

第 28 卷第 5 期
2011 年 10 月

生 物 学 杂 志
JOURNAL OF BIOLOGY

Vol. 28 No. 5
Oct, 2011

doi:10. 3969/j. issn. 2095 - 1736. 2011. 05. 079

系统生物学与细胞发生系统动力学

曾(杰)邦哲
(邦哲系统生物工程研究所,常州 213022)

摘 要:系统生物学是系统理论和实验生物技术、计算机数学模型等方法整合的生物系统研究,系统遗传学研究基因组的稳态与进化、功能基因组和生物性状等复杂系统的结构、动态与发生演变等。合成生物学是系统生物学的工程应用,采用工程学方法、基因工程和计算机辅助设计等研究人工生物系统的生物技术。系统与合成生物学的结构理论,序列标志片段显示分析与微流控生物芯片,广泛用于研究细胞代谢、繁殖和应激的自组织进化、生物体形态发生等细胞分子生物系统原理等。

关键词:系统生物学;系统医学;系统遗传学;合成生物学;系统生物技术

中图分类号:Q81 **文献标识码:**A **文章编号:**2095 - 1736(2011)05 - 0079 - 04

Systems biology and systems dynamics of cytogenesis

ZENG Jie (Bang-zhe)

(Benjoe Institute of Systems Bio-Engineering, Changzhou 213022, China)

Abstract: Systems biology is an integrative discipline of biosystems research by methodology of systems theory and experimental, computational and engineering biology. Systems genetics is investigated in the fields of genomic stability and evolution, functional genomics and complexity of traits etc. Synthetic biology, the applied systems biology in engineering of artificial biosystems, is as the systems biotechnology of genetic engineering, computer aid design of cell molecular systems and synthesis of artificial genomic structures. The structural theory of systems and synthetic biology, technology of sequence tagged fragments display and micro-fluidic biochips, was discussed in the exploring of molecular biosystems at the aspects of cellular metabolism, reproduction and self-organization of genomes and morphogenesis of organism.

Keywords: systems biology; systems medicine; systems genetics; synthetic biology; systems biotechnology

1 系统生物学的理论基础

世纪之交,系统生物学进入基因组结构、功能与发生遗传学研究-系统遗传学时代。系统生物学(systems biology)术语见于1993年Zieglgansberger和Tolle研究神经疾病的论文^[1],最早的阐述是贝塔朗菲的一般系统论和系统、整体与数学建模计算方法的生物开放系统研究概念。经历:1)行为、种群与生态系统,贝塔朗菲1952年发表抗体系统论、1968年美国举办系统生物学国际会议等;2)生理生化与器官、分子系统,Noble D.发表的心脏系统生理学模型,艾根20世纪70年代提出细胞起源、信息进化的基因与蛋白质分子系统相互作用、自组织超循环论,1989年美国举办生物化学

系统论与计算机数学建模国际会议;3)遗传、进化与细胞发生系统等研究,细胞信号传导与基因调控网络等时期。1996年曾邦哲主办第1届国际转基因动物学术研讨会(秘书长)阐述了系统论与遗传学、基因组进化与生物体发育的自组织系统,1999年于德国建立的系统生物科学与工程网,阐述生物系统的结构论和实验、计算与工程方法的整合研究生物系统,包括,实验生物学、分子生物技术与计算生物学、生物信息技术等结合。

2001年,Wolkenhauer O.论述应用系统论的系统生物学简史,其中提到的网站2000年链接了生物系统结构论^[2]。从实证分析(analytic)到系统综合(synthet-

收稿日期:2010-09-03;修回日期:2010-12-20
基金项目:国家高新区工业支撑计划(XE120102503);常州市科技计划医药专项基金(CS20092006)
作者简介:曾(杰)邦哲,博士,研究员,E-mail:benjizeng@sysbioeng.com。

