



基于全基因组学的非人灵长类适应性进化的研究进展

张立业^{1,2}, 刘志瑾^{1*}, 李明^{1,3*}

1. 中国科学院动物研究所, 中国科学院动物生态与保护生物学重点实验室, 北京 100101;

2. 中国科学院大学, 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: liuzj@ioz.ac.cn; lim@ioz.ac.cn

收稿日期: 2019-01-18; 接受日期: 2019-02-26; 网络版发表日期: 2019-04-18

国家自然科学基金(批准号: 31821001)、中国科学院战略性先导科技专项(批准号: XDB31000000)和国家重点研发计划(批准号: 2016YFC0503200)资助

摘要 开展非人灵长类的基因组学研究不仅能够深入探究其演化与适应的分子机制, 同时有助于非人灵长类遗传资源的开发和利用. 近年来, 由于研究方法和技术手段的不断发展和完善, 非人灵长类基因组学的相关研究, 特别是有关其适应性演化方面的研究也得到了极大的发展. 为此, 本文对非人灵长类基因组研究现状进行了概述, 分析和探讨了目前非人灵长类适应性演化及其在生物医学研究方面的主要研究进展, 并对本领域的研究进行了展望, 旨在为非人灵长类的基因组学研究及其遗传资源的可持续开发与利用提供参考.

关键词 非人灵长类, 基因组, 适应进化, 生物医学

目前世界上发现的非人灵长类(non-human primates)物种共有16科、79属, 约506种^[1~5]. 丰富多彩的灵长类生物具有不同的表型, 体现了对不同生活环境的适应性演化. 同时也是人们探讨演化生物学不可多得的模式生物. 根据化石证据和分子钟理论研究, 非人灵长类的起源可以追溯到8500~5500万年前, 从白垩纪中期到古新世晚期^[4]. 从系统演化角度, 灵长类动物被分为原猴亚目(Strepsirrhini)和简鼻亚目(Haplorhini). 其中原猴亚目包括: 狐猴下目(Lemuriformes)、指猴下目(Chiromyformes)和懒猴下目(Lorisiformes); 而简鼻亚目则包括类人猿下目(Simiiiformes)和跗猴下目

(Tarsiiformes)^[6~13]. 此外在类人猿下目中, 根据分布地理区域还将其分成旧大陆猴(Old World Monkeys)与新大陆猴(New World Monkeys).

随着2001年人类基因组计划草图的完成^[14], 许多非人灵长类物种基因组也相继被破译. 首次公布的非人灵长类的基因组是黑猩猩(*Pan troglodytes*)^[15], 随后是猕猴(*Macaca mulatta*)^[16]. 至今, 据统计, 灵长目目前共有9科、26属、31种已经完成了基因组拼装^[14~42], 其中非人灵长类参考基因组来源及其解决的核心问题见表1. 而众多参考基因组的构建使得非人灵长类的科学研究从此有了多种参考序列, 为后续深入研究打稳

引用格式: 张立业, 刘志瑾, 李明. 基于全基因组学的非人灵长类适应性进化的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 371–379

Zhang L Y, Liu Z J, Li M. Research progress of adaptive evolution of non-human primates based on genomics (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 371–379, doi: 10.1360/N052018-00206

