

虚拟细胞

陈源, 李朝军*

(南京师范大学生命科学学院, 江苏省分子医学生物技术重点实验室, 南京 210097)

摘要: 虚拟细胞是20世纪末在国外刚刚兴起的一种细胞生物学研究方法, 主要是通过计算机建立人工细胞模型, 模拟细胞内外环境, 从而进行生物学的研究和探索。虚拟细胞包含了多门学科前沿的研究成果, 具有十分重要的意义。现从其发展历程、应用及其对生物学工作者的关系等方面进行综述。

关键词: 虚拟细胞; 人工生命; 生物信息学

中图分类号: Q81 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-9977(2004)03-231-04

20世纪后半叶, 生物学研究受简化论(reductionism)原理所支配, 人们努力去探究生命的本源。在过去的10年中, 分子生物学的发展以及生物高通量技术的出现大大加快了研究进程。现在我们已经拥有越来越多的有机体的全部DNA序列和蛋白质序列, 但如何运用这些信息, 帮助我们进一步研究细胞的组织功能和系统特性, 是本领域的一个研究目标。随着计算机仿真能力的提高, 生物学与计算科学结合, 虚拟细胞(virtual cell)在20世纪90年代后期终于诞生了, 它的出现标志着生物学研究已经迈入了一个新的阶段, 即数字生物时代的到来^[1,2]。

1 虚拟细胞的发展历程

虚拟细胞是通过数学计算分析, 结合计算机技术, 构成一个虚拟的细胞体系, 通过图表或是虚拟现实的方式进行人机交互, 使研究者可以在这个虚拟的环境中对细胞进行试验操作, 考察细胞的各项参数, 记录试验结果, 研究细胞的物质代谢、化学变化等, 最终发现新的生物学现象和理论。

自从英国学者胡克用自制的显微镜第一次描述了植物细胞的构造, 第一次使用了cellar一词后, 人们对于细胞的研究从来就未停滞过。3个多世纪过去了, 生命的奥秘正在一点一点地被揭开, 我们看到了细胞的结构, 认识了各种细胞器, 分离出了染色体。接下来的基因组计划和蛋白质组计划使我们破译了基因组信息和蛋白质序列。但细胞的组成并不是简单的有机分子的拼凑, 它是一个多层次非线性的复杂结构体系, 需要找到一种办法将无数碎

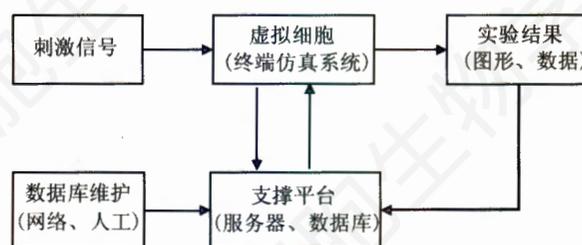


图1 虚拟细胞系统结构

片般的信息重新构成我们所熟悉的细胞, 而计算机这一现代计算工具成为了人们的首选, 从而虚拟细胞模型也就顺其自然的产生了(图1)。

虚拟细胞的诞生不仅代表着生物学研究已经进入了一个新的时代, 同时它也是整个人类科技发展程度的写照。虚拟细胞所涉及的领域是极其广泛的, 要建立和应用虚拟细胞模型, 除了充分利用现代细胞分子生物学、蛋白质组学、基因组学等生命科学现有的实验数据与成果以外, 还必须依赖于数学和信息科学的最新成果, 建立生物数学模型, 它是新兴的生物信息学的重要研究内容^[3,4]。

作为一门新兴的科学, 应该说虚拟细胞还处于刚刚起步的阶段, 由于人们认识的局限性, 所以它的发展完善还有十分漫长的道路。生物数学模型的建立与其他学科有很大的不同, 至少是在开始阶段有不小的区别。例如物理化学的数学模型, 就是以一大堆可以测量的参数, 以及许多热力学的概念为

基础而建立的。其中包括化学电势；基本速率方程，如扩散平衡方程；电化学原理，如能斯特方程等等，这些原本都是物理学的基础理论和概念。我们知道，一个复杂过程的计算机模型应具有以下信息：整个系统中各个成员的信息，以及它们之间的相互关系。但是目前我们所拥有的生物信息学数据还不足以完全满足以上的要求，所以目前虚拟细胞还只是建立在比较简单的计算机模型上^[1,5]。

1994年 Drew Endy 和 John Yin 设计的一个计算机模型，整合了当时已知的 T7 噬菌体全部信息，他们用计算机模拟了 56 个病毒基因如何翻译成 59 种蛋白质，这些蛋白质搅乱宿主细胞过程以及该病毒进化抵抗 RNA 药物方式，这项试验给人们留下了十分深刻的印象。试验负责人 Endy 介绍说，该模型中的公式蕴含着 15 年艰苦的实验测量^[6]。虽然这项试验的研究对象是病毒，但是它已经向人们展现出了这种虚拟试验的魅力所在。