79

万方数据

下载此文档

相关 目录 笔记

相关文档

系统生物学与细胞发生系

星级：★★★★★ 5 页

系统生物学与细胞发生系

星级：★★★★★ 5 页

——关于系统生物学与细

星级：★★★★★ 5 页

分子系统生物学与细胞发

星级：★★★★★ 6 页

系统生物学与细胞发生系

星级：★★★★★ 5 页

系统生物学与细胞发生系

星级：★★★★★ 5 页

系统生物学与细胞发生系

星级：★★★★★ 5 页

系统生物学与细胞发生系

星级：★★★★★ 5 页

系统生物学与细胞发生系

星级：★★★★★ 5 页

ic)方法,1979年Joël de Rosnay明晰论述了系统方法研究生物系统的分析与综合两个方向^[3]。生物系统与人工生物系统的泛进化论(pan-evolution),也称自组织系统结构论(structure theory或structurality),系统综合或合成理论,从分子、细胞到器官、个体与生态系统的系统科学研究,阐述系统的结构整合(integrative)、调适稳态与建构(constructive)分层等规律。系统与环境的适应调节、结构稳态构成反馈控制的过程,系统结构、发生动力学与砖块建构、工程设计等,构成系统与整合生物学、合成与建构生物学的结构论理论基础^[4-5]。从动物通讯行为与神经网络、遗传程序到细胞分子生物系统通讯的生物信息、控制与系统理论,开展细胞信号传导路径、基因调控网络和代谢反应链等研究与开发。21世纪伊始,兴起的是细胞信号传导、基因调控网络与分子代谢反应的细胞系统生物学,包括系统理论、系统实验(systematic)方法的生物系统(biosystem)的研究,2003年国际科学界共识的系统生物学概念^[6-8]是系统论和生物实验、计算方法整合的生物系统研究。

2 系统生物学与生物技术方法

实验方法与系统方法构成科学研究的基本方法,19世纪末实验生物学(生态、生理、遗传与医学等)建立,20世纪实验生物学迅速发展和系统生物学(生态、生理、遗传与医学等)概念形成。现代系统生物学概念,生物系统论和实验、计算和工程方法整合的综合学科,研究生态、器官、细胞和分子等各层次的生物系统。生物科学、信息技术、系统科学与工程技术等整合研究生物系统-形成的是现代系统生物学概念。生物系统技术或系统生物技术(systems biotechnology)-高通量生物芯片、计算机软件辅助设计与转基因生物技术等,涉及纳米生物技术与化学生物学、生物信息技术与计算生物学、基因工程技术与分子生物学、组学(omics)生物学与基因生物技术等,美国Hood L.、E. Kool和日本Kitano H.等论述了系统生物学的组学芯片、基因合成和生物信息等生物技术,转基因系统生物技术也称为合成生物学,构成复杂生物系统的技术方法。

从神经与基因双向调控到细胞信号传导与基因调控网络的系统方法探索,中西医比较、心身医学研究的系统论方法和医药现代化的计算机信息化建模、分子生物的技术结合,中医系统理论和分子医学技术整合交叉形成了系统医学概念。源自中医系统论方法、西医分子生物学的研究,1992年曾邦哲提出神经-内分泌与免疫调控系统的机能整合、代谢(消化-呼吸与泌尿)和循环系统等器官生化平衡稳态的系统医学概念和模型^[9],1994年论述基因系统与蛋白、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及词汇^[10],遗传学从染色体行为的细胞遗传学、基因表达信息流的分子遗传学,发展到了系统遗传学的细胞发生信号传导与基因调控网络研究。人体正常与异常生命活动是一个复杂生命系统与环境其它物理、化学、生命等系统的相互作用动态过程,涉及行为、遗传、环境、生态系统,2005年法国Cambien F与Tiret L论述动脉硬化研究的系统遗传学方法^[11]。系统医学研究分子、细胞到器官、个体生物系统层次的生理、病理与药理系统的发生过程,神经内分泌、免疫调控与细胞信号传导、基因表达调控网络等生物系统医学模型,通过神经内分泌、免疫反应和基因调控等对“基因型-表现型”生物复杂系统等相互作用。中、西医学检验或诊断本质上都是以局部症状分析人体整体的疾病变化。复合药物化学成份作用,一是多种成份的药物分子作用于细胞信号传导、基因调控不同靶位;二是作用于人体不同器官、组织与细胞的生理、生化功能调整的综合效应等。

