

人类群体环境适应的古DNA研究进展

季林丹^{1,2}, 姚彬彬³, 励佶佚⁴, 徐进^{3*}, 张亚平^{2,5*}

1. 宁波大学医学院生物化学与分子生物学系, 宁波 315211;
2. 中国科学院昆明动物研究所, 遗传资源与进化国家重点实验室, 昆明 650223;
3. 宁波大学医学院预防医学系, 宁波 315211;
4. 宁波大学医学院临床医学系, 宁波 315211;
5. 云南大学, 生物资源保护与利用国家重点实验室, 昆明 650091

* 联系人, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn; zhangyp@mail.kiz.ac.cn

2016-08-22 收稿, 2016-11-29 修回, 2016-12-02 接受, 2017-02-17 网络版发表

国家自然科学基金(81402747)、浙江省自然科学基金(LQ13C060001)和宁波市自然科学基金(2016A610085)资助

摘要 人类(*Homo sapiens*)起源、迁徙和进化对现代人类遗传多样性具有重要的塑造作用, 一直是多学科研究热点. 分子遗传学通过现有人群的遗传数据和表型特征来推导、演绎历史事件, 提出了“走出非洲完全替换”人类起源模型. 在走出非洲迁居世界各地的过程中, 不同环境对人类表型和遗传多样性具有重要的选择作用, 如人群肤色、身高等外形特征以及乳糖耐受、淀粉代谢、免疫应答和低氧适应等生理特征的表型和遗传多态性演化过程. 近年来兴起的人类古DNA研究, 通过采集对应事件前、中、后不同时期的古DNA样本, 进行全基因组测序, 同时系统比较古DNA和现今人群遗传多态性, 补充和完善了经典分子遗传学研究结果, 可以更全面地分析人类演化历史. 基于古基因组研究, 学者提出了人类起源的“走出非洲基因渗透”模型, 并对上述重要人类表型和遗传多态性的演化史提出了新的证据和观点. 本文将对现有人类环境适应的古DNA研究进展进行综述, 并据此对自然选择如何塑造人类遗传和表型多态性展开新的讨论, 为今后同类研究提供线索.

关键词 人类群体, 环境适应, 古DNA, 遗传多样性

人类(*Homo sapiens*)的起源和迁徙历史对理解当今人类遗传多样性具有重要作用. 关于人类起源, 主要有两种假说: “非洲起源”和“多地区起源”假说. 考古学和遗传学证据提示, 解剖学上的现代人(anatomical modern human, AMH), 即智人, 约于200000年前起源于非洲^[1], 并于50000~100000年前走出非洲并迁居世界各地^[2]. 目前大多数研究的主要目的是细化“非洲起源”模型, 界定走出非洲的具体时间框、次数和路线以及迁徙过程中与当地人群的基因交流. 近期, 来自于克罗地亚Vindija洞穴的3名尼安德特人骨骼^[3]及西伯利亚南部丹尼索瓦洞穴发现的手指骨^[4]DNA分析显示了古人类对现代人的低水

平基因渗透, 部分学者据此对“非洲起源”假说进行了调整, 提出了“渗透替换”的人类起源假说^[5].

在现代人迁徙并定居于世界各地的过程中, 居住环境、社会结构及生活方式等改变给人类表型和遗传多样性施加了较大的选择压力^[6,7]. 以往的适应性进化研究主要依据当代人群的遗传多态性来推断古时期的进化压力和进程, 易受到人群结构、群体漂移、迁徙等影响. 而古DNA研究通过采集对应事件前、中、后期标本, 直接分析该事件对人群遗传和表型效应, 有助于揭示真实的演化历史^[8]. 例如, 230名生活在公元前6500~300年的古西欧亚人的序列分析, 更好地阐释了乳糖耐受相关位点rs498235等遗传多

引用格式: 季林丹, 姚彬彬, 励佶佚, 等. 人类群体环境适应的古DNA研究进展. 2017, 62: 880–887

Ji L D, Yao B B, Li J Y, et al. Ancient DNA research reveals a new environmental adaptation profile in human populations (in Chinese). Chin Sci Bull, 2017, 62: 880–887, doi: 10.1360/N972016-00917

态性在欧洲农业起源时期人们对新环境和生活方式的适应演化中的作用^[9]。此外,主流观点基于“非洲起源”假说及考虑到现代人祖先和其他古人类独立演化了550000~765000年^[10]可能导致杂交后代适应性下降或不育,默认现代人群中高频或其他受到自然选择的遗传位点是由现代人独立进化而来。但是古DNA证据提示,诸多人类重要的适应性基因或位点,如藏族人群与低氧适应相关的*EPAS1* (endothelial PAS domain protein 1)基因^[11],来源于现代人祖先与其他古人类婚配导致的基因渗入,帮助其更快地适应当地环境。

