

# 系统遗传学与合成生物学——21 世纪的生物工程产业化

曾(杰)邦哲<sup>1,2</sup> 吴超<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院微生物研究所,北京 100101;<sup>2</sup>系统生物工程研究所(筹),广州 510260)

**摘要:** 基因型-表现型复杂生物系统由多基因群调控,细胞发生的信号传导路径、多基因相互作用与细胞系谱定位形成生物系统的结构-图式发生遗传学,但分子、细胞和器官的结构、图式形成机理还不很清楚。复杂生物系统的图式演化是细胞的物种进化、细胞形态发育的细胞发生非线性动力学过程,包括:1)物种基因组结构内等位基因替代构成物种内基因多样性调控;2)物种间进化的基因组结构层次级别的自组织化。系统理论应用于系统生态学(Van Dyne GM.1966)、系统生理学(Sagawa K.1973)、系统心理学(Titchener EB.1992)、系统生物医学(Kamada T.1992)、系统生物学(Zieglgansberger W, Tolle TR.1993)、系统生物工程与系统遗传学(Zeng BJ.1994)的建立,以及遗传学机理的生物系统分析。细胞的基因组结构自组织化形成生物的系统发生,基因组的结构变化形成物种的适应变异,生物体结构的基因组复制与表达的细胞自组织化构成生物个体发生。基于系统遗传学的工程应用,合成生物学探索生物系统泛进化,包括人工生物体的遗传工程、基因调控和仿生智能的纳米生物机器,构成生物系统的人工引导进化。

**关键词:** 合成生物学 系统遗传学 生物技术学 人工进化论

## Systems Genetics and Synthetic Biology——Bio-engineering Industrialization in 21<sup>st</sup> Century

Zeng Bangzhé Jè<sup>1,2</sup> Wu Chao<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Institute of Microbiology, CAS, Beijing 100101; <sup>2</sup>Institute of System Biological Engineering prep.), Guangzhou 510260)

**Abstract:** The phenotype-genotype complexity of organism is controlled by multi-gene groups, structure-pattern formation of cytogenesis and morphogenesis which is involved in cell signal transduction, gene regulation network and cell lineages mapping. However, the mechanism of structurity, pattern formation from molecules, cells and organs have not been unknown. The pattern formation of complex biosystem is a nonlinear cell dynamic process of cell species evolution and cell types development, including two aspects 1) genes replace within genomic system structure of specie adaptation; 2) genomic structural self-organization of species evolution. System theory which was applied in biosystem analytics of genetic mechanism and the concepts of systems ecology (Van Dyne, 1966), systems physiology (Sagawa, 1973), system psychology (Titchener, 1992), system biomedicine (Kamada, 1992), systems biology (Zieglgansberger, Tolle, 1993), system bioengineering, and system genetics (Zeng, 1994) were established. Genomic self-organization could construct systematic evolution of species and cellular self-organization could shape morphogenesis of individual organisms. Due to pattern (system) genetics-based engineering, synthetic biology is exploring of biosystems pan-evolution, which involved in genetic engineering of artificial organism, nano-biomachine and bionic intelligence.

**Key words:** Synthetic biology Systems genetics Biotechnology Pan-evolution theory

### 1 系统生物科学与工程发展背景

诚如孟德尔遗传学与实验生物学的发展,系统遗传学与合成生物学也将是科学方法带来的科技

与产业革命。二战后,系统科学、计算机技术与分子生物学、生物工程同时期平行发展,起源自生理学分别向心理学、生态学与生物化学、遗传学两个基

收稿日期:2008-03-06

作者简介:曾(杰)邦哲(1963-),男,湖南古台山人,1997~2006年在以色列特拉维夫大学(博士研究)、德国联邦农科院(研究科学家)、英国伯明翰大学(研究员、SPARKS基金会经费承担人 grant-holder),从事细胞信号传导与基因表达调控研究;E-mail: benjzeng@SysBioEng.com