2.1 序列标志片段显示分析(STFD)微流控芯片

真核多细胞生物体内细胞分化为不同形态类型,细胞与组织、器官与个体等生命系统不同层次具备生命活动的代谢、繁殖、应激等功能活动同型对应结构。细胞的基本生命活动和分化细胞的功能活动,构成基因特异表达与调控的生物系统自组织化层次。神经-内分泌、免疫反馈到类固醇激素调控基因表达的机制,细胞分子通讯和细胞内信号传导、基因调控网络与代谢反应链,构成细胞分子生物系统模型。细胞基因组编码的蛋白质系统结构分析,不同发育或病理细胞的基因组、蛋白质组、代谢组,比较物种之间细胞的基因、基因网络、基因组等层次的结构,成为合成生物系统的分子系统模块、基因调控网络的人工设计与建构方法依据。细胞分化、病理与药物研究的基因表达谱分析技术,序列标志片段显示(STFD)方法,介于单基因与组学规模技术之间的系统分析,同源分析基因、蛋白质、酶等功能和结构区域的保守序列、细胞分子系统生命活动设计的功能与逻辑模块等。

微流控芯片(micro-fluidic chip),也称微全分析系统(m-TAS),包括,微传感器、微反应器和微培养、微分离技术、毛细管电泳、层析、色谱分析和生物分子、代谢产物分离纯化和精细化工合成、蛋白质体外表达系统等等,其中静态亲和杂交的微阵列芯片是通常的核酸、蛋白质分析等组学芯片(micro-array)。组学生物技术分析细胞发育或病理过程的基因、RNA、蛋白质和代谢分子等表达谱,基因组的自组织与特异表达过程,以及物种之间的比较分析。在mRNA差异显示技术、组学

芯片技术的基础上,序列标志片段显示分析细胞内复杂生物分子与基因相互作用信号传导、基因调控网络的结构与动态发生。序列标志片段显示的微流控芯片技术集成,在复杂疾病的基因分析与天然药物有效分子筛选、基因分离与克隆、代谢工程与优化转基因表达系统等领域具有广泛用途。

3 细胞进化与发育的发生动力学

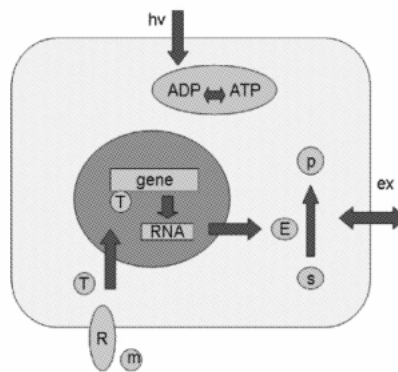
系统遗传学,研究基因组的进化与发育遗传学,细胞形态发生与细胞系图谱形成、神经网络发育,生物发育与病理发生复杂系统的细胞发生动力学(dynamics of cytogenesis),生物复杂性状“基因型-表现型”的信息转换系统的非线性系统动力学机制。生物形态的发育和遗传信息的进化等自组织化系统的构成分析、结构稳态与建构整合,细胞进化是基因组的基因数量和种类增加依调控相互关系结构的自组织化,基因信息量和组织度的增加、基因突变模式(patterns)等形成的新基因组数量或物种。细胞信号传导、基因调控网络与代谢反应链的细胞分子系统网络起源、进化与发育等,成为细胞自组织化的研究。细胞发育是从单细胞到个体细胞群的细胞种类和数量增加依时空自组织化。从基因图谱、表达图谱到再生、分化、凋亡、迁徙等细胞系谱的细胞图谱(cells mapping),涉及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分析,细胞通讯的分子系统模块、层次结构与动态演化。分泌细胞的神经递质、内分泌激素和免疫抗体等通讯信息分子,构成细胞之间的通讯传递与信息调控系统。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-内分泌的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。

3.1 细胞通讯网络与动态分子系统

生物系统是细胞基因组的自组织进化和细胞基因表达的发育,细胞的分子系统结构、动力学与发生演化和细胞突变、发生的细胞发生动力学过程。控制论研究生物通讯与调控信息系统,非平衡热物理学,将生命看作是开放和能量耗散的信息化过程。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。生命系统首先是能量消耗系统,维持生命活动的稳态,然后是自组织化系统,生物系统的基因组结构与功能复杂度的信息增长。分子系统模块、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,神经内分泌、免疫反馈调控的细胞分子通讯和细胞内信号传导、基因调控网络与代谢反应链,构成细胞分子生物系统模型。系统遗传学探讨编码细胞内蛋白质的基

