

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.01.032

· 文献计量学 ·

基于 Web of Science 的合成生物学文献计量分析*

安嘉璐¹ 田玲^{1△} 周艳玲¹ 陈丹霞¹ 鹿子康²

(1 北京协和医学院 / 中国医学科学院医学信息研究所 北京 100020;

2 中国医科大学附属第四医院 辽宁 沈阳 110005)

摘要:合成生物学是一个新兴的交叉学科,近年来得到了广泛关注。本文以 1992-2012 年期间 Web of Science 数据库收录的 5012 篇与合成生物学相关的论文为研究对象,进行年代分布、地域分布、机构分布、研究热点等方面的计量分析,以探究合成生物领域的研究实力分布、研究热点与发展动态。通过文献计量分析发现合成生物学领域近十年来发展迅猛,美国等发达国家占据主动。我国在该领域的论文产出数量可观,但学术影响力有待提高。研究的热点主要集中在基因调控网络构建、基因基因组合成、功能回路设计等方面。

关键词:合成生物学;web of science;文献计量学

中图分类号:G350 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)01-139-06

Bibliometrics Analysis of Synthetic Biology Based on Web of Science*

AN Jia-lu¹, TIAN Ling^{1△}, ZHOU Yan-ling¹, CHEN Dan-xia¹, LU Zi-kang²

(1 Peking Union Medical College/ Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, 100020, China;

2 The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110005, China)

ABSTRACT: Synthetic biology is an emerging cross-discipline, which arouses great attention in recent years. Based on 5012 articles published during 1992~2012 in web of science citation database, the status of synthetic biology research was analyzed. The searching results were analyzed concerning the article numbers and the total citation by years, countries, and institutes, which helped to find out the distribution of research strength in the field of synthetic biology. In an effort to discover the research progress and focuses, the authors also analyzed the hot key words and hot papers. After bibliometrics analysis, the author found out that synthetic biology develops rapidly in recent ten years, mainly promoted by developed countries, such as the US. China has a large number of research papers in this field but the academic impact need to be improved. The research mainly focuses on construction of gene regulatory networks, gene synthesis and genome synthesis, genetic circuit, chassis organisms and minimal genome and so on.

Key words: Synthetic biology; Web of science; Bibliometrics analysis

Chinese Library Classification(CLC): G350 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)01-139-06

前言

合成生物学作为正式学术名词第一次出现是在 1980 年,由德国科学家芭芭拉描述基因工程菌时采用^[1]。根据英国皇家学会的定义,合成生物学是指新的人工生物路径、有机体或装置的设计和构建,或者对自然生物系统进行重新设计。合成生物学组织网站上公布的合成生物学的定义则强调合成生物学的两条技术路线:(1)新的生物零件、组件和系统的设计与建造;(2)对现有的天然生物系统的重新设计。合成生物学是分子生物学、基因组学、信息技术和工程学交叉融合而产生的一系列新的工具和方法,引起了国内外学者的广泛关注^[2]。

本文希望通过文献计量分析,对近年来合成生物学领域发

表的高质量论文进行深入剖析,以揭示当前合成生物学领域研究产出状况、各国参与程度、研究力量的分布以及重点研究方向,供研究人员参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源

研究选取 Thomson Reuters 公司的科学引文索引数据库扩展版(SCI-EXPANDED)^[3]作为数据来源。检索时间为 2013 年 10 月 18 日。

1.2 检索策略

检索条件如下:入库时间为 1992~2012 年,文章类型为论文(Article)。检索策略为 TI="synthetic biology" OR "gene cir-

* 基金项目:中国工程院咨询研究项目(2008-ZD-03)

作者简介:安嘉璐(1991-),女,硕士研究生,研究方向:医药科技战略研究,E-mail: anjialu1991@163.com

△ 通讯作者:田玲(1961-),女,研究员,研究方向:医药科技战略研究,E-mail: tian.ling@imicams.ac.cn

(收稿日期:2014-06-08 接受日期:2014-06-30)

cuit" OR" gene circuits" OR" genetic circuit" OR" genetic circuits" OR" genetic device" OR" genetic devices" OR" synthetic life" OR" synthetic lives" OR" synthetic tissue" OR" synthetic tissues" OR" synthetic cell" OR" synthetic cells" OR" synthetic genome" OR" synthetic genomes" OR" synthetic gene" OR" synthetic genes" OR" minimal genome" OR" minimal genomes" OR" essential gene" OR" essential genes" [4] OR" biology, synthetic". 共获得 SCI 论文数据 5012 条。