表 1 已发表的非人灵长类基因组汇总

Table 1 A summary of published non-human primate genomes

拉丁名	英文名	组装水平	核心问题	参考文献	参考基因组网址
<i>Papio anubis</i>	Olive baboon	Chromosome	揭示狒狒种群历史	[38]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/264/685/
<i>Theropithecus gelada</i>	Gelada	Chromosome	狮尾狒狒基因组构建	University of Washington	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/003/255/815/
<i>Mandrillus leucophaeus</i>	Drill	Scaffold	灵长类巨细胞病毒研究	[39]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/951/045/
<i>Cercocebus atys</i>	Sooty mangabey	Scaffold	灵长类免疫缺陷机制研究	[18]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/955/945/
<i>Macaca fuscata</i>	Japanese macaque	Scaffold	构建遗传连锁图谱	[40]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCA/003/118/495/
<i>Macaca mulatta</i>	Rhesus monkey	Chromosome	模式物种基因组拼装	[16,19]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/772/875/
<i>Macaca nemestrina</i>	Pig-tailed macaque	Scaffold	豚尾猴基因组构建	Baylor College of Medicine	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/956/065/
<i>Macaca fascicularis</i>	Crab-eating macaque	Chromosome	生物医学模型基因组拼装	[20]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/364/345/
<i>Chlorocebus sabaeus</i>	Green monkey	Chromosome	灵长类免疫缺陷机制研究	[21]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/409/795/
<i>Nasalis larvatus</i>	Proboscis monkey	Chromosome	长鼻猴基因组构建	Proboscis Monkey Functional Genome Consortium	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCA/000/772/465/
<i>Rhinopithecus bieti</i>	Black snub-nosed monkey	Scaffold	金丝猴高海拔适应研究	[23,24]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/001/698/545/
<i>Rhinopithecus roxellana</i>	Golden snub-nosed monkey	Scaffold	金丝猴食性适应机制研究	[25]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/769/185/
<i>Ptilocolobus tephroceles</i>	Ugandan red Colobus	Scaffold	红疣猴基因组构建	University of Oregon	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/002/776/525/
<i>Colobus angolensis</i>	Angolan colobus	Scaffold	安哥拉疣猴基因组构建	Baylor College of Medicine	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/951/035/
<i>Pan troglodytes</i>	Chimpanzee	Chromosome	黑猩猩种群历史结构研究	[15,26,41]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/002/880/755/
<i>Pan paniscus</i>	Pygmy chimpanzee	Chromosome	倭黑猩猩种群系统演化研究	[28]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/258/655/
<i>Gorilla gorilla</i>	Western gorilla	Chromosome	大猩猩精确基因组组装	[29]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/151/905/
<i>Pongo abelii</i>	Sumatran orangutan	Chromosome	苏门答腊猩猩系统演化研究	[30]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/002/880/775/
<i>Nomascus leucogenys</i>	Northern white-cheeked gibbon	Chromosome	长臂猿运动适应研究	[31]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/146/795/
<i>Callithrix jacchus</i>	White-tufted-ear marmoset	Chromosome	新大陆猴适应研究	[32]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/004/665/
<i>Aotus nancymae</i>	Ma's night monkey	Scaffold	夜猴基因组构建	Baylor College of Medicine	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/952/055/
<i>Saimiri boliviensis boliviensis</i>	Bolivian squirrel monkey	Scaffold	松鼠猴基因组构建	Broad Institute	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/235/385/
<i>Cebus capucinus</i>	White-faced sapajou	Scaffold	卷尾猴基因组构建	McDonnell Genome Institute	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/001/604/975/

(续表1)

拉丁名	英文名	组装水平	核心问题	参考文献	参考基因组网址
<i>Carlito syrichta</i>	Philippine tarsier	Scaffold	眼镜猴系统研究	[33]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/164/805/
<i>Eulemur flavifrons</i>	Sclater's lemur	Scaffold	狐猴系统演化适应性研究	[34]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCA/001/262/665/
<i>Eulemur macaco</i>	Black lemur	Scaffold	狐猴系统演化适应性研究	[34]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCA/001/262/655/
<i>Microcebus murinus</i>	Gray mouse lemur	Chromosome	狐猴演化历史及基因家族多态性	[42]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/165/445/
<i>Propithecus coquereli</i>	Coquerel's sifaka	Scaffold	冕狐猴基因组构建	Baylor College of Medicine	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/956/105/
<i>Daubentonia mada-gascariensis</i>	Aye-aye	Chromosome	指猴保护基因组研究	[35]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCA/000/241/425/
<i>Otolemur garnettii</i>	Small-eared galago	Scaffold	婴猴基因组构建	Broad Institute	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCF/000/181/295/
<i>Prolemur simus</i>	Greater bamboo lemur	Scaffold	大竹狐猴保护基因组研究	[36]	ftp://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCA/003/258/685/

基础。非人灵长类基因组研究不仅可以通过对基因组比较分析重建演化历史、解析基因组改变机制、探究物种起源和演化适应问题，还可以作为建立动物模型、分析遗传变异与疾病相关性的基础，从而服务于生物医学研究^[43]。

在大数据和信息爆炸的时代，众多基因组资源和高通量测序技术的发展极大地推动了基因组学研究(如比较基因组、种群基因组、进化基因组等)的发展^[44-52]。非人灵长类基因组学研究主要包括三个方面：基因组结构变异和表达差异分析^[45-47]、物种的演化与适应^[48]和生物医学模型^[49]。非人灵长类的演化历史与适应机制一直是科学家所关注的。通过基因组学研究，可以探究非人灵长类对不同生境的适应及其演化规律，并进一步推动种群遗传学和保护生物学的发展，为社会发展进步提供理论指导^[31,50,51]。如今，基因组学已经成为科学研究的一种基本工具，为越来越多的科研工作者所重视。本文以非人灵长类基因组研究为基础，探讨其在食性、海拔、纬度、运动方式等方面的适应性演化机制，以及非人灵长类基因组学对生物医学研究的启示，并综合各个方面阐述非人灵长类基因组学的适应性演化研究成果与进展。

