

生物科技领域国际发展趋势与启示建议^{*}

丁陈君^{**} 陈方 郑颖 吴晓燕
(中国科学院成都文献情报中心,成都 610041)

摘要:近年来,生物技术进展日新月异,突破性成果不断,展现出巨大的发展潜力。合成生物技术、基因编辑技术等前沿新兴技术的应用范围不断扩展,新型测序技术为生物资源挖掘利用提供了支撑,多学科交叉为人类解决问题提供了新思路。本文在梳理各国重大战略规划和政策措施,综述生物科技领域研究与发展趋势的基础上,针对我国发展生物经济、促进科技强国建设、加强新兴技术监管等方面提出了相关建议。

关键词:生物科技;生物经济;生物资源;合成生物技术;基因编辑技术;政府监管

中图分类号:Q-1 文献标识码:A doi:10.16507/j.issn.1006-6055.2019.02.002

Development Trend of Bioscience and Biotechnology and Its Enlightenment and Suggestions to China^{*}

DING Chenjun^{**} CHEN Fang ZHENG Ying WU Xiaoyan

(Chengdu Library and Information Center, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China)

Abstract: In recent years, enormous progress and great achievements have been made in the fields of bioscience and biotechnology, demonstrating vast potential for growth. The application areas of cutting-edge and emerging technologies such as synthetic biotechnology and gene editing technology keep expanding. Third Generation Sequencing Techniques provides support for the exploitation and utilization of bio-resources. Multidisciplinary research provides new ideas for problem-solving. The paper summarizes the strategic planning and policies of various countries, reviews the research and development trends in the field of biotechnology, and then puts forward relevant suggestions for the development of bio-economy, the promotion of science and technology, and the strengthening of emerging technology supervision in China.

Key words: biotechnology; bio-economy; bio-resources; synthetic biotechnology; gene editing technology; government regulation

进入 21 世纪后,生物科技领域展现出巨大的发展潜力,在推动经济社会发展和全球生物经济转型发展方面发挥了越来越重要的引领作用。生物技术在医药、农业、化工、材料、能源等方面的应用,为人类解决环境污染、气候变化、粮食安全、能源危机等重大挑战提供了崭新的解决方案。全球

各国在大力促进生物科技发展的同时,也纷纷对以此为基础的生物经济进行战略布局。2018 年,生物科技领域成果不断,亮点纷呈:合成生物技术、基因编辑技术等前沿技术的应用范围不断拓展;新型 DNA 测序技术促进了生物资源的挖掘利用;光合作用等基础研究成果带动了产业的快速

^{*} 中国科学院青年创新促进会(2017220)资助

^{**} 通讯作者,E-mail:dingcj@clas.ac.cn

发展;多学科不断交叉汇聚创造了高水平的创新。

1 国际重大战略规划和政策措施

1.1 促进生物技术发展相关政策规划

在促进生物技术发展方面,各国在延续前期规划的基础上,近年来也发布了若干新的计划。

美国总统府和国会均设有专门的生物技术委员会,从多个应用领域来资助生物科学的基础研究和生物技术的创新研发。美国国立卫生研究院主要投资与健康相关的生物技术研究,例如人类微生物组计划;能源部和农业部主要投资与粮食安全和能源危机相关的生物技术,例如美国农业部通过“生物精炼、可再生化学品、生物基产品生产援助计划”向以生物质为原料的化学品和燃料项目提供1亿美元贷款担保^[1];国防部则对于合成生物学等新兴技术进行前瞻布局,近期启动了先进植物计划、持续性水生生物传感器、昆虫盟友、生物停滞等多个生物技术相关的研究项目。美国食品药品监督管理局(FDA)也参与了生物技术产业的调控和管理,2018年,FDA发布动植物生物技术创新行动计划,支持动植物生物技术创新并促成该机构公共卫生领域的优先事项^[2]。

“欧盟科研框架计划”将生物技术的未来发展纳入重点规划领域,例如第七框架计划、地平线2020计划等。2018年6月,欧盟委员会发布新一轮创新研发计划——“地平线欧洲”(Horizon Europe)计划提案,提出了2021—2027年的发展目标和行动路线,其三大核心之一的全球挑战与产业竞争力部分与生物科技息息相关^[3]。在配套设施方面,欧盟科研基础设施战略论坛部署工业生物技术的多学科研究和创新基础设施,并将其纳入欧盟2018科研设施路线图。

