

## 基于微生物模型的合作行为进化研究进展

杨月<sup>1</sup> 龚钢明<sup>2</sup> 郑雪松<sup>2\*</sup>

(1. 上海师范大学 生命与环境科学学院 上海 200234)

(2. 上海应用技术学院 香料香精技术与工程学院 上海 201418)

**摘要:** 生物间的合作行为如何在自然选择过程中显示出对欺骗者的优势, 一直以来都是进化生物学上的经典问题。实验室构建的具有合作行为的微生物种群是研究这一问题的良好素材。本文综述了几种基于微生物模型的合作行为进化理论, 如亲缘选择理论、辛普森悖论、竞争抑制理论、进化博弈理论等, 对其中涉及到的微生物模型进行介绍和评价, 并展望其研究前景。

**关键词:** 合作, 微生物种群, 亲缘选择, 辛普森悖论, 竞争抑制, 进化博弈理论

## Progress on evolution theory of cooperation in experimental microbial population

YANG Yue<sup>1</sup> GONG Gang-Ming<sup>2</sup> ZHENG Xue-Song<sup>2\*</sup>

(1. College of Life and Environmental Sciences, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China)

(2. School of Perfume and Aroma Technology, Shanghai Institute of Technology, Shanghai 201418, China)

**Abstract:** Cooperation is ubiquitous in nature. Intuitively, the behavior is easy to be exploited by selfish cheaters unless a specific mechanism is at work. Cooperation has also been found in microbial world and intrigues many evolutionary biologists. Here, we provide a conceptual overview of several cooperation mechanisms based on microbial population models, including kin selection, Simpson's paradox, repression of competition, evolutionary game theory and so on.

**Keywords:** Cooperation, Microbial population, Kin selection, Simpson's paradox, Repression of competition, Evolutionary game theory

生物个体间的合作行为一直以来都是进化生物学的经典问题。许多生物种群, 从微生物到昆虫再到人类, 都能够依赖种群间的合作行为来趋利避害、繁衍后代。而按照达尔文适者生存的进化理论很难解释诸多合作行为<sup>[1-3]</sup>。因为在合作过程中, 参与合作的个体必须为种群付出一定的代价, 这种付出对种群有利, 而对合作者个体来说却增大了代谢负荷。

这其中可能出现的欺骗个体或称自私个体, 不用付出代价却从合作者那里获取利益, 从而显示出进化优势。这样就势必导致欺骗个体的迅速蔓延和合作行为的崩溃。这就是在人类学及经济学上的“公地悲剧(Common tragedy)”。过度捕鱼问题、过度放牧问题、甚至癌症发生等就是“公地悲剧”的例证<sup>[4]</sup>。那么合作行为是如何在自然选择过程中显示出对欺骗

\*通讯作者: Tel: 86-21-60873181; 信箱: sinson26@vip.163.com

收稿日期: 2014-08-02; 接受日期: 2014-11-25; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2014-12-11

者的优势的呢? 这个疑问吸引了许多科学家。

微生物世界也存在着广泛的合作行为, 无论是种间的还是种内的, 这些原始但精巧的合作行为是单细胞生物向多细胞生物进化过程中的承上启下的重要一环。

许多微生物的扩散、觅食、生物膜的形成、毒力因子的产生等都是合作行为的结果<sup>[5]</sup>。对微生物合作行为的重要研究成果之一就是: 合作行为的维持依赖合作者个体释放的公共物品(Public good)。这些公共物品被每个个体产生并释放, 被整个种群所感知并利用。表 1 列举了一些在微生物合作行为中被确定的公共物品。

利用微生物合作行为构建的微生物模型为进化生物学提供了很好的研究对象。这不仅是由于微生物生命周期短、进化迅速, 更重要的是, 相对于高等生物, 微生物代谢网络简单, 影响微生物的环境变量较少, 科研人员较容易控制种群的大小、生存环境以及其他变量, 因此更容易发现种群进化趋势与各变量之间的因果关系, 并且可以保存进化过程中出现的各种基因型及表型样本<sup>[14-15]</sup>。

关于合作种群的进化优势问题, 进化生物学家提出了很多理论, 同时也建立了各种各样的种群模

型。其中尤以微生物合作种群模型最为成熟, 结论也最有说服力。本文将对一些研究比较深入且进行了一定理论归纳的案例进行阐释<sup>[3,16-18]</sup>。

## 1 亲缘选择(Kin selection)理论

亲缘选择理论又称汉密尔顿法则(Hamilton's rule), 由汉密尔顿在 1964 年提出。其主要内容是: 亲缘关系越近, 动物彼此合作倾向和利他行为(Altruistic behavior)也就越强烈; 亲缘越远, 则合作倾向越弱<sup>[19-21]</sup>。亲缘个体中的利他行为是为了让其有相似性遗传基因的近亲受益, 通过这种机制达到将自己的遗传基因传递下去的目的。亲缘选择理论发展至今, 有狭义和广义之分。狭义的亲缘指从遗传角度来看, 个体间有共同的祖先, 由亲缘相关性决定; 广义的亲缘指个体间有共同的利益基因, 但并不代表有共同祖先, 主要特定关注某一行为。比如“绿胡子”(Green beard)基因理论<sup>[22]</sup>, 即微生物通过独特的生物学特征来识别自己的亲戚, 只有这些有“绿胡子”的个体才能从合作中受益。

