

# 翼手目(蝙蝠)适应性进化分子机制的研究进展

梁运鹏<sup>1</sup>, 于黎<sup>1,2</sup>

1. 云南大学, 云南省生物资源保护与利用重点实验室, 昆明 650091;
2. 云南大学, 云南省高校动物遗传多样性与进化重点实验室, 昆明 650091

**摘要:** 作为哺乳动物第二大目的翼手目(Chiroptera; 俗称蝙蝠)在飞行能力、回声定位与听觉系统、食性、冬眠、免疫防御等诸多方面表现出显著而独特的适应性进化, 是研究生物对环境适应性进化分子机制的热点模型之一。文章综述了翼手目适应性进化分子机制的研究进展, 特别是近年来在基因组水平上开展的相关研究, 显示出更为复杂的分子进化模式和功能分化。随着越来越多的翼手目物种基因组数据的产生, 将有望揭示新的进化机制, 并为后续的功能实验奠定基础, 促进人们对翼手目这一类群的认识和了解, 同时也为系统认识动物适应性进化分子机制做出贡献。

**关键词:** 翼手目; 适应性进化; 分子机制; 飞行能力; 回声定位; 食性; 冬眠; 免疫防御

## Advances on molecular mechanism of the adaptive evolution of Chiroptera (bats)

Yunpeng Liang<sup>1</sup>, Li Yu<sup>1,2</sup>

1. Laboratory for Conservation and Utilization of Bio-resource, Yunnan University, Kunming 650091, China;
2. Key Laboratory for Animal Genetic Diversity and Evolution of High Education in Yunnan Province, Yunnan University, Kunming 650091, China

**Abstract:** As the second biggest animal group in mammals, Chiroptera (bats) demonstrates many unique adaptive features in terms of flight, echolocation, auditory acuity, feeding habit, hibernation and immune defense, providing an excellent system for understanding the molecular basis of how organisms adapt to the living environments encountered. In this review, we summarize the researches on the molecular mechanism of the adaptive evolution of Chiroptera, especially the recent researches at the genome levels, suggesting a far more complex evolutionary pattern and functional diversity than previously thought. In the future, along with the increasing numbers of Chiroptera species genomes available, new evolutionary patterns and functional divergence will be revealed, which can promote the further understanding of this animal group and the molecular mechanism of adaptive evolution.

**Keywords:** Chiroptera; adaptive evolution; molecule mechanism; flight; echolocation; feeding habit; hibernation; immune defense

收稿日期: 2014-07-31; 修回日期: 2014-10-20

基金项目: 科技部科技基础性工作专项(编号: 2014FY210200), 新世纪优秀人才支持计划项目和中组部青年拔尖人才计划项目资助

作者简介: 梁运鹏, 硕士研究生, 专业方向: 动物遗传与进化。E-mail: lyp236@163.com

通讯作者: 于黎, 博士, 研究员, 研究方向: 动物遗传与进化。E-mail: yuli@ynu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.2015.01.004

网络出版时间: 2014-10-28 8:39:11

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20141028.0839.001.html>

生物所生存的环境对生物自身的形态和生理功能具有重要的选择作用,为了适应多变的环境,生物体不断进行适应性进化。而探讨多变的环境与生物自身遗传机制的变化一直是科学界研究的热点之一<sup>[1-8]</sup>。

翼手目(Chiroptera; 俗称蝙蝠)是哺乳动物第二大目,包含哺乳动物 1/4 的物种,分为 18 个科、202 个属、1116 个种,遍布除两极以外的全世界各个地方,尤其在热带地区广泛分布<sup>[9,10]</sup>。新的蝙蝠物种陆续被发现,如 2007 年和 2009 年,中国学者发现并命名的北京宽耳蝠(*Barbastella beijingensis*)和楔鞍菊头蝠(*Rhinolophus xinanzhongguoensis*)<sup>[11,12]</sup>。翼手目可分为拥有发达视觉系统的大蝙蝠亚目(Megachiroptera)和依靠回声定位分辨食物的小蝙蝠亚目(Microchiroptera)。近些年来,越来越多的分子研究支持将小蝙蝠亚目中的菊头蝠总科和大蝙蝠亚目中的狐蝠科统称为 Yinpterochiroptera,而其他的小蝙蝠亚目物种称为 Yangochiroptera<sup>[13]</sup>。

作为唯一真正会飞的哺乳动物,蝙蝠不仅得益于特化的翼手,而且与高效的能量代谢密不可分;精确的回声定位系统或发达的视觉使得这一类群成功地利用了生态压力较小的黑暗夜空;而冬眠、特有的受精延迟等现象则大大增加了个体和后代的存活率;食性的多样化不仅丰富了物种多样性,而且使得这一类群在生态系统中对果实种子的传播、有害昆虫的捕食等方面具有不可替代的作用;体内多种烈性病毒宿主源的确定更加吸引了科研人员对这一类群的关注。这些生物学特征使翼手目成为研究生物对环境适应性进化的热点模型之一。

最初对翼手目的研究,主要针对形态学、行为学、生态学、声学和生理生化等方面。随着分子生物学的快速发展,从分子水平上研究翼手目适应性进化成为可能。近年来,从基因组水平上开展翼手目适应性进化分子机制的研究不断涌现,成为进化生物学中的研究热点。本文对翼手目在飞行能力、回声定位与听觉系统、食性、冬眠、免疫防御等方面表现出显著而独特适应性进化的分子机制的研究进展进行综述,以期对今后进一步深入开展此类群的适应性进化分子机制提供指导意义。

## 1 飞行能力适应性进化的分子机制

充足的能量供应是所有生物维持生命活动最重

要的环节之一。研究显示,飞行生物所需要的能量是其他奔跑物种所需能量的 3~15 倍<sup>[14,15]</sup>。蝙蝠的飞行能力是其有别于其他哺乳动物最明显的特征之一,伴随着运动方式的剧烈变化,能量的高效供应在蝙蝠飞行能力适应性进化中占有重要的地位。线粒体作为真核细胞中最主要的供能细胞器,承载着生物个体 95% 的能量供应<sup>[16]</sup>。

