

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2020-065

2010—2019年国家自然科学基金资助合成生物学领域情况

杜全生¹, 洪伟², 祖岩³

(¹ 国家自然科学基金委员会生命科学部, 北京 100085; ² 贵州医科大学地方病与少数民族疾病教育部重点实验室, 贵州贵阳 550004; ³ 北方工业大学机械与材料工程学院, 北京 100144)

摘要: 合成生物学以工程化设计理念, 对生物体进行有目标的设计、改造乃至重新合成, 是生命科学研究的新兴前沿领域。合成生物学研究的技术方法和工具手段, 可能突破生命自然进化的限制, 通过新颖的研究思路拓展了对生命现象与规律的认识, 有望引领生命科学研究的未来。我国科学家在科学基金的资助下围绕染色体人工合成、基因元件、最小基因组构建等研究前沿取得了系列创新成果。本文梳理了2010—2019年期间, 科学基金网络信息系统数据库中, 国家自然科学基金委合成生物学相关项目的申请及资助情况、获资助项目的主要研究进展、国际合成生物学领域发展规划与布局。据此, 分析科学基金资助合成生物学发展面临的挑战, 提出合成生物学项目资助管理工作的建议, 为相关科研工作者提供参考。

关键词: 科学基金; 合成生物学; 申请与资助; 挑战; 未来发展

中图分类号: G311 文献标志码: C

Grant and funding for synthetic biology at NSFC from 2010 to 2019

DU Quansheng¹, HONG Wei², ZU Yan³

(¹ Department of Life Sciences, Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China; ² Key Laboratory of Endemic and Ethnic Diseases, Guizhou Medical University, Ministry of Education, Guiyang 550004, Guizhou, China; ³ School of Mechanical and Material Engineering, North China University of Technology, Beijing 100144, China)

Abstract: Synthetic biology is a cutting-edge research field in life science with engineering concepts, targeted design, transformation and even re-construction of organisms. The technical methods and tools of synthetic biology may break through limit of natural evolution for life. It expands the understanding of life phenomena and laws through novel ideas, which is expected to lead the future of life science research. Chinese scientists have made a series of innovative achievements in the frontiers of chromosome synthesis, genetic element buildup, and minimal genome construction with the support of the National Science Foundation of China (NSFC). This article summarizes the application and funding status of synthetic biology projects from 2010 to 2019 based on the NSFC Network Information System database, as well as, the main research progress and international synthetic biology development planning and layout. Accordingly, it

收稿日期: 2020-05-19 修回日期: 2020-07-13

引用本文: 杜全生, 洪伟, 祖岩. 2010—2019年国家自然科学基金资助合成生物学领域情况[J]. 合成生物学, 2020, 1(3): 385-394

Citation: DU Quansheng, HONG Wei, ZU Yan. Grant and funding for synthetic biology at NSFC from 2010 to 2019[J]. Synthetic Biology Journal, 2020, 1(3): 385-394

analyzes the challenges in funding synthetic biology research by NSFC, and suggests the management of synthetic biology projects, which provides reference for relevant researchers.

Keywords: NSFC; synthetic biology; application and funding status; challenges; future development

本文统计分析了2010—2019年间, 国家自然科学基金在合成生物学领域项目申请与资助情况、资助与管理成效, 尝试为合成生物学领域发展提出意见和建议。数据来源与分析方法: 数据来源, 科学基金网络信息系统数据库; 检索方法, 申请代码和关键词检索; 数据整理, 撤销与终止的项目均不予统计。

1 项目申请与资助情况

过去十年, 合成生物学领域的项目申请与资助数量呈现明显上升趋势。其中, 申请3258项, 资助793项, 总金额5.67亿元。其中, 申请数年均增长率33.01%, 资助数量年均增长率33.42%, 项目资助率呈先上升后下降趋势, 2014年最高38%, 近两年资助率降至21%左右, 如图1所示。



图1 NSFC合成生物学基金项目申请与资助情况
Fig. 1 Application and funding status of synthetic biology projects at NSFC

1.1 项目在各科学部的分布情况

2010—2019年, 合成生物学领域项目申请主要集中在生命科学部、化学科学部和医学科学部, 分别占申请总量的54%、25%和19%。其中, 生命科学部共资助411项占总资助项目的52%, 资助金

额2.84亿; 化学科学部共资助207项占比26%, 资助金额1.71亿元; 医学科学部共资助149项占比19%, 资助金额7715万, 如图2所示。

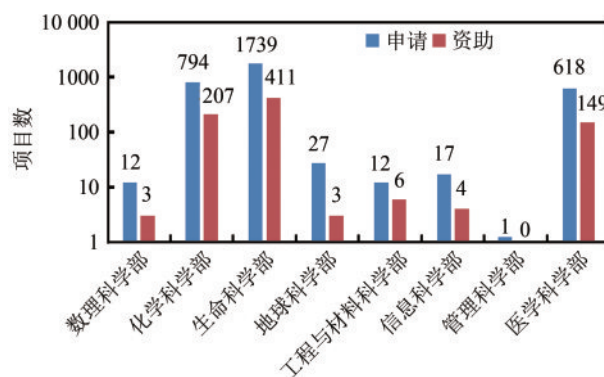


图2 合成生物学项目在NSFC不同学部申请与资助情况
Fig. 2 Application and funding status of synthetic biology projects in different NSFC departments

