

单细胞水平调控

游磊

2011.11.7



人物介绍



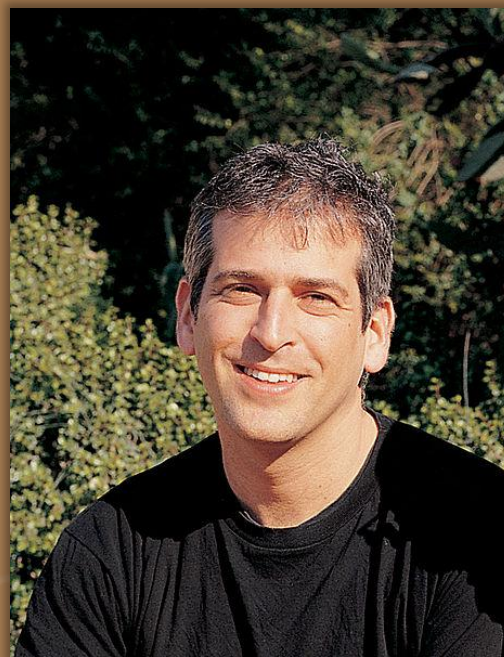
Stanislas Leibler

- Stanislas Leibler
- Uri Alon
- Peter Swain
- Micheal Elowitz

他们三人都是Stanislas Leibler的弟子，尤其是Uri Alon和Micheal Elowitz在系统生物学里面做的风声水起，虽然师出同门但是做的研究方向却不同，而这三个方向都是源于Stanislas的研究领域。

