

DOI: 10.13376/j.cblls/2021160

文章编号: 1004-0374(2021)12-1429-07

· 基础理论 ·



刘陈立, 研究员, 香港大学博士, 美国哈佛大学博士后, 国家杰出青年基金获得者, 现任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副院长、深圳合成生物学创新研究院院长。实验室致力于定量合成生物学研究, 基于“定量解析、合成重构”的研究思路, 聚焦细菌生长定植的数学规律、抗肿瘤细菌疗法等重要科学问题开展工作。

合成生物学的科学问题

罗楠¹, 赵国屏^{1,2,3,4,5,6*}, 刘陈立^{1,7*}

(1 中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所, 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 中国科学院分子植物科学卓越创新中心合成生物学重点实验室, 上海 200032; 3 中国科学院上海营养与健康研究所生物医学大数据中心, 上海 200031; 4 中国科学院天津工业生物技术研究所国家合成生物技术创新中心, 天津 300308; 5 复旦大学生命科学学院微生物学与微生物工程系, 上海 200438; 6 山东大学公共卫生学院健康医疗大数据研究院, 济南 250002; 7 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 合成生物学不仅推动了生物工程应用的革命性发展, 也为生命科学基础研究带来了崭新机遇。本文提出了合成生物学目前的核心科学问题, 一方面是解答生命功能跨层次涌现的原理, 另一方面是基于涌现性原理解决生命系统的理性设计与构建这一瓶颈问题; 总结了在合成生物学研究中, 当功能涌现原理已知或未知时的不同研究范式, 并讨论了合成生物学的定量研究方法, 包括基于“定量表征+数理建模”的白箱模型与基于“自动化+人工智能”的黑箱模型。通过结合自上而下的工程研究范式与量化、理论化的研究方法, 定量合成生物学这一新领域将有望推动基础生命科学与合成生物学的双重变革。

关键词: 合成生物学; 定量合成生物学; 涌现性; 理性设计; 研究范式

中图分类号: Q819

文献标志码: A

Scientific questions for synthetic biology

LUO Nan¹, ZHAO Guo-Ping^{1,2,3,4,5,6*}, LIU Chen-Li^{1,7*}

(1 CAS Key Laboratory of Quantitative Engineering Biology, Shenzhen Institute of Synthetic Biology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Science, Shenzhen 518055, China; 2 Key Laboratory of Synthetic Biology, CAS Center for Excellence in Molecular Plant Sciences, Shanghai Institute of Plant Physiology and Ecology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China; 3 Biomedical Big Data Center, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 4 National Technology Innovation Center of Synthetic Biology, Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese Academy of Sciences, Tianjin 300308, China; 5 Department of Microbiology and Microbial Engineering, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China;

收稿日期: 2021-11-19

基金项目: 中国科学院战略性先导B培育项目(XDPB18); 国家自然科学基金杰青项目(32025022)

*通信作者: E-mail: cl.liu@siat.ac.cn (刘陈立); gpzhao@sibs.ac.cn (赵国屏)

6 Health and Medical Research Institute, School of Public Health, Shandong University, Jinan 250002, China;
7 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Synthetic biology not only has revolutionized bioengineering, but also brings new opportunities to the basic research in life sciences. We propose that the key scientific questions for synthetic biology are to understand the principles underlying the emergence of life functions on one hand, and based on these principles, to rationally design and build synthetic living systems on the other hand. Here, we summarize three types of research paradigms and quantitative methodologies for synthetic biology, including white box modeling based on quantitative observations and biophysical models, and black box modeling based on automated data acquisition and artificial intelligence. Quantitative approaches will allow the predictable design of synthetic biological systems and provide a deeper understanding of life function emergence. Therefore, we envision that quantitative synthetic biology as an emerging young field will drive the next revolution in both synthetic biology and fundamental life sciences.

