



合成生物学——革命性的新兴交叉学科,“会聚”研究范式的典型



“合成生物学(synthetic biology)”一词的出现,可以追溯到 1910 年,距离第一个天然有机物(尿素)的人工合成(1828 年)已有将近百年. 合成有机化学的发展,将生命物质与有机物质联系在一起,使“生命力学说”受到打击. 但是,在同一时期,生物学才刚刚开始由对自然界生物体的描述(从宏观——植物、动物,到微观——细胞、微生物),进入对其运动机理的研究. 1860 年,法国微生物学家暨生物化学家 Louis Pasteur 通过“曲颈瓶实验”,彻底否定了生物体的“自然发生说”. 几乎同一时期(1859 年),达尔文(Charles Robert Darwin)所著《物种起源》出版,提出“进化论”. 但是,对于生命的遗传物质基础及其运动规律——既关乎生命起源又关乎生命传承(包括其演化)的核心问题,尚无直接而清晰的回答. 虽然 Gregor Johann Mendel 于 1866 年发表《植物杂交试验》,提出经典遗传规律;然而,直至三十年后(1900 年),《柏林德国植物学会》杂志第 18 卷上相继发表 Hugo de Vries, Carl Correns 和 Erich von Tschermak 等人的 3 篇论文,才标志着孟德尔遗传规律的重新发现,第一第二定律的确认. 19 世纪末,随着细胞生物学的发展,美国细胞学家 Walter Stanborough Sutton 和德国实验胚胎学家 Theodor Boveri 提出了遗传的染色体学说. 1901~1911 年间,美国细胞学家揭示了性别和染色体之间的关系. 1902~1910 年,英国遗传学家 William Bateson 等进一步奠定了孟德尔遗传学的基础. 而就在 1910 年,Thomas Hunt Morgan 第一次成功地获得了人工诱变的突变果蝇(白眼果蝇);由此,他将基因落实到了染色体上,最终形成了孟德尔遗传学的第三定律.

1911 年,法国化学家 Stéphane Leduc 发表《生命的机理》一书,试图用物理的理论去解释生命现象;认为“构成生物体的是其形态”,而生物学则是液态物理化学的一种分支,首次提出“synthetic biology”一词,并归纳为形状和结构的合成——形态发生(morphogeny),功能的合成——机能发育(physiogeny),以及活的有机体的组成——有机合成化学(synthetic organic chemistry)等 3 个部分;还希望通过所谓的“渗透压生长——形态建成”的物理化学现象,揭示生物起源和进化规律. 但是,因知识和观察能力的局限,所有这一切都建筑于表象的相似之上,不仅未触及事物的本质,反而坠入科幻的陷阱. 他虽然天才地提出了生物学要走一条“描述、分析、合成”的认识道路,但是,在尚未全面认识高度复杂的生物体和生命运动的规律之前,他的“合成生物学”,只能流连于生命表型与液体物理化学表型相关的“合成”描述,距离真正认识生命、改造生命的科学,相去甚远!

当“合成生物学”被再次提出的时候,已经是 60 年之后的 1974 年. 1953 年,James Dewey Watson 和 Francis Harry Compton Crick 发现了 DNA 双螺旋结构;1955 年,Frederick Sanger 确定了胰岛素的一级结构. 到 20 世纪 60 年代,具有生物活性的蛋白质(多肽到胰岛素)、寡聚 DNA 和 RNA 都实现了人工合成,这不仅从根本上推翻了“生命力学说”,更重要的是,真正使遗传学与生物化学和细胞生物学结合,开启了对生物分子结构与功能相互关系研究的分子生物学时代. 在上述基础上,1972 年,斯坦福大学 Paul Berg 通过将细菌病毒的 DNA 拼接到

猴子病毒 SV40.1 中, 创建了首例重组 DNA 分子. 1973 年, Stanley Norman Cohen 首次将 DNA 片段与质粒连接, 并转化入 *Escherichia coli*. 1974 年, 科学家们又将外源 DNA 引入小鼠胚胎, 创建了首例转基因哺乳动物. 正是在 DNA 重组技术的基础上, 波兰遗传学家 Wacław Szybalski 提出合成生物学的愿景, “一直以来, 人们都在做分子生物学描述性的那一面, 但当我们进入合成生物学的阶段, 真正的挑战才开始. 我们会设计新的调控元素, 并将新的分子加入已存在的基因组内, 甚至建构一个全新的基因组.” Szybalski 认为, “这将是一个拥有无限潜力的领域, 几乎没有任何事能限制我们去做一个更好的控制回路. 最终, 将会有合成的有机生命体出现.” 1980 年, Barbara Hobom 就开始用合成生物学的概念来表述基因重组技术.

