

系统生物科学与工程的高科技产业化

曾邦哲

(中国科学院微生物研究所基因工程技术中心, 北京 100080)

摘 要: 系统生物科学最早开创于贝塔郎菲的理论生物学和一般系统论。系统生物科学或生物系统科学研究分子、细胞、器官和群体各层次的生物系统, 尤其是心智和遗传的信息系统。系统生物工程 (曾邦哲 1994 年) 采用实验分析和系统逻辑的双重方法论, 探索改造和仿造生物系统的工程技术, 包括: 1) 生化工程、生态工程, 2) 生物反应器、遗传工程, 3) 高分子传感器、仿生工程, 4) 生物遗传计算、智能工程等领域, 将促进系统医学、转基因生物反应器、生物计算机、智能机器人和中医药现代化的发展。现代城市生态、工业网络的系统耦合、循环、再生的无污染、无烟化工业生态工程将带来自然、工业、人文之间的和谐。

关键词: 系统生物学 系统生物工程 系统医学 图式遗传学

Industrialization of High Scientific Technology of System Biological Science and Engineering

Zeng Bangzhe

(Gene Engineering Technological Center, Institute of Microbiology, CAS, Beijing 100080)

Abstract: System bioscience is founded by Von.Bertalanffy at the aspects of theory biology and general system theory. Biosystem science or system bioscience is investigated in the fields of structure, pattern of biosystems at the levels of molecule, cell, organ and population, especially the psychological and genetic information system. The system biological engineering, is exploring of engineering technology of biosystems by both experimental analysis and system logic methodology. The System Biological Engineering (Ben JZeng, 1994) is included: 1). Cell fertilization, microbial fermentation, industrial ecology etc. biochemical and ecological engineering; 2). Cell hybridization, gene recombination, transgenic bioreactor etc. embryo and genetic engineering; 3). Biosensor, enzyme engineering, organelles molecular element, DNA nanotechnology etc. biomedical and bionic engineering; 4). Genetic computation, artificial nerve network etc. bio-computation and intelligence engineering, etc., which will promote the development of system medicine, transgenic bioreactor, bio-computer, intelligence robots and modernism of Traditional Chinese Medicine. The modernism industrial network, engineering of ecological city, industrial chain and products cycle is very important for the human being to live harmony with the nature.

Key words: System bioscience System biological engineering System medicine Pattern genetics

1 系统生物学的发展

20 世纪, 实证科学、分析哲学发展到系统科学、综合哲学。坎农、贝尔纳从体液稳态机理, 最早发展了系统思维。系统生物科学, 开创于贝塔郎菲的理论生物学和一般系统论, 包括系统生理学、系统医学、系统生物学等, 最早的学科是系统生态学 (System Ecology)。中国有周希贤“系统生理学”(1990 年)、王

身立的“遗传学、信息论与控制论”和张颖清的“全息生物学”。

1991 年至 1997 年, 曾邦哲 (B. J. Zeng) 发表“结构论-生物系统的泛进化理论”(Structure: Pan-Evolution Theory of Biosystems), 阐述了中西文化融合导致生物、心理、医学科学的实验、系统方法论和逻辑学的发展趋势, 以及生物科学向系统生物科学 (System

收稿日期: 2006-10-23

基金项目: 2003 年获英国 SPARKS 医学基金会课题经费资助

作者简介: 曾邦哲 (1963-), 男, 湖南五台山人, 研究员, 主要从事系统生物科学研究

Bioscience 或 Biosystem Science) 的转型^[1-3]。1994 年, 曾邦哲提出了系统生物工程 (System Biological Engineering)、工业生态 (Industrial Ecology)、“结构/系统或图式遗传学”等概念^[4-7]。1999 年至 2002 年, 日本 SUNY 公司的计算机科学家 Hiroaki Kitano 和美国科学院莱诺伊·胡德 (Leroy Hood) 院士等, 开始创建系统生物学及研究所。系统生物科学等已经成为全球生命科学界的一个火爆发展学科。

生物系统是结构互补而系统分层、功能偶合而界面增长、协同演变而全息对称的自组织信息系统, 是基因组结构重组和层次演变、神经元可塑结构和网络化分层的功能、信息调控的细胞元自组织化系统。系统生物科学采用系统科学的方法论, 探讨分子、细胞、器官、群落等各层次生物系统的结构、图式等原理与应用, 尤其是心智、遗传信息系统与医药学、电脑技术研究, 采用实验分析、系统逻辑的双重方法论。2003 年 7 月曾邦哲在澳大利亚 19 届国际遗传学大会 (19th ICG) 上发表的图式遗传学^[8], 1994 年称为结构或系统 (System Genetics) 遗传学论文^[9], 为系统生物工程的改造与仿造生命提供了理论依据和技术方法。

