

· 学科进展与展望 ·

## 合成生物学学科发展概况\*

杜瑾 刘夺 赵广荣 元英进

(天津大学系统生物工程教育部重点实验室, 天津 300072)

**[摘要]** 合成生物学是一门新兴的综合性学科。它的研究工作已在全世界蓬勃开展,并受到多个国家政府及研究机构的重视和大力支持。我国在该领域的工作刚刚起步,面临着许多机遇与挑战,有待我国科研工作者们抓住机遇、取得突破。

**[关键词]** 合成生物学, 前沿展望, 底盘生物, 功能模块

合成生物学是建筑在工程学和生物学基础上、正在迅速发展以创新为导向的新研究领域。近年来该领域已经成为生物学、工程学、物理学、计算机科学等领域专家共同创业的乐土。高通量、高保真、低成本的基因测序技术和 DNA 合成技术及其公司化运作,为该领域发展奠定了坚实基础。合成生物学旨在工程学思想的指导下,从头设计并构建新的生物元件、装置和系统,或对现有的、天然的生物系统进行重新设计和改造。从应用研究角度讲,人工合成系统可以达到利用工程化的生物系统或生物模型来处理信息、合成化学品、制造全新材料、生产可再生能源、增强人类健康以及改善环境等重要目的。该领域的创新发展需要更加深入理解生命系统是如何工作的,以及如何再造系统及其组分,也需要深入理解生物体系中各种模块在局部和整体两个层次上如何发挥功能。从理论研究角度讲,合成生物学理论和方法的引入,增强了在活细胞内大规模设计和操作基因的能力,将会极大地促进我们解析生物学的重大基本问题,例如加深对基因表达调控网络和基因组的动态组成和进化的理解,并在此理论上实现生物工业应用的突破。

### 1 国际竞争加剧

对于合成生物学这一崭新领域,美国、英国等发达国家纷纷投入巨资建立研究机构和开展研究项目,以抢占合成生物学研究发展的先机。

美国能源部在 2001 年就启动了主要针对重要

模式微生物的 Genome To Life (GTL) 研究计划,将系统生物学研究和精确的、低成本的基因合成以及合成基因组的构建提上日程。2004 年美国的《技术评论》杂志将合成生物学列为将改变世界的新出现的十大技术之一<sup>[1]</sup>。美国国家科学基金会于 2006 年投入 2000 万美元资助建立合成生物学工程研究中心(Synthetic Biology Engineering Research Center—SynBERC),由 UCB、哈佛大学、MIT、加州大学旧金山分校等共同组建<sup>[2]</sup>。美国生物经济研究会 2007 年发表了《基因组合成和设计之未来,对美国经济的影响》的研究报告<sup>[3]</sup>。美国《时代》周刊将“创造生命”列入 2008 年十大科学发现<sup>[4]</sup>。威尔逊中心的分析表明,2005 年以来,美国政府对合成生物学相关研究已投入 4.3 亿美元。据不完全统计,除了民间资本以外,美国政府出资资助的合成生物学项目仅 2008—2009 两年就多达 40 项<sup>[5]</sup>。

在美国大力发展合成生物学的同时,欧洲也不甘示弱。2005 年欧盟在第 6 个研究框架规划中发表了《合成生物学——将工程应用于生物学》的项目报告。该报告给出了合成生物学清楚的定义及范围;展望了合成生物学未来 10—15 年在生物医药、环境与能源等领域的前景<sup>[6]</sup>。欧盟 2007 年启动了《合成生物学——新出现的科学技术》引导项目共 18 项<sup>[7]</sup>。2008 年,英国生物技术与生物科学理事会(BBSRC)将合成生物学列为优先资助的研究领域<sup>[8]</sup>。英国皇家工程院于 2009 年 5 月发表了《合成生物学》蓝皮书,不但系统阐明了合成生物学研究范

\* 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(2007CB714301)和国家自然科学基金重点项目(No. 20736006)资助。

本文于 2010 年 12 月 17 日收到。

围、应用前景及其社会影响,而且明确提出英国要在不久的将来保持和提高其在该领域的绝对国际领先地位(第一、第二的位置)<sup>[9]</sup>。英国工程与物理科学研究委员会、帝国理工学院和伦敦政治经济学院于2008年投入800万英镑共同建立了英国合成生物学与创新研究中心<sup>[10]</sup>。德国马普学会也刚成立了合成生物研究所<sup>[11]</sup>。自2005年起欧盟及荷兰、英国、德国已在此领域投入约1.6亿美元研究资金<sup>[5]</sup>。