综论

- 概念
- 设想
- 实施
- 结果观察
- 干扰计算
- 作者观点

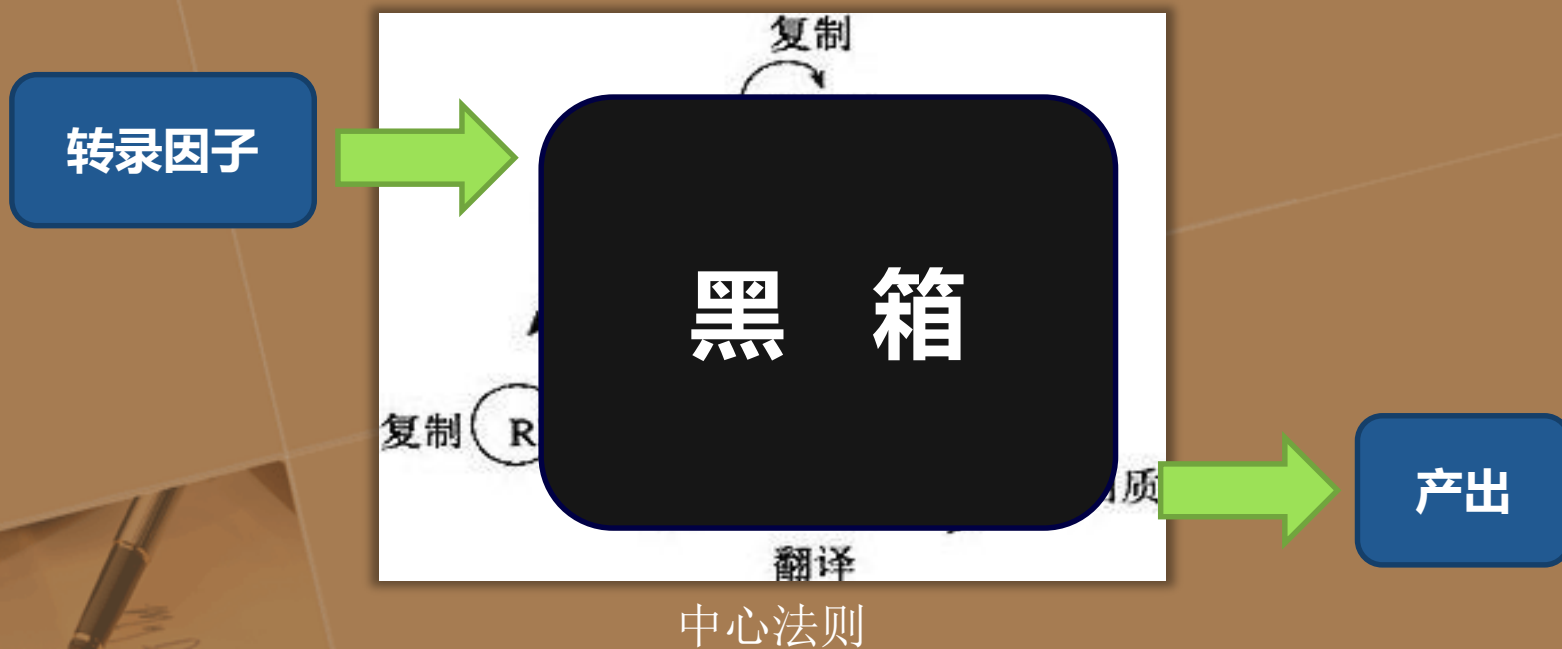


Uri Alon

单细胞水平调控

● 定性角度

即基因表达调控直至蛋白质合成组装及运输

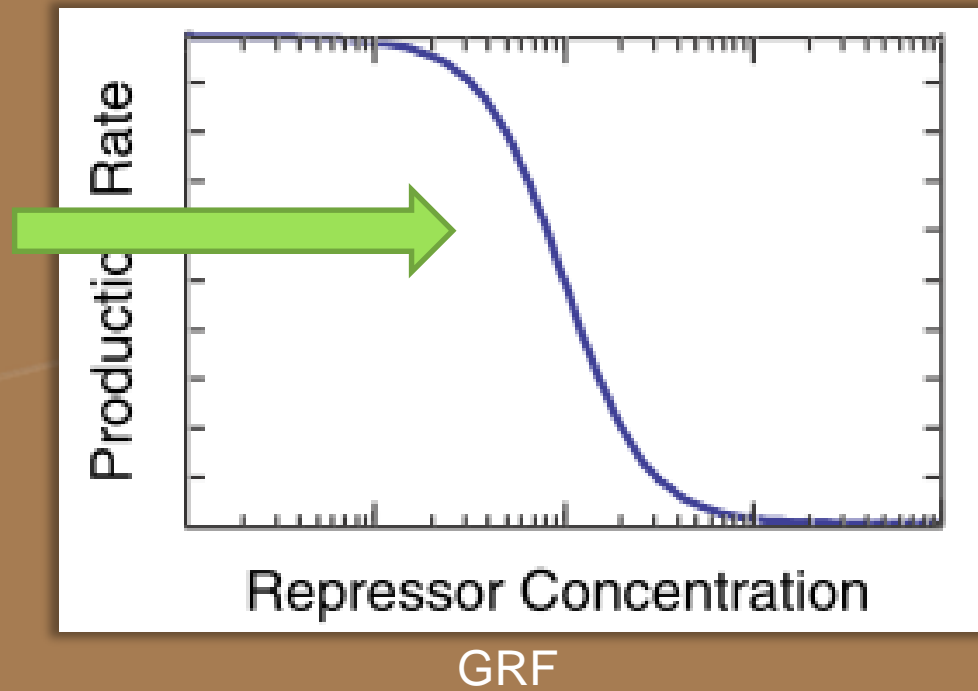


单细胞水平调控

● 定量角度

基因调控函数 (GRF, Gene Regulation Function), 转录因子浓度与相应蛋白质合成速率之间的定量关系。