Key words: synthetic biology; quantitative synthetic biology; emergence; rational design; research paradigms

1 生命功能的涌现

如何理解跨层次的“功能涌现”是生命科学的根本问题之一。有机分子、基因回路、细胞器件，这些无生命的组成部分组合在一起为什么能变成有生命的细胞？无意识、无智慧的个体细胞，组合在一起为什么能变为组织有序的多细胞生物，甚至产生意识与智能？有了结构是否一定就会有功能，整体是否等于部分之和？当简单的、低层次的组成成分组合在一起，形成的系统出现了其组成成分所不具备的功能时，就被称为功能的“涌现”(emergence) (图1)。回答微观层次的结构中是如何涌现出宏观层次的功能，其实就是回答生命是如何从非生命中涌现出来，即“什么是生命”这一古老的、根本的科学问题。从时间尺度上来说，涌现性问题又可分为：过去的功能(existed functions)的涌现，即生命

起源与进化问题，最初的生命是如何从无生命的世界中涌现出来，并一步一步向更高级、更复杂发展；现在的功能(existing functions)的涌现，即在现存的生命系统中，有序的生命活动是如何从低层次的相互作用中涌现出来，并且遵循怎样的法则；还未存在的、新的功能(non-existing functions)的涌现，即我们能利用生物系统的元件，通过合成生物学，创造出什么样的生命系统与功能。

而在创造生命系统的合成生物学领域，我们又面对着要如何进行理性设计，使得新功能得以涌现的问题。合成生物学的发展取决于两个维度：合成能力与设计能力。前者指的是使能技术及工程平台，后者指的是系统的理论构架和方法体系。近二十年来，随着DNA测序、DNA合成、基因编辑等技术的不断革新，以及合成生物元件库、数据库的不断

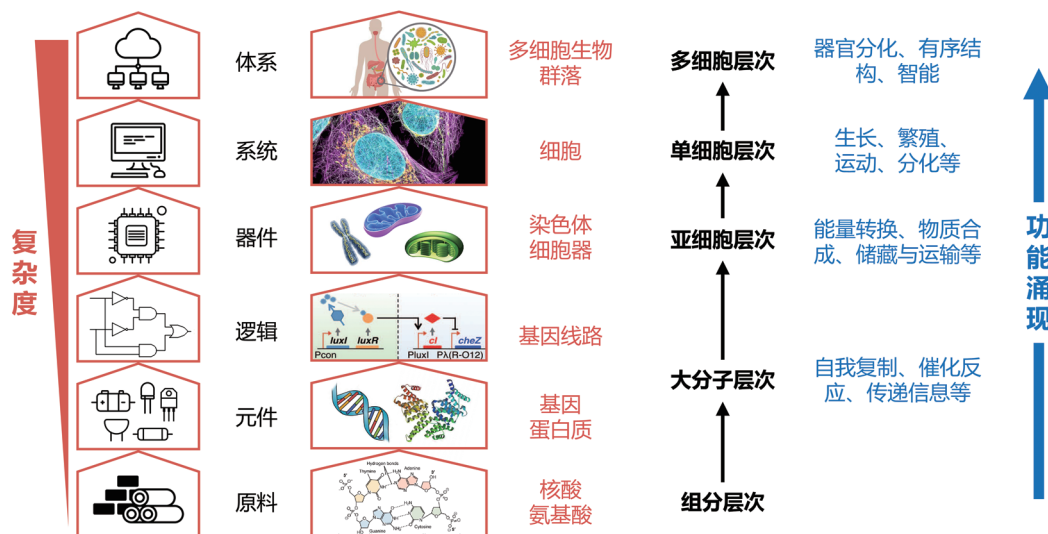


图1 生命功能的跨尺度涌现

发展,我们的合成能力飞速增长。然而,与之形成鲜明对照的是仍旧十分有限的设计能力。只有对于极少数高度简化的系统,如借鉴于电子工程的基因开关(toggle switch)和基因振荡器(oscillator)^[1-2],我们可以进行理性设计。绝大部分的合成系统的构建与优化仍然依赖于反复试错,缺乏理性设计的能力,难以实现定量可控,尤其是生物系统的复杂度越高越缺乏理性设计能力。因此,合成生物学未来20~50年内所面临的巨大挑战,就是如何提高理性设计的能力^[3]。只有当设计能力与合成能力同时具备时,合成为设计提供验证,设计为合成提供指导,形成“设计-合成-测试-学习”的闭环,才有望可靠地、高效地构建更加精密复杂的生命系统(图2)。

