

基于文献计量学的世界合成生物学研究发展趋势及展望

◆ 钱万强 江海燕 墨宏山 闫金定 张 峰

科学技术部基础研究管理中心,北京 100862

摘 要 合成生物学已经成为世界科学研究的前沿之一,本文从文献计量学的角度分析了国际合成生物学的发展趋势、研究热点、优势机构、领军人物等,总结了目前合成生物学发展所面临的挑战,并对今后的发展方向进行了展望。

关键词:合成生物学 文献计量学 科学论文索引 信息可视化 Citespace II

中图分类号:Q81 **文献标识码:**A

文章编号:1009-2412(2013)02-0030-06

DOI:10.3969/j.issn.1009-2412.2013.02.007

以 Web of Science 的 SCI 数据库为数据源进行检索,选择主题词为“synthetic biology”,时间跨度为 2000.1.1—2012.10.1,得到文中的数据。进一步利用 Web of Science 的数据分析和信息可视化软件 Citespace II^[1,2] 进行处理,得到本文中的可视化图谱。

一、世界合成生物学研究总体分析

1. 合成生物学年发表文章数量持续增加

2000—2012 年间,全世界共发表合成生物学论文 1484 篇,截至目前已经被引用 16 789 次。图 1 显示了按年度的论文变化趋势,文章数量和被引用数目都在逐年增加,标志着合成生物学研究逐步成为科学的前沿热点。

2. 合成生物学研究目前主要集中在发达国家

在合成生物学 1484 篇论文中,美国发表了 686

篇,接近全世界文章总量的一半,远远领先于其他国家。表 1 显示了前 10 位国家发表论文的数量及被引用数量等数据,图 2 更为直观地显示了各国的研究力量,图中节点和文字的大小直接代表了文章的数量。可以看出,目前合成生物学研究的主要力量还是集中于美、英、德、法等科技发达国家,其中欧洲德、法、意等国有着较多的交叉和合作。我国研究论文的数量为 64 篇,排在世界第六位,代表了正在崛起中的发展中国家的力量(表 1)。

表 1 合成生物学论文数量居前 10 位的国家

国家	文章数量 (篇)	总被引频次 (次)	h-指数	文章数量 排序
美国	676	10 931	54	1
英国	163	1676	22	2
德国	124	1282	18	3
法国	79	686	15	4
瑞士	76	971	18	5
中国	64	297	9	6
西班牙	63	574	14	7
意大利	52	538	13	8
日本	51	396	12	9
加拿大	44	516	9	10

3. 合成生物学属于多学科交叉领域

将 1484 篇文章按照研究学科分类,主要的学科基础结果见表 2,可以看出合成生物学已经超出了原来的生物技术和微生物学的范畴,融入了计算科学、工程学等学科,成为一个系统化、工程化的生命科学研究分支。

4. 美国具有该领域优势的研究机构及领军科学家

我们选取了发表文章的数量和被引用数量两个指标来分析该领域的优势研究机构和优秀科学家。

收稿日期:2013-3-20 修回日期:2013-4-2

研究资助:国家科技部软课题“高技术成果应用转化模式与政策机制研究”(2011GXS4K059)。

联系作者:钱万强,副研究员,qianwanqiang@htrdc.com。

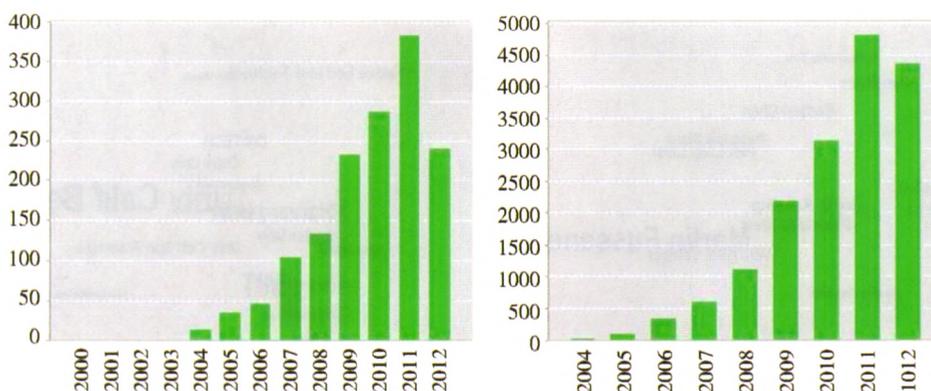


图1 世界合成生物学研究相关论文发展趋势
(左:文章数量年度变化图;右:文章被引用数年度变化图)

