

请输入关键字

[首页](#) [机构设置](#) [研究队伍](#) [学院](#) [科学研究](#) [合作交流](#) [研究生/博士后](#) [科研支撑](#) [产业化](#) [科学传播](#) [党建与文化](#) [信息公开](#)[首页](#) > [科研进展](#)

## 科研进展

### 《自然》：深圳先进院利用迁徙进化实验揭示合成生物建构原理

时间: 2019-11-07 来源: 合成所

文本大小: [【大】](#) | [【中】](#) | [【小】](#) [【打印】](#)

11月7日, Nature杂志以长文形式发表了中国科学院深圳先进技术研究院、深圳合成生物学创新研究院刘陈立研究员实验室和加州大学圣地亚哥分校华泰立教授实验室的合作成果“空间扩展生境定植的进化稳定性策略”(An evolutionarily stable strategy to colonize spatially extended habitats)。该研究将空间定植、实验性进化、与合成生物技术结合起来, 研究物种空间定植的最优策略。研究发现对于空间定植, 并不是迁移速率越快的种群越有优势, 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, 种群在不同大小生境的定植, 都对应着一个最优的迁徙和生长策略。

研究团队通过一个简单的数学关系, 总结了细菌通过平衡生长和运动的进化策略来实现空间上的分布多样性规律, 该成果对于构建稳定的合成多细胞系统、解释均质环境下如何维持生物多样性、或预测物种迁徙定植的最优策略等问题提供了理论指导。该文章是深圳先进院第一篇第一作者和最后通讯作者单位文章。

首先, 作者构建了细菌在软琼脂平板上迁徙的实验性进化系统(图1a)。简单来说, 将细菌接种在软琼脂上, 细菌在不断向外迁移扩张的同时会有部分细菌遗留定植下来, 迁移前缘的细菌逐渐布满整板, 同时迁移后方遗留定植下来的细菌生长至营养消耗殆尽。之后挑取不同位置的细菌, 分别转接到新鲜准备的软琼脂上, 迁移生长至整板后, 分别从这些平板上挑取之前同样位置的细菌转接至新鲜准备的软琼脂平板上, 重复上述步骤。

细菌群体的迁移速率的变化呈散状变化, 能够在远处定植的细菌的迁移速率变大, 而靠近中心定植的细菌的迁移速率变小(图1b)。迁移速率变小这一现象出乎研究人员的意料。从直觉上讲, 种群通过迁徙扩张获得营养或新的生存环境, 快速的迁徙扩张似乎对物种的定植有利的。那为什么实验上会出现迁移速率不断进化变慢的情况呢? 进一步分析这个变化趋势, 作者意识到空间上存在一个非常特别的位置(约15mm)。每次在这个位置定植的细菌, 迁移速率没有变化。换一句话说, 就是这个位置定植的细菌在进化上是稳定的。

其次, 作者分析不同迁移速率菌株单独在软琼脂平板上迁移的动力学特征, 结果显示遗传均一种群单独迁移扩张时, 确实是迁移速率快的菌株具有绝对优势。然而, 遗传不均一的两个种群(表型上迁移速率不同)同时迁移扩张时, 空间上存在一个转折点 $x$ , 该处快慢两者适应性相同, 在转折点以外的空间迁移速率快的占有优势, 在转折点以内的空间迁移速率慢的占有优势(图2a, 2b), 这说明种群在不同位置的适应性依赖于其它种群的存在。通过不同进化突变菌株与野生型菌株的两两竞争实验和数学模型模拟预测这一竞争性生长迁移现象具有普遍性(图2c, 2d)。

作者接着利用合成生物技术构建了两个负反馈调控菌株。这两个合成菌株能够在各自诱导剂控制下, 线性改变迁移速率, 而保持其它生理参数不变(图3a, 3b)。利用这两个遗传背景“干净”菌株的两两竞争实验验证了竞争性生长迁移模型, 解释了转折点的产生机制, 而且这与实验记录到的两菌竞争性迁移的动力学特征相吻合(图3c)。

当两菌竞争扩展到三个菌之间的竞争时(图4), 结果显示三菌竞争会形成两个转折点, 除了速度大的在外边占优势、速度慢的在里边占有优势外, 中间还夹着一个空间区域, 中间速度的菌在此区域内占优势。

