

系统遗传学与生物技术-细胞分子生物系统的分析与合成

曾杰 (邦哲)

(邦哲系统生物工程研究所有限公司, 常州 213022)

摘要: 生物系统的科学与工程是整合系统论、实验、计算和工程方法的交叉学科研究与应用。系统生物学、系统医学, 建立在系统科学和数学模型基础上, 采用分子、组学生物技术和计算、生物信息技术, 以及基因合成与转基因生物技术等研究生物系统原理和规律。系统遗传学与系统生物技术是研究天然与人工生物系统的基因系统与蛋白质系统构成细胞的软件信息与硬件运行系统的机理与方法。合成生物学、系统生物工程也是建立在系统科学和数学模型基础上, 应用于生物系统原理设计虚拟计算机信息软件和仿生人工机器硬件、人造工程生物体和基因信息系统等。

关键词: 系统生物技术 模块设计 人工合成 分子生物系统 微流控芯片

Systems Genetics and Biotechnology-Analysis and Synthesis of Cell Molecular Biosystems

Zeng Jie (Bangzhe)

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

Abstract: To investigate natural and artificial biosystems, systems biology which included systems genetics and systems medical study of diseases, systems biological engineering worked as synthetic biology and systems biotechnology, were established on the theoretical fundamentals of evolution, systems and structure theories. The science and engineering of biosystems are disciplines by integrative methodology of computational, experimental and engineering biology. Systems dynamics of cytogenesis and bio-molecular networks is explored as the mechanism for the evolution of genomic structures and cell lineages mapping during pattern formation of organisms. For drug discovery, micro-fluidic chips are useful for the functional analysis, identification of expression genes among difference cell-types and drug treatments, and also used for the designing of artificial cells such as neurons and neuronal communication networks etc.

Key words: Systems biotechnology Modular designing Artificial synthesis Molecular biosystems Micro-fluidic chips

1 生物系统理论

生物系统论和实验、计算 (computational) 与工程方法的生物系统与人工生物系统研究从进化论、系统论到结构论^[1-4]等建立数学模型和实验操作的理论, 涉及理论与实验、分析与综合、基础与应用结合或偶合研究的学科体系。源于中医药 (经络节律和子午流注) 现代化的研究, 20 世纪 90 年代曾邦哲提出系统医药学、系统遗传学 (system genetics)、系统生物工程 (基因组蓝图设计和生物分子电脑、细胞仿生工程) 等词汇和概念, 论述“基

因系统与蛋白质系统、酶系统”对应表达复杂调控的生物发生学 (Evo-Devo Biology), 以及经典 (孟德尔) 遗传学、分子遗传学发展到系统遗传学时代^[5-7]。1996 年曾邦哲在国际转基因动物学术研讨会上论述“基因组自组织化与程序化表达系统调控研究”, 1999 年在德国建立系统生物科学与工程网 (genbrain biosystem network) 表述为 -系统论和实验 (experimental)、计算 (computational)、工程方法结合的生物系统与人工生物系统研究, 包括生物复杂系统模型、实验生物学与计算生物学的方法结合等,

以及振荡子概念模型、细胞分子电路与转基因技术结合的概念图等^[8,9]。

生物系统的科学与工程 (science and engineering of biosystems), 技术方法包括生物实验和计算机实验等。生物系统的结构论 (structure theory 或 structurity) 是理论基础, 阐述生物系统 (systems) 从实证到综合 (synthetic) 研究的综合系统论 (synthetic systems theory), 包括系统的结构整合 (integrative structure)、调适 (regulatory adaptation) 稳态 (behaviour dynamics, oscillator stability) 和分层建构 (constructive stratification) 等规律, 系统生物学又叫整合生物学, 合成生物学也称建构生物学。复杂生物系统的研究对象 (信号通道或代谢系统等) 复杂性体现在 1992 年系统医学模型 (分子相互作用、神经内分泌免疫细胞通讯到器官系统等层次的稳态结构和时间节律模型)。系统生物学与合成生物学 (基于系统生物学的工程) 交叉学科概念, 涉及系统科学、计算机科学、微电子科学、纳米科学和生物科学等研究方法和技术构成, 包括系统建模 (涉及理论生物学和数学模型等)、组学 (omics 和分子生物技术实验等)、生物计算 (包括生物信息学等) 和工程设计 (涉及微电子学、计算硬件工程和基因工程、转基因等工程方法) 应用于生物系统 (涉及代谢系统、信号传导网络和基因调控系统等) 研究, 以及原理应用于人工生物系统等开发。