2 结果

2.1 时间分布

1992 年至 2012 年间合成生物学领域 SCI 论文的时间分布情况如图 1 所示,总共发表论文 5012 篇。对论文发表时间进行分析,可看出 20 世纪 90 年代初期,合成生物学研究处于萌芽状态;90 年代到本世纪初,研究开始逐步发展,论文数量呈现缓慢增长趋势;2004 年开始,论文数量增长速度加快,增长幅度加大,2012 年发表论文达 644 篇。论文的时间分布分析表明,合成生物学作为一门新兴学科,已经得到了世界范围内的广泛关注,并开展了相关研究,论文产出逐年增高,学科的发展较为迅速。

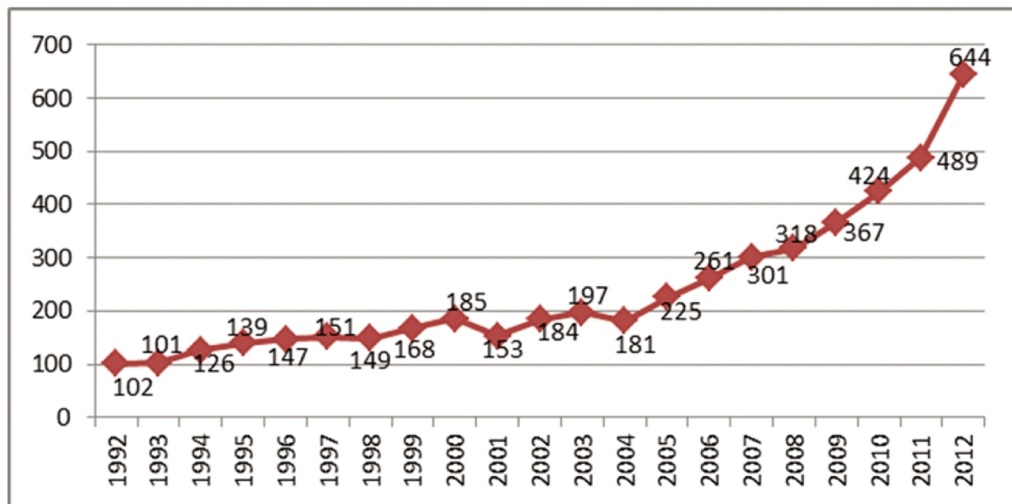


图 1 1992-2012 年合成生物学论文发表情况

Fig. 1 Annual changes of papers in synthetic biology from 1992 to 2012

2.2 国家及地区分布

论文所属国家/地区分析显示,1992~2012 年全球共有 66 个国家/地区在合成生物学领域拥有 SCI 论文产出。1992~2012 年合成生物学领域 SCI 论文产出数量前 10 位的国家/地区情况如表 1 所示。前 10 个国家/地区的论文数量合计约占发表总数的 80.02%。可以看出,美国、英国、德国等是当今全球合成生物学领域的主导研究力量。其中,美国处于领

军地位,其论文产出数量约占发表总数的 57.06%,远远高于其他国家和地区。中国大陆的论文产出数量为 263 篇,排名第 7,约占发表总数的 5.25%,不及美国的十分之一。从论文的平均被引次数所反映的学术影响力而言,美国、日本、德国和英国表现突出;瑞士表现最佳,论文的平均被引次数高达 48.07;中国大陆在 10 个国家/地区中处于最后位置,论文平均被引次数仅为 8.39,与其他 9 个国家/地区的差距巨大。

表 1 1992-2012 年发表合成生物学论文数量前 10 位国家/地区

Table 1 Top 10 countries or regions of papers publishing quantity of synthetic biology from 1992 to 2012

排名 (Ranking)	国家/地区 (Countries or Regions)	发表论文数量 (Quantity of Papers)	被引用次数 (Number of Citations)
1	美国(USA)	2860	44.34
2	英国(UK)	577	31.03
3	德国(German)	503	35.74
4	日本(Japan)	472	39.41
5	法国(France)	418	31.24
6	加拿大(Canada)	320	30.75
7	中国大陆(China)	263	8.39
8	西班牙(Spain)	216	22.04
9	意大利(Italy)	180	26.21
10	瑞士(Switzerland)	163	48.07

