



鲸类次生性水生生活的分子适应机制

杨光^{*}, 田然, 徐士霞, 任文华

南京师范大学生命科学学院, 江苏省生物多样性与生物技术重点实验室, 南京 210023

^{*} 联系人, E-mail: gyang@njnu.edu.cn

收稿日期: 2018-10-08; 接受日期: 2018-12-28; 网络版发表日期: 2019-03-22

国家重点研发计划(批准号: 2016YFC0503200)和国家自然科学基金(批准号: 31570379, 31872219)资助

摘要 鲸类是哺乳动物进化中一个独特的类群, 其祖先从陆地重返海洋的过程中, 产生了形态、解剖、生理和生化等方面的一系列进化改变, 是研究生物对环境适应分子机制的理想模型. 本文简要概述了近年来鲸类次生水生适应的进化遗传学机制研究, 包括体型改变、渗透调节、免疫防御、食性转变、感觉系统、低氧耐受等方面. 随着组学技术的发展与应用, 通过生物信息学分析挖掘基因组学中潜在的适应性进化区域和位点, 进而利用细胞与动物模型对其功能效应进行实验验证, 为今后全面、系统和深入地揭示鲸类次生性水生适应的分子机制提供了可能.

关键词 鲸类, 次生性水生生活, 适应性进化, 分子机制

鲸类(Cetacea)是哺乳动物中高度特化的类群, 其中现存鲸类又可分为两个亚目: 须鲸亚目(Mysticeti)与齿鲸亚目(Odontoceti)^[1]. 鲸类的陆生祖先大约在5300万年前由陆地重返海洋, 通过快速分化和适应性辐射占据世界各个水域. 在此过程中, 其形态、行为以及生理生态等方面发生了一系列适应性改变, 如流线型身体、特化的鳍状肢(paddle-shaped flippers)、后肢退化等独特的体型修饰, 以及表皮衍生物如毛发、皮脂腺及汗腺的显著退化、鲸脂层的增厚等表型改变与减少水中阻力、提高水下运动的灵活性等密切相关^[2], 完善的渗透调节系统(如小肾化)在维持水盐平衡和渗透压内稳态方面发挥重要作用^[3]; 尽管眼睛较小、睫状肌、犁鼻器以及味蕾的消失等导致鲸类视觉、嗅觉、味觉系统呈现功能退化, 但敏锐的听觉, 尤

其是海豚具有发达的回声定位能力, 却在高效能的听觉系统形成中具有不可替代的作用^[4,5]; 脑容量增大等现象则有助于鲸类社会复杂性的形成^[6]; 独特的免疫防御系统(如复杂的淋巴上皮腺等)有利于抗原呈递、抵抗生境转变过程中不同的病原微生物^[7]; 氧气储存与转运能力的提高、有效的外围血管收缩与能量代谢则大大提高了鲸类的低氧耐受^[8].

鲸类神秘而有趣的进化历史是生物学家最感兴趣的科学问题之一, 早期的研究主要集中在解剖学和生理学等方面^[9]. 随着分子生物学以及基因组学的发展, 从分子或基因组水平揭示鲸类适应性进化的分子机制, 逐渐成为进化生物学的热点^[10,11]. 本文就近年来有关鲸类次生性水生适应的分子机制研究进行简要概述, 主要包括体型改变、回声定位、感觉系统、食

引用格式: 杨光, 田然, 徐士霞, 等. 鲸类次生性水生生活的分子适应机制. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 380–391

Yang G, Tian R, Xu S X, et al. Molecular adaptation mechanism of secondary aquatic life in cetaceans (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 380–391, doi: 10.1360/N052018-00211

性转变、免疫防御、渗透调节、脂肪代谢、低氧耐受等方面, 并对今后的研究方向进行展望.

1 体型的进化修饰

1.1 骨骼系统

鲸类骨骼系统的改变与水生适应有着密切联系, 具体包括: (i) 脊柱呈现离散型, 颈椎较短, 并表现出不同程度的愈合, 没有荐椎^[12]; (ii) 形成尾端水平状尾鳍^[13]; (iii) 前肢长骨缩短, 特化为鳍状肢, 后肢退化^[14]; (iv) 具有数目差异极大的指骨^[15]等. 骨骼的修饰一方面有助于鲸类游泳时方向控制和快速前进, 提高水下运动的灵活性, 另一方面也体现了肢体表型的多样化.

Hox 基因编码一类含有同源框的转录调节因子, 包括 *Hox a, b, c, d* 四个基因簇(cluster), 其表达对于体轴形成、骨骼发育、组织器官的形态发生等具有重要的调控作用^[16]. Wang等^[17]首次通过*Hoxd12*和*Hoxd13*基因的生物信息学方法, 发现它们在鲸类中经历了适应性进化, 可能与鲸类鳍状肢的形成及指(趾)数量的多样性相关. 随后, 在海豚(*Tursiops truncatus*)和小须鲸(*Balaenoptera acutorostrata*)基因组中进一步筛选到受正选择的肢体发育相关基因, 如*Hoxb9*^[18], *Hoxa5*, *Hoxb1*, *Hoxb2*, *Hoxb5*, *Hoxd12*, *Hoxd13*^[10]等. Nery等人^[19]以及Li等人^[20]还发现, *Hox* 基因在不同海洋哺乳动物中均检测到正选择信号, 提示可能出现了与肢体表型相关的趋同适应. 此外, *Hox* 基因还调节参与肢体发育的信号分子, 通过信号分子的激活或抑制, 从而调控与发育和形态发生有关的遗传性状. 例如, 热带点斑原海豚(*Stenella attenuata*)的肢体表达调控相关基因成纤维细胞生长因子8(*FGF8*), 只在胚胎发育早期(Carnegie 13-15)表达, 而在肢芽形成时期不表达, 而Sonic Hedgehog(*SHH*)基因和心脏神经嵴衍生表达基因(*HAND2*), 在肢体发育的所有阶段都不表达^[21]. *SHH* 是维持小鼠*FGF8*基因表达的关键因子, 该基因敲除后, 小鼠不发育形成远端肢体结构^[22], 推测*SHH*在后肢中不表达, 是鲸类后肢退化的重要原因. Li等人^[20]发现调控因子*E2f6*和*Bmi1*在鲸类中也检测到正选择信号, 进一步证明*Hox*基因表达模式的改变在鲸类体型修饰中起到重要作用.

