

# 细胞内trade-off 和 基因表达、生长的关系

姜凌瀚

2015.12.3

# 背景

---

1.细胞过程相互联系, 但经常假设其独立

2.经常碰到的现实问题:

微生物的生长速率影响基因组范围内的基因表达

对转录因子的特殊控制经常被全局的非特异调控所掩盖, 这些调控反应了细胞的生理状态

合成生物学中, 合成回路和宿主不兼容

3.虽有研究说明细胞过程间的联系, 但只是定性说明.

# 本文所做的事情

---

1. 提出描述trade-off的最简模型（粗粒化）
2. 着重关注三种trade-off：
  - i. 有限细胞能量, 不同生化过程
  - ii. 有限核糖体, 不同mRNA翻译过程的trade-off
  - iii. 有限蛋白质组, 表达一种蛋白减少其他类型的蛋白
3. 模型能预测蛋白质组的分配, 能量交易（Energy turn-over）  
生理现象（生长速率），联系细胞行为和分子机制
4. 模型解释了基因的剂量补偿效应和宿主（合成生物学基底）对合成回路的影响.

# 模型建立

---

- 1.基本参数和假设
- 2.模型构建
- 3.参数拟合（略）
- 4.模型检验和应用.

# 模型建立

——基本参数和假设——对象选取

---

- 细胞内营养物质:  $S_i$
- 能量:  $a$  (One molecular of  $S$  yields  $n_s$  moleculars of)
- 四种蛋白及其对应的自由mRNA、与核糖体结合的mRNA
  - (1) 核糖体,  $r$
  - (2) 转运酶,  $e_t$
  - (3) 代谢酶,  $e_m$
  - (4) 持家蛋白,  $q$

用  $m_x$  表示蛋白对应的mRNA,  $c_x$  表示mRNA和核糖体的复合物, 其中  $x \in \{r, t, m, q\}$ .

# 模型建立

——基本参数和假设——基本假设

---

- 1.胞内物质一阶扩散
- 2.无蛋白降解, mRNA一阶降解
- 3.核糖体和mRNA结合或解离符合质量作用动力学
- 4.细胞能量消耗仅考虑翻译而忽略转录.

# 模型建立

— 模型构建

Table S1: List of reactions considered.

	dilution	transcription	dilution/degradation	ribosome binding	dilution	translation
ribosomes	$r \xrightarrow{\lambda} \emptyset$	$\emptyset \xrightarrow{\omega_r} m_r$	$m_r \xrightarrow{\lambda+d_m} \emptyset$	$r + m_r \xrightleftharpoons[k_u]{k_b} c_r$	$c_r \xrightarrow{\lambda} \emptyset$	$n_r a + c_r \xrightarrow{\nu_r} r + m_r + r$
transporter enzyme	$e_t \xrightarrow{\lambda} \emptyset$	$\emptyset \xrightarrow{\omega_t} m_t$	$m_t \xrightarrow{\lambda+d_m} \emptyset$	$r + m_t \xrightleftharpoons[k_u]{k_b} c_t$	$c_t \xrightarrow{\lambda} \emptyset$	$n_t a + c_t \xrightarrow{\nu_t} r + m_t + e_t$
metabolic enzyme	$e_m \xrightarrow{\lambda} \emptyset$	$\emptyset \xrightarrow{\omega_m} m_m$	$m_m \xrightarrow{\lambda+d_m} \emptyset$	$r + m_m \xrightleftharpoons[k_u]{k_b} c_m$	$c_m \xrightarrow{\lambda} \emptyset$	$n_m a + c_m \xrightarrow{\nu_m} r + m_m + e_m$
growth-independent proteins	$q \xrightarrow{\lambda} \emptyset$	$\emptyset \xrightarrow{\omega_q} m_q$	$m_q \xrightarrow{\lambda+d_m} \emptyset$	$r + m_q \xrightleftharpoons[k_u]{k_b} c_q$	$c_q \xrightarrow{\lambda} \emptyset$	$n_q a + c_q \xrightarrow{\nu_q} r + m_q + q$
internal nutrient	$s_i \xrightarrow{\lambda} \emptyset$	$s \xrightarrow{\nu_{\text{imp}}} s_i$	$s_i \xrightarrow{\nu_{\text{cat}}} n_s a$			
ATP	$a \xrightarrow{\lambda} \emptyset$	nutrient import	metabolism			

