

《科学》杂志8篇论文齐发,中国科学家领衔国际研究揭示灵长类物种演化之谜

破译灵长类“生命天书” 探寻人类演化之路

身为灵长类动物中的一员,人类一直对灵长类的起源和演化之谜十分关注。因为这不仅有助于回答人类起源的问题,也有助于更深入地了解人类独特身体结构特征的演变历史。随着分子生物学的发展,近年来我们已有能力从基因中寻找相关答案。

今天凌晨,国际著名学术期刊《科学》在线发表由浙江大学生命演化研究中心张国捷教授团队联合国内外合作者共同撰写的“灵长类基因组研究”专刊。作为灵长类基因组计划阶段性成果的重要组成部分,专刊中的8篇论文逐一回答了与灵长类演化相关的一系列重要问题。



从左至右:红腿白臀叶猴、西黑冠长臂猴、菲氏叶猴、滇金丝猴、白头叶猴。

(均欧阳冠来供图)

虽然非人灵长类动物在生物学、演化学、药理学等领域中扮演着重要角色,但目前仅有不到10%的非人灵长类动物的参考基因组被测序。测序进展的缓慢,不仅使相关研究受到限制,而且还限制了我们对非人灵长类动物基因组演化、适应性演化及分子生物学方面的深入探究。而今,这一情况得到了极大改观。

中国科学家领衔的一项国际研究,通过加入27种灵长类动物高质量基因组新数据,填补了过去研究中数据不足的缺陷,使研究者得以更全面深入地了解灵长类动物的演化历程。

研究团队通过重构灵长类动物的核型演化历程,揭示了人类8号染色体对应类人猿下目祖先和灵长类祖先中两条分离的染色体,同时运用比较基因组学手段,揭示了灵长类动物在骨骼、体型、消化系统和大脑演化方面的变化机制,为人类起源和灵长类演化提供了坚实基础。

大灭绝事件前后

灵长类祖先出现

灵长类动物有超过500个物种,分属于16科共79个属种。其中,原猴类(原猴亚目)是比较原始的一类灵长类,它们分布在非洲、南亚和东亚,狐猴、懒猴和丛猴等属于这一类;而简鼻类(简鼻亚目)是现代灵长类的主体,分布在欧亚非大陆的猴类(含旧世界猴)和分布在美洲大陆的阔鼻类(即新世界猴)都属于这个类群。人类属于狭鼻类,与黑猩猩、红毛猩猩、大猩猩等大象的亲缘关系较近。

近年来,浙江大学生命演化研究中心的张国捷教授团队联合中科院昆明动物所吴东东研究员团队、西北大学齐晓光教授团队、云南大学于黎研究员团队等,并与国内外多个研究中心组成联盟,开展灵长类基因组比较研究。

迄今为止,研究联盟共分析了14科38属50种灵长类动物的基因组数据,涵盖了灵长类动物的各主要类群。通过多学科交叉技术手段和团队合作,联盟团队研究了包括人类在内的灵长类物种的起源和分化过程、灵长类社会行为和社会组织的起源,以及各种生理特征的演化和遗传基础等课题。

研究人员通过分析基因组数据和化石时间数据,推断出所有灵长类的最近共同祖先出现在大约6829万到6495万年前。该时间大致位于白垩纪的界限附近,与距离6550万年前的白垩纪末期大灭绝事件非常接近,那次事件造成了非鸟恐龙的灭绝。这意味着灵长类动物的演化可能受到了物种大灭绝事件的影响。

灵长类物种分化的过程往往伴随着染色体的融合和断裂。研究团队通过引入更多染色体级别的原始物种数据,修正了人类8号染色体起源的假说。

旧的假说认为,人的8号染色体是一条完整继承自灵长类祖先的染色体,它在新世界猴中发生了断裂事件,形成两条新的染色体。但此次研究发现,原猴中对应人类的8号染色体实际也是处于断裂而非合并的状态。