1 非人灵长类食性适应分子机制

非人灵长类的食性多种多样，如疣猴亚科(Colobi-

nae)的食叶特性、猴亚科(Cercopithecinae)的杂食性、长臂猿(Hylobatidae)的果食性等^[52]。为阐明在演化历史中非人灵长类食性的适应机制，研究人员基于基因组数据对灵长类鲜味和甜味受体蛋白基因(*TAS1R1*, *TAS1R2*, *TAS1R3*)家族进行了分子进化分析。结果显示，疣猴亚科祖先鲜味和甜味受体蛋白序列经历了显著选择压力放松，这与其叶食性及特殊的消化方式相关，并随着受体蛋白突变率升高，一些突变导致受体蛋白翻译提前终止以及假基因化，从而降低了对甜味和鲜味物质的感知敏感度^[53]。同时，研究还发现白臀叶猴(*Pygathrix nemaeus*)的*TAS1R1*中出现假基因化，并伴随取食范围的大幅缩小。基于此，研究者提出了食性特化的“进化漩涡假说”(Hypothesis of Evolutionary Vortex)，即食性特化会导致味觉受体选择压力放松，进而出现敏感度降低，导致动物取食范围的缩小^[54]。因而取食范围缩小又进一步导致味觉受体蛋白选择压力降低，甚至假基因化，最终彻底丧失功能，从而会逐渐导致动物食性越来越特化，因此在一定程度上限制了动物适应环境变化的能力，加大了物种濒危和灭绝的风险。

疣猴亚科是叶食性且前肠发酵的一类非人灵长类动物。研究人员对其食性特化的适应性演化开展了大量研究，发现这与其小肠内存在大量的胰核糖核酸酶(*RNASE*)有关，并发现该基因存在一个新的拷贝(*RNA-SEB*)，从而加强了对植物纤维的消化功能^[54,55]。为了进一步探讨疣猴亚科叶食性适应演化的分子机制，研究

人员通过对疣猴亚科物种-川金丝猴(*Rhinopithecus roxellana*)的比较基因组、宏基因组、转录组等多组学分析,发现了与前肠消化密切相关的*RNASE*基因的两个拷贝在疣猴亚科中是一次复制的结果,证实了该基因第39位氨基酸从碱性氨基酸突变为中性氨基酸(Arg39Trp)是增强胰核糖核酸酶消化能力的主要因素,阐明了其一些基因家族的扩张可能增强其降解食物中有毒次生代谢产物的能力,并证明了疣猴亚科物种与反刍动物具有相似的胃内菌群组成,从而揭示了川金丝猴叶食性适应的分子机制^[25]。该研究结果也为今后揭示其他非人灵长类食性适应的分子机制提供了理论基础。

2 非人灵长类高海拔适应分子机制

金丝猴属(*Rhinopithecus*)物种不仅发展出以食叶为主的特化食性,而且占据了从低海拔到高海拔的生境类型。滇金丝猴(*R. bieti*)是分布海拔最高(3400~4600 m)的一种非人灵长类,因而也是揭示非人灵长类在高海拔地区演化适应机制的绝佳研究对象。基于对金丝猴属四种金丝猴全基因组高深度重测序,通过比较基因组学和种群基因组学分析,在滇金丝猴基因组中鉴定了高海拔适应性的相关基因^[56],包括6个与心肺功能、血管生成、DNA修复和呼吸道纤毛运动功能相关的关键基因(*ARMC2*, *NT5DC1*, *RNASE4*, *CDTI*, *RTEL1*, *DNAH11*)。体外细胞实验成功验证了*CDTI*基因突变(Ala537Val)有助于金丝猴在高海拔环境中对紫外线的抵抗;*RNASE4*基因的两个氨基酸突变能促进人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)生成管状结构,推测其有助于金丝猴在高海拔环境的血管生成能力,从而适应于高原生活^[24]。非人灵长类高海拔适应机制的阐明也增加了对非人灵长类适应极端环境的认识。

3 非人灵长类对不同纬度气候适应的分子机制

根据贝格曼定律(Bergmann's rule)^[57],高纬度恒温动物比低纬度恒温动物个体高大,从而降低其相对体表面积,使单位体重的热散失减少,利于抗寒。猕猴(*Macaca mulatta*)各亚种在我国的分布及其生物学特

点基本符合该定律,如分布在高纬度寒冷区域的华北亚种(*M. m. tcheliensis*)体型较大,而分布在温暖气候条件下的海南亚种(*M. m. brevicaudus*)体型较小^[58]。为从基因组层面进一步揭示其机制,科学家分析了我国分布纬度最高的华北猕猴亚种和分布纬度最低的海南猕猴亚种。研究结果显示,与骨骼生长发育相关的基因在不同亚种中具有强烈的受选择信号,因而认为这些基因可能与导致不同亚种体型差异有关,同时在华北亚种中还检测到两个在糖异生过程中具有重要作用的*Fbp1*和*Fbp2*基因均具有显著选择信号,提示在冬季食物短缺的情况下这两个基因的变异可能对其维持血糖稳定具有重要作用^[58]。

