

DOI:10.12113/201905001

# 合成生物学基因设计软件:iGEM 设计综述

伍克煜<sup>1</sup>,刘峰江<sup>1</sup>,许浩<sup>1</sup>,张浩天<sup>1</sup>,王贝贝<sup>1,2\*</sup>

(1. 电子科技大学 生命科学与技术学院,成都 611731;2. 电子科技大学 信息生物学研究中心,成都 611731)

**摘要:**随着基因回路规模的扩大,和应用范围的拓展,传统的合成基因回路的设计思路面临着新的挑战。新合成基因回路构建的试验周期长,试错成本大,单纯依靠经验进行设计构建,难以迅速得到满意的结果。iGEM 中软件设计比赛旨在帮助合成生物学家,更高效地完成基因回路的设计与预测。为了更好地研究 iGEM 软件的设计与研究方向,寻找新的设计思路 and 理念,综述了最近几年 iGEM 软件队的项目,仔细总结了每一个项目的背景、目的,设计和应用。通过对比和总结,发现这几年的 iGEM 软件项目从功能上可以分为以下四类:①辅助设计;②资料共享;③合作交流;④数据分析。该综述可以为今后 iGEM 软件设计提供思考方向,也为合成生物学的发展提供新的思路。

**关键词:**合成生物学; iGEM; 软件设计; 基因回路; 生物砖

中图分类号:Q343.1 文献标志码:A 文章编号:1672-5565(2020)01-008-08

## Synthetic biology genetic design software: Review of iGEM software design

WU Keyu<sup>1</sup>, LIU Fengjiang<sup>1</sup>, XU Hao<sup>1</sup>, ZHANG Haotian<sup>1</sup>, WANG Beibei<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China;

2. Center for Informational Biology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, China)

**Abstract:** With the expansion of the gene circuits scale and its application, traditional approaches to design gene circuits for synthetic biology are faced with new challenges. The construction of the new synthetic genetic circuits requires a long experimental cycle with huge cost of trial and error, so it is difficult to get satisfying results in a short time by simply relying on experiments. The iGEM software design competition aims to make the design and prediction of genetic circuits more efficient and automatic. In order to understand the software design better and acquire new design ideas, the projects of iGEM software teams of recent years are summarized, where the background, purpose, design scheme, and application of the projects were investigated. After comparison and summarization, these projects could be classified into four categories according to their functions: ① auxiliary design, ② data sharing, ③ cooperation and communication, and ④ data analysis. The review could provide new ideas for the future iGEM software design, and the development of systematic genetic circuit design automation for synthetic biology.

**Keywords:** Synthetic biology; iGEM; Software design; Genetic circuits; Biobricks

合成生物学最初在 1980 年提出来的,用来表述基因重组技术,之后 2000 年在美国化学年会上重新提出来,涉及生物、化学、物理、工程,计算机和信息技术多个领域。随着计算机、生物信息,基因合成与基因测序等技术的快速发展,合成生物学结合各领域成果得到了突飞猛进地发展<sup>[1-3, 6-7]</sup>。全基因乃

至染色体人工合成等原来只能停留人脑中的想法一个一个被实现<sup>[4-5, 8-10]</sup>。目前合成生物学已成为科学界大力研究发展的学科,被广泛应用于各个领域,比如癌症治疗、环境治理等,其思路也被广泛借鉴与应用在各种完全不同的领域中(例如系统科学与自动通讯技术),有望成为 21 世纪引领生命科学领域

收稿日期:2019-05-07;修回日期:2019-09-11.

基金项目:国家自然科学基金项目(No.31800616,31971176);中央高校基本科研业务经费项目(No.A03018023601045).

作者简介:伍克煜,男,本科生,研究方向:生物技术.E-mail: wukeyu@std.uestc.edu.cn.

\* 通信作者:王贝贝,女,副教授,研究方向:生物物理学.E-mail: bbwang@uestc.edu.cn.

乃至整个科学领域的重要学科<sup>[11-12]</sup>。

合成生物学的实验流程包含设计、构建和测试三个步骤。目前,基因回路的设计还是以手动设计为主,但随着合成生物学的发展,其应用范围也飞速的拓展,对基因回路的需求规模不断地扩大,这种“订制”式的设计方式不再能满足合成生物学研究人员的需求,亟需一款类似于机械工程师或电工程师使用的自动计算机辅助设计系统(CAD 或者 EAD)的基因线路设计软件工具。但是机械或者电子的研究对象为非生命体,严格按照力学和电学原理,而生命体的复杂性远远高于非生命体,目前对于生命体的认识还远远不如非生命体那么清晰。比如基因回路的设计到底应该遵循什么原理?可以用那些合适的数学形式描述生物呢?这些问题使得自动计算机辅助基因设计系统发展缓慢<sup>[13]</sup>。

