鸟类对高海拔环境的适应性演化: 从表型到基因组

熊鹰^{1,2}, 雷富民^{1,2,3*}

1. 中国科学院动物研究所动物进化与系统学重点实验室, 北京 100101;

2. 中国科学院大学生命科学学院, 北京 100049;

3. 中国科学院动物进化与遗传前沿交叉卓越创新中心, 昆明 650223

* 联系人, E-mail: leifm@ioz.ac.cn

收稿日期: 2018-09-30; 接受日期: 2018-12-26; 网络版发表日期: 2019-04-16

国家自然科学基金(批准号: 31630069)和中国科学院战略性先导科技专项(批准号: XDB13020300)资助

摘要 解析鸟类对高海拔高寒、低氧与强紫外辐射等极端环境的适应性状与遗传基础一直是演化生物学和群体遗传学的重点研究内容。在表型上, 比较形态与生理学等方法揭示了高海拔鸟类形态、飞行能力以及血液生理等特征发生了显著变化。在基因型上, 与氧运输和氧利用相关基因(如血红蛋白基因、细胞色素C氧化酶基因等)在高海拔鸟类中发生了适应性演化, 进而改变相应蛋白的功能以适应低氧生存。近年随着高通量测序技术的发展, 大规模比较基因组与转录组分析正逐步揭示鸟类高海拔适应的遗传机制。尽管传统手段与测序技术从不同角度揭示了鸟类高海拔适应方式, 但当前仍缺乏对高海拔适应性状与遗传机制的系统性分析, 尤其是在解析高寒低氧环境鸟类能量代谢策略上更加滞后; 同时对涉及表型可塑性的复杂性状遗传解析也是当前的一大难题。因此, 整合传统与各种组学手段, 引入功能实验与同质质实验将会更高效、彻底地破译鸟类高海拔适应性状的遗传基础, 这也是未来解析鸟类高海拔适应的研究趋势。

关键词 高海拔适应, 表型, 基因组, 鸟类

高海拔地区的高寒、低氧与强紫外辐射等恶劣环境是脊椎动物成功定殖的主要限制因子。研究脊椎动物对高海拔环境的适应性进化一直是进化生物学与群体遗传学中生物极端环境适应研究的热点之一^[1]。不同物种在形态与生理表型上演化出了不同的适应策略以应对高海拔的极端环境, 同时不同适应性状背后由不同遗传基础或表型可塑性所驱动^[2]。鸟类较其他脊椎动物有较高体温与较强活动能力。高海拔环境因素, 尤其是低氧与高寒更能迫使鸟类在携氧能力与能量代谢上发生变化, 这些变化可通过短期习服, 长期适应性

演化, 以应对缺氧环境, 并在低温环境中维持正常生命活动^[3]。短期习服能增强相同基因型个体对环境的适合度, 往往表现为通过较高呼吸频率与血红蛋白浓度提高氧气运输能力, 通过增强无氧糖酵解能力缓解低氧低温能量代谢压力; 长期适应性演化则通过受选择压力的基因型变化, 增强氧气运输与有氧代谢能力, 以应对长期低氧高寒环境。同为恒温动物, 鸟类比哺乳动物具有更高效率的肺部气体交换与血氧运输能力, 同时也比哺乳动物具有更旺盛的代谢率和更强的低氧耐受性, 因此鸟类是研究高原适应的理想动物类

引用格式: 熊鹰, 雷富民. 鸟类对高海拔环境的适应性演化: 从表型到基因组. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 361–370
Xiong Y, Lei F M. High-altitude adaptation in birds: From phenomics to genomics (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 361–370, doi: 10.1360/N052018-00203

群。解析鸟类高海拔适应性状与遗传机制对理解整个脊椎动物适应性演化和预防人类高原疾病具有重要参考价值。基于此, 本文结合近十年鸟类高海拔适应性研究的新进展, 从表型到基因组这一角度阐述高海拔鸟类在形态、生理、基因型特化与比较组学等方面的适应性状与遗传机制的重要进展, 同时提出当前鸟类适应性研究中依然存在的主要科学问题。

