



图片来源:Tetra Images/Alamy

你的爸爸是个尼安德特人

——古DNA研究30年纵览

在古DNA揭示尼安德特人的性取向或第一个美洲人的祖先之前,这里还有一头斑驴。

这是一种头部长有斑纹并生着驴屁股的奇特的马,最后一头斑驴死于1883年。一个世纪之后,研究人员出版了约200个斑驴核昔酸序列,这些序列取自一块有140年历史的斑驴肌肉。这些DNA碎片(来自死亡已久的生物体的遗传秘密)揭示,斑驴与山斑马截然不同。

更值得注意的是,从那时起,化石研究将不再是探索灭绝生命的唯一方法。美国加州大学伯克利分校遗传学家Russell Higuchi和Allan Wilson及其同事在有关斑驴的论文中提到:“如果人们证明DNA能长期存活是普遍现象,古生物学、进化生物学、考古学和法医学等领域将受益匪浅。”

最初的进展十分缓慢。对古DNA研究真实性的争论分化了该领域,并加深了外部质疑。但多亏实验室近乎偏执的严格,以及帮助科学家确定及排除现代DNA污染的测序技术,争论终于慢慢消失。

这些进步推动了古遗传学的繁荣。去年,研究人员发现了两种有记录的最古老基因:一匹埋葬在加拿大永久冻土层中约70万年前的马基因以及来自西班牙洞穴约40万年的人类近亲基因。

能隔离、测序和解释被时间摧毁的古DNA链的技术革新带来了这些飞跃。研究人员能从更古老、更腐朽的残余物里找到DNA,以探索早已死去的人和其他生物的秘密。现在,古DNA能从专家的清洁室转移到考古学家和人类遗传学家的实验室。在斑驴研究30年后,《自然》杂志期待一窥该领域的未来。

百万年基因

当丹麦哥本哈根大学进化生物学家Ludovic Orlando开始测序一块78万~56万年前的马腿骨DNA时,他并不太抱期望。2003年,他的同事Eske Willerslev在加拿大育空地区的永久冻土层中发现了这块骨头。然后,Willerslev

将它丢到冷库里,等待技术有朝一日能解读其中的DNA。(古DNA实验室的冰柜里充满了这种“等等看”的样本。)

2010年的一个晚上,Willerslev打电话给Orlando说,是时候了。Orlando表示怀疑:“我在这个项目开始时怀着坚定的信念:它不可能。”测序古DNA是一场与时间的战斗。生物体死后,在酶的作用下,DNA长链会断裂成碎片。低温能减缓这个过程,但最终DNA链会非常短,包含极少量信息。

要读出这匹马的基因,Orlando需要通过酶处理提取有用的DNA片段,并为它们进行测序准备。Orlando团队发现,准备工作遗失了大量碎片。但随着对实验过程进行微调,例如降低提取温度,研究人员获得比之前多10倍的DNA碎片,并制作了有记录以来最古老DNA的草图。

借助类似技术,德国莱比锡马普学会进化人类学研究所遗传学家Svante Paabo及其同事,将注意力转向一个“沉睡”在西班牙北部阿塔普埃尔卡山具有40万年历史的现代人近亲。骨骼被保存在稳定低温环境中,这放慢了DNA的分解速度。“如果你能决定古人类埋在哪里,你可能会选择这里。”研究负责人、该研究所分子生物学家Matthias Meyer说。

去年12月,该研究小组报告了这个古人类线粒体基因组的研究结果。这些序列揭示了阿塔普埃尔卡山人与丹尼索瓦人之间意想不到的关系。丹尼索瓦人是Paabo小组在俄罗斯阿尔泰山数千公里外发现的一批古老人类。Meyer和同事希望能改进技术,获得阿塔普埃尔卡山的核基因组。“这一定有可能。”Meyer说,“直到工作完成前,我不会休息。”

Meyer和Paabo希望超越来自更温暖地区的古人类样本的DNA极限,例如,直立人化石——发现于亚洲的人类和尼安德特人的共同祖先。Orlando也表示,研究人员可能有新的提取工艺,从埃及木乃伊或弗洛瑞斯人等先前棘手的骨骼里提取信息。弗洛瑞斯人是发现自印尼弗洛勒斯岛山洞的至少有1.8万年历史的古人类。

编码幽灵

几年前,美国哈佛大学医学院人类遗传学家David Reich发现了一个“幽灵”。该研究小组利用现代人基因重建了欧洲历史。当时,他们发现北欧人和美洲土著间存在联系。他们认为,欧亚大陆北部现已灭绝的人种与欧洲人和后来迁徙到美洲的西伯利亚人出现混合。Reich将这类人称为幽灵人种,因为他们是通过留在基因里的“回声”被鉴别出的,而非骨头或古DNA。

