

现代人类的起源和迁移:来自母性遗传的证据

钱亚屏, 初正韬, 褚嘉祐

(中国协和医科大学 中国医学科学院医学生物学研究所, 昆明 650118)

摘要: mtDNA 具有极少发生重组、进化速度快等特点, 能忠实反映群体的母性遗传, 作为人类进化研究的一类重要工具, 近年来取得了突出的成就, 为现代人类的起源、迁移和进化提供了大量的证据。本文拟对这一领域的研究进展作一综述。

关键词: mtDNA 现代人类 起源 进化

中图分类号 Q349+.5

文献标识码 A

文章编号 0253-9772(2000)04-0255-04

Origin and Migration of Modern Humans: Evidence of Maternal Heredity

QIAN Ya-ping, CHU Zheng-tao, CHU Jia-you

(Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Medical College, Kunming 650118, China)

Abstract: With special features, no recombination, fast speed of evolution etc., mtDNA has been used to study origin, evolution and migration of *Homo sapiens* as a available genetic marker. The results of these researches provide remarkable evidence to human origin and evolution. This paper reviews the progress in these years.

Key words: mtDNA; *Homo sapiens*; origin; evolution

人们自始至终都在关心今天不同肤色、不同形貌、生活在地球各个角落的不同人种和民族是怎样起源的, 也就是说, 现代人类是怎样起源的, 起源于何时, 何地? 这个过程又是如何发生的? 这些都是当前人类进化研究中争论的核心。人类进化的故事起始于 200~300 万年以前, 出现了直立行走的人属(*Homo*), 随后出现了更为进化的直立人种(*Homo erectus*), 然后为智人(*Homo sapiens*), 最终进化成具有语言、意识、艺术想象力的现代人类。

1 现代人类进化的两种假说

长期以来, 有两类证据被用来阐明人类进化历史的故事, 一类是解剖学上的变化, 另一类是人类的脑和手产生的技术及工具等的变化, 这两类证据实际上都是基于对考古中所发现的骨骼和先人所使用的器具的分析。数十年来人类学家利用这些证据取得了非凡的成就。近二十年来, 分子遗传学的发展又为此贡献了丰富的内容。原则上说, 人类的基因组中蕴藏着进化历史中的所有重要事件, 人类分子遗传学家

所想做的便是如何利用生物学的手段发现这些重大的事件, 重现人类进化和迁徙的历史, 阐明各群体之间的遗传关系。

关于人类起源, 目前存在两种不同的假说(图 1): 一种是多地区进化假说(multiregional origin model), 一种是“非洲起源假说”(out of Africa hypothesis)。前者认为 200 万年前直立人群体从非洲向外扩张, 有小群体的迁徙, 但没有群体的替代。地区性群体间的基因交流维持着遗传的持续性, 从而在有直立人群体的地方和谐地发生了朝向现代智人的进化趋势。而后者则描绘了另一种景象, 大约 20 万年前一支起源于撒哈拉以南非洲的第一批现代人迁徙到全球各个角落, 取代了当地已存在的直立人和远古智人, 并进化为现代人类。对于大多数群体遗传学家来说, 似乎更认同后一假说, 认为它在生物学上更为合理。多地区进化假说要求有大群体之间广泛的基因交流, 即在他们转化为现代人时, 要求群体间遗传上有联结, 要求基因交流必需维持在大的地理范围内, 且必须维持很长的时间, 这似乎很难实现。

随着分子生物学技术和计算机技术的发展, 利用分子遗

收稿日期 2000-04-21, 修回日期 2000-06-20

基金项目 国家自然科学基金重大项目(39993420), 美国中华医学基金(CMR 98-675)和云南省青年基金(1999C0025Q)资助项目

作者简介 钱亚屏, 1969 年 7 月生, 男, 汉族, 博士, 专业方向 医学遗传学。E-mail: ypqian@public.km.yn.cn 联系作者 褚嘉祐, 1949 年 3 月生, 男, 汉族, 博士, 博导, 专业方向 医学遗传学。E-mail: chujy@public.km.yn.cn, Tel: 0871-8181483。