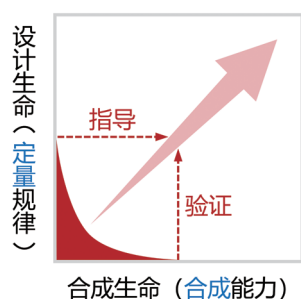


图2 合成生命的使能技术与设计生命的定量理论共同决定合成生物学的发展

因此,我们所面临的科学问题可以统一为“生命功能的涌现性”这一“元问题”。一方面,是生物学的问题,包括过去与现在的功能涌现,需要将传统生物学方法与合成生物学结合,共同回答;另一方面,是合成生物学自身的问题,即合成生物体系中新功能的涌现,以及如何理性设计与构建合成生物体系的问题。理性设计问题的解决,一方面是在技术层面上推动合成生物学的发展,使得构建可控、复杂的合成生物系统成为可能,是解决前述生物学问题不可或缺的力量;另一方面,理性设计生物系统的能力本身便是基于对生命法则的深刻理解,因此,合成生物学本身的问题和生物学的问题是一体两面、相辅相成的。

2 生命的工程化

为了解生命功能如何涌现,揭示生命的本质,传统的生物科学有两种范式。一种是还原论,即:将研究对象进行拆分,自上而下地解析与研究生物

系统的组成成分。生命科学自19世纪起迈入了近代科学的行列,遗传学、细胞学、分子生物学、生态学等等蓬勃兴起,这些领域都属于还原论,从种群、个体、细胞、分子等各个不同层级上对生命活动进行了探究。2001年,人类基因组测序计划完成了草图图谱的工作,从还原论的角度说,我们已将生命系统还原到了最底层的基因图谱。然而,对于生命系统的功能如何涌现出来这一本质问题,我们仍然面临着巨大挑战。其中一个重要原因是,对组成部分或低层次的分析并不能真正地预测高层次的行为,对低维度的理解也不一定导致对高维度的理解。功能产生于分子,却并不直接存在于分子;功能依赖于整体,亦即依赖于个体与个体之间通过互相作用形成的有机体系。因此,人们意识到,生命科学需要整体论思维,将生物视为一个系统的、复杂的、多线性的、具有自组织特性的整体。随着组学、生物控制论、计算生物学的发展,20世纪末系统生物学的新范式出现了,旨在理解生物系统组分的相互关系,研究它们整合在一起所形成的网络系统的结构、动态与功能。由于系统生物学注重宏观地从表象模型层面上描述实验数据或观察其行为,其挑战在于如何进行检验,获得超越表层相关性的底层因果机制。

还原论使我们从微观角度了解生命系统的组成成分,系统论使我们从宏观角度了解各组分如何互动并构成整体。二者各有局限性,却又是优势互补的,从不同的方向刻画生物系统,使我们对生命的认知指数式地增长。未来的生命科学必须兼具还原论与系统论两种范式。

诞生于世纪之交的合成生物学开辟了一条崭新的道路。作为与工程科学的交叉学科,合成生物学的任务是用知识达到构建事物的目的,即以工程构建的方式,将自然科学应用在生物工程中,构建自然界不存在的生命体,增进人们对工程生命体与自然生命体的基础认知。它一方面是还原论:将生命系统自上而下地拆分成元件、模块与逻辑,通过理解部件来理解系统;一方面是系统论:在工程科学自下而上的理念指导下,整合生物学部件,构建生物系统,用重构合成的办法寻找相关性背后的因果关系。

合成生物学作为自然科学与工程之间的“桥梁”的本质,对生命进行工程化的新范式,将为我们回答前述科学问题带来独辟蹊径的启发。总体而言,对于“功能涌现”这一生命本质问题,与传统生物

学方法结合, 合成生物学开辟了一条全新的解答思路: 如果能够从头构建一个细胞(或者其他层次的生命系统), 那么成功构建细胞是我们理解细胞的组织原理与运行法则的直接证明, 亦即“*What I cannot create, I do not understand*”(凡是我不能创造的, 我就不能真正理解——费曼语)。其次, 自然界的生物系统极端复杂, 我们所掌握的部分极其有限, 绝大部分的因素是未知的、不可控的, 而人工合成的系统更加简化、可知、可控, 能更直接有效地通过施加扰动或设计改造来发掘因果关系。通过构建基因、细胞、组织、器官、个体、群落等等不同层次的系统, 我们可以探索生命如何由下至上——一层一层产生有序的结构与功能。