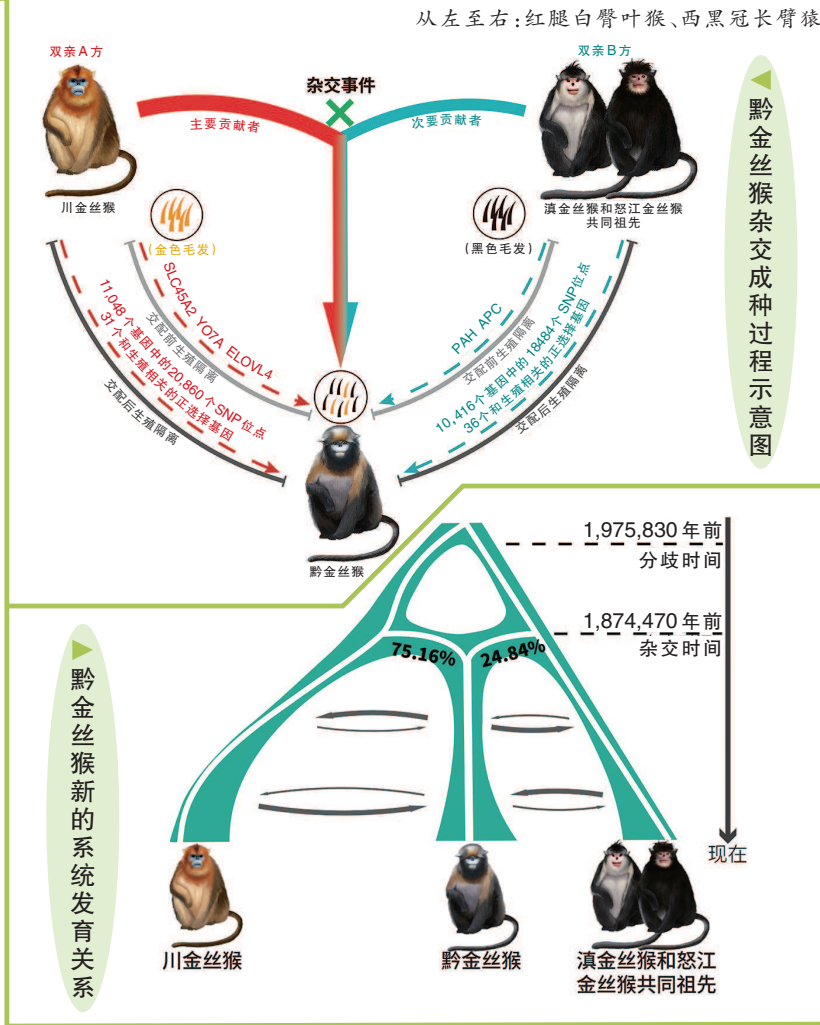
因此,研究人员推测,真实情况可能与原来的假说正好相反,即人类8号染色体与灵长类祖先的两条染色体同源,在狭鼻猴祖先的演化过程中这两条染色体融合成了一条,形成了现在人类的8号染色体。

四个关键节点处

相对脑容量显著增大

灵长类动物在漫长的演化历程中逐渐适应各种各样的环境和食物,发展出独特的大脑、骨骼、体型和消化系统。作为人类智力的源泉,脑的演化过程备受关注。

在漫长的演化过程中,灵长类的脑部容量、占身体的比例均逐步增加,且皮层折叠程度日趋复杂。在灵长类的漫长演化过程中,相对脑容量在四个关键节点处显著增大。它们分别发生在类人猿下目的祖先、狭鼻类祖先、大猿祖先和人类身上。在猩猩等大猿物种出现之后,这种趋势变得尤其明显,并在人类中达到了顶峰。