如果快菌、慢菌的迁移速率无限接近中间菌株的迁移速率时, 中间区域会逐渐被挤压成一个点, 中间速度菌株在该位置处占有优势且不会被其它速度的菌株入侵, 因此可以推出每个空间位置都对应着一个能在此定植的稳定迁移速率。通过模型拟合不同迁移速率菌两两竞争的适应性景观(图5a)。适应性景观中每个生存域/位置都对应一个稳定的平衡点(即最佳迁移速率), 具有最佳迁移速率的种群不会被迁移速率更大或更小的种群入侵(图5c), 而这个最佳迁移速率与生存域的大小成线性关系, 这个线性关系的斜率由生长速率决定(图5b)。进一步的进化实验结果验证了该定量规律。

基于该定量规律, 很容易推测出, 只要控制好迁移速率和生长速率, 就可以让不同细胞有序且稳定的分布在空间不同区域。为了验证该推测, 作者构建了5株不同迁移速率的菌株。进一步实验表明, 5株菌株从空间中央生长、增殖和迁移, 自发性的定植在空间上不同区域(图6)。

这篇文章中揭示的定量规律, 一方面可以指导合成生物学研究者设计构建多细胞种群的空间有序结构, 另一方面也可以启发生态进化学者关于均一环境下的种群共存等问题的思考。中国科学院赵国屏院士和北京大学欧阳院士分别给予高度评价。

中国科学院合成生物学重点实验室赵国屏院士说: “生命科学研究正在开启以系统化、定量化和工程化为特征的‘多学科会聚’研究的新时代, 正在逐渐从描述(descriptive)阶段, 经过分析(analysis)阶段向建构性(constructive/synthesis)阶段发展, 最终达到对生命与生命过程‘可预测、可调控和可创造’目标。在这个过程中, 一个重要的科学问题是获得对生物体系有序结构形成原理的定量认识。”

中国科学院深圳先进研究院合成生物学研究所，中科院定量工程生物学重点实验室刘陈立研究员课题组和加州大学圣地亚哥分校华泰立教授实验室，针对这一重要科学问题，以大肠杆菌为单细胞模式生物，采用定量生物学和合成生物学的策略，独辟蹊径地将空间信息引入细菌实验性进化研究，经过多年坚持不懈的定量实验考察和理论分析，结合‘设计-建构-检测’，最终探知了种群在空间上竞争性定植背后‘隐藏’的定量规律，这一成果，生动体现在今天发表的这篇Nature长文之中。

传统的细菌实验性进化通常只考虑时间信息，这个工作专门考察种群为什么能够在空间上竞争性定植，并解析这一定植过程中基因组的进化规律。他们发现，在不同大小空间上定植的细菌种群分别进化趋向不同的‘稳定’迁移速率。进一步通过经典的两两竞争实验和数学模型分析，发现一个种群所占空间大小和区域位置，与其竞争者的迁移速率有着明确的定量关系。理论分析进一步预测遗传基础不同的细菌种群通过‘细胞增殖’与‘细胞迁移速率’之间的平衡，能自发地在不同的空间区域定植，并稳定共存。在解析了“编码”这一进化过程的基因组变异的基础上，作者又通过进化实验和合成生物改造菌株验证了上述定量规律和理论预测。

这是一个完全原始创新的工作。它所揭示的定量规律能够为合成多细胞生物体系有序结构的设计与构建基础理论指导，是合成生物学‘建物致知’研究理念的生动示范。同时，对于物种进化，特别是物种内部微进化理论的发展，也具有不可取代的重要意义，也是实验性进化研究的一次生动范例。

这项研究表明，细菌不仅是开展定量生物学和合成生物学研究的极好材料，也是开展实验性进化研究的极好材料。但是，国内从事这方面研究的实验室不多。究其原因，一方面是需要研究者有很深厚的遗传学和进化科学的理论知识功底；另一方面，此类工作的成功需要在大量和长期的重复性精确测定获得的数据基础上，才可能给出定量分析和理论模型预测。希望这篇Nature长文的诞生，能够启发我国从事生命科学基础研究的研究者们（主要是青年研究人员，老师和学生），一方面加深研究功底的积累，加强研究能力的培养；另一方面拓展研究的视野，创新研究的思路。只要我们在这样一条艰难而正确的道路上坚持下去，我们的前途就一定是光明的。”

