

# 合成生物学: 学科基础、研究进展与前景展望<sup>\*</sup>

赵学明<sup>\*\*</sup>, 王庆昭

(天津大学化工学院生物工程系; 天津市生物与制药工程重点实验室; 天津大学生命科学与工程研究院, 天津 300072)

**摘 要:** 由于基因组测序及 DNA 合成技术与工具的突破性进展, 生物工程正在加速发展, 导致合成生物学的出现。本文介绍了合成生物学的定义, 强调了该学科的工程属性及关键的工程研究方法, 举例说明了最近几年合成生物学在生物科学知识产生, 在生物零件、装置及系统的建造, 以及在药物、能源、酶的生产等研究领域的重要进展。特别值得注意的是, 这些进展中的许多技术被认为是能够改变世界的技术, 是由 35 岁以下甚至 30 岁以下的年轻研究人员完成的。本文还展望了合成生物学在生物科学和生物经济中的巨大潜力, 也指出其面临的科学技术难题以及在生物安全、伦理、知识产权方面的问题。

**关键词:** 合成生物学; 生物工程; 基因工程; 基因线路; 系统生物学; 代谢工程; 细胞工厂

**中图分类号:** Q-1 **文献标识码:** A

## Synthetic Biology: Fundamentals, Advances and Prospect

Zhao Xueming Wang Qingzhao

(Department of Biological Engineering, School of Chemical Engineering & Technology; Tianjin Key Laboratory for Biological and Pharmaceutical Engineering; Institute of life Science and Bioengineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract:** Biological engineering is rapidly accelerating owing to the significant development of technologies and tools for sequencing and synthesizing DNA, which give rise to the emerging discipline of synthetic biology. In this review, we introduce the definition of synthetic biology, highlight its engineering belongs and the key aspects of engineering approach, illustrate the important advances of synthetic biology applications in generation of biological knowledge; in construction of biological parts, devices and systems; in production of pharmaceutical compounds, energy, and enzymes. It is worth notice, many technologies which can change the world, were created by young researchers under 35 or even 30. This paper also predict the great potential of synthetic biology in bioscience and bioeconomy and the facing challenges of scientific and technological barriers, issues in biosecurity, ethics and intelligent properties.

**Keywords:** synthetic biology; biological engineering; genetic engineering; genetic circuits; systems biology; metabolic engineering; cell factory

收稿日期: 2007-09-12 修订日期: 2007-09-21

<sup>\*</sup> 国家自然科学基金重点项目 (NSFC-20536040), 国家重点基础研究发展计划项目 (2007CB707802, 2003CB716003), 天津市科技攻关项目 (05YFGZGX04500)

<sup>\*\*</sup> 通讯作者, E-mail: xmzhao@tju.edu.cn

**作者简介:** 赵学明 (1946-), 男, 化学工程硕士, 教授, 博士生导师, 天津大学生命科学与工程研究院的主要创建者之一, 现任教育部生物工程与生物技术教学指导分委员会委员, 主要从事代谢工程、系统生物学、合成生物学等领域的教学与科研; 王庆昭 (1974-), 男, 生物化工博士, 讲师, 主要从事代谢工程、系统生物学、合成生物学等领域的研究。

## 0 前言

由 Science 杂志数据库搜索, 该刊最早于 1911 年 33 卷有两篇文章出现“合成生物学”一词。由 Scirus 搜索引擎搜索, 合成生物学一词最早出现于 1911 年 7 月 8 日著名医学刊物《柳叶刀》<sup>[1]</sup>发表的一篇书评中。后来虽然断断续续出现过多次, 但在 1980 年第一次以“基因外科手术: 合成生物学的开始”为题出现在德文刊物<sup>[2]</sup>的一篇长篇文章。随着人类基因组计划的完成, 2000 年以后, 合成生物学一词在学术刊物及互联网上逐渐大量出现。图 1 是由 Scirus 搜索的学术论文数、专利数和网络信息以及由 Scopus 搜索的学术论文数, 由此可以看出合成生物学飞速发展的趋势。

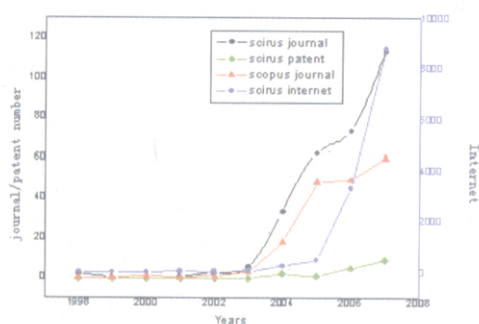


图 1 “合成生物学”的论文、专利及网络信息增长情况

## 1 合成生物学的定义

合成生物学一词在 2000 年以前的 90 年中, 也就断断续续出现过 20 余次。对于近几年合成生物学的突然变热, 不同的人对其有不同的解释。著名科普刊物 The Scientist<sup>[3]</sup>为此专门采访了一些合成生物学领域的参加者, 并以“什么是合成生物学”为题发表。加州大学伯克利分校 (UCB) 的化学工程教授 Keasling 说: 合成生物学正在用“生物学”进行工程化, 就像用“物理