# 模型建立

## —模型构建

- 细胞内营养物质:  $S_i$
- 能量:  $a$  (One molecular of  $S$  yields  $n_s$  moleculars of)
- 四种蛋白及其对应的自由mRNA、与核糖体结合的mRNA

(1) 核糖体,  $r$

(2) 转运酶,  $e_t$

(3) 代谢酶,  $e_m$

(4) 持家蛋白,  $q$

用  $m_x$  表示蛋白对应的mRNA,  $c_x$  表示mRNA和核糖体的复合物,

其中  $x \in \{r, t, m, q\}$ .

$$\dot{s}_i = \nu_{\text{imp}}(e_t, s) - \nu_{\text{cat}}(e_m, s_i) - \lambda s_i, \quad (1)$$

$$\dot{a} = n_s \cdot \nu_{\text{cat}}(e_m, s_i) - \sum_{x \in \{r, t, m, q\}} n_x \nu_x(c_x, a) - \lambda a, \quad (2)$$

$$\dot{r} = \nu_r(c_r, a) - \lambda r + \sum_{x \in \{r, t, m, q\}} (\nu_x(c_x, a) - k_b r m_x + k_u c_x), \quad (3)$$

$$\begin{aligned} \dot{e}_t &= \nu_t(c_t, a) - \lambda e_t, \\ \dot{e}_m &= \nu_m(c_m, a) - \lambda e_m, \end{aligned} \quad (4)$$

$$\dot{q} = \nu_q(c_q, a) - \lambda q,$$

$$\dot{m}_x = \omega_x(a) - (\lambda + d_m) m_x + \nu_x(c_x, a) - k_b r m_x + k_u c_x, \quad (5)$$

$$\dot{c}_x = -\lambda c_x + k_b r m_x - k_u c_x - \nu_x(c_x, a), \quad x \in \{r, t, m, q\}. \quad (6)$$

# 模型建立

—模型构建—物质运输

---

$$v_{\text{imp}}(e_t, s) = e_t \frac{v_t s}{K_t + s},$$

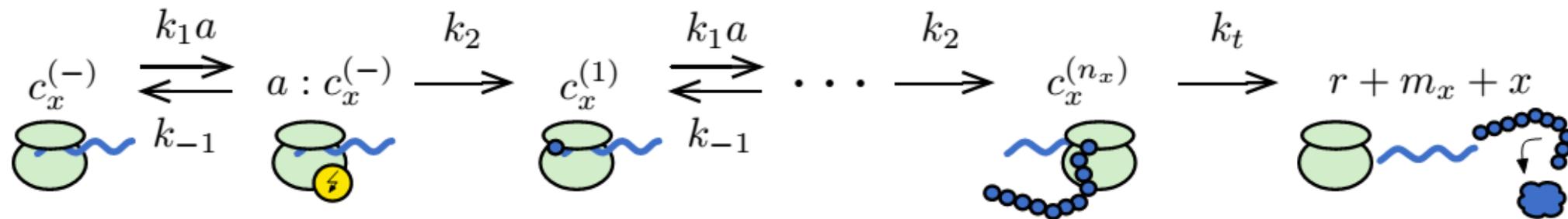
s 运输速率

$$v_{\text{cat}}(e_m, s_i) = e_m \frac{v_m s_i}{K_m + s_i}. \quad (7)$$

s 消耗速率

# 模型建立

—模型构建—翻译



翻译延伸速率

$$\gamma(a) = \frac{\gamma_{\max} a}{K_{\gamma} + a}$$

# 模型建立

—基本参数和假设—模型构建—转录

---

转录速率  $\omega_x(a) = w_x \frac{a}{\theta_x + a}, \quad x \in \{r, t, m\}.$  (10)

