

合成生物学的诱惑

□本报记者 龙九尊

尽管还有不少技术难题需要攻克,但是科学家们已经被合成生物学的前景深深吸引住了。确实,从目前的进展来看,合成生物学太具诱惑力了:科学家们已经利用化学方法成功“造”出新的生命体。这意味着,未来某一天,人类可以根据需要来“创造”各种各样的生物。

实际上,造物主的冲动一直在人类脑海中盘旋。早在公元前400多年前,公输班,亦即土木工匠们的祖师,已经进行仿生机械的实验。《墨子》记载说:鲁班先生用竹木掏成一只“鹊”,能在天上扑腾个三两天。不过,历史学家说,这只是“鹊”样的风筝。

而在合成生物学科学家们的远景中,完全可以用人工的方法造出一只有血有肉、五脏俱全的“鹊”。它不仅和自然界的“鹊”一模一样,而且还可以拥有人类附加给它的新特征。

当然,要做到这一步还为时尚早。目前科学家们已经能用化学方法合成DNA,并将其装配成完整的基因组,进而将该基因组植入某个“宿主”基因组中,结果该细胞能够正常生存和繁殖。这一里程碑式的事件见诸2010年5月份Science杂志的报道,这一工作由美国生物学家克雷格文特(J.Graig Venter)等人完成。

对于合成生命来说,上述进展仅仅是万里长征的第一步。毕竟,除了基因组之外还有很多蛋白质等多种成分并非人工合成的。而且在短期内,似乎也还没有合成此类物质的能力。但是,近些年来合成生物学的诸多进展使得科学家们坚信,合成生命不是神话,而是即将来临的事实。

从理论上说,这确实不成问题。如果我们能对某个生物体的器官、组织直到各种细胞和分子的所有细节都一清二楚,并且对它们的工作原理了如指掌。那么,根据这些知识来构建一个人工的生物系统应该是顺理成章的事情。进一步来说,构建人工生物系统的过程也有助于更好地理解天然生物系统。

这实际上也是合成生物学科学内涵的通俗解释。它最终目标就是设计并合成具有预期功能的基因片段,将其组装成系统,并在适当的“底盘”细胞中发挥作用,通过人工设计和构建自然界中不存在的生物系统以解决能源、材料、健康、环保等问题。

其研究策略则可分为自上而下法(top-down approach)和自下而上法(bottom-up approach)。自上而下法强



一场合成生物学国际学术会议上,座无虚席。

调,利用合成生物学对现有生物或基因序列进行重新设计,以去掉不必要的零件,或取代、添加特定的零件。自下而上法则更加雄心勃勃——利用非生命组分作为原材料来构建生命系统。

比较而言,自下而上法面临的挑战非常大,突出的工作是构建具有各种功能的标准零件、基因调控线路及装置。目前还没有一个完全真正的人造细胞诞生。

虽然研究策略各有侧重,但它们都有着共同的目标:工程设计特定的生物功能,使其具有可预测性及可靠性。科学家们正在将这两种策略融会贯通。

就是这样的一门学问,正在科学领域、技术领域及产业领域掀起了一场风暴。2010年12月,Science杂志评出十大科学突破,合成生物学排在第2位。Nature杂志盘点2010年12件重大科学事件,合成生物学排在第4位。今年1月份,Nature杂志预测2011年13件重要发现及事件也将合成生物学纳入其中。

对于合成生物学可能带来的变革,2009年12月期《自然·生物技术》社论指出:合成生物学通过计算机设计,用4瓶化学品(A、G、T和C四种核苷酸)进行基因合成,然后“即插即用”到具有最小化基因组的底盘生物中,可以想象我们在将来能够毫不费力地创造不同形式的