学”进行“电子工程”, 用“化学”进行“化学工程”一样。哥伦比亚癌症研究中心、测序及基因组科学中心主任 Holt 说, 合成生物学与传统的重组 DNA 技术之间的界限仍然是模糊的。从根本上说, 合成生物学正在利用获得的“元件”进行下一层次的工作——对细胞进行实际的工程化。哈佛大学医学院遗传学教授、计算遗传学中心主任 Church 说, 主要的出发点是在把合成生物学与现有的领域 (例如基因工程或细胞工程) 分离开来。我们已经在一次涉及一个“零件”或少量“零件”。合成生物学是利用我们所确信的一些“零件”进行新生物系统的工程。它在利用从系统生物学得出的最好分析去加工制作及检验复杂的生物机器。明尼苏达大学物理系教授 Noireaux 说, 合成生物学的定义是令人困惑的, 在很多方面就像生命的定义一样困惑。作为一个物理学家, 会喜欢建造机器、机器人。这正是我们试图利用生物分子要做的事情。这看起来像工程, 但也面临许多基础问题。威斯康星-麦迪森大学的遗传学教授 Blattner 说, 让我问一问我的资助单位, 我回来再告诉你。根据上述情况, 我们推荐“合成生物学组织”网站<sup>[4]</sup>上公布的合成生物学的定义, 合成生物学包括两条路线: (1) 新的生物零件、组件和系统的设计与建造; (2) 对现有的、天然的生物系统的重新设计。这两条路线的目的都是为了造福人类社会。

## 2 合成生物学发展的技术基础

随着人类基因组计划的胜利完成, 一些基本技术, 例如基因组测序和 DNA 从头合成速率, 已取得里程碑性的突破。如图 2 所示, 基因组测序速率过去 10 年增加了 500 倍以上, 而测序成本下降了 3 个数量级以上。据预测, 新的测序技术将使人的基因组测序成本降低到 1000 美元<sup>[5]</sup>。

DNA 合成速率过去 10 年增加了 700 倍以上, 每年都在翻番。更为重要的是利用可编程的 DNA 微芯片, 实现了精确的多通道基因合成<sup>[6]</sup>, 从而可在短时间合成大的 DNA 片段, 而且错误率很低, 组装一个 14.6kb 的 DNA 只有两个错误, 这就导致 DNA 的合成成本大大降低。

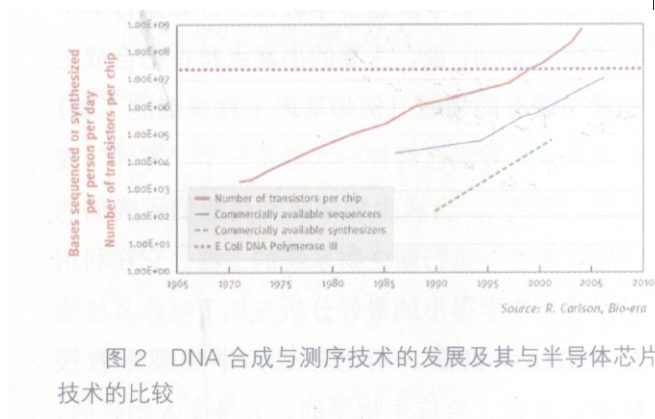


图 2 DNA 合成与测序技术的发展及其与半导体芯片技术的比较

### 3 合成生物学的研究方法

#### 3.1 合成生物学的工程本质

合成生物学新学科综合应用包括分子生物学、工程学、化学、数学、物理学、信息学等不同学科的知识, 进行设计及实现新的细胞行为, 这是通过包括新的蛋白质、基因线路、信号级联及代谢网络的构建等种种生物工程努力来达到的。通过元件及基因线路的从头构建, 合成生物学的目标是既要改进我们对自然现象的定量理解, 又要促进培育一个工程学科以可预测的及可靠的方式得到新的复杂的细胞行为。许多综述评论对合成生物学学科的工程特性进行了阐述。2004 年 Scientific American 杂志发表了题为“合成生命”一文<sup>[7]</sup>, 以图文并茂的形式阐述了合成生物学的内涵及工程性质。2005 年 MIT 的 Endy<sup>[8]</sup>发表了“工程生物学的基础”的综述论文, 明确提出工程中常用的“标准化”、“复杂系统解藕”、“概念抽象化”做法, 并清楚地将

合成生物学涉及的生物系统分成 DNA、零件、装置、系统这样 4 个层次。为了进一步扩大学术界及社会各界对合成生物学的深入了解, 2006 年 Scientific American 以“THE BIO FAB GROUP”(生物制造研究组, 包括合成生物学领域的 9 位领军人物)为作者, 发表了“工程生命: 组建生物制造”的长篇分析评论性文章<sup>[9]</sup>, 在正文开始之前用大字突出强调: 从有关工程领域的成功经验中所学到的原理及实践可帮助将生物技术从专门的工艺转化为一个成熟的工业。美国普林斯顿大学电子工程系与分子生物学系的 Weiss 等<sup>[10]</sup>发表了题为“合成生物学: 对于一个刚出现学科的新的工程作用”的综述。他们概括了合成生物学新学科的基本性能以及与其它工程学科相比的独特性; 讨论了从生物装置、模块、细胞到多细胞系统各个层次进行设计和建造工程细胞的方法。Breithaupt<sup>[11]</sup>在“对生物学的工程师方法”一文中指出, 工程师对分子生物学的兴趣与贡献已经激励产生出一个全新的研究领域: 合成生物学。尽管至今还没有商业应用, 但对于基础研究的展望是非常令人鼓舞的。Panke 等<sup>[12]</sup>发表了“合成生物学 - 将工程置入生物学”的述评, 归纳出合成生物学的研究框架, 特别突出了系统设计与系统加工制造的重要性。对于作为合成生物学支撑技术的加工制造, 包括标准化克隆、从头 DNA 合成、提供工程底盘机架 (chassis) 等, 进行了详细讨论。为了减少生物系统的复杂性, 一个选择是减小宿主 (这里比作 chassis) 的基因组——即构建出“最小基因组”, 以便用于合成生物学研究。美国杜克大学生物医学工程系 You 的研究组<sup>[13]</sup>及美国哈佛医学院系统生物学系 Silver 的研究组<sup>[14]</sup>最近分别发表了题为“经由设计的生物学: 细胞组分及特性的还原与合成”及“设计生物系统”的综述, 突出体现了“设计”

