

现代系统生物技术与图式遗传学

曾邦哲

(中国科学院微生物研究所基因工程技术中心,北京 100080)

摘要: 基因组程序化表达调控与生物体形态结构发生的相互对应是图式遗传学和系统生物技术研究复杂生物系统的核心。基因-蛋白质表达与神经-内分泌信号,构成生物系统发生演变的双向调控过程是生物信息控制系统的结构、功能和演变的基础。细胞信号传导与基因差异表达调控是从基因、细胞到器官的细胞动力学转换系统,是基因、蛋白质、脂类等生物高分子相互作用与细胞再生、分化、迁移、凋亡的程序化调控节律,也就是基因定位图谱-细胞定位图谱的基因组-蛋白质组与生物体的细胞节律-形态的发生转换过程。

关键词: 生物系统 图式遗传学 系统生物技术 信号生物学 基因表达

The Pattern Genetics and Modern System Biotechnology

Zeng Bangzhe

(Gene Engineering Technological Center, Institute of Microbiology, CAS, Beijing 100080)

Abstract: Morphogenesis of organism is controlled by the program expression of genome, it to be the core field of complex biosystem study of pattern genetics and system biotechnology. Gene-protein expression and neuron-endocrine signaling, construct the bi-direction regulation of biosystem development and evolution, and is the structural, functional, evolutionary foundation of central biological information control system. Cell signal transduction and gene differential expression, is the transformation system of cell dynamics of gene regulation of morphogenesis, which forms the cybernetic rhythm of bio-molecules interaction and cell proliferation, differentiation, migrant and apoptosis. Rhythm-shape transformation system means the correction between the genes-proteins map in genome-proteome to the cells cycle-cytogenesis map in organism.

Key words: Biosystem Pattern genetics Signal biology Gene expression

1 系统生物技术的发展背景

20 世纪中叶,系统科学和计算机技术迅速发展,70~80 年代系统生态学(system ecology)、系统生理学(systems physiology)^[1]、工业生态学(industrial ecology)^[2]和 90 年代系统生物医学(system biomedicine)^[3]、系统生物学(systems biology)^[4]的概念先后出现,但基本上是生态系统或器官系统层面的研究。

1991~1997 年,发表的《结构论-泛进化理论》阐述了 21 世纪系统生物科学与工程(SBE)的发展趋势^[5,6],以及用系统科学和计算机技术的方法论研究各层次的生物系统。1991 年在《自然信息》发表的专论,阐述中、西文化融合导致了实验科学和系

统科学范式,而未来将是系统科学、人工智能、遗传工程整合的 SBE(太阳能、生物和电子技术)科技时代^[5]。

20 世纪 90 年代,中国科学哲学届召开了系统科学与哲学的一系列学术研讨会。1992 年 4 月,在中国广州召开的首届中西医学比较学术研讨会,发表了中、西医学结合人体经络系统模式^[7],并于 1995 年 11 月在《转基因动物通讯》发表医药科学从实证到综合发展的论文^[8],阐述了中、西医学结合导致实验和系统的方法论,从而形成传统医药学向实验医药学和系统医药学的发展。近现代科学开始于科学逻辑,从罗吉尔·培根的炼金、炼丹医疗化学实验到弗兰西斯·培根发展了归纳方法论,还法

收稿日期:2006-12-11

作者简介:曾(杰)邦哲(1963-),男,湖南古台山人,1997 年~2006 年在以色列国、德国、英国研究细胞信号传导,英国 SPARKS 医学基金会课题经费持有人(grant-holder),研究员,电话:13611089145, E-mail:benjzeng@yahoo.com.cn

国数学家笛卡儿从内省、顿悟的概念澄清为起点开始了演绎方法论。系统科学方法论,起源于生理学的体液缓冲的稳态机理、神经生理学的艾什比控制论稳态模型-类似于中医的五行相克平衡。1994 年国际首创系统生物工程学 (system bio-engineering)^[9]、系统(图式)遗传学(pattern 或 system genetics)^[10]和工业系统网络化、城市环境生态化的工业生态工程等概念,1999 年创建生物系统科学与工程(biosystem science and engineering)网站,阐述的都是实验和系统方法论探讨分子、细胞、器官和群落各个层次的生物系统,并在 Nature10 月和 Kybernetes12 月刊登了召开国际会议的通知。

21 世纪初,Hood L.等和 Kitano H.等发表的系统生物学文章^[11,12]阐述了以系统的观点研究生物学,又带来了一个系统生物医学、系统生物工程和传统农业、中医药的现代化探讨的新时期。