基因回路的设计目前常用的线路设计工具有:Cello<sup>[14]</sup>、j5<sup>[15]</sup>, GenoCAD<sup>[16]</sup> 和 iBioSim<sup>[17]</sup> 等。Cello 是一个基于 Verilog 语言的基因线路设计环境,根据用户指定的功能提供所需的核酸序列,并预测性能的好坏,目前主要用于大肠杆菌。其他几种工具:j5、GenoCAD 和 iBioSim,都需要用户提供回路相关信息,也不能预测其性能。可见目前的基因回路设计工具的功能还非常有限,远远不及 CAD 或者 EAD。其主要原因之一就是目前的标准生物部件(BioBricks)还非常有限。在这种背景下,iGEM 诞生了。

国际遗传工程机器竞赛(International Genetically Engineered Machine Competition, iGEM)由麻省理工学院于 2003 年创办,2005 年发展成为国际性学术竞赛,是合成生物学领域的最高国际性学术竞赛。iGEM 的目的,就是希望通过学术竞赛的模式,实现生物学的系统化、工程化,促进生物工具的开源化、透明化发展,帮助构建一个可以安全、有效地应用生物技术的工程体系,推动合成生物学

及相关领域的科学发展。设计、建模和模拟是合成生物学必不可少的环节,iGEM 针对此问题开设软件设计比赛项目,希望结合计算机技术,简化或优化合成生物学方面的活动或实验,使得合成生物学研究者达到更高的效率。

iGEM 举办至今,每年会诞生不少优秀的合成生物学基因回路设计软件,虽然由于种种原因,比如 iGEM 的参赛队伍大部分是本科生,没有很好的延续性,很多项目并没有被很好的维护,这些软件实际应用到科学研究中的案例并不多,但是这些项目设计中好的思路和想法可以被运用到更系统的基因设计软件中。所以在这里,详细总结了往届优秀的软件设计参赛项目,试图从中学习他人的独特思路,总结现今科研过程中亟待解决的问题,找出其发展趋势。发现近几年的 iGEM 软件设计参赛项目主要有以下四个设计思路。

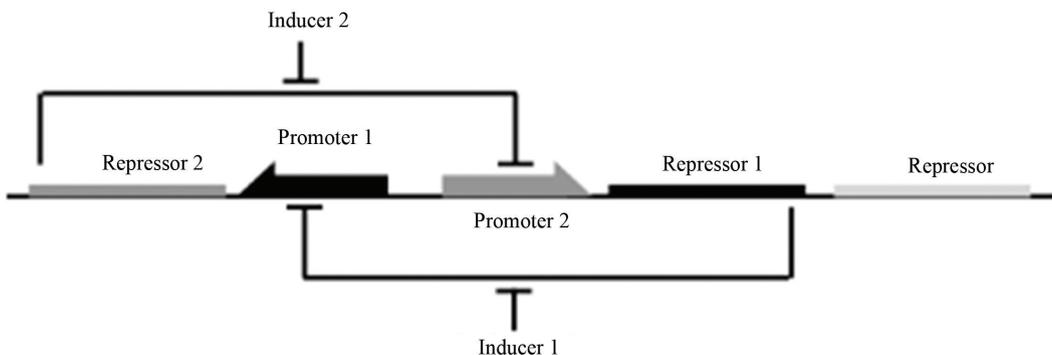
## 1 辅助设计

辅助设计类型的项目着眼于改进基因回路的设计与测试,使生物工程更具预测性(见表 1)。合成生物学家常采用重建的方法,即通过构建具有相似功能的遗传回路,来深入了解自然回路的潜在机制。例如 Gardner 等<sup>[18]</sup>在 2000 年报道了一种拨动开关的设计。这种设计可以用作“框架”,或用作用户使用不同生物部件设计拨动开关的指南(见图 1)。2014 年 SYSU-Software (<http://2014.igem.org/Team:SYSU-Software>)开发了一款基于框架的遗传回路设计软件 FLAME。当选择理想的框架时,FLAME 会提供几种解决方案,每种解决方案的机制和效率都不相同。根据每个解决方案的性能,用户可以选择其中一个微调电路的细节,并通过软件仿真功能模拟其性能。

表 1 辅助设计类软件对比

Table 1 Comparison of softwares for auxiliary design

Categories	FLAME	Easy BBK	S-Din	CRAFT
功能	基于框架设计遗传回路 提供多种可选方案 仿真模拟	生物砖信息库 打分评估生物砖质量	生物砖、零件数据、 项目信息数据库 关键字,项目和零件数据 之间的网络分析关系	输入多个目标并设计限制条件来 模拟自然选择条件 枚举解决方案,模拟生物变化, 制造合成生物学系统 零件切换并估算效果
特点	简化实验流程, 方便回路构建与修改	iGEM 官方数据库为基础的 标准化生物砖 缺乏仿真	更全面准确的搜索方式 具有模拟功能	考虑自然选择条件, 模拟更加科学 具有模拟功能
地址	<a href="http://2014.igem.org/Team:SYSU-Software">http://2014.igem.org/Team:SYSU-Software</a>	<a href="http://2014.igem.org/Team:SJTU-Software">http://2014.igem.org/Team:SJTU-Software</a>	<a href="http://2017.igem.org/Team:SYSU-Software">http://2017.igem.org/Team:SYSU-Software</a>	<a href="http://2016.igem.org/Team:SYSU-Software">http://2016.igem.org/Team:SYSU-Software</a>