上述古DNA研究均为理解环境因素对人类表型和遗传多样性的塑造及人类的适应性进化提供了重要的、更为直接的信息。本文将概述人类群体环境适应的古DNA研究进展及存在的问题,为今后研究提供新的思路或线索。

1 人类起源的“渗透替换”假说

1.1 迁徙路线

线粒体和Y染色体数据提示,当今人类遗传多态性主要是由近期单次成功的非洲迁徙造成,大约发生在50000~70000年前,自非洲往东从吉布提跨越红海出海口、绕过撒哈拉沙漠,沿海岸线到达南亚^[12];随后,于约15000年前跨越白令海峡陆地桥从西伯利亚迁徙至阿拉斯加并定居美洲。约在48000年前,气候的改善也使得现代人从南亚迁徙至西北部欧亚地区(具体路线详见文献[12])。虽然大致路线已较为明确,但2014年,Fu等人^[13]对距今45000年西伯利亚现代人化石进行全基因组测序后发现该个体属于欧亚共同祖先人群,并非按照经典迁徙路线预计的与南线大洋洲人群更相近,提示早期现代人走出非洲时并非仅有南部大洋洲路线,可能更为复杂。

此外,基于现代人人推测的具体迁徙细节仍存在一些争议,如欧洲农业起源主要基于人群扩散或文化适应?美洲人群起源于亚洲的具体位置和迁徙次数?古DNA研究提示,欧洲移民的主要人群事件发生在新石器时期之后,主要由3个古老人群贡献:西欧狩猎采集者、与西伯利亚人共享祖先的北部欧亚人群和起源于近东的欧洲农民^[14],支持欧洲农业起源的“渗透人群扩散”模型。Reich课题组^[15]也发现,约4500年前绳纹器文化开始时Yamnaya人曾从欧洲

东部草原大规模迁移,其遗传成分广泛存在于现代欧洲人群,提示现代欧洲人群是由多次移民共同造就。类似的迁徙过程也存在于美洲大陆。遗传分析提示,美国土著人群与东北亚人群的亲属关系最为接近,但两者的颅骨形态差异较大,引发了关于美洲土著人群起源的争议。美国蒙大拿州西部发现的距今12000年的安兹克男孩基因组与美洲原住民的亲属关系最近,具有来自西伯利亚旧石器早期马耳他人群的基因流成分^[16];而华盛顿州发现的距今8340~9200年的肯纳威克人虽然其形态上与环太平洋人群相近,但其遗传背景还是与当代美国土著距离最近^[17]。因此,古DNA证据支持最早的古印第安人是由西伯利亚穿越白令海峡大陆桥到达美洲。此外,24000年前的西伯利亚中南部马耳他男孩基因组提示,旧石器时代晚期西部欧亚人群分布更北、更东,很好地解释了当今美国土著人群中除东亚外另一成分——西部欧亚人群遗传信号的来源,而非先前认为的仅单纯由哥伦布发现新大陆之后引起的人群混合所致;也进一步解释了美洲人群与东亚人群遗传关系最相近但部分颅骨形态存在差异的原因^[18]。另外,永久冻土中保存完好的一名约4000年前男性个体的头发样本揭示了早期格陵兰岛居民约于5500年前从西伯利亚迁徙而至,独立于当代美国土著居民和因纽特人的迁徙和繁衍^[19]。

因此,古DNA研究不仅修正和完善了人类迁移的模型,而且揭示了早期遗传争论中未曾预料过的人群事件,有助于更好地理解人类的遗传多样性及成因。

1.2 全基因组渗透情况

总体而言,现代人基因组中广泛存在低水平的古人类基因渗透^[20]:非洲以外人群约有1.5%~2.1%的尼安德特人成分,具体程度存在差异,亚洲人群多于欧洲人群;而美拉尼西亚、巴布亚和澳大利亚人群中约有3%~6%,东亚和美洲土著人群有0.2%基因来自于丹尼索瓦人群。此外,部分非洲人群也可能与某些目前尚未确认的古人类群体存在基因交流^[20]。通过分析尼安德特人和现代人群的连锁不平衡情况,提示尼人与智人约于37000~86000年前(最可能是47000~65000年前)发生了基因交流^[21]。而Fu等人^[13]分析了距今45000年西伯利亚现代人化石全基因组后将这一时间区间进一步缩小为50000~60000年前。此

外, Fu等人^[22]也对距今37000~41000年前的罗马尼亚Oase个体化石进行分析, 发现该个体具有迄今最高的尼安德特人成分(6%~9%), 即其4~6代的祖先存在尼人. 该结果提示, 智人与尼人的基因交流除在中东发生外, 也很可能在之后的欧洲也存在.

