

· 研究进展 ·

# “微进化过程的多基因作用机制”重大研究计划结题综述

谷瑞升 田艳艳 冯雪莲\*

国家自然科学基金委员会 生命科学部, 北京 100085

**[摘要]** 国家自然科学基金委员会重大研究计划“微进化过程的多基因作用机制”历时 9 年于 2020 年完成结束评估。本文概述了该重大研究计划取得的重要研究进展,包括在微进化机制基本理论与法则方面取得理论突破;在人工选择、极端环境、群体交融等微进化研究领域取得的显著成果;开创“超微进化”研究新领域,引领细胞群体演化研究国际前沿;融合数理、计算机等多学科发展了新技术新方法。文中对微进化研究的发展态势以及对下一步发展提出了建议。

**[关键词]** 重大研究计划;微进化;人工选择;极端环境;群体交融;超微进化

研究生物进化是理解一切生命现象的钥匙。自 1859 年达尔文发表《物种起源》以来,进化生物学一直是现代生命科学的核心内容。生物进化是指生物适应特定的环境其适应性的遗传变异延续下来的过程,各种适应性表型的形成是进化的表现。生物进化的研究可以在两个层次上:微进化(microevolution)和宏进化(macroevo-lution)。宏进化研究的是长时间尺度、纲或目以上的进化改变;微进化指的是种内或近缘物种之间的进化。微进化是生物变异与环境适应的源头,研究生物适应中复杂表型的多样性与分子水平的遗传变异,了解基因特性、基因之间的相互作用、表型改变的机制,是理解生物进化和适应的关键,是医学、农学等生命科学各个领域基础研究的核心问题。

为使我国在进化生物学领域实现进一步提升并能对其他学科起到引领作用,促进学科交叉,培养创新人才,实现在微进化研究领域跨越发展,国家自然科学基金委员会(以下简称“基金委”)于 2011 年启动了重大研究计划“微进化过程的多基因作用机制”(以下简称“计划”),该计划于 2011 年 10 月启动,共资助研究项目 117 项,资助金额 2.4 亿元,是迄今为止我国生物进化领域最大规模的基础研究计划。该计划围绕“生物在适应性进化过程中产生复杂性状的遗传基础”这一核心科学问题,遵循“有限目标、稳定支持、集成升华、跨越发展”的总体思路,立足“世界科技前沿和人民生命健康”的科学导向,发挥进化



**冯雪莲** 博士,研究员,现任国家自然科学基金委员会生命科学部常务副主任、重大研究计划项目管理组组长。长期从事生命科学研究和科学基金管理工-作,在促进生命科学基础研究资助格局的发展、人才培养、学科均衡发展及交叉融合、国际合作等方面作出重要工作。



**谷瑞升** 博士,研究员,现任国家自然科学基金委员会医学科学部副主任,曾任生命科学部副主任,生命科学部五处处长兼遗传学与生物信息学项目主任及生命科学部三处处长兼生物力学与组织工程学项目主任等职务。

生物学和基因组学研究中特有的多学科交叉优势,系统全面地开展了微进化视角下生物表型变异的科学研究。该计划的主要进展和亮点如下:

## 1 在进化生物学基本理论和法则上提出创新理论

针对物种形成和适应性性状形成等进化生物学的经典问题,该计划通过以多种模式和非模式动植物为研究对象,利用最新的基因组技术,重新诠释和探究了基因流、基因多效性和互作、基因组多倍化、表观遗传调控、突变产生等的作用和规律,加深了对微进化机制的认识。