# 模型建立

——模型构建——生长和扩散

---

生长速率

$$\lambda = \frac{\gamma(a)}{M} \sum_x c_x,$$

$$\sum_x n_x x + n_r \sum_x c_x = M,$$

# 模型建立

—基本参数和假设—模型构建—细菌生长定律

---

$$\frac{dN}{dt} = \lambda N - d_N N$$

$$\frac{ds}{dt} = k_{\text{in}} - \nu_{\text{imp}}(e_t, s)N - d_N s.$$

# 模型建立

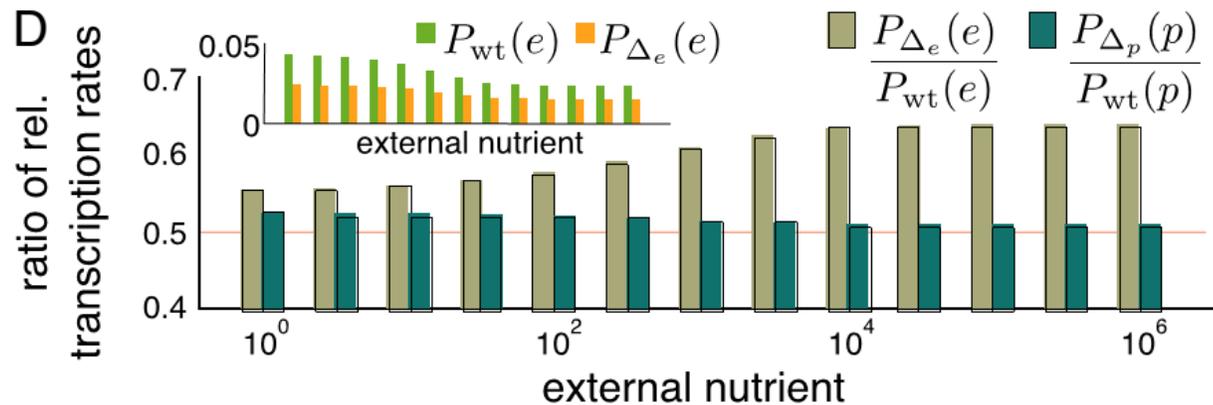
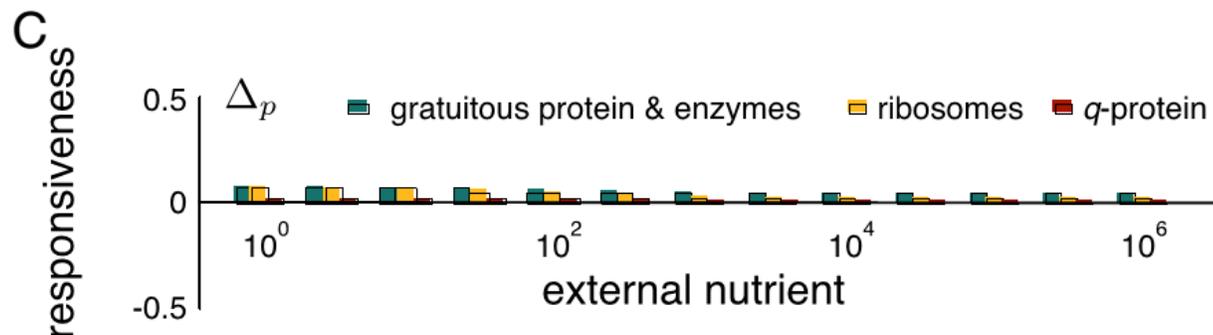
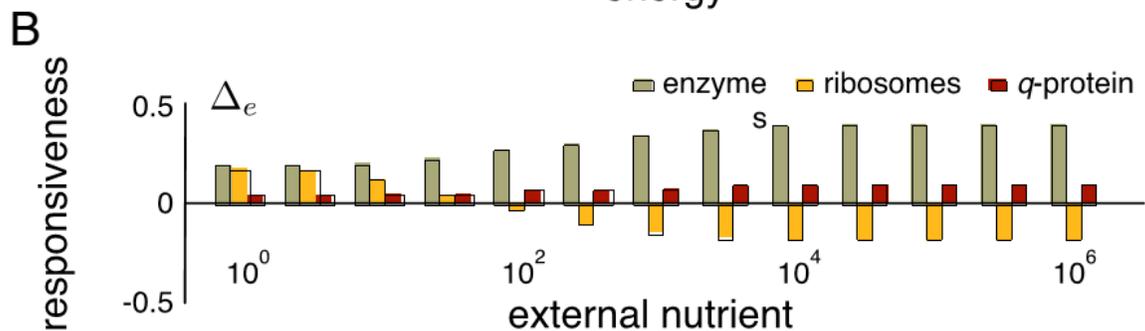
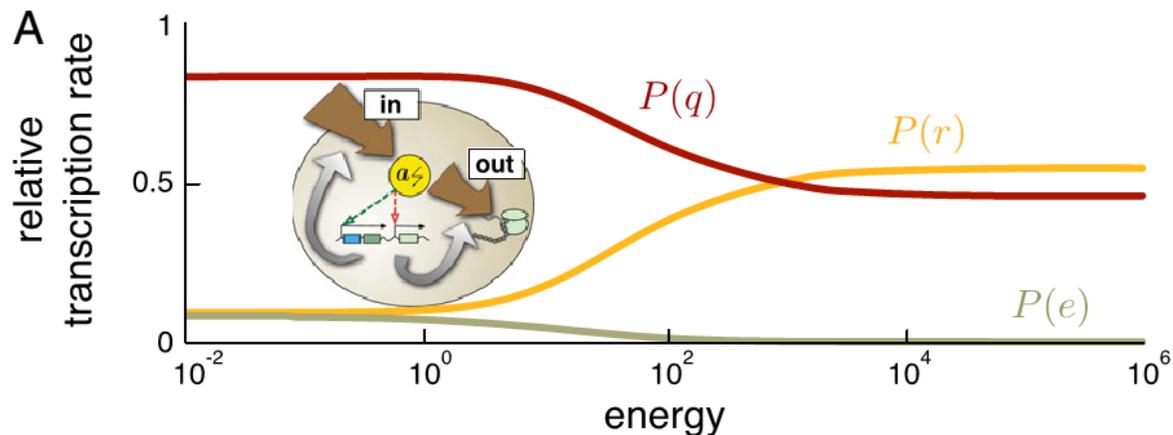
—模型检验和应用—基因剂量补偿