因种类、结构和基因调控、基因系统的生命系统逻辑学分析等。

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分子系统相互作用的网络结构和基因组信息进化等生物系统分析。催化反应的酶系统、信号传导网络系统和基因表达调控系统等构成细胞的代谢、繁殖和应激功能的分子系统模块(图1)。细胞信号传导、基因调控的动态网络与细胞发生动力学,涉及一系列基因启动子调控转录的诱导与抑制因子复杂的协同与竞争过程,包括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。从原始细胞到原核细胞、真核细胞,从单细胞生物到多细胞高等生物,细胞的物质与能量代谢系统、信号传导与基因调控系统构成细胞的分子系统,分子系统的进化与发育是基因组程序编码与程序表达。



1) 能量传输;2) 代谢反应;3) 信号传导;4) 基因调控。转基因、基因突变和性细胞行为等,又涉及遗传信息开放系统。能量耗散是自组织化的非平衡热力学原理。 $h\nu$ —光量子; m —信息子; R —受体; T —转录因子; E —酶; S —底物; P —产物; $ADP \rightarrow ATP$ 是光合作用转化的化学能; ex —细胞内外物质交换。

图1 自组织化细胞的物质、能量与信息开放生物系统

Fig 1 Opening biological system of substance, energy and information of self-organization cell

3.2 细胞人工设计与基因系统合成

实体或生物体的基因工程与虚拟或计算机的仿生工程技术整合的人工生物系统(artificial biosystems)研究,形成的是现代合成生物学概念。工程生物学人工设计与合成细胞的信号传导、代谢反应链与基因调控网络。基因组是程序控制系统,细胞分子系统的设计和基因调控网络的人工设计与合成,包括信号传导路径、代谢反应链与基因调控网络,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。人工细胞进化,需要设计基因复制与剪切组装等应急环境变化,以及基因自组织化系统的反馈调控程序等。基因组与生物体复杂系统的结构、功能与发生遗传学研究,采用结构论原理和序列标志片段显示分析(STFD)方法设计人工细胞进化,包括:1)信号传导路径;2)基因调控网络;3)代谢反应链和基因自组织化反馈调控系统等。细胞信号传导与调控网络的人工设计与基因组合成,生物计算机与人工生物体是合成生物技术开发的主体方向。采用合成生物技术进行细胞内基因调控与信号传导网络,以及细胞膜与细胞器膜乃至核糖体、细胞与细胞间相互通讯模式的人工设计、基因转移、系统集成等开发纳米生物计算机,细胞内所有有机分子都是由酶催化的代谢反应产物,行使细胞生命功能活动的蛋白质、酶由基因编码;因此,设计人工细胞的合成生物技术关键是基因、基因群与基因系统的结构设计 with 合成,以及细胞仿生学与细胞计算机模型的建立。

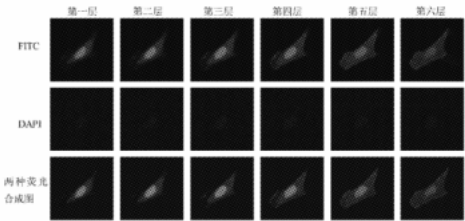
4 系统生物学的工程应用

20世纪50~60年代,DNA双螺旋结构的发现、米勒的化学进化实验、基因表达的操纵子模型、贝塔朗菲的一般系统论和维纳的控制论等,已经揭开了人类改造与设计生命的系统与合成生物学序幕。经历实验生物学与经典遗传学、分子生物学与分子遗传学时期,生物科学与工程发展到系统生物学-系统遗传学与合成生物学的基础与应用研究。神经科学、人工智能和生物控制论等研究的仿生工程、微电子技术开发计算机、机器人、细胞通讯和生化代谢、信号传导和基因调控的分子系统研究,基因和基因组的设计、合成与基因工程形成了细胞分子系统的合成生物技术。90年代曾邦哲的生物系统结构论(<http://pespmc1.vub.ac.be/annotations/EVOMEMLI.1.html>),阐述系统遗传学的细胞发生非线性系统动力学理论,从生态系统到细胞、分子层次的生物系统概念,用基因组智能(genomic intelligence)表述人工编制基因组程序和细胞分子系统电路概念的人工生物系统整合人工生命、人工有机体的计算机理论到生物工程的技术操作概念,1994年提出细胞仿生工程、生物分子计算机和转基因禽类输卵管生物反应器^[10]、仿生学与遗传学整合的系统生物工程等概念与方法^[12]。系统科学与计算机科学、基因重组技术与组学生物技术的分别发展,世纪之交计算机科学与生物工程走向了整合,带来了后基因组时代系统生物学与工程的迅速兴起,并成为主流趋势,将导致21世纪的生物科技与产业革命,以及后工业化社会的经济转型。

