

分子系统生物学与细胞发生动力学

曾(杰) 邦哲

(常州邦哲系统生物工程研究所有限公司,常州 213022)

摘 要: 系统生物学采用系统理论和实验生物技术、计算机数学模型等方法整合研究动态生物系统网络。生物系统的结构理论和生物系统技术,研究基因组——生物体复杂系统与细胞分子网络系统的动态结构发生与进化,分析基因组的逻辑程序和人工设计原理。细胞信号传导、基因调控网络、代谢反应链和基因反馈调控的自组织化人工设计和基因、基因链、基因组人工合成等系统生物工程开发,可用于复杂疾病机理分析、药物分子筛选和转基因表达系统的生物反应器、纳米生物计算机等。

关键词: 系统生物学 系统医学 系统生物技术 序列标志片段显示分析

Molecular Systems Biology and Dynamics of Cytogenesis

Zeng(Jie) Bangzhe

(Benjoe Institute of Systems Biological Engineering,Changzhou 213022)

Abstract: By application of systems methodology, experimental and computational technology, systems biology is disciplinary investigated in the field of biosystem networks. To study the biosystems of genome-organism complexity and Evo-Deve dynamic structures of cell molecular network systems, the structurity theory and technology of biosystems are discussed in the analysis of logic programs and re-design principles of genomes. Engineering of systems biology for the design and synthesis of evolutionary artificial cell at the aspects of signal transduction pathways, gene regulatory network, metabolism bio-reaction chains and feedback regulation of genes self-organization, and used for genes analysis, drug discovery of complex diseases and construction of transgenic bioreactors etc.

Key words: Systems biology Systems medicine Systems biotechnology Sequence tagged fragments display

1 系统生物学方法与技术

20 世纪 50 - 60 年代,贝塔朗菲发表物理学和生物学中的系统论与抗体系统论等,阐述了系统论、整体方法与计算机数学建模研究生物开放系统的概念,1968 年美国举办的国际系统论与生物学会议提出了“系统生物学(systems biology)”词汇。60 - 70 年代,系统生态学、系统生理学等学科形成,艾根发表生物化学的分子系统超循环论等,1989 年美国召开了生物化学系统论与计算机数学建模探讨的国际会议。1993 年德国 Tolle 和 Zieglgansberger 论述系统生物学方法研究神经疾病。1996 年曾邦哲主办第一届国际转基因动物学术研讨会和 1999 年在德国建立系统生物科学与工程网(genbrain),曾邦哲

倡导了系统理论和实验、计算(computational) 生物技术与工程方法的整合,包括纳米技术、生物计算和转基因技术等,研究生物系统与人工生物系统的结构、相互关系与发生动力学等。20 世纪的系统理论(系统论、信息论和控制论等) 和计算机科学方法、生理生化实验等研究生物系统(生态、生理) 模型,也体现了系统论和实验生物学、计算生物学等方法结合^[1]的系统生物学概念。

实验科学与系统科学构成科学范式,假设与实证结合形成实验方法,分析与综合渗透构成系统方法。沿着系统科学理论与数学模型、计算机技术与生物信息学和基因分子生物学与组学生物技术等路径发展,在世纪之交国际上发表规模化组学基因调

控网络^[2] 实验、代谢系统鲁棒性理论^[3] 等研究论文,从而走向整合形成现代分子系统生物学概念,21 世纪的系统生物学是细胞信号传导与基因调控网络的系统科学研究。系统生物学是系统科学、计算机科学、纳米科学与生物科学等的交叉学科,包括生物系统理论——生物控制论、信息学、系统论与数学模型等理论综合,生物系统技术——组学(omics) 生物技术、生物信息技术与基因工程、转基因生物技术等方法整合。细胞信号传导、代谢反应链与基因调控网络的研究、开发和人工设计、合成等成为系统生物学与合成生物学的基础与应用领域。合成生物学(synthetic biology) 词汇提出于 20 世纪 70 年代的基因重组概念,21 世纪之交,涉及计算生物学、纳米生物学与化学生物学等领域,系统生物学进入细胞分子生物系统的研究,合成生物学形成基因链、分子网络和基因组的人工生物系统开发。微流控芯片实验室(lab. on chip) 技术,在生物细胞突变、生物基因克隆与生物分子筛选和生物能源、生物反应器与生物计算机等开发具有广泛的应用。