大多数情况下亲缘选择是由亲缘相关性决定, 即狭义的亲缘选择理论<sup>[23]</sup>。汉密尔顿法则就是用狭义的亲缘选择理论来解释种群的合作行为的。该法则认为合作行为的发生必须满足公式(1)<sup>[21]</sup>:

表 1 微生物合作行为中的公共物品  
Table 1 Public goods involved in microbial cooperation

公共物品 Public good	作用 Role
铁载体 Siderophores <sup>[6]</sup>	增强铁离子利用效率
转化酶 Invertase <sup>[7]</sup>	分解蔗糖成单糖
抗生素 Antibiotics <sup>[8]</sup>	抑制或杀死竞争对手
抗生素水解酶 Antibiotic resistance enzyme <sup>[9]</sup>	降解抗生素, 使抗生素失效
群体感应分子 Quorum-sensing molecules <sup>[1]</sup>	用于细胞间信号传导
胞外多糖 Exopolysaccharides <sup>[10]</sup>	影响生物膜的形成, 提供细胞生长的结构
生物表面活性剂 Biosurfactants <sup>[11]</sup>	促进细胞表面运动
志贺氏毒素 Shiga toxins <sup>[12]</sup>	破坏宿主组织
根瘤菌固氮 Nitrogen fixation <sup>[13]</sup>	提供宿主生存资源, 减少生存压力

$$br - c > 0 \quad (1)$$

公式(1)中,  $c$ : 利他行为实施者付出的牺牲;  $b$ : 利他行为受益者获得的利益;  $r$ : 实施者和受益者之间的亲缘相关性。

当  $b$ 、 $r$  很大而  $c$  较小时, 这样的行为更有利于利他性合作行为的产生。这种近亲选择理论的提出被认为是进化生物学最重要的进展之一, 是对达尔文进化理论的修正。

为了验证亲缘选择理论的合理性, 研究人员建立了许多微生物模型。在这些模型中, 上述  $b$ 、 $r$ 、 $c$  3 个参数的生物学意义及其在模型中的实现是问题的焦点。

$r$  值所代表的合作者和受益者之间的亲缘相关性即可以保证个体的利他行为有意义, 又能够有效遏制欺骗行为。通常用“亲缘识别”(Kin discrimination)机理来解释, 即微生物个体通过一定的识别机制, 识别与自身有密切亲缘关系的个体, 并确保自身无私行为的受益者属于亲缘关系很近的个体。比如微生物通过分泌“公共物品”作为高度特异分子供同类菌种使用, 其他微生物无法识别及使用。在实验中,  $r$  值通常被量化为合作者在整个种群中所占的比例。

$b$  值所代表的合作行为的收益则与内部公共物品的作用效果和外部合作者比例有关。

Chuang 等<sup>[24-25]</sup>建立了一个合成微生物系统(图 1), 由产生“公共物品”的合作者和不产“公共物品”

的欺骗者两种大肠杆菌构成。

在这个模型中,  $rhIR$  基因产生的 RhIR 蛋白可以与 Rhl 信号分子一起构成群体感应(Quorum sensing)系统。具有膜穿透性的 Rhl 自诱导物信号分子作为公共物品, 可以通过与信号分子接受者 RhIR 结合来激活氯霉素抗性基因( $catLVA$ )的表达, 从而改善细菌的生长状况。合作者可产生绿色荧光蛋白(GFP)来标记自己, 且产生并分泌公共物品 Rhl。而欺骗者不产 Rhl, 但可以利用外来的 Rhl 与自身 RhIR 结合来激活氯霉素抗性基因的表达。合作者是营养缺陷型菌株, 缺乏精氨酸合成基因( $argH\Delta$ ), 而欺骗者是完整的。当精氨酸的量充足时, 在没有氯霉素时, 合作者和欺骗者生长得一样好; 但当精氨酸的量减少时, 合作者就会减少, 这样通过精氨酸的浓度就能控制系统中合作者和欺骗者的比例, 进而研究合作者数量对合作行为进化的影响。这个模型还可以通过 IPTG 控制 RhIR 的表达量。当 Rhl 分子浓度一定时, 改变 RhIR 蛋白的量就相当于间接改变了公共物品的效益。