系统遗传学研究“基因型-表现型”复杂生物系统的信息调控、自组织化与表达机理, 以及生物系统和病理模型设计、工程生物系统和药物开发等。其理论基础是系统的结构整合、调适稳态 (动力)、建构分层 (模块) 的结构论规律 (1986 年-1996 年, 曾邦哲), 计算生物学、化学生物学、纳米生物学和合成生物学构成方法和技术基础 (图 1)。

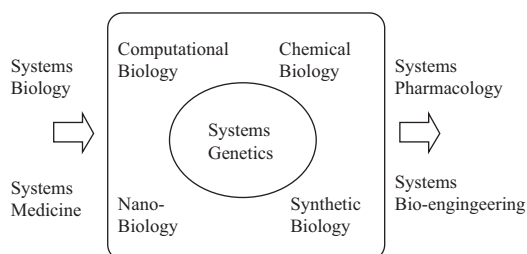


图 1 系统生物学与方法

2 生物系统模型

细胞膜、细胞器的膜系统和细胞的微管、微丝等构成细胞内的空间分隔和结构框架, 信号传导、基因调控和代谢反应等构成细胞的应激、繁殖、代谢等功能系统。基因组信息系统与细胞基质系统, 构成细胞生命活动的程序软件与硬件执行系统, 包括细胞的遗传、代谢和行为的进化与发育的“基因型-表现型”自组织化过程。系统遗传学与医学研究细胞进化与发育的遗传机理、细胞病理与药理、基因组自组织进化与生物体发育自组织化及其相互转换的细胞分子网络动力学与细胞发生系统动力学^[8-10]。细胞的结构、功能与发生是细胞分子动力学-代谢反应 (物质与能量代谢)、信号传导、基因调控网络与细胞发生动力学-细胞分化、细胞分裂、细胞通讯网络的动态过程。原始细胞、真核细胞到高等细胞的基因组、蛋白质组和代谢链的有序结构自组织进化, 细胞间期基因调控、分裂期非对称分裂、细胞图谱与通讯网络的生物形态自组织发生, 构成细胞进化与发育的“基因组-生物体”复杂系统发生过程。

细胞分子动力学研究细胞间期的分子系统相互作用网络动力学, 体现为细胞分化的信号传导路径、代谢反应链的复杂系统形成。如, 设 $G(ES)$ 为胚胎干细胞基因表达群、 $G(N)$ 为神经细胞基因表达群, 共同表达或管家基因复制或表达调控的蛋白质复合体等构成细胞功能活动的分子网络基底, $G(ES) \rightarrow G(N)$ 为干细胞分化成神经元的基因差异表达谱。细胞代谢等构成细胞应激反应、自我调控的信号传导和细胞通讯的分子等, 如神经递质, $G(N)(enzyme) 1 \rightarrow n$, 神经元代谢反应链 1 有 n 种催化酶, 细胞内次生代谢酶的基因表达调控构成细胞类型之间的差异基因表达的动态调控过程。

细胞发生动力学研究细胞分裂期和细胞形态发生、器官发育等时空格局, 体现为组织分化和器官图式形态与生理功能的发育。细胞不对称分裂、无丝分裂 (amitosis)、有丝分裂 (mitosis) 和减数分裂 (meiosis) 的细胞分裂数量、分化方向与形态发生素 (morphogen) 等细胞通讯信号调控细胞再生、分化、凋亡与迁徙等系统动力学过程。如, $Ca(x, y, z, t) 1 \rightarrow Ex(omics) \rightarrow Ca(x, y, z, t) 2$, 输入 $in-S(1-n)$, 输