系统生物工程,生物系统的工程研究和人工生物

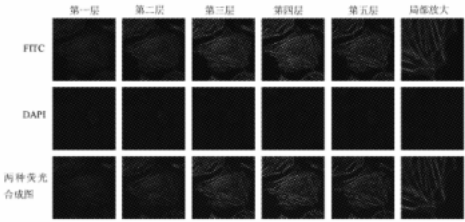
系统开发,2003年形成实验技术、计算机建模与工程学方法整合的合成生物学概念^[13],根据目的不同人工设计与工程改造细胞,应用于细胞工厂反应器和生物计算机、纳米分子机器等设计与开发。生物技术与计算机技术,从相对独立的发展到软件、硬件相互整合的系统生物工程,采用计算机辅助设计人工生命系统开发纳米生物计算机。基于系统生物学的遗传工程-合成生物学,也就是系统遗传工程,开发分子与分子系统模块计算机辅助设计、基因结构与基因系统人工合成等基因、细胞工程,构成转基因生物反应器、代谢工程与细胞计算机、药物筛选模型、人工细胞^[14]开发等技术基础。生物反应器,包括用于转基因藻类的生物柴油、天然药物分子的生物制药和生物分子、人工设计分子的生物炼制等。采用细胞通讯的信号传导与基因调控等分子系统设计的细胞计算机,可用作药物筛选的细胞传感器芯片技术等。基因链、分子网络和基因组的人工合成等,人工设计与基因工程改造细胞分子系统、细胞间通讯的信息传递与反馈调控等纳米生物技术开发,成为生物系统的医疗工程、转化医学研究与应用基础。

合成生物系统,以转基因生物反应器和纳米生物计算机的开发为核心,涉及系统科学、人工智能、基因技术、计算机科学、纳米化学、生物医学、微电子技术等学科的交叉整合。系统与合成生物学概念,简单表述为:计算机数学模型和生物科学实验结合的生物系统研究,计算机科学理论与生物工程技术结合的人工生物系统开发。由基因组程序化控制的生物发生演变系统,是最复杂与完美的微观生物分子构成的纳米智能机器。细胞内分子系统、细胞间的分子通讯人工设计,仿生学与基因工程整合,生物分子元件取代硅电子元件等,即计算机学与生物学的硬件、软件技术综合,构成人工生物系统开发概念。人工神经科学,采用生物芯片、生物信息、基因工程等技术,进行神经元细胞内分子生物系统的人工设计与改造,可能实现纳米计算机通讯系统、纳米生物机器人等。诺伊曼的元胞自动机模型,包括人工神经元与人工生命(artificial life),神经网络、人工智能和遗传语法、进化运算和硅电子元件、虚拟的软件等计算机技术,转换到细胞分子生物系统的有机电子元件、生物系统模型研究等。细胞、遗传机器与细胞通讯等纳米层次的生物分子系统分析与设计技术,包括人工改造神经元与神经细胞通讯的生物计算机,基因组层次的计算机辅助设计、基因调控网络合成与转基因工程技术等,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。人类规模化与系统化改造与设计生物系统,必将带 (下转85页)



电转染法将 GFP 表达质粒转入 HeLa 细胞, 中图, DAPI 染核; 在共聚焦显微镜下检测, 60 倍物镜扫描原始大小的图片后, 选择该细胞将其放大 2 倍, 然后进行分层扫描。

图 2 转染 GFP 蛋白的细胞的检测
Fig 2 Assay of proteins stained with GFP



上图, 用 FITC 偶联的鬼笔环肽标记细胞骨架蛋白; 中图, 用 DAPI 染细胞核; 下图为两种荧光信号的合成图。Olympus FV-1000 型号的共聚焦显微镜下检测, 60 倍物镜下观察, 前面的五纵列为细胞分层扫描的不同层面的结果, 最后一列为细胞的局部放大效果图。