英国一直都在不断追求生物科学领域的卓越

能力及其在全球的领先水平。2010年,英国生物技术与生物科学研究理事会(BBSRC)发布了英国未来发展生物技术的5年规划《生物科学时代:2010—2015战略计划》,确定了食品安全、生物能源与工业生物技术,以及医疗卫生基础生物科学作为3个优先发展领域。2012年5月,BBSRC投入2.5亿英镑启动生物科学投资计划^[4]。2017年4月,商务、能源和工业战略部(BEIS)投入3.19亿英镑用于支持未来五年的英国生物科学研究^[5]。这两项投资计划都是旨在确保英国的国际竞争力,以及利用生物技术手段应对人口增长、化石能源替代和老龄化等全球挑战。2018年9月,英国BBSRC发布指导英国生物科学发展方向的路线图——《英国生物科学前瞻》,以应对21世纪粮食安全、清洁增长和人口健康等重大社会挑战^[6],其主要内容包括深化生物科学前沿发现、解决战略挑战和建立坚实基础三个方面。

2018年9月,德国政府发布《高技术战略2025》,明确了未来7年研究和创新政策的标志性目标和重点领域,提出12项具体任务以及相应的行动计划和标志性里程碑^[7],其中与生物技术相关的包括与癌症抗争(国家10年抗癌计划)、大幅减少环境中的塑料垃圾(生产易于销售的生物塑料并完善塑料循环经济)、大规模中和工业温室气体(资助开发低碳工业流程和二氧化碳循环经济)、保护生物多样性(启动物种多样性保护研究旗舰计划)等。

2012年4月24日,俄罗斯发布的《俄罗斯联邦至2020年生物技术发展综合计划》提出,俄罗斯将在2020年以前投入1.18万亿卢布(约合350亿美元),优先发展生物制药和生物医学、工业生物技术、生物能源、农业生物技术、食品生物技术、林业生物技术、环境生物技术和海洋生物技术;到

2020年将俄罗斯的生物技术产品产值提高至占国家GDP的1%^[8]。2018年2月,俄罗斯政府出台路线图《2018—2020年生物技术和基因工程发展措施计划》,确定了9大优先领域的具体措施。与2012年的战略相比,路线图的优先发展领域中增加了发展生产潜力和生产合作、发展基础设施以及基因工程三块内容,去掉了食品生物技术和海洋生物技术。

同期,我国由科技部牵头,16部委于2018年3月共同启动《国家生物技术发展战略纲要》的编制工作,从顶层对生物技术未来发展进行中长期布局。

1.2 生物经济相关政策规划

生物经济是继农业经济、工业经济、信息经济之后提出的一种全新经济形态,以生物资源和生物技术为基础,对减缓气候变化、解决全球危机、实现可持续性发展有重要作用,将对工农业生产、人类生活产生深远影响。近两年,全球多个国家围绕生物经济发展的各个方面进行不同程度的战略布局。

经合组织于2018年4月发布题为《面向可持续生物经济的政策挑战》的研究报告,指出世界各国对生物经济的关注已从最初利益层面的关注发展到纳入政策主流的重视^[9]。

美国在纲领性战略《国家生物经济蓝图》(2012年4月)的指导下,逐步细化各项规划和举措。例如,生物物质研究和委员会发布《生物经济计划实施框架》,旨在解决先进的藻类系统、原料遗传改良、原料生产和管理、生物物质转化和碳利用、运输配送相关基础设施,以及可持续性等方面的知识和技术鸿沟^[10];能源部投入8000万美元支持早期生物物质能源研发,致力于解决多种生物资源所面临的各种技术问题^[11]。

欧盟委员会自2012年发布《欧洲生物经济的可持续创新发展战略》之后,已更新其生物经济战略,发布题为《欧洲可持续发展生物经济:加强经济、社会和环境之间的联系》的报告,旨在发展为欧洲社会、环境和经济服务的可持续和循环型生物经济^[12]。这是欧盟委员会促进就业、增长和投资的重要举措之一。同时,欧盟投资银行宣布面向农业和生物经济领域启动一项新的融资举措,金额近10亿欧元。这一举措得到欧洲战略投资基金(European Fund for Strategic Investments, EFSI)的欧盟预算担保。该基金还将增设一个侧重于促进可持续农业和更广泛生物经济发展的部门^[13]。欧盟生物产业联盟获批的17个新项目计划则负责为欧洲当前面临的原料供应、优化处理、新型生物基产品的商业化问题制定解决方案^[14]。

