



MISSING LINKS

那些消失的基因， 让人类脱颖而出

更大的大脑、双足直立行走以及与配偶建立亲密关系，
这些人类独有的特征，
可能都源于我们失落了某些关键的DNA片段。

撰文 菲利普·L·雷诺 (Philip L. Reno) 翻译 王晨 审校 李辉



菲利普·L·雷诺是美国费城骨科医学院的生物学副教授。



当 我们去动物园，仔细端详我们现存的近亲——大猿时，有两件事情确实让人感到奇怪：一是它们看起来如此像人类，黑猩猩、倭黑猩猩（旧称倭黑猩猩）、红猩猩和大猩猩，它们那富有表情的脸和灵活的双手都与人类相似，让人感叹大自然造物的神奇。

二是，这些灵长类动物又显然不属于人类。直立行走、更大且更聪明的大脑和一系列其他特质，将我们与它们鲜明地分隔开。那么，在演化过程中究竟发生了什么，让我们成为了独一无二的人类？这些事情为什么会发生？又是怎么发生的？考古学家和演化生物学家苦苦探索了几十年，现在，借助越来越成熟的现代基因技术，这个谜底终于部分浮出了水面。我们发现，使人类区别于这些近亲的一些重要的典型特征，并不像我们所预料的那样，是来自于人类祖先后来获得的基因，而是由于我们失去了某些关键的DNA片段。

为了寻找答案，包括我的实验室在内的一些研究团队，跨越时间的长河追溯这些消失的DNA，比较了人类与其他哺乳动物甚至古人类的基因组，这些古人类包括尼安德特人和人类更鲜为人知的表亲——丹尼索瓦人。从这些研究中我们得知，在距今大约800万年前，人类的世系与黑猩猩分道扬镳后，人类祖先的基因组丢失了一些可在发育期激活关键基因的DNA开关。尼安德特人和我们丢失了相同的DNA，这使我们清楚地意识到，在演化的道路上DNA片段丢失这个现象很早就发生了。

事实上，这些消失的DNA片段可以与典型的人类特征联系

起来：更大的大脑、直立行走和与众不同的交配习性（在实验进程的最后阶段，我研究了数目惊人的灵长类动物的阴茎结构）。

丢失的DNA片段

我第一次对人类演化产生浓厚兴趣，是在美国肯特州立大学攻读博士学位的时候，那时我跟随著名的人类学家C·欧文·洛夫乔伊（C.Owen Lovejoy），研究那些已灭绝的人类近亲物种的骨骼，弄清楚其中的男女性别差异。博士毕业后，我打算继续从事相关工作，从基因和发育的角度来探究，到底是什么推动人类走上了一条不同寻常的演化道路。我非常幸运地得到了斯坦福大学的戴维·金斯利（David Kingsley）教授提供的博士后职位，他正致力于研究我感兴趣的这类问题。

金斯利教授的实验室曾在刺鱼中找到它们演化过程中发生的一些DNA改变，比如淡水刺鱼丢失的一小段DNA，而正是这种变化，使得淡水刺鱼没有了多刺腹鳍。这段丢失的DNA片段包含一个开关，它可以在恰当的时间和部位，激活腹鳍硬棘发育相关的基因。