此次研究发现,一些大脑相关的基因在灵长类的演化历程中经历了正向选择,即功能被特异性地强化了。若这些基因发生紊乱,往往会导致大脑疾病的产生。

比如,小头畸形是一种严重的人类神经系统缺陷,由于神经细胞无法正常增殖而导致脑容量变小。在人类演化过程中,小头畸形相关基因就曾受到过强烈的、特异性的正向选择,这被认为可能在灵长类脑容量扩张中发挥了作用。

研究人员还发现,在灵长类脑容量扩张的演化过程中,有许多受到正向选择的基因发挥了重要作用,尤其在伴有皮层折叠和脑容量显著增加的关键演化节点上,作用尤为突出。

与此同时,研究人员还在基因组的非编码区域发现了一些DNA序列,它们在哺乳动物中高度保守(轻易不能改变,否则个体就难以成活),却在四个灵长类大脑演化的关键节点上发生了加速演化。这些区域属于大脑发育相关基因的调控区域,这说明灵长类动物在漫长的演化过程中会通过调节基因表达,不断优化大脑。

不完全谱系分流

改写灵长类演化分子钟

在遗传学上,有一个很特别的演化现象,被称为“不完全谱系分流”(ILS)。我们都知道,相较于大猩猩,人与黑猩猩的亲缘关系更近。但事实上,在人的基因组中却有超过15%的基因组区域反而与大猩猩更相似。这就是由不完全谱系分流造成的。

在不完全谱系分流下,祖先的一部分基因多态性会被随机分流到分化出的不同物种里,从而造成亲缘关系较远的物种之间在某些基因上也会存在相似性。不完全谱系分流在多个物种种群中都被观察到,不过它在多大程度上影响灵长类的物种分化,以及对哪些基因区域有影响,仍待揭秘。

张国捷团队与丹麦奥胡斯大学凯尔·舒尔普团队合作,利用全基因组数据,对29种灵长类祖先节点的不完全谱系分流现象进行了分析。

研究发现,在这些祖先节点上,灵长类基因组中有5%-64%的区域发生了不完全谱系分流。这说明,不完全谱系分流对灵长类的物种分化过程产生了较大的影响。

有意思的是,有些基因组区域在多个物种分化事件中都经历了不完全谱系分流,这反应出这些区域受到过特殊的选择压力。例如,与肤色、免疫相关的基因一直处于较高不完全谱系分流水平,说明这些基因在灵长类物种间有丰富的多样性。相反,极度保守的、维持细胞最

基本功能所必需的“看家基因”则较少经历不完全谱系分流,基本遵循着物种分化过程中在物种间形成的差异。

此外,研究人员还建立了推断物种分化时间的新方法。以前,利用基因组序列计算物种分化时间的方法主要基于分子钟的原理,利用化石证据将序列间的差异度转化为序列分化时间,但这样获得的物种间遗传分化的时间结果往往早于实际的物种分化时间,尤其是对群体较大、世代时间较长的物种。

在这项研究中,研究人员结合基因组上的不完全谱系分流特征,在没有化石时间校正的情况下,重新估算灵长类物种遗传分化时间,发现与已知的化石时间基本一致。这说明不完全谱系分流的分析方法可以不依赖化石证据,只用基因组数据和某些群体相关参数就能得到较为准确的物种分化时间。

黔金丝猴身世解密

杂交驱动基因交流

在中国,金丝猴是家喻户晓的动物。在5种金丝猴中,除了最早命名为“金丝猴”的川金丝猴是浑身金色毛发外,滇金丝猴是黑白腹、怒江金丝猴为纯黑色,而黔金丝猴只有头部与肩膀等处的毛发是金色的,身体其他部位却覆盖着深色的毛发,越南金丝猴也只有部分金色。

云南大学于黎教授联合多个课题组,通过比较基因组学分析,解开了黔金丝猴的身世之谜。研究发现,黔金丝猴是川金丝猴和滇/怒江金丝猴共同祖先杂交后形成的物种,在演化过程中与两个祖先物种形成了生殖隔离,进而成为一个新的独立物种。