2018年12月,英国BEIS发布了题为《发展生物经济——改善民生及强化经济:至2030年国家生物经济战略》的报告^[15]。作为英国工业战略的一部分,这项战略旨在确保英国建立世界一流的生物经济体系,消除对有限土地资源的过分依赖,同时提高城市、乡村和社区的生产力。

德国早于2011年和2013年分别提出了“国家生物经济研究战略”——《国家研究战略:生物经济2030》^[16]和“国家生物经济政策战略”^[17],将发展生物经济作为国家战略提出了总体目标和重点内容。2016年年底,德国生物经济委员会就继续发展“生物经济研究战略2030”从加强生物制药领域生物技术研发、重视从研究向应用转化的合作项目资助、开展国际合作、建立国际生物经济平台、能力建设和人才培养等五个方面提出了总体建议^[18]。

与此同时,我国由发改委牵头正在积极筹备制定生物经济领域的国家发展战略;印度、马来西

亚等发展中国家也积极出台生物经济相关战略,制定相关的高新技术和新兴产业创新政策;非洲和拉美地区各国虽然没有明确的发展战略,但也提出了发展愿景。

2 国际重要研究进展

生物科技领域的突破创新一次又一次地刷新了人类的认识,近两年不仅首次诞生了体细胞克隆猴^[19]、单染色体真核细胞^[20],构建了首个哺乳动物细胞图谱^[21],发现了新型光合作用^[22],且突破固有的生殖方式,实现了植物无性生殖^[23,24]和哺乳动物孤雄生殖^[25]。

1) 以单分子测序为代表的第三代测序技术迅速兴起,为生物资源挖掘利用提供支撑

基因测序技术经过快速发展,已形成了以 Pacific Biosciences (PacBio) 公司(处于被 Illumina 公司收购的流程)的 SMRT 技术和 Oxford Nanopore Technologies 公司的纳米孔单分子技术为代表的第三代测序技术。凭借其在读长和测序速度方面的优势,研究人员获得了许多高质量的基因组图谱,包括乌拉尔图小麦 A 基因组、月季、甘蔗、罂粟、玉米等在内的多种植物^[26]。国际小麦基因组测序联盟以制作面包的小麦为研究对象绘制了最完善的小麦基因组图谱^[27]。在动物基因组测序方面,研究人员结合 Illumina 短读长和 PacBio 长读长测序技术,对考拉、金枪鱼、小龙虾、海蟾蜍、乌龟和鸚鵡等的基因组进行了全面解析,脊椎动物基因组计划也发布了首批 15 个高质量的参考基因组^[28]。

2) 对生物资源有机体运行机理的精准认知,为应对全球危机提供更优解决方案

除了上述在作物基因编辑领域的研究成果,全球科学家在光合机理、增产抗病机理研究、分子

设计育种、无融合生殖研究等方面都取得了重要突破。德国马克斯普朗克生物化学研究所与日本大阪大学等机构合作探明了光合复合体 I 的结构和功能^[29],并与澳大利亚国立大学合作揭示了蓝藻中使得光合作用效率提高的羧酶体的结构形成机制^[30];美国伊利诺伊大学等机构研究人员调整了烟草植物光合作用的细胞机制,使其光合效率提高 40%^[31];中国科学院与其他机构合作,首次揭示硅藻中与光合作用密切相关的捕光天线蛋白二聚体 1.8 埃的晶体结构^[32],以及水稻高产高抗调控新机制^[33];美国加州大学戴维斯分校和中国农业科学院研究人员通过基因改造技术,分别独立构建了水稻的无融合生殖体系^[23,24]。