2 生物系统的结构理论

生物系统与人工生物系统的泛进化(pan-evolution) 理论,从分子、细胞到器官、个体的进化与发育自组织信息控制系统的实证分析(analytic) 与系统综合(synthetic) 研究,系统生物学与合成生物学的系统结构、发生动力与砖块建构、工程设计等基于结构论(structure theory) 原理^[4,5],也称自组织系统结构论(structure theory 或 structurity),包括生物系统的控制论与协同论、信息论与耗散论、系统论与突变论等系统综合理论,阐述系统分析与综合渗透方法、由部件综合或合成的观点和结构整合(integrative)、调适稳态与建构(constructive) 分层等规律,构成系统与整合、合成与建构生物学的理论基础^[6]。2001 年 Wolkenhauer^[6] 论述了应用系统论的系统生物学,其中提到的网站(<http://pespmc1.vub.ac.be/annotations/EVOMEMLI.1.html>) 于 2000 年链接了生物系统结构论。系统的适应调节、结构稳态构成反馈控制的发生动力学过程,达尔文的自然选择进化论探讨生物体的形态、结构稳态与适应的鲁棒性(robustness) 涨落现象。信息概念是负熵和组织化的度量,进化和发育是生物系统的信息自组织化过程,结

构进化、形态适应与机能整合,涉及适应与改造环境、遗传与行为调控等双向互动的物种选择。生物系统的结构理论,研究生物自组织化系统的结构、功能与演化的相互关系等,基于稳态结构与适应现象基础上的系统自组织或自我进化的基因组、机器人的生物系统分层次结构等设计原理。

2.1 基因序列标志片段显示分析

生物进化从最基本原始生命活动的细胞到最复杂的人类细胞,构成生物体的基因组设计层次结构,单细胞生物的适应性变异与多细胞的功能分化等,基因同源比较与功能基因差异表达是序列标志片段显示分析的基本原理。依据结构论的结构整合、适应稳态和建构分层等规律,将生物系统的基本单元——细胞分为:全能细胞、适应细胞与分化细胞等层次。全能细胞的蛋白质系统和膜系统构成,包括细胞基本生命活动必需的基因复制、表达与分子组装和核酸、蛋白质、脂类降解,细胞骨骼、细胞分裂等蛋白质系统及其生物分子单元的代谢反应酶系统等。适应细胞与全能细胞之间基因差异表达构成细胞适应环境的功能蛋白质与信号传导系统,包括多细胞生物体内环境或单细胞生物外在环境,涉及适应诱导代谢或应激反应等。分化细胞构成多细胞生物发育或自组织化的建构单元,细胞之间通讯与协同作用、神经内分泌与免疫等细胞调控网络是生物体形态发生的基础。

具有独立完整生命活动的最简单细胞,脂类膜系统和蛋白质微管系统构成的细胞基本支架,催化反应的蛋白质酶系统、信号传导蛋白质相互作用网络系统和基因表达调控系统等构成细胞的代谢、繁殖和应激活动。组学(omics) 生物芯片分析细胞内分子相互作用网路包括,细胞发育或病理过程的基因、RNA 和蛋白质等相互作用表达谱,以及不同物种之间的比较分析。在 mRNA 差异显示技术、组学芯片技术和生物系统论的基础上,序列标志片段显示(STFD) 方法分析细胞内复杂生物分子与基因相互作用信号传导、基因调控网络的信息与控制系统的结构与动态发生。细胞基因组编码的蛋白质结构系统分析包括:生物分子结构分析,基因序列比较、蛋白质结构比较等分析;基因图谱结构分析,基因调控网络分析;生物分子模块分析,蛋白质复合体、信