该研究也在演化层面解释了黔金丝猴特有毛色的来源:黔金丝猴的毛发颜色实际是川、滇/怒江金丝猴毛色的嵌合体,其毛发基因有些来源于川金丝猴,有些来源于滇/怒江金丝猴的共同祖先。

德国著名生物学家恩斯特·迈尔于上世纪四十年代提出了基于生殖隔离的生物物种概念,即一个物种的定义关键在于这个种群是否能和其他种群交配并产生可育后代。这一论点被无数人奉为主臬,并被写入教科书,成为演化理论的重要概念。

但几十年来,物种之间的杂交不断见诸报端,刚分化不久的近缘种之间的生殖隔离往往没有那么强,个体之间仍有几率突破生殖隔离,产生可育后代,并导致物种间的基因交流,也就是所谓的跨物种基因流。再进一步,若杂交后代和祖先再反复回交,导致祖先物种的基因库中有了杂交后代的部分基因,便产生了基因渐渗现象。

然而,通过物种之间杂交形成全新的物种,这一成种机制在动物界比较罕见,尤其在灵长类动物中,这还是首次报道。

除了金丝猴,本研究项目在另外两个类群中也报道了类似的杂交成种现象。例如,食蟹猴类可能源自古老的杂交事件,由狮尾猴的祖先与斯里兰卡猕猴的祖先杂交而来;而东非狒狒和黄狒狒之间复杂的遗传背景和演化历史,则与雄性狒狒离群活动而驱动的近缘物种间的基因交流有关。

这项发现表明,杂交是灵长类动物物种形成的重要驱动力之一。物种的系统演化并不完全是树状的,在局部可能因为跨物种的基因交流而呈现局部的网状结构。

寒冷增进凝聚力

推进社会结构演化

部分灵长类动物具有动物界中少有的重层社会,如社会可以分成家庭、家族、氏族等不同的组织层次,其中就包括人类社会。重层社会的演化形成也受到学术界的广泛关注。

疣猴类是旧世界猴的主要分支之一,包括金丝猴在内的亚洲叶猴(疣猴亚科分布于亚洲的分支)是研究灵长类重层社会结构演化的绝佳对象。西北大学齐晓光教授联合多个课题组,对亚洲叶猴的基因组进行了研究,回答了一系列相关问题。

研究分析了亚洲叶猴全部七个属的基因组,并根据4992个直系同源基因,结合最新的化石证据,构建起了可靠的系统发育树。这项研究推翻了亚洲叶猴的祖先从北方南下进入东亚的观点,提出它们是经喜马拉雅山麓到达东亚、东南亚地区的新观点。研究团队根据新的系统发育树、扩散路线,并结合古气候地理认为,寒冷气候是推动亚洲叶猴类产生重层社会的重要因素。

此外,通过对亚洲叶猴基因组的比较分析及细胞生物学实验的验证,科研人员还发现,与能量代谢、神经内分泌调控相关的通路在奇鼻猴类中经历了快速

演化。其中,催产素通路和多巴胺通路的作用和功能在重层社会的物种中进一步加强——众所周知,这些通路与社会依恋具有正相关性。

这些结果表明,寒冷可能促进了奇鼻猴类的代谢与神经系统的重塑,在加强亲代抚育和后代存活率的同时,还增进了社群个体间的凝聚力,从而为亚洲叶猴更大、更稳定的社会结构提供了生理基础。

