



编者按

自达尔文提出进化论后,“进化”成为理解生命现象的一把钥匙。作为生物宏观进化和系统发育内在规律的基础,种内或近缘物种之间的“微进化”逐渐得到关注。

2011年,国家自然科学基金重大研究计划“微进化过程的多基因作用机制”正式启动。该重大研究计划使用多学科交叉的综合手段,解密生物在适应环境过程中产生“微进

化”的机制。经过10年探索,科学家实现了中国在进化生物学理论与实证研究广度和深度上的跨越式发展,深刻改变了该领域的国际格局。

微进化:现代生物学大厦的“奠基石”

——记国家自然科学基金重大研究计划“微进化过程的多基因作用机制”

■本报记者 甘晓

100多年来,在进化论思想指导下,生物学家逐渐认识到,生物为适应环境在较大时间尺度下发生性状变异形成不同物种的背后,种内或近缘物种之间的进化才是生物变异的源头和适应环境的基础。后者被称为“微进化”。近日,迄今为止我国生物进化领域最大规模的基础研究计划——国家自然科学基金重大研究计划“微进化过程的多基因作用机制”(以下简称重大研究计划)正式结题,取得一系列成果。

当代中国的“达尔文思想”

“物竞天择,适者生存。”19世纪中叶,达尔文发表《物种起源》提出进化论,生物学从此开始作为一门学科独立发展。而进化生物学则作为一个单独领域得到进一步发展。国际著名遗传学家和进化生物学家杜布赞斯基曾强调:“若无进化之光,生物学将毫无意义可言。”也就是说,了解生命过程“如何”运作固然重要,而知道它们“为什么”如此运作则是揭开生命之谜的钥匙。其中关键在于表征种内或近缘物种之间的“微进化”,这是解析一切宏观进化内在规律的基础。吴仲义指出,微进化中适应性变异的变异通常具有可明确阐明的分子

与遗传基础,可以追溯其发生发展的过程,有规律可循。然而,多年来,由于宗教文化上的传统,西方发达国家对达尔文进化思想接受程度仍然有限,微进化相关研究没有受到足够重视。中国的情况则大不相同。“自严复翻译《天演论》以来,进化论在中国迅速生根发芽,这使得我们开展进化生物学研究比在西方更容易得多。”吴仲义表示。

同时,进入21世纪以来,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。

正是在这样的契机下,2011年,在吴仲义等进化生物学家及国家自然科学基金委员会相关管理人员的大力推动下,以微进化为研究对象的重大研究计划“微进化过程的多基因作用机制”正式在中国落地。

在许多进化生物学家看来,当年达尔文的《物种起源》正是以微进化为切入点并逐渐扩展到物种间的演化,如今继续对微进化开展深入研究,则是中国科学家对达尔文未竟事业的执着追求。

“进化”的科学研究计划

遗传变异是进化的原材料——早在100多年前,与达尔文同时代的生物学家孟德尔用豌豆杂交实验证实了基因是遗传之源。作为遗传和变异的载体,基因直接影响生物的外在表现,最终适应环境的方向进化。

基于这一基本认识,该重大研究



研究人员在红树林开展实地调查。

计划经过充分论证,将核心科学问题凝练为“生物是如何在基因组水平上通过基因突变与多基因交互作用致使表型或性状的变化以适应环境的变化”。科学目标则包括,使用多学科交叉的综合手段,通过研究微进化过程中生物适应环境变化的重要遗传基础和表观变异导致表型变异的作用机理,阐明网络调控与多基因相互作用在其中的分子机制及其进化驱动。

回顾近10年的历程,参与其中的科学家认为,作为一项研究对象是进化的科学计划,其本身也在不断朝着宏观上更加综合、微观上更加深化、宏

观和微观有机结合的方向“进化”。承担顶层设计任务的指导专家组从不同视角看待问题,推动了学科交叉和融合,拓展了微进化领域的边界。“我们组织了来自生物学、生态学、医学、数学、农业和公共卫生等学科的科学家共同开展研究。”吴仲义介绍。

在不同学科背景研究人员的共同努力下,科学家们不仅在微进化机制的基本理论与法则方面取得突破,也发挥中国进化生物研究的既有优势,在人工选择、极端环境、群体交融等生物快速演化主要驱动力方面取得了进展,将演化研究从表型带入分子水平。而且,随着组学、单细胞、高精度成像