生命,这项突破性的技术具有改变生物工程的能力。

“总的来说,合成生物学给未来指明了一条提高工业生物技术竞争力、降低生物制药成本、改造生命体的可能的道路。”清华大学生命科学学院院长陈国强说。

目前,合成生物学已经在生物医药、生物能源、化工品、环保领域施展拳脚。美国加州大学伯克利分校教授Keesling JD有关抗疟药物青蒿素微生物工业化合成的研究工作堪称合成生物学研究的典范之作。

青蒿素是中国人首先发现的抗疟疾良药,其发现者屠呦呦最近获得了2011年度拉斯克临床医学奖,获奖理由是这一发现挽救了全球数百万人的生命。不幸的是,野生青蒿的青蒿素含量普遍过低,导致从植物提取青蒿素成本高,产量低,供不应求。

Keesling JD研究组通过大肠杆菌的生物合成将青蒿素生产出一条新路。他们通过DNA合成、组装、精密调控等,提高了青蒿素前体紫穗槐二烯(Amorphadiene)的产量。通过发酵工程的优化,紫穗槐二烯的产量达到27.4克/升。而紫穗槐二烯再经过几步化学反应即可生成青蒿素。

今年4月18日,寰宇卫生研究所

(The Institute for One World Health)宣布,他们与Keesling JD合作开发的合成生物学半合成青蒿素(ART)项目已经成功地进入生产和销售阶段。

鉴于合成生物学在医药、能源、农业、环保等产业惊人的应用潜力,不少企业开始涉足合成生物学领域。2010年7月,埃克森美孚公司与文特尔的合成基因组公司签订了进一步合作的协议,将投入6亿美元进行微生物燃料的研发。

不少国家已经开始着手合成生物学领域的攻城略地,竞争趋势初见端倪。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研究项目2008年、2009年两年来已近40项;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。2011年我国也启动了“973”合成生物学的研究项目。

陈国强告诉《科学时报》记者,目前他们正在进行“用合成生物学方法构建生物基材料的合成途径”的研究。他们期待借此实现合成生物学关键科学问题“合成生命”的重大突破,获得至少一个能快速生长、能允许至少两条染色体共存、有多种复合性能,能改造成为生产重大生物基产品(如PHA)的生物制造平台菌株,实质性地提高合成生物学技术的创新能力,并利用这个技术平台满足国家对生物基材料的重大需求。

陈国强说,合成生物学在最小基因组研究的基础上,用各种基因组成的元件拼装成某种产物的合成代谢途径。可以是一条利用二氧化碳光合作用合成氢气的代谢途径,可以是一条合成紫杉醇的代谢途径……有无穷无尽的可能性,使这个细胞在满足生长的最低要求后,集中精力去生产你需要的产品。

第三,就是模块化研究。就是把各种功能的基因模块化,等到需要的时候把各个功能模块组装起来就可以了。像积木玩具一样,通过不同的组合,变成房子、汽车、飞机等不同的东西。

《科学时报》:我国开展合成生物学研究、发展合成生物学的目的是什么?针对国家什么样的重大需求?

陈国强:我国是一个资源消耗大国,在材料、能源、化工产品的消耗量方面等都居世界第一。所以,我国开展合成生物学的目标就应该包

括解决材料、能源、化工产品的重大需求。因此,发展合成生物学的主要目的应该包括逐渐减少对石油的依赖,利用农业生物质如纤维素、非粮淀粉、非粮脂肪酸等为原料生产材料、能源、化工产品等。总体来说,发展合成生物学的目标和目的应该包括国家在材料、能源、化工产品方面的重大需求,逐渐减少对石油的依赖。发展一个逐渐可以与化工过程竞争的工业生物产业。当然,合成生物学的研究也将产生许多研究生命活动的重大科学问题。

《科学时报》:不少国家都发布了合成生物学路线图,我国也在制定过程中,您认为作为路线图应强调哪些方面?

