

An Introduction to Systems Biology

Design Principles of Biological Circuits

系统生物学导论

——生物回路的设计原理

英文
畅销书

[以色列] U. 阿隆 (Uri Alon) 著
王翼飞 等译



化学工业出版社

Cambridge University Press

An Introduction to Systems Biology
Design Principles of Biological Circuits

系统生物学导论 ——生物回路的设计原理

[美] 詹姆斯·H. 范德普尔 著

王喜文 译



Q111
A112

An Introduction to Systems Biology
Design Principles of Biological Circuits

系统生物学导论
——生物回路的设计原理

[以色列] U.阿隆 (Uri Alon) 著
王翼飞 等译



化学工业出版社

·北京·

Q111
A112

图书在版编目 (CIP) 数据

系统生物学导论——生物回路的设计原理/[以色列]阿隆(Alon, U.)著;王翼飞等译. —北京:化学工业出版社, 2010.1

书名原文: An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits
ISBN 978-7-122-07025-8

I. 系… II. ①阿…②王… III. 生物学-系统科学 IV. Q111

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 200154 号

An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits, by Uri Alon

ISBN 1-58488-642-0

Copyright © 2007 by CRC Press, Part of the Taylor & Francis Group LLC. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by the Taylor & Francis Group LLC. This edition is authorized for sale throughout Mainland of China.

本书中文简体字版由 the Taylor & Francis Group LLC 授权化学工业出版社独家出版发行。本书仅限在中国大陆地区销售。

未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分, 违者必究。

本书封面粘有 Taylor & Francis 公司防伪标签, 无标签者不得销售。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2009-0415

责任编辑: 傅四周

文字编辑: 张春娥

责任校对: 战河红

装帧设计: 周 遥

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市万龙印装有限公司

720mm×1000mm 1/16 印张 17 字数 335 千字

2010 年 4 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888(传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 79.00 元

版权所有 违者必究

谨以此书献给 Pnina 和 Hanan!

译者序

很高兴《系统生物学导论——生物回路的设计原理》中译本跟大家见面了。

系统生物学 (Systems Biology) 是一门诞生不久又急速成长的交叉学科, 它涵盖了生物学、物理学、数学、计算机科学和系统科学等学科的核心知识, 是一门知识高度集成、在理论和应用两方面都具有重要意义的新兴学科。虽然距 2000 年 11 月在日本东京召开的第一次系统生物学国际会议还不到 10 年, 但系统生物学的研究却以难以想象的速度在我国得到重视和开展。中国科学院和许多高校均相继成立了系统生物研究机构。系统生物学几乎成了最热门的科技词汇之一。但是, 系统生物学研究到底如何开展, 如何实践, 国内外都还是处于探索阶段。2001 年, Hiroaki Kitano (北野宏明) 出版了 “Foundations of Systems Biology” (系统生物学基础) 一书 (此书中文译本已于 2007 年出版), 这是系统生物学领域的第一本专著。此书虽对系统生物学做了较全面的基础性介绍, 但大部分内容仅停留于宏观的描述, 对研究工作的细节和核心部分都没有作深入的展开。这也正反映出当时系统生物学还处于萌芽状态, 其全貌一时还无法精细地刻画。但这是一个急速发展的领域, 近年来相关的书籍纷纷面世, 这些著作都以特定的视角介绍系统生物学。

2007 年以色列魏茨曼研究所的 Uri Alon (尤拉·阿隆) 依据他的团队的科研实践撰写了 “An Introduction To Systems Biology” (系统生物学导论), 则为系统生物学研究的实践提供了一本非常有用的指南书。作者依据自己的科研实践对相关的知识做了精心的梳理和选择, 特别是对新的理论研究成果, 如网络模体等, 更是做了细致深入的阐述, 指出了系统生物学研究的核心内容和实践方法。全书层次清晰, 重点突出, 内容自成一体, 读者通过本书的学习, 即可进入系统生物学的研究前沿。加之作者又为全书添加了相应的习题, 这对初涉系统生物学研究的读者理解和领会系统生物学的内涵将会有极大的帮助。因此, 本书不仅可作为系统生物学研究的入门参考书, 更可作为相关学科大学高年级学生和研究生教材。

