

通过染色体基因定位对细菌过程的绝对控制

翻译：王鹏，胡天歌

ppt：袁寅夏

目录

- 一 综述与趋势
- 二 研究与总结

一 综述与趋势

综述：

1. 细菌的一些过程，如应激反应和细胞分化，受到许多不同水平的控制。虽然某些方面，如转录调控被高度评价，但是染色体基因位置的重要性往往被低估甚至完全忽视。
2. 环境参数和基因的染色体位置的组合决定了它的DNA在一个给定的时间段在细胞周期中存在多少拷贝。
3. 观察完全依赖或部分依赖于所涉及的基因的染色体位置及其波动拷贝数的细菌过程。尤其注重这些拷贝数波动可用于细菌细胞命运测定或细菌细胞中相互依赖过程协调的几种不同方式。

趋势

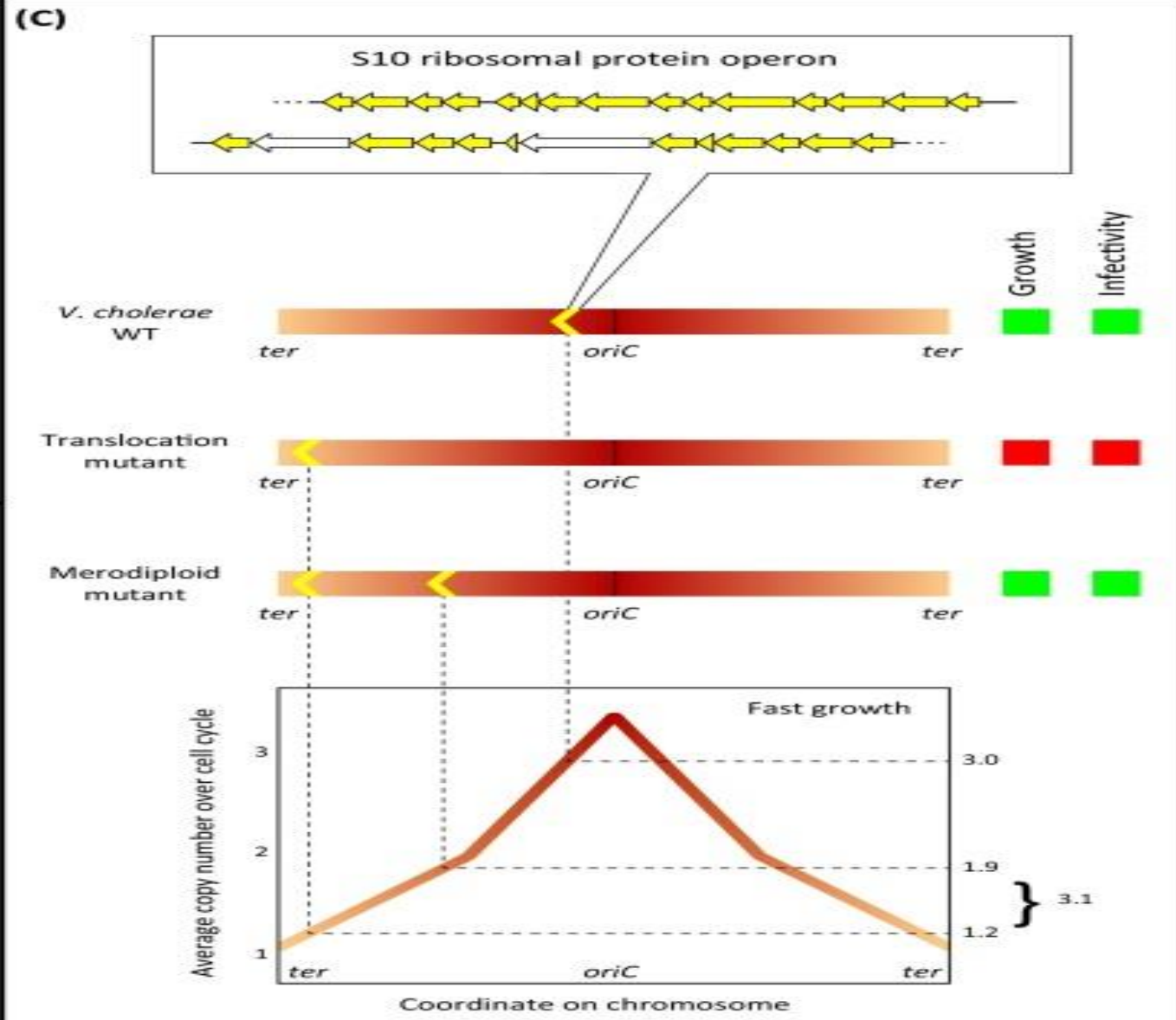