陈国强:我认为未来合成生物学要利用系统生物学的方法研究微生物——主要是细菌的工业应用,使微生物最大程度地生产工业产品包括材料、精细化工产品、生物燃料等。利用合成生物学的手段构建(合成)新的微生物,能够最优化地进行工业发酵。最终目的是实现复合功能微生物的构建。

《科学时报》:您长期从事PHA材料方面的研究,合成生物学为这一领域注入哪些新内容?会产生哪些变革?

陈国强:PHA的合成需要微生物的高速生长和PHA的大量积累来实现,这也是降低PHA生产成本的关键。所以,如何构建最小基因组的微生物来实现上述目的,是我们实验室重要的研究方向。通过基因组、转录组、蛋白质组学和代谢组以及代谢流组的全盘研究,寻找与PHA合成关系不大、对细菌生长不是必要的基因进行删除,获得能高速生长和大量积累PHA、从碳源到PHA转化率高的最小基因组微生物。

《科学时报》:我国开展合成生物学研究、发展合成生物学的目的是什么?针对国家什么样的重大需求?

陈国强:我国是一个资源消耗大国,在材料、能源、化工产品的消耗量方面等都居世界第一。所以,我国开展合成生物学的目标就应该包

访谈

总体来说,发展合成生物学的目标和目的应该包括国家在材料、能源、化工产品方面的重大需求,逐渐减少对石油的依赖。发展一个逐渐可以与化工过程竞争的工业生物产业。

我国“合成生物学”急需研究哪些问题?

□本报记者 龙九尊

《科学时报》:目前合成生物学研究面临的主要挑战是什么?

陈国强:有很多挑战,最大的挑战也许是新生命的合成。如何合成出一个有新特征的生命?对于工程应用领域来说,重要的是合成出一条新的代谢途径,获得野生微生物不能合成的产物。为此,要全面了解微生物的调控机制。比如说,把相关基因拼到一起(或合成)之后,可能会合成出一个微生物的代谢通路,但是它没有按照预期目标去大量合成所需要的产物。因为在细胞里面,有大量基因参与调控,如果不清楚它的功能,把它精简掉之后就会出问题,得不到我们希望的产物。总之,细胞没有按照所需要的方向发展。所以这些调控的东西影响了我们随心所欲地设计某种生物的企图。如果知道了所有的调控的机制,挑战就小了许多。不过,还有另一个挑战是,如果设计出来的生物体控制不住怎么办?

《科学时报》:国际上对合成生物学研究主要集中在哪些方面?

陈国强:可能最引人注目是具有新功能的新生命的合成吧。这主要是满足人类的好奇心。其他的主要集中在工程和应用。第一个方面就是所谓最小基因组的研究。一般来说,基因组越小,细胞生长得越快。其原理主要是DNA合成和代谢负担减少了。最小基因组研究就是通过有目的的删除多余基因,获得在特定条件下有优势的简化基因组微生物。

另外就是合成路径的研究。在最小基因组研究的基础上,用各种基因组成的元件拼装成某种产物的合成代谢途径。可以是一条利用二氧化碳光合作用合成氢气的代谢途径,可以是一条合成紫杉醇的代谢途径……有无穷无尽的可能性,使这个细胞在满足生长的最低要求后,集中精力去生产你需要的产品。

第三,就是模块化研究。就是把各种功能的基因模块化,等到需要的时候把各个功能模块组装起来就可以了。像积木玩具一样,通过不同的组合,变成房子、汽车、飞机等不同的东西。

《科学时报》:我国开展合成生物学研究、发展合成生物学的目的是什么?针对国家什么样的重大需求?

陈国强:我国是一个资源消耗大国,在材料、能源、化工产品的消耗量方面等都居世界第一。所以,我国开展合成生物学的目标就应该包

括解决材料、能源、化工产品的重大需求。因此,发展合成生物学的主要目的应该包括逐渐减少对石油的依赖,利用农业生物质如纤维素、非粮淀粉、非粮脂肪酸等为原料生产材料、能源、化工产品等。总体来说,发展合成生物学的目标和目的应该包括国家在材料、能源、化工产品方面的重大需求,逐渐减少对石油的依赖。发展一个逐渐可以与化工过程竞争的工业生物产业。当然,合成生物学的研究也将产生许多研究生命活动的重大科学问题。

《科学时报》:不少国家都发布了合成生物学路线图,我国也在制定过程中,您认为作为路线图应强调哪些方面?

