

合成生物学在现代农业中的应用与前景

吴杰, 赵乔*

中国科学院深圳先进技术研究院, 深圳合成生物学创新研究院, 中国科学院定量工程生物学重点实验室, 广东省合成基因组学重点实验室, 深圳合成基因组学重点实验室, 广东深圳518055

摘要: 农业发展不仅要满足不断增长的人口对粮食的需求, 还要考虑如何在全球气候变化和有限土地资源的背景下以可持续和快速发展的方式进行。合成生物学是农业持续增长的关键和未来农业发展的方向。本文从提高光合作用效率、自主固氮以及重塑代谢通路改良作物三个方面综述了合成生物学在提高农业产量、减少农业中的化肥使用量以及改变农业种植结构上的应用现状。最后我们对合成生物学在农业中的应用前景进行了展望, 未来农业将因合成生物学的技术发生颠覆性的变化, 合成生物学的发展势必影响未来农业的走向。

关键词: 农业; 合成生物学; 农业产量; 作物改良

随着全球人口数量的持续增加, 人类生存所面临的粮食危机越来越严重。预计至2050年, 全球粮食产量需增产70%才能满足全球人口需求(Roell和Zurbriggen 2020)。此外, 全球气候变化以及工业化导致的世界范围内的土壤退化问题将使得人均可用耕地面积进一步减少(Tilman等2011)。因此, 如何在全球气候变化的背景下, 以快速且可持续的方式在更少的土地上生产更多的粮食以满足不断增长的人口对粮食的需求将是农业界未来面临的最大挑战(Thornton 2010; Mittler和Blumwald 2010; Goold等2018)。合成生物学是一门融合利用生物学和工程学原理设计、构建标准化元器件和模块, 量化已知的生物过程, 改造或者重新设计现有生物系统的学科(Schwille 2011)。合成生物学已在能源、化工、医药、食品以及环境等领域取得了重大进展(杨菊和邓禹2017; Toda等2018; Shaw等2019)。近些年来, 随着合成生物学的快速发展, 其在提高农业生产力、改良作物、降低生产成本以及实现可持续发展等方面的潜力日益凸显(Roell和Zurbriggen 2020), 特别是改造植物光合作用增加农业产量(Weber和Bar-Even 2019)、利用微生物或代谢工程手段减少农业化肥使用(Vicente和Dean 2017; Hanson和Jez 2018)以及重塑代谢通路改良作物(Liu和Stewart 2015)等方面的能力, 将大大突破了传统农业瓶颈, 为其带来农业产能、营养的突破性增长, 实现农业的“第二次绿色革命”(Sonnewald 2018; Wurtzel等2019)。本文就合成生物学在现代农业中的应用进行综述。

1 利用合成生物学提高光合作用效率, 增加农业产量

农业产量主要受限于光捕获效率、生物量积累效率和收获指数等。目前, 植物的光捕获率已接近最大理论值, 且大幅度提高收获指数已不可能; 但是植物将光能转化为生物量的效率仅达到理论值的20%左右, 光合作用效率还有很大的提升空间(Long等2005; Roell和Zurbriggen 2020)。另外, 城市化进程使得大幅度提高农用耕种面积可能性大大降低。因此, 与以往相比, 利用合成生物学改造或改良光合作用, 提高光能利用效率以大幅度提高作物产量将在解决未来粮食危机及维持可持续生态环境中起到更关键的作用(Long等2015; Weber和Bar-Even 2019)。目前光合作用合成生物学的研究主要体现在利用合成生物学的策略提高光合碳同化效率如提高Rubisco酶活性、引入碳浓缩机制和减少碳损耗, 以及提高光能利用效率等方面。

1.1 提高Rubisco酶活性

卡尔文循环与农作物产量密切相关, 其中的固氮酶Rubisco (1,5-二磷酸核酮糖羧化酶/加氧酶, ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase/oxygenase)的

收稿 2020-04-08 修定 2020-06-29

资助 国家重点研发计划(2019YFA0903900)、广东省合成基因组学重点实验室(2019B030301006)和深圳合成基因组学重点实验室(ZDSYS201802061806209)。

* 通讯作者(qiao.zhao@siat.ac.cn)。

固碳效率极低,是光合作用过程中决定碳同化速率的关键限速酶,因此大量研究通过改造Rubisco酶的活性来提高卡尔文循环的固碳效率,从而提高光合作用效率(Ort等2015)。如用野生小麦(*Triticum aestivum*)中具有高CO₂底物特异性的Rubisco替代栽培小麦中的Rubisco酶后,固碳效率理论上将会增加20% (Prins等2016)。将改造后的蓝细菌Rubisco替代烟草(*Nicotiana tabacum*)中的Rubisco酶可显著提高Rubisco酶基因的表达量(Lin等2014; Occhialini等2016),但该转基因烟草只能在高浓度的CO₂条件下生长,因此还需要进一步利用合成生物学策略优化调控Rubisco酶的基因表达并将调控路线整体植入到农作物中以提高光合固碳效率(张立新等2017)。