4 非人灵长类运动能力适应分子机制

非人灵长类在全球具有极其广泛的分布,不同的地理环境造就了非人灵长类多种多样的运动形式。长臂猿作为树栖小猿类(small apes)因其前臂长而得名,它的手腕关节灵活,能在树林中灵巧且快速地前进。如通过对白颊长臂猿(*Nomascus leucogenys*)基因组的组装及其比较基因组分析,发现了与荡臂运动有关的肩屈肌、回旋肌、肘屈肌等肌肉群发育相关的功能基因,如前臂发育基因(*TBX5*)、结缔组织发育基因(*COL1A1*)、骨骼肌收缩基因(*CHRNA1*)等,在长臂猿基因组中均受到正选择,同时与软骨形成的相关基因也受到较强的正选择,且软骨蛋白发育相关基因在所有长臂猿中均是特殊的多拷贝表达,从而从基因组层面揭示了长臂猿适应荡臂运动方式遗传机制^[31]。

5 非人灵长类免疫系统的适应性及其对生物医学研究的启示

非人灵长类应用于医学研究已有很长历史,其在演化历史上与人类最为接近,与人类基因组序列具有高度的同源性,在生理结构、免疫代谢、运动行为等方面也与人类高度相似^[59]。例如,许多非人灵长类是猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)的天然宿主,但是该病毒并没有引发疾病。通过系统演化分析已经揭示大多数人类免疫缺陷病毒-1(HIV-1)宿主编码的限制因子在灵长类的演化中经历病毒驱动的选择。然而,HIV的复制也依赖于许多人类宿主因子

蛋白的功能, 例如通过苏门答腊猩猩(*Pongo abelii*)和普通狢猴(*Callithrix jacchus*)的基因组分析, 鉴定出五个受选择的相关宿主因子基因(*CD4*, *NUP153*, *RANBP2/NUP358*, *ANKRD30A/NY-BR-1*, *MAP4*), 且也发现*ANKRD30A*基因是所有基因中因受干扰素影响而快速进化的基因^[59,60]. 通过猿类比较基因组学研究也进一步表明, 那些与免疫和抵抗宿主相关的基因如*Trim5a*能抵抗内源性逆转录病毒的侵袭^[60]. 此外, 乌白眉猴(*Cercocebus atys*)是猴免疫缺陷病毒的天然宿主, 但其却并没有因该病毒而患病死亡, 因此其基因组的构建也为艾滋病致病机理的揭示提供了新思路^[18]. 通过与人类及其他非人灵长类基因组比较, 发现白眉猴免疫相关基因与其他灵长类存在差异, 其中主要包括免疫调节蛋白基因*ICAM-2*和*TLR-4*受体基因. *ICAM-2*基因编码一种在免疫细胞上表达的跨膜糖蛋白, 与淋巴细胞归巢和再循环途径密切相关, 相比于其他非人灵长类, 乌白眉猴*ICAM2*基因发生特有499 bp缺失突变而导致该基因无法像其他非人灵长类(如猕猴)一样正常表达, 因而推断其尽管感染SIV但也不会致病死亡. 同时, 通过17种灵长类的*TLR-4*基因编码蛋白序列的比较, 发现SIV病毒宿主*TLR-4*基因的编码蛋白碳端多了17个氨基酸序列, 从而使该蛋白无法正常行使先天性免疫反应功能, 这也可能为治愈人类艾滋病提供了一种新思路.

作为世界范围内分布最广的非人灵长类, 猕猴属(*Macaca*)物种是科学研究的重要模式动物^[20,61], 特别是在生物医学模型的研究中发挥了重要作用^[61-63]. 通过食蟹猴(*M. fascicularis*)和猕猴的比较基因组分析, 揭示了食蟹猴和猕猴之间具有丰富的遗传异质性, 并鉴定出19个人类相关药物靶位点基因在猕猴属中被假基因化, 如甲状腺激素I型受体基因(*PTH1R*)和抗骨质疏松药物特立帕肽(*Forteo*)靶位点基因等^[20]. 此外, 通过对圈养猕猴种群中两只具有持续性极高胰岛素血症(如其胰岛素水平可达到正常猕猴的20倍以上)猕猴的全外显子组分析, 发现一个只存在于这两只猕猴中的*PRKD2*基因上的无义突变(K410X)导致了该基因表达水平的下降, 而体外的基因敲除实验也进一步揭示了*PRKD2*基因缺陷会增加细胞内L型钙离子通道的表达, 进而增加了胰岛素的分泌, 该研究结果为今后攻克糖代谢疾病的研究提供了重要指导^[64]. 藏酋猴(*M. thibetana*)也是近年来使用的猕猴属模式动物之一, 基于