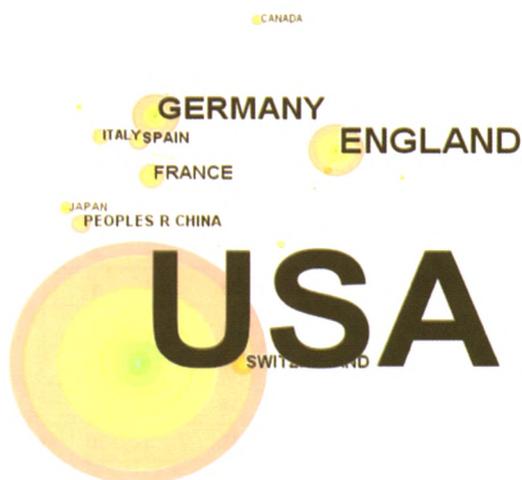


图2 合成生物学研究主要国家发表文章量可视图

表2 合成生物学论文按照学科分类

学科分类	文章数量 (篇)
BIOCHEMISTRY MOLECULAR BIOLOGY (生化分子生物学)	500
BIOTECHNOLOGY APPLIED MICROBIOLOGY (生物技术和应用微生物)	307
SCIENCE TECHNOLOGY OTHER TOPICS (科学技术其他主题)	186
CHEMISTRY (化学)	163
LIFE SCIENCES BIOMEDICINE OTHER TOPICS (生命科学和生物医学其他主题)	114
MATHEMATICAL COMPUTATIONAL BIOLOGY (计算生物学)	107
ENGINEERING (工程学)	91
COMPUTER SCIENCE (计算科学)	87
CELL BIOLOGY (细胞生物学)	78
MICROBIOLOGY (微生物学)	60

图3直观地显示了目前发表文章数量较高的一些科学家,图4则显示了文章数量较高的优势研究机构。表4选取目前引用数最高的10篇文献,分析了其作者和机构,和图3、图4的结果相比较,可以发现合成生物学领域较为突出的优势研究机构和领军科学家。

在领军人才方面, Martin Fussenegger 是瑞士苏黎世理工学院的教授,他的团队目前在合成生物学领域发表了33篇文章,在构建可调控的基因网络方面做出突出贡献。Craig Venter 创制了第一个人工合成生命,他领导的团队2006年发表在PNAS上关于细菌最小基因组的文章已经被引用278次,是目前该领域被引用数目最多的文章^[3], Venter团队在基因组的合成方面有着明显优势。此外,加州大学伯克利分校的 Jay D. Keasling、美国普林斯顿大学的 Ron Weiss、波士顿大学的 James J. Collins、佛罗里达大学的 Steven A. Benner、加州大学圣地亚哥分校 Hasty Jeff、哈佛大学 Church 以及麻省理工学院 Stephanopoulos G 都是合成生物学的领军人物。

机构方面,加州大学伯克利分校、哈佛大学和麻省理工学院分别以60、55、55篇文章排在发表文章最多机构的前3位,美国的研究机构优势明显,英国的布里斯托大学和伦敦大学帝国理工学院在文章数量上面也进入了前10位(表3)。从以上分析可以看出,目前合成生物学领域的领军人才和优势研究机构大部分都集中于美国,美国牢牢占据着该领域的领先地位。



图3 发表文章数量较多的科学家



图4 发表文章数量较多的研究机构

表3 发表文章数量前10的研究机构

机构	国家	文章数量(篇)	排序
UNIV CALIF BERKELEY(加州大学伯克利分校)	美国	60	1
HARVARD UNIV(哈佛大学)	美国	55	2
MIT(麻省理工大学)	美国	55	3
SWISS FED INST TECHNOL(瑞士苏黎世理工学院)	美国	31	4
CALTECH(加州理工大学)	美国	26	5
UNIV BRISTOL(布里斯托大学)	英国	26	6
UNIV CALIF SAN FRANCISCO(加州大学旧金山分校)	美国	26	7
BOSTON UNIV(波士顿大学)	美国	24	8
DUKE UNIV(杜克大学)	美国	24	9
UNIV LONDON IMPERIAL COLL SCI TECHNOL MED(伦敦大学帝国理工学院)	英国	23	10