合成生物学领域的资助项目分散在各个分支学科中。其中, 生命科学部资助面上类项目362项, 分布在20个二级代码下包括C01微生物学59项, C05生物物理与生物化学33项, C06遗传学与生物信息学28项, C13农学基础与作物学38项, C15园艺学与植物营养学12项, C17畜牧学11项, C20食品学23项, C21分子生物学与生物技术124项。化学科学部共资助面上类项目181项, 包括B01合成化学11项, B07化学生物学92项, B08化学工程与工业化学77项。医学科学部共资助面上类项目140项, 分布在22个二级代码下, 其中H09神经系统和精神疾病11项, H16肿瘤学24项, H28中药学15项, H30药理学22项。未列出的代码均不足10项。

1.2 项目依托单位情况

合成生物学领域项目依托单位共计227家, 其中高等院校152家、科研院所75家。从项目立项数目看, 合成生物学领域(除港澳台外)的研究力量比较集中, 前五位的省市(北京、上海、广

东、天津和江苏)占合成生物学项目资助数量的62%，其中北京地区依托单位40家，上海地区依托单位16家，广东地区依托单位25家，天津地区依托单位8家，江苏地区依托单位17家。获资助项目数量排位前十名的依托单位分别是：天津大学(33项)，上海交通大学(31项)，中国科学院天津工业生物技术研究所(27项)，中国科学院上海生命科学研究院(原)(25项)，中国科学院微生物研究所(23项)，江南大学(19项)，北京大学与清华大学(均为17项)，华东理工大学、武汉大学和中国科学院青岛生物能源与过程研究所(均为16项)；山东大学和中山大学(均为15项)，浙江大学(14项)。

合成生物学地域分布与研究基地的布局关系密切。2008年上海生命科学研究院成立合成生物学重点实验室；2011年上海交通大学建设微生物代谢国家重点实验室，关注微生物合成代谢、微生物分解代谢和微生物代谢相互作用等研究方向。2012年，南京工业大学牵头组建“江苏先进生物与化学制造协同创新中心”，中心聚合国内外42家单位的先进平台基地，成为国家首批入选“高等学校创新能力提升计划(2011计划)”的14个中心之一。2015年北京大学和清华大学建立了合成生物学研究中心。2017年中国科学院核准深圳先进技术研究院建立合成生物学研究所，2018年建设全国首个合成生物学重大科技基础设施、参与成立国际合成生物设施联盟、组建深圳市合成生物学创新研究院，2019年成立定量工程生物学重点实验室。2018年教育部批准天津大学建设合成生物学前沿科学中心，2019年科技部支持天津市和中科院联合建设国家合成生物技术创新中心。

1.3 主要项目类型申请与资助情况

1.3.1 面上类项目

从面上类项目申请与资助数量看，过去十年我国合成生物学领域发展较快，特别是2015年以后申请量年均增长率46.87%，资助量年均增长率38.90%。面上类项目申请数量从2010年44项提高至2019年361项；青年科学基金项目申请总体呈现快速上升趋势，在2014年以后青年科学基金的

资助率均高于同期面上类项目；地区科学基金项目较少，2016年以前申请与资助项目年均不足十项。

从研究内容上看，基因编辑和底盘细胞/动物模型方面资助97项，资助金额4544万元；基因组人工合成、人工元器件与基因线路方面项目和经费较少。其中，基因组人工合成方面资助4项，资助金额129万元；人工元器件与基因线路方向资助17项，资助金额811万元；合成代谢与复杂生物系统方向资助104项，资助金额4906万元。按照研究对象统计分析，微生物是合成生物学研究的主要模式生物，共计431项，占比62%，资助金额1.94亿，主要包括大肠杆菌、酵母菌、放线菌、霉菌等，分布于158家依托单位；以植物为研究对象的相关项目85项，资助金额3677万元，主要包括水稻、小麦、玉米、甜菜、油菜等，分布于62家依托单位；以动物为研究对象的相关项目59项，资助金额2845万元，主要包括小鼠、斑马鱼、灵长类、线虫等，分布于45家依托单位；以人类为研究对象的相关项目122项，资助金额5047万元，分布于74家依托单位。

1.3.2 人才类项目

目前，科学基金共支持合成生物学相关人才类项目28项，资助金额9555万元，涉及依托单位共计18家，包括高等院校11家，科研院所等7家。其中，创新群体研究项目资助7项，资助金额4300万元；国家杰出青年科学基金项目6项，资助金额2250万元；优秀青年科学基金项目15项，资助金额1880万元。人才类项目以生命科学部和化学部资助为主，项目研究方向主要涉及基因编辑、基因调控元件的模块化设计、合成生物技术与生物系统工程、底盘细胞构建、代谢工程、生物化工等领域。

在创新研究群体项目资助下，天津大学元英进教授团队建立了基因组缺陷靶点快速定位和精准修复方法(项目批准号：21621004)，部分研究成果发表在*Science*等期刊上^[1-2]。清华大学张学工教授团队用机器学习方法精确处理基因组学数据，对生物分子调控机理进行定量与系统建模(项目批准号：61721003)，部分研究工作发表在*Nucleic Acids Research*、*Protein & Cell*、*Bioinformatics*等

期刊^[3-5]。中国科学院分子植物科学卓越创新中心赵国屏研究员团队开发了“MASTER Ligation”方法，可以将多个DNA序列无缝组装（项目批准号：31121001），该工作在*Nucleic Acids Research*期刊发表^[6]。