在合成生物学中的重要作用。Barrett 等人<sup>[15]</sup>评述了系统生物学与合成生物学的关系, 强调指出系统生物学是基因组尺度合成生物学的基础。

### 3.2 借鉴化学工程及电子工程的思路进行合成生物学研究

合成生物学的核心观念认为生命的所有零件都能由合成(即化学法)而制造, 进而通过工程化并组装成实用的生物组织。2000 年, 斯坦福大学的化学教授 Kool 等人在美国化学会年会上提出用有机化学及生物化学的合成能力去设计非天然的、合成的分子, 进而使这些分子在生命系统中有活性功能。Chem & Eng News<sup>[16]</sup>以“合成生物学的初次登台”为题对此做了长篇报道。Yeh 等<sup>[17]</sup>分析了合成有机化学与分析方法相结合使化学发生了革命性变化, 导致了化学结构与反应性基本原理的深入理解, 从而导致现代制药与化学工业的发展。他们认为合成有机化学的历史为合成生物学的发展及影响提供了一个可行的路线图。合成生物学可以借助化学工程(化学反应器、细胞生物反应器或细胞工厂)的研究方法、基本技术与工具。

通常人们认为 DNA 遗传密码是指挥控制生命的软件(software), 而细胞膜及细胞内所有的生物机器被认为是生命的硬件(hardware, 在合成生物学中也常称为 wetware)。这种对生命系统软件与硬件的认识可以借助于电子工程(大规模集成电路技术、电子计算机硬件与软件技术等)的研究方法、基本技术与工具。就像技术人员现在用标准化的、现成的电子元件组装成计算机一样, 合成生物学工作者预计有一天, 工程师可以将充分表征的生物原件组装成健壮的宿主生物体, 其具有特定的生物功能。例如: 可将生物质转化为生物燃料, 或低成本地生产高效药物, 或可以检测及去除污染物, 这对合成生物学来说

是个巨大的挑战。美国国家自然科学基金资助的合成生物学工程研究中心(SynBERC)<sup>[18]</sup>为此确定出 4 个研究开发方面: 零件(parts)、装置(devices)、底盘机架(chassis)和人工实践(human practices), 如图 3 所示。在建造计算机时, 重要的是将全部模块装置(例如: 主板、盘驱动器、输入输出部件等)集成到底盘机架内。对于合成生物学来说, 创建一个细胞底盘机架(cellular chassis)用来安装我们设计的生物零部件是非常重要的。在细胞底盘机架中可以集成来自各个子系统的信号以使其具有复杂的细胞功能。细胞底盘机架必须为细胞生长及组件工作提供各种组分, 应该有各种标准的连接, 而且足够稳定以便能在工业上应用。大肠杆菌可以认为是一个性能优良的微生物, 可用作一个细胞底盘机架。

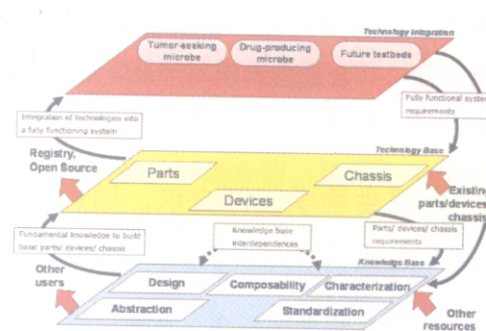


图 3 SynBERC 研究框架<sup>[18]</sup>

SynBERC 研究框架包括三个层次, 依次为知识层次、技术层次和技术集成层次。知识层次主要包括: 设计(design)、组合(composability)、表征(characterization)、标准化(standardization)、抽象(abstraction)。技术层次主要包括: 零件(parts)、装置(devices)、底盘机架(chassis)。必须依靠知识层次的基础知识来构建技术层次的零件、装置和底盘机架, 而技术层次的发展又会促进知识层次的积累。通过技术层次的积累可以逐渐集成为全功能系统, 即包含寻找肿瘤细胞的微生物、制药微生物等系统的第三个层次。

## 4 国外合成生物学的发展规划

4.1 人类基因组测序项目完成后, 美国能源部启动的 GTL(Genome To Life)计划就涉及“合

成基因组研究项目”，包括：“从可编程的 DNA 微芯片进行精确的、低成本的基因合成”、“构建一个合成的基因组”等。美国国家自然科学基金 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。

4.2 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”<sup>[19]</sup> 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、小分子药物的体内合成、生命化学的拓展、可持续的化学工业、环境与能源、智能材料及生物材料等方面的前景；分析了合成生物学的回报及存在的风险；提出了欧盟应该在研究、支撑基础和教育等方面应该采取的行动。2007 年欧盟启动了“合成生物学”涉及上述报告中各方面的 18 个项目<sup>[20]</sup>。

## 5 合成生物学国际会议、国际基因工程机器大赛及学术刊物的创刊

5.1 合成生物学国际会议至今已经召开了 3 次 (Synthetic Biology 1.0, 2.0, 3.0)，分别于 2004 年、2006 年、2007 年在美国 MIT、美国 UCB、瑞士苏黎世联邦理工学院(ETH)召开。