收稿日期:2021-04-15;修回日期:2021-05-27

\* 通信作者,Email: fengxl@nsfc.gov.cn

### 1.1 提出新的物种形成模型,解释全球生物多样性热点区域形成机制

物种形成是生物多样性的源头。过去七十年来,新达尔文主义的“金标准”是群体间地理隔离,即异域式物种形成。这一模型要求严苛的地理隔离条件和基因流隔绝,难以解释生物多样性热点地区如何形成。项目组科学家从理论上重新修正了生物学物种概念,指出基因流可贯穿物种形成整个过程乃至物种形成以后。通过对全球生物多样性热点地区马六甲海峡两侧的红树植物开展进化基因组学研究,结合地理和气候资料,发现历史上海平面的周期性变化造成群体间的间断性基因流是物种形成的关键,提出并验证了一个全新的物种形成理论模型:合分合循环(Mixing-Isolation-Mixing Cycles, MIM)模型<sup>[1]</sup>。此研究为解释全球各物种多样性热点的形成机制提供了全新观点(图1),提供了全球周期性气候变化促进物种多样性热点形成的实例,是近年来我国在生物多样性与物种形成研究领域的重要原创理论突破。目前该模型已成功应用于阐释多个生物多样性热点的形成机制,并被赞誉为物种形成研究领域的一项重要工作。

### 1.2 揭示突变产生和积累的内在规律及其对进化的驱动作用

基因组突变是微进化的驱动力,但进化生物学领域对突变产生和积累的内在规律和机制了解比较滞后,项目组科学家以多种动植物为模型开展了系统研究。在植物中发现植物基因组突变率与减数分裂中同源染色体间异质性密切相关:杂合体比纯合体的基因组突变率高3—4倍,染色体间的杂合区的突变率也显著高于纯合区;突变率在基因组上的分布明显与基因组的异质性正相关。植物基因组中异质、重组与突变之间的显著正相关表明基因组的异质性可促进DNA断裂,进而促进重组与突变<sup>[2]</sup>。通过对红鲫与普通鲤鱼杂交获得的鲫鲤杂交体系的基因组突变率系统研究,发现异源杂交

后代中突变率大幅上升,证明了异质促进突变规律是普适的。

### 1.3 提出新基因产生与基因组加倍驱动了快速的适应性进化

项目组科学家通过研究,阐明了人类基因组中灵长类特异的新蛋白基因富集于雄性生殖、脑发育和癌症发生等重要生命过程。果蝇中群体基因组和转录组数据的研究显示,表达于雄性睾丸基因更多的编码功能发生缺失突变,暗示着这些基因具有更高的灭亡概率。在动物中发现了保守的、LTR类型逆转座子介导的新基因重复起源机制,这是一种全新的外显子重排机制,即多个逆转录基因可以融合在一起,进而形成更复杂的嵌合基因发挥功能。项目组科学家发现除新调控基因(如miRNA)外,新的调控也可以通过老的调控序列修饰来实现,例如包括文昌鱼在内的某些动物可以通过转座子的活动来增强基因组的变异水平,推动适应性进化<sup>[3]</sup>。在植物多倍化研究中发现,大豆基因组中与单拷贝基因相比,现存重复基因可变剪接相对较少,其下降与内含子长度的减小、外显子数目和表达量的减少呈正相关关系,表明可变剪接及多倍化两种可产生适应性进化机制存在内在联系<sup>[4]</sup>。

## 2 在环境适应、生态演化和群体交融等领域取得显著成果

微观进化中最核心的科学问题是生物演化的驱动力及其作用机制,其中,环境适应、生态演化和群体交融是最显著的驱动力。该计划在这三个驱动力的研究方向继续发挥优势,取得了令人瞩目成绩,建立了我国在这一领域优势学术地位。

### 2.1 环境适应的遗传机制

动植物的驯化是人类发展史上的重大事件,人工环境下驯化历史和遗传机制的解析,是了解物种在微进化尺度上发生表型多样的重要研究范式。项目组科学家绘制出第一张家犬全球迁徙路线,并阐