3) “建物致知”理念纵深发展,推动更广泛的应用创新

以合成生物学研究为基础的颠覆性前沿技术突破为科技和产业革命带来巨大推动力。中国科学院研究团队在国际上首次成功创建出含有单条染色体的酵母细胞^[20];同期,美国纽约大学研究人员也利用类似技术获得拥有两条染色体的酵母细胞^[34]。加州理工学院 Elowitz 团队利用工程病毒蛋白酶在哺乳动物细胞中实现多种电路级功能^[35];麻省理工学院 Voigt 教授团队在活细胞内构建可编程基因序列逻辑电路^[36];华盛顿大学等机构合作首次从头设计合成一个蛋白抗癌药物^[37]。在应用方面,韩国科学技术研究所研究者开发了一种用于构建高效细胞工厂的新型生物传感器^[38];英国华威大学等机构合作增强了合成电路在细胞中生产抗生素和其他有用化合物的潜力^[39];德国法兰克福大学研究者成功设计出可生产全新天然产品的非核糖体肽合成酶^[40];美国 Synlogic 公司利用合成生物学开发益生菌“活体药物”SYNB1618^[41]和 SYNB1020^[42];加州大学河

滨分校和斯坦福大学研究人员在酵母中从头构建了生物碱药物那可丁的生物合成途径^[43]。

4) CRISPR 相关研究热点延续,应用领域大量扩展

CRISPR 介导的基因编辑技术从一问世就备受瞩目,几年过去仍热度不减,在多个应用领域展现巨大潜力,各国科学家对该技术的深入研究如火如荼。两大国际顶尖研发团队——美国博德研究所张峰团队和加州大学伯克利分校 Doudna 团队同期推出可检测病毒感染^[44,45]的全新系统;中国科学家领衔的国际研究团队首次将人的亨廷顿突变基因导入猪,构建了更能准确模拟神经退行性疾病的动物模型^[46];美国加州大学旧金山分校等机构研究人员利用 CRISPR 技术来应对抗生素耐药性^[47]。在动植物基因编辑领域,中国科学院研究人员利用基因编辑技术取得多项成果,包括在家蚕丝腺和蚕茧中大量表达蜘蛛丝蛋白^[48];加速了野生植物的人工驯化^[49];实现了小麦、水稻及马铃薯的高效单碱基编辑^[50]。

5) 前沿新兴技术发展迅猛,各国监管步调不一

合成生物技术、基因编辑技术等前沿新兴技术快速发展的同时,其潜在的安全风险也引起了各国政府和公众的关注。2018年7月,欧洲法院(European Court of Justice, ECJ)裁决,包括基因编辑在内的基因诱变技术应被视为转基因技术(Genetically Modified Organism, GMO),原则上应接受欧盟转基因相关法律的监管。对比欧盟的严苛,美国监管机构对基因编辑技术几乎没有抵触情绪,美国农业部已宣布不会对基因编辑的创新进行监管。加拿大、阿根廷和巴西等国则默认不含有外源 DNA 的基因编辑作物不受 GMO 框架监

管。仍处于欧盟体系内的英国则已率先批准以试验方式种植经过基因编辑的亚麻荠。此外,对于基因组编辑技术应用于人类疾病的相关研究,全球多个国家都有相关的法律法规可循。欧洲大部分国家明令禁止将人类基因组编辑用于临床;中国、日本、印度和爱尔兰四国虽有禁令,但都不具有法律约束力;美国不允许联邦资金资助人类胚胎修饰的研究,但没有彻底的基因组编辑禁令^[51]。

6) 生物技术与计算机技术、人工智能等交叉融合,为第四次工业革命带来新的机遇

近年来,人工智能迅速发展,应用领域不断扩大。通过人工智能相关技术挖掘和利用新型遗传资源、计算机辅助蛋白结构预测和设计等越来越受重视,成为多学科交叉的前沿热点领域。利用人工智能,美国能源部联合基因组研究所研究人员发现近 6000 种新病毒^[52];合成生物学初创公司 Zymergen 加速工程菌改造和结果测试^[53];中国科学院研究团队构建出一系列新型酶蛋白,开启了新一代生物制造^[54];英国牛津大学、德国杜塞尔多夫大学等机构在预测酶活性方面取得了进展^[55,56]。谷歌新推的人工智能“阿法折叠”(AlphaFold)程序可预测蛋白质的 3D 结构;耶鲁大学研究者采用谷歌算法揭示酶的复杂结构和调控机制^[57]。信息技术在生物科技领域的应用显示了多学科交叉为人类解决诸多问题提供新模式的潜力。