Shen 等<sup>[17]</sup>对网上已有的 60 个物种的线粒体全基因组和 10 个哺乳动物的基因组进行了比较分析,结果显示在翼手目代表物种(小蝙蝠亚目:莹鼠耳蝠(*Myotis lucifugus*)和大蝙蝠亚目:马来大狐蝠(*Pteropus vampyrus*))的基因组中,与氧化呼吸链相关的 23.08% 的线粒体基因和 4.9% 的核基因受到了正选择压力,高于之前全基因组扫描研究预测中不会超过 2% 的基因受到正选择的比例<sup>[18,19]</sup>。此外,Shen 等<sup>[17]</sup>进一步选取了 7146 个编码线粒体基因但不参与氧化呼吸过程或者其他与氧化呼吸无关的核基因作为背景对照基因进行分析,结果显示只有 72 个基因(1.005%)受到了正选择压力,远远低于之前检测到的与氧化呼吸链相关的核基因所受正选择压力的比例(4.9%),再次提供了强烈的证据表明能量代谢相关基因在翼手目的飞行能力适应性进化中扮演着重要的角色。

高效的能量代谢为生物提供充足能量的同时,所产生的大量副产物(例如氧化自由基 ROS 等)严重影响着生物自身的生存。对于哺乳动物中具有飞行能力的蝙蝠而言,是否机体内形成了相应的机制来应对高效能量代谢的副产物对自身所产生的不利影响? 2013 年,Zhang 等<sup>[20]</sup>对小蝙蝠亚目中的大卫鼠耳蝠(*Myotis davidii*)和大蝙蝠亚目中的中央狐蝠(*Pteropus alecto*)全基因组序列进行测定并分析,结果显示在 DNA 损伤修复机制通路中,多个基因包括血管扩张性共济失调突变基因(*ATM*)、DNA-蛋白激酶 C 基因(*DNA-PKc*)、DNA 修复蛋白 50 基因(*RAD50*)、X-射线损伤修复基因(*KU80*)和小鼠双微体结合蛋白基因(*MDM2*)在蝙蝠的祖先枝上检测到正选择作用。此外,该研究还进一步对 13 个哺乳动物(包含 2 个小蝙蝠——莹鼠耳蝠、大卫鼠耳蝠和 2 个大蝙蝠——中央狐蝠、马来大狐蝠)的 *MDM2* 分析显示:与核输出信号密切相关的 191 号氨基酸位点在蝙蝠物种中发生了亮氨酸到苯丙氨酸的变异。之前

的研究结果显示,MDM 和 TP53 (*p53*)通过协同作用共同控制 DNA 损伤修复中亚细胞的精确定位<sup>[21,22]</sup>。对翼手目的肿瘤蛋白 *p53* 基因(*TP53*)的研究显示:在小蝙蝠中与核定位信号密切相关的 319 号氨基酸位点发生了赖氨酸到脯氨酸的变异,而在大蝙蝠中除了 319 号变异位点外,还检测到 322 号氨基酸位点赖氨酸到甲硫氨酸的变异。以上的研究结果提示,蝙蝠可能通过损伤修复通路的适应性进化来应对体内大量的自由基等有害物质对生物自身尤其是遗传物质所造成的伤害。

## 2 回声定位与听觉系统适应性进化的分子机制

蝙蝠生活在黑暗夜空中不仅依靠独特的飞行能力,而且与自身的回声定位和听觉系统有着密切的关系。精密的回声定位能力有助于蝙蝠避开障碍物,躲避天敌,捕食害虫<sup>[23]</sup>。

哺乳动物的听力极为灵敏,得益于耳蜗外毛细胞的放大器作用,而生物放大器中的电动蛋白对声音的放大起着重要作用<sup>[24]</sup>。2000 年,电动蛋白基因 *prestin* 被克隆<sup>[24]</sup>,首次揭开了听觉系统的分子水平研究。*Prestin* 是阴离子运输蛋白 SLC26 超家族中的一员,编码一个外毛细胞的跨膜机动蛋白,可以将传入耳内的电压瞬间放大数百倍。2002 年,Lieberman 等<sup>[25]</sup>通过 *prestin* 基因敲除技术显示正常小鼠的听觉能力比实验小鼠更加敏感和精细,并且分子进化研究显示,该基因在哺乳动物中表现为强烈的纯净化选择压力<sup>[26,27]</sup>,表明 *prestin* 在听觉通路中具有重要的生理作用<sup>[28,29]</sup>。2008 年,Li 等<sup>[30]</sup>对 22 个哺乳动物的 *prestin* 基因进行研究,首次发现具有回声定位的蝙蝠类群聚为一枝,推测该基因在蝙蝠类群中发生了平行进化;并且在具有恒频回声定位类型的菊头蝠(*Rhinolophus thomasi*)和马铁菊头蝠(*Rhinolophus ferrumequinum*)的祖先枝上检测到了正选择作用,这可能与恒频蝙蝠发出的叫声频率更高、而个体自身可以利用多普勒频移补偿机制更加准确地密集环境中识别目标物有关。这些结果与以往研究中提出的哺乳动物 *prestin* 均受到了强烈的纯净化选择压力<sup>[26,27]</sup>的观点不一致,提示 *prestin* 在翼手目中受到了不同的进化驱动力<sup>[29]</sup>。随后,Li 等<sup>[31]</sup>和 Liu 等<sup>[32]</sup>通过增加同样具有回声定位的鲸目中的齿鲸——宽吻海豚

(*Tursiops truncatus*)物种后,发现具有回声定位的齿鲸和蝙蝠类群聚为一簇,发生了趋同进化,提示 *prestin* 在具有回声定位的哺乳动物的进化中经历了相似的选择压力。在单基因研究中,更多的与听觉通路相关的基因在具有回声定位的蝙蝠和鲸类物种中发生了趋同进化,如耳蜗跨膜蛋白基因(*Tmc1*)、常染色体隐性失聪症基因(*Pjvk*)、钾离子通道蛋白基因(*Kcnq4*)、钙粘蛋白 23 基因(*Cdh23*)、钙粘附因子蛋白 15 基因(*Pchh15*)和耳蜗蛋白基因(*Otof*)等<sup>[6,33~37]</sup>。