高深度的藏酋猴基因组重测序数据分析而鉴定出3936546藏酋猴特有SNP, 包括2235个潜在致病的非同义突变, 特有的突变位点显示出藏酋猴与猕猴和食蟹猴之间也存在着较大的遗传差异, 从而认为可能会为今后相关疾病研究提供了一个医学模式动物的选择^[65]. 在代偿性致病偏倚(compensated pathogenic deviations)的研究中还发现, 一些在人类中被推定为致病的基因突变, 在其他生物的该位点同源位置中则是非致病氨基酸变化^[66]. 通过三种猕猴和黑猩猩的比较基因组分析, 发现了931个代偿性致病偏倚位点, 其中220个位点变异情况与人类的致病氨基酸不同, 而65个则是三种猕猴各自特有的氨基酸变异, 因此在用猕猴作生物医学模型时需要考虑其种间差异, 因为不同的猕猴物种在医学模型中供求矛盾扮演不同的功能角色^[66-68]. 另一方面, 对猕猴不同亚种的种群基因组研究发现的与人类疾病相关的118个单核苷酸多态性位点, 不仅补充了现有的猕猴基因组位点突变数据库Rhesus-Base(<http://www.rhesusbase.org/>)^[69,70], 同时也为今后生物医学的发展提供了更多的候选遗传位点信息^[71].

6 总结与展望

非人灵长类动物种类繁多, 分布广泛. 越来越多的非人灵长类基因组被解析, 必将推动人类对灵长类演化与适应的认识. 未来非人灵长类基因组学研究主要包括以下方面: (i) 保护基因组学. 灵长类动物一直是保护生物学的重点关注对象, 世界上500余种灵长类动物绝大多数属于濒危保护动物. 世界自然保护联盟(International Union for Conservation of Nature, IUCN)指出至少有1/3的灵长类动物的生存正在受到威胁, 以野生灵长类基因组工作为基础, 解析其濒危机制是保护工作新的发展方向. 随着大数据时代的到来, 保护基因组学应运而生, 从而全面评估种群的遗传现状和进化潜力, 应用组学相关分析方法和手段更好地去解决保护的问题^[72-74]. (ii) 适应性进化研究. 除了人类, 灵长类其他物种仍具有极其广泛的分布, 丰富的物种多样性是在进化历史中宝贵的馈赠, 而不同的表现型和性状则是对不同生境、生态位的高度选择适应的结果^[75]. 探索进化历史问题是科学家们一直以来的不懈追求, 不会停止探究适应机理的步伐, 如长臂猿基因组揭示染色体快速进化机理^[31]和白臀叶猴肩胛骨形态演

化^[51,76,77]等研究。(iii) 生物医学应用。很多非人灵长类动物模型研究依然处于初级阶段, 已有的基因组还需要持续更新和挖掘, 非编码区以及调控区还需要做出更多的选择分析^[78]。不仅环境适应性的深度挖掘可以为人类医学事业发展提供理论支持, 其适应性变异机理机制也会在未来的医学发展中提供宝贵数据^[79,80]。

人类属于灵长类动物, 因此非人灵长类的研究无论在生态学、物种演化历史探究、生物医学模型实验以及医学数据库应用中都具有举足轻重的地位, 而基于基因组学的非人灵长类科学研究最终将走向一个集自然科学、社会科学、医学等学科于一体的复杂的研究综合体。