斯坦福大学人类遗传学家Carlos Bustamante表示,幽灵人种是统计模型得出的结论,当来自化石的基因数据缺失时就需要谨慎处理。

有时,这些统计“幽灵”也有实体。去年,Willerslev小组发表了具有2.4万年历史的Mal'ta男孩遗骸的基因。相关结果显示,这个在西伯利亚中部发现的男孩,属于跟现代美洲土著和欧洲人都有亲缘关系的人种,这也与Reich的假设相匹配。“这是一个惊人的发现。”他说。

幽灵人种的线索还隐藏在古DNA中。在分析尼安德特人和丹尼索瓦人高质量基因时,Reich和加州大学伯克利分校的Montgomery Slatkin领衔的研究小组发现了一个特殊模式:今天撒哈拉以南地区的非洲人跟尼安德特人的关系比跟丹尼索瓦人的关系更近。但来自其他古老基因的证据显示,这两个古老人群与现代非洲人有相同的联系。在权衡可能性后,科学家认为他们可能发现了另一个幽灵人种。

谜题将被解开,研究人员推断,如果丹尼索瓦人与在100多万年前离开非洲且分离自人类和尼安德特人的非洲人共同祖先的人种混合,那么后来的丹尼索瓦人可能继承了当今非洲人缺失的DNA序列,这解释了为何尼安德特人更接近非洲人。

Reich小组正在分析拥有丹尼索瓦人DNA的人类基因特征,以便找出丹尼索瓦人何时与该神秘人种发生混合。Paabo实验室的阿塔普埃尔卡山人基因研究也可能发现了线索。

面向大众的古DNA

近年来,古遗传学研究进入了Paabo实验室等专业实验室,但几乎没有发现能产生测序全部基因的足够DNA。

情况正在改变。新程序意味着研究人员目前能从最为退化的样本中获得DNA,然后测序他们感兴趣的部分基因组。“我很惊讶全世界只有这么少的实验室在做这些。”德国宾根大学古遗传学家Johannes Krause说,“这不是复杂的事情。”在Paabo实验室里,Krause负责丹尼索瓦人研究。

渐渐地,新的研究人员正在进入该领域。Bustamante开玩笑说:“如果我能进入,那么任何人都可以。”他的研究最初集中在现代人类的祖先。而几年前,他接到一个有关木乃伊的电话。一个国际研究小组测序了冰人奥茨的基因,冰人奥茨是一具1991年发现于意大利提洛尔阿尔卑斯山的5300年前的冷冻尸体。研究人员想知道Bustamante是否能帮助他们弄清楚冰人的祖先。他们表示,奥茨与生活在撒丁岛和科西嘉岛的现代人的关系,比同欧洲中部人的关系更近,这表明,在他还活着时,欧洲人看起来与现在非常不同。

自那时起,Bustamante便进入古DNA世界。他的团队正在测序记录保加利亚农业出现、美国奴隶交易以及驯化狗等历史的样本。该研究小组正在开发新工具,从而使测序古DNA更便宜、更简单。“我们想要该领域更民主化。”Bustamante说。Reich实验室对农业出现等人类历史越来越感兴趣。去年,Reich参与的研究小组发表了具有1550年~5500年历史的364个欧洲样本的线粒体DNA,以鉴定欧洲新石器时代的大规模人口迁移。

研究人员还转向了30年前启动的问题。Orlando小组开始测序70万年前的马类,他们还关心“更年轻”的样本——斑驴。测序斑驴全部基因的努力是一个大项目的一部分,该项目旨在理解活着的和灭绝的马、斑驴与驴的进化史。“它显示了该领域的进步。”Orlando说。

科学线人

全球科技政策新闻与解析

调查证实日本干细胞酸化研究存在不端行为



新闻发布会上,RIKEN调查委员会的最终报告吸引了数百名记者。图片来源:Dennis Normile

一个调查委员会得出结论:两篇近日发表于《自然》杂志的关于一种可将成熟细胞转化为干细胞的新方法的论文存在篡改和捏造问题。该委员会称这些问题构成研究不端行为,但并没有要求撤回论文,并将把纪律处分问题交给一个独立委员会。4月1日,日本理化研究所(RIKEN)所长Royoji Noyori表示,如果委员会调查结果在申诉过程中得到支持,他主张撤回论文。

“我深感愤怒和惊讶。”RIKEN发育生物学中心(CDB)的论文主要作者Haruko Obokata在一项声明中称。她写道,她打算提出申诉。

4月1日,委员会发布最终的调查报告,这对用惊人简单的方法制造的STAP细胞(由刺激触发的多能性获得细胞)又是一次打击。Obokata及来自日本其他研究所和美国哈佛医学院的研究人员在《自然》杂志上发表了关于STAP细胞的论文后,立即收到PubMed网站上许多人的质疑。

