
QB 欧阳颀钱珑娄春波团队合作提出跨物种可预测移植的基因线路

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29608.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！

QB 欧阳颀钱珑娄春波团队合作提出跨物种可预测移植的基因线路。论文标题：Functional predictability of universal gene circuits in diverse microbial hosts

期刊：Quantitative Biology

作者：Chenrui Qin, Tong Xu, Xuejin Zhao, Yeqing Zong, Haoqian M. Zhang, Chunbo Lou, Qi Ouyang, Long Qian

发表时间：14 April 2024

DOI：<https://doi.org/10.1002/qub2.41>

微信链接：[点击此处阅读微信文章](#)

在过去的二十多年中，合成生物学家一直致力于在活细胞中构建合成基因线路以实现特定行为，例如布尔逻辑门、信号滤波器、振荡器、状态机、传感器和基因控制器等。这些基因线路依据自下而上的设计原则，由特定功能的基因元件按可计算的逻辑构建而成。然而，已实现的基因线路大多只能在少数模式生物（如大肠杆菌和酿酒酵母）中完成预设功能。非模式微生物底盘细胞具有独特的代谢和环境适应性的优势，具有巨大的应用潜力。然而，从基因线路的最底层——基因元件这一层面开始，将其转移到非模式生物中就已相当困难。这是由于不同底盘细胞具有各不相同的基因表达机制、代谢途径和DNA载体等，这些因素构成了基因线路的运行环境。因此，开发能够在多样化的生物系统中稳健且可预测地运行的通用型基因线路是合成生物学面临的严峻挑战之一。理想的通用型基因线路应与底盘细胞的运行环境相对隔离，即对细胞外环境、细胞内环境和宿主细胞的遗传背景具有鲁棒的表现。

近期，北京大学定量生物学中心欧阳颀/钱珑课题组和中国科学院深圳先进技术研究院娄春波课题组在Quantitative Biology期刊发表了一篇题目名Functional predictability of universal gene circuits in diverse microbial hosts的文章，揭示了通用型基因线路在多种微生物底盘细胞中的可预测性和可迁移性。

Functional predictability of universal gene circuits in diverse microbial hosts

Chenrui Qin¹ | Tong Xu¹ | Xuejin Zhao² | Yeqing Zong³ |
Haoqian M. Zhang³ | Chunbo Lou⁴ | Qi Ouyang⁵ | Long Qian⁵

全文概要

本文开发了一种定量的流程，用于探索生物调控元件在非模式微生物中的通用性和可靠性（图1）。作者选用了来自噬菌体的T7 RNA聚合酶（T7 RNAP）构成的转录激活模块和一组源于噬菌体及细菌的转录抑制模块，研究了它们在革兰氏阳性丝状细菌白色链霉菌、革兰氏阳性谷氨酸棒杆菌、革兰氏阴性嗜虫假单胞菌和革兰氏阴性大肠杆菌这四种不同微生物底盘中的表现。通过在不同的遗传背景和特定培养条件下对这些调控元件进行标准化定量表征，探讨了这些高度可组合的转录调控元件在跨物种应用时的功能稳定性和定量参数的可预测性，从而试图定义通用元件在不同物种间的定量迁移性。最终，团队针对跨物种通用元件获得了两类元件特征参数：底盘特异性与非底盘特异性参数；并进行了包含两种转录调控机制的复合基因线路的模型预测和实验验证。

