基因拯救：华南虎的一线生机

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/21061.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

基因拯救：华南虎的一线生机。



华南虎 受访者供图

虎年接近尾声，一项由中国科研团队主导的华南虎和东北虎的高质量基因组研究在《分子生态学资源》(Molecular Ecology Resources)以封面文章形式发表。这一年，另一个团队主导的孟加拉虎基因组也在预印本上发表。

一年3个虎亚种高质量基因组发表，占现存6个虎亚种的一半。国际著名保护遗传学家Anubhab Kh

an在同期杂志上发表评论称，中国虎年更是虎的基因组年，高质量虎基因组的发表是对虎年最好的庆祝方式。

Khan指出，这是迄今为止最高质量的虎参考基因组之一，其组装质量甚至可以与家猫的参考基因组相媲美，这对未来虎的相关研究和保育工作具有重要意义。该研究填补了中国最濒危的物种之一华南虎的基因组信息，为全面了解华南虎遗传衰退以及该物种的基因拯救提供了更翔实的科学依据。

顶级掠食者的悲哀

虎是欧亚大陆上最大的顶级掠食者，包括9个亚种。由于栖息地的丧失、破碎化和偷猎，所有虎亚种数量急剧下降，巴厘虎、爪哇虎和里海虎在20世纪40年代到70年代相继灭绝，现存虎亚种只剩下6个。

华南虎(Panthera tigris amoyensis)在所有虎亚种中处于祖先地位。但20世纪90年代末它就被宣布在野外功能性灭绝，成为中国最濒危的动物之一。

论文共同通讯作者、深圳华大生命科学研究员刘欢告诉《中国科学报》，中国现存两百多只圈养华南虎，但仅来自于6只野生虎的后代。虽然从种群数量、年龄结构和性别比例上看总体向好，但由于建群者数量过少以及建群者繁殖贡献不均，近亲繁殖无法避免。这会直接导致种群的近交衰退。

Khan指出，虎不仅数量稀少，行踪神秘，而且生存面临着各种各样的威胁。由于这些特征，虎相关的研究很难开展。不仅如此，虎还是一种地缘政治很敏感的物种。因此，很难完全按照保护遗传学中最理想的保护策略对他们进行保护和保育，进而更好的恢复种群。

在这样的情况下，借助遗传学手段保护华南虎成为科学家的一个选择。

现存的6个虎亚种中的3个亚种拥有参考基因组，其中共有6个染色体水平的虎基因组，包括两个华南虎基因组、两个东北虎基因组和两个孟加拉虎基因组。此外，马来虎也有一个不错的基因组发表。

总的来说，这些基因组已经极大促进了人们对虎进化历史的理解，以及人们未来如何延续和发展虎种群。这些基因组也可以让科学家们开发更多的工具进行虎的保育和管理。Khan强调，虽然目前已经发表了大概 170 个不同深度的虎全基因组测序数据，但在美国国家生物技术信息中心(NCBI)数据库中只有4个华南虎的全基因组数据。鉴于华南虎位于所有虎亚种的祖先位置，因此，此次论文中发布的16个华南虎全基因组数据对于虎的研究极其宝贵。Khan说。

为了追踪华南虎近亲繁殖历史并探索可行的遗传拯救策略，研究团队决定对华南虎和东北虎的高质量基因组进行系统比较，并对每个亚种进行小规模重测序。

东北林业大学教授徐艳春团队联合深圳华大生命科学研究院副研究员兰天明团队，以及福建梅花山华南虎繁育研究所、黑龙江东北虎林园、上海动物园、洛阳动物园、南昌动物园、苏州动物园、韶关动物园等华南虎保护单位，采用多平台策略成功构建了染色体层级的华南虎、东北虎基因组序列图谱。

这是迄今为止最高质量和最好连续性的华南虎和东北虎基因组。Khan说。

揭秘种群退化历史和近交程度

通过基因组学分析，他们发现，东北虎和华南虎分化时间大概在7000年前左右。

刘欢介绍，东北虎和华南虎是不同的亚种，之前有研究推断它们之间的分化时间是6.5万~10万年前。但是我们根据最新的全基因组数据推断，他们的分化时间为7000年前，比之前计算的分化时间大幅提前。这主要是得益于最新的测序和生物信息分析方法的进步。

随后他们发现，两者分化之后，无论是华南虎还是东北虎，有效种群大小一直处于下降状态。论文第一作者张乐说，尤其是近5000年，华南虎有效种群共经历了3个阶段的下降。第一个阶段是从5000年前到1000年前，从1.47万只下降到200只;第二阶段是1000年前到近100年;第三阶段是从1963年开始圈养到现在。