具体而言, 对于生物学的科学问题: 一是研究过去曾经存在的功能, 即生命的起源与进化问题。过去存在的生命系统已经消逝, 只能通过化石等来获得间接的证据, 而合成生物学则提供了重建原始生命^[4]、重建古生物系统、重构生命进化路径的缺失环节^[5-6]的可能, 使我们能对已不存在的生物系统进行直接研究。二是研究当前存在的功能, 即揭示生命法则、理解生命系统。对于这一目标, 传统生物学通过“发现”, 合成生物学通过“重构”, 二者相互补充, 共同推动对现有生物系统的理解。通过对生命系统的简化、改造与重构, 合成生物学可以获得传统方法难以获得的信息。可以重构基因线路, 使其从复杂的细胞环境和多层面的调控网络中剥离出来, 验证其功能与调控机制。如 Ron Weiss 课题组利用群体密度感应元件构建了能形成有序结构的细胞群体, 验证了形态发生素梯度的原理^[7]。可以基于从组学所获得的信息, 重构基因组、表观基因组、转录组、蛋白质组, 对细胞施加传统方法

难以施加的内在扰动, 从而阐明层与层之间潜在的因果关系, 帮助人们打通生命组学, 促进功能组学的最终实现。

对于合成生物学本身的问题: 首先是创造并研究未曾存在的功能, 即自然界没有的生物系统。一方面是通过创造自然界不存在生命体系, 如硅基生命^[8]、单染色体酵母^[9]、活细胞-半导体材料杂合体等, 探索生命边界, 反过来回答“生命是什么”这一命题; 另一方面是通过构建具有新功能的生物系统, 开发新型能源、医药、材料、工农业产品等^[10]。同时, 无论是构建具有新功能的生物系统, 还是重构曾有、现有功能的生物系统, 都需要具备基于理解生命系统规律的理性设计能力。无论是理解还是设计, 从根本上来说, 必须超越现象描述, 寻找定量规律, 构建理论架构, 从描述科学转变为理论科学。

3 合成生物学理性设计的研究范式

合成生物学理性设计的本质目标, 是通过设计底层的元件与结构, 获得顶层的目的功能。从元件对直接进行端对端的预测, 或者从功能出发直接设计元件, 在现阶段还比较困难。而元件与功能之间的中间层是逻辑, 即元件之间通过相互作用涌现出来的逻辑结构。以合成生物学的开创性工作之一, Elowitz 和 Leibler^[2] 构建的合成振荡器为例, 其元件是研究者所设计与构建的基因线路, 包含三个转录抑制子, 以质粒为载体导入到细胞中; 基因元件的互作产生了逻辑: 一个由三个元件构成的环形结构, 每个元件抑制下一个元件, 共同构成一个负反馈的环路; 最终, 从这个逻辑结构中涌现出系统的功能, 即三个基因周期性的振荡表达(图3A)。其中, 元件产生逻辑的过程我们定义为“机制”, 而逻辑

