

通过种群历史重建与适应性演化信号检测 揭示中国结核分枝杆菌的跨大陆传播与宿主适应

吴畏¹, 谢建平^{2*}, 孙群^{1*}

¹四川大学生命科学学院、生物资源与生态环境教育部重点实验室

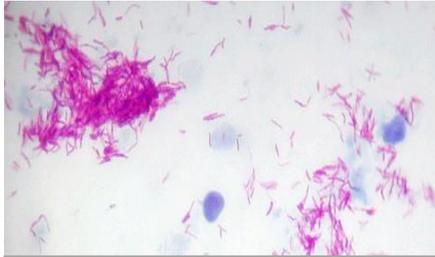
²西南大学生命科学学院、现代生物医药研究所



Wu Wei, Zhuochong Liu, Haiqi Chen, Yuhan Tang, Zhonghua Jiang, Yiyang Zhang, Andong Zhang, et al. 2025. Cross-continental transmission and host adaptation of *Mycobacterium tuberculosis* in China unveiled by population history reconstruction and adaptive evolution signal detection. *iMetaOmics* 2: e70052.

<https://doi.org/10.1002/imo2.70052>

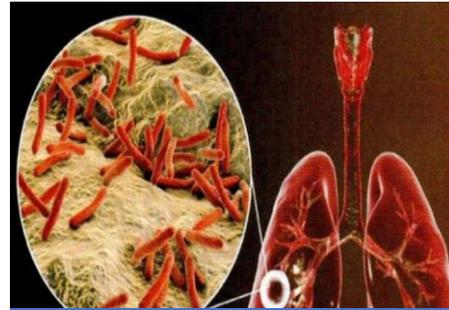
简介



结核分枝杆菌复合群
(MTBC)



主要为呼吸道传染
结核病 (TB)

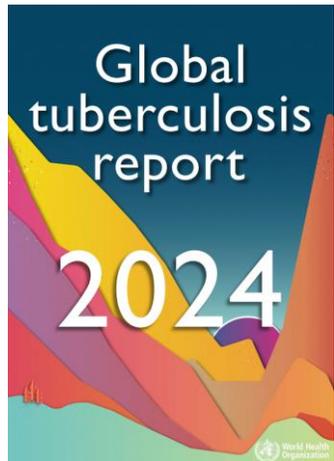


人类专性寄生菌

没有中间宿主

没有水平转移

不能长期环境生存

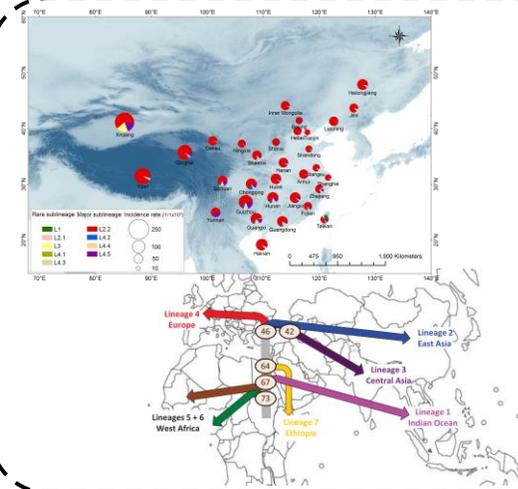


1080万新增病例

超过125万人死亡

全球约25%人群携带

中国约74万新增病例

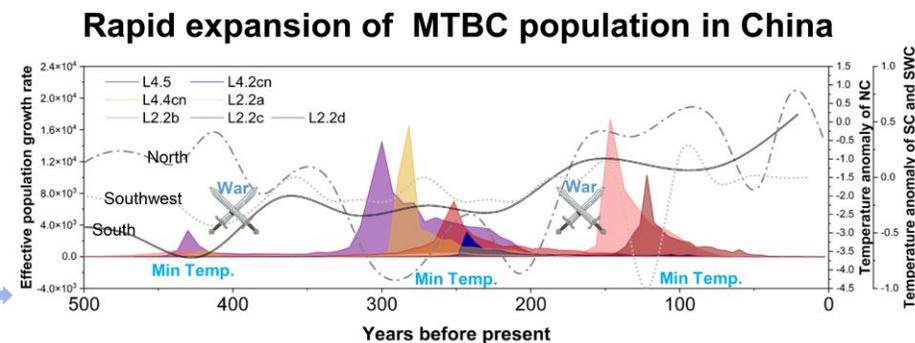
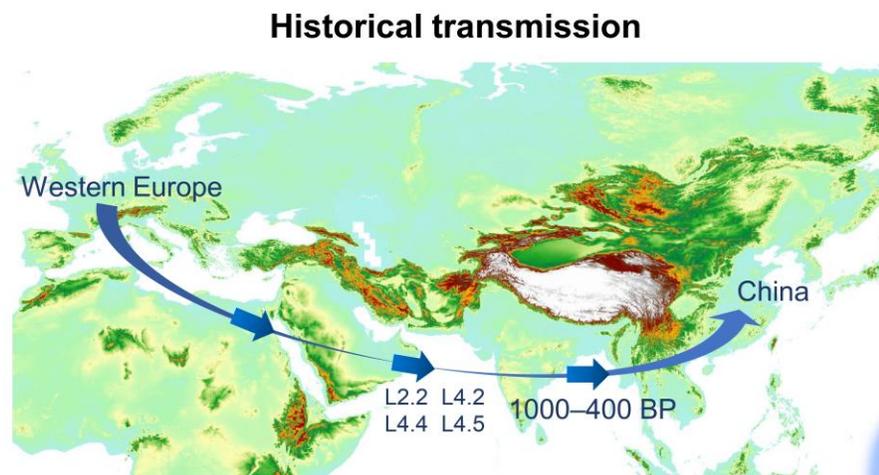


在中国表现出特殊的
低谱系多样性

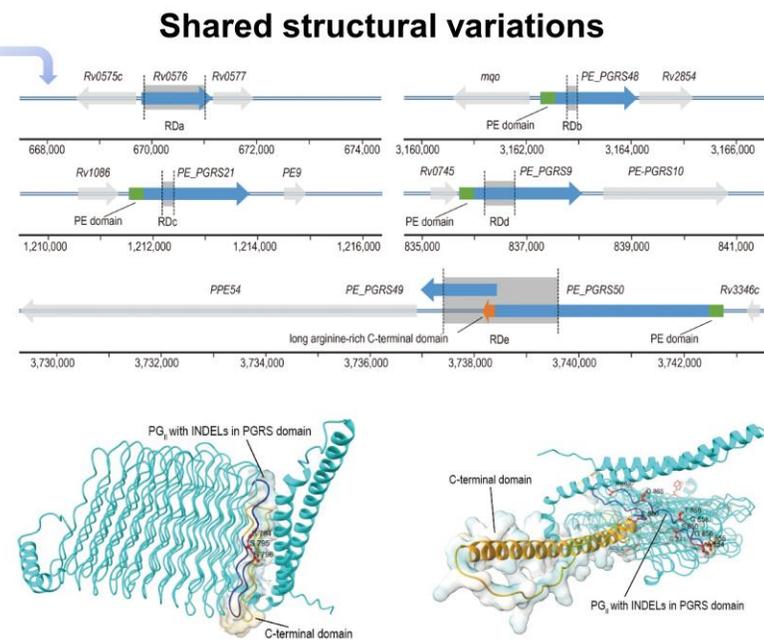
假设：
(1) 近期传入的L2/L4
取代了古老菌株
(2) 宿主适应性演化

亮点

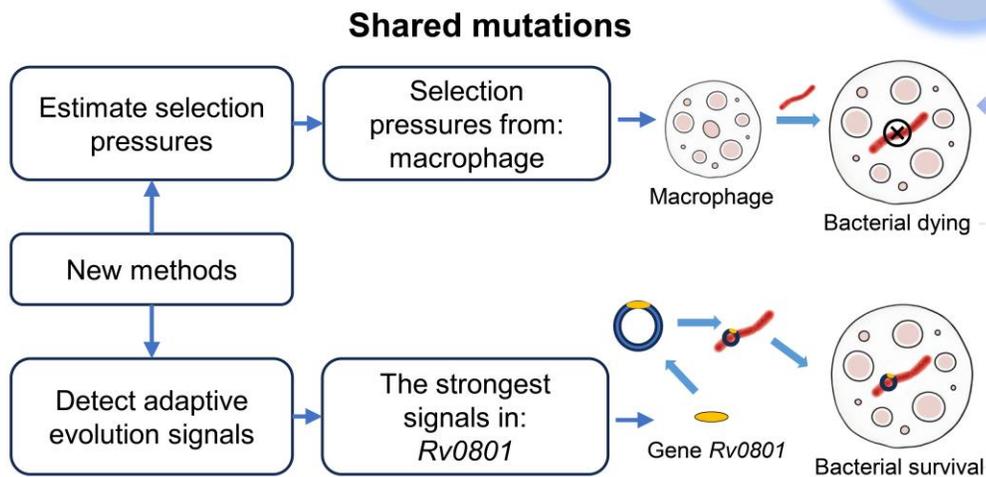
- 结核分枝杆菌复合群 (MTBC) 的四个亚谱系可能在1000-400年前通过连接欧洲与中国的扩散网络进入中国，演化出本土分支，并经历了三次种群扩张