1994 年，日本 Keio University (Sony CSL) 在 Masura Tomita 的带领下开始了一个新的计划，目的是找出细胞衰老的最初靶点的标志，后来计划拓展为研究模拟整体细胞的运行，并于 1996 年建立了 E-Cell 计划，最终导致了 E-Cell 的诞生。E-Cell 是第一个真正意义上的虚拟细胞模型，开发者为其制作了整个虚拟细胞仿真的软件环境^[7,8]。紧接着许多虚拟细胞模型纷纷建立起来，虚拟细胞研究开始蓬勃发展起来^[9]。

2 现有虚拟细胞模型介绍

近几年许多国家都对虚拟细胞的研究开发进行了大量的投入，使虚拟细胞模型如雨后春笋般地纷纷涌现出来，但不同的模型由于其设计目的的差异，使其特性又有很大的差别，下面就已经完成和尚在研发中的虚拟细胞模型进行一个简单的介绍。

2.1 最早的虚拟细胞模型——E-Cell

在日本 Keio 大学，以 Masura Tomita 为核心的 20 多人的开发小组，1997 成功地建立了世界上第一个虚拟细胞模型，项目被命名为 E-Cell。他们开发的软件包不仅可以模拟代谢途径，还可以模拟更高级的细胞过程，比如蛋白质合成和信号转导^[8]。

在 E-Cell 系统中，设计者使用 127 个与转录、翻译、能量代谢和磷脂合成相关的基因，建立了一个理想的模型，其中的大部分基因来自于支原体。运用这一模型可以模拟细胞内转录、翻译，细胞膜

运输、糖酵解，还有细胞膜结构中的磷脂生物合成的过程。在 E-Cell 软件中，使用者可以规定细胞的基因、蛋白质以及其他分子，它们的胞内定位和浓度，并且可以给定各种成分相互作用时所依赖的运行规则，然后由计算机来完成复杂的计算模拟工作。现在用 C++ 编写的可下载的版本已经是 3.0 了^[8,10]。

2.2 美国虚拟真核细胞的模型——Virtual Cell

在虚拟细胞模型的研究中，美国虽较日本起步稍晚，但在短时间内就建立了多个虚拟细胞的研究计划。其中 Virtual Cell NRCAM (National Resource for Cell Analysis and Modeling) 项目是由美国康涅狄格大学的 Leslie M. Loew 和 James C. Schaff 以及 20 位同事组成。他们的虚拟细胞模型的建立通过两步，首先是确定反应的种类、反应过程以及物质流；第二步是将生理学现象通过几何手段表现出来^[9,11]。

Virtual Cell 与日本的 E-Cell 最大的不同之处除了其是以真核细胞为研究基础外，还在于它通过 2D 和 3D 的影像可以对细胞进行结构学和形态学上的研究。该模型使用 Java Applet 界面运行于服务器上，使用者可以通过其网站 (<http://www.nrcam.uhc.edu/vcellR3/login/login.jsp>) 进行网上虚拟的细胞实验。目前用户通过注册后可以免费使用 Virtual Cell 的样例程序。该程序可以用以研究神经细胞的钙离子动力学，受精卵的钙离子波动，核被膜的分解，RNA 转运，线粒体扩散等一系列真核细胞的生理活动。要进行这样的虚拟细胞试验仅仅需要实验者向服务器说明实验的要求和涉及的物质与反应等，服务器便会根据用户需要从数据库中提取数据并运算，返回实验结果，完成虚拟实验。试验结果中包括图像、表格和众多数据，同时在整个实验过程中，实验者还可以自由控制实验的过程和各种参数^[9,12]。

2.3 新一代虚拟细胞模型——Cyber-Cell

Cyber-Cell 是由美国印第安那大学化学系的 Peter Ortoleva 教授及其同事开发的一套模拟活细胞对外界刺激反应、物质运输及基因组变化的计算机模拟程序。这个模型的设计目的是使用户在使用虚拟细胞的实验的过程中，不仅可以获得各种实验参数的计算值或估算值，并且可以获得一个可视化的，含有丰富信息的细胞活动影像^[13,14]。

该模型阐明了特定功能区域（如细胞核、线粒体）的生化过程及它们之间的物质运输过程。用户向该模拟系统输入 DNA 序列，系统便会按照酶

促聚合作用原理, 转录得到 mRNA, 然后得到的 mRNA 又会产生相应的蛋白质。翻译所得的蛋白质会形成酶或其他介导新陈代谢、控制转录、翻译过程的蛋白质因子, 最终影响整个细胞的活动^[14]。