重估物种灭绝风险

濒危物种未必遗传单一

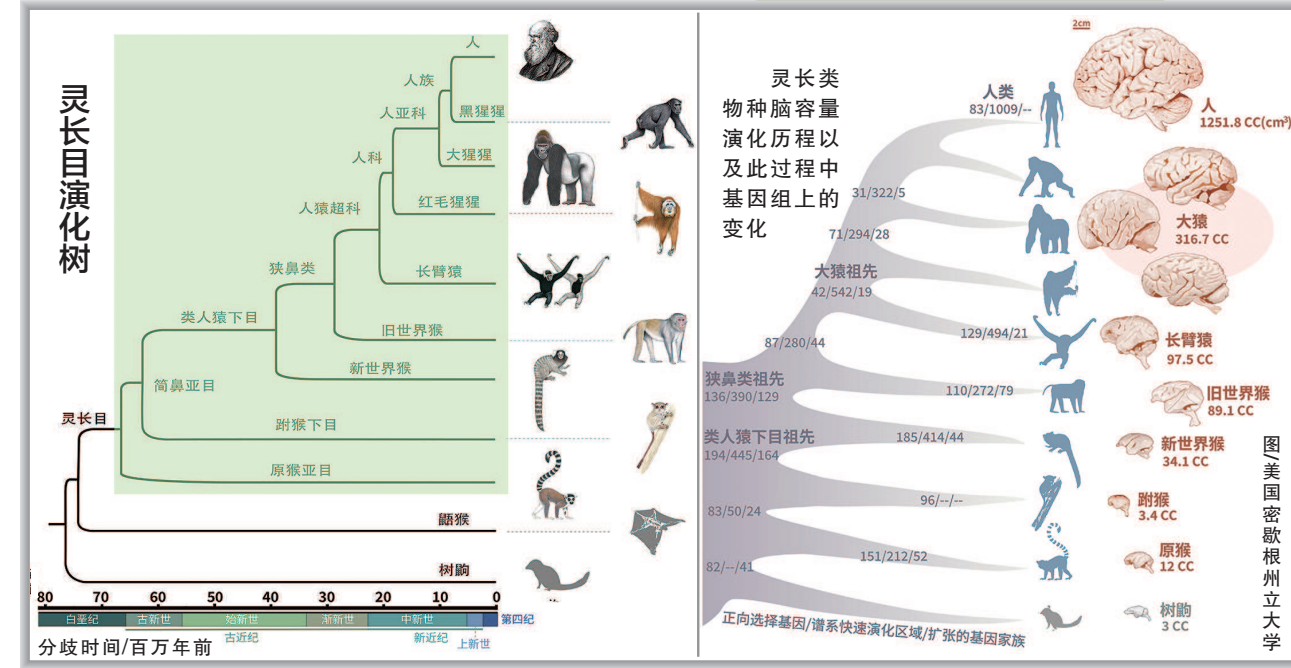
濒危物种是否具有更低的遗传多样性?这是一个长期受关注的话题,因为它直接决定了遗传多样性能否作为衡量物种灭绝风险的一项指标。由西班牙托马斯·马奎斯-博内特教授领衔的合作团队,对来自233种灵长类动物的809个个体基因组的重测序数据进行了分析。结果表明,基因组多样性与世界自然保护联盟划定的灭绝风险类别之间在整体上没有直接关联。

不过在较小的分类阶元内,例如在同一个科内,未受威胁和受威胁物种在遗传多样性上存在差异。虽然并非所有的比较都达到了统计学意义上的显著性(如懒猴科内的未受威胁和受威胁物种之间的遗传多样性就没有差异),但多个极度濒危物种均含有更高比例的连续性纯合片段,如白头叶猴、东部大猩猩和蒙狐猴等。

该结果说明,这些极度濒危物种的有效种群数量较小,存在近亲繁殖加剧的风险。而一些目前未被归类为濒危的物种也有很大一部分的基因组处于连续性纯合片段状态,例如阿氏夜猴和小耳大婴猴。

总的来说,遗传多样性并不能完全表征物种的濒危程度。前者取决于长期的种群动态历史,而目前物种濒危状态的形成很大程度上是受到非遗传因素的威胁,种群数量的短时间快速下降可能无法在基因组水平上得到体现。