既然这个过程能在刺鱼中发生，会不会也在人类身上发生

精彩速览

近期的研究识别出了500多个已在人类基因组中消失的DNA片段，但这些片段至今仍在黑猩猩等其他哺乳动物中存在。

有三个消失的DNA片段似乎具有基因开关的作用，其中一个片段的丢失促进了大脑的演化，另一个片段的丢失，让人类的关系更加亲密。

第三个DNA片段的丢失，可能让我们的祖先改善了直立的状态，从而解放双手，方便制作和使用工具。

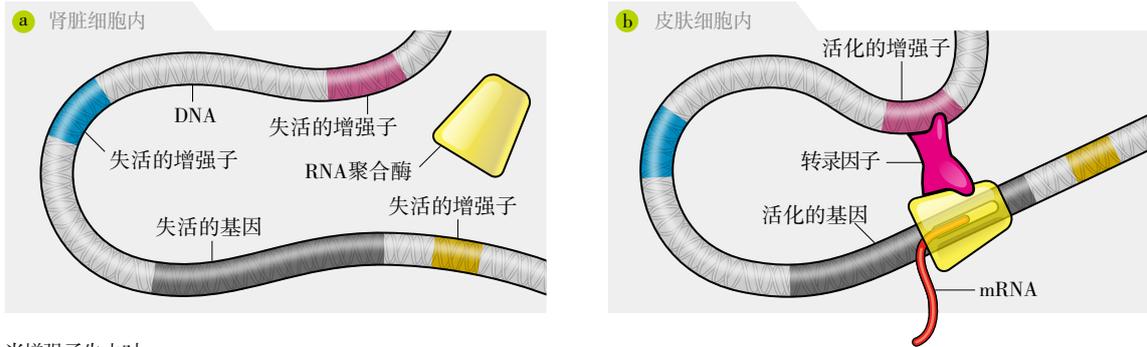
演化

基因启动和关闭

并非所有的人类基因在所有细胞、所有时间都处于激活状态。基因的开启或关闭，对身体不同部分的成长和发育至关重要。控制基因开启的那段DNA序列称为增强子（enhancer），一个基因也可能同时受到多个增强子的影响，以便改变这个基因在机体不同位置的作用。而有些增强子在其他动物中存在，却在人类基因组中丢失，这也许就是我们人类如此独特的原因。

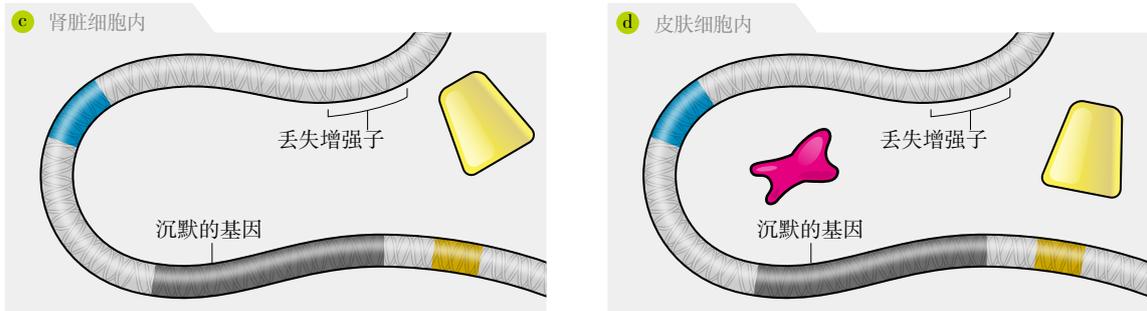
增强子如何影响细胞

一个可以被三个增强子控制的基因，在肾脏细胞（a）和皮肤细胞（b）中会以不同的方式激活。肾脏细胞不产生增强子活化所需的转录因子，也不能利用一种重要的酶——RNA聚合酶（黄色）来读取DNA序列信息。而皮肤细胞则能够产生激活粉色增强子的转录因子（粉色），转录因子激活的基因可以转录出一条mRNA（红色），用于向细胞传递基因的指令。



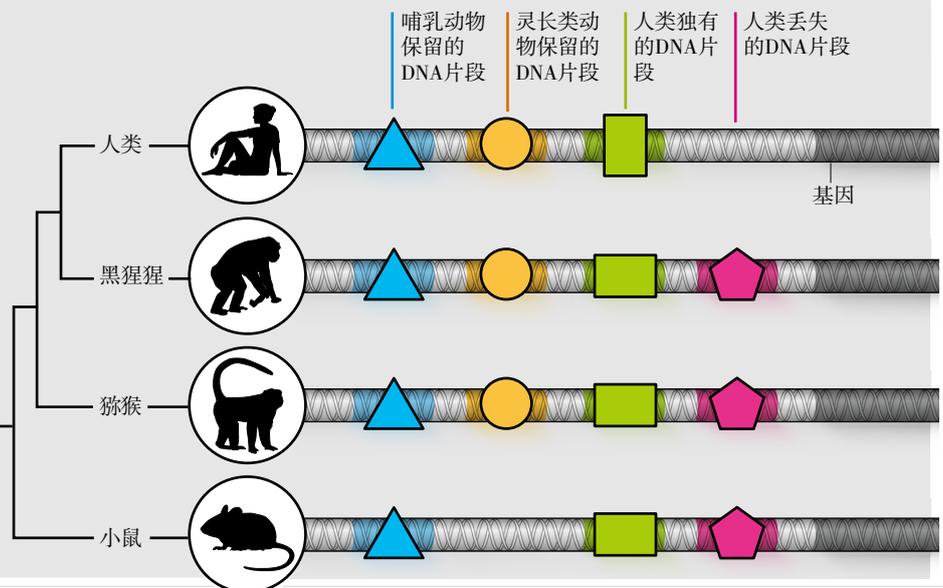
当增强子失去时

如果粉色增强子丢失，在肾脏细胞（c）中的基因仍然不活跃，但是皮肤细胞（d）中原来活跃的基因会沉默，并且不能向细胞传达指令（在其他类型的细胞中，可由其他两种增强子影响的基因能继续处于活跃状态）。