3 启示与建议

基于生物科技领域国际发展态势,针对我国相关领域发展规划制定与实施监管等提出以下建议:

1) 顺应国际产业变革大趋势, 完善生物经济发展配套政策

生物技术发展日新月异, 在医学、工业、农业、能源、环境等领域的应用也不断扩展, 为加快新旧动能转换, 顺应全球生物经济新业态发展趋势, 我国应深入推进生物产业供给侧结构性改革, 不断完善相关配套政策。具体来说, 需要规范行业管理制度, 鼓励行业创新联动, 积极打造产业集群, 构建生物科技领域面向基础研究、产业应用和公共服务的创新发展平台, 完善税收制度, 结合金融服务手段, 做好社会资本正确引导, 为生物产业长足发展提供全方位支撑。

2) 发挥大国体量优势, 切实推进科技强国建设

随着我国建设创新型国家这一战略目标的确定, 对生物科技领域的科研投入不断加大, 我国研究人员取得了多项举世瞩目的成就, 多个研究领域已从跟跑逐步向并跑和领跑阶段发展。未来我国需要继续发挥学习模仿和创新利用的后发优势, 以及大国体量的优势, 重视跟跑过程中可能对未来科研领跑产生作用的成果积累, 积极进行二次创新。同时系统布局, 合理设计基础研发项目, 不断提高原始创新能力, 攻克核心关键技术, 通过创新驱动切实提高我国的核心竞争力。

3) 加强前沿新兴技术的监管立法工作, 建立生物安全与风险防控机制

对于基因组编辑等前沿新兴技术发展过程中可能涉及的生物安全问题, 我国应加强相关的监管立法工作, 针对薄弱环节建立生物安全评估和风险防控机制, 做好与国际政策制定及监管机构、研究机构, 以及同行之间的对话与交流, 促进国际通用监管标准的制定与协调, 建立持续的国际论坛以促进广泛的对话, 并收集各方意见与观点, 为

决策者的政策制定提供信息和建议。

参考文献

- [1] USDA. USDA Reserves Over \$ 100 Million in Loan Guarantee Funding for Biosynthetic Technologies [EB/OL]. 2016-02-28. <http://www.businesswire.com/news/home/20160201005258/en/>.
- [2] FDA. Plant and Animal Biotechnology Innovation Action Plan [EB/OL]. 2018-11-19. <https://www.fda.gov/downloads/Safety/Biotechnology/UCM624517.pdf>.
- [3] European Commission. Proposal for a Decision of the European Parliament and of the Council on Establishing the Specific Programme Implementing Horizon Europe-the Framework Programme for Research and Innovation [EB/OL]. 2018-06-07. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:52018PC0436&from=EN>.
- [4] BBSRC. Minister Announces £ 250M Strategic Investment in UK Bioscience [EB/OL]. 2012-05-24. https://www.eurekaalert.org/pub_releases/2012-05/babs-ma052412.php.
- [5] BBSRC. UK' Bioeconomy Benefits from £ 319 Million BBSRC Investment [EB/OL]. 2017-04-17. <http://www.bbsrc.ac.uk/news/policy/2017/170411-pr-uk-bioeconomy-benefits-from-319m-bbsrc-investment/>.
- [6] BBSRC. Forward Look for UK Bioscience [EB/OL]. 2018-09-27. <https://bbsrc.ukri.org/documents/forward-look-for-uk-bioscience-pdf/>.
- [7] BMBF. Die Hightech-Strategie 2025 [EB/OL]. 2018-09. https://www.bmbf.de/pub/Forschung_und_Innovation_fuer_die_Menschen.pdf.
BMBF. The High-Tech Strategy 2025 [EB/OL].

