

突变率计算中细菌群体生长不同步系数的修正

金建玲^{1*} 杨维强² 张 辉¹ 高培基¹

(1. 山东大学生命科学学院 山东 济南 250100)

(2. 山东大学数学与系统科学学院 山东 济南 250100)

摘 要: 遗传和变异是生物学最根本的问题之一, 而突变率估算有助于比较不同基因、不同生物个体、以及不同生长环境下突变率的差异。细菌因其生长繁殖快速和群体庞大而成为突变率估算的最方便的模式生物。突变率的定义为: 每个细胞每一世代发生突变的概率。通常表示为 $\mu = \Delta m / \Delta N$ 。其中, Δm 为突变数, ΔN 为细菌分裂的世代数。国内外的微生物学及遗传学教科书和专著中, 在计算细菌突变率时, 有些引入了 $\ln 2$ 作为群体中细菌分裂不同步的校正系数, 有些则没有。那么, 在突变率估算中, 究竟是否应该对非同步生长群体进行校正? 如果需要校正, 仅仅引入 $\ln 2$ 作为校正系数就可以了吗? 本文在分析细菌指数生长的数学规律时, 指出了细菌同步分裂和非同步分裂的差别, 以及 $\ln 2$ 的数学来源和生物学意义。实际上, $\ln 2$ 是细菌群体生长的代时和倍增时间之间的关系系数, 即 $T_G = \ln 2 \cdot T_D$, 不能简单地将 $\ln 2$ 理解为细菌分裂不同步的校正系数; 并指出了在非同步群体中, 细菌分裂的世代数通常由实验检测而得到, 其本身已经包含了非同步因素, 不能再次引入 $\ln 2$ 进行校正; 如果细菌分裂的世代数并非通过实验检测而得到, 那么需要根据已知条件和细菌指数生长相关公式仔细计算, 而不是简单地引入 $\ln 2$ 作为不同步系数进行校正。

关键词: 突变率, 细菌, 同步生长, 指数分布

Modification the Synchrony Coefficient for Mutation Rate Calculating in Bacterial Population

JIN Jian-Ling^{1*} YANG Wei-Qiang² ZHANG Hui¹ GAO Pei-Ji¹

(1. School of Life Sciences, Shandong University, Jinan, Shandong, 250100, China)

(2. School of Mathematical and Systematic Sciences, Shandong University, Jinan, Shandong, 250100, China)

Abstract: Heredity and variations are most essential problems in biology. Estimating the mutation rates will be a great help for well understanding the difference among the different genes, different biological species, and under different growth environments. Bacteria are the best mode for estimating mutation rates due to their fast growth rates and their huge population sizes. Mutation rate (μ) is defined as the probability of mutation in each bacterial cell and each bacterial generation, usually expressed as $\mu = \Delta m / \Delta N$. Here, Δm is the number of mutations, and ΔN is the number of generations. In some famous microbiology and genetics textbooks and monographs, $\ln 2$, as the synchrony coefficient for non-synchronous bacterial population, was

* 通讯作者: Tel: 86-531-88369495; E-mail: jinjianling@sdu.edu.cn

收稿日期: 2008-09-24; 接受日期: 2008-11-28

introduced into the mutation rates calculation formulae, but in others not. So, how to calculate the mutation rates in non-synchronous bacterial population? Just introduce coefficient $\ln 2$ is enough? In this essay, by analyzing the mathematical characteristics of exponential growth in bacterial population, both synchronous and non-synchronous, the biological meaning of $\ln 2$ was been well expressed, i.e., $T_G = \ln 2 \cdot T_D$. It means, in non-synchronous population, the ratio of generation time (T_G) to doubling time (T_D) is $\ln 2$. However, in ideal synchronous population, the generation time (T_G) is equal to the doubling time (T_D). Because in non-synchronous population, the number of generations was usually estimated by the experimental data, these data had been already included the non-synchrony factor of the experimental population, it was no need to introduce $\ln 2$ as synchrony coefficient into mutation rates calculating formulae. If the number of generations was not estimated by experimental data, it was need to carefully calculate the value of generations based on the given data, rather than just introduced $\ln 2$ as synchrony coefficient into mutation rate calculating formulae.