上海大学数学系生物信息学实验室的研究生彭新俊、周文、刘祥、沈称意、李冯、冯铁男、阎正楼、张玉滨、孟炜、张亮生、刘焕、王飞飞、赵洁苑、吕玉龙、沈青松、江浩、王晶、高松、龚云路、茅嘉、秦殿刚、薛晓怡、林合同、金鼎立、李建华、王群群等参加了本书的研讨和翻译, 全书最后由王翼飞统稿并校订。

中国科学院上海生命科学院的丁达夫、李亦学、赵慕钧研究员, 李载平院士, 上海大学数学系史定华教授, 上海师范大学郭本瑜教授, 以及化学工业出版社的编辑等对本书的翻译出版都给予了热情的支持和鼓励, 并提供了宝贵的意见, 在此一并致谢。

本书的翻译工作得到了上海市重点学科建设项目及国家重大科技专项“艾滋病

和病毒性肝炎等重大传染病防治”(2008 ZX 10002-017 和 2008 ZX 10002-020) 的支持。

要将一本在系统生物学方面为我们提供了非常独特的视角、可激发读者去追寻生物系统的基本设计原理的非同寻常的著作原汁原味地翻译成中文，这不是一项轻松的工作，我们勉为其难。限于译者水平，对原著的理解和翻译难免有不妥甚至错误之处，敬请读者不吝批评指正。如能将译著中的纰漏之处用电子邮件方式通知我们 (yifei_wang@staff.shu.edu.cn)，译者将不胜感激。

王翼飞

2010 年 2 月于上海大学

鸣 谢

非常高兴能有机会向我的老师们表达感激之情。首先要感谢我的母亲 Pnina, 在我的整个童年时期, 她耐心细致地教我学习了数学、物理等许多知识。还有我的父亲 Hanan, 对我在幽默和人文方面的影响。感谢我的博士生导师 Dov Shvarts, 在我大学毕业后对继续从事的方向感到困惑时, 他用他那完美的直觉、深厚的爱, 以及教学艺术在生物学方面给我提供了意想不到的建议。还有我的第二位博士生导师 David Mukamel, 感谢他激发了我对玩具模型的热爱, 并容忍我将生物大楼的 Tsiki Kam 实验室和 Yossi Yarden 实验室弄得一团糟。感谢我的博士后导师 Stan Leibler, 是他用关爱、豁达, 以及许多令人鼓舞的思想, 引导我去研究生物学中的设计原理。感谢 Mike Surette 和 Arnie Levine 使我爱上了实验生物学, 并回答了我几乎所有的问题。另外还要感谢我的生物学启蒙老师们——Michael Elowitz、Eldad Tzahor 和 Tal Raveh, 是他们给了我离心机和移液管等令人难以忘怀的初次体验。

还有我那些出色的学生: Ron Milo, Shai Shen-Orr, Shalev Itzkovitz, Nadav Kashtan, Shmoolik Mangan, Erez Dekel, Guy Shinar, Shiraz Kalir, Alon Zaslaver, Alex Sigal, Nitzan Rosenfeld, Michal Ronen, Naama Geva, Galit Lahav, Adi Natan, Reuven Levitt 等, 从他们那里我也学到了很多, 他们的大部分研究成果在本书中均有所描述。我还要感谢 2000~2006 年期间, 在魏茨曼 (Weizmann) 研究所“系统生物学导论”课上一起提问、一起讨论的那些学生, 本书正是在此基础上形成的。另外, 我要特别感谢 Naama Barkai 的友谊和启发, 他完善并讲授了构成第 8 章和第 7 章部分内容的讲义。

感谢我的那些将智慧融于欢笑中的朋友们: Michael Elowitz、Tsvi Tlusty、Yuvalal Liron、Sharon Bar-Ziv、Tal Raveh、Arik 和 Uri Moran。感谢 Edna 和 Ori, Dani 和 Heptzibah, Nili 和 Gidi 给予的关爱, 也感谢 Galia Moran 的关爱。

感谢那些阅读与评论全部或部分手稿的朋友: Dani Alon、Tsvi Tlusty、Michael Elowitz、Ron Milo、Shalev Itzkovitz、Hannah Margalit 和 Ariel Cohen。感谢 Shalev Itzkovitz 在讲稿和书的编写中给予的诚挚帮助。感谢 Adi Natan 帮助设计封面。

