

乔纳森·K·普里查德是美国芝加哥大学的人类遗传学教授，也是霍华德·休斯医学研究所的研究员。他主要研究人群内和人群间的遗传变异，以及导致这些变异的过程。



人类停止进化？

在环境压力下，一种基因突变逐渐扩散到整个人群，改变了人类的某种性状——这种经典的进化方式需要环境保持数万年不变，但在当前环境迅速改变的情况下，我们又该如何进化？

撰文 乔纳森·K·普里查德 (Jonathan K. Pritchard)
翻译 王传超 李辉

几千年前，人类跋山涉水，首次来到海拔4 200多米的青藏高原。虽然这个没有竞争者的全新环境可以为他们提供种种好处，但在海拔如此高的地区，空气中的平均含氧量大约只有海平面的60%，这会导致慢性高原病，提高婴儿死亡率，对他们的身体是严峻考验。今年年初，一系列研究发现了一种在中国藏族人中很常见，但在其他人群中很罕见的基因变异，它可以调节藏族人体内的红细胞生成量，这或许有助于解释藏族人为何能适应恶劣的生存环境。这一发现立即引起全球关注，因为它提供了一个生动的例证，向我们展示了人类如何在不太遥远的过去快速适应新环境。一项研究估计，这个有益变异扩散至大多数藏族人体内的时间距今不到3 000年——在进化长河中，这只是一瞬间而已。

在藏族人身上的发现，似乎印证了这样一种观点：自从大约6万年前（估计的时间范围为5万年前~10万年前）人类首次走出非洲大陆后，在生理上已经经历过多次这样的适应性改变。在从闷热的东非草原和灌丛带向外迁徙的过程中，人类足迹几乎遍及寒冷的冻土带、潮湿的热带雨林、酷热的沙漠等所有陆地生态系统和气候区，高海拔只是多种环境挑战中的一种。不可否认，人类对环境的很多次适应都含有“技术”成分，比如为了抵御寒冷，我们制造出了衣服。但在史前时代，仅凭技术根本不足以解决传染病大范围流行、高山上空气稀薄等环

境难题。在这些情况下，人类对环境的适应只能通过遗传进化而不是技术来解决。因此，我们有理由预期，对人类基因组的全面检测会发现很多最近才扩散至不同人群的新基因突变，原因则是自然选择——也就是说，携带这些突变的人生出的孩子，会比其他人的孩子更健康、更有利于繁殖。

6年前，我和同事开始寻找那些影响深远的环境难题在人类基因组里留下的印记。我们想要弄清楚，在几万年前开始那次全球之旅后，人类是如何进化的。世界不同地区人类的遗传差异，在多大程度上是因为人们在自然选择的作用下为适应不同环境压力而产生的？这些遗传差异中，又有多少是由其他因素造成的？得益于遗传变异研究领域不断进步的技术，我们开始有能力解答上述问题。

这些研究还在进行，但初步结果已使我们感到震惊。研究证明，在人类基因组中，由非常快速而强烈的自然选择过程导致的基因突变几乎没有。相反，我们在人类基因组中看到的大部分自然选择，它们的发生过程似乎都要耗费好几万年的时间。一种看起来似乎经常发生的情况是：很久以前为了应对当地的环境压力，一种有益突变扩散至整个人类群体中，然后随着这些人向新的领地迁移，该突变也会被带到更远的地方。比如，使人类肤色变浅的基因突变是人类祖先为适应光照减弱而出现的，这些突变会沿着祖先们的那条迁徙

人类的进化

人类祖先在大约6万年前走出非洲向全球迁徙时，他们遇到了一些仅凭史前技术无法解决的环境难题。

很多科学家因此猜测，对人类基因组进行全面分析，应该会找到很多证据表

明，一些新型突变最近才扩散到不同人群中。这是一种自然选择——因为拥有这些突变的人会比没有的人繁殖出更多更健康的后代。

然而事实证明，尽管在人类基因组

中，的确有些“标记”暗示我们的祖先曾经历过强烈而快速的自然选择过程，但大多数能检测到的自然选择发生的速度，似乎都比科学家想象的慢得多。

路线分布，而不只与纬度有关。这些古老的自然选择印记在基因组中一呆就是好几千年，没有被新的环境压力所改变，这说明自然选择的发生过程远比科学家想象的慢得多。看起来，藏族人中的那个重要基因的迅速进化可能只是一个特例。