Host adaptation

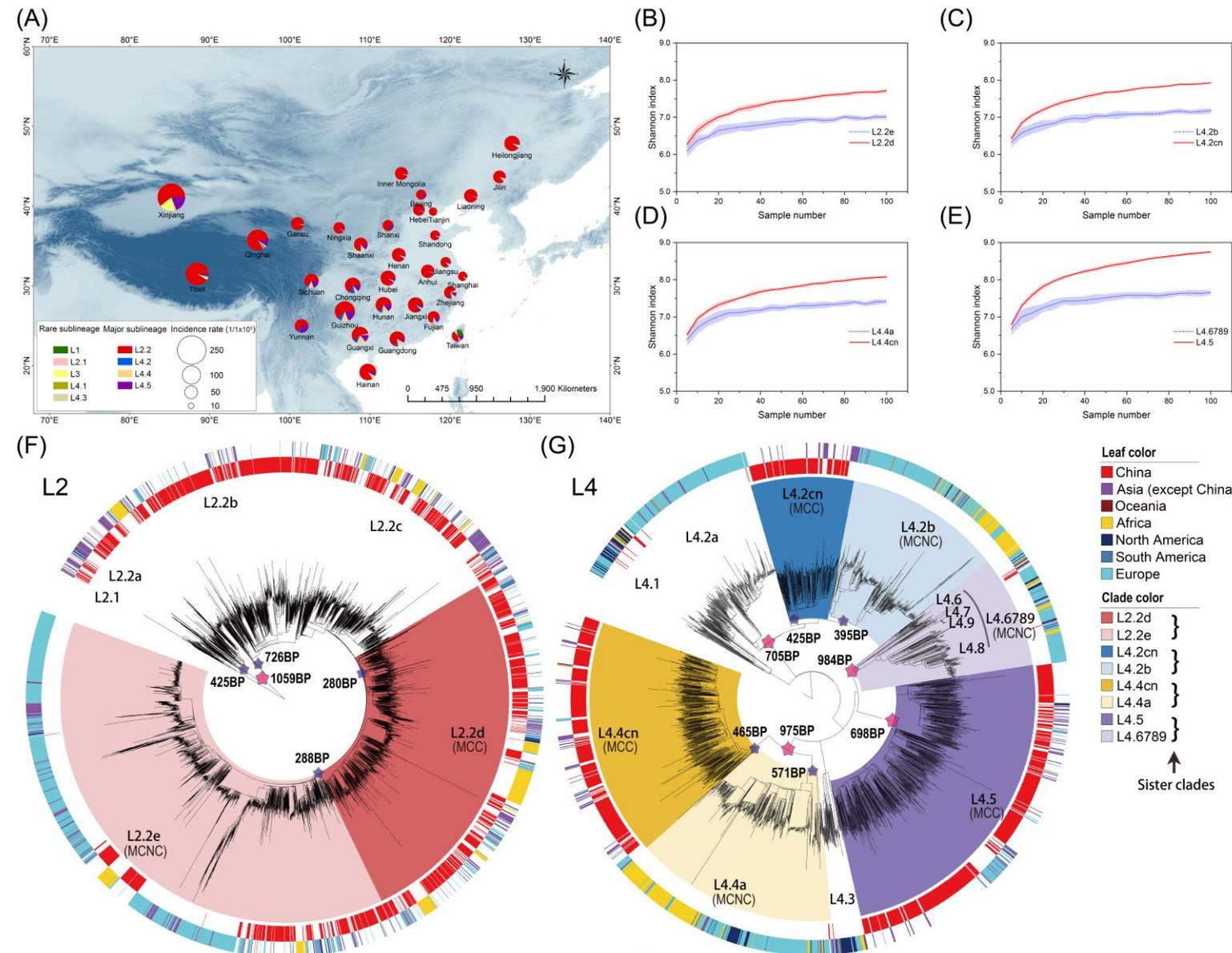


- 中国的MTBC本土分支表现出趋同的适应性演化，可能存在来自宿主巨噬细胞的选择压力



- 建立了两种新的生物信息学方法：基于中性突变模拟估计选择压力，以及基于DNA信息熵检测适应性进化信号

MTBC在中国的流行



➤ 主导谱系：L2 (78.2%)、L4 (20.6%)