感谢魏茨曼研究所的同事, 尤其是 Benny Geiger、Varda Rotter 和 Haim Hara-ri 等, 使我们的研究所更像一个挥洒才智的乐园。

目 录

第 1 章 绪论	1
进一步阅读	2
第 2 章 转录网络：基本概念	3
2.1 引言	3
2.2 细胞的认知问题	4
2.3 转录网络中的元件	5
2.3.1 时间尺度分离	7
2.3.2 边上的符号：激活剂和阻抑物	9
2.3.3 边上的数字：输入函数	9
2.3.4 逻辑输入函数：一个理解网络动力学的简单框架	11
2.3.5 多维输入函数调控具有几个输入的基因	12
2.3.6 小结	12
2.4 简单基因调控的动力学和响应时间	14
2.4.1 稳定蛋白质的响应时间是一个细胞世代	16
进一步阅读	16
习题	17
第 3 章 自身调节：一种网络模体	20
3.1 引言	20
3.2 模式、随机化网络及网络模体	21
3.2.1 与随机化网络比较发现网络模体	22
3.3 自身调节：一种网络模体	22
3.4 负自身调节网络加快基因回路的响应时间	24
3.5 负自身调节可增强生成速率波动的鲁棒性	27
3.5.1 正自身调节延缓响应且能导致双稳态	28
3.6 总结	29
进一步阅读	29
习题	29
第 4 章 前馈环网络模体	32
4.1 引言	32
4.2 子图在随机网络中出现的次数	32
4.3 前馈环是一个网络模体	35
4.4 前馈环基因回路的结构	36

4.5 具有逻辑“与”的协调-1型 FFL 的动力学	39
4.6 C1-FFL 是一个信号敏感的延迟元件	40
4.6.1 在 S_x 的 ON 跳变后的延迟	40
4.6.2 在 S_x 的 OFF 跳变后没有延迟	41
4.6.3 C1-FFL 是一个信号敏感的延迟元件	41
4.6.4 信号敏感延迟能防止短暂的输入波动	42
4.6.5 大肠杆菌的阿拉伯糖系统中的信号敏感延迟	43
4.6.6 “或”门 C1-FFL 对 S_x 的 OFF 跳变是信号敏感延迟的	46
4.6.7 小结	46
4.7 非协调-1型 FFL	46
4.7.1 非协调 FFL 的结构	46
4.7.2 I1-FFL 的动力学：一个脉冲发生器	47
4.7.3 I1-FFL 加快了响应时间	49
4.7.4 响应加速是信号敏感的	50
4.7.5 I1-FFL 动力学的实验研究	50
4.7.6 加快响应的三种方法（小结）	51
4.8 为什么有些 FFL 类型是稀有的？	52
4.8.1 I1-FFL 的稳态逻辑： S_y 能开启高表达	52
4.8.2 I4-FFL，一个稀有的选择回路，拥有简化的功能性	53
4.9 FFL 的趋同进化	55
4.10 总结	56
进一步阅读	57
习题	57
第 5 章 时间程序与转录网络的整体结构	61
5.1 引言	61
5.2 单输入模块（SIM）网络模体	61
5.3 SIM 可产生表达的时间程序	63
5.4 网络模体的拓扑泛化	66
5.5 多输出 FFL 能产生 FIFO 时间顺序	69
5.5.1 多输出 FFL 也可作为每个输出的持续检测器	72
5.6 信号整合和组合调控：双扇和致密重叠调节子	73
5.7 网络模体及感觉转录网络的整体结构	74
进一步阅读	77
习题	78
第 6 章 发育、信号转导及神经网络中的网络模体	80
6.1 引言	80
6.2 发育转录网络中的网络模体	81
6.2.1 用于决策的双结点正反馈环	81