致谢 感谢中国科学院动物研究所周旭明研究员提出的宝贵修改意见。

参考文献

- 1 Estrada A, Garber P A, Rylands A B, et al. Impending extinction crisis of the world's primates: Why primates matter. *Sci Adv*, 2017, 3: e1600946
- 2 Li C, Zhao C, Fan P F. White-cheeked macaque (*Macaca leucogenys*): A new macaque species from Medog, southeastern Tibet. *Am J Primatol*, 2015, 77: 753–766
- 3 Fan P F, He K, Chen X, et al. Description of a new species of *Hoolock* gibbon (Primates: Hylobatidae) based on integrative taxonomy. *Am J Primatol*, 2017, 79: e22631
- 4 Zinner D, Kopp G H, Roo C, et al. Family cercopithecidae (Old World monkeys). In: Handbook of the Mammals of the World. Primates. Barcelona: Lynx Edicions, 2013
- 5 Nater A, Mattle-Greminger M P, Nurcahyo A, et al. Morphometric, behavioral, and genomic evidence for a new Orangutan species. *Curr Biol*, 2017, 27: 3487–3498.e10
- 6 Wilson D E, Reeder D M. Mammal species of the world: A Taxonomic and geographic reference. *J Mammal*, 1994, 75: 236–239
- 7 Mootnick A, Groves C. A new generic name for the Hoolock Gibbon (Hylobatidae). *Int J Primatol*, 2005, 26: 971–976
- 8 Groves C P. Theory of human and primate evolution. *Q Rev Biol*, 1989, 1: 90–102
- 9 Mittermeier R A, Ganzhorn J U, Konstant W R, et al. Lemur diversity in Madagascar. *Int J Primatol*, 2008, 29: 1607–1656
- 10 Rylands A B, Mittermeier R A. The Diversity of the New World Primates (Platyrrhini): An Annotated Taxonomy. New York: Springer, 2009
- 11 Konkel M K, Walker J A, Batzer M A. LINEs and SINEs of primate evolution. *Evol Anthropol Issues News Rev*, 2011, 19: 236–249
- 12 Mittermeier R A, Valladares-Pádua C, Rylands A B, et al. Primates in Peril: The world's 25 most endangered primates, 2004–2006. *Primate Conserv*, 2006, 20: 1–28
- 13 Napier J R, Napier P H. Handbook of living primates. *Yale J Biol Med*, 1967, 41: 86
- 14 International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 2001, 409: 860–921
- 15 Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature*, 2005, 437: 69–87
- 16 Gibbs R A, Rogers J, Katze M G, et al. Evolutionary and biomedical insights from the Rhesus Macaque genome. *Science*, 2007, 316: 222–234
- 17 Hodgson J A, Sterner K N, Matthews L J, et al. Successive radiations, not stasis, in the South American primate fauna. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 5534–5539
- 18 Palesch D, Bosinger S E, Tharp G K, et al. Sooty mangabey genome sequence provides insight into AIDS resistance in a natural SIV host. *Nature*, 2018, 553: 77–81
- 19 Zimin A V, Cornish A S, Maudhoo M D, et al. A new rhesus macaque assembly and annotation for next-generation sequencing analyses. *Biol Direct*, 2014, 9: 20
- 20 Yan G, Zhang G, Fang X, et al. Genome sequencing and comparison of two nonhuman primate animal models, the cynomolgus and Chinese rhesus macaques. *Nat Biotechnol*, 2011, 29: 1019–1023
- 21 Warren W C, Jasinska A J, García-Pérez R, et al. The genome of the vervet (*Chlorocebus aethiops sabaeus*). *Genome Res*, 2015, 25: 1921–1933
- 22 Liedigk R, Yang M, Jablonski N G, et al. Evolutionary history of the Odd-Nosed Monkeys and the phylogenetic position of the newly described

- myanmar Snub-Nosed Monkey *Rhinopithecus strykeri*. *PLoS ONE*, 2012, 7: e37418
- 23 Yu L, Wang X, Ting N, et al. Mitogenomic analysis of Chinese snub-nosed monkeys: evidence of positive selection in NADH dehydrogenase genes in high-altitude adaptation. *Mitochondrion*, 2011, 11: 497–503
 - 24 Yu L, Wang G D, Ruan J, et al. Genomic analysis of snub-nosed monkeys (*Rhinopithecus*) identifies genes and processes related to high-altitude adaptation. *Nat Genet*, 2016, 48: 947–952
 - 25 Zhou X, Wang B, Pan Q, et al. Whole-genome sequencing of the snub-nosed monkey provides insights into folivory and evolutionary history. *Nat Genet*, 2014, 46: 1303–1310
 - 26 Ben Salem N, Leendertz F H, Ehlers B. Genome Sequences of Polyomaviruses from the Wild-Living Red Colobus (*Piliocolobus badius*) and Western Chimpanzee (*Pan troglodytes verus*). *Genome Announc*, 2016, 4: e01101
 - 27 Kuroki Y, Toyoda A, Noguchi H, et al. Comparative analysis of chimpanzee and human Y chromosomes unveils complex evolutionary pathway. *Nat Genet*, 2006, 38: 158–167
 - 28 Prüfer K, Munch K, Hellmann I, et al. The bonobo genome compared with the chimpanzee and human genomes. *Nature*, 2012, 486: 527–531
 - 29 Gordon D, Huddleston J, Chaisson M J P, et al. Long-read sequence assembly of the gorilla genome. *Science*, 2016, 352: aae0344
 - 30 Locke D P, Hillier L D W, Warren W C, et al. Comparative and demographic analysis of orang-utan genomes. *Nature*, 2011, 469: 529–533
 - 31 Carbone L, Alan Harris R, Gnerre S, et al. Gibbon genome and the fast karyotype evolution of small apes. *Nature*, 2014, 513: 195–201
 - 32 Marmoset Genome Sequencing and Analysis Consortium. The common marmoset genome provides insight into primate biology and evolution. *Nat Genet*, 2014, 46: 850–857
 - 33 Schmitz J, Noll A, Raabe C A, et al. Genome sequence of the basal haplorhine primate *Tarsius syrichta* reveals unusual insertions. *Nat Commun*, 2016, 7: 12997
 - 34 Meyer W K, Venkat A, Kermay A R, et al. Evolutionary history inferred from the *de novo* assembly of a nonmodel organism, the blue-eyed black lemur. *Mol Ecol*, 2015, 24: 4392–4405
 - 35 Perry G H, Reeves D, Melsted P, et al. A genome sequence resource for the aye-aye (*Daubentonia madagascariensis*), a nocturnal lemur from Madagascar. *Genome Biol Evol*, 2011, 4: 126–135
 - 36 Hawkins M T R, Culligan R R, Frasier C L, et al. Genome sequence and population declines in the critically endangered greater bamboo lemur (*Prolemur simus*) and implications for conservation. *BMC Genomics*, 2018, 19: 445
 - 37 Perelman P, Johnson W E, Roos C, et al. A molecular phylogeny of living primates. *PLoS Genet*, 2011, 7: e1001342
 - 38 Wall J D, Schleichbusch S A, Alberts S C, et al. Genomewide ancestry and divergence patterns from low-coverage sequencing data reveal a complex history of admixture in wild baboons. *Mol Ecol*, 2016, 25: 3469–3483
 - 39 Blewett E L, Sherrod C J, Texier J R, et al. Complete genome sequences of *Mandrillus leucophaeus* and *Papio ursinus* cytomegaloviruses. *Genome Announc*, 2015, 3: e00781
 - 40 Rogers J, Garcia R, Shelledy W, et al. An initial genetic linkage map of the rhesus macaque (*Macaca mulatta*) genome using human microsatellite loci. *Genomics*, 2006, 87: 30–38
 - 41 Bowden R, MacFie T S, Myers S, et al. Genomic tools for evolution and conservation in the chimpanzee: *Pan troglodytes ellioti* is a genetically distinct population. *PLoS Genet*, 2012, 8: e1002504
 - 42 Averdam A, Kuschal C, Otto N, et al. Sequence analysis of the grey mouse lemur (*Microcebus murinus*) MHC class II DQ and DR region. *Immunogenetics*, 2011, 63: 85–93
 - 43 Rogers J, Gibbs R A. Comparative primate genomics: emerging patterns of genome content and dynamics. *Nat Rev Genet*, 2014, 15: 347–359
 - 44 Miller W, Makova K D, Nekrutenko A, et al. Comparative genomics. *Annu Rev Genom Hum Genet*, 2004, 5: 15–56
 - 45 Pipes L, Li S, Bozinovski M, et al. The non-human primate reference transcriptome resource (NHPRT) for comparative functional genomics. *Nucl Acids Res*, 2013, 41: D906–D914
 - 46 Fawcett G L, Raveendran M, Deiros D R, et al. Characterization of single-nucleotide variation in Indian-origin rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *BMC Genomics*, 2011, 12: 311
 - 47 Hernandez R D, Hubisz M J, Wheeler D A, et al. Demographic histories and patterns of linkage disequilibrium in Chinese and Indian rhesus macaques. *Science*, 2007, 316: 240–243
 - 48 Mailund T, Halager A E, Westergaard M, et al. A new isolation with migration model along complete genomes infers very different divergence processes among closely related great ape species. *PLoS Genet*, 2012, 8: e1003125