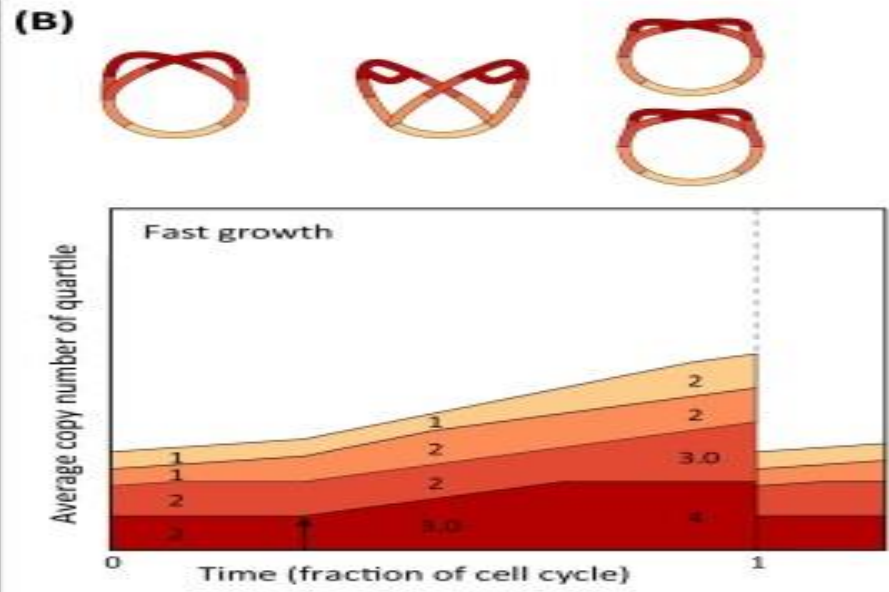
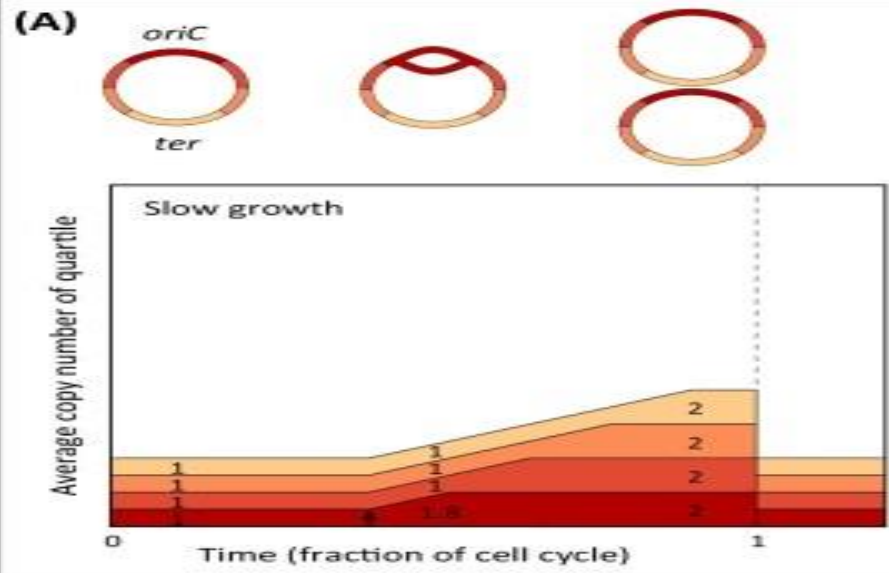
- 1, 虽然在真核生物中得到很好的理解, 但基因拷贝数在细菌中的相关性在很大程度上未被探索。
- 2, DNA复制过程中的两个基因之间的拷贝数不平衡被认为是负责精确定时活动脉冲枯草芽孢杆菌孢子的引发剂。
- 3, 除了已经显示染色体基因位置参与枯草芽孢杆菌孢子形成的各种方式之外, 最近还有其他细菌也发现了更多的实例。
- 4, 改变营养物质的可用性或关键亚细胞过程的功能障碍导致扭曲的基因拷贝数的分布, 与转录的变化作为一个结果, 例如考虑到肺炎球菌能力的激活。
- 5, 此外, mRNA扩散性出乎意料的低表明基因的染色体位置可以部分地通过细胞中需要它的产物来确定。