这些古基因区段与现代人祖先其余基因一起在漫长的演化历程中经历诸多群体事件及环境选择压力, 最终形成了当今人类的遗传多样性. 一方面, 强负选择一直在起作用确保删除有害的古等位基因, 如导致男性生殖力下降的尼安德特人祖先型等位基因极少保留在当代人群中^[23]. Fu等人^[24]通过分析51个末次冰期欧亚不同人群个体的基因组数据, 提出早期现代人中尼安德特人基因含量在短时间内急剧下降很可能是由于自然选择去除对环境适应不利因素引起. 此外, 现代人和古人类之间的序列分歧也使得基因组的某些重要区域难以被渗透. 例如, 现代人基因组中围绕*FOXP2* (forkhead box P2, 在人类语音和语言发展中起重要作用的转录因子编码基因)前后共约17 Mb的区间显示了显著的尼安德特成分清除效应^[25]. 另一方面, 由于其他古人类在非洲以外环境居住的时间较现代人非洲祖先更久, 可能在某些方面已经更好地适应了当地环境. 因此, 基因渗透也可能引入了一些“有利”基因, 并加速了现代人对新环境的适应进程.

2 环境适应性进化研究

2.1 藏族低氧适应

极端低氧是人类进化史上难以克服的环境挑战之一, 它很难通过人为的方式去避免或改善, 是极强的环境选择压力. 在当代人群中, 高原藏族具有独特的低氧适应模式, 其血红蛋白含量甚至显著低于海平面汉族人群^[26]. 通过比较汉藏人群中特异的等位基因差异, 发现编码缺氧诱导因子2 α 的*EPAS1*基因在藏族中经历了强烈的正选择, 以帮助其适应高原低氧环境^[27,28]. 该基因中高度连锁的31个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)均与血红蛋白水平相关, 且藏族优势等位基因与低血红蛋白水平相关^[27]. 另外, 也有学者提出血红蛋白也可能不是*EPAS1*基因选择对应的表型, 而只是其选择表型的副产物, 即*EPAS1*优势等位基因携带者在低氧环境很好地满足了氧气需求而无需通过增加红细胞

含量(血红蛋白浓度)来适应^[28]. *EPAS1*对应的具体生理适应机制仍需进一步研究来明确.

通过对来自全世界多个人群的千人基因组、丹尼索瓦人和尼安德特人等多个古人类基因组的序列比较, 发现藏族人群特有的*EPAS1*基因单倍型(以“AGGAA”5个保守SNP为特点)仅高频存在于藏族和丹尼索瓦人, 低频存在于汉族人群(1个中国南方汉族(Southern Han Chinese, CHS); 1个中国北京汉族(Beijing Han Chinese, CHB)), 不存在于现代欧洲和非洲等主要人群^[11]. 另外, 考虑到该单倍型不同寻常的长度和高连锁、低重组的情况, 以及在美拉尼西亚等丹尼索瓦成分较高的当代人群缺失, 提示藏族人群的该基因单倍型极有可能直接来自于丹尼索瓦人或其近亲的基因渗透. 并且, 该基因渗透很可能发生在汉藏人群的共同祖先, 随藏族人群到达青藏高原定居之后受到低氧环境选择而扩散并保留开来^[11].

2.2 人群浅肤色演化

人群肤色分布具有显著的地域特点, 其进化动力假说包括^[29]: (i) 维生素D生成, 即欧亚人群尤其北欧人群浅肤色是为了通过皮肤获取足量的紫外线(ultraviolet radiation B, UVB)以生成人体所需的维生素D; (ii) 叶酸的光降解, 即非洲人群深肤色是应对于赤道地区强烈的紫外辐射(尤其UVA)对神经管发育所必需的叶酸光降解的一种保护策略; (iii) 上述两种营养元素选择压力的平衡; (iv) 应对紫外辐射导致的皮肤损害, 尤其皮肤癌, 因此在非洲人群中由于强选择而保持深肤色; (v) 性选择, 即不同人群对配偶的外形, 如肤色有不同偏好. 总体而言, 目前以维生素D和叶酸的代谢选择较为普遍接受.