作为一名进化生物学家，我时常会问：今天的人类是否仍在进化。我们当然仍在进化。只是，对于我们到底在怎样进化，答案则要复杂得多。经典的自然选择是这样的：一种有益突变像野火燎原一般，迅速扩散至整个人类群体。但我们的数据显示，在过去6万年中，这种方式的自然选择在人类中其实并不多见。这种进化方式通常需要一些环境压力保持数万年不变——一旦人类开始向全球迁徙，技术发明的速度开始加快，这种情况就不常见了。

上述发现不仅加深了我们对于人类近期进化的了解，还让我们对于人类未来可能怎样有了更深的认识。当前，我们面临太多的挑战，比如全球气候变化、传染病频发，自然选择发生太慢，不大可能给我们提供多少帮助，我们能依靠的就只有文化和技术。

选择印记

科学家在基因组中找到了人类快速进化的印记。

仅在10年前，科学家要想寻找人类祖先为应对环境变化而产生的基因突变，还是一件极为困难的事情，因为做这项研究所需的工具还不存在。随着人类基因组测序的完成，越来越多的基因突变为科学家所发现，这种局面发生了根本性转变。不过，要想真正理解我们所做的研究，你最好对DNA的结构，以及结构变化会对DNA功能产生多大影响有所了解。人类基因组由30亿对核苷酸组成，相当于一本指导人类身体“装配”过程的指令手册（见对页框图）。现已知道，这本手册上大致排列着两万个基因。每个基因都是由核苷酸组成的DNA片段，其中包含着指导蛋白质合成所需的信息。在人类基因组中，大约2%的区域会编码蛋白质，还有2%似乎能调控基因表达，而其余绝大部分区域的功能目前未知。

从整体来看，任何两个人的基因组都极其相似，大概每1000个核苷酸对里仅有1个不同。一个核苷酸对被另一个取代的DNA

在人类基因组中，实际上只有极少的“标记”表明，我们的祖先曾经历过强烈而快速的自然选择。大多数可检测到的自然选择作用似乎都要花费好几万年时间。

位点叫做单核苷酸多态性（SNP），每个SNP位点上的各个DNA片段就叫做等位基因（allele）。由于基因组中大部分序列既不编码蛋白质，也不能调控基因表达，因此很多SNP可能都不会对个体产生明显作用。但是，如果一个SNP出现在编码蛋白质或者调控基因表达的区域时，就可能影响某种蛋白质的结构和功能，或者影响该蛋白合成的地点或产量。可以想象，利用这种方式，SNP几乎能改变一个人的所有性状——可能是身高、眼睛颜色、消化牛奶的能力，也可以是罹患糖尿病、精神分裂症、疟疾和艾滋病的几率。

当自然选择特别“青睐”某个等位基因时，这个基因就会随着群体的繁衍而变得越来越常见。相反，不受青睐的基因则会越来越少见。如果环境一直保持这种状态，有益的等位基因就会扩散，直至群体中的每个人都携带着它——此时，该等位基因就算在群体中固定下来了。这个过程往往要花很多代人的时间。如果一个人携带着有益等位基因的两个拷贝，他的后代数量平均要比不携带该基因的人多10%，携带一个拷贝时则多出5%，那么要在200代，也就是5000多年之后，这个等位基因在人群中出现的频率才能从1%上升至99%。理论上，如果一个有益等位基因能赋予个体极大的生存优势，在短短几百年内该基因就能在人群中固定下来；反之，如果它带来的优势并不那么明显，则需要好几千年时间才能在人群中稳定下来。