陈国强:我认为未来合成生物学要利用系统生物学的方法研究微生物——主要是细菌的工业应用,使微生物最大程度地生产工业产品包括材料、精细化工产品、生物燃料等。利用合成生物学的手段构建(合成)新的微生物,能够最优化地进行工业发酵。最终目的是实现复合功能微生物的构建。

《科学时报》:您长期从事PHA材料方面的研究,合成生物学为这一领域注入哪些新内容?会产生哪些变革?

陈国强:PHA的合成需要微生物的高速生长和PHA的大量积累来实现,这也是降低PHA生产成本的关键。所以,如何构建最小基因组的微生物来实现上述目的,是我们实验室重要的研究方向。通过基因组、转录组、蛋白质组学和代谢组以及代谢流组的全盘研究,寻找与PHA合成关系不大、对细菌生长不是必要的基因进行删除,获得能高速生长和大量积累PHA、从碳源到PHA转化率高的最小基因组微生物。

《科学时报》:我国开展合成生物学研究、发展合成生物学的目的是什么?针对国家什么样的重大需求?

陈国强:我国是一个资源消耗大国,在材料、能源、化工产品的消耗量方面等都居世界第一。所以,我国开展合成生物学的目标就应该包

括解决材料、能源、化工产品的重大需求。因此,发展合成生物学的主要目的应该包括逐渐减少对石油的依赖,利用农业生物质如纤维素、非粮淀粉、非粮脂肪酸等为原料生产材料、能源、化工产品等。总体来说,发展合成生物学的目标和目的应该包括国家在材料、能源、化工产品方面的重大需求,逐渐减少对石油的依赖。发展一个逐渐可以与化工过程竞争的工业生物产业。当然,合成生物学的研究也将产生许多研究生命活动的重大科学问题。

《科学时报》:不少国家都发布了合成生物学路线图,我国也在制定过程中,您认为作为路线图应强调哪些方面?

陈国强:我认为未来合成生物学要利用系统生物学的方法研究微生物——主要是细菌的工业应用,使微生物最大程度地生产工业产品包括材料、精细化工产品、生物燃料等。利用合成生物学的手段构建(合成)新的微生物,能够最优化地进行工业发酵。最终目的是实现复合功能微生物的构建。

《科学时报》:您长期从事PHA材料方面的研究,合成生物学为这一领域注入哪些新内容?会产生哪些变革?

陈国强:PHA的合成需要微生物的高速生长和PHA的大量积累来实现,这也是降低PHA生产成本的关键。所以,如何构建最小基因组的微生物来实现上述目的,是我们实验室重要的研究方向。通过基因组、转录组、蛋白质组学和代谢组以及代谢流组的全盘研究,寻找与PHA合成关系不大、对细菌生长不是必要的基因进行删除,获得能高速生长和大量积累PHA、从碳源到PHA转化率高的最小基因组微生物。

《科学时报》:我国开展合成生物学研究、发展合成生物学的目的是什么?针对国家什么样的重大需求?

