

从定量合成生物学“出圈儿”谈起

我国迎来定量合成生物学发展重要契机

■赵国屏 刘陈立

近日,以“定量合成生物学”为主题的学术讨论会(香山科学会议第S64次学术讨论会)在北京召开。40余位在“系统生物学”“合成生物学”“定量生物学”等领域卓有建树的学者,围绕合成生物学的基础理论研究、技术创新和工程应用以及我国在合成生物学领域的发展战略,针对“合成生物学使能技术”“黑箱”理论与人工智能“多尺度”“白箱”定量理论和“合成生物学的医学与工程应用”4个议题展开研讨。

如果说这还只是合成生物学发展脚步渐疾的“常规学术动静”,那么下面发生的事情,就一定不是偶然了。

合成生物学从学术界“出圈”

据不完全统计,目前已有广东、湖北、云南、甘肃、北京、上海、山西、江苏、天津、浙江、海南、内蒙古、宁夏、黑龙江、河北等15个省市发布了科技创新“十四五”规划。我们研读发现,其中有10个省区市科技创新“十四五”规划均明确提出有关合成生物学的规划和意见;虽然侧重点各有不同,但强调合成生物学技术创新,并以其引导产业提升甚至产业革命的核心理念基本是一致的。

比如,在《广东省科技创新“十四五”规划》中,提出将合成生物学领域作为“前沿技术和颠覆性技术研究”实施研发专项。广东省还在行动计划中明确,要“提升合成生物系统的定量可预测设计能力”“推动合成生物技术在工业生物制造、疾病诊疗、环境安全、能源安全与国家安全等领域的颠覆性前沿技术创新与工程化应用”。

显然,“政”“学”呼应之下,合成生物学即将呈现出“研”“产”“用”并举的发展格局。如果从这一发展格局视角出发,总结合成生物学发展过程中积累的科技战略布局,特别是真正认识到其核心理论与技术工程平台的突破,将在我国科技进步与经济发展进程中承载重要使命。

破解合成生物学瓶颈问题

合成生物学理念有两个缘起。一是从合成化学开始,经基因重组技术带来的“人工合成生命”愿景到本世纪初全人工合成基因组支原体Synthia的诞生所形成的以合成人造生命为目标的理想。二是基于本世纪初采用生物元件—底盘构建逻辑线路成功的突破,将工程科学的“设计—合成—测试—学习”理念引入生命科学,形成了采用工程学策略改造或创造人工生命系统的学科,也被称为工程生物学。

经过过去20年的实践,这两个理念不断融合,可以把“合成生物学”综合为以工程科学理念研究生命,实现生命过程工程化和工程化合成人造生命体系这样一个高度交叉融合的前沿学科。合成生物学的任务是用知识达到构建事物的目的,以增进人们对工程生命体与自然生命体的基础认识。

合成生物学通过从头设计复杂生命体,为认识和改造生物提供“自下而上”的理论指导

(即“造物致知”),进而为相关重要科学问题的解决带来新机遇,因此成为当前生命科学发展的前沿热点之一。然而,合成生物学也面临着重大挑战,即缺乏可预测性设计(或称“理性设计”)的指导,这也是制约合成构建更复杂、更可控的生物系统的关键瓶颈。

众所周知,无论是构建具有新功能的生物系统,还是重构、改造现有生物系统,都需要具备“基于理解生命系统规律的理性设计能力”。迄今人们对于生命系统规律的理解,采用的是系统生物学的方法,即采用分析(还原论)与综合(系统论)的手段,直接探究生命系统形成发展的规律。由于生命是一个超级复杂的系统,其运行的规律基本是非线性的,因而对于其规律的工程化抽象是困难甚至是“难以企及”的。因此,在上世纪80年代,一批学科交叉的学者用一种全新的、统一的视角认识复杂系统,大量运用隐喻和类比的方法,寻找不同系统之间的共性,提出了“涌现”的概念,就是指系统中的个体遵循简单的规则,通过局部的相互作用构成一个整体时,一些新的属性或者规律就会突然在系统层面诞生。