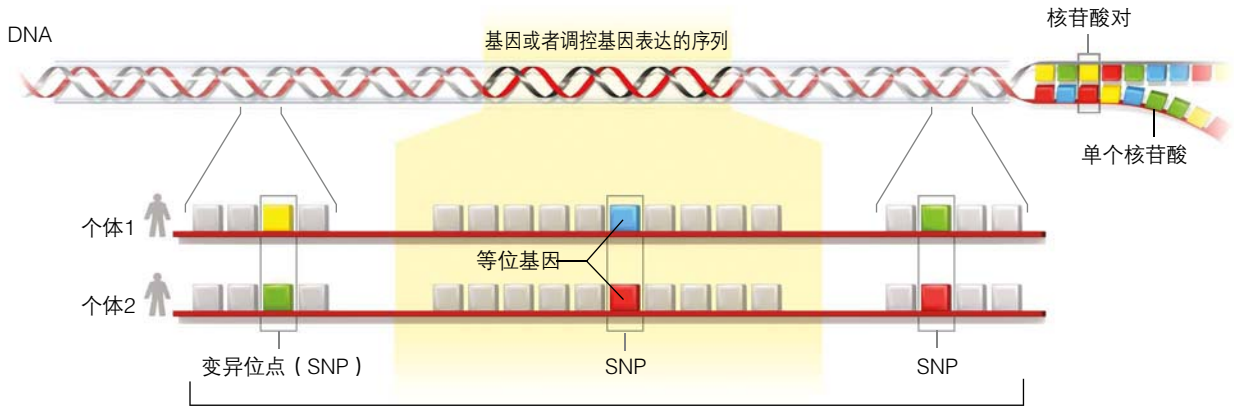
如果在研究人类近期进化的过程中，我们可以从古老的人类残骸中提取到DNA样本，然后以此追踪有益等位基因是如何随时间变化的，这无疑是非常理想的。但是，古老残骸中的DNA通常会迅速降解，从中提取DNA样本是行不通的。因此，我们和全球的很多科学家开发出了一些方法，通过研究现代人的遗传变异，去寻找发生在过去的自然选择作用的蛛丝马迹。

一种策略是，分析一个群体中不同个体的DNA数据，从中搜寻仅有细微差异的SNP等位基因片段。当一种新的有益突变在群体中快速扩散时，染色体上与之相邻的DNA片段也会随之扩散，这个过程叫做“遗传搭车”（Genetic Hitchhiking）。随着时间的流逝，有益等位基因在群体中会越来越普遍，而与之相邻的中性或近于中性的等位基因也会越来越常见——它们几乎不会影响蛋

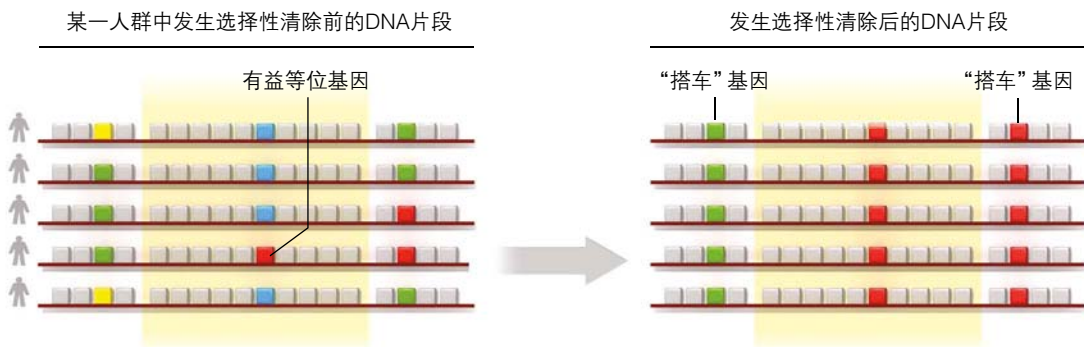
选择印记

如果一段 DNA 区域上的 SNP 多样性较低，科学家就可以推断，这个区域经历过自然选择。从整个基因组水平来看，任意两个人都非常相似，每 1 000 个核苷酸对里仅有 1 个不同。发生单个核苷酸变异的位点叫做单核苷酸多态性，简称 SNP。每个 SNP 位点上的不同 DNA 片段叫做等位基因。如果一个 SNP 等位基因能提高繁殖效率，它最终就可能扩

散到整个群体中，也就是说，这个基因被自然选择“选定”了。同时，这个有益基因附近的等位基因也会随之遗传，因而也会在人群中越来越普遍。这样一来，原本在这个 SNP 位点的其他基因都会被现在这个有益基因及其“跟随者”取代，导致这个区域的多样性降低甚至消失，这个过程就叫做选择性清除。



当自然选择作用于一个 SNP 上，邻近的等位基因也会随之一起遗传给后代。



白质的结构和生成量，但会随着有益等位基因一起遗传。结果，这个有益等位基因所在的基因组区域上，SNP 位点的数量会很少甚至完全消失（因为在这一过程中，原来含有较多 SNP 的 DNA 片段已被现有片段所取代），这种现象被称为选择性清除（selective sweep）。等位基因在自然选择作用下扩散时，在基因组中还会留下另一种完全不同的印记：当一个群体进入一种新环境时，如果现有的一种等位基因立即就能为他们提供很大的帮助，这个基因不一定会引起“遗传搭车”现象，就能在该群体中变得非常普遍（但在其他群体中仍很罕见）。