1.2 表皮衍生物

鲸类表皮衍生物如毛发、皮脂腺及汗腺的显著退化等表型的改变, 在流线型体型的保持、减少水中运动阻力、维持自身内环境稳定等方面具有重要作用. 除少数鲸类在头部或吻部具有特化的触毛外, 皮肤已无毛发、毛囊, 并且缺失皮脂腺和汗腺^[23]. 毛发是由毛囊产生的, 毛囊的结构和发育会严重影响毛发的生长. Chen等人^[24]对鲸类和陆生哺乳类的无毛基因(hairless, *Hr*)以及成纤维生长因子5(*FGF5*)基因序列的分析, 发现鲸类*Hr*假基因化可能导致毛囊被破坏, 而*FGF5*基因的正选择信号可能促进毛发生长的结束, 快速进入衰退期. Nam等人^[25]则发现成纤维生长因子22(*FGF22*)基因的假基因化也可能与鲸类无毛的表型密切相关. Springer等人^[26]通过对114个哺乳动物黑素皮质素受体基因(*MC5R*)的序列分析发现, *MC5R*基因在鲸类中完全缺失或假基因化, 推测与其皮脂腺缺失密切相关. 此外, 毛发的主要组成元件 α -角蛋白(α -keratin)和角蛋白相关蛋白(Keratin-associated-protein, *KRTAP*)在鲸类中丢失, 假基因化率显著高于近缘的陆生哺乳动物^[27~29], 这一发现与中间丝组织(intermediate filament organization)相关基因的收缩相一致^[30], 推测相关基因的丢失促进鲸类无毛表型的形成.

1.3 鲸脂层进化

鲸类具有加厚的鲸脂层^[31], 主要成分是由甘油和脂肪酸组成的三酰甘油酯(triacylglycerol, TAG), 是机体内良好的储能物质. Wang等人^[32]在对脂肪代谢相关基因的研究中, 揭示了41个参与三酰甘油合成、分解和调控的基因在鲸类中检测到强烈的正选择信号, 提示与鲸类鲸脂层的能量储存、温度调节、流线型身体塑造、浮力控制及促进运动等重要生理功能相关. 例如, *DGAT1*和*DGAT2*基因是催化TAG生成的关键限速酶, 是调节脂肪堆积的重要控制因子, 这两个基因在鲸类中检测到正选择作用, 提示鲸类可能显著提高了TAG的合成能力, 有利于脂肪增厚. 此外, 抑制脂肪分解的基因同样在鲸类中鉴定到正选择证据^[32], 表明鲸类可能进化出防止鲸脂被降解的反馈调节机制, 有助于禁食期脂肪层的厚度维持.

2 大脑容量增大

鲸类和灵长类的大脑容量增大(brain size enlargement)是脊椎动物进化史上的重要事件^[33]。鲸类在进化中共经历了两次脑容量增大事件: 一次是在齿鲸起源时期, 另一次是在海豚超科快速辐射时期(大约150万年前)^[6], 与该时期鲸类社会复杂性(social complex)的形成具有紧密联系^[34]。Xu等人^[35,36]先后发现头小畸形症相关基因(*MCPH*), 如*WDR62*, *CDK5RAP2*, *CEP152*和*ASPM*, 在鲸类中受到正选择的作用, 其中*CDK5RAP2*和*ASPM*的进化速率与EQ(encephalization quotients)之间呈正相关。蛋白亲和力实验发现, EQ值增大的齿鲸类物种其*ASPM*基因的IQ motif区与钙调蛋白(CaM)的结合能力强于EQ值减小的须鲸物种, 从而初步提供了该基因适应性的功能证据。此外, 海豚基因组研究还反映了神经系统相关基因在鲸类脑容量增大和复杂社会能力中具有重要作用^[37], 也提示了鲸类脑容量增大机制的复杂性。

3 渗透调节

不管淡水豚还是海洋鲸类, 如何维持水盐平衡以及渗透压的内稳定, 从而维持自身内环境的稳定(homeostasis), 是其物种生存的必要条件。完善的渗透调节(osmoregulation)能力则是鲸类抵抗渗透胁迫(osmotic press)的基础。鲸类具有呈葡萄样的小肾结构, 可显著增加过滤面积, 提高肾脏对含氮废物和多余盐分的代谢能力以及尿浓缩能力^[38,39], 而肾素-血管紧张素-醛固酮(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)调控机制则对鲸类电解质的平衡, 特别是对钠离子的重吸收具有重要作用^[40]。Xu等人^[41]对鲸类渗透调节相关基因研究发现, 尿素转运蛋白A(*SLC14A2*)和水通道蛋白2(*AQP2*)显著受正选择作用, 提示鲸类通过增强对水和尿素的转运从而浓缩尿液来维持体内水平衡。另外, 在RAAS的两个关键酶, 即血管紧张素转化酶(*ACE*)和血管紧张素原(*AGT*), 检测到正选择信号, 提示鲸类的RAAS系统在高渗环境下产生了适应性进化改变。此外, Wang等人^[32]在长江江豚中克隆了尿素转运蛋白SLC14A2(又称作*UT-A2*)并检测其正选择作用, Kishida等人^[42]在海豚超科(Delphinoidea)中鉴定出

*AQP2*基因的新拷贝, Ruan等人^[43]发现*AQP2*基因在生活在海洋环境中的江豚的肾脏中的高表达等, 为鲸类渗透调节的适应提供了新的信息。特别值得提出的是, Zhou等人^[11]通过全基因组水平的种群基因组学分析, 从海洋江豚中检测出*ADCY1*, *DYNC2H1*和*UTA2*等3个关键基因均与“肾脏水稳态”、“加压素调节的水重吸收”和“尿素转运”功能相关, 且*UTA2*和*ACE2*基因分别在海洋江豚和长江江豚中受到正选择, 从而可以解释长江江豚和海洋江豚分别对不同的咸淡水环境产生了适应, 从而驱动物种分化。

4 感觉系统

4.1 视觉

应对水下光环境的改变, 鲸类视觉也出现了相应的进化, 如眼睛退化、脉络膜和角膜增大、晶状体的折射率增高等来适应水下昏暗的环境^[4]。脊椎动物光传导的实现主要依赖于位于光感受器中的视觉色素, 由视蛋白(opsin)以及生色基团共价连接形成。编码视蛋白的基因可分为5类: 视杆视蛋白(rhodopsin, RH1)、视锥视蛋白中的短波长视蛋白1(short wavelength sensitive type 1, SWS1)、短波长视蛋白2(short wavelength sensitive type, SWS2)、长波长视蛋白(long wavelength sensitive type, LWS)和类视杆视蛋白(RH1-like, RH2)^[44-46], 其中SWS2和RH2已在哺乳动物进化的早期丢失^[47]。Levenson和Dizon^[48]发现*SWS1*在现生鲸类中为假基因, 其功能已经缺失。Meredith等人^[49]进一步揭示*SWS1*在鲸类祖先时期就已丢失, 而在深潜鲸类(如喙鲸(*Mesoplodon bidens*)和抹香鲸(*Physeter macrocephalus*))的*LWS*序列中检测到移码突变/提前终止密码子等, 可能是对极端黑暗环境的适应。有研究发现视锥特异的转导通路基因(如*NAT2*, *GNB3*等)在鲸类中检测到移码突变/提前终止密码子, 从而推测须鲸类视杆单一色觉的形成发生在约28.8百万年前^[50]。Dungan等人^[51]发现RH1在具有不同捕食深度的鲸类支系中检测到正选择, 提示捕食深度可能是驱动鲸类RH1进化的原因之一, 进一步的功能实验提示光谱调谐(spectral tuning)在对捕食深度的适应上具有重要的角色。上述研究提供了鲸类高度特化的视觉适应的进化遗传学基础。