出 out-P(1-n), 代谢反应链为 $S(\text{底物}) + (\text{enzyme})_n \rightarrow P(\text{产物})$, $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + e(\text{能量})$, 催化反应 n 酶步骤; 其中, $\text{Ca}(x, y, z, t) 1 \rightarrow 2$ 表示细胞 a 的表现型 1 在立体空间 (x, y, z) t 时间维度的蛋白质组、代谢组(omics)表达谱, 并转化为表现型 2。细胞分裂的组织化时空分布或细胞图谱, $\text{Cs}(x, y, z, t) 1 \rightarrow n$, $\text{Cs}(n) \rightarrow \text{CA}(m)$; 细胞 A 的干细胞在时空 (x, y, z, t) 分裂增殖分裂数为 n 次, 有 m 个细胞分化为 A 细胞。动物胚胎干细胞分化成神经、内皮、结缔和肌肉组织, 然后, 在时空格局再分化成各种类型的细胞谱系, 细胞图谱是细胞系在生物体内的时空定位, 细胞在时空位置的基因表达构成 4 维时空细胞分化的基因表达谱。

细胞分子网络, 包括基因表达调控、信号传导和代谢系统, 分子系统网络相互作用形成细胞再生、分化、凋亡等细胞发生过程, 分子动力学和细胞动力学构成生物系统的基因组结构进化与生物体形态发育的自组织化机理。人工设计的细胞传感器可用于病理研究与药物分析等(图 2)。

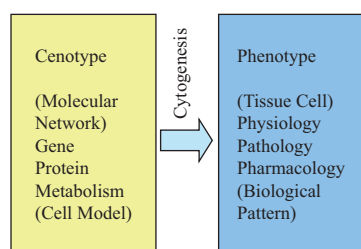


图 2 细胞分子动力学与发生动力学

3 生物系统技术

系统生物学与合成生物学的关键原理是细胞分子系统网络的分析与设计——DNA 程序语言、细胞设计, 在细胞分析与合成的方法上体现为分子系统的序列标志片段显示(STFD)分析、标准元件设计和分子网络模块(bricks)设计。20 世纪 90 年代提出系统遗传学等体系的核心思想是将生命科学转换成计算机科学那样的基础与应用偶合的转化科学形态^[5-7]。系统生物工程技术设计与制作用于细胞分子系统分析和分子模块合成的微流控芯片, 在基因组稳态、组织与表达机理的系统遗传学和疾病与药物分析的系统医药学等研究, 以及医疗检测、动植

物检测和纳米细胞机器等应用属于关键技术领域。

生物化学反应流程技术集成的微流控芯片(micro-fluidic chip)设计与制造, 不同于微阵列生物芯片(micro-arrays), 采用微电子技术的集成电路模块的图纸设计与加工技术和方法, 包括原理、设计、制作和测试等, 涉及微电子技术、信息技术、生物技术、纳米技术等。计算机辅助设计技术和分子细胞生物技术结合的研究方法, 包括计算生物学、生物信息学和分子生物学、化学生物学等, 采用计算机数据库和软件分析与设计, 然后采用加工平台制作微流控生物芯片。

微流控生物芯片用于生物技术实验室研究, 生物化学反应流程芯片技术集成和高通量药物筛选与分析等, 包括微传感器技术、微反应器技术、微培养技术和微分离技术等, 广泛用于: (1) 核酸分析、基因测序与诊断和蛋白质分析、酶反应器等; (2) 毛细管电泳、层析、色谱分析和生物分子、代谢产物分离纯化等。系统生物学与合成生物学的实验室技术解决方案, 可以简单划分为 4 类: (1) 分子(反应)检测: 基因、蛋白质、代谢图谱分析; (2) 药物筛选—生物传感器: 差异表达基因、信号传导网络分析; (3) 基因克隆(分离): 功能基因分离、基因序列克隆; (4) 生物合成(炼制)—生物反应器: 基因、全基因、基因调控回路设计与合成等。微流控芯片实验室(lab. On a chip)包括设备、软件和芯片、试剂盒, 广泛用于医学、农业、工业与环境生物技术实验室研究。在系统医学和转化医学的临床检测与制药实验室的应用, 以及工程生物设计与合成的生物能源、生物炼制技术开发的实验室应用。

