

## 序

DOI: 10.12211/2096-8280.2025-063

## 定量合成生物学：合成生物系统的理性设计之路

林一瀚<sup>1</sup>, 傅雄飞<sup>2</sup>, 刘陈立<sup>2</sup>, 欧阳颀<sup>3</sup><sup>1</sup> 北京大学定量生物学中心, 北京大学-清华大学生命科学联合中心, 北京大学前沿学科交叉研究院, 北京 100871;<sup>2</sup> 中国科学院深圳先进技术研究院, 定量合成生物学全国重点实验室, 深圳合成生物学创新研究院, 广东 深圳 518055; <sup>3</sup> 浙江大学物理学院, 浙江 杭州 310027)

中图分类号: Q81 文献标志码: A

当前, 生命科学研究正经历从“认识生命、改造生命”逐步迈向“合成生命、设计生命”的宏伟目标。在这场变革的浪潮中, 合成生物学以其独特的“造物致知”“造物致用”理念, 引领着生命科学的前沿探索。近二十年来, 随着DNA合成、基因编辑等技术的飞速发展, 科研人员构建人工合成生物系统的能力已取得长足进步。然而, 源于生命系统固有的复杂性与生命功能的跨层次涌现特性, 即使单个生物元件的功能已知, 其组合产生的系统也不一定会表现出预期的功能。目前, 复杂合成生物系统的构建在很大程度上仍依靠人工反复试错, 这种方法效率低下, 极大限制了合成生物学的工程化应用。因此, 提升对生物系统的理性设计能力已成为当前合成生物学领域面临的核心挑战与首要瓶颈<sup>[1]</sup>。为突破此困境, 合成生物学亟需发展更为成熟的理论与方法体系, 而定量合成生物学正是破局的关键。

定量合成生物学作为定量生物学与合成生物学的交叉学科, 旨在以数理逻辑研究生物系统基本原理, 通过构建针对生命功能跨层次涌现的定量理论体系, 实现用精确的定量关系描述复杂生命过程的目标, 进而将合成生物学推向量化、理论化、整体化的新阶段, 为理性设计与构建更加复杂精密的合成生物系统铺平道路<sup>[2]</sup>。定量合成生物学的发展依赖于三个相辅相成层次的协同进步: 在理论层面, 需要建立复杂生物系统的设计原则与数学模型, 为理性设计提供基础理论框架; 在技术层面, 需要不断提升大片段DNA合成、基因组编辑、生物元件功能设计与定向进化、基因回路设计、自动化建模及测试等能力, 实现对生物系统的精确构建和定量控制; 在工程层面, 则需建设自动化、高通量、标准化的使能平台, 加速“设计-构建-测试-学习”的闭环迭代。

在我国, 定量合成生物学研究已取得瞩目进展<sup>[3]</sup>。北京大学定量生物学中心作为国内最早探索该方向的机构之一, 在理论建模与定量实验方面开展了系统性工作, 为领域发展奠定了重要基础。2017年, 中国科学院深圳先进技术研究院设立定量合成生物学研究中心, 在国际上率先将定量合成生物学作为一个独立学科领域提出并开启学科建设。2020年, 该中心获批成立中国科学院定量工程生物学创新交叉团队和重点实验室。2021年, 我国召开定量合成生物学香山科学会议。2025年1月, 深圳先进院获批建设定量合成生物学全国重点实验室。此外, 系列重要国际会议上特别设立了定量合成生物学相关研讨专题, 欧美等重要学术机构也开始成立相关研究中心和组织, 标志着该新方向已逐步获得国内外同行的广泛认可和关注。