1.2 引入碳浓缩机制

相比于改善Rubisco酶的活性,提高Rubisco酶周围的CO₂浓度以改善羧化反应可以更加高效地提高光合固碳效率(Bar-Even 2018; Kubis和Bar-Even 2019)。这些途径包括在C₃植物中实现C₄光合作用改造、羧体重建和Pyranoid重建等(Roell和Zurbriggen 2020)。2016年,德国马普研究所的Tobias Erb研究小组发表了第一个用于体外固定CO₂的全合成代谢途径。该途径由来自9种不同生物的17种酶组成,比天然碳固定途径的效率提高了5倍,并且完全对氧气不敏感(Schwander等2016),这也说明了合成生物学在碳固定中的应用潜力。目前,超过80%的农业用地种植的是缺乏CO₂浓缩机制的C₃植物,所以各国科学家都希望在C₃植物中引入CO₂浓缩机制,以此提高光合固碳效率。以国际C₄水稻项目为例,科学家们向水稻(*Oryza sativa*)中引入5个外源酶,在水稻中构建了新的生化合成途径使得CO₂以C₄途径的方式被富集(Schuler等2016)。通过提高Rubisco酶周围CO₂的浓度,如向植物叶绿体中引入藻类或蓝细菌中的碳浓缩机制,来抑制Rubisco加氧酶活性也是提高光合固碳效率的潜在途径(Mackinder等2016; Long等2018)。

1.3 减少(光)呼吸过程CO₂损失

利用合成生物学技术在植物中引入光呼吸支路是减少碳损耗、降低光呼吸反应的重要策略(Amthor等2019)。植物中的Rubisco酶不仅可以催

化CO₂的固定反应,同时还具有加氧酶功能,使部分已固定的CO₂通过光呼吸作用又重新释放到空气中。植物的光呼吸作用可以导致作物的光合效率降低20%~50%,因此如何抑制光呼吸作用成为了提高作物产量的研究热点(Field等1998; Giordano等2005)。美国伊利诺伊大学的Donald R. Ort课题组采用合成生物学手段重新设计光呼吸过程以降低光呼吸通量,使得转基因烟草的生物量较野生型增加了40% (South等2019)。我国研究者利用多基因组装系统在水稻叶绿体中成功建立了新的光呼吸旁路,结果显示水稻植株的光合作用效率、生物量产量和氮含量均显著增加(Shen等2019)。这些研究充分证明了改造光呼吸通路能够大幅度增加作物产量。此外,通过改造光呼吸乙醇酸途径、重新设计呼吸代谢过程或建立高效的离子传输机制来减少呼吸过程中CO₂的损耗也是提高农作物光合效率的有效途径(Trudeau等2018)。

1.4 提高光能利用效率

除了提高光合碳同化效率,科学家们在利用合成生物学增强光合作用光能吸收、传递和转化效率,提高光合水分利用效率,实现光能高效利用方面也取得了一定进展(Kromdijk等2016; Amthor等2019; Papanatsiou等2019)。例如,植物通过非光化学淬灭(nonphotochemical quenching, NPQ)而耗散的能量占植物固碳能量的7.5%~30%。Kromdijk等(2016)在烟草中增强表达NPQ诱导的关键组分PsbS和叶黄素循环系统,使得烟草在变化光强下NPQ的弛豫速度加快,生物量提高了15%左右,这充分说明通过降低NPQ热耗散可以显著提高光合作用的光能利用效率,在农业方面具有巨大应用潜力。利用合成生物学优化捕光天线以增强光能的吸收和转化也是提高植物光合效率的有效手段。硅藻(diatoms)中特有的捕光天线蛋白“岩藻黄素-叶绿体a/c复合蛋白体”(fucoxanthin chlorophyll a/c protein, FCP)具有出色的蓝绿光捕获能力和极强的光保护能力,每年通过光合作用可贡献地球上20%的原初生产力(Wang等2019)。近期我国的郭房庆研究组通过遗传工程手段分别在拟南芥、烟草和水稻中创建了一条全新的D1蛋白合成途径,使得光合作用效率提高,从而增加了植物的生

物量和产量(Chen等2020)。因此,通过合成生物学改造光合作用、优化设计羧化酶和CO₂固定途径,建立全新高效的光合作用体系将为未来农业发展与粮食产量提高产生不可估量的推动作用。

光合作用是一个复杂的生物学过程,例如Ru-bisco复合物由8个大亚基和8个小亚基组成,在植物中表达Rubisco酶系统还需要对所需的高效表达基因和蛋白组装系统进行详细分析(张立新等2017)。藻类蛋白核中蛋白质的种类和结合状况以及蛋白核组装所需的基因尚不明确,也阻碍了对其高光能转化效率机制的进一步利用。此外,在植物中引入光呼吸支路的同时也可能会对植物带来细胞器受损以及其他代谢网络受影响等不良后果。因此,对光合作用的调控机理和调控线路等科学问题进行详细研究,探讨如何构建更高效的CO₂固定通路,建立全新的光合代谢合成通路,提高光能利用效率,以及改造光合作用系统与基本代谢途径是未来利用合成生物学提高光合效率研究中亟待解决的问题。