1 高海拔地区鸟类的形态与生理特征演化

形态与生理特征一定程度上反映了物种对生存环境的适应能力^[2]。在纬度梯度上, 贝克曼定律解释了物种随环境温度梯度的体型变化的现象, 因此, 体型大小一定程度上反映了物种对环境温度变化的适应性^[4]。高海拔较低海拔环境温度低, 海拔梯度上形成的温差对恒温动物体型大小有一定的影响。Shao等人^[5]对中国分布的14种山雀科鸟类体型随海拔分布范围的研究表明, 跗蹠长和喙的形态与海拔分布存在显著相关性, 细长喙与长跗蹠更适合在高海拔的开阔生境取食与活动; 同时对远东山雀(*Parus minor*)种群内部体型与海拔分布分析发现体重随海拔增高呈显著增大的趋势, 可能与适应高海拔的低温环境有关。Sun等人^[6]对不同纬度与海拔梯度树麻雀形态特征研究也发现体重和翅长与海拔分布呈显著正相关, 而与纬度分布并无相关性, 表明低压或低氧等环境因素也能促进物种体型增大。高海拔环境高风速、低温、低氧与低空气密度对鸟类活动影响较大^[7]。由于高海拔鸟类起飞的能耗要求更高, 飞行所需的动力输出较低海拔物种更大^[8], 因此高海拔鸟类具有适应低密度环境飞行的翅型以维持正常的飞行。早期对安第斯山蜂鸟种间飞行能力比较发现, 低密度空气限制了较高海拔蜂鸟的最大起飞动力, 从而导致飞行能力下降, 认为高海拔鸟类翅展增加与翅载荷降低可有效减少高海拔飞行的动力输出^[8]。对树麻雀种内飞行能力研究表明, 高海拔种群具有较长、较大的翅膀而非较小载荷以减少空气阻力与动力输出, 同时伴随心肺器官增大, 是一种在低氧环境节约能耗的适应策略^[9]。

低压、低氧对内温动物呼吸与循环系统的影响较为显著。内温动物通常以氧气级联方式提高血液中氧含量、肺通气、肺氧气扩散以及组织氧扩散与利用能力, 从而增强机体氧气运输能力以缓解低氧压力

(图1)^[10]。鸟类耐受低氧的能力较哺乳类更强, 得益于其具有由复杂气管、外周对流毛细血管和发达气囊组成的双重呼吸系统^[11]。很多高海拔脊椎动物的血液生理特征因适应低氧环境发生了显著变化, 多数物种表现红细胞数量增多、血细胞比容增加、血红蛋白浓度升高、血氧亲和能力增强等。不同居留型鸟类(迁徙或留鸟)在应对低氧环境的血液生理特征存在较大差异, 血红蛋白浓度在鸟类种间与海拔梯度呈正相关, 而仅在垂直迁徙鸟类中与血细胞容积表现显著正相关, 并且高海拔留鸟比迁徙鸟具有较高的平均细胞血红蛋白浓度^[12]。高海拔较低海拔鸟类还演化出了许多器官或组织形态变异以增强氧气扩散能力, 包括增大肺气接触面积, 增加外周组织毛细血管密度以及促进骨骼肌肌膜线粒体分布等^[13,14]。特定器官或组织形态的变异必然引起相应功能变化, 高海拔鸟类具有较大的肺活量与肺应变性, 通过提高潮气量, 减少每次呼吸的弹性力与死腔气体, 提高氧气摄取效率与有效肺通气^[15,16]。环境低氧通常会引起机体组织内缺氧反应, 因此, 低地物种进入高海拔地区通过减少线粒体数量与大小, 抑制氧化磷酸化和增强乳酸脱氢酶活性等习服应答, 增强无氧呼吸而抑制有氧呼吸。而多数高海拔鸟类通过提高飞行肌毛细血管密度增强氧气扩散能力, 并提高氧化肌纤维比例增强骨骼肌氧化能力; 同时通过改变一系列呼吸代谢酶活性, 增强肌纤维有氧呼吸与糖酵解能力以应对低氧压力^[13,17]。

2 高海拔地区鸟类的基因型特化

已有大量研究表明, 高海拔物种较低地近缘物种在呼吸与循环等表型上发生了显著变化, 通过高效呼吸与氧运输能力增加氧分压促进气体交换。这些适应性表型特征还与特化的基因型密不可分。高海拔藏人EPAS1(endothelial PAS domain-containing protein 1)与EGLN1(egl-9 family hypoxia inducible factor 1)基因型特化通过调控HIF-1(hypoxia-inducible factor 1)低氧通路促进胞内低氧应答与血红蛋白生成^[18-20]。高海拔夏尔巴人PPARA(peroxisome proliferator activated receptor alpha)的SNP变化则通过降低脂代谢减少机体耗氧量^[21]。目前对鸟类高海拔基因型特化研究仅见于细胞色素C氧化酶(cytochrome C oxidase, COX)与血红蛋白(hemoglobin, Hb)等功能基因。线粒体是真核生物进

图 1 氧气级联路径。O₂通过级联方式从空气经循环系统传递到骨骼肌线粒体。级联路径包括: (i) 呼吸空气; (ii) 肺部血气交换氧气进入循环系统; (iii) 红细胞携氧至肌肉组织; (iv) 骨骼肌线粒体呼吸作用利用氧气; (v) 氧化磷酸化产生ATP。PCr: 磷酸肌酸; Cr: 肌酸。修改自Storz等人^[10](网络版彩图)

Figure 1 O₂ cascade pathway. O₂ is transported by a cascade pathway from atmospheric air to the mitochondria of skeletal muscle. (i) Briefly, O₂ is breathed in, and (ii) diffuses into circulatory system across the blood-gas interface in the lung. (iii) Hemoglobin carries O₂ into muscle tissue, and (iv) across the blood-tissue interface to the mitochondria. (v) And mitochondria utilize O₂ to generate ATP by oxidative phosphorylation. PCr: phosphocreatine; Cr: creatine. Modified from Storz et al.^[10] (color online)