图 1 拨动开关图示<sup>[6]</sup>Fig.1 A scheme for genetic toggle switch<sup>[6]</sup>

SYSU-Software 通过软件构建了一个 IPTG 控制 GFP 的表达的基因电路,从而控制荧光强度的简单电路,并且通过湿实验验证了其模拟的结果。这一设计是令人兴奋的,尤其是对于合成生物学家来说,软件可以在短时间内设计出想要的遗传回路。对于初学者来说他们不需要自己构建框架只需向框架中添加生物砖即可。这极大提高了合成生物学家的工作效率。但对于有较深造诣的合成生物学家来说,他们想要的可能更多是新的未发掘的框架,不同的遗传回路组成方式,这一点是这个软件可以加以改进的地方。

到目前为止,相当数量的合成生物砖 (Biobricks) 和装置已被表征和标准化。于是,一种基于标准化生物砖数据库的辅助设计方法出现了。2014-SJTU-Software (<http://2014.igem.org/Team:SJTU-Software>) 创造了以生物砖为核心的软件 Easy BBK,他们在 iGEM 官方提供的数据库的基础上搭建了新的生物砖数据库,还加入了生物砖更多信息以衡量每一个生物砖在实验中的可靠程度,并通过打分评估生物砖的优良程度。用户可通过搜索引擎获得所需并且已按优良排序的生物砖,并组成所需遗传回路。通过软件让用户了解每一块生物砖的性能,快速选择遗传回路所需的每一部分,不必通过查阅大量文献或是实验了解每一个生物砖,极大的提高了用户设计的效率。但是该软件缺乏模拟仿真功能,对于设计出来的遗传回路,用户不知道其性能究竟如何,不得不采用实验验证。而且由该软件推荐的若干优质的生物砖组成的遗传回路也未必能在实验中有好的表现,低分的生物砖在特定的遗传回路中可能发挥着重要的作用。

SYSU-Software 同样注意到了遗传回路中生物砖

的重要性。他们在 2017 年开发了一款名为 S-Din 的软件 (<http://2017.igem.org/Team:SYSU-Software>, 见图 2),在 S-Din 的数据库中建立并存储关键字,项目和零件数据之间的网络分析关系。用户搜索关键字时 S-Din 将提供有关生物砖、零件数据及项目。当用户在搜索产生灵感时可立即在平台中设计,通过自由组合不同的生物砖来形成全新的遗传回路,并在数学上模拟遗传回路的动态表现。设计完成后可将其转化为质粒以便合成。

为了验证该软件,他们在 S-Din 中搜索“UV detection”,找到了之前相关项目——2012 年 ETH\_Zurich 的参赛项目 ([http://2012.igem.org/Team:ETH\\_Zurich](http://2012.igem.org/Team:ETH_Zurich)),并提供了项目相关信息。根据 S-Din 的结果,删除了 ETH\_Zurich 设备的一些额外部件后在软件中运行数学模型并通过湿实验验证了其设计结果 (见图 3)。这表示软件的仿真性能很好。相较于 SJTU-Software 来说 SYSU-Software 给出了更多生物砖的信息并且能为设计模拟仿真,用户能很快了解所设计的遗传回路的大致性能。对于合成生物学家来说这是一个不错的喜讯。

受到自然进化规律的启发,2016-SYSU-Software 开发了一款名为 CRAFT 的软件 (<http://2016.igem.org/Team:SYSU-Software>)。用户可以输入多个目标并设计限制条件来模拟自然选择条件。CRAFT 可以枚举所有可能的解决方案,模拟生物变化,制造某种在自然环境下最适合保存的合成生物学系统。CRAFT 将在后端自动生成调节元件。基于这些限制,每一个解决方案系统都包含一系列由 CRAFT 推荐的表达元件,用户可以通过操作拖动条来改变元件的强度,并且软件将估算用适当的元件替换以前的元件的效果。

