

新发现接通了基因组调控的一条逻辑链

(北京计算科学研究中心 汤雷翰 编译自 Ashley G. Smart. *Physics Today*, 2013, (10): 10)

生物学一条被勘察了无数次的信号通路可能还藏有不为人知的功能：防止蛋白生产线出现瓶颈效应。

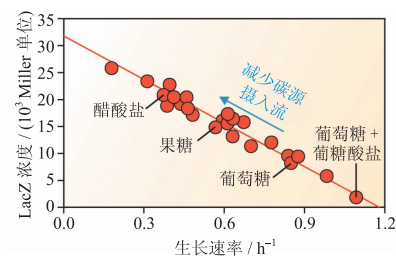
大肠杆菌需摄入含碳丰富的养分才能生长，并按照固定的顺序选择碳源。例如，当葡萄糖充足时，它就会停止合成用来运输和分解其他碳源(如乳糖或麦芽糖)的酶。20世纪40年代，剑桥大学生物学家Helen Epps和Ernest Gale观察到此现象，并将它命名为葡萄糖效应。现在知道其他糖类也能触发类似的响应，它们被统称为分解代谢抑制效应。

传统认为，分解代谢抑制效应的载体是磷酸转移酶系统(PTS)。PTS负责将葡萄糖等“优质”糖源运入细胞，工作时同步抑制环腺苷酸(cAMP)的合成。而cAMP恰恰就是激活替代糖源通路的信号分子，因此被认为是碳源择优利用的中介。

PTS-cAMP机制作为细胞适应环境的经典案例，已被列入多本生物教科书。但是，该机制并不能完整地解释细胞对碳源通路的抑制。实验发现，当细胞摄入某些不通过PTS转运的糖时，抑制现象依然存在。更奇怪的是，非碳养分(如氮源)的缺失也能启动此效应。

为了解释这些“反常抑制效应”，加州大学圣迭戈分校华泰立教授和他的国际合作团队最近提出一个新的模型，重新定义了cAMP的角色。

图1是华泰立实验室尤从慧博士后采集的一组实验数据，纵轴LacZ浓度正比于cAMP激活的蛋白



量。她发现，用细菌生长速率作为横轴时，所有数据点都落在了一条漂亮的下行直线上。葡萄糖对应的生长速率较快，因此抑制效应明显，除此以外“没啥特别”。也许cAMP信号强度并不由具体糖类的输入强度决定，而是受一个更基本的规则调控。这个规则是什么呢？

华泰立和他的同事将大肠杆菌的几千种蛋白按照其在细胞生长过程中的作用粗粒化为四大组群：(1)分解代谢酶蛋白，包括LacZ和其他由cAMP激活的酶，负责将碳源分子降解为阿尔法酮酸；(2)合成代谢酶蛋白，以阿尔法酮酸和氮等其他元素为底物生成氨基酸；(3)核糖体蛋白，聚合氨基酸来制造各种新的蛋白；(4)不直接参加蛋白质合成的部分。

粗粒化可帮助理清细菌生长与酶蛋白资源分配(即基因调控)的关系。例如，细胞可以通过增加分解代谢酶蛋白数目来增加碳源的摄入，但这样的细胞并不一定长得更快，因为如果此时环境中没有足够的氮源，细胞也不能合成更多的氨基酸。资源调配失衡便会带来生长的瓶颈效应。

华泰立和他的同事们猜测大肠杆菌可能利用cAMP信号通路来避免瓶颈效应。图2展示了他们提出的调控模型的基本思路。这里，阿

尔法酮酸的浓度是分解与合成代谢流平衡与否的指示器：当碳源摄入量 J_c 大于氮源摄入量 J_n 时，阿尔法酮酸就会累积；反之，其浓度就会下降。如果修改传统的看法，让阿尔法酮酸来抑制cAMP的合成，进而控制转运和分解碳源分子的酶蛋白数量，便可解释图1所示的对应关系。

为验证这一理论，该团队将阿尔法酮酸加入生长中的大肠杆菌培养液中，发现大肠杆菌几乎瞬时就停止了LacZ和其他受cAMP激活的酶的合成。通过体外实验，该研究小组进一步证实了阿尔法酮酸分子可以直接抑制cAMP的合成。

目前系统生物学普遍的研究模式是自下而上，从海量的单个生物分子之间相互作用的细节出发，整合、分析并预测整个细菌的行为，成功的路途遥远。华泰立和他的同事们采取的研究思路可以说是恰恰相反。他们从细菌对环境的整体响应出发，自上而下，推测和验证分子层面的相互作用。

“这项工作并没有用到闻所未闻的实验手段”，瑞士苏黎世联邦理工学院的系统生物学家Uwe Sauer点评道，“仅仅通过缜密的思考，他们就揭示了这条一直躲在我们眼皮底下的简洁规律”。Sauer认为新的研究模式将有助于科学家们解决生物学其他悬而未决的难题。

图1 LacZ浓度表征的cAMP信号强度随着生长速率降低而线性增加。图上每个数据点代表细菌生长在某一特定的糖源培养液中。生长速率定义为细胞倍增时间的倒数，而Miller单位约为每个细胞含一个蛋白分子

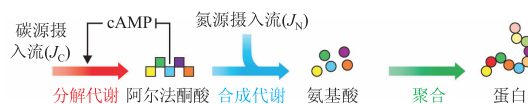


图2 大肠杆菌蛋白合成的粗粒化模型，每组蛋白的数量决定相应代谢过程的通量。碳源摄入量(J_c)和氮源摄入量(J_n)的平衡通过下述负反馈来维持：阿尔法酮酸抑制cAMP的合成，而cAMP是激活分解代谢酶蛋白合成的信号分子