



News & Highlights

基因组学的发展助力古DNA研究

Sarah C.P. Williams

Senior Technology Writer

200万年前，在现在格陵兰岛北部冰冷贫瘠的一角，乳齿象、驯鹿、啮齿动物和鹅悠闲地漫步在长满白杨、云杉和桦树的树林中。2022年12月发表于《自然》(Nature)杂志的一篇研究性论文得出了这样一个令人惊讶的繁茂生态系统存在的结论；一个国际科学家小组从冰冻沉积物样本中分离出了200万年前的植物和动物脱氧核糖核酸(DNA)，并对其进行了测序[1]。这项工作不仅进一步推动了进化以及气候变化方面的研究，而且打破了2021年创下的古DNA重建纪录，当时另一个研究小组对120万年前的猛犸象DNA进行了测序，并对结果进行了发表[2]。

“目前阶段，古DNA重建已不受技术的限制，而是受限于在完美冰冻的永久冻土条件下DNA能够存活的时长。”瑞典斯德哥尔摩大学进化遗传学教授、猛犸象研究(该研究首次恢复了超过百万年的DNA)负责人Love Dalén表示，“至少在北半球，没有任何一块永久冻土的年龄超过260万年。”

研究人员正在接近这个古老的极限，这要归功于如今我们从样本中提取降解的DNA小片段、对这些片段进行测序以及通过计算将这些数据组装成更大基因块的能力得到了提升。过去十年中，DNA测序的价格大幅下降，如今全人类基因组测序的成本降至约100美元[3]。这使得古遗传学家有能力对他们收集到的更多古DNA进行测序。“过去的测序成本较高，我们只能将注意力放在高质量的样本和较长的DNA片段上。”Dalén表示，“如今我们有能

力对样本进行更深入挖掘，并对所有样本进行测序。”

研究人员还研发出新的缓冲液以及提取方法，可以将DNA更温和、更有效地从沉积物或已分解组织中分离。例如，用于重建格陵兰岛古DNA的提取方法便是基于一系列实验的优化，这些实验主要研究DNA是如何黏附于永久冻土中的黏土、硅酸盐和石英颗粒之上的[1]。

与此同时，新的DNA测序技术及相应生物信息学工具的出现也让古生物学家们能够对更小的DNA片段进行测序和组装。Dalén表示，不久前，研究短DNA片段的研究人员很难确定哪些DNA小片段属于被分析的物种，哪些是污染物。但是，他的团队发现，在研究120万年前的西伯利亚猛犸象(图1)时可以使用短至35个碱基对的DNA片段[2]。他表示，这很大程度上要归功于新的比对和映射技术——这是测序的最后一步，需要将数百万或数十亿条短DNA序列像拼拼图一样拼出整个基因和基因组。如操作不当，得到的DNA序列可能会是混乱的，或者除了目标植物、动物或人类DNA外，可能会掺杂污染的细菌类DNA碎片。

在对距今100多万年的Krestovka猛犸象进行研究时，Dalén研究小组采用了迭代映射的方法，通过多轮映射对DNA序列的组合方式进行确定。最终获得的基因组信息非常详细，这让他们检测出赋予猛犸象一身厚厚毛发让它们可以适应寒冷气候的基因[4]。这些结果为我们了解猛犸象如何以及何时开始在地球寒冷地区进行繁衍提供了线索。



图1. 基因组科学的最新进展使研究人员可以对古DNA样本进行更好的分离、测序以及分析，为古人类、植物和动物（如图中的长毛猛犸象）的进化研究提供了新视角。图片来源：Beth Zaiken, 已获授权。

大量其他古基因组研究也提供了一些有关最早人类的新见解，对数万年前骨骼的基因组测序，为我们了解现代人类如何、何时以及在何地出现提供了新线索。“古DNA分析技术的不断进步让我们对人类过去历史的了解愈加深入。”北京大学生命科学助理教授遇赫表示，“这些时期发生的事情不仅对于了解人类历史很重要，而且对于解答有关种群遗传学、进化和气候变化等更广泛的问题也很重要。”

