么用?”他曾在一篇文章中提到,长期以来,生命科学以研究功能和机制为主导——比如分子生物学——告诉我们哪些基因、细胞、神经环路,在何种特定环境下起作用,但这些都只是解析了生物学现象“如何发生”的近因。

然而,理解生命现象“为什么发生”,其实和回答“如何发生”同样重要。希腊古城德尔斐的阿波罗神庙上刻有一句箴言:“认识你自己。”哲学的基本问题之一是“人从哪里来”。因此,对灵长类的研究,一个重要意义就在于回应一个颇具哲学性的思考——人为何之所以为人。

张国捷告诉记者,人类和黑猩猩的基因序列的相似度很高,差异只有2%左右,它决定了人类和黑猩猩之间的根本区别。要探究这种差异是怎样形成的,需要纳入其他灵长类物种的基因信息进行比对,倒推回几千万年前,去发现在物种树生长、分岔的过程中,究竟在哪些时刻,“铺垫”了哪些决定性的变化。

在专刊的旗舰论文中,合作团队构建了一张精细的现生灵长类全基因组演化树。他们推断出,所有灵长类的最近共同祖先出现在大约6829万到6495万年前,非常接近白垩纪末期的大灭绝事件时期。这意味着灵长类动物的演化可能受到了物种大灭绝事件的影响。

张国捷表示,过去根据局部基因数据构建出的演化树存在不同的“版本”。这次,合作团队在已有工作的基础上纳入了27个新的高质量基因组数据,厘清了许多生物之间遗传关系的争

议,反映了更为全面、准确的物种进化过程。

“通过基因组信息比较,我们对许多过去已知的演化现象作出了遗传学解释。”张国捷说。

比如,我们知道人类和猿类在进化的过程中失去了尾巴。新的研究发现,这可能是由于在人猿共同的祖先中,编号K1AA1217的基因调控区域发生了突变导致的。我们也知道人类的智力与脑容量的增大密切相关。研究揭示出,一些基因在几个重要演化节点受到了强烈的正选择的同时,调控基因表达的非编码区域也经历了加速演化。它们共同促进了大脑发展为更发达的形态。

“演化视角正是通过一个基本的自然选择学说的原理,将各种千奇百怪的物种以及多姿多彩的生物学现象构建起联系,从演变和动态的时间理解生命现象的基本规律。”张国捷说。

正是这每一个微小的基因突变,在时间的长河中累积,造就了今天人类与黑猩猩间那2%的本质不同。

“近亲”基因 帮助人类应对未来

从生物演化的角度揭示我们的过去,也是为了帮助人类更好地应对未来。

2022年,诺贝尔生理学或医学奖被授予了瑞典科学家斯万特·帕博。帕博研究的是已灭绝古人类的基因组,但这不仅是一个“历史”问题。疫情期间,帕博参与的另一项研究发现,从尼安德特人那里遗传的大约50KB大小的基因组片段,加重了新冠发展为重症的风险。这种风险在东亚和欧洲人群中最高。

有一种理论认为,疾病是进化的副产物。通过研究非人灵长类的基因,推算它们的祖先进化的过程中基因发生了哪些改变,就可能反推出疾病的起源,对疾病的发病机制有一些新的认识。

在本次研究中,美国因美纳(Illumina)人工智能实验室牵头的合作团队利用采集到的灵长类动物基因数据集,训练了一个名为Primate AI-3D的人工智能神经网络,为解释人类基因变异的致病性找到了新方法。

记者不禁疑惑,灵长类的基因为何能用来排查人类的疾病?

“自然选择倾向于淘汰掉导致严重疾病的基因。”张国捷解释,根据这个原则,研究者可以对基因变异进行“打分”,如果人类基因变异的位点也频繁出现在其他灵长类物种中,那么它大概率不会导致严重的疾病。同理,如果这个变异是过去就发生且长期存在的,对于现代人类来说,它也不太可能会造成威胁。

他进一步解释,之所以要向灵长类“取经”,是因为仅通过人类的基因数据研究遗传变异的致病性,存在着一些局限。

“变异现象广泛存在于每个人身上,但罕见病的发病率只有万分之一,样本量非常小,这将让关联性分析变得十分困难。此外,目前罕见病的遗传研究大多集中在欧美人群或是其他特定人群,得出的结论可能具有族群特异性,缺少普适价值。”

相比之下,从灵长类基因数据中挖掘出的结论,因为反映的是人类乃至多个灵长类分支祖先的基因状态,因此可以适用于任何一个人人类族群。

“非人灵长类还被广泛用于搭建医学研究模型。”张国捷说,尤其是一些发生在人类大脑中的神经疾病,比如自闭症、阿尔茨海默症、帕金森病等,在小鼠身上是难以复现的,如果我们针对实验猴进行诱导或者基因编辑,就能构建这类疾病的动物模型,对人类来说更具有参考价值。