5.2 国际基因工程机器大赛<sup>[21]</sup> (iGEM) 从 2004 年开始已经举行了 3 次。2004 年有 5 个队参赛，2005 年有 13 个队参赛，2006 年有 37 个队参赛。我国将参加 2007 年的 iGEM，包括天津大学、北京大学、清华大学、中国科技大学及香港与台湾地区一些大学的代表队。iGEM 的竞赛方式激励性很强，有利于亲身实践及多学科教育。生物专业学生学会了用工程方法去组织、模拟及组装复杂系统，而学工科的学生则能使自

己在应用分子生物学方面得到很好训练。iGEM 竞赛的核心是关于标准生物零件的观念：生物零件是详细明确指定的，而且在其它子系统及整个系统中工作得非常好。一旦这些零件的参数被确定及标准化，则生物系统的模拟、设计就会变得更加容易、更可靠。

5.3 2007 年国际上创办了两个新刊物：一个是 Systems and Synthetic Biology；另一个 IET Synthetic Biology。

## 6 国外合成生物学研究进展

2004 年“合成生物学”被美国 MIT 出版的 Technology Review 评为将改变世界的 10 大新出现的技术之一<sup>[22]</sup>。短短几年的实践已经证明该预见的正确性。2000 年以来，合成生物学取得了很大进展，已经有许多专门的综述<sup>[23-33]</sup>，以下简述近两年的研究进展。

6.1 美国 UCB 化学工程系教授、劳伦斯国家实验室合成生物学中心主任 Keasling 在从事抗疟疾药的生物合成研究中，始终把细胞当作微生物制药工厂进行设计、加工、集成、组装、控制。体现在合成生物学技术上包括 DNA 的合成、来自细菌、酵母及植物 (青蒿 *Artemisia annua*) 等多种基因及代谢途径的组装、多基因的精密调控等。其研究成果先后发表于 2003 年<sup>[34]</sup> 和 2006 年<sup>[35]</sup>。2003 年的工作生产菌为大肠杆菌，通过植物青蒿的 amorphadiene 合成酶 (ADS) 密码子优化、共表达 SOE4 操纵子 (编码 DXS、IPPhp、IspA) 以及引入异源的酵母菌甲羟戊酸途径等途径，提高了 amorphadiene 的产量。对于酵母菌，主要工作包括改造 FPP 合成途径，引入植物青蒿的 amorphadiene 合成酶 (ADS) 基因，克隆青蒿类植物转化 amorphadiene 为青蒿酸的细胞色素 P450 氧化还原酶等。改造后的

菌株使青蒿酸的合成能力大大提高。上述结果可望以低成本生产抗疟疾药物,用于第三世界地区的疾病治疗。为了尽快使研究成果产业化,Keasling 等人专门建立了新的公司 Amyris Biotechnologies,用合成生物学技术进行抗疟疾药及生物能源的生产。2005 年 MIT “技术评论”将“细菌工厂”(Bacterial Factories)作为将影响世界的新出现的 10 大技术之一<sup>[36]</sup>。由于在生物合成抗疟疾药物的突出成就,Keasling 被美国“发现”杂志评选为 2006 年度最有影响的科学家<sup>[37]</sup>。该项目已经获得比尔·梅林达盖茨基金会 4300 万美元的资助,进行进一步的实验室研究、中试、临床实验等后续工作。

6.2 2005 年 11 月 24 日出版的 Nature 杂志,为了庆祝成长很快的合成生物学新领域<sup>[38]</sup>,在同一期中刊登了多篇合成生物学的文章(包括两篇编辑的概述以及以“合成生物学”为题所作的封面专栏结构介绍)。Voigt 等<sup>[39]</sup>设计了一个细菌系统,可以由红光触发该系统在不同状态之间开关。该系统由一种合成的传感酶组成,使得细菌的菌苔能像生物胶片一样起作用,当接受一类光投射到菌体后,可产生高清晰度的二维化学图像。这种具有图像处理功能的新型基因线路的创造,证明了在新生的合成生物学中,可以利用的工具及方法的巨大能力及可用性。经编程的光调控原理将能使单个细胞或群体细胞的基因表达可在时间上和空间上进行控制,这在细菌微晶成像、生物复合材料生产及多细胞信号网络的研究中有潜在的应用。由于这项技术的广泛影响,年仅 30 岁的 Voigt 被 MIT 的“技术评论”评为 2006 年 35 岁以下 35 名 (TR35) 重大技术创新奖<sup>[40]</sup>。Sprinzal 和 Elowitz 发表了“基因线路重建”的述评<sup>[41]</sup>,主要包括自然的与合成的基因线路图范例、合成基因线路中的模块化组分、从合

成基因线路中学到的启示、合成基因线路面临的挑战及未来的方向。Endy<sup>[42]</sup>以“工程生物学的基础”为题发表的综述,用工程师的方法将合成生物学看作技术(例如基因工程技术、生物技术)的延伸,包括对生物学进行工程化的基础、标准化、解耦、观念抽象化、生殖生物机器的进化或设计等。一篇关于合成生物学生物安全的评论<sup>[42]</sup>,强调了安全第一,睁大警戒的眼睛,并从基因治疗接受教训。该期还以“设计生命”为题用两页的篇幅对刚刚结束的 iGEM 进行了详细报道与评述<sup>[43]</sup>。

6.3 Endy 研究组<sup>[44]</sup>为了更容易理解及操作生物系统,他们在假定生物体中有许多重叠的对生物来说不是必须的遗传元件的基础上,对噬菌体 T7 进行了重新设计及操作:用工程化的 DNA (12179 bp)取代野生噬菌体 T7 基因组 (39937 bp) 中的一些非必需遗传元件 (11515 bp),产生了一个与预想一致的新的生物体,它的基因组编码了一个活的噬菌体,其保留了原野生噬菌体 T7 的关键性能。结果表明,编码自然生物系统的基因组可以进行系统的重新设计,并构建新的生物体,以用于对生物系统的科学理解或用于为人类服务的目的。