北京大学定量生物学中心欧阳颀院士评价：“这个工作在针对微观生态进化的‘时域’与‘空域’的精确定量程度与系统程度方面跨出了一大步。在缺乏定量可控的实验情况下，达尔文的进化论无法发展出能够做出定量预测的理论，因而不完整的。尤其是复杂时空变化的环境下，多物种的竞争与适应策略更是进化理论研究的难点。

本文利用细菌的迁移和繁殖等基本生命参量，研究了不同细菌种群在限定营养的二维空间中，不同领地上定植能力最强的细菌种群的生长和扩张速率等适应力的演化规律。与通常认为的‘先到先得’策略不同，特定领地上定植能力最强的细菌不是跑得最快的（扩张速率最大的），而是不同的领地对应着一个最优的扩张速率。

更值得注意的，作者利用非线性动力学模型，推导了一个简单的定量关系解释了‘先不到先得’的违反直觉的实验结果。另外，这种细菌种群对领地的竞争定植可被认为是一种空间上的博弈游戏，作为游戏玩家的细菌将迁移速率作为一个策略，迁移速率稳定的平衡态类似于博弈论中的纳什均衡，也就是说从这个稳定策略中偏离的任何玩家都不会得到任何利益。这个漂亮的工作示范了复杂生物过程背后存在着简单定量关系。”