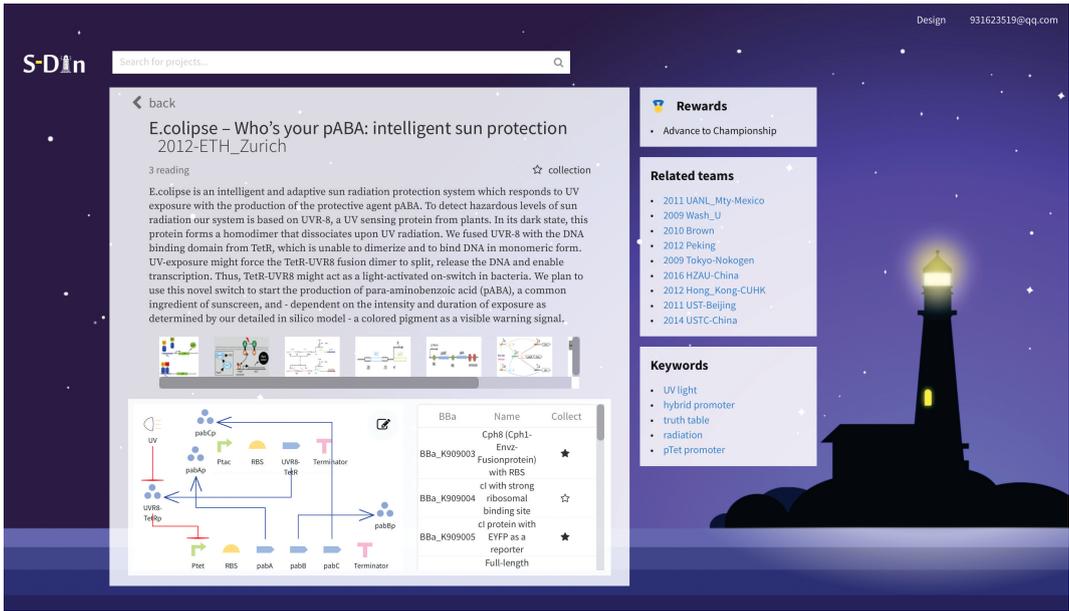


图 2 S-Din 搜索结果页面

Fig.2 S-Din webpage of search engine results

( <http://2017.igem.org/wiki/images/3/33/T--SYSU-Software--project-wetlab.png> )

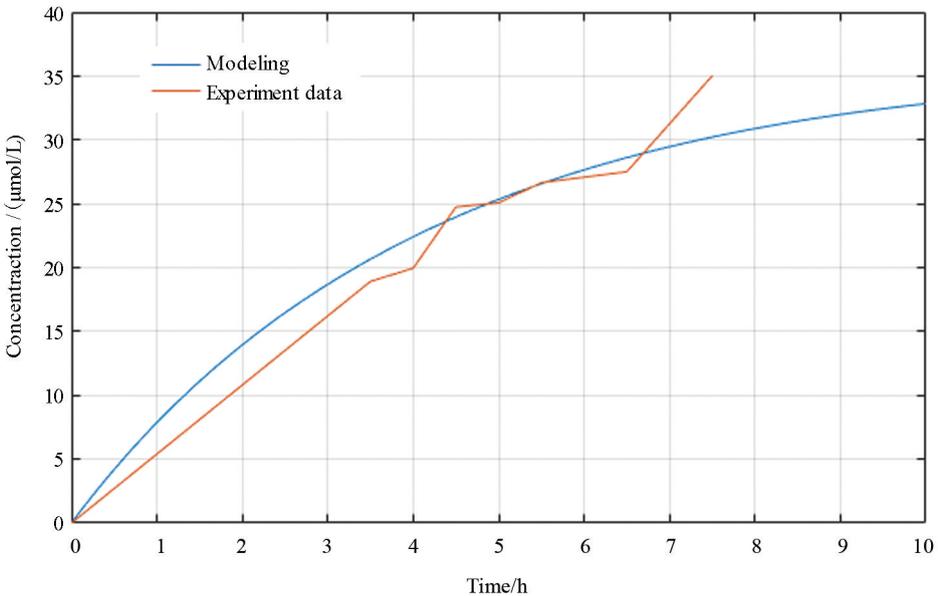


图 3 模型验证结果

Fig.3 Results of model verification

( [http://2017.igem.org/wiki/images/e/ed/T--SYSU-Software--project\\_simulation-result.png](http://2017.igem.org/wiki/images/e/ed/T--SYSU-Software--project_simulation-result.png) )

这一设计为其他 iGEM 软件设计者提供了一个全新的想法,模拟自然选择,生成的解决方案更可靠,更容易让人接受。这种方法不仅新颖而且成为软件辅助设计的另一突破口,也能给其他 iGEMers 不少启发。但通过人为模拟自然环境得到的遗传设计是否能适应善变的环境发生有效的变异仍是未知的,值得探索。

辅助设计类软件因其对实验效率及方向指导的高贡献性受到科学家的青睐,在科研中也常被参考使用,各种软件侧重方向的不同也提高了对不同研究的问题的适应性。但由于目前数据仍不够丰富,且软件仿真并没有足够的可靠性和适应各类问题的能力,这类软件的表现与预期效果相去甚远,在科研中无法满足科研人员的要求,因此使用率及关注度