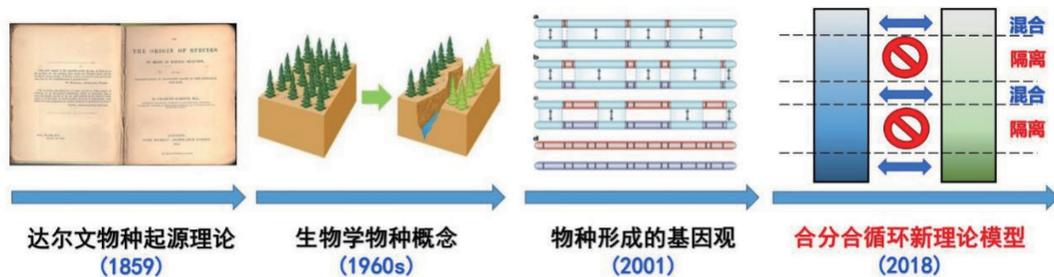


图1 “合分合”循环的物种形成新理论模型



图 2 家犬的驯化历史和复杂性状遗传机制

明了家犬和人类在食性和行为上存在显著趋同进化<sup>[5]</sup>。青藏高原是世界屋脊、亚洲水塔、地球第三极,是我国重要的生态安全屏障,是研究极端环境适应机制的天然实验室。项目组科学家全面系统地揭示了青藏高原多个家养动物适应性进化的遗传机制<sup>[6]</sup>,搭建了藏族人群的标准参考基因组序列,建立了藏族人群基因组的结构变异多态性数据库<sup>[7]</sup>,首次提出海拔 4500 米可能是藏族人群对高原低氧环境最佳适应的临界海拔。以上研究填补了过去的青藏高原科学考察在生物进化过程和机制上研究空白。

## 2.2 解析生境适应中重要性状的分子演化机制

在生态演化过程中调控重要性状的基因起关键作用。项目组科学家在熊猫的研究工作中,从代谢通路、蛋白趋同到假基因化水平揭示了大、小熊猫形态与生理性状趋同的遗传学机制,为趋同演化这一演化生物学热点问题提供了新案例,揭示了大熊猫低能量代谢维持机制<sup>[8,9]</sup>。在植物适应生态环境的机制研究中,发现遗传多样性很低的物种里转座子的扩增能够快速导致关键适应性状变异,提高其适应能力,研究在一定程度上解释了“生物入侵的遗传悖论”之谜——遗传多样性很低的物种如何快速适应新生境。在人体微生境研究中,证明结核病早在 7 万年前就与人类共存于现代人发源地—非洲,并伴随着现代人类的迁徙“走出非洲”并传播至全球各地<sup>[10]</sup>,提示“北京现代型”菌株的群体优势很可能是适应早期农业社会高密度人群的结果,对监测不同亚型菌株的流行趋势以及制定防疫策略、结核病的疫情防控具有一定指导意义。

## 2.3 群体混合是适应性进化重要机制

项目组科学家基于覆盖全疆维吾尔族样本的基因组数据,参考全球 200 多个人群遗传信息,发展了新的计算分析方法(MultiWaver),解析了新疆维吾尔族的遗传背景和祖源构成,重构了维吾尔族祖先人群的基因交流和演化历史,揭示了欧亚大陆人群始自青铜时代的广泛接触和交流。科学家发现即使

通常被认为的“非混合”人群(如东亚和东北亚人群)也存在显著基因交流,可能发生在过去 2400 年至 300 年期间。以中东阿拉伯和伊朗人群为例,发现欧亚非多种血缘的遗传混合和近亲婚配,同时影响了混合人群的遗传多样性。建了首张欧亚混合人群的全基因组拷贝数变异图谱,鉴定了一些人群特异性的拷贝数变异,研究有助于理解欧亚人群遗传多样性的特征、形成历史和演化机制。通过改进和创新古 DNA 技术,利用大规模研究东亚人群遗传信息,发现中国南北方古人群早在 9500 年前已分化,至少 8300 年前南北人群融合与文化交流的进程即开始,4800 年前出现强化趋势,至今仍在延续<sup>[11]</sup>。