随着基因组数据的海量出现,科研人员能够从更完整、更系统的角度揭示翼手目回声定位与听觉系统适应性进化的分子机制。2013 年,Zhang 等<sup>[20]</sup>通过对回声定位蝙蝠(大卫鼠耳蝠)和非回声定位的蝙蝠(中央狐蝠)等 9 个哺乳动物的基因组研究显示:与听觉相关的基因,包括无翅型 MMTV 整合位点家族成员 8A 蛋白基因(*Wnt8a*)、*FBJ* 小鼠骨髓瘤致癌蛋白基因(*Fos*)、*DAZ* 家族互作蛋白 1 基因(*DZ1P1*)、金属肽酶跨膜基因(*MMP14*)和耳蜗跨膜蛋白基因(*TMC1*)等在回声定位的蝙蝠物种中发生了正选择作用,其中 *Wnt8a* 和 *Fos* 为首次报道。随后,Seim 等<sup>[35]</sup>通过对 48 个脊椎动物的基因组进行比较分析,结果显示在回声定位的蝙蝠和鲸类中都检测到溶质载体蛋白家族 45A2 成员基因(*SLC45A2*)和 G-蛋白信号调节结合蛋白基因(*RGS7BP*)发生了特异的氨基酸变异:*SLC45A2* 基因中与胞外跨膜蛋白相关的 334 号氨基酸发生了谷酰胺到精氨酸的变异;*RGS7BP* 基因中的 114 号氨基酸位点发生了天冬氨酸到甘氨酸的变异。而以往对这两个基因的研究显示,*SLC45A2* 与内耳中吸收声纳的黑色素形成有关,*RGS7BP* 则与内耳中前庭神经节细胞形成有密切关系,对个体方向的定位有重要作用。从以上结果可以看出,对基因组信息的分析,可以挖掘到更多新的可能与哺乳动物回声定位和听觉系统适应性进化相关的基因。在最近的一项研究中,Parker 等<sup>[34]</sup>对 22 个独立起源的具有回声定位的哺乳动物全基因组(包含新测序的 4 个蝙蝠基因组:黄毛果蝠(*Eidolon helvum*)、红斑裸背蝠(*Pteronotus parnellii*)、印度假吸血蝠(*Megaderma lyra*)、马铁菊头蝠(*R.ferrumequinum*)中的 2326 个直系同源基因进行分析,结果显示大约 10% 的基因在所有具有回声定位的物种中发生了趋同进化现象,并且多数基因与回声定位和听觉系统相关,

这一结果揭示了趋同进化在具有回声定位的物种中是普遍存在的,并非局限于少数基因中,进一步显示了自然选择在回声定位物种中的重要作用。

### 3 食性适应性进化的分子机制

翼手目大量物种的适应性辐射使蝙蝠的食性也发生了巨大的变化,表现出对果实、花蜜、昆虫、血液等多种不同食物的适应性。对生物而言,味觉感受器(酸、甜、苦、鲜、咸)作为基本的功能单位之一,对生物分辨摄取营养物质和抵制有害物质具有重要作用<sup>[38,40]</sup>。而翼手目物种中所具有的食性多样化,极有可能与味觉系统发生了不同程度的适应性分化紧密相关。

味觉感受器中的酸味和咸味受体主要受化学离子门控通道转导,而其余 3 个味觉受体(苦味、甜味、鲜味)则是 G-蛋白偶联受体蛋白控制(GPCRs)<sup>[29,40,41]</sup>。2009 年 Zhou 等<sup>[42]</sup>通过对小蝙蝠亚目中的食虫蝙蝠——莹鼠耳蝠的苦味受体基因(*Bitter taste receptor*, *T2R*)进行研究,共得到了 26 个 *T2R* 基因,其中 9 个基因发生了假基因化。有趣的是,基因进化分析显示莹鼠耳蝠中的 3 个功能基因单独聚为一簇,并且在这一簇中检测到了强烈的正选择作用。食虫蝙蝠主要以各种昆虫为食,而昆虫通常以化学防御来抵御捕食者,由此大大增加了食虫蝙蝠遭遇未知化学物质的机会,作者推测食虫蝙蝠也发生了相应的适应性进化来应对自身所遇到的特殊物种。

甜味/鲜味感受器受 *Tas1r1*、*Tas1r2* 和 *Tas1r3* 基因协同调节,其中甜味感受器受 *Tas1r2* 和 *Tas1r3* 调节,而鲜味受体则由 *Tas1r1* 和 *Tas1r3* 共同调节。Zhao 等<sup>[43]</sup>通过对 42 个蝙蝠物种的 *Tas1r2* 研究发现,该基因在食虫蝙蝠和食果蝙蝠中均受到了纯净化选择作用,但是在吸血蝙蝠中却发生了假基因化,并且在吸血蝠的祖先枝检测到选择压力放松的信号。随后,他们对 *Tas1r1* 的研究显示<sup>[39]</sup>,*Tas1r1* 基因在 31 个蝙蝠物种中均发生了丢失或假基因化现象,推测在不同食性的翼手目物种中可能形成了感受器官补偿机制的变化。以上研究显示,吸血蝠丢失了两个味觉感受器(甜味和鲜味),是目前为止除了在海洋哺乳动物<sup>[7]</sup>中发现大量的味觉感受器丢失后的第二个哺乳动物同时丢失两个味觉感受器的物种,推测可能与吸血蝠特殊的食性相关。因为吸血蝙蝠是专一

性的以血液为食的物种,它们更多依靠红外线和嗅觉来搜寻食物,因此在长时间的进化中,味觉系统可能发生了不同于其他蝙蝠类群的巨大变化<sup>[44~47]</sup>。

除了味觉系统,蝙蝠在食物的摄取和消化方面也表现出了适应性进化。嗅觉作为生物体摄取外界食物的第一道防线,对生物快速高效的分辨食物具有重要的作用。作为哺乳动物中最大的超基因家族——嗅觉受体超基因家族(Olfactory receptor superfamily, ORs),分为 13 个独立的基因簇<sup>[48]</sup>。2014 年,Hayden 等<sup>[49]</sup>对 27 个蝙蝠物种共 5517 个 OR 基因进行研究,在小蝙蝠亚目(Yangochiroptera)的叶口蝠科(Phyllostomidae)中对 OR 基因的 3 组数据集(所有 OR 基因、有功能 OR 基因、假基因化 OR 基因)进行的功能聚类分析中显示食果蝙蝠和非食果蝙蝠发生了明显的分化,并且 3 个数据集的聚类贡献结果大体一致,其中 OR1/3/7 和 OR2/13 基因簇对食果蝙蝠更为重要,而 OR5/8/9 基因簇对非食果蝙蝠具有重要作用。