在国家杰出青年科学基金等项目资助下，中国科学院青岛生物能源与过程研究所吕雪峰研究员开展基因-蛋白-细胞多尺度的蓝细菌生物合成调控研究，实现了微生物高效合成脂肪酸（项目批准号：31525002），部分研究成果发表于*Biotechnology Advances*、*Current Opinion in Biotechnology*、*Biotechnology for Biofuels*等期刊上^[7-9]。中国科学院深圳先进技术研究院戴俊彪研究员在SCRaMbLE技术的基础上开发了一套“快速、高效”的方法人为诱导酵母基因组重排（项目批准编号：31725002），该研究工作在*Nature Communications*、*ACS Synthetic Biology*等期刊发表^[10-11]。中国科学院分子植物科学卓越创新中心杨晟研究员课题组基于优化的谷氨酸棒杆菌基因组编辑工具，构建了高产L-脯氨酸的底盘细胞（项目批准号：21825804），该研究发表在*ACS Synthetic Biology*上^[12]。

在优秀青年基金等项目资助下，华东师范大学叶海峰教授构建了一种可自动回馈调节的胰岛素传感器以及由原儿茶酸调控的基因元器件（项目批准号：31522017），该研究部分工作成果发表于*PNAS*、*Science*等期刊^[13-14]。北京大学魏平教授在酵母中设计了一个基于人核因子 κ B（NF- κ B）的系统，证明了合成NF- κ B系统可以在体内控制周期性振荡的峰形和频率（项目批准号：31622022），该成果发表于*Cell Systems*期刊^[15]。武汉大学刘天罡教授开发了脂肪酸无细胞体系合成系统（项目批准号：31222002），部分工作发表在*Metabolic Engineering*等期刊^[16-17]。中国科学院天津工业生物技术研究所张学礼研究员发现了大肠杆菌细胞控制不同类型还原力合成的一系列新靶点，揭示了合成代谢的还原力平衡问题（项目批准号：31522002），部分工作发表在*Metabolic Engineering*发表^[18-20]。江南大学刘龙教授从代谢途径动态分析、代谢网络模块组装、调控网络解析重构等角度探讨了代谢工程研究的方法和策略（项目批准号：31622001），部分研究成果发表在

Metabolic Engineering、*Nucleic Acids Research*、*ACS Synthetic Biology*上^[21-23]。

1.3.3 重点类项目

自然科学基金资助合成生物学领域重点项目12项，资助金额3271万元，主要涉及模式生物构建、微生物药物合成、人工生命体系、细胞工厂、代谢调控等方向。资助合成生物学领域重大项目5项，资助金额2992万元，主要聚焦辅因子工程、合成生物学育种等领域。资助合成生物学领域重大研究计划5项，资助金额325万元，主要涉及纳米元器件、真核生物调控元件、疾病非人灵长类动物模型等。

在重点项目等资助下，中国科学院分子植物科学卓越创新中心覃重军研究员将酿酒酵母的16条染色体融合成一条，创建了第一个具有单个线性染色体的真核生物（SY14酵母）（项目批准号：31830105），该研究成果发表在*Nature Protocols*上^[24]。中国科学院上海有机化学研究所唐功利研究员课题组揭示了一种原核生物“胞内药效团失活-前药分泌与成熟-胞外药效团再生-宿主周边活性抗生素浓度调控”自抗性机制（项目批准号：31330003），该研究成果发表于*PNAS*上^[25]。北京化工大学袁其朋教授团队构建戊二酸大宗化学品高产大肠杆菌底盘细胞（项目批准号：21636001），部分研究成果发表于*Nature Communications*等期刊^[26]。石河子大学叶邦策教授解析了微生物酰基化修饰系统及调控信号通路（项目批准号：31730004），部分研究工作发表在*Cell Chemical Biology*等杂志^[27]。

在重大项目等资助下，天津大学元英进教授团队致力于高效生物催化剂的构建与优化（项目批准号：21390203），部分成果发表在*Chemical Society Reviews*等期刊上^[28]。南京工业大学应汉杰教授团队在重大项目（项目批准号：21390204）资助下，对辅因子调控系统与固有的代谢网络进行解析实现目标产物的高效制备，部分成果发表在*Angewandte Chemie International Edition*等期刊上^[29]。南京工业大学欧阳平凯教授团队通过理性设计建立高效的生物催化剂（项目批准号：21390200），部分成果发表在*Scientific Reports*等期刊上^[30]。

在重大研究计划等项目的支持下，中国科学

院脑科学与智能技术卓越创新中心仇子龙研究员团队建立了非人灵长类的孤独症动物模型（项目批准号：91432111），部分研究成果发表在 *Nature* 等期刊^[31]。北京大学徐成冉教授团队破译了外分泌和内分泌胰腺谱系以及沿发育途径的中间祖细胞群的发育轨迹和调控策略（项目批准号：91753138），该研究发表在 *The EMBO Journal*^[32]。复旦大学田卫东教授团队结合 Hi-C（high-through chromosome conformation capture）与系统发育相关性数据，预测真核生物远端调控元件与调控靶基因之间的关系（项目批准号：91231116），该成果发表于 *Nucleic Acids Research* 杂志^[33]。