2 利用合成生物学自主固氮,减少农业化肥使用

发达国家的农业高产量很大程度上依赖于肥料的大量使用,自20世纪60年代以来,世界范围内的氮肥消耗量增加了13%,但禾谷类作物的氮肥有效利用率由80%降至近30%(罗利2019)。化肥的大量施用为提高作物产量的同时,也带来了水体富营养化和大气污染等问题,严重威胁着农业的可持续发展(Rogers和Oldroyd 2014; Heuer等2017; Perchlik和Tegeder 2017)。近年来,国内外的研究学者将目标转向了生物固氮途径,通过构建人工高效固氮体系为农作物提供氮源,从而部分替代或大幅度减少化学氮肥的使用(Vicente和Dean 2017),开创了固氮合成生物学的新领域。

2.1 建立固氮酶或共生固氮

天然固氮体系存在宿主特异性强或固氮酶活低等缺陷,难以广泛应用于农业生产。2012年研究者重建了肺炎克氏杆菌(*Klebsiella oxytoca*)的固氮基因簇(nitrogen fixation gene cluster) *nif* (Temme等2012),此项研究首先表明了合成生物学工具在

生物固氮中的应用潜力。Yang等(2018)在*nif*固氮基因簇的简化方面做了系列工作。随后,研究人员展开了以植物质体/叶绿体和线粒体细胞器为合成生物学底盘的固氮工程研究(Allen等2017; Burén和Rubio 2018)。例如,Allen等(2017)将*nif*基因簇中16个固氮酶基因转入烟草的线粒体中进行表达,为重建植物细胞中固氮酶的完整功能提供了可行性。共生结瘤微生物固氮可为豆科植物提供100%的氮素来源。随着豆科植物-根瘤菌共生互作机制研究的不断深入,结瘤因子、受体激酶以及相关的转录因子等相继被鉴定出来(Rogers和Oldroyd 2014),使得利用合成生物学手段将豆科植物结瘤共生固氮系统移入非豆科植物成为可能。此外,自然界中植物与微生物的共生固氮,除豆科植物和根瘤菌形成根瘤之外,高等植物和丛枝菌根(arbuscular mycorrhiza, AM)真菌共生形成的菌根也可帮助植物吸收氮等矿质养分。AM真菌能与苔藓植物、蕨类、裸子植物及被子植物等绝大多数陆生高等植物共生,这为应用合成生物学工具在非豆科植物中建立共生固氮体系提供了可能性(Mus等2016)。国际上许多研究团队已开始借助菌根共生体系的部分信号通路并将其引入非豆科植物体,人工构建非豆科作物结瘤固氮体系,实现非豆科植物自主固氮(Rogers和Oldroyd 2014; Mus等2016)。

2.2 合成植物微生物组

与在农作物体内建立功能性固氮酶或共生固氮相比,合成植物根际微生物组可以更有效地提高作物对氮、磷等化肥的利用率(Almarino等2017; Vorholt等2017)。根际微生物组与植物吸收营养、抵抗病害和适应胁迫环境息息相关,通过人工接种固氮菌来改善根际环境,从而提高作物产量的做法由来已久(Berg 2009)。合成生物学的发展使得农业微生物固氮由单一微生物菌株转向了微生物组的群体水平,从而大大提高了植物的固氮效率(Hiruma等2016; Garrido-Oter等2018)。一些农业公司,如致力于改善作物根系微生物群的Pivot Bio公司,已经实现了通过人工构建微生物群来增强植物根系的固氮能力,并最终减少化学肥料的使用(Waltz 2017)。我国科学家通过两个水稻亚种根系微生物组之间的多样性分析研究,发现硝酸盐

转运蛋白(nitrate transporter)基因*NRT1.1B*通过调控根系有氮转化能力的微生物来影响水稻的田间氮肥利用效率,证实了根系微生物组对氮肥利用效率的影响(Zhang等2019)。此外,植物能够通过发出化学信号来吸引或抑制特定微生物,从而影响其根际微生物群落。研究人员已利用合成生物学技术设计出了植物与其根际细菌之间的分子信号通路,这一合成信号系统有助于小麦和玉米(*Zea mays*)等非豆类作物成功固氮(Geddes等2019)。据此,定向改造这些信号来构建植物固氮所需的微生物菌群也是行之有效的方法(Waters等2017; Roell和Zurbriggen 2020)。

固氮反应是一个高耗能过程,受细胞器和细胞的稳定性以及宿主生长发育需求的影响。固氮酶基因的表达和结瘤因子的信号传导亦受内源各种植物激素和免疫信号以及外源环境信号变化的调控(罗利2019)。固氮合成生物学研究尚处于起始阶段,合成生物学如何能使固氮酶基因的表达适应宿主的生理状态变化,在重建共同结瘤信号途径过程中如何与内源和外源的信号系统耦合,这是必须考虑的问题。另外一方面,植物微生物组包括多种多样的微生物群体,微生物组的组成往往由非生物环境因素及其生物群落之间的相互作用决定,并受周围环境以及宿主自身因素的影响(Liu等2019)。植物免疫系统如何识别菌群并区分致病和非致病菌、如何形成微生物组等问题将是未来利用合成生物学合成植物微生物组中的关键问题。