等先进技术快速发展,从事相关学科的新生力量被吸纳进来。

“重大研究计划执行至第6、7年时,一些做数学的学者加入进来,把信息科学、计算机科学有机融合进微进化的研究中,促进了新技术和新方法的发展。”吴仲义表示。例如,肿瘤基因组研究数据在组学数据归档库(GSA)首发,使得国产数据库GSA在国际舞台迈出重要一步,促进了“国家基因组科学数据中心”和“国家生物信息中心”的成立。

理解,然后治愈

该重大研究计划的实施加深了对微进化的理解,相关研究成果有望应用在肿瘤研究中。研究人员认为,只有从科学上深入理解肿瘤形成的机制,才有可能找到癌症治愈之道。

2015年前后,在重大研究计划支持下,研究人员提出“超微进化”全新概念。该研究首次用“中性进化”的假说,揭示肿瘤内部遗传异质性的形成是细胞水平的非达尔文过程。

通过将进化和生态学的理论引入疾病发生和肿瘤生成机制、肿瘤治疗的研究中,科学家提出肿瘤治疗应基于肿瘤的类型而不是基因型,目标类型和药物及其剂量的选择至关重要。总之,以体细胞“超微进化”为代表的系列研究为肿瘤发生机制的研究和治疗方法的改革提供全新的理论框架。如今,中国学者在“超微进化”方面的工作已经引领细胞群体演化研究的国际前沿。

同时,研究人员开发了基于抑制蛋白合成的肿瘤治疗新模式,并在非

人灵长类模型上进行的小样本试验中取得良好疗效,有望为肿瘤治疗带来突破。此外,还在利用细菌治疗肿瘤方面开展了有益尝试。

除肿瘤研究和治疗外,重大研究计划明确面向人民生命健康和国家重大战略需求,研究人员通过分析新冠病毒基因组谱系的演化,重建了新冠病毒的谱系分化,预测疫情发展和建议防控策略,为理解新冠病毒进化和疫情流行趋势解析发挥了重要作用。

“研究过程中,项目组为国家提供多份应急和咨询报告,得到相关部门认可。”吴仲义强调,“包括新冠病毒在内的病原微生物溯源问题正是进化生物学的专长,值得在今后的研究中进一步重视。”

此外,相关研究成果还广泛应用于生态保护、农业生产等领域。例如,通过对发生在海南三亚亚龙湾红树林保护区的红树大规模死亡事件的调查,揭示了物种的群体遗传多样性及其对环境扰动耐受能力的相关关系,为国家制定合理的生态保护策略提供了重要参照;农业上以进化遗传学研究为基础培育出“科豆17”的大豆新品种,在黄淮海和西北大豆生产中表现优异。

生命不息,演化不止,科学家在理解演化、揭开生命之谜过程中不断前行。

面向未来,吴仲义期待,作为在整个生命科学和医学研究中具有统领性地位的学科,进化生物学基础研究还应继续得到重视,进一步关注生命生态、表型组学等重要领域,并在面向国家重大需求的研究中充分体现其理论指导地位和实践中的推动作用。

我国科学家提出全新物种形成理论模型

物种的形成机制是进化生物学的核心问题,也是生物多样性形成的原始动力。在国家自然科学基金重大研究计划“微进化过程的多基因作用机制”的支持下,中山大学教授苏华带领团队对全球多种红树植物进行了基因组学和种群遗传学研究,提出了全新的物种形成理论模型——“合分合”循环,成功解释了全球生物多样性热点区域的物种形成机制。

过去70年间,新达尔文主义学者倡导的“群体间地理隔离机制”是有关物种演化机制的“金标准”。地理隔离是指由于高山、海洋和沙漠等地理障碍而使两个或多个群体之间不易交配成功的隔离机制,科学界普遍认为这是形成物种的第一步。但是,这一模型无法解释生物多样性的起源,对生物种群之间的基因交流模式及作用也未给出明确答案。

对此,研究团队利用基因组、地理数据和计算机模拟方法,对全球多种红树植物的种群遗传结构和区系地理格局展开了系统研究,发现红树植物物种形成的关键正是不同种群之间的间断性基因流,这些间断性的基因流由海平面高度的周期性变化所导致。他们发现了基因流可以持续存在于物种形成过程的基因组证据,从根本上修正了传统的“物种形成需要地理隔离才能完成”的生物物种概念。