我们丢失的基因开关

不编码蛋白质的DNA也拥有其他功能，比如控制基因的开启或关闭。科学家比较了黑猩猩、人类、猕猴和小鼠中的几个开关序列，他们发现在其他动物的基因组中，这些开关还存在，但在人类演化过程中，这些开关消失了。有些DNA序列（三角形）存在于所有物种中，这表明这些序列对所有哺乳动物来说都是至关重要的；有些DNA序列（圆形）存在于灵长目动物中，而小鼠却没有，这暗示这些序列仅仅是灵长目动物所需的；很少一部分DNA序列（四边形）发生了特殊变化，这可能对人类的演化非常重要。还有一些序列（五边形）在除人类以外的所有物种中都存在，这些丢失的序列造就了人类与众不同的特点。



呢？我们认为这个假设是有道理的，也许正是一些与发育相关的基因在表达时间与表达部位上的细微改变，才让人类基因组演化成现在这个样子，让人体具有了独特的解剖结构。

受到刺鱼的启发，我们满怀期待地猜想，是否在人类身上也可以找到演化过程中消失的重要开关呢。人类和猿类基因组序列已经测定完成，用来分析序列信息的计算机也有了，这让我们的实验有了可行性。于是，金斯利的实验室和斯坦福大学计算机科学家吉尔·贝禾热诺（Gill Bejerano）以及当时还在读研究生的柯瑞·麦克林（Cory McLean）组队，合作设计了这个实验。

寻找消失的开关序列并不容易，因为人类基因组浩如烟海，有32亿个碱基，其中约有一亿个碱基与黑猩猩不同。我们的实验该如何进行呢？为了让大家更清楚地了解我们的方法，我们有必



小鼠实验：为了确定一个基因开关的作用，科学家将一段包含开关序列的DNA注入到小鼠胚胎中。这个开关序列发挥作用时，会使细胞变蓝。实验表明，蓝色出现在了触须的生长点和其他毛囊点(1)，以及会形成乳腺、阴茎或阴蒂的细胞上(2)。其他一些研究显示，这个开关与一个编码雄性激素受体的基因相邻(3)。在成熟雄性小鼠中，这个基因开关在产生阴茎刺的细胞里十分活跃(4)。

要交代一些背景信息。

我们知道，在生物的基因组中，一些承担着重要使命的DNA在演化中会被精确地保存下来。我们也知道两个物种之间的关系越近，它们的基因序列就越相似。例如，黑猩猩和人类的基因组中，编码蛋白质的序列（在基因组中占比不到1%）有99%相同；而不编码蛋白质的序列则有96%是相同的。

基因开关

我们对不编码蛋白质的区域产生了兴趣——这些从前被划分为垃圾DNA的序列，现在却认为是调控基因表达的元件。这些“开关”非常重要。尽管几乎所有的人类细胞都含有2万多个基因，但这些基因并不是在任何时间、任何部位都会表达。举个例

子，构建大脑只需要特定基因参与，而调控骨骼或者头发等发育的可能是其他基因。如果忽略人与黑猩猩不同的地方，两者在身体构造上其实基本相似，所以我们的很多开关类序列与黑猩猩相似，这毫不奇怪。

我们关注的是那些不同之处，尤其是，我们想要找到在演化过程中在其他动物身上保留（这表明那些序列十分重要），但在人类中不再出现的那些序列。为了完成这项工作，我们在计算基因组学方面的合作者首先比较了黑猩猩、猕猴和小鼠的基因组，并在这三个物种中精确找到了几百个几乎没有改变的DNA片段，接下来就是在这些DNA片段中搜寻不在人类基因组中出现的片段，也就是在人类与黑猩猩世系分道扬镳后丢失的DNA片段。结果，我们找到了500多个。

选择哪些DNA片段进行研究呢？由于我们想找到可能改变了哺乳动物发育进程的基因开关，因此在研究过程中，我们将注意力集中在了已知功能基因附近的缺失片段。我的一个同事研究的缺失片段位于一个调控神经细胞形成的基因附近，另一个同事研究的缺失片段则在涉及骨骼形成的基因附近。