表4 被引用数居前10的文章信息

文章名	作者	机构	引用数	排序
Essential genes of a minimal bacterium	Glass, JI ; Smith, HO; Venter, JC, et al.	美国克雷格·文特尔研究所	278	1
Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier?	Li, Jesse W. -H.; Vederas, John C.	加拿大阿尔伯特大学	239	2
Synthetic biology	Benner, SA; Sismour, AM	美国佛罗里达大学	228	3
A fast, robust and tunable synthetic gene oscillator	Stricker, Jesse; Hasty, Jeff, et al.	美国加州大学圣地亚哥分校	201	4
Accurate multiplex gene synthesis from programmable DNA microchips	Tian, JD ; Church, G, et al.	美国哈佛大学	177	5
Reconstruction of genetic circuits	Sprinzak, D; Elowitz, MB	美国加州理工学院	170	6
Domains, motifs, and scaffolds: The role of modular interactions in the evolution and wiring of cell signaling circuits	Bhattacharyya, Lim, WA, et al.	美国加州大学旧金山分校	162	7
The second wave of synthetic biology: from modules to systems	Purnick, Weiss, Ron	美国普林斯顿大学	155	8
Tuning genetic control through promoter engineering	Alper, H; Stephanopoulos, G, et al.	美国麻省理工学院	153	9
An ER-Mitochondria Tethering Complex Revealed by a Synthetic Biology Screen	Kornmann, B; Walter, P, et al.	美国加州大学旧金山分校	150	10

三、合成生物学研究热点及发展趋势分析

1. 从关键词看合成生物学发展趋势

将所有合成生物学文献中的主题词进行分析,可以得到目前国际研究中的热点关键词,从而了解当今合成生物学发展的趋势。图5显示了这些核心主题词,可大致分为以下几类:研究方法上主要有 mathematical model(数学建模)、design(设计)、systems biology(系统生物学)、gene expression(基因表达);研究内容集中在 synthetic network(合成网络)、synthetic circuits(合成环路)、metabolic engineering(代谢工程)、artificial genetic system(人工遗传系统)、molecular noise(分子噪声)、logic gates(逻辑门);研究的对象主要有 host cells(宿主细胞)、escherichia-coli(大肠杆菌)等。

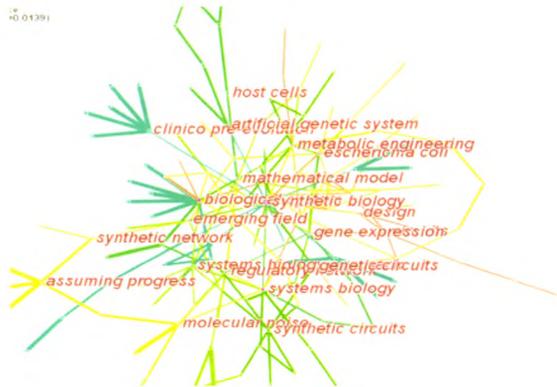


图5 合成生物学研究关键词分析

以时间轴将关键词进行排列,可以更加深入了解合成生物学的发展趋势。图6显示,在21世纪初合成生物学研究刚刚兴起之时,关键词主要有 synthetic biology(合成生物学)、escherichia-coli(大肠杆菌)、biological system(生物系统)、emerging field(新兴领域)等;2006—2008年,关键词主要有 metabolic engineering(代谢工程)、gene regulation(基因调控)、synthetic gene network(合成基因网络)、systems biology approach(系统生物学进展)、molecular noise(分子噪声);而在2009年以后主要有 biological part(生物元件)、industrial biotechnology(工业生物技术)、biology design(生物设计)、synthetic biology tool(合成生物学工具)、biochemical network(生化网络)、artificial life(人造生命)。由此可以看出,合成生物学经历了由概念到新方法的开发再到技术的应用,由简单的基因功能到系统集成再到人造生命的发展阶段。

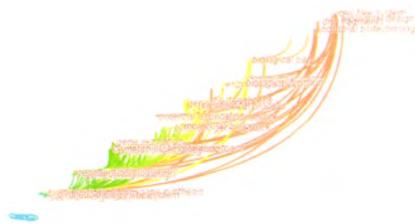


图6 合成生物学关键词发展趋势图

2. 合成生物学研究热点方向

通过研究论文的共引文献可以得到图7中的网络聚类图,共引文献的聚类可以代表该领域发展的热点方向,分析共引文献内容可以研究该领域的研究基础。图7有147个节点和788条连线组成,每个节点表示一篇引文,连线表示共被引关系,节点向外延伸的不同颜色的圆环表示不同年份的引文时间序列,节点的大小与共被引次数成正比。从图中可以看出,由于合成生物学研究领域较新,整个领域的研究联系比较紧密,目前还没有分化出明显的聚类。