图 1 模型的实验结果表明: 精氨酸浓度越大, 合作者在整个种群中的优势越明显; 精氨酸浓度越小, 合作者表现越消极。精氨酸减少导致合作者必须为合作行为付出更多的代价( $c$  增大), 而合作者种群获得的收益将减少( $b$  减小)。因此, 根据哈密尔顿法则, 合作行为会逐渐减弱, 合作者数量将会减少, 欺骗者将占据优势。

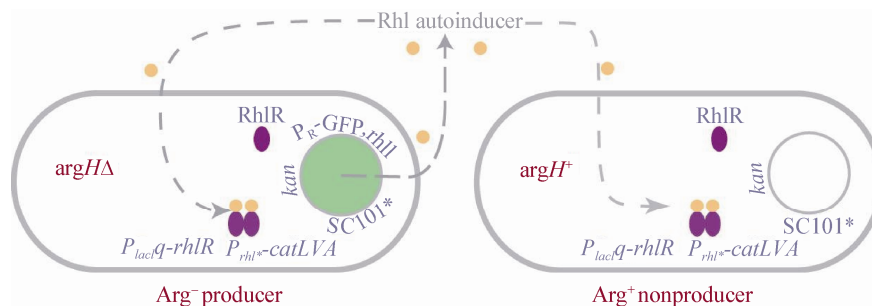


图 1 产 Rhl 的合作者(Arg<sup>-</sup>)与不产 Rhl 的欺骗者(Arg<sup>+</sup>)共同组成的微生物合作-欺骗模型<sup>[25]</sup>

Figure 1 A microbial cooperation-cheating model composed of Rhl-producer (Arg<sup>-</sup>) and nonproducer (Arg<sup>+</sup>)<sup>[25]</sup>

此外, 如果保持精氨酸浓度和氯霉素的浓度不变, 而增大  $RhlR$  的表达量, 种群的生长速率比原来要高, 但是合作者比例却在下降。这是因为  $RhlR$  增加, 使公共物品发挥更大作用, 能更有效地水解抗生素, 有利于种群整体的生长, 但收益  $b$  并不等同于公共物品的效益, 它并不是随着公共物品效益的增加而线性增加的, 而是边际效应递减的。所以  $b$  实际上是  $RhlR$  的量和合作者初始比例这两个变量的函数。

## 2 用辛普森悖论(Simpson's paradox)解释合作种群的进化优势

辛普森悖论是一种统计学现象, 指的是在分组中占优势的亚群, 在总评中却可能是劣势的。在哈密尔顿法则中, 通常合作者会以不同的比例出现, 或高或低。当每一个亚种群生长时, 合作者的比例都会下降, 这是因为合作者产生公共物品时会付出代价, 而欺骗者不用。然而把全部亚种群合并以后, 整个种群中合作者比例却可能上升。Chuang 等<sup>[25]</sup>利用图 1 的模型证实了其中辛普森悖论的存在(图 2)。

在几个亚种群中, 都含有 P、NP 两种元素, P (绿色)代表合作者, NP (白色)代表欺骗者。不同亚群中 P 和 NP 的初始比例不同, 但进化过程中每组中 P 的比例都下降, 然而在合并统计全部组的平均值

后发现 P 的比例是上升的。右边 3 个是假设的亚种群, 合作者的比例由初始的  $p$  到后来的  $p'$ , 左边的合作者的比例是这 3 个亚种群综合的结果。矛盾之处是在亚种群中  $\Delta p_i < 0$ , 但在整个种群中, 进化的结果是  $\Delta p > 0$ 。能否出现辛普森悖论主要在于每一亚组中 P 比例的改变( $\Delta p_i$ )以及每一亚组中种群的生长状况( $w_i$ )。在辛普森悖论中, 亲缘相关性系数  $r$  仅仅依赖于合作者的初始比例, 收益  $b$  是  $p_i$  和  $w_i$  的函数。

这一结果暗示: 合作行为的维持与种群规模有关, 能够在统计学上被推导出。因此, 辛普森悖论成立的条件, 如样本筛选原则等也同样适用于合作行为。

## 3 竞争抑制(Repression of competition)理论

除了亲缘选择, 竞争抑制也作为一个重要的动力推动着合作行为的进化。当种群内部的竞争被限制在一个较低水平时, 种群的繁殖将更有效率<sup>[26]</sup>。生物可以通过很多途径实现竞争抑制。例如繁殖的均等化, 即在染色体水平上, 借助于随机的基因复制消除欺骗者的繁殖优势, 从而保证种群总体上的繁殖优势和种群较高的适合度<sup>[27]</sup>。又例如: 通过转座子插入、RNA 干扰等降低欺骗者的繁殖水平, 通过社会化的群体行为对欺骗者施加惩罚, 或者通过宿主限制欺骗者的蔓延<sup>[28]</sup>。