近年来, 开始对肤色相关基因事件的发生时间进行推断, 发现欧亚人群浅肤色相关基因*KITLG* (KIT ligand)约在30000年前发生选择性清除, 提示浅肤色很可能发生在欧亚人群分歧前; 而欧洲人群特有的浅肤色基因*TYRP1* (tyrosinase related protein 1), *SLC24A5* (solute carrier family 24 member 5)和*SLC45A2* (solute carrier family 45 member 2)则约在11000~19000年前发生选择性清除, 即在现代人祖先迁徙到欧洲之后再次发生浅肤色演化^[30]. 上述时间框的界定为人群肤色演化提供了重要信息, 但受人群事件及推断模型参数设定等的影响极大. 古DNA研究显示, 北欧斯堪的纳维亚狩猎采集者和早期欧洲农民

确实携带有浅肤色等位基因^[9]。但是与浅肤色相关的 *SLC45A2* 基因 rs16891982 衍生型等位基因频率在 230 名古西欧亚人群中较之当今欧洲人群近乎固定的高频显得低很多, 直到 5800 年前才高频出现; 而 *SLC24A5* 基因相关的衍生等位基因在近东的安纳托利亚新石器时代居民中近乎固定, 提示新石器时代早期欧洲人群中的高频很可能是来源于迁徙人群的基因混入^[9]。换言之, 当代欧洲 3 个起源人群中, 西欧狩猎采集者具有深肤色, 而北欧狩猎采集者与近东的欧洲农民已具备浅肤色。很可能, 随着近东农民与当地狩猎采集者通婚后, 浅肤色基因逐步在欧洲流传开来。随后, 西班牙 León 发现的距今约 7000 年的 La Braña 个体经全基因组测序和功能实验后推测具有深肤色, 提示在中石器时代欧洲居民也不是全部都是浅肤色^[31], 即浅肤色对高纬度低日照环境的适应不是必需的, 提示可能存在性选择。更为复杂的是, 其他古人类也向现代人祖先提供了肤色相关基因的适应性渗透^[25]。例如, 仅与欧洲人肤色相关的在角质形成细胞和其他组织编码锌指蛋白的 *BNC2* (basonuclin 2) 基因来源于尼安德特人^[32]。此外, 角蛋白纤维形成相关基因在尼安德特人群渗透组分中存在显著富集, 提示这些影响肤色和毛发的等位基因很可能帮助现代人祖先更好地适应非洲以外的环境^[23]。因此, 古 DNA 研究提示肤色的演化更为复杂, 是由环境、文化及群体事件等多种因素共同影响的结果。

2.3 免疫应答基因的演化

传统观点认为, 随着末次冰期结束后气温回暖, 约于 8500 年前欧洲农业兴起, 人类开始从游牧转为农耕、畜牧、定居和群居生活。该时期居住密度提高及畜牧业发展使动物源性病原体接触增加, 对人体免疫系统带来极大的选择压力^[33]。对距今 6500~300 年前的 230 名古西欧亚个体的序列分析, 发现编码 Toll 样受体的 *TLR1-TLR6-TLR10* 基因簇 (toll like receptor gene cluster)、邻近 *PPT2* (palmitoyl-protein thioesterase 2) 和 *EGFL8* (EGF like domain multiple 8) 的主要组织相容性抗原复合物 (major histocompatibility complex, *MHC*) 位点 rs2269424 等均显示了强烈的选择信号^[9]。但是, 距今约 7000 年的中石器时代 La Braña 个体序列分析提示, 在农业出现之前的狩猎采集人群中早已存在现代人具有的病原体抗性相关的适应性变异^[31]。以往研究认为, 在农业时期经历

自然选择的 40 个免疫相关基因中的 24 个 (60%) 有益衍生型等位基因在 La Braña 个体基因组中早已存在, 包括模式识别受体、细胞内接头分子、细胞内调节因子、细胞因子及受体、趋化因子和受体、效应分子等编码基因^[31]。换言之, 新石器时代农业过渡很可能并非人类现有免疫相关基因适应性进化的主要动力, 很多位点在中石器时期已经作为中性位点存在或已然经历自然选择。因此, 今后可以从 La Braña 个体祖先型等位基因位点中寻找新石器时代畜牧业发展导致的动物源性选择而快速进化的新生突变。此外, 由于古人类在非洲以外的环境居住时间长于人类祖先, 很可能已更好地适应了当地的病原环境, 人类祖先也可能通过适应性渗透快速获得了与病毒抗性相关的信号转导及转录激活因子 2 (signal transducer and activator of transcription 2, *STAT2*) 基因^[20]、寡核苷酸合成酶 (2'-5'-oligoadenylate synthetase, *OAS1*, *OAS2*) 基因^[34]、*HLA* 基因簇 (*HLA-B*73:01*^[35], *HLA-DPB1*0401*^[36]) 等免疫相关有利位点。