基因组组织与基因功能的联系如何

- 1, 几十年来, 基因组组织的重要性得到了认可。几乎每个与染色体直接或间接相互作用的过程在基因组进化过程中都留下了痕迹。已经清楚的是, 染色体上的特征顺序和取向以及染色体的三维结构对于细胞是重要的。基因组组织和细胞过程之间的相互作用的许多实例是可用的。例如, 必需基因倾向位于与复制进行相同方向的转录链上。
 - 2, 然而, 关键要素的基因组位置的重要性往往被低估。事实上, 很少有人注意到基因组位置可以影响细胞生物学的许多不同方式。因此, 我们审查了功能的确切基因组位置可以在细菌细胞的调节景观和发展中发挥作用的各种机制。

二 研究与总结

- 复制相关副本的数量波动
- 大多数细菌将DNA组织在单个圆形染色体上，其复制起始于复制起点（oriC）。从那里，复制在染色体周围的两个方向上对称地进行，并且在两个复制叉相遇的分子的相对端（ter区）终止。其结果就是，染色体上的各种基因和其他特征以固定的顺序复制，导致其每个细胞周期重复的拷贝数的周期性波动。



分析

- 1, 图中每个彩色区域的高度表示相应四分位数内的平均拷贝数;当复制品移动通过四分之一时, 相应的图形区域的高度稳定地增加, 直到它被恰好加倍(即, 复制整个四分位数), 而其他区域保持其高度。描述四个四分位数的拷贝数发展的区域堆叠, 因此它们的组合高度反映了细胞的总DNA含量
- 2, 在S10操纵子位置的不同位点检查拷贝数显示, 在二倍体菌株中的S10基因剂量与野生型菌株非常相似。

功能相关基因顺序

- 1, 基因拷贝数波动的幅度将取决于其基因组位置（相对于oriC）和生长速率。这些依赖性的影响通过以下事实来说明：易位和染色体反转优先以拷贝数中性的方式发生（即相对于oriC对称）。基因顺序重要性的另一个例子是对复制，转录和翻译的重要生长因子的oriC近端共定位的强力保守。这些因子的共定位可以通过其化学计量的重要性与功能区室化的组合来解释（另请参见下文）。然而，事实上，它们几乎总是被发现接近复制起点，反映了细胞需要将其表达与其要求相关联。