Keywords: Mutation rate, Bacteria, Synchronous growth, Exponential function

遗传和变异是生物学最根本的问题之一, 细菌因其生长繁殖快速和群体庞大而成为研究遗传变异规律的最好材料^[1-6]。而突变率估算方法的建立, 对帮助人们更好地认识微生物遗传变异规律、了解环境因素(诱变剂等)对微生物突变的影响作用、了解药物潜在的致突变作用等, 已经并将继续起重要作用^[1-6]。应用数学模型来定量描述微生物生长变化的规律, 是微生物学发展的需要, 也是当代生物学研究的特点之一。其中, 突变是微生物遗传学的重要内容, 是微生物适应环境和进化的主要因素。微生物突变率估算方法的建立^[5-12], 对帮助人们更好地认识微生物遗传变异规律、了解环境因素(诱变剂等)对微生物突变的影响作用、了解药物潜在的致突变作用等, 已经并将继续起到重要作用。

在细菌突变率估算方法中, 国内外不同教科书和专著中存在分歧。某些书中, 在计算细菌突变率的公式中引入了 $\ln 2$ 作为细菌分裂不同步的校正系数^[1,2,5], 另一些书中则根本没有 $\ln 2$ ^[3,4,6]。那么, 在突变率计算公式中, 是否应该对非同步生长群体进行校正? 如果需要校正, 引入 $\ln 2$ 作为校正系数对吗? 本文从细菌突变率的基本计算公式出发, 通过细菌群体生长过程的数学模型同步生长和非同步生长细菌群体的差别, 阐明在非同步生长的细菌群体中突变率计算方法, 修正了简单地引入 $\ln 2$ 作为不同步系数的错误。

1 细菌生长过程的数学描述及突变率计算公式

1.1 术语及缩略语

突变(mutation): 细菌遗传物质(基因组 DNA)发

生了稳定的可遗传的变化。

突变率(mutation rate, μ): 每细胞每世代发生某特定突变的概率。

世代(Generation, cell division): 每个细胞每分裂一次就是一个世代。细菌生长繁殖过程中经历的世代总数约等于细菌分裂的总次数。

代(generation cycle, division cycle): 同步分裂的细菌群体中所有细胞同时发生一次分裂称为一代。例如, 群体中存在 100 个细胞, 分裂一代后变为 200 个细胞; 但群体经历了 100 个世代或者发生了 100 次细胞分裂。

平均分裂时间[average division time, average generation time $E(T)$]: 一个细菌细胞分裂一次所需时间的平均值, 是分裂时间指数分布的数学期望值。

倍增时间(Doubling time, T_d): 非同步群体细菌数目增加一倍所需要的时间。

代时(generation time, T_G): 理想的完全同步群体的倍增时间就是代时。

1.2 细菌指数生长过程中细菌数与世代数、代数之间的关系

理想的同步分裂的细菌群体中, 细菌数(number of cells)、代数(number of division cycles or generation cycles)与世代数(number of generations)之间的关系见图 1。

如图 1 所示, 在一个理想的状态下, 所有细胞都完全同步地进行分裂。那么, 一个细菌细胞分裂为两个细胞经历了 1 个世代, 此时细菌分裂了 1 代; 两个细胞同时分裂变为 4 个细胞, 此时, 经历的世

<http://journals.im.ac.cn/wswxtbcn>

	细胞总数 Number of cells	分裂代数 Number of division cycles	世代总数 Number of divisions
0	1	0	0
0 0	$2(2^1)$	1	$1(2^1-1)$
0 0 0 0	$4(2^2)$	2	$3(2^2-1)$
0 0 0 0 0 0 0 0	$8(2^3)$	3	$7(2^3-1)$
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0	2^n	n	2^n-1

图 1 细菌细胞总数与世代数、代数的关系的模拟表征

Fig. 1 The relationship among the number of bacterial cells, divisions, and division cycles