2 生物形态发生的图式遗传学理论

生物进化论和孟德尔遗传学,创立了生物科学的理论基础,而细胞的发现,使人类认识到生命的结构、功能和发生演变的基本单元。细胞核和 DNA 构成生物体发生演变和生理代谢、行为应激和繁殖活动的信息调控核心。人体经络系统的研究,发现了生物体器官系统相互作用的机能稳态,以及神经、内分泌与免疫系统相互交流与基因表达对个体发育的信息协调^[7,14]。个体发育的神经与基因双向调控^[14],其实,也就是细胞信号传导与基因表达调控的过程。人体的经络系统,以及中医理论,建立的是生命代谢、繁殖、应激等器官系统,即五脏六腑、五官四肢通过 12 经络相互通讯的人体机能模型^[7],

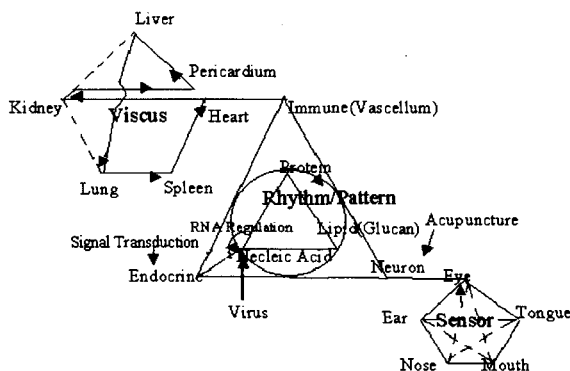


图 1 人体经络与神经-内分泌-免疫调控系统

而神经(外胚层)、内分泌(内胚层)与免疫(中胚层)系统构成经络的调控与节律基础^[15]。核酸、蛋白、脂肪、糖类等生物高分子与神经、内皮、结缔、肌肉等组织细胞,构成生物系统单元的基本结构(图 1)^[6,7]。碱基 ATGC 的编码和生物高分子单元的结构框架,可采用数学的四色定理等价于四面体模型的组合数学 $C_4^1+2C_4^2+C_4^3$ 和 $C_4^1+6(C_4^2+C_4^3)$ 公式计算^[6]。

一个基因的多种表现效应,多个基因作用于同一种表型,基因与蛋白、细胞内外的信息和功能相互作用,成为细胞信号传导与基因表达调控的研究内涵,也就是系统遗传学的依据。细胞代谢的分子动力学, $A_i(\text{底物})+A_0 \rightarrow A_j+A(i+1)(\text{产物}), A_j \rightarrow A_0$ (媒体)构成细胞代谢功能的加速或催化模型。系统生物学从系统的观点研究分子、细胞、器官、群体的生物系统,系统遗传学研究基因系统与蛋白系统的相互关系,而图式遗传学探讨系统的结构、功能与演变过程,包括从基因组到蛋白组、代谢组的功能表达过程。图式遗传学(pattern genetics),1994 年称为结构或系统遗传学^[9,10],探讨细胞基因组与细胞形态发生的动力学过程,一是基因组的模式结构,二是基因组的程序化表达,三是基因组的自组织化^[13]。

图式遗传学是系统遗传学的发展以细胞为对象的研究领域,可以划分为原始细胞、原核细胞、真核细胞和真核多细胞等系统遗传学,而真核细胞划分为干细胞和组织分化细胞。因此,根据基因之间的相互关系,将基因划分为基因群、基因链、基因族等。作用于同一效应或相关表达的多基因构成一个基因群,发育或细胞发生过程的一系列联系诱导表达的基因组成一个基因链,还生物进化或基因突变的同源演变形成了基因族。图式遗传学探讨细胞发展进化、细胞适应演变、细胞组织分化等的基因组组织结构和程序化表达,不同基因组的基因自组织化演变和同一基因组的基因特异性表达的系统协同或相互作用,从基因定位图谱、蛋白质-基因相互作用到细胞信号传导路径、细胞系谱发生的时空定位等,构成基因组程序化表达为生物体的发育过程。细胞分裂、分化与凋亡的细胞动力学^[6],可以表述为 $C_0(\text{干细胞全息元}) \rightarrow C_i(\text{体细胞})+C_j(\text{性细胞}) \rightarrow C(i+1)+C_0$ 的细胞谱系通过信号(cGmp, cAmp)