4.2 嗅觉

鲸类生活在水环境, 其嗅觉系统的作用已大大降低. 现生齿鲸用于感受非挥发性化学物质的犁鼻器(vomerolateral organ)已经完全丢失^[52], 同时伴随着嗅球(olfactory bulb)、嗅觉神经、筛板(cribriform plate)等的丢失, 从而丧失了感知空气中气味分子的能力^[53]. 须鲸虽然保留部分与嗅觉有关的结构, 但也出现了不同程度的退化^[54]. 近年来的研究从分子层面上探讨了鲸类嗅觉退化的遗传学基础. Takushi课题组^[55]发现小须鲸和抹香鲸基因组中嗅觉受体基因(olfactory receptors, ORs)的假基因化比例(77%)显著高于其近缘陆生哺乳动物(17%)和营半水生的海洋哺乳动物(37%), 如牛(*Bos Taurus*)和海狮(*Eumetopias jubatus*), 这一发现得到McGowen等人^[56]在更多的鲸类中的证实. 后续的研究陆续发现鲸类的嗅觉基因如VIR和TRPC2, 及嗅觉相关基因如OMP, CNGA2, CNGA4, OMACS和NQO1等均在鲸类基因中发生了假基因化^[57-60]. 并且, 鲸类基因组学研究发现与嗅觉相关基因家族的收缩也进一步为鲸类嗅觉退化的表型提供了分子证据^[10,61].

4.3 味觉及食性改变

味觉的感知是由味觉物质与特异的味觉受体的结合产生, 其中甜觉、苦觉和鲜觉受体为G蛋白偶联受体家族, 而咸觉和酸觉受体为离子通道^[62]. 鲸类舌上存在少数甚至没有味蕾, 意味着鲸类味觉功能可能已经退化或者完全缺失^[63]. Jiang等人^[64]最先在食肉目物种的研究中同时发现在瓶鼻海豚基因组中甜、鲜味、苦味受体基因均为假基因, 提示这几种味觉已经在鲸类中退化或丧失. 后续的研究不仅证实了上述发现, 还发了酸味受体基因(PKD2L1)的假基因化, 并推测鲸类味觉基因的假基因化可能是近期事件^[59,65,66]. 与此相对应的是, 鲸类保留了完整的咸味受体基因(ENaC), 推测与该受体在肾脏、肺、皮肤等组织中的钠离子吸收功能相关^[66]. 鲸类味觉的退化可能与其食性转变相关. 鲸类实现了植食性向肉食性的转变, 但其口腔和牙齿只能捕捉食物而没有咀嚼能力, 其牙齿简化成为同型齿(齿鲸)或丢失(须鲸)^[67]并伴随着相关牙齿相关基因的假基因化^[68,69], 使得对食物的味觉感知能力不再必要从而出现退化和丧失.

鲸类的食性转变不仅伴随着味觉的适应, 同时还涉及与食物消化相关酶的适应性改变. Wang等人^[70]通

过对消化酶相关基因的进化遗传学分析, 发现蛋白酶(CTRC, PRSSI, TMPRSS15)和脂肪酶(CYP7A1, LIPF, PNLIPI)基因受到了正选择作用, 提示鲸类在从植食性向肉食性转变的过程中, 脂肪和蛋白的消化能力得到了加强. 此外, 与植食性的陆生偶蹄类具有2~3个核糖核酸酶(RNASE1)基因拷贝不同, 现生鲸类只保留了1个RNASE1基因拷贝, 且该拷贝的等电点和最适pH都与偶蹄类中与消化植物相关的胰RNASE1拷贝不同, 这些都与鲸类肉食性的进化相吻合.

4.4 听觉

鲸类的外耳消失、外耳道狭窄、咽鼓管加宽、耳蜗增大等解剖学特征大大提高了鲸类水下声信号处理能力; 这些特殊的适应是齿鲸回声定位(echolocation)和须鲸次声听觉的结构基础^[71]. 近年来, 通过对听觉相关基因的研究, 鲸类听觉适应的分子基础也逐渐被揭示. Liu等人^[72]和Li等人^[73]通过对prestin基因的系统发育分析发现, 具有回声定位能力的齿鲸和蝙蝠聚为一枝, 且检测到趋同/平行的氨基酸替换位点, 提示这两类独立进化出回声定位能力的哺乳动物间存在分子趋同. 随后, 功能实验研究进一步证实趋同/平行氨基酸位点在鲸类和蝙蝠中均促进最佳听觉频率的提高^[74], 进一步验证了分子趋同. 相似地, Shen等人^[75]对听觉相关基因Cdh23和Pcdh15, 听觉神经信号传导相关的Otof基因分析, 以及Davies等人^[76]对非综合征性耳聋相关基因Tmc1和Pjvk基因的进化分析中均检测到回声定位蝙蝠和齿鲸共享的趋同氨基酸替换以及强烈的正选择信号, 为这两个类群的表型趋同提供了更有力的分子趋同证据. 除单基因研究以外, 在全基因组水平分析中, 同样发现大量基因在海豚和蝙蝠之间存在趋同进化, 提示两者之间的趋同进化机制的复杂性^[77,78].

5 免疫防御

鲸类从陆地重返海洋的过程中, 病原微生物的改变对其生存是个严峻的挑战, 并可能驱动了免疫基因的进化与适应. 在鲸类的免疫适应机制中, 适应性免疫基因如主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, Mhc)、免疫球蛋白基因(immunoglobulins, Igs)和T细胞受体(T cell receptor, TCR)受到较多的

关注。虽然早期的一些研究发现鲸类的MHC座位, 如白鲸(*Delphinapterus leucas*)具有单座位的特点^[79], 但Xu等人^[80-83]和Yang等人^[84]的工作则发现鲸类的多个MHC座位, 如DRB, DQB, MHC-I等, 均出现了座位重复(duplication), 通过基因重组(gene recombination)和平衡选择(balancing selection)维持了与陆生哺乳动物相当的基因多态性, 从而修订了长期以来认为“鲸类具有低的MHC基因多态性”的观点; 而跨种进化和趋同适应被认为是不同鲸类之间共享等位基因或种间等位基因序列高度相似的原因^[85-87]。对须鲸类物种MHC序列的扩增和分析提示其DRB和DQB座位存在基因复制并具不同程度的多样性^[88], 且序列抗原结合区域(PBR)位点的非同义替换比率高于同义替换比率, 提示须鲸MHC基因也受到正选择作用, 与超显性选择(overdominant)假说一致^[89,90]。此外, 长江江豚(*Neophocaena asiaeorientalis asiaeorientalis*) MHC-I与MHC-II类座位, 瓶鼻海豚(*T. truncatus*) TRG和TRA/D座位也有报道^[91-93], 结果显示鲸类MHC和TCR座位在基因组结构上与陆生近缘物种基本一致, 然而整体的基因拷贝数有所减少。

