



进化系统生物学与反刍动物的进化研究

陈垒^{1†}, 邱强^{1†}, 潘香羽², 王文^{1,3,4*}

1. 西北工业大学生态与环境保护研究中心, 西安 710129;

2. 西北农林科技大学动物科技学院, 陕西省动物遗传育种与繁殖重点实验室, 西安 712100;

3. 中国科学院昆明动物研究所, 遗传资源与进化国家重点实验室, 昆明 650223;

4. 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

†同等贡献

*联系人, E-mail: wwang@mail.kiz.ac.cn; wwang@wangwen-lab.org

收稿日期: 2018-10-07; 接受日期: 2018-12-13; 网络版发表日期: 2019-02-18

中国科学院战略性先导科技专项(批准号: XDB13000000)和西北工业大学人才专项经费资助

摘要 自达尔文以来, 宏观进化和微观进化研究之间一直存在着鸿沟(gap). 20世纪初现代遗传学兴起后, 进化研究更多是微观领域的研究, 但往往难以解析多姿多彩生物性状进化的遗传基础. 比如, 反刍动物不仅在科学上有着极为重要的特征性状(如多室胃和角), 而且是人类农业文明家畜物种的最重要来源类群, 但其进化的遗传基础一直是个谜团. 为解决这类问题, 我们提出了进化系统生物学(evolutionary genotype-phenotype systems biology, eGPS), 旨在利用多层次组学数据, 大尺度跨物种阐释动物复杂性状的遗传基础和成因. 本文简要介绍了进化生物学的最新进展, 并系统综述了有待阐明其遗传进化基础的反刍动物的性状特征, 指出eGPS研究有望系统解决这些重要性状特征的进化遗传基础.

关键词 系统发育基因组学, 生物多样性基因组学, 进化系统生物学, 反刍动物

在进化生物学研究中, 如何揭示多姿多彩生命形式的成因和机制(endless forms)^[1], 一直存在着宏观进化(macroevolution)研究与微观进化(microevolution)研究难以衔接的困境. 种内某个群体的个体间适应性变异如何演变成该群体达成物种形成(speciation), 即物种如何形成是消弭微观进化和宏观进化研究鸿沟(gap)的一个重要问题; 但是, 宏观进化还有一层是复杂适应性性状如何起源和进化的问题^[2]. 由于达尔文强调了进化过程中渐进的微小变异积累到物种形成这一点^[1], 高级分类阶元的进化生物学研究中往往面临

着对一些性状进化大的跳跃的解释困扰. 为解决这一问题, 美国科学家Eldredge和Gould^[3]联合提出了“间断平衡(punctuated equilibrium)学说”, 认为物种进化往往经历长时间的停滞和平衡, 大的飞跃突然发生而后又进入新的停滞和平衡. 这一假说引入了不同于达尔文渐进进化的思想, 同时也引发了宏观进化与微观进化可能机制不同的困扰. 遗憾的是, 长期以来由于技术手段限制, 难以阐明性状大飞跃发生的遗传变异机制, 从而进一步促成和加剧了微观进化和宏观进化之间的鸿沟. 因此, 本文更多将笔墨放在高级分类阶元之间大

引用格式: 陈垒, 邱强, 潘香羽, 等. 进化系统生物学与反刍动物的进化研究. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 509–518

Chen L, Qiu Q, Pan X Y, et al. Evolutionary genotype-phenotype systems biology and study on the ruminant evolution (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 509–518, doi: [10.1360/N052018-00209](https://doi.org/10.1360/N052018-00209)

的复杂适应性性状起源和进化研究的最新进展和展望方面, 不重点讨论已有很多论述和经典理论的物种形成问题。自20世纪初现代遗传学兴起以后, 基于基因频率变化研究的进化遗传学, 多集中在从物种内的种群水平研究进化的过程和原因^[4], 但却往往无法解释我们面临的多姿多彩的生物性状, 比如面对大尺度纲目水平的动物陆生、飞翔、体温和智力等特征进化的遗传基础等问题往往束手无策, 只能通过古生物学和比较解剖学等进行宏观进化研究。为填补这一鸿沟, 20世纪末兴起的进化发育生物学(evolutionary developmental biology, 简称evo devo)在控制体节形成的Hox基因簇(Homeobox gene clusters)发现后, 试图在大尺度跨物种水平上解释动物形态发生的基因基础^[5], 但动物形态进化由少数工具箱基因(toolkit genes)控制并与生理进化机制不同的结论受到了诟病^[6], 而且依然不能解释动物陆生、飞翔、体温和智力等多姿多彩特征的遗传基础。近年来, 随着基因组学的迅猛发展和对各个生物学研究方向的渗透, 出现了两个进化生物学学科或方向试图结合宏观和微观进化, 一个是系统发育基因组学(phylogenomics)^[7], 一个是生物多样性基因组学(biodiversity genomics)^[8]。前者更多使用基因组学数据解析宏观进化大尺度上的系统发育关系^[9,10], 也被用于阐明一些重要生物学特征如生物固氮基因家族在整个植物界的进化^[11]。后者更多是利用基因组学手段分类和记录一个生态系统中生物多样性的程度及其成因^[12,13]。但是, 这两个基于基因组学的进化生物学研究新方向或学科还没有能准确反映宏观进化和微观进化的整合, 没有精准瞄准多姿多彩生物性状(phenotype)演化的遗传进化基础(genotype)这一核心问题。有鉴于此, 我们在2014年提出了进化系统生物学(evolutionary genotype-phenotype systems biology, eGPS)的新方向, 并得到了中国科学院“战略性先导专项”——“动物复杂性状的进化解析与调控”的支持(XDB13000000)。该新方向旨在利用基因组(genome)、转录组(transcriptome)、调控组(regulome)、代谢组(metabolome)和蛋白组(proteome)等数据, 通过大尺度、跨物种的进化比较一类高级分类阶元的许多个物种, 系统整合不同动物物种遗传因子-发育网络进化-表型适应性三个层面的数据, 解析动物复杂性状, 特别是有重大进化意义和飞跃的性状的遗传基础^[14,15], 找出关键的遗传调控基因标记和通路^[16], 通过

