定量至简, 工程至繁: 定量工程生物学

刘陈立^{1*}, 汤超^{2,3*}, 汤雷翰^{4,5*}, 欧阳颀^{2,3*}

1. 中国科学院深圳先进技术研究院, 深圳合成生物学创新研究院, 中国科学院定量工程生物学重点实验室, 深圳 518055;

2. 北京大学前沿交叉学科研究院, 清华-北大生命科学联合中心, 定量生物学中心, 北京 100871;

3. 北京大学物理学院, 北京 100871;

4. 香港浸会大学物理系, 计算和理论研究所, 香港 999077;

5. 北京计算科学研究中心, 北京 100094

* 联系人, E-mail: cl.liu@siat.ac.cn; tangc@pku.edu.cn; lhtang@hkbu.edu.hk; qi@pku.edu.cn

Quantifying to simplicity, engineering to complexity: Quantitative engineering biology

Chenli Liu^{1*}, Chao Tang^{2,3*}, Leihan Tang^{4,5*} & Qi Ouyang^{2,3*}

¹ CAS Key Laboratory for Quantitative Engineering Biology, Shenzhen Institute of Synthetic Biology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences (CAS), Shenzhen 518055, China;

² Center for Quantitative Biology and Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China;

³ School of Physics, Peking University, Beijing 100871, China;

⁴ Department of Physics and Institute of Computational and Theoretical Studies, Hong Kong Baptist University, Hong Kong 999077, China;

⁵ Beijing Computational Science Research Center, Beijing 100094, China

* Corresponding authors, E-mail: cl.liu@siat.ac.cn; tangc@pku.edu.cn; lhtang@hkbu.edu.hk; qi@pku.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2020-1165

刘陈立

中国科学院定量工程生物学重点实验室主任, 中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所所长, 深圳合成生物学创新研究院院长。主要从事定量合成生物学交叉研究, 包括: (1) 细菌细胞周期的定量规律和设计原理; (2) 合成细菌治疗实体瘤的设计原理和实用方法。

定量工程生物学是合成生物学、定量生物学和系统生物学交叉互补, 并融合数学、物理、信息与工程等多个学科思路和方法而形成的一个新兴领域。它旨在揭示天然和人工生物系统分别及共同遵循的内在规律, 并在此基础上理性设计和构建人工生物系统, 从而解答生命科学前沿问题, 通过干预和改造, 应对人类社会面临的重大挑战。这里所谓的理性设计, 是指在可预测的规律或模型指导下, 有计划地创造、执行、构建研究对象^[1]。正如有了流体力学的指导, 人们才得以预测飞机机翼产生举力的条件, 并制造出飞机; 这种“可预测性设计构建”是定量工程生物学的内核。

在定量工程生物学概念的内涵中, 合成生物学采用工程化的理念, 通过对生物体进行设计、改造^[2]乃至全新合成, 创造具有分子识别、信号传导、生化代谢等能力的工程生物系统^[3]; 定量生物学强调应用严谨的数理逻辑思维研究生命运动的基本原理^[4], 将复杂的生物过程分解为层次分明的模块^[5]; 系统生物学以系统论为依据, 对实验、计算加以方法整合^[6], 得到满足基本物理规律的理想模型, 使其理论预测能够反映出生物系统的真实性^[7]。这三者之间, 合成生物学是手段, 其工程化思维使人们能够通过构建合成生物系统, 验证定量生物学、系统生物学对生命现象的定量预测; 反过来, 定量生

汤超

中国科学院院士, 北京大学物理学院讲席教授, 北京大学前沿交叉学科研究院执行院长, 粤港澳交叉科学中心主任. 研究领域主要包括: (1) 运用物理学思想及方法研究生物问题, 探索生命系统中的定量规律和设计原理; (2) 细胞周期调控、细菌优化生长策略、人工智能在生物领域中的应用等.

汤雷翰

香港浸会大学教授, 计算及理论研究所主任, 北京计算科学研究中心讲席教授、复杂系统研究部主任, IUPAP C3 统计物理委员会委员, 亚洲生物物理协会理事, 韩国基础科学研究院(Institute for Basic Science, IBS)遴选及评估委员会委员. 研究领域主要包括: (1) 平衡和非平衡系统统计物理研究及其在凝聚态和细胞生物学中的应用; (2) 原子尺度上表面吸附现象的建模和研究.