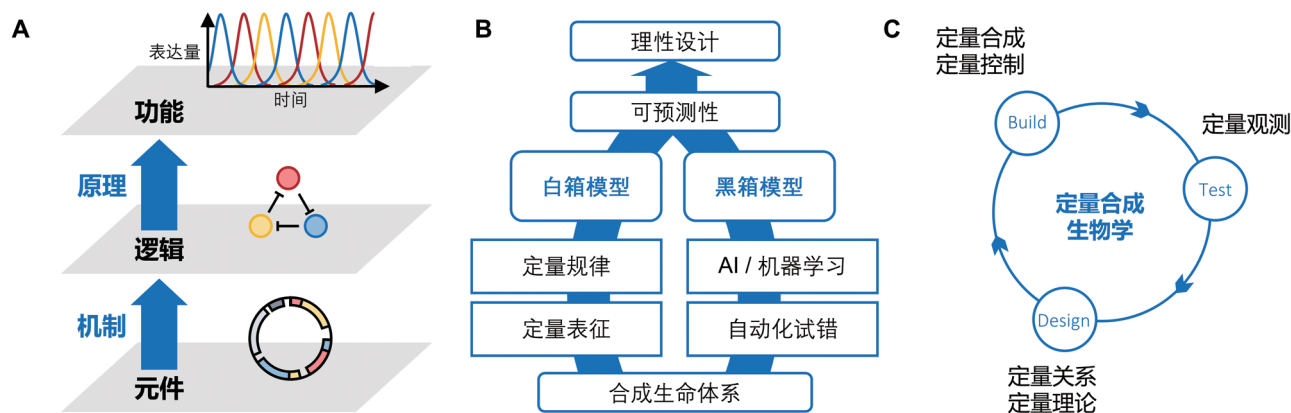


图3 以定量为基础, 建立合成生物学的理性设计体系

产生功能的过程我们称为“原理”(图3A)。机制对应于具体的合成体系与基因线路,如每个基因的功能、如何相互作用;而原理更加普适,因为逻辑是从具体组成中抽离出来的抽象结构,不同的体系可以共有同一套逻辑,从而产生同样的功能。

合成生物学目前缺乏一套成熟的方法论为理性设计奠定基础,但成功的合成生物学例子也屡见不鲜,可以为我们提供借鉴。从这些例子中,我们总结了目前合成生物学的三种研究范式。

上述合成振荡器这个例子展示了合成生物学最成熟的范式:当已知功能背后的原理时,我们能根据逻辑来设计元件。合成生物学领域的奠基工作,合成振荡器与基因开关^[1-2],分别是基于对振荡体系与双稳态体系的成熟理论设计的。例如,有研究对能产生振荡的拓扑结构进行了数学分析^[11]。在后续研究中,人们进一步构建了基于其他拓扑结构或基于不同机制的基因线路,获得了更为稳定的振荡系统^[12-13]。

然而,在大多数情况下,目的功能的形成原理并不清楚,因此我们没有已知的逻辑架构来指导元件的设计。原理未知时仍成功构建有功能的合成体系的例子也有不少,其中很多是采取自下而上的思路:利用功能与机理十分清楚的基因元件,先将体系构建起来,再从中探索感兴趣的功能。这样获得的功能可能是、也可能不是设计体系时所预期的功能。这种策略的瓶颈在于第一步,即寻找能让系统产生有意义功能的条件,这通常依靠耗时耗力的不断试错、调整参数与系统优化,成功常常需要运气。另一种策略是自上而下的“猜”,基于对目的功能的定量研究,对其原理进行有根据的猜想。然后基于猜想,设计元件,实现逻辑,获得功能,最后,再反过来验证所猜想的原理。

因此,当原理未知时,我们可以通过“碰运气”来获得具有功能的系统,也可以通过“猜”来建立可能的系统逻辑。在实际研究中,这两种策略常常需要互相结合。一个典型例子是使细菌菌落产生周期性条纹的合成基因线路的构建^[14],这个体系的构建是根据对模式形成原理的推测,在合成体系之后,通过调整参数,获得了有趣的表型,尽管这种表型是最初预期之外的。在获得了感兴趣的功能之后,我们便能对系统的机制进行研究,理解元件是如何互相联结的,并从中提取出系统的逻辑架构,最后理解从逻辑产生功能的原理。在上述例子中,研究人员从这个合成体系出发,通过数学建模,发现了

基于细胞密度与运动的负反馈的模式形成原理^[14]。由于原理的普适性,我们可以将其推广到更多的体系,使用前述第一种范式,在原理已知的条件下,根据逻辑架构设计合成生命的元件。

4 定量合成生物学的研究方法:白箱与黑箱

所谓理性设计,就是“可预测性”设计,要可预测,就必须定量。如何建立量化、理论化的合成生物学体系,我们需要借鉴其他自然科学领域的方法论:一类是知识驱动的“白箱模型”,一类是数据驱动的“黑箱模型”(图3B)。