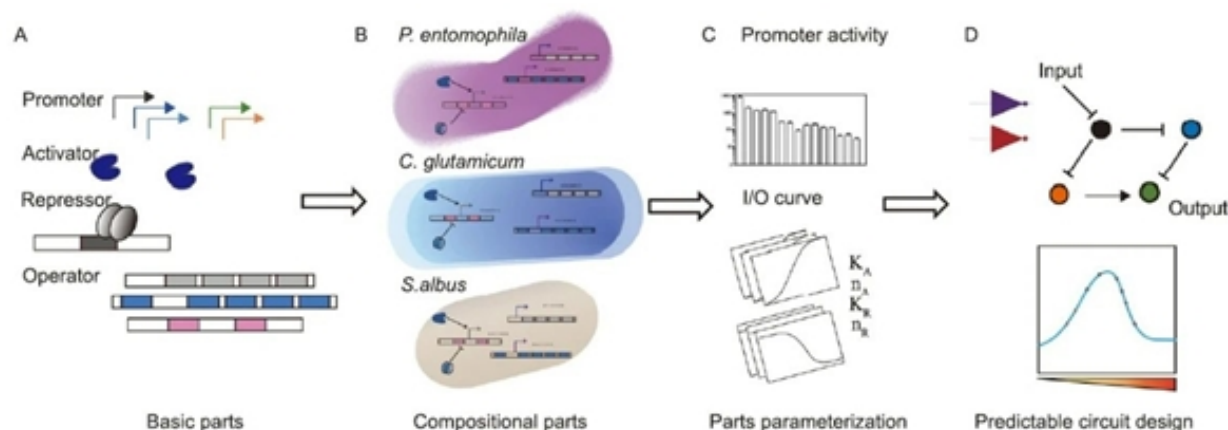


图1 跨物种基因线路自下而上的设计框架以及测试流程

(A) 对来源于细菌和噬菌体的转录调控元件进行标准化处理。(B) 将这些基础元件在不同底盘细胞中进行模块化组装，以形成具有转录激活或转录抑制功能的模块。(C) 启动子库活性测试以及元件特征曲线的实验测试；通过生物化学平衡态转录调控模型，拟合转录激活响应曲线和转录抑制响应曲线，提取并抽象出元件的关键参数。(D) 设计不同转录调控的拓扑结构，利用模型和元件参数对基因线路在非模式底盘细胞中的行为进行预测。

1. 多底盘兼容性和T7启动子库的可预测性

通过测量不同T7启动子突变体在多种微生物底盘细胞中的转录活性，发现这些启动子的活性在不同底盘细胞中表现出高度的线性关系：在谷氨酸棒状杆菌、白色链霉菌和嗜虫假单胞菌中，T7启动子库的强度与大肠杆菌中对应值的相关性系数 R^2 分别为0.95、0.93和0.97。这表明，T7启动子库在不同底盘细胞中能够保持一致的表达激活模式，显示出其在调控基因表达方面具有高度的可预测性，使其成为通用生物调控元件的理想候选之一。

2. 模型参数化揭示T7聚合酶激活模块的底盘非特异性

研究采用生物化学模型刻画转录激活过程，对T7 RNAP和启动子的相互作用进行参数化。结果显示，T7 RNAP的希尔系数在不同底盘细胞中保持一致，证明其对底盘环境不敏感。此外，不同T7启动子突变体的解离常数（ K_A 值）在不同底盘细胞中也呈现出高度的线性相关性（ $R^2 = 0.955$ ）。这些发现表明T7转录激活模块在不同生物系统中的表现具有高度的鲁棒性。

3. 模型参数化揭示不同的转录抑制模块的底盘非特异性

研究进一步验证了转录抑制模块的通用性，构建了一系列逻辑非门（NOT gate）并测试其在不同底盘细胞中的抑制过程的响应曲线。通过对不同抑制蛋白和操纵子序列组合进行实验表征和模型拟合，结果显示，抑制型元件的协同性参数（即希尔系数）在不同底盘细胞中保持一致，仅由抑制蛋白和操纵子序列排布决定，表明了这些转录抑制模块的跨物种鲁棒性。

4. 在非模式生物中实现逻辑门和非一致前馈回路的无自由参数的模型预测

基于前述研究结果，团队成功预测了组合型基因线路在谷氨酸棒杆菌中的行为，包括逻辑非门和带通滤波（Bandpass filter）线路。通过定量表征通用元件的参数，研究将其分类为底盘特异性参数和非底盘特异性参数。随后，利用这些元件特征参数对线路功能进行了精准的无自由参数的模型预测；对于两类基因线路，模型预测值与实验数据的一致性分别达到 $R^2 = 0.98$ 和 $R^2 = 0.79$ ，验证了基因线路的跨物种定量可迁移性。

5. 未来应用前景

这一研究不仅为合成生物学的标准化设计提供了新的思路，还为开发能够在多种底盘细胞中可靠运行的通用生物元件奠定了基础。研究团队表示，这些发现将有助于加速新型微生物底盘细胞中合成基因线路的快速原型设计，并在自动化实验平台的支持下实现线路的快速表征和迭代优化。浙江大学王宝俊教授在同期发表的评论文章中写道：此研究为评估跨物种转录调控模块的通用性提供了方法学参考，推动了复杂功能通用型基因线路的可预测设计。未来的研究应着眼于扩展可移植元件的类别，建立多层次的调控库，整合计算机辅助设计工具，并开发高通量实验流程，实现非模式生物中基因线路的自动化设计和优化。

QB期刊介绍

Quantitative Biology（QB）期刊是由清华大学、北京大学、高教出版社联合创办的全英文学术期刊。QB主要刊登生物信息学、计算生物学、系统生物学、理论生物学和合成生物学的最新研究成果和前沿进展，并为生命科学与计算机、数学、物理等交叉研究领域打造一个学术水平高、可

读性强、具有全球影响力的交叉学科期刊品牌。

《前沿》系列英文学术期刊

由教育部主管、高等教育出版社主办的《前沿》（Frontiers）系列英文学术期刊，于2006年正式创刊，以网络版和印刷版向全球发行。系列期刊包括基础科学、生命科学、工程技术和人文社会科学四个主题，是我国覆盖学科最广泛的英文学术期刊群，其中12种被SCI收录，其他也被A&HCI、Ei、MEDLINE或相应学科国际权威检索系统收录，具有一定的国际学术影响力。系列期刊采用在线优先出版方式，保证文章以最快速度发表。

中国学术前沿期刊网

<http://journal.hep.com.cn>



来源：Quantitative Biology

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