这次,合作团队在研究猕猴新物种的形成时也有了一个意外的发现。

过去科学家认为,互为“姐妹物种”的南平顶猴和北平顶猴是东半球非人灵长类动物中唯一会感染艾滋病毒物种。然而,更精确的演化网络揭示出狮尾猕猴的演化关系其实和北平顶猴更为接近,它也被进一步证实为可以感染艾滋病毒的物种。

未来,狮尾猕猴有可能成为新的艾滋病模型动物,推动药物的研制,为人类带去福音。

认识自然 本就意义非凡

这期《科学》专刊的封面,是三只相互依偎的秦岭金丝猴。两只大猴,将一只小猴环抱在怀中。金丝猴的眼神纯净、温顺,不由让人心生亲近。



张国捷在标本库,身边标本为红毛猩猩骨架。

受访者提供

延伸阅读

这份书单,带你走进灵长类的世界

《猿猴家书》

张鹏 著

这是第一本以猴子来信并解答的形式介绍灵长类及其进化的科普读物。本书以生动活泼的问答手法,分别对猿猴的进化与分类、身体与健康、美食与生活、性爱与繁殖、行为与文化、社会与交往、智能与心理等七个方面给出了系统的科学描述。读者通过了解猿猴,亦增加对自然的归属感;人类、猿猴及其栖息环境是相互依偎的生态系统,维护生态系统的稳定,是我们的责任和安身立命之本。本书曾入选全国优秀科普作品奖。

《和黑猩猩在一起》

[英]珍·古道尔 著

本书作者是长期致力于黑猩猩野外研究的英国自然学家珍·古道尔,讲述了作者的个人经历:当她还是个小姑娘的时候,就梦想终生与动物相伴。26岁的她如愿以偿来到非洲森林,开始在野外观察黑猩猩。在她的探险生涯里,必须面对非洲森林里的重重险阻,并多次在与豹子和狮子的相遇中逃生。她逐渐了解了一个了不起的黑猩猩群体,发现它们在生活中、工作、游戏甚至家庭关系上都与我们人类有着惊人的相似之处。

被称为“高山精灵”的金丝猴,还因其独特的社会结构而令动物学家十分着迷:它们有着各自的家庭单元,就像人类社会一样,多个家庭组成“部落”,再形成更大的社群,规模可达数百只。

专刊中的一篇文章研究的就是灵长类的“社会学”。合作团队推断,寒冷的气候驱动了亚洲叶猴复杂社会的形成,这背后同样涉及神奇的遗传变化:在恶劣的气候条件下,物种需要投入更多精力抚育后代,它们的内分泌系统因此被重塑,与催产素、多巴胺分泌相关的基因受到强化,个体之间的依恋行为增多,变得更加温柔,社群的凝聚力也逐渐增强。

“人和动物的社会性都是稳定遗传的。”张国捷说。促成人类形成复杂社会系统的基因,也存在于金丝猴身上,我们观察灵长类如何交流、合作、抚育

后代的同时,也是在反观人类自身。

然而,受到人类活动的影响,地球上60%以上的灵长类动物面临灭绝的威胁。在“灵长类基因组计划”用于构建基因组数据集的全部样本中,超过72%的个体来自野外,58%的物种被世界自然保护联盟归为濒临灭绝。

这些数字显示出,实施这样一个大基因组计划,科学家不仅面临着科研资金、技术手段的挑战,更是在与物种消逝的时间赛跑。

通过研究灵长类,科学家希望找到更好的保护它们的方式。张国捷告诉记者,一般认为,物种的遗传多样性太低会导致繁衍困难、种群数量下降从而走向濒危,但这次的研究工作发现,世界自然保护联盟所划分的灭绝风险与灵长类基因的多样性之间并没有显著的关系。

“这意味着导致许多物种极度濒危的原因是‘非遗传因素’,比如人类活动。此外,一些没有被列为濒危的物种的遗传多样性也可能很低,需要警惕它们种群数量减少的风险。”张国捷说。

一个五彩斑斓的自然王国,将留给科学家无穷无尽的探索空间。张国捷列举了一些其他“灵长类基因组计划”希望解答的问题。其中不少听起来颇为“脑洞大开”。

“为什么长臂猿的手臂如此有力,能够支撑它在树上晃来晃去?为什么有的猴子像大熊猫吃竹子一样,能消化对人类有毒的树叶来获得营养?更早期的灵长类是夜行性动物,从夜行到昼行的转变是怎样发生的?”他告诉记者,认识自然、认识生命,本身就是一件意义非凡的事情。

达尔文《物种起源》一书中的最后一段话,用一首散文诗点出生命的神奇,诉说出一个相同的道理:

“生命及其蕴含之力量,最初由造物主注入到寥寥几个或单个类型之中;当这一行星按照固定的引力法则持续运行之时,无数最美丽与最奇异的类型,即是从如此简单的开端演化而来,并依然在演化之中;

生命如是之观,何等壮丽恢弘!”