本方向。80 年代到 90 年代, 计算机网络、纳米技术与生物仪器、基因技术的结合, 系统生物(医药)科学与工程的观念, 又导致了 21 世纪系统与分子科学的汇合。生物科学从生态、个体生物科学, 经分子生物科学发展到了进化系统生物学、计算系统生物学、技术系统生物学的系统生物科学。中国科学家谈家桢对瓢星虫的嵌合体共显性遗传、国际遗传学届对动物色斑和蝴蝶花纹<sup>[1]</sup>研究, 开创了生物体形态、花纹或图式(pattern)的孟德尔遗传学研究。线虫形态发生的信号传导、细胞系谱定位(cell mapping)的研究, 分子遗传学从基因组学到蛋白质组学的发展, 形成了系统、图式遗传学及其工程应用的方法与技术。21 世纪系统生物科学的发展, 一方面, 应用系统科学方法、计算机数学研究生物系统理论、技术的改造工程; 另一方面, 应用生物系统方法、生物技术发展系统科学理论、计算机技术的仿造(bionic)工程, 从基因组到大脑的生物系统工程, 形成转基因生物、天然药物筛选、纳米生物技术一场科技变革, 将带来人工生物体(多基因系统蓝图设计)、智能机器人(纳米生物有机材料)工业时代。

从分类系统学(Systematic Biology)到现代系统生物学, 系统思维渊源于生态系统和坎农体液稳态机理的研究, 还艾什比的神经控制论的稳态模型类似于中医的五行图模型(等价金钢石晶体结构)。系统生物科学, 采用系统方法、计算机技术、数学模型解决生物学问题, 研究分子、细胞、器官及生态各个层次的生物系统, 开创于贝塔朗菲(Bertalanffy)一般系统论和理论生物学, 系统生态学直接源自理论生物学的探索(Maelzer, 1965)系统生态学(Van Dyne GM, 1966); 2) 系统生理学(Sagawa, 1973); 3) 系统心理学(Titchener, 1992); 4) 系统(综合)医学也即系统生物医学(system biomedicine, Kamada, 1992); 5) 系统生物学(systems biology, Ziegansberger, Tolle, 1993); 6) 系统生物工程和系统(图式、结构)遗传学(Zeng, 1994)等学科概念和方法先后形成。美国 Avigenics 等公司开发输卵管生物反应器(oviduct bioreactor)<sup>[2, 3]</sup>, 1999 年在德国创建系统生物科学与工程英文网站(genbrain biosystem network), 以系统科学方法从实验、计算、工程等方面开创生物系统的

研究与应用, 包括生物系统分析与人工生物系统, 采用生物系统科学、工程、技术、医学以及生物系统分析学、人工生物系统等概念, 还在 21 世纪伊始都于国际上涌现。

始自理论生物物理学与系统科学的探索, 从生物进化论发展到生物系统泛进化论: 1) 生物界的演变包括两个方面, 即生物体结构的进化和生物体形态的适应, 进化与适应是两个不同概念, 环境适应性选择产生物种内基因变异、重组性的调控。动物回游、迁徙的发育阶段对应生存环境适应, 先起源生物以后起源生物为适应环境, 以及高等生物再发展防御系统, 称为次生适应现象, 反映了生物体基因的适应调节或变异; 2) 生物界的遗传变异也包括两个方面, 即 A) 生物物种基因组内等位基因的替代、等位基因突变形成等位基因库, 以及非等位基因间排列组合的变化、染色体的畸变, B) 生物物种基因组内基因种类和数量的增加、不在以往的基因范围内, 新的基因群体的形成; 3) 生物物种基因组内基因的自组织化与程序化表达构成生物的进化与发育两个方面, 基因划分为控制一个相对独立性状的基因群(genes group)、发育过程前后诱导表达的系列基因链(genes chain)和物种之间基因同源变异的基因家族(genes family); 4) 生命现象不是一个物质和能量的概念, 还是一个自组织化的信息概念, 生物遗传进化是信息的增长, 生物体形体发生也是信息的展示过程, 生物的物质不断更换、能量不断地流动, 生命活动是一个信息控制过程; 5) 生物体不是一个单靠分解方法可以理解的复杂系统, 而且是从分子、细胞、器官、个体、群体和生态的多层次复杂系统, 研究生命科学必然从传统实验方法论走向系统科学的分析与整合渗透的方法论; 6) 生物系统发生演变的逻辑学是系统逻辑或结构逻辑, 计算机科学、系统科学最初从生理学的体液稳态机理、神经反馈和动物与机器的通信行为的研究中诞生, 分维几何探讨了生物体, 比如植物树枝与整个植物的同形全息性等。基因表达反馈调控、神经内分泌细胞信号传导的研究, 必然导致人工智能、计算机科学、生物纳米技术与生物医学、生物工程等走向整合的系统生物工程与系统医药学, 并将带来未来智能机器人、工程生物体的人工进化, 提

出了自然与人工生物系统的结构、功能与演变相互关系的泛进化理论,以及从经典遗传学、分子遗传学到系统(结构)遗传学(system genetics)概念与方法的发展。