6.2.2 调节反馈和被调节反馈	83
6.2.3 长转录级联和发育的时间选择	84
6.2.4 枯草杆菌孢子形成网络中连锁的前馈环	85
6.3 信号转导网络中的网络模体	87
6.4 利用多层感知机的信号处理	88
6.4.1 蛋白激酶感知机的玩具模型	89
6.4.2 多层感知机可以执行复杂的计算	93
6.5 复合网络模体：负反馈和振荡器模体	96
6.6 秀丽隐杆线虫神经网络中的网络模体	100
6.6.1 神经网络中的多输入前馈环	104
6.6.2 秀丽隐杆线虫神经网络中的多层感知机	105
6.7 总结	107
进一步阅读	108
习题	109
第7章 蛋白质回路的鲁棒性：细菌趋化性的例子	114
7.1 鲁棒性准则	114
7.2 细菌趋化性，或细菌是如何思考的	115
7.2.1 趋化性行为	115
7.2.2 响应和正合适应	116
7.3 大肠杆菌的趋化性蛋白质回路	118
7.3.1 引诱剂降低 X 的活性	120
7.3.2 修饰增强 X 的活性，而缓慢的修饰就会导致适应性	120
7.4 解释正合适适应性的两种模型：鲁棒和微调	121
7.4.1 微调模型	121
7.4.2 正合适适应的 Barkai-Leibler 鲁棒机制	123
7.4.3 鲁棒适应和积分反馈	126
7.4.4 实验显示正合适适应是鲁棒的，而稳态活性和适应时间则是微调的	126
7.5 细菌趋化性的特异性和鲁棒性	127
进一步阅读	128
习题	129
第8章 发育中的鲁棒模式形成	133
8.1 引言	133
8.2 指数型形态发生素剖面是非鲁棒的	134
8.3 通过自增强形态发生素降解来增强鲁棒性	136
8.4 为鲁棒模式形成提供降解反馈的网络模体	138
8.5 鲁棒性原理可以辨别果蝇模式形成的机制	139
进一步阅读	144
补充读物	144

习题	144
第 9 章 动力学校正	146
9.1 引言	146
9.2 遗传密码的动力学校正可以减少分子识别的差错率	147
9.2.1 平衡结合不能解释翻译的精确性	148
9.2.2 动力学校正可以显著地减少差错率	150
9.3 免疫系统的自身和非自身识别	151
9.3.1 平衡结合不能解释免疫识别的低差错率	152
9.3.2 动力学校正提高 T 细胞识别的精确度	154
9.4 动力学校正可能发生于细胞中不同的识别过程	155
进一步阅读	156
习题	157
第 10 章 最优的基因回路设计	160
10.1 引言	160
10.2 在恒定条件下蛋白质的最优表达水平	161
10.2.1 LacZ 蛋白的收益	162
10.2.2 LacZ 蛋白的成本	162
10.2.3 适应度函数与最优表达水平	163
10.2.4 实验室进化实验表明细胞在几百个世代之内达到最优的 LacZ 水平	164
10.3 调节还是不调节：在可变环境中的最优调节	166
10.4 前馈环网络模体的环境选择	168
10.5 总结	172
进一步阅读	172
习题	173
第 11 章 基因调控的需求规则	178
11.1 引言	178
11.2 SAVAGEAU 需求规则	179
11.2.1 大肠杆菌中需求规则存在的证据	180
11.2.2 需求规则的突变解释	182
11.2.3 突变体选择讨论的问题	182
11.3 基于最小装载误差的基因调控规则	183
11.4 最优调控下的选择压力	184
11.5 多调节物系统中的需求规则	185
11.6 总结	189
进一步阅读	191
习题	191
第 12 章 结束语：生物学中的简单性	193

附录 A 基因的输入函数：Michaelis-Menten 与 Hill 方程	199
A.1 阻抑物与启动子的结合	199
A.2 阻抑物蛋白质与诱导物的结合：Michaelis-Menten 方程	201
A.3 诱导物结合的协同性及 Hill 方程	202
A.4 Monod、Changeux 及 Wymann 模型	203
A.5 阻抑物的基因调节输入函数	204
A.6 激活剂与它的 DNA 位点的结合	204
A.6.1 Logic 和 Hill 输入函数的动力学比较	205
A.7 Michaelis-Menten 酶动力学	206
进一步阅读	207
习题	207
附录 B 多维输入函数	209
B.1 整合激活剂和阻抑物的输入函数	209
习题	210
附录 C 转录网络的图性质	211
C.1 转录网络是稀疏的	211
C.2 转录网络具有长尾出度序列和紧入度序列	211
C.3 转录网络的群集系数	212
C.4 网络模块化的量化测度	213
附录 D 基因表达的细胞间可变性	214
进一步阅读	216
词汇表	217
参考文献	224
中文索引	247
英文索引	253

