

• 序 言 •

张先恩 中国科学院生物物理研究所生物大分子国家重点实验室研究员，中科院生物大分子科教融合卓越中心特聘教授。湖北大学毕业，在中科院获硕士和博士学位，1993 年在中科院武汉病毒所晋升研究员。从事生物传感、纳米生物学和分析微生物学研究。2015 年获 Alberta 大学荣誉科学博士学位。担任世界生物传感学术大会组委会中国代表，亚洲生物技术协会纳米生物技术/生物传感/生物芯片分会首任共同会长，曾在中国微生物学会和中国生物物理学会担任副理事长、伦敦纳米中心担任顾问。曾任国家科技部基础司负责人，从事中国基础研究的宏观管理。



2017 合成生物学专刊序言

张先恩

中国科学院生物物理研究所 生物大分子国家重点实验室 中国科学院生物大分子科教融合卓越中心，北京 100101

张先恩. 2017 合成生物学专刊序言. 生物工程学报, 2017, 33(3): 311–314.

Zhang XE. Preface for special issue on synthetic biology (2017). Chin J Biotech, 2017, 33(3): 311–314.

摘 要：近 10 年来，合成生物学的发展受到广泛关注。为了集中报道本领域的最新研究进展，特组织出版了此合成生物学专刊。本专刊分 3 个栏目：科学意义、新技术新方法和应用领域，重点介绍了合成生物学的科学内涵、技术方法进步及合成生物学在医学、药物、农业、材料、环境和能源等领域的应用前景。

关键词：合成生物学，基因组合成，生物制造，基因编辑

Preface for special issue on synthetic biology (2017)

Xian-En Zhang

CAS Center of Excellence for Biomacromolecules, National Laboratory of Biomacromolecules, Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: Synthetic biology has developed quickly over the past decade. To review the research progress in synthetic biology, we published this special issue that consists of three columns, namely scientific significance, technological advances, and applications in medical science, pharmaceuticals, agriculture, material, environment and energy.

Keywords: synthetic biology, genome synthesis, bio-manufacture, gene editing

Received: March 14, 2017

Corresponding author: Xian-En Zhang. Tel: +86-10-64888148; E-mail: zhangxe@ibp.ac.cn

合成生物学是一个新兴的科学技术领域。她的形成有一系列标志性事件。

在合成基因组方面,2002年,人类首次合成病毒^[1];2010年,第1个合成基因组的原核生物(支原体)问世^[2];2014年,第1条合成酵母染色体在酵母细胞呈现正常功能^[3],继而,2017年3月,《Science》以封面故事“逐段重塑酵母基因组”(Remodeling yeast genome piece by piece)报道了合成酵母基因组计划(Sc 2.0)中另外4条染色体的合成^[4],分别以中国学者元英进团队、杨焕明团队和戴俊彪团队为主完成。目前,酵母细胞中全部16条染色体的设计与合成大约完成了1/3。可以期待,首个合成染色体的真核生物不久将问世。更令人震撼的是,2016年,美国学者开始积极策划极具争议的人染色体的合成^[5]。

科学家很早就提出最小细胞(Minimal cell)假说,即1个生物体内可能含有必需基因(Essential genes)和非必需基因,去掉非必需基因以后,该生物体应仍能存活和繁殖。研究最小细胞或最小基因组有助于了解基因的功能和理解生命起源,但实验极为困难,“简约化的复杂性”(Complexity of simplicity)^[6]使许多专家望而却步。经过基因组规模的基因突变和基因敲除,Gregory A Buck实验室初步确定了血链球菌的必需基因集^[7];Craig Venter实验室从丝状支原体的901个基因中鉴定出428个非必需基因,然后合成了仅仅含473个基因的简约版基因组,从而获得最小合成细胞,尽管其中189个基因的功能仍然未知^[8]。最小细胞或基因组的研究,不仅有重要的科学意义,还可以以最小基因组为底盘(Chassis),加入新的基因,让细胞制造人类所需要的物质,具有重要的实际意义。

尽管细胞底盘尚未被实际应用,但通过基因网络重构和细胞工厂改造,科学家成功地在微生物中合成了抗疟疾药物青蒿素(酸)^[9]、麻醉剂阿片^[10]和抗生素林可霉素^[11]等珍贵药物,是合成生物学和代谢工程的成功范例。

