



编者按 人类是如何起源的？社会行为是如何形成的？聪明的大脑是如何演化而来的……在解答关于人类的重要谜题时，科学家把目光投向人类的“近亲”——非人灵长类动物。6月2日，11篇关于非人灵长类动物起源和演化的论文齐发，让人类离破解谜题更近一步。

11篇论文破译灵长类动物“生命天书”

他山之“猴”，助解人类演化谜题

◎本报记者 赵汉斌

非人灵长类动物是人类的近亲，也是研究人类复杂性状起源与进化的关键类群。

随着分子生物学的发展，近年来人们已经有能力通过基因研究来回答灵长类动物和人类独特的身体结构特征演变的相关问题，但研究进展缓慢。

“为了填补灵长类遗传资源和进化生物学机制方面的不足，我们在2018年携手国内外多家科研单位，发起灵长类基因组计划(PGP)。”该计划发起人、中国科学院昆明动物研究所研究员吴东东告诉科技日报记者。

几年来，围绕灵长类大尺度比较基因组学和复杂性状演化、基因组多样性、社会系统复杂性、物种形成、疾病变异位点演化等重大科学问题，联合研究团队开展了系列原创性研究，并取得了重大成果。11篇重磅论文于6月2日发表在《科学》《科学·进展》《自然·生态与演化》等国际期刊上。

挑战中，灵长类基因组计划联盟应时而生

作为灵长类中的一员，人类一直关注着非人灵长类动物的起源和演化。灵长目是哺乳动物中种类最丰富的类群之一，包括16科82属520余种，仅次于翼手目和啮齿目，且目前依然有新物种不断被发现。

几乎所有灵长类动物都是重点保护动物，像长臂猿、滇金丝猴等都是生物多样性保护的旗舰物种，但目前，全球灵长类物种丰富度和群体数量正遭受前所未有的严峻挑战。

“作为实验动物，非人灵长类是连接基础研究和临床的非常关键的桥梁。”吴东东说，解析和重构灵长类祖先到现代人类进化过程中的基因组变异图谱，是理解人类进化生物学不可或缺的一部分，也是该领域研究的热点问题。

“非人类灵长类动物在生物学、演化学、药理学等领域中扮演着重要的角色，但520多个物种中，仅有不到10%的参考基因组得到测序和解读。”浙江大学生命演化研究中心教授张国立说，测序进展缓慢大大限制了人们对非人灵长类动物的基因组演化、适应性演化以及分子生物学方面的深入探究，这需要协作与创新。

基于此，2018年，吴东东等人发起的灵长类基因组

划吸引了众多国内外同行响应和参与，除了吴东东团队和张国立团队，西北大学生命科学学院齐晓光教授团队、云南大学生命科学学院于黎研究员团队等国内团队，以及来自西班牙、美国、丹麦、德国的团队纷纷加入，结成联盟。

“联盟最大的亮点是我们产生基础数据并拥有所有权，但数据又是公开的，全球科学界可共享。联盟成员有各自感兴趣的问题，独立开展工作，同时又有协作。”吴东东说，他们的终极目标是把520多种灵长类动物的基因组数据都采集到，虽然这不是件容易的事。

联盟成立以来，克服了数据庞大、算力不足、疫情中样本采集难等重重难题，调用全国范围内的5个超算中心，新产生了来自11个科26个属27个灵长类物种的高质量参考基因组，同时整合另外23个物种已公布的参考基因组，开展了迄今为止规模最大、物种最全的灵长类比较基因组学研究。

砥砺中，揭示灵长类起源与演化史

人类属于简鼻亚目中的狭鼻类，与黑猩猩、红毛猩猩、大猩猩等大猿的亲缘关系较近。如此丰富多样的灵长类动物是从何时起源的？它们的演化又受到过哪些影响？猴是怎么变为猿，猿又是如何变为人的？

基于50个灵长类动物物种的高质量基因组数据，吴东东、张国立、齐晓光、于黎等人开始了破译灵长类动物起源与演化谜题的新征程。

“通过构建现生灵长类全基因组水平系统发育树和分子钟，我们发现灵长类最近共同祖先出现在距今约6495万年至6829万年前。”吴东东说，这一区间与我们熟知的白垩纪—第三纪恐龙等生物大灭绝事件重叠，提示灵长类早期可能受这一事件的影响。