功能实验验证组学的结果, 并实现动物复杂性状的人工干预和调控, 最终消弭宏观进化和微观进化认知上的断层。

这一崭新动物演化eGPS研究方向的解析能力已经在最近完成的一项鸟纲基因组计划研究中崭露头角。2014年底, *Science*发表了由哥本哈根大学暨华大基因张国捷教授等领衔的鸟纲基因组计划产出的8篇论文, 他们解析了鸟纲近50个目代表物种的基因组, 在理清鸟纲各个目系统发育关系的同时^[17,18], 还揭示了鸟类基因组进化和适应的机制^[19], 以及鸟类没有牙齿^[20]、鸟类鸣唱^[21]、鸣禽与人类大脑的趋同进化^[22]、鸟类早期演化^[23]和鸟类性染色体演化^[24]的遗传基础。此外, 其他学者对海洋哺乳动物三大支代表物种(虎鲸、海象和海牛)的比较基因组研究发现^[25], 虽然这三大类系统发育关系较远的哺乳动物独立进入海洋, 但基因组中存在大量的趋同氨基酸变异, 可能与其适应从陆地到海洋环境的转变相关。通过对人、黑猩猩、大猩猩和红毛猩猩基因组进行系统地比较分析, 鉴定出多个与人类大脑进化相关的变异^[26]。这些前驱案例说明基于组学大数据进行大尺度、跨物种的eGPS研究是完全可行的, 未来发展更全面的理论方法并加入基因功能和调控元件实验验证等将促进进化生物学进入崭新的时代, 彻底消弭宏观进化和微观进化研究之间的鸿沟。

此外, 在揭示物种间复杂的系统发育关系上, 大尺度、跨物种的基因组大数据也提供了前所未有的信息。在鸟纲基因组计划的系统发育研究中^[17], 利用多物种的基因组比对信息, 系统地分析了谱系筛选不完全(incomplete lineage sorting, ILS)对系统发育异质性所造成的影响。与此前基于线粒体或少数核基因序列的研究不同, 基于全基因组的研究假设基因组不同区域存在不同的系统发育关系, 通过构建物种树模型, 能够更为真实地反映了物种间的演化关系。该研究一举解决了此前对于物种间分化关系互相冲突, 受序列长度、比对和建树算法等因素影响的各种问题, 证明了全基因组数据的可靠性和准确性, 并为未来分析其他大规模系统发育基因组学数据集奠定了理论基础。此外, 全基因组比对数据还可以反映跨物种间的基因交流信号, 不仅可以推测出祖先或近期发生的基因渐渗事件, 还可以精确鉴定出渐渗的位点和基因。比如, 2014年*Science*发表了由华大基因主导的昆虫进化的

现代路线图论文, 通过对103种昆虫进行转录组测序, 结合之前发表的14个节肢动物基因组数据, 重建出了昆虫的“生命树”, 完美解决了昆虫系统发育研究中长期存在的争议, 并回答了有关昆虫起源与进化的一系列问题^[9]. 2018年*Nature Ecology & Evolution*杂志发表了中国科学院昆明动物研究所主导的牛属物种驯化的研究论文, 通过对多个牛属物种进行全基因组高覆盖测序和群体基因组测序, 重建了牛属之间的系统发育关系和基因交流情况, 阐明了基因交流在牛属动物的驯化以及特征进化中的重要作用^[27]. 这些研究结果表明, 只有利用一个类群多物种的大规模基因组数据, 能够精确重建物种分化历史并深入解析复杂性状演化的遗传基础.

目前, 我们正在对反刍亚目(Ruminantia)动物进行类似的研究. 下面将深入介绍反刍动物研究的重要性和未来可能方向.

1 反刍动物的进化

反刍亚目是大型陆地哺乳动物中最成功、最大的一类, 分为6个科: 麝鹿科(Tragulidae)、长颈鹿科(Giraffidae)、叉角羚科(Antilocapridae)、麝科(Moschidae)、鹿科(Cervidae)和牛科(Bovidae)^[28,29]. 反刍动物物种丰富, 包含了超过200种现存的物种^[30], 其中牛科的物种最为丰富, 有140多种^[31,32], 而且地理分布非常广泛, 分布于不同的纬度范围(从热带到北极寒带)、不同的海拔地区(从平原到高原)、不同的生态环境(从沙漠到雨林). 反刍动物具有一些独特的解剖学特征, 例如多室胃(multichambered stomach)和骨质角(headgear). 相比其他草食动物, 如马等, 反刍动物的瘤胃和瓣胃使其能更高效地利用植物纤维素^[33-35]. 这种高效获取食物能量的特性, 是反刍动物如此繁盛的一个重要原因^[28]. 同时, 反刍动物演化出了极端的生物性状多样性, 例如巨大的体型差异, 最小的麝鹿只有2 kg, 而水牛能达到1200 kg^[36,37]; 食性和消化器官的多样性和运动能力的多样性等. 这些多样化的生物性状, 是反刍动物对广泛地理环境的重要适应. 除了这些重要的科学价值, 反刍动物和人类文明的发展也是密切相关. 一些最重要的家畜就是从野生的反刍动物驯化而来, 比如黄牛、水牛、牦牛、山羊和绵羊等^[38,39]. 这些反

刍动物被驯化用于提供肉制品、奶制品等食物原料和皮毛制品, 为人类文明从狩猎采集社会向农业社会发展提供了前提条件^[40]. 到现代文明社会, 这些驯化反刍动物依然是重要的物质来源, 据FAOSTAT (Food and Agriculture Organization of the United Nations)数据库的统计^[41], 世界范围内有超过2.96亿头肉牛和2.73亿头奶牛, 还有4.68亿头产奶反刍动物(水牛、山羊和绵羊). 值得注意的是, 尽管反刍动物具有显著的生物学意义和科学价值, 但关于反刍动物的系统发育生物学和生物多样性的研究, 仍处于早期阶段, 有很多问题亟待解决. 这里我们总结了目前反刍动物在系统发育和生物多样性上的研究进展和存在的问题.