Cyber-Cell 主要应用于药物的研发与治疗手段的优化, 细胞基础理论研究和生命起源的探索, 干细胞、器官移植或其他医疗技术的功能研究, 以及在生物技术领域中筛选最适合的微生物, 应用于环境补救、化学工程和提高石油采收率等领域^[15]。

2.4 其他虚拟细胞模型

除了上述 3 个虚拟细胞模型外, 近几年还有很多模型的研究取得了一定的成果, 同时又有更多的研发计划被列入日程^[16]。

Gepasi 是一个用于数值模拟和生化动力学优化的软件, 由美国弗吉尼亚生物信息研究所 Pedro Mendes 带领开发。它可以帮助建立合理的代谢途径, 通过代谢研究生物进化, 为实验测量选取适当的参数^[17,18]。

In Silico Cell 是新泽西普林斯顿的 Physiome Sciences 研发的虚拟细胞模型。该模型建立的目的是用来构建、分析和解释细胞和组织中的生理学数据。In Silico Cell 支持生物系统的分级模型, 即可以由多个简单的模型构成一个复杂的模型, 这个模型主要用于新药物的开发和筛选。^[9,18]

MCell 是一个受到美国 NSF 和 NIH 资助的项目, 该模型可以用高分辨率的 3D 图象来表现配体的扩散和信号分子的运动。主要用以研究生物信号转导中的一个方面, 称之为突触传递的微生物学; 同时还可用于统计化学、扩散原理、单通道模拟、数据分析、噪声分析和马尔可夫过程的研究^[19]。

3 虚拟细胞的研究意义

通过虚拟细胞提供的虚拟实验平台进行实验, 是人类对生物学实验的一种大胆尝试与探索, 是生物技术领域的重大突破, 为人们更加准确、高效地进行生物学研究开辟了一条崭新的道路。同时由于虚拟细胞模型本身就是建立在一个跨学科、多领域、各种技术交叉运用的基础之上, 所以它的发展必将带动相关行业与学科的发展与进步。

虚拟细胞涉及到分子生物学、生理学、生物化学、信息科学等多种学科和领域, 使我们的研究分析更具全面性和可靠性。虽然目前我们所拥有的虚拟细胞模型还都不完善, 但是这些模型已经具备

了其他实验手段无可比拟的优点。首先, 实验不会受到污染, 不受外来因素的干扰, 使整个实验过程都在一个绝对理想的环境中进行; 其次, 实验的可重复性极高, 只要实验者给定的初始条件相同, 得到的结果总是一定的; 再则, 实验具有高度的可操作性, 许多出色的虚拟细胞模型可以在反应的过程中暂停, 修改其中的某些参数或所有参数后继续进行反应, 这是传统实验无法比拟的。

直接使用虚拟细胞模型进行实验、辅助实验设计或进行产物预测, 实验的周期将会大大缩短, 既提高了效率, 减少了消耗, 又使实验的结果更加精确可靠。随着计算机运行速度的提高和网络技术发展, 以及虚拟细胞模型的进一步完善, 利用互联网进行的学术研究、实验交流和信息互换等将跨上一个新的台阶。

根据特定细胞类型构建的虚拟细胞模型将在新药的发明、筛选中提供重要的数据依据, 同时, 完全虚拟的实验环境, 不会对自然环境造成危害。在进行药物的毒理性实验中, 用虚拟细胞模型作为替代, 可以大大减少实验动物的使用, 降低药物的开发成本, 具有广阔的市场前景^[1]。

4 虚拟细胞与现代生物学工作者

由于虚拟细胞的研究开发, 应用了大量的计算机信息科学技术, 从而使很多 IT 业工作者进入了生物学的研究领域, 这给生物学的研究开创了一个全新的局面。同时, 许多生物学者也积极扩充计算机知识和网络应用技术, 成为新型的生物研究工作者。随着技术的不断改进与成熟, 越来越多的生物学原理将被转化成为数学模型, 给现代生物学的研究展示出广阔的前景。试想有一天我们可以走出实验室, 在家中、在旅行途中, 用手中的高速微型计算机以及无线宽带技术, 通过虚拟细胞的试验平台, 与远方的同行一起试验、一起讨论, 没有繁琐的实验操作、没有有害的实验药品、没有实验场所的限制, 不用担心实验污染和试剂质量等问题, 目前要进行几天的实验可能在短短的几分钟内就能完成, 复杂而繁琐的数据分析将有计算机自动完成。试想没有哪位生物学工作者不会不为之心动, 尤其是这看似梦想的一切, 已经离我们越来越近。