传导调控的发生过程。

个体的发生、演变就是细胞形态的时空发生、演变的基因调控与信号传导过程,而细胞的病理变化是人体疾病发生的机理。因此,图式遗传学探讨从基因定位图谱到细胞定位图谱的发生动力学与形态学,也就是从基因组、蛋白质组到代谢组的图式(pattern)、网络的系统分层次的结构发生。个体学习经验对神经网络联结的印迹作用与神经元的基因特异性表达,从双重方向改变或可塑性地调控神经系统功能,个体形态的细胞发生时空图谱定位受细胞内外信号传导和细胞内基因差异表达双重调控^[5]。图式是指系统的结构、功能的系统、演变的模式,或称为花样、集群、体系的内在联系和多因素相互作用的整体效应,比如基因表达的模式、信号传导的网络、花卉或生物体的形态等,体现在基因多效性、基因相互关系和多基因遗传等。

科学研究的方法论从形式逻辑、演绎和归纳法、辩证逻辑到系统、结构逻辑(structurality)^[6]等科学逻辑学。结构逻辑是系统科学的逻辑学基础,探讨系统的独立元件的群体结构化整合、系统内外元件之间相互调适的稳态化和从元件到系统、系统作为高系统的元件的结构分层自组织化。因此,遗传学也相应地从经典细胞遗传学或染色体遗传学、单基因表达信息流或操纵子基因群调控的分子遗传学,发展到研究多因一效、一因多效、信号传导网络和细胞发生动力学的系统、图式遗传学。

系统科学方法、计算机技术和基因分子生物学为生物遗传型与表现型相互关系等复杂生物系统的图式遗传学研究提供了可能性。神经元和神经网络模型为计算机、人工智能提供了人类认知的理论模型, $B_i(\text{天然客体}) + B_0(\text{人脑}) \rightarrow B_j(\text{文化信息})$ 和

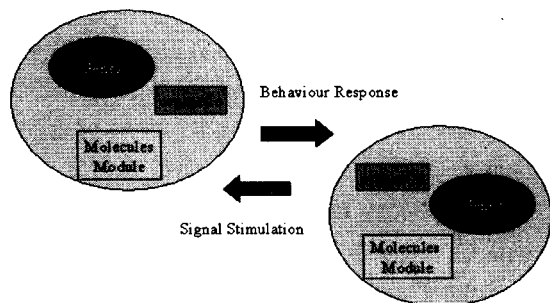


图 2 细胞信号传导与细胞自动机模型

$B_j + B_0 \rightarrow B_{i+1}$ (人工客体) 等^[6]。图式遗传学和系统生物技术(system biotechnology)将成为研究人体机能、病理发生、药物筛选和生物反应器的理论、方法,以及细胞自动机(图 2)、DNA 分子计算和遗传代数、神经网络的计算机仿生工程的技术基础。

3 疾病的基因分子病理与药物治疗路径

疾病的发生决定于遗传基因和环境因素的双重影响,单基因突变和多基因易感的疾病发生或基因的细胞功能表达调控,从不同程度或水平影响了病理发生过程。遗传学的基本方法是基因型突变与表现型筛选,人类遗传病提供了相同于基因突变或转基因动物的天然模型。对于单基因遗传病、多基因遗传相关或其它代谢功能疾病,细胞信号传导与基因差异表达调控的研究(图 3),也就是信号生物学(signal biology)提供了探索疾病的临床病理与治疗的理论和技术方法,分析人类疾病从基因系统、蛋白质组到表症群的发生过程,以及采用药物修饰细胞信号传导的方法,为基因相关性疾病的治疗提供了可行的途径。

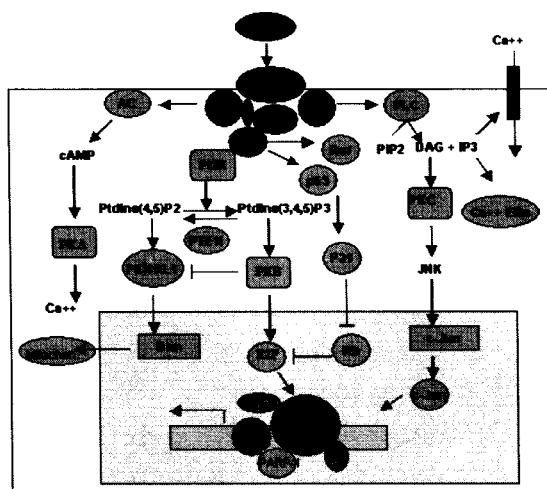


图 3 细胞发生(再生、分化、凋亡)的信号传导路径

遗传性疾病(genetic disease, inherited disease)简称遗传病,是指生殖细胞或受精卵的遗传物质发生变异(染色体畸变或基因突变),可遗传给下一代的疾病,包括显性和隐性遗传病。肿瘤(tumor, neoplasm)是机体受致瘤因素作用,局部组织的细胞失去对其生长的正常基因调控,导致了克隆性异常增生而形成局部的肿块,可分为良性和恶性两大