2.4 饮食相关基因的演化

牛奶和淀粉是当代人类的重要食物, 但不同人群对乳糖的代谢能力存在极大差异^[37]; 类似地, 唾液淀粉酶的含量和代谢能力在不同饮食模式的人群中也相差极大^[38]。当代人群研究推测, 这两种食物代谢基因的分子进化可能分别与畜牧业和农业的发展密切相关^[37,38]。距今约 7000 年的中石器时代 La Braña 个体携带有乳糖不耐受的祖先型等位基因和适应低淀粉饮食的约 5 个拷贝的唾液淀粉酶 *AMY1A* (amylase, alpha 1A) 基因, 提示 La Braña 狩猎采集人群不擅长消化牛奶和淀粉, 支持这些饮食技能是在农业兴起之后选择获得的假说^[31]。距今 6500~300 年前的 230 名古西欧亚个体研究发现, 选择信号最强的乳糖耐受相关 SNP (rs4988235) 等位基因最早出现在公元前 2450~2140 年的一名中欧 Bell Beaker 个体^[9], 印证了早先 La Braña 个体的研究结果。

近期的格陵兰岛因纽特人全基因组扫描结果显示, 该人群与脂肪酸代谢相关的 *FADS1* (fatty acid desaturase 1) 和 *FADS2* 基因经历了自然选择, 可能与当地特殊的海洋性高不饱和脂肪酸饮食相关, 同时这些基因也可能影响了人体生长激素水平从而与身高相关^[39]。与此相印证, 在 230 名古西欧亚人群中, 与脂肪酸代谢相关的 *FADS1* 和 *FADS2*、与维生素 D 水

平相关的*DHCR7* (7-dehydro-cholesterol reductase)和*NADSYN1* (NAD synthetase 1)也显示强烈的选择信号^[9],提示可能与该时期的饮食或相关环境因素的适应相关联。另外,现代人群研究认为,麦角硫因转运体编码基因*SLC22A4* (solute carrier family 22 member 4)的功能获得性突变是应对农业时期饮食中缺少麦角硫因而经历了选择性清除,而与之连锁的乳糜泻或Chron's病等疾病易感位点因为基因搭乘也在人群中达到高频^[40,41]。与原先预期的不同,该基因中的选择位点rs1050152 (L503F)在230名古西欧亚个体中的频率仍较低,直到近期才快速升高^[9];另外,与乳糜泻相关的*ATXN2/SH2B3* (ataxin 2/SH2B adaptor protein 3)基因上的另一位点也显示出了类似的近期快速高频的演化模式^[9,41]。因此,农业时期的食物选择压力的假说可能还是偏向于过简化,仍需更多研究进行深入探索。此外,古人类也对人类饮食相关基因有贡献。例如,与人体肝脏脂质代谢相关的溶质载体编码基因*SLC16A11* (solute carrier family 16 member 11)和*SLC16A13*可能来自于尼安德特人的适应性渗透,有助于快速适应人类饮食方式的改变^[10,20]。

2.5 身高基因的演化

当代欧洲北部人群身高显著高于南部人群,遗传学研究提示可能由原有遗传多态性的自然选择造成^[42]。在对230名古西欧亚个体的身高相关遗传多态性进行仔细分析后,部分身高相关基因显示了显著的定向选择信号^[9]。其中,伊比利亚新石器和铜石并用时代,人群显示出相较于安纳托利亚新石器时期和中欧新石器早期/中期人群身高降低的选择趋势;草原人群相较于新石器早期/中期中欧人群显示出身高增加的趋势。上述研究结果提示,当今欧洲南北部身高差异很可能是由两方面原因共同导致:北欧人群中增高的草原人群祖先成分及迁入南欧的新石器早期移民中降低身高的选择压力。此外,该研究组也对体质指数(body mass index, BMI)、腰臀比等身体测量指标进行了类似分析,但是未找到古人群中的选择信号。

3 发展方向

古DNA越来越多地应用到全基因组选择分析,现有研究已大大增进了对人类肤色、饮食、免疫、身高、低氧适应等诸多表型及生理特征的演化历史的认识,逐步揭示了人类群体对高原低氧环境、新石器农