号传导网络、代谢反应链路径等分析;生物细胞类型分析,细胞命运决定、细胞周期调控、细胞分化信号网络等分析;生物发生形态分析,细胞通讯网络、细胞定位图谱分析等。分泌细胞的通讯分子,包括神经细胞递质、内分泌细胞激素和免疫细胞抗体等信息分子。细胞通讯的基因表达与代谢调控等,是多细胞生物的序列标志显示分析差异表达基因的重要内容,也是揭示高等生物发育、复杂疾病机理与药物筛选方法的关键方面。

3 系统医学与系统遗传学

源自中西医学比较与心身医学研究的系统论方法和计算机科学信息化、分子生物学技术的结合,1992 年曾邦哲提出神经—内分泌与免疫调控系统的机能整合、生化代谢(消化—呼吸与泌尿)、酶催化反应和循环系统等器官平衡稳态的模型和系统医学(生理行为、病理与药理学等)概念^[7],从神经与基因双向调控、类固醇激素作用机制、基因调控操纵子模型到细胞通讯的信号与基因调控的系统方法,1994 年论述基因系统与蛋白系统、酶系统等对应表达调控进化与发育遗传机制等研究的系统遗传学概念^[8]。检测血液或其它分泌物中生化分子成分等诊断不同器官或组织功能的生理代谢与疾病等,检验或诊断本质上都是以局部症状分析人体疾病变化;但是,系统医学还要考虑行为、环境通过神经内分泌、基因调控网络对组织器官相互关系等更深层次复杂系统的病理与药理作用等,包括药物分子作用于细胞信号传导不同靶位和作用于不同器官、组织细胞等对人体生理功能或代谢活动的综合调整等。

细胞内信号传导、基因调控网络与细胞间神经内分泌、免疫反馈调控的分子通讯系统,从分子、细胞到器官、个体生物系统层次,构成生理、病理与药理相互关系的细胞发生系统动力学过程。神经内分泌、免疫调控与细胞信号传导、基因表达调控,构成细胞分子系统的生物系统模型,序列标志片段显示(STFD)研究方法,分析不同发育、生理、病理或药物处理等不同细胞类型或状态的基因差异表达与调控,逆向应用是合成生物学的生物系统模块、基因调控网络的人工设计与建构,在复杂疾病的基因诊断分析与天然药物有效分子筛选、差异基因分离与克

隆、次生代谢酶的基因与优化转基因表达系统等领域具有广泛的用途。

3.1 进化与发育的细胞动力学

系统遗传学—基因组的结构、功能与发生进化的系统生物学,研究生物发育与病理发生的“基因型—表现型”复杂系统的非线性细胞发生动力学,涉及基因组的进化与发育遗传学、行为与免疫遗传学等。细胞发生系统的基因组自组织与特异表达过程研究,最终解密基因组的程序设计、逻辑语法等,为人工设计基因组、细胞分子生物系统等提供了理论依据和方法基础。生物系统是细胞为单元的生物进化与形态发生的拓扑学系统。以往生物系统的研究局限在黑箱状态的整体单元之间物质、能量与信息的输入与输出及反馈调控分析,包括人工神经元与细胞自动机等,诺伊曼的元胞自动机模型是整体无结构单元。从诺伊曼细胞自动机到细胞内信号传导与基因调控网络结构探索,研究细胞分子系统网络的起源、进化与发育的细胞自组织化非线性系统分析学——细胞发生系统动力学(systems dynamics of cytogenesis)。分子细胞生物学和基因组计划的发展,研究生物系统深入到细胞内的分子系统网络结构和基因组信息进化等生物系统分析。细胞的信息控制中枢是染色体遗传系统,基因突变模式、基因的结构与组织构成遗传信息系统的层级。细胞进化与发育,基因组的结构进化、生物体的形态发育与神经元的智能行为等自组织化,决定于细胞内外通讯的分子系统模块与功能活动。