进入生物体内的不同食物是否在吸收方面也存在着相应的适应性差异?葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)是由 *Slc2a* 基因编码,主要分布于脂肪细胞和骨骼肌细胞,在葡萄糖的吸收转运方面起着重要作用。Shen 等<sup>[50]</sup>通过对 16 个蝙蝠,其中包括 7 个食果蝙蝠(3 个新大陆果蝠和 4 个旧大陆果蝠)和 9 个食虫蝙蝠的研究显示:旧大陆果蝠的祖先枝上存在 11 个非同义替换位点,并且这些氨基酸突变位点集中于跨膜蛋白、胞外环状区域或者胞内区域,提示该基因可能与旧大陆果蝠的果实中糖类摄取紧密相关。但是,与旧大陆果蝠不同,在食虫蝙蝠中却检测到该基因受到强烈的纯净化选择作用,推测该基因与物种体内葡萄糖的调节有密切关系。在同为食果蝙蝠的新大陆果蝠中也同样检测到纯净化选择作用;之前对新大陆果蝠行为学和生理学的研究显示这一类群的果蝠通过高强度的活动行为来调节体内糖类物质的平衡<sup>[51]</sup>,与分子水平的研究结果一致。另外,酪氨酸氨基转移酶(TAT)作为分解氨基酸提供能量的重要分解酶之一,是否在以大量碳水化合物为能量供应源的食果蝙蝠中发生了变化?Shen 等<sup>[52]</sup>对 14 个食虫蝙蝠和 6 个食果蝙蝠(2 个新大陆果蝠和 4 个旧大陆果蝠)的酪氨酸氨基转移酶基因(*TAT*)研究显示,在旧大陆果蝠中经历了选择压力放松,而在新大陆果蝠和食虫蝙蝠中却经历了强烈的纯净化



选择, 并且酶活测定实验也显示 *TAT* 基因在旧大陆果蝠肝脏中的活性明显低于新大陆果蝠, 即在能量代谢中通过氨基酸的异化途径来提供能量的能力大大减少, 并且之前的研究显示在旧大陆热带地区中可食植物的多样性和稳定性明显低于新大陆热带地区, 这样大大减少了旧大陆热带地区果蝠食物中氨基酸的含量, 进一步验证了实验结果。因此, *Slc2a4* 和 *TAT* 基因在新大陆果蝠中都检测到纯净化选择压力, 而在旧大陆果蝠中发生了不同程度的适应性变化, 这一结果提示物种自身遗传物质的变化与其所生活的环境密不可分。

同样在脂类代谢途径中也发现了一些有趣的现象。曾燕妮等<sup>[23]</sup>通过对食虫蝙蝠——莹鼠耳蝠和食果蝙蝠——马来大狐蝠全基因组正选择进行比较分析, 结果显示: 脂代谢通路的正选择基因富集于食果蝙蝠中, 而在食虫蝙蝠中并未检测到此功能基因的正选择作用。作者推测因为食果蝙蝠主要摄食花蜜、果实等糖类物质, 对脂类物质的摄取较少, 因此体内需要大量合成脂类物质以维持正常需求而经历了强烈的正选择压力。

#### 4 冬眠适应性进化的分子机制

冬眠是生物适应极端环境所产生的特殊策略之一。在此期间, 生物的能量代谢速率降到极低值, 尽可能的充分利用自身的脂肪组织来弥补食物的短缺所造成的致命伤害。翼手目中大部分的物种都具有冬眠习性, 涵盖于 3 个超科(鞘尾蝠超科、蝙蝠超科、菊头蝠超科), 分布于寒带和亚热带地区<sup>[53-59]</sup>。

瘦蛋白(Leptin)主要是由脂肪组织分泌的一种分解蛋白, 对生物的能量代谢, 体重调节具有重要的作用<sup>[56-59]</sup>。处于冬眠期间的物种需要消耗大量的能量以维持自身的正常代谢。He 等<sup>[60,61]</sup>选取冬眠蝙蝠代表物种马铁菊头蝙蝠(*R.ferrumequinum*)和非冬眠蝙蝠代表物种棕果蝠(*Roussettus leschenaulti*)作为研究对象, 进行瘦蛋白基因(*leptin*)基因进化分析, 结果显示冬眠物种和非冬眠物种的瘦蛋白氨基酸序列相似程度低, 并且在冬眠蝙蝠的 DNA 序列水平上检测到更多的非同义替换位点(即引起氨基酸改变的替换位点)。三维结构的同源建模结果显示, 这些突变位点位于信号转导的重要位置。进一步的表达分析也显示冬眠蝙蝠的 *leptin* 基因在脂肪细胞

3T3-L1 中的表达水平更高, 对细胞的生长抑制更明显。以上的研究结果提示, *leptin* 基因对冬眠蝙蝠在代谢方面的适应性进化具有重要作用。随后, Yuan 等<sup>[53]</sup>对更多蝙蝠的代表物种进行 *leptin* 基因的选择压力分析, 结果显示该基因在非冬眠蝙蝠中发生了选择压力放松, 而在冬眠蝙蝠中则受到了正选择作用。通过滑动窗分析(Sliding window analysis)显示, 在冬眠蝙蝠中瘦蛋白第三外显子的氨基酸替换频率最高, 共检测到 29 个非同义替换位点, 其中 6 个位点位于编码区的核心位置<sup>[53,62]</sup>; 进一步的功能研究显示, 在冬眠蝙蝠中瘦蛋白具有更好的分解脂肪的能力。这项研究再次证实 *leptin* 基因在冬眠物种蝙蝠中的确发挥着重要的作用。