3 利用合成生物学重塑代谢通路,改良农产品品质,调整农业种植结构

目前农业的生产力已接近极限,意味着对于提高作物营养价值的需求变得更加迫切,以满足充足粮食供应的同时解决人类营养不良等问题(Roell和Zurbriggen 2020)。在有限的土地资源和极端的气候变化背景下,种植更有价值的产品将是未来农业不可避免的选择(Goold等2018)。植物合成生物学可以通过改造现有代谢途径或者从头合成新的人工代谢途径对作物进行改良或者获得新的代谢产物(Liu和Stewart 2015)。因此,合成生物学必将推动未来农业种植结构的调整。

3.1 合成/改良代谢途径,提高作物营养价值

植物合成生物学在提高作物营养方面呈现出了极大的应用潜力。以“黄金大米”项目为例,科学家们将维生素A的合成前体—— β -胡萝卜素合成中的2个关键基因,来源于玉米的八氢番茄红素合成酶(phytoene synthase)基因*PSY*和噬夏孢欧文菌(*Erwinia uredovora*)中的八氢番茄红素脱氢酶(carotene desaturase)基因*CrtI*导入水稻胚乳中,使得水稻籽粒的胡萝卜素含量提高了23倍,实现了通过日常饮食来满足摄入维生素A的需求(Paine等2005; Beyer 2010)。在此基础上,我国科学家通过合成生物学的手段,将玉米中的*PSY1*、噬夏孢欧文菌中的*CrtI*以及来源于衣藻(*Chlamydomonas reinhardtii*)的 β -胡萝卜素酮化酶(β -carotene ketolase)基因*BKT*和雨生红球藻(*Haematococcus pluvialis*)的 β -胡萝卜素羟化酶(β -carotene hydroxylase)基因*BHY*导入水稻胚乳中,实现了在水稻胚乳中虾青素的从头合成,获得富含高抗氧化活性虾青素的“虾青素大米”(Zhu等2018)。此外,Zhu等(2017)还在水稻胚乳中导入合成花青素的8个基因[2个来源于玉米的调节基因和6个来源于彩叶草(*Solenostemon scutellarioides*)的结构基因],实现了花青素在胚乳中的生物合成,获得了功能营养型水稻种质“紫晶米”。Ruiz-Lopez等(2014)将益于大脑发育和心血管健康的长链多不饱和脂肪酸(very-long-chain polyunsaturated fatty acids, VLC-PUFAs)的合成通路导入油料作物中,成功提高了种子油中VLC-PUFA的含量。

提高作物的营养价值还涉及去掉作物中非理想代谢物或蛋白质,例如通过敲除小麦中的45个基因可以降低其面粉制品中的面筋含量(Sánchez-León等2018)。花生(*Arachis hypogaea*)因含有Ara蛋白可导致严重的人体过敏反应,Aranex Biotech公司正在通过合成生物学的技术改造花生的代谢通路以降低致敏蛋白含量,生产更加安全的低致敏花生。作为非洲主要粮食作物的木薯(*Manihot esculenta*),因其含有毒性氰苷类化合物,大大降低了其食用安全性(Jørgensen等2005; Beyer 2010)。天然甜味剂甜菊糖因其微苦的后味影响了消费市场的接受程度(Prakash等2014)。这些作物均可以

通过合成生物学的手段进行改良,使其具有更大的市场前景(Roell和Zurbriggen 2020)。

3.2 合成代谢途径,实现天然产物的生物生产

植物合成生物学的目标之一是建立合成代谢途径,用于规模化生产有价值的天然产物(Liu和Stewart 2015)。植物天然产物是多种重要药物、保健品和化妆品的重要原料,其原有生产方式主要来源于植物提取,因此易受到植物生物资源、生长周期、气候环境等多方面的影响(Goold等2018)。利用合成生物学可以在细菌或酵母中实现诸多高价值植物源天然产物的批量生产,例如紫杉二烯(Ajikumar等2010)、青蒿素(Paddon等2013)、吗啡(Galanie等2015)、红景天苷(Bai等2016)、灯盏乙素(Liu等2018)和大麻素(Luo等2019)等。在不到100 m³的发酵车间中青蒿素的年产量可接近于我国5万亩(1亩≈667 m²)耕地的种植产量(戴住波等2018)。这种在非植物寄主中合成植物天然代谢产物的生产方式必将大幅影响未来农业的土地利用结构。此外,该方式成本更低,并可避免传统农业生产中季节性和气候性等条件的限制,很有可能改变全球范围内未来农业的种植决策(Arendt等2016)。