Table S3: List of additional reactions in the repressilator-chassis model.

	dilution/degr.	transcription	dilution/degradation	ribosome binding	translation
repressor 1	$g_1 \xrightarrow{\lambda+d_g} \emptyset$	$\emptyset \xrightarrow{\omega_{g1}} m_{g1}$	$m_{g1} \xrightarrow{\lambda+d_{m,g}} \emptyset$	$r + m_{g1} \xrightleftharpoons[k_u]{k_b} c_{g1}$	$n_g a + c_{g1} \xrightarrow{\nu_{g1}} r + m_{g1} + g_1$
repressor 2	$g_2 \xrightarrow{\lambda+d_g} \emptyset$	$\emptyset \xrightarrow{\omega_{g2}} m_{g2}$	$m_{g2} \xrightarrow{\lambda+d_{m,g}} \emptyset$	$r + m_{g2} \xrightleftharpoons[k_u]{k_b} c_{g2}$	$n_g a + c_{g2} \xrightarrow{\nu_{g2}} r + m_{g2} + g_2$
repressor 3	$g_3 \xrightarrow{\lambda+d_g} \emptyset$	$\emptyset \xrightarrow{\omega_{g3}} m_{g3}$	$m_{g3} \xrightarrow{\lambda+d_{m,g}} \emptyset$	$r + m_{g3} \xrightleftharpoons[k_u]{k_b} c_{g3}$	$n_g a + c_{g3} \xrightarrow{\nu_{g3}} r + m_{g3} + g_3$

# 模型建立

—模型检验和应用—基因剂量补偿



# 模型建立

——模型检验和应用——基因剂量补偿

---

## 结论

1.细胞生长满足“基于需求的补偿效应”