1.3.4 国际(地区)合作研究与交流项目等

为了促进我国科研人员立足科学前沿，有效利用国际科技资源，开展实质性研究与学术交流。十年间，合成生物学领域共资助国际（地区）合作与交流项目 17 项，资助金额 3780 万元，依托单位共计 14 家。包括重点国际（地区）合作研究项目 6 项、资助金额 1466 万元，组织间合作研究项目 10 项、资助金额 2271 万元以及海外及港澳学者合作研究基金项目 1 项。其中组织间合作项目从合作对象来看，我国共与 7 个组织开展合成生物学领域合作研究，包括中新（NSFC-NRF）合作共计 4 项，主要研究领域包括病毒智能传感器、蛋白合成基因集构建、工程酶级联反应、代谢工程等；中瑞（NSFC-VR）、A3 前瞻计划（中日韩）、中欧（NSFC-EU）、中美（NSFC-NIH）、中荷（NSFC-NWO）、中瑞（NSFC-VR），聚焦领域为天然化合物合成生物学、酶的人工设计与定向进化、疾病动物模型构建、细胞工厂构建等。

在国际（地区）合作项目等资助下，上海交通大学邓子新教授课题组通过合成生物学手段构建通用放线菌宿主底盘，为放线菌源药物的开发奠定基础（批准项目编号：21661140002），部分研究成果发表于 *PNAS*、*Journal of The American Chemical Society*、*ACS Chemical Biology* 等期刊^[34-36]。华中科技大学潘林强教授团队引入了适体-底物策略来控制可编程的 DNA 折纸模式，为构建复杂的 DNA 纳米机器提供了一个新平台（批准项目编号：61320106005），该研究发表在 *ACS Applied Materials & Interfaces*^[37]。上海交通大学冯

雁教授团队基于多聚酶纳米簇（MENC）使靛蓝合成的起始速率提高了三倍以上，并在稳定性和可重复使用性方面也显著改善（批准项目编号：31620103901），研究成果发表在 *ACS Biomaterials Science & Engineering* 上^[38]。中国科学院南海海洋研究所张长生研究员团队通过失活玫瑰单胞菌氨基转移酶基因，分离出多种环磷酸胺芳族聚酮化合物（批准项目编号：31820103003），该研究成果发表在 *Marine Drugs* 上^[39]。中国科学院上海有机化学研究所刘文研究员团队以多样性为导向的天然产物生物合成的方法促进天然产物的结构多样化（批准项目编号：21520102004），部分研究成果发表在 *Journal of the American Chemical Society* 上^[40]。

此外，合成生物学领域共资助 3 项专项项目，资助金额 400 万元；资助应急管理项目 14 项，资助金额 1075 万元。在应急管理项目的资助下（批准项目编号：21740001），北京大学陈鹏教授课题组与王初研究员课题组合作发展了一种在活体细胞或动物内瞬时激活蛋白质的普适性新技术，该成果发表在 *Nature* 上^[41]。中国科学院上海有机化学研究所唐功利研究员团队开发了一种多重激活策略，以唤醒与四环素聚酮化合物相关的隐秘生物合成基因簇，从而发现具有不同核心结构的化合物（批准项目编号：21750002），相关成果发表在 *Angewandte Chemie International Edition* 上^[42]。南京工业大学陈可泉教授课题组开发了从 L-赖氨酸生产 1,5-戊二胺的全细胞生物催化剂（批准项目编号：31440024），研究成果发表在 *Scientific Reports* 上^[43]。

2 合成生物学发展规划与布局

合成生物学领域全球研究力量主要分布在美国和欧洲，他们高度重视合成生物学领域的科学研究，通过一系列科技发展规划和研究项目，从基础研究到产品研发应用全链条布局，对我国合成生物学领域的学科发展、项目资助与管理、产业布局等都具有借鉴意义。

2.1 其他国家合成生物学研究布局情况

2006年美国自然科学基金会(NSF)开始合成生物学的大规模投资,投入2000万美元建立合成生物学工程中心。2011年,美国国防部高级研究计划宣布一项被称为“生命铸造厂”的计划^[44]。美国能源部投资上亿美元帮助蓝宝石能源公司在新墨西哥建立大规模藻类能源试验工厂^[45]。2009年,美国国家科学院、经济合作与发展组织、英国皇家学会共同主办了题为“合成生物学新兴领域中的机会与挑战”的国际学术研讨会^[46];2010年6月,美国威尔逊国际学者中心发布了一份合成生物学政府资助经费分析报告,报告指出,2005—2010年,美国政府对有关合成生物学的研究经费支持逾4.3亿美元,超过同一时期欧盟和3个欧洲国家(荷兰、英国和德国)投入的总和^[44]。2010年,美国生物技术工业组织(BIO)总结了合成生物学的应用领域,主要包括从农业废弃物打造“绿色化学”产业、生物天然可再生橡胶轮胎、生产能直接替代石油的生物燃料和化学品、抗生素和维生素生物合成工业等8个方面^[44]。2014年,美国DARPA发起“生命铸造厂-千分子”计划,预计生产1000个自然界不存在、独特的分子和化学模块,该计划是对“生命铸造厂”项目的补充。此外,美国能源部在这一年发起了三项合成生物学的应用项目,包括“利用人工修饰大肠杆菌将甲烷转换为正丁醇”项目、“利用合成甲基营养型酵母生产液体燃料”项目和“厌氧生物转化甲烷成甲醇”项目等。2014年,美国国防部将合成生物学列为21世纪优先发展的六大颠覆性技术之一;2016年,美国NSF发起“非酶RNA复制”项目,研究自然界原始的RNA复制;同年,美国Craig Venter及其团队成功构建“丝状支原体JCVI-syn3.0”,完成世界最小细菌基因组的构建^[47];美国Ginkgo Bio Works公司使用机器人生产线创造微生物,以生产用于香料、杀虫剂和饮料等的化学品。此外,美国国家科学院启动“合成生物学带来的新威胁识别与应对策略研究”项目,重点对致病微生物的生物学功能、致病机理的改造与操控等进行研究,最终目标是国防部提供关于合成生物学的安全威胁评估与应对措施建议^[48]。2018年6月,受美