提高困难。

目前辅助合成生物学家设计遗传回路的软件越来越多,方式各不相同,但在复杂、易变的生物环境中仍显得不够成熟。创造一款更加智能的软件,可以在用户搜索相关设计的同时不断自主学习,智能的产生一种新的人们未发掘的遗传回路也许是下一阶段要努力去实现的。

## 2 资料整合共享

整合共享类型项目旨在通过构建或整合相关数据库和搜索引擎,以期提高 iGEM 和合成生物学现有成果的透明度和可重复性(见表 2)。有相当一部分 iGEM 软件队在他们设计的软件功能中包含了对已有成果的整合以及共享功能。通过构建相关数据库和搜索引擎,以提高 iGEM 和合成生物学现有成

果的透明度和可重复性。合成生物学实验可重复性低是一个当下合成生物学领域遇到的令人头痛的问题。为了解决因实验方案表述不清,步骤缺失等因素而造成的实验不可重复等问题,2014 年密歇根大学 iGEM 软件队 Michigan\_Software 构建了一个用于清晰地记录并储存实验方案的数据库([http://2014.igem.org/Team:Michigan\\_Software](http://2014.igem.org/Team:Michigan_Software),见图 4),供科研人员下载并查看,使用此数据库的科研人员都可以上传数据并维护自己的实验方案,其他人可以复制并生成自己的实验方案版本。2017 年,Michigan\_Software 进一步开发了一个工具,可以调用现有的保存实验方案的数据库 protocol.io 的 API,来导入 protocol.io 的实验方案,进一步加强了在这方面的资源整合程度。这一项工作也使得他们在 2017 年 iGEM 比赛中拿到了金牌。

表 2 资料整合共享类软件对比

Table 2 Comparison of softwares for data sharing

Categories	Michigan_Software 2014、2017	USTC-Software 2014	SJTU-Software 2014/2016
功能	记录并储存实验方案的数据库 可上传资料,维护并共享 调用现有数据库 API 来 导入实验方案	记录实验内容的数据库 可上传用户自己的生物部件 并加入主数据库被使用	基于 iGEM Registry,整合 现有生物砖的数据库 按标准上传生物砖信息
特点	详细实验方案记录并可共享 生成属于每个人的方案	用户上传的部件可在其他 用户设计回路时被使用 需要大量用户数据 上传来支撑库	不需要用户上传扩充 数据库内容 对 iGEMer 更便利且信息准确
地址	<a href="http://2014.igem.org/Team:Michigan_Software">http://2014.igem.org/Team:Michigan_Software</a>	<a href="http://2014.igem.org/Team:USTC-Software">http://2014.igem.org/Team:USTC-Software</a>	<a href="http://2014.igem.org/Team:SJTU-Software">http://2014.igem.org/Team:SJTU-Software</a>

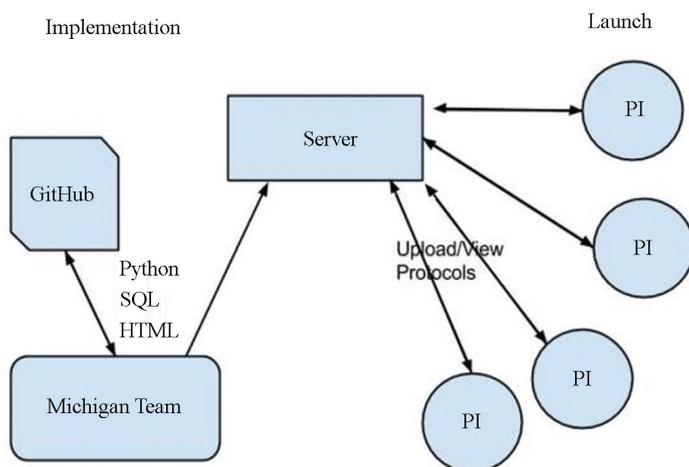


图 4 软件设计架构

Fig.4 Software design architecture

([http://2014.igem.org/wiki/images/2/2d/Concept\\_map.png](http://2014.igem.org/wiki/images/2/2d/Concept_map.png))

与之类似的还有很多项目,如 USTC-Software 2014 年的项目 (<http://2014.igem.org/Team:USTC-Software>)。在他们的项目的数据共享部分,允许使用者把自己设计的生物部件上传到主数据库,供他人使用。这一类的设计大同小异,主要功能是允许用户上传自己的数据到数据库中,经由数据库整合后供所有人使用。但是这一类设计最大的问题在于初期数据量小的时候,并不能很好地发挥它的作用。