➤ 区域分布：L4在中国南方比例更高；

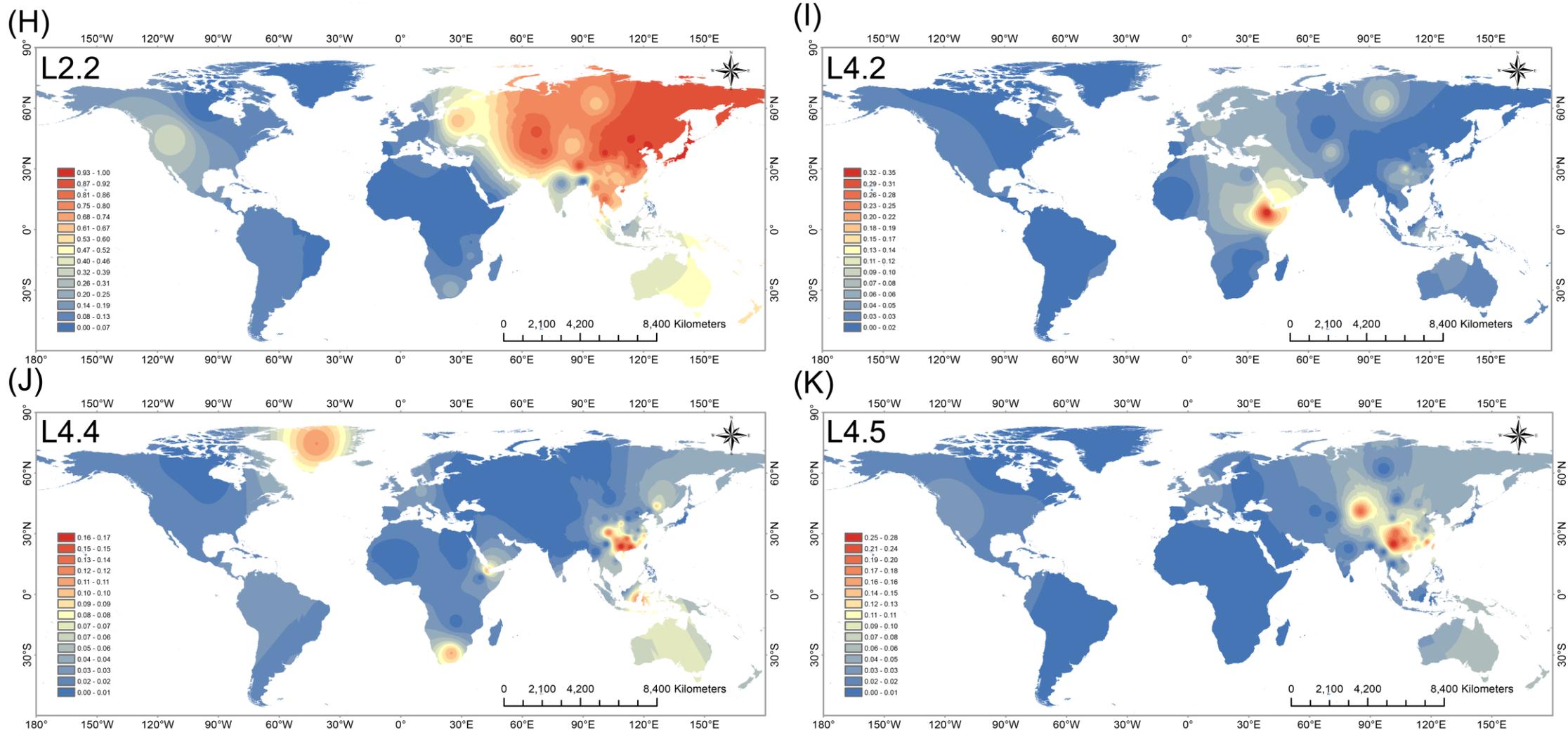
从南向北降低

➤ 中国本土分支有更高的支内遗传多样性

➤ 这些谱系在约1000–400年前分化

图1. 当前在中国占优势的MTBC亚谱系的流行情况

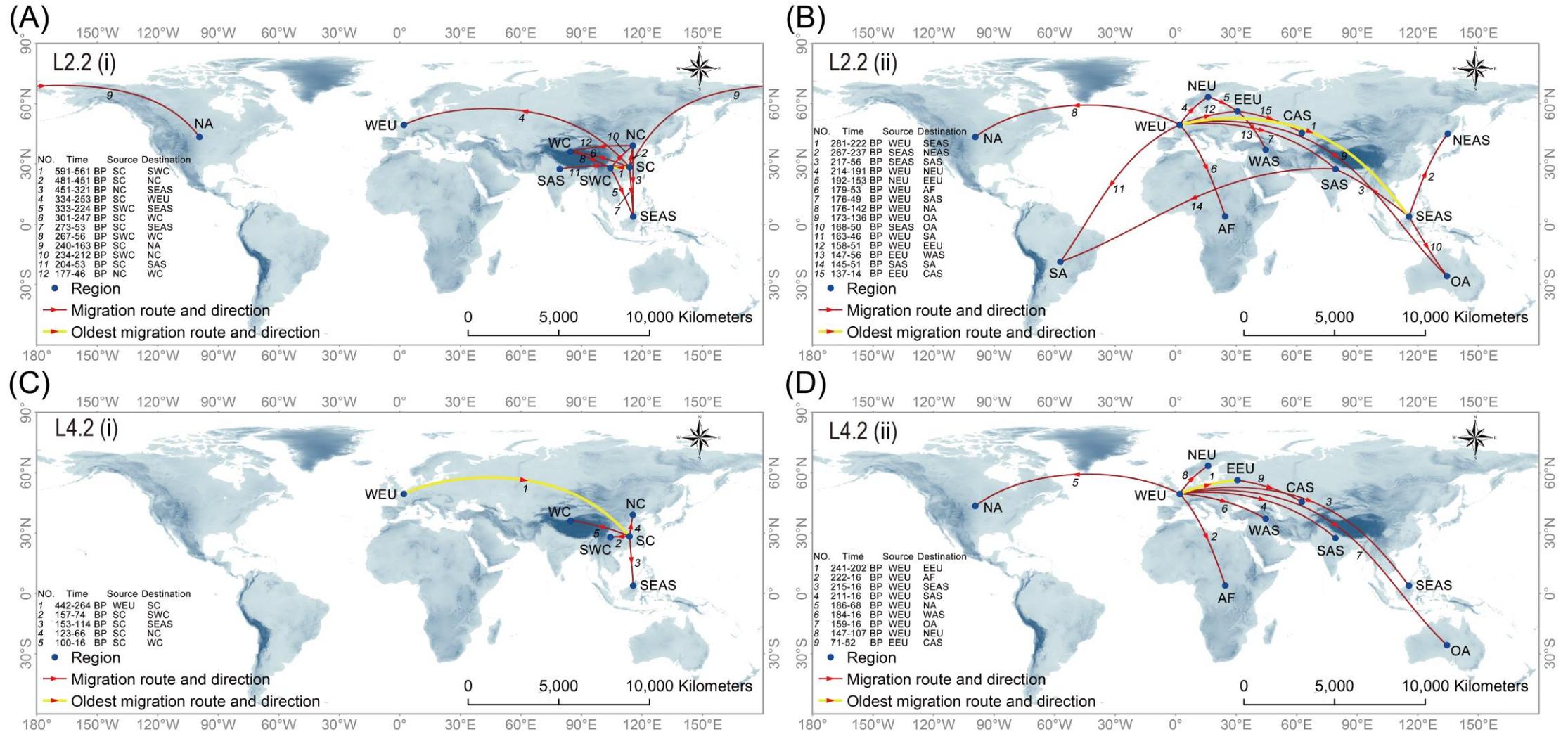
MTBC在中国的流行



- 亚谱系单一：L2以L2.2为主；L4仅L4.2/L4.4/L4.5
- L4.5呈现中国局限性分布

图1. 当前在中国占优势的MTBC亚谱系的流行情况

MTBC中国本土流行亚谱系的历史传播

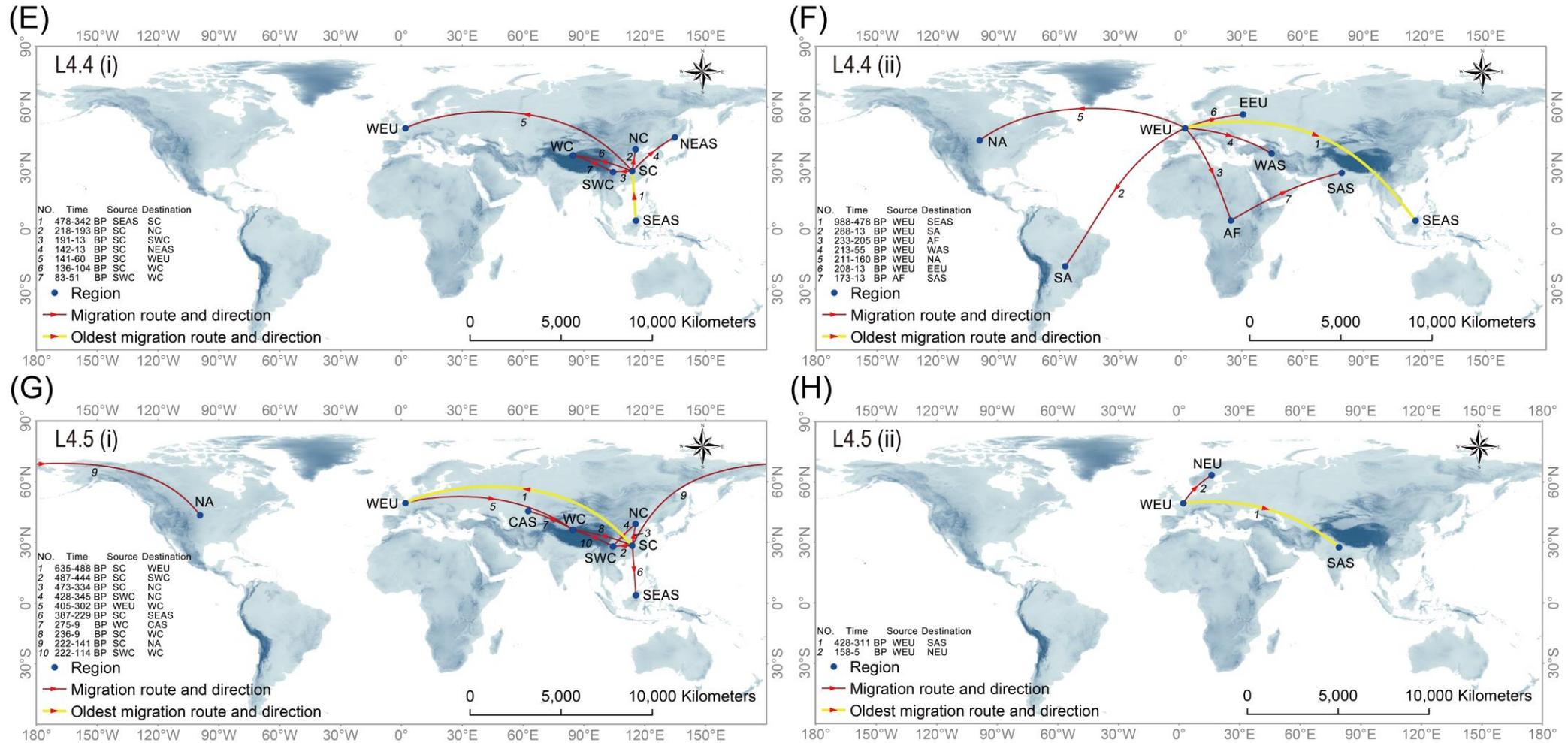


➤ 600–300年前华南—西欧 的早期传播； 近200年作为全球传播的双枢纽

➤ L2.2传播路径： 华南（福建/安徽）→ 西欧 → 全球

图2. 当前在中国占优势的四个亚谱系的历史传播

MTBC中国本土流行亚谱系的历史传播



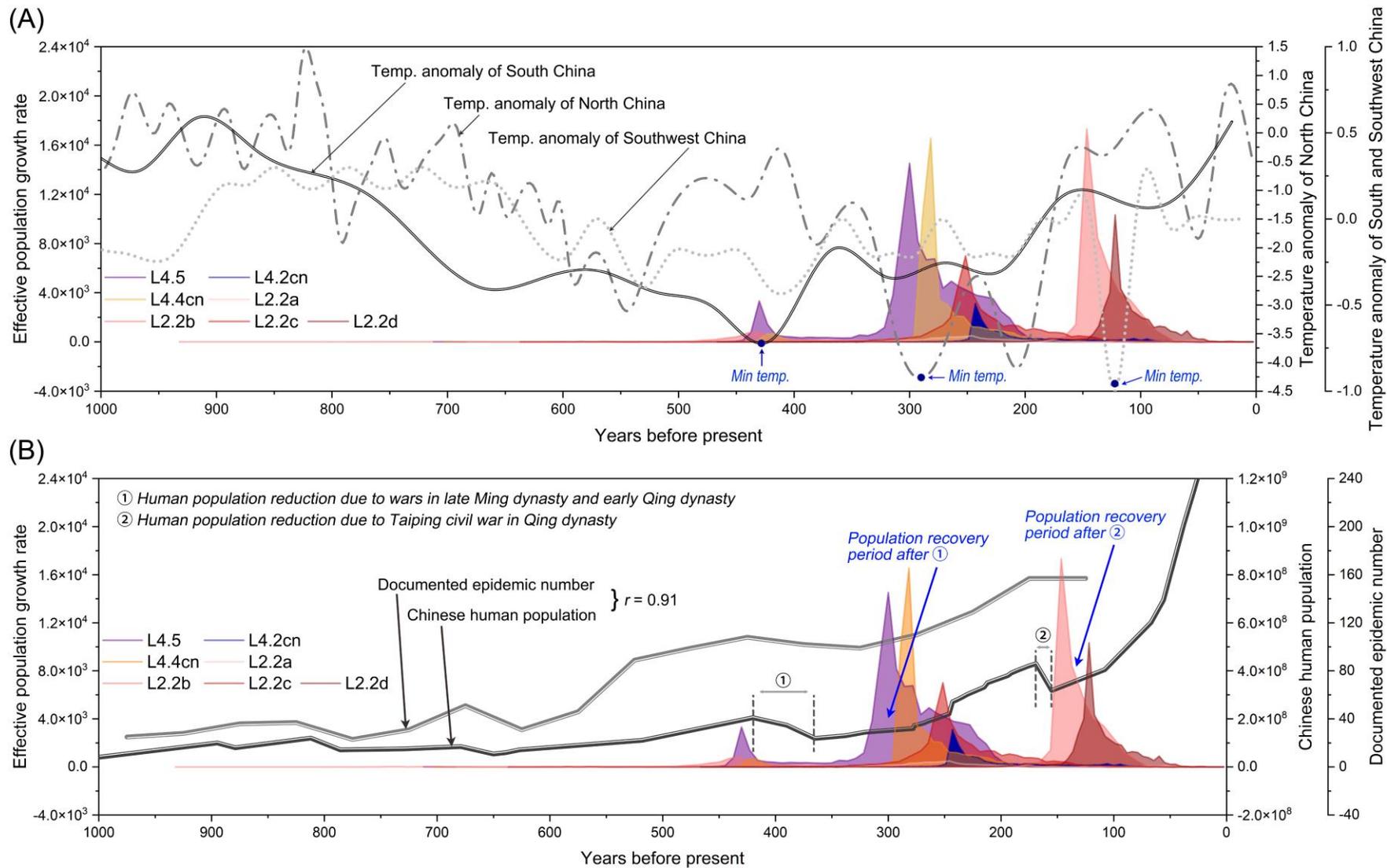