1.1 系统发育关系的研究

系统发育树的构建是研究宏观进化最基本、最重要的一种方法. 一个可靠的系统发育树有助于解决类群之间的亲缘关系, 研究生物地理格局及其形成历史, 研究性状进化的过程及其机制^[42]. 反刍动物的系统发育关系的研究, 最早开始于20世纪中期, 利用骨骼、牙齿等化石, 胃解剖结构和生理活动(反刍和咀嚼)等形态学特征来鉴定亲缘关系^[43,44]. 不同的形态学特征, 往往会支持不一样的系统发育关系^[45]. 20世纪80年代反刍动物分子进化关系的研究才逐渐起步, 从最开始的使用少量线粒体基因标记^[46-49], 到核基因数据^[50,51]和线粒体全长^[52,53]. 然而, 各种方法得出的反刍动物的系统发育关系依然相互矛盾, 甚至在科级水平, 不同的研究支持的结果都不尽相同. 叉角羚科和长颈鹿科的关系有待进一步确定, 线粒体序列构建的进化树结果支持叉角羚科是最早独立分化的有角下目枝系^[29,52,53], 而另外一些核基因构建的进化树结果却提出叉角羚科和长颈鹿科是姐妹群, 是最早分化的有角下目类群^[54,55]. 麝科在进化树上也处于类似的不确定情况, 是和鹿科互为姐妹群^[51,56], 还是和牛科互为姐妹群^[52,57,58], 都没有定论. 除了科级水平的进化关系未解决, 在亚科水平、种属水平也存在未完全确定的进化关系. 这种未确定的进化关系, 在牛科里普遍存在, 比如在亚科之间, 苇羚亚科(Reduncinae)可能是鹿羚亚科(Cephalophinae)的姐妹群, 也有可能和羊亚科(Caprinae)、狷羚亚科(Alcelaphinae)、短角羚亚科(Hippotraginae)一起互为姐妹群^[29,59,60]; 分类上被划分为新小羚族(Neotragini)的个体, 是单系类群, 还是

分散的多系类群^[61], 薮羚属内部物种之间的进化关系如何^[62,63]. 这些悬而未决的进化关系, 也使得鉴定反刍动物物种分化的时间变得困难重重^[52,53], 严重限制了反刍动物表型多样性性状进化的研究. 而导致这些问题的主要原因是反刍动物在渐新世(Oligocene)-中新世(Miocene)的快速辐射进化, 短期内形成了大量物种^[47].

1.2 重要表型起源进化的研究

在得到准确的系统进化关系信息后, 大量不同物种的基因组和转录组等数据可以为我们解析表型性状起源进化提供前所未有的支撑. 例如, 通过比较有瘤胃的所有反刍亚目物种和外类群哺乳动物(如: 鲸豚类、猪、骆驼等)的基因组, 我们可以获得反刍动物特异的快速进化基因、高度保守的元件、新起源的基因和新扩张的基因家族等信息. 结合瘤胃各个发育时期的转录组和鉴别调控元件的各种组学手段, 我们将可以鉴别出反刍动物瘤胃特异或者从其他组织招募在瘤胃行使功能的基因和基因相互作用网络, 后续辅以细胞学和以羊等能有效进行基因编辑动物的功能实验, 将能对瘤胃这个巨大表型飞跃起源和进化相关的基因和遗传基础得到前所未有的认识. 其他重要的表型性状, 如角、食性和特殊运动能力也可以通过这一思路进行研究. 这类的研究从案例角度体现了我们eGPS研究的思路 and 具体过程, 相信未来更多如同鸟纲和反刍亚目基因组计划的大尺度、跨物种的研究, 将能阐明更多长期以来困扰人类进化和生物学谜题, 最终消弭宏观进化和微观进化之间的鸿沟.

(1) 瘤胃. 反刍动物的消化系统在进化上具有重要的生态和功能作用, 瘤胃的出现以及与微生物的紧密互作, 使得反刍动物具有高效的能量利用率并获得独特的进化优势, 促进了反刍动物类群的繁盛和多元化. 反刍动物与非反刍食草动物(例如马)相比可以实现更高的植物纤维利用率^[33], 这得益于反刍动物独特的前胃发酵系统. 前胃发酵系统由瘤胃、网胃、瓣胃和皱胃组成, 其中瘤胃作为系统中主要的器官, 代表一个高效的发酵微生物的生态系统, 其中具有多样的动态生理活动发生, 并与大量多样的微生物区系进行密切的交互作用. 目前的研究更多地集中在反刍动物的营养调控, 通过对饲料成分的改变和调节, 对瘤胃

的早期发育功能成熟进行探索^[64-66]. 成年反刍动物瘤胃内有着复杂的微生物区系, 由细菌、原生动物、真菌、噬菌体等协作组成, 其中细菌占主导地位^[67,68], 然而这个繁杂的系统中到底有多少种微生物, 迄今为止并未研究清楚. 新生犊牛的瘤胃是无菌的, 但出生2 h后瘤胃内便出现了大量的微生物^[69]. 新生反刍动物瘤胃内微生物的定植伴随着宿主一系列生长和发育的变化, 早期使用培养的方式研究奶犊牛的瘤胃微生物定植过程, 在纲的水平上发现了多个微生物种类(如纤维素降解菌、淀粉降解菌、蛋白质降解菌、乳酸利用菌), 并且这些微生物种类随犊牛年龄^[69]和日粮^[69,70]的改变而改变. 微生物在宿主中定植过程中, 宿主为了适应共生菌的定植并识别有害菌, 宿主的基因表达调控应该会发生一系列变化, 两者是如何相互影响, 目前还不清楚.