业过渡等环境和生活方式改变适应的真实历史图谱。但是,当前的古DNA研究正处于新兴之初,仍需在以下4个方面继续改进和完善。(i)目前古人群适应性渗透的例子主要来自于以下3种方式:从已知渗透性片段中寻找选择信号、从自然选择片段中寻找渗透信号、从全基因组关联研究中寻找古老的单倍型,尚无结合渗透和选择两个方面同时分析的方法。此外,古DNA片段由于保存情况、年代等原因存在不同程度的破坏和微生物污染,并易在样品采集和预处理、DNA抽提、PCR扩增和克隆等多个操作环节受到现代人DNA的污染,难以拿到可靠的长片段用于分析。因此,实验技术和分析方法仍需改进以揭示更多细节信息。(ii)由于样本可获得性、可用性、研究技术等多方面原因,现有古人类研究主要集中在欧洲人群,较少有大样本的亚洲或非洲等其他人群。另一方面,一些100000年前或更古老的样本或者特殊地理位置的样本获取仍然比较困难。此外,对大多数现有选择信号而言,古DNA揭示的古人类与当今生活在当地的人群可能存在较大的形态和遗传学差异。因此,通过协作进一步扩大古DNA样本量,并增加地域数和时间点,同时考虑到各地人群的群体历史,将有助于深入揭示人类的演化历史。(iii)除人类祖先与其他古人类的基因交流外,古人类之间也存在基因交流。尼安德特和丹尼索瓦人群基因组高通量测序分析发现,东部尼安德特人群和某个更古老的人群对丹尼索瓦人存在基因渗透^[10,43],如丹尼索瓦人群中与精子成熟和卵子受精相关的*CRISP* (cysteine-rich secretory protein)基因簇及免疫相关的*HLA*区域均来自尼安德特人群^[10]。另外,现代人的不同人群在古代和近代也存在广泛的基因交流^[14,44],极大地促进了现代人对各地环境的快速适应^[45,46]。因此,随着数据累积,分析辨别基因片段的具体来源,区分适应性渗透和人群结构也是今后分析的一个重点。(iv)虽然目前发现不少适应性渗透的候选位点,但它们的总量及其对人类生存和繁衍的相对贡献还是不清楚。部分报道的候选区域尚无或仅存在有限证据表明其可能经历自然选择,如来自于尼安德特人的抗肌萎缩蛋白编码基因(*dystrophin*, *DMD*)上异常多样化的8 kb X连锁单倍型B006^[23,47,48]。而原先在古DNA基因组测序前发现的适应性渗透单倍型^[49,50]很多在全基因组测序时都未复现出来^[3,51]。因此,今后在数据累积到一定程度时方可进行总体上的描述,

并进一步结合功能实验来提示可能的适应机制。

4 总结

就史前史研究而言,古DNA研究无疑是一个强大的工具,为揭示现代人祖先真实的演化历史提供了更为直接的线索和证据。其中,适应性渗透的发现校正了人们对人类起源的认识,意识到通过与古人类的婚配获取适应基因可以更快速地适应各种极端

环境,即适应性渗透是人类群体遗传适应的一种新模式,给分子进化研究带来新的视角。同时,遗传学研究也将逐步进入一个新的研究模式,开始从古DNA寻找证据,结合当代人群数据共同解释现有遗传多样性。随着技术手段的发展和分析方法的改进,人类表型和遗传多样性的成因将有更准确的理解和认识,上述信息也将为今后的临床诊疗发展和人群新环境适应提供重要参考信息。

参考文献

- 1 Tattersall I. Human origins: Out of Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 16018–16021
- 2 Pagani L, Schiffels S, Gurdasani D, et al. Tracing the route of modern humans out of Africa by using 225 human genome sequences from Ethiopians and Egyptians. *Am J Hum Genet*, 2015, 96: 986–991
- 3 Green R E, Krause J, Briggs A W, et al. A draft sequence of the Neandertal genome. *Science*, 2010, 328: 710–722
- 4 Reich D, Green R E, Kircher M, et al. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature*, 2010, 468: 1053–1060
- 5 Gibbons A. Anthropology. A new view of the birth of *Homo sapiens*. *Science*, 2011, 331: 392–394
- 6 Ji L D, Xu J, Zhang Y P. Environmental adaptation studies in human populations (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2012, 57: 112–119 [季林丹, 徐进, 张亚平. 人类群体环境适应性进化研究进展. *科学通报*, 2012, 57: 112–119]
- 7 Fan S, Hansen M E, Lo Y, et al. Going global by adapting local: A review of recent human adaptation. *Science*, 2016, 354: 54–59
- 8 Haber M, Mezzavilla M, Xue Y, et al. Ancient DNA and the rewriting of human history: Be sparing with Occam's razor. *Genome Biol*, 2016, 17: 1
- 9 Mathieson I, Lazaridis I, Rohland N, et al. Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians. *Nature*, 2015, 528: 499–503
- 10 Prufer K, Racimo F, Patterson N, et al. The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature*, 2014, 505: 43–49
- 11 Huerta-Sanchez E, Jin X, Asan, et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature*, 2014, 512: 194–197
- 12 Oppenheimer S. Out-of-Africa, the peopling of continents and islands: Tracing uniparental gene trees across the map. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2012, 367: 770–784
- 13 Fu Q, Li H, Moorjani P, et al. Genome sequence of a 45000-year-old modern human from western Siberia. *Nature*, 2014, 514: 445–449
- 14 Lazaridis I, Patterson N, Mittnik A, et al. Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. *Nature*, 2014, 513: 409–413
- 15 Haak W, Lazaridis I, Patterson N, et al. Massive migration from the steppe was a source for Indo-European languages in Europe. *Nature*, 2015, 522: 207–211
- 16 Rasmussen M, Anzick S L, Waters M R, et al. The genome of a Late Pleistocene human from a Clovis burial site in western Montana. *Nature*, 2014, 506: 225–229
- 17 Rasmussen M, Sikora M, Albrechtsen A, et al. The ancestry and affiliations of Kennewick Man. *Nature*, 2015, 523: 455–458
- 18 Raghavan M, Skoglund P, Graf K E, et al. Upper Palaeolithic Siberian genome reveals dual ancestry of Native Americans. *Nature*, 2014, 505: 87–91
- 19 Rasmussen M, Li Y, Lindgreen S, et al. Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo. *Nature*, 2010, 463: 757–762
- 20 Racimo F, Sankararaman S, Nielsen R, et al. Evidence for archaic adaptive introgression in humans. *Nat Rev Genet*, 2015, 16: 359–371
- 21 Sankararaman S, Patterson N, Li H, et al. The date of interbreeding between Neandertals and modern humans. *PLoS Genet*, 2012, 8: e1002947
- 22 Fu Q, Hajdinjak M, Moldovan O T, et al. An early modern human from Romania with a recent Neanderthal ancestor. *Nature*, 2015, 524: 216–219
- 23 Sankararaman S, Mallick S, Dannemann M, et al. The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans. *Nature*, 2014, 507: 354–357
- 24 Fu Q, Posth C, Hajdinjak M, et al. The genetic history of Ice Age Europe. *Nature*, 2016, 534: 200–205