➤ L4.2/L4.4: 起源于西欧; 经可能的海上贸易路线进入中国再扩散

➤ L4.5起源于华南 (浙江) 以国内传播为主

➤ 地理隔离 + 海上传入 → 低谱系多样性

图2. 当前在中国占优势的四个亚谱系的历史传播

MTBC在中国的历史种群扩张



➤ 中国本土MTBC分支发生了三次快速种群扩张

图3. 中国MTBC本土分支的历史种群扩张

➤ 在时间上和区域低温期以及明朝末年和太平天国战争战后的人口恢复期同步

MTBC中国本土分支的选择压力

➤ 近 300–200 年前突变率上升，基因组整体上仍受纯化选择

➤ 在侵染巨噬细胞的关键基因群上与T细胞表位上受更强正选择
(中国本土分支 > 国外的姐妹分支)

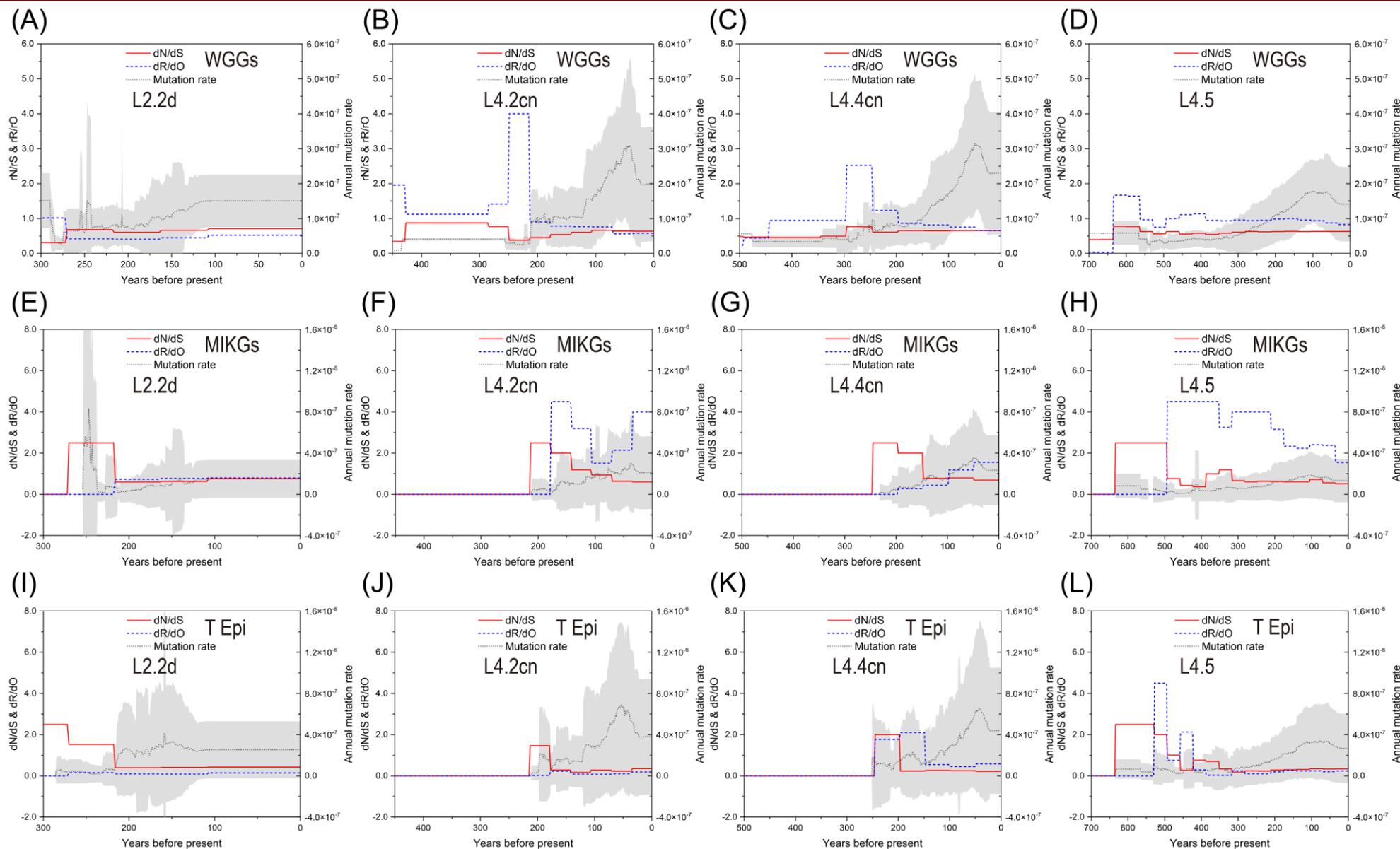


图4.中国MTBC本土分支的侵染巨噬细胞关键基因与T细胞表位所受选择压力

MTBC中国本土分支的选择压力

- L4.5在约**600**年前发生宿主适应；其余亚谱系在约**250–200**年前发生
- 同义突变偏好趋向最优密码子
- 通过适应性演化可能促进本地扩张与维持低谱系多样性