过去几年，包括我和同事在 2006 年发表的一篇论文在内，多项研究已发现了数百个过去 6 万年间、也就是人类祖先走出非洲后，自然选择在人类基因组中留下的明显记号。对于其中的少数记号，科学家已经知道它们代表了哪些选择压力，带有这些记号的等位基因又会给人类带来哪些好处。在欧洲、

中东和东亚的游牧民族身上，基因组中含有乳糖酶（lactase，能分解乳制品中的乳糖）基因的区域明显经历过高强度的自然选择作用。在大多数人群中，婴儿一出生就具有消化乳糖的能力，但断奶后，乳糖酶基因就会停止表达，以至于人们成年后就不再能消化乳糖。2004 年，美国麻省理工学院的一个研究小组在《美国人类遗传学杂志》（*American Journal of Human Genetics*）上发表文章称，据他们估计，在成年人体内仍有活性的乳糖酶基因突变型，仅仅用了 5 000 ~ 10 000 年时间，就在欧洲游牧民族中普及。2006 年，现就职于美国宾夕法尼亚大学的萨拉·蒂什科夫（Sarah Tishkoff）领导的一个研究小组在《自然·遗传学》（*Nature Genetics*）上报告称，他们在东亚游牧民族中发现了乳糖酶基因快速进化的证据。这些改变肯定是对新的生存条件的一种适应。

科学家还发现，在非洲人以外的其他人群身上，决定肤色、

研究结果

群体研究中的惊人发现

科学家已经发现了一些在自然选择作用下，因人们快速适应当地环境而广泛存在于某一族群中的有益基因（右图）。但在分析其他几百个明显的选择印记时，科学家却发现，大部分印记并不是近期的适应过程留下的。大部分有益基因的地理分布一般遵从3种模式（下方地图）中的一种：一是存在于非洲人以外的所有群体中（橘色箭头）；二是在欧亚西部（欧洲、西亚和南亚）人群中非常常见，但在其他人群中很罕见（红色箭头）；三是在北亚、东亚、大洋洲和美洲人群中广泛存在，但少见於欧亚西部人群（黄色箭头）。这些分布模式表明，上述等位基因的分布，受到人类祖先迁徙行为的影响。