我们认为,对生命功能涌现性的理解将使得合成生命体系的理性设计真正置于工程科学理论之上。而这种超越现象描述、寻找生命体系在各个层次过渡态上发生“涌现”的定量规律,正是合成生物学构建其自身理论架构、从描述科学与实验科学转变为理论科学的核心。

所谓理性设计,就是“可预测性”设计;而不可预测,就必须将规律定量。

建立定量关系、发展定量理论,目前有两种解决思路。一是传统的“定量生物学”方法,即通过定量表征和数理建模的研究方法,构建知识驱动的“白箱模型”;二是结合自动化产生大数据与机器学习等“人工智能”方法,构建数据驱动的“黑箱模型”。二者都指向同一目标,即用数理逻辑与定量关系研究自然现象,即用构建合成生物系统,验证定量生物学对生命现象的定量预测,真正解析“涌现”的理论规律。

可见,定量生物学和合成生物学的交叉互补,是当前发展阶段从根本上促进合成生物学学科以及相关工程应用发展的关键核心与历史机遇。当然,迎接这一机遇,也面临着巨大的挑战。为此,我们在本次香山会议上提出了“定量合成生物学”的研究方向,希望能集各领域专家学者的智慧,抓住机遇,实现合成生物学的又一次跃迁。

建设整体化定量合成生物学体系

在生物研究中,基于理性设计原理和合成

构建技术的“设计—合成—测试—学习”研究循环,往往速度慢、效率低,且高度依赖于昂贵的人力成本。所以,自动化、高通量的设备平台和标准化的实验方法、算法和流程,将是未来的合成生物学不可或缺的一部分。比如,2020年发表于《自然》杂志的“人工智能机器人化学家”就属于此类技术进化的应用典范。

基于此,我们提出,要建设理论(理性设计)、技术(合成能力)、工程(自动化平台)三者相辅相成的合成生物学体系,进而以此推动合成生物学研究由定性、描述性、局部性向定量、理论化和整体化的变革。

具体而言,首先,要在分子到亚细胞(细胞器)再到细胞的“涌现”层次上发展定量合成生物学,包括定量描述和预测基因回路、细胞行为、发展生命体系定量理解与理性设计的基础理论框架,建立复杂生物系统的设计理论、从顶层设计原则和数学模型,探索生命体系运转的基本规律。

其次,要大力发展使能技术,进而提升大片段DNA合成、基因组组装、生物原件功能设计与定向进化、基因回路设计、自动化建模及仿真测试能力。

其三,要建设自动化、高通量的构建平台,发展高通量、数字化、标准化的设计、合成、测试技术体系。

第四,要发展相应的机器学习能力,包括硬件和软件能力,特别要做好数据标准化以及整合交互使用与知识图谱构建的基础性工作。

推动我国合成生物学高质量发展的五条建议

我国在合成生物学领域虽然起步比国际上晚了10多年,但近10年来不同学科与领域的专家合作攻关以及国际合作已奠定了相当好的研究基础。在“定量合成生物学”香山会议上,20余家单位的40余位专家学者深入探讨合成生物学的科学问题和主要瓶颈并达成多方共识。为推动我国合成生物学高质量发展,强化合成生物技术战略科技力量,进一步构建合成生物学战略布局,我们提出了如下建议。

一是必须充分认识合成生物学对于当今世界国际竞争、国家安全与国内民生的重大战略意义,建议国家对合成生物学增强基础研究投入,并组织多学科交叉合作团队,进行系统的基础理论和核心技术研究攻关。

其中,发展定量合成生物学将转变研究范式,涉及多个学科领域以及先进生物技术、数据科学与工程技术的结合,属于国际科学前沿,需要更广泛、深入的学科交叉与合作。因此要吸引多学科人才,加快推动国家级科研载体平台及产业创新中心的建立。发展定量合成生物学是我国占据科技前沿制高点的一次重要机遇,要认识到这对于推进我国合成生物学基础理论研究和科技创新领先国际水平的重大战略价值。