## 3 开创“超微进化”研究新领域,引领细胞群体演化研究国际前沿

细胞群体演化是微进化重要组成部分。传统的进化理论在解释细胞群体的演化时遭遇严重瓶颈,譬如达尔文自然选择理论无法解释肿瘤细胞群体内高度的异质性和众多的亚克隆。在该计划的支持下,科学家开创了“超微进化”研究领域,将传统的群体遗传学、进化遗传学和系统生物学理论方法拓展到个体内细胞群体水平。

### 3.1 在“超微进化”中解决自然选择与中性理论之争

传统认为,达尔文自然选择驱动细胞群体的进化,然而无法解释肿瘤细胞群体内高度的异质性和众多的亚克隆。项目组科学家开创性地建立了肿瘤细胞群体演化的群体遗传学理论体系、模型和计算方法,发现肿瘤细胞中遗传多样性水平远远大于预期;高度的遗传多样性、突变克隆的生长和空间与突变—漂变中性模型相吻合,群体内部的亚克隆之间没有适应性差异<sup>[12]</sup>。提出肿瘤进化可以分为两个阶段的新观点,包括从正常细胞向肿瘤细胞的恶性转变(阶段 I)和肿瘤发生之后细胞群体的扩张和进展(阶段 II),从正常到肿瘤细胞的进化中,少数突变受到正选择,能引起细胞表型的巨大转变;在阶段 II 中,肿瘤内部大部分变异是中性的,正选择的效率更低,不影响表型上的分化,显示了细胞水平的非达尔文进化过程。据此,该计划在肿瘤演化领域第一次正式提出中性进化的假说,为从超微进化水平开展肿瘤内遗传异质性的组学研究奠定了理论基础,也为解决中性与自然选择主义长达 30 年的争论开拓了新场景。

### 3.2 基于“超微进化”来完善进化生物学理论模型

项目组科学家对突变、遗传漂变、迁移以及自然

选择等进化驱动力,在细胞水平的作用模式开展了系列研究:(1)构建了适用于细胞群体增长的遗传漂变模型,发现在群体增长的初期阶段(指数增长期),遗传漂变的效果微弱,群体内的基因型频谱主要由奠基者效应(founder effect)决定<sup>[13]</sup>;(2)体细胞(包括正常组织和肿瘤组织)的进化速率( $K_a/K_s$ ) $\approx 1$ ,远超过物种水平的进化速率( $K_a/K_s$ 在0.05—0.3之间),表现出近中性进化模式;(3)在体细胞的进化过程中,负选择的模式与物种水平类似,但正选择更倾向使用理化性质差异大的氨基酸改变;(4)体细胞突变中的“突变子”(如发生在DNA损失修复基因上的突变)会提高后续突变的速率,导致体细胞突变的快速累积;(5)提出肿瘤演化可能是一个打破多细胞性相关的遗传网络逆进化(退化)的过程,解释了为什么转移肿瘤所发生的组织可以和肿瘤的原发部位极为不同;(6)利用肿瘤细胞系数量性/常染色体比例和剂量补偿的适合度,逆向揭示单细胞到多细胞生物性染色体的进化,对哺乳动物性染色体演化具有指导意义,是细胞适应性进化的新发现。以上研究丰富和完善了进化生物学的理论模型。

### 3.3 利用“超微进化”解析多样性产生的生态适应基本法则

生存空间中的定植能力对物种整体的适应性起至关重要的作用,多数物种通过迁徙扩张和增殖来扩大它们的生存空间分布和定植,以应对自然环境变化。项目组科学家以大肠杆菌为模型,创新性发展了空间进化实验,结合合成基因线路方法,研究物种空间定植的进化稳定性策略。发现在空间扩张过程中,每个物种具有自己的“扩张策略”,根据想占领的