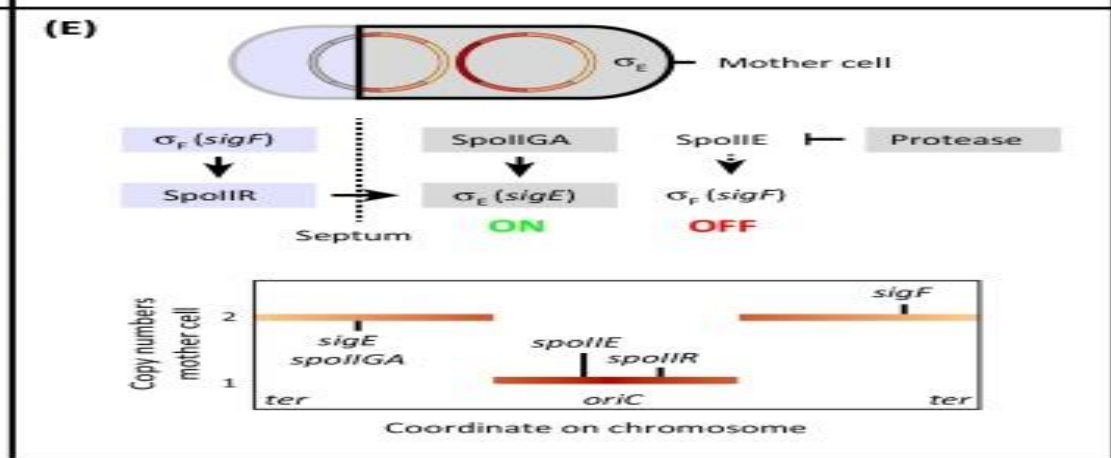
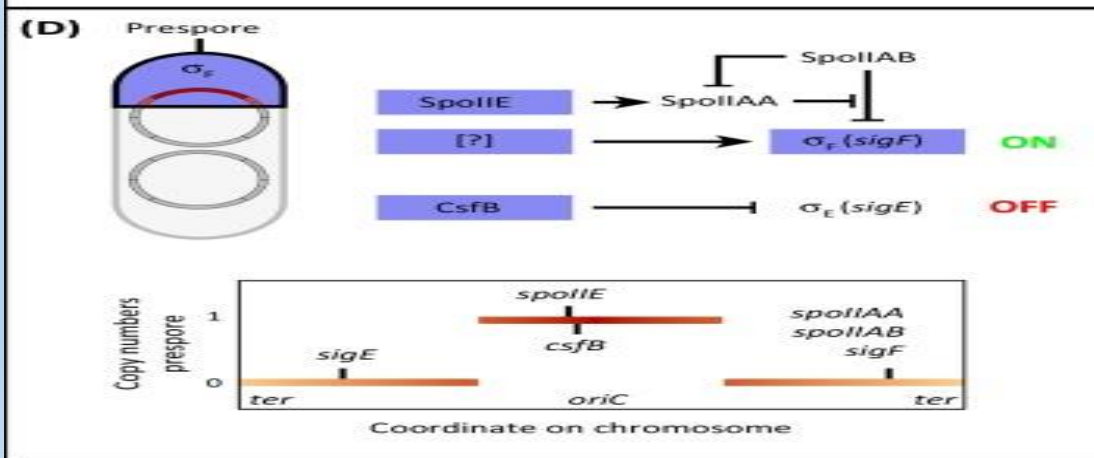
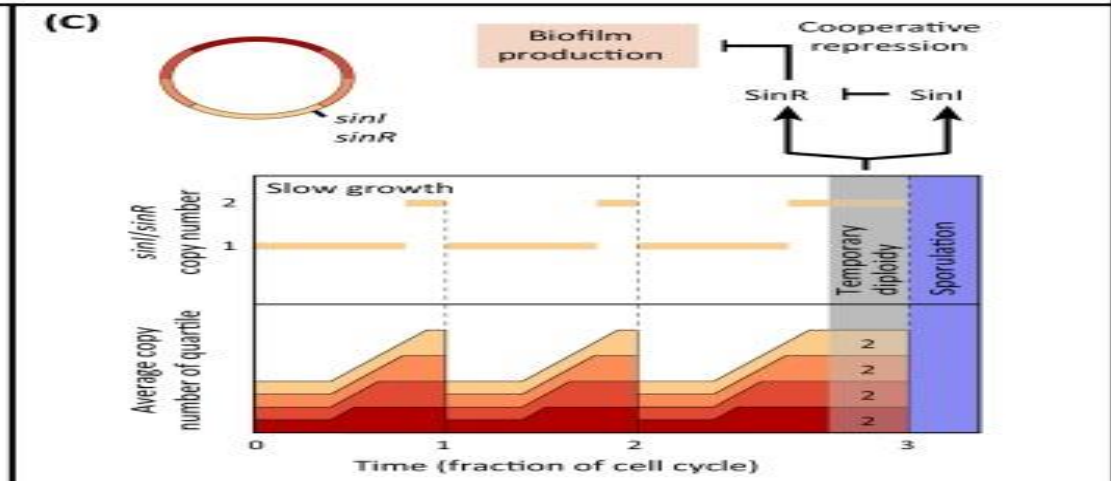
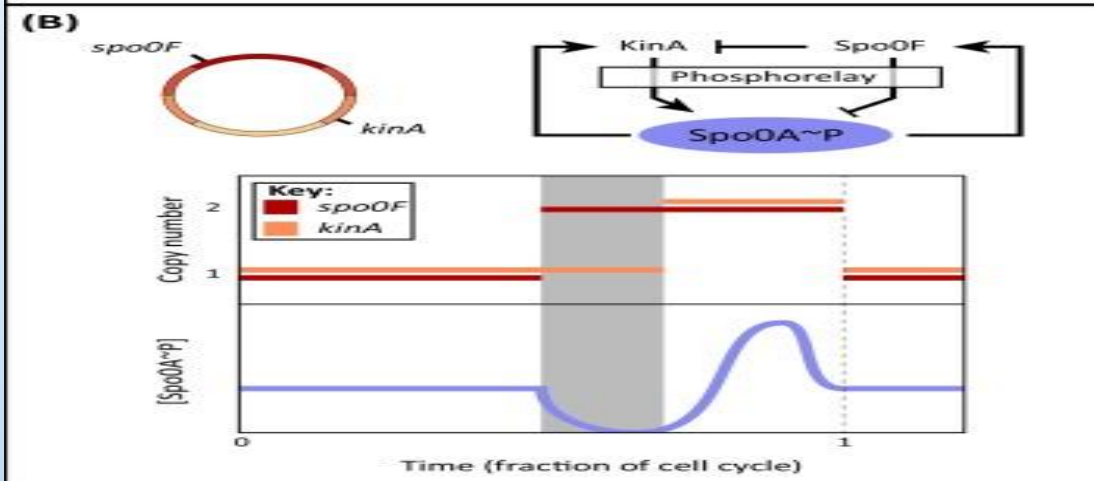
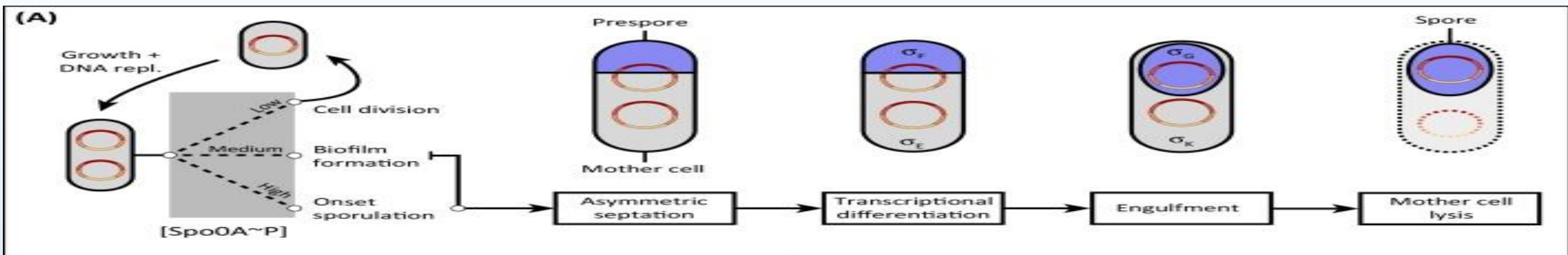
2, 同样，Sobetzko等证明在指数生长期间使用的核仁相关蛋白（NAP）及其结合位点显示出比作用于稳定期的NAP更接近于oriC的趋势。同时，他们表明具有相关功能的基因倾向于与oriC相等的距离分布，而不需要与染色体相同的臂。总而言之，这些观察强调，整个进化中遇到的生长条件的变化直接反映在具有相关功能的基因的染色体上的相对定位。