除了适应性免疫基因外, 被认为受到强烈功能约束和进化保守的先天性免疫(innate immunity)基因, 也在鲸类的进化中受到选择作用。Shishido等人^[94]发现Toll-like 4基因(TLR4)与其配体MD-2形成的异质二聚体结构域中有一系列氨基酸位点改变, 两个基因具有相似的系统发生拓扑结构也提示他们之间可能存在协同进化。随后, Shen等人^[95]进一步发现TLR4基因在鲸类祖先从陆地重返海洋的早期, 以及海豚科的快速辐射阶段, 检测到强烈的正选择信号, 提示鲸类特异的氨基酸位点改变可能促进了TLR4对海洋环境中病原体的识别, 从而有助于对水生环境的适应。最近, Tian等人^[96]在整个哺乳动物谱系中对模式识别受体PRRs进化模式进行研究, 发现具有不同生境的物种间PRRs基因的选择压力存在明显差异; 并且多个基因包括TLR1, MDA5, RIG1, NOD2, NLRP3, Dectin2基因在鲸类支系中检测到正选择作用。类似结果在TLR3基因中也有报道^[97]。

6 低氧耐受

对于用肺呼吸的鲸类, 长时间潜水诱发的低氧

(hypoxia)问题是营完全水生生活的鲸类所面临的巨大挑战之一^[8]。鲸类80%~90%的氧气储存在血液和肌肉中, 而这部分氧气的储存主要依赖于执行氧气运输和储存功能的携氧球蛋白, 包含血红蛋白(hemoglobins, HB)、肌红蛋白(myoglobin, MB)和脑红蛋白(neuglobin, NGB)等^[98]。Mirceta等人^[99]通过MB基因序列的测定以及不同潜水物种MB基因祖先序列的重建, 发现具有精湛潜水能力的哺乳动物MB基因呈现电荷增加的趋势, 且蛋白质表面净电荷的增加与MB的浓度呈显著的正相关。Dasmeh等人^[100]则发现鲸类潜水能力还与MB蛋白的折叠稳定性相关, 潜水能力强的MB基因普遍呈现出较高的蛋白折叠稳定性。最近, Tian等人^[101]在鲸类的HBA, HBB和MB中检测到正选择作用, 且长时间潜水的鲸类HBB受到的选择压力强度显著高于短时间潜水的鲸类, 提示鲸类提高血红蛋白氧气储存能力。

通过外围血管的收缩, 保证低氧敏感组织或器官的氧供给, 是鲸类适应低氧潜水的又一有效策略。鲸类血管收缩相关基因, 如精氨酸加压素(AVP)、肾上腺素能受体(ADRA1D)、内皮素(如EDN1, EDN2等)基因均在鲸类谱系中检测到显著的正选择, 推测可能有利于鲸类低氧潜水时减少皮肤和肾脏血流量、暂停肾过滤功能, 以此减少外围器官氧气利用^[101]。此外, 血管收缩基因在潜水的鲸类、栖于高原以及穴居动物支系上检测到平行/趋同氨基酸替换位点, 提示不同低氧环境中的物种可能进化出相似的低氧耐受模式来应对低氧胁迫^[101]。

7 能量代谢

生物体的物质代谢和能量产生均需要氧气的参与。代谢减退是鲸类进行低氧潜水时呈现出的最显著的适应特征^[8]。通过降低大脑及主动脉血液温度来降低能量代谢, 以此减少对氧气的需求^[102]。较陆生哺乳动物而言, 鲸类具有显著提高的糖酵解酶活性以及血液中乳酸盐浓度^[103], 可能通过厌氧代谢能力的增强补充机体能量的合成。Tian等人^[104]发现三羧酸循环通路关键限速酶柠檬酸合酶(citrate synthetase, CS)在鲸类中受到显著的正选择作用, 推测鲸类在适应潜水低氧过程中, 有氧代谢能力得到了提高, 而在糖异生信号通路关键限速酶(如PC, LDHA, LDHB等)中检测到一

系列鲸类特异的氨基酸位点, 提示可能与鲸类乳酸代谢能力的提高有关, 有助于长时间潜水后肌肉中乳酸的排出, 使其免受乳酸中毒的侵害. 相似地, Yim等人^[10]发现乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)在鲸类中出现扩张, 进一步提示其在低氧耐受中的重要作用. 有趣的是, 不同的低氧耐受物种一方面受到正选择作用的基因不同, 另一方面不同物种之间存在趋同/平行的氨基酸替换, 提示低氧耐受物种的能量代谢相关基因既独立进化, 又存在分子趋同^[104]. 随后, Tian等人^[105]又从蛋白网络结构层面对氧化磷酸化信号通路(oxidative phosphorylation, OXPHOS)进行研究, 发现纯化选择的强度与蛋白在信号通路中的位置呈负相关, 表明氧化磷酸化下游基因受到更强烈的纯化选择作用, 可能与下游ATP合酶不仅负责合成ATP, 而且具有水解ATP形成质子势的双重功能相关. Yu等人^[106]发现在维持能量稳态方面具有重要作用的*leptin*基因在深潜水的齿鲸和海豹中检测到显著的正选择作用, 推测可能与其在水下低氧环境形成的肺部或循环系统适应有关. 此外, 另有多项研究在鲸类基因组水平上筛选到一系列与线粒体电子传递相关基因在鲸类中受到正选择驱动, 进一步提示鲸类在能量代谢方面的适应可能与其高耗能的游泳运动相关^[29,37,107].

8 长寿机制

鲸类通常都是长寿物种, 而且与人类相似, 具有性成熟延迟、繁殖力低和成活率高等特征, 其中, 据估计弓头鲸(*Balaena mysticetus*)的最大寿命超过200岁, 是目前已知寿命最长的哺乳动物^[108,109]. Seim等人^[110]将弓头鲸与其他9个哺乳动物转录组数据进行了比较分析, 发现*Grb14*在肝脏中降低的表达可能改善弓头鲸体内能量动态平衡, 使其免受高脂饮食带来的危害. 他们的研究还发现, VEGFD蛋白的编码基因发生了独特的精氨酸替代, 可能有助于改善VEGFD与其同源受体的相互作用以维持弓头鲸的血管健康. Keane等人^[111]对弓头鲸全基因组序列的测定和分析, 找到了可能与癌症和衰老相关的基因变异, 以及与DNA修复和细胞周期调控相关的基因扩张或丢失, 为该物种的长寿机制提供了可能的线索. 特别是体温调节的特异性基因(*UCPI*)在弓头鲸C末端存在提前终止密码子; DNA复制持续合成因子*PCNA*和氨基酸传感器与

*mTORC1*激活剂*LAMTOR1*在弓头鲸中也经历了基因复制和独特的氨基酸改变, 可能影响其身体健康与寿命^[112].