其中一项指责是论文中的11张图片由两张照片拼接而成。调查报告称其为“有篡改的不端行为”,而且论文中显然使用了Obokata在博士论文中的数据,而其博士论文的实验与本实验显著不同。调查报告称,重复使用的图像出现在论文的2d和2e图中,“构成捏造的研究不端行为”。

关于图11,“我们只是想提供一个容易观察的照片”。Obokata在声明中说道,照片的改变“并未影响结果”。她还表示,图2d及2e只是发生了简单的混乱,其团队已经发现了错误,并已向《自然》杂志提交了一份修正图片。

调查报告还发现了影响该研究可信度的其他问题。例如,部分对人类染色体核型分析方法的描述不仅是从其他研究团队的论文中抄袭过来的,也不符合Obokata团队所进行的实验步骤。但是委员会称,由于Obokata也引用了其他刊物,而且记不清其出处,因此委员会无法称之为不端行为。

Obokata是其研究团队中唯一被指责存在学术不端行为的成员。不过,调查报告指出,共同作者、RIKEN前研究员、目前在山梨大学就职的Teruhiko Wakayama以及RIKEN CDB的Yoshiki Sasaki允许论文在没有验证数据准确性的情况下提交给《自然》杂志,因此对论文出现的问题负有很大责任。调查报告并未提及及其他国家的共同作者。

在4月1日的新闻发布会上,RIKEN调查委员会主席、分子遗传学家Shunsuke Ishii强调,专家关注的是调查开始时所提出的6个问题,并未试图评估论文整体的有效性以及是否应该被撤回,STAP细胞是否可以产生。(苗妮)

谁说“穷人的孩子早凋零”

生命早期干预让贫困儿童成年后更健康长寿

在美国,这是一个残酷的事实:穷人家的孩子要比那些富裕家庭的孩子更容易生病,也死得更早,尤其容易死于心脏病、中风等与肥胖相关的疾病。现在,一项在北美卡罗来纳州开展的、针对早期儿童教育的著名研究得出的最新数据表明,这种差别并非一成不变。研究人员发现,那些生于贫困家庭但参加了一个持续5年日托项目的孩子到30多岁时,比同样贫穷但没有接受这种看护的同龄人明显健康得多。该项研究提供了非常珍贵的实验证据,表明这样的看护项目能更好地帮助贫困儿童过上更为长寿和健康的生活。

“北卡罗来纳初学者计划”于1972年在北卡罗来纳大学教堂山分校启动。在研究早期儿童教育为低收入家庭孩子带来的好处方面,这是持续时间最长的项目之一。北卡罗来纳大学教堂山分校心理学家Frances Campbell在数十年前提任作为一名评估员参与了这项研究。她介绍说,该研究的最初目标是看能否提高贫困儿童的智商和入学认知准备,因为他们在进入小学后很容易学习跟不上。“没有人能在这些婴儿身上看出任何问题,但他们入学后就是会碰壁。”

通过在教堂山附近的社会服务办公室和低收入家庭经常去的卫生诊所张贴通知,研究人员招募了一些有两个月大婴儿的家庭参与该项目。这100多个婴儿大多是非裔美国人,他们的母亲通常高中未毕业且收入很低。Campbell表示,很多妈妈在白天工作时都不知道该把孩子送到哪里。

所有的孩子都能吃上营养补充品,接受基本的社会服务并享受到卫生保健。不过,研究人员随机分配了半数婴儿参加一项弗兰克·波特格雷厄姆小学附近的日托项目,该小学是北卡罗来纳大学教堂山分校儿童发展研究所的一部分。在那里,训练有素的护理人员给予了他们



参与“北卡罗来纳初学者计划”的儿童在长大后的健康状况相对好很多。图片来源:北卡罗来纳大学

们每天6~8小时、每周5天的持续照料。Campbell介绍说,这些孩子的营养和医疗保健会有人细心管理。此外,他们一直有人接送上下学,陪着玩,而且有人可以倾诉。

当然,这项计划的开支非常大:从起初托儿所阶段1:3的师生比到最后一年教学时的1:6,这5年里每个儿童最终的教育支出约为7万美元。然而,随着时间的推移,该研究开始

取得令人振奋的成果,让很多人认为这些花费是合情合理的。因为一旦到了入学年龄,曾经持续接受过项目教育的孩子,在阅读和数学方面表现出的水平比对照组约高了一个年级。到了21岁时,两组人员间的教育差距被进一步拉大,并影响到收入状况:例如,受到照料的那一组在21岁时从大学毕业的概率是另一组的4倍,同时前者中约30%的人更有可能找到一份技术性工作。