微生物底盘存在对植物细胞色素P450酶表达性差、对活性产物的耐受性差等的缺陷。与微生物底盘细胞相比,植物底盘可以突破这些局限性。并且植物仅以CO₂和水为原料即可合成各类复杂的天然产物;此外,植物富含的各种内膜系统和细胞器可为不同代谢物的合成提供所需的最适环境(邵洁等2017)。因此,以植物为底盘进行天然产物的生物合成有其天然优越性。科学家们利用烟草等容易种植、产量高的植物作为生物工厂,实现了青蒿素和紫杉醇等重要药物前体的高效生产(Malhotra等2016; Li等2019)。随着合成生物技术日益普及,农业种植结构有可能从广泛种植单一天然产物来源的多种作物转向大规模种植单一作物,如烟草或者其他易种植的植物,并依然保证供应多种不同的天然产物(Goold等2018)。

目前植物合成生物学领域仍有许多瓶颈亟待突破。由于大多数植物次生代谢产物结构复杂,生物合成步骤繁多,比如色氨酸的衍生物长春碱,

作为一线抗癌药物,有着复杂的天然化学结构,虽然已经解析完整合成通路(Caputi等2018),但仍没有成熟的合成工艺来生产,至今依赖于昂贵的植物提取过程。喜树碱是一线的抗癌药物,但是鉴于其复杂性,目前只有部分基因功能得到解析(Sadre等2016)。因此,对重要植物源天然产物的途径解析以及合成工艺的优化尤为重要。此外,植物天然产物代谢途径具有高度区域化的特点,代谢产物的积累方式具有时空特异性,开发新的植物底盘以应对不同的需求,也是今后值得关注的方向。

4 展望

农业是人类的生存之本。农业的发展既要满足持续增长的人口对粮食的需求,还要在有限的土地资源以及全球气候变化的背景下实现可持续发展。合成生物技术被誉为是改变世界的十大颠覆性技术之一,具有广阔的应用前景。随着合成生物学研究的不断发展,其在突破传统农业瓶颈、引领农业现代化发展方面的作用日益突出。合成生物学即将为农业带来重大成果。目前利用合成生物学原理提高植物的光合效率是增加农业产量的有效手段。如何改造、优化当前光合作用系统,使之在全球气候变化下仍保持最佳光能转化效率仍是当前农业生产中亟待解决的重大问题。合成生物学也将为生物固氮这一世界性农业难题提供革命性的解决方案,从而为农业生产提供最经济、环保和高效的氮素供应方式。通过重塑合成代谢通路,对作物进行改良来提高作物的营养价值,以及通过异源合成人类所需的各种植物天然产物,合成生物学将使农业发展不再受限于有限的土地资源和气候变化。此外,合成生物学还为提高作物抗旱性(Nemhauser和Torii 2016)、改良农业土壤(Ravikumar等2017)以及从头驯化作物改良性状(Zsögön等2018)等方面提供了新的途径。可以预见,合成生物学必将影响未来农业走向,为农业领域带来巨大的变革。

参考文献(References)

- Ajikumar PK, Xiao WH, Tyo KEJ, et al (2010). Isoprenoid pathway optimization for taxol precursor overproduction in *Escherichia coli*. *Science*, 330 (6000): 70–74