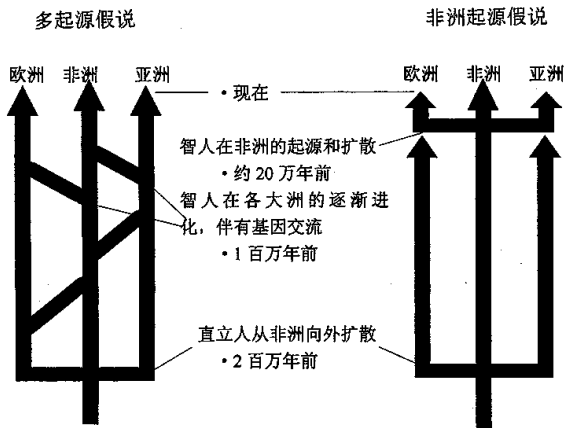


图 1 现代人类起源的两种假说

左图为多起源假说, 右图为非洲起源假说。

Fig. 1 Two different model of modern human origin

The multiregional origin model was displayed left, the other displayed Out of Africa hypothesis.

传学的手段进行进化和群体遗传的研究是揭示人类进化的规律和历史的有力工具, 使我们利用生物学的方法探索人类起源和进化成为可能。目前, 有几类遗传多态性标记, 如线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA), Y 染色体 DNA (Y-DNA) 以及常染色体的若干多态性位点等, 在研究中被广泛应用并取得了令人瞩目的成果。

2 mtDNA

自从 Ephrussi 在 1949 年首先发现线粒体中含有 DNA 以来, 人们才发现线粒体还是一个重要的遗传信息载体。人类线粒体 DNA 是一个闭合环状的双链 DNA, 由 16 569 个碱基对构成。线粒体具有自我复制、转录和编码功能, 是一个半自主性细胞器。mtDNA 全序列已由 Anderson 等测定, 称为“剑桥序列”^[1]。线粒体 DNA 的两条链因所含碱基成分不同, 分为轻链和重链。线粒体 DNA 大部分序列都编码基因, 且两条链均有编码功能。线粒体 DNA 共编码两类 rRNA, 22 种 tRNA 和包含 13 条多肽链的 mRNA (细胞色素 b, 细胞色素 c, 氧化酶的 I、II 和 III 亚单位, ATP 酶的亚单位 6 和 8 两种成分以及呼吸链 NADH 脱氢酶的 7 个亚单位: ND1、ND2、ND3、ND4、ND4L、ND5、ND6)^[2]。由此可见, 线粒体 DNA 虽然小且结构简单, 但其正常表达是维持细胞乃至整个机体正常功能的重要保障。

同时, 线粒体 DNA 由于其独有的一些特征, 近年来被广泛应用于人类群体遗传学和进化遗传学研究。首先, 线粒体 DNA 呈严格的母系遗传, 通过对线粒体 DNA 差异的分析可以重现人群的母系进化史。其次, 线粒体 DNA 的突变率较高, 比核 DNA (nDNA) 高 5~10 倍, 所以比较其 DNA 序列可以获得在相对较短的进化时期内累积的核苷酸变化的信息。而且线粒体 DNA 的变化主要来源于突变而非重组。另外, 还有群

体内变异大、分子结构简单、序列已完全清楚等特点^[1,2]。人体的每个体细胞中含有数千个线粒体, 因而突变型和野生型的 mtDNA 可共存于同一细胞中, 也就是说 mtDNA 存在异质性。经过细胞分裂和线粒体的增殖发生“复制分离”, 在此过程中, 细胞积累了不同比例的突变体和正常线粒体 DNA, 那些发生了致命突变的个体则往往由于自然选择被淘汰掉了。这些积累下来的突变经由母亲传给后代, 再由后代中的女儿传播下去。种系中线粒体 DNA 的突变可分为中性和缺失性, 中性或者说温和的突变可以忠实地通过母系的遗传而记录下过去曾发生过的突变事件, 因为 mtDNA 极少重组, 这样我们可以通过对比 mtDNA 序列上的差异而推算从同一个祖先发生分化的时间, 寻找人类的起源和群体分化的结点。