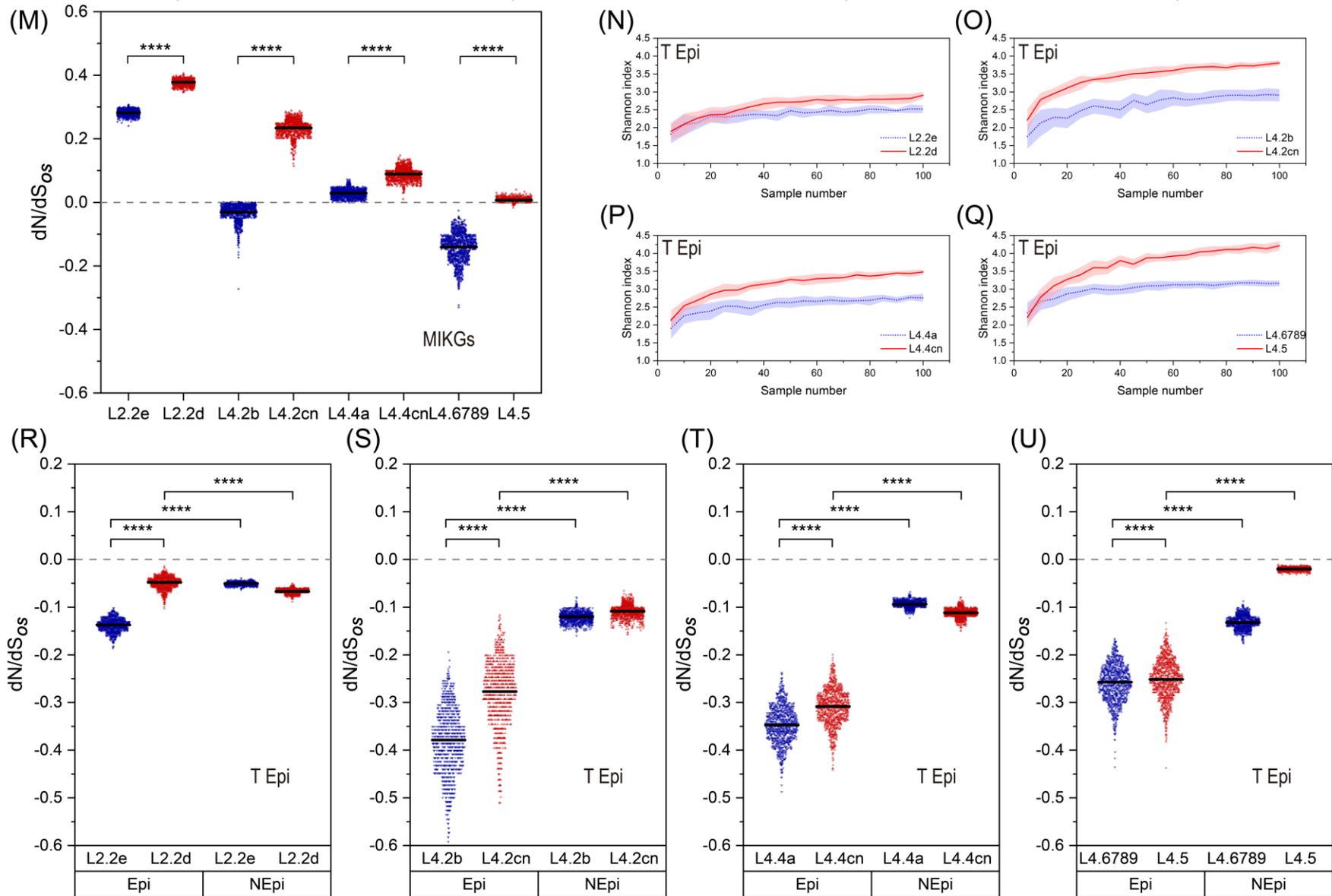
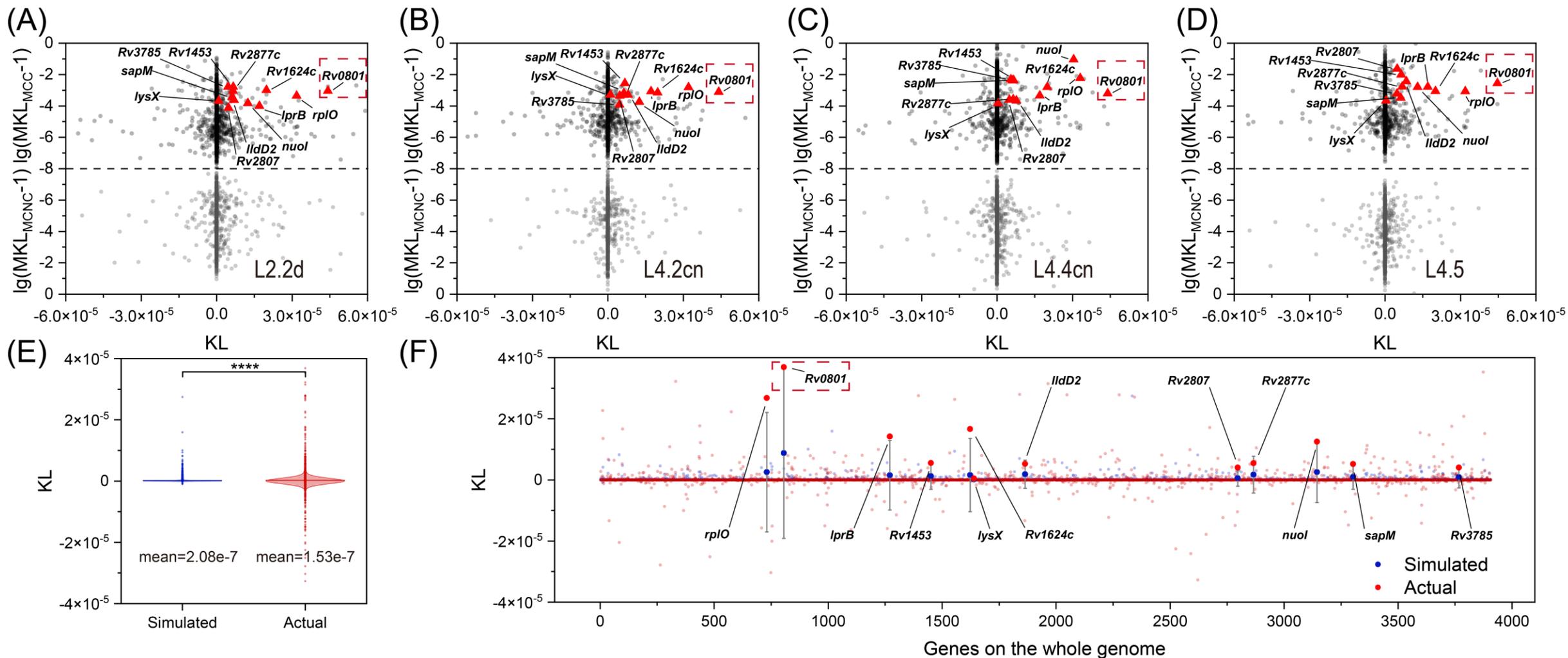


图4.中国MTBC本土分支的侵染巨噬细胞关键基因与T细胞表位所受选择压力

处于适应性演化的基因

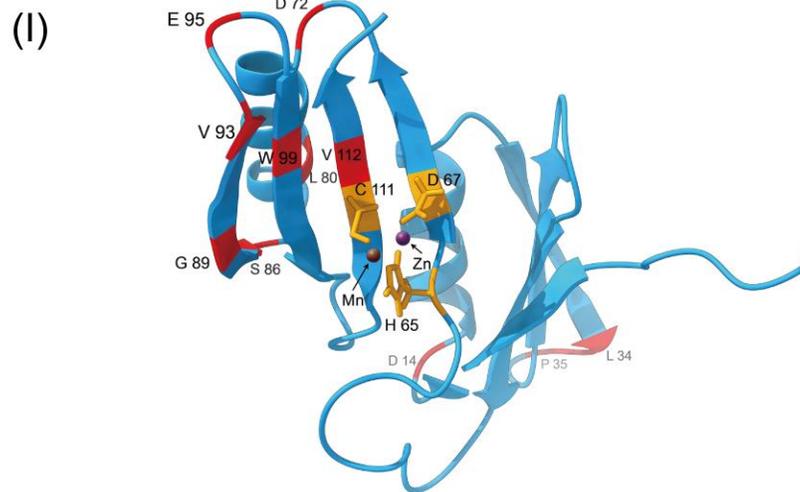
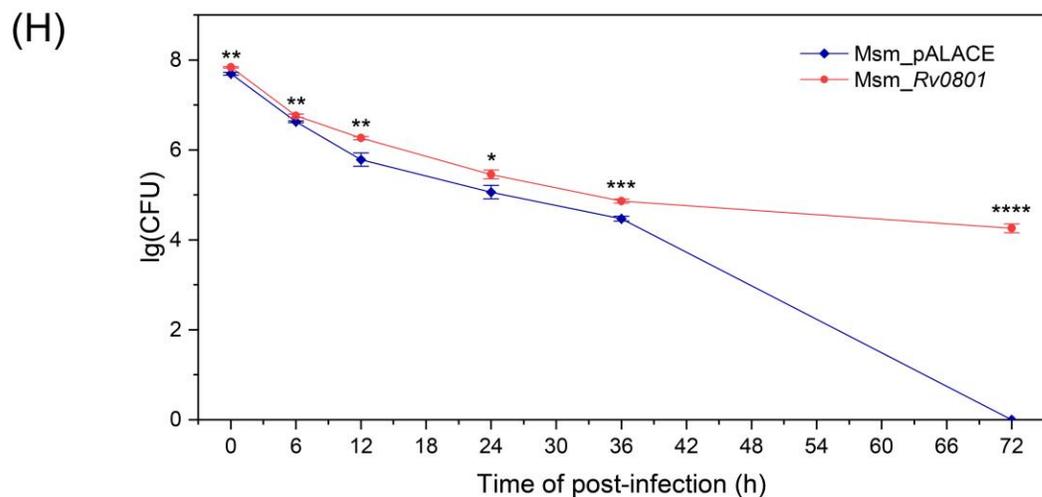
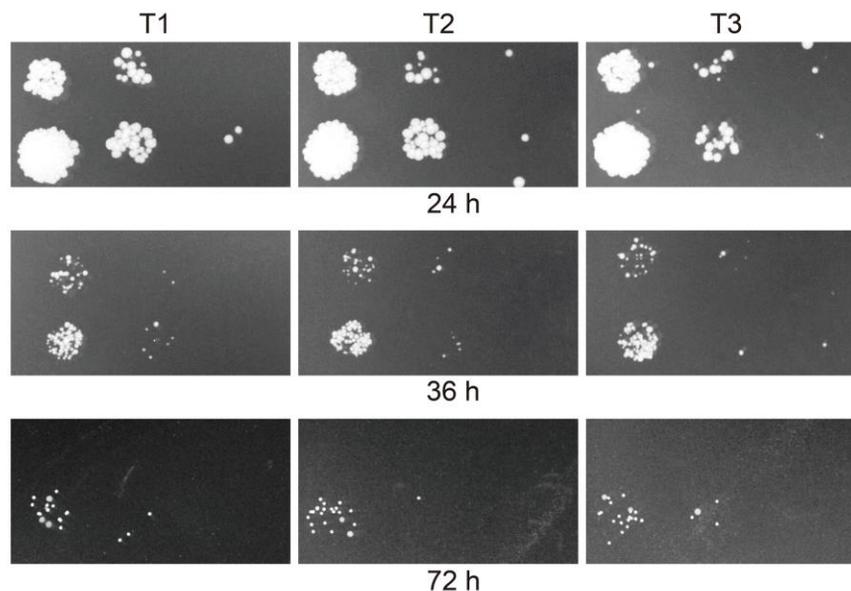
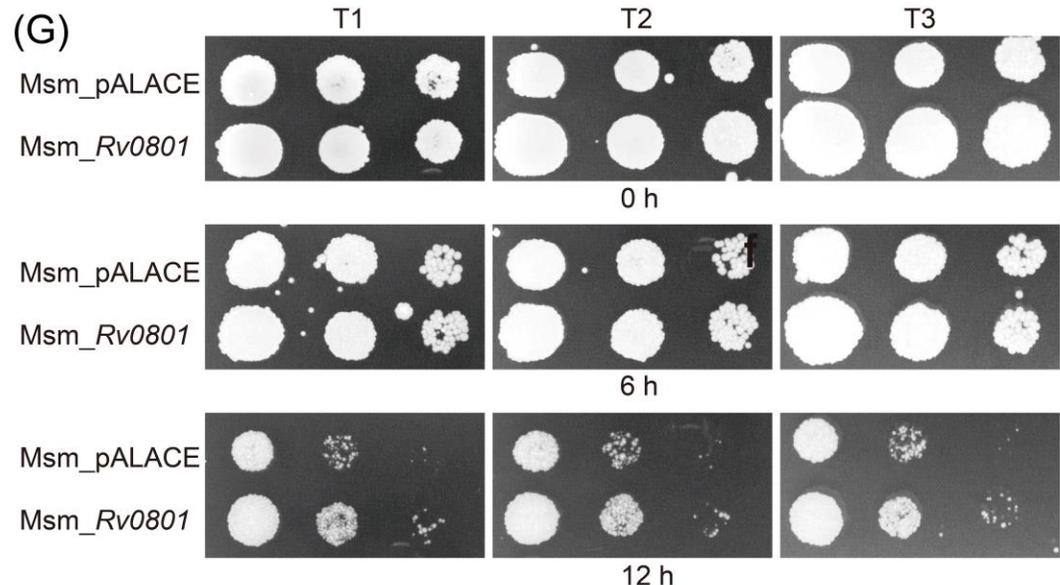