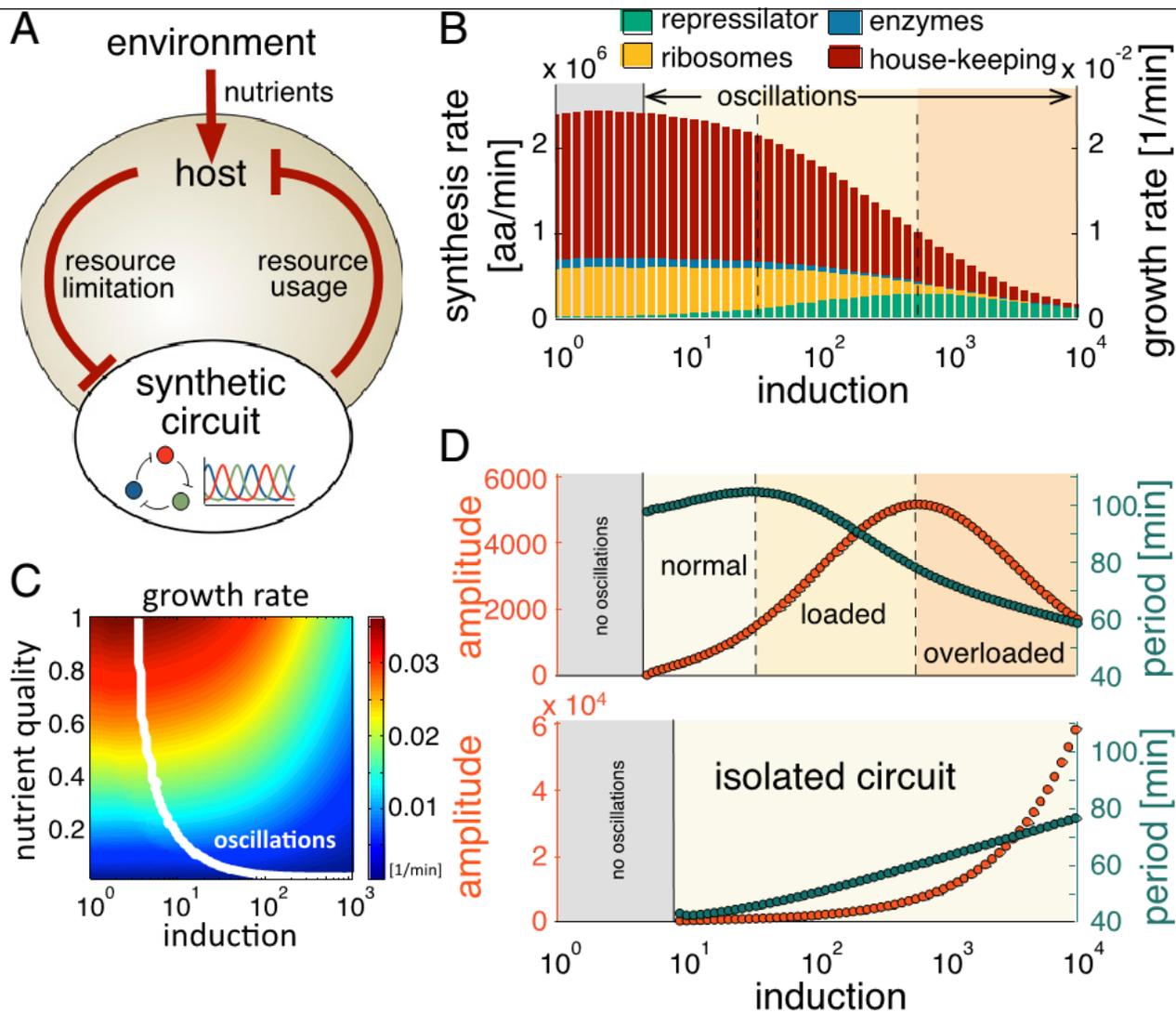
2.就二倍体而言, 等位基因不会以该蛋白是否缺少而作为剂量补偿的依据, 而以该蛋白参与的功能是否缺少作为依据;

在本节中,与细胞生长有关的基因(代谢酶)缺失, 该功能缺失, 因而产生剂量补偿效应

生长无关蛋白缺失,该功能不受影响, 因而不产生剂量补偿效应.