二是在合成生物使能技术方面,建议聚焦于发展更高效、更精准、更智能的基因改造技术和基因组的精准合成与重排技术,开发对亚

细胞结构进行理性设计、构建与拓展的手段,探索无细胞体系与人造膜系统的生物功能设计与构建技术以及先进合成生物学分析技术,例如多组学技术、单细胞技术、单分子技术等。这些前沿技术是合成生物学发展的工具与基础,我国目前已取得了良好的成绩,应当持续发力,占领前沿技术研制制高点。

三是建议大力发展前沿数据科学与人工智能相结合的、面向合成生物学的黑箱理论与方法。

人工智能辅助生物计算是国际上最重要的前沿方向之一。建议聚焦于发展面向合成生物学的人工智能技术平台,实现数据标准化,解决数据偏向性问题,并建设开放共享有效的数据库和计算平台。建议发展结合物理模型与机器学习的可解释黑箱模型,发展兼顾速度与精度的生物计算方法以及利用人工智能对生物元件高精度预测、辅助生物元件理性设计的方法。

四是建议加强发展合成生物学领域的多尺度白箱定量理论,利用合成生物学的手段推动理论研究,将定量理论作为指导合成生物学理性设计的基础。

此方面的前沿科学问题包括:发展适用于复杂生物系统的设计原理,实现范式转化;研究合成基因回路在资源竞争条件下的协调策略;探索具有抗噪和鲁棒性功能的系统设计;探索进化论的定量理论等。

构建白箱模型,需要获取标准化、量化实验数据,可以通过建立唯象模型来掌握系统的运行规律,并进一步归纳、提炼出具有普适性的理论框架,最终利用理论达到生物系统的理性设计与精准合成这一工程目标。这方面的研究国际上尚未建立体系,有巨大的发展空间,也是未来的发展方向,需要得到重视。

五是建议加强重视合成生物学的医学与工程应用,充分发挥合成生物学在民生、医疗、经济、能源、环境和安全等方面的作用。

为了推动合成生物学的应用研究,应加强学科交叉与产业配套。合成生物学技术的应用,需要合成生物技术与工程技术有机结合,其复杂性和难度表现为较大跨度的多学科交叉,涉及医学、材料学、生物物理学、生物化学、纳米技术、电子工程等,需要加强学科交流与国内国际合作。同时,应当提升科技支撑,加强产业配套,在解决好底层基础理论构建以及技术概念验证之后,加快产业化进程,在市场与资本的双重推动下,加速我国技术壁垒的形成,实现我国合成生物技术与产品的产业化应用。

总结来说,我们期待基础生命科学研究与合成生物学研究两者的螺旋上升,这将真正开启生命科学研究革命之门,同时将针对工业、农业、健康、能源、环境、材料、信息、工程等国民经济领域重大需求,不断引领新一代生物技术和工程生物学的发展。

(赵国屏系中科院院士、中科院分子植物科学卓越创新中心合成生物学重点实验室专家委员会主任,刘陈立系中科院深圳先进院合成生物学研究所所长,中科院定量工程生物学重点实验室主任,本报记者赵广立整理)

发现·进展

复旦大学附属中山医院等

发现寒潮诱发主动脉夹层发病的重要依据

本报讯 近日,复旦大学附属中山医院心外科教授王春生团队联合该校公共卫生学院教授陈仁杰团队开展了一项多中心病例交叉研究,分析了我国环境温度与相邻两天温度变化(TCN)对急性主动脉夹层(AAD)发病的影响及其时间滞后特征。相关研究成果发表于《欧洲心脏杂志》。该研究是目前全球最大规模的环境温度变化与AAD发病风险的流行病学研究。

AAD是目前已知的最危险的心血管急症之一,识别潜在的AAD危险因素对于预防AAD发生尤为关键。由于临床实践中AAD通常具有冬季发病高的特点,因此研究者推测环境温度可能是重要的环境危险因素。既往气象因素与AAD的关联性证据大多来自单一城市的病例描述性研究或生态学时间序列研究,因此因果推断效力不强。