遗传学的历史可划分为三个创建时期: (1) 经典遗传学从 1832 年 G. 孟德尔发表遗传学论文到 1932 年 TH. 摩尔根发表的基因论, 研究基因型与表现型分析、基因图谱。经典遗传学探讨物种内几何抽象的连锁基因和等位基因显、隐性排列组合。(2) 分子遗传学: 从 1953 年 JD 华生和 FH 克利克发现 DNA 的双螺旋结构到本世纪 1961 年 F. 雅可布和 J. 莫诺提出的操纵子模型, 其研究基因表达调控、中心法则。分子遗传学追踪了基因的本质、重组及表达调控, 研究染色体几何位点的基因线性调控蛋白质表达信息传递。(3) 图式遗传学: 从 1978 年 EB 刘易斯、1980 年 Nuslein-Volhard C. 和 Wieschaus EF 发现同源异型盒基因到 1963 年 -1986 年 Brenner B. Horvitz HR 和 Sulston JE 发现基因相互作用和细胞系定位, 其研究细胞信号传导网络和细胞系图谱。图式遗传学采用系统模型的结构和图式分析方法, 研究基因组、蛋白质组、代谢组与细胞类型、形态、生物机理和形态的动态演化过程。

最初出现于 20 世纪 60 年代的“生物工程学”是指生物医学工程和生物化学工程, 其主要内容是人工

器官和发酵工程。随着细胞杂交、固定化酶技术发展, 70 年代科恩、博耶的 DNA 重组实验, 80 年代神经网络计算、生物分子芯片概念的兴起, 从而将出现改造和仿造生命的系统生物工业未来。系统生物工程采用系统方法探索生物系统的工程技术, 包括生态、遗传、仿生和智能工程等方面, 将带来转基因生物、生物电脑、工业生态、智能机器、系统医学和天然药物的筛选等的一场技术革命。自复制、自组装、自学习 (适应) 生物系统的结构、图式遗传规律, 蕴含着巨大的技术、经济前景和社会、伦理学意义。

2 系统生物工程的范围

系统生物工程学 (System Biological Engineering), 主要包括: 1) 真核细胞繁衍、微生物发酵和工业生态等生物化学和生态工程; 2) 细胞杂交、基因重组、转基因生物反应器等胚胎培养的发育和遗传工程; 3) 生物传感器、固定化酶、固定化核糖体、高分子元件、DNA 纳米计算机和人工器官等生物医学和仿生工程; 4) 遗传代数运算、人工神经网络等生物计算、智能工程等领域。乳腺生物反应器、输卵管生物反应器 (Oviduct Bioreactor) 以及固定化核糖体是生产贵重蛋白药物的核心技术, 还有 DNA 分子元件、生物计算机和遗传代数运算将带来的是智能机器人的发展。

达尔文生物进化论和孟德尔经典遗传学奠定了生物学的理论基础, 然而, 物种的起源是一种基因组变异和新结构的形成, 遗传突变和自然选择学说并不能揭示物种间结构的变异和进化的实质。生物进化是基因组结构的分层次协同进化, 适应分歧是基因组同层结构的变异, 个体发育是细胞分裂、分化的基因组程序化表达过程。生物进化 (细胞、个体及群体)-系统发生, 是模式结构的演变, 也就是结构层级的增长-基因组结构的分层次协同进化、形态结构的适应分歧-基因组同层结构的变异。个体发育-个体发生, 是细胞分裂、分化的基因组程序化表达过程, 基因组的结构、功能和演变是生命分子合成、降解和细胞分裂、分化、凋亡的遗传基础。物种模式结构是基因组对应生物体的发育控制过程, 是细胞类型、数量的时空结构模式。从原始细胞的起源到多细胞真核动物, 三胚层动物形成了神经、免疫、分泌经由受体、信息分子双相通讯、相互调控, 以及消化、泌尿、呼吸与循环动态平衡的系统结构框架。生物神经网络、分层次的发育、可塑性