冬眠物种除了消耗脂肪以维持自身的能量需求外, 还可以通过对蛋白质的利用来提供能量。苯基丙氨酸(Phe)和酪氨酸(Tyr)在氨基酸分解供能中具有重要作用, 并且参与到脂肪组织的分解过程。Pan 等<sup>[63]</sup>通过对苯基丙氨酸-酪氨酸分解通路中的关键蛋白酶: 苯基丙氨酸羟化酶(PAH)、羟苯丙酮酸双加氧酶(HPD)、尿黑酸双加氧酶(HGD)、延胡索二酰已酰酶(FAH)的蛋白免疫印记研究显示, 在亲缘关系较远的两个冬眠物种大足鼠耳蝠(*Myotis ricketti*)和马铁菊头蝠(*R.ferrumequinum*)的肝脏组织中, PAH、HGD、和 FAH 的酶活性在氨基酸的异化途径中均发生了协同上调表达。由于 Phe 是生成葡萄糖的前体蛋白, 同时检测到肝脏中苯基丙氨酸(Phe)的含量显著减少, 说明在冬眠期间个体通过增加氨基酸的异化途径来供能。分子进化研究显示 PAH、HPD、HGD 和 FAH 在冬眠蝙蝠中均发生了强烈的纯净化选择作用, 提示这一通路中的关键蛋白酶对蝙蝠的冬眠习性具有不可替代的作用, 同时也为人们提供了一个全新的视角来探讨蝙蝠的冬眠习性。

最近, Zhang 等<sup>[20]</sup>通过对大卫鼠耳蝠(冬眠蝙蝠)和中央狐蝠(非冬眠蝙蝠)的基因组分析显示, 大卫鼠耳蝠中的胆盐刺激脂酶基因(*BSSL*)发生了基因复制, 具有 6 个拷贝。有趣的是, 在所有复制拷贝的保守区域, 检测到 2~5 个氨基酸不同程度的非同义突变位点, 这一变化提示此基因可能分化出了专一性的适应不同底物消化的能力, 对于冬眠期间物种高效利用能量具有重要作用。除此之外, 还检测到其他一些可能与冬眠相关的正选择基因, 包括钙离

子依赖性磷酸酯酶调节蛋白基因(*PPP1R9A*)、谷氨酸盐转运蛋白基因(*SLC1A2*)、同源序列框蛋白基因(*PRRX1*)、微管结合蛋白 1B 基因(*MAP1B*)、微管结合蛋白 2 基因(*MAP2*)和肌球蛋白轻链蛋白基因(*MYLK*)。同年, Seim 等<sup>[35]</sup>对另一个冬眠蝙蝠物种——布什鼠耳蝠(*Myotis brandtii*)的全基因组和肝脏转录组的研究结果显示基因表达下调的基因主要与核糖体结构完整性表达、RNA 的相关结合蛋白、参与蛋白质合成途径、以及糖酵解和线粒体氧化呼吸等生理活动相关;而基因表达显著上调的基因主要与消化吸收、肽酶活性、脂肪分解以及耐受等生理方面相关。这说明冬眠蝙蝠同样通过增强糖类的分解、脂肪的分解以及蛋白的分解途径来提供能量,同时也尽量减少不必要的能量消耗以平稳的度过冬眠期。

## 5 免疫防御适应性进化的分子机制

以前的研究结果显示蝙蝠与多种人类的烈性传染病有密切关系,并且是很多人类流行病毒病病毒的主源,如亨德拉病毒,非典型肺炎和埃博拉病毒等<sup>[64-70]</sup>。Zhang 等<sup>[20]</sup>对大卫鼠耳蝠和中央狐蝠的基因组序列进行分析显示:天然免疫系统的 NF- $\kappa$ B 家族中转录因子 c-REL 受到强烈的正选择作用,并且在核心抗原结合区域内检测到与免疫系统的识别有密切关系的 4 个氨基酸位点发生了变异。此外,以往对哺乳动物的研究中证实与炎症反应和微生物抗原识别相关的干扰素诱导蛋白基因家族(Pyhin)在蝙蝠物种中缺失,是迄今为止发现的第一个缺失该基因家族的哺乳动物类群。同时,该研究还发现识别外源抗原分子的自然杀伤细胞免疫球蛋白受体基因家族(KIR)和自然杀伤细胞凝集素受体基因家族(KLR)在大蝙蝠亚目中的中央狐蝠中丢失,在小蝙蝠亚目中的大卫鼠耳蝠中只检测到一个假基因。令人惊奇的是,对白细胞受体复合物基因家族(LRC)的分析发现,与中央狐蝠中仅存在一个基因不同,在大卫鼠耳蝠中存在多个基因。结合同年 Seim 等<sup>[35]</sup>对另一小蝙蝠亚目物种——布什鼠耳蝠的基因组研究结果,即 67 个存在基因扩张的基因家族中,多数与免疫球蛋白亚型结构和免疫球蛋白应答密切相关,提示翼手目的免疫应答机制远比人们想象的复杂,而且基因复制在翼手目的免疫防御适应性进化中是重

要的驱动力之一。对翼手目核糖核酸酶基因超家族(RNASE A)的研究也反映了基因重复在适应性进化中的重要作用。2013 年, Goo 等<sup>[8]</sup>对小蝙蝠亚目莹鼠耳蝠和大蝙蝠亚目马来大狐蝠的基因组分析显示,莹鼠耳蝠中的核糖核酸酶基因超家族成员中的 4 个成员——*RNase1*、*RNase4*、*RNase5* 和 *RNase6*, 都发现了基因重复现象,且所有发生重复的基因拷贝等电点都很高,即碱性环境下能有效破坏细菌细胞壁进而杀死细菌,推测可能与宿主防御有密切关系。随后 Xu 等<sup>[71]</sup>对 *RNase1* 的深入研究也得到了同样的结论。

## 6 结 语

翼手目适应性进化的分子机制经历了单基因研究到基因组水平研究的过程,并且不断丰富研究成果提示我们这一类群的适应性进化机制比我们以往所认识和了解的更为复杂,如与回声定位相关的趋同现象、大量的基因家族丢失或扩张事件、与冬眠相关的多通路的协同调节等,需要进一步的研究。而且,越来越多的研究也发现,翼手目在更多方面也表现出适应性进化,并进行了其分子机制的探索,包括信息素感知<sup>[72]</sup>、视觉特化<sup>[23]</sup>等。值得欣喜的是,随着理论和研究技术的不断革新,为人们从基因组水平上探讨翼手目这一类群的进化机制提供了前所未有的机会,摆脱了早期的单基因研究效率低、结论片面等一些弊端,但同时也产生了新的挑战:诸多的研究结果仅仅提供了与生物特性相适应的一些候选信息的遗传序列差异变化,这些变化是否最终对生物的适应性产生影响,需要运用定量表达差异分析、定点突变、基因敲出等技术更深入地从结构变化或功能调控表达等方面进行充分的验证,而转录组学、蛋白组学的发展也为人们提供了更有效的技术平台。同时比较基因组学和宏基因组技术的发展提示,可以从肠道微生物菌群或烈性病原菌群的视角对蝙蝠丰富的食性变化和多种病原菌的宿主免疫功能进行探究。而关于蝙蝠其他的一些生物学特征也值得关注:(1)蝙蝠食性多样化是否导致了牙齿的相应变化?(2)高密度的群体性生活是否与自身的高效宿主防御有关?(3)精子贮存、胚胎延迟受精、与人类具有相似月经行为等特殊的生殖现象对人类复杂疾病的研制都具有重要的参考价值等等。