(见习记者 涂佳煜 整理)

科技速递

地球形成可能 只需几百万年

一个欧洲科研团队日前发表论文说,地球这样的岩石行星可能只需要几百万年就能形成,而不是原先认为的几千万至上亿年。

丹麦哥本哈根大学等机构开展的这项研究还发现,类地行星的形成机制决定了它们富含水,地球上的水可能是其形成过程的“副产品”。这意味着在太阳系外找到宜居行星的可能性增加了,相关论文已发表在新一期英国《自然》杂志上。

据这项新研究介绍,行星是从幼年恒星周围的气体尘埃盘中诞生的,尘埃微粒在引力作用下积聚成越来越大的固体团块,大到一定程度后会像吸尘器一样把周边物质都吸附进来,这样只需几百万年的时间就能形成地球般大的岩石行星。此前很多学者认为,地球可能花了1亿年才完成这个过程,而且水分主要来自含水彗星的撞击,属于偶发事件,类地行星不一定都有水。

研究人员综合多项陨石研究的数据,根据硅元素各种同位素的比例推算地球、火星和灶神星等岩石天体的“家谱”,发现在太阳系诞生后,火星和原初地球只需约300万年的时间就能凝结成形。此外,尘埃微粒中含有大量水冰,行星在吸附的过程中会吸收这些水,这表示太阳系外岩石行星富含水的现象应该很常见。(据新华社消息)

菌类为何丰富多样

蘑菇、香菇、平菇、牛肝菌……我们餐桌上的食用菌品种繁多,但实际上这只是世界上菌类植物中的极小一部分。为何菌类有如此丰富的多样性?日本的一项新研究为回答这个问题提供了线索。

京都大学日前发布新闻公报说,该校研究者以占据菌类品种大半的伞菌纲菌类为对象,利用分子系统学方法研究了菌类多样性的起源。

研究结果表明,伞菌纲菌类出现急速多样化的契机是9000万年至7000万年前的白垩纪后期与被子植物的相遇。伞菌纲菌类与被子植物根的菌根共生的进化从距今约2.5亿年前至现在,在各个分类群中都曾独立发生过几次。其中,白垩纪后期在丝膜菌属、丝盖伞属、牛肝菌科等5个分类群中独立发生的菌根共生进化都伴随着急速的物种多样性。

这项研究结果提供了一种可能性,即伞菌纲菌类在白垩纪后期与被子植物相遇,在地下结成共生关系,以此为契机,它们向新的更广阔的土地进发,出现急速的物种多样性。

本项研究的相关论文已发表于新一期英国《新植物学家》杂志上。

(据新华社消息)

水稻如何抗虫又稳产

记者从武汉大学获悉,何光存教授课题组首次鉴定了一个被植物免疫受体识别的褐飞虱唾液蛋白,揭示了水稻抗褐飞虱分子机制,对于培育高产、抗虫水稻品种具有重要意义。该成果日前在国际学术期刊《自然》上在线发表。

褐飞虱是水稻生产中发生面积最大、造成损失最严重的害虫之一,严重危害我国及世界水稻生产。“长期大量使用农药会导致褐飞虱产生抗药性。培育抗虫品种是最经济、有效、环境友好的防治害虫的手段,但植物抗虫的分子机理却一直不明。”何光存说。

课题组前期克隆了抗褐飞虱基因BPH14。本次研究以含有该基因的抗虫水稻为对象,第一次揭开了害虫取食与植物反食食的分子机制。

研究发现,褐飞虱分泌的唾液中含有一种BISP蛋白,会抑制水稻的基础防御反应,使普通感虫植株更易于褐飞虱取食。而在含有BPH14基因的抗虫水稻中,BISP进入细胞后会立即与BPH14蛋白发生特异性结合而被识别,激发强烈的抗虫反应,阻止褐飞虱的侵害。但强抗性的持续激活会影响水稻的生长发育,导致产量下降。

“因此需要精细调控才能维持水稻抗虫性与生长发育之间的平衡。”何光存说,团队进一步研究发现,BPH14能通过选择性自噬受体OsNBR1自噬降解BISP,有效控制水稻细胞中的BISP及抗性水平,使细胞尽快恢复生长。

BPH14是目前育种应用最广的抗褐飞虱基因,BISP-BPH14-OsNBR1三蛋白互作调控植物抗虫反应分子机制的发现是植物抗虫领域的重大进展。

多位国内同行专家表示,这一新机制的阐明,对水稻抗虫高产育种具有重要意义,提出了在不降低产量的前提下实现抗虫育种的新策略。(据新华社消息)