➤ 通过DNA的信息熵变化定位了12个表现出显著适应性演化信号的基因

➤ *Rv0801*表现出最强的信号

图5.中国MTBC本土分支中处于适应性演化的基因

处于适应性演化的基因



Rv0801 经侵染实验证明显著增强分枝杆菌在巨噬细胞内存活能力

Rv0801 被预测为乙二醛酶 I (VOC 结构域, 金属离子结合位点)

潜在的来自巨噬细胞的选择压力与免疫逃逸适应

图5.中国MTBC本土分支中处于适应性演化的基因

MTBC中国本土分支共有的INDELs

- INDELs 驱动适应性演化，核心：**PE_PGRS** 家族基因
- MTBC 本土分支中 INDELs 显著富集在特定基因位点

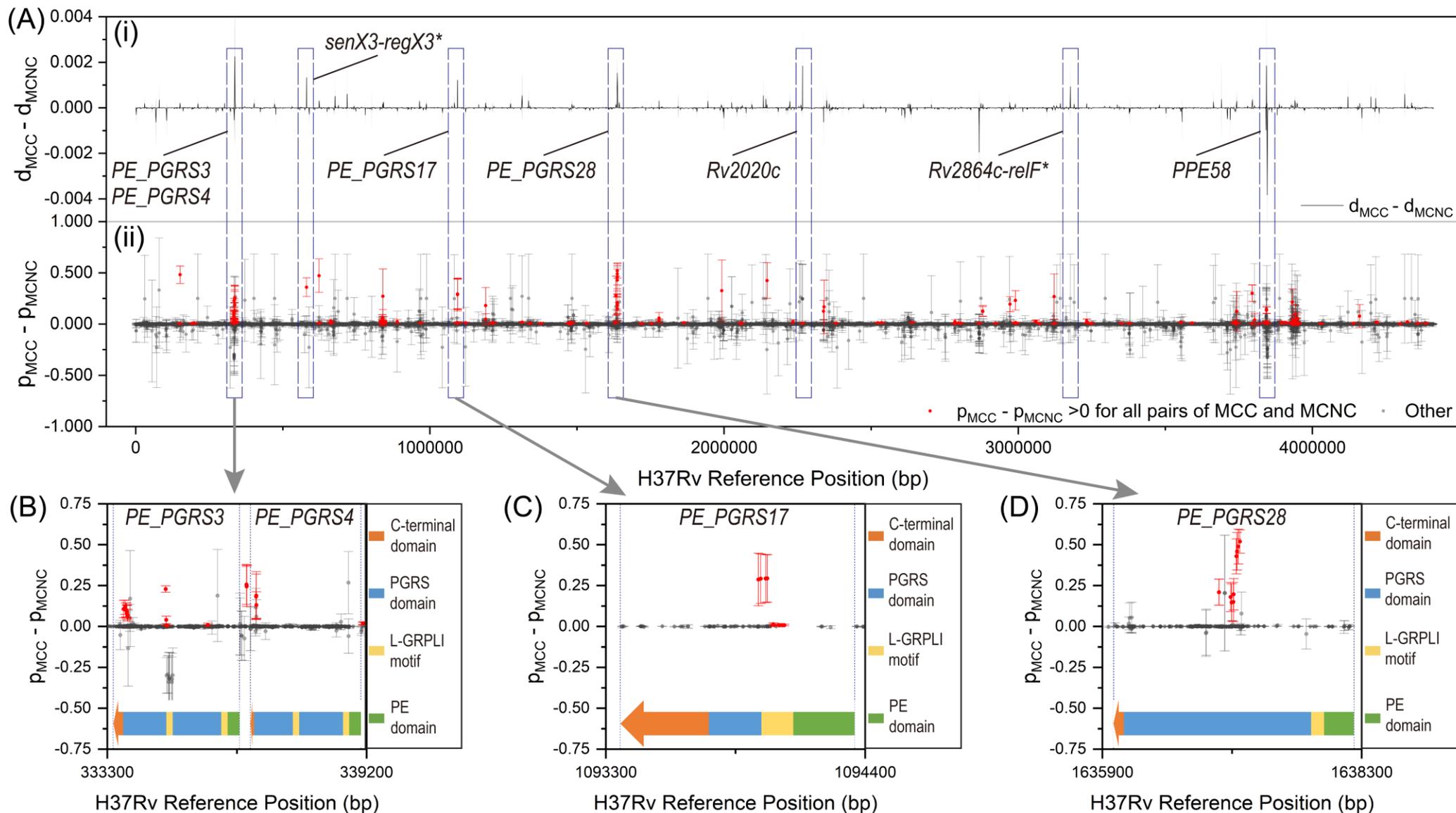


图6.中国MTBC本土分支的小片段插入/缺失 (INDELs)

MTBC中国本土分支共有的INDELs

- 热点区域（结构）：
PGII螺旋
- *PE_PGRS3* 基因中 INDELs 导致的移码突变破坏蛋白结构的长C端，影响对巨噬细胞的黏附
- 指向来自巨噬细胞/体液免疫的选择压力