空间面积及位置,调控各自的迁徙和生长速度,最终构成各占一隅的稳定格局。通过动力学模拟发现,过快的迁移速率会使种群变得不稳定,容易被迁移速率小的种群所入侵,从而为上述宏观定量关系的动态形成过程提供了一种理论解释(图3),这是进化生物学、定量生物学和合成生物学的多学科交叉的工作。除了迁移,物种采取的繁殖策略以及为何要采取不同的对策,是进化与生态学关注的主要问题之一,比如,肿瘤演化过程中存在对空间和资源的竞争。项目组科学家建立了细胞的实验进化系统,证明了适应性权衡及其生态适应的进化和调控基础;通过检测表达调控水平和表观遗传的变异及调控机理,结合基因组水平变异,解答表型进化和生态适应中一系列重要的理论问题。通过在肿瘤细胞中对这种生态进化策略的机制性研究,为肿瘤细胞进化过程提供新的认识,为寻找肿瘤细胞干扰策略提供新思路。

### 3.4 从“超微进化”研究到肿瘤治疗

由于肿瘤具有高度的个体特异性,很难寻找肿瘤治疗中共用的靶基因。肿瘤细胞具有大量突变,使其容易产生耐药性,单基因或单一通路的治疗模式,很难对肿瘤的复杂网络造成较大影响。项目组科学家基于肿瘤进化特征的研究提出:肿瘤的治疗应当首先考虑进化和生态原则,基于肿瘤的表型而不是基因型,目标表型和药物及其剂量的选择至关重要。据此,通过对化疗前后不同疾病进展阶段儿童急性髓系白血病(AML)克隆结构研究,刻画了不同化疗方案下儿童AML的克隆演化规律,发现不同AML患者由于其克隆组成的不同,在化疗作用下的演化速率存在不同;在临床肿瘤治疗过程中,验

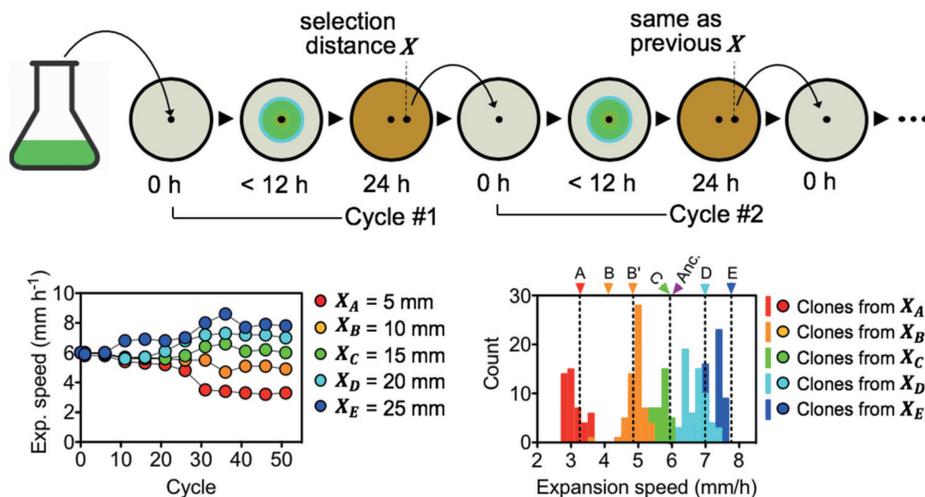


图3 空间超微进化实验揭示生物菌群空间分布规律

证了低剂量化疗驱动相对稳定的克隆演化,提示降低化疗剂量可在保证肿瘤有效杀伤的同时,抑制耐药克隆的扩张;发现了 RUNX1、CSF3R 等突变所在的克隆对化疗敏感,而 KRAS、PRPF8 等突变所在的克隆在化疗作用下扩张,提示其可作为潜在的 AML 治疗靶点<sup>[14]</sup>。通过定量分析了细菌的空间进化模式,发现细菌群体的迁移速率呈发散状变化,迁移速率有变快和变慢的趋势,不同位置进化的细菌都对应着一个稳定的迁移速率。以上结果为阐明细菌治疗过程中肿瘤细胞和细菌的共进化模式,提供了强有力的数据支持,为有效合理地利用细菌治疗肿瘤提供科学依据<sup>[15]</sup>。

