



biomachine

3分钟前 来自 微博网页版

系统与合成生物学范式

The Paradigm of Systems and Synthetic Biology

Jie (Bangzhe) Zeng, Benjoe Institute of Systems Bio-Engineering

一、概念发展

20世纪60年代，贝塔朗非提出系统论、数学方法的理论生物学研究，Mesarovic M.发展了数学系统论和提出系统生物学（systems biology）词汇。1910年Leduc S.提出合成生物学词汇和物理化学与合成生物形态的概念。

1992年Bj.Zeng提出系统医药学概念和词汇，论述了经络网络是神经-内分泌与免疫调控机能整合的图论和拓扑学模型，以及代谢（消化-呼吸与泌尿）、循环系统等器官平衡稳态、分子细胞生物系统的节律与形态转换的病理与药物学研究，即“分子相互作用超循环-细胞发生周期与通讯调控-代谢器官相互作用和生理稳态调控”等层次的时间节律与形态转换振荡子（oscillator）模型。1994年Bj.Zeng提出系统遗传学与系统生物工程等概念，论述基因系统与蛋白质、酶系统等对应表达复杂系统的进化与发育遗传调控机制，及其仿生学与转基因技术整合等研究。

系统遗传学研究生物“基因型-表现型”复杂系统，涉及胚胎发育、神经系统的认知科学到细胞通讯的分子系统网络等机理，然后，工程生物系统的人工细胞设计与分子模块合成，以及神经科学的系统遗传学与转化研究，揭示从基因组的编程语言到神经网络的信息处理与功能研究，复杂网络的系统设计原理是开发与合成人工生物系统的基础。

在分子、细胞和器官等层面的实证（positive）分析与系统综合（synthetic）的结构理论-连接与关系的集合，在方法论上是结构、调控和稳定、建构的系统设计，生物系统向下分析与向上合成和结构横向转换，以及细胞基因组是“基因组智能（genomic intelligence）”可以设计和编程，细胞通讯分子电路设计的转基因（transgenics）与仿生物学的结合概念等，系统科学的理论方法和生物系统（biological systems）模型构建与观测数据的比较分析，包括，分子模块和细胞通讯的系统动力学（dynamics）数学模型、分子代谢系统稳态的计算机模拟方法等，涉及代谢反应链、细胞信号传导与基因调控的生物系统与网络（biosystem network）理论等。

二、方法与技术

1996年在北京第一届国际转基因动物学术研讨会，Bj.Zeng阐述了生物系统理论（biosystem theory）和系统生物工程，应用系统论方法的进化、发育遗传学与转基因生物技术的机制等观点，1999年在汉诺威建立生物系统的科学与工程（gen-brain biosystem network）网站（10月Nature和12月Kybernetes等），论述生物系统与人工生物系统的结构理论（structure theory），及其实验-分子生物技术、计算-生物信息技术与工程设计方法。计算生物学属于计算机（computational）方法的信息技术部分，包括，基因组等分析软件、数据库和计算机辅助设计等生物信息学技术。组学（omics）生物学与高通量数据分析、转基因与分子生物技术等构成实验生物学（分子和组学生物技术）的实验（experimental）生物方法，涉及实验室仪器、试剂开发和生物芯片的微纳米技术。

从生物化学系统论、代谢系统控制论和神经-内分泌系统、免疫网络理论、生物控制论和动物行为的数学分析等，深入到细胞分子网络与细胞系、器官形态发生的细胞通讯网络等，并采用数学模型与计算机的软件模拟和工程设计方法。2003年国际上形成概念共识-定义为理论和实验（omics）、计算（in silico）与工程方法的生物系统与人工生物系统研究。系统方法（systems approach）与系统测量（systematic measurement）、系统模型（biosystem models）与系统设计（systematic design）和人工合成，涉及多学科交叉与技术综合，包括：

- 1）理论或数学生物学、逻辑模型，R.Rosen（与Mesarovic M.编辑出版1968年会议论文集），T.Pawson和A.L.Barabási等网络生物学，包括分子网络-代谢反应、信号传导、基因调控和细胞通讯-神经-内分泌、免疫网络到生态系统等层次生物系统等；
- 2）计算（in silico）生物学或生物信息学，计算机（simulation）模型方法和数据分析软件，B.Palsson、M.Tomita等细胞的计算机建模，生物信息学分析和细胞信号传导的软件模型等；
- 3）实验技术或技术生物学，化学生物学和组学（omics）分子生物技术，包括，差异基因表达分析、组学（omics）生物芯片高通量技术，微流控芯片、仪器与系统（systematic）测量，组学实验方法到计算机数据分析论述，R.Aebbersold蛋白质组学、G.Church的芯片技术和系统（systematic）数据测定等；
- 4）工程设计与合成生物学，工程方法的人工设计、纳米生物技术或物理生物学，基因工程与DNA合成生物技术，2001年AP.Arkin发表合成细胞生物学的工程设计方法，2003年T.Knight的分子模块设计与合成，以及A.van Oudenaarden等，2005年D.Endy等论述工程生物学和人工生物系统设计的合成生物学研究。