未来可“量体裁衣”构造微生物

□赵学明

合成生物学一词最早出现于1911年。随着国际人类基因组计划的完成,21世纪初合成生物学一词开始在学术刊物及互联网上逐渐大量出现。短短几年,合成生物学正以空前的方式,在基础及应用研究、技术方法及产业化等方面取得了很大的进展。

合成生物学新进展

(一)DNA合成

DNA合成技术是支撑合成生物学发展的重要技术之一,其在基因及调控元件的合成、基因线路和生物合成途径的重新设计组装,以及基因组的人工合成等方面都具有重要的应用。近几年来,DNA合成技术发展很快,成本越来越低。2010年12月,《自然·生物技术》在上一期发表了哈佛大学遗传学教授乔治·丘奇(George Church)及其伙伴的两篇论文,他们的技术可使合成一个核苷酸的成本小于1美分。《自然·生物技术》为这两篇论文配发了评论,并在封面专门作了介绍。

(二)基因线路

基因线路是合成生物学的重要组成部分,这些研究不仅可更深入地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。另外,基因线路的研究也是进行生物分子计算的基础。迄今为止,合成生物学家已经构建了具有各种功能的基因线路,主要包含反馈器和开关、逻辑门(logic gate)、基因振荡器、计数器以及通用性的RNA元件等。

(三)合成基因组(“合成细胞”)

多年来,美国文特研究所(J. Craig Venter Institute,简称JCVI)一直在进行合成基因组的工作。2010年,他们报告了从数字化的基因组信息开始,设计、合成和组装了一个具有1.08兆个碱基对的羊状支原体基因组,并将其移植到一个山羊支原体受体细胞,从而创造了一个仅由合成染色体控制的新的羊状支原体细胞。新细胞内仅有的DNA具有预期设计合成的DNA序列的表型性



随着合成生物学研究的迅猛发展,在基础研究方面,已经可在实验室构建具有可预测特性的遗传线路和模块……在应用方面,可以构建一些新的高效的微生物菌株等。

赵学明 天津大学化工学院生物工程系教授

质,有连续自我复制的能力。文特等将新细胞命名为JCVI-syn1.0。

(四)基因组工程

基因组工程是指为了特定目的而对全基因组进行广泛的遗传改造,其中包括如下步骤:遗传系统设计,遗传材料的合成,启动所设计的遗传操作系统以使整个基因组运行,调试检查和排除障碍。2009年丘奇研究组开发了一种大尺度修改和进化细胞基因组的多元自动化基因组工程(MAGE)技术,该技术具有所需功能的具有各种突变(包括碱基错配、插入和缺失)的单链DNA库导入宿主细胞进行重组,可以快速高效地得到各种突变株。虽然该技术目前只能应用于大肠杆菌,但它使得快速高效地在全基因组尺度上对菌株的基因组序列进行设计和修饰成为可能,极大地加快细胞优化的进程。2009年8月,《科学》杂志发表评论认为,丘奇开发的MAGE技术和文特开发的从酵母到其他物种的基因组高效转移技术具有互补作用,都是合成生物学的重要进展,从中我们可以对合成生物学的含义有更好的理解。2011年7月,丘奇研究组在《科学》杂志上发表了基因组工程的新论文(分层次结合组装基因组工程(CAGE)技术),通过体内染色体的精准操控,能对全基因组密码子进行替

合成生物学展望

随着合成生物学研究的迅猛发展,在基础研究方面,已经可在实验室构建具有可预测特性的遗传线路和模块,可以创造能够协同存在的新细胞组合系统,可以构建像JCVI-syn1.0一样的“合成细胞”。在应用方面,可以构建一些新的高效的微生物菌株等。这些都表明合成生物学作为一个新的多学科交叉领域,在构建生命、理解生命的基础科学研究中,在能源、医药、农业和其他产业的应用中,都具有巨大的潜力。

基因工程及合成生物学会更加协调发展。基因工程重点聚焦于以分子生物学指导来构建DNA(例如,克隆和PCR)和自动化测序(读DNA)。合成生物学基于过去30多年所发展的工具,结合自动化DNA合成,运用标准的构建、复杂问题的抽提等工程原理,以简化设计过程(写DNA)。2010年10月,《生物分析》杂志指出,通过合成方法生产生物材料可分成8个阶段,并认为从所有天然的DNA到所有合成的DNA