细胞结构为膜系统、功能蛋白系统、基因系统与基质系统等构成,其中基质系统包括各类代谢反应分子、离子等。生物进化从原核单细胞、真核单细胞生物发展到真核多细胞生物,原核细胞、真核细胞的不同类型在单细胞生物体现为不同物种。真核细胞在多细胞生物体内的不同形态类型为细胞分化,生命系统不同层次具备生命活动的功能同型对应结构。细胞进化是基因组的自组织化,表述为 $Genome_0(cell_0) \rightarrow Evo(cell_0) \sum genome_0(0 \rightarrow n)$,细胞发育是细胞群的自组织化,表述为 $Cell_0(genome_0) \rightarrow Dev(genome_0) \sum cell_0(0 \rightarrow n)$,其中 $cell_0(genome_0)$ 是起始全能细胞(其中“0”表示起始状态)。从原核细胞闭环染色体(circular)、真核细胞线性染色体

(linear) 到真核多细胞生物的细胞物种进化是基因组突变图式 (pattern mutation) 的原始细胞 (original cell)、适应细胞 (adapted cell) 和进化细胞 (evolutional cell) 多重选择。

真核多细胞生物, 性细胞的染色体或基因突变导致遗传变异, 体细胞分化成各类功能的组织细胞, 体细胞的遗传物质变异形成的是发育异常, 包括体细胞遗传变异形成肿瘤等。在体细胞的命运, 涉及细胞再生、分化、凋亡、迁徙与黏结等, 不同形态或状态细胞的基因表达不同, 从而构成不同时空细胞的基因表达的时空差异, 形成基因组程序化表达的层级结构 (图 1)。ES 细胞的基因表达数为 $\sum g_0$, 分化细胞系 C1、C1.1... 层次表达的基因为 $\sum g_1 + g_{1.1} \dots$, C1 分化为细胞系 C2、C2.1... 等层次; 故而, $\sum (g_0 + g_1 \rightarrow n)$ 为细胞发育过程表达所需的全部基因。真核生物的体细胞与性细胞分化、动物血管循环 (cycle) 和植物开放 (open) 微管束胚胎发育的图式 (pattern) 形成是干细胞、前体细胞 (progenitor) 和分化细胞等细胞类型自组织化的基因表达图式发生。

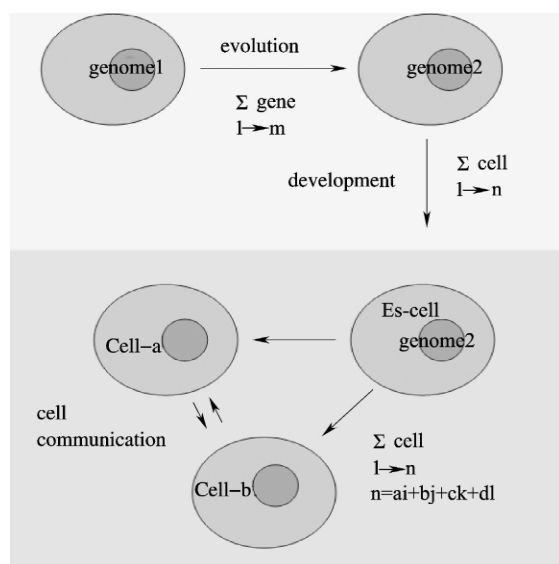


图 1 物种进化多重选择与细胞发育自组织化

进化是基因组的基因数量和种类增加依调控相互关系结构的自组织化, 其中 $1 \rightarrow m$ 为基因突变等形成的新基因数量, 只有当 m 到达一定程度才成为新的基因组或物种, 如果只是等位基因的变异则仍然属于同一物种; 发育是细胞种类和数量增加依时

空的自组织化, 其中 $1 \rightarrow n$ 为个体从单细胞到个体的细胞数量, a, b, c 和 d 为细胞种类于动物是神经、肌肉、上皮和结缔组织细胞, i, j, k 和 l 分别是数量。

