



Views & Comments

代谢组扩展生物学的“旁中心法则”——对理解基因组学-糖组学-代谢组学-表观基因组学互作的意义

Albert Stuart Reece

Division of Psychiatry, University of Western Australia, Crawley, WA 6009, Australia

生物学中心法则认为：遗传信息由DNA转录成RNA，再由RNA翻译成蛋白质，形成现代生命科学最重要、最基本的定律[1]。随着对这些生命控制中心的复合聚糖和脂质链的描述取得重大进展后，糖组和脂质组也被添加到该法则，并把这个新法则命名为“旁中心法则”[2]。然而已经有研究指出各种生物系统可以包含许多层级结构。在现代组学技术平台中，这些层级结构被描述为与细胞内控制层和细胞外控制层有关，包括代谢组学、微生物组学、免疫学、表观基因组学、表观转录组学、蛋白质组学和磷蛋白质组学等层级结构[3]。

众所周知，干细胞和祖细胞具有糖酵解和谷氨酰胺的代谢功能[4]。尽管这个代谢功能为细胞提供的能量比氧化磷酸化少，但足以满足这些细胞的需求。因为这些细胞相对静止，通常抑制能量密集型过程，如基因组复制和转录。此外有研究表明参与这种状态的高细胞内乳酸水平不仅抑制氧化磷酸化的主要“门卫”酶（即丙酮酸脱氢酶、肉碱棕榈酰转移酶），实际上也存在乳酸化修饰，以维持这种受抑制的代谢-表观基因组状态[5]。此外，中间代谢物和营养物质是DNA、RNA和蛋白质翻译后修饰文库的来源，同时为许多所需反应提供细胞能量。因此，代谢状态锁定并强化表观基因组状态，代谢组和表观基因组因此发挥相辅相成作用。这种自我强化的协调性解释了为什么

诱导多能性细胞的产生如此困难，同时有助于解释为什么所描述的方案通常具有如此低的细胞产量。

当人们认为癌细胞是去分化的时，这些概念变得更加重要，类似于依赖糖酵解和谷氨酰胺代谢，也类似于代谢组学-表观基因组学-基因组学的协同。这种代谢系统的破坏是癌症机制研究的一个关键焦点。

这些重要的考虑因素表明，通过将代谢组、基因组、转录组、蛋白质组、糖组和脂质组涵盖在内，这个新提出的生物学“旁中心法则”的描述和预测能力可以得到有效和有意义的扩展；可以描述细胞内在调控——不仅从另一个组学分析角度，而且作为交响乐般的多层协调（包括细胞调控层）中的一个完整的预测和交互伙伴。

References

- [1] Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, editors. *Molecular biology of the cell*. New York City: Garland Science; 2014.
- [2] Wang W. Glycomedicine: the current state of the art. *Engineering*. In press.
- [3] Rutledge J, Oh H, Wyss-Coray T. Measuring biological age using omics data. *Nat Rev Genet* 2022;23:715–27.
- [4] Wickramasinghe NM, Sachs D, Shewale B, Gonzalez DM, Dhanan-Krishnan P, Torre D, et al. PPARdelta activation induces metabolic and contractile maturation of human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cell Stem Cell* 2022;29(4):559–76.e7.
- [5] Du J, Zheng L, Gao P, Yang H, Yang WJ, Guo F, et al. A small-molecule cocktail promotes mammalian cardiomyocyte proliferation and heart regeneration. *Cell Stem Cell* 2022;29(4):545–58.e13.