Mean shape



研究内容

- GRF能够反应单细胞水平转录翻译过程的三个基本方面。



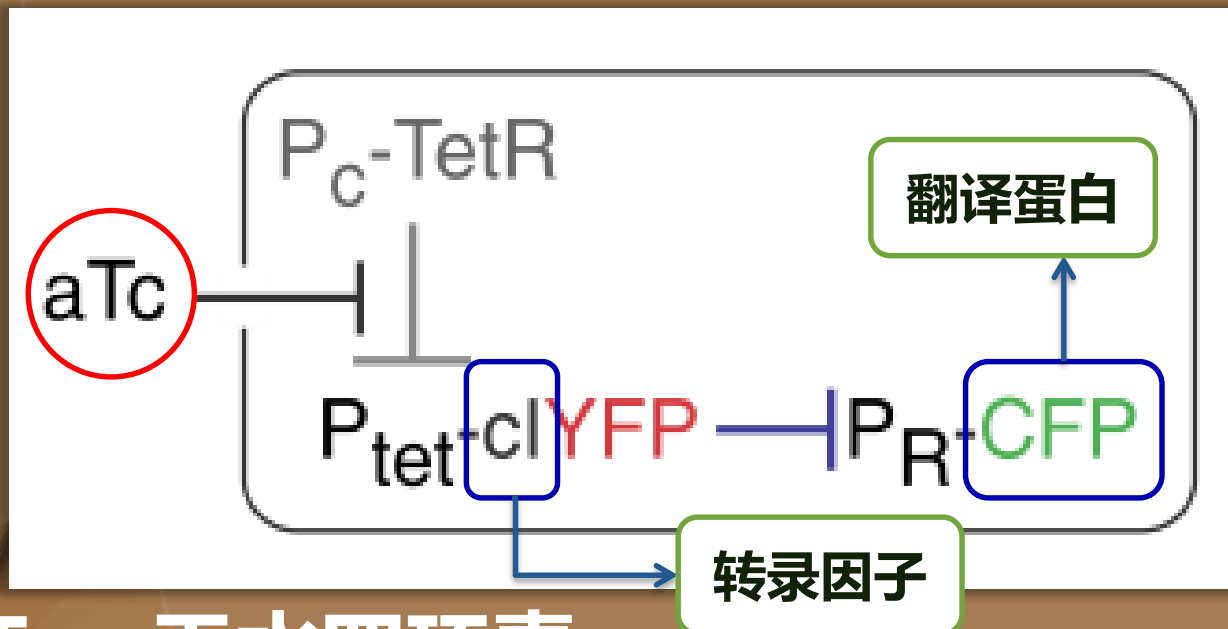
怎么理解？

- 单细胞水平调控是找共性但不排除特性。
- 特性的产生是因为系统中存在许多不定向干扰，但单独研究这些干扰是不可能的，同时也是不必要的，因为这些干扰同样也存在自相关，增加研究难度。
- 进而研究这些干扰所造成的在整体水平上的波动趋势。