亚洲也已意识到合成生物学研究的重要性,日本、韩国、印度、新加坡等我国周边国家都在紧追猛赶。这些国家近年发表的合成生物学文章数量直线上升,同时投入大量研究经费,例如新加坡最近就投入1000万美元用于合成生物学研究。中国在这个崭新而且重要的领域处在什么地位,具有什么优势,能否在竞争中站到国际领先行列?这已不仅是我国科学界急需认真考虑的问题,更应该是我国政府迫在眉睫需要面对的战略问题。如果我们再不尽快抢占制高点、跨入国际领先行列,我们就会像以前一样,在高新技术和知识产权上再次处于被动!比如青蒿素本来是中国人从传统中药植物艾草中发现的,但其结构却抢先被国外申请获取专利,之后的研究中国只能被落得越来越远。而青蒿素的人工合成路线,对下一代生物柴油的开发也有重要意义。又比如我国本来是拥有富含紫杉醇天然来源——红豆杉的物种资源的,但却没能在这个领域有所建树,不能不说是很大的遗憾。能否紧跟合成生物学发展潮流、力争上游并开拓创新,已经成为关系到国计民生和国家竞争力的重大科学问题,应当受到高度关注。

## 2 国际及国内相关学术活动

合成生物学国际会议至今已经召开四次,分别为2004年6月在美国MIT,2006年5月在美国UC Berkeley,2007年6月在瑞士苏黎世联邦理工学院、2008年10月在香港科技大学举办。会议规模不断扩大,与会人数逐年增加,包括了生物工程、生物化学、生物物理、定量生物学、生物信息学、分子与细胞生物学、生物伦理学、生物产业等各领域的研究者及政府官员,共同交流和探讨涉及合成生物学基本技术及在能源、化学品、健康、材料诸方面应用的进展。

国际基因工程机器大赛(iGEM)从2004年开始已经举行了6次,普及了合成生物学基因模块、生物线路等基本概念,吸引了越来越多的研究人员特别是本科生对合成生物学产生兴趣,使得合成生物学

的研究队伍迅速壮大。iGEM的竞赛方式激励性很强,有利于亲身实践及多学科教育,有利于人才培养。生物专业学生学会了用工程方法去设计、模拟及组装复杂系统,而工程学科学生则能使自己在应用分子生物学方面得到很好训练。我国从2007年开始参加iGEM。各大学组成的参赛队设计和利用生物元器件库(Registry of Standard Biological Parts)中标准化的基因元件组装生物线路,并构建更多新的元件提交到元件库中共享,使得该元件库不断丰富充实,至今已达到了5000多个元件。

从相关的重要历史事件可以看出,国际合成生物学的迅猛发展已引起我国科研工作者的关注:

林其淮院士<sup>[12]</sup>、陈惠鹏<sup>[13]</sup>、张春霆院士<sup>[14,17]</sup>、赵学明教授<sup>[15]</sup>、杨焕明院士<sup>[16]</sup>先后发表综述文章介绍合成生物学。

2006年,宣传iGEM大赛的两位国际大使Patrick Cai和John Cumbers来到天津大学等国内高校,介绍合成生物学和iGEM竞赛。

2007年4月及6月由天津大学主办了两次合成生物学研讨会,邀请了美国合成生物学创始人参加<sup>[17]</sup>,促进了合成生物学在中国的传播。

2007年11月,英国爱丁堡大学—天津大学系统生物学和合成生物学联合研究中心挂牌成立。

2008年5月12—13日召开了关于“合成生物学”的第322次香山会议,推动了合成生物学在中国的发展<sup>[17]</sup>。

2008年10月,我国多位学者在香港科技大学召开的第四届合成生物学国际会议上做邀请报告<sup>[17]</sup>,可以看出,我国研究者在合成生物学方面紧跟国际发展动态,并受到国际同行的重视。

2009年1月,中国科学院成立合成生物学重点实验室。

2009年12月,上海交通大学与中国科学院上海生命科学研究院合作承办东方科技论坛2009年特刊“合成生物学基础前沿问题”高峰论坛。

2010年6月,天津大学举办“求实论坛——合成生物学最新进展”,邀请了国内外著名专家和相关领导参加了研讨,对合成生物学的学科背景、关键科学问题和发展趋势等进行了深入的交流和研讨。