- 25 Vernot B, Akey J M. Resurrecting surviving Neandertal lineages from modern human genomes. *Science*, 2014, 343: 1017–1021
- 26 Beall C M. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol*, 2006, 46: 18–24
- 27 Beall C M, Cavalleri G L, Deng L, et al. Natural selection on *EPAS1* (*HIF2 α*) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 11459–11464
- 28 Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science*, 2010, 329: 75–78
- 29 Jablonski N G. The evolution of human skin and skin color. *Annu Rev Anthropol*, 2004, 33: 585–623
- 30 Beleza S, Santos A M, McEvoy B, et al. The timing of pigmentation lightening in Europeans. *Mol Biol Evol*, 2013, 30: 24–35
- 31 Olalde I, Allentoft M E, Sánchez-Quinto F, et al. Derived immune and ancestral pigmentation alleles in a 7000-year-old Mesolithic European. *Nature*, 2014, 507: 225–228
- 32 Jacobs L C, Wollstein A, Lao O, et al. Comprehensive candidate gene study highlights *UGT1A* and *BNC2* as new genes determining continuous skin color variation in Europeans. *Hum Genet*, 2013, 132: 147–158
- 33 Laland K N, Odling-Smee J, Myles S. How culture shaped the human genome: Bringing genetics and the human sciences together. *Nat Rev Genet*, 2010, 11: 137–148
- 34 Mendez F L, Watkins J C, Hammer M F. Neandertal origin of genetic variation at the cluster of *OAS* immunity genes. *Mol Biol Evol*, 2013, 30: 798–801
- 35 Abi-Rached L, Jobin M J, Kulkarni S, et al. The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans. *Science*, 2011, 334: 89–94
- 36 Temme S, Zacharias M, Neumann J, et al. A novel family of human leukocyte antigen class II receptors may have its origin in archaic human species. *J Biol Chem*, 2014, 289: 639–653
- 37 Ingram C J, Mulcare C A, Itan Y, et al. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet*, 2009, 124: 579–591
- 38 Perry G H, Dominy N J, Claw K G, et al. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nat Genet*, 2007, 39: 1256–1260
- 39 Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*, 2015, 349: 1343–1347
- 40 Huff C D, Witherspoon D J, Zhang Y, et al. Crohn's disease and genetic hitchhiking at IBD5. *Mol Biol Evol*, 2012, 29: 101–111
- 41 Hunt K A, Zhernakova A, Turner G, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet*, 2008, 40: 395–402
- 42 Turchin M C, Chiang C W, Palmer C D, et al. Evidence of widespread selection on standing variation in Europe at height-associated SNPs. *Nat Genet*, 2012, 44: 1015–1019
- 43 Waddell P J. Happy New Year *Homo erectus*? More evidence for interbreeding with archaics predating the modern human/Neanderthal split. *Quant Biol*, 2013, arXiv: 1312.7749
- 44 Hellenthal G, Busby G B, Band G, et al. A genetic atlas of human admixture history. *Science*, 2014, 343: 747–751
- 45 Jeong C, Alkorta-Aranburu G, Basnyat B, et al. Admixture facilitates genetic adaptations to high altitude in Tibet. *Nat Commun*, 2014, 5: 3281
- 46 Huerta-Sanchez E, Degiorgio M, Pagani L, et al. Genetic signatures reveal high-altitude adaptation in a set of ethiopian populations. *Mol Biol Evol*, 2013, 30: 1877–1888
- 47 Yotova V, Lefebvre J F, Moreau C, et al. An X-linked haplotype of Neandertal origin is present among all non-African populations. *Mol Biol Evol*, 2011, 28: 1957–1962
- 48 Zietkiewicz E, Yotova V, Gehl D, et al. Haplotypes in the dystrophin DNA segment point to a mosaic origin of modern human diversity. *Am J Hum Genet*, 2003, 73: 994–1015
- 49 Evans P D, Mekel-Bobrov N, Vallender E J, et al. Evidence that the adaptive allele of the brain size gene microcephalin introgressed into *Homo sapiens* from an archaic *Homo* lineage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 18178–18183
- 50 Hardy J, Pittman A, Myers A, et al. Evidence suggesting that *Homo neanderthalensis* contributed the H2 *MAPT* haplotype to *Homo sapiens*. *Biochem Soc Trans*, 2005, 33: 582–585
- 51 Seto-Salvia N, Sanchez-Quinto F, Carbonell E, et al. Using the neanderthal and denisova genetic data to understand the common *MAPT* 17q21 inversion in modern humans. *Hum Biol*, 2012, 84: 633–640