# 模型建立

—模型检验和应用—合成回路和宿主的互作



# 模型建立

——模型检验和应用——基因剂量补偿

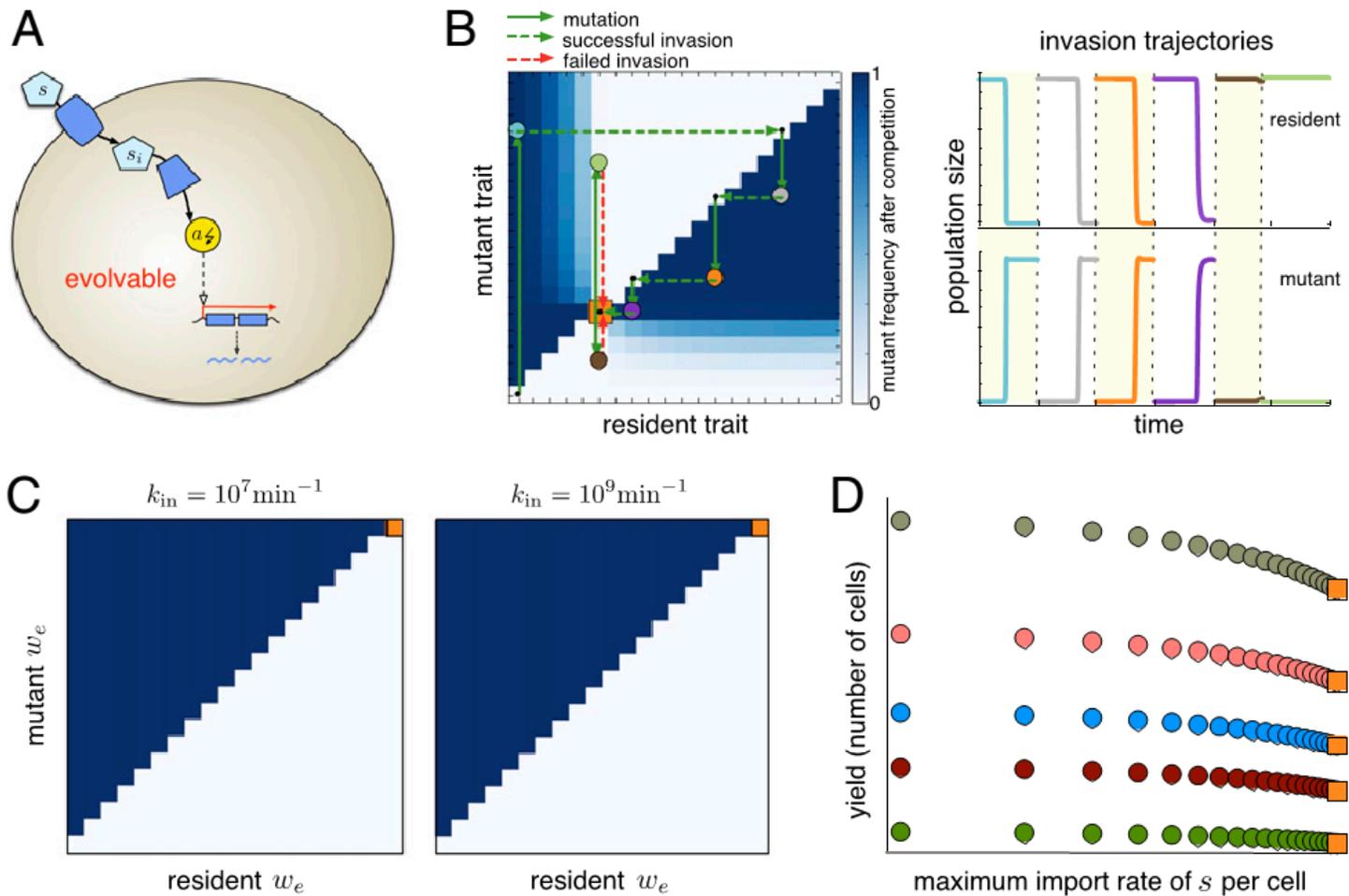
---

结论

单独存在的合成回路和以宿主作为背景的合成回路作用机制是不同的.