调控的建构是行为刺激模式与多基因联锁、连续诱导的程序化表达。

细胞是生物体结构功能发生演变的基本单元,每个细胞都拥有生物个体的全套遗传基因。因此,干细胞全能性和细胞发生动力学成为生命科学的前沿。基因组测序、转基因、动物克隆技术的诞生,带来了破解生物发生的遗传逻辑、基因程序的可能性。从一个共同的原基发育到不同细胞谱系的分化和细胞图谱,涉及到器官发生过程中一系列的发育变化和相互诱导作用。细胞谱系的表型发育是诱导与抑制基因表达的许多因子的协同或竞争调控过程分子合成与降解,细胞再生与凋亡受神经内分泌信号和基因调控表达。基因表达过程的一系列相互调节包括决定因素、转录因子等调节不同细胞类型的表达,受体、细胞间信号和细胞连结分子,作用于细胞非常早期和有限的时间。神经、内分泌、免疫和循环细胞源自内、中、外胚层的发育,经络(中医)可能是免疫、神经-内分泌系统通过不同受体相互交流的功能整合,并对心身调控健康产生效应。

图式遗传学(Pattern Genetics)研究细胞再生、分化和凋亡的信号传导图式,基因组的自组织结构、程序化表达和形态发生的细胞系定位图谱等,包括三个主要部分:1)基因组的组织结构:基因元件-基因群-染色体-物种基因组图式;2)基因组程序化表达:信号传导网络和基因表达图式-细胞周期调控和细胞命运决定(再生、分化和凋亡)-形态发生的信号图式和细胞系谱图式定位;3)基因组进化图式:DNA重组和转基因-基因群复制-基因组自组织化。图式遗传学的“结构理论”(Structurality Theory):1)整合规律,相对独立性状由多基因的基因群控制;2)调适规律,基因链的表达决定了基因位点间信息相互作用和微环境的信息场;3)组构规律,基因组基因转移、重组和扩增构成基因家族的演变和基因组结构演变。克隆动物和转基因动物能够用作哺乳动物乳腺生物反应器、禽类输卵管生物反应器(曾邦哲,1994年、1995年),决定于系统生物体的基因相互作用、细胞通讯网络与细胞命运和组织化的研究。

等位基因模型、染色体交换、操纵子结构模型、移动基因转位与连锁分析、细胞杂交、分子克隆和基因转移技术,阐述性状表达与遗传调控、相对性状与等

位基因的对应演变的原理。基因组的基因群、基因链、基因族结构和层级,以及基因协同表达的逻辑揭示,基因调控、行为刺激模式构筑神经网络分层、可塑变化发育分析,才能真正解决物种的基因设计蓝图。基因起源有基因家族类型,蛋白质有结构类型。主要转录因子依据DNA结合区域进行分类,有趣的是许多转录因子激活或抑制自身的表达,从而构成反馈链。细胞的多重信号调节,基因突变和表达有着巨大的技术潜能,根据有效的序列标志显示技术,可以用于鉴定不同基因的差异性表达,分析细胞发育再生、分化、凋亡的动力学与程序化和新药筛选、药用新基因克隆等基础与应用研究。

图式(系统/结构)遗传学是生命分子合成、降解和细胞分裂、分化、凋亡的遗传基础,探讨物种的基因设计蓝图、生物体形态及基因组结构、功能(发育调控)的发生演变,为心智和遗传的系统生物工程改造与仿造生命提供了逻辑、理论和方法依据。采用哺乳动物或禽类细胞突变、转基因、基因转染或干细胞分化等技术,可以分析细胞命运决定、细胞发生过程再生、分化、凋亡的信号传导网络、差异性基因表达图式,以及在体胚胎发育或离体干细胞分化培养、细胞发生图式响应分子信号传导的探索。

3 传统产业的高科技化

以系统论为依据的图式遗传学对基因群体、信号传导网络与细胞发生的再生、分化、凋亡系统的动力学分析,探索生物体细胞图谱、细胞谱系的形态发生机理。因此,为肿瘤、衰老、心血管、精神和遗传疾病发生与治疗提供了系统分析的理论与技术方法基础。