合成生物学的研究进展,在学术界和公众中产生了广泛影响。通过百度搜索(2017年3月14日),结果为,“合成生物学”有1 730 000个,“Synthetic Biology”有3 550 000个。英文搜索结果与基因编辑的CRISPR技术搜索结果相当(3 090 000个)。合成生物学被多个知名科学媒体和智库列为“将改变世界的科技之一”。对此,笔者持乐观态度,理由如下。

合成生物学首先是科学。有人甚至将之称为“第3次生命科学革命”。我解读为,在现代生命科学中,DNA双螺旋结构的发现使生命科学进入到分子遗传学和分子生物学时代,应算第1次;人类基因组测序成功,使我们能够大规模地“读取”遗传信息,并引领生命科学研究进入到组学和系统生物学时代,可以算第2次;而合成生物学是在系统生物学的基础上,结合工程学理念,采用基因合成、编辑、网络调控等新技术,来“书写”新的生命体,或者改变已有的生命体,这将使对生命本质的认识水平获得极大提升,其科学意义显而易见。

合成生物学又具有生物制造的属性。生物制造经历了两次革命。第1次发生在20世纪50-60年代,通过大规模发酵,使抗生素、氨基酸、维生素等药品、食品和营养品实现工业化生产,我们今天称之为传统生物技术。第2次发生在20世纪80年代,分子遗传学的发展导致产生了基因操作技术,通过基因克隆、表达、修饰或转移,实现了各种高附加值的生物制品

生产,“一个基因,一个产业”,发展成今天的生物技术战略性新兴产业。合成生物学则是利用系统生物学知识,借助工程科学概念,从基因组合成、基因调控网络与信号转导路径,到细胞的人工设计与合成,完成单基因操作难以实现的任务,将极大地提升基因生物技术的能力并拓展其应用范围。因此有理由认为,合成生物学正在催生第3代生物技术。

鉴于此,《生物工程学报》编辑部决定第二次出版合成生物学专刊。本专刊分3个栏目,共18篇,分别阐述了合成生物学的科学意义、技术方法进步和应用前景。

在科学意义方面,刘陈立、傅雄飞团队从“格物致知”到“建物致知”,探讨了生物基因网络调控、单细胞和多细胞乃至生态过程机理,阐述了合成生物学的科学内涵。江会锋团队讨论了新基因的自然起源进化和人工设计,以实现各种自然界生物尚无法催化的生物化学反应。

有7篇涉及技术方法发展。任何新一代技术,其特质必须是创新性的,甚至是颠覆性的。基因组合成和基因编辑是合成生物学的核心技术,涉及到长片段的合成、拼装、纠错,其中有许多待解决的工程学和科学问题。戴俊彪团队结合作者合成酵母染色体 Sc 2.0 的亲身实践,系统讨论了基因组的设计与合成,将其上升到艺术。王金团队论述了 DNA 合成与组装,并系统地介绍了基于 CRISPR 的基因组编辑;李寅团队专门介绍了新一代基因组编辑系统 CRISPR/Cpf1;汪小我团队重点分析了合成基因线路规模化设计面临的挑战,并提出解决思路;魏平团队介绍了天然信号网络的动力学功能、合成生物学对信号网络的改进设计及其未来应用;娄春波团队预测了细胞生理学效应对插入元件的影响,提出人工基因元件的合成生理学;

李峰和笔者及合作者介绍了如何利用生物大分子自组装的天然属性来合成多维生物纳米功能结构和生物器件。

接下来是合成生物学的应用。亓磊、赵德华团队论述了基因组工程特别是 CRISPR 基因编辑技术在医学合成生物学中的应用;叶海峰团队则提出建立哺乳动物合成生物学体系,进而使合成生物学走向临床;在药物研究领域的应用方面,作者们分别讨论了基于合成基因线路的智能药物(谢震团队)、无细胞蛋白合成体系实现胰岛素原可溶性表达(刘天罡、徐焱成团队)、基于合成生物学的药用植物活性代谢物研究——雄心勃勃的“新本草计划”(王勇团队)。最后讨论了合成生物学在农业(光合作用)(彭连伟、钱万强团队)、材料科学(钟超团队)、环境修复(唐鸿志团队)和新能源(微生物电学转换)(宋浩团队)等领域的应用。这些内容概括了合成生物学的主要应用范围,大多是可以预期的。

本专刊即将付印出版,我想补充3点感受。

过去几年,合成生物学的基本原理和概念以及伦理问题已经有了广泛介绍,本专刊不再做重复讨论,而是重点介绍新近研究进展。然而,即便如此,合成生物学发展速度之快,令撰稿人多次易稿。例如,近日,《Science》刊出了 Sc 2.0 计划中中国学者的重大进展,振奋与鼓舞之余,本专刊付印前,我们不得不请戴俊彪先生更新他所负责执笔的相关内容。