当然, 决定生命的不是一个基因, 而是基因组及其编码的遗传信息在一定环境条件下程序性(时空定量)自控表达指导的一系列细胞内外的生物(及相关)分子运动(结构与功能建成)的综合(代谢、生长、发育和繁殖). 1961 年, François Jacob 和 Jacques Lucien Monod 通过对大肠杆菌乳糖操纵子的研究最先提出细胞中存在调节通路使其得以对复杂环境变化产生响应的证据, 分子生物学从此抓住了研究生命运动的“牛鼻子”——调控; 而对于基因的研究, 也从功能基因拓展到了调控基因. 然而, 生命的复杂性, 首先就体现在体量巨大($\sim 10^8$ bp)的基因组的复杂性. 20 世纪 90 年代以后, 人类基因组计划及此后兴起的一系列生命“组学”, 从根本上提供了生物体和生命运动的“蓝图”乃至“程序”; 同时, 发展了生物信息学、计算生物学和理论生物学等新兴交叉学科, 最终形成了系统生物学, 标志生命科学研究, 进入了基因组时代, 也为合成生物学的出现, 奠定了全面的、实质性的生物学基础.

世纪之交, 在工程学“设计-建造-测试”理念基础上, 利用生物元件构建逻辑线路的成功实践, 导致 Eric Kool 于 2000 年重新定义“合成生物学”, 标志这个崭新学科的出现. 在学科发展过程中, 虽然以基因组知识与合成科学理念结合创建的人工全合成染色体支原体 *Synthea* 的出现, 和以系统生物学知识与分子生物学技术结合建造的青蒿酸高效合成的人工细胞工厂的出现, 无疑是两个里程碑式的贡献; 由美国麻省理工学院的一批工程学家与生物学家们共同发起的国际遗传工程机器设计竞赛(iGEM), 也被视为合成生物学发展史上, 具有文化革命意义的里程碑事件. 因为它不仅迅速将“合成生物学”普及到大学生甚至中学生的层次, 而且在习惯于单兵作战的生物学研究领域里, 有效培养起了多学科交叉、团队协作的工程学研究文化.

有趣的是, 虽然中国科学院早在 2007 年筹划“创新 2050 科技发展路线图”工作时, 已经将“生命起源、进化与人工生命”列入前沿交叉的研究领域; 于 2008 年 5 月举办的第一个“合成生物学”香山会议, 却与高校大学生参与“iGEM”活动紧密相关. 同年底, “合成生物学”东方论坛在上海举办, “中国科学院合成生物学重点实验室”获批准在上海成立. 2010 年开始, 一方面“国家高技术研究发展计划”和“国家重点基础研究发展计划”相继支持合成生物学研究, 另一方面, 通过中德合办的首次 ERTC 会议(中德前沿探索圆桌会议, Exploratory Round Table Conference)(合成生物学, 2010 年)以及 2011 年在伦敦(合成生物学与社会财富)、上海(合成生物学使能技术)和 2012 年在华盛顿举办的“三国六院”系列研讨会(合成生物学——为了下一代), 中国的合成生物学研究在起始阶段, 就开始与国际“接轨”, 驶入发展的高速公路.

正是在这个背景下, 受中国科学院生命科学与医学学部的委托, 在国家自然科学基金委员会的资助下, 我们于 2012 年开始, 组织相关专家队伍, 开展“合成生物学”学科发展战略研究. 主要涉及的研究内容包括, (i) 合成生物学需要解决的关键科学问题及其学科内涵; (ii) 合成生物学面临的技术创新与工程平台问题; (iii) 合成生物学在社会、经济重大问题中的应用问题(转化和产业化研究); (iv) 合成生物学与科学方法论和自然哲学; (v) 合成生物学发展的政策环境(包括知识产权)及伦理、安全问题.