图 3 荧光标记的骨架蛋白的检测
Fig 3 Assay of cytoskeletal proteins stained with fluorescence

(上接 82 页) 来一系列伦理与生态问题, 避免人工生物体与自然生物体的混杂, 可以制造具有人为目的性的纳米生物机器, 并采用不育系防止人工生命系统扩散到自然生态圈, 可以采用人工设计非繁殖生物体的方式。人工设计特定功能的基因与蛋白质及其相互作用复合系统, 采用 ATP-ATP 能源转换系统、生物分子元件设计技术、生物系统原理人工设计具有生命机能活动的机器系统, 为微型医疗手术、药物在体靶向运输、人工操纵细胞及生物体行为活动, 提供了巨大的高科技经济发展远景。

参考文献:

[1] Ziegler nsberger W, Toelle T R. The pharmacology of pain signaling [J]. Curr Opin Neurobiol, 1993, 3(4):611-618.
[2] Wolkenhauer O. Systems biology: the reincarnation of systems theory applied in biology? briefings in bioinformatics (http://pespmc1.vub.ac.be/annotations/EVOMEMLI.1.html) 2001 2(3):258-270.
[3] de Rosnay J. The macroscopic: a new world scientific system [M]. Harper & Row, Publishers, Inc. 1979.
[4] Benner S. Biology from the bottom up [J]. Nature, 2008, 452:692

参考文献:

[1] 翟中和. 细胞生物学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 1995, 239-281.
[2] 程云会, 韩梅, 温进坤, 等. 一种改良的肌细胞骨架染色方法 [J]. 细胞生物学杂志, 2004, 26(2):207-208
[3] 唐孝青, 李斌, 伍小兵, 等. 绿色荧光蛋白及其应用的研究进展 [J]. 陕西农业科学, 2007, 1:123-124(145).
[4] Chen C X, Shang X, Cui L L, et al. L-selectin ligation-induced CSF-1 gene transcription is regulated by AP-1 in a c-Abl kinase-dependent manner [J]. Human Immunology, 2008, 69(8):501-509.
[5] Cui L L, Chen C X, Xu T, et al. c-Abl kinase is required for $\beta 2$ integrin-mediated neutrophil adhesion [J]. The Journal of Immunology, 2009, 182(5):3233-3242.
[6] 袁兰. 激光扫描共聚焦显微镜技术教程 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2004.
[7] 王春梅. 激光扫描共聚焦显微镜技术 [M]. 西安: 第四军医大学出版社, 2004.
[8] Su D M, Zhu S, Han X F, et al. BMP4-Smad signaling pathway mediates adriamycin-induced premature senescence in lung cancer cells [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(18):12153-12164.
[9] Feng Y P, Wang X L, Xu L, et al. The transcription factor ZBP-89 suppresses p16 expression through a histone modification mechanism to affect cell senescence [J]. Febs J, 2009, 276(15):4197-4206.
[10] Tang W, You W H, Shi F, et al. RNA helicase A acts as a bridging factor linking nuclear beta-actin with RNA polymerase II [J]. Biochem J, 2009, 420(3):421-428.

-694.

[5] 曾杰(邦哲). 自组织系统结构理论 [J]. 转基因动物通讯, 1996, 3(8-10):2-4.
[6] Kitano H. Computation systems biology [J]. Nature. 2002, 420(6912):206-210.
[7] Hood L. Systems biology: integrating technology, biology, and computation [J]. Mech Ageing Dev, 2003, 124(1):9-16.
[8] Henry C M. Systems biology [J]. Chemical & Engineering News, 2003, 81(20):45-55.
[9] 曾(杰)邦哲. 医药科学从实证到综合发展 [J]. 转基因动物通讯, 1995, 2(11):3.
[10] 曾(杰)邦哲. 转基因表达系统-转基因策略 (glodegg plan) [J]. 转基因动物通讯, 1994, 1(11):3.
[11] Cambien F, Tiet L. Atherosclerosis: from genetic polymorphisms to system genetics [J]. Cardiovascular Toxicology, 2005, 5(2):143-152.
[12] 曾杰(邦哲). 论系统生物工程范畴 [J]. 转基因动物通讯, 1994, 1(6):4.
[13] Kaern M, Blake W J, Collins J J. The engineering of gene regulatory networks [J]. Annual Review of Biomedical Engineering, 2003, 5:179-206.
[14] Forster A C, Church G M. Towards synthesis of a minimal cell [J]. Mol Syst Biol, 2006, 2:45.