物学提供的大量数据和关系^[8], 以及系统生物学对生命过程的深层次思考和分析, 又能够帮助人们理性设计生命体. 可见, 合成生物学与定量生物学、系统生物学之间具有天然的互补性, 三者的无间隙循环构成了生物学迈向未来的发动机.

事实上, 我们对绝大多数生物系统内部运作及其对环境响应方面的认识, 还不能满足理性设计的需求, 难以实现定量可控, 根本原因在于尚未掌握生命体的构建原理. 目前寻找规律或构建模型的路径有两种: 对生物学要素或过程规律有清楚认识的“白箱”模型, 以及着眼于系统表型及其关联的“黑箱”模型.

白箱模型研究的核心在于获取标准化、定量化的数据, 揭示出系统内部各组成要素的相互作用和运行规律. 本专辑中, 傅雄飞团队^[9]研究了细菌种群迁移的时空动力学过程, 重点关注了集群协调个体行为的空间自组织策略、集群的代谢和生长周期性振荡、集群迁移速度和空间定植的定量关系等问题; 戴磊团队^[10]介绍了生态稳定性模型、生态动力学模型及合成菌群在人体与植物中的应用.

黑箱模型研究的核心在于高通量地获取标准化实验数据, 并辅以机器学习等人工智能手段, 分析获得笼统的因果关系. 本专辑中, 乔宇团队^[11]介绍了机器学习领域广泛应用的几个模型及方法, 及其在启动子预测、酶催化设计、代谢途径构建、基因线路设计等合成生物学方面的应用; 司同团队^[12]介绍了自动化设施对于整个“设计-合成-测试-学习”闭环的高通量试错的支撑, 以及自动化设施的未来发展方向.

另一方面, 凭借目前我们对生物系统的理解, 已可以在某些方面做到部分的可预测性设计. 例如, 代谢工程应用方面, 罗小舟团队^[13]介绍了酿酒酵母乙酰辅酶A合成途径、甲羟戊酸途径、脂肪酸合成途径等的工程化改造, 以及在酿酒酵母中对线粒体、内质网、过氧化氢酶等做生物合成途径的区间化设计. 医学应用方面, 李雪飞团队^[14]介绍了工程生物学设计元素在增加T细胞的靶向特异性、活性和持久性, 以及在TCR-T和DC等肿瘤免疫治疗中的应用; 胡勇团队^[15]介绍了mRNA基因疗法中mRNA的结构设计、化学修饰、miRNA调控设计、递送材料设计等内容. 活体功能材料方面, 戴卓君团队^[16]介绍了利用工程大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、希瓦氏菌或真核细胞等组装具有导电、传感、医疗、发电等多种功能的活体功能材料.

此外, 本专辑也介绍了定量工程生物学中的共性使能技术. 例如, 梅辉团队^[17]介绍了以磷酸修饰、糖基修饰、碱基修饰等非天然核苷酸为基础的异源生命体构建; 李楠团队^[18]介绍了以非天然氨基酸嵌入、生物正交化学、高分辨率质谱等技术为手段的化学蛋白质组学方法的发展, 用于探究工程改造菌或工程改造细胞的工作原理及其体内作用机制; 金帆团队^[19]介绍了基于图像分析的单细菌表型高通量原位表征方法, 及其光遗传学控制; 黄术强团队^[20]介绍了单

欧阳颀

中国科学院院士, 北京大学前沿交叉学科研究院定量生物学中心副主任, 国家农业转基因生物安全委员会成员. 研究领域主要包括: (1) 生物调控网络的动力学研究; (2) 正向与逆向工程方法在合成生物学中的应用; (3) 生物微流系统在定量生物学研究中的应用.

菌捕获技术在细菌尺寸调控规律研究中的应用.

作为交叉领域, 定量工程生物学集成了多学科的技术方法和理念. 在规律或模型的指导下, 在使能技术的帮助下, 逐步向理性设计合成生物体的目标迈进, 真正实现生物学的工程化. 我们期待, 合成生物学、定量生物学和系统生物学的交叉融合, 能够帮助人们从系统角度认识天然和人工生物系统的行为和控制规律, 推动生物学由定性、描述性、局部性的研究, 向定量、理论化、整体化的发展.