动态数据研究

如何获得动态的数据？

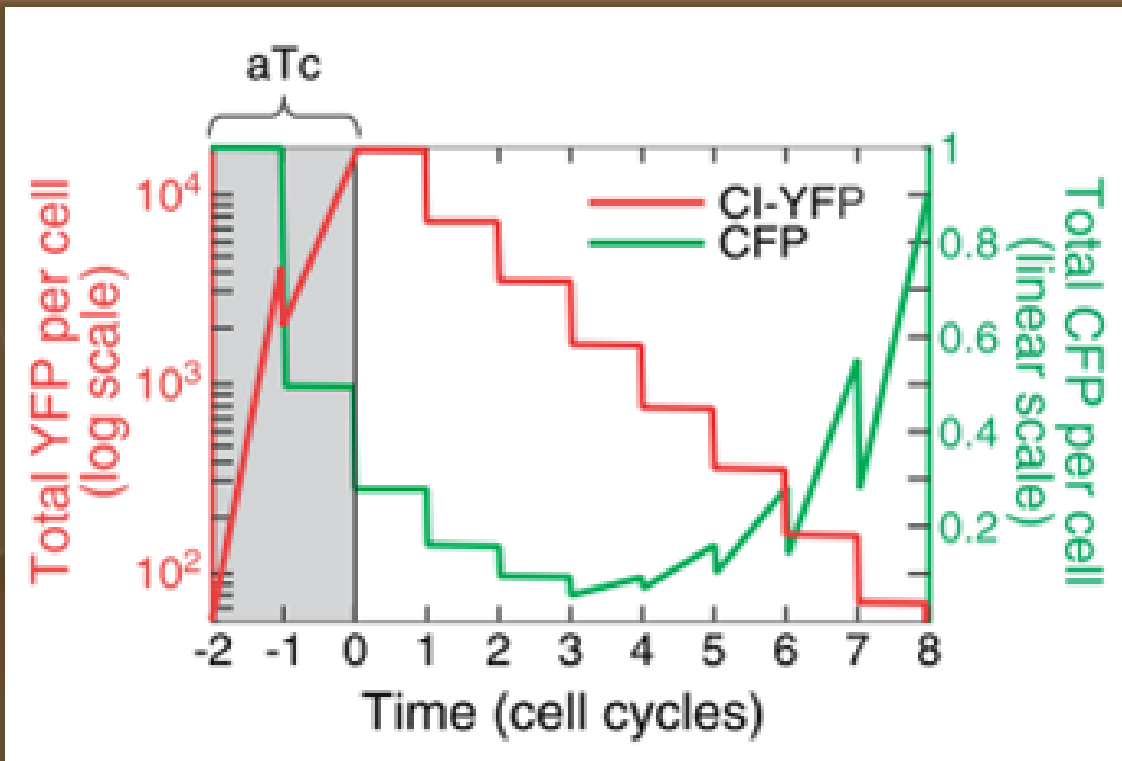
- 转录因子浓度最好随时间变化而变化。
- “ λ -cascade” strains of *Escherichia coli*



aTc : 无水四环素

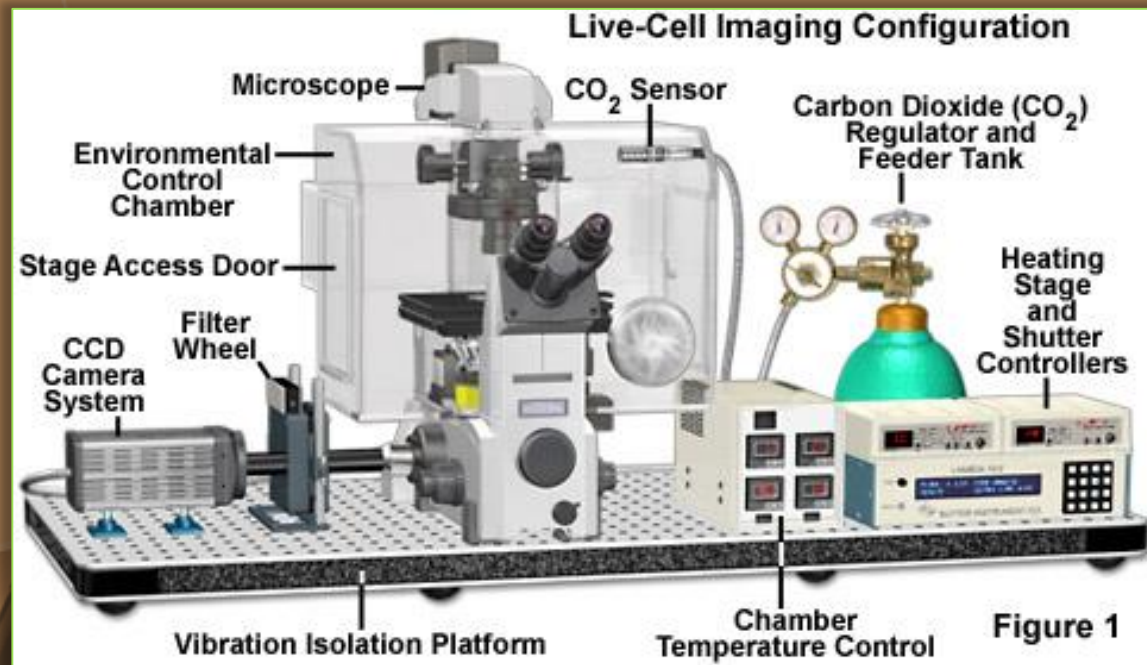
“ λ -cascade”