3 非洲起源说—Mitochondrial Eve

国内学者根据在东亚人种中发现的一些古老的 mtDNA 限制性类型, 提出了人类可能起源于东亚的观点^[3,4], 然而这一推论受到了其他研究的挑战。限制性内切核酸酶片段长度多态性 (RFLP) 的研究结果支持非洲起源论对非洲人、亚洲人和欧洲人进行的分析, 发现在 mtDNA 5' 末端识别序列中的 3592 位点中, 非洲人的三个群体均存在 HpaI 限制酶的切点 (俾格米人 96%, 布什曼人 93%, 班图斯人 71%) 而亚洲人和欧洲人则没有, 这一切是由于在 3594 位发生了 C→T 的替代造成。另外, 13% 的亚洲人还缺乏一个现代普遍存在于各人群 mtDNA 中的 12406 位的 HpaI 切点 (由于 12406 的 G→A 的替换造成的), 所以 Denaro 断言, 人类的起源在非洲^[5]。Johnson 等用 HpaI、BamHI、HaeII、MspI 和 AvaII 等限制性核酸内切酶进行 RFLP 和 Southern 杂交分析, 对几个群体的研究显示, 所有 mtDNA 均来源于同一个系统发育树, 并且最深的根来源于非洲^[6]。Cann 及其同事共调查了 147 个个体, 其中包括 34 个亚洲人、21 个非洲土著人、26 个新几内亚土著人、46 个高加索人和 20 个非洲人 (18 个为美国黑人), 结果同样表明, 所有人种均同属一个系统发育树, 非洲人具有最大的多样性, 因而是最古老的人种, 并且按照 2%~4% / Ma (million years) 的序列进化速度可以推算出人类的进化树具有约 20 万年的历史^[7]。1991 年 Merriwether 等的研究结果也与此相符。他们用这 6 种酶的 RFLP 分析了来自于 62 个地区的 3065 个 mtDNA 样品, 得到了 149 个单倍型和 81 个多态位点, 并印证了非洲起源假说。另外他们的研究确认了 mtDNA 多态确实是连锁不平衡, 这与其低频率的重组是一致的。并揭示了 mtDNA 反映了 35% 的大陆差异性, 而核 DNA (nDNA) 的大陆特异性却只有 12%, 这证明利用 mtDNA 进行遗传分析确有很大优越性^[8]。

随着近年测序技术的进步, 非洲起源论的另一个有力证据是对 mtDNA 非编码控制区的序列分析。这一区域的多样性比其他区域高 3~4 倍。经过对 189 个样品 (121 个来自土著非洲人) 的测序分析表明, 依然是非洲人群表现出最大的多样性, 非洲人处于进化树最深的根部, 并且 mtDNA 进化树的

合并时间大约在 166 000 ~ 249 000 年之前^[9],也就是说现代人类的起源是发生于这一时期。Horai 等在与四种非洲猿类的 mtDNA 比较中,发现亚洲和欧洲人的多样性非常接近,非洲人则远远高出,而人类的近亲黑猩猩的多样性又是其 10 倍。如果以人类和非洲猿的分化约发生在 1300 万年前计算的话^[10],则现代人类起源于 143 000 ± 18 000 年前,而亚洲人、欧洲人与非洲人的分化则发生于 70 000 ± 13 000 年前左右^[11]。这些研究最终似乎都支持了这么一个结论:最早的人类出现于大约 15 万年前的非洲大陆,当非洲的母亲迁移到新的大陆上以后,mtDNA 发生的突变引起遗传性状的漂移,从而造成各大陆种族间的差异。

4 mtDNA 多态性与群体的变迁

利用 mtDNA 中存在的序列多态性,通过分析不同种族和民族之间的遗传结构,进而更为细致地了解他们之间的遗传关系和变迁的历史。Torroni 等对 175 个欧洲人的 mtDNA 非编码区进行了序列分析,得到 117 种单倍型,而这些单倍型都聚在两个簇群中,一组具有 10 394 位的 *Dde*I 切点(占 1/4),另一组则缺乏该切点(占 3/4),这一缺失比例远比非洲人群在该位点只有 4% 的缺失率要高。根据 mtDNA 序列 2.2% ~ 2.9% 的进化速率,他们推断现代欧洲人进入欧洲的时间大约发生于 39 000 ~ 51 000 年前^[12]。最近对 9 个欧洲人群 419 人的研究,根据其单倍型分析结果,揭示欧洲人群在进入欧洲后,于 10 000 ~ 15 000 年前,带着“大西洋”mtDNA 从西南欧向中欧和东北欧有一次大的迁移活动,这一结果与考古的结果是一致的^[13]。