白箱模型,指的是基于对系统规律认识的模型。杨振宁先生把物理学理论的发展分为实验、唯象理论(phenomenology)和理论架构三个阶段^[15],典型的例子是经典力学的建立:16世纪,第谷对天体运行进行了前所未有的精确的定量观测;根据第谷所积累的数据,开普勒总结出了行星运动三大定律,从此人们可以对行星运行轨迹做出定量预测;天文规律的发现,最终为牛顿建立经典力学奠定了基础;而没有经典力学体系,就不可能有现代航空航天技术。在这个历程中,对自然现象的定量观测是第一步;定量,使得科学摆脱了定性描述的模糊与主观,使得数学描述成为可能。第二步是建立唯象理论,即用数学公式来概括和提炼定量的观测现象,不能解释现象的原因,但对现象有定量预测的功能,“知其然而不知其所以然”。第三步是建立理论架构,解释产生现象的内在机制。牛顿的名著《自然哲学的数学原理》展现了如何运用归纳与演绎、综合与分析的方法、公理化方法、科学的简单性原则,用数学的方式描述自然现象背后的原理。他研究经典力学的科学方法论和认识论支配了当时整个自然科学发展的进程,直到今天都是科学研究中所遵循的基本准则。相对于唯象理论,理论架构具有普适性。唯象理论和理论架构的定义是相对的,例如,相对于量子引力理论,万有引力定律也是唯象的,需要通过量子力学来解释。最后,在定量的、普适的理论架构的基础上,我们可以发展工程应用。

合成生物学要如何建立白箱模型?首先,需要获取关键表型的量化实验数据;其次,可以通过建立唯象模型来掌握系统的运行规律。宏观表现的规律能给我们寻找微观的机制提供启示。通过综合不同系统、不同现象的唯象规律,我们能进一步归纳、提炼出具有普适性的理论框架。最终,利用理论来达到理性设计与构建合成生物系统这一工程目标。

黑箱模型则遵循着完全不同的范式，它是一种忽略内部规律，根据输入-输出关系建立的、反映系统因素间笼统的直接因果关系的模型。白箱模型的建立由灵感驱动、知识驱动，而黑箱模型由高通量、标准化的数据驱动，建立在机器学习等人工智能的预测算法上，通过算法的自动化试错，分析与挖掘数据中的模式和关联。得益于数据科学与人工智能的飞速发展，黑箱模型在生物学领域的应用成果显著。蛋白质三维结构一直是生物学领域难以突破的瓶颈，数十年间三维结构被完全解析的蛋白质只覆盖了人类蛋白质序列的17%。而DeepMind开发的AlphaFold的横空出世颠覆了这个局面^[16-19]。AlphaFold及新一代的AlphaFold2基于机器学习算法，使用17万个已知结构的蛋白质数据库进行训练，建立从蛋白质的氨基酸序列到蛋白质结构的映射关系。AlphaFold2已预测了98.5%的人类蛋白质结构，其中1/3的蛋白质预测达到了极高精度。开发与合成生物学研究高度适配的人工智能方法体系，有望突破传统数理建模复杂度低、过度约束等局限，可以从生物实验中产生的海量数据尤其是组学数据中挖掘人脑不易发现的特征，提高对基因元件、回路、网络等功能预测的准确度。

白箱模型与黑箱模型两种途径都指向同一目标，即用数理逻辑与定量关系研究自然现象。因此，我们提出用“定量合成生物学”来解决目前面临的挑战。定量合成生物学是定量生物学与合成生物学的交叉学科，其目标是用严谨的数理逻辑思维研究生物系统基本原理，用简单定量关系描述复杂生物过程。一方面，可以以白箱模型寻找定量规律和原理，理解生物系统基本原理与设计原则；另一方面，可以以人工智能算法通过自动化试错获得可预测的黑箱模型(图3B)。以这些模型为指导，理性设计合成生物体，从而回答生物学问题，并且真正实现合成生物学的工程化。反过来，通过构建合成生物系统，又能验证定量生物学对生命现象的定量预测。

定量合成生物学其构建方式是从简单到复杂，从原料(核酸、氨基酸)、元件(基因、蛋白质)、逻辑(基因回路)、器件(染色体、细胞器)、系统(细胞)到体系(多细胞生物体)，自下而上在不同尺度上重新构建人工生物系统；其分析方式是自上而下，从宏观定量分析得到微观理论机制。

理性设计原理和合成构建技术在生物研究中，能形成“设计-合成-测试(design-build-test)”的研究循环(图3C)，但目前这种循环的速度慢、效率低，

依赖于昂贵的人力成本。因此，自动化、高通量的设备平台和标准化的实验方法、算法和流程，是未来的合成生物学不可或缺的一部分。当前研究的一个新的热点是“黑箱的白箱化”：用算法建立黑箱，用高通量的实验“打开”黑箱，理解其内部的机制。一个最新案例是2020年发表在*Nature*上的“人工智能机器人化学家”^[20]，它具备人工智能算法，能对10个维度的变量进行分析，从1亿多个候选化学实验中确定668个实验；同时，它能够自动、独立、高效地完成实验。人工智能降维结合高通量的自动化设施，从两个方向共同高效探索参数空间。