本专辑汇集了定量合成生物学领域13篇前沿力作, 系统性展现了该领域在基础理论、使能技术及创新应用方面的蓬勃进展。

收稿日期: 2025-06-18 修回日期: 2025-06-19

引用本文: 林一瀚, 傅雄飞, 刘陈立, 欧阳颀. 定量合成生物学: 合成生物系统的理性设计之路[J]. 合成生物学, 2025, 6(3): 493-496

在基础理论方面,学者们通过系统性解析生物系统的底层设计原理,建立可量化的理论框架与标准化设计规则,为生命过程的理性化操控奠定科学基础。细胞质浓度是决定细胞生理状态的关键参数,广泛影响生化反应,参与调节细胞生物学过程。中国科学院深圳先进技术研究院陈于平团队<sup>[4]</sup>对此进行了系统性综述,介绍了监测细胞质浓度的新方法、新数据,归纳了其稳态调控机制,总结了其在生理生化过程中发挥的作用,从理论和实验角度探讨了细胞质浓度异质性的功能和调控机制,介绍并扩充了细胞质浓度在反应速率、稳态调节中的理论研究。振荡现象在各类生物体系中发挥着关键的生理功能。中国科学院深圳先进技术研究院魏平团队<sup>[5]</sup>从设计原理、人工合成与实际应用三个方面论述了人工合成振荡领域近二十年的研究进展,提出人工合成的振荡系统将有助于调控种群生长、提高发酵效率、影响细胞命运,并有望为免疫治疗提供全新的思路。亚利桑那州立大学田晓军团队<sup>[6]</sup>深入剖析了细胞资源竞争现象对基因回路功能的影响,包括基因回路噪声的改变、基因模块的耦合关系、赢者通吃的涌现性;同时,对现有控制策略进行了全面归纳,包括细胞资源的正交化设计,单基因模块的资源调控以及多基因模块的统筹化控制。香港浸会大学唐乾元团队和三江学院夏辰亮等<sup>[7]</sup>基于 AlphaFold 数据库的跨物种蛋白质结构对比统计分析,突显了数据驱动方法在揭示蛋白质进化过程中随生物复杂性增加而呈现的普适统计规律方面的核心作用,为理解生命进化的分子机制提供了全新视角。

在使能技术方面,学者们着力于构建数据驱动与模型导向相融合的设计范式,通过整合多组学实验数据、开发生态模拟算法,实现生物系统设计从“经验试错”向“精准预测”的范式革新。基因组规模代谢模型(GEM)是系统解析代谢网络的利器,清华大学李斐然团队<sup>[8]</sup>系统总结了传统GEM及多约束多过程模型的构建流程,并着重探讨了机器学习在基因功能注释、途径解析、空缺填补和生物学参数预测等关键步骤中的应用前景。中国科学院深圳先进技术研究院陈禹团队<sup>[9]</sup>介绍了基因组规模模型中传统代谢模型及整合多种生理学约束和多种细胞过程的模型的构建和分析方法,回顾了酵母属中多种酵母基因组规模模型的发展历程及主要应用,并基于此分析了当前酵母基因组规模模型研究中面临的主要问题,提出了提升模型准确率以及未来进一步优化模型的方法和趋势。同样来自中国科学院深圳先进技术研究院的张成辛<sup>[10]</sup>将目光投向海量科学文献,回顾了基于文本挖掘的蛋白质功能预测方法,剖析了现有的算法在处理文献数据时面临的挑战,并展望了利用人工智能技术开发下一代精准功能注释工具的前景。定向进化是合成生物领域的关键使能技术之一,但其探索序列空间有限、容易陷入局部最优,北京大学林一瀚团队<sup>[11]</sup>深入探讨了人工智能如何与传统及连续定向进化相结合,从起始序列设计、中间文库优化、功能信息提取等多个维度对定向进化的实验流程进行完善,帮助实现更加高效的蛋白改造。2025年年初,杭州深度求索人工智能基础服务公司发布并开源了其自主研发的DeepSeek-R1对话大模型。该模型具备极低的推理成本和出色的思维链推理能力,在多种任务上能够媲美甚至超越闭源的GPT-4o和o1模型,引发了国际社会的高度关注,上海交通大学洪亮团队与华东理工大学<sup>[12]</sup>合作围绕DeepSeek模型的架构设计、训练方法与推理机制进行系统性分析,探讨其核心技术在AI蛋白质研究中的迁移潜力与应用前景。

在创新应用方面,学者们以理性设计理念为核心驱动力,推动定量合成生物学在细胞谱系追踪、干细胞早期胚胎发育、促进酵母文库应用和推动生物制造领域标准化工作等前沿领域的实质性应用。细胞谱系追踪是理解发育与疾病的关键,北京大学钱琰团队<sup>[13]</sup>系统性回顾了自2016年以来基于Cas9的分子记录器在谱系追踪领域的技术演变轨迹与应用进展,综合评述了新型分子记录器的研究动态,并对其优势与局限性进行了探讨。干细胞衍生的类胚胎与类器官模型为体外模拟发育提供了新途径,西湖实验室刘立中团队<sup>[14]</sup>探讨了如何融合合成生物学与定量方法,从自下而上的“建物致知”角度解析胚胎发育机制,并针对目前模型与真实胚胎及器官在形态与功能层面的差距,探讨建立标准化评价体系及发展精准调控策略的必要性,并进一步展望了合成发育生物学在干细胞类胚胎与类器官模型中潜在的应用前景。酵母作为强大的底盘生物,其工程菌株文库的构建是功能基因组学与代谢工程的基石,中国科学院深圳先进技术研究院刘高雯团队<sup>[15]</sup>介绍了不同酵母文库在合成生物学中的构建方法,及其在生物燃料和化学