因为我的兴趣是男性和女性在演化过程中身体结构的变化，所以我对雄性激素受体基因旁的丢失片段非常感兴趣。睾酮之类的雄性激素的作用，是促进男性性特征的形成，它们在睾丸中产生，会随着血液循环到达全身。当它们遇到有雄性激素受体的细胞时，就会与之结合，然后让这些细胞朝着男性化发育，例如形成阴茎，而不是阴蒂，或者（在生长后期）长胡须、喉结增大以形成低沉的声音。

我们首先需要弄清楚的是，那些消失的DNA片段是否含有基因开关。因此，我们从黑猩猩和小鼠的DNA中截取了这部分片段，并把它们与一个充当指示作用的基因连接起来——如果这个基因开始表达，细胞就会变蓝。做完这个步骤，我们把连接好的DNA注入小鼠的受精卵，然后看受精卵发育而成的胚胎是否有变蓝的部分（这可以告诉我们，那段已在人类中消失，但在小鼠等动物中还存在的DNA片段是否含有基因开关）；如果变蓝了，变蓝的部分又在哪个位置。

大脑、阴茎刺和触须

我得到的结果令人激动，表明我在研究的确是一个已在人类基因组中消失的基因开关，它能启动小鼠雄性激素受体的基因。我发现，在小鼠的胚胎中，生殖结节（genital tubercle，会发育成阴蒂或阴茎）变成了蓝色；发育中的乳腺和小鼠脸部上的斑点也变蓝了。那些斑点最后会长出触须，那是小鼠的一种感受器。我们知道，这几个组织都可以产生雄性激素受体，对睾酮做出应答。经过更细致的观察后，我发现，生殖结节上的蓝色部分所在的位置，随后会成为小鼠阴茎上的蛋白突起（即阴茎刺）。

当然，人类没有触须和阴茎刺这两种东西，但它们存在于小鼠、猴子和黑猩猩等很多哺乳动物中。我们还知道，睾酮的减少会导致雄性啮齿类动物触须缩短，让啮齿类和灵长类动物的阴茎刺缺失。如果前面提到的这段重要的DNA开关消失，那么阴茎刺和触须就会同时消失，这些组织也不再产生雄性激素受体。

与此同时，研究其他缺失片段的同事也都得到了可喜的结果。

研究生亚历克斯·波伦 (Alex Pollen) 发现, 在发育中的动物大脑的一些特定位置, 他所研究的DNA片段能启动一个相邻的、与神经发育过程相关的基因。这个基因会参与一个关键过程: 协助杀死在胚胎发育过程中多余的神经细胞。这一发现让我们产生了一个诱人的想法: 人类的大脑远大于黑猩猩 (人类大脑为1400cm³, 而黑猩猩为400cm³), 可能就是因为失去了这个开关, 从而人类大脑发育的限制消除了, 进而推动了演化。

同样, 当时在我们实验室做博士后研究的瓦汉·B·因杰安 (Vahan B. Indjeian) 发现, 他所研究的DNA开关会激活影响后肢骨骼发育的基因, 特别是脚趾。与猿类和小鼠相比, 人类第二到第五根脚趾缩短, 有助于直立行走。

我们可以很清楚地看到, 影响大脑和骨骼发育的基因开关, 是如何塑造人类演化模式的。这两个基因开关同时缺失, 帮助人类获得了独一无二的特征: 更大的大脑和用双腿直立行走。失去触须就更好理解了, 因为我们不再需要在黑暗中到处摸索、觅食、捕猎, 而是在白天通过双手劳动获取食物。尽管触须确实变得不再重要了, 但我们仍然不清楚, 失去这些触须, 对人类的演化有什么好处。

阴茎刺的消失

阴茎刺为什么会消失? 原因更不是很清楚。但是, 阴茎刺的消失可能具有更大的好处, 也与人类适应环境变迁的过程非常吻合。我们认为, 阴茎刺的消失, 与一系列其他改变一同对人类的演化产生了深远的影响。这些变化改变了人类的交配方式、男性和女性的外貌、和他人的关系以及照顾后代子孙的方式。

阴茎刺与指甲的结构成分一样, 由角蛋白构成, 存在于众多哺乳动物中, 包括灵长类、啮齿类、猫、蝙蝠和负鼠, 从微小的锥形刺到大的倒刺, 再到各种尖刺, 有很多形式。根据物种的不同, 阴茎刺有着不一样的作用: 增强刺激感、诱导排卵、去除其他雄性留下的精液, 或者刺激阴道壁, 限制雌性与其他雄性交配的兴趣。