来自伊利诺伊芝加哥大学的诺贝尔经济学奖获得者James Heckman认为,尽管“强有力的证据”表明日后的教育可以增进健康,但关于大多数儿童在四五岁进入幼儿园前接受的教育与健康之间的关系还未被广泛研究。“从来没有任何人觉得这样的干预将对卫生保健预算产生巨大影响。”

为了这项最新研究,Campbell、Heckman和同事雇了一位医师为所有仍参与北卡罗来纳实验的受试者检查身体,并获得了这部分人30多岁时的高血压和其他测量数据。不过,这位医师并不清楚有哪些参与者接受过日托照料。Campbell表示,由于当时很多成员已退出该项目,因此研究团队设计了一系列严格的统计测试来检验并确保他们的结果具有说服力。研究人员近日在《科学》杂志上报告称,这些数据显示出惊人的健康差异。在Heckman看来,最显著的是持续接受照料的12个人和没有接受照料的20个人在收缩压和舒张压方面的差异。总体来说,对照组成员患有一期高血压,这大大增加了心脏病和中风的风险。与之相反,曾在孩童时期参与过日托项目的那些人,其平均血压处于正常范围。

同样对该研究作出过贡献的英国伦敦大学学院健康经济学家Gabiella Conti介绍说,除了高血压,对照组中约1/4的人还有代谢综合征,包括腹部脂肪过量、高血糖等一系列症状。相

反,接受照料的那一组中没有人患代谢综合征。

加利福尼亚斯坦福大学社会流行病学专家David Rehkopf表示,这项最新研究“非常扎实”,提示在贫困人群中预防肥胖、心脏病等不良健康状况并不是没有可能。Heckman则认为,研究有着更为深远的经济学意义。他介绍说,来自芝加哥大学的经济学家Seong Moon正在基于看上去“非常有前景”的最新成果展开成本收益分析,尽管目前还不是很完整。

加州大学圣塔芭芭拉分校经济学家Heather Royer认为,该研究中主要的未知点在于为何这些接受过额外照料的人能拥有更好的健康状况。例如,究竟是因为当时更好的营养和医疗保健,还是单纯因为经历过该日托项目的参与者赚钱更多,所以后来能享受更好的健康保健? Heckman表示,研究人员无法梳理出一个明确的理由,因为这个日托项目包含了如此多的要素,而且参与者的人数很少。

加州大学旧金山分校精神病学专家Nancy Adler解释说:“我们都能感觉到孩童时期发生的事情对成人健康的确很重要。”但开展随机性对照试验证明这个观点会有很大挑战,这使得类似证据非常稀有。尽管在健康保健方面的开支比其他国家大得多,但美国的健康产出要小于那些开支较少的国家。其中一个可能的原因是在于美国在社会服务方面的投资不足,尤其是在幼儿教育阶段,结果最终还是付出代价,为健康保健服务买单。“初学者计划”的最新成果为在幼儿教育阶段进行政策干预提供了明确的论据。

不过,尽管哥伦比亚大学梅尔曼公共卫生学院流行病学专家Bruce Link认为这些发现“令人非常惊奇”,但他提醒说,这并没有保证相对小规模的研究会无转化为一项好政策。“只是知道该计划和健康之间存在因果关系并不意味着其在整个人口水平上也会成立。”(闫洁)

美研究机构同意患者有权不了解其基因



迫于其成员的压力,美国医学遗传学与基因组学学院(ACMG)表示,患者有权拒绝了解他们的基因是否会使其在将来有患重大疾病的风险。该政策是对去年ACMG发布的一项颇具争议的规定的修正。去年的建议称,临床医生需要告诉正在接受基因测序的患者,他们的基因是否会使其有可能在未来患上重大疾病,即使患者并不想知道。

最初的ACMG政策旨在为“偶然发现”提供急需的指导。所谓的“偶然发现”是指基因测序过程中出现不曾预料到的遗传结果,它正在给医学研究带来越来越多的难题。随着基因测序成本的下降,出于某一目的DNA测序很可能泄露其他秘密,例如某些癌症和阿尔茨海默氏症的风险。约一年前,ACMG对处理偶然发现的政策作出重大调整。临床研究人员不仅要告诉患者“偶然发现”与病人共享,实验室也应该积极寻找正在接受基因测序的病人是否存在某种特定的基因突变。

马里兰州国家人类基因组研究所基因医学研究分支机构主席、ACMG工作组联合组长Leslie Biesecker在一篇报告中提到:“我们已经是医学的一部分。我们认为告诉病人这些基因信息是合理的,如果你没有告知,病人在事后会非常不满。”

但是该建议遭到了遗传学家、伦理学家的强烈反对,他们认为此举无视病人的自主权,侵犯了医学伦理学的基本原则。而新政策允许病人可以不参加实验室分析其所谓的“在医学上可操作”的基因的工作。(段敬涛)