行氧化磷酸化产生ATP为生命提供基础能量的主要场所, 而高寒低氧是胁迫脊椎动物能量代谢的两个重要因素, 因此线粒体氧化磷酸化系统在氧利用与能量代谢上会发生相应变化以适应低氧生存^[22]。线粒体基因编码了电子传递链中组成呼吸复合物的13个基本蛋白, 前期对高低海拔哺乳类线粒体编码基因序列分析表明与氧气利用有关的基因(*COX3*)和ATP产生有关基因(*ATP6*, *ATP8*)发生适应性演化^[23-25]。在变温脊椎动物中, 杜父鱼科物种线粒体*COX*基因演化分析也发现低氧耐受物种通过改变*COX3*与配体结合能力, 影响线粒体呼吸代谢, 是对适应低氧环境的一种策略^[26]。机体胞内低氧通常使*COX*氧气供给受到限制, 线粒体电子传递链从氧化态转化为还原态, 导致胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加, 对细胞造成氧化

损伤^[27,28]。然而, 高海拔斑头雁(*Anser indicus*)心脏*COX*最大活性降低, 并且其与底物细胞色素C的亲和力增强, 减少线粒体氧气消耗, 同时减少胞内活性氧产生, 其*COX*功能变化与*COX3*基因型有关^[14]。斑头雁(*Anser indicus*)*COX3*蛋白Trp116Arg氨基酸替换改变了亚基I与亚基III的相互作用, 进而影响电子传递链质子泵效率。因此, 生活在高海拔的动物通常通过维持较高线粒体呼吸链氧化态减少ROS产生, 从而避免氧化应激损伤^[29]。

血红蛋白是血液中氧气的携带和运输载体, 在低氧环境中低海拔物种通常会产生大量的血红蛋白以提高氧气携带和运输效率, 满足细胞的氧需求。同时增多的红细胞数量与增高的血红蛋白浓度会使血液黏稠度增大, 加大心血管负荷, 这显然不利于长期在高海拔环境中生存。因此长期适应高海拔环境的物种会通过提高血红蛋白与氧气亲和能力, 而非单纯地增加红细胞数量或血红蛋白浓度以促进机体氧运输。脊椎动物血氧亲和力的变化主要通过改变与异构因子结合位点或血红素-蛋白接触面和亚基间接触面来影响血红蛋白空间结构^[30,31]。安第斯山蜂鸟具有不同的血红蛋白*HBB*基因型, 导致编码蛋白发生13Gly/Ser83Gly/Ser替换, 从而改变血红蛋白肌醇五磷酸盐(inositol pentakisphosphate, IPP)结合位点, 增强血氧亲和能力, 并且这种适应性基因型频率与蜂鸟海拔分布呈显著正相关, 表现为较强异位显性作用^[32]。高海拔鸬鹚由GC偏倚所致的基因转换, 使β亚基发生Val55Ile变化, 通过E螺旋重定位引起单残基能阻(single-residue frustration)增加, 提高血红素-氧结合的稳定性^[33]。虽然鸟类都处于高海拔低氧环境, 且Hb-O₂亲和力和大都显著增加, 但是这种生理功能适应很少由平行或趋同的变异位点替代^[34]。尽管某些高海拔鸟类具有相同基因型, 在不同系统发育位置其引起的功能变化却完全不同^[35,36]。通过比较高低海拔山雀与长尾山雀的血红蛋白基因及其功能发现, 在高低海拔种群水平*HBA*基因发生高度分化, 高海拔基因型频率随种群海拔增加而变高; 高低海拔不同物种间血红蛋白氧亲和力较其低海拔近缘种相对增加, 而且亲和力变化受到物种最高海拔分布的影响(图2A)^[37,38]。同时高海拔不同近缘物种的平行氨基酸替代(图2B, 地山雀(*Parus humilis*)与褐冠山雀(*Lophophanes dichrous*) αAla34Thr)以及不同远缘物种的趋同位点(黑眉长尾山雀(*Aegithalos bonvaloti*)与斑头雁(*Anser*

图 2 高海拔山雀与长尾山雀血红蛋白基因适应性进化。A: 山雀科与长尾山雀科高海拔鸟类血红蛋白基因 α^A , β^A , α^D 氨基酸替换位点。HbA与HbD为鸟类成体血红蛋白异构型, 成年鸟类体内主要表达的HbA亚型由 α^A 与 β^A 基因编码, 低表达的HbD亚型由 α^D 与 β^A 基因编码。B: 地山雀(*P. humilis*)与褐冠山雀(*L. dichrous*) α^A A34T平行替换位点。该替换位点位于 $\alpha_1\beta_1/\alpha_2\beta_2$ 内二聚体接触面, 同源结构模拟分析表明 α^A A34T突变在氧化R结构的 α 与 β 亚基间增加了4个氢键, 从而增加血氧亲和力。修改自Zhu等人^[37](网络版彩图)