拥有交配性体刺的灵长类动物交配时间相当短: 在黑猩猩中, 通常不超过10秒。过往的一些实验表明, 如果去除灵长类动物的阴茎刺, 交配时间就可以延长2/3。从这个观察结果中我们推测, 与那些拥有体刺的祖先相比, 阴茎刺的消失是人类交配时间变长的众多原因之一, 因此交配双方的关系可以更加亲密。这不仅是一件愉悦的事情, 而且从演化的角度来看, 这种变化对人类也是有利的。

我们的生殖方式不像任何一种猿类。在猿类群体中, 雄性之间有着非常强烈的竞争关系。黑猩猩和倭猿的雄性会相互竞争, 与尽量多的雌性交配, 它们会产生大量的精液 (黑猩猩的睾丸比人类的大3倍), 有阴茎刺。它们还会像所有猿猴的雄性一样, 用带有致命毒素的犬齿来对付竞争对手。生育之后, 抚养后代的责任完全是雌性的, 因此对于雌性来说, 成功的交配意味着要做出重大的承诺——养育每个幼崽直到它们独立, 并且要完全断奶后, 雌性才能进行下一次生产。

人类则不同。我们形成相当忠诚的配偶关系。男性经常参与抚养后代, 女性也可以提前断奶, 因此提高了生殖率。而且, 男

性之间的竞争关系也不再那么紧张。阴茎刺和其他与暴力竞争有关的特征 (如有毒的犬齿) 的消失, 增进了两性之间的亲密感和同伴之间的合作关系。

洛夫乔伊提出, 双足直立行走可能也是此类特征之一。早期人类男性最开始可能是通过搜捕蠕虫、昆虫和小型脊椎动物, 来获取富含脂肪和蛋白质的食物, 这就需要进行大量搜寻和搬运工作。在长途跋涉的过程中, 男性需要空出双手搬运东西, 靠双腿走路就成为了一种最初的选择优势。

人类演化之路

这里还有更多的不同。共同抚养使得父母可以花更长的时间来养育后代, 因此也延长了断奶后的青少年时期。这使下一代拥有更长的学习时间, 让大脑的功能更强大, 变得更聪明——事实上, 这一点可能为人类大脑的演化创造了条件。

从这个意义上来说, 我在文章里讲到的这三个已消失的基因彼此联系, 互相影响。

加入金斯利实验室时, 我并没有想到, 我的研究工作会这么“风格突变”——自己居然会对着一本上世纪40年代的老旧教材, 思考哺乳动物的生殖结构。接下来, 我的实验室会继续研究生殖结构的遗传和发育变化, 还会关注其他一些重要身体组织的变化, 比如演化过程是如何改造我们的腕骨, 让这个部位非常便于制造工具。

历史已经远去, 无论我们多么渴望找到答案, 很多事情我们可能永远也无法知道。但即使不能确切地说出某一个演化过程发生的原因, 我们也可以凭借现代分子生物学技术, 揭示其改变的过程。生物是如何一步一步演化的, 这本身就是一个令人心驰神往的问题。■

本文审校 李辉是复旦大学生命科学学院教授, 主要研究方向为人类群体的遗传多样化、基因环境和疾病的协同进化 人体形态特征的基因关联等

扩展阅读

Reexamining Human Origins in Light of *Ardipithecus ramidus*. C. Owen Lovejoy in *Science*, Vol. 326, pages 74–74e8; October 2, 2009.

Human-Specific Loss of Regulatory DNA and the Evolution of Human-Specific Traits. Cory Y. McLean et al. in *Nature*, Vol. 471, pages 216–219; March 10, 2011.

A Penile Spine/Vibrissa Enhancer Sequence Is Missing in Modern and Extinct Humans but Is Retained in Multiple Primates with Penile Spines and Sensory Vibrissae. Philip L. Reno et al. in *PLoS ONE*, Vol. 8, No. 12, Article No. e84258; December 19, 2013.

Genetic and Developmental Basis for Parallel Evolution and Its Significance for Hominoid Evolution. Philip L. Reno in *Evolutionary Anthropology: Issues, News, and Reviews*, Vol. 23, No. 5, pages 188–200; September/October 2014.

Evolving New Skeletal Traits by Cis-Regulatory Changes in Bone Morphogenetic Proteins. Vahan B. Indjeian et al. in *Cell*, Vol. 164, Nos. 1–2, pages 45–56; January 14, 2016.

What Makes Us Human? Katherine S. Pollard; May 2009.