在我国,合成生物学研究经历了近10年的发展,在组织撰写这期专刊时,我脑海里常常浮现一些相关的人与事:杨胜利、欧阳平凯、曹竹安等先生在专家组层面为国家973计划合成生物学专题作出了重要贡献。赵国屏先生代表中国参与组织中美英三国六院(科学院和工程院)合成生物学系列会议,使我国合成生物学

研究开局就“与鹰共翔”。杨焕明先生很早就向我讲述最小基因组的故事，并亲历实践。马延和先生领衔承担的“细胞工厂”研究，为 973 计划合成生物学专题的设立提供了宝贵的经验。陈国强先生在苏州冷泉港合成生物学亚洲系列会议组织中发挥了领导作用。元英进先生多次向我们叙述了合成酵母染色体过程中的艰难，如今终获成功，实现跨越。邓子新先生在上海挂帅成立了合成生物学创新战略联盟，竖起一面重要的旗帜。林章凛先生和冯雁女士不仅主持承担了 973 项目，还为我国合成生物学的发展满腔热忱地献言献策。欧阳颀先生不仅在坚持理性搭建生物模块、自下而上构建生物体系方面作出了基础性贡献，而且还对国内合成生物学研究现状有犀利评价，令人印象深刻。中国多所大学的学生连年参加 iGEM 比赛，表现上佳，令人鼓舞。特别还要提到前驻英国大使馆科技公参陈富韬先生，他多年前介绍我拜访英国皇家工程院，与英国《合成生物学》报告^[12-13]起草负责人交流，这促使我们构思启动中国合成生物学专题研究，并得到 973 计划专家顾问组组长周光召先生和徐冠华先生的支持。过去两年，诸位专家又在为国家“十三五”合成生物学相关专项计划的设立贡献智慧和精力，且锲而不舍。

然而，组织本专刊时，我们将约稿目标转向活跃在一线朝气蓬勃的青年专家。感谢刘陈立先生，他热情地向我推荐了合成生物学“兄弟会”——一批杰出的青年学者，他们各持专长，并大都有令年轻人羡慕的头衔（“青千”、“优青”或“百人”等）。在与他们共处、合作完成这本专刊的过程中，感受到他们高品质的专业素养和不懈的探索精神，这使我看到中国合成生物学光明的未来。

REFERENCES

- [1] Cello J, Paul AV, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science*, 2002, 297(5583): 1016–1018.
- [2] Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*, 2010, 329(5987): 52–56.
- [3] Annaluru N, Muller H, Mitchell LA, et al. Total synthesis of a functional designer eukaryotic chromosome. *Science*, 2014, 344(6179): 55–58.
- [4] Mercy G, Mozziconacci J, Scolari VF, et al. 3D organization of synthetic and scrambled chromosomes. *Science*, 2017, 355(6329): eaaf4597.
- [5] Dance A. Synthetic human genome set to spur applications. *Nat Biotechnol*, 2016, 34(8): 796–797.
- [6] Peterson SN, Fraser CM. The complexity of simplicity. *Genome Biol*, 2001, 2(2): 1–6.
- [7] Xu P, Ge X, Chen L, et al. Genome-wide essential gene identification in *Streptococcus sanguinis*. *Sci Rep*, 2011, 1: 125.
- [8] Hutchison CA 3rd, Chuang RY, Noskov VN, et al. Design and synthesis of a minimal bacterial genome. *Science*, 2016, 351(6280): aad6253.
- [9] Chou HH1, Keasling JD. Programming adaptive control to evolve increased metabolite production. *Nat Commun*, 2013, 4: 2595.
- [10] Galanie S, Thodey K, Trenchard IJ, et al. Complete biosynthesis of opioids in yeast. *Science*, 2015, 349(6252): 1095–1100.
- [11] Zhao Q, Wang M, Xu D, et al. Metabolic coupling of two small-molecule thiols programs the biosynthesis of lincomycin A. *Nature*, 2015, 518(7537): 115–119.
- [12] The Royal Academy of Engineering. *Synthetic Biology: scope, applications and implications*. 2009.
- [13] The Royal Academy of Engineering. *Synthetic Biology: public dialogue on synthetic biology*. 2009.

(本文责编 陈宏宇)