代总数为 3 个($3=1+2$), 细菌分裂了 2 代, 细胞总数为 2^2 , 世代数比细胞数少 1, 写为 2^2-1 ; 4 个细胞继续分裂变为 8 个细胞, 细胞分裂了 3 代, 细胞总数为 2^3 , 经历的世代总数为 $7(7=1+2+4)$, 可以写为 2^3-1 ; ...如此进行下去, 细菌分裂至 n 代时, 细胞总数为 2^n , 细菌由 1 个细胞变为 2^n 个细胞所经历的世代总数为 2^n-1 。由于通常情况下 $2^n \gg 1$, 所以可以近似地认为细菌分裂的世代数等于分裂后的细胞总数。

假设起始时细菌群体包含 N_0 个细菌细胞, 而且所有细胞都处于理想的同步分裂状态, 则经过 n 代后, 细胞总数将为 $N_0 \cdot 2^n$, 经历的世代总数为 $N_0 \cdot (2^n-1)$ 。类似的, 当 $2^n \gg 1$, 可以认为, 世代总数 = $N_0 \cdot (2^n-1) \approx N_0 \cdot 2^n =$ 细胞总数

1.3 细菌指数生长的数学模型

1.3.1 同步生长: 同步生长的细菌群体中细胞分裂是严格同步的, 每个细胞分裂时间与群体的倍增时间都等于代时 T_G , 而 T_G 对于特定的细菌在特定的生长环境下是一个常数。细菌指数生长可以用以下公式描述:

$$N(t) = N_0 \cdot 2^{\left\lfloor \frac{t}{T_G} \right\rfloor} \quad (1)$$

关于公式(1)的几点说明:

1) $\lfloor x \rfloor$ 表示小于等于 x 的最小整数, 如 $\lfloor 2.5 \rfloor = 2, \lfloor 3 \rfloor = 3$ 。 N_0 是起始时刻的细菌数, $N(t)$ 是 t 时刻的细菌数。

2) $\left\lfloor \frac{t}{T_G} \right\rfloor$ 的生物学意义就是所有细胞共同经历的

代数, 如 $t=2.6T_G$ 时已经经历的代数为 2。

3) T_G 的意义: 微观上是个体细胞的分裂时间, 宏观上是同步分裂群体的倍增时间; 同步生长群体中, 个体分裂时间与群体倍增时间相同。

4) 总共发生的分裂次数(世代数)为 $N_0 \cdot (2^{\left\lfloor \frac{t}{T_G} \right\rfloor} - 1)$

图 2 是(1)式的直观图, 清楚地表明了细菌细胞数与时间的关系。可见在 T_G 、 $2T_G$ 、 $3T_G$ 时刻, 细胞总数跳变成 $2N_0$ 、 $4N_0$ 、 $8N_0$ 。

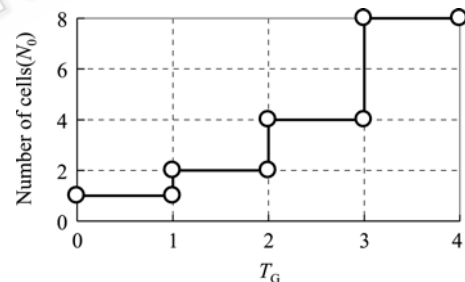


图 2 同步分裂时细菌数与时间的关系

Fig. 2 The relationship between the number of cells and the time in synchronous bacterial population

