通过中间复合物形成实现生长与休眠之间的普适转变

Jumpei F. Yamagishi[1] 和金子邦彦[2,3]东京大学基础科学系，日本东京目黑区驹场3-8-1，邮编153-8902[2]东京大学普适生物学研究所复杂系统生物学中心，日本东京目黑区驹场3-8-1，邮编153-0041[3]哥本哈根大学尼尔斯·玻尔研究所，丹麦哥本哈根布莱格达姆斯维17号，邮编2100

对一个由包含中间复合物形成的催化反应网络构成的简单细胞模型进行了数值研究。随着营养物质耗尽，从指数生长期到生长停滞的休眠期的转变伴随着滞后现象，以及生长恢复的滞后时间。这一转变是由中间复合物的积累引起的，导致反应阻塞和组分多样化。相应平均场模型的动力系统分析表明，这些性质在随机反应网络中具有普遍性。

arXiv:2304.04239v1 [q-bio.CB] 9 Apr 2023

I. 引言

随着微生物细胞增殖，细胞逐渐拥挤，环境中的营养物质也随之耗尽。随后，细胞进入休眠阶段（或所谓的稳定期），此时细胞生长显著停滞 [1]。在各种环境条件下，微生物物种乃至哺乳动物细胞中都普遍可见这一现象 [2]。事实上，自然生态系统中的大多数微生物细胞都处于生长停滞休眠状态，因为它们受到资源限制 [3–7]。细胞进入休眠阶段后，细胞内的代谢表型会发生剧烈变化，并且在指数生长与生长停滞表型之间观察到滞后现象和双稳态 [8–10]；此外，即使资源供应恢复，细胞也需要一段时间才能恢复生长，这段时间称为滞后时间 [11–13]。

尽管这种普遍而常见的行为十分重要，但与指数生长期相比，我们对休眠的理论认识仍处于起步阶段；针对指数生长期，已有成熟的定量理论可供参考 [14–16]。尽管休眠的具体分子机制已得到广泛研究 [4, 17], , 人们却很少关注建立能够描述休眠阶段普遍特征及其转变过程的理论。文献 [18]和 [19] 是少数早期的例外。文献 [18], 假设营养物限制会导致废弃化学物质积累，据此提出了生长-休眠转变的唯象模型，并推导出滞后时间的定量规律。文献 [19], 则提出了一个用于描述老化动力学的抽象自旋玻璃模型。然而，这些结果的普适性以及这些特定机制的起源尚未得到充分探究。因此，我们需要更深入地理解生长-休眠转变，将其视为细胞通过涉及多个组分的细胞内反应进行生长时所表现出的一种普遍行为。

在这篇Letter 中，通过考察一个由许多组分的催化反应构成的简单细胞模型，我们证明，只要底物与催化剂之间的中间复合物具有足够长的寿命，生长与休眠阶段之间的这种转变通常就会出现，而无需专门调节细胞内反应。这种转变是由营养物质耗尽条件下的复合物积累引起的，其特征是在动力系统理论。随后，利用催化反应动力学的“平均场”理论分析随机反应网络中观察到的转变，该理论还表明，向休眠阶段的转变不需要任何特殊机制，是通过细胞内催化反应生长的细胞所具有的一种普遍特征。

II. 模型

在本研究中，我们采用一个简单的细胞动力学模型，仅捕捉这些动力学的基本特征。该模型由细胞内反应网络和外部供应营养物的转运反应构成。复杂的细胞内代谢反应被简化为随机连接的催化反应网络。尽管这类催化反应网络模型再现了指数生长期细胞的统计特性 [20, 21], , 但并未展现生长-休眠转变。这些模型的一个潜在缺陷是催化反应会立即进行。实际上，每个化学反应都是在底物与催化剂形成中间复合物后才开始进行的。

在此，我们提出一种将反应中间复合物形成过程纳入考量的模型，并考察该模型是否以及如何呈现生长-休眠转变。此时，每个催化反应 ρ——其中底物X_{ρ_s} 在催化剂 X_{ρ_c}的作用下转化为产物 X_{ρ_p} ——由两个步骤的基元反应过程构成，并伴随中间复合物 Y_ρ 的形成，如下所示:

$$X_{\rho_s} + X_{\rho_c} \rightleftharpoons^{k_\rho^+}_{k_\rho^-} Y_\rho \overset{v_\rho}{\to} X_{\rho_p} + X_{\rho_c}.$$

在此，每个基本过程均按照带标记系数的质量作用定律进行，其中， ρ_s、 ρ_p和ρ_c 分别表示反应 ρ中底物、产物和催化剂的索引。对于绝热极限 $v_\rho \to\infty$，上述反应过程可化简为不涉及中间复合物形成的单一质量作用动力学$X_{\rho_s} + X_{\rho_c} \to X_{\rho_p} + X_{\rho_c}$，而该模型也随之化简为早先研究的模型 [20, 21]。相比之下，当v_ρ 较小时，中间复合物 Y_ρ 可能发生积累，导致未结合形成复合物的游离反应物减少，从而阻碍反应过程。

考虑一个由 n 种化学物质和 N_r 个反应（以及相应的中间复合物）组成的细胞，其状态由游离反应物（未结合形成复合物） X_i 和复合物 Y_ρ的浓度集合（$\mathbf{x}$，$\mathbf{y}$）表示。细胞状态（$\mathbf{x}$，$\mathbf{y}$）随时间的变化如下所示：

$$\dot{x}_i = \sum_\rho (\delta_{i,\rho_p} + \delta_{i,\rho_c}) v_\rho y_\rho - (\delta_{i,\rho_s} + \delta_{i,\rho_c}) f_\rho(\mathbf{x},\mathbf{y}) + F_i(\mathbf{x}; S_{\text{ext}}, \alpha) - \mu x_i, \quad (1)$$

$$\dot{y}_\rho = f_\rho(\mathbf{x},\mathbf{y}) - v_\rho y_\rho - \mu y_\rho, \quad (2)$$

其中，$f_\rho(\mathbf{x},\mathbf{y}) := k_\rho^+ x_{\rho_s} x_{\rho_c} - k_\rho^- y_\rho$ 是反应 ρ 对底物 ρ_s 的总消耗速率，δ 是克罗内克δ。方程（1）中的项 $F_i(\mathbf{x}; S_{\text{ext}}, \alpha)$ 表示对化学物质 $X_i (i = 0, 1, \cdots n-1)$ 的摄取；当 X_i 是营养物时，该项可以非零，否则为零。方程（1-2）中的最后两项 $-\mu x_i$ 和 $-\mu y_\rho$ 表示由于细胞体积增长而导致的各浓度的稀释。生长速率 μ 由 $\mu(\mathbf{x},\mathbf{y}) := \sum_i F_i(\mathbf{x})$ 给出，因为为简化起见，我们假设每种化学物质 X_i 对体积或重量的贡献均匀，与 i 无关。根据质量守恒定律，$\sum_i x_i + 2\sum_\rho y_\rho = 1$ 在动力学方程（1-2）中随后保持为常数。

为简化起见，下文将反应速率常数 k_ρ^+、k_ρ^- 和 v_ρ 设为与 ρ 无关，并分别记为 $k^+ = 1$、$k^- = 0$ 和 v。为简单起见，我们还假设只有一种营养化学物质 X_0。其摄取由转运体化学物质 X_1 介导，且 $\alpha = 2$，即 $F_i(\mathbf{x}; S_{\text{ext}}, \alpha) = \delta_{i0} S_{\text{ext}} x_1^\alpha$，其中 S_{ext} 表示营养化学物质 X_0 的环境浓度，而 F_i 的转运系数归一化为 1。请注意，以下结果和论证均不依赖于具体设置的细节，例如参数值和营养物摄取的具体函数形式 F_i（另见补充材料（SM）第 A 节）。

III. 结果

A. 随机生成的网络

为了解上述模型的行为，我们首先随机生成了数百个细胞内反应网络，并对这些网络 [22] 进行了数值研究。随后，我们观察到，随着外部营养物丰度 S_{ext} 的变化，生长与休眠阶段之间会发生不连续转变。