生物的基因组结构进化与生物体形态发生涉及“基因型—表现型”复杂系统调控, 分子系统动力学与细胞发生动力学构成基因组结构的自组织进化和细胞从分子、细胞到器官系统的发育过程。生物技术流程微流控芯片集成, 可用于生物系统的细胞分子结构、生物化学反应分析和基因调控回路、人工细胞合成等广泛领域(图 3)。

4 工程生物系统

信息科学与生物科学的整合是系统生物学的基本原理, 合成生物学是系统生物学的工程概念, 包

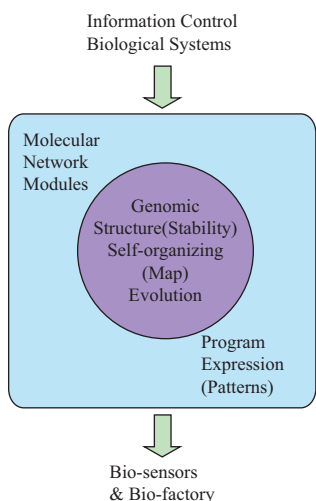


图3 细胞类型与发生图谱

括遗传工程和仿生工程结合、微电子与转基因技术整合的细胞计算机模型设计。细胞是复杂生物系统机器，基因组是编码细胞分子机器运行的程序系统，人工设计与编制基因程序可以开发制造药用蛋白质或能量代谢分子的细胞工厂。人工生物系统的开发包括细胞传感器与生物反应器，主要涉及生物能源、生物炼制、医疗诊断、生物制药、生物计算机和纳米机器等应用。生物体如同计算机的软件和硬件系统，逻辑细胞（logic cell）设计包括基因信息系统和蛋白质功能系统构成，生物系统模块看作可以拆解与组装的有机体（生物分子元件或活生命体）机器构件。细胞分子线路的微电子学设计原理，细胞作为一种纳米生物机器的人工设计与合成，可以开发生物炼制的细胞工厂，也可以开发信息处理的细胞计算机。

人工生物系统工程开发，涉及基因、蛋白质结构设计和基因表达的遗传信息、调控机制，包括细胞通讯、生物膜结构、信号传导、代谢反应和神经网络等设计与细胞合成。细胞的人工设计采用微电子学线路设计原理，包括4个层次：（1）分子系统蛋白质结构，结构基因、蛋白质结构域、复合体、酶功能位点、次生代谢分子结构等；（2）代谢系统生化反应，能量转换过程、代谢反应链、次生代谢反应，能量代谢、物质代谢，代谢链的底物与产物、反馈调控系统；（3）基因系统调控网络，基因表达信息传递链、基因复杂调控，基因编码、转录、剪

切、翻译，基因簇、基因链、基因家族，基因调控—基因表达调控元件，正、负反馈自我调控基因表达，振荡子（oscillator）正负调控（Timer-Clock 基因），加法器 $-A+B \rightarrow g\text{-expression (omics)}$ ，乘法器 $-A * B \rightarrow g\text{-expression (omics)}$ ；4）信号系统细胞通讯，细胞通讯网络、信息传导通道，神经、内分泌、免疫细胞的信息分子，激素、递质、敏感分子，通讯系统—信号传递、细胞通讯等。

计算机软件可用于操作机器硬件，但对计算机硬件本身没有生物细胞的基因对蛋白质那种信息编码与翻译功能，工程生物系统的合成与建构涉及基因软件与蛋白质硬件在信息与调控上的设计。细胞分子系统的人工设计与合成，包括用于药物筛选的细胞传感器设计和用于生物制药的生物反应器开发等。细胞传感器可用于药物分子检测、基因表达筛选与次生代谢分子分离，细胞信号传导网络、基因系统调控与药物作用靶点的设计用于病理分析与药物筛选、药物配伍。细胞反应器可用作细胞工厂、生物制药，包括蛋白质表达与分泌、代谢反应链优化等。