第 1 章

绪 论

当我第一次阅读生物学教科书时，好似在看一本惊险读物，它的每一页都会带来新的震惊。作为一名物理学家，我习惯于研究那些遵循精确数学法则的事物，然而细胞是一类不断变化着的物体，其结构自发地组装，以执行精细的生物化学功能，并且在功能实现后能够容易地分解。生物分子在编码及执行信息时几乎不会出现差错，尽管它们事实上是处于很强的热噪声下，而且被包埋在浓厚的分子汤中。这是如何做到的？是否在这些生物系统中存在一些能够帮助我们理解生命物质与非生命物质之间区别的特殊的自然法则？

我们渴望知道自然法则以及简化的原理，然而生物学是如此的复杂以致难以实现。每个生物化学相互作用都是异常地精确，而且细胞中存在着包含成千上万个这种相互作用的网络。此类网络是进化的结果，而进化则是通过产生随机变化、并选择能够生存下来的有机体来实现的。因此从某种意义上讲，进化得到的结构依赖于历史上的偶然性，同时也满载着在每种情形中都需要特别说明的生物化学细节。

尽管存在这样的复杂性，科学家们也已经在试图辨明那些贯穿于整个生物学史的一般化原理。对于这类原理的探索正在进行之中，而且还远远没有完成。然而，随着生物学实验技术的进步，通过实验手段已可以获得关于生物学意义上相互作用网络的详细的、可以理解的信息，从而使得这样的研究成为可能。

事实上，随着此类研究的开展，我们将会发现一些可应用于生物网络的一般规律。生物网络在进化中出现是为了实现各种功能，所以生物回路并非随机或偶然形成的。它具有确定的形态，系统的这种形态必须实现功能。尽管进化是通过随机调整来起作用的，但是通过一次次的进化它将收敛到一个确定的回路元件的集合，这种集合遵循一般的设计原理。

本书的目的是突出生物系统的一些设计原理，同时提供一个数学框架，使得在这个数学框架中，这些原理可用来理解生物网络。重要的信息是，生物系统包含着固有的简单性 (**Simplicity**)。虽然细胞的进化是为了实现功能，而不是为了便于理解，但是简化的原理却使得生物学设计更易于为人们所理解。

本书的读者需要有一定的数学基础。为了阐述一些重要的原理，书中虽然给出了几个已经有较好研究的生物系统的详细描述，但我们还是避免使用专业术语和基因名。本书展现了一条以数学原理为基础的学习系统生物学的途径，其中很少强调实验技术。书中的一些示例都是作者非常熟悉的。在每章结尾处列出的资源以及本书最后给出的扩展读物中可以找到其他的指导说明。

本书中给出数学模型的目的不是为了精确重现实验数据，而是为了对一般原理有一个直观的理解。在物理学中这就是“玩具模型 (**toy model**)”艺术：相信从若

千个简单的方程可以捕捉到某种自然现象的基本要素。因此，本书中的数学描述是简化了的，以至于它们都能够在黑板上或小的演算纸上求解。我们可以看到，这对于提出“这个系统为什么要依这样的方式来设计？”这样的问题，以及试着用简单的模型去解答这个问题将是非常有用的。

我们以本书各部分的概述作为绪论的结尾。本书的第一部分讨论**转录调控网络**。介绍了**网络元件**及其动力学特性。我们将看到，这些网络是由一些被称为**网络模体 (network motif)**的重复出现的简单模式组成的。在网络中，每个网络模体执行确定的信息处理功能。经反复进化后可以在不同的生物系统中重新发现这些**积木式回路 (building block circuit)**。网络模体在其他的生物网络中也被讨论，诸如信号转导和神经网络。主要观点是，生物系统显示了内在的简约性，它使用和组合了相当小的一组基本的积木式回路，而其中的每一个都对应特殊的计算任务。