但是通过分析图中引用次数最多或者中心度最高的共引文献,可以发现一些主体研究方向,这些方向代表了目前合成生物学研究的主流方向及其学科基础。

一是合成生物学的研究理论和方法。2000年波士顿大学 Gardner TS 和 Collins JJ 设计了双稳态开关来中和基因网络中的“噪音”^[4];同年加州理工学院的 Elowitz MB 用生物元件及荧光蛋白基因在大肠杆菌中制造一个仿基本电构造的基因振荡环^[5]。对电子线路概念的借鉴,近年来在理论方面取得了显著进展。这两篇文献共被引次数最高,是该领域的经典文献,他们借鉴了电子线路的概念,搭建人工基因线路并在生物体内实现其逻辑功能的可行性,奠定了合成生物学理论的基础。在此基础上, Basu S 和 Weiss R 设计了一个多细胞的系统,可以使细菌进行相互之间的交流并产生颜色编码模式,代表了活细胞可以像微型计算机一样进行工程化的控制^[6]。Lingchong You 和 Ron Weiss 于2004年设计了一种基因电路^[7],可以通过细胞间的通讯以及程序性死亡来控制大肠杆菌群体的数量,类似于自然的生物体系。

二是合成生物元件和生命体系。纽约石溪大学教授 Eckard Wimmer 领导的团队2002年创造了第一个合成病毒^[8]。Gibson DG 和 Venter JC 于2008年利用从头合成的方法合成了生殖支原体的基因组^[9],

于2010年首次创制了人工合成的生殖支原体,这也是第一例人工合成的生物体^[10]。Barry Canton和Drew Endy于2008年提出完善和标准化合成生物学元件和器件的方法^[11]。

三是产业应用方面。合成生物学在医药、能源、化学品材料和环境等领域都有了一定的应用基础。美国加利福尼亚大学伯克利分校的Martin VJJ和Keasling JD在大肠杆菌体内组装了一条可以高效产生萜类化合物的甲羟戊酸途径,可将萜类产物的量提高10—300倍^[12]。Steen EJ和Keasling JD通过改造的大肠杆菌可将单糖生成可直接应用的生物燃料,并可将植物纤维素转化为生物燃料^[13]。RO Dk和Keasling JD等通过基因工程酵母合成了青蒿素的前体物质——青蒿酸,其产量超过100 mg/L,为有效降低抗疟药物的成本提供了机遇^[14]; Andersona JC利用工程改造过的大肠杆菌在环境变化的控制下,入侵癌细胞,为药物治疗癌变提供了新的思路^[15]。Jeff Hasty 2008年创制了首个稳定、快速、可调的遗传“时钟”,它的本质是大肠杆菌中的一个遗传振荡器,由于该时钟的闪烁速率会随着温度和能量源等环境条件改变,因此新成果有望为可感知环境信息的多种传感器奠定基础^[16]。

四是有关合成生物学的研究展望。Benner 2003年发表在*Nature*上的文章,提出合成生物学可以改造自然界^[17];2005发表在*Nature Reviews Genetics*上的综述文章,提出了合成生物学包含了从头合成生命和改造现有生命体系的两种方式^[18];Drew Endy 2005年撰写了“工程生物学基础”的综述^[19];Priscilla E. M. Purnick & Ron Weiss 2009年撰写了综述,提出合成生物学的研究正从模块到系统的转变^[20]。

四、结论与展望

1. 研究结论

综上所述,合成生物学是在生物技术学的基础上结合了系统学、工程学等理念的学科(表2),从研究论文的发表上来看正处于蓬勃发展的时期(图1)。美国以及欧洲一些发达国家目前依然是合成生物学的领先者(图2),尤其是美国,聚集了优秀的研究机构和领军人才(图3、4),形成了团队的优势。合成生物学已初步奠定了理论、技术等基础(图5、6、7),并逐步往系统、应用和人造生命体系方面发展(图5、6、7)。

2. 挑战与展望

总体来讲,合成生物学还处于发展的初级阶段,该学科的发展必然面临一些巨大的挑战。2012年2月,*Nature*杂志特邀波士顿大学合成生物学专家James Collins在展望专栏发表了访谈文章,文章提出合成生物学目前主要面临两方面的挑战:一是当前对于合成生物学所必需的分子器件如基因启动子、报告蛋白、阻遏蛋白等的功能和特性还未了解清楚,直接导致了利用的瓶颈;另一方面合成生物学研究目前依然是“劳动密集型”产业,研究的技术和手段还不成熟,导致了研究进展的缓慢。