6.4 2006 年 SCIENCE 发表了 Blattner 研究组<sup>[45]</sup>的论文:“减少了大肠杆菌基因组所出现的性质。”该研究用合成生物学方法,通过有计划地精确地删除,使所设计的菌种基因组减少高达 15%,但却保留了好的生长状态和蛋白质生产。基因组减少还导致了没有料想到的有益性质:高的电穿孔效率、重组基因和质粒的精确繁殖,而这些质粒在其它菌种中是不稳定的。该研究为设计构建简单高效菌株奠定了很好的基础。

6.5 细菌可以感觉其环境、在细胞类型之间做出区分、并将蛋白释放到真核细胞。Anderson 等人<sup>[46]</sup>用工程化的方法对细菌与癌细胞之间的相

相互作用进行了研究。他们表征了取自假结核耶尔森氏菌的侵袭素作为一个输出模块,这使得大肠杆菌能侵入诱导癌的细胞株。为了能从环境上约束这种侵入,他们将这种模块置入异源合成传感器的控制中。用特定数目的费氏弧菌 lux 基因传感线路、响应于低氧的 fdh 启动子或可诱导阿拉伯糖的 araBAD 启动子,则细菌可以在一定的条件下侵入并通过合成的侵袭素杀死癌细胞。结果表明,编码传感、线路和执行机构的遗传模块的组合提供的一个总体平台,其治疗作用可以编程到细菌中。由于该技术是通过合成生物学的“模块”技术来实现的,所以这些合成“零件”或“模块”具有很好的通用性。该技术受到学术界及产业界的高度评价,今年 31 岁的 Anderson 被 MIT 的“技术评论”评为 2007 年 TR35 重大技术创新奖获得者<sup>[47]</sup>。

6.6 SCIENCE 最近发表了人类基因组测序创始人之一 Venter 研究组的论文<sup>[48]</sup>,“在细菌中的基因组移植:将一种物种变为另一种物种”。作为走向合成基因组的一个步骤,通过转移一个整个的基因组(作为裸 DNA),他们用另一个物种的基因组完全取代了一个细菌细胞的基因组。该文发表以后,在学术界及社会上引起巨大反响。NATURE<sup>[49]</sup>为此在“NEWS & VIEWS”栏目的合成生物学专栏内以“为了设计生命”为题发表的文章指出:一种细菌的基因组已经成功地被另一种不同细菌的基因组取代了,将一种物种转化为另一种物种,这种发展是整个基因组工程用于最终实际应用的先兆。

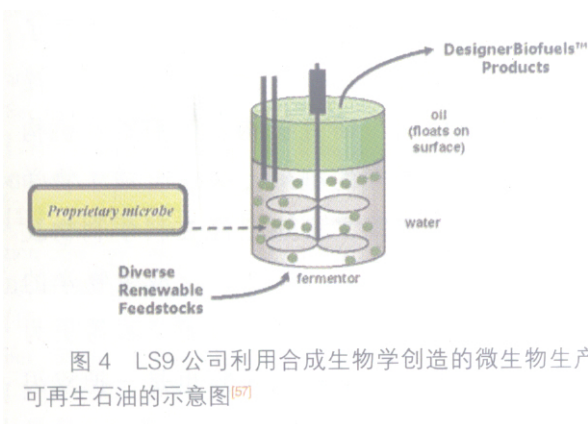
6.7 PNAS<sup>[51]</sup>最近发表了 Lu 和 Collin 通过合成生物学方法利用基因改造后的噬菌体成功清除了含有有害细菌的生物膜,杀菌能力比未经改造的噬菌体高出百倍。这一方法可望用于食品和医疗行业的器械消毒,也可以用于预防及治疗家畜

疾病。

6.8 合成生物学的一个主要目标是将来自天然生物体的可互换的零件组装到非天然的系统并具有功能<sup>[52]</sup>。最简单的合成生物学例子是对酶进行组装,使其完成一个非天然过程。“PLoS ONE”最近发表了 Zhang 等人的论文<sup>[53]</sup>。他们利用合成生物学原理,由 13 个已知酶创建了一条非天然酶催化途径,可以由具有高能量密度载体的淀粉及水在温和的反应条件下高效低成本地生产氢气。该技术与燃料电池的集成,有望解决与氢气的储存、销售有关的难题,因而在汽车中的应用具有巨大的潜力。“经济学家”杂志<sup>[54]</sup>在“合成生物学”栏目以“给汽车加油”(Gassed Up)为题报道了这种新的绿色制氢方法。2007 年 9 月“自然化学生物学”发表了 Cheng 等<sup>[55]</sup>构建了体外多酶全合成途径,在一个反应器内两个小时合成出天然抗生素-肠道菌素。这是世界上首次对一条完全的 II 型聚酮化合物合成酶催化的天然产物途径的组装。预期该方法在合成生物学中会有重要应用。

6.9 美国 LS9 可再生石油公司<sup>[56]</sup>是 2005 年由哈佛大学医学院遗传学及基因组学教授 Church 和斯坦福大学植物学教授 Somerville 发起、由美国“旗舰”风险投资公司投资成立的生物技术公司。他们结合了工业生物技术与合成生物学的核心,正在寻求用合成生物学技术生产生物燃料。该公司的 Berry 2000 年在 MIT 获得学士学位。2004 年他在获得哈佛医学博士之后,仅用一年时间又获得 MIT 生物工程博士,2005 年加盟 LS9 公司。目前,他正在率领研究团队设计接近于像来自于石油一样的燃料。由于专利原因,他们研发的技术只是在最近的工业微生物协会会议上才有所报道:他们利用来自多种生物(包括细菌、植物、动物等)的基因及用来生产