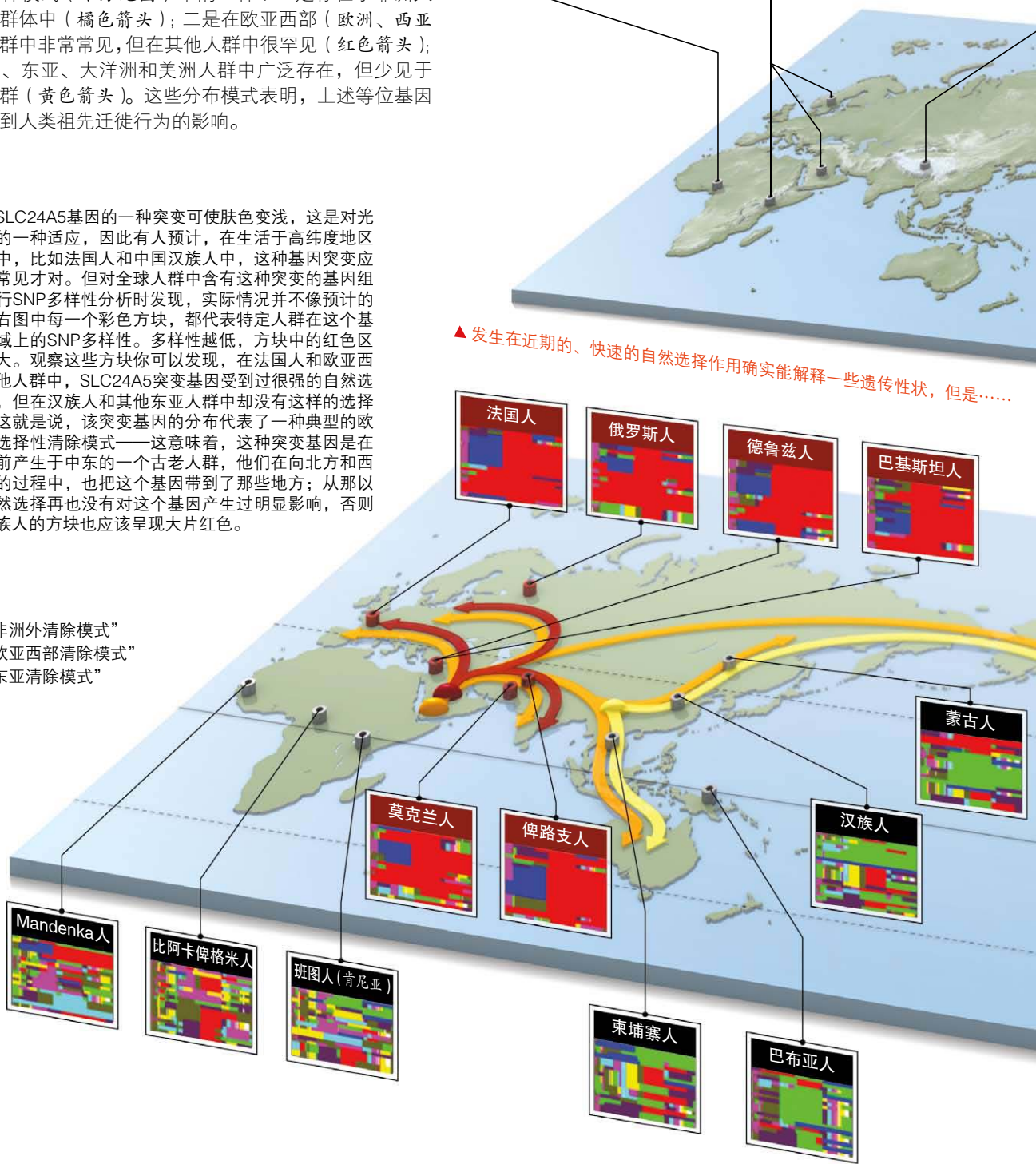
实例：SLC24A5基因的一种突变可使肤色变浅，这是对光照减弱的一种适应，因此有人预计，在生活于高纬度地区的人群中，比如法国人和中国汉族人中，这种基因突变应该同样常见才对。但对全球人群中含有这种突变的基因组区域进行SNP多样性分析时发现，实际情况并不像预计的那样。右图中每一个彩色方块，都代表特定人群在这个基因组区域上的SNP多样性。多样性越低，方块中的红色区域就越大。观察这些方块你可以发现，在法国人和欧亚西部的其他人群中，SLC24A5突变基因受到过很强的自然选择作用，但在汉族人和其他东亚人群中却没有这样的选择作用。这就是说，该突变基因的分布代表了一种典型的欧亚西部选择性清除模式——这意味着，这种突变基因是在很早以前产生于中东的一个古老人群中，他们在向北方和西方迁徙的过程中，也把这个基因带到了那些地方；从那以后，自然选择再也没有对这个基因产生过明显影响，否则代表汉族人的方块也应该呈现大片红色。

- 橘色 “非洲外清除模式”
- 红色 “欧亚西部清除模式”
- 黄色 “东亚清除模式”

在尼日利亚的一个族群中，一种名为LARGE、能使人体对拉沙热病毒产生免疫应答的基因近期受到了强烈的选择作用。拉沙热病毒会导致拉沙热，这是一种地方性疾病，仅存在于上述族群所在的地区。

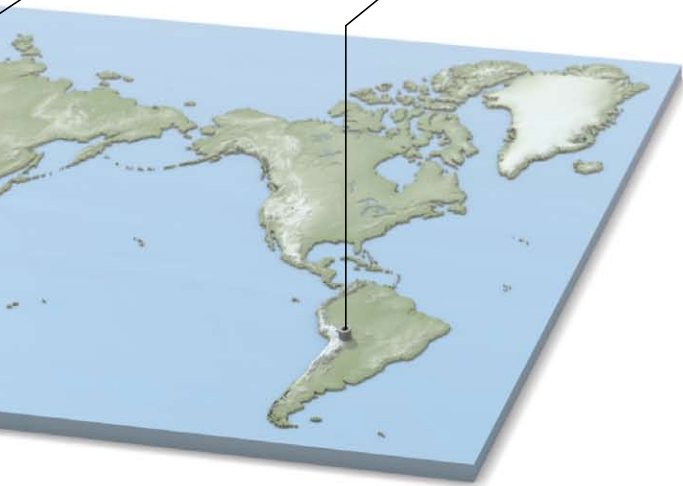
在欧洲、中东和东非的游牧人群中，编码乳糖酶（这种酶可以分解奶中的乳糖）的基因在过去5 000 ~ 10 000年里经历了快速的进化过程。