根据 1992~2012 年合成生物学领域 SCI 论文产出数量前 40 位国家/地区在论文中的合著关系建立共现矩阵,并通过 UCINET 软件对矩阵进行可视化。如图 2 所示,40 个国家/地区的论文均拥有国际合著关系,已形成较为广泛的国际合作网络关系。在该网络关系图中,可以看出,美国发文量大,与其他国家地区的合作研究较为广泛,并与英国、德国、加拿大等国形成了紧密的合作关系。另外,以美国为核心,法国、英国、日本、德国、瑞典、加拿大、澳大利亚形成了更为紧密的合作网络。由此可看出,科研实力和科研影响力是相互影响、相互促进的。这些国家本身具有高水平的研究实力,有利于开展更为广泛的合作研究,从而提高自身的科研影响力;相反,美国等国家的科研影响力较高,吸引了国际合作伙伴,有利于相互交流与学习,从而也促进了科研实力的进一步提升。中国在该合作网络关系图

中处于中间位置,与发文量相当的西班牙、瑞士和加拿大相比,中国与其他国家的合作研究较少,未能形成紧密的合作关系。

上述数据清楚地显示出,美国是当今合成生物学领域研究的全球领军力量,其研发活动开展规模最大,论文的质量高,且国际合作对象广泛,因此是全球合成生物学研发网络中最大、最重要的创新思想与知识来源。除美国以外,英国、德国、日本及法国处第二阵列,但研发力量及质量与美国相比,还有着较大差距。瑞士虽然发文量排名处于最后位置,且在合作网络关系图中处于中间位置,但其论文平均被引次数排名第一,表明瑞士在合成生物学领域的研究同样做出了突出贡献,具有很高的国际影响力。中国大陆虽然按论文发表数量进入了前 10 位排名,但其论文平均被引用次数和合作网络关系图所表现出来的学术影响力还处于较低水平,学术实力和影响力仍有待加强。

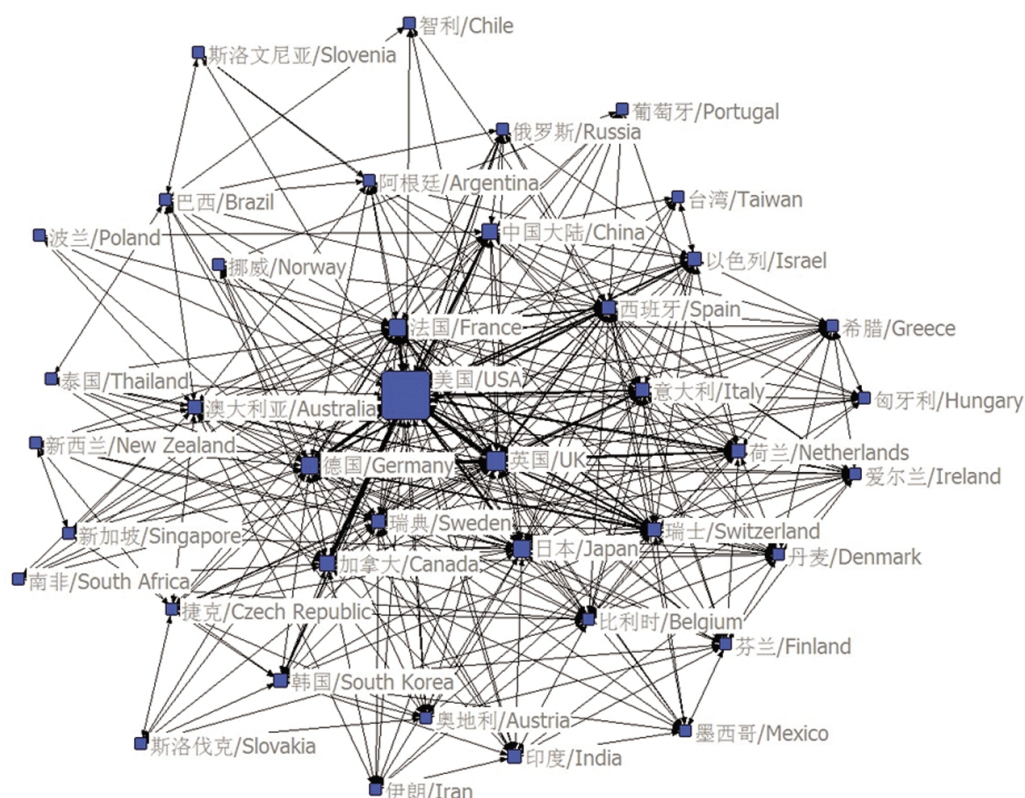


图 2 1992-2012 年论文发表前 40 位国家/地区的论文合作关系

Fig. 2 Cooperative relationships of top 40 countries or regions of papers publishing quantity from 1992 to 2012