然而,不可否认,合成生物学由于可以按照人们的意愿预制生命体系,必然有着广阔的应用前景。2010年12月,欧洲科学院科学咨询理事会(European Academies Science Advisory Council, EASAC)发布题为《认清合成生物学在欧洲发展的潜力:科学机遇和良好的管理》报告,指出合成生物学相关领域6个方面的发展机遇,包括最小基因组、正交生物合成、调控途径、代谢工程、原细胞、生物纳米科学等。2012年1月,知名智库伦理与新兴技术研究所的学者Melanie Swan对合成生物学领域进行了综述,提出合成生物学将成为21世纪的“晶体管”,未来25年内将创造数以千计的基因组甚至生命体系。合成生物学的领军人物Drew Endy预计合成生物学将进一步拓展研究广度,将在再生医学、药物设计方面发挥更为重要的作用;合成生物学将成为最佳制造业伙伴,而设计专家也将进入生物学设计领域。James Collins认为,合成生物学下一步将会得到功能更为稳定的合成电路,并用于生物传感、生物修复和生物制造等领域;合成微生态系统已成为合成生物学发

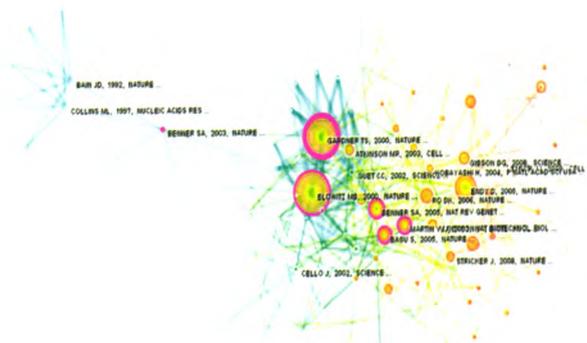


图7 世界合成生物学研究共被引文献聚类图

展备受关注的方向。

总之,目前合成生物学还属于一个非常年轻的学科,还面临着研究、技术和应用多方面的挑战,随着其研究瓶颈的突破,合成生物学将在国家安全、能源供应、人类健康、生态发展等各方面起到愈来愈重要的作用。

参考文献

- [1] Chen C. CiteSpace II: Detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature. *Journal of the American Society for Information Science and Technology*, 2006, 57(3): 359—377
- [2] Chen C. Searching for intellectual turning points: Progressive Knowledge Domain Visualization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101 (Suppl. 1): 5303—5310
- [3] Glass J I, Smith H O, Venter J C, et al. Essential genes of a minimal bacterium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103:425—430
- [4] Gardner T S, Cantor C R, Collins J J. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature*, 2000, 403:339—342
- [5] Elowitz M B, Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature*, 2000, 403:335—338
- [6] Basu S, Gerchman Y, Collins C H, Arnold F H, Weiss R. A synthetic multicellular system for programmed pattern formation. *Nature*, 2005, 434: 1130—1134
- [7] You Lingchong, Robert Sidney Cox III, Ron Weiss, Frances H. Arnold. Programmed Population Control by Cell-Cell Communication and Regulated Killing. *Nature*, 2004, 428: 868—871
- [8] Cello J, Paul A, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science*, 2002, 297: 1016—1018
- [9] Sprinzak D, Elowitz M B. Reconstruction of genetic circuits. *Nature*, 2005, 7067: 443—448
- [10] Gibson D G, et al. Complete Chemical Synthesis, Assembly, and Cloning of a *Mycoplasma genitalium* Genome. *Science*, 2008, 319: 1215—1220
- [11] Gibson D G, et al. Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. *Science*, 2010, 329 (5987): 52—56
- [12] Canton B, Labno A, Endy D. Refinement and standardization of synthetic biological parts and devices. *Nat. Biotechnol*, 2008, 26: 787—793
- [13] Martin V J J, et al. Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. *Nat Biotechnol*, 2003, 21(7): 796—802
- [14] Steen E J, et al. Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for the production of n-butanol. *Microb Cell Factories*, 2008, 7:36
- [15] Ro D K, Paradise T M, Ouellet M, et al. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature*, 2006, 440: 940
- [16] Anderson J C, Clarke E J, Arkin A P, Voigt C A. Environmentally controlled invasion of cancer cells by engineered bacteria. *J Mol Biol*, 2006, 355:619—627
- [17] Stricker J, et al. A fast, robust and tunable synthetic gene oscillator. *Nature*, 2008, 456:516—519
- [18] Gaucher E A, Thomson J M, Burgan M F, Benner S A. Inferring the palaeoenvironment of ancient bacteria on the basis of resurrected proteins. *Nature*, 2003, 425:285—288
- [19] Benner S A, Sismour M. Synthetic biology. *Nature Rev Genet*, 2005, 6:533—543
- [20] Drew Endy. Foundations for engineering biology. *Nature*, 2005, 438: 449—453
- [21] Purnick P E M, Weiss R. The second wave of synthetic biology: from modules to systems. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(6): 410—422