总之,随着研究技术的不断成熟以及研究成果的不断丰富,人们对翼手目这一类群的认识和了解将更加的深入和系统,同时也为探讨动物适应性进化分子机制做出贡献。

## 参考文献

- [1] Yu L, Wang XY, Jin W, Luan PT, Ting N, Zhang YP. Adaptive evolution of digestive RNASE1 genes in leaf-eating monkeys revisited: new insights from ten additional colobines. *Mol Biol Evol*, 2010, 27(1): 121–131. [\[DOI\]](#)
- [2] Yu L, Jin W, Zhang X, Wang D, Zheng JS, Yang G, Xu SX, Cho S, Zhang YP. Evidence for positive selection on the leptin gene in Cetacea and Pinnipedia. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26579. [\[DOI\]](#)
- [3] Yu L, Zhang YP. The unusual adaptive expansion of pancreatic ribonuclease gene in carnivorans. *Mol Biol Evol*, 2006, 23(12): 2326–2335. [\[DOI\]](#)
- [4] Zhang J. Parallel adaptive origins of digestive RNases in Asian and African leaf monkeys. *Nat Genet*, 2006, 38(7): 819–823. [\[DOI\]](#)
- [5] Zhang J, Zhang YP, Rosenberg HF. Adaptive evolution of a duplicated pancreatic ribonuclease gene in a leaf-eating monkey. *Nat Genet*, 2002, 30(4): 411–415. [\[DOI\]](#)
- [6] Davies KT, Cotton JA, Kirwan JD, Teeling EC, Rossiter SJ. Parallel signatures of sequence evolution among hearing genes in echolocating mammals: an emerging model of genetic convergence. *Heredity*, 2012, 108(5): 480–489. [\[DOI\]](#)
- [7] Feng P, Zheng JS, Rossiter SJ, Wang D, Zhao HB. Massive losses of taste receptor genes in toothed and baleen whales. *Genome Biol Evol*, 2014, 6(6): 1254–1265. [\[DOI\]](#)
- [8] Goo SM, Cho S. The expansion and functional diversification of the mammalian ribonuclease a superfamily epitomizes the efficiency of multigene families at generating biological novelty. *Genome Biol Evol*, 2013, 5(11): 2124–2140. [\[DOI\]](#)
- [9] 张劲硕, 张俊鹏, 梁冰, 张树义. 世界翼手目动物分类系统和种类最新报道. *动物学杂志*, 2005, 40(2): 79. [\[DOI\]](#)
- [10] Simmons NB, Order Chiroptera. In: Wilson DE, Reeder DM, eds. *Mammal Species of the World: A Taxonomic and Geographic Reference*. 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2005. [\[DOI\]](#)
- [11] Zhang JS, Han NJ, Jones G, Lin LK, Zhang JP, Zhu GJ, Huang DW, Zhang SY. A new species of *Barbastella* (Chiroptera: Vespertilionidae) from north China. *J Mammal*, 2007, 88(6): 1393–1403. [\[DOI\]](#)
- [12] Zhou ZM, Guillén-Servent A, Lim BK, Eger JL, Wang YX, Jiang XL. A new species from southwestern China in the Afro-Palearctic lineage of the horseshoe bats (*Rhinolophus*). *J Mammal*, 2009, 90(1): 57–73. [\[DOI\]](#)
- [13] Teeling EC, Springer MS, Madsen O, Bates P, O'Brien SJ, Murphy WJ. A molecular phylogeny for bats illuminates biogeography and the fossil record. *Science*, 2005, 307(5709): 580–584. [\[DOI\]](#)
- [14] Thomas SP, Suthers RA. The physiology and energetics of bat flight. *J Exp Biol*, 1972, 57(2): 317–335. [\[DOI\]](#)
- [15] Maina JN. What it takes to fly: the structural and functional respiratory refinements in birds and bats. *J Exp Biol*, 2000, 203(20): 3045–3064. [\[DOI\]](#)
- [16] 陈星, 沈永义, 张亚平. 线粒体 DNA 在分子进化研究中的应用. *动物学研究*, 2012, 33(6): 566–573. [\[DOI\]](#)
- [17] Shen YY, Liang L, Zhu ZH, Zhou WP, Irwin DM, Zhang YP. Adaptive evolution of energy metabolism genes and the origin of flight in bats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(19): 8666–8671. [\[DOI\]](#)
- [18] Bakewell MA, Shi P, Zhang J. More genes underwent positive selection in chimpanzee evolution than in human evolution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(18): 7489–7494. [\[DOI\]](#)
- [19] Kosiol C, Vinař T, da Fonseca RR, Hubisz MJ, Bustamante CD, Nielsen R, Siepel A. Patterns of positive selection in six mammalian genomes. *PLoS Genet*, 2008, 4(8): e1000144. [\[DOI\]](#)
- [20] Zhang GJ, Cowled C, Shi ZL, Huang ZY, Bishop-Lilly KA, Fang XD, Wynne JW, Xiong ZQ, Baker ML, Zhao W, Tachedjian M, Zhu YB, Zhou P, Jiang XT, Ng J, Yang L, Wu LJ, Xiao J, Feng Y, Chen YX, Sun XQ, Zhang Y, Marsh GA, Crameri G, Broder CC, Frey KG, Wang LF, Wang J. Comparative analysis of bat genomes provides insight into the evolution of flight and immunity. *Science*, 2013, 339(6118): 456–460. [\[DOI\]](#)
- [21] O'Keefe K, Li H, Zhang Y. Nucleocytoplasmic shuttling of p53 is essential for MDM2-mediated cytoplasmic degradation but not ubiquitination. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(18): 6396–6405. [\[DOI\]](#)
- [22] Roth J, Dobbelstein M, Freedman DA, Shenk T, Levine AJ. Nucleo-cytoplasmic shuttling of the hdm2 oncoprotein regulates the levels of the p53 protein via a pathway used by the human immunodeficiency virus rev protein. *EMBO J*, 1998, 17(2): 554–564. [\[DOI\]](#)
- [23] 曾燕妮, 沈永义, 张亚平. 基于全基因组正选择基因揭示大蝙蝠和小蝙蝠功能分化分子机制. *动物学研究*, 2013, 34(3): 221–227. [\[DOI\]](#)
- [24] Zheng J, Shen W, He DZ, Long KB, Madison LD, Dallos P.



- Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature*, 2000, 405(6783): 149–155. [\[DOI\]](#)
- [25] Liberman MC, Gao JG, He DZZ, Wu XD, Jia SP, Zuo J. Prestin is required for electromotility of the outer hair cell and for the cochlear amplifier. *Nature*, 2002, 419(6904): 300–304. [\[DOI\]](#)
- [26] Meiklejohn CD, Montooth KL, Rand DM. Positive and negative selection on the mitochondrial genome. *Trends Genet*, 2007, 23(6): 259–263. [\[DOI\]](#)
- [27] Rand DM. The units of selection on mitochondrial DNA. *Annu Rev Ecol Syst*, 2001, 32(1): 415–448. [\[DOI\]](#)
- [28] Franchini LF, Elgoyhen AB. Adaptive evolution in mammalian proteins involved in cochlear outer hair cell electromotility. *Mol Phylogenet Evol*, 2006, 41(3): 622–635. [\[DOI\]](#)
- [29] Jones G, Teeling EC, Rossiter SJ. From the ultrasonic to the infrared: molecular evolution and the sensory biology of bats. *Front Physiol*, 2013, 4(117): 1–16. [\[DOI\]](#)
- [30] Li G, Wang J, Rossiter SJ, Jones G, Cotton JA, Zhang S. The hearing gene Prestin reunites echolocating bats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(37): 13959–13964. [\[DOI\]](#)
- [31] Li Y, Liu Z, Shi P, Zhang JZ. The hearing gene Prestin unites echolocating bats and whales. *Curr Biol*, 2010, 20(2): R55–R56. [\[DOI\]](#)
- [32] Liu Y, Cotton JA, Shen B, Han XQ, Rossiter SJ, Zhang SY. Convergent sequence evolution between echolocating bats and dolphins. *Curr Biol*, 2010, 20(2): R53–R54. [\[DOI\]](#)
- [33] Liu Y, Han NJ, Franchini LF, Xu HH, Pisciotto F, Elgoyhen AB, Rajan KE, Zhang SY. The voltage-gated potassium channel subfamily KQT member 4 (KCNQ4) displays parallel evolution in echolocating bats. *Mol Biol Evol*, 2012, 29(5): 1441–1450. [\[DOI\]](#)
- [34] Parker J, Tsagkogeorga G, Cotton JA, Liu Y, Provero P, Stupka E, Rossiter SJ. Genome-wide signatures of convergent evolution in echolocating mammals. *Nature*, 2013, 502(7470): 228–231. [\[DOI\]](#)
- [35] Seim I, Fang XD, Xiong ZQ, Lobanov AV, Huang ZY, Ma SM, Feng Y, Turanov AA, Zhu YB, Lenz TL, Gerashchenko MV, Fan DD, Hee Yim SH, Yao XM, Jordan D, Xiong YQ, Ma Y, Lyapunov AN, Chen GX, Kulakova OI, Sun YD, Lee SG, Bronson RT, Moskalev AA, Sunyaev SR, Zhang GJ, Krogh A, Wang J, Gladyshev VN. Genome analysis reveals insights into physiology and longevity of the Brandt's bat *Myotis brandtii*. *Nat Commun*, 2013, 4(2122): 1–8. [\[DOI\]](#)
- [36] Shen YY, Liang L, Li GS, Murphy RW, Zhang YP. Parallel evolution of auditory genes for echolocation in bats and toothed whales. *PLoS Genet*, 2012, 8(6): e1002788. [\[DOI\]](#)
- [37] Liu Z, Li SD, Wang W, Xu DM, Murphy RW, Shi P. Parallel evolution of KCNQ4 in echolocating bats. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26618. [\[DOI\]](#)
- [38] Kinnamon SC, Margolskee RF. Mechanisms of taste transduction. *Curr Opin Neurobiol*, 1996, 6(4): 506–513. [\[DOI\]](#)
- [39] Zhao HB, Xu D, Zhang SY, Zhang JZ. Genomic and genetic evidence for the loss of umami taste in bats. *Genome Biol Evol*, 2012, 4(1): 73–79. [\[DOI\]](#)
- [40] Lindemann B. Taste reception. *Physiol Rev*, 1996, 76(3): 718–766. [\[DOI\]](#)
- [41] Bachmanov AA, Beauchamp GK. Taste receptor genes. *Annu Rev Nutr*, 2007, 27: 389–414. [\[DOI\]](#)
- [42] Zhou YY, Dong D, Zhang SY, Zhao HB. Positive selection drives the evolution of bat bitter taste receptor genes. *Biochem Genet*, 2009, 47(3–4): 207–215. [\[DOI\]](#)
- [43] Zhao HB, Zhou YY, Pinto CM, Charles-Dominique P, Galindo-González J, Zhang SY, Zhang JZ. Evolution of the sweet taste receptor gene Tas1r2 in bats. *Mol Biol Evol*, 2010, 27(11): 2642–2650. [\[DOI\]](#)
- [44] Ratcliffe JM, Fenton MB, Galef Jr BG. An exception to the rule: common vampire bats do not learn taste aversions. *Anim Behav*, 2003, 65(2): 385–389. [\[DOI\]](#)
- [45] Bahlman JW, Kelt DA. Use of olfaction during prey location by the common vampire bat (*Desmodus rotundus*). *Biotropica*, 2007, 39(1): 147–149. [\[DOI\]](#)
- [46] Gracheva EO, Cordero-Morales JF, González-Carcacia JA, Ingolia NT, Manno C, Aranguren CI, Weissman JS, Julius D. Ganglion-specific splicing of TRPV1 underlies infrared sensation in vampire bats. *Nature*, 2011, 476(7358): 88–91. [\[DOI\]](#)
- [47] Kishida R, Goris RC, Terashima S, Dubbeldam JL. A suspected infrared-recipient nucleus in the brainstem of the vampire bat, *Desmodus rotundus*. *Brain Res*, 1984, 322(2): 351–355. [\[DOI\]](#)
- [48] Hayden S, Bekaert M, Crider TA, Mariani S, Murphy WJ, Teeling EC. Ecological adaptation determines functional mammalian olfactory subgenomes. *Genome Res*, 2010, 20(1): 1–9. [\[DOI\]](#)
- [49] Hayden S, Bekaert M, Goodbla A, Murphy WJ, Davalos LM, Teeling EC. A cluster of olfactory receptor genes linked to frugivory in bats. *Mol Biol Evol*, 2014, 31(4): 917–927. [\[DOI\]](#)
- [50] Shen B, Han XQ, Zhang JP, Rossiter SJ, Zhang SY. Adaptive evolution in the glucose transporter 4 gene *Slc2a4* in old world fruit bats (Family: Pteropodidae). *PLoS One*, 2012, 7(4): e33197. [\[DOI\]](#)
- [51] Kelm DH, Simon R, Kuhlow D, Voigt CC, Ristow M. High activity enables life on a high-sugar diet: blood