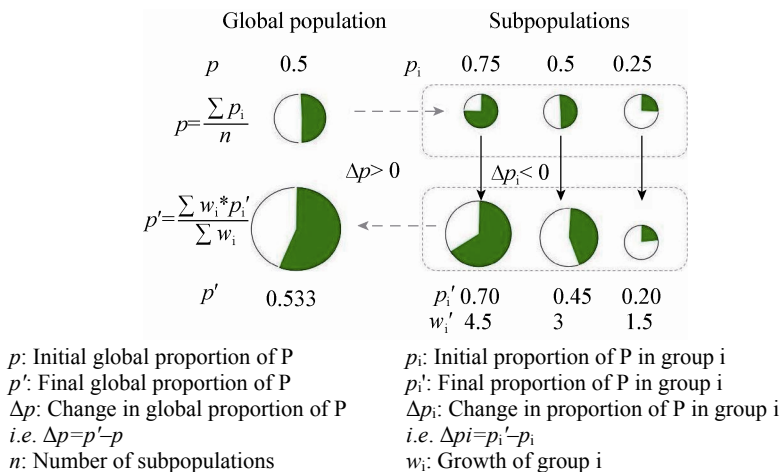


图 2 合作种群中的辛普森悖论<sup>[24]</sup>

Figure 2 Principle of Simpson's paradox in microbial cooperation system<sup>[24]</sup>

尽管有许多现象暗示竞争抑制可以促进合作, 但并没有直接的实验证据能够证明。Kümmerli 等通过铜绿假单胞菌的铁载体实验研究了竞争抑制对合作行为维持的影响。图 3 显示了合作者和欺骗者在铁载体产生和利用上的异同。图 4 显示了作者实现竞争抑制的方法。

在体内, 铁离子的可利用性对于寄生性细菌铜绿假单胞菌是一种主要的限制性因素。一般条件下, 铁以三价铁离子形式存在, 并被宿主绑定而使其无法生存。为了生存, 铜绿假单胞菌发展进化出许多机制来从宿主中分解铁离子供自己使用。其中最主要的是铁载体机制: 在铁离子缺乏时, 铁载体蛋白能解除与宿主绑在一起的铁离子, 并与之结合后释放到环境中供细菌使用。铁载体是一种利他性公共物品, 虽然对产生铁载体的个体本身来说增加了代谢负荷, 但是能为整个种群提供利益。而铜绿假单胞菌的欺骗者不产铁载体, 但却能利用铁载体携带的三价铁离子而生长。

实验分为 3 个大组, 每组有 6 个平行实验。第一组全部接种合作者, 第二组以等比例同时接种合作者和欺骗者, 第三组全部接种欺骗者。在 37 °C 培养 24 h 后分别涂平板。合作者和欺骗者在平板上的菌落形态不同, 便于区分。接下来, 在每一组 6 个平板中随机选一块, 按图 4 中箭头所示方式两两组合, 然后分别从选中的这 2 块平板上各挑选 1 个菌落(若要抑制竞争, 则在从第二组的 6 块平板上挑菌时务必使合作者和欺骗者被选中的概率相等), 同时接种于试管的培养基中, 振荡培养 24 h 后分析试管中合作者和欺骗者的比例。这种操作方法人为抑制了欺骗者的生长优势, 巧妙地实现了竞争抑制。

通过如图 4 所示的铜绿假单胞菌实验发现, 当产铁载体的细菌(合作者)和不含铁载体的细菌(欺骗者)两者间的竞争被抑制时, 合作行为总是存在, 欺骗者没有机会蔓延开来, 占领整个种群。反之, 合作现象很容易消失。同时在本实验中, 随机挑选的 2 个菌落混合接种时, 个体之间的亲缘关系并没有增加, 因此合作行为的维持确实是竞争抑制的结果<sup>[28]</sup>。

另一个实验也能证明竞争强度与合作行为维持之间的关系。Griffin 等<sup>[6]</sup>同样用铜绿假单胞菌的铁载体实验证明, 亲缘性越高(种群越相似), 种群内部竞争强度越小, 合作行为越明显、越易于维持。当竞争范围越来越局部或者说竞争尺度越来越小时, 亲缘个体间也会竞争资源, 亲缘性对合作行为的影响就会减小, 竞争强度加大, 不利于合作的维持, 相反增大竞争范围, 减少局部竞争强度就有利于合作(图 5)。因此竞争范围是亲缘选择和维持合作的一个重要的约束条件。

由图 5 可知, 若用  $a$  表示竞争强度, 随着竞争范围越来越局部, 竞争强度增大,  $a$  值从 0 渐变到 1, 合作者比例逐渐降低, 合作不可持续。 $r$  表示亲缘相关性,  $r=0.75$  表示亲缘性较高,  $r=0.25$  表示亲缘性较低。当亲缘性较高时, 根据亲缘选择理论, 有利于合作行为。而竞争强度降低了亲缘选择对合作的偏好。极端情况下, 在  $a=1$  时, 竞争是完全局部的, 亲缘选择不支持利他性行为, 无合作现象。