3.2 细胞通讯与分子系统网络

系统遗传学研究复杂性状、病理发生的“基因型-表现型”信息转换系统的细胞发生动力学 (dynamics of cytogenesis) 机制, 细胞再生、分化与凋亡等细胞发生 (cytogenesis) 与神经、内分泌与免疫等双向细胞通讯 (communication) 的信号传导与基因调控网络系统模块、层次结构与动态演化。细胞形态发生与细胞系图谱形成, 涉及细胞再生、分化、凋亡、迁徙的发生动力学与生物形态的拓扑学演变。细胞是生物的基本单元, 基本结构-功能系统包括: 物质周期更换的代谢反应、细胞周期系统; 应激反应系统的适应反应、自学习系统; 自我繁殖系统的核酸复制、细胞分裂系统构成。细胞膜与膜蛋白质表达调控, 信号传导的 G_s -受体蛋白单元受甾体类激素调控, 涉及脂类代谢路径对膜结构、流动性和膜蛋白质稳态性等调控, 从而反馈作用于细胞传导路径和基因表达调控, 构成细胞分子系统网路的动态过程。

细胞的物质代谢是能量耗散系统, 体现为生物系统的物质组成或部件的周期性系统更换, 从而维持生物体的结构与功能稳态, 然后是自组织化系统, 生物系统的结构与功能活动趋向组织化复杂度的信息增长。神经元与神经网络, 基因表达、轴突发育与神经反馈, 构成神经系统发育。基因启动子调控转录, 涉及复杂的转录因子复合体, 转录因子之间的相互作用, 转录因子的自身反馈调控等构成基因表达的调控。细胞对环境的物理化学因素感应, 比如光和热等, 构成细胞的应激反应系统, 神经递质、内分泌激素和免疫抗体等构成细胞之间的通讯传递与信息调控系统。细胞通讯的生物时钟或节律调控, 操作子、基因调控与时间节律的信号传导过程, 包括神经内分泌细胞通讯网络和细胞内基因调控网络两个层次的信息反馈控制系统, 为细胞通讯纳米分子系统的工程设计与建构砖块提供了原理与方法。人工设计与基因工程改造细胞内分子系统的信号传导、基因表达网络, 以及细胞之间的信息传递与反馈调控, 细胞通讯系统与微流控芯片的纳米生物技术开发, 可用于药物分子筛选与转基因表达系统等领域。

4 合成生物学与系统生物工程

生物体的基因工程与计算机的仿生工程、虚拟的软件技术整合的人工生物系统研究,形成了现代合成生物学、系统生物工程概念。合成生物学是系统生物学的遗传工程,新的定义或概念起因是转基因和基因组中基因存在相互作用与稳态性等问题。1994 年曾邦哲提出系统生物工程和细胞仿生工程、生物分子计算机模型的细胞内分子系统结构设计等探讨,以及转基因禽类输卵管生物反应器(oviduct bioreactor)等概念与方法^[8,9]。由于诺伊曼计算机模型和人工生命(artificial life)的局限(虚拟、硅电子、无结构、无自修复等),重新定义生态系统工程的人工生物系统(artificial biosystem)为细胞分子生物系统人工设计的仿生学与基因工程整合的研究概念——即用生物分子元件取代硅电子元件,细胞内分子系统、细胞间的分子通讯取代神经网络的概念,因而包括了人工生命和人造生命的双重概念,也包括了干的纳米计算机设计和湿的活体细胞计算机等。

从电脑技术的系统科学理论到遗传工程的系统科学方法,是将物理科学、工程技术原理与方法贯彻到细胞、遗传机器与细胞通讯技术等纳米层次生物分子系统分析与设计,包括人工改造神经元与神经细胞通讯的仿生学和生物计算机开发,细胞分子生物系统和基因组层次的计算机辅助设计与基因调控网络合成的转基因工程技术等。分子生物学成功解密或测序整个基因组 DNA 碱基排列序列,系统生物学的遗传工程—合成生物学依据有机体设计的系统理论研究与开发工程生物体。应用超大规模集成电路加工、纳米生物分子元件设计的微流控芯片技术,以及细胞内复杂分子系统的仿生工程、人工设计细胞系统的合成生物学,将细胞内复杂分子系统作为高度集成的分子机器系统来重新设计。