瘤胃的进化也是动物新器官进化的典型示范. 动物新器官的进化, 有研究表明通常涉及两个过程, 组织中获得新的功能, 即功能创新^[71], 以及新结构的创新^[72,73]. 一个新的器官的演变通常是由一个组织中获得新的功能潜能而产生的^[21]. 这些变化可能是由于在基因组中引入了新基因或调控元件^[74-76]. 另外, 重新组合已经在组织中表达的基因和已经在生物体其他组织器官表达的基因的表达(招募)可能对器官的起源和进化有重要作用^[73,77,78]. 关于瘤胃的起源, 2016年, Xiang等人^[79]利用绵羊多组织表达谱数据分析, 认为瘤胃与扁桃体和皮肤的表达模式更相近. 然而, 作为进化过程中反刍动物独特的新器官, 瘤胃这个重要器官的起源和进化的遗传基础仍然鲜为人知.

(2) 角. 反刍动物是唯一具有骨质角(osseous head-gear)的哺乳动物^[80]. 反刍亚目中的4个科具有骨质角, 分别是长颈鹿科、叉角羚科、鹿科和牛科; 而另外两个科, 麋鹿科和麝科并不长角. 有趣的是, 不同科的角也具有多样性的形态学特征. 长颈鹿科的角是表面有皮肤和毛发覆盖的骨质凸起^[81]; 叉角羚科和牛科的角都有分叉的角鞘, 不同的是, 叉角羚科的角鞘每年脱落而且分叉^[82], 而牛科的角鞘不脱落、不分叉^[83]. 鹿科的角可以每年脱落和再生^[84]. 值得注意的是, 鹿科里的獐亚科也没有长角. 到目前为止, 对于反刍动物的角是如何产生、进化的遗传机制知之甚少. 反刍动物角的起源目前没有定论^[80], 有多次独立起源^[85]和单

次起源的假说^[86], 在鹿科和牛科中, 角的大小、形状也是丰富多样, 各具特色的^[36], 而对于这些性状的机制研究鲜有报道。

(3) 食性. 反刍动物的食性主要有3种: 食嫩叶型(brower)、食草型(grazer)和兼食型(intermediate)^[87]. 食物来源是影响食性变化的一个重要因素^[88]. 大规模的C₄草原扩张发生在新近纪(Neogene, 2500万年前)^[89], 而最早的反刍动物可能是在5000~3500万年之间出现的^[52,53]. 因此有学者推测食嫩叶很可能是反刍动物早期的食性特征^[90], 而食草是伴随草原扩张后新出现的适应性特征. 然而草原受全球气候变化的影响, 不同时期有不同的变化规律^[91,92]; 并且现存的反刍动物里, 3种食性的物种均有相近的比例^[87], 所以食性的进化历史显然是个更为复杂的过程. 食性的变化和反刍动物的生理结构也存在着关联. 例如, 食草型物种倾向于具有更大的体型, 已经更大的、肌肉化的瘤胃^[87]. 牙齿的形态变化也和食性相关. 有研究表明一些食嫩叶的反刍动物祖先因为只能获取粗糙的草料, 而逐渐进化出了高冠臼齿^[93~96]. 然而反刍动物中高冠齿的出现时间是否和草原的扩张时间紧密相关, 还有待进一步的证明^[97]. 要进一步阐明食性进化的问题, 需要准确地鉴定不同食性物种之间的进化亲缘关系、物种分歧时间以及地球气候环境变化和物种种群历史动态之间的关系.

(4) 体型和运动能力. 反刍动物的体型变化巨大, 从最小差不多2 kg(比如小鼯鹿(lesser mouse deer)、倭新小羚(royal antelope)、山羚(klipspringer)), 到最大超过1200 kg(比如长颈鹿(giraffe)和非洲水牛(African buffalo)等)^[36]. 在科级水平, 长颈鹿科是体型最大的^[98]; 鼯鹿科和麝科体型较小; 而叉角羚科、鹿科的体型比较适中. 牛科的体型变化最大, 其中的牛亚科普遍具有极限大体型^[36]. 反刍动物的体型多样性是对环境重要的适应性性状. 生活在开放草原的反刍动物, 倾向于拥有较大体型, 能有效对抗捕食者、适应环境的剧烈变化^[99], 比如长颈鹿的庞大体型能确保食物来源^[100]; 而生活在丛林里的反刍动物倾向于具有较小体型, 小体型在丛林环境更为灵活, 可以有效躲避天敌, 比如鹿科里的麝属^[101], 牛科里的鹿羚亚物种^[102]. 体型和运动能力也关系密切^[103]. 叉角羚是陆地上除了猎

豹外, 跑的最快的哺乳动物, 时速可以达到100 km/h^[104]. 除了叉角羚外, 一些羚羊亚科的物种也拥有不俗的奔跑速度, 比如角马(wildebeest)、托马斯羚羊(Thomson's gazelle)和瞪羚(Grant's gazelle)等^[105], 最高时速大大高于肉食动物, 如狮子、老虎的速度. 另一方面, 牛科中狷羚亚物种(Alcelaphinae)具有极强的运动耐力^[36]. 体型和运动能力的进化也是反刍动物适应多样化环境和逃避捕食者的重要性状, 然而其遗传机制还一无所知.