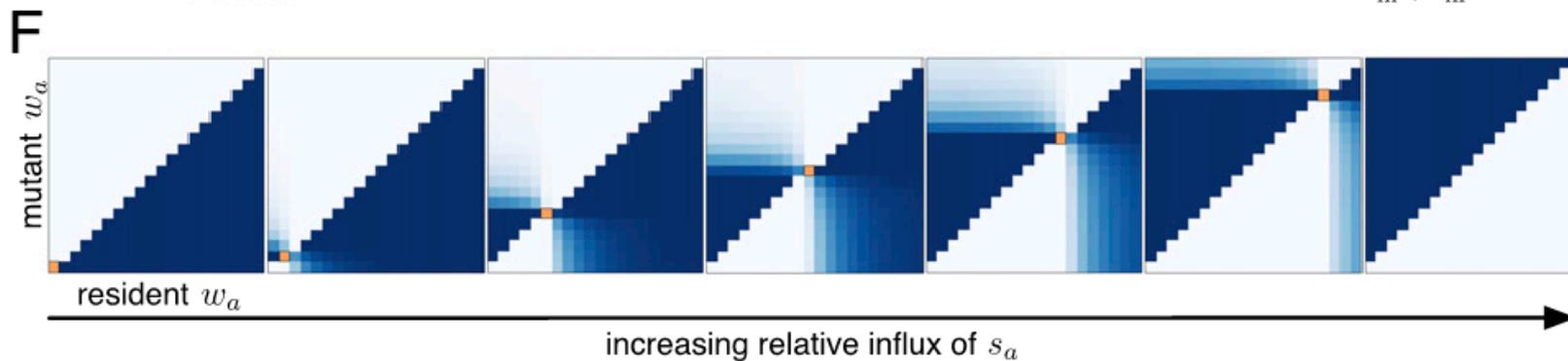
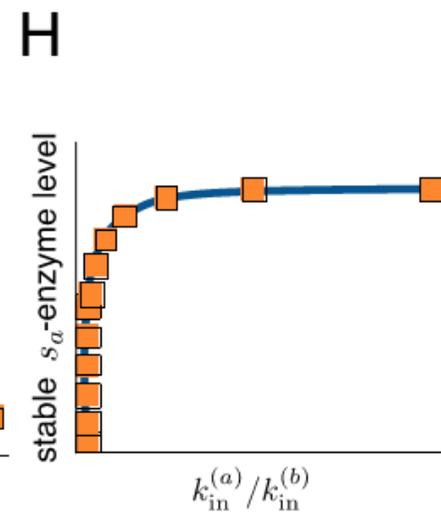
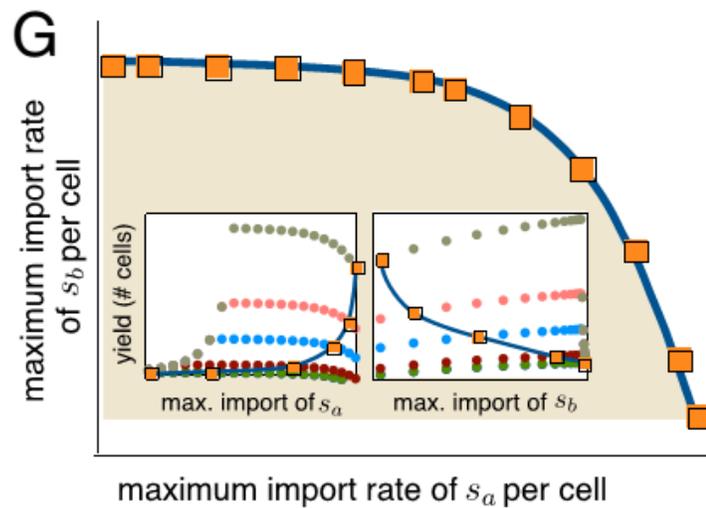
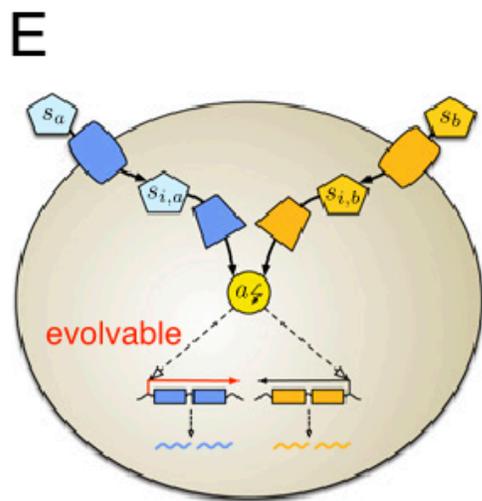
# 模型建立

—模型检验和应用—基因调控回路的进化



# 模型建立

—模型检验和应用—基因调控回路的进化



# 模型建立

——模型检验和应用——基因调控回路的进化

---

## 结论

- 1.生物在变化的环境中倾向于以多种营养物质为食
- 2.在进化中,以单一营养物质为食,造成只选择最大化酶表达量的株系,而不考虑环境的变化;以两种营养物质为食,使酶的表达受到控制.

# 总结

- 1.提出了定量描述细胞间过程的最简粗粒化模型
- 2.模型能预测蛋白质组的分配, 能量交易 (Energy turn-over)  
生理现象 (生长速率), 联系细胞行为和分子机制
- 3.模型解释了基因的剂量补偿效应和宿主 (合成生物学基底) 对合成回路的影响.
- 4.模型预测了基因调控回路进化的策略

# Summary

创新点: 提出了描述trade-off的粗粒化定量模型, 依此解释了两个生物学问题 (基因的剂量补偿效应和合成回路和宿主的互作), 并预测了基因调控回路的进化; 全部采用理论推导和模拟方法.

启发: 选择合适方法验证模型; 不要放弃对简单的追求.

改进: 合成回路和宿主互作部分可用实验加以验证.

Thanks.