品生产、生态修复、生物制药等领域的重要应用前景。最后，为了推动生物制造从“技术驱动”转向“标准主导”，中国电子信息产业发展研究院陆安静和中国科学院深圳先进技术研究院团队<sup>[16]</sup>梳理了国内外生物制造领域标准建设现状，从技术研发、产业生态、国际协同三个维度识别出标准制定进程滞后、跨领域标准协同受阻、国际标准互认壁垒三大问题，并提出构建动态化标准转化机制、建立跨领域标准协同平台、实施标准国际化计划的标准体系协同发展路径，为我国加快建设生物制造标准体系、推动生物制造从“技术驱动”转向“标准主导”的发展阶段提供理论支撑和决策参考。

定量合成生物学的发展，不仅是技术工具的迭代革新，更是研究思维的根本性跃迁。这一领域以“定量之眼”穿透生命系统的复杂表象，揭示其底层设计原理与可量化规律；以“融合之智”构建数据驱动与模型导向相耦合的预测设计范式；更以“工程之手”实现对生命系统功能的理性重构与定向改造。本专辑所收录的前沿力作，正是该领域在全球范围内蓬勃发展的生动缩影，学者们聚焦基础理论、使能技术与创新应用的交叉前沿，从解析细胞质浓度稳态的物理化学密码到AI驱动的蛋白质功能注释革新，从人工合成振荡系统的节律调控到干细胞类器官发育的标准化建模，再到生物制造领域标准体系的顶层设计，正逐步攻克合成生物学的瓶颈与难题，推动其迈向理性设计的新纪元。我们有理由相信，随着定量分析与生物设计的深度融合、多尺度生物系统的精准贯通以及产业创新生态的协同构建，定量合成生物学将成为引领下一轮生物技术革命的核心引擎，在应对人类健康、生态环境、能源安全等全球性挑战中，该领域将以理性设计为根基，贡献兼具科学性与工程性的解决方案，最终实现合成生命、设计生命的宏伟愿景。

## 参 考 文 献

- [1] 罗楠, 赵国屏, 刘陈立. 合成生物学的科学问题[J]. 生命科学, 2021, 33(12): 1429-1435.  
LUO N, ZHAO G P, LIU C L. Scientific questions for synthetic biology[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2021, 33(12): 1429-1435.
- [2] LUO N, ZHAO G P, LIU C L. Quantitative synthetic biology[J]. Nature Reviews Bioengineering, 2024, 2(11): 911-913.
- [3] 刁雯蕙. “定量合成生物学”开启理性设计新范式[N]. 中国科学报, 2024-07-31(1).  
DIAO W H. “Quantitative Synthetic Biology” unveils a new paradigm for rational design[N]. China Science Daily, 2024-07-31(1).
- [4] 李倩, FERRELL JR James E, 陈于平. 细胞质浓度: 细胞生物学的老问题、新参数[J]. 合成生物学, 2025, 6(3):497-515.  
LI Qian, FERRELL JR James E, CHEN Y P. Cytoplasmic concentration: an old question and a new parameter in cell biology[J]. Synthetic Biology Journal, 2025, 6(3):497-515.
- [5] 姜源旭, 范盈盈, 魏平. 生物振荡的设计原理与人工合成[J]. 合成生物学, 2025, 6(3):516-531.  
JIANG Y X, FAN Y Y, WEI P. Design principles and artificial synthesis of biological oscillators[J]. Synthetic Biology Journal, 2025, 6(3):516-531.
- [6] 田晓军, 张日新. 合成基因回路面临的细胞“经济学窘境”[J]. 合成生物学, 2025, 6(3):532-546.  
TIAN X J, ZHANG R X. “Economics Paradox” with cells in synthetic gene circuits[J]. Synthetic Biology Journal, 2025, 6(3):532-546.
- [7] 夏辰亮, 张泽成, 管星悦, 等. 统计物理与人工智能驱动的蛋白质结构生物信息学[J]. 合成生物学, 2025, 6(3):547-565.  
XIA C L, ZHANG Z C, GUAN X Y, et al. Protein structural bioinformatics empowered by statistical physics and artificial intelligence[J]. Synthetic Biology Journal, 2025, 6(3):547-565.
- [8] 吴柯, 罗家豪, 李斐然. 机器学习驱动的基因组规模代谢模型构建与优化[J]. 合成生物学, 2025, 6(3):566-584.  
WU K, LUO J H, LI F R. Applications of machine learning in the reconstruction and curation of genome-scale metabolic models[J]. Synthetic Biology Journal, 2025, 6(3):566-584.
- [9] 李永珠, 陈禹. 酵母基因组规模模型进展及发展趋势[J]. 合成生物学, 2025, 6(3):585-602.  
LI Y Z, CHEN Y. Advances and prospects in genome-scale models of yeast[J]. Synthetic Biology Journal, 2025, 6(3):585-602.
- [10] 张成辛. 基于文本数据挖掘的蛋白功能预测: 机遇与挑战[J]. 合成生物学, 2025, 6(3):603-616.  
ZHANG C X. Challenges and opportunities in text mining-based protein function annotation[J]. Synthetic Biology Journal, 2025, 6(3):603-616.
- [11] 宋成治, 林一瀚. AI+定向进化赋能蛋白改造及优化[J]. 合成生物学, 2025, 6(3):617-635.  
SONG C Z, LIN Y H. AI-enabled directed evolution for protein engineering and optimization[J]. Synthetic Biology Journal, 2025, 6(3):617-635.
- [12] 李明辰, 钟博子韬, 余元玺, 等. DeepSeek 模型分析及其在AI辅助蛋白质工程中的应用[J]. 合成生物学, 2025, 6(3):636-650.