染色体结构和基因表达

- 1.当然，基因拷贝数与最终表达水平之间的相关性代表了谜题的一部分。Bryant等人表明改变革兰氏阴性模型生物体大肠杆菌中报告载体的染色体位置可能导致几百倍的表达水平差异。
 - 2.显然，无数的因子一直在参与染色体组织的演变。由于这个原因，无数的模式已经无疑地仍然以染色体特征和染色体形态的顺序被发现。虽然这个不是审查的重点，染色体拓扑和整体结构对基因表达和染色体组织的影响不能不提及。
 - 3.如上所述，一个特定蛋白质的最终生产水平由多个因素决定而不是单个基因剂量。例如，当Gerganova等人将编码全部大肠杆菌调节因子FIS的fis基因从oriC近端移动到终点近端位置，细胞能够通过上调fis的转录来维持原始的蛋白质水平。尽管fis转录物和FIS蛋白水平几乎不变，突变体显示出显著的健康损失。这归因于由FIS直接调节的一些关键NAP水平的改变，其中涉及启动子结合和DNA超螺旋。虽然拷贝数变化不能被归咎于这一观察，推测fis转录物和FIS两者的有限扩散性可能是为此负责的，这将会导致其调节子的处于不同激活模式，从而可能影响DNA拓扑和结构。

染色体组织在枯草芽孢杆菌孢子形成中的各种作用

- 1.当研究培养异质性和细胞命运测定时，革兰氏阳性模型细菌枯草芽孢杆菌是非常有意义的。
- 2.当受到压力时，它可以以不同的方式行事；
- 3.在温和的营养胁迫下，枯草芽孢杆菌可以形成生物膜，多细胞群落由淀粉样蛋白基质保持在一起，
- 4.而更严重的营养胁迫可能导致内生孢子的形成，其可以在各种极端条件下存活。
- 5.在这里，我们讨论染色体基因顺序涉及调节孢子形成的多种方式。为了更全面地了解这个研究较多的现象，可以进行评估



分析

- 图2基因位置在枯草芽孢杆菌孢子形成中的各种作用。
- (A) 内生发育概况。
- (B) 细胞周期介导的脉冲控制孢子形成发生。
- (C) 在孢子发育之前的临时二倍体导致母体生产关闭。
- (D) SpoIIIE在前体中的瞬时过度产生导致活性 σ^F 的最终释放。
- (E) 在母细胞中激活 σ^E 的spoIIIR和ter-近端位置的局部表达spoIIIGA和sigE。