类。衰老又称老化,人体衰老是随着年龄增长而发生的不可逆转的一种退化现象,分为自然衰老和疾病引起的衰老。心脑血管病主要是指动脉粥样硬化性心脑血管疾病。动脉硬化是由于脂质代谢失调,动脉壁内膜形成分散的粥样斑块,动脉受累部形成环形狭窄,造成血流障碍,相应血管发生缺血,甚至坏死。精神病是指脑功能失常的总称,在生物、社会等各种有害因素的影响下,大脑功能出现紊乱,表现为精神活动失常,分为精神病、神经官能症、人格障碍、精神发育迟滞等四类。

遗传病、肿瘤疾病是直接受基因调控的疾病,还衰老、心脑血管病、精神病也是受到神经-内分泌和基因-蛋白质表达的调控而影响细胞、器官、机体的生理生化功能。在基因治疗存在许多问题的时刻,尤其可对遗传病、肿瘤疾病等,采取药物针对基因变异引起的其它基因表达调控的信号传导路径进临床治疗。比较分析正常与异常细胞、药物处理细胞的基因差异性表达,分析这些基因从基因到 RNA 和蛋白质的表达与降解各水平的基因之间的信号传导路径,采用药物改变特定的一些基因表达的调控方式,从而探寻疾病临床症状发生的机理和药物综合治疗的方案。神经-内分泌-免疫的相互作用、信号传达网络和基因-蛋白质差异表达的生物系统特征,也为中医药的稳态平衡理论和药物归经配伍提供了系统医学(system medicine)^[8]和系统生物技术的科学依据。

从遗传病到精神病的发生,是生物遗传与社会环境双向影响的结果,具体不同在于单基因决定性作用或多基因易感性的区别,但是疾病症状的发生过程都离不开细胞信号传导和基因差异表达、生化代谢调控。细胞信号传导、基因差异表达和基因组、蛋白质组的芯片、双向电泳等技术,为天然药物的规模化分子筛选提供了理论和技术的可行性,同时也开创了疾病发生的多基因功能、基因或蛋白质相互作用的功能研究系统化、可操作性的局面。

4 传统农业和中医药产业与系统生物技术

系统生物工程(system biological engineering),是采用系统科学的方法论研究生物系统的工程技术。简而述之,包括两个方向,即改造生命和仿造生命,也就是应用系统科学、计算机技术研究生命科

学、技术问题和生物系统理论、技术应用于计算机科学、医学与工业等工程技术系统,即生物信息控制系统从基因、细胞到大脑的太阳-生物-电子(SBE)技术的生物物理技术的系统整合^[9]。改造生命是对基因组的自组织化系统和系统程序化表达的生物技术(包括生态农业、工业生态工程、发酵工程、细胞工程、基因工程、转基因生物反应器等)。仿造生命是采用生物体的高分子元组件和系统相互作用运算的工程技术(包括固定化酶工程、生物传感器、DNA 分子计算机、神经元网络和遗传代数语言)等方面。

传统农业的生物药材基因工程改造、花卉的图式遗传工程育种、转基因动物生物反应器等,生物系统工程、医学生物技术和生物计算方法、计算机图形学,为基因程序、蛋白质结构、细胞信号传导提供了系统建模、定量化研究方法,使传统的农业、医学和工业体系将发生一场技术和产业化的革命。

天然药物的开发,已经成为全球化新药研究的发展趋向,将不断诞生转基因动、植物的药物产业农场。药物的开发最初开始于传统药物的分析研究。阿司匹林的发明就是列入英国中学教材中的一个典型案例,从欧洲的传统药材柳树皮中提炼了一种有机化学分子,然后进行化学分子结构改造,再采用有机化工合成方法批量化生产。发酵工程为生物代谢性、抗生素类药物批量生产提供了工业化途径,基因工程为批量化生产蛋白质类药物提供了技术可能。自从 1994 年发表转基因禽类输卵管生物反应器^[10],至今已有美国 Avigenics(1998 年)和英国 Viragen(2005 年)等公司大量投资开发,还有美国 Genzyme 和英国 PPL 公司已经使转基因哺乳动物乳腺生物反应器产业化。

采用系统论方法、细胞信号传导和基因表达分析技术对天然药物筛选和相关功能基因的克隆,以及转基因技术系统改造生物体的次生代谢产物生产或蛋白质特异性高产量表达等生物反应器,成为系统生物技术发展的主攻方向,图式遗传学和图式遗传工程,将成为系统生物工程研究基因组智能(genomic intelligence)-遗传运算和开发人工生物系统(artificial biosystem)-仿生工程的理论和技术基础(SysBioEng.com)。