因此, 如果要通过实验观测数据对 T_G 进行估计, 那么需要保证实验观测点离跳变点足够接近, 否则容易产生误差。

1.3.2 非同步生长: 实际上, 通过实验难以观测到理想的同步生长现象, 因为细胞分裂不是严格同步的, 取样时间也无法与此同步。但是, 如果取样时间密集, 则细胞数目 $N(t)$ 的增加接近于一条光滑曲线。细菌指数生长的表达式由公式(1)可改为(2), 这样和实际比较符合。

$$N(t) = N_0 2^{\frac{t}{T_D}} \quad (2)$$

(2) 中 T_D 的生物学意义是细菌群体的倍增时间。因为是非同步群体, 细胞分裂时间必然有早晚, 所以 t/T_D 不能理解为群体共同经历的代数。当 t/T_D 是整数时, 尽管细胞总数从前一个 t/T_D 整数时刻的 N_t 个细胞变成了现在 $2N_t$ 个细胞, 但是不能简单地认为群体细胞在这个期间分裂了一代, 或者认为群体细胞平均经历了一次分裂。在同步生长群体中的 T_D 既是群体细胞的倍增时间, 同时又是单个细胞的分裂时间; 而到了非同步群体中, T_D 没有了微观上的单个细胞分裂时间的意义, 只保留宏观上的群体倍增时间的意义, 是一个均值。群体经历的总分裂次数为 $N_0 \cdot (2^{T/T_D} - 1)$ 。图 3 是 (2) 式的直观图, 清楚地表明了细菌细胞数与时间的关系。可见在 T_D 、 $2T_D$ 、 $3T_D$ 时刻, 细胞总数按指数方式倍增成 $2N_0$ 、 $4N_0$ 、 $8N_0$ 。

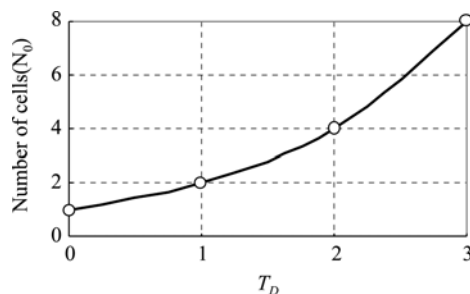


图 3 非同步分裂时细菌数与时间的关系

Fig. 3 The relationship between the number of cells and the time in non-synchronous bacterial population

1.4 细菌突变率计算的基本公式

目前国内外现行的微生物学和微生物遗传学的教科书中, 细菌突变率 (mutation rate) 一般定义为: 每世代每细胞发生特定的突变事件的概率。一个细菌细胞分裂一次变为两个细胞就是一个世代 (cell division, generation)。

突变率估算方法有几类^[1,2,5]。常用细菌突变率的估算步骤包括:

- 通过实验测定突变事件发生次数 (m);
- 根据实验确定细胞分裂的世代总数 (N);
- 计算突变率 (μ)

细菌突变率计算方法通常表示为:

$$\mu = \frac{\Delta m}{\Delta N} = \frac{m_t - m_0}{N_t - N_0} \quad (3)$$

(3) 式中 Δm 表示 Δt 时间内细菌突变发生的次数, 通常指实验过程中两次取样时间间隔内突变发生的次数。 ΔN 表示发生 Δt 时间内细菌经历的世代总

数, 一般用两次取样间隔内新增加的细菌细胞总数来代替。 Δm 和 ΔN 的数值都可以通过实验测出 (本文不设计 Δm 和 ΔN 的实验检测)。

由图 1 及分析可以看出, Δt 时间内细菌群体由 N_0 个细胞变为 N_t 细胞所经历的世代总数, 可以用群体中新增加的细胞总数代替。这在数学和生物学上都被证明是正确的。

一般地, 实验起始时群体中细菌数很少, 尚没有突变发生, 所以可以利用实验终止时所检测到的突变发生次数 m 代替 Δm ; 如果实验终止时细胞总数远远大于起始时的细胞数, 同样可以用实验终止时的细胞总数代替 ΔN ; 那么 (3) 式可以简化为

$$\mu = \frac{m_t}{N_t} \quad (4)$$

(4) 式中分子 m_t 表示实验终止时突变发生次数, 分母 N_t 表示实验终止时群体细胞总数。

在微生物遗传学教科书中^[1-6], 突变率的计算公式中还包含一个群体不同步分裂的校正系数 $\ln 2$, 这是由于上述突变率计算公式的推导过程中, 尤其是细菌分裂世代数的推导过程中, 曾经假设细菌处于一个非常理想的同步分裂群体中, 所有细胞都处于指数生长期, 完全同步地进行二分分裂。实际上这种理想状态是不存在的, 即使在一个细菌群体处于理想的指数生长阶段, 群体细胞的分裂也限于很短的时间, 不完全同步分裂, 因此, 遗传学家们就引入一个不同步校正系数 $\ln 2$ 来加以修正, 如公式 (5) 所示。