## 2 生物自组织的系统遗传学原理

系统生物科学,采用生物科学与系统科学的理论、方法和技术综合、整合研究生物系统。系统科学方法与原理源自坎农的生理学稳态机理,以及图灵的计算机模型与图式(pattern)发生的研究。系统生物学建立在组学技术、生物信息、计算生物学基础上,研究生物系统元素间关系、结构、动态与形态、演变过程。系统(图式)遗传学,采用系统与分子生物学技术,系统分析与整合生物系统的基因型-表现型结构、功能与发育-进化模块与图式的细胞发生非线性动力学。2005年Cambien与Tiret发表系统遗传学方法研究动脉硬化的多基因表达系统调控。系统生物工程是电脑科学与生物工程的整合,目标是开发工程生物体与人工生物系统。合成生物学是基于系统生物学的生物工程应用,关键是生物合成、代谢工程、转基因等技术整合的系统概念。经历系统医药学与系统生物工程概念的建立,神经与基因双向调控的系统遗传学振荡器模型、信号传导与基因调控的细胞周期动力学、神经系统网络与器官稳态发生系统的研究,形成了图式遗传学与合成生物学的发展过程。系统科学方法是还原与整体的渗透方法,不是没有精细分析的整体观,也不是没有系统综合的还原观,还是试验与数学、还原与综合渗透的科学观<sup>[4,5]</sup>,也就是分析元件、界定系统,然后建立元件与元件、系统与系统等之间结构与功能的发生演变动力学,并应用于工程、医药等的规模化开发,将导致整个产业的生物材料、能源、信息科技革命。

生物体是结构分层次进化的多层次复杂系统,从构成生物分子的基本元件到生物个体的系统整体,形成不同的系统层次和相同层次不同的系统。生物分子与细胞、器官与个体、种群与群落是不同层次的系统,不同层次系统的异质互作是以同层次系统的同质互作为中介而相互转换,生态圈的物质循环、能量不可逆耗散,太阳能是生物量自组织化增长的原动力。细胞基因组的自组织化是生物的系

统进化,生物体的细胞自组织化是生物的个体发育。生物自组织化是生命活动-代谢、应激、繁衍的功能同构(数学方程迭代构成),细胞内在细胞器分工、细胞组织分化、器官之间系统协作,形成生命功能活动的高层次化和精细化的非线性细胞动力学发生过程。器官中的组织细胞有特定的功能,同时每个细胞又有完整生命的功能活动;但组织细胞失去单细胞生物的独立生存状况,被禁闭在个体内成为一群细胞中分工化的细胞,即,细胞系定位图谱(cells map)。生物系统的基本单元是细胞,从胚胎干细胞发育到神经、内分泌、免疫和循环等细胞之间系统结构形成,图式(系统)遗传学主要包括:1)信号传导、基因表达;2)细胞周期、细胞发生;3)神经网络、器官形成等3个层次生物系统的基因自组织化与程序化表达等研究。结构、图式遗传学采用系统科学理论与方法,探讨基因组的自组织化与程序化表达(蛋白质组学)调控细胞内、外生理生化及细胞谱系的形态发生、细胞系的定位图谱。细胞信号传导网络与基因表达调控的研究,从生物分子、细胞到个体、群落等各层次研究生物系统的结构、图式的形成(structure或pattern formation)。细胞内外物质、能量和信号输入与输出,构成生物分子相互作用,细胞非对称分化、粘合、再生、凋亡、突变、迁徙的信号传导与基因表达调控,形成细胞系统进化、细胞系时空图谱发生的非线性(系统)细胞发生动力学过程。

生物界是细胞的不同基因组类型的自组织化(物种进化)和细胞同一基因组的不同细胞类型的自组织化(个体发育)。细胞物种的基因组演变、细胞类型的形态发育是遗传与环境相互作用的基因群、基因链、基因家族自组织化、等位基因替代(适应变异)与基因程序化表达的调控过程。细胞间期通过信号传导路径、基因特异性表达调控细胞的新陈代谢(物质、能量),以及神经-内分泌-免疫调控的个体应激(能量、信息)系统与消化、呼吸及泌尿循环器官超稳态框架。在体内(in vivo)细胞生命活动受到直接的细胞之间物质、能量和信息交流,也受到间接的神经、内分泌、免疫、循环网络的信息传递调控,形成生物个体细胞类型与数量图式、结构的形态发生过程。从基因组到蛋白质组(mRNA