- 49 Chahroudi A, Bosinger S E, Vanderford T H, et al. Natural SIV hosts: Showing AIDS the door. *Science*, 2012, 335: 1188–1193
- 50 Jarvis D E, Ho Y S, Lightfoot D J, et al. The genome of *Chenopodium quinoa*. *Nature*, 2017, 542: 307–312
- 51 Bailey K E, Lad S E, Pampush J D. Functional morphology of the douc langur (*Pygathrix* spp.) scapula. *Am J Primatol*, 2017, 79: e22646
- 52 Struhsaker T T. Colobine monkeys. Their ecology, behaviour and evolution. *Int J Primatol*, 1995, 16: 1035–1037
- 53 Liu G, Walter L, Tang S, et al. Differentiated adaptive evolution, episodic relaxation of selective constraints, and pseudogenization of umami and sweet taste genes TAS1Rs in catarrhine primates. *Front Zool*, 2014, 11: 79
- 54 Zhang J, Zhang Y, Rosenberg H F. Adaptive evolution of a duplicated pancreatic ribonuclease gene in a leaf-eating monkey. *Nat Genet*, 2002, 30: 411–415
- 55 Zhang J. Parallel adaptive origins of digestive RNases in Asian and African leaf monkeys. *Nat Genet*, 2006, 38: 819–823
- 56 Zhou X, Meng X, Liu Z, et al. Population genomics reveals low genetic diversity and adaptation to hypoxia in snub-nosed monkeys. *Mol Biol Evol*, 2016, 33: 2670–2681
- 57 Sand H, Cederlund G, Danell K. Geographical and latitudinal variation in growth patterns and adult body size of Swedish moose (*Alces alces*). *Oecologia*, 1995, 102: 433–442
- 58 Liu Z, Tan X, Orozco-terWengel P, et al. Population genomics of wild Chinese rhesus macaques reveals a dynamic demographic history and local adaptation, with implications for biomedical research. *Gigascience*, 2018, 7: 1–14
- 59 Meyerson N R, Rowley P A, Swan C H, et al. Positive selection of primate genes that promote HIV-1 replication. *Virology*, 2014, 454–455: 291–298
- 60 Stone A C, Verrelli B C. Focusing on comparative ape population genetics in the post-genomic age. *Curr Opin Genets Dev*, 2006, 16: 586–591
- 61 Maestriperi D. Macachiavellian Intelligence: How Rhesus Macaques and Humans Have Conquered the World. Chicago: The University of Chicago Press, 2007
- 62 Xue C, Raveendran M, Harris R A, et al. The population genomics of rhesus macaques (*Macaca mulatta*) based on whole-genome sequences. *Genome Res*, 2016, 26: 1651–1662
- 63 Haus T, Ferguson B, Rogers J, et al. Genome typing of nonhuman primate models: Implications for biomedical research. *Trends Genets*, 2014, 30: 482–487
- 64 Xiao Y, Wang C, Chen J Y, et al. Deficiency of PRKD2 triggers hyperinsulinemia and metabolic disorders. *Nat Commun*, 2018, 9: 2015
- 65 Li P, Du L, Li W, et al. Generation and characterization of the blood transcriptome of *Macaca thibetana* and comparative analysis with *M. mulatta*. *Mol Biosyst*, 2017, 13: 1121–1130
- 66 Barešić A, Martin A C R. Compensated pathogenic deviations. *Biomol Concepts*, 2011, 2: 281–292
- 67 Fan Z, Zhao G, Li P, et al. Whole-genome sequencing of Tibetan Macaque (*Macaca thibetana*) provides new insight into the Macaque evolutionary history. *Mol Biol Evol*, 2014, 31: 1475–1489
- 68 Liu G, Zeng T, Yu W, et al. Characterization of intraocular pressure responses of the Tibetan monkey (*Macaca thibetana*). *Mol Vis*, 2011: 1405–1413
- 69 Zhong X, Peng J, Shen Q S, et al. RhesusBase PopGateway: genome-wide population genetics atlas in Rhesus Macaque. *Mol Biol Evol*, 2016, 33: 1370–1375
- 70 Fang X, Zhang Y, Zhang R, et al. Genome sequence and global sequence variation map with 5.5 million SNPs in Chinese rhesus macaque. *Genome Biol*, 2011, 12: R63
- 71 Watase K, Zoghbi H Y. Modelling brain diseases in mice: The challenges of design and analysis. *Nat Rev Genet*, 2003, 4: 296–307
- 72 Allendorf F W, Hohenlohe P A, Luikart G. Genomics and the future of conservation genetics. *Nat Rev Genet*, 2010, 11: 697–709
- 73 Funk W C, McKay J K, Hohenlohe P A, et al. Harnessing genomics for delineating conservation units. *Trends Ecol Evol*, 2012, 27: 489–496
- 74 Luikart G, England P R, Tallmon D, et al. The power and promise of population genomics: From genotyping to genome typing. *Nat Rev Genet*, 2003, 4: 981–994
- 75 Smith J M. Evolution and The Theory of Games. Cambridge: Cambridge University Press, 1982
- 76 Wright K A, Stevens N J, Covert H H, et al. Comparisons of suspensory behaviors among *Pygathrix cinerea*, *P. nemaeus*, and *Nomascus leucogenys* in Cuc Phuong National Park, Vietnam. *Int J Primatol*, 2008, 29: 1467–1480
- 77 Rawson B M. The Socio-Ecology of The Black-Shanked Douc (*Pygathrix nigripes*) in Mondulkiri Province. Dissertation for Doctoral Degree. Cambodia: The Australian National University, 2009