此次,研究人员基于我国主动脉夹层登记数据库,采用个体水平上的时间分层病例交叉设计,应用条件logistic回归模型和分布滞后非线性模型,分析了患者家庭地址附近的环境温度与TCN对AAD发病的影响及其时间滞后模式。

该研究纳入了我国七大地理分区中的14家大型三甲医院,依据一定的纳入和排除标准,分析了2009年至2019年间的8182例AAD确诊患者。

较低的日平均温度和AAD风险呈现几乎线性的暴露反应关系。与参考温度(28℃)相比,极端低温时AAD发生的风险(比值比)为2.84;当日平均温度小于24℃时,AAD风险具有统计学显著性;当日平均温度大于28℃时,未见AAD发生风险。TCN和AAD发生风险之间呈现反向的暴露反应关系,即负TCN(即当日平均温度较前一日下降)与AAD风险增加相关,而正TCN(即当日平均温度较前一日上升)与AAD风险降低相关。

日均温度相关风险的时间滞后分布结果显示,环境温度显著增加当日的AAD发病风险,该效应在第2天明显降低,在第3天则进一步衰减到不具有统计学显著性。TCN相关风险的时间滞后分布结果显示,当日比昨日降温能显著增加当日的AAD发病风险;与此相反,升温能显著降低当日的AAD发病风险;TCN的效应可持续6天。(黄辛)

相关论文信息: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab303

中国科学技术大学等

首次实现聚变堆全装置动理学等离子体演化模拟

本报讯 近期,中国科学技术大学在新一代神威超级计算机上首次实现EAST(先进实验超导托卡马克)和CFETR(中国聚变工程实验堆)“聚变堆全装置动理学等离子体演化模拟”。相关成果入围被称为“超算领域诺贝尔奖”的戈登贝尔奖,这是该校首次作为第一完成单位入围该奖项。

聚变能具有燃料丰富、清洁、安全性高、能量密度大等突出优点,是解决未来能源问题最有希望的途径,被认为是人类的终极能源。

中国科学技术大学是国家磁约束聚变堆总体设计组的依托单位,成立了磁约束聚变堆设计研究中心,协同全国相关单位进行CFETR工程概念设计。该校与中科院数学与系统科学研究院合作,自主设计了等离子体带电粒子—电磁场系统的大规模保结构动理学数值模拟软件;通过在算法、软件栈和自动向量化等方面进行一系列关键技术突破,在新一代神威超级计算机上首次对EAST和CFETR全装置等离子体演化实现最大规模的长时间高保真模拟。

未来,随着超级计算机算力达到10E级,模拟分辨率将进一步提升,相关研究可扩展到更强磁场的托卡马克等离子体中。

这项成果由中国科学技术大学副研究员肖建元课题组与教授安虹课题组联合攻关,在中科院合肥物质科学研究院等离子体物理研究所、中科院数学与系统科学研究院、国家超级计算无锡中心、北京大学和郑州大学相关研究人员的紧密配合下完成。(桂运安)

快讯

生物质气化多联供示范工程在泰国并网发电

本报讯 日前,由中科院广州能源研究所(以下简称广州能源所)承担的“生物质气化及热电多联供系统研发及示范”项目在泰国建设的1MW生物质气化多联供示范工程成功并网发电,为泰国当地供应“零碳”清洁能源,助力绿色“一带一路”建设。

广州能源所生物质热化学转化团队以自主开发的焦油自消化气化核心技术为基础,集成大型燃气发电机组和余热利用设备,构建生物质气化及热电多联供系统,开发了先进高效的生物质气化发电核心技术及热电气联供成套工艺和装置,在泰国那空帕农府建成了1MW装机容量的生物质气化多联供示范工程,为当地供应“零碳”清洁能源。