(下转第 27 页)

- 10 Falkenberg p, storm AR. *Biochim Biophys Acta*, 1990, 1034:253 ~ 259.
- 11 LeRudulier D, Strom AR. Dandekar AM, Smith LT, Valentine RC. *Molecular biology of osmoregulation Science*, 1984, 224:1064 ~ 1068.
- 12 Mccue KF, Hanson AD. *Plant Molecular Biology*, 1992, 18(1): 1 ~ 11.
- 13 李银心, 常凤启, 杜立群, 郭北海, 等. *植物学报*, 2000, 42(5): 480 ~ 484.
- 14 郭北海, 张艳敏, 李洪杰, 等. *植物学报*, 2000, 42(3): 279 ~ 283.
- 15 刘桂丰, 程贵兰, 姜静, 等. *植物生理与分子生物学学报*, 2006, 32(2): 163 ~ 168.
- 16 刘风华, 郭岩, 陈受宜, 等. *遗传学报*, 1997, 24(1): 54 ~ 58.
- 17 苏金, 朱汝财. *植物学通报*, 2001, 18(2): 129 ~ 136.
- 18 Jennings MB, Ehrenshaft M, Pharr DM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 15129 ~ 15133.
- 19 Tarczynski MC, JenSen RG, Bohnert HJ. *Science*, 1993, 259:508 ~ 510.
- 20 Brown PH, Bellalou N, Hu H. *plant physiology*, 1999, 119:17 ~ 20.
- 21 Thomas JC, Sepahi M, Arendall B. *Plant cell and environment*, 1995, 18:801 ~ 806.
- 22 刘俊君, 黄绍兴, 彭学贤, 等. *生物工程学报*, 1995, 11(4): 381 ~ 384.
- 23 王慧中, 黄大年, 鲁瑞芳, 刘俊君, 等. *科学通报*, 2000, 45(7): 724 ~ 728.
- 24 苏金, 陈丕铃, 吴瑞, 等. *中国农业科学*, 1999, 32(6): 101 ~ 103.
- 25 刘岩, 王国英, 张福锁, 等. *中国科学*, 1998, 26(6): 542 ~ 547.
- 26 孙仲序, 杨红花, 崔得才, 赵春芝, 等. *生物工程学报*, 2002, 18(4): 481 ~ 485.
- 27 管清美, 马锋旺, 梁东, 等. *农业生物技术学报*, 2006, 14(3): 440 ~ 441.

(上接第 4 页)

参考文献

- 1 Sagawa K. *Iyodenshi To Seitai Kogaku*, 1973, 11(4): 241 ~ 8.
- 2 Noro K, Ogawa H, Sato K, Jo N, Tsuchiya K, Fujino S, Okubo T, Yoshimura T, Iwao S. *J UOEH*, 1986, (8) Suppl: 1 ~ 17.
- 3 Kamada T. *Front Med Biol Eng*, 1992, 4(1): 1 ~ 2.
- 4 Zieglansberger W, Tolle TR. *Curr Opin Neurobiol*, 1993, 3(4): 611 ~ 8.
- 5 曾(杰)邦哲. *自然信息*, 1991, (5): 1.
- 6 曾邦哲. *结构论*, 第 6 届全国科学哲学研讨会论文集, 河南新乡, 1993 年 7 月.
- 7 曾(杰)邦哲. *中西医结合全息医学人体结构模式*, 首届全国中西医结合比较研讨会, 医学与哲学, 广州: 1992 年 4 月.
- 8 曾邦哲. *医药科学从实证到综合发展*, *转基因动物通讯*, 1995, 2(11).
- 9 曾(杰)邦哲. *论系统生物工程的范畴*, *转基因动物通讯*, 1994, 11.
- 10 曾邦哲. *转基因动物表达系统——转基因蛋策略(Goldegg Plan)*, *转基因动物通讯*, 1994, (11).
- 11 Kitano H. *Science*, 2002, 295(5560): 1662 ~ 4.
- 12 Ideker T, Galitski T, Hood L. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2001, (2): 343 ~ 72.
- 13 Ben J. Zeng, 19th ICG, Melbourne Australia, 2003, 6 ~ 11.
- 14 曾(杰)邦哲. *发育的的神经与基因双向调控*, 湖南首届科协学术年会论文集, 湖南科学出版社, 1992.
- 15 Ben J Zeng. *The rhythms stability model of animal development*, 94-Symposium for Yong Chinese Developmental Biologists, Beijing, 1994, Oct. 10 ~ 15.