9 其他适应机制

近年来, 基因组学的发展与应用推动了鲸类进化历史与适应机制的研究, 并提示这一特殊类群的进化与适应机制可能比以往认识的要复杂许多. 例如, (i) 一系列与卵泡发育(ovarian follicle development)^[11]、DNA损伤修复(DNA damage and repair)^[30]、细胞应激反应(cellular stressor)^[11]基因在鲸类中检测到显著的正选择信号, 为鲸类生殖发育、低氧胁迫、氧化应激等方面的适应性研究提供了新的发现. (ii) 与破骨细胞分化和骨骼相关胶原蛋白基因的加速进化, 以及与骨密度具有显著相关性, 进一步验证了此前研究破骨细胞活性增强与鲸类骨质疏松样骨骼微结构有密切联系的推测^[61]. 值得注意的是, 骨密度相关基因(*SL00A9*, *MGP*)还在海洋哺乳动物中检测到趋同进化, 提示可能与不同生境海洋哺乳动物对浮力的克服有关^[113]. (iii) 在与骨骼肌形成、血管调节、脂肪酸代谢相关基因检测到海洋哺乳动物特异的氨基酸位点改变, 为海洋哺乳动物表型趋同提供了有力的分子证据^[114]. 不仅如此, 大量基因家族的丢失和扩张事件也与鲸类的水生适应表型紧密相关. 如(i) 与抗氧化相关的过氧化物还原酶(oxidoreductase, PRDX)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)基因家族在鲸类中呈现扩张趋势, 可能在抵抗氧化损伤中发挥重要作用^[10,11]; 并且谷胱甘肽代谢通路关键基因受正选择作用也进一步支持上述结论^[10]. (ii) 与免疫相关的基因家族出现基因收缩, 多数与急性炎症反应(acute inflammatory response)、细胞防御反应(cellular defense response)以及细菌防御反应(defense response to bacterium)相关^[11], 暗示了基因的丢失可能是鲸类免疫适应的驱动力之一; 与病毒感染防御相关基因(*Mx1*, *Mx2*)在齿鲸中的丢失进一步支持该结论^[115]. (iii) 神经元分化(neuron differentiation)相关基因在须鲸中的丢失又为研究鲸类脑容量的进化提供新的视角^[61]. 总的来说, 鲸类为征服水生生境, 在多个方面表现出适应性进化, 而详尽的分子机制仍需要进一步的探索.

10 展望

鲸类重返海洋是生物进化史上最神奇的事件之一, 一直受到生物学家的广泛关注. 过去几十年里, 分子生物学、遗传学、基因组学、生物信息学等学科的发展和运用, 为我们揭示鲸类次生性水生适应的进化历史及其适应机制提供了前所未有的机遇. 虽然近年来的研究在鲸类体型改变、免疫适应、低氧潜水、能量代谢以及渗透调节等方面的适应机制取得了重要的进展, 但距离全面揭示鲸类的次生性水生适应机制还有漫长的距离. 随着高通量测序技术的发展, 特别是三代测序、四代测序、染色体构象捕捉技术以及其他组学技术地不断涌现和完善, 在今后的研究中: (i) 从

偏向编码基因的研究转向偏于调控序列的研究, 如研究三维空间中调控基因的DNA元件以及建立适合非编码序列的替代模型等; (ii) 侧重与综合其他水生哺乳动物的适应机制的比较和趋同演化的研究; (iii) 随着更多物种全基因组序列的测定, 从哺乳动物层面乃至扩大到脊椎动物全面揭示适应性进化的普遍规律, 从而在理论上有所突破, 由于鲸类进化地位的特殊性有可能成为这些研究的突破点; (iv) 由目前表型特异性或者数据驱动型的研究转变为假说驱动型的研究等; (v) 利用细胞生物学、发育生物学以及基因编辑技术等方法, 将重要基因在体内和体外进行功能验证, 其中揭示鲸类“健康肥胖”、长寿和衰老等相关基因也有可能为人类健康提供重要的借鉴和参考.

参考文献

- Uhen M D, Gingerich P D. New genus of dorudontine archaeocete (Cetacea) from the middle-to-late eocene of south carolina. *Mar Mammal Sci*, 2001, 17: 1–34
- Thewissen J G M, Cooper L N, Clementz M T, et al. Whales originated from aquatic artiodactyls in the Eocene epoch of India. *Nature*, 2007, 450: 1190–1194
- Ortiz R M. Osmoregulation in marine mammals. *J Exp Biol*, 2001, 204: 1831
- Mass A M, Supin A Y. Adaptive features of aquatic mammals' eye. *Anat Rec*, 2007, 290: 701–715
- Nummela S, Thewissen J G M, Bajpai S, et al. Sound transmission in archaic and modern whales: anatomical adaptations for underwater hearing. *Anat Rec*, 2010, 290: 716–733
- Marino L, McShea D W, Uhen M D. Origin and evolution of large brains in toothed whales. *Anat Rec*, 2004, 281A: 1247–1255
- Smith T L, Turnbull B S, Cowan D F. Morphology of the complex laryngeal gland in the Atlantic Bottlenose dolphin, *Tursiops truncatus*. *Anat Rec*, 1999, 254: 98–106
- Ramirez J M, Folkow L P, Blix A S. Hypoxia tolerance in mammals and birds: from the wilderness to the clinic. *Annu Rev Physiol*, 2007, 69: 113–143
- Berta A, Sumich J L, Kovacs K M. Marine mammals: evolutionary biology. *Polar Res*, 2007, 45: 88
- Yim H S, Cho Y S, Guang X, et al. Minke whale genome and aquatic adaptation in cetaceans. *Nat Genet*, 2014, 46: 88–92
- Zhou X, Guang X, Sun D, et al. Population genomics of finless porpoises reveal an incipient cetacean species adapted to freshwater. *Nat Commun*, 2018, 9: 1276
- Buchholtz E A. Vertebral osteology and swimming style in living and fossil whales (Order: Cetacea). *J Zool*, 2001, 253: 175–190
- Buchholtz E A. Modular evolution of the Cetacean vertebral column. *Evol Dev*, 2007, 9: 278–289
- Bajpai S, Thewissen J G M. A new, diminutive Eocene whale from Kachchh (Gujarat, India) and its implications for locomotor evolution of cetaceans. *Curr Sci*, 2000, 1478–1482
- Cooper L N, Berta A, Dawson S D, et al. Evolution of hyperphalangy and digit reduction in the cetacean manus. *Anat Rec*, 2007, 290: 654–672
- Ruddle F H, Bartels J L, Bentley K L, et al. Evolution of Hox genes. *Annu Rev Genet*, 1994, 28: 423–442
- Wang Z, Yuan L, Rossiter S J, et al. Adaptive evolution of 5'HoxD genes in the origin and diversification of the cetacean flipper. *Mol Biol Evol*, 2009, 26: 613–622
- Liang L, Shen Y Y, Pan X W, et al. Adaptive evolution of the Hox gene family for development in bats and dolphins. *PLoS ONE*, 2013, 8: e65944
- Nery M F, Borges B, Dragalzew A C, et al. Selection on different genes with equivalent functions: the convergence story told by Hox genes

