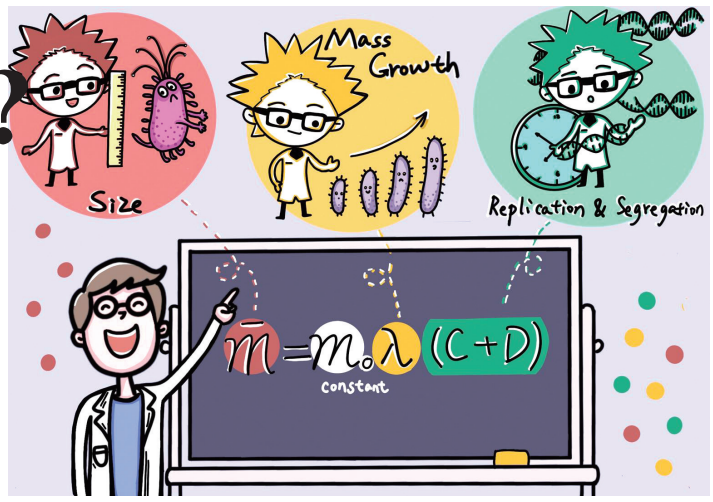
细菌大小是怎么决定的？一个公式来揭秘

深圳刘陈立实验室发现细菌生长法则，揭示合成生物建构原理



个体生长分裂方程。 通讯员供图

本报讯（记者 刘肖勇 通讯员 严偲偲）5月18日，国际权威学术期刊《自然·微生物学》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实验室的文章《链接大肠杆菌细胞生长和细胞周期的一般定量关系》，该文章以大肠杆菌为模式生物，揭秘了细菌大小的决定因素，推导出了全新的“个体生长分裂方程”，修正了该领域原有的两大生长法则，并对合成生物学领域生命体理性设计提供了相关建构基础原理。

细菌，是自然界分布最广、个体数量最多的单细胞生命体。从负责发酵酸奶的乳酸菌到生产胰岛素的大肠杆菌，细菌充斥于人类生活和科学研究的方方面面。每种细菌有着各式各样的可遗传继承的大小，这些微小细胞的体积有时可以相差10^6-10^8倍，从0.3微米长的专性胞内病源菌支原体，到600微米长的刺尾鲷肠道内共生菌费氏刺骨鱼菌，再到生长在纳米比亚海边肉眼可见的1毫米长的纳米比亚嗜硫珠菌。当然，较大的细菌是极少数的，大多数已知细菌的直径在0.4至2微米之间，长度在0.5至5微米之间。细菌的大小不仅呈现多样化，而且很稳定。即使在温度高达100度以上的热液口、盐浓度高达5摩尔的盐湖、离子放射性强度超过人类致死剂量1000倍等条件下，这些环境中的细菌细胞仍然保持特定的大小。

长久以来，细菌的大小一直是细菌分类学中一个不可缺少的性状，同时特定的大小使得细菌能更适应其生存环境。过去100年来，生物学家一直想知道是什么决定了细胞的大小。在近代，虽然我们知道了大部分控制细菌细胞周期和细胞分裂的分子，但我们仍然不知道细菌细胞的大小是如何确定的。

追根溯源 修正原有法则

早在上世纪50年代，美国科学家Schaechter等发现细菌细胞长得越快，细胞就越大。更为重要的是，该研究突破性地用一个数学公式描述了细菌细胞生长速度和细胞大小之间的定量关系，即是说只要知道细胞生长快慢，就可以准确推断出细胞大小，反之亦然。这一公式后被称为"SMK生长法则"。

那么，细胞大小和生长速度为什么存在这样的关系呢？1968年，Donachie在《自然》杂志上发表了他的观点。他认为，细胞大小决定了细胞内DNA何时开始新一轮复制。当细胞进入复制阶段时，细胞大小和复制起点数的比值是恒定不变的。这一比值被称为“起始质量”，且“起始质量”与生长速率无关。开始新一轮DNA复制后，经过恒定的时间周期，细胞分裂。

由于细胞是指数生长，起始质量及时间周期恒定，因此分裂时细胞的大小正比于生长速率的指数次方。这一观点很好的契合了SMK生长法则，回答了“细菌大小是怎么决定的”这一基础科学问题，被称为“恒定起始质量假说”。

一测到底 展开三年漫长研究

这两个统治了学术界半个世纪的生长法则环环相扣，就像科研道路上的“指路牌”，在该领域树立权威六十年，多年来许许多多的研究在两大法则的指引下开展；也有一些研究团队对这两个法则的准确性提出过质疑，但由于缺乏系统全面的实验数据，相关结论并未引起领域内大部分研究人员的重视。要想修正主流细胞生长法则，必须要确保实验数据完整的覆盖度以及高度的可重复性，刘陈立团队潜心3年多研究，对两大法则进行了系统性重复实验。

“通常的该类研究会选取1种或少数几种培养基，而我们选择了超过30种培养基开展实验，我们采用早晚轮班制，对细胞的生长状态进行实时监控，以确保每次取样都是在细胞稳定状态下进行的，”该文章的第一作者郑海博士介绍说，“在低生长速率条件下，完成一次实验所需时间长达一周，而为确保数据可靠，实验还需要重复，重复次数多的超过9次以上。”这是迄今为止有报道的类似研究工作中选用培养基种类最多、覆盖生长速率范围最广的一次。