2.3 机构分布

对 5012 篇论文作者所属研究机构进行分析,1992-2012 年合成生物学领域发表论文的机构多达 2700 余家(包括大学、企业和研究院所)。其中,论文发表数量前 20 名的机构及发文情况如表 2 所示。21 家研究机构中有 15 家美国机构、2 家日本机构、2 家法国机构、1 家加拿大机构和 1 家中国机构。根据论文平均被引用次数所反映的研究影响力而言,上述 21 家机构绝大多数表现优秀,中国科学院除外。整体而言,可以看出合成生物学领域大部分尖端研究力量分布于美国、日本等国的高等教育机构内,尤其是美国的大学。其中,哈佛大学表现最为突出,无论是发文量还是论文平均被引次数都居于首位,发文量多达 147 篇,论文平均被引次数高达 82.16,显示出其在合成生物学

领域的绝对领先地位。而中国大陆唯一上榜的研究机构是中国科学院,发表文章 53 篇,位居第 11 名,但论文被引次数仅为 8.62,远低于其他研究机构。

2.4 关键词分布

1992-2012 年发表的 5012 篇论文的关键词共计 14311 个,经过清洗、整理,最终获得关键词共计 11817 个。按照词频大小排序,选取词频大小在 85 以上的 72 个关键词,生成表 3。首先利用 TDA 软件生成 72*72 的关键词矩阵,再将共词矩阵转化为相关矩阵,导入 SPSS 进行聚类分析,生成树状图。以树状图作为参考,将下表中的关键词归为四类,从而得出合成生物学领域的研究热点和主要方向。

表 2 1992-2012 年发表合成生物学论文数量前 21 位机构

Table 2 Top 21 organizations of papers publishing quantity of synthetic biology from 1992 to 2012

排名 (Ranking)	机构名称 (Organization)	所属国家 (Country)	发表论文数量 (Quantity of Papers)	平均被引用次数 (Number of Citations)
1	哈佛大学 /Harvard Univ	美国 /USA	147	82.16
2	加州大学伯克利分校 /Univ Calif Berkeley	美国 /USA	91	54.58
3	麻省理工学院 /MIT	美国 /USA	77	49.38
4	东京大学 /Univ Tokyo	日本 /Japan(Japan)	73	50.88
5	斯坦福大学 /Stanford Univ	美国 /USA	69	47.16
6	加州大学圣地亚哥分校 /Univ Calif San Diego	美国 /USA	68	51.71
7	多伦多大学 /Univ Toronto	加拿大 /Canada	61	38.70
8	加州大学旧金山分校 /Univ Calif San Francisco	美国 /USA	60	64.25
9	伊利诺伊大学 /Univ Illinois	美国 /USA	59	42.66
10	华盛顿大学 /Univ Washington	美国 /USA	58	44.03
11	中国科学院 /Chinese Acad Sci	中国 /China	53	8.62
12	法国国家科学研究中心 /CNRS	法国 /France	53	49.66
13	杜克大学 /Duke Univ	美国 /USA	53	58.53
14	威斯康辛大学 /Univ Wisconsin	美国 /USA	53	25.26
15	巴斯德研究院 /Inst Pasteur	法国 /France	52	53.19
16	加州理工学院 /CALTECH	美国 /USA	48	58.54
17	康奈尔大学 /Cornell Univ	美国 /USA	47	46.00
18	大阪大学 /Osaka Univ	日本 /Japan	46	40.11
19	明尼苏达大学 /Univ Minnesota	美国 /USA	44	25.75
20	加州大学洛杉矶分校 /Univ Calif Los Angeles	美国 /USA	43	28.30
21	芝加哥大学 /Univ Michigan	美国 /USA	43	64.37

表 3 1992-2012 年合成生物学论文中的高频关键词

Table 3 High-frequency words of synthetic biology from 1992 to 201

中文关键词 (Key Words in Chinese)	英文关键词 (Key Words in English)	词频 (Frequencies)	中文关键词 (Key Words in Chinese)	英文关键词 (Key Words in English)	词频 (Frequencies)
表达	Expression	1827	抗性	Resistance	139
大肠杆菌	<i>Escherichia-coli</i>	1548	鼠	Mice	133
基因	Gene	1466	载体	Vectors	131
啤酒酵母菌	<i>Saccharomyces-cere- visiae</i>	995	RNA	RNA	130
蛋白	Protein	904	设计	Design	129
酵母	Yeast	773	激酶	Kinase	127
识别	Identification	702	秀丽隐杆线虫	<i>Caenorhabditis-elegans</i>	126
突变	Mutations	520	果蝇	<i>Drosophila</i>	124
序列	Sequence	479	启动子	Promoter	124
DNA	DNA	376	分化	Differentiation	114
细胞	cells	352	定位	Localization	107
合成基因	Synthetic gene	331	域	Domain	105
进化	Evolution	308	调节	Regulation	104
提纯	Purification	282	粟酒裂殖酵母	<i>Schizosaccha- Romyces-pombe</i>	102
克隆	Cloning	252	筛选	Selection	101