脂肪酸的生化途径, 用合成生物学方法创造出一些代谢模块, 插入微生物后, 通过不同的组合, 这些模块可以诱导微生物生产原油、柴油、汽油或基于烃的化学品。他们通过计算, 设计制造出微生物以所希望的方式生产并分泌出长度及分子结构符合公司要求的烃分子。该过程如图 4 所示: 用合成生物学方法创造的微生物进入发酵罐培养生长, 生产的石油烃将浮到发酵罐上层, 因而易于分离提取; 而发酵罐下层主要是营养混合物水溶液, 因而不需要复杂的培养技术。与目前的燃料乙醇生产技术相比, 由于不需要能耗非常高的乙醇精馏技术, 从而可使能耗降低 65%。由于采用了合成生物学与系统生物学创造微生物这种尖端技术, 而且这种石油烃是可再生的、清洁的、国内可生产的、成本可竞争的、与现有的汽车发动机及汽油供应系统是可兼容的, 所以 29 岁的 Berry 获得了 MIT 技术评论 "2007 年 TR35 的最高奖 2007 Innovator of the Year" [57]。



6.10 人们对酶催化的最好的检验是从头设计一个酶。Kuhlman 等 [58] 用从头设计法设计了一个具有新的折叠结构的小蛋白, 并用 X- 射线结晶学方法证实了其晶体结构。Dwyer 等 [59] 通过实验证实了对已知结构的蛋白质酶活的计算机设计。他们预测了一些突变: 将磷酸丙糖异构酶插入核糖结合蛋白 (其通常是缺少酶活的受体),

结果导致该设计含有 18- 22 个突变, 比未催化的反应有  $10^5 \sim 10^6$  倍的速率增强, 并且具有生物活性及极好的动力学性质。有这些研究为基础, 关于人工蛋白的特定催化活性的设计似乎是可以办到的。该成就是通往合成生物学的一个里程碑, 在医学和生物技术等应用领域会有巨大的潜力 [60]。

6.11 Arnold 研究组 [61] 借助于计算机结构模拟与设计, 创造了包含约 3000 个 P450 血红素蛋白的家族, 这些蛋白能够正确折叠, 并可在所选的 7 个位置通过重组 3 个天然的细胞色素 P450 而结合 1 个血红素辅因子, 从而使结构破坏最小。这种可创造几千个人工蛋白质组成的家族而不受自然选择种种限制的技术平台, 为探索蛋白质结构与功能的决定因素提供了新的巨大的机会。

6.12 天然的及工程化的 RNA 零件可以执行多种功能, 包括杂交成靶标、结合配体、经历程序化的构型变化及催化反应。这些 RNA 零件可进一步组装成合成的基因线路以调控基因表达。Davidson 和 Ellington [62] 从零件及线路两方面对合成 RNA 线路进行了综述及展望。Win 和 Smolke [63] 最近发表了“一个模块的及可扩展的基于 RNA 的基因调控平台”的研究论文, 该平台可用来工程化细胞的功能。他们在工作中执行并验证了该技术平台的 5 个工程设计原理: 规模可改变的能力 (scalability)、轻便性 (portability)、实用性 (utility)、组合能力 (composability)、可靠性 (reliability)。这些在合成生物学、生物技术、卫生健康及医药领域的应用具有很大的潜力。

## 7 国内合成生物学的研究发展

目前从国内中文期刊数据库以“合成生物

学”为关键词还没有检索到有关研究论文，只有两篇综述短文<sup>[64,65]</sup>。与合成生物学密切相关的研究（如基因工程、代谢工程、生物信息学、系统生物学及各种组学研究）已经有很好研究基础并正在迅速发展。

## 8 合成生物学发展前景展望

近几年来，作为合成生物学技术基础的基因组测序技术及 DNA 合成技术正以指数增长速率发展，这正如大规模集成电路与计算机技术的发展一样，于是人们认为合成生物学将会像信息技术一样得到迅速发展，并将在能源、化学品、材料、疫苗等医药领域得到广泛应用，具有巨大的社会效益及经济效益。同时，在对人类认识生命、揭示生命的奥秘、重新设计及改造生命等方面具有重大的科学意义。2006 年 Fu<sup>[66]</sup> 及 Pleiss<sup>[67]</sup> 分别发表了综述文章，展望了合成生物学的远景。Henkel 等<sup>[68]</sup> 结合 Amyris 生物合成公司迅速发展的情况对合成生物学的经济学进行了分析。在美国能源部资助下，美国生物经济研究协会<sup>[69]</sup> 2007 年发表了“基因组合成和设计未来：对美国的影响”的研究报告。报告分析了合成生物学及基因组工程支撑技术的迅速发展；从技术的发明、创造、结合、重组、传播、推广的角度，分析了生物工程革命的经济影响范围及大小；展望了合成生物学与基因组工程的应用前景。图 5 是重组 DNA 技术发展速率与预期的合成生物学技术发展速率的比较，从图中可以看出，在未来几年，合成生物学技术将会比重组 DNA 技术发展更快。报告预计合成生物学将在生产化学品、能源、疫苗及医药等方面有极为重要的应用前景，具有重大的经济意义及社会意义。