- 实验巧妙利用细胞分裂来构建一个转录因子可调稀释系统，这种稀释动力是细胞内源的。



时间序列荧光显微镜

● 一种电动显微镜，用于时间序列观察。



价格
昂贵

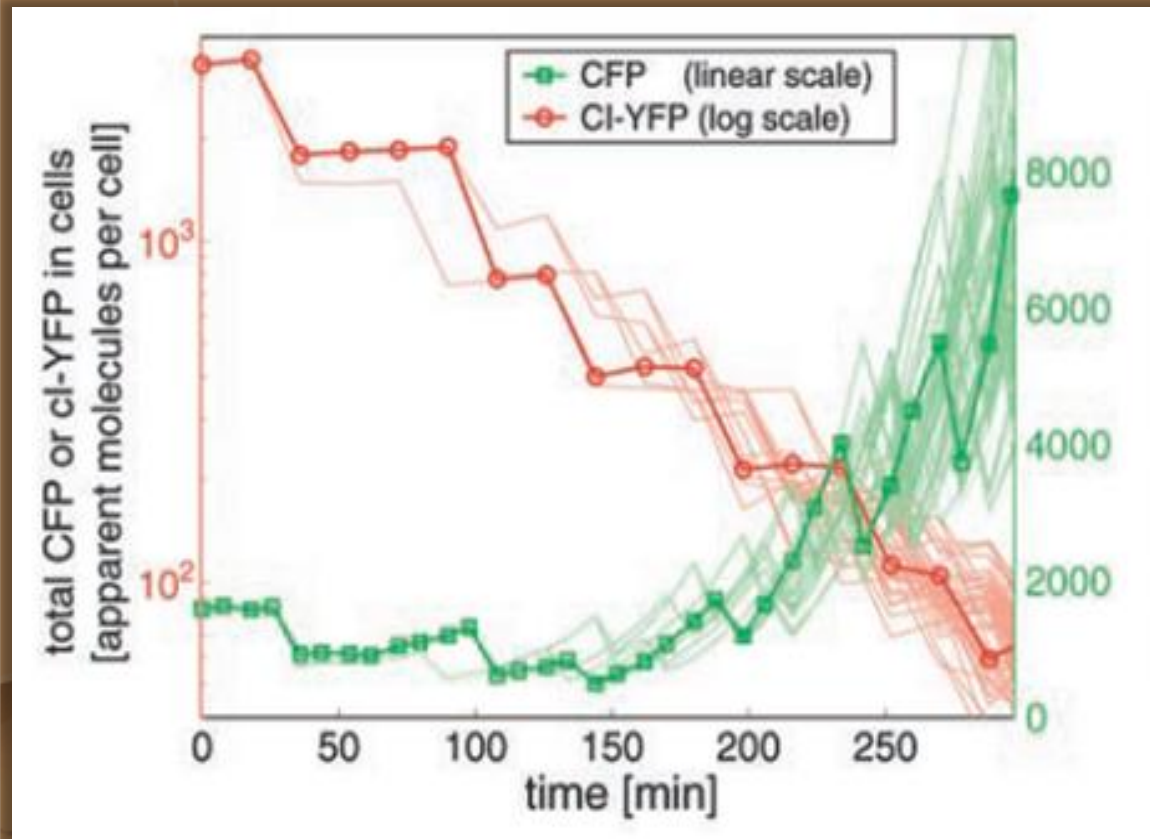
时间序列荧光显微镜

- 能够锁定单个细胞，连续观察其整个生命周期，并且可以同时分别定向追踪观察其子代细胞的荧光含量变化。



获得的实验数据

● Mean GRF: $f(R) = \beta / [1 + (R/k_d)^n]$



k_d 表示抑制因子最大浓度的一半。

β 表示当抑制因子不存在是产物合成速率所能达到的最大值。

n 表示结合效率。

偏差计算 (~55%)