国国防部委托,美国国家科学院对合成生物学可能引发的生物威胁进行了评估,并发布了《合成生物学时代的生物防御》报告^[49]。2019年,合成基因组研究被*Nature*期刊评为当年最值得期待的7项生物技术之一。

2005年欧盟委员会召集针对合成生物学展开专题讨论,并在六个框架计划下投入3200万欧元支持合成生物学研究和政策研究项目,拟采取研究集群方式持续支持合成生物学领域的研究^[45]。2009年德国研究基金会、德国科学与工程学院以及德国Leopoldina科学院联合发表《合成生物学——机遇与风险》的报告,建议加强和推动基础研究,强调多学科合作和基础设施共享,加强知识产权保护 and 合成生物学培训。2011年,法国高等教育与研究部发布《合成生物学发展、潜力与挑战》的报告,提出科学界与社会界加强合作与沟通、培育多学科研究中心、鼓励各科研机构间以及产业间的合作、控制风险等促进法国合成生物学发展的建议。英国2012年发布《合成生物学路线图》,推动了英国合成生物学研究中心和产业中心的建立^[50]。2009—2015年,英国累计投入3亿英镑用于支持建设合成生物学创新中心,开发平台技术,开展科学研究(如资助光合合成生物学研究)。2016年发布《英国合成生物学战略计划2016》,在产业转化方面提出,关注合成生物学在药物、医疗、精细化学品、能源、环境、传感、农业和食品等方面的应用。2018年,英国发布《2017年英国合成生物学初创调查》,该报告显示英国在2000—2016年期间,对合成生物学的政府公共投资达5600万英镑,来自私人的投资达5.64亿英镑,成立合成生物企业146家。在此基础上,英国皇家合成生物学产业转化中心提出下一个五年战略(到2023年),旨在进一步扩展创新研究和学术生态的覆盖范围,打造合成生物学研究及应用创新集群^[51]。

2.2 国家自然科学基金资助合成生物学领域的主要举措

国家自然科学基金采取系列措施积极支持合成生物学相关研究领域。2015年国家自然科学基金指南中明确提出,“利用生命合成过程中的生物体系

(如微生物)和基本工作单元(如酶)和合成目标分子或完成特定化学反应;在以上研究的基础上,发现生命科学新技术与生物体系的新理论体系,对复杂生命体系进行化学组装合计模拟,发展新的疾病诊断手段,研究药物开发中的化学生物学问题”。2019化学科学学部提出“借鉴生命体系的生物合成和转化过程,结合物理等学科的研究方法和技术,发展新的合成策略;探讨合成反应和物质转化过程的机理与本质规律,建立相应的理论体系与实验基础”。同年,生命科学学部成立“分子生物学与生物技术(C21)”学科,合成生物学列为二级申请代码,明确提出合成生物学是“利用合成生物技术、通过对生命体物质和能量转化途径的人工设计与优化,或设计制造人工生命体,以期达到增强生物体机能、实现尚未自然进化的生物学新功能的目的”,其重点支持领域:生命组学技术、基因编辑与生物大分子操控、蛋白质设计与疫苗工程等。

国家自然科学基金搭建沟通交流平台着力推动领域发展。2017年10月,第193期双清论坛在上海召开。此次论坛的主题是“合成生物学”研究前沿与进展,与会专家从“先进使能技术”“设计和构建生物功能元件”“人工设计与合成生物体系”等方面展开了深入的讨论。凝炼未来3~5年合成生物学重点资助方向:生物元件及隐性生物合成途径的挖掘与表征,智能元器件及生物合成体系的设计及定向进化,功能分子人工合成通路及其与底盘的适配性,智能化环境影响的合成生物体系,基于合成生物体系的生物学机理研究,人工合成生物体系新模式的塑造,人工生物体系构建与运行的新技术新方法^[52]。2017年11月国家自然科学基金委员会-英国爱丁堡皇家学会合成生物学研讨会在中国科学院天津工业生物技术研究所召开,专家围绕合成有机体、天然产物生物合成以及合成生物学技术等主题进行交流。

3 合成生物学领域发展面临的挑战

3.1 合成生物学领域代表性成果不足

在合成生物学领域,我国科学家已具备在生命学科顶级期刊发表论文的能力,一些研究成果引起了国际同行的关注,这标志着中国已经成为

国际上合成生物学研究的重要基地之一。尽管如此,我国在引领合成生物学未来发展的研究领域方面开拓能力不足。比如,创造崭新的合成生物学研究方向,产出从无到有的原创性成果,提出合成生物学新理论、新方法和揭示新规律等方面仍有一定差距。

3.2 顶尖水平研究团队与领军人才缺乏

从研究对象角度,我国合成生物学研究队伍约一半以上集中在以微生物为模式的研究领域,其他方面的人才队伍相对薄弱。从事合成生物学研究的人员,主要是立足于代谢工程、基因工程、酶工程等原有研究基础上的群体。因此,源头创新的合成生物学研究积累较少,导致知识教育层面上未形成独立渠道,学术大师与创新团队比较缺乏,在本领域的人才引进和培养方面仍有较大提升空间。