转化	Transformation	235	感染	Infection	101
转录	Transcription	224	同系物	Homolog	100
复制	Replication	223	毒力	Virulence	100
网络	Networks	216	受体	Receptor	97
体内研究	In-vivo	209	生产	Production	97
细菌	Bacteria	208	系统生物学	Systems biology	95
生长	Growth	208	进化	Development	95
表征	Characterization	206	功能分析	Functional analysis	94
信使核糖核酸	Messenger-RNA	201	重组	Recombination	93
结合	Binding	193	信号转导	Signal-transduction	93
枯草芽孢杆菌	Bacillus-subtilis	181	中断	Disruption	93
体外研究	In-vitro	177	酶	Enzyme	92
哺乳动物细胞	Mammalian-cells	177	家族	Family	92
细胞周期	Cell-cycle	174	质粒	Plasmid	91
激活	Activation	159	特异性	Specificity	89
模型	Model	158	组织	Organization	87
机制	Mechanism	157	稳定性	Stability	86
通路	Pathway	150	内质网	Endoplasmic-reticulum	85
构建	Construction	149	植物	Plants	85
晶体结构	Crystal-structure	148	菌株	Strains	85
核苷酸序列	Nucleotide-sequence	143	转录因子	Transcription factor	85

2.4.1 基因调控网络构建 代表该部分的关键词主要有:网络、构建、设计、机制、模型、通路、调节、信号转导、中断等。基因调控网络的研究是现阶段合成生物学进行的比较多的工作,它已经从基因调控线路的构建扩展到细胞内信号通路的重连接。一是研究基因线路的各种逻辑关系与调控方法,以实现特定的功能。二是设计新的遗传线路^[5],并利用基因重组等手段完成对现有系统的改造,从而使生物系统实现定向进化^[6]。

2.4.2 基因与基因组的合成研究 代表该部分的关键词主要有:识别、突变、筛选、提纯、表征、表达、生长、转录因子、载体、合成基因等。DNA 及生物基因组的合成:研究自然界已有基因和基因组的选择与人工合成;对生物基因组进行简化、模块化以及重构;通过化学合成等人工合成方法制造新的人造基因等,通过反馈控制机制来促进或抑制相关基因的表达,从而实现基因与基因组的合成^[6]。

2.4.3 底盘与最小生命体研究 代表该部分的关键词主要有:大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、细菌、菌株等。为了使设计与合成的 DNA 取得预期的功能,合成的 DNA 操纵子必须不受干扰独立作用,而最小基因组细胞仅含有基本的遗传信息,在一定的条件下可保持细胞活力。细胞含有许多生物技术应用之外的元件,最小基因组细胞提供了一个无干扰的适合于生物工程操作的“底盘”。创建一个细胞底盘(cellular chassis)用来装配合成生物学家设计的生物零部件,并集成由此产生的部件以使其生物系统具有新的细胞功能是非常重要的^[6]。合成生物学研究的一个主要研究方向是,将研究的功能对象缩小化(如病毒、支原体等最小的寄生体或生命体),希望从最小的生命入手,研究其必需的生命组成,进而模拟、复制、改造这些生命体来阐明生命的奥秘^[7]。

2.4.4 酵母合成生物学研究 代表该部分的关键词主要有:啤

酒酵母菌、粟酒裂殖酵母、酵母、激酶等。真核生物系统较原核生物要复杂得多,对于合成生物学家们来说,建立真核生物的合成生物学是一个很大的挑战和机遇。酵母是工业生物技术中常用的生产平台,遗传背景清楚,组学信息丰富,基因工程操作成熟,是一个安全可靠的生物系统。虽然目前合成生物学研究主要集中在原核生物,但真核生物必然是未来的研究方向。因此以酵母为基础的合生生物学研究已逐步成为研究重点^[9]。

2.5 高被引文献分析

将 1997-2012 年间合成生物学领域的参考文献按照被引频次排序,选择被引频次前 50 位的论文,首先利用 TDA 软件生成 50*50 的高被引文献共现矩阵,再将共现矩阵转化为相关矩阵,导入 SPSS 进行聚类分析,生成树状图。以树状图为参考,将高被引文献归为四类:1.功能回路设计;2.基因调控网络的构建;3.底盘与最小生命体研究;4.合成生物学工具方法类研究。其中基因调控网络的构建与底盘与最小生命体研究与关键词聚类分析的结果相似,此处不再进行赘述。对另外两个研究领域进行分析:

2.5.1 功能回路的设计 合成生物学家早期的设计策略是借鉴天然生物系统和人造的非生物系统,这些研究显示了数学模型在基因电路设计上扮演的重要角色^[8]。他们力图用生物系统中的基本组件(基因、蛋白质)等合成出具有某些特定生物学功能的回路,并在细菌中成功设计了第一个基因电路周期振荡器^[9],最近已在酵母和哺乳动物中获得成功^[2-10]。2000 年,普林斯顿大学的 Michael B. Elowitz 等设计出有震荡功能的合成生物路线,它包括三个转录抑制蛋白,每个抑制蛋白都抑制下一个基因的转录。当某种特殊蛋白质质量发生变化时,细胞能在发光状态和非发光状态之间转换,便形成一个环状回路,起到有机振荡器的作用,从而打开了利用生物分子进行计算的大门^[11]。

2000年,James J. Collins等人在大肠杆菌中利用两个相互抑制的阻遏蛋白构建了第一个人工合成双稳态开关。另外,提供了简单的理论,来预测维持稳定性的必要条件^[12]。2008年,Jeff Hasty等人在大肠杆菌中设计的一种快速、强大、和持久的振荡器,可调谐的振荡周期仅为13分钟。研究使用单细胞显微镜的微流控平台,精确地控制了环境条件,同时监控单个细胞中的多周期振荡。研究还发现,构建一个强大的振荡器设计的关键原则是负反馈回路中的时间延迟^[13]。功能回路已成为合成生物学的重要组成部分,这些研究不仅可更深入了解生命的构成方式和调控原理,还可设计具有所需功能的基因元件,进而构建合成生物系统^[14]。

2.5.2 合成生物学工具方法类研究 美国国立医学图书馆、美国国立生物技术信息中心及美国国立卫生研究院的研究人员于1990年发表了题为Basic Local Alignment Search Tool的文章,文章对BLAST进行了详细的介绍。它可在各种环境下应用和实现DNA和蛋白质序列数据库检索、主题检索,基因识别检索等功能。它的灵活性和数据的可追踪性,使得它成为常用的序列联配分析工具^[15]。1997年,他们发表了名为Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs的文章,分别介绍了Gapped BLAST和PSI-BLAST的用法和特征。作为BLAST的子程序,Gapped BLAST允许在它产生的对比中存在缺口。PSI-BLAST主要是用来搜索蛋白质的“远亲”,灵敏度比一般BLASTP高很多^[16]。1989年,美国冷泉港实验室出版了Molecular Cloning: A Laboratory Manual,中文译名《分子克隆实验指南》^[17],是国际通用的权威的分子生物学实验室手册,也是生命科学领域的重要工具书。书本详细介绍了质粒及其在分子克隆中的应用、DNA测序、诱变、在大肠杆菌中表达克隆化基因、哺乳动物培养细胞中导入克隆化基因等分子克隆关键技术的基本原理与操作程序。新工具的出现、实验方法的改进为研究人员拓展了研究领域,是合成生物学快速发展的重要保障。

3 讨论

合成生物学作为一门新兴学科,已经得到了世界范围内的广泛关注,并开展了相关研究,论文产出逐年增高,学科发展较为迅速。

美国是当今合成生物学领域研究的全球领军力量,其研发活动开展规模最大,论文的质量高,且国际合作广泛。合成生物学领域大部分尖端研究力量分布于美国、日本等国的高等教育机构内,尤其是美国的大学。我国在合成生物领域的研究尚处于起步阶段,虽然论文发表数量较多,也出现了中国科学院这样表现突出的研究机构。但文献被引频次低,学术合作不够广泛,学术实力和影响力仍有待加强。

当前合成生物学的研究热点集中在基因调控网络构建、基因与基因组的合成研究、底盘与最小生命体研究和酵母合成生物学、功能回路的设计、合成生物学工具方法类研究几个领域内。可以看出,合成生物学是涉及生物化学、物理化学、分子生物学、系统生物学、基因工程、工程学以及计算科学等多个领域的交叉学科。

任何新技术的出现都有两重性。合成生物学的飞速发展作为农业生产、人类生活和社会进步带来巨大利益的同时,也面临生物安全、生物安保、伦理道德、知识产权和国际公正等问题^[18]。我们要在发展关键技术的过程中,正确评估和管理生物安全和潜在的风险,保证并促进合成生物学技术健康、快速发展^[19]。