遇赫是一个国际科学家团队中的一员，该团队于2023年3月对35 000至5000年前356名古代狩猎采集者遗骸（图2）的基因组分析进行了报告[5]。根据分析结果，研究人员得出结论：在上一个冰河时期的顶峰，古欧洲人生活在欧洲西南部相对温暖的地区；在距今25 000年至19 000年前的末次冰盛期之后，这些古欧洲人逐渐迁徙到了欧洲其他地区。“长期以来，人们一直都很好奇祖先的血统是如何保存下来的；它们似乎在消失了一万多年后又突然重新出现。”遇赫说道，“我们发现这些祖先根本没有消失；它们一直存在于西欧地区，而以前的研究并没有捕捉到这一点。”

遇赫补充道，在一种相对较新的古DNA测序制备方法的帮助下，她和同事能够获取到比过去更多的信息。在那些双链DNA受损导致单链末端不整齐的地方——这在陈旧退化的DNA样本中很常见，研究人员以前会将这些凸出部分切断并丢弃。遇赫和同事通过将所有DNA分离成单链对这些部分进行了保留[6]。她说：“这种方法是最近几年才被提出，通过这种方法我们可以对更多古DNA短片段进行测序。”

目前，类似的古人类研究如雨后春笋般出现。2022年5月，瑞士伯尔尼大学人口遗传学教授Laurent Excoffier领导的研究小组对25具来自西南亚和欧洲多个考古遗址的人类遗骸进行了基因组分析；通过分析结果，他们推测出了



图2. 这些头骨埋葬于约14 000年前的德国，来自356名拥有不同文化背景的史前狩猎采集者。研究人员对他们的古DNA进行了取样和分析，研究现代人类是如何以及何时在欧亚大陆上繁衍的。图片来源：Jürgen Vogel, LVR-LandesMuseum Bonn, 已获授权。

农耕文明出现的时间和地点[7]。2023年3月，中国科学院的科学家报告了在青藏高原29个考古遗址中发现的89具古人类遗骸的新基因组数据；这些数据增加了人们对高原上的种群如何以及何时交叉的理解[8]。同月，其他研究人员对肯尼亚墓地出土的斯瓦希里文明成员遗骸的古DNA进行了基因组分析，并提供了亚非人类首次混合的新时间表[9]。

同样的技术进步不仅可以让人们窥探到遥远的过去，同时也为近代人类历史研究提供了新数据。例如，2022年6月，德国和苏格兰的科学家发表了他们对埋葬于14世纪的人类牙齿进行DNA测序的研究成果，研究发现了被称为“黑死病”的鼠疫大流行起源地的新线索[10]。研究小组对早期死于吉尔吉斯斯坦的人的牙齿中残留的细菌DNA片段进行了拼凑；这些人去世几年之后，“黑死病”席卷了欧洲并造成多达2亿人死亡。这些DNA证实了导致鼠疫的细菌菌株，表明鼠疫最早是由旱獭传染给人类的，也表明了鼠疫大流行很可能始于中亚的吉尔吉斯斯坦山区，然后蔓延至整个欧亚大陆[10-11]。

该论文发表后不久，2022年10月，另一个研究小组对“黑死病”期间埋葬在伦敦万人冢中的遗骸DNA进行了基因组分析并发表了研究结果（图3）。该研究成果进一步揭示了鼠疫对人类历史的影响，确定了一种能够抵御鼠疫的基因；“黑死病”之后，这种基因广泛存在于伦敦和丹麦地区[12]。“这种方法可以直接评估单一病原体对人类进化的影响。”芝加哥大学（美国伊利诺伊州芝加哥市）遗传医学教授、论文共同第一作者Luis Barreiro表示。他补充道，如果没有最新的测序技术的进步[13]，这项研究几乎不可能进行。



图3. 为了进一步了解13世纪中期的鼠疫对人类基因组的影响，研究人员从埋葬在伦敦东史密斯菲尔德鼠疫坑的尸体中分离出DNA并进行了分析，这个鼠疫坑在1348年和1349年期间被用于大规模埋葬尸体。图片来源：伦敦考古博物馆（公共领域）。