3.3 技术方法与平台建设欠缺

尽管我国围绕合成生物学研究积极布局研究基地、设立研发中心,强化支持重点实验室等平台建设。然而合成生物学研究的支撑力不足,尤其是以新技术方法为切入点的资助项目占比偏低,比如在染色体编辑,调控元件、回路、底盘细胞发掘与改造,基因线路构建等方面的资助项目占比仍比较小。亟需构建以新技术、新方法驱动的,学科交叉融通为标志的重大合成生物学研究平台。

3.4 基础到应用研究衔接不够

合成生物学作为“编写基因组”的重要科技前沿,其进展将在医药、农业、工业化学品以及生物燃料等领域有重要应用前景。我国合成生物学研究集中在基础科学方法、以及工业、农业、医学等领域的应用技术前期探索等方面。目前没有形成良好的从基础研究到开发应用的衔接机制,未来应关注合成生物学在药物、医疗、精细化学品、能源、环境、传感、农业和食品等方面的应用基础研究。

4 加强合成生物学领域资助管理的思考

4.1 强化支持合成生物学源头创新

按照需求导向、问题导向、目标导向，从国家发展需要出发，提升合成生物学源头创新能力。瞄准世界科技前沿，强化合成生物学基础研究，对前瞻性基础研究提前布局，引领合成生物学领域原创成果重大突破。从重大类型项目出发，加强合成生物学顶层设计、推动学科间的交叉融合。根据合成生物学研究跨学科交叉的特点，鼓励探索基于不同交叉学科的合成生物学新技术、新方法，为源头创新提供技术“源动力”。持续营造鼓励自由探索、宽容失败的创新环境，创造良好的资助环境，培育开拓性研究方向，鼓励提出合成生物学新理论、新方法，孵育从无到有的引领性原创成果，推动合成生物学发展。

4.2 推进合成生物学科研队伍建设，培养创新人才

依托各类项目，吸引合成生物学领域海外优秀中青年人才回国和培养本土学术基础扎实、具有突出创新能力的优秀人才。在各类项目探索过程中，发掘和培养创新人才，逐步形成梯度合理、衔接有序的科研人才队伍。针对合成生物学共性科学难题，推动凝聚具有活力、高效协同的科技攻关队伍，加强不同学科尖端人才之间的合作交流，培养一批具有国际视野的合成生物学领域领军人才和高水准创新团队。

4.3 优化资源配置，促进学科交叉融合

优化资源配置，鼓励开展多元化的合成生物学研究。适当向以探索复杂生物学过程本质和以人类、动物、植物为研究对象的合成生物学研究加以倾斜。如鼓励构建通用动、植物研究模型；发展和完善动、植物底盘基因组水平设计与重构的技术；解析重要动、植物活性代谢物的生物合成、调控及转运的分子机制；设计和重塑植物次级代谢调控网络。关注人类疾病治疗相关基因元器件、调控元器件、传感器元器件的交叉学科研究，应用合成生物学元件开发人类疾病诊断和治

疗新策略。

4.4 探索合成生物学基础研究转化应用机制

合成生物学的产业化发展将推动工农业、健康、能源、环保等领域的巨大变革，探索合成生物学基础研究成果的转化尤为重要。借鉴合成生物学应用强国（英国、美国等）发展经验，从顶层设计我国合成生物学学术研究到产品应用的衔接机制，创造合成生物学研究支持的应用创新集群，促进合成生物学成果转化应用。高度重视并参与国际合成生物学指南制定与推广，提高我国在服务指南中的国际话语权，积极开展有关元件和技术标准的制定研究，进一步加强在合成生物学相关研究领域的知识产权保护与管理等。

参 考 文 献

- [1] WU Y, LI B Z, ZHAO M, et al. Bug mapping and fitness testing of chemically synthesized chromosome X[J]. *Science*, 2017, 355(6329): aaf4706.
- [2] XIE Z X, LI B Z, MITCHELL L A, et al. "Perfect" designer chromosome V and behavior of a ring derivative[J]. *Science*, 2017, 355(6329): eaaf4704.
- [3] QIN Z, STOILOV P, ZHANG X, et al. SEASTAR: systematic evaluation of alternative transcription start sites in RNA[J]. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46(8): e45.
- [4] CUI J, CUI H, YANG M, et al. Tongue coating microbiome as a potential biomarker for gastritis including precancerous cascade[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(7): 496-509.
- [5] MIAO Z, DENG K, WANG X, et al. DEsingle for detecting three types of differential expression in single-cell RNA-seq data[J]. *Bioinformatics*, 2018, 34(18): 3223-3224.
- [6] CHEN W H, QIN Z J, WANG J, et al. The MASTER (methylation-assisted tailorable ends rational) ligation method for seamless DNA assembly[J]. *Nucleic Acids Research*, 2013, 41(8): e93.
- [7] LU AN G, LU X. Tailoring cyanobacterial cell factory for improved industrial properties[J]. *Biotechnology Advances*, 2018, 36(2): 430-442.
- [8] LUAN G, ZHANG S, LU X. Engineering *Cyanobacteria* chassis cells toward more efficient photosynthesis[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2020, 62: 1-6.
- [9] ZHANG L, LIANG Y, WU W, et al. Microbial synthesis of propane by engineering valine pathway and aldehyde-deformylating oxygenase[J]. *Biotechnology for Biofuels*, 2016, 9(1): 80.