细胞周期介导的脉冲控制发生孢子形成

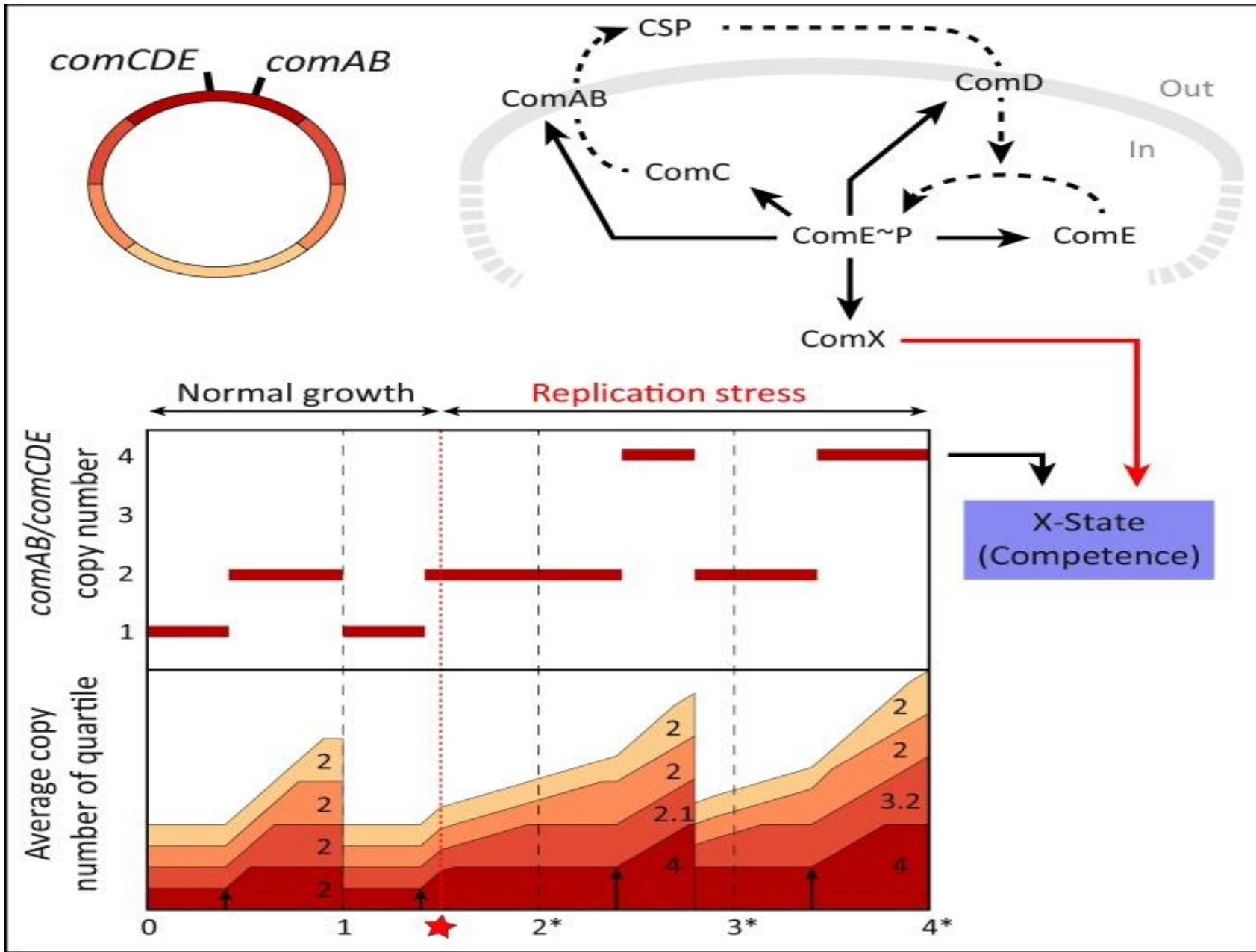
- 1, 进行孢子形成的决定是在单细胞水平上进行的, 并由多个激酶和磷酸转移酶组成的复合磷酸盐还原系统控制,
- 2, 在这一点上, 重要的是细胞完全复制其DNA, 使得孢子可以接受完整的染色体, 从而增殖。许多研究表明, 枯草芽孢杆菌实现了必要的协调通过在DNA复制终止后不久的每个周期产生活性研。
- 3, 研究人员表明, 易位的kinA或spo0F会导致孢子形成缺陷, 强调了其染色体定位对于内生孢子正确形成的重要性。