▲ 发生在近期的、快速的自然选择作用确实能解释一些遗传性状，但是……

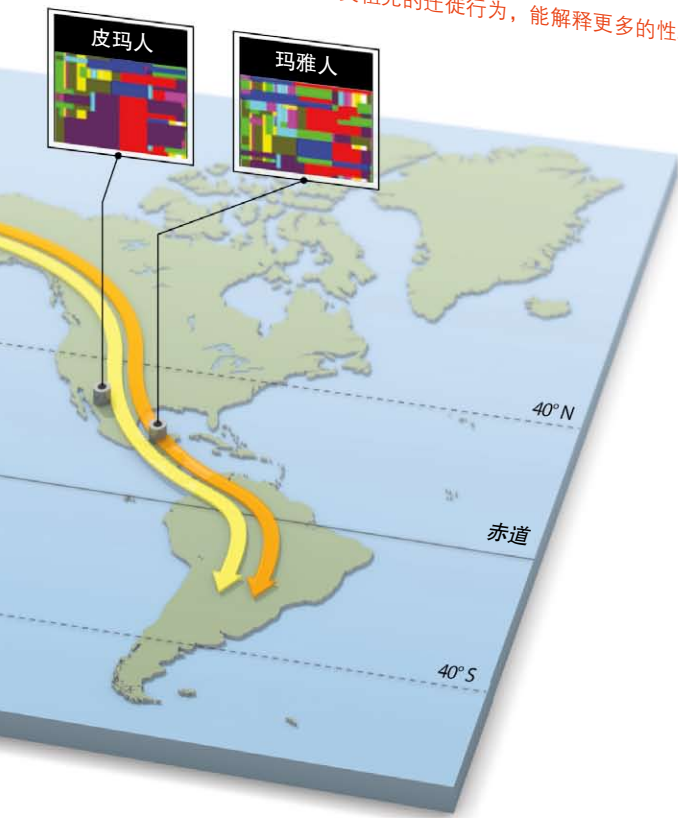


在过去几千年里，缺氧诱导因子 2 α (hypoxia-inducible factor 2-alpha) 基因的一个罕见突变已扩散至大部分藏族人中。正是这一基因突变调节了血液中红细胞的生成量，才使得藏族人能够在海拔 4200 多米的地方生活而又不易患各种高原疾病。

生活在海拔 3 600 多米的玻利维亚高原上的妇女在怀孕期间，子宫动脉的生长速度比生活在低海拔地区的妇女要快，这种性状是过去 1 万年中适应性进化的结果。



……缓慢的自然选择，再加上人类祖先的迁徙行为，能解释更多的性状。▼



发色和眼睛颜色的基因中至少有五六个都有明显的选择印记。这些印记代表的选择压力和适应性好处也很明显。几万年前，当我们的祖先离开炎热的故乡后，他们受到的紫外线照射量便减少了。身体需要足够的紫外线照射，用以合成身体必需的维生素 D。在热带，紫外线照射的强度很高，足以穿透黑色皮肤，达到合成维生素 D 所需的量；但在高纬度地区，紫外线就穿不透黑色皮肤了，为了合成足够维生素 D，这些地区的皮肤必须向更浅的颜色进化，而发生在具有明显选择印记的基因上的变化，则使这种适应性转变成为可能。

在赋予人们传染病抵抗力的一系列基因中，我们也能看到选择印记。美国哈佛大学的帕迪斯·撒贝蒂 (Pardis Sabeti) 发现了一个最近才扩散到大多数尼日利亚约鲁巴人身上的基因，也就是所谓的 LARGE 基因。这很可能是约鲁巴人应对近期才出现在当地的拉沙热 (Lassa fever, 急性病毒性出血热疾病) 的结果。

缓慢的进化

更多证据表明，经典意义上的自然选择的发生其实非常缓慢，而且还需要环境长期保持不变。

上述例子和少数其他案例有力地证明，自然选择能迅速促进有益等位基因的扩散。然而，对于其余几百个候选印记，我们还不知道是什么环境条件促进了这些被选中的等位基因的扩散，也不清楚携带这些等位基因会有什么作用。直到最近，我们和其他科学家才分析认为，这几百个候选印记可能意味着，被研究过的那几个人类群体中，过去 1.5 万年里至少发生了好几百次快速的选择性清除。但在一项更新的研究中，我和同事找到的证据表明，这些印记中的绝大多数其实根本不是在近期人类对当地环境的快速适应中产生的。