- Allen RS, Tilbrook K, Warden AC, et al (2017). Expression of 16 nitrogenase proteins within the plant mitochondrial matrix. *Front Plant Sci*, 8: 287
- Almario J, Jeena G, Wunder J, et al (2017). Root-associated fungal microbiota of nonmycorrhizal *Arabidopsis thaliana* and its contribution to plant phosphorus nutrition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 114 (44): E9403–E9412
- Amthor JS, Bar-Even A, Hanson AD, et al (2019). Engineering strategies to boost crop productivity by cutting respiratory carbon loss. *Plant Cell*, 31 (2): 297–314
- Arendt P, Pollier J, Callewaert N, et al (2016). Synthetic biology for production of natural and new-to-nature terpenoids in photosynthetic organisms. *Plant J*, 87 (1): 16–37
- Bai Y, Yin H, Bi H, et al (2016). *De novo* biosynthesis of ginsenosides in *Escherichia coli*. *Metab Eng*, 35: 138–147
- Bar-Even A (2018). Daring metabolic designs for enhanced plant carbon fixation. *Plant Sci*, 273: 71–83
- Berg G (2009). Plant-microbe interactions promoting plant growth and health: perspectives for controlled use of microorganisms in agriculture. *Appl Microbiol Biotechnol*, 84 (1): 11–18
- Beyer P (2010). Golden Rice and ‘Golden’ crops for human nutrition. *Nat Biotechnol*, 27 (5): 478–481
- Burén S, Rubio LM (2018). State of the art in eukaryotic nitrogenase engineering. *FEMS Microbiol Lett*, 365 (2): fnx274
- Caputi L, Franke J, Farrow SC, et al (2018). Missing enzymes in the biosynthesis of the anticancer drug vinblastine in Madagascar periwinkle. *Science*, 360 (6394): 1235–1239
- Chen JH, Chen ST, He NY, et al (2020). Nuclear-encoded synthesis of the D1 subunit of photosystem II increases photosynthetic efficiency and crop yield. *Nat Plants*, doi: 10.1038/s41477-020-0629-z
- Dai ZB, Wang Y, Zhou ZH, et al (2018). Synthetic biology for production of plant-derived natural products. *Bull Chin Acad Sci*, 33 (11): 1228–1238 (in Chinese with English abstract) [戴住波, 王勇, 周志华等(2018). 植物天然产物合成生物学研究. 中国科学院院刊, 33 (11): 1228–1238]
- Field CB, Behrenfeld MJ, Randerson JT, et al (1998). Primary production of the biosphere: integrating terrestrial and oceanic components. *Science*, 281 (5374): 237–240
- Galanie S, Thodey K, Trenchard IJ, et al (2015). Complete biosynthesis of opioids in yeast. *Science*, 349 (6252): 1095–1100
- Garrido-Oter R, Nakano RT, Dombrowski N, et al (2018). Modular traits of the Rhizobiales root microbiota and their evolutionary relationship with symbiotic Rhizobia. *Cell Host Microbe*, 24 (1): 155–167
- Geddes BA, Paramasivan P, Joffrin A, et al (2019). Engineering transkingdom signalling in plants to control gene expression in rhizosphere bacteria. *Nat Commun*, 10 (1): 3430
- Giordano M, Beardall J, Raven JA (2005). CO₂ concentrating mechanisms in algae: mechanisms, environmental modulation, and evolution. *Annu Rev Plant Biol*, 56: 99–131
- Goold HD, Wigh P, Hailstones D (2018). Emerging opportunities for synthetic biology in agriculture. *Genes*, 9 (7): 341
- Hanson AD, Jez JM (2015). Synthetic biology meets plant metabolism. *Plant Sci*, 273: 1–2
- Heuer S, Gaxiola R, Schilling R, et al (2017). Improving phosphorus use efficiency: a complex trait with emerging opportunities. *Plant J*, 90 (5): 868–885
- Hiruma K, Gerlach N, Sacristán S, et al (2016). Root endophyte colletotrichum to fieldiae confers plant fitness benefits that are phosphate status dependent. *Cell*, 165 (2): 464–474
- Jørgensen K, Bak S, Busk PK, et al (2005). Cassava plants with a depleted cyanogenic glucoside content in leaves and tubers. Distribution of cyanogenic glucosides, their site of synthesis and transport, and blockage of the biosynthesis by RNA interference technology. *Plant Physiol*, 139 (1): 363–374
- Kromdijk J, Glowacka K, Leonelli L, et al (2016). Improving photosynthesis and crop productivity by accelerating recovery from photoprotection. *Science*, 354 (6314): 857–861
- Kubis A, Bar-Even A (2019). Synthetic biology approaches for improving photosynthesis. *J Exp Bot*, 70 (5): 1425–1433
- Li J, Mutanda I, Wang K, et al (2019). Chloroplastic metabolic engineering coupled with isoprenoid pool enhancement for committed taxanes biosynthesis in *Nicotiana benthamiana*. *Nat Commun*, 10 (1): 4850
- Lin MT, Occhialini A, Andralojc PJ, et al (2014). β -Carboxysomal proteins assemble into highly organized structures in *Nicotiana* chloroplasts. *Plant J*, 79 (1): 1–12
- Liu W, Stewart CNJ (2015). Plant synthetic biology. *Trends Plant Sci*, 20 (5): 309–317
- Liu X, Cheng J, Zhang G, et al (2018). Engineering yeast for the production of breviscapine by genomic analysis and synthetic biology approaches. *Nat Commun*, 9 (1): 448
- Liu YX, Qin Y, Bai Y (2019). Reductionist synthetic community approaches in root microbiome research. *Curr Opin Microbiol*, 49: 97–102
- Long BM, Hee WY, Sharwood RE, et al (2018). Carboxysome encapsulation of the CO₂-fixing enzyme Rubisco in tobacco chloroplasts. *Nat Commun*, 9 (1): 3570
- Long SP, Ainsworth EA, Leakey ADB, et al (2005). Global food insecurity. Treatment of major food crops with elevated carbon dioxide or ozone under large-scale fully