- [10] LIU W, LUO Z, WANG Y, et al. Rapid pathway prototyping and engineering using in vitro and in vivo synthetic genome SCRaMble-in methods[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 1936.
- [11] LIN Y, ZOU X, ZHENG Y, et al. Improving chromosome synthesis with a semiquantitative phenotypic assay and refined assembly strategy[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2019, 8(10): 2203-2211.
- [12] JIAO Z, FENGHUI QIAN, FENG D, et al. De novo engineering of *Corynebacterium glutamicum* for l-proline production [J]. *ACS Synthetic Biology*, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1021/acssynbio.0c00249>.
- [13] SHAO J, WANG M, YU G, et al. Synthetic far-red light-mediated CRISPR-dCas9 device for inducing functional neuronal differentiation[J]. *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 2018, 115(29): 6722-6730.
- [14] XIE M, YE H, WANG H, et al. beta-cell-mimetic designer cells provide closed-loop glycemic control[J]. *Science*, 2016, 354(6317): 1296-1301.
- [15] ZHANG Z B, WANG Q Y, KE Y X, et al. Design of tunable oscillatory dynamics in a synthetic NF-kappaB signaling circuit [J]. *Cell Systems*, 2017, 5(5): 460-470.
- [16] LIU R, ZHU F, LU L, et al. Metabolic engineering of fatty acyl-ACP reductase-dependent pathway to improve fatty alcohol production in *Escherichia coli* [J]. *Metabolic Engineering*, 2014, 22: 10-21.
- [17] GUO D, ZHU J, DENG Z, et al. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for production of fatty acid short-chain esters through combination of the fatty acid and 2-keto acid pathways [J]. *Metabolic Engineering*, 2014, 22: 69-75.
- [18] WU T, YE L, ZHAO D, et al. Membrane engineering-A novel strategy to enhance the production and accumulation of beta-carotene in *Escherichia coli* [J]. *Metabolic Engineering*, 2017, 43(Pt A): 85-91.
- [19] LI Q, FAN F, GAO X, et al. Balanced activation of IspG and IspH to eliminate MEP intermediate accumulation and improve isoprenoids production in *Escherichia coli* [J]. *Metabolic Engineering*, 2017, 44: 13-21.
- [20] ZHU X, ZHAO D, QIU H, et al. The CRISPR/Cas9-facilitated multiplex pathway optimization (CFPO) technique and its application to improve the *Escherichia coli* xylose utilization pathway[J]. *Metabolic Engineering*, 2017, 43(Pt A): 37-45.
- [21] GU Y, XU X, WU Y, et al. Advances and prospects of *Bacillus subtilis* cellular factories: From rational design to industrial applications[J]. *Metabolic Engineering*, 2018, 50: 109-121.
- [22] WU Y, CHEN T, LIU Y, et al. Design of a programmable biosensor-CRISPRi genetic circuits for dynamic and autonomous dual-control of metabolic flux in *Bacillus subtilis*[J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(2):996-1009.
- [23] NIU T, LIU Y, LI J, et al. Engineering a glucosamine-6-phosphate responsive glmS ribozyme switch enables dynamic control of metabolic flux in *Bacillus subtilis* for overproduction of N-acetylglucosamine[J]. *ACS Synthetic Biology* 2018, 7(10): 2423-2435.
- [24] SHAO Y, LU N, XUE X, et al. Creating functional chromosome fusions in yeast with CRISPR-Cas9[J]. *Nature Protocols*, 2019, 14(8): 2521-2545.
- [25] ZHANG Y, WEN W H, PU J Y, et al. Extracellularly oxidative activation and inactivation of matured prodrug for cryptic self-resistance in naphthyridinomycin biosynthesis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(44): 11232-11237.
- [26] LI W N, MA L, SHEN X L, et al. Targeting metabolic driving and intermediate influx in lysine catabolism for high-level glutarate production[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 3337.
- [27] XU J Y, XU Y, XU Z, et al. Protein acylation is a general regulatory mechanism in biosynthetic pathway of acyl-CoA-derived natural products[J]. *Cell Chemical Biology*, 2018, 25(8): 984-995.
- [28] LUO Y Z, LI B Z, LIU D, et al. Engineered biosynthesis of natural products in heterologous hosts[J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44(15): 5265-5290.
- [29] TAN Z T, ZHU C J, FU J W, et al. Regulating cofactor balance *in vivo* with a synthetic flavin analogue[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2018, 57(50): 16464-16468.
- [30] CAO W, MA W, WANG X, et al. Enhanced pinocembrin production in *Escherichia coli* by regulating cinnamic acid metabolism.[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 32640.
- [31] LIU Z, LI X, ZHANG J T, et al. Autism-like behaviours and germline transmission in transgenic monkeys overexpressing MeCP2[J]. *Nature*, 2016, 530(7588): 98-102.
- [32] YU X, QIU W, YANG L, et al. Defining multistep cell fate decision pathways during pancreatic development at single-cell resolution[J]. *The EMBO Journal*, 2019, 38(8): e100164.
- [33] LU Y L, ZHOU Y P, TIAN W D. Combining Hi-C data with phylogenetic correlation to predict the target genes of distal regulatory elements in human genome[J]. *Nucleic Acids Research*, 2013, 41(22).
- [34] ZHENG X, CHENG Q, YAO F, et al. Biosynthesis of the pyrrolidine protein synthesis inhibitor anisomycin involves novel gene ensemble and cryptic biosynthetic steps[J]. *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*, 2017, 114(16):4 135-4140.
- [35] ZHANG Y, ZOU Y, BROCK N L, et al. Characterization of 2-oxindole forming heme enzyme MarE, expanding the functional diversity of the tryptophan dioxygenase superfamily[J]. *Journal of The American Chemical Society*, 2017, 139(34): 11887-