基于在红树植物中的丰富实证证据,科研人员提出了“合分合”物种形成新模型,即生物物种经地理隔离和遗传混合的交替循环而分为多个物种。

科研人员进一步对数十种红树植物基因组序列从头测序、分析后发现,在过去10万海里,红树的有效群体数量伴随着海平面变化急速降低,至今仍处于极低的水平。并且,不同红树物种死亡率的差异较大,且和各物种遗传多样性存在显著负相关。这从遗传机制上揭示了现存红树林生态系统在海平面快速上升背景下的脆弱性。红树林作为海陆交界处的重要湿地生态系统,在消风减浪、促淤造陆、固碳和支持海岸带生物食物网等方面起着基础性作用。准确评估其演变机制事关海洋生物多样性湿地生态区域建设。

该成果发表后,在国内外学术界引起广泛关注,国外同行称赞“合分合”理论是“对演化生物学理论的全新重要贡献”,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,除解释印度—西太平洋地区红树物种形成机制外,还解决了长期以来关于正确理解物种形成过程中基因流作用的问题。针对红树林生态系统,这些研究阐明了全球气候变化下红树植物遗传多样性的规律及其受胁迫的内在机制,为制定保护策略提供了基础。(甘晓 蒋程)

人类起源与环境适应新机制获揭示

人类如何起源和适应新环境是遗传和进化领域的重要科学问题,全球生物科学界为之探寻多年。在重大研究计划“微进化过程的多基因作用机制”支持下,科研人员聚焦人类表型进化和环境适应的关键机制研究,揭示人类大脑发育“幼态持续”及对高原低氧环境适应的生理调节机制。

在人类的起源过程中,“幼态持续”是人类区别于非人灵长类动物的独特表型变化。相较于其他灵长类动物,人类的发育过程因“幼态持续”得以延长,使大脑发育有了更长的时间窗口,神经网络的可塑性提高,这是人类形成智力的关键因素。长期以来,科学界对这一表型变化的遗传机制未形成清晰的认识。

中科院昆明动物研究所研究员宿兵团队围绕哺乳动物大脑发育关键基因MCPH1开展深入研究。在前期分子进化研究中,他们首次发现该基因的蛋白序列出现了多个位点的人类特有变异,并通过细胞功能实验进一步证实这些人类特异突变具有功能效应。

在此基础上,研究团队构建出携带人类基因(MCPH1)拷贝的转基因恒河猴模型。在对这些转基因猴的大脑发育跟踪过程中,科研人员发现,转基因猴所携带的人类基因

(MCPH1)可能是导致大脑发育延滞的分子基础。

更重要的是,通过对转基因猴的认知能力进行检测,研究团队发现与野生型对照猴相比,转基因猴的工作记忆能力明显提高,由此说明大脑发育的延迟对转基因猴的智力提升是有益的,类似于人类大脑发育的幼态持续现象,这对研究人类起源具有重要价值。

在人类环境适应机制方面,该研究团队通过对大规模高原藏族的一氧化氮和血红蛋白水平进行系统分析发现,4500米是藏族人群对高原低氧环境适应的海拔极限,这一发现首次回答了藏族人群究竟能适应多高海拔的重要问题。

同时,科研人员修正了国际高山生理学界有关藏族人群血液中高浓度一氧化氮是其适应高原低氧环境的特有调控机制的假说,提出了一氧化氮在藏族人群对高原低氧环境生理适应中的“钝化调节机制”假说。

研究团队还通过近万份的大样本遗传学数据,勾勒出藏族人群的遗传多样性格局和群体动态历史,并从调控层面解析了低氧通路关键基因EPAS1对低氧环境适应过程的作用机制,使得EPAS1成为目前研究最为清晰的高原适应基因。(甘晓 蒋程)

细菌生长定植规律指导抗肿瘤细菌设计

在人类与癌症抗争的过程中,以Coley毒素为代表的肿瘤细菌疗法已有100多年的历史,但这一疗法治疗效果不稳定,且存在安全问题,如何精确控制细菌的生长和定植,成为了提升该疗法疗效必须攻克的核心难题。