- open-air conditions suggests recent models may have overestimated future yields. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360 (1463): 2011–2020
- Long SP, Marshall-Colon A, Zhu XG (2015). Meeting the global food demand of the future by engineering crop photosynthesis and yield potential. *Cell*, 161 (1): 56–66
- Luo L (2019). Synthetic biology research of plant nitrogen-fixation organelle. *Biotech Bull*, 35 (10): 1–6 (in Chinese with English abstract) [罗利(2019). 植物固氮细胞器的合成生物学研究. *生物技术通报*, 35 (10): 1–6]
- Luo X, Reiter MA, d’Espaux L, et al (2019). Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast. *Nature*, 567 (7746): 123–126
- Mackinder LCM, Meyer MT, Mettler-Altmann T, et al (2016). A repeat protein links Rubisco to form the eukaryotic carbon-concentrating organelle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 113 (21): 5958–5963
- Malhotra K, Subramaniyan M, Rawat K, et al (2016). Compartmentalized metabolic engineering for artemisinin biosynthesis and effective malaria treatment by oral delivery of plant cells. *Mol Plant*, 9 (11): 1464–1477
- Mittler R, Blumwald E (2010). Genetic engineering for modern agriculture: challenges and perspectives. *Annu Rev Plant Biol*, 61: 443–462
- Mus F, Crook MB, Garcia K, et al (2016). Symbiotic nitrogen fixation and the challenges to its extension to nonlegumes. *Appl Environ Microbiol*, 82 (13): 3698–3710
- Nemhauser JL, Torii KU (2016). Plant synthetic biology for molecular engineering of signalling and development. *Nat Plants*, 2: 16010
- Occhialini A, Lin MT, Andralojc PJ, et al (2016). Transgenic tobacco plants with improved cyanobacterial Rubisco expression but no extra assembly factors grow at near wild-type rates if provided with elevated CO₂. *Plant J*, 85 (1): 148–160
- Ort DR, Merchant SS, Alric J, et al (2015). Redesigning photosynthesis to sustainably meet global food and bioenergy demand. *Proc Natl Acad Sci USA*, 112 (28): 8529–8536
- Paddon CJ, Westfall PJ, Pitera DJ, et al (2013). High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin. *Nature*, 496 (7446): 528–532
- Paine JA, Shipton CA, Chaggar S, et al (2005). Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A content. *Nat Biotechnol*, 23 (4): 482–487
- Papanatsiou M, Petersen J, Henderson L, et al (2019). Optogenetic manipulation of stomatal kinetics improves carbon assimilation, water use, and growth. *Science*, 363 (6434): 1456–1459
- Perchlik M, Tegeder M (2017). Improving plant nitrogen use efficiency through alteration of amino acid transport processes. *Plant Physiol*, 175 (1): 235–247
- Prakash I, Markosyan A, Bunders C (2014). Development of next generation stevia sweetener: Rebaudioside M. *Foods*, 3 (1): 162–175
- Prins A, Orr DJ, Andralojc PJ, et al (2016). Rubisco catalytic properties of wild and domesticated relatives provide scope for improving wheat photosynthesis. *J Exp Bot*, 67 (6): 1827–1838
- Ravikumar S, Baylon MG, Park SJ, et al (2017). Engineered microbial biosensors based on bacterial two-component systems as synthetic biotechnology platforms in bioremediation and biorefinery. *Microb Cell Fact*, 16 (1): 1–10
- Roell MS, Zurbriggen MD (2020). The impact of synthetic biology for future agriculture and nutrition. *Curr Opin Biotechnol*, 61: 102–109
- Rogers C, Oldroyd GED (2014). Synthetic biology approaches to engineering the nitrogen symbiosis in cereals. *J Exp Bot*, 65 (8): 1939–1946
- Ruiz-Lopez N, Haslam RP, Napier JA, et al (2014). Successful high-level accumulation of fish oil omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in a transgenic oilseed crop. *Plant J*, 77 (2): 198–208
- Sadre R, Magallanes-Lundback M, Pradhan S, et al (2016). Metabolite diversity in alkaloid biosynthesis: a multilane (diastereomer) highway for camptothecin synthesis in *Camptotheca acuminata*. *Plant Cell*, 28 (8): 1926–1944
- Sánchez-León S, Gil-Humanes J, Ozuna CV, et al (2018). Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnol J*, 16 (4): 902–910
- Schuler ML, Mantegazza O, Weber APM (2016). Engineering C4 photosynthesis into C3 chassis in the synthetic biology age. *Plant J*, 87 (1): 51–65
- Schwander T, Schada von Borzyskowski L, Burgener S, et al (2016). A synthetic pathway for the fixation of carbon dioxide *in vitro*. *Science*, 354 (6314): 900–904
- Schwille P (2011). Bottom-up synthetic biology: engineering in a tinkerer’s world. *Science*, 333 (6047): 1252–1254
- Shao J, Li JH, Wang KB, et al (2017). Plant chassis: new hotspots of natural product synthetic biology. *Chin J Bioprocess Eng*, 15 (5): 24–31 (in Chinese with English abstract) [邵洁, 李建华, 王凯博等(2017). 植物底盘: 天然产物合成生物学研究的新热点. *生物加工过程*, 15 (5): 24–31]
- Shaw WM, Yamauchi H, Mead J, et al (2019). Engineering a model cell for rational tuning of GPCR signaling. *Cell*, 177 (3): 782–796
- Shen BR, Wang LM, Lin X, et al (2019). Engineering a new chloroplastic photorespiratory bypass to increase photosynthetic efficiency and productivity in rice. *Mol Plant*, 12 (2): 199–214