- 11894.
- [36] HUANG T, DUAN Y, ZOU Y, et al. NRPS protein MarQ catalyzes flexible adenylation and specific S-methylation[J]. *ACS Chemical Biology*, 2018, 13(9): 2387-2391.
- [37] YANG J, JIANG S, LIU X, et al. Aptamer-binding directed DNA origami pattern for logic gates[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, 8(49): 34054-34060.
- [38] YIN L, GUO X, LIU L, et al. Self-assembled multimeric-enzyme nanoreactor for robust and efficient biocatalysis[J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2018, 4(6): 2095-2099.
- [39] HUANG C, YANG C, FANG Z, et al. Discovery of stealthin derivatives and implication of the amidotransferase FlsN3 in the biosynthesis of nitrogen-containing fluostatins[J]. *Marine Drugs*, 2019, 17(3): 150.
- [40] ZHANG D, ZHANG F, LIU W, et al. A KAS-III heterodimer in lipstatin biosynthesis nondecarboxylatively condenses C8 and C14 fatty acyl-CoA substrates by a variable mechanism during the establishment of a C22 aliphatic skeleton.[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, 141(9): 3993-4001.
- [41] WANG J, LIU Y, LIU Y, et al. Time-resolved protein activation by proximal decaging in living systems[J]. *Nature*, 2019, 569(7757): 509-513.
- [42] JI Z, NIE Q, YIN Y, et al. Activation and characterization of a cryptic gene cluster reveal two series of aromatic polyketides biosynthesized by divergent tailoring pathways[J]. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2019, 58: 18046-18054.
- [43] MA W, CAO W, ZHANG B, et al. Engineering a pyridoxal 5'-phosphate supply for cadaverine production by using *Escherichia coli* whole-cell biocatalysis[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5(1): 15630-15630.
- [44] 钱万强, 江海燕, 朱庆平, 等. 国内外合成生物学资助体系及产业投入分析[J]. *中国基础科学*, 2014(1): 49-52.
QIAN W Q, JIANG H Y, ZHU Q P, et al. Analysis of the funding systems and industry investment of synthetic biology in China and main developed countries[J]. *China Basic Science*, 2014(1): 49-52.
- [45] 杜瑾, 刘夺, 赵广荣, 等. 合成生物学学科发展概况[J]. *中国科学基金*, 2011, 25(3): 143-147.
DU J, LIU D, ZHAO G R, et al. General situation on the disciplinary development in synthetic biology[J]. *Science Foundation in China*, 2011, 25(3): 143-147.
- [46] 赵国屏. 合成生物学——生物工程产业化发展的新时期[J]. *生物产业技术*, 2019(1): 2.
Zhao G P. Synthetic biology——The new era of industrial development of bioengineering[J]. *Biotechnology & Business*, 2019(1): 2.
- [47] SLEATOR R D. JCVI-syn3.0-A synthetic genome stripped bare![J]. *Bioengineered*, 2016, 7(2): 53-56.
- [48] 马延和, 江会锋, 娄春波, 等. 合成生物与生物安全[J]. *中国科学院院刊*, 2016, 31(4): 432-438.
MA Y H, JIANG H F, LOU C B, et al. Synthetic life and biosecurity[J]. *Bulletin of Chinese Academy of Sciences*, 2016, 31(4): 432-438.
- [49] 肖尧. 美国国家科学院发布《合成生物学时代的生物防御》报告[J]. *科技中国*, 2018(7): 106-106.
XIAO R. Biodefense in the age of synthetic biology[J]. *China Scitechnology Business*, 2018(7): 106.
- [50] 刘晓, 曾艳, 王力为, 等. 创新政策体系保障合成生物学科技与产业发展[J]. *中国科学院院刊*, 2018, 33(11): 1260-1268.
LIU X, ZENG Y, WANG L W, et al. Innovative policy system to ensure the development of synthetic biology[J]. *Bulletin of Chinese Academy of Sciences*, 2018, 33(11): 1260-1268.
- [51] 周光明, 陈大明, 熊燕, 等. 英国合成生物学规划及其影响与启示[J]. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(11): 2091-2100.
ZHOU G M, CHEN D M, XIONG Y, et al. UK synthetic biology strategic planning and its enlightenment[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2019, 41(11): 2091-2100.
- [52] 王璞玥, 唐鸿志, 吴震州, 等. “合成生物学”研究前沿与发展趋势[J]. *中国科学基金*, 2018, 32(5): 545-551.
WANG P Y, TANG H Z, WU Z Z, et al. Frontiers and trends in synthetic biology[J]. *Science Foundation in China*, 2018, 32(5): 545-551.



第一作者及通讯作者: 杜全生, (1980—), 男, 博士, 副研究员, 研究方向为遗传学。
E-mail: duqs@nsfc.gov.cn

广告索引: 武汉国家生物产业基地(后彩一)/中山大学达安基因股份有限公司(后彩二)/杜邦工业生物科技部(后彩三)/Cell Signaling Technology(后彩四)/诚志生命科技有限公司(封三)