1991-1994年Bj.Zeng论述复杂系统网络的图论、网络拓扑学分析和人工智能-基因工程整合的生物电子学设计等，1994年提出细胞仿生工程（cell bionic engineering）和输卵管生物反应器（oviduct bioreactor），2008-2010年发表神经元计算机与有机（organic）机器人-细胞纳米机器设计3原则，2007-2012年论述第3次与第4次工业革命-从计算机与互联网到生物工业与工程医学，2023年提出合成神经遗传学和2024年论述第3次机器革命。

总结：

系统生物学与合成生物工程是理论与实验、计算与工程方法的生物系统与人工生物系统研究，包括，纳米与系统生物技术、微电子与信息技术的会聚，以及向下的系统分析、向上的人工建构和横向的动态转换等方法。工程生物学用于设计与建构人工生物体的细胞分子生物系统模块和网络，并关联基因组稳态的结构进化和生物计算的逻辑细胞装配合成。生物系统分析与合成生物学研究细胞系统动力学和自动化细胞机器的机理，在分子生物网络的信号调控和细胞突变与基因组的基因突变模式、多层次基因建构，涉及器官图式形态发生过程的细胞分裂、细胞系图谱与细胞发生动力学。

Summary:

Systems biology and synthetic bio-engineering are the disciplines of experimental, computational and engineering manipulation of bio-systems and artificial bio-systems, which included top-down systems analysis, bottom-up artificial construction and lateral dynamic conversion methods, and technological convergence of Nano-systems Biotechnology, Micro-Electronic and Information technology. The engineering of biology is using to design and construct the modules and networks of cell molecular bio-systems for artificial organisms, relates to the genomic stability of structure evolution, and the assembly synthesis of logic-cells for bio-computation. The mechanism of cells system-dynamics and automatic cell-machines are investigated in the fields of bio-systems analytics and synthetic biology at the aspects of signaling regulation of molecular bio-networks, and cell mutagenesis of genetic mutation patterns and stratum construction of multiple genes in genome, which involved in cytogenesis dynamics of cell mitotic and cell lineage mapping during the pattern formation of organogenesis.

参考文献：

1. Mesarovic, M. System Theory and Biology. Springer Verlag, New York (1968).
2. Leduc S. The Mechanisms of Life. A. Poinat, éditeur, Paris (1910).
3. Zeng J., Genetic Mechanism of Biosystem Patterns - Non-linear Cell Dynamics, 20th International Congress on Genetics, Germany, July 12-17, 2008.
4. Savageau M.A. Design principles for elementary gene circuits: Elements, methods, and examples. Chaos 11 (1):142-159, 2001.
5. Henry C.M, Systems biology, Vol. 81, No. 20, May 19, 2003, CENEAR 81 20 pp.45-55.
6. Kaern M, Blake WJ and Collins JJ. The engineering of gene regulatory networks. Annual Review of Biomedical Engineering 5: 179-206 (2003)
7. Zeng J., A Brief View of Systems Medicine and Genetics, International Conference on Systems Medicine, Sept. 9-13, Ireland 2012.
8. Zeng X.X., Zeng J., Modular Designing and Synthesis of Cell Molecular Biosystems, 2011 Symposium: Design & Synthesis of Biological Systems, Cold Spring Harbor Asia Conferences, Suzhou, Nov. 7-11, 2011.
9. A.van Oudenaarden, Synthetic Biology: The Yin and Yang of Nature, Nature, Vol. 457, No. 7227, 2009, pp. 271-272.
10. Pawson T, Protein modules and signalling networks, Nature 1995 Feb 16;373(6515):573-80.
11. John R. Yates, III, Mass spectrometry, from genomics to proteomics, TIG, Jan. 2000, vol.16, no.1:5-8.
12. Benner SA, Hutter D, Sismour AM, Synthetic biology with artificially expanded genetic information systems: From personalized medicine to extraterrestrial life. Nucleic Acids Res. Suppl. 3 125-126 (2003).