临时双倍体确保相互排斥的孢子形成和生物膜形成

- 1, 虽然生物膜形成和孢子形成被相同的蛋白质激活, 磷酸化的Spo0A (Spo0A~P), 然而这两个状态是相互排斥的, 因为在已经开始形成孢子的细胞中完全不存在基质产生。
- 2, 当在较长时间里染色体存在两个完整的拷贝时, 细胞会利用孢子形成这一特殊情况。由于这种临时二倍体, 终端和近端基因sinI和sinR的拷贝数大致加倍。由于SinR抑制的合作性, 这可能会将平衡转移到基质基因的表达完全匮乏。

通过转录的不同区别母细胞和前体孢子

- 1, 虽然生物膜形成和孢子形成被相同的蛋白质激活, 磷酸化的Spo0A (Spo0A~P), 然而这两个状态是相互排斥的, 因为在已经开始形成孢子的细胞中完全不存在基质产生。
- 2, 在母细胞中, sF的活性被抑制, 也许部分是由于较低的SpoIIIE拷贝数拷贝数, 但也可能由于母细胞特异性SpoIIIE退化。同时在前芽孢中sF被捆绑到抗s蛋白CsfB上受到抑制, 这个蛋白被重新编码在前芽孢特有的1/3染色体上。



天然基因突变的概率波动诱导细菌能力

- 1, 细菌群是否将执行复制在很大程度上取决于其增长率及其基因组大小的共同影响
- 2, 染色体复制起点附近的调节基因剂量增加导致肺炎链球菌的能力激活。
- 3, 基因剂量诱导的X-状态激活可能导致咽部菌群组成的变化, 更好或更坏。

对未来研究的启示

• 1, mRNA的噪声预测

- 在过去的15年中，随机的“噪音”越来越明显，这是本质上存在于细胞中任何过程。可以对细胞命运的决定和巨大影响。当某些调节子的噪声表达仅在细胞亚群中超过阈值时，可能会出现表型异质性。要充分了解分子噪声对宏观性能的影响，如细菌表型，重要的是要知道所有相关参数，有助于在特定过程中的绝对水平的变化。最近，彼得森等的研究表明精确建模的mRNA的分布，对解释DNA复制进展并在某些点拷贝数的加倍十分重要。自复制是非常严格的规定，在这种情况下，复制的噪声可以忽略不计，和掺入噪声模型相对简单。忽略复制的影响导致在某些情况下严重高估mRNA噪声。

2, 差异基因表达分析的规范化

- 随着下一代测序（NGS）的技术的发展，如RNA-seq，在过去的十年中，全球更多微生物学家进行转录组的研究。所获得的数据集的分析往往来自自动化途径，不需要太多的用户输入。

3, 合成和自然系统中的拷贝数效应

- 在合成结构中，整合的DNA序列的拷贝数对于其正常功能可能是至关重要的，在这些情况下，染色体整合的位置应该被仔细考虑。
- 结合DNA复制普遍存在于所有活生物体中的事实，这高度提示这些效应在细菌生物学方面比目前公认的更强。进一步，所审查的现象不一定限于细菌；古细菌染色体通常含有不超过几个复制起点，并且由于细菌和古细菌染色体共享几个组织特征，这里讨论的一些机制也可能在古细菌中也很活跃。

结语

- 1.基因的空间共定位以及mRNA和蛋白质的扩散性，对于细菌基因调控的理解将是非常重要的。
- 2.然而，染色体基因顺序虽然不是无关紧要，但仍然是影响细菌细胞调节环境的另一个方面，并没有得到必要的关注。
- 3.另外，无论基因在自然条件下的染色体位置如何，重要的是要记住某些实验对细胞中拷贝数分布的潜在影响；基因的易位，抗生素治疗，营养限制和其他类型的压力可以以各自的方式通过影响基因剂量而局部或全基因组诱导转录变化。因此，了解和增加对染色体基因顺序在调控关键过程中的作用的认识至关重要，在理解细菌以及可能的古细菌中，无论是在本质上还是在实验中实践。

thanks