Figure 2 Adaptive evolution of Hb genes from parid and aegithalid species. A: Variable substitutions in α^A , α^D , and β^A -globin sequences from parid and aegithalid species. HbA and HbD are two kinds of isoforms in adult birds. HbA isoform is the major isoform which includes two subunits encoded by the α^A - and β^A -globin genes, while the minor HbD isoform is composed of two subunits encoded by the α^D - and β^A -globin genes. B: Homology-based structure modeling of the substitution of Ala with Thr at α^A 34 in *P. humilis* and *L. dichrous*. This replacement is located at an intradimer $\alpha_1\beta_1/\alpha_2\beta_2$ contact surface. Homology modeling analysis of α^A A34T substitution suggests that introduces four new hydrogen bonds between opposing α - and β -chain subunits of the oxygenated R conformation, increasing O_2 affinity by shifting the T $\leftrightarrow$ R allosteric equilibrium. Modified from Zhu et al.^[37] (color online)

indicus) α Pro119Ala)对血红蛋白功能变化具有贡献作用。尽管发现了平行与趋同基因型及其功能的变化, 在鸟类中血红蛋白功能变化多数仍是由不同的氨基酸替代所致^[37]。

3 组学时代的鸟类高海拔适应研究

表型与候选基因型分析一定程度上揭示了脊椎动物高海拔适应的遗传机制, 然而这仅局限于掌握较详

尽的表型数据或具孟德尔遗传特征的表型, 而且大多数高海拔适应性表型往往是由多基因控制的复杂性状。因此, 候选基因分析并不能全面揭示高海拔适应的遗传机制。近年来, 随着DNA测序技术的发展, 高通量与低费用的测序技术为在全基因组水平揭示脊椎动物高海拔适应机制提供了有力支撑。虽然越来越多高原物种基因组被测定与解析, 然而这些研究大都集中于人类与家养哺乳动物, 对鸟类尤其是高海拔特有物种的基因组研究相对缺乏。鸟类作为与哺乳类并行的另

一支温血脊椎动物支系, 其高度特化的表型与行为特征, 对高海拔低温低氧应答可能有别于哺乳类的适应机制, 因此, 对鸟类进行全基因组解析在一定程度上丰富人类对脊椎动物高海拔适应演化的认识. 随着全球鸟类基因组计划(B10K, 见<https://b10k.genomics.cn/about.html>)的开展, 越来越多的鸟类基因组被测序, 这将会对鸟类的高原适应、性状演化等各个领域产生重要的促进作用. 基于现有基因组水平研究, 鸟类对高海拔适应基因在通路水平上虽然大都与哺乳类相同, 都集中于能量代谢、低氧应答与DNA损伤等方面, 但是在基因层面却很少有相同受适应性选择的基因, 尤其鸟类对低氧应答中几乎没有发现类似哺乳动物与人的 *EPAS1*, *HIF1a* 与 *EGLN1* 等基因受选择作用, 表明鸟类比哺乳类具有更强的低氧耐受能力或二者存在不同的适应机制^[39, 40].

由于高海拔地区空气稀薄、环境单一、空气中气味分子较简单, 物种嗅觉受体基因通常较低海拔类群显著收缩^[41]. 对鸟类全基因组测序发现, 生活在高原的藏鸡(*Gallus gallus*)与地山雀在长期自然选择下, 基因组中嗅觉受体基因大量丢失, 降低了嗅觉感受过程中的能量消耗^[39, 40]. 低氧对动物心血管系统影响较大, 高海拔物种主要通过增强心肌收缩与血管生成等过程提高低氧耐受能力. 在鸟类基因组中发现, 许多受正选择基因参与血管生成、心肺发育以及活性氧代谢等过程. 在地山雀中参与这些过程的部分受正选择基因(*HIF1AN*, hypoxia inducible factor 1 subunit alpha inhibitor; *ANGP*, angiopoietin; ADAM家族等)同时也存在于高海拔牦牛与人类中, 表明不同动物类群对低氧应答有相似的适应机制^[21, 42]. 与能量代谢相关基因受到较强选择压力与加速进化也是高海拔鸟类基因组的典型特征. 地山雀的很多能量代谢相关的基因都与脂肪酸代谢过程有关, 单位脂肪酸氧化较碳水化合物氧化能产生更多能量, 这对长期高原低温压迫下维持正常体温大有益处(图3A)^[43]. 此外, 高海拔环境紫外辐射较强、病原微生物种类较少, 因此大量与免疫相关的基因(MHC基因家族)在高海拔地山雀中发生收缩或丢失, 这与藏鸡中免疫基因发生适应性进化完全不同, 可能与土著物种较人工驯化种受到自然选择压力更强有关^[44]. 体型变化与飞行能力减弱是高海拔小型鸟类的典型特征, 地山雀骨骼肌发育基因快速进化, 以及羽毛角蛋白基因家族丢失, 与其较长的喙、较大

体型和极弱的飞行能力有关^[41].