2 展望

反刍动物是哺乳动物生物多样性进化的典型重要类群, 然而目前的研究远远没有挖掘出这一珍贵资源中蕴藏的科学价值. 随着现代测序技术、基因组学分析手段的发展, 人们利用这些技术逐步解析、挖掘反刍动物中重要物种的遗传资源. 目前为止, 已经发表了2个长颈鹿科基因组: 长颈鹿(giraffe)和霍加狓(oka-pi)^[106]; 1个麝科基因组: 林麝(forest musk deer)^[107]; 5个鹿科基因组, 其中我们研究组首次释放了高质量的鹿科物种基因组, 麝鹿(Milu)^[108]和驯鹿(reindeer)^[109]; 11个牛科基因组, 包括重要的驯化物种如黄牛^[110]、山羊^[111]、绵羊^[112]、牦牛^[113]等, 以及特殊环境适应性的物种, 如藏羚羊^[114]. 这些研究对单一物种的重要适应性性状进行了初步挖掘, 如牦牛和藏羚羊的高原适应、绵羊独特的消化系统、长颈鹿的身高体型等. 然而, 这些研究局限于物种的单一性, 不能广泛适用于解释大尺度纲目水平的宏观进化. eGPS研究方法, 在复杂的系统发育关系上有无可比拟的解析能力, 例如在鸟类^[17]、类人猿^[115,116]等研究中, 能有效地解决杂交/渐渗、谱系筛选、基因水平转移、基因重复/丢失、基因重组等导致系统发育关系冲突的因素. 所以eGPS研究方法将会是解决反刍动物系统发育关系的重要手段. 有了可靠的系统发育树, 就能进一步获得反刍动物类群准确的分歧时间, 并结合气候环境的变化推测其种群进化历史. 同时, 结合比较基因组、发育时期转录组等多组学的的数据, 并用实验验证关键基因的功能, 能极大促进包括反刍动物在内的生物多样性性状进化的遗传机制研究.

参考文献

- 1 Darwin C. On the Origins of Species by Means of Natural Selection. London: Erres e Esses, Lda, 1859
- 2 Reznick D N, Ricklefs R E. Darwin's bridge between microevolution and macroevolution. *Nature*, 2009, 457: 837–842
- 3 Eldredge N, Gould S J. Punctuated equilibria: An alternative to phyletic gradualism. In: *Modelss in Paleobiology*. San Francisco: Freeman Cooper, 1972. 82–115
- 4 Dobzhansky T. Genetic nature of species differences. *Am Nat*, 1937, 71: 404–420
- 5 Carroll S B. *Endless Forms Most Beautiful: The New Science of Evo Devo and the Making of the Animal Kingdom*. New York: WW Norton & Company, 2005
- 6 Hoekstra H E, Coyne J A. The locus of evolution: Evo devo and the genetics of adaptation. *Evolution*, 2007, 61: 995–1016
- 7 Eisen J A, Fraser C M. Phylogenomics: Intersection of evolution and genomics. *Science*, 2003, 300: 1706–1707
- 8 Pennisi E. Smithsonian jumps into biodiversity genomics with new institute. *Science News*, Dec. 12, 2014
- 9 Misof B, Liu S, Meusemann K, et al. Phylogenomics resolves the timing and pattern of insect evolution. *Science*, 2014, 346: 763–767
- 10 Neafsey D E, Waterhouse R M, Abai M R, et al. Highly evolvable malaria vectors: The genomes of 16 anopheles mosquitoes. *Science*, 2015, 347: 1258522
- 11 Griesmann M, Chang Y, Liu X, et al. Phylogenomics reveals multiple losses of nitrogen-fixing root nodule symbiosis. *Science*, 2018, 46: eaat1743
- 12 Yu D W, Ji Y, Emerson B C, et al. Biodiversity soup: Metabarcoding of arthropods for rapid biodiversity assessment and biomonitoring. *Methods Ecol Evol*, 2012, 3: 613–623
- 13 Ji Y, Ashton L, Pedley S M, et al. Reliable, verifiable and efficient monitoring of biodiversity via metabarcoding. *Ecol Lett*, 2013, 16: 1245–1257
- 14 Yu X, Zhang J, Sun S, et al. Individual-specific edge-network analysis for disease prediction. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45: e170
- 15 Ma H, Leng S, Aihara K, et al. Randomly distributed embedding making short-term high-dimensional data predictable. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E9994–E10002
- 16 Yang B, Li M, Tang W, et al. Dynamic network biomarker indicates pulmonary metastasis at the tipping point of hepatocellular carcinoma. *Nat Commun*, 2018, 9: 678
- 17 Jarvis E D, Mirarab S, Aberer A J, et al. Whole-genome analyses resolve early branches in the tree of life of modern birds. *Science*, 2014, 346: 1320–1331
- 18 Mirarab S, Bayzid M S, Boussau B, et al. Statistical binning enables an accurate coalescent-based estimation of the avian tree. *Science*, 2014, 346: 1250463
- 19 Zhang G, Li C, Li Q, et al. Comparative genomics reveals insights into avian genome evolution and adaptation. *Science*, 2014, 346: 1311–1320
- 20 Meredith R W, Zhang G, Gilbert M T P, et al. Evidence for a single loss of mineralized teeth in the common avian ancestor. *Science*, 2014, 346: 1254390
- 21 Whitney O, Pfenning A R, Howard J T, et al. Core and region-enriched networks of behaviorally regulated genes and the singing genome. *Science*, 2014, 346: 1256780
- 22 Pfenning A R, Hara E, Whitney O, et al. Convergent transcriptional specializations in the brains of humans and song-learning birds. *Science*, 2014, 346: 1256846
- 23 Green R E, Braun E L, Armstrong J, et al. Three crocodilian genomes reveal ancestral patterns of evolution among archosaurs. *Science*, 2014, 346: 1254449
- 24 Zhou Q, Zhang J, Bachtrog D, et al. Complex evolutionary trajectories of sex chromosomes across bird taxa. *Science*, 2014, 346: 1246338
- 25 Foote A D, Liu Y, Thomas G W C, et al. Convergent evolution of the genomes of marine mammals. *Nat Genet*, 2015, 47: 272–275
- 26 Kronenberg Z N, Fiddes I T, Gordon D, et al. High-resolution comparative analysis of great ape genomes. *Science*, 2018, 360: eaar6343
- 27 Wu D D, Ding X D, Wang S, et al. Pervasive introgression facilitated domestication and adaptation in the bos species complex. *Nat Ecol Evol*, 2018, 2: 1139–1145
- 28 Hackmann T J, Spain J N. Invited review: Ruminant ecology and evolution: Perspectives useful to ruminant livestock research and production. *J*