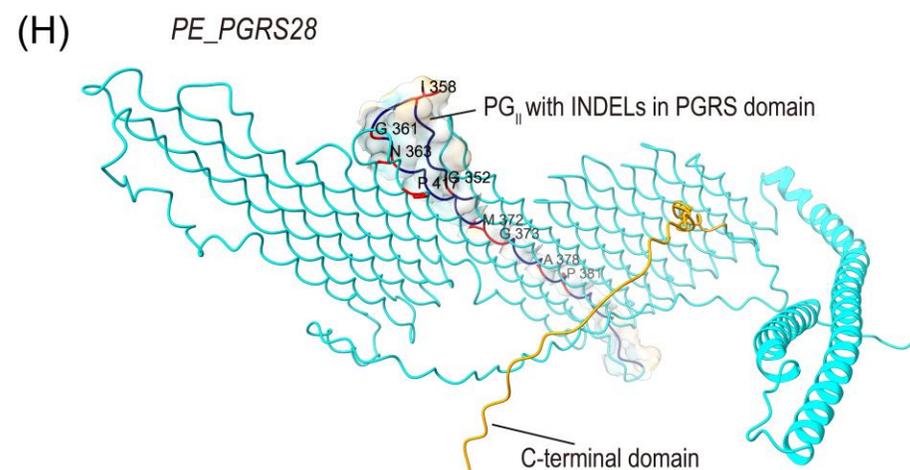
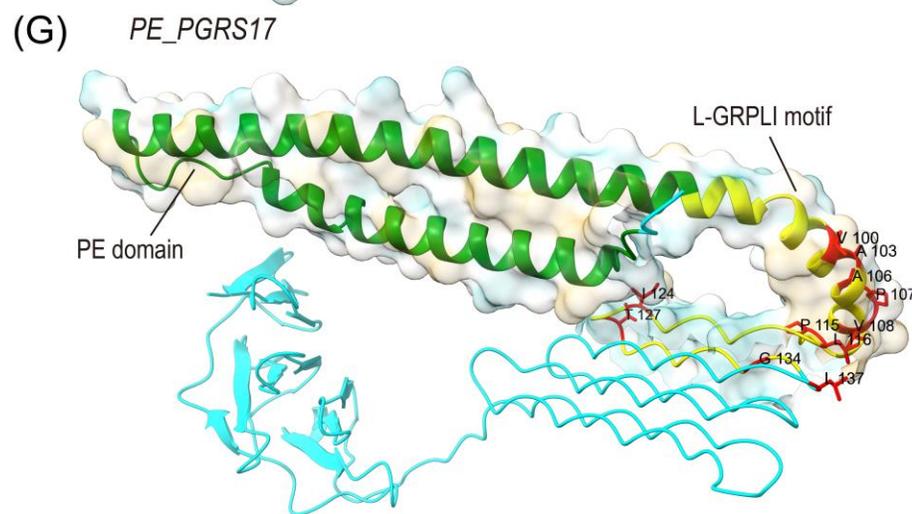
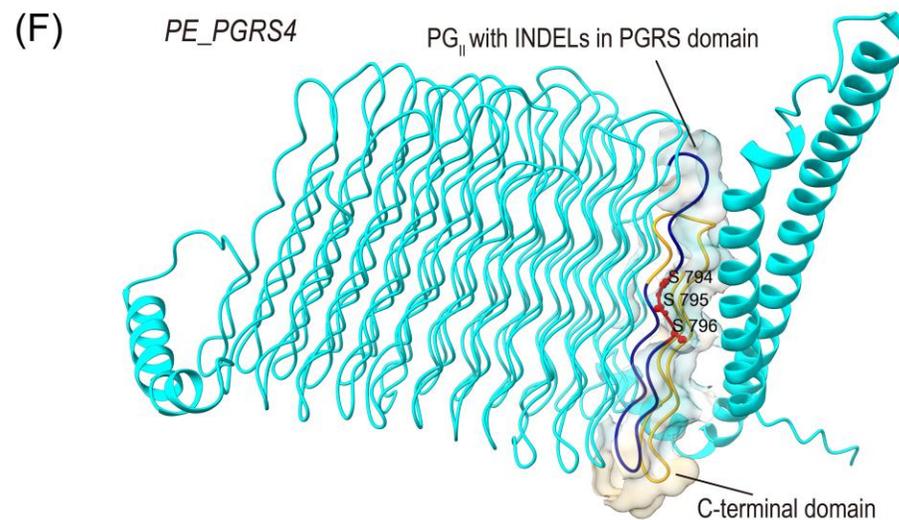
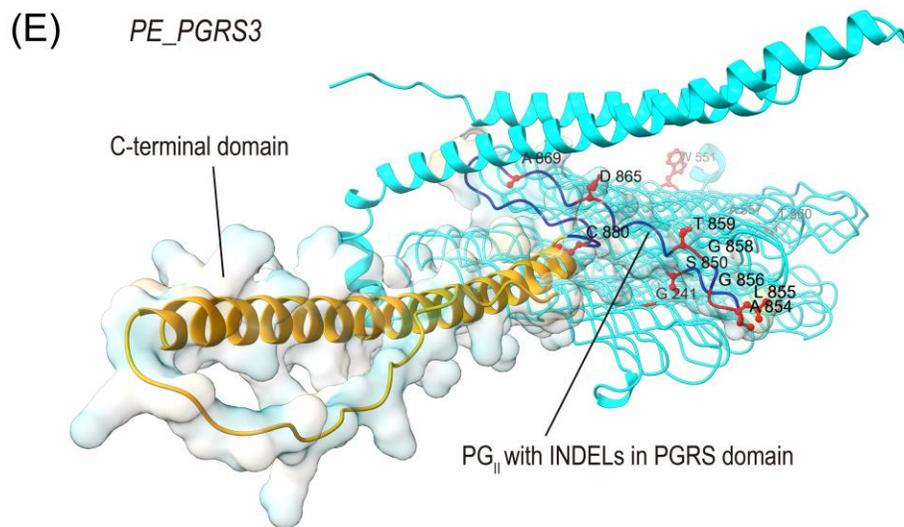
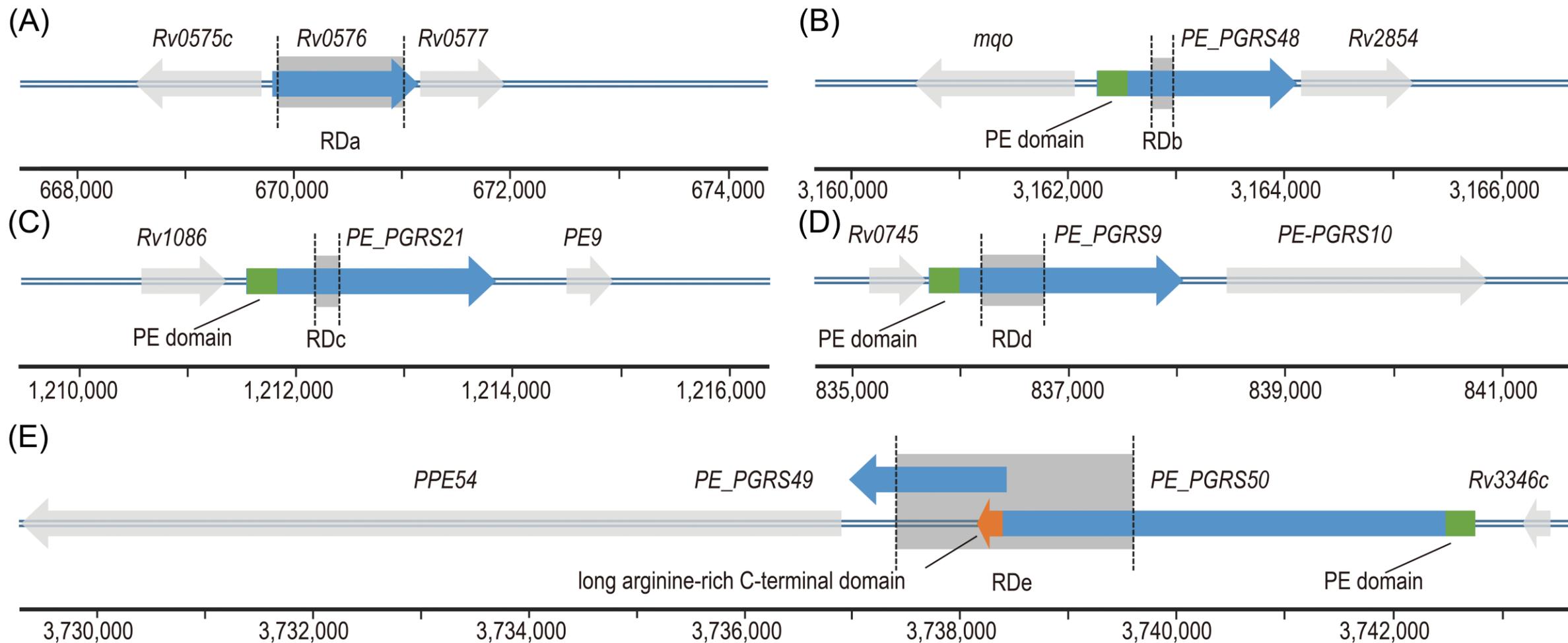


图6.中国MTBC本土分支的小片段插入/缺失（INDELs）

MTBC中国本土分支特有的大片段缺失 (RDs)



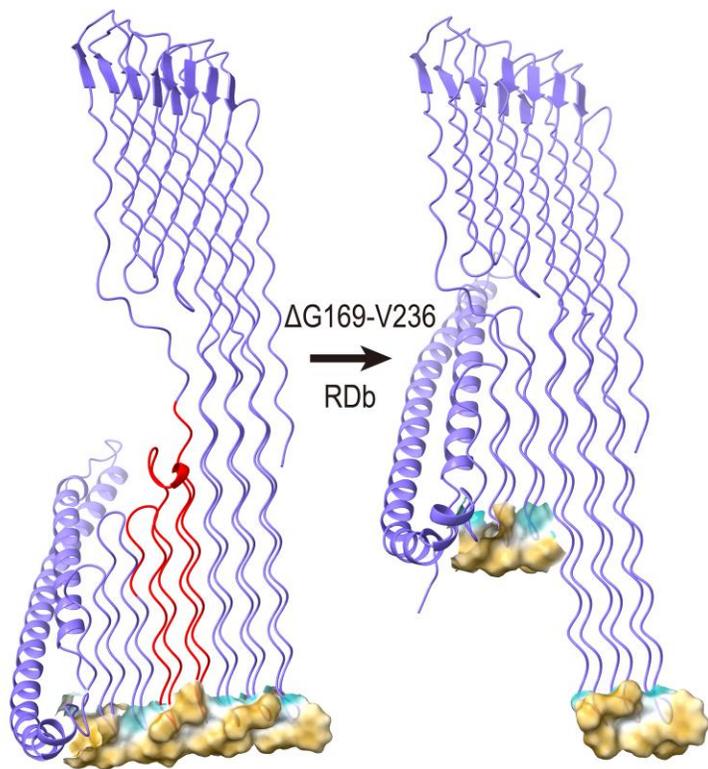
- 在本土分支L2.2d、L4.4cn和L4.5中发现5个谱系特异性RD
- RDa导致***Rv0576***缺失； RDb-e影响多个***PE_PGRS***家族基因