尽管沿海拔梯度垂直迁移鸟类与高原非迁移鸟种在体型或血液生理等表型上有相似的变化, 但其对低温低氧环境应答的遗传机制却完全不同. 比较高低海拔大山雀(*Parus major*)种群的基因组发现, 大山雀与低氧应答和能量代谢相关适应性基因, 与其高原近缘种地山雀有较大差异(图3B)^[39, 45]. 地山雀对低氧的应答主要通过HIF-1与VEGF(vascular endothelial growth factor)信号通路直接促进血管生成与血管舒张, 而大山雀许多受正选择基因主要富集于PI3K-akt, mTOR与MAPK信号通路, 间接调控VEGF与HIF-1增强低氧适应. 与此相反, 地山雀与绿尾虹雉在低氧信号通路受选择基因上却出现趋同现象, 表明演化历史对鸟类高海拔适应有重要影响^[39, 45]. 同时在能量代谢相关基因上, 地山雀通过与脂肪酸代谢通路相关基因适应性进化, 促进脂肪酸代谢产热. 由于地山雀的整个生活史都要在高海拔环境下度过, 这种适应属于对高海拔的长期“被动适应”. 而高海拔大山雀则通过糖类代谢基因加速进化, 增强糖代谢. 相对于脂代谢而言, 单位糖类氧化需要消耗的氧气更少, 可能更有利于小型鸟类高低海拔季节性迁移活动, 这种适应属于对高海拔环境的“主动适应”.

在基因组层面, 发现了大量与鸟类高海拔适应有关的受正选择基因, 涉及形态特征与生理功能等方面的变化, 然而并非所有基因对这些性状都有较大的贡献, 因此关键基因的分析与功能解析对理解性状演化的分子机制至关重要. 地山雀适应高原挖掘取食行为, 演化出较长而弯曲的喙. 通过胚胎发育时喙的比较转录组学研究发现, 600余个高表达基因中有17个与喙型发育相关, 其中*FGF13*(fibroblast growth factor 13)与*ITGB3*(integrin subunit beta 3)基因通过鸡胚注射重组蛋白干扰试验证实其对喙型发育有重要作用^[46]. 而对高低海拔大山雀种群AMPK通路控制低氧适应研究中发现, 心脏有14个差异表达miRNA, 细胞验证试验揭示MiR-19b-3p通过调控细胞AMPK表达应对低氧环境^[47].

4 组学时代鸟类高海拔适应性研究的发展趋势

尽管运用比较形态学、生理学等传统手段与全基

图 3 高海拔地山雀(*P. humilis*)与大山雀(*P. minor*)受选择的信号通路。A: 地山雀脂代谢通路(蓝色与红色分别代表正选择与特有基因)。在长期适应青藏高原高寒环境过程中, 地山雀大量受正选择与特有基因富集于脂肪酸代谢过程, 包括不饱和脂肪酸生物合成、甘油磷脂代谢与酮体合成与分解。B: 大山雀低氧与能量代谢通路。大山雀具有垂直迁移行为, 对高海拔低氧低温应答不同于近缘种地山雀, 其主要通过PI3K-akt, mTOR与MAPK信号通路间接调控低氧应答, 并通过加速糖类代谢应对低温环境。引自Qu等人^[39,45]

Figure 3 Positively selected genes involved in fatty-acid metabolism and hypoxia response in *P. humilis* and *P. minor*. A: Selection in fatty acid metabolism of *P. humilis*. Positively selected and lineage-specific genes (indicated in blue and red, respectively) are enriched in fatty-acid metabolism process, including biosynthesis of unsaturated fatty acids, glycerophospholipid metabolism, and synthesis as well as degradation of ketone bodies for a prolonged period of cold exposure. B: Selection in hypoxia response and metabolic pathways of *P. minor*. Different from responsive strategies for hypoxic hypothermia in *P. humilis*, *P. minor* has positively selected genes involving in the PI3K-akt, mTOR and MAPK signaling pathways to respond hypoxia and increases carbohydrate metabolism for the seasonal altitudinal migration. Modified from Qu et al.^[39,45]

基因组测序技术从不同角度能够揭示鸟类高海拔适应的生理与遗传机制, 但当前仍缺乏对鸟类适应性状与遗传机制的系统性研究, 尤其是在解析高寒低氧环境鸟类能量代谢适应策略方面更加滞后. 同时对涉及表型可塑性的复杂性状遗传解析也是目前的一大难点. 因此, 整合传统与组学手段, 引入功能实验与同质园实验将更高效、彻底地从整体破译鸟类高海拔适应性状的遗传基础. 这也是未来解析鸟类高海拔适应的研究重点之一.