- Dairy Sci, 2010, 93: 1320–1334
- 29 Fernández M H, Vrba E S. A complete estimate of the phylogenetic relationships in ruminantia: A dated species-level supertree of the extant ruminants. *Biol Rev*, 1999, 80: 269–302
- 30 IUCN. The iucn red list of threatened species. Version 2017-3. 2017
- 31 Wilson D E, Reeder D M. Mammal Species of the World: A Taxonomic and Geographic Reference. Baltimore: JHU Press, 2005
- 32 Heller R, Frandsen P, Lorenzen E D, et al. Are there really twice as many bovid species as we thought? *Syst Biol*, 2013, 62: 490–493
- 33 Janis C. The evolutionary strategy of the equidae and the origins of rumen and cecal digestion. *Evolution*, 1976, 30: 757–774
- 34 Russell J B, Rychlik J L. Factors that alter rumen microbial ecology. *Science*, 2001, 292: 1119–1122
- 35 Clauss M, Rössner G E. Old world ruminant morphophysiology, life history, and fossil record: Exploring key innovations of a diversification sequence. *Annales Zool Fennici*, 2014, 51: 80–94
- 36 Castelló J R. Bovids of the World. Antelopes, Gazelles, Cattle, Goats, Sheep, and Relatives. Princeton: Princeton University Press, 2016
- 37 du Toit J T, Owen-Smith N. Body size, population metabolism, and habitat specialization among large african herbivores. *Am Natist*, 1989, 133: 736–740
- 38 Randolph T F, Schelling E, Grace D, et al. Invited Review: Role of livestock in human nutrition and health for poverty reduction in developing countries. *J anim Sci*, 2007, 85: 2788–2800
- 39 Hemsworth P H, Coleman G J. Human-livestock interactions: The stockperson and the productivity of intensively farmed animals. CAB International, 2011
- 40 Wang G D, Xie H B, Peng M S, et al. Domestication genomics: Evidence from animals. *Annu Rev Anim Biosci*, 2014, 2: 65–84
- 41 FAOSTAT. The global dairy sector: Facts. 2016, www.fao.org/faostat/
- 42 Huson D H, Bryant D. Application of phylogenetic networks in evolutionary studies. *Mol Biol Evol*, 2005, 23: 254–267
- 43 Pilgrim G E. The dispersal of the artiodactyla. *Biol Rev*, 1941, 16: 134–163
- 44 Simpson G G. The principles of classification and a classification of mammals. *Bull Amer Museum Nat History*, 1945, 85: 1–307
- 45 Janis C M, Theodor J M. Cranial and postcranial morphological data in ruminant phylogenetics. *Zitteliana*, 2014, B32: 15–31
- 46 Pitra C, Fickel J, Meijaard E, et al. Evolution and phylogeny of old world deer. *Mol Phylogenets Evol*, 2004, 33: 880–895
- 47 Kraus F, Miyamoto M M. Rapid cladogenesis among the pecoran ruminants: Evidence from mitochondrial DNA sequences. *Systatic Biol*, 1991, 40: 117–130
- 48 Cronin M A, Stuart R, Pierson B J, et al. K-casein gene phylogeny of higher Ruminants (Pecora, Artiodactyla). *Mol Phylogenets Evol*, 1996, 6: 295–311
- 49 Gatesy J, Yelon D, DeSalle R, et al. Phylogeny of the Bovidae (Artiodactyla, Mammalia), based on mitochondrial ribosomal DNA sequences.. *Mol Biol Evol*, 1992, 9: 433–446
- 50 Decker J E, Pires J C, Conant G C, et al. Resolving the evolution of extant and extinct ruminants with high-throughput phylogenomics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 18644–18649
- 51 Hassanin A, Douzery E J. Molecular and morphological phylogenies of ruminantia and the alternative position of the moschidae. *Syst Biol*, 2003, 52: 206–228
- 52 Hassanin A, Delsuc F, Ropiquet A, et al. Pattern and timing of diversification of Cetartiodactyla (Mammalia, Laurasiatheria), as revealed by a comprehensive analysis of mitochondrial genomes. *Comptes Rendus Biol*, 2012, 335: 32–50
- 53 Bibi F. A multi-calibrated mitochondrial phylogeny of extant Bovidae (Artiodactyla, Ruminantia) and the importance of the fossil record to systematics. *BMC Evol Biol*, 2013, 13: 166
- 54 Bininda-Emonds O R P, Cardillo M, Jones K E, et al. The delayed rise of present-day mammals. *Nature*, 2007, 446: 507–512
- 55 Meredith R W, Janečka J E, Gatesy J, et al. Impacts of the cretaceous terrestrial revolution and KPg extinction on mammal diversification. *Science*, 2011, 334: 521–524
- 56 Su B, Wang Y X, Lan H, et al. Phylogenetic study of complete cytochrome *b* genes in musk deer (genus *Moschus*) using museum samples. *Mol Phylogenets Evol*, 1999, 12: 241–249
- 57 dos Reis M, Inoue J, Hasegawa M, et al. Phylogenomic datasets provide both precision and accuracy in estimating the timescale of placental mammal phylogeny. *Proc R Soc B-Biol Sci*, 2012, 279: 3491–3500
- 58 Bibi F. Assembling the ruminant tree: Combining morphology, molecules, extant taxa, and fossils. *Zitteliana*, 2014, B32: 197–211