#### 4 融合数理、计算机等多学科发展新方法,促进多领域交叉发展

微进化研究领域的多学科融合促进了新技术和新方法的发展,在基于群体基因组数据检测自然选择及估计重组率、环形非编码 RNA 的数据挖掘、微生物组数据精准解析和数据库构建方面取得了一系列进展。

##### 4.1 提出海量基因组和转录组数据分析的新算法

随着基因组测序技术的发展,出现了海量的基因组和转录组数据,综合多个物种的群体基因组数据,可以提高自然选择的检测效率,并识别新型的非编码 RNA 分子。项目组科学家基于多维泊松随机场模型构建了 HDMKPRF 方法,用于将种群内微观进化过程和物种间宏观进化相整合,是首个基于多个物种的种内多态和物种间序列差异进行联合分析的方法,利用该方法检测灵长类四个物种的自然选择,鉴定出一系列快速进化的基因。针对复杂群体历史,发展了新的计算方法(AFS-CH),实现了在任意群体变化条件下的等位基因频谱建模,把现有方

法的适用模型从指数增长、n-epoch 模型以及两者的组合模型拓展到任意模式的群体变化。针对环形 RNA 的计算方法学问题,建立了环形非编码 RNA 识别、转录本组装、可变剪接检测、表达定量和功能注释等一系列方法和工具。提出不依赖参考基因组注释信息的环形 RNA 识别技术,可以高效无偏差的从测序数据中,识别环形 RNA 及可变剪接产物。建立了环形 RNA 精确定量和差异表达分析方法,发现两类线性—环形比例和成环位点使用偏好发生变化的环形 RNA。通过对环形 RNA 的多样性、保守性、剪接模式以及与线性 RNA 成环比差异进行多方位分析,建立了环形 RNA 功能注释和保守性评估的新方法。

##### 4.2 建立进化及基因组数据库

建立了组学原始数据归档库(Genome Sequence Archive,GSA)。该数据库是国内首个被国际期刊认可的组学数据发布平台。通过建立元数据信息与测序数据文件的整合与关联,确保数据信息的统一性和完整性。在数据存储方面,为保证数据安全性和私密性,系统为每个注册用户都提供独立的存储空间,并结合分布式存储和磁带库系统备份的管理策略,实现数据安全存储与分级共享。肿瘤基因组研究数据在组学数据归档库(GSA)首发(图 4),使得国产数据库 GSA 在国际舞台迈出重要一步,促进“国家基因组科学数据中心”和“国家生物信息中心”的成立。以 GSA 为主的数据库推动了国内生物大数据中心的国际化地位,极大促进了多领域的融合发展。搭建了 iDog 云平台,建立了犬类基因组和人类群体基因组学及族群等专项数据库。实现全球家犬基因组、转录组和表型组等的收集和管理,推动家犬基因组研究领域的数据共享。研究分析了涵盖全球范围 107 个国家 356 个人类族群的基因组多样性



图 4 国家生物信息中心和 GSA 首发文章

和祖源信息,发布了开放获取的专门分析人群遗传祖源混合数据库—“PGG. Population”(群体基因组学·族群;网址: <https://www.pggpopulation.org/>)。PGG. Population 是迄今唯一在基因组水平专门解析人类族群遗传关系和祖源信息的公开数据库,也是目前收集族群数量最大的群体基因组数据库<sup>[16]</sup>。