现在虚拟细胞的研发遇到的主要问题有两个方面: 一方面是我们对于细胞的了解还远远不够, 有很多生理化学活动还不能数学模型去描述; 另一

方面计算机的运算速度的也是一个很大的限制,用 C++ 或是 Java 语言编写的计算机程序,运行在 200 个甚至是 1000 个处理器的服务器上,当科学家想用其来模拟蛋白质在一微秒中 10000 到 200000 个原子的运动则需要耗费几个月的时间^[20]。但这些问题都将随着科学技术的发展而被解决。目前国外已经有一些大型的制药公司,在其药物开发中使用了虚拟细胞模型进行辅助研究,同时,IBM、Compaq、SUN 等 IT 业巨头也加入了虚拟细胞模型的研发行列,由此可见,一场由虚拟细胞所引发的浪潮即将席卷全球^[9]。

应该说虚拟细胞的出现对现代生物学工作者既是一个机遇也是一个挑战,谁能把握好这个机会,谁将有可能走到现代生物学研究的最前沿,推动生物科学快速发展。目前我国在虚拟细胞的研究上还相对落后,没有相关的文献报道,但我们相信这种情况不会持续太久,因为此类研究在国外也刚刚起步。近年来我国在大型计算机研制、分子生物学等研究领域取得了长足的进步,缩短了与西方发达国家之间的差距,为虚拟细胞模型的构建和应用性研究打下了很好的基础。我们相信,通过国家有关部门的支持和我国科研工作者的共同努力,在不久的将来,我国将建立起自己的虚拟细胞模型及相应的系统平台,从而跻身于世界生物信息学强国之列。

附录:虚拟细胞相关网上资源

- [1] Mcell: <http://www.mcell.psc.edu/>
- [2] E-Cell: <http://www.e-cell.org/>
- [3] Gepasi: <http://www.gepasi.org/>
- [4] Virtual Cell: <http://www.nrcam.uchc.edu/>
- [5] Cyber-Cell: <http://biodynamics.indiana.edu/>

cellmodeling/

感谢赵焯、陈晨、杨筱曼、林萱、许文彦、刘丹、梁峰、秋雯、汤建敏等同学对本文的帮助

参 考 文 献

- [1] PALSSON B. The challenges of in silico biology [J]. *Nat Biotechnol*, 2000, **18**: 1147 — 1150.
- [2] CARSON J H, COWAN A, LOEW L M, *et al*. Computational cell biologists snowed in at Cranwell [J]. *Trends Cell Biol*, 2001, **11**: 236 — 238.
- [3] HAGEN J B. The origins of bioinformatics [J]. *Nat Rev Genet*, 2000, **1**: 231 — 236.
- [4] SZALLASI Z. Build your own (virtual) cell [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2002, **23**: 158 — 159.
- [5] ENDY D, BRENT R. Modelling cellular behaviour [J]. *Nature*, 2001, **409**: 391 — 395.
- [6] GIBBS W W. Cybernetic cells [J]. *Scientific American*, 2001, **8**: 52 — 57.
- [7] TOMITA M, HASHIMOTO K, TAKAHASHI K, *et al*. E-Cell: software environment for whole-cell simulation [J]. *Bioinformatics*, 1999, **15**: 72 — 84.
- [8] <http://ecell.sourceforge.net/download.html>
- [9] <http://www.staff.ncl.ac.uk/daryl.shanley/VirtualCellOverview.htm>
- [10] TOMITA M. Whole cell simulation: a grand challenge of the 21st century [J]. *Trends Biotechnol*, 2001, **19**: 205 — 210.
- [11] <http://www.nrcam.uchc.edu/vcellR3/>
- [12] <http://www.nrcam.uchc.edu/applications/applications.html>
- [13] http://cybercell.biochem.ualberta.ca/Research/overview_index.html
- [14] ORTOLEVA P. Model of a Living Cell [J]. *College of Arts & Sciences Alumni Association*, 2001, **46**: 1 — 2.
- [15] <http://biodynamics.indiana.edu/cellmodeling/>
- [16] <http://doegenomestolife.org/research/mcp.html>
- [17] <http://www.gepasi.org>
- [18] http://www.nrcam.uchc.edu/conference/Workshop_abstracts.html
- [19] <http://www.mcell.psc.edu/>
- [20] FLORENCE O. Computer models teach scientists what experiments can't [J]. *Chronicle of Higher Education*, 2000, **46**: 49.

Virtual Cell

CHEN Yuan, LI Chao Jun*

(The Jiangsu Key Laboratory of Molecular Medical Biotechnology, College of Life Sciences, Nanjing Normal University, Nanjing 210097, China)

Abstract: Virtual cell is a brand new research strategy that is sprang up in late 20th century. Basing on the computer-building artificial cell model, traditional scientific research can be conducted in the virtual world through simulating the internal and external environment of the cell. Comprising the advanced research achievement of many scientific fields, the birth of virtual cell has great signification. In this review, we will summarize the development of this technique, its application in biology research, and influence on biological scientists.

Key words: virtual cell; artificial life; bioinformatics

*Corresponding author, E-mail: licj@njnu.edu.cn