$$\mu' = \ln 2 \cdot \mu \quad (5)$$

(5) 的意义是: 不同步生长的细菌群体中, 真正的突变率 (μ') 仅是根据试验值估算的突变率 (μ) 的 $\ln 2$ 倍。

2 不同步系数 $\ln 2$ 的数学来源

上述公式 (5) 中校正方法的引入, 既未见严格的数学分析, 也未见相应的实验结果来佐证。但“约定俗成”, 这一个方法已被写进一些经典的微生物遗传学专著 (教科书)^[1,2,5] 中。然而, 在另外一些教科书和专著中, 则没有涉及是否需要引入不同步校正系数的问题, 突变率计算公式中也没有 $\ln 2$ ^[3,4,6]。这种情况已经延续了几十年, 直至今日, 对 $\ln 2$ 是否应该引入、引入的数学依据是什么等仍然缺乏明确和统一的解释。

<http://journals.im.ac.cn/wwxtbcn>

2.1 不同步系数 $\ln 2$ 的数学来源

生物数学中已经清楚地证明细菌在指数增长期内的生长可以用指数函数描述^[9-11], 即

$$\frac{dN}{dt} = \lambda \cdot N \quad (6)$$

$$N = N_0 \cdot e^{\lambda \cdot t} \quad (6-1)$$

其中, N 代表 t 时刻的细胞总数, N_0 代表 $t=0$ 时群体中的细胞数, e 是常数, λ 是细菌增长的速度常数, t 是时间变量。

由于细菌行二分分裂, 所以细菌生长的指数函数可以改写为^[9]

$$N = N_0 \cdot 2^{\lambda \cdot t} \quad (6-2)$$

细菌生长的速度常数与细菌分裂时间成反比, 即细菌分裂时间服从指数分布^[12], 记作

$$T \sim \lambda \cdot e^{-\lambda \cdot t} \quad (7)$$

其中, T 代表细菌增殖时间(通常称为分裂时间), 其余各项的意义同(6, 6-1)式。

由(7)式可以证明细菌分裂时间 T 的期望值是^[12]

$$E(T) = \frac{1}{\lambda} \quad (8)$$

$E(T)$ 的生物学意义是细菌分裂时间的理论期望值。从数理统计的观点看^[9-11], 细菌分裂时间的期望值就是对细胞分裂时间的多次取样结果的平均值; 它也可以看作一群细胞中的每个细胞各发生一次分裂所用时间的平均值; 这就表明群体中细菌分裂的不同步性, $E(T)$ 是细胞分裂时间的平均值。或者说 $E(T)$ 相当于一个处于指数增长的细菌群体的平均倍增时间(doubling time, 记作 T_D)。

$$T_D = \frac{1}{\lambda} \quad (8-1)$$

生物学上通常称标准条件下一个细胞分裂为两个所用的时间称为代时(generation time, 记作 T_G)。对于完全同步分裂的细菌群体, 群体倍增的时间等于代时。其计算公式可由(6-1)推导出来, 过程如下:

$$2N_0 = N_0 \cdot e^{\lambda \cdot T_G}$$

两边取自然对数, 得出

$$T_G = \frac{\ln 2}{\lambda} \quad (9)$$

比较(8-1)和(9)式可以得出, 细菌代时与平均倍增时间的关系为

$$T_G = \ln 2 \cdot T_D \quad (10)$$

所以, 一个处于非同步的指数增长的细菌群体中, 其平均倍增时间 T_D 与同步分裂的理想代时 T_G (理想倍增时间)之间确实存在一个系数 $\ln 2$ 。这就是不同步系数 $\ln 2$ 的来源。