- along the evolution of aquatic mammalian lineages. *BMC Evol Biol*, 2016, 16: 113
- 20 Li L, Rong X, Li G, et al. Genomic organization and adaptive evolution of IGHC genes in marine mammals. *Mol Immunol*, 2018, 99: 75–81
 - 21 Thewissen J G M, Cohn M J, Stevens L S, et al. Developmental basis for hind-limb loss in dolphins and origin of the cetacean bodyplan. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 8414–8418
 - 22 Kraus P, Fraidenraich D, Loomis C A. Some distal limb structures develop in mice lacking Sonic hedgehog signaling. *Mech Dev*, 2001, 100: 45–58
 - 23 Giacometti L. The skin of the whale (*Balaenoptera physalus*). *Anat Rec*, 1967, 159: 69–75
 - 24 Chen Z, Wang Z, Xu S, et al. Characterization of hairless (*Hr*) and *FGF5* genes provides insights into the molecular basis of hair loss in cetaceans. *BMC Evol Biol*, 2013, 13: 34
 - 25 Nam K, Lee K W, Chung O, et al. Analysis of the FGF gene family provides insights into aquatic adaptation in cetaceans. *Sci Rep*, 2017, 7: 40233
 - 26 Springer M S, Gatesy J. Evolution of the MC5R gene in placental mammals with evidence for its inactivation in multiple lineages that lack sebaceous glands. *Mol Phylogenets Evol*, 2018, 120: 364–374
 - 27 Khan I, Maldonado E, Vasconcelos V, et al. Mammalian keratin associated proteins (KRTAPs) subgenomes: disentangling hair diversity and adaptation to terrestrial and aquatic environments. *BMC Genom*, 2014, 15: 779
 - 28 Nery M F, Arroyo J I, Opazo J C. Increased rate of hair keratin gene loss in the cetacean lineage. *BMC Genom*, 2014, 15: 869
 - 29 Sun X, Zhang Z, Sun Y, et al. Comparative genomics analyses of alpha-keratins reveal insights into evolutionary adaptation of marine mammals. *Front Zool*, 2017, 14: 41
 - 30 Zhou X, Sun F, Xu S, et al. Baiji genomes reveal low genetic variability and new insights into secondary aquatic adaptations. *Nat Commun*, 2013, 4: 2708
 - 31 Evans K, Hindell M A, Thiele D. Body fat and condition in sperm whales, *Physeter macrocephalus*, from southern Australian waters. *Comp Biochem Physiol Part A-Mol Integrative Physiol*, 2003, 134: 847–862
 - 32 Wang J, Yu X, Hu B, et al. Physicochemical evolution and molecular adaptation of the cetacean osmoregulation-related gene UT-A2 and implications for functional studies. *Sci Rep*, 2015, 5: 8795
 - 33 Roth G, Dicke U. Evolution of the brain and intelligence. *Trends Cogn Sci*, 2005, 9: 250–257
 - 34 Marino L, Connor R C, Fordyce R E, et al. Cetaceans have complex brains for complex cognition. *PLoS Biol*, 2007, 5: e139
 - 35 Xu S, Chen Y, Cheng Y, et al. Positive selection at the ASPM gene coincides with brain size enlargements in cetaceans. *Proc R Soc B-Biol Sci*, 2012, 279: 4433–4440
 - 36 Xu S, Sun X, Niu X, et al. Genetic basis of brain size evolution in cetaceans: insights from adaptive evolution of seven primary microcephaly (*MCPH*) genes. *BMC Evol Biol*, 2017, 17: 206
 - 37 McGowen M R, Grossman L I, Wildman D E. Dolphin genome provides evidence for adaptive evolution of nervous system genes and a molecular rate slowdown. *Proc R Soc B-Biol Sci*, 2012, 279: 3643–3651
 - 38 Pfeiffer C J. Renal cellular and tissue specializations in the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) and beluga whale (*Delphinapterus leucas*). *Aquat Mamm*, 1997, 23: 75–84
 - 39 Ni J Y, Zhou K Y. Renal structural indices and urinary concentrating capacity of *Neophocaena phocaenoides* (in Chinese). *Curr Zool*, 1988, 3: 46–53 [倪健英, 周开亚. 江豚的小肾结构指数和尿浓缩能力. *动物学报*, 1988, 3: 46–53]
 - 40 Ortiz R M, Worthy G A J. Effects of capture on adrenal steroid and vasopressin concentrations in free-ranging bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*). *Comp Biochem Physiol Part A-Mol Integrative Physiol*, 2000, 125: 317–324
 - 41 Xu S, Yang Y, Zhou X, et al. Adaptive evolution of the osmoregulation-related genes in cetaceans during secondary aquatic adaptation. *BMC Evol Biol*, 2013, 13: 189
 - 42 Kishida T, Suzuki M, Takayama A. Evolution of the alternative AQP2 gene: acquisition of a novel protein-coding sequence in dolphins. *Mol Phylogenets Evol*, 2017, 118: 54–57
 - 43 Ruan R, Guo A H, Hao Y J, et al. *De novo* assembly and characterization of narrow-ridged finless porpoise renal transcriptome and identification of candidate genes involved in osmoregulation. *Inter J Mol Sci*, 2015, 16: 2220–2238
 - 44 Jacobs G H, Rowe M P. Evolution of vertebrate colour vision. *Clin Exp Optom*, 2004, 87: 206–216
 - 45 Jacobs G H. Losses of functional opsin genes, short-wavelength cone photopigments, and color vision—a significant trend in the evolution of