参考文献

- 1 Nielsen A A, Der B S, Shin J, et al. Genetic circuit design automation. *Science*, 2016, 352: aac7341
- 2 Zong Y, Zhang H M, Lyu C, et al. Insulated transcriptional elements enable precise design of genetic circuits. *Nat Commun*, 2017, 8: 52
- 3 Cameron D E, Bashor C J, Collins J J. A brief history of synthetic biology. *Nat Rev Microbiol*, 2014, 12: 381–390
- 4 Wang X, Xia K, Yang X, et al. Growth strategy of microbes on mixed carbon sources. *Nat Commun*, 2019, 10: 1279
- 5 Mogilner A. Quantitative biology on the rise. *Mol Biol Cell*, 2016, 27: 3377–3378
- 6 Wang S W, Tang L H. Emergence of collective oscillations in adaptive cells. *Nat Commun*, 2019, 10: 5613
- 7 Chuang H Y, Hofree M, Ideker T. A decade of systems biology. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2010, 26: 721–744
- 8 Zheng H, Bai Y, Jiang M, et al. General quantitative relations linking cell growth and the cell cycle in *Escherichia coli*. *Nat Microbiol*, 2020, 5: 995–1001
- 9 Su Y T, Bai Y, Qi F, et al. Spatiotemporal dynamics of bacterial collective migration (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 264–272 [苏颖彤, 白阳, 祁飞, 等. 细菌种群迁移的时空动力学. 科学通报, 2021, 66: 264–272]
- 10 Chen M X, Wei Z, Tian L, et al. Design and application of synthetic microbial communities (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 273–283 [陈沫先, 韦中, 田亮, 等. 合成微生物群落的构建与应用. 科学通报, 2021, 66: 273–283]
- 11 Hu R Y, Zhang S Y, Meng H L, et al. Machine learning for synthetic biology: Methods and applications (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 284–299 [胡如云, 张嵩亚, 蒙海林, 等. 面向合成生物学的机器学习方法及应用. 科学通报, 2021, 66: 284–299]
- 12 Tang T, Fu L H, Guo E P, et al. Automation in synthetic biology using biological foundries (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 300–309 [唐婷, 付立豪, 郭二鹏, 等. 自动化合成生物技术与工程化设施平台. 科学通报, 2021, 66: 300–309]
- 13 Zhang Y F, He D, Lu H, et al. Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* chassis (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 310–318 [张云丰, 何丹, 卢欢, 等. 代谢工程改造酿酒酵母底盘细胞. 科学通报, 2021, 66: 310–318]
- 14 Ma W T, Wei T, Fu X F, et al. Quantitative engineering biology in the tumor microenvironment (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 319–328 [马文涛, 魏婷, 傅雄飞, 等. 肿瘤微环境中的定量工程生物学. 科学通报, 2021, 66: 319–328]
- 15 Xiang H, Ke L, Yang X H, et al. Application of quantitative and engineering biology in mRNA gene therapy (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 329–340 [向虹, 柯磊, 阳小胡, 等. 定量与工程生物学在 mRNA 基因疗法中的应用. 科学通报, 2021, 66: 329–340]
- 16 Zhang X, Li P C, Huang J D, et al. Application of Synthetic Biology in living functional materials (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 341–346 [张曦, 李鹏程, 黄建东, 等. 合成生物学在活体功能材料构建上的应用. 科学通报, 2021, 66: 341–346]
- 17 Bai Y F, Nie P, Xiong C H, et al. Construction of synthetic life forms with genetic materials comprising unnatural nucleic acids (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 347–355 [白艳芬, 聂朋, 熊成鹤, 等. 以非天然核酸为遗传物质的人工生命构建. 科学通报, 2021, 66: 347–355]
- 18 Wang L, Huang J D, Yang S X, et al. Chemical proteomics techniques and their perspective enabling roles in quantitative engineering biology (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 356–366 [王蕾, 黄建东, 杨舒心, 等. 定量工程生物学的化学蛋白质组学支撑性技术. 科学通报, 2021, 66: 356–366]
- 19 Yang S, Jin F. Characterization and control of bacterial phenotypes at the single cell level (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 367–383 [杨帅, 金帆. 单细菌表型的高通量表征和控制. 科学通报, 2021, 66: 367–383]
- 20 Ma Z X, Wen H, Shen Y X, et al. Applying single-cell capture technologies to studies of bacterial cell-size regulation (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2021, 66: 384–392 [马智鑫, 温慧, 沈雅欣, 等. 单细菌捕获技术应用于细菌尺寸调控规律研究. 科学通报, 2021, 66: 384–392]