在亚洲人中,以 10 394 位 *Dde*I 切点的 + / - 同样被分为两大群。但特别的是在 10 397 还有一个 *Alu*I 切点,这在其他人群中是没有的。这被认为是在进入亚洲后产生的^[14]。亚洲人群中普遍存在的单倍型组 A、B、C 和 D 在美洲印第安人中也有较高频率,被认为是其祖先单倍型。单倍型组 F 广泛存在于南亚人中,而在藏族、汉族、朝鲜人以及西伯利亚人中频率较高的 A、C、D、E 和 G 在越南、马来西亚等东南亚人种中是缺失的,这可能印证了亚洲人迁移分别通过南、北两条路线^[2]。最近意大利的一个研究小组通过对具有单倍型组 M(根据 10 400 位 C→T 的突变决定)的一组非洲人和一组印度人的 mtDNA 的 RFLP 和 HSV-I 区序列的比较分析表明,人类在大约 6 万年以前从东非埃塞俄比亚进入西亚,然后再迁入南亚地区^[15]。

在单倍型组 B 中,均在 *COII* 和 *Lys*tRNA 基因有一个 9bp 的缺失,这一缺失广泛存在于亚洲各人群、新几内亚人以及美洲印第安人中,而被认为是印第安人和亚洲沿海人群近亲的西伯利亚人群中却完全无此缺失^[14,16,17]。Horai 等还通过对 mtDNA 非编码区 D-loop 测序,对东亚的数个群体 293 人进行了分析,证实了现代日本人起源的融合假说,即由约 1 万年前的 Jomon 人与后期迁入的 Yayoi 人融合而来^[17]。对越南群体的研究表明,越南人是由中国人与泰国—印尼人融合而来

的^[18]。

另外,用 RFLP 和 mtDNA 调控区 DNA 序列分析比较等方法,Starikovskaya 认为美洲印第安人在 34 000 年前通过白令大陆桥进入美洲,而第二次从东北亚进入美洲约发生于 16 000 ~ 13 000 年前,这次迁入带进了西伯利亚人所没有的单倍型组 B^[19],这一估计与 Bonatto 估计的时间(30 000 ~ 40 000 年前)较为接近^[20]。Horai 的研究提示,首次穿越大陆桥的时间为 14 000 ~ 21 000 年前^[21]。

5 问题与趋势

在 mtDNA 的研究中人们发现了一个有趣的问题,就是 mtDNA 的进化速度到底有多快,该如何校准这个分子钟?不同的研究,选用的位点不同,其突变率可能是不同的。在一些高变区,或者说热点(hot spot),其突变率就较高。因而在进化研究中,精确地确定 mtDNA 分子钟的速率就是一个非常重要的问题了^[22]。

人们还无法断定现代人类是否彻底取代了旧大陆已经存在的古代群体,还是与之发生基因的交流以及交流的程度如何这些问题。另外,群体间的基因流动的情况可能也远比我们想象的要复杂得多。

鉴于人类进化和迁移的复杂性,将来的研究有如下趋势:1)用多种遗传标记,如 Y-DNA、mtDNA 和常染色体 DNA 多态标记对群体进行分析,这样可以揭示更多的现象,反映更为真实的历史事件;2)扩大研究人群。人类基因组多样性计划准备选择全球 100 个群体(每个群体 25 ~ 100 人)的 10 000 余人进行该计划的研究^[23]。对人类基因组多样性的研究,除了揭示人类的进化和迁徙的历史外,另一个重要的目的就是研究不同群体和个体在生物学性状和对疾病易感性和抗性上的差别,为生物医学技术应用于人类健康事业奠定基础。

参 考 文 献:

- [1] Anderson S, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome[J]. Nature, 1981, 290: 457 ~ 465.
- [2] Wallace D C. Mitochondrial DNA variation in human evolution, degenerative disease, and aging[J]. Am J Hum Genet, 1995, 57: 201 ~ 223.
- [3] 贺林,等. 中国汉族人线粒体 DNA RFLP 的初步研究. 科学通报, 1987, 23: 1826 ~ 1828.
- [4] 俞民澍,等. 中国汉族、维吾尔族、哈萨克族和回族群体线粒体 DNA 多态性的研究[J]. 中国科学(B 辑), 1988, 1: 60 ~ 70.
- [5] Denaro M, et al. Ethnic variation in Hpa I endonuclease cleavage patterns of human mitochondrial DNA[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1981, 78: 5768 ~ 5772.
- [6] Johnson M J, et al. Radiation of human mitochondria DNA types analyzed by restriction endonuclease cleavage patterns[J]. J Mol Evol, 1983, 19: 255 ~ 271.
- [7] Cann R L, et al. Mitochondrial DNA and human evolution[J]. Nature, 1987, 325: 31 ~ 36.

(下转 258 页)

(上接 257 页)

- [8] Merriwether D A, *et al.* The structure of human mitochondrial DNA variation[J]. *J Mol Evol*, 1991, 33: 543.
- [9] Vigilant L, *et al.* African populations and the evolution of human mitochondrial DNA[J]. *Science*, 1991, 253: 1503 ~ 1507.
- [10] Nei M. Molecular evolutionary genetics[M]. Columbia University Press, New York, 1987, p11.
- [11] Horai S, *et al.* Recent African origin of modern humans revealed by complete sequences of hominoid mitochondrial DNAs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 532 ~ 536.
- [12] Torroni A, *et al.* mtDNA and the origin of Caucasian: identification of ancient Caucasian-specific haplogroups, one of which is prone to a recurrent somatic duplication in the D-Loop region[J]. *Am J Hum Genet*, 1994, 55: 760 ~ 776.
- [13] Torroni A, *et al.* mtDNA analysis reveals a major late Paleolithic population expansion from southwestern to northeastern Europe[J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 62: 1137 ~ 1152.
- [14] Ballinger S W, *et al.* Southeast Asian mitochondrial DNA analysis reveals genetic continuity of ancient Mongoloid migration[J]. *Genetics*, 1992, 130: 139 ~ 152.
- [15] Quintana-Murci L, Semino O, Bandelt H, *et al.* Genetic evidence of an early exit of *Homo sapiens sapiens* from Africa through eastern African[J]. *Nat Genet*, 1999, 23: 437 ~ 441.
- [16] Horai S, *et al.* phylogenetic affiliation of ancient and contemporary human inferred from mitochondrial DNA[J]. *Phil Trans R Soc Lond B*, 1991, 333: 409 ~ 417.
- [17] Horai S, *et al.* mtDNA polymorphism in East Asian population, with special reference to the peopling of Japan[J]. *Am J Hum Genet*, 1996, 59: 579 ~ 590.
- [18] Ivanova R, Astrinidis A, Lepage V, *et al.* Mitochondrial DNA polymorphism in the Vietnamese population[J]. *Eur J Immunogenet*, 1999, 26(6): 417 ~ 422.
- [19] Starikovskaya Y B, *et al.* (1998) mtDNA diversity in Chukchi and Siberian Eskimos: implications for the genetic history of ancient Beringia and the peopling of the New World[J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 63: 1413 ~ 1423.
- [20] Bonatto S L, Salzano F M. Diversity and age of the four major mtDNA haplogroups, and their implications for the peopling of the new world[J]. *Am J Hum Genet*, 1997, 61: 1413 ~ 1423.
- [21] Horai S, *et al.* Peopling of the Americas, founded by four major lineages of mitochondrial DNA[J]. *Mol Biol Evol*, 1993, 10(1): 23 ~ 47.
- [22] Gibbons A. Calibrating the mitochondrial clock[J]. *Science*, 1998, 279(2): 28 ~ 29.
- [23] Weiss K M. In search of human variation[J]. *Genome Res*, 1998, 8(7): 691 ~ 697.