#### 4 微生物合作行为的博弈论解释

从 20 世纪以前群体遗传学诞生时起, 就出现了用数学模型来解释进化理论的方法。近二三十年来, 也有很多学者尝试用进化博弈理论(Evolutionary game theory)解释生物的合作行为<sup>[29-30]</sup>。其中最经典的模型是雪堆博弈模型(Snowdrift game model)。

雪堆博弈模型描述了两个人相遇时是彼此合作共同受益, 还是彼此欺骗来相互报复。在一个风雪交加的夜晚, 两人相向而来, 被一个雪堆所阻, 假设铲除这个雪堆使道路通畅需要的代价为  $c$ , 如果道路通畅则带给每个人的好处量化为  $b$ 。如果两人一齐动手铲雪, 则他们的收益为  $R=b-c/2$ ; 如果只有一人铲雪, 虽然两个人都可以回家, 但是背叛者逃避了劳动, 它的收益为  $T=b$ , 而合作者的收益为  $S=b-c$ ; 如果两人都选择不合作, 两人都被雪堆挡住而无法回家, 他们的收益都为  $P=0$ 。

雪堆模型成立的前提是遇到背叛者时合作者的收益高于双方相互背叛的收益。因此, 一个人的

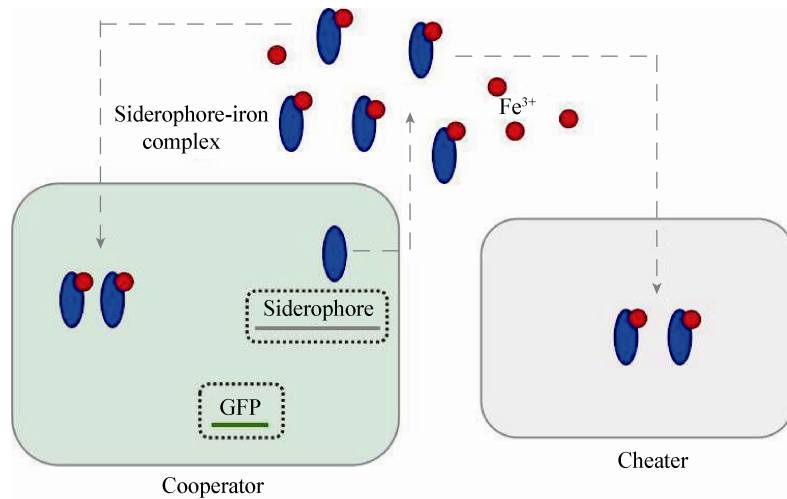


图3 铜绿假单胞菌中铁载体机制

Figure 3 Schematic of the iron-scavenging siderophore molecules in the bacterium *Pseudomonas aeruginosa*

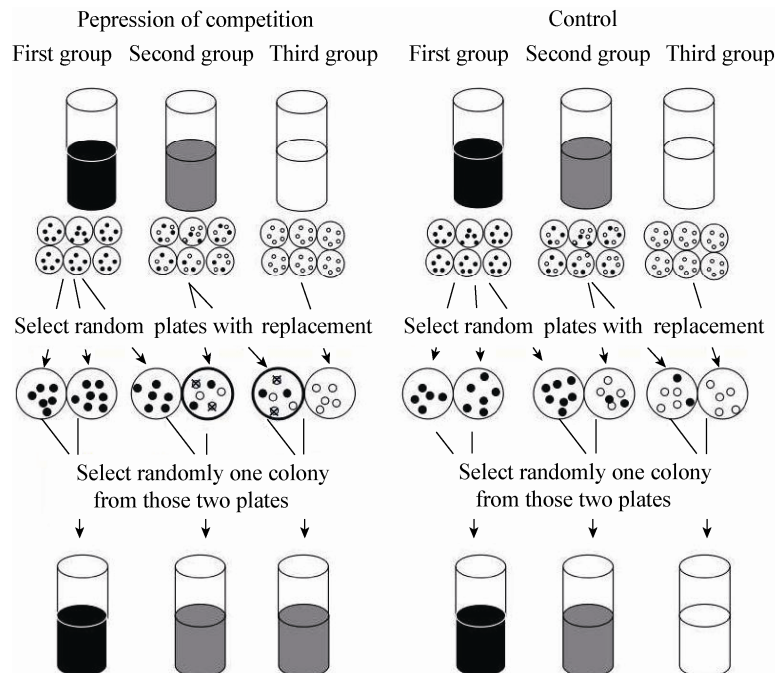


图4 在抑制或允许竞争下铜绿假单胞菌的合作-欺骗系统的实验流程图<sup>[28]</sup>

Figure 4 Repression of competition between a siderophore-producing cooperator and nonsiderophore-producing cheater of the bacterium *Pseudomonas aeruginosa*<sup>[28]</sup>