- G2以及M期细胞由于体内含有双拷贝的DNA，那么这些快要分裂的细胞中蛋白质合成速率将是新生细胞的两倍~10%

- **Intrinsic noise**

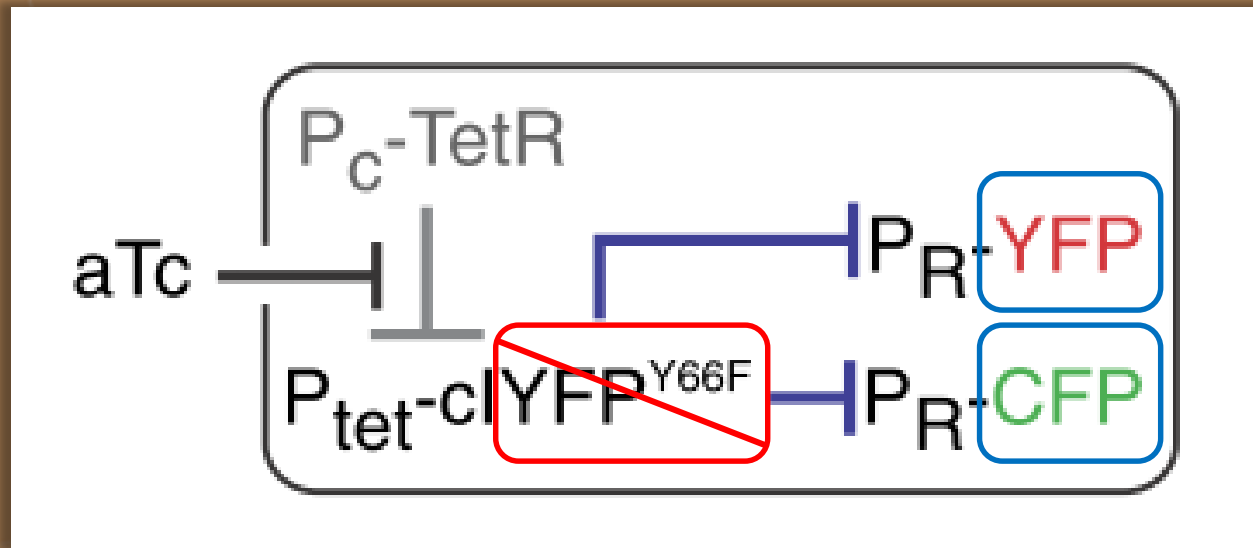
由于生化反应的随机性，即使是相同基因在相同条件下也会在表达水平上产生差异

- **Extrinsic noise**

有很多，例如代谢物含量，核糖体数量，聚合酶含量及活性，已经属于调控范畴。

内源干扰测定

- Symmetric-branch strain of *E.coli*



产物相对合成速率的自相关函数

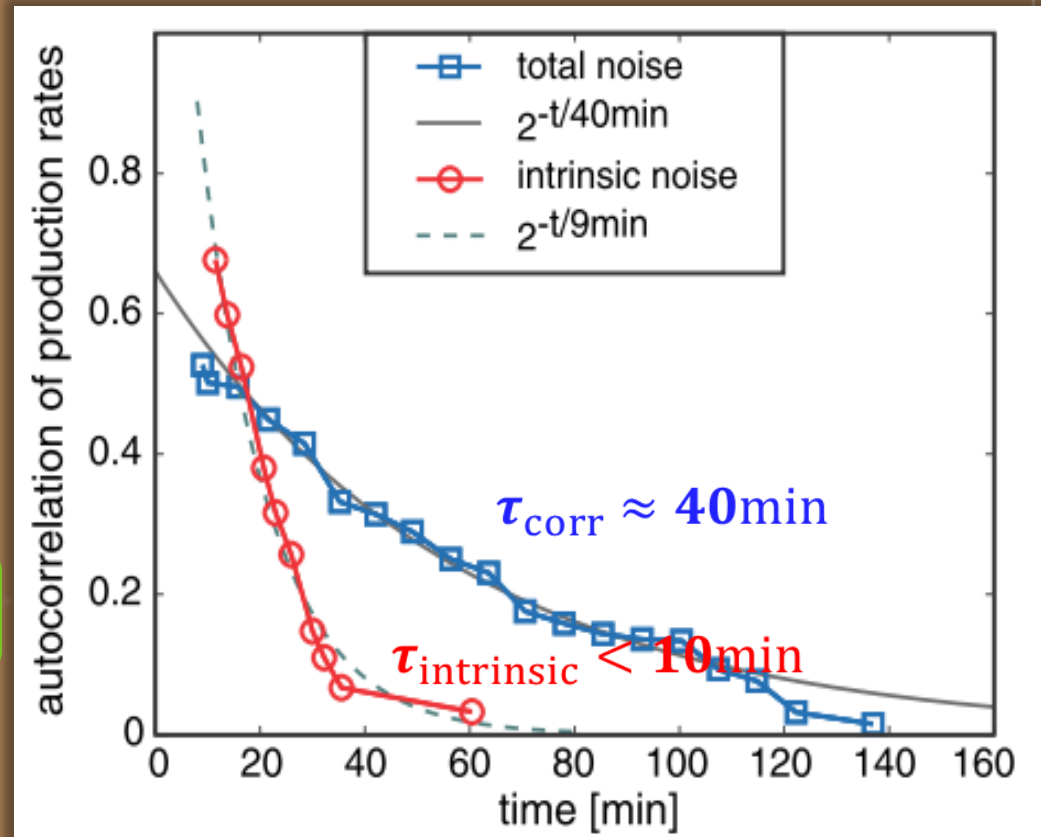
干扰波动可以由自相关时间来标度。

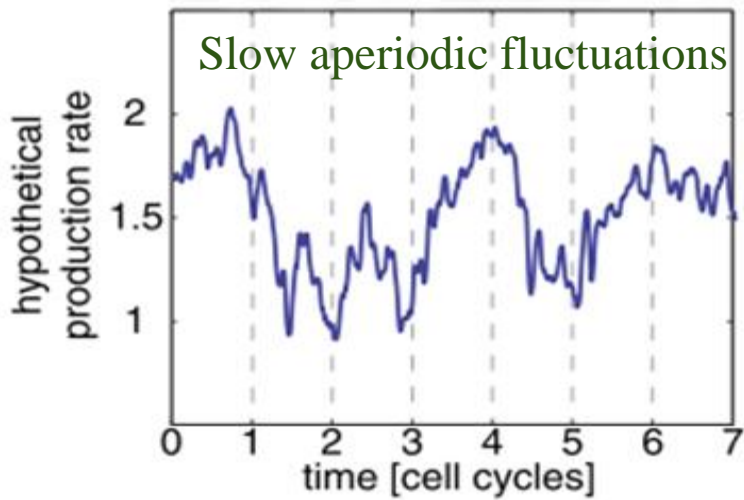
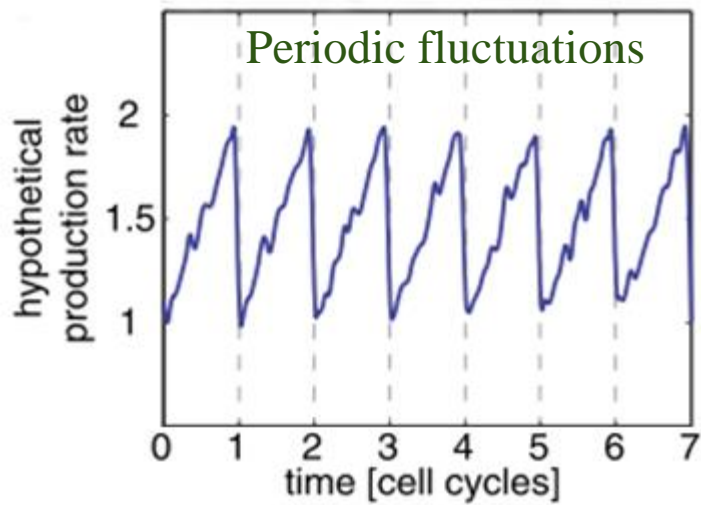