编码)、代谢组(酶),一是 ATP 能量代谢(线粒体、叶绿体等)和物质代谢(核苷酸衍生物-能量、电子、糖、脂、酰基载体);二是核糖体的基因信息(文本)到蛋白质(功能)的转换器作用和系统基因调控,形成细胞从内质网、高尔基体到溶酶体等代谢功能,采用序列标志片断显示方法(STFD)可以进行细胞发生过程特异性表达基因的克隆。光量子( $E=P^*C$ )携带信息作用于视觉神经元等感受器,通过信号传导调控基因的蛋白质表达和神经递质(氨基酸衍生物)的合成,神经反射弧的记忆功能(比如,海马结构)行使信息文本的储藏(memory storage),神经纤维电信号传递,神经调控内分泌细胞分泌激素(脂类衍生物或蛋白质),又作用于免疫细胞、性腺细胞等靶细胞效应器。三极稳态生态系统,从原核细胞、经介核细胞(眼虫、双鞭甲藻)进化到真核细胞(真菌、植物和动物)和植物维管束、动物循环系统。多细胞生物,细胞分为基因组进化细胞、基因适应重组变异的性细胞和组织分化细胞。减数分裂、配子融合完成物种内等位基因、连锁群的排列组合对环境的适应。细胞核遗传和细胞质遗传(线粒体、叶绿体 DNA)构成生物繁殖(物质、信息)和个体发育的基因调控,细胞(合子)的核酸复制、变异(辐射和化学诱导)的遗传信息自组织化导致物种进化。自然(物质)选择、人工选择和社会(性爱)、文化(信息)等选择,改变生物物种内生物多样性的遗传适应变异,等位基因突变、非等位基因重组、单基因转移是同层次系统内结构的适应调控,形成物种内等位基因对生存环境的适应变异多样性。人类遗传疾病<sup>[6]</sup>、不同肤色人种是同一个物种内不同的等位基因组合,只有当基因组的结构性自组织化演变,达到系统结构层次级的增长,才能导致生物物种间的系统进化。

### 3 合成生物学与转基因系统生物技术

21 世纪是系统生物科学与工程,也就是生物系统分析与人工生物系统的时代,将带来未来的科技与产业革命。转基因生物包括:1)改造次生代谢产物(biochemical modified)的转基因生药、工程微生物;2)改造蛋白质表达(expression modified)-特异性高效表达外源蛋白质的基因工程、转基因生物;3)改造酶功能活性(protein modified)的蛋白质、

酶工程;4)改造生物体形态(morphogenesis modified)的转基因花卉、发育工程等。从动、植物的单性繁殖到胚胎干细胞、干细胞到细胞程序化诱导分化,以及代谢网络的基因工程改造进行天然药物开发,采用计算机原理、系统科学方法、纳米技术等,发展了基因克隆、药物筛选与转基因系统生物技术,提供了生产药物的规模化生物反应器。

自从 2000 年 Kool 在美国化学学会年会上重新提出合成生物学概念以来,细胞信号传导、基因调控网络的设计与转基因研究开发迅速发展。2005 年美国 Collins 创建了基于系统生物学的 Cellicon 合成生物学公司,2007 年美国 Keasling 创建了加州贝克莱大学合成生物学系。1980 年 Hobom 提出 DNA 重组技术的合成生物学概念,目前,用来表述系统生物学的工程应用。DNA 分子的人工合成、基因的转移技术等,都不是当今正在迅速发展的合成生物学所发明,新近的发展是采用计算机与系统科学原理的遗传工程,创新的是系统方法的创新<sup>[7,8]</sup>,属于系统生物工程的范畴,最终目的是发明细胞机器人或生物分子计算机,细胞制药厂或人造细胞工厂,以及农业、制药产业一体化的药物农场。综合或合成生物学,即,综合集成,包括实验、计算、系统、工程研究与应用,采用计算机技术、系统科学原理,整合仿生学、人工智能与遗传学、生物工程的理论与技术,系统生物学的医药与工程应用,开发人工设计生物传感器,以及转基因生物反应器对天然药物成分和贵重蛋白质药物规模化生产。合成生物学改变过去的单基因转移技术,开创综合集成的基因链乃至整个基因蓝图设计,并实现人工生物系统的设计与制造。人工基因重组、转基因技术是自然重组、基因转移的模仿,天然药物分子、生物高分子的人工合成是分子水平的仿生,人工神经元、神经网络、细胞自动机是细胞系统水平的仿生。从分子结构图式、信号传导网络、细胞形态类型到器官组织结构的多基因系统调控研究的系统遗传学,以及纳米生物技术、生物计算、DNA 计算机技术和多基因转基因研究的合成生物学,已经发展到一个从分子、细胞到器官的人工生物系统(artificial biosystem)开发的时代。基因工程最初在大肠杆菌规模化工业生产重组外源蛋白质(如人胰岛素)。细