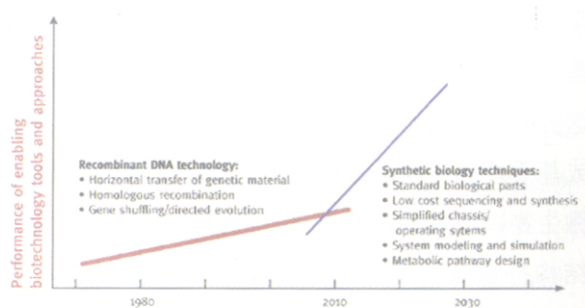


图 5 重组 DNA 技术的发展及合成生物学技术发展的预测<sup>[69]</sup>

## 9 合成生物学与生物安全、伦理道德及知识产权

合成生物学的发展引起了合成生物学者及社会各界的广泛关注，在各种科学刊物及学术会议上有合成生物学与生物安全、伦理道德及知识产权也是经常讨论的重要议题。上述生物经济研究报告均涉及这些问题。最近，MIT 的 Endy 与合成生物学界的著名学者、企业执行官、安全专家等十余人发表了题为“DNA 合成与生物安全”的文章<sup>[70]</sup>，提出了由合成公司、研究机构及政府管理机构相互配合共同遵守的框架。关于合成生物学与知识产权的多篇文章也已经在科学刊物及法律刊物上发表<sup>[71-73]</sup>。总之，合成生物学的研究比当前的转基因技术、基因工程等更为前卫，产生的社会效益与风险也是一把双刃剑，弄得不好就会产生负面影响。我们必须早做准备，在生物安全、伦理、知识产权等方面从一开始就要建立必要的法规和制度，以保证具有重要科学意义及应用价值的合成生物学健康快速发展。■

### ● 参考文献

- [1] The Lancet. Reviews and Notices of Books The Lancet, 1911, 178 (4584):97- 99

- [2] Hobom, B. [Gene surgery: on the threshold of synthetic biology] . Medizinische Klinik, 1980, 75 (24) : 834- 841
- [3] Lucentini, L. Just what is synthetic biology. The Scientist, 2006, 20(1): 36
- [4] <<http://syntheticbiology.org>>
- [5] Service, R.F. The race for the \$1000 genome. Science, 2006, 311:544- 546
- [6] Tian, J et al. Accurate multiplex gene synthesis from programmable DNA microchips Nature, 2004, 432: 1050- 1054
- [7] Gibbs, W.W. Synthetic life. Scientific American, 2004, 290(5): 48- 55
- [8] Endy, D. Foundations for engineering biology. Nature, 2005, 438:449- 453
- [9] THE BIO FAB GROUP. Engineering life: building a FAB for biology. Scientific American, 2006, 292: 44- 51
- [10] Andrianantoandro, E. et al. Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline. Mol Syst Biol, 2006, doi:10.1038/msb4100073
- [11] Breithaupt, H. The engineer ' s approach to biology. EMBO report, 2006, 7(1):21- 24
- [12] Heinemann, M. and Panke, S. Synthetic biology- putting engineering into biology. Bioinformatics, 2006, 22 (22) :2790- 2799
- [13] Marguet, P. et al. Biology by design: reduction and synthesis of cellular components and behaviour. J.R. Soc.Interface, 2007,4:607- 623
- [14] Drubin, D.A. et al. Designing biological systems Genes & Dev, 2007,21:242- 254
- [15] Barrett, C.L. et al. Systems biology as a foundation for genome - scale synthetic biology. Curr Opin Biotechnol, 2006, 17:488- 492
- [16] Rawls R.L. ' Synthetic biology ' makes its debut. Chem & Eng News, 2000, 78 (17) : 49- 53
- [17] Yeh, B.J and Lim, W.A. Synthetic biology: lessons from the history of synthetic organic chemistry. Nat Chem Biol, 2007, 3 (9) : 521- 525
- [18] <<http://www.synberc.org>>
- [19] European Commission. Synthetic Biology- Applying Engineering to Biology. Project Report EUR21796, 2005
- [20] European Commission. Synthetic Biology- a NEST pathfinder initiative. 2007
- [21] International genetic engineering machine competition (iGEM) <<http://parts.mit.edu/r/parts/igem/index.cgi>>
- [22] <<http://www.technologyreview.com/Infotech/13438/?a=f>>
- [23] Kærn, M. et al. The engineering of gene regulatory networks Annu. Rev. Biomed. Eng, 2003, 5:179- 206
- [24] Wall, M.E. et al. Design of gene circuits lessons from bacteria Nat Rev Genet. 2004, 5:34- 42
- [25] Ball, P. Synthetic biology for nanotechnology. Nanotechnology, 2005,16:R1- R8
- [26] McDaniel, R. and Weiss, R. Advances in synthetic biology: on the path from prototypes to applications Curr Opin Biotechnol, 2005,16:476- 483
- [27] Voigt, C.A. Genetic parts to program bacteria Curr Opin Biotechnol, 2006, 17:548- 557.
- [28] Forster, A.C. and Church, G. M. Towards synthesis of a minimal cell. Mol Syst Biol, 2006, doi:10.1038/msb4100090
- [29] Chin, J.W. Modular approaches to expanding the functions of living matter. Nat Chem Biol, 2006, 2:304- 311
- [30] Greber, D and Fussenegger, M. Mammalian synthetic biology: Engineering of sophisticated gene networks J Biotechnol, 2007, 130: 329- 345
- [31] Meyer, A. et al. Bioengineering novel in vitro metabolic pathways using synthetic biology. Curr Opin Microbiol, 2007, 10:246- 253
- [32] Hæsltine, E.L. et al. Synthetic gene circuits design with directed Evolution. Annu. Rev. Biophys Biomol Struct, 2007, 36:1- 19
- [33] Doktycz, M.J and Simpson, M.L. Nano- enabled synthetic biology. Mol Syst Biol, 2007, doi:10.1038/msb4100165
- [34] Martin, V.J.J et al. Engineering a mevalonate pathway in Escherichia coli for production of terpenoids Nat Biotechnol, 2003, 21 (7) :796- 802
- [35] Ro, D. et al. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. Nature, 2006, 440:940- 943.
- [36] <<http://www.technologyreview.com/Infotech/14407>>
- [37] <<http://discovermagazine.com/2006/dec/covers>>
- [38] Life is what you make it. Nature, 2005, 438:396
- [39] Levskaya, A. et al. Engineering Escherichia coli to see light. Nature, 2005, 438:441- 442.
- [40] <<http://www.technologyreview.com/TR35/Profile.aspx?Cand=T&TRID=462>>
- [41] Sprinzl, D. and Elowitz, M.B. Reconstruction of genetic circuits Nature, 2005, 438:443- 448
- [42] Church, G. Let us go forth and safely multiply. Nature, 2005, 438:423
- [43] Check, E. Designs on life. Nature, 2005, 438: 417- 418