- LI M C, ZHONG B Z T, YU Y X, et al. DeepSeek model analysis and its applications in AI-assistant protein engineering[J]. *Synthetic Biology Journal*,2025,6(3):636-650.
- [13] 姜百翼,钱珑. 活细胞记录器在细胞谱系追踪中的应用和前景[J]. *合成生物学*, 2025, 6(3):651-668.  
JIANG B Y, QIAN L. Application and prospect of live cell DNA-based molecular recorders in cell lineage tracing[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2025,6(3):651-668.
- [14] 杨莹,李霞,刘立中. 合成生物学在干细胞早期胚胎发育模型中的应用[J]. *合成生物学*, 2025, 6(3):669-684.  
YANG Y, LI X, LIU L Z. Applications of synthetic biology to stem-cell-derived modeling of early embryonic development[J]. *Synthetic Biology Journal*,2025,6(3):669-684.
- [15] 章益靖,刘高雯. 合成生物学视角下的基因功能探索与酵母工程菌株文库构建[J]. *合成生物学*, 2025, 6(3):685-700.  
ZHANG Y Q, LIU G W. Exploration of gene functions and library construction for engineering strains from a synthetic biology perspective [J]. *Synthetic Biology Journal*,2025,6(3):685-700.
- [16] 黄怡,司同,陆安静. 生物制造标准体系建设的现状、问题与建议[J]. *合成生物学*, 2025, 6(3):701-714.  
HUANG Y, SI T, LU A J. Standardization for biomanufacturing: global landscape, critical challenges, and pathways forward[J]. *Synthetic Biology Journal*,2025,6(3):701-714.

林一瀚,北京大学定量生物学中心教授,北京大学-清华大学生命科学联合中心研究员。研究方向为定量系统生物学、合成生物学。

傅雄飞,研究员,博士生导师,中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所所长,定量合成生物学全国重点实验室副主任,深圳合成生物创新研究院副院长,深圳合成生物学协会会长。主要从事合成生物学、定量生物学、统计物理与复杂系统等多个交叉学科领域,聚焦随机涨落在细菌单细胞与多细胞有序空间结构形成过程中的作用,通过定量理论与合成重构结合,揭示跨尺度涌现性原理。

刘陈立,研究员,博士生导师,中国科学院深圳先进技术研究院院长,定量合成生物学全国重点实验室主任,国家生物制造产业创新中心主任。担任《合成生物学》执行主编,亚洲合成生物学协会联席主席。主持基金委基础科学中心B类、中国科学院战略科技先导专项B类、国家重点研发计划等科技任务。曾获谈家桢生命科学创新奖、中国科学院青年科学家奖、广东省自然科学一等奖等奖项。主要从事合成生物学研究,聚焦合成生物系统的理性设计原理等重要科学问题开展工作,特别是探索单细胞生命从头合成的设计原理,以及实体瘤的合成细菌治疗。

欧阳颀,中国科学院院士,浙江大学物理学院讲座教授,北京大学定量生物学中心教授。主要致力于应用非线性动力学、复杂系统理论、统计物理的概念以及微流控实验技术,研究方法探索生物控制网络的特性,包括网络拓扑学特性,网络动力学特性,网络功能特性以及三种特性之间的相互制约关系,并试图将研究中所总结的规律应用到合成生物学领域。