除此以外,还有另一类的设计不需要用户上传数据,而是整合网络上已有的数据,来提高现有项目的透明度和利用率。如 SJTU-Software 2014 年的项目 (<http://2014.igem.org/Team:SJTU-Software>) 就建立了一个整合现有生物砖的数据库,其数据主要来源于 iGEM 官网上保存的每年注册的部件的 Registry。基于这个数据库,用户可以搜索高质量的生物砖,或比较生物砖的质量。同时,用户也可根据

一定的标准去上传自己的生物砖。类似的,还有 SJTU-Software 2016 年的项目 IMAP,整合并优化了 iGEM 官网上的信息,并放在他们的软件中,供 iGEMer 浏览。通过整合这些资料,使得 iGEMer 可以更好地了解 iGEM 和使用 iGEM 网站上的信息。

### 3 合作交流

合作交流类项目则旨在加强 iGEM 团队和合成生物学家间的交流合作,以提高工作效率和项目效果(见表 3)。有一点不能忽略的是,越来越多的队伍注意到,用户之间的交流与合作可以显著地提高工作效率和产品效果,所以很多队伍在他们设计的软件中添加了社区功能,用户可以在社区中发布自己的设计,以寻求他人的改进意见;或者是在社区中寻求帮助或合作,以求解决当下研究中遇到的障碍。

表 3 合作交流类软件对比

Table 3 Comparison of softwares for cooperation and communication

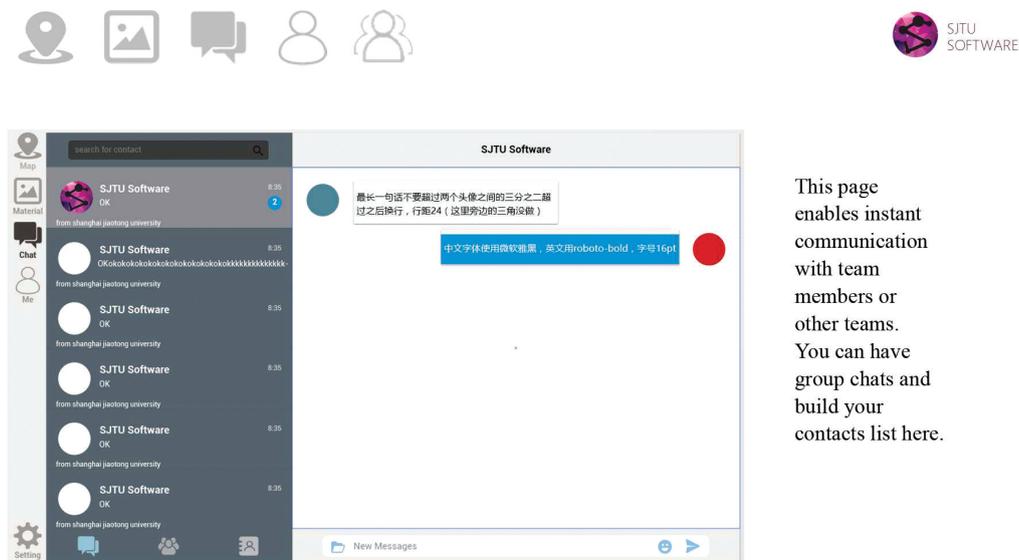
Categories	Protocat4.0	Biohub2.0	CORE	BioBLESS
功能	可供合作团队进行交流分享的平台 提供群组账号、收藏夹以及聊天功能	在线交流分享平台 提供用户上传插件功能	平台交流 CORE bank 允许上传设计, CORE design 允许与其他 用户讨论修改 bank 数据并覆盖 用户评价系统	平台交流 设计共享 数据评价
特点	合作团队可建群组在线交流, 也可与他人交流 仅限于聊天交流	用户可对社区进行改造并且 可以与他人一起修改	对用户上传的数据建立储存库, 同时根据用户评价生成打分	用户评价的同时系统辅助评分, 生成综合评价
地址	<a href="http://2017.igem.org/Team:Michigan_Software">http://2017.igem.org/Team:Michigan_Software</a>	<a href="http://2017.igem.org/Team:USTC-Software">http://2017.igem.org/Team:USTC-Software</a>	<a href="http://2015.igem.org/Team:SYSU-Software">http://2015.igem.org/Team:SYSU-Software</a>	<a href="http://2015.igem.org/Team:USTC-Software">http://2015.igem.org/Team:USTC-Software</a>

SJTU-Software 2016 年的项目就实现了交流的功能。每个团队都有自己的小组,每个成员都有自己的主页。在团队页面中,每个团队成员的联系信息将被显示以方便沟通,而且可以在软件中直接发送消息(见图 5)。Michigan 软件队在 2017 年 ([http://2017.igem.org/Team:Michigan\\_Software](http://2017.igem.org/Team:Michigan_Software)) 推出的 protocat4.0 中提出的群组账号、收藏夹以及聊天功能,这些提供了一个可供合作团队进行交流分享的平台。但其功能还是局限于普通聊天软件所能提供的功能,没能在辅助 iGEM 设计上更进一步。这一点上,其他队伍提供了更好的思路和设计。USTC 在 2017 年推出的 Biohub2.0 中 (<http://2017.igem.org/Team:USTC-Software>) 给出的功能插件系统,除了平台自身提供的一些功能插件以外,用户可以上传自己设计的功能插件在社区中共享。这样,用户不仅可以享受到更多的功能,还可以在共享中发现问题和改善插件。还有 SYSU 在 2015 年推出的 CORE