以往的神经网络设计、人工智能和计算机遗传语法、进化运算等机器人技术的硅电子元件、虚拟的软件等,将整合到有机电子元件、生物系统模型、活体细胞形态和纳米分子层次开发的系统生物工程。细胞通讯系统和细胞分子系统,上到神经网络,下到基因调控网络,进行细胞内分子系统的设计和基因调控网络的合成。基因组测序与合成生物技术、生物信息技术与计算机辅助设计是开发人工

生物系统的基本技术。细胞信号传导、基因调控网络与细胞发生动力学,基因组与生物体复杂系统的结构、功能与发生遗传学,研究不同发育或病理细胞的基因组、蛋白质组、代谢组,比较不同物种的细胞之间的基因、基因网络、基因组等层次的结构,成为人工设计与合成新的基因、基因链和基因组的理论基础。采用序列标志片段显示分析(STFD)方法设计人工细胞进化,包括人工设计细胞的信号传导路径、代谢反应链与合成基因调控网络,以及基因自组织化反馈调控系统等。基因是信息概念,基因组是程序控制系统,分子与分子系统模块计算机辅助设计、基因结构与基因系统、人工基因组合成等,广泛应用于复杂疾病的基因分析与药物筛选、功能基因分离与转基因表达系统等技术开发,为细胞计算机、天然药物筛选与代谢工程、转基因生物制造业等提供了技术方法。

4.1 工程设计与人工合成细胞

大肠杆菌、酵母细胞和动植物细胞等是基因工程技术开发常用的受体细胞,单基因表达载体构建是传统的基因工程技术,基因表达的刺激与抑制调控反馈环路设计成为合成生物学技术开发的最初尝试。转基因生物反应器制造,主要应用于生产高能柴油的生物能源、天然药物分子的生物制药和生物分子中间体的生物炼制等代谢工程,以及人工分子设计与制造。分泌型细胞的分子系统模块:信号传导与诱导表达、基因调控与 RNAi 干扰、次生代谢与分泌效应等,成为人工设计细胞传感器或反应器的基本环节,人工进化细胞需要设计基因复制与剪切组装等应急环境变化、基因自组织化的反馈调控程序。人工细胞的设计与工程建构^[10],关键是蛋白质的结构设计与蛋白质复合系统设计,酶是进行代谢反应催化作用的蛋白质分子,蛋白质是由基因编码与表达,因而是基因的设计与基因系统的结构设计与合成。自组织化系统分层次结构稳态与发生的结构理论和序列标志片段(STFD)显示分析技术,提供了人工设计与合成细胞的原理与方法。人工修饰的细胞分子生物系统,可用作细胞工厂的生物反应器,也可设计用作细胞计算机的纳米生物机器。

细胞程序化分化的“基因型—复杂型”复杂系统发生,涉及一系列诱导与抑制因子复杂的协同

与竞争的基因调控与信号传导网络的动态过程。禽类细胞分离体外培养,经过化学诱变、转基因等方法处理细胞系,然后再注射到禽蛋胚胎中,采用 RNAi 技术敲除具有诱发或抑制疾病发生基因的 mRNA,同时用 pcDNA3 载体表达基因来验证 RNAi 的特异性与效率,可以方便地探索细胞系的在体分化、凋亡、再生、迁徙等细胞发育与病理机理。转基因禽类是很具有经济前景的生物反应器,禽蛋作药用蛋白质转基因表达系统,包括卵黄表达与输卵管生物反应器,禽蛋的白蛋白含量较高,基因表达的调控受甾体激素诱导,输卵管细胞可以看成是一个受信号(甾体激素)调控的输入(氨基酸分子)与输出(分泌蛋白质)细胞反应器系统,输卵管细胞基因表达调控与信号传导网络的重新设计、编程与改造,可开发转基因禽类输卵管生物反应器高效表达药用蛋白质。