我们与美国斯坦福大学的同事合作，对大量 SNP 数据进行了分析，而这些数据来自全球范围内 1 000 个人的 DNA 样本。我们在研究带有选择印记的等位基因的地理分布时发现，大部分明显的选择印记都遵从三种分布模式中的一种。第一种是“非洲外清除模式”，也就是说，这种有益等位基因及其遗传搭车效应中的“跟随者”在非洲人以外的人群中非常常见 (见左图)。这种模式表明，这一适应性等位基因大约是在 6 万年前，人类祖先走出非洲后不久，尚滞留在中东地区时出现并开始扩散的。随着祖先们向北方和东方迁徙，该等位基因也被带到全球各地。另外还有两个区域性地理分布模式：一是“欧亚西部清除模式”，即某个有益等位基因出现在欧洲、中东、中亚和南亚地区的所有人群中，但其他地区的人不携带这种基因；二是“东亚清除模式”，即某个有益等位基因在东亚人、美洲土著人、美拉尼西亚人 (生活在太平洋西南部

本文译者

王传超，复旦大学现代人类学教育部重点实验室博士研究生，师从李辉副教授，主要从事人类起源和演变的基因组研究。

李辉，复旦大学现代人类学教育部重点实验室副教授、博士生导师、课题组负责人，主要研究人群遗传结构及其起因与效应。

最近发生在人类基因组中的适应性改变，可能要比科学家用常规手段检测基因组时发现的多得多。

美拉尼西亚群岛)以及巴布亚人(太平洋西部新几内亚岛及其附近岛屿的土著民族)中最为常见。这两种清除模式很可能是欧亚西部人群与东亚人群分开、走上相互独立进化道路后不久出现的(这两种模式的确切出现时间并不清楚,不过大致时间范围是2万年前~3万年前)。

这些清除模式反映出一些有趣的问题:人类祖先的迁徙对有益等位基因的全球分布产生了强烈影响,而自然选择几乎没有对这些分布作出任何调整,以使它与现代环境压力相匹配。以SLC24A5基因的一种突变为例,它是导致肤色变浅最重要的基因之一。由于这是对光照强度降低的一种适应,因此有人可能会预计,该突变在人群中的出现频率会随着纬度升高而升高,它在北亚与北欧人群中的分布应该是相似的。然而,我们看到的却是“欧亚西部清除模式”:从巴基斯坦到法国,这个突变及其“搭车DNA”在人群中都很常见,但在东亚人群,哪怕是在东北亚人群中,这个突变都几乎不存在。这样的分布模式意味着,这种有益突变基因是在欧亚西部人群与东亚人群的共同祖先分开后,才在欧亚西部人群中产生并被带到该人群所生存的区域。因此,SLC24A5基因最初在人群中广泛出现是自然选择的结果,但今天哪些人群还有这个基因,哪些人没有,在一定程度上则是由早期人类的历史决定的(东亚人的浅肤色由其他基因变异造成的)。

对上述选择印记及其他数据进行的更深入分析,揭露了另一种奇怪的模式。一些等位基因的常见程度在不同人群中差异极大,比方说几乎所有亚洲人都有,却没有一个非洲人拥有的基因。有人可能会预期,自然选择在促进这些新的等位基因快速扩散时,会出现很明显的“搭车效应”。但这些基因中的绝大多数都没有表现出这种效应。相反,这些基因似乎是在人类祖先走出非洲后的6万年内逐步扩散的。

鉴于这些发现,我和同事现在认为,经典的选择性清除——在自然选择作用下,一种新的优势突变在人群中迅速固定下来,实际上很少发生于我们的祖先踏上环球旅行之后。我们推测,自然选择对单个等位基因的作用其实相对微弱,因此仅能缓慢地推进基因的扩散。这样一来,只有当环境压力数万年持续不变的时候,大多数等位基因才可能在选择压力下扩散至整个人群。

一个性状，多个基因

每个性状的变化,其实都涉及成千上万的基因变异。

我们的结论似乎自相矛盾:如果一个有用的等位基因真的需要50 000年而非5 000年才能在一个群体中普遍存在,那么人类为何能迅速适应新环境?尽管我们理解得最充分的适应性变化都源于单基因突变,但绝大部分的适应性变化可能并非以这种方式产生,而是由一些对基因组中上千或上万个相关基因具有温和影响的基因变异造成的——也就是说,这些适应性改变是多基因性的。我们的身高就是一个典型例子。2008年,一系列论文报道了50多个影响人类身高的等位基因,而且还有很多尚未发现。平均而言,每个“身高基因”都只能使身高增加3~5毫米。