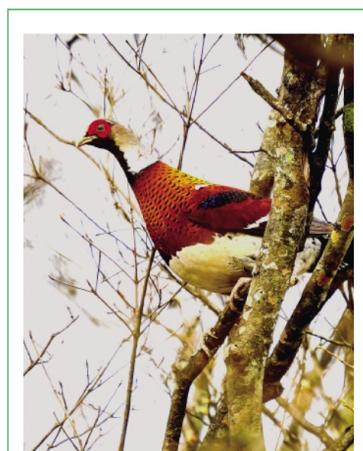
该项目是“十三五”国家重点研发计划战略性新兴产业国际合作重点专项项目,攻克了目前生物质气化发电系统中普遍存在的气化效率偏低、燃气焦油含量高、焦油废水二次污染等技术难题。(朱汉斌 郝望舒)

李政道研究所实验楼启用

本报讯 12月3日,位于上海张江科学城的李政道研究所实验楼正式启用。“虽然不能亲临这一历史性时刻,但亦感到无比开心和激动。”诺贝尔奖得主、中科院外籍院士李政道在贺信中写道。经过近5年的建设和发展,目前李政道研究所已聚集若干学术大师领衔的研究团队,吸引了一批具有科技创新活力的青年才俊,开展了多个前沿领域原创性基础研究,实验平台建设正稳步推进。

随着实验楼的启用,李政道研究所也迎来了新任所长——中科院院士张杰。他表示,随着师生们整建制入驻李政道研究所实验楼,李政道研究所进入崭新的发展阶段。他将带领全所人员把该所建设成为世界领先的前沿基础研究机构,形成“上海学派”,发挥新型研发机构的创新引擎作用,让其成为全球科技创新中心的璀璨明珠。

李政道长子李中清及长孙李善时分别代表李政道宣读贺信和发表贺辞。李政道在贺信中表示,基建工作虽历经疫情但仍有有序推进,令他十分感动。相信在各方共同努力下,李政道研究所定能吸引更多的世界一流人才,产生重大的科学成果。



国家一级重点保护野生动物白颈长尾雉



国家二级重点保护野生动物仙八色鸫



国家二级重点保护野生动物拉步甲



国家二级重点保护野生动物硕步甲

《天目山动物志》编委会/浙江农林大学供图

历时20余年 天目山数千种动物“上户口”

本报讯(通讯员陈胜伟 记者陈彬)经过20余年的努力,全国首部以著名山脉命名的国家级自然保护区区域动物志——《天目山动物志》11卷本,近日由浙江大学出版社出版。该系列丛书由浙江农林大学的吴鸿、王义平领衔国内的100多名专家共同编撰完成。

该系列丛书较完整反映了当地野生动物资源现状和利用情况,具有重要的科学意义和实际应用价值,不仅有助于人们全面了解天目山及其丰富的动物资源,还为环境保护和生物多样性保护等提供了数据支撑。

浙江天目山国家级自然保护区地理位置独特、地史古老、雨量充沛,拥有特色的植被类型和特有的生态环境,在动植物分布上具有明显的过渡性,因此物种特别丰富,是一座巨大的生物资源宝库,成为大量动植物新种的模式标本产地。

自1998年起,浙江农林大学与浙江天目山国家级自然保护区管理局联合主持“浙江天目山自然保护区昆虫资源研究”“天目山自然保护区野生动物调查监测和数据库建设”等专项工作,组织中科院动物研究所、中国农业大学等26个单位进行联合系统调查,共采集动物标本45万余号,5389种,发现657种新种和中国新记录物种。同时,在调查研究的基础上,组织《天目山动物志》的编撰工作。

中科院院士、河北大学校长康乐表示,《天目山动物志》的出版是专家多年研究的智慧结晶,具有重要的历史和现实意义。该系列丛书不仅有严谨的编写规格,而且有很高的学术价值,各类群种类全面、描述规范、鉴定准确、语言精练,附有大量物种鉴别特征插图,图文并茂,便于读者理解和参阅。