2010年7月,杨焕明院士领衔召开了合成生物学的伦理问题与生物安全学术研讨会。

2010年7月,科技部及生物工程中心组织研讨合成生物学。

2010年9月,科技部基础司研讨人工合成生物

体系,由张先恩司长、朱道本院士共同主持。

2010年9月,首届全国合成微生物学学术研讨会,由赵国屏院士、杨胜利院士组织。

2010年10月,德国马普一中科院联合合成微生物学会议召开。

尽管以上列举了我国有关于合成生物学的许多活动,应当说尚不全面。我国的合成生物学研究处于起步阶段,仍有很大发展空间。

### 3 国内研究情况

(1) 对基因线路发挥功能所必需的“底盘生物”的研究:天津大学张春霆院士的课题组一直致力于建立多种微生物必需基因数据库,通过“Z-curve”方法对多种细菌及真菌进行必需基因检索,目前已经完成10多种微生物必需基因数据的建库,并处于持续更新中。必需基因的信息对于合成生物学有重大的意义,既为合成生物学底盘生物“由下至上(Bottom-Up)”的构建过程提供了强有力的基因信息支撑,又为“从上而下(Top-Down)”途径中合理的大规模基因敲除提供了依据和保障,该课题组建立的数据库对底盘生物的构建有着非常重要的意义。中国科学院心理研究所王晶研究员领衔的课题组2007年与德国亥姆霍兹感染研究中心(HZI)合作开展合成生物学研究,作为7个项目参与方中的惟一一个来自非欧洲国家的研究团队,参与了合成生物学欧盟第六框架计划——“PROBACTYS”研究;她同时还主持国家自然科学基金有关基因组最小化的研究项目,已经建立了细菌细胞全基因组代谢网络重构和计算机水平基因组最小化研究的方法学框架,这些研究为设计改造代谢网络、实现特定菌种的基因组简化、得到服务于特定生产和生活需要的“细胞工厂”提供了重要基础。

(2) 应用合成生物学中基因线路和基因网络理念的工作也获得了一定进展。如:天津大学元英进教授课题组在*PLoS One*上发表了一篇关于微生物合成共生系统的文章,通过基因线路的构建,实现了两株工程化大肠杆菌相互交流、互利生存等的生态模式<sup>[18]</sup>;清华大学孙之荣教授课题组设计的细菌化学趋向途径的工作发表在*PLoS One*上<sup>[19]</sup>。北京大学欧阳颀教授课题组设计的基因线路“Push on-Push off Switch”在*Molecular Systems Biology*上发表,通过不同逻辑门元件的组装,建立起了一个人工合成的可记忆的开关装置<sup>[20]</sup>。

(3) 代谢工程的优化是合成生物学的重要研究

内容,而我国在这方面的研究工作已受到国家的重视和资助,并取得一些成果。如:清华大学关于生物催化和生物转化的研究、中国科学院关于生物炼制细胞工厂的研究、北京化工大学关于工业生物技术的生物过程研究等等,都受到国家基础研究项目支持。如对产乙醇、1,3-丙二醇、PHA等生物基产品的工程菌进行优化以进一步提高产量的工作。受“863”计划资助,天津大学酿酒酵母燃料乙醇生产代谢工程菌专利技术以98万美元转让美国公司用于生产。天津大学在读博士肖文海在麻省理工学院Gregory Stephanopoulos教授课题组参与NIH项目,设计、构建萜类物质在大肠杆菌中表达的基本功能模块及其微调,以第二作者在*Science*发表文章<sup>[21]</sup>。

### 4 合成生物学面临的机遇与挑战

作为一门新兴的学科,合成生物学还处在快速成长期,仍会遇到很多问题有待解决和完善。在合成生物学早期发表的令人兴奋的研究工作主要专注于构筑基因线路、工程化与标准化的生物元件组装和功能模块设计与制造;而当前合成生物学的研究上升至系统水平,随之导致的对简化底盘微生物研究及功能分析、合成的推动,并产生的新技术、新方法将带来更加广阔的应用前景。这些可能会给中国研究者带来重要机遇。

与合成生物学所要构建的人工生命相比,自然存在的微生物是千百万年进化的产物,形成了自己一套完美精细的遗传、调控系统,是目前人工合成的生物功能必须面对而无法超越的。在这套系统中,那些在一定环境条件下维持某种生物体的生命活动所必不可少的基因,被称为必需基因;也有大量为适应复杂环境而存在的冗余基因即非必需基因,如插入序列元件(IS)、转座酶、缺陷噬菌体、整合酶及位点特异性重组酶等可移动DNA元件散布在整个基因组中。对于面向人类实际需求的合成生物学研究来说,这些冗余增加了剖析微生物的难度并可能造成能量和信息的浪费,影响人工合成的新功能的发挥。

