
定量解析“基因开关”，探索细胞命运决定机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22507.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

定量解析“基因开关”，探索细胞命运决定机制。

细胞可以通过命运决定过程来不断适应环境变化，实现和完善其自身功能。理解细胞命运决定的具体机理对于回答复杂生命如何诞生、实现组织和器官再生、以及合成人工生命体等问题非常重要。

北京时间3月24日，一项发表于《自然—化学生物学》的研究通过定量实验和数理模型的手段，深入探究了经典人工合成基因线路拨动开关的表观状态对细胞生长速率变化的响应，并揭示了这一现象背后的机制。这项研究成果有助于更好地理解细胞生长速率对细胞命运决定的全局调控，并为合成生物技术应用提供了新的研究思路。

该研究由中国科学院深圳先进技术研究院合成生物研究所傅雄飞团队完成，傅雄飞研究员为该文章的通讯作者，助理研究员朱静雯和博士研究生储攀为该文章的共同第一作者。合成生物研究重大科技基础设施为该研究提供了重要支撑。

合成基因开关编码细胞命运

细胞的命运受基因表达、信号传导、生长环境等多种因素影响，由于缺乏对其全局、量化和理论层面的深入理解，使得理解和预测细胞命运的走向成为生物科学领域的一个挑战。而近年发展起来的定量生物学以及合成生物学为理解这一问题提供了新思路。

早在2000年，合成生物学先驱James Collins构建了基因拨动开关(Toggle switch)基因线路。这种基因线路仿照了生物发育过程中广泛存在的基因网络调控逻辑，并用人工合成的方式进行了重构。通过不同诱导剂的刺激，可以控制细胞的状态的切换，同时，在撤走诱导剂后，细胞还能够维持当前状态不变，就像双向拨动开关一样。

在细胞的生长和分化过程中，细胞的分化导致细胞形态变化和功能的特化，这一过程往往伴随细胞生长速率的变化，因此，我们很难将细胞生长速率作为单独的变量，评估它对细胞命运决定过程的影响。幸运的是，人工合成的拨动开关基因线路的状态切换并不影响细胞的生长速率，因此，该基因线路恰好成为研究这一问题的利器。

受到细菌生理学研究工作的启发，研究团队观察了基因开关在不同细胞生长速率条件下的双稳态性。实验结果表明，基因开关的双稳态性与细胞的生长速率存在关联关系。当细胞生长速率大于一定阈值时，拨动开关呈现双稳态性；当细胞生长速率低于一定阈值时，拨动开关的双稳态性出现了分岔。这表明，细胞命运决定过程中，生长速率的变化可能会引起基因调控网络的稳定状态变化，从而左右细胞的命运走向。

为了深入探究细胞生理状态变化如何主导细胞的命运决定过程，科研团队定量表征了不同生长状态下拨动开关中两个阻遏蛋白的表达水平，发现尽管两者的表达水平总体呈现与细胞生长速率负相关的趋势，但表达速率的最大峰值以及相对变化值是不尽相同的。利用数理模型，科研团队评估了这种不一致的生长速率依赖的基因表达模式对拨动开关的稳定状态的影响，并证明了基因表达的生长速率的依赖性给拨动开关的双稳态性带来了分岔的可能。

细胞分裂后可以呈现不同的表型，这是发育生物学中一个基本且古老的问题。该项研究第一次将生长速率与细胞命运相连接，为未来设计由生长速率直接或间接控制细胞表型提供了定量理论依据和实施方案。香港浸会大学教授汤雷瀚说道。

细胞命运决定新机制

细胞的生命活动过程是一个非平衡的系统，那么细胞命运的决策是如何在变动的环境下发生的？

科研团队通过扰动细胞生长速率来探究这一问题，通过动态改变培养基的成分，来实现细胞生长速率切换，并实时追踪细胞群体的状态。团队利用势能景观图(potential landscape)定量研究了不同生长速率下，基因表达的噪声对细胞的命运决定的影响。研究发现，当细胞生长速率处于较慢或者较快时，势能景观中，两个稳定态之间的能垒较低，这意味着细胞更容易因噪声而发生状态的切换。

通过细胞生长扰动实验，研究人员观察到了两种不同的命运决定方式：一是确定性机制，基因调控网络的稳态性质变化会引起细胞群体完全发生状态切换；二是通过噪声驱动，细胞群体在临界

点附近发生状态的跳转，以控制部分群体发生状态切换。

该研究充分运用了定量合成生物学手段，通过数理模型分析和实验验证，充分阐明了双稳态基因线路中状态选择与生长速率间的关系，为细胞命运决定机制提供了新的见解。同时，该研究也指出了一种细胞生理状态对合成基因线路影响的可能机制，并可以用于指导设计更加有抗干扰和可预测的基因线路。

中国科学院院士、分子微生物学家赵国屏评价道，该研究从一个创新的视角来研究细胞命运的调控机制，为通过合成生物方法定量控制细胞命运用于医学和工业用途提供了新思路，对其相关研究领域具有重要的影响。

定量合成生物学通过定量解析与合成重构相结合的研究范式，将有望推动生命科学研究由定性、描述性、局部性的研究，向定量、理论化和整体化的变革。

我们致力于践行这种研究范式，通过量化实验和数学模型来增加对生命体系的理解，并进一步应用合成生物学的技术来解析生命系统的机制。傅雄飞研究员说道。(来源：中国科学报 刁雯蕙)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41589-023-01302-9>

作者：傅雄飞等 来源：《自然—化学生物学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发