因此, 细菌突变率的计算公式中, 也相应地引入了 $\ln 2$ 这个系数, 如式(5)所示。

2.2 突变率计算公式中引入不同步系数 $\ln 2$ 的错误原因分析

根据突变率的计算公式(3)(4)和细菌世代数与细胞数的关系式(1), 可以清楚地看出, 突变率等于突变发生次数与发生突变过程中新增加的细胞总数之比值。

在非同步分裂的细菌群体中, 由于很容易证明不同步分裂的细菌群体, 其世代数仍然可以由细胞数近似地代替。所以突变率计算公式仍然可以沿用公式(3)或(4)。

利用公式(3)或(4)计算突变率时, 通常突变发生次数和新增细胞数都是通过实验测出的。由于实验过程中的细菌群体虽然处于指数增长期, 但群体细胞的分裂是非同步的, 所以由实验测出的细胞数本身已经包含了不同步分裂的因素; 在突变率计算时再引入一个 $\ln 2$ 进行校正, 理论上包含了 2 次不同步分裂的校正, 是错误的。

如果我们仔细分析突变率计算公式中引入 $\ln 2$ 的原因就可以清楚地知道, $\ln 2$ 是在“假设细菌分裂同步进行, 细菌分裂的世代数为同步分裂的理论推算结果”条件下建立的^[5]。但以往的细菌遗传学家们没有认真区分 $\ln 2$ 引入的必须条件, 反而将 $\ln 2$ 不加区别地引入所有计算突变率的公式^[6]中, 忽略了通常计算突变率公式中所用的细菌分裂世代数为实验测出的细胞数, 其本身就来源于不同步分裂的细菌群体, 不需要再次引入 $\ln 2$ 加以校正。

此外, 另一种引入 $\ln 2$ 的错误根源在于没有认真区分非同步细菌群体的倍增时间和代时的关系^[9], 从而简单地引入了 $\ln 2$ 进行校正。

2.3 分裂不同步的细菌群体中突变率的计算

如上所述, 在计算细菌突变率时, 如果细菌分裂世代数用实验测出的细胞数来近似代替, 这个细胞数的实验值已经包含了不同步分裂的因素, 无须进一步校正, 此时, 突变率计算可以直接用公式(3)或(4)进行。

如果给定一个细菌群体的起始状态, 要根据一

些假设条件推算细菌的突变率, 需要考虑不同步生长这个因素, 但是不能简单的引入 $\ln 2$ 这个校正系数, 否则会产生错误。究竟如何进行突变率计算, 要根据细菌生长的指数方程以及代时与平均分裂时间之间的相互关系等相关公式进行(公式 10、9、8、8-1、6-2)。下面给出两个实例加以说明。

例 1 Hayes 在教科书^[5]: “Genetics of Bacteria and Their Viruses” 中有一个典型例子: 假设有一个细菌群体含 1×10^8 个细胞, 其平均分裂时间为 30 min。已知在 30 min 的时间内发生了一次特定突变, 那么, 请计算其突变率是多少?

解: 根据突变率计算公式(3), 已知突变发生次数为 $m=1$, 现在问题的关键是求出 30 min 时间内群体中细菌分裂的世代数 N 。

30 min 是平均分裂时间, 这表明群体是非同步的, 根据公式(8), 有

$$E(T) = \frac{1}{\lambda} = 30 \text{ min}$$

在 30 min 内群体经历的细菌分裂次数可以由(6-2)式计算得出

$$\begin{aligned} \Delta N &= N_t - N_0 = N_0 \cdot 2^{\lambda \cdot t} - N_0 = N_0 (2^{\lambda \cdot \frac{1}{\lambda}} - 1) \\ &= N_0 = 1 \times 10^8 \end{aligned}$$

细菌经历的世代数 1×10^8 已经包含了不同步因素, 所以根据下式计算的突变率无须进行校正。

$$\text{突变率} \quad \mu = \frac{\Delta m}{\Delta N} = \frac{1}{1 \times 10^8} = 1 \times 10^{-8}$$

