新研究揭秘复杂生命定量调控规律

作者：writer 来源：科学网

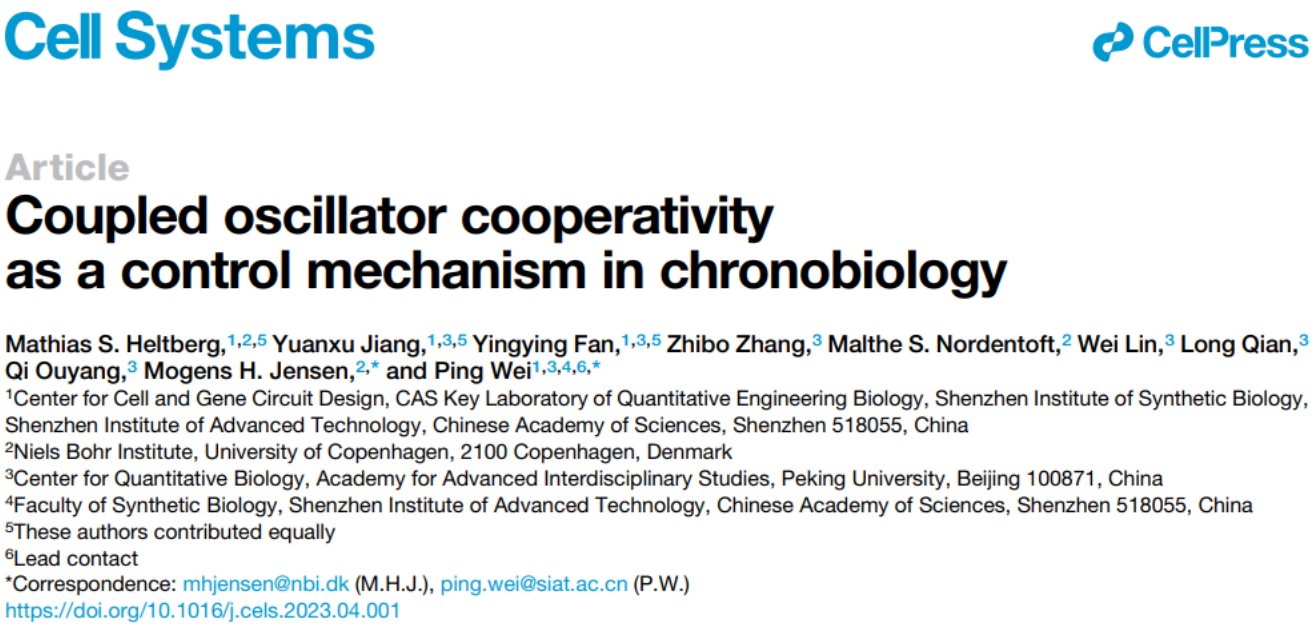
本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/23214.html

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！

新研究揭秘复杂生命定量调控规律。

周期性振荡是生命活动中普遍存在的现象，如昼夜节律、细胞周期、免疫调控，以及胚胎发育等，是精准调控生命过程中的时序性行为。生物系统中的周期性变化能帮助人们维持稳定的节律、产生正确的发育结构、对外界信息做出精准而定量的响应;在这些过程中，往往会涉及到多种振荡信号之间的相互作用。这种复杂系统中蕴含着怎样的调控原理，是一个重要却难解的问题。

北京时间5月17日晚11时，一项发表于《细胞—系统》的研究通过合成生物学方法构建了一种三元耦合振荡系统，并结合数学模型，首次深入地探讨了生命系统中多重耦合振荡系统中的调控机理。


Cell Systems

CellPress

Article

Coupled oscillator cooperativity as a control mechanism in chronobiology

Mathias S. Heltberg,[1,2,5] Yuanxu Jiang,[1,3,5] Yingying Fan,[1,3,5] Zhibo Zhang,[3] Malthe S. Nordentoft,[2] Wei Lin,[3] Long Qian,[3] Qi Ouyang,[3] Mogens H. Jensen,[2,*] and Ping Wei[1,3,4,6,*]

[1]Center for Cell and Gene Circuit Design, CAS Key Laboratory of Quantitative Engineering Biology, Shenzhen Institute of Synthetic Biology, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China
[2]Niels Bohr Institute, University of Copenhagen, 2100 Copenhagen, Denmark
[3]Center for Quantitative Biology, Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China
[4]Faculty of Synthetic Biology, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China
[5]These authors contributed equally
[6]Lead contact
*Correspondence: mhjensen@nbi.dk (M.H.J.), ping.wei@siat.ac.cn (P.W.)
https://doi.org/10.1016/j.cels.2023.04.001