## 5 总结与展望

生物进化思想的提出给生命科学乃至人类思想带来了巨大的影响。微进化是生物变异与环境适应的源头,通过对微进化过程的探索和研究,对于深入理解进化的基本规律具有重要意义。近年来,分子生物学和基因组学的快速发展,极大地推动了微进化领域的研究,使我国在进化生物学和基因组学这两个领域具有很强的国际竞争力,并处于国际研究前沿地位。在该计划资助下,项目组科学家在高水平学术期刊发表论文 630 余篇,其中包括 *Nature* 5 篇、*Science* 2 篇、*Cell* 5 篇、*Nature* 系列 46 篇等。获批准专利 38 项,荣获多项重要奖项,其中包括国家自然科学基金二等奖 3 项。该计划培养了一批优秀科学家,通过该计划的资助 4 人当选中国科学院院士,14 人获得国家杰出青年科学基金项目资助,16 人获得国家自然科学基金优秀青年科学基金项目资助。该计划的实施提高了我国微进化领域的研究水平,推动了分子演化和群体遗传学科的发展,实现了中国科学家在进化生物学领域从跟踪并行到跻身世界先进行列的跨越式发展。

该计划在实施过程中,遵循“有限目标、稳定支持、集成升华、跨越发展”基本原则,面向国家战略需求,围绕生命科学、医学、数学和信息科学等多学科交叉领域的科学前沿开展创新性研究,为提升我国微进化研究整体实力和国际影响力提供了重要人才保证。该计划充分发挥了专家学术管理与项目资助管理相结合的管理模式,在实施过程中,首先通过多次深层次讨论,指导专家组对各研究方向及其关键科学问题形成高度共识,并以此为基础进行顶层设计。指导专家组和管理工作组各司其职、合理推进,特别是指导专家组“实时”追踪项目的研究进展,每年组织各研究方向的专题研讨,提出建设性意见,在确保项目研究的针对性、项目资助的公正性和项目完成的质量方面发挥了重要作用。

由于进化研究揭示规律和机制的本质,微进化的研究自始至终渗透到生命科学和医学的各个领

域,在国际上,生命科学和医学多个领域的规划中都将微进化研究作为重要内容予以布局。为此,我国科学家应该抓住机遇,继续发挥学科交叉的优势,将进化生物学、生命科学、数学、计算机、生物信息、医学等学科交叉融合,紧盯进化生物学的前沿问题开展研究。今后该领域将聚焦重大事件、重要器官、重要性状、重要功能,围绕性状与功能可塑性的驱动机制这一关键科学问题,期待在重要性状与功能起源和多样化的进化发育机制等方向实现重大突破,重点关注:(1)跨越微进化到宏进化的“鸿沟”,完善达尔文的进化理论,在“间断平衡”假说的基础上,争取进化理论研究方面取得突破;(2)通过实验研究、模型构建、计算分析和理论探索的途径,揭示动物演化中重点器官、重大事件和关键表型时空发育的模式和分子基础,系统阐明复杂性状的遗传与进化规律;(3)将进化研究和数学、物理学、化学及计算生物学等学科进行交叉融合,在方法学上争取突破;(4)在更加宏大的视野中发现新的进化现象、探索新的进化遗传调控机制,拓宽现有的研究领域。

致谢 本文是依据“微进化过程的多基因作用机制”重大研究计划的总结报告,成果报告和战略研究报告整理而成,受篇幅所限,文中仅提到了部分受项目支持的工作,敬请谅解。在此感谢施苏华教授、王国栋教授、吕雪梅教授,赵方庆研究员对本文的修改,并对该重大研究计划指导专家组和项目管理人员以及所有项目的承担单位及科研人员一并致谢。