带着极大的耐心和严谨的态度，团队最终发现，原有的两大法则并不准确，被奉为经典的“指路牌”可能将大家的研究引向了偏离的方向。“虽然生长速度越快，细胞越大，但二者之间的关系并不符合SMK生长法则的预期”该文章的通讯作者刘陈立研究员说，“按照法则描述，无论细胞生长快慢，一旦达到‘起始质量’，就应该开始新一轮的DNA复制，然而，我们却在实验中观察到，细菌细胞没有遵循假说，不同培养条件下，‘起始质量’有高有低。”

如果两大法则并不准确，那么细菌大小是怎么决定的呢？我们能否修正“指路牌”呢？

玩转数据 推导全新定量关系

为了回答“细菌大小是怎么决定的”这一科学问题。刘陈立这样描述实验数据分析的过程“要和数据呆在一起，揣摩它。”研究团队通过寻找大量科研实验数据背后的量化关系，最终推演出一个全新且适用于不同生长速率条件的“个体生长分裂方程”：

新的方程统一了不同生长速率条件下的细菌细胞周期调控机制，这一定量公式的提出也使得细菌个体大小、生长速率等自然现象具有了一定的可预测性，例如：当得知细菌生长速率和DNA复制周期，便可准确预测出细菌的大小。该分裂方程为研究人员提供新的研究范式和思维方法，解答细菌细胞大小和DNA复制周期以及生长速度之间的关系，并具有广泛的应用价值。

“个体生长方程”对理解细菌细胞周期的控制机制有什么意义呢？在“个体生长方程”的约束下，研究团队对细菌细胞分裂的控制机制进行了探讨。并以此为基础提出了一个全新的分子机制假说，认为存在一种“分裂许可物”，它与“细胞生长”和“染色体复制分离”相关。当它积累达到一定阈值时，细胞就会分裂。研究团队在此基础上建立了相应的数学模型，进一步的实验确实验证了理论预测。

从数学公式到建构生命体理性设计基础

在物理世界，“伯努利方程”指导了飞机的设计，“阿基米德浮力定律”推动了潜艇的面世，“牛顿第二定律”是人类得以翱翔太空的理论基石，合成生物学的终极目标就是生物世界实现理性设计、改造现有生命形式或者创造全新的生命形式以满足人类不同的需求。

以“合成生物学”为研究导向，刘陈立团队继去年揭示细菌群体迁徙公式后，该研究是在定量生物学领域的再度突破，“研究再次证实了定量的思维方法在生命科学研究中的重要性，我们找到的每一个运行规律，都是试图找到可用于指导设计、改造、重建生命形式的‘图纸’。”刘陈立表示。此次对细菌个体细胞相关定量规律和法则的基础科学问题研究，对人类揭示并理解生命体内在原理提供了重要的参考依据，此研究也有助于未来合成生物学领域的理性设计和建构，以满足细菌治疗疾病、抗生素替代、绿色生物制造等多个应用层面的需要。

脑育未来！深圳先进院第十届公众科学日将至

首次采用线上直播形式开展系列科普活动

本报讯（记者 刘肖勇 通讯员 严偲偲）一年一度的“公众科学日”已经成为中国科学院深圳先进技术研究院的招牌科普活动。5月23日，深圳先进院将迎来第十届公众科学日，联合深圳市科学技术协会、深圳市南山区教育局、深圳先进院脑认知与脑疾病研究所、深港脑科学创新研究院等，首次采用线上直播形式，以“脑育未来”为主题，展开系列科普活动。

“中国科学院公众科学日”是中国科学院举办的大型公益性科普活动，每年5月，中国科学院各个科研院所都如约面向社会公众开放。该活动作为中科院的品牌科普活动，已成为公众了解科技进展、探索科学的重要渠道，传播科学知识的重要平台。

深圳先进院作为中科院体系中的新型科研机构之一，也是深圳首个国立科研机构，一直致力于推进“高端科研资源科普化”在深圳落地。自2011年至今，深圳先进院公众科学日已步入第十个年头，构建起覆盖全年龄层的“中科科普体系”，通过实验室参观、科普讲座、趣味实验等活动，向公众传播高质量、规范化、成体系的科学教育理念。打造的王牌科普课程“博士课堂”更是走进中小学，成为备受欢迎的人气课堂。

为进一步加强科普力度，实现科普惠民，深圳先进院第十届公众科学日将首次采用线上直播形式，在哔哩哔哩、粤享5G、今日头条、抖音等平台同步直播，面向全民开放。本次活动还邀请到知名视频主播，带领观众一同走进实验室，“云游”深圳先进院。

值得一提的是，本届公众科学日以“脑育未来”为主题，邀请到深圳先进院脑所、深港脑院五位科研人员，带来《食色性和我们的大脑》《快乐的大脑》《给大脑办张健身卡》等趣味脑科学公开课。此外，观众还能够跟着镜头走进脑所实验室，参观脑功能图谱与行为研究中心，近距离观察脑科学实验动物“果蝇”；走进脑认知与类脑智能研究中心，听科研人员解读脑机接口等前沿技术。活动期间将展开连线互动、抽奖等环节。

公众科学日当天，还将举行深圳先进院与深圳市科协、红岭教育集团的签约仪式，深圳市少年创新院授牌、粤港澳大湾区青少年创新科学教育基地成员校授牌、X-Lab项目启动等活动。公众科学日直播地址请关注“中科院深圳先进院”微信公众号。