Global Development Tendency and Prospects for Synthetic Biology Based on Bibliometrics

Qian Wanqiang, Jiang Haiyan,

Mo Hongshan, Yan Jinding, Zhang Feng

Basic Research Service, MOST, Beijing 100862

Synthetic biology is one of the advance scientific fields in the world. In the paper, we analyze the development tendency, research focuses, the leading research institutes, the leading scientists of the synthetic biology basing on bibliometrics. We also conclude challenges of the the synthetic biology nowadays, and propose some possible development aspects of synthetic biology in the future.

Keywords: synthetic biology; bibliometrics; Science Citation Index (SCI); information visualization; CitespaceII

作者: [钱万强](#), [江海燕](#), [墨宏山](#), [闫金定](#), [张峰](#), [Qian Wanqiang](#), [Jiang Haiyan](#), [Mo Hongshan](#),
[Yan Jinding](#), [Zhang Feng](#)
作者单位: [科学技术部基础研究管理中心, 北京, 100862](#)
刊名: [中国基础科学](#)
英文刊名: [China Basic Science](#)
年, 卷(期): [2013, 15\(2\)](#)

参考文献(21条)

- [Chen C CiteSpace II: Detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature](#) 2006(03)
- [Chen C Searching for intellectual turning points: Progressive Knowledge Domain Visualization](#) 2004(Suppl.1)
- [Glass J I; Smith H O; Venter J C Essential genes of a minimal bacterium](#) 2006
- [Gardner T S; Cantor C R; Collins J J Construction of a genetic toggle switch in Escherichia coli](#) 2000
- [Elowitz M B; Leibler S A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators](#) 2000
- [Basu S; Gerchman Y; Collins C H; Arnold F H; Weiss R A synthetic multicellular system for programmed pattern formation](#) 2005
- [You Lingchong; Robert Sidney Cox III; Ron Weiss; Frances H. Arnold Programmed Population Control by Cell-Cell Communication and Regulated Killing](#) 2004
- [Cello J; Paul A; Wimmer E Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template](#) 2002
- [Sprinzak D; Elowitz M B Reconstruction of genetic circuits](#) 2005
- [Gibson D G Complete Chemical Synthesis, Assembly, and Cloning of a Mycoplasma genitalium Genome](#) 2008
- [Gibson D G Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome](#) 2010(5987)
- [Canton B; Labno A; Endy D Refinement and standardization of synthetic biological parts and devices](#) 2008
- [Martin VJJ; Pitera DJ; Withers ST; Newman JD; Keasling JD Engineering a mevalonate pathway in Escherichia coli for production of terpenoids\[外文期刊\]](#) 2003(7)
- [Steen E J Metabolic engineering of Saccharomyces cerevisiae for the production of n-butanol](#) 2008
- [Ro D K; Paradise T M; Ouellet M Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast](#) 2006
- [Anderson J C; Clarke E J; Arkin A P; Voigt C A Environmentally controlled invasion of cancer cells by engineered bacteria](#) 2006
- [Stricker J A fast, robust and tunable synthetic gene oscillator](#) 2008
- [Gaucher E A; Thomson J M; Burgan M F; Benner S A Inferring the palaeoenvironment of ancient bacteria on the basis of resurrected proteins](#) 2003
- [Benner S A; Sismour M Synthetic biology](#) 2005
- [Drew Endy Foundations for engineering biology](#) 2005
- [Pumick P E M; Weiss R The second wave of synthetic biology: from modules to systems](#) 2009(06)

引用本文格式: [钱万强](#), [江海燕](#), [墨宏山](#), [闫金定](#), [张峰](#), [Qian Wanqiang](#), [Jiang Haiyan](#), [Mo Hongshan](#), [Yan Jinding](#), [Zhang Feng](#) [基于文献计量学的世界合成生物学研究发展趋势及展望\[期刊论文\]-中国基础科学](#) 2013(2)