- 78 Enard W, Pääbo S. Comparative primate genomics. *Annu Rev Genom Hum Genet*, 2004, 5: 351–378
- 79 Varki A. A chimpanzee genome project is a biomedical imperative. *Genome Res*, 2000, 10: 1065–1070
- 80 Basselin M, Ramadan E, Rapoport S I. Imaging brain signal transduction and metabolism via arachidonic and docosahexaenoic acid in animals and humans. *Brain Res Bull*, 2012, 87: 154–171

Research progress of adaptive evolution of non-human primates based on genomics

ZHANG LiYE^{1,2}, LIU ZhiJin¹ & LI Ming^{1,3}

1 CAS Key Laboratory of Animal Ecology and Conservation Biology, Institute of Zoology, Beijing 100101, China;

2 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

Genomics research of non-human primates can not only explore its molecular mechanisms of evolution and adaptation, but also improve the exploration and utilization of its genetic resources. Recently, the development of genome sequencing methods and its related technologies have made a great contribution to the genomic studies of non-human primates, especially in their adaptation and evolution. Therefore, we summarized the trends of genomics research of non-human primates, analyzed and discussed the research progress of adaptative evolution and biomedical research about non-human primates. This review provides an outlook of the genomics and evolutionary biology of non-human primates in this review, aiming to give a valuable guideline for the future genomic study and sustainable exploitation and utilization of non-human primate resource.

non-human primates, genome, adaptive evolution, biomedical research

doi: [10.1360/N052018-00206](https://doi.org/10.1360/N052018-00206)