Summary for “人类群体环境适应的古 DNA 研究进展”

Ancient DNA research reveals a new environmental adaptation profile in human populations

Ji LinDan^{1,2}, YAO BinBin³, LI JiYi⁴, XU Jin^{3*} & ZHANG YaPing^{2,5*}

¹ Institute of Biochemistry and Molecular Biology, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

² State Key Laboratory of Genetic Resources and Evolution, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China;

³ Institute of Preventive Medicine, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

⁴ Institute of Clinical Medicine, School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

⁵ State Key Laboratory for Conservation and Utilization of Bio-resource, Yunnan University, Kunming 650091, China

* Corresponding authors, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn; zhangyp@mail.kiz.ac.cn

The origin, peopling and evolution of human beings have all contributed greatly to shaping the genetic diversity of present human populations, and are the research focus of multiple disciplines.

Molecular genetics has tried to deduce the human history through genetic analysis of modern human populations. It proposed the well-recognized out of Africa human origin model with *Homo sapiens* replaced all the other human species. As modern humans migrated out of Africa, they encountered multiple environmental conditions which could exert selection pressure upon them, as exemplified by the evolutionary elucidation of human phenotypes like skin pigmentation and height as well as physiological traits like lactase tolerance, starch digestion, immune response and hypoxia adaptation. However, this indirect approach could be largely influenced by undetected population structure and model parameter settings, still cannot fully reveal the genuine human history, and sometimes could even produce misleading results based on Occam's razor theory.

Recently, whole genome resequencing is used to directly analyse ancient DNA samples collected from different time periods to investigate a specific history event. In addition, the genetic data from both ancient and modern human populations are systematically compared to obtain a more straightforward elucidation of human history. To be more specific, analyses from archaic human populations have demonstrated strong evidence of gene flow between *Homo sapiens* and other extinct human species, e.g. Neanderthals and the Denisova hominin, which gave rise to a leaky replacement model. That is, other ancient human species also have contributed to modern human populations. Together with the remaining *Homo sapiens* genome, the introgression from ancient human species went through genetic drift and natural selection. For example, the *EPAS1* gene encoding endothelial Per-Arnt-Sim (PAS) domain protein 1 has been indicated to play an important role in hypoxia adaptation among Tibetan individuals. 31 SNPs of this gene are significantly associated with haemoglobin (Hb) levels, and the Tibetan dominant alleles are significantly associated with low Hb levels, a trait featured in Tibetan hypoxia adaptation. Interestingly, the dominant Tibetan haplotype can only be observed in Tibetans and Denisova hominin with high frequency, and further genetic analysis revealed this gene was from Denisova hominin. Similar stories could also be observed for other human phenotypes and physiological traits. Therefore, as demonstrated by the illustrious example of *EPAS1* gene, ancient DNA research is revealing a human history far more complex than what we have inferred from parsimonious models based on modern DNA.

In this review, we will briefly overview some key events in human environmental adaptation in the light of ancient DNA findings, and discuss new evidence how natural selection has shaped human populations, which might provide clues for future studies.

human populations, environmental adaptation, ancient DNA, genetic polymorphism

doi: 10.1360/N972016-00917