(<http://2015.igem.org/Team:SYSU-Software>) 中提出的 CORE bank 和 CORE design 功能。用户可以将自己的设计上传到 CORE bank 当中,还可以通过 CORE design 功能对 CORE bank 中已有的设计提出意见,或者进行改进升级,然后再次上传到 CORE bank 中覆盖原有的旧版本。与此同时,CORE 还提供了用户评分系统(见图 6),来甄别相同功能的不同设计的优劣。但用户评分系统如今还并不完善,存在诸多问题。如果用户数目不够多,用户评分的可信度就会大大降低;而且没有一个统一的评价标准,仅仅凭借用户的经验进行评分也会对评价产生偏差。这点上,USTC 在 2015 年的 BioBLESS (<http://2015.igem.org/Team:USTC-Software>) 中提出了另一种思路。就是在用户评分的同时,系统辅助评分。在评价基因电路的功能时,系统会根据多个标准对电路进行综合评价,最后根据基因电路在各个标准上的表现情况进行最后评分。虽然这个评分系统目

前只能针对软件自身生成的基因电路,但它提供了一种系统提供统一标准进行评分的思路。或许未来可以将这种思路和用户评分系统相结合,在注重客

户的个人体验的同时,也增加统一的标准,这样的评分就变得更加科学也不失人性化。



This page enables instant communication with team members or other teams. You can have group chats and build your contacts list here.

图 5 社区交流页面

Fig.5 Webpage for communication

(<http://2016.igem.org/wiki/images/6/62/SJTUsoftware-tutorial12.jpg>)

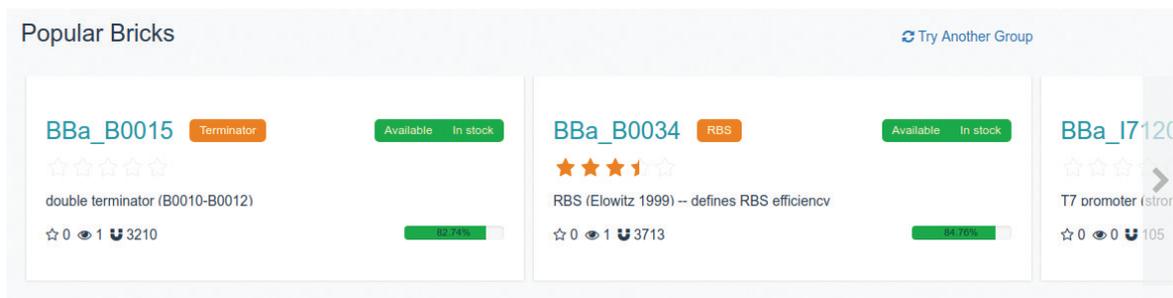


图 6 Biohub 的用户评价系统

Fig.6 User rating system of Biohub

(<http://2017.igem.org/wiki/images/a/a6/Forum-pop.png>)

## 4 数据分析

数据分析类的项目主要是通过设计算法来解析和格式化生物数据,以便更好地使用。从历年的项目中我们看到,基因序列分析、挖掘,也是合成生物学中相当重要的且极具分析价值的研究方向。对基因序列这类生物数据的巧妙处理,可以让它服务于记录、追踪整个合成生物学领域的变化;同时,这样的工作也有可能对其他领域的发展提供新的思考方向。2014年 Vanderbilt\_Software 制作了软件 Darwin ([http://2014.igem.org/Team:Vanderbilt\\_Software](http://2014.igem.org/Team:Vanderbilt_Software)),可以系统的追踪基因序列细微变化,并记录

到数据库。每次追踪到的新改变又通过算法更新数据库,从而生成更高效和安全的跟踪系统。这种设计将在未来避免合成生物学家陷入令人困扰的逻辑复杂性中。2016年, UESTC-Software (<http://2016.igem.org/Team:UESTC-software>) 提出基于 DNA 的文件编辑技术,首次将生物信息转化成计算机信息。他们以 0、1 两个数字的不同组合定义 DNA 的四种碱基,使一段 DNA 序列成为一长串计算机二进制代码来储存信息。DNA 作为信息存储介质,具有高容量(每克 DNA 相当于重量超过 151 公斤的 14 千张 50 GB 蓝光光盘或 233 x 3 TB 硬盘),低维护,自我复制,在数千年后仍然可读等优点。这个项目的提出是合成生物学在其他领域的开创性尝试,也是其