本书的第二部分集中于**鲁棒性原理 (principle of robustness)**：生物回路的设计要求它的基本功能是针对在回路的组成部分中自然发生的波动不敏感。尽管在理论上许多回路设计成可以执行特定的功能，但是我们将看到只有很少回路能够在细胞中鲁棒地工作。为数极少的鲁棒的回路设计是非寻常的和特殊的，而且通常从美学观点上看也是令人喜爱的。我们将用鲁棒性原理来解释一些已被很好地研究过的系统的详细设计，它们包括**细菌趋化性 (bacterial chemotaxis)**和果蝇发育过程中的形态变化。

本书最后一部分介绍了如何使用约束进化最优化方法来理解最优回路设计，以及在生物学信息处理过程中如何使用动力学校正方法最小化误差。

很小一组网络模体的重用、对于组成部分耐受的鲁棒性以及约束最优设计等，生物系统的这些特性在一个完全不同的领域中也被发现，即人类工程师的系统设计。除此以外，生物系统与工程系统还有其他一些共同特征，例如**模块化 (modularity)**和分层设计。这些相似性暗示着存在一个更深奥的理论，它可以统一我们对于进化系统与设计系统的认识。

这就是绪论的全部内容。在本书的最后给出了词汇表。每章后面有解答的习题给出了与那些主题有关的但在正文中没有讨论的问题的细节。愿你阅读愉快。

进一步阅读

- Fall, C., Marland E., Wagner J., and Tyson J. (2005). *Computational Cell Biology*, Springer.
- Fell, D., (1996). *Understanding the Control of Metabolism*. Portland Press.
- Heinrich, R. and Schuster, S. (1996). *The Regulation of Cellular Systems*. Kluwer Academic Publishers.
- Klipp, E., Herwig, R., Kowald, A., Wierling, C., and Lehrach, H. (2005). *Systems Biology in Practice: Concepts, Implementation and Application*. Wiley.
- Kriete, A. and Eils, R. (2005). *Computational Systems Biology*. Academic Press.
- Palsson, B.O. (2006). *Systems Biology: Properties of Reconstructed Networks*. Cambridge University Press.
- Savageau, M.A. (1976). *Biochemical Systems Analysis: A Study of Function and Design in Molecular Biology*. Addison Wesley.

第 2 章

转录网络：基本概念

2.1 引言

细胞是由几千种相互作用的蛋白质组成的一个集成器件。每个蛋白质都是一个纳米级别的分子装置，能够高精度地执行一种特殊任务。例如，微米级体长细菌——大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 就是一个含有数百万蛋白质的细胞，这些蛋白可以分成约 4000 种不同的类型 (特征参数、长度和时间尺度等见表 2.1)。

表 2.1 细菌 *E. coli* 细胞、单细胞真核生物 *Saccharomyces cerevisiae* (酵母, yeast) 和哺乳动物细胞 (人类成纤维细胞) 的特征参数值

属 性	<i>E. coli</i>	酿酒酵母 (<i>S. cerevisiae</i>)	哺乳动物 (人类成纤维细胞)
细胞体积	约 $1\mu\text{m}^3$	约 $1000\mu\text{m}^3$	约 $10000\mu\text{m}^3$
蛋白质数/细胞	约 4×10^6	约 4×10^9	约 4×10^{10}
蛋白质平均大小	5nm		
基因组大小	$4.6\times 10^6\text{bp}$ 4500 基因	$1.3\times 10^7\text{bp}$ 6600 基因	$3\times 10^9\text{bp}$ 约 30000 基因
调节子结合位点大小	约 10bp	约 10bp	约 10bp
启动子大小	约 100bp	约 1000bp	约 $10^4\sim 10^5\text{bp}$
基因大小	约 1000bp	约 1000bp	约 $10^4\sim 10^6\text{bp}$ (带有内含子)
单个蛋白密度/细胞	约 1nmol/L	约 1pmol/L	约 0.1pmol/L
蛋白质穿过细胞的扩散时间	约 0.1s $D=10\mu\text{m}^2/\text{s}$	约 10s	约 100s
小分子穿过细胞的扩散时间	约 1ms $D=1000\mu\text{m}^2/\text{s}$	约 10ms	约 0.1s
转录基因的时间	约 1min 80bp/s	约 1min	约 30min(包括 mRNA 处理)
翻译蛋白质的时间	约 2min 40aa/s	约 2min	约 30min(包括 mRNA 核输出)
一般 mRNA 的生存期	2~5min	约 10min~超过 1h	约 10min~超过 10h
细胞世代时间	约 30min(充足的培养基)到几个小时	约 2h(充足的培养基)到几个小时	20h~不发生细胞分裂
核糖体/细胞	约 10^4	约 10^7	约 10^8
蛋白质状态转换(激活状态/失活状态)	1~100 μs	1~100 μs	1~100 μs
平衡小分子与蛋白质结合所需时间(有限扩散)	约 1ms(1 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 亲和力)	约 1s (1nmol/L 亲和力)	约 1s(1nmol/L 亲和力)
转录因子结合到 DNA 位点所需的时间	约 1s		
突变率	约 $10^{-9}/(\text{bp}\cdot\text{世代})$	约 $10^{-10}/(\text{bp}\cdot\text{世代})$	约 $10^{-8}/(\text{bp}\cdot\text{年})$