- 59 Hassanin A, Douzery E J P. The tribal radiation of the family Bovidae (Artiodactyla) and the evolution of the mitochondrial cytochrome b gene. [Mol Phylogenets Evol](#), 1999, 13: 227–243
- 60 Gatesy J, Amato G, Vrba E, et al. A cladistic analysis of mitochondrial ribosomal DNA from the bovidae. [Mol Phylogenets Evol](#), 1997, 7: 303–319
- 61 Matthee C A, Robinson T J. Cytochrome *b* phylogeny of the family Bovidae: Resolution within the Alcelaphini, Antilopini, Neotragini, and Tragelaphini. [Mol Phylogenets Evol](#), 1999, 12: 31–46
- 62 Scott T P, Fischer M, Khaibab S, et al. Complete genome and molecular epidemiological data infer the maintenance of rabies among kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) in Namibia. [PLoS ONE](#), 2013, 8: e58739
- 63 Willows-Munro S, Robinson T J, Matthee C A. Utility of nuclear DNA intron markers at lower taxonomic levels: Phylogenetic resolution among nine *Tragelaphus* spp.. [Mol Phylogenets Evol](#), 2005, 35: 624–636
- 64 Shen H, Lu Z, Xu Z, et al. Diet-induced reconstruction of mucosal microbiota associated with alterations of epithelium lectin expression and regulation in the maintenance of rumen homeostasis. [Sci Rep](#), 2017, 7: 3941
- 65 Liang Y S, Li G Z, Li X Y, et al. Growth performance, rumen fermentation, bacteria composition, and gene expressions involved in intracellular pH regulation of rumen epithelium in finishing Hu lambs differing in residual feed intake phenotype. [J Anim Sci](#), 2017, 95: 1727–1738
- 66 Wang W, Li C, Li F, et al. Effects of early feeding on the host rumen transcriptome and bacterial diversity in lambs. [Sci Rep](#), 2016, 6: 32479
- 67 Brulc J M, Antonopoulos D A, Berg Miller M E, et al. Gene-centric metagenomics of the fiber-adherent bovine rumen microbiome reveals forage specific glycoside hydrolases. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2009, 106: 1948–1953
- 68 Stewart R D, Auffret M D, Warr A, et al. Assembly of 913 microbial genomes from metagenomic sequencing of the cow rumen. [Nat Commun](#), 2018, 9: 870
- 69 Anderson K L, Nagaraja T G, Morrill J L, et al. Ruminal microbial development in conventionally or early-weaned calves. [J Anim Sci](#), 1987, 64: 1215–1226
- 70 Pounden W D, Hibbs J W. Rumen inoculations in young calves. [J Am Vet Med Assoc](#), 1949, 114: 33–35
- 71 Brigandt I, Love A C. Conceptualizing evolutionary novelty: Moving beyond definitional debates. [J Exp Zool \(Mol Dev Evol\)](#), 2012, 318: 417–427
- 72 Muller G B, Wagner G P. Novelty in evolution: Restructuring the concept. [Annu Rev Ecol Syst](#), 1991, 22: 229–256
- 73 Griffith O W, Wagner G P. The placenta as a model for understanding the origin and evolution of vertebrate organs. [Nat Ecol Evol](#), 2017, 1: 0072
- 74 True J R, Carroll S B. Gene co-option in physiological and morphological evolution. [Annu Rev Cell Dev Biol](#), 2002, 18: 53–80
- 75 Wilkins A S. The Evolution of Developmental Pathways. Sunderland: Sinauer Associates Inc, 2002
- 76 Wittkopp P J, Kalay G. Cis-regulatory elements: Molecular mechanisms and evolutionary processes underlying divergence. [Nat Rev Genet](#), 2012, 13: 59–69
- 77 Chen S, Krinsky B H, Long M. Erratum: New genes as drivers of phenotypic evolution. [Nat Rev Genet](#), 2013, 14: 744
- 78 Love A C. Evolutionary morphology, innovation, and the synthesis of evolutionary and developmental biology. [Biol Philos](#), 2003, 18: 309–345
- 79 Xiang R, Oddy V H, Archibald A L, et al. Epithelial, metabolic and innate immunity transcriptomic signatures differentiating the rumen from other sheep and mammalian gastrointestinal tract tissues. [PeerJ](#), 2016, 4: e1762
- 80 Davis E B, Brakora K A, Lee A H. Evolution of ruminant headgear: A review. [Proc R Soc B-Biol Sci](#), 2011, 278: 2857–2865
- 81 Churcher C S. Cranial appendages of giraffoidea. In: Horns, Pronghorns, and Antlers. New York: Springer, 1990
- 82 Bubenik G A, Bubenik A B. Horns, Pronghorns, and Antlers: Evolution, Morphology, Physiology, and Social Significance. New York: Springer Science & Business Media, 2012
- 83 Geist V. The evolution of horn-like organs. [Behaviour](#), 1966, 27: 175–214
- 84 Goss R J. Deer Antlers: Regeneration, Function and Evolution. London: Academic Press, 2012
- 85 Janis C M, Scott K M. The interrelationships of higher ruminant families: With special emphasis on the members of the Cervoidea. [American Museum Novitates](#), 1987, no.2893
- 86 Marcot J D. The Evolution of Artiodactyls. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2007
- 87 Hofmann R R. Evolutionary steps of ecophysiological adaptation and diversification of ruminants: A comparative view of their digestive system. [Oecologia](#), 1989, 78: 443–457