合成生物学未来在医学^[20]、制药、环境、能源、材料等领域都有广阔的应用前景^[21]。我国在基因工程、蛋白质工程、生物传感等方面已有较好的研究基础,应抓住机遇,寻找在我国开展合成生物学研究的对象与最佳切入点,建立合成生物学的新理论、新方法及相应的技术支撑体系,抢占合成生物学研究制高点。

参考文献(References)

- [1] Hobom B. Gene surgery: on the threshold of synthetic biology [J]. Medizinische Klinik, 1980, 75(24): 834-841
- [2] 朱星华,李哲.合成生物学的研究进展与应用[J].中国科技论坛,2011(5): 143-148
Zhu Xing-hua, Li Zhe. The research progress and future application of synthetic biology [J]. Forum on Science and Technology in China, 2011(5): 143-148
- [3] Thomson Reuters. Web of knowledge [EB/OL]. [2013-10-18]. http://apps.webofknowledge.com/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=T1xIIS3Uzhxrcd4c2pE&-preferencesSaved=
- [4] 刘娅,崔伟.从文献计量分析看世界合成生物学研究现状[J].世界科技研究与发展,2012,34(3): 527-534
Liu Ya, Cui Wei. Bibliometric study of global synthetic biology research [J]. World Sci-tech R & D, 2012, 34(3): 527-534
- [5] Sprinzak D, Elowitz MB. Reconstruction of genetic circuits [J]. Nature, 2005, 438(7067): 443-448
- [6] 吕静,孙洪磊,何皓,等.合成生物学及其在生物技术中的应用进展[J].生物化学与生物物理进展,2012,39(2): 105-117
Lv Jing, Sun Hong-lei, He Hao, et al. Synthetic biology: its application in biotechnology [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2012, 39(2): 105-117
- [7] 罗焱辉,余劲聪,方柏山.合成生物学的研究方向与应用[J].华侨大学学报(自然科学版),2009,30(1): 1-5
Luo Dian-hui, Yu Jin-cong, Fang Bai-shan. Studying direction and application of synthetic biology [J]. Journal of Huaqiao University (Nature Science), 2009, 30(1): 1-5
- [8] Endy D. Foundations for engineering biology [J]. Nature, 2005, 438(7067): 449-453
- [9] Mukherji S, van Oudenaarden A. Synthetic biology: understanding biological design from synthetic circuits [J]. Nature Reviews Genetics, 2009, 10(12): 859-871
- [10] Marcel Tigges, Tatiana T, Marquez-Lago, et al. A tunable synthetic mammalian oscillator [J]. Nature, 2009(457): 309-312
- [11] Michael B. Elowitz, Stanislas Leibler. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators [J]. Nature, 2000(403): 335-338
- [12] Timothy S. Gardner, Charles R. Cantor, James J. Collins. Construction of a genetic toggle switch in Escherichia coli [J]. Nature, 2000(403): 339-342

(下转第170页)