- mammalian vision. [Vis Neurosci](#), 2013, 30: 39–53
- 46 Yokoyama S. Molecular evolution of vertebrate visual pigments. [Prog Retinal Eye Res](#), 2000, 19: 385–419
- 47 Gerkema M P, Davies W I L, Foster R G, et al. The nocturnal bottleneck and the evolution of activity patterns in mammals. [Proc R Soc B-Biol Sci](#), 2013, 280: 20130508
- 48 Levenson D H, Dizon A. Genetic evidence for the ancestral loss of short-wavelength-sensitive cone pigments in mysticete and odontocete cetaceans. [Proc R Soc London Ser B-Biol Sci](#), 2003, 270: 673–679
- 49 Meredith R W, Gatesy J, Emerling C A, et al. Rod monochromacy and the coevolution of cetacean retinal opsins. [PLoS Genet](#), 2013, 9: e1003432
- 50 Springer M S, Emerling C A, Fugate N, et al. Inactivation of cone-specific phototransduction genes in rod monochromatic Cetaceans. [Front Ecol Evol](#), 2016, 4: 61
- 51 Dungan S Z, Kosyakov A, Chang B S W. Spectral tuning of killer whale (*Orcinus orca*) rhodopsin: evidence for positive selection and functional adaptation in a Cetacean visual pigment. [Mol Biol Evol](#), 2016, 33: 323–336
- 52 Mombaerts P. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. [Nat Rev Neurosci](#), 2004, 5: 263–278
- 53 Oelschläger H A. Chemical Signals in Vertebrates 6. Boston: Springer, 1992. 141–147
- 54 Thewissen J G M, George J, Rosa C, et al. Olfaction and brain size in the bowhead whale (*Balaena mysticetus*). [Mar Mammal Sci](#), 2011, 27: 282–294
- 55 Kishida T, Kubota S, Shirayama Y, et al. The olfactory receptor gene repertoires in secondary-adapted marine vertebrates: evidence for reduction of the functional proportions in cetaceans. [Biol Lett](#), 2007, 3: 428–430
- 56 McGowen M R, Clark C, Gatesy J. The vestigial olfactory receptor subgenome of odontocete whales: phylogenetic congruence between gene-tree reconciliation and supermatrix methods. [Systatic Biol](#), 2008, 57: 574–590
- 57 Young J M, Massa H F, Hsu L, et al. Extreme variability among mammalian V1R gene families. [Genome Res](#), 2010, 20: 10–18
- 58 Yu L, Jin W, Wang J, et al. Characterization of TRPC2, an essential genetic component of VNS chemoreception, provides insights into the evolution of pheromonal olfaction in secondary-adapted marine mammals. [Mol Biol Evol](#), 2010, 27: 1467–1477
- 59 Kishida T, Thewissen J, Hayakawa T, et al. Aquatic adaptation and the evolution of smell and taste in whales. [Zool Lett](#), 2015, 1: 9
- 60 Springer M S, Gatesy J. Inactivation of the olfactory marker protein (OMP) gene in river dolphins and other odontocete cetaceans. [Mol Phylogenets Evol](#), 2017, 109: 375–387
- 61 Zhou X, Sun D, Guang X, et al. Molecular footprints of aquatic adaptation including bone mass changes in cetaceans. [Genome Biol Evol](#), 2018, 10: 967–975
- 62 Chandrashekar J, Hoon M A, Ryba N J P, et al. The receptors and cells for mammalian taste. [Nature](#), 2006, 444: 288–294
- 63 Yoshimura K, Shindoh J, Kobayashi K. Scanning electron microscopy study of the tongue and lingual papillae of the California sea lion (*Zalophus californianus californianus*). [Anat Rec](#), 2002, 267: 146–153
- 64 Jiang P, Josue J, Li X, et al. Major taste loss in carnivorous mammals. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2012, 109: 4956–4961
- 65 Feng P, Zheng J, Rossiter S J, et al. Massive losses of taste receptor genes in toothed and baleen whales. [Genome Biol Evol](#), 2014, 6: 1254–1265
- 66 Zhu K, Zhou X, Xu S, et al. The loss of taste genes in cetaceans. [BMC Evol Biol](#), 2014, 14: 218
- 67 Werth A. Feeding: form, Function and Evolution in Tetrapod Vertebrates. Heidelberg: Springer, 2000. 475–514
- 68 Deméré T A, McGowen M R, Berta A, et al. Morphological and molecular evidence for a stepwise evolutionary transition from teeth to baleen in mysticete whales. [Systatic Biol](#), 2008, 57: 15–37
- 69 Meredith R W, Gatesy J, Cheng J, et al. Pseudogenization of the tooth gene enamelysin (MMP20) in the common ancestor of extant baleen whales. [Proc R Soc B-Biol Sci](#), 2011, 278: 993–1002
- 70 Wang Z, Xu S, Du K, et al. Evolution of digestive enzymes and RNASE1 provides insights into dietary switch of cetaceans. [Mol Biol Evol](#), 2016, 33: 3144–3157
- 71 Ketten D R. Structure and function in whale ears. [Bioacoustics](#), 1997, 8: 103–135
- 72 Liu Y, Cotton J A, Shen B, et al. Convergent sequence evolution between echolocating bats and dolphins. [Curr Biol](#), 2010, 20: R53–R54
- 73 Li Y, Liu Z, Shi P, et al. The hearing gene Prestin unites echolocating bats and whales. [Curr Biol](#), 2010, 20: R55–R56
- 74 Liu Z, Qi F Y, Zhou X, et al. Parallel sites implicate functional convergence of the hearing gene prestin among echolocating mammals. [Mol Biol Evol](#), 2014, 31: 2415–2424