- 88 Cantalapiedra J L, Fitzjohn R G, Kuhn T S, et al. Dietary innovations spurred the diversification of ruminants during the caenozoic. [Proc R Soc B-Biol Sci](#), 2014, 281: 20132746
- 89 Edwards E J, Osborne C P, Strömberg C A E, et al. The origins of C₄ grasslands: Integrating evolutionary and ecosystem science. [Science](#), 2010, 328: 587–591
- 90 Bodmer R, Ward D. Frugivory in large mammalian herbivores. In: Large Herbivore Ecology, Ecosystem Dynamics and Conservation. Cambridge: Cambridge University Press, 2006
- 91 Jacobs B F, Kingston J D, Jacobs L L. The origin of grass-dominated ecosystems. [Annal Missouri Botanical Garden](#), 1999, 86: 590–643
- 92 Strömberg C A E. Evolution of grasses and grassland ecosystems. [Annu Rev Earth Planet Sci](#), 2011, 39: 517–544
- 93 Fortelius M. Ungulate cheek teeth: Developmental, functional, and evolutionary interrelations. [Acta Zool Fennica](#), 1985, 180: 1–76
- 94 Gordon I J, Illius A W. Incisor arcade structure and diet selection in ruminants. [Funct Ecol](#), 1988, 2: 15–22
- 95 Janis C M, Fortelius M. On the means whereby mammals achieve increased functional durability of their dentitions, with special reference to limiting factors. [Biol Rev](#), 1988, 63: 197–230
- 96 Jardine P E, Janis C M, Sahney S, et al. Grit not grass: Concordant patterns of early origin of hypsodonty in great plains ungulates and glires. [Palaeogeogr Palaeoclimatol Palaeoecol](#), 2012, 365–366: 1–10
- 97 Damuth J, Janis C M. On the relationship between hypsodonty and feeding ecology in ungulate mammals, and its utility in palaeoecology. [Biol Rev](#), 2011, 86: 733–758
- 98 Clauss M, Frey R, Kiefer B, et al. The maximum attainable body size of herbivorous mammals: Morphophysiological constraints on foregut, and adaptations of hindgut fermenters. [Oecologia](#), 2003, 136: 14–27
- 99 Baker J, Meade A, Pagel M, et al. Adaptive evolution toward larger size in mammals. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2015, 112: 5093–5098
- 100 Cameron E Z, du Toit J T. Winning by a neck: Tall giraffes avoid competing with shorter browsers. [Am Natist](#), 2007, 169: 130–135
- 101 Clutton-Brock T H, Albon S D, Harvey P H. Antlers, body size and breeding group size in the cervidae. [Nature](#), 1980, 285: 565–567
- 102 Fa J E, Purvis A. Body size, diet and population density in afrotropical forest mammals: A comparison with neotropical species. [J Anim Ecol](#), 1997, 66: 98–112
- 103 McMahon T A. Using body size to understand the structural design of animals: Quadrupedal locomotion. [J Appl Physiol](#), 1975, 39: 619–627
- 104 Lindstedt S L, Hokanson J F, Wells D J, et al. Running energetics in the pronghorn antelope. [Nature](#), 1991, 353: 748–750
- 105 Sharp N C C. Timed running speed of a cheetah (*Acinonyx jubatus*). [J Zoology](#), 1997, 241: 493–494
- 106 Agaba M, Ishengoma E, Miller W C, et al. Giraffe genome sequence reveals clues to its unique morphology and physiology. [Nat Commun](#), 2016, 7: 11519
- 107 Fan Z, Li W, Jin J, et al. The draft genome sequence of forest musk deer (*Moschus berezovskii*). [GigaScience](#), 2018, 7: 4
- 108 Zhang C, Chen L, Zhou Y, et al. Draft genome of the milu (*Elaphurus davidianus*). [GigaScience](#), 2018, 7: gix130
- 109 Li Z, Lin Z, Ba H, et al. Draft genome of the reindeer (*Rangifer tarandus*). [GigaScience](#), 2017, 6: 1–5
- 110 Elsik C G, Tellam R L, Worley K C, et al. The genome sequence of taurine cattle: A window to ruminant biology and evolution. [Science](#), 2009, 324: 522–528
- 111 Bickhart D M, Rosen B D, Koren S, et al. Single-molecule sequencing and chromatin conformation capture enable *de novo* reference assembly of the domestic goat genome. [Nat Genet](#), 2017, 49: 643–650
- 112 Jiang Y, Xie M, Chen W, et al. The sheep genome illuminates biology of the rumen and lipid metabolism. [Science](#), 2014, 344: 1168–1173
- 113 Qiu Q, Zhang G, Ma T, et al. The yak genome and adaptation to life at high altitude. [Nat Genet](#), 2012, 44: 946–949
- 114 Ge R L, Cai Q, Shen Y Y, et al. Draft genome sequence of the tibetan antelope. [Nat Commun](#), 2013, 4: 1858
- 115 Hobolth A, Dutheil J Y, Hawks J, et al. Incomplete lineage sorting patterns among human, chimpanzee, and orangutan suggest recent orangutan speciation and widespread selection. [Genome Res](#), 2011, 21: 349–356
- 116 Prüfer K, Munch K, Hellmann I, et al. The bonobo genome compared with the chimpanzee and human genomes. [Nature](#), 2012, 486: 527–531

Evolutionary genotype-phenotype systems biology and study on the ruminant evolution

CHEN Lei¹, QIU Qiang¹, PAN XiangYu² & WANG Wen^{1,3,4}

1 Center for Ecological and Environmental Sciences, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710129, China;

2 Key Laboratory of Animal Genetics, Breeding and Reproduction of Shaanxi Province, College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University, Yangling 712100, China;

3 State Key Laboratory of Genetic Resources and Evolution, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China;

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

There has been a big gap between macroevolution and microevolution studies since Darwin. Despite synthesis between evolution and modern genetics at the beginning of the 20th century, evolutionary biology has been largely unable to address the genetic bases of endless forms in nature. In this review, we briefly introduce the history, especially the recent advances of integrating macroevolution and microevolution studies. A new direction we have proposed in this field, evolutionary genotype-phenotype systems biology (eGPS), will be able to largely fill the gap. We are planning to use the eGPS approach to address the genetic basis of evolution of ruminants and their unique characteristics, which is introduced in detail in this review.

phylogenomics, biodiversity genomics, evolutionary genotype-phenotype systems biology (eGPS), ruminant evolution

doi: [10.1360/N052018-00209](https://doi.org/10.1360/N052018-00209)