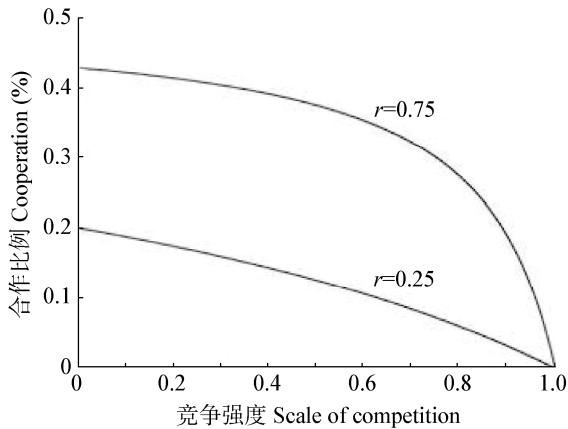


图5 竞争强度与亲缘选择<sup>[6]</sup>  
Figure 5 Scale of competition and kin selection theory<sup>[6]</sup>

最佳策略取决于对手的策略: 如果对手选择合作, 他的最佳策略是背叛; 反过来, 如果对手选择背叛, 那么他的最佳策略是合作。这样合作在系统中就不会消亡。

Gore 等<sup>[7]</sup>在啤酒酵母利用转化酶分解蔗糖的实验(图 6)中, 就运用了雪堆博弈模型。

在 Gore 等的实验中, 作为合作者的野生型酿酒酵母能产生转化酶(SUC2)将蔗糖分解为葡萄糖和果糖两种单糖。由于反应发生在细胞膜周质空间, 靠近细胞壁表面, 以至于仅有 1%的单糖能够被自身细胞利用, 而另外的 99%都扩散到培养基中被其他细胞利用了。因此, 产生转化酶是一种利他行为。而作为欺骗者的酵母菌敲除了 *suc2* 基因, 不

能产生转化酶。此外, 为了能够人为控制合作者的数量, 作者采用了组氨酸缺陷型菌株(*his3Δ1*)作为合作者, 而欺骗者是非缺陷型。借助这样的实验设计, 合作的代价 *c* 可以通过改变培养基中的组氨酸浓度来实现, 组氨酸浓度越低, 合作者数量就越少, 合作的代价就越大; 而合作的收益 *b* 可以通过改变体系中的葡萄糖浓度来实现, 增加体系中葡萄糖的浓度, 菌群对合作的依赖程度降低, 合作的收益就相应减小。

实验发现, 大多数情况下, 无论合作者的初始比例如何, 经过几轮批式培养, 最终合作者和欺骗者能共存而达到一种平衡。平衡时合作者所占比例是葡萄糖浓度和组氨酸浓度两个变量的函数。通过改变合作代价(控制组氨酸含量)和合作收益(控制培养基中葡萄糖浓度)可以改变竞争的结果。如果初始状态时合作者很少, 系统会选择合作, 表现为合作者比例上升, 直至平衡态; 如果初始状态时欺骗者很少, 系统会趋向欺骗, 表现为欺骗者比例上升, 直至平衡态。因此合作总是存在, 这与雪堆博弈模型完全一致。

Gore 等通过实验和模型计算发现: 系统合作鲁棒性产生的原因是葡萄糖浓度与菌群生长速率间的非线性关系。随着葡萄糖浓度的升高, 欺骗者的生长优势和合作者的生长劣势都越来越不显著, 二者的差值减小, 使合作不至于崩溃。

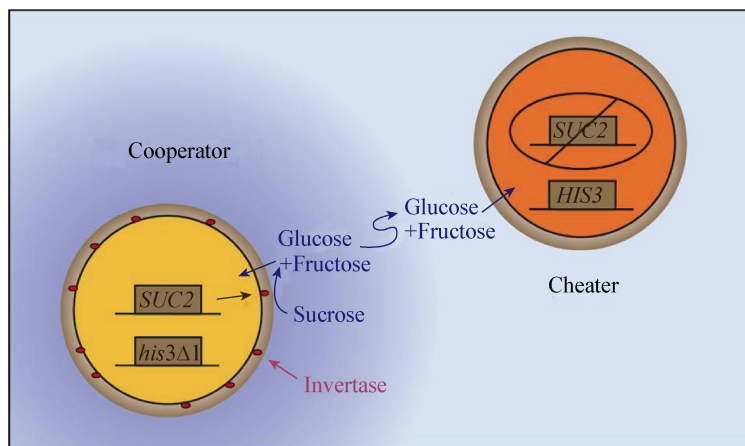


图6 酿酒酵母分解蔗糖实验<sup>[7]</sup>  
Figure 6 Design of experiment and sucrose metabolism in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*<sup>[7]</sup>

Gore 等对这个雪堆博弈模型的生物学解释是：在野生型酵母中，葡萄糖浓度的增加抑制了转化酶的表达，因此减轻了合作者的代谢负荷，而这也同时意味着合作者有放弃合作选择欺骗的趋势。