作为一个例子，我们考虑图 1(a)中的反应网络。在图 1(b)中，通过求解动力学方程(1-2)数值获得的稳态生长速率 μ^*，被绘制为环境营养物浓度 S_{ext}的函数。如图所示，μ^* 在 $S_{\text{ext}} = {}^\exists S_{\text{ext}}^c$处以数量级计降低，从而展示了从生长到生长停滞休眠的转变

阶段。此外，当 S_{ext} 从休眠阶段开始增加时，转变发生在更大的 S_{ext}处，从而展示出生长阶段与休眠阶段之间、在营养物供应的中间水平下的滞后现象和双稳态 S_{ext} （图 1(b)） [23], , 正如真实微生物中所观察到的那样 [8–10]。

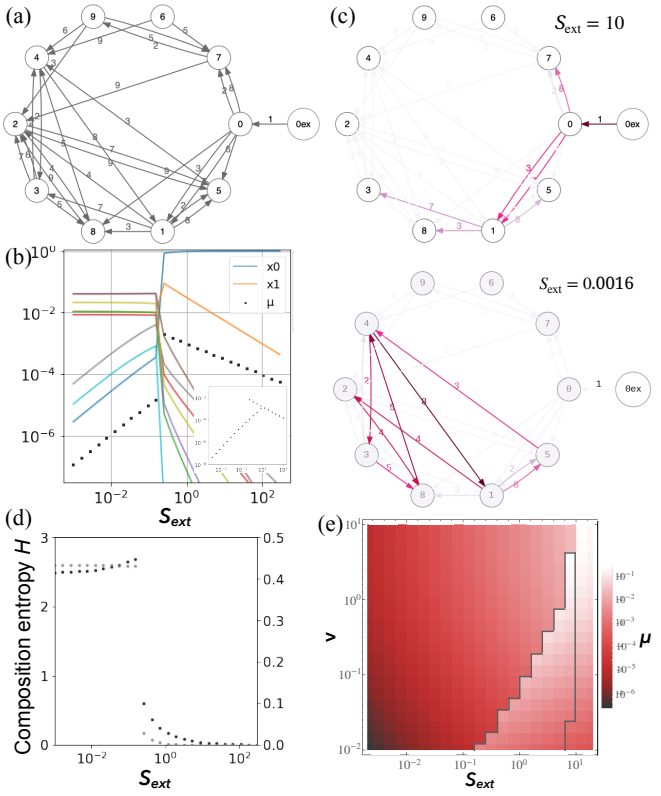


图 1. 随机生成网络中的生长-休眠转变示例。(a) 反应网络 ($n = 10$, $N_r = 30$)。箭尾处的化学物质在边上标记的化学物质催化下转化为箭头处的化学物质。营养物 X_0 通过转运体 X_1 进行主动运输摄取，其摄取量与 x_1^2成正比。(b) μ^*（黑色点）和$\mathbf{x}^*$（彩色线）对 S_{ext}的依赖关系。 $v = 0.01$。（插图） μ^*的滞后现象和双稳态。 $v = 0.03$。(c)生长阶段（$S_{\text{ext}} = 10$；顶部）和休眠阶段（$S_{\text{ext}} = 0.0016$；底部）的主导路径。 $v = 0.01$。边的颜色表示对数尺度下的反应通量。(d) 组成熵$H := -\sum_i x_i \log x_i - \sum_\rho 2y_\rho \log(2y_\rho)$（黑色）和 $Y := \sum_\rho y_\rho$（灰色）对 S_{ext}的依赖关系。 $v = 0.01$。(e) μ^* 对(S_{ext}， v) 的依赖关系。 μ^* 通过针对每个 v减小 S_{ext} 进行数值计算，在灰线围成的区域内观察到滞后现象。

通过这一生长-休眠转变，细胞内的化学物质组成和起主要作用的反应也发生了剧烈变化（图 1(b,c)）。在具有较大 S_{ext}的生长阶段，营养物输入集中于一个自催化的生长子网络 [24–28]，该子网络由少数几种化学物质和反应组成，这些化学物质和反应将营养物与转运体（以及相关副产物）连接起来。相比之下，在休眠阶段，通量分散到一个子网络中的许多化学物质上，该子网络本身无法维持生长，我们将其称为非生长子网络。这里，子网络是指由一组封闭的化学物质和反应构成的集合，其中包含其催化剂、底物和产物，且不包含其他化学物质（详见补充材料第A节）。相比之下，在休眠阶段，通量分散到一个子网络中的许多化学物质上，该子网络本身无法维持生长，我们将其称为非生长子网络。这里，

子网络是指由化学物质和反应组成的闭合集合，其中催化剂和底物均包含在该集合中（详见补充材料第A节）。这些子网络彼此竞争，同时也相互重叠：自催化生长子网络的激活通过生长诱导的稀释抑制非生长子网络，而后者则通过复合物积累抑制前者，因为在非生长子网络中结合成某些复合物的反应物无法用于自催化生长子网络中的反应。与此一致的是，复合物的总浓度 Y: $= \sum_\rho y_\rho$ 在生长-休眠转变过程中增加，如图 1(d)所示。由于自催化生长子网络与非生长子网络之间的竞争，该转变表现出不连续性、滞后现象和双稳态（图 1(b)）。

为了衡量自催化子网络与非生长子网络之间的这种竞争，我们定义了组成熵，H（$\mathbf{x}$，$\mathbf{y}$）：$= -\sum_i x_i \log x_i - \sum_\rho 2y_\rho \log(2y_\rho)$。一般而言，在生长阶段，生长速率最大的自催化子网络应占主导地位，而 H 应当较小；而在休眠阶段，非生长子网络中的许多反应和化学物质可能以相同程度参与其中， H 则可能相对较大。由于两个子网络在临界营养物浓度$S^c_{\rm ext}$附近具有相当的活性，组成熵 H，即细胞内化学组成的多样性，在转变点附近达到最大值（图1(d)）。值得注意的是，这种趋势在随机生成网络中很常见（图2）。从生物学角度来看，这一预测与以下观察结果一致：严格反应会在转变期间及休眠阶段增加细胞组分的多样性 [4, 17, 29]。

转变过程中生长的抑制可以理解为一种由中间复合物积累引起的堵塞：当复合物的总浓度较高时，自催化生长子网络中反应所需的游离催化剂会受到限制 [30]。相应地，随着 $v > {}^\exists v^c$ 的变化，在 $S_{\rm ext}$ 上不会观察到不连续转变和滞后现象（图 1(e)）。此外，图 1(e)中稳态生长速率 μ^* 对 $(S_{\rm ext}, v)$的依赖关系表明，按照动力系统理论，这里存在尖点分岔（以下的平均场

分析）。我们还发现，随着 v 变小， $S^c_{\rm ext}$ 和 $\mu_{\max}$ 都变小；换句话说，当 v 变化时，最大生长速率 $\mu_{\max}$ 与生长阶段所需的最小营养物浓度 $S^c_{\rm ext}$之间会出现权衡。这种权衡历来被认为是进化导致细胞适应营养物丰富或匮乏环境的结果 [31, 32], ，而我们的结果表明，这种权衡是具有复杂反应网络的生长细胞的普遍特征。

从统计角度看，足够大的反应网络预计除了自催化生长子网络之外，还包含非生长子网络。事实上，即使在 $n = 10 \sim 30$的情况下，约有一半随机生成网络表现出生长-休眠转变（补充材料中的图 S1(a)）。此外，表现出转变的网络比例在相对稀疏的反应网络中达到最大值，且峰值