- 2018-09. https://www.bmbf.de/pub/Forschung_und_Innovation_fuer_die_Menschen.pdf.
- [8] Ministry of Economic Development of the Russian Federation. КОМПЛЕКСНАЯ ПРОГРАММА : развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года [EB/OL]. 2012-04-27. http://economy.gov.ru/minec/activity/sections/innovations/development/doc20120427_06.
- Ministry of Economic Development of the Russian Federation. State Coordination Program for the Development of Biotechnology in the Russian Federation until 2020 [EB/OL]. 2012-04-27. http://economy.gov.ru/minec/activity/sections/innovations/development/doc20120427_06. an integrated programme for the development of biotechnology in the russian federation for the period until 2020.
- [9] OECD. Meeting Policy Challenges for a Sustainable Bioeconomy [EB/OL]. 2018-04-19. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264292345-en.pdf?expires=1553054601&id=id&accname=ocid56017385&checksum=CBBC711DD7F73E2F0666DOC1EDC1FF00>.
- [10] BR&D Board. The Bioeconomy Initiative: Implementation Framework [EB/OL]. 2019-03-11. https://biomassboard.gov/pdfs/Bioeconomy_Initiative_Implementation_Framework_FINAL.pdf.
- [11] DOE. Bioenergy Technologies Office Fiscal Year 2018 Funding Opportunity Announcement [EB/OL]. 2018-12-11. <https://www.energy.gov/eere/bioenergy/bioenergy-technologies-office-fiscal-year-2018-funding-opportunity-announcement>.
- [12] European Commission. A Sustainable Bioeconomy for Europe: Strengthening the Connection between Economy, Society and the Environment [EB/OL]. 2018-10-12. https://ec.europa.eu/research/bioeconomy/pdf/ec_bioeconomy_strategy_2018.pdf#view=fit&pagemode=none.
- [13] European Investment Bank. EIB Launches Financing Initiative for Bioeconomy, Agriculture [EB/OL]. 2018-04-30. <http://biomassmagazine.com/articles/15258/eib-launches-financing-initiative-for-bioeconomy-agriculture>.
- [14] BIO-BASED Industries Joint Undertaking. BBI JU launches 17 New Projects that will Validate the Potential of Biomass in Europe [EB/OL]. 2018-05-16. <https://www.bbi-europe.eu/news/bbi-ju-launches-17-new-projects-will-validate-potential-biomass-europe>.
- [15] Department for Business, Energy & Industrial Strategy. Growing the Bioeconomy: a National Bioeconomy Strategy to 2030 [EB/OL]. 2018-12-05. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/761856/181205_BEIS_Growing_the_Bioeconomy_Web_SP_.pdf.
- [16] BMEL. National Research Strategy BioEconomy 2030 [EB/OL]. 2011-11-20. https://www.pflanzenforschung.de/files/4514/7886/1937/German_bioeconomy_Strategy_2030.pdf.
- [17] BMEL. Nationale Politikstrategie Bioökonomie: Nachhaltige Ressourcen und Biotechnologische Verfahren als Basis für Ernährung, Industrie und Energie [EB/OL]. 2014-08-10. <https://www.bmbf.de/files/BioOekonomiestrategie.pdf>.
- BMEL. National Policy Strategy on Bioeconomy: Renewable Resources and Biotechnological Processes as a Basis for Food, Industry and Energy [EB/OL].