荷兰哥本哈根大学地质遗传学教授、格陵兰永久冻土DNA测序研究小组组长Eske Willerslev对技术进步对基因组学研究带来的变革有着第一手的经验。他表示，他自2006年以来一直在尝试对相同土壤样本进行测序[14]。

“每当DNA提取方法或测序能力取得进步后，我们就会将它们应用到样本测序中。”Willerslev回忆道[14]，“我们失败了无数次，直到几年前我们突然提取出了DNA。研

究取得了突破性进展，我们基本上可以将整个生态系统栩栩如生地进行展示。”他表示，再过几年，更多的技术进步会让我们从同样的样本中提取出更多的信息。

References

- [1] Kjær KH, Pedersen MW, De Sanctis B, De Cahsan B, Korneliusen TS, Michelsen CS, et al. A 2-million-year-old ecosystem in Greenland uncovered by environmental DNA. *Nature* 2022;612(7939):283–91.
- [2] van der Valk T, Pečnerová P, Díez-Del-Molino D, Bergström A, Oppenheimer J, Hartmann S, et al. Million-year-old DNA sheds light on the genomic history of mammoths. *Nature* 2021;591(7849):265–9.
- [3] Pollie R. Genomic sequencing costs set to head down again. *Engineering* 2023; 23:3–6.
- [4] Díez-del-Molino D, Dehasque M, Chacón-Duque JC, Pečnerová P, Tikhonov A, Protopopov A, et al. Genomics of adaptive evolution in the woolly mammoth. *Curr Biol* 2023;33(9):1753–64.
- [5] Posth C, Yu H, Ghalichi A, Rougier H, Crevecoeur I, Huang Y, et al. Palaeogenomics of Upper Palaeolithic to Neolithic European huntergatherers. *Nature* 2023;615(7950):117–26.
- [6] Gansauge MT, Aximu-Petri A, Nagel S, Meyer M. Manual and automated preparation of single-stranded DNA libraries for the sequencing of DNA from ancient biological remains and other sources of highly degraded DNA. *Nat Protoc* 2020;15(8):2279–300.
- [7] Marchi N, Winkelbach L, Schulz I, Brami M, Hofmanová Z, Blöcher J, et al. The genomic origins of the world’s first farmers. *Cell* 2022;185(11):1842–59.
- [8] Wang H, Yang MA, Wangdue S, Lu H, Chen H, Li L, et al. Human genetic history on the Tibetan Plateau in the past 5100 years. *Sci Adv* 2023; 9(11): eadd5582.
- [9] Brielle ES, Fleisher J, Wynne-Jones S, Sirak K, Broomandkoshbacht N, Callan K, et al. Entwined African and Asian genetic roots of medieval peoples of the Swahili coast. *Nature* 2023;615(7954):866–73.
- [10] Spyrou MA, Musralina L, Gneccchi Ruscone GA, Kocher A, Borbone PG, Khartanovich VI, et al. The source of the Black Death in fourteenth-century central Eurasia. *Nature* 2022;606(7915):718–24.
- [11] Kolata G. Where did the Black Death begin? DNA detectives find a key clue [Internet]. New York City: The New York Times; 2022 Jun 15 [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://www.nytimes.com/2022/06/15/health/blackdeath-plague.html>.
- [12] Klunk J, Vilgalys TP, Demeure CE, Cheng X, Shiratori M, Madej J, et al. Evolution of immune genes is associated with the Black Death. *Nature* 2022; 611(7935):312–9.
- [13] Caldwell A. Ancient DNA shows people with certain genes were more likely to survive the Black Death [Internet]. Chicago: University of Chicago News; 2022 Oct 27 [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://news.uchicago.edu/story/ancient-dna-shows-people-certain-genes-were-more-likely-survive-blackdeath>.
- [14] Bundell S. Record-breaking ancient DNA found in frozen soil [Internet]. London: Nature; 2022 Dec 08 [cited 2023 Mar 29]. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-04398-6>.