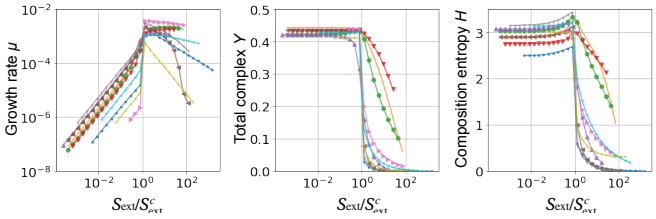


图 2。稳态生长速率 μ^*、复合物总浓度 Y和组成熵 H 均相对于$S_{\rm ext}/S^c_{\rm ext}$ 绘制，若干表现出生长-休眠转变的随机生成网络分别以不同颜色表示。 $n = 10, N_r = 30$, $v = 0.01$ 。

会随着化学物质数量 n 的增加而逐渐上升。这类网络还普遍具有以下特征：(i) 随着 $S_{\rm ext}$ 变化而发生生长-休眠转变，需要较小的 v；(ii) 随着$S_{\rm ext}$变化会出现滞后现象；(iii) 转变附近的组成熵 H 增加；以及 (iv) 最大生长速率 $\mu_{\max}$ 与维持生长所需的最低营养物浓度 $S^c_{\rm ext}$ 之间存在权衡。这些结果表明，在复杂反应网络中，反应物竞争通过复合物形成导致的生长-休眠转变具有普遍性，实际细胞中的代谢网络也是如此。

我们还按照如下方式数值计算了饥饿后生长恢复所需的时间：首先，在 $t = 0$之前，将细胞置于营养物丰富且 $S_{\rm ext}$足够大的条件下，使其保持指数生长的稳态。其次，外部营养物供应瞬间耗尽至 $S_{\rm ext} = 0$，直到 $t = T_{\rm stv}$。最后，将 $S_{\rm ext}$ 瞬间增加至原始值。随后，如果非生长子网络不是一个循环，且其中转运体化学物质的量已充分减少，则细胞需要经过一段特定时间$T_{\rm lag} \gg 1/\mu_{\max}$（称为滞后时间）才能恢复原有的指数生长；在一定范围内（直到某个饱和时间），滞后时间 $T_{\rm lag}$ 随饥饿时间 $T_{\rm stv}$ 以$T_{\rm lag} \propto T^\beta_{\rm stv}$ 的形式增加，这与在真实微生物中观察到的现象一致 [33, 34]（示例见补充材料、图 S2）。在此过程中，转运体的浓度在饥饿条件下逐渐降低；因此，恢复生长所需的时间（这要求转运体重新获得）会随饥饿时间 [35]增加。指数 β的范围约为 0.1 至 0.5，具体取决于改变细胞内反应动力学的网络结构。

B. 平均场分析

为了从动力系统理论的角度进一步探究生长-休眠转变的机制，我们构建了平均场模型。首先，我们考虑了一个包含一个有效浓度变量 X 及其相关复合物 Y，以及营养物 S 的模型（图 3(a)）。该模型表现出生长-休眠转变，但要求参数 v、 $v < \mu_{\max}$和 $\alpha > 2$取极小值。

然后，我们考虑了另一个平均场模型，其中包含着.....

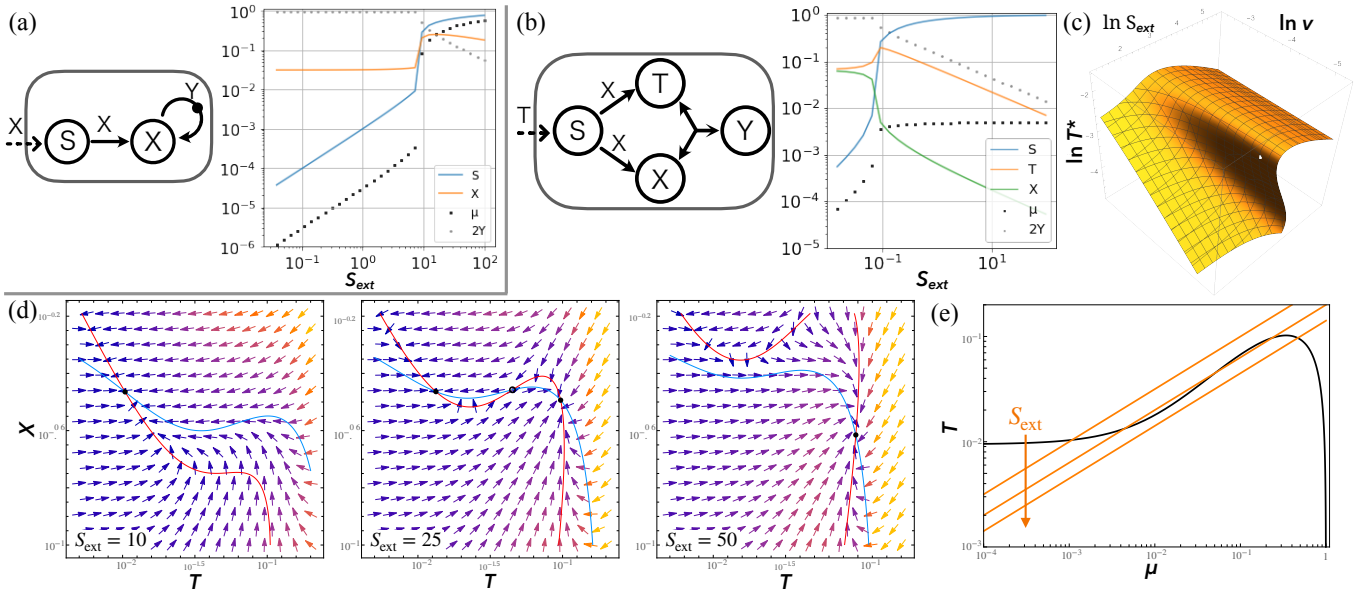


图 3. 平均场模型。(a) 仅包含 S、 X和 Y的平均场模型。(左) 网络结构。(右) μ^*和稳态对 S_{ext}的依赖。 $\alpha = 3, v = 0.001$。(b-e) 区分转运体 T与其余化学物质 X的平均场模型。除非另有说明， $v = 0.01, n_X = 2$。(b) (左) 网络结构。(右) μ^*和稳态对 S_{ext}的依赖。(c)分岔图： T^*对(S_{ext}, v)的依赖。(d) 相空间(T, X)中的流图。红线和蓝线分别表示 T-零流线和 X-零流线。颜色越亮的箭头表示流动越快。(e) 关于 T和 μ的自洽方程。黑线和橙线分别描绘了 $T = T^*(\mu; v, n_X)$（补充材料中的方程 (B1)）和 $T = (\mu/S_{\text{ext}})^{1/\alpha}$， 其中 $S_{\text{ext}} = 10, 25, 50$。

由 X 和 T 表示的化学物质数量分别记为n_X 和 n_T。由于为简化起见，该模型仅考虑 X与 T 之间的复合物 Y，[36], 包括自催化生长子网络 $S + X \to T + X$和 $S + X \to 2X$，以及单个非生长子网络$T + X \rightleftharpoons Y$。该平均场模型再现了随机生成网络中观察到的常见行为，包括具有 $v > \mu_{\max}$的不连续生长-休眠转变（图3(b)）。当 $n_X > n_T = 1$时发生转变，并且 X 的数量 n_X 越大，S^c_{ext} 就越大（见补充材料，图S5）。

从分岔分析（图 3(c-d)）中，我们发现，随着 S_{ext} 和 v [37] 的变化，生长-休眠转变以尖点分岔的形式发生。这一观察可以解释上述随机生成网络的一些性质，即不连续转变和滞后现象。值得注意的是，尽管转运体 T和其余化学物质 X 对细胞生长都至关重要，但它们之间的竞争会在 S_{ext} 的中间取值处形成具有相互抑制特征的流场，如同双稳态开关。此外，根据稳态生长速率 μ^* 的自洽方程，我们可以确定生长-休眠转变发生的位置和方式（图 3(e)）。