- Sonnenwald U (2018). Plant synthetic biology: one answer to global challenges. *J Integr Plant Biol*, 60 (12): 1124–1126
- South PF, Cavanagh AP, Liu HW, et al (2019). Synthetic glycolate metabolism pathways stimulate crop growth and productivity in the field. *Science*, 363 (6422): eaat9077
- Temme K, Zhao D, Voigt CA (2012). Refactoring the nitrogen fixation gene cluster from *Klebsiella oxytoca*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109 (18): 7085–7090
- Thornton PK (2010). Livestock production: Recent trends, future prospects. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 365 (1554): 2853–2867
- Tilman D, Balzer C, Hill J, et al (2011). Global food demand and the sustainable intensification of agriculture. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108 (50): 20260–20264
- Toda S, Blauch LR, Tang SKY, et al (2018). Programming self-organizing multicellular structures with synthetic cell-cell signaling. *Science*, 361 (6398): 156–162
- Trudeau DL, Edlich-Muth C, Zarzycki J, et al (2018). Design and *in vitro* realization of carbon-conserving photorespiration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 115 (49): E11455–E11464
- Vicente EJ, Dean DR (2017). Keeping the nitrogen-fixation dream alive. *Proc Natl Acad Sci USA*, 114 (12): 3009–3011
- Vorholt JA, Vogel C, Carlström CI, et al (2017). Establishing causality: opportunities of synthetic communities for plant microbiome research. *Cell Host Microbe*, 22 (2): 142–155
- Waltz E (2017). A new crop of microbe startups raises big bucks, takes on the establishment. *Nat Biotechnol*, 35 (12): 1120–1122
- Wang W, Yu LJ, Xu C, et al (2019). Structural basis for blue-green light harvesting and energy dissipation in diatoms. *Science*, 363 (6247): eaav0365
- Waters MT, Gutjahr C, Bennett T, et al (2017). Strigolactone signaling and evolution. *Annu Rev Plant Biol*, 68: 291–322
- Weber APM, Bar-Even A (2019). Update: improving the efficiency of photosynthetic carbon reactions. *Plant Physiol*, 179 (3): 803–812
- Wurtzel ET, Vickers CE, Hanson AD, et al (2019). Revolutionizing agriculture with synthetic biology. *Nat Plants*, 5 (12): 1207–1210
- Yang J, Deng Y (2017). Key technologies and applications of synthetic biology. *Biotech Bull*, 33 (1): 12–23 (in Chinese with English abstract) [杨菊, 邓禹(2017) 合成生物学的关键技术及应用. 生物技术通报, 33 (1): 12–23]
- Yang J, Xie X, Xiang X, et al (2018). Polypeptide strategy for stoichiometric assembly of nitrogen fixation components for synthetic biology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 115 (32): E8509–E8517
- Zhang JY, Liu YX, Zhang N, et al (2019). *NRT1.1B* is associated with root microbiota composition and nitrogen use in field-grown rice. *Nat Biotechnol*, 37 (6): 676–684
- Zhang LX, Lu CM, Peng LW, et al (2017). Progress in improving photosynthetic efficiency by synthetic biology. *Chin J Biotech*, 33 (3): 486–493 (in Chinese with English abstract) [张立新, 卢从明, 彭连伟等(2017). 利用合成生物学原理提高光合作用效率的研究进展. 生物工程学报, 33 (3): 486–493]
- Zhu Q, Yu S, Zeng D, et al (2017). Development of "Purple Endosperm Rice" by engineering anthocyanin biosynthesis in the endosperm with a high-efficiency transgene stacking system. *Mol Plant*, 10 (7): 918–929
- Zhu Q, Zeng D, Yu S, et al (2018). From golden rice to aS-TARice: bioengineering astaxanthin biosynthesis in rice endosperm. *Mol Plant*, 11 (12): 1440–1448
- Zsögön A, Cermak T, Naves ER, et al (2018). *De novo* domestication of wild tomato using genome editing. *Nat Biotechnol*, 36: 1211–1216

The application and prospect of synthetic biology in future agriculture

WU Jie, ZHAO Qiao*

Shenzhen Key Laboratory of Synthetic Genomics, Guangdong Provincial Key Laboratory of Synthetic Genomics, CAS Key Laboratory of Quantitative Engineering Biology, Shenzhen Institute of Synthetic Biology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, Guangdong 518055, China

Abstract: Agriculture must feed a growing global population and must do so sustainably while facing major climate change and limited arable land. The upstart field of synthetic biology promises to deliver benefits that increase productivity and sustainability for future agriculture. Here, we focus on latest advances in synthetic carbon-conserving pathways to improve crop yield, engineering strategies in nitrogen fixation to reduce fertilizer demands, as well as synthesizing metabolic pathways to increase crop nutritional value and modify microorganism or plants for specific purposes, which would affect land-use and plantation decision-making on a global scale. Finally, we discuss the prospect of the application of synthetic biology in agriculture, suggesting that the implementation of synthetic biology within agriculture may deliver transformative changes and underpin the agriculture's prosperity when facing global challenges in the future.

Key words: agriculture; synthetic biology; agricultural productivity; crop improvement

Received 2020-04-08 Accepted 2020-06-29

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2019YFA0903900), Guangdong Provincial Key Laboratory of Synthetic Genomics (2019B030301006) and Shenzhen Key Laboratory of Synthetic Genomics (ZDSYS201802061806209).

*Corresponding author (qiao.zhao@siat.ac.cn).