维持正常能量代谢是高海拔物种生存的关键, 然而低温低氧对机体能量代谢作用通常相反. 低氧限制能量代谢而低温则需增强能量代谢提高产热效率, 因此研究极端环境物种能量代谢稳态对人类代谢疾病有一定的参考价值^[48]. 对高原白足鼠(*Peromyscus maniculatus*)呼吸生理与转录组研究表明, 脂肪酸代谢在应对低温环境增加产热维持体温方面具有重要作用, 而在叶耳鼠中通过运动代谢与酶学生理发现, 高海拔物种倾向于增强糖代谢以躲避天敌^[43,49]. 同时夏尔巴人代谢组研究却发现, 脂肪酸代谢受抑制而糖酵解能力增强是其应对低氧环境的策略^[50]. 目前对鸟类能量代谢的研究仅局限于不同纬度带产热能力与转录组学分析, 而对高海拔鸟类能量代谢适应性研究则相对匮乏^[51]. 基于基因组与转录组发现大量与能量代谢相关的受正选择基因, 系统地研究鸟类对低温低氧适应的能量变化, 有利于理解整个脊椎动物的代谢及生理进化.

表型可塑性与遗传分化是物种对不同环境适应表

型变化的不同对策^[52]. 在不同环境梯度下, 表型可塑性会减缓自然选择的作用, 维持不同种群遗传结构的稳定性, 限制种群间产生较大遗传分化, 同时表现局部适应性状. 而另一种适应性状产生方式来源于不同种群间的遗传分化, 在选择作用下适合度高的不同等位基因频率在相应环境梯度上被固定, 表现出局部适应性状. 表型可塑性与遗传分化在长期演化过程中存在取舍与权衡. 前者会造成不同海拔种群间不需经历选择作用就能产生组学特征上的差异, 从而阻碍由遗传分化的高海拔适应性分析^[53]. 适应性表型可塑性在演化早期有重要作用. 许多高海拔物种在适应早期, 其血红蛋白结构不发生变化, 通过增加血红蛋白浓度与血细胞容积来提高氧气运送能力^[10]. 然而, 在表型可塑性促进鸟类高海拔适应过程中, 由于随机事件的发生, 使得只有具特定基因型的种群才能适应高海拔环境, 从而导致特定基因型与高海拔的显著相关, 但该基因型对其适应性并无贡献^[3]. 同质园实验(common garden, CG)与交互移植实验(reciprocal transplant, RT)常被植物学家用于研究局部适应中的表型可塑性与遗传变异^[53]. 模式动物的CG与RT实验技术在许多动物中(例如白足鼠等^[54])比较成熟, 但是, 开展非模式野生鸟类的研究工作几乎空白, 依然是现代组学时代功能性状、功能基因验证所面临的巨大挑战. 目前对鸟类表型可塑性与遗传分化研究仅见于红领带鹀(*Zonotrichia capensis*)骨骼肌转录组可塑性研究, 而研究不同鸟类种群CG与RT实验并结合组学技术对揭示表型可塑性与遗传分化在适应性状中的贡献有着重要的作用^[10].

参考文献

- 1 Richalet J P. A proposed classification of environmental adaptation: The example of high altitude. *Rev Environ Sci Biotechnol*, 2007, 6: 223–229
- 2 Monge C, León-Velarde F. Physiological adaptation to high altitude: Oxygen transport in mammals and birds. *Physiol Rev*, 1991, 71: 1135–1172
- 3 Cheviron Z A, Natarajan C, Projecto-Garcia J, et al. Integrating evolutionary and functional tests of adaptive hypotheses: A case study of altitudinal differentiation in hemoglobin function in an andean sparrow, *zonotrichia capensis*. *Mol Biol Evol*, 2014, 31: 2948–2962
- 4 Riemer K, Guralnick R P, White E P. No general relationship between mass and temperature in endothermic species. *eLife*, 2018, 7: e27166
- 5 Shao S, Quan Q, Cai T, et al. Evolution of body morphology and beak shape revealed by a morphometric analysis of 14 paridae species. *Front Zool*, 2016, 13: 30
- 6 Sun Y M, Li M, Song G, et al. The role of climate factors in geographic variation in body mass and wing length in a passerine bird. *Avian Res*, 2017, 8: 1
- 7 Altshuler D L, Dudley R. The physiology and biomechanics of avian flight at high altitude. *Integr Comp Biol*, 2006, 46: 62–71
- 8 Dudley R, Chai P. Animal flight mechanics in physically variable gas mixtures. *J Exp Biol*, 1996, 199: 1881–1885
- 9 Sun Y F, Ren Z P, Wu Y F, et al. Flying high: Limits to flight performance by sparrows on the qinghai-tibet plateau. *J Exp Biol*, 2016, 219: 3642–