## 参 考 文 献

- [1] He ZW, Li XN, Yang M, et al. Speciation with gene flow via cycles of isolation and migration: insights from multiple mangrove taxa. *National Science Review*, 2018, 6(2): 275—288.
- [2] Yang SH, Wang L, Huang J, et al. Parent - progeny sequencing indicates higher mutation rates in heterozygotes. *Nature*, 2015, 523(7561): 463—467.
- [3] Huang GR, Huang SF, Yan XY, et al. Two apextrin-like proteins mediate extracellular and intracellular bacterial recognition in amphioxus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(37): 13469—13474.
- [4] Shen YT, Zhou ZK, Wang Z, et al. Global dissection of alternative splicing in paleopolyploid soybean. *The Plant Cell*, 2014, 26(3): 996—1008.
- [5] Wang GD, Zhai WW, Yang HC, et al. Out of southern East Asia: the natural history of domestic dogs across the world. *Cell Research*, 2016, 26(1): 21—33.

- [6] Li Y, Wu DD, Boyko AR, et al. Population variation revealed high-altitude adaptation of Tibetan mastiffs. *Molecular Biology and Evolution*, 2014, 31 ( 5 ): 1200—1205.
- [7] Deng L, Zhang C, Yuan K, et al. Prioritizing natural-selection signals from the deep-sequencing genomic data suggests multi-variant adaptation in Tibetan highlanders. *National Science Review*, 2019, 6(6): 1201—1222.
- [8] Hu YB, Wu Q, Ma S, et al. Comparative genomics reveals convergent evolution between the bamboo-eating giant and red pandas. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2017, 114 ( 5 ): 1081—1086.
- [9] Nie YG, Speakman JR, Wu Q, et al. Exceptionally low daily energy expenditure in the bamboo-eating giant Panda. *Science*, 2015, 349(6244): 171—174.
- [10] Comas I, Coscolla M, Luo T, et al. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nature Genetics*, 2013, 45 ( 10 ): 1176—1182.
- [11] Yang MA, Fan XC, Sun B, et al. Ancient DNA indicates human population shifts and admixture in northern and Southern China. *Science*, 2020, 369(6501): 282—288.
- [12] Ling SP, Hu Z, Yang ZY, et al. Extremely high genetic diversity in a single tumor points to prevalence of non-Darwinian cell evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(47): E6496—E6505.
- [13] Chen H, Wu CI, He XL. The genotype-phenotype relationships in the light of natural selection. *Molecular Biology and Evolution*, 2017, 35(3): 525—542.
- [14] Hu YX, Chen AL, Zheng XC, et al. Ecological principle meets cancer treatment: treating children with acute myeloid leukemia with low-dose chemotherapy. *National Science Review*, 2019, 6(3): 469—479.
- [15] Liu WR, Cremer J, Li DJ, et al. An evolutionarily stable strategy to colonize spatially extended habitats. *Nature*, 2019, 575(7784): 664—668.
- [16] Zhang C, Gao Y, Liu JJ, et al. PGG, Population: a database for understanding the genomic diversity and genetic ancestry of human populations. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46 (D1): D984—D993.

## Review of the Achievements of Major Research Plan on “Multi-genetic Mechanism on Microevolution”

Gu Ruisheng Tian Yanyan Feng Xuelian\*

*Department of Life Sciences, National Nature Science Foundation of China, Beijing 100085*

**Abstract** The Major Research Plan of Multi-genetic Mechanism of National Nature Science Foundation of China on microevolution has experienced 9 years and terminated in 2020. The paper summarized the research progress of this plan and presented a series of breakthrough research achievements, such as proposing innovative concepts and theoretical breakthroughs of the evolutionary biology; making remarkable achievements and innovative contributions in the fields of artificial selection, extreme environment and admixture; proposing a new research field of “ultra-evolution” based on cell population evolution leading the international frontier; developing new technologies and methods with the combination of mathematics, physics, computer science and other disciplines. This paper is also prospected the development of microevolution research and put forward the relative fields that should be paid attention to in future.

**Keywords** Major Research Plan; microevolution; artificial selection; extreme environment; admixture; ultra-evolution

(责任编辑 姜钧译)

\* Corresponding Author, Email: fengxl@nsfc.gov.cn