(本版图文由浙江大学张国捷教授课题组集体创作、整理)



通过灵长类基因演化分析定位高致病性罕见突变

AI助力“最罕见变异找到最易患病个体”

通常而言,几乎每个人都会携带有几十个潜在有害的罕见变异。无法有效识别出可能罹患疾病的高风险个体,是通过常见变异进行临床评估所遇到的最大困难之一。在灵长类基因组计划的研究中,科学家利用人工智能神经网络PrimateAI-3D,以“用最罕见的变异找到最易患病的个体”的思路,通过演化分析定位高致病性的罕见突变,并将其用于预测个体患病风险。

西班牙托马斯·马奎斯-博内特教授团队、illumina人工智能实验室联合多个课题组,通过对233种灵长类物种的共809个样本进行全基因组测序数据比较,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。

研究人员以上述基因变异位点为数据集基础,将其加入人类疾病基因数据中,用包含450万种可能造成良性变异的基因数据集训练PrimateAI-3D人工智能神经网络,使之能够更准确预测基因变异的致病性。

基因变异是导致疾病的最主要原因之一。基于非人灵长类与人类的亲缘关系,相同的基因突变可能带来相似的结果,在灵长类中常见的突变可能意味着这些变异更可能是无害或危害极其有限的。

那么,如何预测一个人的遗传因素给诸如糖尿病、心血管疾病等常见疾病带来的患病风险呢?是用数千种影响较小的常见遗传变异的总和来进行评估,还是用少数影响显著的罕见突变的总和

基因中读出“生存努力”

为了适应各种环境和食物,灵长类动物不断经历着骨骼、体型和消化系统的演化,这些都对灵长类物种的适应性和生存能力有着重要影响。

骨骼

骨发育相关基因在树栖生活方式的适应性演化中扮演着特别重要的角色。在灵长类祖先中,有四个与骨发育相关的基因经历了正选择。此外,研究人员在长臂猿中也发现了四个正选择基因,这些基因的变异会影响骨骼长度,从而延长前臂,对长臂猿在树上活动和觅食等方面产生了重要作用。

体型

灵长类动物的体型范围很广,从小到只有几十克的鼠狐猴,到超过200公斤的大猩猩。研究者在长猿祖先的基因中发现了几个重要基因,可能对大猩猩体型的演化产生了影响。其中一个为DUOX2基因,它参与身体重要激素的合成。DUOX2基因变异可能导致小鼠和熊猫的体型变小。此外,还有一些基因参与了骨骼发育和体型大小的通路,比如TGF-beta、Wnt信号通路以及Hippo信号通路。

胃肠

不同的灵长类有不同的饮食习惯和消化系统。科学家发现,疣猴演化出了独特的前肠系统和肠道微生物,使它们能够应付食叶性饮食,一些关键消化基因也被演化成更加适应这种特殊饮食的状态。例如,ACADM基因编码的Acyl-CoA脱氢酶在代谢脂肪酸中起着关键作用。疣猴在该基因上发生的变化,提高了它消化脂肪酸的能力;NOX1基因在小鼠结肠里被证明参与调节微生物平衡,疣猴的这个基因受到选择产生变异,以帮助它们调节体内微生物更好地消化叶子。

尾巴

研究表明,猿类祖先失去尾巴这一现象可能与一些特定的基因调控序列的突变有关。在人猿共同祖先中,研究人员检测到了多个与非编码特异加速区域相关的基因,其中包括KIAA1217。

KIAA1217在人类中的突变可能会导致脊柱和尾椎畸形,影响脊柱的正常发育,而在小鼠中则会导致尾椎数量的减少。这个非编码特异加速区域与基因有很强的交互作用,可能调控了KIAA1217基因的表达。猿类在该区域内的基因序列和其他灵长类有很大不同,研究人员推测这些区域的突变可能是让猿类失去尾巴的原因之一。

图美国密歇根州立大学