上述计算结果与 Hayes 的结果不同。Hayes 简单地认为: 由 30 min 内细菌数加倍推出细菌经历的世代数为 1×10^8 , 这点与我们以上的推算相同。突变率的计算值为

$$\frac{1}{1 \times 10^8} = 1 \times 10^{-8}$$

但是, Hayes 还认为突变可能发生在 30 min 这段时间内的任何时刻, 所以, 突变率作为每个细菌每个世代发生突变的概率, 其实际值比上述计算值低, 需要引入校正系数 $\ln 2$, 即例 1 中 Hayes 计算的最终突变率为 $\ln 2 \times 10^{-8}$ (0.6931×10^{-8}), 而不是 1×10^{-8} 。

值得注意的是, 在一个平均分裂时间(30 min)内, 细菌菌群经历的世代数为 1×10^8 。

例 2 假设有一个非同步的细菌群体含 1×10^8 个细胞, 细胞分裂的代时为 30 min。如果在 30 min

时间内发生了一次特定突变, 那么, 其突变率是多少?

解: 突变率计算可根据公式(3)进行。已知突变发生次数为 $\Delta m=1$, 现在问题的关键仍然是先求出 30 min 时间内群体中细菌分裂的世代数 ΔN 。

$$\text{因为 } 30 \text{ min 是代时, 则有 } T_G = \frac{\ln 2}{\lambda} = 30 \text{ min.}$$

在 30 min 内群体经历的细菌分裂次数可以由(6-2)式计算得出

$$\begin{aligned} \Delta N &= N_t - N_0 = N_0 \cdot 2^{\lambda \cdot t} - N_0 = N_0 (2^{\lambda \cdot \frac{\ln 2}{\lambda}} - 1) \\ &= N_0 (2^{\ln 2} - 1) = 0.6168 \times 10^8 \end{aligned}$$

所以突变率为 $\mu = \frac{\Delta m}{\Delta N} = \frac{1}{0.6168 \times 10^8} = 1.6123 \times 10^{-8}$ 。

值得注意的是, 在一个代时(30 min)内, 细菌群体经历的世代数是 0.6168×10^8 , 而不是 1×10^8 。

例 1 和例 2 都是 10^8 个细胞在 30 min 内发生了一次突变, 但例 1 的突变率为 1×10^{-8} , 例 2 的突变率为 1.6123×10^{-8} 。为何会出现这种差别呢? 原因很简单, 因为细菌代时是细菌分裂一次所用的最短时间, 只有理想的同步分裂菌群, 其平均分裂时间和倍增时间才等于代时。对于非同步分裂的群体, 平均倍增时间和平均分裂时间都大于代时; 所以, 在相同的起始条件下, 如果细菌群体中的细胞数相同, 突变发生次数也一样多, 但所用时间不同, 那么, 群体细胞中发生的细胞分裂次数或世代数就不同, 因而导致突变率计算结果不同。

3 结论

通过上述分析, 了解了指数生长的细菌群体中, $\ln 2$ 作为细胞分裂不同步系数的来源。并指出了 $\ln 2$ 的生物学意义是: $T_G = \ln 2 \cdot T_D$, 即细菌分裂的代时(T_G)是细菌平均分裂时间(T_D)的 $\ln 2$ 倍。

在突变率计算公式中, 由于细胞分裂世代数一般是通过实验测出的, 而不是根据理论上的同步生长计算出来的, 它本身已经包含了不同步的因素, 这种观点可被文献[13]利用连续摄影技术跟踪细菌分裂过程所得到的实验结果所证实。所以, 不应该再次引入 $\ln 2$ 进行校正; 否则会出现错误。

在某些情况下, 突变率计算时细菌分裂世代数不是通过实验数值获得, 而要根据假设条件进行推

算,应该先根据细菌生长的指数方程以及平均分裂时间和代时等相关因素进行估算细菌分裂世代数,然后再计算突变率。此时,不同步因素不能简单化地仅仅引入 $\ln 2$ 就行了,否则也会产生错误。对“细菌群体异质性对生长动态过程的影响及其表征”,本实验室已有另文报道^[14]。