4 生物系统学科

系统生物学与系统遗传学^[10]偏重于方法、机理和理论，系统生物工程包括合成生物学与系统生物技术开发，转化为系统医药学的疾病研究与临床应用^[6]，定义为系统论和实验、计算与工程结合的天然与人工生物系统研究。2001 国际发表了系统论（Wolkenhauer）、实验（Hood）、计算（Kitano）与工程（Arkin）方法研究生物系统的概念^[11-15]。系统生物学与合成生物学体现为技术方法，系统遗传学是核心，系统医学和系统生物工程是应用。近现代科学从物理学到生物学是从简单系统到复杂系统、从还原分析到系统整合的发展历程。实践技术与思辨理论的传统结合产生实验科学的逻辑实证主义，分析与综合（synthetic）方法的结合形成系统的结构论基础。系统生物学（又叫整合生物学）是系统理论与分析实验、理论生物学与实验生物学的结合，包括计算生物学、分子（omics）生物学、纳米生物学、合成生物学（也称建构生物学）等基因检索、同源分析、全基因合成等分子生物技术和生物信息

技术的方法整合。基于20世纪90年代突破图林-诺伊曼计算机模型的细胞生物系统(cell dynamics & automatic cell)^[9]思考,系统科学源自于生物科学研究成为计算机科学、人工机器的仿生学理论基础,应用于生物系统的计算机辅助设计、生物信息的计算机技术与基因系统合成工程,细胞的分子系统机理研究和人工细胞分子系统模块设计发展了工程生物系统的开发,衍生了分子生物系统的纳米计算机和细胞机器人技术开发与工程设计。

生物科学的建立经历了实验生物学(19世纪)、理论生物学(20世纪60-80年代)和系统生物学(20世纪90年代-21世纪)时期。实验生物学包括分子生物学、化学生物学等,理论生物学包括计算生物学、数学生物学等,系统生物学是理论生物学与实验生物学的结合,包括系统生态学、系统生理学和系统遗传学及其应用的系统医学、系统生物工程(图4)。

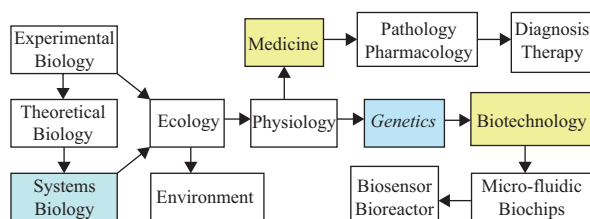


图4 实验与系统生物学体系

参考文献

- [1] 曾杰(邦哲). 结构论-泛进化论湖南长沙, 1994年5月.
- [2] 曾杰(邦哲). 自组织系统结构理论, 转基因动物通讯, 1996年8、9、10月.
- [3] Kitano H. Systems biology: A brief overview. Science, 2002, 295: 1662.

- [4] Benner S. Biology from the bottom up. Nature, 2008 (452): 692-694.
- [5] 曾(杰)邦哲. 转基因动物表达系统-转基因蛋战略(goldegg plan). 转基因动物通讯, 1994, 1(11): 3.
- [6] 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.
- [7] 曾杰(邦哲). 论系统生物工程范畴. 转基因动物通讯, 1994, 1(6): 4.
- [8] Zeng Jie (Bangzhe). Self-organization and special expression of genome [C]. The first international and third national conference on transgenic animals. Beijing, 1996.
- [9] Zeng BJ. Structurality: Pan-evolution Theory of Biosystem (<http://pespmc1.vub.ac.be/annotations/EVOMEMLI.1.html>). Genbrain Biosystem Network, 1999.
- [10] Swami M. Systems genetics: Networking complex traits. Nature Reviews Genetics, 2009, 10: 219.
- [11] Wolkenhauer O. Systems biology: the reincarnation of systems theory applied in biology?. Briefings in Bioinformatics, 2001, 2(3): 258-270.
- [12] Ideker T, Galitski T, Hood L. A new approach to decoding life: systems biology. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2001, 2: 343-372.
- [13] Kitano H. Systems biology: toward system-level understanding of biological systems. Foundations of Systems Biology [M]. MIT press, 2001: 1-29.
- [14] Arkin AP. Synthetic cell biology. Current Opinion in Biotechnology, 2001, 12: 638-644.
- [15] Endler L, Rodriguez N, Juty N, et al. Designing and encoding models for synthetic biology. J R Soc Interface, 2009, 6: S405-S417.

(责任编辑 马鑫)