

· 转载 ·

编者按：2010年5月20日，美国 Science 杂志报道 J. Craig Venter 的研究小组制造了第一个能够自我复制的人工合成生命，这一成果是人类在合成生物学领域的一次突破，同时“合成生物学”也日渐成为国内外研究的热点。本刊一直以来，也非常关注合成生物学的进展，2010年6月本刊曾发表了“从人类基因组到人造生命：克雷格文特尔领路生命科学”一文，回顾了 Venter 团队制造人造细胞的研究历程及合成生物学的历史，展望了其广阔的应用前景。近日，本刊副主编陈国强教授接受了《中国科学报》(原《科学时报》)记者龙九尊的专访，探讨了我国“合成生物学”急需研究的一些问题。故编辑部特别转载推介此文，以飨读者。



陈国强 清华大学终身教授，微生物学教授，教育部长江学者，担任《生物工程学报》副主编，国际学术期刊《Journal of Biotechnology》和《Microbial Cell Factories》副主编、《Current Opinions in Biotechnology》和《Applied Microbiology and Biotechnology》以及《Biomaterials》编委。

我国“合成生物学”急需研究的问题

☞ 《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路径，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，还有另一个挑战就是，如果设计出来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：可能最令人瞩目的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。原理基本上主要是 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。

其次是合成路径的研究。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路径。可以是一条利用二氧化碳光合作用合成氢气的代谢路径，可以是一条合成紫杉醇的代谢路径……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，等到需要的时候就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为何？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位，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，满足国家在材料、能源、化工产品方面的重大需求，避免对石油的过渡依赖，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问题？

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、精细化工产品和生物燃料等。利用合成生物学的手段构建（合成）新的微生物，能够最优地进行工业发酵。最终的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、蛋白质组和代谢组以及代谢流量组的全盘研究,寻找与 PHA 合成关系不大、同时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,同时从碳源到 PHA 转化率高的最小基因组微生物。

附表:

表 1 合成生物学需解决的一些关键问题以及其必要性。其中,复合功能微生物的构建是合成生物学的核心之一

需解决的关键科学问题	问题的必要性
如何使微生物细胞更快地生长?	解决生物过程慢于化工过程的难题
限制细胞发酵能达到的密度极限是什么?	解决单位时间和单位体积的生产效率
如何实现跨种属染色体在一个细胞共存?	解决一个细胞具有多种功能的问题
最小基因组微生物底盘的构建技术?	最简单生命的基础问题
大片段基因的获得和在染色体里的整合和表达	解决复杂化合物的微生物发酵生产问题
多个染色体在一个细胞中共存的机制是什么?	复合功能微生物的构建
低成本染色体的化学合成技术	优化的合成途径的获得
如何解除微生物总体调控?	最大程度地获得目标产物
没有或减少内显子的真核微生物?	新的、快速生长的真核微生物

表 2 近期和中期合成生物学研究的一些问题,同样,复合功能微生物的构建是近期和中期合成生物学研究的核心之一

近期合成生物学研究的应用领域(应用基础)	中期合成生物学研究的应用领域
改造控制生长速度的微生物基因组,使微生物细胞更快地生长	用这个快速生长的微生物菌株生产大宗化工产品,提高生物过程相对于化工过程的竞争性
限制细胞群体效应,使发酵能达到的更高的密度	提高生物产品单位时间和单位体积的生产效率
实现跨种属染色体在一个细胞共存	使细胞具有多种功能(特别是利用纤维素快速生长获得目标产物)
开发(发明)一种普适的构建最小基因组微生物底盘的技术	在此基础上整合获得功能性代谢路径,用于可控制造各种生物化工产品
大片段基因的获得和在染色体里的整合和表达技术的开发	构建复杂化合物的微生物发酵生产路径并在相关微生物中高效表达获得产品
获得能使多个染色体在一个细胞中共存的机制	实现复合功能微生物的构建,特别是利用纤维素快速生长获得目标产物的复合功能微生物菌株
实现低成本染色体的化学合成	可以低成本地合成优化的生物或化学产物合成途径来进行表达生产
解除微生物总体调控的机制	最大程度地获得目标产物如材料和能源等
开发制动删除内显子的 DNA 删除技术	获得新的、快速生长的真核微生物

来源:《科学时报》(2011-09-26 B2 技术·产业)