IV. 讨论

在这篇 Letter 中，我们研究了一种催化反应网络模型，其中多种组分通过形成中间复合物发生反应。只要形成的复合物具有足够长的寿命（即 v 较小），该模型就会随营养条件变化而呈现不连续的生长-休眠转变。在营养贫乏条件下，中间复合物积累，导致自催化生长子网络中的反应阻塞，以及非生长子网络中各种组分的化学物质浓度相对均匀地分布，从而引发生长停滞的休眠阶段。值得注意的是，该模型还重现了休眠的其他基本特征，即指数生长阶段与休眠阶段之间的滞后现象、饥饿后恢复生长所需的滞后时间，以及最大生长速率 $\mu_{\max}$ 与维持生长所需的最低营养物浓度 S^c_{ext} 之间的权衡（或者说对营养匮乏的某种敏感性）。这些结果表明，对于通过形成复合物的催化反应网络生长的细胞而言，生长-休眠转变和休眠或许不可避免，并且可能无需进化或适应的调节便会出现；因此，即使是处于生命原始阶段的原始细胞 [38, 39]，也预计会发生这类向休眠的转变，这将有助于它们在环境胁迫下存活。另一方面，要揭示休眠的上述基本特征如何在进化过程中得以保留或发生改变，还需要进一步研究更详尽、现实的模型，例如纳入分布参数和更真实网络结构的模型。

此外，预计组成熵 H 会随着转变点的临近而增加，这是自催化子网络与非生长子网络之间竞争的结果。从生物学角度看，这或许对应于会增加细胞内组分多样性的严谨反应 [4, 17, 29]。通过实验验证复合物积累导致组成熵增加和反应阻塞这一预测至关重要。

我们还分析了平均场模型的动力学，并由此证明，生长-休眠转变以尖点分岔的形式发生 [37], ，这支持了转变的不连续性以及滞后现象。粗粒化平均场模型的有效性表明，生长-休眠转变在多体反应系统中具有普适性。请注意，尽管图 3 中的平均场模型捕捉到了复合物积累导致休眠或生长停滞的机制，但并未涉及由于子网络之间的竞争而在营养贫乏条件下出现的组分多样化，这种多样化 [40] 。若要考虑这种多样化并改进平均场理论，就需要纳入浓度之间超出其平均值的二体关联。

总之，我们的研究为细胞生长与休眠提供了连贯的观点，阐明了休眠作为具有复合物形成的反应网络的一般属性，其普遍性和基本特征。

致谢

作者谨向 Yuichi Wakamoto、Yusuke Himeoka、Tetsuhiro S. Hatakeyama 和 Shuji Ishihara 致谢，感谢他们进行的启发性讨论。J. F. Y. 获得 JSPS 研究员特别研究员奖励金（21J22920）资助。K. K. 获得日本文部科学省（MEXT）科学研究补助金（A）（20H00123）及 Novo Nordisk 基金会的资助。

[1]这类生长停滞状态通常称为休眠、非生长或静息阶段/状态；对于细胞群体，也称为稳定期。本文采用“休眠阶段”这一术语。

[2] J. V. Gray, G. A. Petsko, G. C. Johnston, D. Ringe, R. A. Singer, and M. Werner-Washburne, Microbiology and molecular biol- ogy reviews **68**, 187 (2004). [3] S. E. Finkel, Nature Reviews Microbiology **4**, 113 (2006). [4] J. M. Navarro Llorens, A. Tormo, and E. Mart´ınez-Garc´ıa, FE MS microbiology reviews **34**, 476 (2010). [5] P. A. Del Giorgio and J. M. Gasol, Microbial ecology of the oceans **2**, 243 (2008). [6] O. Gefen, O. Fridman, I. Ronin, and N. Q. Balaban, Proceed- ings of the National Academy of Sciences **111**, 556 (2014). [7] D. L. Kirchman, Processes in microbial ecology (Oxford Uni- versity Press, 2018) Chap. 6. [8] O. Kotte, B. Volkmer, J. L. Radzikowski, and M. Heinemann, Molecular systems biology **10**, 736 (2014). [9] J.-W. Veening, W. K. Smits, and O. P. Kuipers, Annual review of microbiology **62**, 193 (2008). [10] S. Krishna and S. Laxman, Molecular biology of the cell **29**, 2243 2018( ). [11] I. Levin-Reisman, O. Gefen, O. Fridman, I. Ronin, D. Shwa, H. Sheftel, and N. Q. Balaban, Nature methods **7**, 737 (2010). [12] A. J˜oers and T. Tenson, Scientific reports **6**, 1 (2016). [13] Y. Kaplan, S. Reich, E. Oster, S. Maoz, I. Levin-Reisman, I. Ronin, O. Gefen, O. Agam, and N. Q. Balaban, Nature **600**, 290 2021( ). [14] M. Scott and T. Hwa, Current opinion in biotechnology **22**, 559 (2011). [15] K. Kaneko, C. Furusawa, and T. Yomo, Physical Review X **5**, 011014 2015( ). [16] S. Jun, F. Si, R. Pugatch, and M. Scott, Reports on Progress in Physics **81**, 056601 (2018). [17] J. Jaishankar and P. Srivastava, Frontiers in microbiology **8**, 2000 2017( ). [18] Y. Himeoka and K. Kaneko, Physical Review X **7**, 021049 (2017). [19] S. Reich, S. Maoz, Y. Kaplan, H. Rappeport, N. Balaban, and O. Agam, Physical Review Research**4**, 033127（2022）。[20] C. Furusawa 和 K. Kaneko, Physical Review Letters **90**, 088102（2003）。[21] C. Furusawa 和 K. Kaneko, Physical Review Letters **108**,208103（2012）。[22] 反应网络是随机生成的，因此营养化学物质 X_0 只能作为细胞内反应的底物，转运体化学物质 X_1 不能催化任何细胞内反应，并且不会发生自催化反应。[23] 在本Letter 中，我们基本上绘制细胞在降低 S_{ext} 时所达到的稳态，即每组参数的初始状态均设定为略高 S_{ext}时的稳态。在实际细胞中，内部浓度的波动会导致吸引子选择 [41]；因此，具有较高生长速率的分支更有可能被观察到。[24] M. Eigen 和 P. Schuster，超循环：自然自组织的原理 （Springer Science &Business Media，2012）。[25] S. A. Kauffman 等，秩序的起源：进化中的自组织与选择（牛津大学出版社，美国，1993）。[26] S. Jain 和 S. Krishna, Physical Review Letters**81**, 5684（1998）。[27] K. Kaneko, Advances in Chemical Physics**130**, 543（2005）。[28] A. Blokhuis、D. Lacoste 和 P. Nghe，美国国家科学院院刊 **117**,25230（2020）。[29] R. Nirupama、B. Rajara man 和 H. Yajurvedi，Imaging J Clin MedSci**5**, 8（2018）。[30] T. S. Hatakeyama 和 C. Furusawa, PLoS computational biology **13**, e1005847（2017）。[31] B. Shipley 和 P. Keddy,The Journal of Ecology，1101（1988）。[32] J. W. Fink 、 N. A. Held 和 M. Manhart，美国国家科学院院刊 **120**, e2207295120（2023）。[33] J.-C. Augustin、L. Rosso 和 V. Carlier，International Journal of Food Microbiology **57**, 169（2000）。[34] C. Pin 和 J. Baranyi, Applied and Environmental Microbiology**74**, 2534（2008）。

[35] 如果细胞到达完全丧失转运体的一个或多个不动点，细胞将无法恢复生长。我们将这种稳态称为死亡阶段 （详情请参见 SM 第 A 节）。

[36] 请注意，对于在 X 和 T 之间表现出生长-休眠转变的有效反应，平均场模型的选择存在多种可能性（详情见补充材料B节）。[37] V.I. Arnold，《常微分方程理论中的几何方法》，第250卷（SpringerScience& BusinessMedia，2012）。[38] P. L. Luisi，《生命的涌现：从化学起源到合成生物学》（剑桥大学出版社，2016）。[39] S. Ameta、Y. J. Matsubara、N. Chakraborty、S. Krishna和S. Thutupalli，Life **11**，308（2021）。[40] A. Kamimura和K. Kaneko，《物理评论E》**93**，062419（2016）。[41] A. Kashiwagi、I. Urabe、K. Kaneko和T. Yomo，《PLOS ONE》**1**，e49（2006）。[42] D. H.de Groot、J. Hulshof、B. Teusink、F. J. Bruggeman和R. Planqu´e，《PLoS Computational Biology》**16**，e1007559（2020）。[43] S.M¨uller，bioRxiv（2021）。[44] C. H. Schilling、D.Letscher和B. Ø. Palsson，《理论生物学杂志》**203**，229（2000）。