- OL]. 2014-08-10. <https://www.bmbf.de/files/BioOekonomiestrategie.pdf>.
- [18] Federal Ministry of Education and Research. Bioökonomierat überreicht Empfehlungen [EB/OL]. 2016-12-15. <https://www.bmbf.de/de/biooekonomierat-ueberreicht-forschungsempfehlungen-3714.html>.
- Federal Ministry of Education and Research. Bioeconomy Council Submits Recommendations [EB/OL]. 2016-12-15. <https://www.bmbf.de/de/biooekonomierat-ueberreicht-forschungsempfehlungen-3714.html>.
- [19] LIU Z, CAI Y J, WANG Y, et al. Cloning of Macaque Monkeys by Somatic Cell Nuclear Transfer [J]. *Cell*, 2018, 172(4): 881-887.
- [20] SHAO Y, LU N, WU Z, et al. Creating a Functional Single-Chromosome Yeast [J]. *Nature*, 2018, 560: 331-335.
- [21] HAN X P, WANG R Y, ZHOU Y C, et al. Mapping the Mouse Cell Atlas by Microwell-Seq [J]. *Cell*, 2018, 172(5): 1091-1107.
- [22] NÜRNBERG D J, MORTON J, SANTABARBARA S, et al. Photochemistry Beyond the Red Limit in Chlorophyll F-containing Photosystems [J]. *Science*, 2018, 360(6394): 1210-1213.
- [23] KHANDAY I, SKINNER D, YANG B, et al. A Male-expressed Rice Embryogenic Trigger Redirected for Asexual Propagation through Seeds [J]. *Nature*, 2019, 565: 91-95.
- [24] WANG C, LIU Q, SHEN Y, et al. Clonal Seeds from Hybrid Rice by Simultaneous Genome Engineering of Meiosis and Fertilization Genes [J]. *Nature Biotechnology*, 2019, doi: 10.1038/s41587-018-0003-0.
- [25] LI Z K, WANG L Y, WANG L B, et al. Generation of Bimaternal and Bipaternal Mice from Hypomethylated Haploid ESCs with Imprinting Region Deletions [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 23(5): 665-676.
- [26] 生物通. 2018年基因组测序盘点——各种新鲜的植物 [EB/OL]. 2018-12-28. http://www.ebiotrade.com/newsf/2018-12/20181228_91905829.htm.
- BIOTRADE. Genomic Sequencing Inventory 2018-A Variety of Fresh Plants [EB/OL]. 2018-12-28. <http://www.ebiotrade.com/newsf/2018-12/2018122891905829.htm>.
- [27] APPELS R, EVERSOLE K, FEUILLET C, et al. Shifting the Limits in Wheat Research and Breeding Using a Fully Annotated Reference Genome [J]. *Science*. 2018, 361(6403): eaar7191.
- [28] 生物通. 2018年基因组测序盘点——各种有趣的动物 [EB/OL]. 2018-12-27. <http://www.ebiotrade.com/newsf/2018-12/20181226173318275.htm>.
- BIOTRADE. Genome Sequencing Inventory 2018-A Variety of Interesting Animals [EB/OL]. 2018-12-27. <http://www.ebiotrade.com/newsf/2018-12/20181226173318275.htm>.
- [29] SCHULLER J M, BIRRELL J A, TANAKA H, et al. Structural Adaptations of Photosynthetic Complex I Enable Ferredoxin-Dependent Electron Transfer [J]. *Science*, 2019, 363(6424): 257-260.
- [30] WANG H, YAN X, AIGNER H, et al. Rubisco Condensate Formation by CcmM in β -carboxysome Biogenesis [J]. *Nature*. 2019, 566: 131-135.
- [31] SOUTH P F, CAVANAGH A P, LIU H W, et al. Synthetic Glycolate Metabolism Pathways Stimu-