- 75 Shen Y Y, Liang L, Li G S, et al. Parallel evolution of auditory genes for echolocation in bats and toothed whales. *PLoS Genet*, 2012, 8: e1002788
- 76 Davies K T J, Cotton J A, Kirwan J D, et al. Parallel signatures of sequence evolution among hearing genes in echolocating mammals: an emerging model of genetic convergence. *Heredity*, 2012, 108: 480–489
- 77 Seim I, Fang X, Xiong Z, et al. Genome analysis reveals insights into physiology and longevity of the Brandt's bat *Myotis brandtii*. *Nat Commun*, 2013, 4: 2212
- 78 Parker J, Tsagkogeorga G, Cotton J A, et al. Genome-wide signatures of convergent evolution in echolocating mammals. *Nature*, 2013, 502: 228–231
- 79 Murray B W, Malik S, White B N. Sequence variation at the major histocompatibility complex locus DQ beta in beluga whales (*Delphinapterus leucas*). *Mol Biol Evol*, 1995, 12: 581–592
- 80 Xu S, Sun P, Zhou K, et al. Sequence variability at three MHC loci of finless porpoises (*Neophocaena phocaenoides*). *Immunogenetics*, 2007, 59: 581–592
- 81 Xu S, Chen B, Zhou K, et al. High similarity at three MHC loci between the baiji and finless porpoise: trans-species or convergent evolution? *Mol Phylogenets Evol*, 2008, 47: 36–44
- 82 Xu S X, Ren W H, Li S Z, et al. Sequence polymorphism and evolution of three cetacean MHC genes. *J Mol Evol*, 2009, 69: 260–275
- 83 Xu S, Ren W, Zhou X, et al. Sequence polymorphism and geographical variation at a positively selected MHC-DRB gene in the finless porpoise (*Neophocaena phocaenoides*): implication for recent differentiation of the Yangtze finless porpoise? *J Mol Evol*, 2010, 71: 6–22
- 84 Yang Z, Wong W S W, Nielsen R. Bayes empirical bayes inference of amino acid sites under positive selection. *Mol Biol Evol*, 2005, 22: 1107–1118
- 85 Monteiro S S, Vingada J V, López A, et al. Major Histocompatibility Complex (MHC) class II sequence polymorphism in long-finned pilot whale (*Globicephala melas*) from the North Atlantic. *Mar Biol Res*, 2016, 12: 595–607
- 86 Gillett R M, Murray B W, White B N. Characterization of class I- and class II-like major histocompatibility complex loci in pedigrees of north atlantic right whales. *J Hered*, 2014, 105: 188–202
- 87 Vassilakos D, Natoli A, Dahlheim M, et al. Balancing and directional selection at exon-2 of the MHC DQB1 locus among populations of odontocete cetaceans. *Mol Biol Evol*, 2009, 26: 681–689
- 88 Moreno-Santillán D D, Lacey E A, Gendron D, et al. Genetic variation at exon 2 of the MHC class II DQB Locus in Blue Whale (*Balaenoptera musculus*) from the Gulf of California. *PLoS ONE*, 2016, 11: e0141296
- 89 Baker C S, Vant M D, Dalebout M L, et al. Diversity and duplication of DQB and DRB-like genes of the MHC in baleen whales (suborder: Mysticeti). *Immunogenetics*, 2006, 58: 283–296
- 90 Flores-Ramirez S, Urbanramirez J, Miller R D. Major histocompatibility complex class I loci from the gray whale (*Eschrichtius robustus*). *J Heredity*, 2000, 91: 279–282
- 91 Ruan R, Ruan J, Wan X L, et al. Organization and characteristics of the major histocompatibility complex class II region in the Yangtze finless porpoise (*Neophocaena asiaeorientalis asiaeorientalis*). *Sci Rep*, 2016, 6: 22471
- 92 Ruan R, Wan X L, Zheng Y, et al. Assembly and characterization of the MHC class I region of the Yangtze finless porpoise (*Neophocaena asiaeorientalis asiaeorientalis*). *Immunogenetics*, 2016, 68: 77–82
- 93 Linguiti G, Antonacci R, Tasco G, et al. Erratum to: genomic and expression analyses of Tursiops truncatus T cell receptor gamma (TRG) and alpha/delta (TRA/TRD) loci reveal a similar basic public $\gamma\delta$ repertoire in dolphin and human. *BMC Genomics*, 2016, 17: 634
- 94 Shishido R, Ohishi K, Suzuki R, et al. Cetacean Toll-like receptor 4 and myeloid differentiation factor 2, and possible cetacean-specific responses against Gram-negative bacteria. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2010, 33: e89–e98
- 95 Shen T, Xu S, Wang X, et al. Adaptive evolution and functional constraint at TLR4 during the secondary aquatic adaptation and diversification of cetaceans. *BMC Evol Biol*, 2012, 12: 39
- 96 Tian R, Chen M, Chai S, et al. Divergent selection of pattern recognition receptors in mammals with different ecological characteristics. *J Mol Evol*, 2018, 86: 138–149
- 97 Ishengoma E, Agaba M, Cavener D R. Evolutionary analysis of vision genes identifies potential drivers of visual differences between giraffe and okapi. *PeerJ*, 2017, 5: e3145
- 98 Vinogradov S N, Moens L. Diversity of globin function: enzymatic, transport, storage, and sensing. *J Biol Chem*, 2008, 283: 8773–8777

- 99 Mirceta S, Signore A V, Burns J M, et al. Evolution of mammalian diving capacity traced by myoglobin net surface charge. [Science](#), 2013, 340: 1234192
- 100 Dasmeh P, Serohijos A W R, Kepp K P, et al. Positively selected sites in cetacean myoglobins contribute to protein stability. [PLoS Comput Biol](#), 2013, 9: e1002929
- 101 Tian R, Wang Z, Niu X, et al. Evolutionary genetics of hypoxia tolerance in cetaceans during diving. [Genome Biol Evol](#), 2016, 8: 827–839
- 102 Blix A S, Walløe L, Messelt E B, et al. Selective brain cooling and its vascular basis in diving seals. [J Exp Biol](#), 2010, 213: 2610–2616
- 103 Costa D P. Diving physiology of marine vertebrates. [Encyclopedia Life Sci](#), 2007: 1–7
- 104 Tian R, Yin D, Liu Y, et al. Adaptive evolution of energy metabolism-related genes in hypoxia-tolerant mammals. [Front Genet](#), 2017, 8: 205
- 105 Tian R, Xu S, Chai S, et al. Stronger selective constraint on downstream genes in the oxidative phosphorylation pathway of cetaceans. [J Evol Biol](#), 2018, 31: 217–228
- 106 Yu L, Jin W, Zhang X, et al. Evidence for positive selection on the leptin gene in cetacea and pinnipedia. [PLoS ONE](#), 2011, 6: e26579
- 107 Shen Y Y, Zhou W P, Zhou T C, et al. Genome-wide scan for bats and dolphin to detect their genetic basis for new locomotive styles. [PLoS ONE](#), 2012, 7: e46455
- 108 George J C, Bada J, Zeh J, et al. Age and growth estimates of bowhead whales (*Balaena mysticetus*) via aspartic acid racemization. [Can J Zool](#), 1999, 77: 571–580
- 109 George J C C, Bockstoce J R. Two historical weapon fragments as an aid to estimating the longevity and movements of bowhead whales. [Polar Biol](#), 2008, 31: 751–754
- 110 Seim I, Ma S, Zhou X, et al. The transcriptome of the bowhead whale *Balaena mysticetus* reveals adaptations of the longest-lived mammal. [Aging](#), 2014, 6: 879–899
- 111 Keane M, Semeiks J, Webb A E, et al. Insights into the evolution of longevity from the bowhead whale genome. [Cell Rep](#), 2015, 10: 112–122
- 112 Ma S, Gladyshev V N. Molecular signatures of longevity: insights from cross-species comparative studies. [Seminars Cell Dev Biol](#), 2017, 70: 190–203
- 113 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
- 114 Zhou X, Seim I, Gladyshev V N. Convergent evolution of marine mammals is associated with distinct substitutions in common genes. [Sci Rep](#), 2015, 5: 16550
- 115 Braun B A, Marcovitz A, Gray Camp J, et al. Mx1 and Mx2 key antiviral proteins are surprisingly lost in toothed whales. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2015, 112: 8036–8040

Molecular adaptation mechanism of secondary aquatic life in cetaceans

YANG Guang, TIAN Ran, XU ShiXia & REN WenHua

Jiangsu Key Laboratory for Biodiversity and Biotechnology, School of Life Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China

Cetaceans are a unique group in the history of mammalian evolution owing to a series of evolutionary changes in morphology, anatomy, physiology, biochemistry and other aspects that have been generated during the return to water of their ancestors. Cetaceans therefore are the ideal models for studying the molecular mechanism of adaptation to a new environment. In this paper, the evolutionary genetic mechanisms of secondary aquatic adaptation in cetaceans in recent years are briefly reviewed, including body shape change, osmotic regulation, immune defense, dietary change, sensory system, and hypoxic tolerance. With the development of omics technology and their application, those potential functional regions and sites related to adaptive evolution based on bioinformatics analysis are needed to be tested using cell or animal models. These results will give us new insights into the molecular basis of secondary aquatic adaptation in cetaceans.

cetaceans, aquatic adaptation, adaptive evolution, molecular mechanism

doi: [10.1360/N052018-00211](https://doi.org/10.1360/N052018-00211)