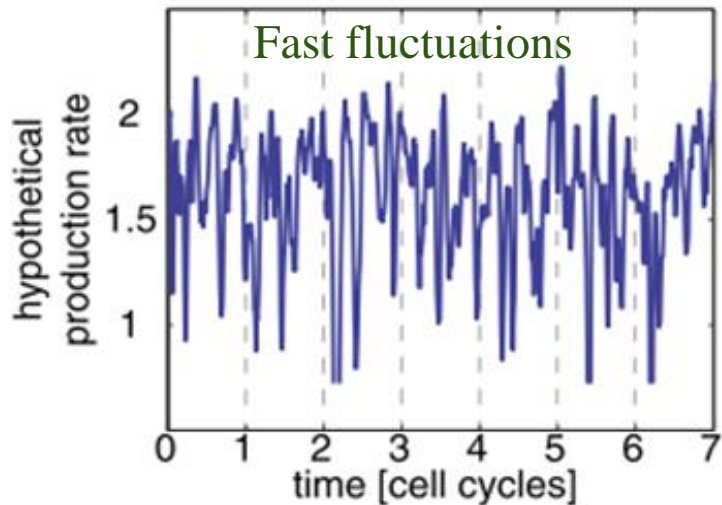
Intrinsic noise

$\approx 20\%$

Extrinsic noise

$\approx 35\%$





● τ 值的大小与细胞周期相比较，发现有以上三种干扰模式，以及它们的作用效果

τ 值研究意义

- $\tau_{\text{corr}} = 40 \pm 10 \text{ min}$ (平均值)
- $\tau_{\text{cc}} = 45 \pm 10 \text{ min}$ (细胞周期时长)
- $\tau_{\text{intrinsic}} < 10 \text{ min} \ll \tau_{\text{corr}}$
- 这就说明有相当数量的波动都能够维系到一个细胞周期甚至更长，能够对基因表达过程造成更加显著并且长久的影响。并且这些慢速波动都属于Extrinsic noise。
- 但不能因此忽视了Intrinsic noise。

调控精度与速度

- 外源干扰造成慢速波动，内源干扰造成快速波动，它们是单细胞水平调控的两个不同方面。
- 外源慢速波动在单个体细胞中产生了能够自我记忆的基因调控回路。这样的调控可以经过长时间的修饰，所以精确，影响深远。
- 而内源波动则能在细胞体内产生快速应答反应，速度快，瞬时效应。

单细胞水平调控

- GRF并不是简单的单值函数，它主要通过中间曲线、偏差、波动趋势来反应基因表达调控过程。
- 动态数据的研究提供了许多可供参考的细胞内的生化反应资料。
- 该模型应用前景广泛，甚至可以用于真核生物的组织细胞。

会吃豆子的毕达哥拉斯

万物皆数！





**THANKS FOR
YOUR ATTENTION !**



Handwritten text on a piece of paper, partially visible at the bottom left corner.