

· 科技评述:2022年诺贝尔奖评述 ·

# 对古 DNA 研究获 2022 年 诺贝尔生理学或医学奖的一些认识和思考

徐书华\*

复旦大学 进化生物学中心,上海 200438

**[摘要]** 2022年10月3日诺贝尔生理学或医学奖授予瑞典科学家斯万特·帕博(Svante Pääbo),以表彰他“关于已灭绝人类基因组以及人类进化研究”方面作出的贡献。本年度生理学或医学奖获奖消息,一经公布,立刻受到媒体和公众的广泛关注,并引起了热议,甚至引发了争议。尤其是关于帕博因什么获奖以及为何能获奖有较多讨论,也许关于这个话题多年以后还会拿出来讨论。本文无意对此作评判,甚至避开去剖析各方观点的是非对错;而仅从一个从事人类群体遗传学一线教学和科研的学者立场,尝试去理解帕博的科学研究贡献及其意义,进而做一些关于创新的延伸思考。

**[关键词]** 古 DNA;人类进化;技术发明;科学发现;颠覆性创新;原始创新;历史归因;幸存者偏倚;弯道超车

## 1 关于帕博的科学贡献及其意义的认识

斯万特·帕博(Svante Pääbo;以下简称“帕博”)自己认为他实验室的强项是开发和改进技术。帕博的主要贡献是开发技术解决古 DNA 提取和制备过程中的污染问题,以及克服古 DNA 样本测序中的序列错误问题,进而通过细致、耐心地研究皮肤、牙齿、骨骼和排泄物,经过 30 多年的积累,形成了一套被广为借鉴的规范和标准,见证并引领了古 DNA 研究领域的发展。尽管实际上很多关于灭绝生物如长毛猛犸象、洞穴熊、恐鸟等基因研究帕博都做出了突出贡献,当前众人谈及帕博获提及最多的是他对已灭绝人类如尼安德特人的测序工作。2010年,帕博发表了首个尼安德特人基因组序列<sup>[1]</sup>,从而让我们第一次有确实的、直接的证据表明现代人类祖先曾与“非我族类”的远古人类之间发生过基因交流,我们现代人类基因组中至今保留着 1%~4%的尼安德特人 DNA 序列。实际上,早在 1997 年,帕博就在 *Cell* 杂志上发表了关于尼安德特人线粒体 DNA 的论文。但是由于线粒体 DNA 独立于核基因组以及母系遗传的特点,受采样误差和遗传漂变



徐书华 复旦大学特聘教授,复旦大学进化生物学中心主任,从事人类群体基因组学和分子进化研究。曾担任德国马普学会和中国科学院共同支持的青年科学家小组组长,国家杰出青年科学基金获得者,曾获英国皇家学会牛顿高级访问学者基金,国家万人计划科技领军人才。曾获中国科学院青年科学家奖、国家自然科学基金二等奖等。发表 SCI 收录学术论文 140 多篇。兼任中国遗传学会理事、*Molecular Genetics and Genomics* 共同主编。

的影响较大,因而当年的结果未能支撑发现尼安德特人与智人的基因交流。十三年后帕博借助新一代基因测序技术(Next-generation Sequencing, NGS)的发展并改进古 DNA 制备流程,才得以实现了第一个尼安德特人的全基因组测序。这也是技术的发展推动科学发现的一个典型案例。

帕博关于尼安德特人的基因组研究,其意义不仅仅停留在我们对智人与直立人的关系的认知这个层面,而是牵涉甚广,包括我们对现代人类一些疾病的遗传机制的理解。例如,基于以欧裔人群为主要对象的研究表明新冠肺炎发展为重症的主要遗传风

险因素是在3号染色体上的基因簇。2020年11月, *Nature* 期刊发表了帕博团队的研究成果显示, 这段风险基因遗传自尼安德特人, 这一遗传风险在南亚(50%)和欧洲(16%)人群中最高, 而在东亚和非洲则几乎没有<sup>[2]</sup>。尽管随后有来自印度学者的研究未能在南亚人群中证实这个片段与新冠肺炎重症的关联<sup>[3]</sup>, 但这个发现对人群对病原易感性的遗传基础具有启发意义。此外, 近年来的研究表明青藏高原人群的适应性遗传基础可能部分来源于与尼安德特人近似的古人类基因片段<sup>[4, 5]</sup>。此外, 现代人与远古直立人在语言功能相关的基因 *FOXP2*<sup>[6]</sup> 上具有不同的遗传变异模式和起源<sup>[7]</sup>, 反向研究或将推进语言障碍、认知、精神表型、智力的相关研究等等。

## 2 受帕博的研究经历启发的关于创新的认识

纵观帕博30多年的研究, 似乎并未留给人们一种其发现有“颠覆性创新”的印象。也许这也是一些质疑其获奖的声音的部分根源。尼安德特人的一个头盖骨早在1829年就被发现, 关于尼安德特人与现代人祖先的关系的研究和讨论在欧洲有近200年的历史。从考古学发现的尼安德特人在地理分布上与现代人祖先有高度重叠这一点来看, 可以从基本逻辑上推论两者极有可能接触过、碰撞过、交流过。然而, 就两者是否有遗传上的交流并繁育后代这个问题, 如果没有DNA方面的直接证据, 最终难成定论。在一些人看来, 帕博的贡献无非就是从遗传学角度提供了一些证据, 证实了之前的猜想。