“过去所理解的物种起源过程，是一种‘二叉树’式的，就是由一个物种分化成两个物种的模式，新研究也校正了这一观点。”张国立告诉记者，此番研究还有一项重要成果，就是首次发现在猕猴类群中存在跨物种的亲密交流，甚至杂交产生一个新的物种。于黎教授团队此次就揭示了黔金丝猴的杂交起源问题。

灵长类的染色体演化经历了哪些历程？猴子有尾巴而猿类怎么没有？灵长类各种性状演化如何“投射”到基因组变化上……这些无一不是令人着迷的问题，研究团队在这些问题上都取得了突破。

不仅如此，研究团队还发现和解析了灵长类艾滋病

疾病模型的机制，打破了制约艾滋病研究的关键瓶颈。

联盟组团，形成了集约优势，产生了重大突破。

6月2日，与《基因组学分析提供了对灵长类演化的洞见》论文一道，共有8篇联盟成员的论文以专刊形式发表在《科学》期刊上；此外，同日还有2篇论文发表在《科学·进展》，1篇发表在《自然·生态与演化》上。

创新中，厚植人类未来发展之基

由于这次的最新研究采用了更多染色体级别的原猴物种进行研究，基因测序的组装质量非常高，弥补了过去数据不足导致结果偏差的缺憾。

通过对不同灵长类演化支系的系统生物学比较，研究团队还发现了数以千计的支系特异性基因组变异，这些变异与灵长类不同支系的特殊功能和表型演化有关，例如灵长类动物大脑、体型、骨骼、感官、食性等复杂性状的演化。

“以大脑为例，传统认知认为，在成为智人之后，人的脑容量才慢慢变大，其实不然。”张国立告诉记者，他们找到了众多相关基因证据，证明在漫长的演化过程中，灵长类动物大脑体积的变化非常显著。而脑容量增大与这些动物的智力水平相关，同时也反映了它们在演化中适应环境的能力。

研究团队重构了从灵长类共同祖先到现代人类基因组的染色体结构，发现灵长类祖先和现代人类具有保守的核型特征。但他们在类人猿下目祖先8号染色体发现了一个新的染色体融合事件，这可能对高等灵长类的创新演化具有重要意义。

“我们研究非人灵长类动物，一方面当然是为了保护它；另一方面，也可以用来探究人类的一些特征。”吴东东告诉记者，比如人类自闭症、精神分裂症等一些大脑疾病的发生，其实跟人类大脑的进化息息相关。因此，解析重构灵长类早期到现代人的整个历程，可更全面地洞悉人类自身。

“基于高质量、大尺度的非人灵长类基因组分析，我们几乎可以推测人身上每一个基础碱基的演化信息。”张国立说，面对人类的健康、疾病甚至罕见病，灵长类基因组提供了非常多资源，来告诉我们哪个节点出现了变化，为人类特殊性状的起源、发育以及疾病医学研究提供了重要遗传学材料和候选分子靶标。

此外，这些重大科学突破，对灵长类动物多样性保护政策制定、遗传资源的开发和利用具有重要指导和现实意义。

基因组测序解锁对灵长类动物新认知

◎本报记者 张佳欣

人类是灵长类动物。假如人类没有情感、不懂写诗、没有智慧、不会开车，我们很可能与我们的近亲，即黑猩猩、大猩猩和猩猩等，一起被归类为另一种类人猿。因此，了解现代灵长类动物的基因组、进化史、社会性，甚至是生态学，将极大地促进我们对自身的理解。

6月2日，国际期刊《科学》以封面研究专刊的形式介绍了灵长类动物基因组的重大系列进展。与我国研究团队组成联盟的还有来自美国贝勒医学院人类基因组测序中心、西班牙庞培布拉大学联合演化生物学研究所和因美纳(Illumina)人工智能实验室的研究人员。这些国外团队的研究提供了对灵长类动物演化、生物多样性保护和人类疾病的新见解。

狒狒的种间基因流动可揭示人类演化

杂交越来越被认为是在植物和动物中产生物种和表型多样性的重要进化力量。这在允许全基因组复制和倍增的品系中尤其常见。然而，在哺乳动物中，杂交物种形成的例子非常稀少。

国外团队的多项研究各有侧重，其中

一项聚焦狒狒遗传中不同谱系的杂交。研究人员利用代表多个种群的225只狒狒的全基因组序列数据，确定了种群之间基因流动的几个新的地理位置。

这项研究的主要作者之一、德国灵长类中心的博士生张立业(音译)介绍，他所在的团队发现，坦桑尼亚西部的黄狒狒(P. cynocephalus)是第一种被证明接受了来自三个不同谱系的基因输入的非人灵长类动物。狒狒种群的进化动态表明，其它早期人科动物可能也有类似的复杂进化过程。