- [12] 陈灿,李高峰,刘伟,等.混合接种法构建组织工程皮肤[J].中华整形外科杂志,2010,26(5): 365-368
Chen Can, Li Gao-feng, Liu Wei, et al. Mixed inoculation method to construct tissue-engineered skin[J]. Chin J Plast Surg, 2010, 26(5): 365-368
- [13] 曹玉萍,周武庆,马鹏程,等.用 HaCaT 细胞和正常人黑素细胞构建组织工程皮肤[J].毒理学杂志, 2009, 23(5): 341-344
Cao Yu-ping, Zhou Wu-qing, Ma Peng-cheng, et al. Using HaCaT cells and normal human melanocyte skin tissue engineering[J]. Journal of Toxicology, 2009, 23(5): 341-344
- [14] 刘柳,李武德,蔡国斌.含鼠胚胎成纤维细胞的组织工程皮肤体外构建及大鼠移植研究[J]. 中华整形外科杂志,2011, 27(4): 284-289
Liu Liu, Li Wu-de, Cao Guo-bin. Containing mouse embryonic fibroblasts in vitro and tissue-engineered skin transplantation in rats[J]. Chin J Plast Surg, 2011, 27(4): 284-289
- [15] Ghassemifar R, Redmond S, Zainuddin, Chirila TV. Advancing towards a tissue-engineered tympanic membrane: silk fibroin as a substratum for growing human eardrum keratinocytes [J]. J Biomater Appl, 2010,24(7):591-606
- [16] Levin B, Redmond SL, Rajkhowa R, et al. Utilising silk fibroin membranes as scaffolds for the growth of tympanic membrane keratinocytes, and application to myringoplasty surgery[J]. J Laryngol, 2013, 127(Suppl 1): S13-20
- [17] Katoh M, Hamajima F, Ogasawara T, et al. Assessment of human epidermal model LabCyte EPI-MODEL for in vitro skin irritation Testing according to European Centre for the Validation of Alternative Methods (ECVAM)-validated protocol[J]. J Toxicol Sci, 2009,34(3):327-334
- [18] Min BM, Jeong L, Nam YS, et al. Formation of silk fibroin matrices with different texture and its cellular response to normal human keratinocytes[J]. Int J Biol Macromol, 2004,34(5):281-288
- [19] 程树军,秦瑶,步犁.体外重建人体皮肤模型刺激试验的验证[J].实验动物与比较医学, 2012,32(3): 243-246
Cheng Shu-jun, Qin Yao, Bu Li. In vitro model of human skin irritation test reconstruction validation[J]. Laboratory Animal and Comparative Medicine, 2012,32(3): 243-246
- [20] 曾璨,杨婷,肖颖.替代模型在皮肤刺激实验中的应用及新进展[J].医学信息(中旬刊),2011,15(06):2483-2484
Ceng Can, Yang Ting, Xiao Ying. Alternative models in skin irritation test Application and Progress [J]. Medical Information, 2011,15(06):2483-2484
- [21] Kandarova H, Liebsch M, Schmidt E, et al. Assessment of the skin irritation potential of chemicals by using the SkinEthic reconstructed human epidermal model and the common skin irritation protocol evaluated in the ECVAM skin irritation validation study[J]. Altern Lab Anim, 2006,34: 393-406
- [22] 陈玲,竺亚斌,李媛媛,等.丝素蛋白在电纺丝法构建组织工程支架中的应用进展[J].生物工程学报, 2011, 27(6): 831-837
Chen Ling, Zhu Ya-bin, Li Yuan-yuan, et al. Silk fibroin was constructed in electrospinning tissue engineering scaffolds Application Progress[J]. Biological Engineering, 2011, 27(6): 831-837
- (上接第 144 页)
- [13] Jesse Stricker, Scott Cookson, Matthew R. Bennett, et al. A fast, robust and tunable synthetic gene oscillator[J]. Nature, 2008, (456): 516-519
- [14] 熊燕,陈大明,杨琛,等.合成生物学发展现状与前景[J].生命科学, 2011, 23(9): 826-835
Xiong Yan, Chen Da-ming, Yang Shen, et al. Progress and perspective of synthetic biology [J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2011, 23(9): 826-835
- [15] Stephen F. Altschul, Warren Gish, Webb Miller, et al. Basic Local Alignment Search Tool[J]. Journal of Molecular Biology, 1990(215): 403-410
- [16] Altschul SF, Madden TL, Schaffer AA, et al. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs [J]. Nucleic Acids Research, 1997, 25(17): 3389-402
- [17] Joseph Sambrook, David W. Russell. Molecular Cloning: A Laboratory Manual [M]. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989: 1-23
- [18] 关正君,裴蕾,马库斯·施密特,等.合成生物学生物安全风险评价与管理[J].生物多样性, 2012, 20(2): 138-150
Guan Zheng-jun, Pei Lei, Markus Schmidt, et al. Assessment and management of biosafety in synthetic biology [J]. Biodiversity Science, 2012, 20(2): 138-150
- [19] 艾瑞婷,于振行.合成生物学研究进展 [J].中国医药生物技术, 2012, 2(7): 59-61
Ai Rui-ting, Yu Zhen-xing. The research progress of synthetic biology [J]. Chinese Medicinal Biotechnology, 2012, 2(7): 59-61
- [20] 凌焱,李玉霞,刘刚,等.合成生物学的特征及应用[J].中国医药生物技术, 2011, 6(3): 209-213
Ling Yan, Li Yu-xia, Liu Gang, et al. The characteristics and application of synthetic biology [J]. Chinese Medicinal Biotechnology, 2011, 6(3): 209-213
- [21] 邢玉华,谭俊杰,李玉霞,等.合成生物学的关键技术及应用进展[J].中国医药生物技术, 2012, 7(5): 357-363
Xing Yu-hua, Tan Jun-jie, Li Yu-xia, et al. The key technology and application progress of synthetic biology [J]. Chinese Medicinal Biotechnology, 2012, 7(5): 357-363