自然选择调节人类身高时,它的作用范围很大,会改变成百上千个不同等位基因的出现频率。就像俾格米人,他们生活在非洲、东南亚和南美的热带雨林中,在这些地方,矮小的身材更能适应营养物质匮乏的环境。如果每一个“矮身高基因”的普及程度都只能升高10%,那么大多数俾格米人就会在短时间内获得更多这类基因,整个群体的身高就会变得更矮。就算俾格米人的身高在整体上受到了非常强的选择压力,作用在每个“身高基因”上的选择压力仍然有可能很弱。正因为如此,多基因性适应不会在基因组中留下我们在研究中常看到的那些选择印记。所以,最近发生在人类基因组中的适应性改变,有可能比科学家用常规手段检测基因组时发现的多得多。

继续进化?

只要基因组没有经过大规模的人为改造,人类仍然会是今天的人类。

人类是否仍在进化?现在还很难找到自然选择作用于当今人类的证据。但是不难想象,人类有哪些性状可能受到自然选择的影响。在发展中国家,疟疾、艾滋病等传染病给这些国家的人民施加了强大的选择压力。那些能让当地民众对这些疾病产生一定抵抗的已知基因突变,可能就正在经历强大的选择作用,因为携带这些突变的人存活几率更大,繁殖的后代可能也比没有这类突变的人多。在撒哈拉沙漠以南的非洲地区,能保护



人们不受疟原虫侵袭的基因突变在当地人中已经非常普遍。同样，如果 HIV 长期存在，而让人体产生抵抗力的某种基因突变又能一直阻止这些病毒肆虐，那么在几百年内，该基因突变就可能扩散到撒哈拉沙漠以南非洲地区的所有人群中。但是，考虑到 HIV 的进化速度要比人类更快，我们更有可能通过技术手段（疫苗）而不是自然选择来解决这个问题。

在发达国家，极少有人会在成年前夭折，因此受到最大选择压力的，可能是那些影响人们生育孩子数量的基因。理论上，生育或繁殖行为中受基因突变影响的任何一个方面，都可能是自然选择的作用目标。2009 年，美国耶鲁大学的史蒂芬·C·斯特恩斯（Stephen C. Stearns）及其同事在《美国科学院院刊》上发表文章指出，他们找到了 6 种会让女性在一生中生育更多子女的特性，这些特性全都显示出了中等偏上的遗传性。该研究团队还发现，子女数量较多的女性通常比平均水平稍矮和稍胖一些，绝经年龄也更大。因此，如果环境稳定，这些特性可能会随着时间的推移，在自然选择的作用下在女性中变得越来越普遍：上述文章的作者估计，大概 10 代，也就是 200 年后，妇女绝经的平均年龄将会推迟

一年。[更大胆的猜测是，影响性行为（比如是否采取避孕措施）的基因突变也可能遭遇强烈的自然选择作用，不过基因对如此复杂的行为能够产生多大影响，现在还不清楚。]

不过，与文化、技术——当然，还有地球环境——的变化速度相比，绝大部分人类遗传特征的变化都极其缓慢。而且，较大的适应性转变需要环境保持千万年不变。因此，从今以后的 5 000 年里，人类所处的环境无疑会发生极大的改变，但只要基因组没有经过大规模的人为改造，人类大概仍然是今天的人类，不会有什么变化。**SA**

扩展阅读

◆ **Positive Natural Selection in the Human Lineage.** P. C. Sabeti et al. in *Science*, Vol. 312, pages 1614 - 1620; June 16, 2006.

◆ **The Role of Geography in Human Adaptation.** Graham Coop et al. in *PLoS Genetics*, Vol. 5, No. 6, e1000500; June 5, 2009.

◆ **Sequencing of 50 Human Exomes Reveals Adaptation to High Altitude.** Xin Yi et al. in *Science*, Vol. 329, pages 75 - 78; July 2, 2010.

◆ **Measuring Selection in Contemporary Human Populations.** Stephen C. Stearns et al. in *Nature Reviews Genetics*, Vol. 11, pages 611 - 622; August 10, 2010.

◆ Comment on this article www.ScientificAmerican.com/oct2010