论文截图

该研究由中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所魏平团队与丹麦皇家科学院院长、哥本哈根大学玻尔研究所的Mogens H. Jensen团队合作完成。深圳先进院为论文第一通讯单位。

构建三体耦合振荡系统，响应双重周期信号

早在17世纪，物理学家惠更斯就发现两个相互耦合的钟摆在特定条件下可以发生神奇的同步现象，对这类问题的研究促生了非线性动力学中著名的耦合振子模型。这一模型可以预测两个彼此关联或单向关联的振子在何种条件下产生锁频、多稳态极限环以及混沌状态。

然而，经典耦合振子模型刻画的只是振子数量等于2的简单情况，无法探讨真实生物系统中当振子数量大于或等于3时多种振荡信号同时存在带来的复杂性。多个振子会使系统变得更混乱还是更稳定?这其中是否存在全新的调控机理?

探索这些问题不仅需要在理论模型上进行拓展，更需要简洁明了、没有干扰的实验体系。

天然生物调控网络中各种信号蛋白间彼此作用纷繁复杂，系统的各部分之间往往彼此干扰。在这样的系统中，即便发现了某些杂乱的生物现象，科学家们也很难真正确定其具体原因。因此，需要构建一个人工合成的振荡系统，为探索复杂系统中的科学问题提供更优的实验平台。

此前，研究团队在酿酒酵母中构建了基于人源NF-κB细胞信号系统的振荡线路，及对这一振荡线路的定量设计原理做了探讨，并初步建立了相应的数学模型。在该研究中，研究团队在此前模型的基础上，进一步提高该人工合成细胞信号系统的复杂度，使其能够同时接受两种外部信号，从而建立了一种能响应双信号的人工合成振荡体系。研究团队在此基础上，建立了一种更加普适性的数学模型，对该人工合成信号系统收到两种周期信号所的同步化效应进行了理论预测和实验验证，该研究实现了在生命系统中研究周期信号的三元耦合问题(即2个周期性外部输入信号与1个内部周期性振荡信号)。

历时四年，揭秘多耦合协同现象

基于三体耦合系统并结合数学模型，研究团队发现，双重周期信号同时存在能够显著地提高内外振荡同步化的范围、降低细胞群体振荡动力学的差异、提高同步化细胞在群体中所占的比例。这些结果说明了外界两种周期信号对系统的作用并不是简单的线性叠加，而是以一种相互协同的形式产生作用。

在复杂生物振荡的科研探索中，双输入的耦合是一个全新的条件，以往并没有科研团队对此进行系统性的研究。我们通过近四年的不断深入了解，逐渐发现该研究的关键可能在于相位组合的问题，论文共同通讯作者、深圳先进院合成所研究员魏平表示。只有在外界周期信号以特定相位组合时才能产生明显的正协同性。另一方面，这也意味着通过改变外界信号的相位组合能够调控内部振荡的行为，并最终能够调控基因表达。

当然，将系统直接从只接收单信号改造成接收双信号的系统同时保持其振荡式的动力学特征，中间需要反复的推理和验证，也是该项工作的难点之一。魏平介绍。

本次研究同时在实验和理论水平揭示了多耦合振荡系统中的协同性现象，发现了这类系统中独特的相位调控原理，拓宽了学界对于生物耦合振荡系统的认识，以及对生物学中时间调控的理解。

魏平表示，研究中构建的双输入人工合成振荡系统，可为后续进一步探索多耦合振荡中的基本问题提供稳健、可靠的实验平台。这种从根本上理解生命系统设计原理的工作，为人工设计合成生命、理解复杂疾病(如生物钟紊乱)的发生机理提供了重要的理论基础。

哥本哈根大学玻尔研究所Mathias S. Heltberg博士(深圳先进院访问学者)、北京大学定量生物学中心博士研究生姜源旭、中国科学院深圳先进院博士后范盈盈为文章共同第一作者。魏平研究员与Mogens H. Jensen教授为文章共同通讯作者。(来源：中国科学报 刁雯蕙 赵梓杉)

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.cels.2023.04.001

作者：魏平等 来源：《细胞—系统》

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转发