那么, 帕博的创新之处究竟在哪里呢? 正如前述, 帕博的主要贡献是开发技术解决古DNA提取和制备过程中的污染问题, 以及克服古DNA样本测序中的序列错误问题, 进而形成了一套被广为借鉴的规范和标准。他建立的这些技术规范以及由此产生的科学发现使得他成为整个古DNA研究领域的领导者。如果一定要追问究竟是什么创新技术, 究竟具有多大的“颠覆性”, 可能会大大低于很多人的预期, 但这正是本文希望阐述的关键。

我们需要意识到, 人们习惯了从结果去推原因, 形成了历史归因、回溯式分析的思维惯性。科学史上的许多关键节点, 并非当时人们能意识到的, 这在整个人类发展历史上也是如此。因此, 处在现实发展阶段的我们, 很难去评判刚刚出现的新发现、新理论在未来发展中的正确性、重要性、颠覆性。“幸存者偏倚”时常在人们的日常生活中以各种面目但极

具隐蔽性地出现, 在科学研究中更是比比皆是。比如, 科学界发表出来的学术论文, 大多就是“幸存者”, 因为有更多的“阴性”结果最终未得以发表, 这必然带来大量的“偏倚”的认知。“历史知识”通常是“任人打扮的小姑娘”, 因为历史往往是由胜利者(幸存者)书写的, 不可能避免偏见, 区别仅在于无意或是故意以及偏倚的程度。科学史以及教科书也不例外。DNA双螺旋结构的发现当然具有划时代意义, 但是落到沃森和克里克两个人身上, 就不再是从0到1的创新, 而是从0.1到1的创新, 抑或是从0.9到1的创新。笔者丝毫不怀疑这些出现在关键节点上的科学家的伟大之处, 但是需要澄清的是, 科学史、教科书往往因为种种因由把这些重要发现归功于某一两个人, 从而留给后世的印象是“从0到1”的“原始创新”。但这通常并非事实或者史实。

近些年来, 随着我国的经济发展和国力增强、科技水平提升, 对创新的热情越来越高涨, “从0到1”“颠覆性”创新成为各种场合的主题字眼。但是科学研究有其固有的特点, 尤其是基础研究和理论研究的大多数领域, 其原本的属性就是靠经年的点滴积累、众人甚至几代人的一小步一小步的前进才推动其发展。这个过程是曲折的, 也是缓慢的, 这也必然决定了从“从0到1”“颠覆性”的创新是小概率事件, 而非常态。帕博经过了30多年的积累, 而且是在诸多领域科学和技术发展支撑下, 才“积跬步以至千里”。

颠覆性创新, 或者从0到1的原始创新, 被识别出来、得到认可, 都是需要很长时间的。实际上, 能被认为是从0到1的原始创新, 除了极少数, 大多是后世回顾性总结出来的; 并且出于种种原因往往归功于某一两个人。况且, 纵观人类科学发展史, 真正的从0到1的颠覆性创新实际上是极少见的! 即便伟大如牛顿, 他的很多成就也应理解为“集大成者”; 如果说他有不少影响后世的创新, 那也是“站在巨人的肩膀上”, 实现了从0.1、或者0.2、亦或者0.99到1(临门一脚)。即便是很多被后世认为是“前无古人”的科学发现或者技术发明, 大多数也并非“平地惊雷”“横空出世”。

而且, 颠覆性创新往往并非那些最终实现了这个目标的人的出发点和初衷。德国物理学家、量子力学的创始人、1918年度的诺贝尔物理学奖获得者马克斯·普朗克(Max Karl Ernst Ludwig Planck), 回复当年以物理学已经没有什么可以创新之处为由劝说普朗克不要学习物理的人所说: “我并不期望发

现新大陆,只希望理解已经存在的物理学基础,或许能将其加深。”可见,他当年的出发点并不是要去创新,结果却有了能量量子的发现以及普朗克常数被用于重新定义量子基本单位的伟大成就。因此,基础和理论科学研究有其自身的特点和不确定性,大多数时候不具有可预测性,短期内很难做有效的规划,不适合做定期考核。