该研究受到了中国科学院定量工程生物学重点实验室、基金委重大项目、中科院先导专项、深圳合成生物学创新研究院等项目的支持。

论文链接

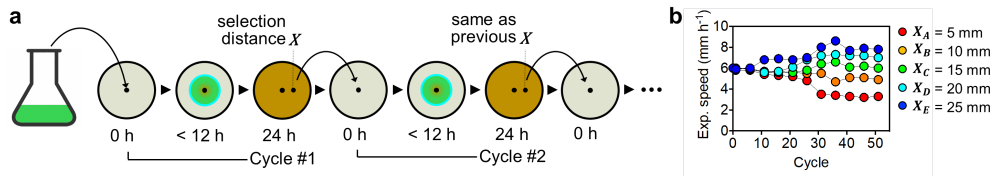


图1. 细菌群体迁徙进化实验

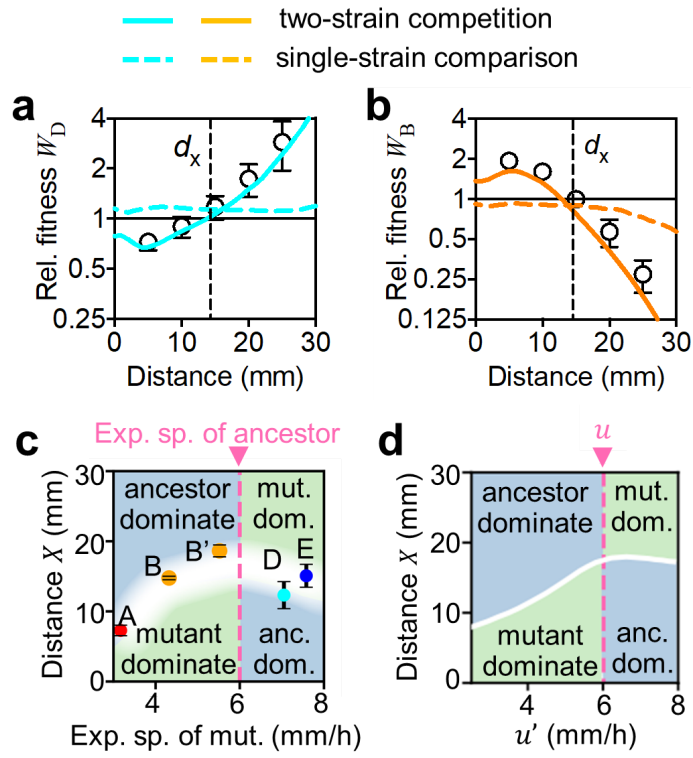


图2. 细菌竞争性迁移分布的普遍性规律

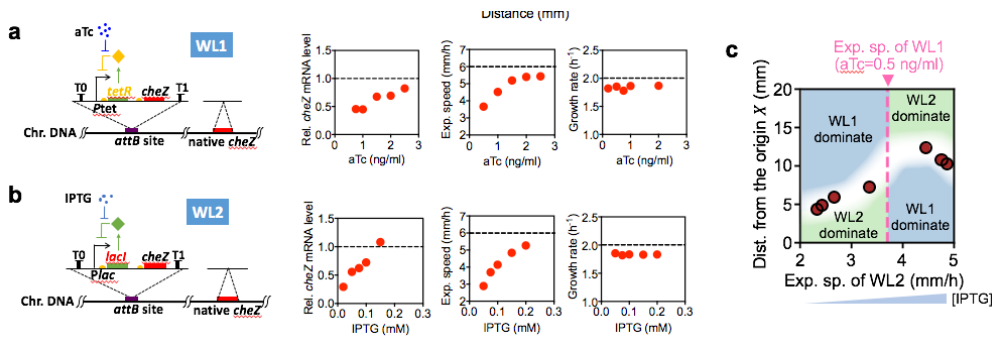


图3. 合成生物改造菌株验证竞争性迁移分布规律

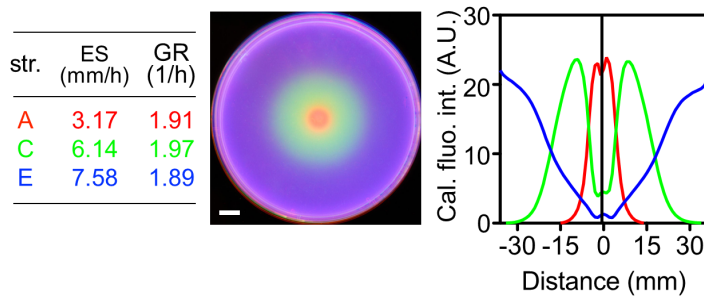


图4. 三个进化突变菌的空间分布

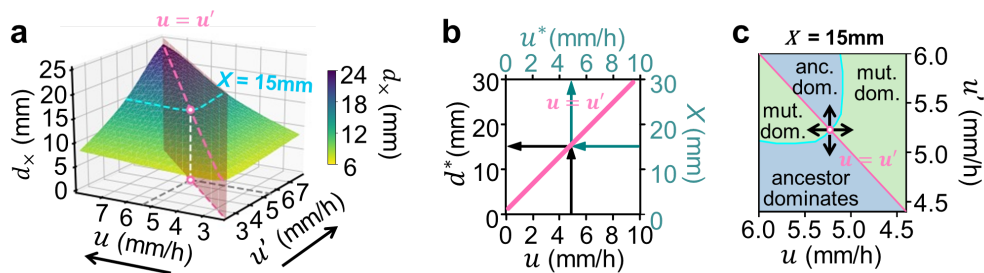


图5. 细菌空间迁移定殖的定量规律

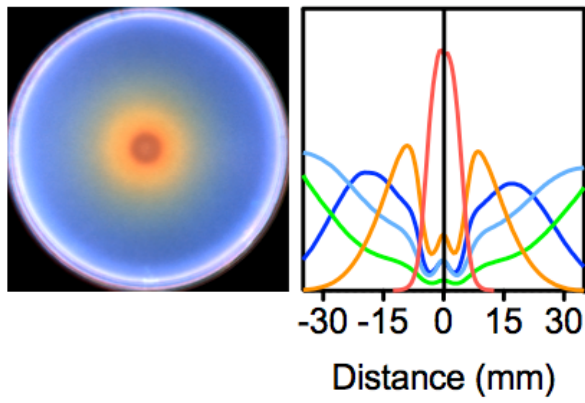


图6. 合成生物改造菌株验证空间多种群共存的理论预测

<b>机构设置</b>	<b>研究队伍</b>	<b>科学研究</b>	<b>合作交流</b>	<b>研究生/博士后</b>	<b>科研支撑</b>	<b>产业化</b>	<b>科学传播</b>	<b>党建与文化</b>	<b>信息公开</b>
机构简介	人才概况	IBT介绍	国际合作	教育概况	实验动物管理	运行结构	工作动态	党建	信息公开规定
院长致辞	人才招聘	论文	院地合作	招生信息	分析测试中心	转移转化	科普园地	群团	信息公开指南
理事会	人才动态	专利		研究生导师	实验室建设...	投资基金	科学教育	创新文化	信息公开目录
现任领导		项目		联合培养	日常环保工作	案例分享			依申请公开
历任领导		科研道德与伦理		学生活动		专利运营			信息公开年度报告

版权所有 中国科学院深圳先进技术研究院 粤ICP备09184136号-3

地址：深圳市南山区西丽深圳大学城学苑大道1068号 邮编：518055 电子邮箱：info@siat.ac.cn