- glucose regulation in nectar-feeding bats. *Proc Biol Sci*, 2011, 278(1724): 3490–3496. [\[DOI\]](#)
- [52] Shen B, Fang T, Yang TX, Jones G, Irwin DM, Zhang SY. Relaxed evolution in the tyrosine aminotransferase gene *Tat* in old world fruit bats (Chiroptera: Pteropodidae). *PLoS One*, 2014, 9(5): e97483. [\[DOI\]](#)
- [53] Yuan LH, Zhao XD, Lin BF, Rossiter SJ, He LJ, Zuo XG, He GM, Jones G, Geiser F, Zhang SY. Adaptive evolution of *Leptin* in heterothermic bats. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27189. [\[DOI\]](#)
- [54] Geiser F, Stawski C. Hibernation and torpor in tropical and subtropical bats in relation to energetics, extinctions, and the evolution of endothermy. *Integr Comp Biol*, 2011, 51(3): 337–348. [\[DOI\]](#)
- [55] Geiser F, Körtner G. Hibernation and daily torpor in Australian mammals. *Aust J Zool*, 2010, 35(2): 204–215. [\[DOI\]](#)
- [56] Considine RV, Caro JF. Leptin and the regulation of body weight. *In J Biochem Cell Biol*, 1997, 29(11): 1255–1272. [\[DOI\]](#)
- [57] Zhang YY, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372(6505): 425–432. [\[DOI\]](#)
- [58] Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 1995, 269(5223): 546–549. [\[DOI\]](#)
- [59] Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 1998, 395(6704): 763–770. [\[DOI\]](#)
- [60] He LJ, Pan Y, He GM, Lin BF, Liao CC, Zuo XG, Yuan LH. Structural and functional studies of leptins from hibernating and non-hibernating bats. *Gen Comp Endocrinol*, 2010, 168(1): 29–35. [\[DOI\]](#)
- [61] 邹果, 张亚平, 于黎. 瘦蛋白 (leptin) 自然选择和适应性进化研究概述. *科学通报*, 2013, 58(16): 1473–1482. [\[DOI\]](#)
- [62] Grasso P, Leinung MC, Ingher SP, Lee DW. In vivo effects of leptin-related synthetic peptides on body weight and food intake in female ob/ob mice: localization of leptin activity to domains between amino acid residues 106–140. *Endocrinology*, 1997, 138(4): 1413–1418. [\[DOI\]](#)
- [63] Pan YH, Zhang YJ, Cui J, Liu Y, McAllan BM, Liao CC, Zhang SY. Adaptation of phenylalanine and tyrosine catabolic pathway to hibernation in bats. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62039. [\[DOI\]](#)
- [64] Wang LF. Bats and viruses: a brief review. *Virol Sin*, 2009, 24(2): 93–99. [\[DOI\]](#)
- [65] Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, Délicat A, Paweska JT, Gonzalez JP, Swanepoel R. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*, 2005, 438(7068): 575–576. [\[DOI\]](#)
- [66] Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, Tsoi HW, Wong BH, Wong SS, Leung SY, Chan KH, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(39): 14040–14045. [\[DOI\]](#)
- [67] Wang LF, Walker PJ, Poon LL. Mass extinctions, biodiversity and mitochondrial function: are bats ‘special’ as reservoirs for emerging viruses? *Curr Opin Virol*, 2011, 1(6): 649–657. [\[DOI\]](#)
- [68] Chua KB, Bellini WJ, Rota PA, Harcourt BH, Tamin A, Lam SK, Ksiazek TG, Rollin PE, Zaki SR, Shieh W, Goldsmith CS, Gubler DJ, Roehrig JT, Eaton B, Gould AR, Olson J, Field H, Daniels P, Ling AE, Peters CJ, Anderson LJ, Mahy BW. Nipah virus: a recently emergent deadly paramyxovirus. *Science*, 2000, 288(5470): 1432–1435. [\[DOI\]](#)
- [69] Li WD, Shi ZL, Yu M, Ren WZ, Smith C, Epstein JH, Wang HZ, Crameri G, Hu ZH, Zhang HJ, Zhang JH, McEachern J, Field H, Daszak P, Eaton BT, Zhang SY, Wang LF. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*, 2005, 310(5748): 676–679. [\[DOI\]](#)
- [70] Rouquet P, Froment JM, Bermejo M, Kilbourn A, Karesh W, Reed P, Kumulungui B, Yaba P, Delicat A, Rollin PE, Leroy EM. Wild animal mortality monitoring and human Ebola outbreaks, Gabon and Republic of Congo, 2001–2003. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11(2): 283–290. [\[DOI\]](#)
- [71] Xu HH, Liu Y, Meng FX, He BB, Han NJ, Li G, Rossiter SJ, Zhang SY. Multiple bursts of pancreatic ribonuclease gene duplication in insect-eating bats. *Gene*, 2013, 526(2): 112–117. [\[DOI\]](#)
- [72] Zhao HB, Xu D, Zhang SY, Zhang JZ. Widespread losses of vomeronasal signal transduction in bats. *Mol Biol Evol*, 2011, 28(1): 7–12. [\[DOI\]](#)