- late Crop Growth and Productivity in the Field [J]. *Science*, 2019, 363 (6422) : eaat9077.
- [32] WANG W D, YU L J, XU C Z, et al. Structural Basis for Blue-Green Light Harvesting and Energy Dissipation in Diatoms [J]. *Science*, 2019, 363 (6427) : eaav0365.
- [33] WANG J, ZHOU L, SHI H, et al. A Single Transcription Factor Promotes both Yield and Immunity in Rice [J]. *Science*, 2018, 361 (6406) : 1026-1028.
- [34] LUO J C, SUN X J, CORMACK B P, et al. Karyotype Engineering by Chromosome Fusion Leads to Reproductive Isolation in Yeast [J]. *Nature*, 2018, 560 : 392-396.
- [35] GAO X J, CHONG L S, KIM M S et al. Programmable Protein Circuits in Living Cells [J]. *Science*, 2018, 361 (6408) : 1252-1258.
- [36] ANDREWS L B, NIELSEN A K, VOIGT C A. Cellular Checkpoint Control Using Programmable Sequential Logic [J]. *Science*, 2018, 361 (6408) : eaap8987.
- [37] SILVA D A, YU S, ULGE U Y, et al. De Novo Design of Potent and Selective Mimics of IL-2 and IL-15 [J]. *Nature*, 2019, 565 (7738) : 186-191.
- [38] YANG D, KIM W J, YOO S M, et al. Repurposing Type III Polyketide Synthase as a Malonyl-CoA Biosensor for Metabolic Engineering in Bacteria [J]. *PNAS*, 2018, 115 (40) : 9835-9844.
- [39] DARLINGTON A, KIM J, JIMÉEZ J I, et al. Dynamic Allocation of Orthogonal Ribosomes Facilitates Uncoupling of Co-expressed Genes [J]. *Nature Communication*, 2018, 9 : Article number : 695.
- [40] BOZHÜYÜK K J, FLEISCHHACKER F, LINCK A, et al. De Novo Design and Engineering of Non-ribosomal Peptide Synthetases [J]. *Nature Chemistry*, 2018, 10 : 275-281
- [41] ISABELLA V M, HA N B, CASTILLO M Y, et al. Development of a Synthetic Live Bacterial Therapeutic for the Human Metabolic Disease Phenylketonuria [J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36 : 857-864.
- [42] KURTZ C B, MILLET Y A, PUURUNEN M K, et al. An Engineered *E. coli* Nissle Improves Hyperammonemia and Survival in Mice and Shows Dose-Dependent Exposure in Healthy Humans [J]. *Science Translational Medicine*, 2019, 11 (475) : eaau7975.
- [43] LI Y R, LI S J, THODEY K, et al. Complete Biosynthesis of Noscapine and Halogenated Alkaloids in Yeast [J]. *PNAS*, 2018, 115 (17) : E3922-E3931.
- [44] GOOTENBERG J S, ABUDAYYEH O O, KELLNER M J, et al. Multiplexed and Portable Nucleic Acid Detection Platform with Cas13, Cas12a, and Csm6 [J]. *Science*, 2018, 360 (6387) : 439-444.
- [45] CHEN J S, MA E, HARRINGTON L B, et al. CRISPR-Cas12a Target Binding Unleashes Indiscriminate Single-Stranded DNase Activity [J]. *Science*, 2018, 360 (6387) : 436-439.
- [46] YAN S, TU Z C, LIU Z M, et al. A Huntingtin Knockin Pig Model Recapitulates Features of Selective Neurodegeneration in Huntington's Disease [J]. *Cell*, 2018, 173 (4) : 989-1002.
- [47] PETERS J M, KOO B, PATINO R, et al. Enabling Genetic Analysis of Diverse Bacteria with Mobile-CRISPRi [J]. *Nature Microbiology*, 2019, 4 : 244-250.

- [48] XU J, DONG Q L, YU Y, et al. Mass Spider Silk Production through Targeted Gene Replacement in *Bombyx Mori* [J]. PNAS, 2018, 115 (35): 8757-8762.
- [49] LI T D, YANG X P, YU Y, et al. Domestication of Wild Tomato is Accelerated by Genome Editing [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36: 1160-1163.
- [50] ZONG Y, SONG Q N, LI C, et al. Efficient C-to-T Base Editing in Plants Using a Fusion of nCas9 and Human APOBEC3A [J]. Nature Biotechnology, 2018, 36: 950-953.
- [51] ARAKI M, ISHII T. International Regulatory Landscape and Integration of Corrective Genome Editing into In Vitro Fertilization [J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2014, 12: 108.
- [52] MAXMEN A. Machine Learning Spots Treasure Trove of Elusive Viruses [J]. Nature, 2018, doi: 10.1038/d41586-018-03358-3.
- [53] 亿欧元网. 合成生物学新锐 Zymergen 完成 4 亿美元 C 轮融资, 软银领投 [EB/OL]. 2018-12-18. <https://www.chinaventure.com.cn/cmsmodel/news/detail/337660.shtml>.
- [54] LI R F, WIJMA H J, SONG L, et al. Computational Redesign of Enzymes for Regio- and Enantioselective Hydroamination [J]. Nature Chemical Biology, 2018, 14: 664-670.
- [55] YANG M, FEHL C, LEES K V, et al. Functional and Informatics Analysis Enables Glycosyltransferase Activity Prediction [J]. Nature Chemical Biology, 2018, 14: 1109-1117.
- [56] HECKMANN D, LLOYD C J, MIH N, et al. Machine Learning Applied to Enzyme Turnover Numbers Reveals Protein Structural Correlates and Improves Metabolic Models [J]. Nature Communications, 2018, 9: Article number: 5252.
- [57] NEGRE C F A, MORZAN U N, HENDRICKSON H P, et al. Eigenvector Centrality for Characterization of Protein Allosteric Pathways [J]. PNAS, 2018, 115 (52): E12201-E12208.