经过近两年的努力, 2013 年 12 月, 中国科学院学部举办了以“合成生物学”为主题的第 32 次“科学与技术

前沿论坛”。随即《中国科学: 生命科学》编委会以此次会议的发言为基础, 组织相关作者撰写了 15 篇综述文章, 汇编成“合成生物学专辑”。其中, 刘陈立等人撰写的《合成生物学与科学方法论和自然哲学》、《合成生物学在生命起源、进化、结构和功能相互关系研究中的作用》、《合成生物学: 一种研究生物图案形成的新方法》、《动态应答人工生物系统研究进展》等 4 篇, 从不同的角度, 涉及了在合成生物学思想指导下的生命科学研究和自然哲学问题。刘海燕等人撰写的《生物体系的多层次计算设计与合成生物学》、《合成生物学使能技术的研究进展》、《正交氧化还原体系及其应用》等 3 篇文章, 介绍了合成生物学的使能技术; 而赵惠民的《构建合成生物学制造厂》以及元英进的《酵母基因组工程》则从两个不同的角度, 介绍了合成生物学的工程学手段。最后, 关于合成生物学的产业应用和产业化问题, 除了对原料(《CO₂ 固定的合成生物学》)到化工产品(《合成生物学技术在聚羟基脂肪酸酯 PHA 生产中的应用》)的阐述外, 特别强调了天然化合物的研究与开发(《天然药物研究中的合成生物学》、《天然产物生物合成与抗肿瘤药物合成生物学研究》、《萜类合成生物学研究进展》)以及在病毒研究中的应用(《反向遗传学技术在流感病毒研究和防控中的应用》)。

通过这次战略研讨, 我们对“合成生物学”——这个诞生不久, 高度交叉的新兴学科有了更深刻和全面的认识。

合成生物学的定义, 综合各种大同小异的阐述, 大致可以归纳为: 是一门在现代生物学和系统科学以及合成科学基础上发展起来的、融入工程学思想和策略的新兴交叉学科, 是采用标准化表征的生物学部件, 在理性设计指导下, 重组乃至从头合成新的、具有特定功能的人造生命的系统知识和专有理论构架以及相关的使能技术与工程平台。合成生物学的“神”说到底, 就是用工程化的理念/范式研究生物和生命。

合成生物学与传统的生物学和生物技术的差别是什么? 最根本的还在于它是工程化的生物学。科学的核心是发现, 技术的核心是发明, 而工程的核心是建造。工程化就是一种“设计-合成-检测”并反复循环改进, 以达到“优化”的研究范式; 同时, 工程化具有明确的目标。在明确建造目标指导下, 以工程化范式从事生命科学研究与生物技术创新, 就是合成生物学的核心和实质。

合成生物学是一门崭新的交叉学科。它与我们之前所有的由学科交叉带来的进步不同在哪里? 在于它是“会聚”(convergence)研究范式的典型。以往学科交叉带来的进步, 都是科技研究的进步, 特别是研究“工具”的进步; 合成生物学就是继在 DNA 双螺旋结构基础上发展起来的分子生物学研究范式、在人类基因组基础上发展起来的基因组学研究范式之后的基于多学科“会聚”发展起来的第三个研究范式。“会聚”带来的, 不仅仅是工具的进步, 而是生命或生物体能力的提升, 当然, 也包括人类自身能力的提升。用《提升人类能力的会聚技术》报告中的话说, 如果认知科学家能够想到它, 那么纳米科学家就能够制造它, 生物科学家就能够使用它, 而信息科学家就能够监视和控制它; 这就是 Nano-Bio-Info-Cogno 会聚的真谛, 也是它颠覆性的意义所在。

合成生物学是在现代生物学(包括分子生物学与基因组学)与信息技术高度发展(从生物信息到大数据)并逐步走向成熟的大背景下形成的, 是一个自然发展的、必然的结果。合成生物学虽然以工程学理念为基础, 但是却能为生命科学发现与生物技术发明, 乃至生物工程应用带来全新的研究策略与使能技术, 因此, 它在本质上就是开放的、外延的。一个突出的例子, 就是将对自然生命过程编码信息的解读和注释, 发展到能在人为目标指导下, 对该过程重编码书写的高度, 从而挑战对复杂生物体和复杂生命体系“描述-解释-预测-控制”的核心认识问题。因此, 合成生物学被认为是当今世界六大颠覆性技术的研究领域之一。合成生物学及其技术与工程平台, 有可能为健康保障、医药创新、资源开发、农业生产和环境保护等社会经济与生活各方面做出无可限量的贡献, 乃至在一定程度上, 重塑这个世界。