在合成生物学发展的历程中,一些本领域专家学者已经看到了基因组最小化极其重要的意义,同时强调底盘生物是未来合成生物学发展独特的工程化模式生物。Ron Weiss于2009年在*Nature*上发表了一篇题为“合成生物学的第二次浪潮:从模块到系统”的综述<sup>[22]</sup>。综述中指出,合成生物学的第一

次浪潮是“从生物元素到模块的构建”，而现在已经开始了第二次浪潮“从生物模块到生物系统的构建”，“合成生物模块在生物内的工作环境仍然是知之甚少的，对生物复杂的内部信息的精确了解是模块发挥功能的前提”，已经注意到了生物复杂性对合成生物模块发挥作用带来的不便，强调了生物系统层次上的研究更能推动合成生物学进步。James Collins 在 2009 年 *Nature Biotechnology* 上题为“下一代合成基因网络”的综述<sup>[23]</sup>及 2010 年在 *Genetics* 上题为“合成生物学：应用时代的来临”综述<sup>[24]</sup>中，分别提到“将生物背景简化、构建最小化细胞”以及“在生物内引入合成装置以实现更鲁棒的系统”的重要性。由此可见，底盘微生物的构建、基因组最小化是合成生物学由“零件打磨”到“系统优化”的必要前提，是促成合成生物学向前发展的重要基础，也是我国研究者可望实现重大生物学应用和理论研究突破的一个重要机遇。

由基因组最小化开始，将展开一幅合成生物学发展蓝图。利用最小化基因组信息构建的底盘生物成为新功能合成途径的装配工厂，只有高效的工厂才能生产出来高价值的产品。在此过程中，底盘生物又与新生物功能途径协调进化，相互适配，最终达到新生命系统的自治，按照人们意愿高效生产功能产品且具有较高的可调性，这几乎是现在生物学研究者能够直接看到的最梦寐以求的目标。我国应该在此重要基础性研究领域投入坚实的力量。

合成生物学的一个重大挑战是细胞固有的复杂性，合成的 DNA 作为生物部件植入到细胞内，能否形成所预期的目标装置和系统是项目成功与否的关键。2010 年 1 月的 *Nature* 杂志专文<sup>[14]</sup>将合成生物学领域目前面临的 5 个关键的技术问题概括为：许多组件的功能尚不清楚，组件组成的基因网络难以预测，网络复杂难于处理，众多组件不兼容，以及系统不稳定。至关重要的是必需确保合成的装置或系统不能影响细胞核心代谢过程。解决这个问题的一个重要途径就是通过缩减基因组来构建细胞底盘，从而降低细胞的复杂性。斯坦福大学的 Drew Endy 教授在重构 T721 噬菌体方面做了一些开创性工作，结合 DNA 错配一校正，大批量改变遗传密码以提高基因的表达效率，以及引入新的氨基酸等方法合成 T721 优化底盘。目前为止，最常用的底盘细胞是大肠杆菌。同时，还有许多的底盘可以应用，例如枯草芽孢杆菌、支原体、酵母菌和恶臭假单胞菌等。

如上所述，应用自然底盘的关键问题是能否实现可控制的生物合成。构建底盘的另一条途径是构建最小细胞。其基本观点是合成一个活细胞，它有最小数量的生物组分，完全满足合成 DNA 线路或合成基因组行使功能的需要，同时尽可能简单，以实现其功能的控制。新设计的复杂生物合成途径在底盘生物内实现其功能需要以底盘正常的代谢和调控网络为基础。然而，目前对底盘代谢和调控网络的特异性，以及和新合成模块的相互作用的了解尚十分不足。

(感谢张春霆教授、赵学明教授、张卫文教授、乔建军副教授、卢文玉副教授等的帮助。他们提供的资料和建议对本文形成了重要补充。)

