

首页 新闻纵横 专题热点 领导活动 教学科研 北大人物 媒体北大 德赛论坛 文艺园地 光影燕园 信息预告 联系我们

[高级搜索](#)

生命科学学院王忆平课题组在细菌细胞周期调控研究领域再次发现新机制

日期：2017-11-16 信息来源：生命科学学院

了解细菌如何协调其生长与细胞周期，以维持其细胞大小的平衡是生物学上的一个重要课题。诺贝尔奖得主 Francois Jacob 曾经说过：“每个细胞的梦想是变成两个细胞(The dream of every cell is to become two cells).”以细菌为例，处于指数期增殖状态的细菌新生细胞首先体积增大至初始的两倍，随后在细胞的中间部位发生分裂产生两个同样大小的姊妹细胞，进而周而复始地重复该过程。这个看似简单的过程包含了数个精细调控的基本步骤：细胞的生长、染色体的复制起始、复制与分离以及细胞分裂。为了保持种群稳定的生长与繁殖，细菌必须采用可靠的策略将细胞的生长与细胞周期的各个步骤偶联起来进而维持一定的细胞大小(体积)。

维持细胞大小的稳定性是原核生物和真核生物细胞的基本共性。细胞大小对几乎所有类型的细胞生理活动都有着重要的影响。比如对于细菌来说，细胞大小会影响细胞比表面积，细胞比表面积与营养物质的转运吸收息息相关，进而对细菌在营养匮乏等恶劣环境下的存活非常重要。此外，细胞大小还会影响细菌的细胞质组成，与染色体、核糖体以及蛋白质等生物大分子的丰度都息息相关。在实际应用中，许多抗生素的作用靶标针对的即是细胞周期的各个关键步骤，因而其与抗生素作用机制和耐药性问题同样相关。此外，细胞周期调控与生物固氮息息相关。当根瘤菌进入豆科植物进行共生固氮时，豆科植物会释放一些短肽类物质对根瘤菌的细胞周期进行作用，使得根瘤菌形成拟菌体的结构，此时根瘤菌胞内的基因组拷贝数可以从一两个拷贝增加到几十个拷贝，细胞体积也比其自由生长状态显著增加。该发育过程对共生固氮的效率至关重要。

大肠杆菌的细胞周期包括两个关键时期——C期以及D期。C期为染色体复制时期（从起点oriC到终点ter所需要的时间），反映了DNA复制叉移动的速率。D期为染色体复制完成到细胞分裂完成之间的时间。细菌在染色体复制开始后，经历C+D时期后发生细胞分裂。然而目前人们对大肠杆菌细胞周期调控的分子机制尚不明确。

王忆平课题组采用合成生物学手段将基因回路引入到细菌细胞中，实现了对细菌核糖核苷酸还原酶（Ribonucleotide reductase, RNR）表达量的精确控制。他们发现通过梯度控制RNR的表达量，可以实现对细菌胞内DNA复制底物即四种dNTP分子含量的精确控制。当RNR表达浓度很低时，细菌体内dNTP浓度降低，导致C期（染色体复制时期）显著增加进而造成细胞周期的迟滞，进一步造成了细菌体积的显著增加（图1，上）。因此，RNR可以像一个“电池”一样通过控制细菌体内的dNTP底物浓度进而控制细胞周期和细胞体积（图1，下）。

研究进一步发现，当过表达RNR蛋白时，C期可以显著降低，低于前人报道中野生型细菌在各种营养环境下的C期值。这表明野生型细菌在生理条件下生长时，其染色体复制叉移动速率并没有发挥出其全部潜力。细菌有意识地通过严谨控制RNR的表达量，进而保持了亚饱和的dNTP底物浓度，这样可以避免因dNTP浓度过高而增加的DNA突变频率，以保证其下一代的遗传准确性。

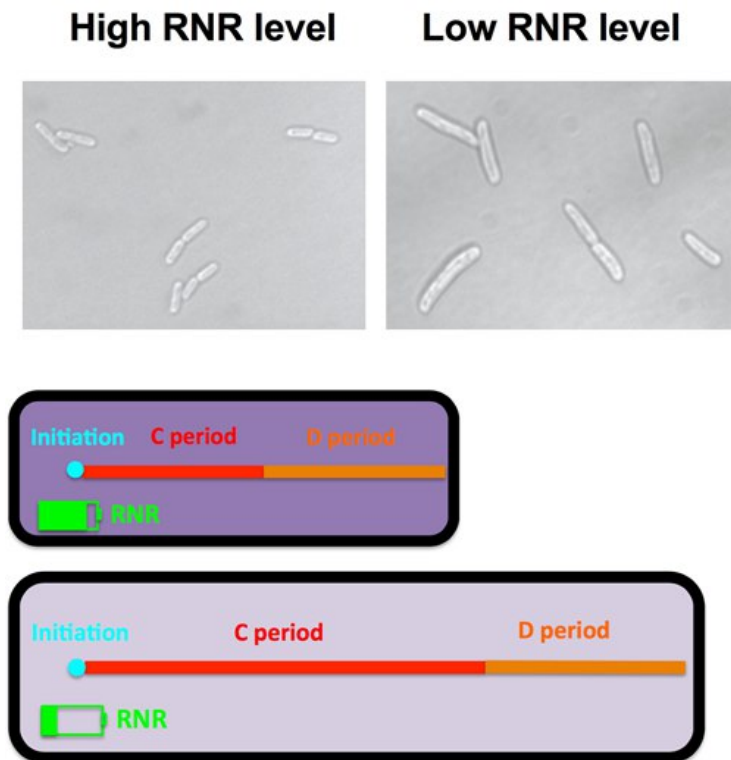


图1 (上) RNR表达量对细菌体积的影响。RNR低水平表达可以显著增加细菌细胞体积。(下) RNR调控细菌细胞周期与体积的“电池”模型。细菌细胞周期分为染色体起始前期、染色体复制时期(C期)以及染色体复制完成到细胞分裂完成之间的时期(D期)。当RNR表达水平较低时(“电池含量低”),细菌体内dNTP浓度降低(淡紫色),导致染色体复制时期显著延长,造成细菌体积显著增加。

该研究揭示了核糖核苷酸还原酶RNR在调控细菌细胞周期和体积过程中的作用,同时也展示了合成生物学在揭示生命基本奥秘规律研究中的强大威力。相关研究成果以“[Manipulating the bacterial cell cycle and cell size by titrating the expression of ribonucleotide reductase](#)”为题发表在美国微生物学会会刊mBio上(mBio的总主编Arturo Casadevall教授以“such outstanding work”高度评价该研究工作)。北大已毕业的朱曼璐博士(2011级PTN)与戴雄风博士(2011级)(现均为华中师范大学生命科学学院副教授)为本论文的共同第一作者,王忆平教授为该论文的通讯作者,本研究得到了国家自然科学基金、蛋白质与植物基因研究国家重点实验室的资助。

这是王忆平课题组在该领域的第二个研究成果。此前课题组与美国加州大学圣地亚哥分校Terry Hwa教授合作,研究发现过表达无用基因(编码 β -半乳糖苷酶的lacZ基因)会使细胞增大,进而提出了细胞通过感应特定控制细胞分裂相关蛋白的表达量,控制细胞分裂周期的调控模型。该研究成果以“[Inflating bacterial cells by increased protein synthesis](#)”为题于2015年发表在系统生物学权威杂志Molecular Systems Biology上。

编辑:白杨

北京大学官方微博



北京大学新闻网



北京大学官方微信



[打印页面] [关闭页面]

转载本网文章请注明出处

友情链接

合作伙伴