1994年曾邦哲首创了转基因禽类输卵管生物反应器(Oviduct Bioreactor)的概念,阐述了采用禽类输卵管特异性表达的卵清蛋白基因侧翼序列,构建转基因载体,在禽蛋蛋清表达外源蛋白的明晰、系统思路^[9-10]。1998年后,国内外数家公司和大学的实验室,比如美国Avigenics公司开始了输卵管生物反应器的研究开发,1998年Avigenics公司Robert Ivarie博士参加第2届国际转基因动物学术研讨会,并于2002年在Nature Biotechnology上发表论文。但是,禽类转基因研究仍存在转基因效率、整合、表达、稳定和传代的技术瓶颈,采取图式遗传学的方法,可以开创转基因技术路径和中医药研究、生态农业开发的现代化。

1999 年, 曾邦哲创建生物系统网络, 倡导生物系统的基因组智能(Genomic Intelligence)与人工生命系统(Artificial Biosystem)的研究发展与生命机器(bio-machine)等方面的探索(BioSysNet.com 或 SysBioEng.com 网络), 从基因遗传到神经网络体现的是基因组智能的程序化表达过程, 还有人工生命系统是对遗传程序化表达的仿生工程。

采用细胞信号传导路径的基因表达筛选传统天然生药, 以及细胞内外信号网络的人工神经元仿生计算, 将带来生物系统工业、生物系统农业和生物系统医学的一场技术方法和观念的革命。在改造和仿造生命方面, 乳腺生物反应器、输卵管生物反应器(oviduct bioreactor), 以及固定化核糖体是生产贵重蛋白药物的核心技术, 还有 DNA 分子元件、生物计算机、遗传代数运算, 以及创造工程、系统管理、外太空生物和生命机器等方面的探索, 将带来的是人工生物体、智能机器人的发展。

21 世纪, 生物-医学模式发展到社会-心理-生物医学模式, 物理-化学工业的实验、动力模式转换成为生物-化学-物理工业的系统 and 有机模式。从英国工业革命发展到工业网络化、城市生态化的无污染、无烟化生态、工业系统耦合、循环、再生的工业生态工程和

环境工程(Environment Engineering), 以及创造工程、系统管理的企业模式, 将诞生的是自然、工业、人文之间的协调和谐。系统生物工程将带来工业生态、系统医学、生物电脑的技术革命, 而传统药物的现代生物工程技术开发将成为生物高科技产业化的增长点。

参考文献

- 1 曾 杰) 邦哲. 结构论, 第 6 届全国科学哲学研讨会论文集, 河南新乡: 1992,(7): 70.
- 2 Zeng BJ. Pan-evolution theory of biosystems, International congress of philosophy and logic of science, Wuhan, 1993 Oct.
- 3 曾 杰) 邦哲. 自然信息, 1991,(5): 1 ~ 2.
- 4 曾 杰) 邦哲. 转基因动物通讯, 1994, 6.
- 5 曾 杰) 邦哲. 中西医结合全息医学人体结构模式, 首届全国中西医结合研讨会论文集, 广州: 1992,(4).
- 6 曾邦哲. 转基因动物通讯, 1995,(11).
- 7 曾邦哲. 生物技术通报, 1997,(6): 13 ~ 18.
- 8 Zeng BJ. The third wave of genetics pattern genetics, 19th International Congress of Genetics, Melbourne, Australia, 2003, July 6 ~ 11.
- 9 曾邦哲. 转基因动物通讯, 1994, 11.
- 10 Ben J. Zeng. Transgenic avian used as oviduct bioreactor, International Exhibition and Symposium on Biotechnology and Pharmaceutical Industries, Shanghai, China, 1995, July 15 ~ 20.

欢迎订阅 2007 年《食用菌学报》

《食用菌学报》系由国家科委批准, 全国公开发行的学术类刊物。主要为食用菌教学和科研人员、生产单位的技术人员及供销外贸系统和领导机关的专业干部提供食用菌遗传育种、种质资源、设施栽培、菇房管理、病虫害防治、生理生化及产后加工等方面的最新研究成果。

2007 年《食用菌学报》为 A4 版, 94 页, 中英文对照, 每期定价 15 元, 全年订价 82 元(含挂号邮寄费)。自办发行。欢迎读者直接向本编辑部订阅。

汇款地址: 上海市南华街 25 号 上海市农业科学院《食用菌学报》编辑部

邮政编码: 201106

开户银行: 农行长宁支行北新泾所

账 号: 033283- 00873001146

户 名: 上海市农业科学院食用菌研究所

编辑部电话: (021) 62208660- 3179 或 (021) 62209894

编辑部 E- mail: xx8@saas.sh.cn 或 shiyongjunxuebao@126.com