因此我们提出，建设理论(理性设计)、技术(合成能力)、工程(自动化平台)三者相辅相成的合成生物学体系(图3C)。首先，发展定量合成生物学，定量描述和预测基因回路与细胞行为，发展生命体系定量理解与理性设计的基础理论框架，建立复杂生物系统的设计理论、从头设计原则和数学模型，探索生命体维系、运转的基本规律。其次，大力发展使能技术：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、自动化建模及测试能力，使得我们能更精确定量地合成、控制生物系统。其三，建设自动化、高通量的设备平台，发展高通量、数字化、标准化的设计、合成、测试技术体系。

5 结语

定量和数据驱动合成生物理论，全自动合成生物平台装载使能技术，实现融合智能化设计学习、自动化合成测试、多功能用户检测的合成生物学智能化云端实验室，将推动合成生物学研究由定性、描述性、局部性的研究，向定量、理论化和整体化的变革。合成生物学的变革将使人们增进对生命系统的基础认知，更好地理解复杂生物网络，分析出生命体的基本规律与设计原则。反过来，基础生命科学认知的深入，又将更好地指导工程生命体的理性设计。我们期待，基础生命科学研究与合成生物学研究两者的螺旋上升，会真正开启生命科学革命之门，同时针对工业、农业、健康、能源、环境、材料、信息、工程等国民经济领域重大需求，引领新一代生物技术和工程生物学发展。

[参 考 文 献]

- [1] Gardner TS, Cantor CR, Collins JJ. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature*, 2000, 403: 339-42

- [2] Elowitz MB, Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature*, 2000, 403: 335-8
- [3] Zhao W. A forum on synthetic biology: meet the great challenges with new technology. *Natl Sci Rev*, 2021, 8: nwaa252
- [4] Budin I, Debnath A, Szostak JW. Concentration-driven growth of model protocell membranes. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 20812-9
- [5] Toprak E, Veres A, Michel JB, et al. Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sustained drug selection. *Nat Genet*, 2011, 44: 101-5
- [6] He X, Liu L. Toward a prospective molecular evolution. *Science*, 2016, 352: 769-70
- [7] Basu S, Gerchman Y, Collins C, et al. A synthetic multicellular system for programmed pattern formation. *Nature*, 2005, 403: 1130-4
- [8] Kan SB, Lewis RD, Chen K, et al. Directed evolution of cytochrome c for carbon-silicon bond formation: bringing silicon to life. *Science*, 2016, 354: 1048-51
- [9] Shao Y, Lu N, Wu Z, et al. Creating a functional single-chromosome yeast. *Nature*, 2018, 560: 331-5
- [10] Voigt CA. Synthetic biology 2020-2030: six commercially-available products that are changing our world. *Nat Commun*, 2020, 11: 6379
- [11] Novak B, Tyson JJ. Design principles of biochemical oscillators. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9: 981-91
- [12] Stricker J, Cookson S, Bennett MR, et al. A fast, robust and tunable synthetic gene oscillator. *Nature*, 2008, 456: 516-9
- [13] Danino T, Mondragon-Palomino O, Tsimring L, et al. A synchronized quorum of genetic clocks. *Nature*, 2010, 463: 326-30
- [14] Liu C, Fu X, Liu L, et al. Sequential establishment of stripe patterns in an expanding cell population. *Science*, 2011, 334: 238-41
- [15] 杨振宁. 美与物理学. *武汉理工大学学报(信息与管理工程版)*, 2003, 25: 1-5
- [16] Senior AW, Evans R, Jumper J, et al. Improved protein structure prediction using potentials from deep learning. *Nature*, 2020, 577: 706-10
- [17] Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 2021, 596: 583-9
- [18] Tunyasuvunakool K, Adler J, Wu Z, et al. Highly accurate protein structure prediction for the human proteome. *Nature*, 2021, 596: 590-6
- [19] Callaway E. DeepMind's AI predicts structures for a vast trove of proteins. *Nature*, 2021, 595: 635
- [20] Burger B, Maffettone PM, Gusev VV, et al. A mobile robotic chemist. *Nature*, 2020, 583: 237-41