在重大研究计划“微进化过程的多基因作用机制”资助下,中科院深圳先进技术研究院研究员刘陈立带领的团队揭示了细菌生长定植的定量和进化规律,并有效地指导了人工抗肿瘤细菌设计。

研究团队以大肠杆菌为模型,发现细菌在空间扩张过程中,每个种群都有自己独特的“扩张策略”。这些细菌根据各自想占领的空间面积及位置,调控自己的迁徙和生长速度,最终构成各占一隅的稳定格局。

在进一步的进化实验数据基础上,科研人员总结出一个简洁的群体空间定植方程,其中包括稳定的迁移速率、定植空间大小、生长速率等常数。根据该定量方程,在已知空间大小的条件下,便能算出细菌迁徙进化的最优策略。

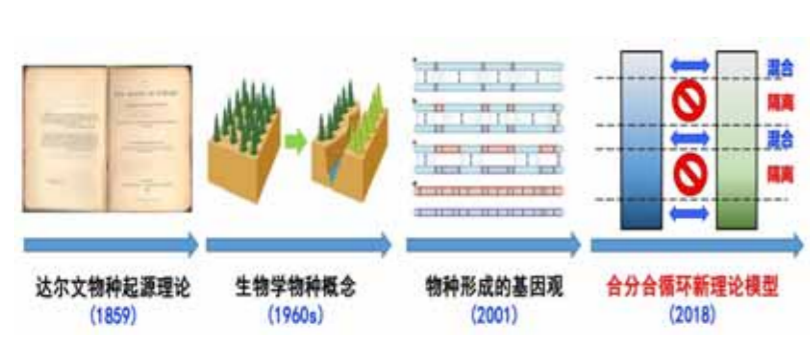
在基于这一方程的动力学模拟中,研究团队发现过快的迁移速率会使种群变得不稳

定,容易被迁移速率小的种群入侵。

这一定量规律能够为合成细菌空间定植的设计与构建提供基础理论指导。研究人员通过构建5株迁移速率不同、生长速率相同的菌株在空间不同区域的自发性定植,证实了这一推论:如果要合成稳定有序的人工生态系统,只需要“约束”细菌个体的运动和生长之间的定量关系,就可以让不同种群有序且稳定地分布在空间不同区域。

研究结果表明,通过构建合成基因线路改造细菌,对肿瘤的生长有显著的抑制效果,有助于实现细菌细胞在实体瘤内生长的精准控制,有效清除实体瘤。同时,科研人员发现,合成工程菌对肿瘤浸润巨噬细胞基因表达有影响,在利用细菌作为载体将光热纳米颗粒递送到小鼠肿瘤的实验中,研究团队实现了细菌与光热纳米颗粒的联合治疗。

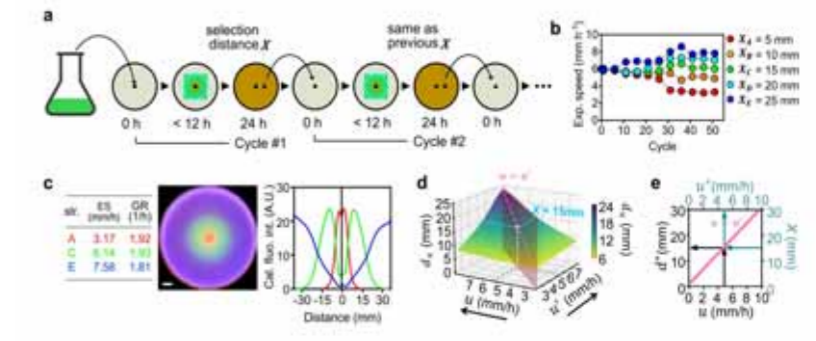
该研究为阐明细菌治疗过程中肿瘤细胞和细菌的共进化模式提供了强有力的数据支持,并为有效合理地利用细菌治疗肿瘤提供了科学依据和技术支撑。目前,相关成果已获得多项专利且逐步实施转化应用。(甘晓 蒋程)



研究人员提出全新的物种形成理论模型——“合分合”循环。



大脑发育调控基因MCPH1转基因猴模型的解析,揭示人类进化“幼态持续”的遗传基础。



细菌群体迁徙进化实验示意图。

(本版图片均由研究团队提供)