### 参 考 文 献

- [1] <http://www.technologyreview.com/Infotech/13438/>.
- [2] <http://www.synberc.org/>.
- [3] Bio Economic Research Associates—bio-era. Genome synthesis and design futures: implications for the US economy. (<<http://www.bio-era.net>>).
- [4] [http://www.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1855948\\_1863947,00.html](http://www.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1855948_1863947,00.html).
- [5] <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/06/100608092108.htm>.
- [6] European Commission. Synthetic Biology—Applying Engineering to Biology. Project Report EUR21796, 2005.
- [7] European Commission. Synthetic Biology—a NEST pathfinder initiative. 2007.
- [8] <http://www.bbsrc.ac.uk/publications/planning/bbsrc-delivery-plan.aspx>.
- [9] [http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Synthetic\\_biology.pdf](http://www.raeng.org.uk/news/publications/list/reports/Synthetic_biology.pdf) Synthetic Biology: scope, applications and implications.
- [10] <http://www3.imperial.ac.uk/syntheticbiology>.
- [11] [http://www.uni-marburg.de/synmikro/synmikro?set\\_language=en](http://www.uni-marburg.de/synmikro/synmikro?set_language=en).
- [12] 林其谁. 合成生物学. 生命科学, 2005, 17: 384—386.
- [13] 林森, 段海清, 陈惠鹏. 合成生物学. 军事医学科学院院刊, 2006, 30: 572—574.
- [14] 张春霆. 合成生物学: 我国急需发展的前沿科学. 前沿科学, 2007, 03: 55.
- [15] 赵学明, 王庆昭. 合成生物学: 学科基础、研究进展与前景展望. 前沿科学, 2007, 03: 56—66.
- [16] 朱新星, 罗永伦, 杨焕明等. 合成生物学进展与应用. 国际遗传学杂志, 2008, 31(4): 281—283.
- [17] 张春霆. 合成生物学研究的进展. 中国科学基金, 2009, 2: 65—69.
- [18] Hu B, Du J, Yuan YJ et al. An environment-sensitive synthetic microbial ecosystem. *PLoS One*, 2010 May 12; 5(5): e10619.
- [19] Luo J, Wang J, Sun Z et al. Reverse engineering of bacterial chemotaxis pathway via frequency domain analysis. *PLoS One*, 2010 Mar 9; 5(3): e9182.
- [20] Lou C, Liu X, Huang Y et al. Synthesizing a novel genetic sequential logic circuit: a push-on push-off switch. *Molecular Systems Biology*, 2010, 6: 350.

- [21] Ajikumar PK, Xiao WH, Stephanopoulos G et al. Isoprenoid pathway optimization by a multivariate-modular approach for Taxol precursor overproduction in *Escherichia coli*. *Science*, 2010 Oct 1;330(6000):70—74.
- [22] Prunick P, Weiss R. The second wave of synthetic biology: from modules to systems. *Molecular Cell Biology*, 2009, 10; 410—422.
- [23] Lu T, Khalil A, Collins J et al. Next-generation synthetic gene networks. *Nature Biotechnology*, 2009, 27; 1139—1150.
- [24] Khalil AS, Collins JJ. Synthetic biology: applications come of age. *Genetics*, 2010 May;11(5):367—379.
- [25] Kwok R. Five hard truths for synthetic biology. *Nature*, 2010, 463; 288—290.

## GENERAL SITUATION ON THE DISCIPLINARY DEVELOPMENT IN SYNTHETIC BIOLOGY

Du Jin    Liu Duo    Zhao Guangrong    Yuan Yingjin  
(Key Laboratory of Systems Bioengineering, Tianjin University, Tianjin 300072)

**Abstract** Synthetic biology is an emerging multidisciplinary research field, which has been developed throughout the world and supported by many state governments and research institutes. Related research in China is still in its infancy, and faces many difficulties and challenges. At the same time, opportunities exist, which await domestic researchers holding opportunities and making breakthroughs.

**Key words** synthetic biology, frontiers and prospects, chassis organisms, functional modules

(上接第 142 页)

## PROGRESS AND HOTSPOT ON TOXICOLOGY RESEARCH

Cao Jia<sup>1</sup>    Zheng Yuxin<sup>2</sup>    Zhou Zongcan<sup>3</sup>    Zhang Zuowen<sup>4</sup>

(1 Preventive Medical College, Third Military Medical University, Chongqing 400038;

2 National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050;

3 Department of Toxicology, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191;

4 Department of Medicine Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085)

**Abstract** In recent years, toxicology has developed rapidly and played an increasingly important role in many fields of scientific research. Based on the research area, this paper introduced the latest research advances on descriptive toxicology, mechanistic toxicology, regulatory toxicology and population study, analyzed the major research hotspots, and predicted the development trends of toxicology.

**Key words** toxicology, toxicity testing, chemicals, risk assessment

(上接第 192 页)

## DISCUSSION ON STATUS AND ROLE OF HOME INSTITUTIONS IN SCIENCE FOUNDATION COMMUNITY

Cai Hui<sup>1</sup>    Su Fen<sup>2</sup>    Cao Kai<sup>2</sup>    Liu Chao<sup>1</sup>    Fan Shaofeng<sup>1</sup>

(1 Office of Scientific Research, Peking University, Beijing 100871; 2 Office of Scientific R&D, Tsinghua University, Beijing 100085)