
深圳先进院关于细胞命运决定机制的研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22566.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！

深圳先进院关于细胞命运决定机制的研究获进展。

细胞分化使基因型相同的细胞产生在形态、结构和生理功能上差异的细胞。关于细胞分化过程的发生，经典表述认为细胞的基因功能以及它们形成的复杂调控网络在时空上控制了基因的表达量，从而编程了细胞命运决定（fate determination）的过程。尽管我们可以解析大部分基因的功能、测量基因表达的时空动力学、绘制出基因调控网络的草图，但在细胞命运决定过程中仍然无法理解基因差异表达的源头、无法精确预测命运决定过程的走向。

3月24日，中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所傅雄飞团队在Nature Chemical Biology上，发表了题为Unbalanced response to growth variations reshapes the cell fate decision landscape

的研究成果。该研究运用造物致知的研究范式，通过定量实验和数理模型，探索细胞生长速率对经典人工合成基因线路-互抑制回路-的双稳态性的影响，发现了不同基因的表达量对生长速率呈现不平衡、不同步的响应，进而重塑细胞命运决定景观（Landscape）。该研究表明生长速率可以在全局上调控基因表达网络中每个基因的表达水平从而改变细胞命运，并不一定依赖特定调控因子。该研究为命运决定调控机制研究提供了新视角，并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。

科学家运用生物化学和分子生物学手段，研究基因的功能和调控关系以及信号的传导机制，绘制出细胞命运决定网络的草图；合成重构了功能基因网络如双稳态开关、生物振荡、斑图形成，这使得人类在造物之路上迈出了跨越式的脚步。然而，抛开该网络中基因的细节，我们仍无法理解在细胞命运决定网络中信息如何传递，也无法预测该网络运行的状态，进而推断出细胞命运的走向。如果我们跳出网络的细节，从全局的范围来看整个网络，是否存在特别的因素能够重塑细胞命运决定景观（Landscape），甚至涌现出新的功能？

为了探究细胞的生长速率对基因网络是否存在影响，科研团队利用经典合成基因线路——拨动开关线路（the toggle switch¹）来研究这种可能性。拨动开关线路由两个相互阻遏的基因所构成，使得该线路在稳态（stable states）下只能存在一种基因处于高表达状态。这样的网络拓扑结构广泛存在于自然界，例如，噬菌体溶菌-溶原决定、线虫左右味觉神经分化。此外，构成这一线路的元件已被广泛定量表征，与宿主自生基因调控网络相正交，因此可以排除宿主自身状态对基因线路的直接调控，且利于定量分析网络的稳态行为。

科研团队偶然发现，在SOB培养基中，细胞的初始状态无论是红色状态还是绿色状态，细胞在经历一步生长的过程，平台期的细胞均会处于红色状态（图1）。因此研究推测，可能存在某种全

局性的生理变化，影响了细胞命运决定决策。

受到细菌生理学研究工作的启发，科研团队在不同的细胞生理稳定状态（physiology steady state）下观察拨动开关线路的稳态特征以及双稳态性。实验结果表明，基因线路的双稳态性与细胞的生长速率存在关联关系（图2）。当细胞生长速率大于 0.5 h^{-1}

时，拨动开关存在双稳态性，当细胞生长速率低于这一临界生长速率时，拨动开关的双稳态性出现了分岔（bifurcation），也就是说，细胞在慢速生长状态下，只能维持红色稳态，线路的双稳态性消失了。进一步，研究认为似乎存在这样的可能性：生长速率的变化可以引起命运决定网络稳态特性，并左右细胞的命运走向。

为了进一步揭示细胞生理状态变化是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。研究发现，两个基因的表达水平会随着细胞生长速率放缓呈现出上升趋势，同时，上升的速率大于细胞生长放缓带来的稀释速率降低的影响；研究推断两个基因的翻译速率也随细胞生长速率发生了变化。研究利用荧光蛋白定量表征、转录组学数据发现，两者的表达水平尽管在总体趋势上均呈现出与细胞生长速率负相关的关系，但表达速率的最大峰值以及相对变化值不同（图3a）。利用数理模型，研究评估了这种非平衡的生长速率依赖的基因表达模式对基因线路稳定性的影响（图3b、c），并证明了这种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（图3d）。

研究通过进一步分析数理模型发现，拨动开关发生分岔的临界生长速率也可以被阻遏蛋白的阻遏阈值（解离常数）所调控。研究显示，通过改变LacI结合位点序列，可以改变LacI蛋白对TetR蛋白表达的阻遏阈值；由此得到了阻遏强度与原始序列（LO1）更强的两个突变体——LO2和LO3，同时通过定量实验测定了这三者的阻遏阈值以及不同生理条件下的稳态状态与数量（图4）。研究发现，相较于LO1、LO2表现出在实验可测的生长速率范围内均具有双稳态性，而LO3则表现为在生长速率大于临界生长速率时呈现出绿色状态的单稳态，且速率低于临界生长速率时则呈现双稳态性。这一结果与数理模型的预测一致。

在稳态条件下，生长速率可以重塑细胞的命运决定景观。另一个重要的问题是：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讨这一问题，通过动态改变培养基的成分，来实现细胞生长速率切换，并实时追踪细胞的状态。研究将细胞在快速生长条件下培养至生理稳定状态，再切换到营养贫瘠的培养基（生长降档），等细胞恢复到生理稳定状态再切换回到营养丰富的培养基（生长升档）。研究发现，初始状态为绿色状态的LO1菌株在生长降档过程最初阶段，红绿两种状态同时发生升高；随着红色状态的升高，绿色状态开始下降，并最后稳定在红色状态。而LO3菌株，由于在慢速生长条件下为双稳态，全过程维持绿色状态不变。研究将LacI和TetR的表达速率与瞬时生长速率之间进行准稳态近似，构建了基因线路的确定性动力学模型。该模型可较好地捕捉细胞在升档和降档过程中的动力学特征。

尽管LO2菌株在任何生长速率范围内均表现为双稳态，但因细胞发生了分化，该菌株在生长降档过程中一部分细胞仍能维持绿色状态而一部分则分化为红色。这一现象无法被确定性的动力学模型所预测。科研团队利用势能景观图（potential landscape），定量地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，这意味着细胞更易因噪声而发生状态的切换；因而LO2菌株在处于降档过程中，一部分细胞在随机性的推动下发生状态切换。

研究表明，细胞的命运决定过程可以通过两种方式决定——确定性机制，网络的稳态性质变化，而引起细胞群体完全发生状态切换；通过噪声驱动，在临界点附近发生状态的跳转，以控制部分群体发状态的切换。

[论文链接](#)

图1.无论初始状态是红色还是绿色，细胞在平台期都会处于红色状态，绿色细胞在进入平台期前会自发向红色状态切换。

图2.在不
同培养条件下，细
胞的稳态状态与数量将发生变化，当
细胞生长速率低于 0.5h^{-1} 时，细胞只存在红色一个稳定状态。

图3.实验与模型分析，生长速率依赖的基因表达可以重塑细胞的命运决定景观图。

图4.改变阻遏蛋白的阻遏阈值可以平移基因线路对生长速率响应的分岔图。

图5.不同基因线路对生长波动具有不可逆或可逆的命运决定轨迹。

研究团队单位：深圳先进技术研究院

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](http://www.iikx.com)转发