补充材料用于
通过中间复合物形成实现生长与休眠之间的普适转变

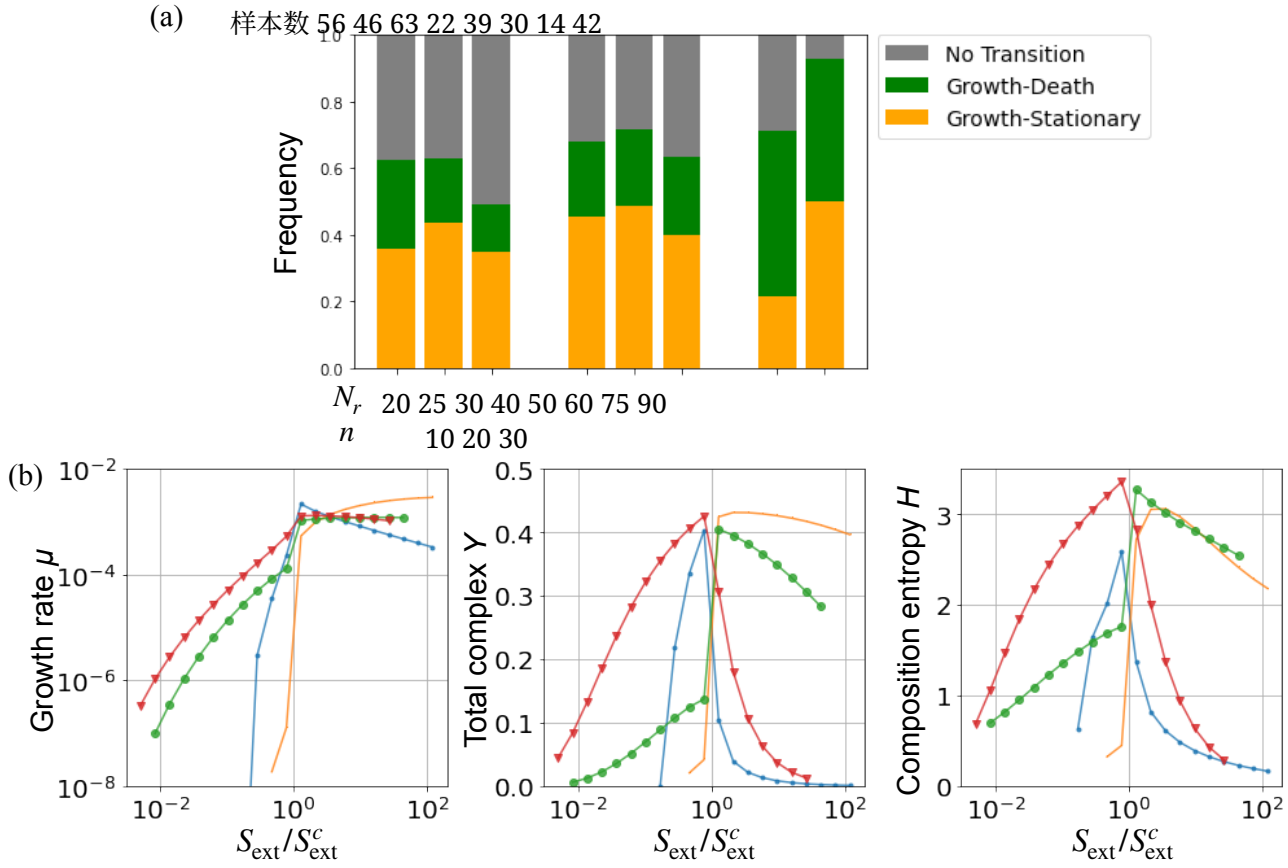


图 S1. 随机生成网络的统计数据。(a) 展现生长-休眠（-死亡）转变、生长-死亡转变以及无转变的随机生成网络所占比例。针对每组参数（即下方所示的 N_r 和 n ）随机生成网络。(b) 对于具有非生长子网络（II）的网络，将 μ、Y和 H 绘制为 $S_{\text{ext}}/S^c_{\text{ext}}$ 的函数；这些子网络无法在 $S_{\text{ext}}=0$时恰好处于活跃状态。 $n=10$， $N_r=30$、 $v=0.01$。不同颜色对应不同网络。对于具有非生长子网络（I）且即使在 $S_{\text{ext}}=0$时也处于活跃状态的网络，参见正文图 2。详情另见 A 节。

附录 A：关于复合物形成反应网络模型和数值模拟的详细信息

A.1. 阶段和子网络的详细信息

下面我们讨论生长、休眠和死亡阶段的定义与特征，以及在这些阶段中运作的子网络。这里，我们将子网络定义为一组封闭的反应及其催化剂、底物和产物。

生长阶段。— 在生长阶段，一个最小的自催化子网络 [24–28] （及其副产物）占据主导地位，我们将其称为自催化生长子网络。它消耗营养化学物质 X_0 并产生转运体化学物质X_1 （即所谓的基本生长模式之一 [42, 43]）。

休眠阶段.—在休眠阶段，一个自身无法维持生长的封闭化学物质和反应集合占主导地位，我们称之为非生长子网络。非生长子网络根据其是否为循环分为两类。

非生长子网络（I）是其中化学物质的数量保持不变的循环（参见正文中的图1和图3，以及图S5中的其他示例）。即使在 $S_{\text{ext}}=0$ 时，这些子网络也可以处于活跃状态。这类循环也称为异催化循环 （例如， $A+E \leftrightarrows B+E$） [28]。

非生长子网络（II）是“寄生”于自催化生长子网络的非循环子网络：要维持这些子网络中的反应，需要将自催化生长子网络中的某些化学物质作为底物。

（示例见图 S2）；因此，当 $S_{\mathrm{ext}} = 0$ 时，这些子网络无法处于活跃状态。它们包含一些消耗营养物并仅产生非转运体化学物质的基本通量模式 [44]（即生长速率为零的基本生长模式）。

正文主要展示了包含非生长子网络（I）的网络的结果。不过，即使包含非生长子网络（II），结果基本上仍然成立；但由于组分集中在少数游离反应物上，且没有发生任何反应来形成中间复合物，因此 H 在 $S_{\mathrm{ext}} \to 0$ 中会变小。值得注意的是，即使包含非生长子网络（II），在转变点附近仍会出现 H 的峰值（见图 S2(c) 和图 S1(b)）。

死亡阶段。— 对于某些反应网络，除了生长阶段和休眠阶段之外，还存在死亡阶段。因此，我们的模型对 S_{ext} 的依赖可分为生长-休眠转变、生长-休眠-死亡转变、生长-死亡转变和无转变。死亡阶段被定义为生长速率为零且 $S_{\mathrm{ext}} > 0$ 的稳定稳态（尽管我们的模型未纳入内部组分的降解）。当营养物浓度从 $S_{\mathrm{ext}} = 0$ 增加到足够大的 S_{ext} 时，细胞经过一定的滞后时间后可从休眠阶段恢复到生长阶段，但无法从死亡阶段恢复。