- 10 Storz J F, Scott G R, Cheviron Z A. Phenotypic plasticity and genetic adaptation to high-altitude hypoxia in vertebrates. *J Exp Biol*, 2010, 213: 4125–4136
- 11 Scheid P. Avian Respiratory System and Gas Exchange. Hypoxia: The Adaptations, 1990. 4–7
- 12 Barve S, Dhondt A A, Mathur V B, et al. Life-history characteristics influence physiological strategies to cope with hypoxia in himalayan birds. *Proc R Soc B*, 2016, 283: 20162201
- 13 Scott G R, Egginton S, Richards J G, et al. Evolution of muscle phenotype for extreme high altitude flight in the bar-headed goose. *Proc R Soc B*, 2009, 276: 3645–3653
- 14 Scott G R, Schulte P M, Egginton S, et al. Molecular evolution of cytochrome C oxidase underlies high-altitude adaptation in the bar-headed goose. *Mol Biol Evol*, 2011, 28: 351–363
- 15 Scott G R, Milsom W K. Control of breathing and adaptation to high altitude in the bar-headed goose. *Am J Physiol-Reg Integr Comp Physiol*, 2007, 293: R379–R391
- 16 York J M, Chua B A, Ivy C M, et al. Respiratory mechanics of eleven avian species resident at high and low altitude. *J Exp Biol*, 2017, 220: 1079–1089
- 17 Dawson N J, Ivy C M, Alza L, et al. Mitochondrial physiology in the skeletal and cardiac muscles is altered in torrent ducks, *Merganetta armata*, from high altitudes in the Andes. *J Exp Biol*, 2016, 219: 3719–3728
- 18 Beall C M, Cavalleri G L, Deng L, et al. Natural selection on *EPAS1* (*HIF2a*) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 11459–11464
- 19 Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science*, 2010, 329: 75–78
- 20 Xu S H, Li S L, Yang Y J, et al. A genome-wide search for signals of high-altitude adaptation in tibetans. *Mol Biol Evol*, 2011, 28: 1003–1011
- 21 Simonson T S, Yang Y Z, Huff C D, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science*, 2010, 329: 72–75
- 22 Rich P. Chemiosmotic coupling: The cost of living. *Nature*, 2003, 421: 583
- 23 Luo Y J, Gao W X, Liu F Y, et al. Mitochondrial nt3010G-nt3970C haplotype is implicated in high-altitude adaptation of tibetans. *Mitochondr DNA*, 2011, 22: 181–190
- 24 Gu M L, Dong X Q, Shi L, et al. Differences in mtDNA whole sequence between tibetan and Han populations suggesting adaptive selection to high altitude. *Gene*, 2012, 496: 37–44
- 25 da Fonseca R R, Johnson W E, O'Brien S J, et al. The adaptive evolution of the mammalian mitochondrial genome. *BMC Genomics*, 2008, 9: 119
- 26 Lau G Y, Mandic M, Richards J G. Evolution of cytochrome C oxidase in hypoxia tolerant sculpins (Cottidae, Actinopterygii). *Mol Biol Evol*, 2017, 34: 2153–2162
- 27 Aon M A, Cortassa S, O'Rourke B. Redox-optimized ros balance: A unifying hypothesis. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Bioenerg*, 2010, 1797: 865–877
- 28 Dosek A, Ohno H, Acs Z, et al. High altitude and oxidative stress. *Resp Physiol Neurobiol*, 2007, 158: 128–131
- 29 Brown J C L, McClelland G B, Faure P A, et al. Examining the mechanisms responsible for lower ROS release rates in liver mitochondria from the long-lived house sparrow (*Passer domesticus*) and big brown bat (*Eptesicus fuscus*) compared to the short-lived mouse (*Mus musculus*). *Mech Ageing Dev*, 2009, 130: 467–476
- 30 Weber R E, Fago A. Functional adaptation and its molecular basis in vertebrate hemoglobins, neuroglobins and cytoglobins. *Resp Physiol Neurobiol*, 2004, 144: 141–159
- 31 Storz J F, Moriyama H. Mechanisms of hemoglobin adaptation to high altitude hypoxia. *High Altitude Med Biol*, 2008, 9: 148–157
- 32 Projecto-Garcia J, Natarajan C, Moriyama H, et al. Repeated elevational transitions in hemoglobin function during the evolution of andean hummingbirds. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 20669–20674
- 33 Galen S C, Natarajan C, Moriyama H, et al. Contribution of a mutational hot spot to hemoglobin adaptation in high-altitude andean house wrens. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 13958–13963
- 34 Natarajan C, Hoffmann F G, Weber R E, et al. Predictable convergence in hemoglobin function has unpredictable molecular underpinnings. *Science*, 2016, 354: 336–339
- 35 Stoltzfus A, McCandlish D M. Mutation-biased adaptation in andean house wrens. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 13753–13754
- 36 Natarajan C, Projecto-Garcia J, Moriyama H, et al. Convergent evolution of hemoglobin function in high-altitude andean waterfowl involves