- [44] Chan, L.Y. et al. Refactoring bacteriophage T7. *Mol Syst Biol*, 2005, doi:10.1038/msb4100025
- [45] Posai, G. et al. Emergent Properties of Reduced-Genome *Escherichia coli*. 2006, *Science*, 312:1044- 1046
- [46] Anderson, J.C. et al. Environmentally controlled invasion of cancer cells by engineered bacteria. 2006, *J Mol Biol*, 355: 619- 627
- [47] <<http://www.technologyreview.com/TR35/Profile.aspx?Cand=T&TRID=601>>
- [48] Lartigue, C. et al. Genome transplantation in bacteria: changing one species to another. *Science*, 2007, 317 (5838) : 632- 638
- [49] Ball, P. Designs for life. *Nature*, 2007, 448:32- 33
- [50] <<http://www.technologyreview.com/Biotech/18988/>>
- [51] Lu, T.K. and Collins, J. J. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. *PNAS*, 2007, 104: 11197- 11202
- [52] Benner S.A. and Sismour A.M. Synthetic Biology, *Nat Rev Genetics*, 2005, 6: 533- 543
- [53] Zhang, Y.H.P. et al. High- Yield Hydrogen Production from Starch and Water by a Synthetic Enzymatic Pathway. *PLoS ONE*, 2007, 5:e456
- [54] <<http://www.Economist.com>> , Gassed up, 2005.5.24
- [55] Cheng, Q. et al. Enzymatic total synthesis of enterocin polyketides. *Nature Chem Biol*, 2007, 3 (9) :557- 558
- [56] LS9, Inc., the Renewable Petroleum CompanyTM (<<http://www.ls9.com>> )
- [57] <<http://www.technologyreview.com/TR35/Profile.aspx?Cand=T&TRID=603>>
- [58] Kuhlman, B. et al. Design of a novel globular protein fold with atomic- level accuracy. *Science*, 2003, 302: 1364- 1368
- [59] Dwyer, M.A. et al. Computational design of a biologically active enzyme. *Science*, 2004, 304: 1967- 1971
- [60] Sterner, R. and Schmid, F.X. De Novo design of an enzyme. *Science*, 2004, 304:1916- 1917
- [61] Otey, R.C. et al. Structure- guided recombination creates an artificial family of cytochromes P450. *PLoS Biol*, 2006,4 (5) : e112
- [62] Davidson, E.A. and Ellington, A.D. Synthetic RNA circuits. *Nature Chem Biol*, 2007, 3 (1) : 23- 28
- [63] Win. M.N. and Smolke, C.D. A modular and extensible RNA- based gene- regulatory platform for engineering cellular function. *PNAS*, 2007,104 (36):14283 - 14288
- [64] 林其谁. 合成生物学. 生命科学, 2005,17:384- 386
- [65] 林森, 段海青, 陈惠鹏. 合成生物学, 军事医学科学院院刊, 2006, 30: 572- 574
- [66] Fu, P.A. Perspective of synthetic biology: assembling building blocks for novel functions. *Biotechnology J* 2006, 1:690- 699
- [67] Pleiss, J. The promise of synthetic biology. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 73:735- 739
- [68] Henkel, J. and Maurer, S.M. The economics of synthetic biology. *Mol Syst Biol*, 2007, doi:10.1038/msb4100161
- [69] Bio Economic Research Associates - bio - era. Genome synthesis and design futures: implications for the US economy. (<<http://www.bio-era.net>>)
- [70] Bugl, H. et al. DNA synthesis and biological security. *Nat Biotechnol*, 2007, 25 (6) :627- 629
- [71] Bhutkar, A. Synthetic biology: navigating the challenges ahead. *The Journal of Biolaw and Business*, 2005, 8 (2) :19- 29
- [72] Kumar, S. and Rai, A. Synthetic biology: the intellectual property puzzle. *Texas Law Reviews*, 2007, 85: 1745- 1768
- [73] Rai, A. and Boyle, J. Synthetic biology: caught between property rights, the public domain, and the commons. *PLoS Biology*, 2007, 5 (3) :e58

#### 推荐人: 张春霆

张春霆, 中国科学院院士, 第三世界科学院院士, 生物信息学家, 提出了 DNA 序列的 Z 曲线理论, 开拓了一条用几何学方法分析 DNA 序列的新途径, 已成为生物信息学的一个重要研究方向。