致谢:感谢山东大学数学和系统学院彭实戈院士给本文提出的宝贵建议。本文得到国家优秀博士论文奖励基金(No. 200127)的支持。

参 考 文 献

- [1] 盛祖嘉. 微生物遗传学. 北京: 科技出版社, 1987, pp.125-127.
- [2] 高 东, 金建玲, 鲍晓明, 等. 微生物遗传学. 济南: 山东大学出版社, 1996, pp.39-40.
- [3] 崔 涛. 细菌遗传学. 合肥: 中国科技大学出版社, 1991, pp.52-53.
- [4] 俞大绂, 李季伦. 微生物学. 北京: 科学出版社, 1985, pp.742-744.
- [5] William Hayes. The genetics of bacteria and their viruses. Delhi: Goyal Offset Press, 1984, pp.193-199.
- [6] Edward A Brige. Bacterial an Bacteriophage Genetics. New York: Springer-Verlag New York Inc., 1981, pp.45-49.
- [7] Luria SE, Delbrück M. Mutations of bacteria from virus sensitivity to virus resistance. Genetics, 1943, **28**: 491-511.
- [8] Rosche WA, Foster PL. Determining mutation rates in bacterial populations. Methods, 2000, **20**(1):4-17.
- [9] 杨纪珂, 齐翔林, 陈 霖. 生物数学概论. 北京: 科学出版社, 1982, pp.111-113.
- [10] Stanier RY, Adelberg EA, Ingraham JL. General Microbiology. Prentice-Hall, Inc., 1976, pp.276-280.
- [11] Sokatch JR. Bacterial Physiology and Metabolism. Academic Press, 1969, pp.11-17.
- [12] 周复恭, 倪加勋, 朱汉江, 等. 应用数理统计学. 北京: 中国人民大学出版社, 1989, pp.166-169.
- [13] 刘 实. 液体培养基内跟踪细菌生长和一个新的细菌生命模式. 中国科学(C), 1999, **29**(6): 572-579.
- [14] 张怀强, 卢丽丽, 高培基, 等. 细菌群体异质性对生长动态过程的影响及其表征. 中国科学(C), 2007, **37**(2): 246-256.

征订启事

《光明中医》杂志 2009 年征订征稿启事

《光明中医》杂志是国家中医药管理局主管、中华中医药学会主办的国家级中医药科技综合期刊, 刊号 CN11-1592/R, ISSN-8914。国内外公开发行, 每月 20 日在北京出版。以广大基层中医药临床工作者、中医爱好者、科技、教学工作者及中医药院校师生为主要读者对象。系中国科技核心期刊(遴选)数据库、中国学术期刊(光盘版)、科技部万方数据库、中文科技期刊数据库全文收录期刊。

《光明中医》杂志是国家级综合性中医药学术期刊, 本刊以“寓医理于临床”为办刊宗旨, 以“面向临床”、“面向科研”、“面向社区”为办刊方针, 实用性强, 读者群广。主要栏目: 论著、实验研究、薪火传承、硕博论坛、针灸探骊、中西医结合、临床研究、医案医话、方药纵横、民族医药、教管研究、社区医药、护理研究、科研进展等。

《光明中医》杂志为月刊, 大 16 开, 内文 168 页, 每册定价 8.0 元, 全年定价 96.0 元, 邮发代号: 82-525。各地邮局均可办理订购。若当地邮局订购有困难, 亦可直接与本刊广告发行部订购。欢迎广大读者、作者、赐稿订阅。

本刊全国唯一专用的投稿、汇款、通联信箱: 北京 105 信箱(相当于通函地址)邮编: 100036。电话 010-51813510/3503(传真)

本刊唯一指定官方网站: <http://bjgmzy.com>; 本刊唯一指定的在线投稿信箱: gmzyzy@sina.com

本刊社址: 北京市复兴门南大街甲 2 号知医堂配楼 102 室