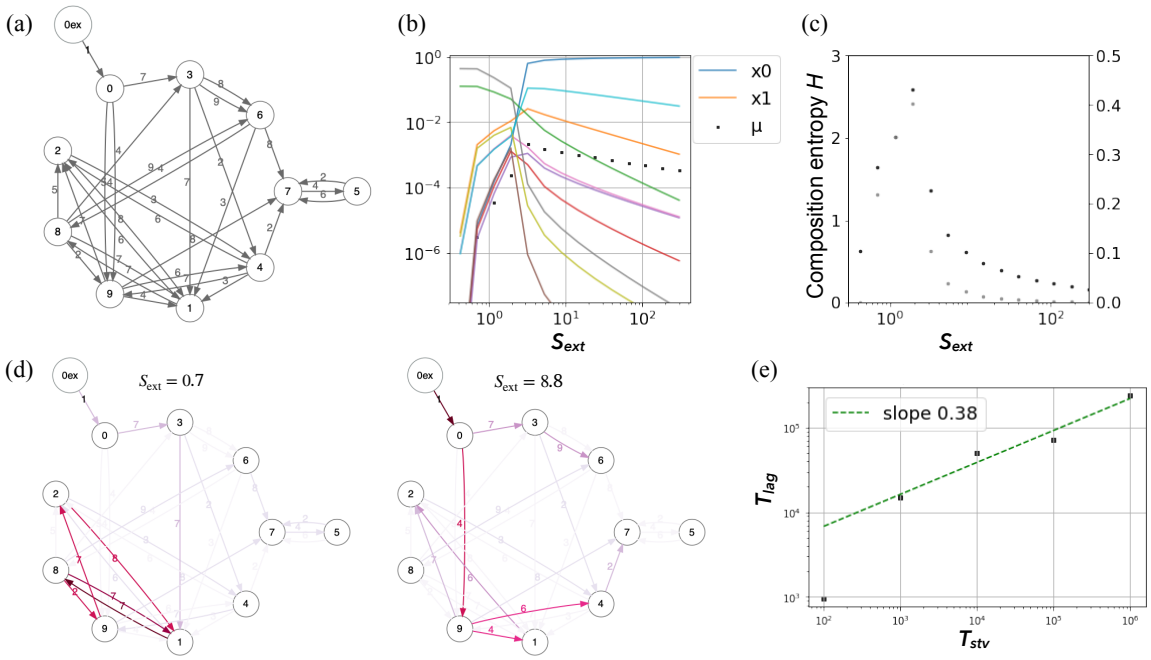


图 S2. 具有非生长子网络的随机生成网络示例（II）。 $n = 10, N_r = 30$。(a) 反应网络。箭尾处的化学物质在边上标注的物质催化下，转化为箭头处的化学物质。(b) μ^* 和 $\mathbf{x}^*$ 对 S_{ext} 的依赖关系。(c) $Y := \sum_\rho y_\rho$ 和 $H := -\sum_i x_i \log\, x_i - \sum_\rho 2y_\rho \log(2y_\rho)$ 对 S_{ext} 的依赖关系。(d) 休眠阶段（$S_{\mathrm{ext}} = 0.112$；左）和生长阶段（$S_{\mathrm{ext}} = 10.0$；右）的通量。边的颜色表示反应通量的对数尺度。(e) 滞后时间 T_{lag} 对饥饿时间 T_{stv} 的依赖关系。

A.2. 含降解的模型

在正文中，不考虑细胞内化学组分的降解或泄漏，但也可以将其纳入考虑。然后，应将降解项 $-d_i x_i$ 和 $-d_\rho y_\rho$ 添加到正文中公式 (1-2) 的右侧：

$$\dot{x}_i = \sum_\rho \left[(\delta_{i,\rho_p} + \delta_{i,\rho_c}) v_\rho y_\rho - (\delta_{i,\rho_s} + \delta_{i,\rho_c}) f_\rho(\mathbf{x}, \mathbf{y})\right] + F_i(\mathbf{x}; S_{\mathrm{ext}}, \alpha) - (\mu + d_i) x_i, \tag{A1}$$

$$\dot{y}_\rho = f_\rho(\mathbf{x}, \mathbf{y}) - v_\rho y_\rho - (\mu + d_\rho) y_\rho, \tag{A2}$$

其中，生长速率定义为 $\mu(\mathbf{x}, \mathbf{y}) := \sum_i F_i - \sum_i d_i x_i - 2\sum_\rho d_\rho y_\rho$。

正文中考虑的模型对应于 $d_i = d_\rho = 0$ 的情况；而如果 $d_i, d_\rho > 0$，细胞会达到生长速率非正的不动点，这些不动点对应于死亡阶段，并具有有限 S_{ext}。

A.3. 营养物质转运的形式

在正文中，我们假设营养物 X_0 的摄取由 α 阶转运体 X_1 介导，即 $F_0(\mathbf{x}; S_{\text{ext}}, \alpha) = S_{\text{ext}} x_1^\alpha$。不过，也可以考虑其他形式的营养物质转运：例如，$\alpha$ 阶通道，即 $F_i(\mathbf{x}; S_{\text{ext}}, \alpha, D_i) = D_i x_{\sigma_i}^\alpha (S_{\text{ext}} - x_i)$；以及不借助转运体的被动扩散，即 $F_i(\mathbf{x}; S_{\text{ext}}, D_i) = D_i(S_{\text{ext}} - x_i)$。即使采用这些营养物质转运形式，生长-休眠转变仍可通过类似机制发生，即复合物积累导致反应阻塞（例如，参见图 S3）。

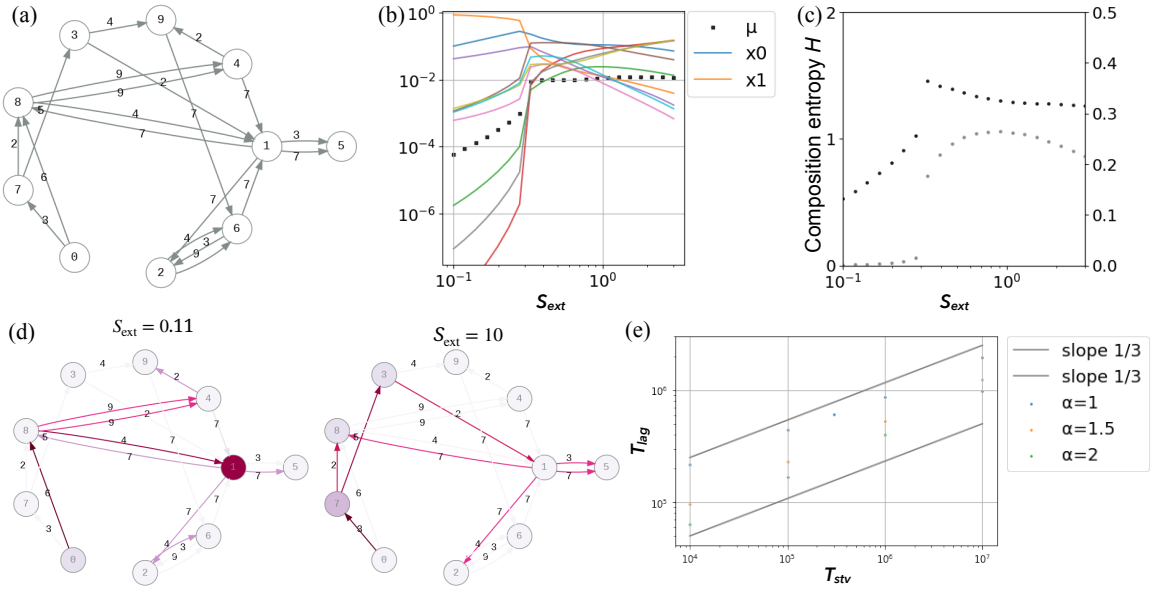


图 S3. 通过 α 阶通道 X_1 进行营养物质转运的随机生成网络示例。$n = 10$，$N_r = 20$。除非另有说明，$\alpha = 1$ 和 $v = 0.1$。(a) 反应网络。箭尾处的化学物质在边上标注的物质催化下转化为箭头处的化学物质。(b) μ^* 和 $\mathbf{x}^*$ 对 S_{ext} 的依赖关系。(c) $Y := \sum_\rho y_\rho$ 和 $H := -\sum_i x_i \log x_i - \sum_\rho 2y_\rho \log(2y_\rho)$ 对 S_{ext} 的依赖关系。(d) 休眠阶段（$S_{\text{ext}} = 0.112$；左）和生长阶段（$S_{\text{ext}} = 10.0$；右）的主导通量。边的颜色表示反应通量的对数尺度，节点的颜色表示浓度。(e) 不同 α 下，滞后时间 T_{lag} 对饥饿时间 T_{stv} 的依赖关系。