贝勒人类基因组测序中心的首席研究员兼副教授杰弗里·罗杰斯表示，这些结果表明，狒狒谱系的种群遗传结构和狒狒品系之间的基因渐渗历史比以前认为的更加复杂。这表明，在理解人类、尼安德特人和丹尼索瓦人进化方面，猩猩是一个很好的模型。

遗传多样性与物种灭绝风险不完全关联

高度的遗传多样性使物种能够更好地适应不断变化的环境条件。在小种群中，尤其存在近亲交配的风险，它们的遗传多样性因此减少。目前，已经有63%的灵长类物种面临灭绝的威胁。从遗传角度来看，对遗传多样性的分析能够告诉人们，哪些物种迫切需要保护。

为了调查物种灭绝风险和遗传多样性丧失是否存在相关性，西班牙庞培布拉大学联合演化生物学研究所，对来自233种灵长类动物的809个个体基因组的重测序数据进行分析，这些数据涵盖了灵长类动物全部16个科、86%的属。

动物物种和地理区域的物种内遗传多样性与气候和社会性有关，但与灭绝风险无关。这表明，灵长类的遗传多样性与物种灭绝风险不完全匹配，遗传多样性并不能完全表征物种的濒危程度。

此外，研究还表明，不同物种的突变率不同，这可能受到有效种群规模的影响。这项研究将为未来灵长类动物基因组的研究开辟更广泛的研究途径。

利用灵长类动物突变预测人类疾病风险

到目前为止，糖尿病和心脏病等许多常见疾病的遗传原因尚不清楚，这要么是因为遗传数据不足，要么是因为研究涉及大量的遗传和其他因素。

在另一项研究中，西班牙庞培布拉大学联合演化生物学研究所、因美纳人工智能实验室组织多个课题组，鉴定出人类直系同源蛋白上430万个可能导致蛋白结构变化的基因变异位点。

在灵长类动物中发现的430万个错义

突变中，研究人员发现，其中6%在人类疾病中可能是良性的，它们在灵长类动物种群中很常见，因此被认为对人类疾病的潜在影响很小。同时，在其他94%的变异中，研究人员使用了PrimateAI-3D深度学习算法，这是一种由因美纳团队开发的人工智能神经网络，用以判断人类可能出现的基因突变并预测其是否可能为良性突变。

因美纳首席研究员凯尔·法赫表示，他们发现，如果在一个病人身上发现了一个突变，并且在几种灵长类动物身上也发现了这种突变，那么，它可能不是导致疾病的原因；而如果在灵长类动物的基因组中发现罕见突变，那么它就非常有可能导致人类疾病。换句话说，常见变异可平均识别出更多可能患病的个体，而罕见变异则更容易识别出风险最高的异常个体。此外，其中一些罕见的突变本身就可能引起多基因病。

这一系列研究可帮助科学家进一步识别与灵长类动物不同的突变，这些突变可能是人类进化和使我们成为人类的独有特征。

人类基因组测序中心的创始主任、美国贝勒大学分子和人类遗传学讲座教授理查德·吉布斯表示，这些研究将比较基因组学带到了新的高度，它对人类生物学的理解和实际临床诊断问题的影响不言而喻。

新知

寒冷气候促进灵长类动物社会化

◎本报记者 赵汉斌

灵长类经历了6500多万年的进化历史。此前的研究发现，灵长类动物遗传自一个共同祖先，并随着物种分化而逐步演进，但人们对灵长类社会系统多样性的遗传机制仍知之甚少。

6月2日，《科学》期刊发表的灵长类研究专集中，一项重要成果揭示了灵长类动物的社会化进程。

“我们以亚洲叶猴为研究模型，发现在6500多万年间，灵长类独居的夜行性祖先变为在寒冷环境中抚育幼崽的‘一家子’，个体间的交流与联系加强了，还演化出重层的、多样化的社会系统。”论文通讯作者之一、西北大学教授齐晓光说。

此前，学界在研究传统的社会生态模型时遇到了瓶颈，比如科学家很难解释为什么生活在同一环境中的物种，却表现出不同的社会系统结构。为探索这一悬而未决的热点问题，西北大学齐晓光、李保国教授团队和昆明动物所吴东东团队采用多学科交叉手段，结合生态学、古气候学、古地理学、化石记录、灵长类社会学多重表型以及基因组学方法和数据，揭示了亚洲叶猴多样化社会演化的行为学、生态学和遗传学机制。