当然, 面对经过亿万年自然选择压力下进化形成的高度动态、灵活调控、非线性且难以预测的复杂生命体系, 人类的认识依然非常有限, 远远未达到定量描述、系统建模、工程设计的层次, 因此, 合成生物学目前

仍处于早期发展阶段，还面临一系列知识和技术创新的难题，主要表现在：(i) 难以按照事先确定的目标进行设计，设计的系统不稳定，实质上是如何抽象生物学元素，处理生命系统的复杂性问题；(ii) 区分设计与构建，是事关合成生物学效率的大问题，随着硬件能力的提升，软件要在提高设计能力的基础上，实现“鲁棒性”和“便利性”的突破；(iii) 区分生物组件(元件模块)的生物学与工程学概念之间的差别，生物学元件的模块化程度与衔接“标准”，通过自然选择达到自洽，且适应不同层次(DNA、RNA、蛋白、膜与细胞)；工程化要向自然学习，按照自然特征表征元件，建立兼容的衔接，提升由生物元件组装而成的生物线路的可预测性；(iv) 进一步发展“组学”与定量生物学，提升对元件和系统的检测测试能力；(v) 把握“底盘”，根据能力和需要，发展多种底盘系统，当前，要从“微生物底盘”基础上，向高等生物拓展。

合成生物学打破了“自然”和“非自然”的界限，人工合成“新的、能独立存活的有机体”对生命概念提出了新的挑战。采用标准化表征的元件库与合成生物学开放语言(synthetic biology open language, SBOL)，以及人工设计合成的创新方法技术的开发，提出了如何形成积极有效的知识产权保护 and 利用体系，解决科研领域公开性、拓展性与应用领域私密性、限制性矛盾，实现高效率的研究成果社会共享和产业转化的目的的问题。因为科研产出的不确定性和资源开放导致的生物安全风险和安保隐患，提出了现有评估和监管手段能否应对生物安全和生物安保等问题。因此，合成生物学还可能引发新的伦理、安全、社会和法律问题。

目前，我国正处于建设创新型国家的决定性阶段，必须转变发展方式，走新型的现代化道路。合成生物技术强大的颠覆性将重塑世界，已经成为各国共识；而我国在这方面的研究与开发工作，起步不算太晚，进步显著，总体水平基本处于除美国之外的第二梯队的前沿。所以，通过前瞻性规划布局，尽早明确我国合成生物学未来的战略及重点方向，并以合成生物学为模板，探索在经济发展“新常态”下，如何对科学技术发展的体制机制进行高瞻远瞩的改革，已经成为推动生物科技创新和高效转化的当务之急。

赵国屏

中国科学院上海生命科学研究院，植物生理生态研究所，中国科学院合成生物学重点实验室

2015 年 10 月



赵国屏 分子微生物学家。中国科学院上海生命科学研究院植物生理生态研究所研究员，中国科学院合成生物学重点实验室主任。现任国家人类基因组南方研究中心执行主任，生物芯片上海国家工程研究中心主任，兼任中国微生物学会名誉理事长。2005 年当选中国科学院院士。早期从事微生物生理生化、代谢调控及酶作用机理的研究。1998 年之后，领导建立基因组学研究平台及体系，参与人类疾病基因组研究工作，克隆若干人类遗传病致病基因。启动生物芯片、生物信息学、蛋白质组学的研究工作；参与建立人类 HapMap 研究技术平台。启动中国微生物基因组测序工作并主持若干重要微生物的基因组、功能基因组、比较和进化基因组研究工作。曾在 SARS 分子流行病学、SARS 冠状病毒的分子进化研究方面做出重要贡献；在微生物代谢调控、包括代谢酶翻译后乙酰化修饰研究方面，做出开创性工作。