很多时候,可能也并非没有创新,只不过问题在于人们怎么判断呢?特别是理论创新与技术创新有很大区别。技术发明可能具有一些偶然性、经验性;技术创新可能有立竿见影的效果,由此得到即时的认可。全新的、颠覆性的理论或者认知(从0到1)的接受度往往是极低的。大多数时候,当只有在后世才能看清的颠覆性创新到来之时,现时的人们并不会意识到,也很难接纳他,甚至会扼杀他。正像普朗克年轻时与老一辈科学家争论时所写的那样:“要接受一个新的科学真理,并不用说服它的反对者,而是等到反对者们都相继死去,新一代从一开始便清楚地明白这一真理。”即便如今无人不知、伟大如爱因斯坦,1905年 *Annalen der Physik* 中发表的三篇被后世奉为开创性的论文,当时也几乎不为人所知,而普朗克是少数很快发现爱因斯坦狭义相对论的重要性人物之一;由于普朗克的影响力,相对论很快在德国内得到认可。这只能说是爱因斯坦的幸运!因此,我们可以继续探索创新的机制、创造良好的创新环境,但几乎不太可能在短期内、大规模地产生可见和可评判的颠覆性创新。也许大多数科研工作者,也包括我们的政策制定者、管理部门都可以参照帕博的成就历程,做好长期积跬步的准备。

如果我们回顾历史,大多数伟大的事业都有一个微不足道的开端。只是人们在撰写历史的时候,往往以结局为出发点采用回溯式分析,进行历史归因,往往就留给我们一个印象:伟大的事物从一开始就是伟大的、成功的人从最初就是成功的、创新是从最终那个被后人冠以英雄之人开始的、集大成者是横空出世的。很多事业、尤其是科学研究,都是根本都看不出什么创新的一小步一小步艰难前行、几乎不为人感知的一点一滴长期积累,逐渐从量变到质变的过程。生命从最初起源直至演化为我们智慧的人类也是如此。

学术界的同仁们很多可能都有这样的经历,即我们在发表论文中很多期刊杂志都要求作者避免声明自己的研究是“first study”,亦即中文语境中的“首次”“史无前例”等这样的字眼。实际上就是因

为,对一个科学发现或者技术发明,是否为“开创性的”,是否为“颠覆性的”,都需要时间来验证,往往是后世来总结评判——正如以上论述,从0到1的创新往往归功于一个时间段里多人的贡献,只不过最终有人临门一脚而被冠以开创者。颠覆性创新并非“空穴来风”“无中生有”。也正因为如此,极难也极少同时代的人认可同行的发现或发明为“从0到1”。

如果事情的发展刚好相反——短期内猛增大量从0到1的原始创新,这一定是不正常的,甚至是危险的迹象!相应地,把鼓励从0到1的创新作为主流发展趋势也非明智的政策导向!正如前些年风靡一时的“弯道超车”,现在看来是欲速则不达!技术创新可能有直道,所以有机会“弯道超车”,而基础研究和理论创新都是弯道,弯道超车就无从说起。

我们的很多领域和行业,动辄“颠覆性创新”、总在“跨越式”发展,这种风气是伤害性的。在政策引导上,可能恰恰需要鼓励“不积跬步无以至千里”的踏踏实实的研究,大力提倡从0.9到1(集大成而临门一脚)的创新;不吝支持从0.1到0.9(积跬步未至千里)的工作积累;也要接纳并支持从0.01到0.1(出师未捷身先死)的探险尝试。

## 参 考 文 献

- [1] Green RE, Krause J, Briggs AW, et al. A draft sequence of the Neandertal genome. *Science*, 2010, 328(5979): 710—722.
- [2] Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature*, 2020, 587(7835): 610—612.
- [3] Singh PP, Srivastava A, Sultana GNN, et al. The major genetic risk factor for severe COVID-19 does not show any association among South Asian populations. *Scientific Reports*, 2021, 11: 12346.
- [4] Lu DS, et al. Ancestral origins and genetic history of Tibetan highlanders. *The American Journal of Human Genetics*, 2016, 99(3): 580—594.
- [5] Huerta-Sánchez E, Jin X, Asan, et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature*, 2014, 512(7513): 194—197.
- [6] Enard W, Przeworski M, Fisher SE, et al. Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature*, 2002, 418(6900): 869—872.
- [7] Yuan K, Ni XM, Liu C, et al. Refining models of archaic admixture in Eurasia with ArchaicSeeker 2.0. *Nature Communications*, 2021, 12: 6232.

## Some Thoughts and Perspectives on the 2022 Nobel Prize in Physiology or Medicine

Shuhua Xu\*

*Center for Evolutionary Biology, Fudan University, Shanghai 200438*

**Abstract** On October 3, 2022, the Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to Swedish scientist Svante Pääbo for his contributions “to the study of the extinct human genome and human evolution”. The announcement of this year’s Physiology or Medicine Award immediately attracted widespread attention from the media and the public, and aroused heated discussions and even intensive debates. In particular, there have been many discussions about what and why Pääbo won the award, and perhaps this topic will be discussed again many years later. I do not intend to judge those discussions, and even avoid analyzing the rights and wrongs of various viewpoints. As a human population geneticist and a university teacher, I would rather attempt to understand Pääbo’s contributions and their significance in science. Further, I am pleased to take this opportunity to share my thoughts and perspectives on innovation in scientific research.

**Keywords** ancient DNA; human evolution; technology innovation; scientific discovery; disruptive innovation; original innovation; historical attribution; survivorship bias; curve overtaking

(责任编辑 吴征天 张强)

---

\* Corresponding Author, Email: xushua@fudan.edu.cn