为了解析亚洲叶猴社会系统的精细演化过程，研究团队新测序获得了7个亚洲叶猴物种的高质量参考基因组，结合先前已发表的基因组数据，重建了全基因组水平亚洲叶猴系统发育关系。分析显示，亚洲叶猴的社会系统演化存在强烈的系统发育信号，其中奇鼻猴类群呈现两步式的逐步聚合模式：从祖先一雄多雌式的单家庭群，逐步演化成具有分离—聚合特征的类重层社会，再演化出长期集群生活的重层社会。

基于现生亚洲叶猴物种的生态—行为学数据集，研究团队开展的分析显示，物种的社群规模与气候寒冷程度显著相关，即寒冷地区的物种通常形成大规模社群。与现生物种的演化模式一致，研究人员结合构建的亚洲古地质、古环境数据集的演化历史分析，进一步发现两次社会聚合事件都发生在历史的寒冷时期，这表明寒冷效应可能促进了社会聚合，是重层社会演化的一个关键生态因子。

为进一步挖掘这种聚合背后的遗传学机制，基于比较基因组学，研究团队发现在具有重层社会的奇鼻猴中，与寒冷相关的能量代谢和神经、激素调节相关的基因受到正选择。相关适应性改变，有助于在寒冷的环境中增强母猴的抚育行为，如延长照顾幼崽和哺乳期时间，从而增加繁殖成活率。

“这些改变可能通过间接增加个体的友好行为，加强个体间的交流与联系等方式，最终促进亚洲叶猴从彼此独立的一雄多雌群向大型重层社会演化。”齐晓光说。

有评论认为，这是迄今为止关于动物社会演化最全面的研究，为社会演化领域开辟了一条新的道路。

花红洞中，“悟空”助力遗传学研究

◎本报记者 赵汉斌

在春城昆明，花红洞是不少老昆明人的骄傲。这里虽不是花果山那般的水帘洞，名气却更胜一筹。

早年间进驻这里的科研机构做出了大名堂。这里诞生了我国第一剂俗称“糖丸”的脊髓灰质炎减毒活疫苗。而中国科学院昆明动物研究所饲养的这批实验动物，可对灵长类动物表型与遗传进行全尺度研究，在“猴界”无出其右。

始建于1959年的中国科学院昆明动物研究所，是我国第一个灵长类动物人工驯养繁殖中心，最早开展灵长类动物的驯养繁殖和研究，为我国多领域生物学研究作出过重要贡献。“到目前，我们已获得实验动物相关国际、国家级、省市级的认证认可资质14项，是国内实验动物与动物实验机构中获得认可资质最多的单位之一，实验动物管理达到了国际标准及规范。”中国科学院昆明动物研究所实验动物中心主任吕龙宝说。

这里保有猕猴、食蟹猴、滇金丝猴、平顶猴、熊猴、红面猴、狨猴、蜂猴8个物种的灵长类实验动物3000余只，还有3000余只树鼩。2.4万平方米的研究设施背后，是模式动物表型与遗传研究国家重大科技基础设施(以下简称灵长类设施)。

“灵长类设施构建了从分子到细胞、从组织到机体、从胚胎发育到成体行为等全方位研究的综合体系，拥有表型与遗传信息的精确化、自动化测定和综合分析能力，可实现灵长类动物表型与遗传高通量、连续性、精准性研究。”吕龙宝介绍。

灵长类设施主要建有模式动物生产与培育、表型分析、遗传分析、信息处理与智能自动化管控4个系统，可实现对灵长类动物个体与群体大样本的快速、精确表型和遗传测定，支撑灵长类动物的基础数据库建设和灵长类动物模型的规模化创建、机理解析、药理药效与毒理综合评价，最终实现系统、精确地描述灵长类实验动物的表型和遗传相关信息。

灵长类基因组计划的牵头科学家、中国科学院昆明动物研究所研究员吴东东介绍，这是揭示灵长类生命奥秘的国际先进大型综合研究设施。几年来，正是依托这一重要设施，吴东东团队和灵长类基因组计划联盟成员才得以在灵长类进化遗传领域取得重大突破。

近年来，该设施在帕金森猴模型创建以及世界首台灵长类动物脑成像MPI-CCT融合系统的研制等关键技术领域取得了重要突破；同时在灵长类动物模型构建与疾病机理解析、灵长类动物遗传图谱与脑进化、灵长类干细胞等基础研究和关键技术方面取得系列成果和专利。