图7.中国MTBC本土分支的大片段缺失 (RDs)

MTBC中国本土分支特有的大片段缺失 (RDs)

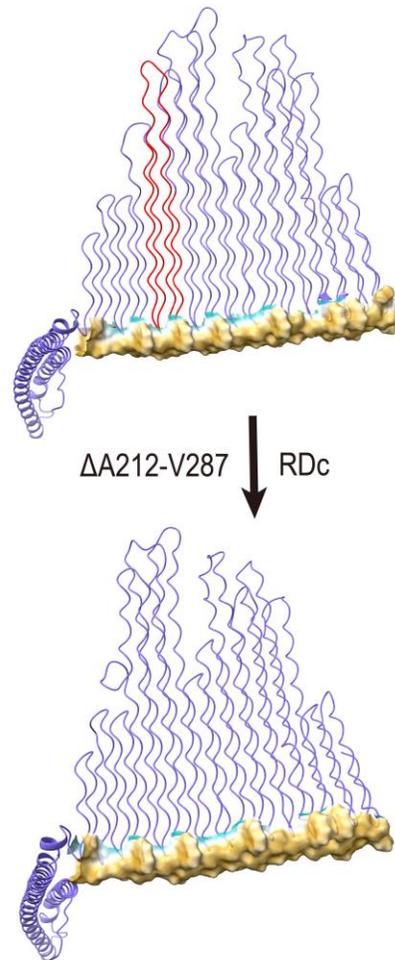
(F)

PE_PGRS48



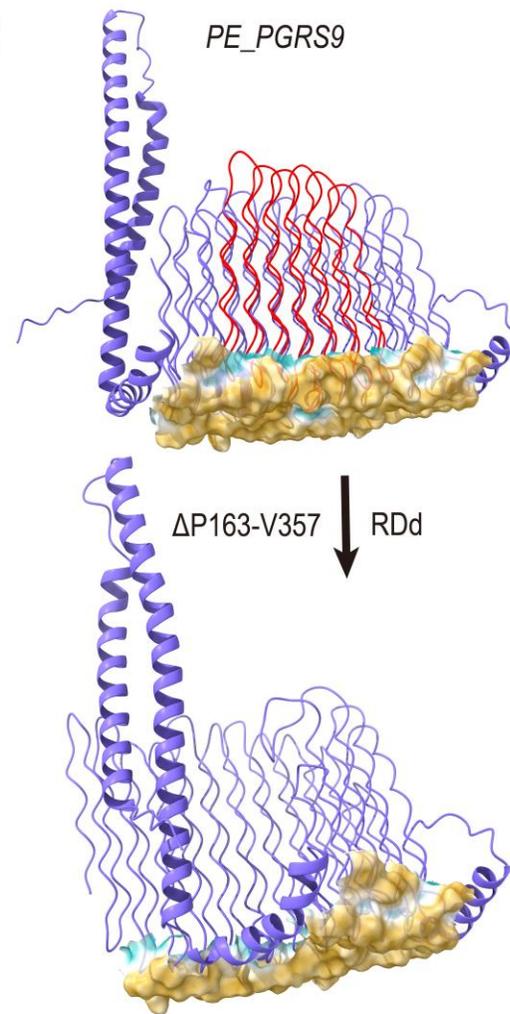
(G)

PE_PGRS21



(H)

PE_PGRS9



- PGII 螺旋 / 长 C 端的丢失可能影响对巨噬细胞的黏附
- 可能减弱TNF- α 诱导与识别
- 指向巨噬细胞选择压力驱动的适应性演化

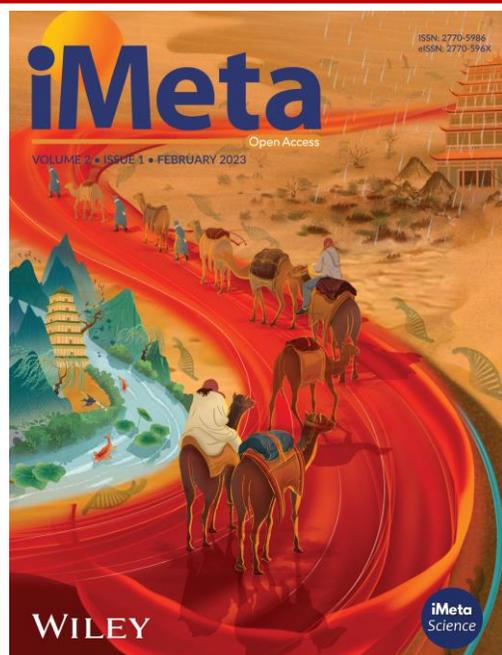
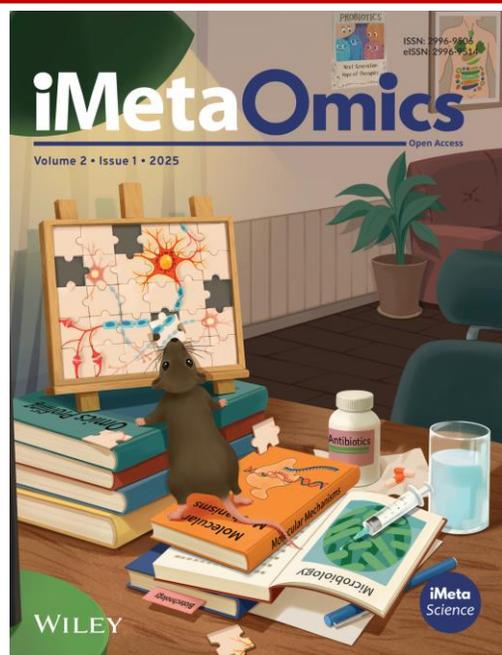
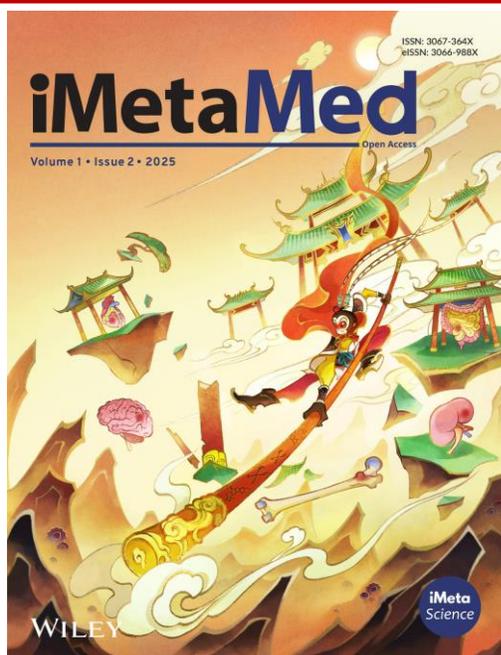
图7.中国MTBC本土分支的大片段缺失 (RDs)

Summary

- 这项研究重建了中国当前主要流行的MTBC谱系的传播和演化历史，采用整合了谱系动力学、历史突变率估计、DNA信息熵和结构变异的分析框架，揭示了其经多次跨大陆输入并在本地发生适应性演化的过程。
- 建立了新方法来自定量估计选择压力以及识别处于适应性演化的基因；通过侵染实验证明了 *Rv0801* 可以增强分枝杆菌在巨噬细胞内的存活能力。
- 地理隔离、战后人口恢复与温度周期可能驱动MTBC针对巨噬细胞的适应性演化以及导致四个MTBC本地分支在本地流行中占据优势，揭示了病原体和宿主人群的区域共同演化的全球影响，并提供重建传播与预测地方性适应性演化的模型。

Wu Wei, Zhuochong Liu, Haiqi Chen, Yuhan Tang, Zhonghua Jiang, Yiyang Zhang, Andong Zhang, et al. 2025. Cross-continental transmission and host adaptation of *Mycobacterium tuberculosis* in China unveiled by population history reconstruction and adaptive evolution signal detection. *iMetaOmics* 2: e70052.

<https://doi.org/10.1002/imo2.70052>



iMeta(宏)期刊是由宏科学、千名华人科学家和威立共同出版，对标**Cell**的生物/医学类综合期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿，重点关注生物技术、大数据和组学等前沿交叉学科。已被**SCIE**、**PubMed**等收录，最新IF 33.2，位列全球SCI期刊第65位(前千分之三)，中国第5位，微生物学研究类全球第一，中科院生物学双1区Top。外审平均21天，投稿至发表中位数87天。
子刊**iMetaOmics** (宏组学)、**iMetaMed** (宏医学)定位IF>10和15的生物、医学综合期刊，欢迎投稿!



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>

iMeta: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

投稿: iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>

iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



office@imeta.science

imetaomics@imeta.science



宣传片



[iMeta](https://www.imeta.science)



更新日期
2025/7/6