注：bp 为碱基对 (DNA 字符)。

细胞遇到不同的情况时需要不同的蛋白质进行应答。例如，当检测到糖分子后，细胞便开始产生那些能够运输糖分子进入细胞体内并加以利用的蛋白质；当遭遇伤害后，细胞便生成修复蛋白。因此，细胞一直监控着外界环境，并计算每一种蛋白质的需要量。这种信息处理功能很大程度上是由**转录网络 (transcription network)**来实施的，它决定了每种蛋白质的生成速率。

本书的前几章将讨论转录网络。本章定义转录网络的组件，并检测它们的动力学性质。

2.2 细胞的认知问题

细胞生存在一个复杂的环境中，从而可以感受到许多不同的信号，包括物理参数，如温度和大气压、来自其他细胞的生物信号分子以及有益营养素有和有害化学物质。一些细胞内部状态的信息同样也是非常重要的，诸如关键新陈代谢的水平以及内部损坏状态（如 DNA、膜或蛋白质的损坏）。细胞对这些信号的应答是通过产出可对内部或外部环境起作用的适宜的蛋白质来实现的。为了表征这些环境的状态，细胞使用被称为**转录因子 (transcription factor)**的特殊蛋白质作为标记。转录因子通常被设计成能在激活和失活分子状态之间迅速转换，其速率由特殊的环境信号（输入）来调节。每一个激活的转录因子能够与 DNA 结合，从而调节阅读特定靶基因的速率（图 2.1）。基因被解读（转录）成了 mRNA，随后被翻译成蛋白质，而蛋白质则可作用于环境。因此，可以将细胞内转录因子的活性视作环境的内表示。例如，大肠杆菌 *E. coli* 内部含有大约 300 种不同的转录因子，这些转录因子调控着 *E. coli* 内 4000 余种蛋白质的生成速率。

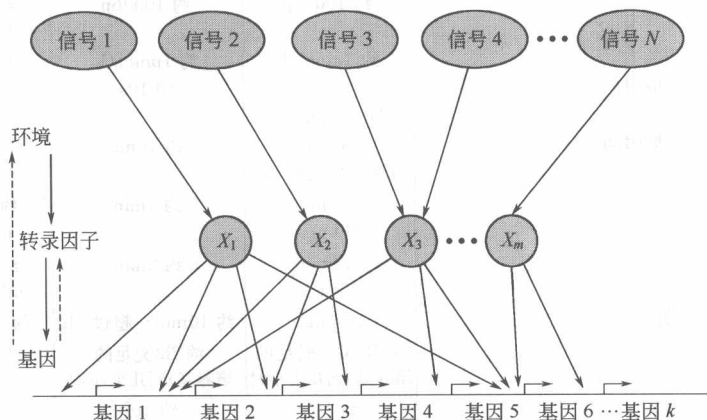


图 2.1 环境信号、细胞内的转录因子及其调控的基因之间的关系图。环境信号激活了特定的转录因子蛋白。而一旦转录因子处于激活状态，就与靶 DNA 结合，并改变特定靶基因的转录速率，即 mRNA 的生成速率。随后，mRNA 被翻译成蛋白质。因此，转录因子调控着基因所编码的蛋白质的表达速率。这些蛋白质对环境（内、外部环境）起作用。有些蛋白质本身就是转录因子，因此可对其他基因产生激活或抑制作用