A.4. 关于滞后时间的详细信息

正如正文中所述，当非循环非生长子网络(II)（处于休眠或死亡阶段）中的细胞内组成包含足够少量的转运体化学物质时，我们模型中的细胞表现出滞后时间 T_{lag}。此外，T_{lag} 随着饥饿时间 T_{stv} 以 $T_{\text{lag}} \propto T_{\text{stv}}^\beta$ 的形式增加（例如，见图 S2 和 S3）。

直观地说，可以这样理解。在营养匮乏条件下，化学物质浓度在休眠阶段或死亡阶段逐渐集中到非生长子网络；由于该吸收态中仅含有自催化生长子网络的自催化子网络的某些组分的少量成分，或完全不含这些组分，因此它们的浓度会呈指数下降。随后，在营养物质供应恢复后，细胞需要通过在生长阶段重新获得细胞内组成来恢复生长，这一过程需要很长时间。

指数 β 的范围约为 0.1 至0.5，似乎主要取决于会改变细胞内反应动力学的网络结构：例如，对于图S3 的网络，几乎与营养物质转运的指数 α 无关时，$\beta \sim 1/3$ 成立。

附录 B：平均场分析的详细信息

B.1. 含有 S、X和 Y的平均场模型

正文图 3(a) 中考虑了一个完全连接的平均场模型，该模型除了营养物 S 外，还包含一个平均场变量 X。在此模型中，X 代表所有 n_X 种非营养化学物质，其中一种是转运体；因此，

生长速率表示为 $\mu(X/n_X;\, S_{\rm ext}) := S_{\rm ext}(X/n_X)^\alpha$。

然后，其时间演化表示为

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \mu(X/n_X; S_{\rm ext}) - \phi S X - \mu S,\\ \dot{X} &= \phi S X - 2\phi(X^2 - vY) - \mu X,\\ \dot{Y} &= \phi(X^2 - vY) - \mu Y,\end{aligned}$$

其中，Y表示非营养化学物质的复合物，ϕ 表示反应路径密度。此处，S 和 X 之间的复合物未被明确纳入，换言之，为简单起见，假定 S 和 X 之间反应的v_ρ 足够大。

即使这种仅由营养化学物质 S 和非营养化学物质 X 组成的平均场模型，在 $v \ll \mu_{\max}$ 足够小且非线性 $\alpha > 2$ 足够大时，也会表现出生长-休眠转变（图 S4）。

即使 $\alpha = 2$ 较小，也可以观察到类似转变的行为，但这并不是不连续转变，正如从以下关于 μ 的自洽方程中 可以看出的那样（图 S4(c)）。根据稳态条件 $S = 0, Y = 0$,

$$S^* = \frac{\mu}{\phi_S X + \mu}, \quad Y^* = \frac{\phi_X X^2}{\phi_X v + \mu}.$$

然后，稳态 X^* 必须满足

$$0 = \dot{X} = \phi_S \frac{\mu}{\phi_S X + \mu} X - 2\phi_X \frac{\mu}{\phi_X v + \mu} X^2 - \mu X.$$

将 X^* 表示为 μ 的函数并求解，可得

$$X^*(\mu; \alpha, v, \phi_S, \phi_X) = \frac{-\phi_S\phi_X v - \phi_S\mu - 2\phi_X\mu + \sqrt{(-\phi_S\phi_X v - \phi_S\mu - 2\phi_X\mu)^2 + 8\phi_S\phi_X(\phi_S\phi_X v + \phi_S\mu - \phi_X v\mu - \mu^2)}}{4\phi_S\phi_X}.$$

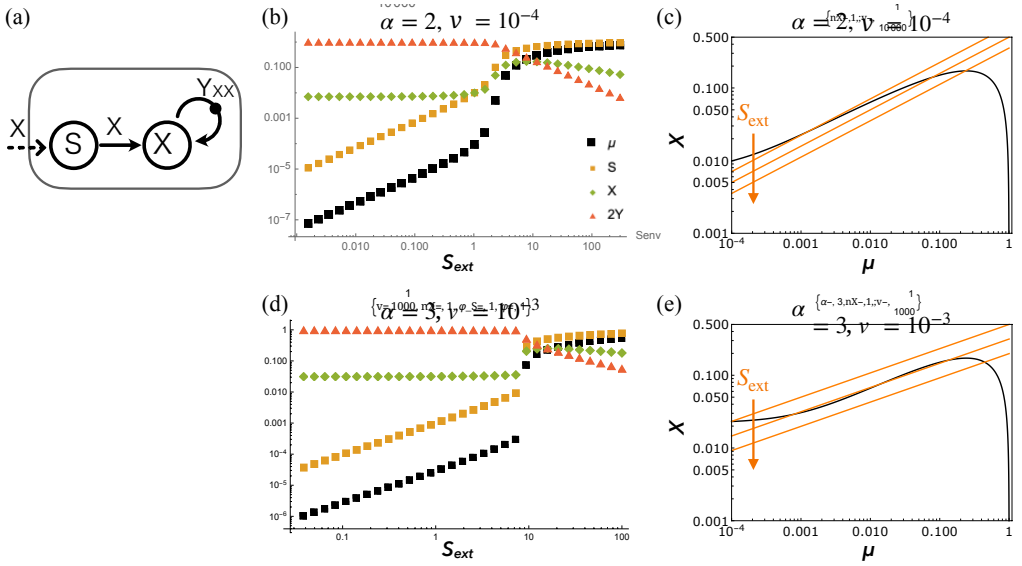


图 S4. 含有 S、X 和 Y 的平均场模型。(a) 反应网络结构。(b) μ^*、S^*、X^* 和 Y^* 对 $S_{\rm ext}$ 的依赖关系。$\alpha = 2$, $v = 10^{-4}$ μ $\alpha = 2$ $v = 10^{-4}$ $S_{\rm ext} = 8$ 32 128 。(c) 当,时的自洽方程。橙色曲线分别对应,,。(d) μ^*、S^*、X^* 和 Y^* 对 $S_{\rm ext}$ 的依赖关系。$\alpha = 2, v = 10^{-4}$。(e) 当 $\alpha = 3, v = 10^{-3}$ 时，μ 的自洽方程。橙色曲线分别对应 $S_{\rm ext} = 8, 32, 128$。

B.2. 正文中包含 S、 T、 X 和 Y 的简单平均场模型

正文中含有 S、 T、 X 和 Y 的最简单“平均场”模型的动力学方程为

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \mu(T;S_{\text{ext}}) - \phi\frac{n_T+n_X}{n_X}SX - \mu S,\\ \dot{T} &= \phi\frac{n_T}{n_X}SX - \phi(XT-vY) - \mu T,\\ \dot{X} &= \phi SX - \phi(XT-vY) - \mu X,\\ \dot{Y} &= \phi(XT-vY) - \mu Y.\end{aligned}$$

请注意，在此模型中，int 为简便起见，考虑 X 和 T 之间的中间复合物。即使在这种情况下，
生长-休眠转变是 obs 到（正文中的图 3(b)）。

自洽方程——正文图 3(e) 中的自洽方程计算如下。

首先，根据生长速率 $\mu(\mathbf{x}) := S_{\text{ext}}(T/n_T)^{\alpha}, T = n_T(\mu/S_{\text{ext}})^{1/\alpha}$ 成立。

相比之下，根据稳态条件，我们可以明确求得 T^* 在稳态下关于 μ 的函数表达式。从 $S=0$ 和 $\dot{Y}=0$ 中，我们立即分别得到 $S^*(X^*,\mu) = \frac{\mu}{\mu+\phi\ n_T+n_X()X^*/n_X}$ 和 $Y^*(T^*,X^*,\mu) = \phi\frac{X^*T^*}{\mu+\phi v}$。然后，通过在 $n_T=1, \phi=1, \alpha=2$ 的情况下求解.