造成这种下降趋势的原因可能是，华南虎的种群当时已经呈破碎化趋势，形成多个相对隔离的小种群，各个小种群之间由于基因交流障碍、近交，以及人为捕杀和环境破坏等因素的共同影响，导致种群快速下降。张乐对《中国科学报》说。

Khan指出，这次发表的高质量基因组对于准确评估种群近交程度非常关键，因为基因组上长的纯合片段是评估近交的重要指标，而这一指标的评估高度依赖基因组的连续性。

论文共同通讯作者、深圳华大生命科学研究院副研究员兰天明告诉《中国科学报》，多种情况都可以造成基因组上长的纯合片段，其中最主要的就是近交和种群经历瓶颈后的奠基者效应。

所谓近交就是具有相同遗传信息的个体之间交配，其后代的基因组就会变得越来越纯合。瓶颈效应是指一个物种的种群规模发生了快速下降，下降到只有极少数个体(瓶颈)，然后通过这极少数的个体(奠基者)，又恢复到大种群。这时候的大种群因为只有少数的祖先，所以其基因组相似度也会非常高，反应到基因组上也会出现大量长的纯合片段。

我们的研究发现，华南虎基因组中大量长的纯合片段都是近交导致的。兰天明说，而且，华南虎种群中共享的长的纯合片段横跨了超过66%的基因组区域，这种近交的基因组信号要远远大于东北虎。

这些信息对于华南虎的保护极其重要，因为华南虎在野外已经灭绝，这些圈养个体是华南虎种群复壮以及将来重归山林的唯一希望。 Khan说。

如何挽救华南虎种群

华南虎严重的近交导致了其基因组的纯合化。而纯合化就会将本来基因组上有害、但没有显现的隐性致病基因显现出来。这些有害的基因突变就是突变负荷。论文通讯作者徐艳春说。

他们发现，华南虎整个基因组的突变负荷要明显高于东北虎，这是预期之中的。有趣的是，在长的纯合片段区域的突变负荷，华南虎却低于东北虎。这说明，华南虎在近交过程中，将大量有害的突变负荷纯合化，纯合的突变负荷表现出较大的机体伤害，而无法存活或者无法繁殖，进而被从种群中清除。这个过程就叫做有害突变的净化作用，这种作用在很多小种群里面可以检测到。

但是这是第一次在华南虎种群中监检测到这种净化作用。徐艳春说。

他进一步解释说，因为这种净化作用主要通过携带者死亡和失去繁殖能力等来实现，这一发现解释了华南虎普遍存在的43%的幼子死亡、30%的成年雌性不能繁殖的现象。

也就是说，近交繁殖与遗传负荷的叠加效应导致幼子死亡和繁殖率降低，从而清除一部分纯合的突变负荷。徐艳春指出，目前的华南虎种群全部个体都有血缘关系，突变负荷广泛存在于所有个体，任何配对繁殖都是近亲繁殖，因而会表现出持续的高死亡率、低繁殖率的状态。所以，突变负荷的清除和净化并不能提高种群的安全性。

Khan认为，此次发布的数据和现有的全基因组数据集，可以一定程度上支持寻找合适的虎亚种对华南虎进行遗传拯救。由于苏门答腊虎和东北虎有一定程度的本地适应性，孟加拉虎、马来虎和印支虎可能是进行遗传拯救的更好的候选亚种。

徐艳春告诉《中国科学报》，合适的候选亚种主要考虑3方面的问题：历史上它们是不是有过自然状态下的基因交流;它们之间分化后是不是已经有了固有的适应各自环境的能力，比如东北虎适应了寒冷环境，但是华南虎并没有，如果进行基因交流可能会导致不能适应环境而进一步加剧种群衰退;遗传拯救的双方之间是否会引入有害基因。

从我们的基因组分析中发现，马来虎、印支虎、孟加拉虎的分布区在历史上本来就是相互连接的，它们一直存在或多或少的基因交流，而且不存在显著差异的适应，所以可能更适合作为遗传拯救候选物亚种，但是仍然需要更多方面的考量。徐艳春说。

此外，他们还发现了170个华南虎特有的突变分布在繁殖、生长和发育相关的基因中。Khan认为，考虑到华南虎本身的低繁殖率，这些位点对于华南虎的保育极其重要。未来可以设计一些单核苷酸位点芯片用于圈养种群，避免这些位点的繁殖传代。

这项研究表明，华南虎种群可能需要通过基因拯救的手段才能得以种群恢复。Khan说。上述发现为了解以虎为代表的大型猫科动物的近交衰退机制提供了丰富的线索和参考基因组。同时，为制定有效可行的华南虎遗传拯救策略提供了强大的科学证据和支撑。(来源：中国科学报 李晨)

相关论文信息：https://doi.org/10.1111/1755-0998.13669

作者：刘欢等 来源：《分子生态学资源》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发