- limited parallelism at the molecular sequence level. *PLoS Genet*, 2015, 11: e1005681
- 37 Zhu X J, Guan Y Y, Signore A V, et al. Divergent and parallel routes of biochemical adaptation in high-altitude passerine birds from the Qinghai-Tibet Plateau. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 1865–1870
 - 38 Zhu X J, Guan Y Y, Qu Y H, et al. Elevational divergence in the great tit complex revealed by major hemoglobin genes. *Curr Zool*, 2018, 64: 455–464
 - 39 Qu Y H, Zhao H W, Han N J, et al. Ground tit genome reveals avian adaptation to living at high altitudes in the Tibetan Plateau. *Nat Commun*, 2013, 4: 2071
 - 40 Wang M S, Li Y, Peng M S, et al. Genomic analyses reveal potential independent adaptation to high altitude in tibetan chickens. *Mol Biol Evol*, 2015, 32: 1880–1889
 - 41 Li M Z, Tian S L, Jin L, et al. Genomic analyses identify distinct patterns of selection in domesticated pigs and tibetan wild boars. *Nat Genet*, 2013, 45: 1431–1438
 - 42 Qiu Q, Zhang G J, Ma T, et al. The yak genome and adaptation to life at high altitude. *Nat Genet*, 2012, 44: 946–949
 - 43 Cheviron Z A, Bachman G C, Connaty A D, et al. Regulatory changes contribute to the adaptive enhancement of thermogenic capacity in high-altitude deer mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 8635–8640
 - 44 Zhang Q, Gou W Y, Wang X T, et al. Genome resequencing identifies unique adaptations of tibetan chickens to hypoxia and high-dose ultraviolet radiation in high-altitude environments. *Genome Biol Evol*, 2016, 8: 765–776
 - 45 Qu Y, Tian S L, Han N J, et al. Genetic responses to seasonal variation in altitudinal stress: Whole-genome resequencing of great tit in eastern Himalayas. *Sci Rep*, 2015, 5: 14256
 - 46 Cheng Y L, Gao B, Wang H T, et al. Evolution of beak morphology in the ground tit revealed by comparative transcriptomics. *Front Zool*, 2017, 14: 58
 - 47 Chen X M, Qu Y H, Cheng Y L, et al. MiR-19b-3p regulates *MAPK1* expression in embryonic fibroblasts from the great tit (*Parus major*) under hypoxic conditions. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46: 546–560
 - 48 Cheviron Z A, Whitehead A, Brumfield R T. Transcriptomic variation and plasticity in rufous-collared sparrows (*Zonotrichia capensis*) along an altitudinal gradient. *Mol Ecol*, 2008, 17: 4556–4569
 - 49 Schippers M P, Ramirez O, Arana M, et al. Increase in carbohydrate utilization in high-altitude andean mice. *Curr Biol*, 2012, 22: 2350–2354
 - 50 Horscroft J A, Kotwica A O, Laner V, et al. Metabolic basis to sherpa altitude adaptation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 6382–6387
 - 51 Cheviron Z A, Swanson D L. Comparative transcriptomics of seasonal phenotypic flexibility in two north american songbirds. *Integr Comp Biol*, 2017, 57: 1040–1054
 - 52 Sultan S E. Phenotypic plasticity and plant adaptation. *Acta Bot Neerl*, 1995, 44: 363–383
 - 53 Savolainen O, Lascoux M, Merilä J. Ecological genomics of local adaptation. *Nat Rev Genet*, 2013, 14: 807–820
 - 54 Scott G R, Elogio T S, Lui M A, et al. Adaptive modifications of muscle phenotype in high-altitude deer mice are associated with evolved changes in gene regulation. *Mol Biol Evol*, 2015, 32: 1962–1976

High-altitude adaptation in birds: From phenomics to genomics

XIONG Ying^{1,2} & LEI FuMin^{1,2,3}

1 Key Laboratory of Zoological Systematics and Evolution, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

2 College of Life Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

3 Center for Excellence in Animal Evolution and Genetics, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China

In the field of evolutionary biology and population genetics, the revealing of the genetic basis of adaptation in birds in response to extreme environmental conditions in highlands (e.g., hypothermia, hypoxia, and high UV radiation) is an interesting study topic. Previous studies based on comparative morphological and physiological analyses have revealed that body size, flight ability, and hematology are significantly altered in high-altitude birds. Some genes associated with oxygen transport and utilization (e.g., hemoglobin and cytochrome oxidase) are reportedly involved in hypoxic responses and could facilitate adaptive hypoxic evolution. Next-generation sequencing techniques applied in highland adaptation research, comparative genome analyses, and transcriptome analyses are revealing the genetic mechanisms underlying numerous complex traits. However, systematic studies based on adaptive phenotypes and molecular methods are unreliable, particularly in investigating bird metabolism under hypoxic cold stress, which remains largely unclear to date. In addition, the influence of phenotypic plasticity on some geographical variations in complex traits poses a challenge in highland adaptation studies. Therefore, the integration of traditional methods and sequencing techniques, in combination with functional and common garden experiments is essential for a comprehensive understanding of the genetic basis of such complex traits, which are interesting key topics of study on avian highland adaptation.

high-altitude adaptation, phenome, genome, birds

doi: [10.1360/N052018-00203](https://doi.org/10.1360/N052018-00203)