$X=0 \ \Leftrightarrow\ \phi S^*(X^*,\mu)X^* - \phi(X^*T^* - vY^*(T^*,X^*,\mu)) - \mu X^* = 0$,

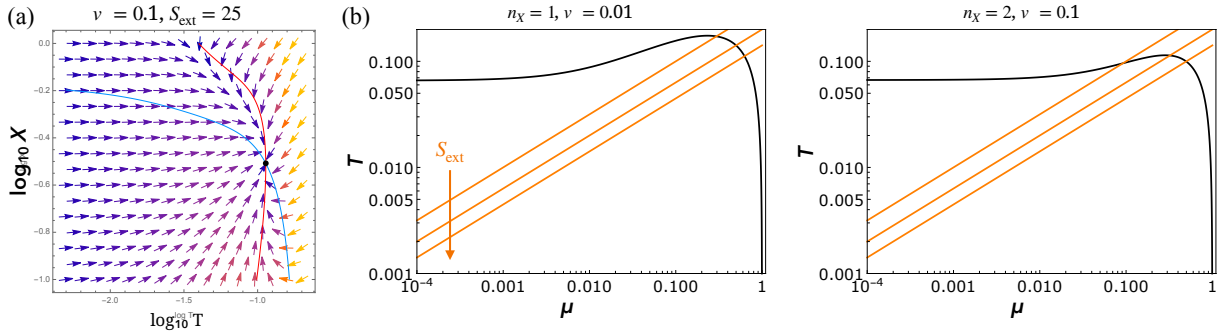
$$X^*(T^*,\mu;v,n_X) = \frac{n_X}{1+n_X}\frac{v+\mu-v\mu-T^*\mu-\mu^2}{v+T^*+\mu}.$$

最后，由 $T=0$ 和 $T^*\geq 0$，我们得到

$$\begin{aligned}T^*(\mu;v,n_X) =& \frac{-v+n_Xv+v^2+n_Xv^2-\mu+n_X\mu+4v\mu+n_Xv\mu+3\mu^2}{2(-v-n_Xv-2\mu)}\\ &-\frac{(v+\mu)\sqrt{1-2n_X+n_X^2+2v+4n_Xv+2n_X^2v+v^2+2n_Xv^2+n_X^2v^2+2\mu+6n_X\mu+2v\mu+2n_Xv\mu+\mu^2}}{2(-v-n_Xv-2\mu)}.\end{aligned} \tag{B1}$$

值得注意的是，这在形式上与 S_{ext} 无关。

因此，稳态由 $T=\sqrt{\mu/S_{\text{ext}}}$ 与 $T=T^*(\mu;\ v,n_X)$ 的交点给出（正文中的图 3(e)）。



图S5. 关于具有 S、 T、 X和 Y的简单平均场模型的补充数据（另见正文中的图3(b)-(e)）。(a) 具有 $v=0.1$的流图和零流线。(b) T和 μ 在 $n_X=1$下的自洽方程， $b=0.01$ （左；无转变）以及 $n_X=2$， $v=0.1$ （右；无转变）。

B.3. 具有 S、 T、 X及其复合物的全连接平均场模型

我们还可以考虑一个包含反应物的全连接平均场模型。在这里， S、 T 和 X 之间的所有反应都被考虑在内，并假设所有内部反应均存在中间复合物形成（即有限v_ρ），与随机生成的网络中一样。如下所示，这个更加“对称”的模型也表现出生长-休眠转变。

全连接平均场模型的动力学方程如下：

$$
\begin{aligned}
\dot{S} &= S_{\text{ext}}(\frac{T}{n_T})^{\alpha} - \phi(n_T+n_X)S\frac{X}{n_X} - \mu S,\\
\dot{T} &= \phi n_T v\frac{Y_{SX}}{n_T+n_X} - \phi n_T n_X \frac{T}{n_T}\frac{X}{n_X} + \phi n_T n_X v\frac{Y_{XX}}{(n_T+n_X)n_X} - \mu T,\\
\dot{X} &= -\phi(n_T+n_X)S\frac{X}{n_X} + \phi(n_T+2n_X)v\frac{Y_{SX}}{n_T+n_X} - \phi n_T n_X\frac{T}{n_T}\frac{X}{n_X} + 2\phi n_T n_X v\frac{Y_{TX}}{n_T n_X}\\
&\quad -2\phi(n_T+n_X)n_X\left(\frac{X}{n_X}\right)^2 + \phi(n_T+2n_X)n_X v\frac{Y_{XX}}{(n_T+n_X)n_X} - \mu X,\\
\dot{Y}_{SX} &= \phi(n_T+n_X)S\frac{X}{n_X} - \phi(n_T+n_X)v\frac{Y_{SX}}{n_T+n_X} - \mu Y_{SX},\\
\dot{Y}_{TX} &= \phi n_T n_X\frac{T}{n_T}\frac{X}{n_X} - \phi n_T n_X v\frac{Y_{TX}}{n_T n_X} - \mu Y_{TX},\\
\dot{Y}_{XX} &= \phi(n_T+n_X)n_X\left(\frac{X}{n_X}\right)^2 - \phi(n_T+n_X)n_X v\frac{Y_{XX}}{(n_T+n_X)n_X} - \mu Y_{XX}.
\end{aligned}
$$

这里，化学物质 i 与 j 之间的反应数与 $n_i n_j$ $(i,j=S,T,X)$成正比。当 Y_ρ 被绝热消去时

$$
Y^*_{SX} = \frac{\phi(n_T+n_X)/n_X}{\phi v+\mu}SX, \quad Y^*_{TX} = \frac{\phi}{\phi v+\mu}TX, \quad Y^*_{XX} = \frac{\phi(n_T+n_X)/n_X}{\phi v+\mu}X^2,
$$

我们得到：

$$
\begin{aligned}
\dot{S} &= S_{\text{ext}}(\frac{T}{n_T})^{\alpha} - \phi(n_T+n_X)S\frac{X}{n_X} - \mu S,\\
\dot{T} &= \phi_S n_T v\frac{\phi_S/n_X}{\phi_S v+\mu}SX - \phi TX + \phi n_T v\frac{\phi/n_X}{\phi v+\mu}X^2 - \mu T,\\
\dot{X} &= \frac{n_X\phi_S v-(n_T+n_X)\mu}{\phi_S v+\mu}\phi_S S\frac{X}{n_X} + \frac{\phi v-\mu}{\phi v+\mu}\phi TX - \phi\frac{2(n_T+n_X)\mu+n_T v\phi}{\phi v+\mu}X^2/n_X - \mu X.
\end{aligned}
$$

这个全连接平均场模型呈现出生长-休眠转变（图 S6）。

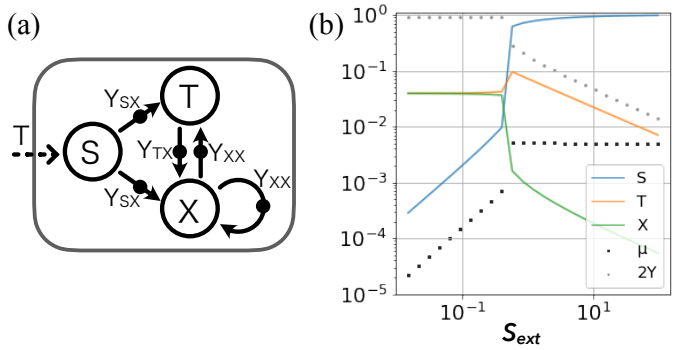


图 S6. 含有 S, T, X 及其复合物的全连接平均场模型. (a) 反应网络结构. (b) μ^*, S^*, X^* T^* $Y = Y^*_{SX} + Y^*_{XX} + Y^*_{TX}$ S_{ext} , , 和 : 对 的依赖关系. $v = 0.01$.