依然用上述的酵母菌模型，Sanchez 和 Gore 还研究了种群密度以及合作者在种群中所占比例这两个因素对合作行为的影响<sup>[14]</sup>。合作者与欺骗者只在一定浓度范围内共存，并且合作者必须保持一定的初始比例。在蔗糖是唯一碳源时，如果合作者初始比例太低，没有足够单糖产生，整个种群就会消亡。在这种情况下，进化动力学必须与种群动力学同时考虑。

这个酵母菌分解蔗糖的模型是将微生物学实验与数学模型结合起来研究进化动力学的优秀范例。

## 5 总结

无论是亲缘选择还是竞争抑制抑或雪堆博弈，可以总结为生物个体选择合作是为了最大化自己的适合度以及种群的适合度。然而这些理论都无法解释为什么在非亲缘关系种群间也存在合作行为。为此，Trivers 提出了直接互惠理论、Alexander 提出了间接互惠理论，其实质都是指：非亲缘个体或种群以牺牲目前的利益为代价，换取以后长期的利益，可以看作是在一定时间过程中的利益交换行为<sup>[31-33]</sup>。还有 Gintis<sup>[34]</sup>提出的强互惠 (Strong reciprocity) 理论认为合作者不仅会与其他个体互惠，而且会惩罚那些不能履行互惠义务的个体<sup>[23,35]</sup>。

上述各种理论中以亲缘选择理论流传最广，研究也最为集中。其他几种理论还没有很多真实的实验数据的支撑，较多的是数学推导。因此，构建相应的生物合作种群特别是微生物合作种群用于与这些进化理论相互验证就变得尤为迫切。

目前在利用微生物合作模型进行的进化生物学研究中有一个热点和一个缺陷。热点是如何设计简单但合理的生物回路并精确量化其中的各个参数，如合作-欺骗系统中的利益、代价以及亲缘关系等。这一问题的解决依赖于生物动力学知识，较多

地涉及生物数学。缺陷是在绝大多数的合作模型中，欺骗者都是研究者根据需要定向构建的，而不是自然选择的产物。当然这样做的好处是使模型参数简单化，排除了天然状态下复杂代谢网络的干扰，但这样的合作行为并不能完全反映自然界合作行为的一些特征。

进入 21 世纪以来，生命科学出现了一个崭新的分支——合成生物学。其任务从合成简单的生物回路，到合成单细胞生物、细菌种群、微生物群落，再到合成多细胞生物机器，甚至整体生物，不一而足。在合成细菌种群和微生物群落过程中，经常需要种群或群落相互合作实现某种功能。这时，若将进化生物学与合成生物学的研究结合起来，前景将十分诱人。合成生物学构建的合作种群将为进化理论提供路径清晰、功能稳定的研究对象，进化生物学研究则为提高生物回路设计的鲁棒性提供依据。本文作者所在的实验室在研究群体感应控制下的细菌自杀行为的过程中，发现突变型个体的产生虽然会破坏合作，但这种破坏是暂时和有条件的<sup>[36]</sup>。对这一种群的进一步研究表明：当合作行为满足“整体有益”的条件时，突变个体在遗传上会“受到惩罚”，表现出生长劣势(尚未发表)。这一现象背后的进化奥秘值得认真阐释。类似的研究有助于使进化生物学的思路由“构建模型来验证理论”转变为“利用理论来解释现象”。

利用微生物模型进行合作演化研究正方兴未艾，学科背景涉及生物学、数学、计算机科学、社会学等，是一个典型的跨学科研究领域。当细致的遗传分析和精确的数学模拟结合起来，我们将有机会揭示许多进化奥秘，验证许多进化猜想。

## 参考文献

- [1] Keller L, Surette MG. Communication in bacteria: an ecological and evolutionary perspective[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2006, 4(4): 249-258
- [2] Elena SF, Lenski RE. Evolution experiments with microorganisms: the dynamics and genetic bases of adaptation[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2003, 4(6): 457-469
- [3] Nowak MA. Five rules for the evolution of cooperation[J].