胞工程的发展,又形成了在哺乳动物细胞内表达药用蛋白质的生物技术。转基因动物技术的形成,产生了乳腺生物反应器和输卵管生物反应器;然而,高效与规模化转基因生物反应器仍然存在技术瓶颈。生物传感器与固定化酶生物技术的发展,产生了采用蛋白质然后是DNA等生物分子作为元件的计算机工程原理,遗传算法与试管内DNA分子运算对计算机与纳米科学的发展产生了巨大影响;然而,仍然有待于方法突破。从麦克斯韦电磁方程式到普朗克量子论,从申农信息论到普利高津非平衡热力学,发展了计算机与系统科学的路径。细胞内外信号传导与基因表达调控的研究,整合了生物信息学、基因组学、计算生物学等生物技术,从单基因分子生物学转向了多基因相互作用的研究,基因表达反馈调控的转录因子时间节律、神经反射弧的生物系统形态发生的稳态,以及基因组稳态涨落的非平衡热力学的数学分析,从而实现了规模化系统生物学及其医学与工程应用。

系统(图式)遗传学与合成生物学,采用生物系统建模与计算机设计的方法,整合了生物科学、医药科学、纳米科学、计算科学、电脑科学等领域,导致的将是未来的细胞制药厂与细胞机器人。面向产业化开展规模化研究人类疾病的基因调控机理,规模化开发天然药物资源的系统筛选,将技术应用于农场种植、工业制药和临床治疗,转基因生物技术也转向了“转基因系统生物技术”,将产生规模化筛选天然药物、克隆功能基因与转基因生物反应器的技术突破。合成生物学的研究开发,一是次生代谢链(如,青蒿素)与基因网络的人工设计使药物分子或生物材料可规模化生产;二是诱导细胞分化与遗传程序化重编而人工设计细胞功能;三是生物传感器与生物分子元件的人工设计将导致生物器件与细胞计算机的发展。生物“系统”的“结构”发生,即“图式”形成的非线性(系统)细胞动力学-图式遗传学研究,走向从电脑(程序)设计到遗传(软件)工

程、从细胞(硬件)工程到生物(分子)运算研究与开发的趋势,将带来系统生物工程的生物机器(生物电脑、人工有机体、纳米机器)工业时代。对细胞内基因系统人工设计与编程序的人工生物体研发,颠覆人工智能、纳米技术、生物工程、制药产业的整个体系。2007年英国皇家工程院院士Kitney称系统生物学与合成生物学藕联将产生第三次工业革命<sup>[9]</sup>,呼吁改革现有的教育、研究与产业体系。生物计算图形学、转基因生物学是图式(系统)遗传学的方法基础,还图式遗传学是系统生物工程的理论基础。转基因生物反应器、无性繁殖技术,人工合成或人工组装的基因链、基因群或基因族的系统转基因合成生物学技术,为药物制造、器官移植等提供了规模化生产的生物反应器。从基因组学、蛋白质组学到代谢组学,系统生物科学与医学研究系列基因的程式化表达的正常、病理及与药物、环境的相互关系。采用细胞信号传导网络筛选传统天然药物、克隆差异表达基因,以及基因程式化表达的人工神经元仿生计算,开辟了复方药物治疗、系统药理学(system pharmacy)和农业、中医药现代化的远景。

#### 参考文献

- 1 Gordon IJ, Smith DA. *Heredity*, 1998, 80(1): 62-69.
- 2 曾(杰)邦哲. 转基因动物通讯, 1995, 2(3).
- 3 Zeng BJ. Self-organization and specific expression of genome, First International & Third National Conference on Transgenic Animals, Beijing, 1996, 18-23.
- 4 曾(杰)邦哲. 转基因动物通讯, 1996, 3: 8-10.
- 5 曾(杰)邦哲. 转基因动物通讯, 1996, 3: 6-8.
- 6 Mekel-Bobrov N, Gilbert SL, Evans PD, Vallender EJ, Anderson JR, Hudson RR, Tishkoff SA, Lahn BT. *Science*, 2005, 309(5741): 1720-2.
- 7 Yiannis N, Kaznessis. *BMC Systems Biology*, 2007, 1: 47.
- 8 Church GM. *Molecular Systems Biology*, 2005(1): 32.
- 9 Kitney RI. Synthetic biology, engineering biologically-based devices and systems, Imperial college London, 2007.