他领域发展的新方向。

## 5 总结

分析了近几年的 iGEM 软件队项目,总结出 iGEM 的软件设计项目主要以辅助设计、资料整合、合作交流、数据分析为设计方向,帮助合成生物学家更合理的设计回路、更高效的寻找资源、更便捷的交流探讨。也有一些队伍着眼于合成生物学某一方面的问题,提出优化的方案并设计出工具。无论角度如何,他们的工作都践行着 iGEM 的目标,促进了生物工具的开源化、透明化发展,推动着合成生物学及相关领域的发展和普及。我们希望本篇综述通过总结以往项目的设计思路和发展趋势,能为今后参加软件队的 iGEMer 提供参考的构思想法及立题方向;或者在此基础上延伸思考,激发出更好的创新与灵感,为合成生物学的发展做出贡献。

## 参考文献(References)

- [1] BENNER S A, SISMOUR A M. Synthetic biology[J]. Nature Reviews Genetics, 2005, 6 (7): 533 - 543. DOI: 10.1038/nrg1637.
- [2] CAMERON D E, BASHOR C J, COLLINS J J. A brief history of synthetic biology[J]. Nature Reviews Microbiology, 2014, 12(5): 381-390. DOI:10.1038/nrmicro3239.
- [3] KHALIL A S, COLLINS J J. Synthetic biology: Applications come of age[J]. Nature Reviews Genetics, 2010, 11 (5): 367-379. DOI:10.1038/nrg2775.
- [4] DUAN Z, ANDRONESCU M, SCHUTZ K, et al. A three-dimensional model of the yeast genome[J]. Nature, 2010, 465(7296): 363-367. DOI:10.1038/nature08973.
- [5] MERCY G, MOZZICONACCI J, SCOLARI V F, et al. 3D organization of synthetic and scrambled chromosomes[J]. Science, 2017, 355 (6329): eaa4597. DOI: 10.1126/science.aaf4597.
- [6] NANDAGOPAL N, ELOWITZ M B. Synthetic biology: Integrated gene circuits[J]. Science, 2011, 333(6047): 1244 - 1248. DOI:10.1126/science.1207084.
- [7] PURNICK P E M, WEISS R. The second wave of synthetic biology: from modules to systems[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2009, 10(6): 410-422. DOI: 10.1038/nrm2698.
- [8] RICHARDSON S M, MITCHELL L A, STRACQUADANIO G, et al. Design of a synthetic yeast genome[J]. Science, 2017, 355 (6329): 1040 - 1044. DOI: 10.1126/science.aaf4557.
- [9] SHAO Y, LU N, WU Z, et al. Creating a functional single-chromosome yeast[J]. Nature, 2018, 560(7718): 331-335. DOI:10.1038/s41586-018-0382-x.
- [10] ZHANG W, ZHAO G, LUO Z, et al. Engineering the ribosomal DNA in a megabase synthetic chromosome[J]. Science, 2017, 355 (6329): eaa3981. DOI: 10.1126/science.aaf3981.
- [11] FRENCH K E. Harnessing synthetic biology for sustainable development[J]. Nature Sustainability, 2019, 2(4): 250-252. DOI:10.1038/s41893-019-0270-x.
- [12] WU M R, JUSIAK B, LU T K. Engineering advanced cancer therapies with synthetic biology[J]. Nature Reviews Cancer, 2019, 19(4): 187 - 195. DOI: 10.1038/s41568-019-0121-0.
- [13] NOWOGRODZKI A. Gene design goes automatic[J]. Nature, 2018, 564(7735): 291-292. DOI:10.1038/d41586-018-07662-w.
- [14] NIELSEN A A K, DER B S, SHIN J, et al. Genetic circuit design automation[J]. Science, 2016, 352 (6281): aac7341. DOI:10.1126/science.aac7341.
- [15] HILLSON N J, ROSENGARTEN R D, KEASLING J D. j5 DNA assembly design automation software[J]. ACS Synthetic Biology, 2012, 1(1): 14-21. DOI:10.1021/sb2000116.
- [16] CAI Y, WILSON M L, PECCOUD J. GenoCAD for iGEM: A grammatical approach to the design of standard-compliant constructs[J]. Nucleic Acids Research, 2010, 38(8): 2637-2644. DOI:10.1093/nar/gkq086.
- [17] MYERS C J, BARKER N, JONES K, et al. iBioSim: A tool for the analysis and design of genetic circuits[J]. Bioinformatics, 2009, 25(21): 2848-2849. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp457.
- [18] GARDNER T S, CANTOR C R, COLLINS J J. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*[J]. Nature, 2000, 403 (6767): 339 - 342. DOI: 10.1038/35002131.

[责任编辑:吴永英]