- Science, 2006, 314: 1560-1563
- [4] MacLean RC. The tragedy of the commons in microbial populations: insights from theoretical, comparative and experimental studies[J]. *Heredity*, 2008, 100(5): 471-477
- [5] Damore JA, Gore J. Understanding microbial cooperation[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2012, 299: 31-41
- [6] Griffin AS, West SA, Buckling A. Cooperation and competition in pathogenic bacteria[J]. *Nature*, 2004, 430: 1024-1027
- [7] Gore J, Youk H, van Oudenaarden A. Snowdrift game dynamics and facultative cheating in yeast[J]. *Nature*, 2009, 459: 253-256
- [8] Riley MA, Wertz JE. Bacteriocins: evolution, ecology, and application[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2002, 56: 117-137
- [9] Ciofu O, Beveridge TJ, Kadurugamuwa J, et al. Chromosomal beta-lactamase is packaged into membrane vesicles and secreted from *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2000, 45(1): 9-13
- [10] Rainey PB, Rainey K. Evolution of cooperation and conflict in experimental bacterial populations[J]. *Nature*, 2003, 425: 72-74
- [11] Velicer GJ, Yu YT. Evolution of novel cooperative swarming in the bacterium *Myxococcus xanthus*[J]. *Nature*, 2003, 425: 75-78
- [12] O'Loughlin EV, Robins-Browne RM. Effect of Shiga toxin and Shiga-like toxins on eukaryotic cells[J]. *Microbes and Infection*, 2001, 3(6): 493-507
- [13] Kiers ET, Rousseau RA, West SA, et al. Host sanctions and the legume-rhizobium mutualism[J]. *Nature*, 2003, 425: 78-81
- [14] Sanchez A, Gore J. Feedback between population and evolutionary dynamics determines the fate of social microbial populations[J]. *PLoS Biology*, 2013, 11: e1001547
- [15] Barrick JE, Yu DS, Yoon SH, et al. Genome evolution and adaptation in a long-term experiment with *Escherichia coli*[J]. *Nature*, 2009, 461: 1243-1247
- [16] West SA, Griffin AS, Gardner A, et al. Social evolution theory for microorganisms[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2006, 4(8): 597-607
- [17] Dunny GM, Brickman TJ, Dworkin M. Multicellular behavior in bacteria: communication, cooperation, competition and cheating[J]. *BioEssays*, 2008, 30(4): 296-298
- [18] Celiker H, Gore J. Cellular cooperation: insights from microbes[J]. *Trends in Cell Biology*, 2013, 23(1): 9-15
- [19] Waibel M, Floreano D, Keller L. A quantitative test of Hamilton's rule for the evolution of altruism[J]. *PLoS Biology*, 2011, 9(5): e1000615
- [20] Brown SP, Taylor PD. Joint evolution of multiple social traits: a kin selection analysis[J]. *Proceedings Biological Sciences*, 2010, 277: 415-422
- [21] Hamilton WD. The genetical evolution of social behavior[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 1964, 7(1): 17-52
- [22] West SA, Gardner A. Altruism, spite, and greenbeards[J]. *Science*, 2010, 327: 1341-1344
- [23] West SA, Griffin AS, Gardner A. Social semantics: altruism, cooperation, mutualism, strong reciprocity and group selection[J]. *Journal of Evolutionary Biology*, 2007, 20(2): 415-432
- [24] Chuang JS, Rivoire O, Leibler S. Simpson's paradox in a synthetic microbial system[J]. *Science*, 2009, 323: 272-275
- [25] Chuang JS, Rivoire O, Leibler S. Cooperation and Hamilton's rule in a simple synthetic microbial system[J]. *Molecular Systems Biology*, 2010, 6: 398
- [26] Frank SA. Perspective: repression of competition and the evolution of cooperation[J]. *Evolution*, 2003, 57(4): 693-705
- [27] Leigh EG. How does selection reconcile individual advantage with the good of the group?[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1977, 74(10): 4542-4546
- [28] Kümmerli R, van den Berg P, Griffin AS, et al. Repression of competition favours cooperation: experimental evidence from bacteria[J]. *Journal of Evolutionary Biology*, 2010, 23(4): 699-706
- [29] Perc M, Gómez-Gardeñes J, Szolnoki A, et al. Evolutionary dynamics of group interactions on structured populations: a review[J]. *Journal of the Royal Society*, 2013, 10(80): 20120997
- [30] Archetti M, Scheuring I, Hoffman M, et al. Economic game theory for mutualism and cooperation[J]. *Ecology Letters*, 2011, 14(12): 1300-1312
- [31] Trivers RL. The evolution of reciprocal altruism[J]. *The Quarterly Review of Biology*, 1971, 46(1): 35-57
- [32] Alexander RD. *The Biology of Moral Systems*[M]. New York: Aldine de Gruyter, 1987
- [33] Nowak MA, Sigmund K. Evolution of indirect reciprocity[J]. *Nature*, 2005, 437: 1291-1298
- [34] Gintis H. Strong reciprocity and human sociality[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2000, 206(2): 169-179
- [35] Inglis RF, West S, Buckling A. An experimental study of strong reciprocity in bacteria[J]. *Biology Letters*, 2014, 10(2): 20131069
- [36] Gao Q, Zheng XS. Growth and mutation of *Escherichia coli* with suicide gene circuit based on quorum sensing[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2013, 29(6): 726-734 (in Chinese)  
高祺, 郑雪松. 含自杀基因回路的大肠杆菌的生长和变异规律[J]. *生物工程学报*, 2013, 29(6): 726-734