采用卵清蛋白基因上游调控区序列和下游末端序列及上游部分内含子构建输卵管特异表达载体,将外源基因与卵清蛋白基因调控序列的表达框架融合,通过转基因与筛选可以得到表达所需外源蛋白质的禽蛋:(1) 输卵管表达调控元件构建,卵清蛋白基因侧翼序列的克隆,启动子调控区、上游外显子和旁序列;(2) 逆转录高效表达载体构建;(3) 外源蛋白质基因克隆,融合蛋白基因水解位点和标记基因设计;(4) 转基因细胞系筛选法,融合基因表达检测,受体细胞采用胚胎干细胞、胚盘细胞或原生殖细胞(PGC)系,输卵管细胞体外培养与输卵管干细胞系分离与分化的研究,可以提供新的转基因输卵管生物反应器开发技术途径;(5) 高效基因转移与禽类胚盘操作,转基因方法,胚胎培育与禽类孵化;(6) 外源蛋白质表达纯化,分离、水解、提纯等。系统化、程序化、规模化的转基因动物生物反应器开发,筛选出有效表达具有价值蛋白质药物的转基因禽类品系。

生物系统的基因表达与细胞时空调控网络结构与动态分析,提供合成生物学设计人工生命系统的理论依据与原理。人工设计与合成细胞信号传导与基因调控网络,用作生物计算机的分子运算系统概念,人工设计次生代谢的酶与反应链优化发展了转基因生物反应器新的前景——细胞工厂。自我繁殖与进化的机器,在理论上为:(1) 能够反馈能量消耗

与自动寻找能源;(2) 能够操作机器制造工厂生产线;(3) 能够改进机器程序与工程设计蓝图^[1]。细胞通讯的信号传导与基因调控等生物分子系统设计的自动化细胞计算机,可用作细胞传感器芯片等。合成生物技术与微纳米流控技术等,在细胞分子系统与通讯设计的纳米生物技术突破,可能带来未来的纳米细胞自动机为单元构造的人工智能机器人,也可用于基因和细胞治疗^[2]等领域。细胞的基因调控系统、信号传导系统与代谢反应系统,分别可视作细胞计算机的软件系统、硬件系统与能源系统,也可视为细胞制造厂的信息系统、调控系统与合成反应系统等。系统生物工程根据目的不同人工设计与工程改造细胞,应用于生物太阳能技术、药物筛选技术、细胞炼制工厂和生物纳米计算机等设计与开发。

参考文献

- [1] Henry CM. Systems Biology. Chemical & Engineering News, 2003, 81(20): 45-55.
- [2] Tavazoie S, Hughes JD, Campbell MJ, et al. Systematic determination of genetic network architecture. Nat Genet, 1999, 22: 281-85.
- [3] Alon U, Surette MG, Barkai N, et al. Robustness in Bacterial Chemotaxis. Nature, 1999, 397: 168-71.
- [4] 曾杰(邦哲). 自组织系统结构理论. 转基因动物通讯, 1996, 3(8-10): 2, 3, 2.
- [5] Benner S. Biology from the bottom up. Nature, 2008(452): 692-4.
- [6] Wolkenhauer O. Systems biology: The reincarnation of systems theory applied in biology?. Briefings in Bioinformatics, 2001, 2(3): 258-270.
- [7] 曾杰(邦哲). 医药科学从实证到综合发展. 转基因动物通讯, 1995, 2(11): 3.
- [8] 曾杰(邦哲). 论系统生物工程范畴, 转基因动物通讯, 1994, 1(6): 4.
- [9] 曾杰(邦哲). 转基因表达系统—转基因蛋策略(glodegg plan). 转基因动物通讯, 1994, 1(11): 3.
- [10] Forster AC, Church GM. Towards synthesis of a minimal cell. Mol Syst Biol, 2006, 2: 45.
- [11] Zeng BJ. Applied micro-fluidic biochips in systems and synthetic biology. Nano-tech and Expo, 2010, 2: 508-511.
- [12] Kemmer C, Gitzinger M, Baoud-EI Baba M. Self-sufficient control of urate homeostasis in mice by a synthetic circuit. Nature Biotechnology, 2010(28): 355-360.

(责任编辑 马鑫)