

序

DOI: 10.12211/2096-8280.2023-012

挑战造物主：合成生物学使能工具

史硕博^{1,2}, 张翀^{3,4}, 成喜雨⁵, 邢新会^{3,4,6}

(¹ 北京化工大学北京软物质科学与工程高精尖创新中心, 北京 100029; ² 北京化工大学秦皇岛环渤海生物产业研究院, 河北 秦皇岛 066000; ³ 清华大学化学工程系, 北京 100084; ⁴ 清华大学合成与系统生物学中心, 北京 100084; ⁵ 北京交通大学物理科学与工程学院生命科学与生物工程研究院, 北京 100044; ⁶ 清华大学深圳国际研究生院生物医药与健康工程研究院, 广东 深圳 518055)

中图分类号: Q81 文献标志码: A

合成生物学以工程化理念, 对生物体进行有目标的设计、改造乃至重新合成^[1]。早在1957年, 弗朗西斯·克里克提出的生物体“中心法则”已指出细胞的几乎所有代谢、感知、生长等活动都由基因决定, 揭示了造物主的“密码本”^[2]。随后, DNA测序技术^[3]和DNA重组技术^[4]等工具的建立揭示了人类改写生物体“密码本”的可能性, 并在20世纪80年代提出了基于基因重组的合成生物学概念^[5]。目前飞速发展的合成生物学往往需要对大量基因进行操纵, 针对单个或几个基因的传统DNA重组技术已不能满足其要求, 急需满足其设计能力的强大使能工具。

合成生物学使能工具注重于方法的开发和改进, 包括RNA干扰、噬菌体展示技术、酶的定向进化、基因组编辑工具在内的核心使能工具已对人类产生变革性的影响, 并分别获得2006年、2018年和2020年诺贝尔奖^[6]。这些强大的使能工具推动了合成生物学快速发展, 使得我们能够高效编辑生物体的遗传系统, 以实现生物体的基因、回路、途径、网络等元件或系统进行“重编程”。合成生物学家还可以设计非天然存在的新生物成分、新生物系统, 对使能工具提出了更多的要求, 未来可以结合生物、化学、材料等更多的学科开发和设计更高效、更多种类的合成生物学使能工具或建立多种工具集成的合成生物学工具平台^[7-8]。

国内外对于合成生物学使能工具的支持力度也在不断加大。早在2010年10月, 国务院即发布《关于加快培育和发展战略性新兴产业的决定》, 并将合成生物学及其关键技术上升至国家战略方向; 2021年发布的中华人民共和国“十四五”规划和2035年远景目标纲要, 进一步将基因与生物技术(合成生物等)列为重点突破的七大科技前沿领域之一。科技部、农村农业部、工业与工信部等部门和广东、上海、天津等地方政府不断贯彻和强化国务院相关精神, 陆续出台具体政策支持合成生物学技术创新建设。例如《广东省科技创新“十四五”规划》指出:“开展人工基因组设计、设计优化合成使能技术、基因编辑技术等研究, 构建高通量、自动化、标准化的合成生物使能技术体系”。在2022年5月, 国家发展改革委通过《“十四五”生物经济发展规划》再次明确强调要推动合成生物学技术创新, 突破菌种计算设计、高通量筛选、高效表达、精准调控等关键使能工具。与此同时, 美国、欧盟、日本通过的《2021美国创新与竞争法案》《工程生物学: 下一代生物经济的研究路线图》《面向生物经济的欧洲化学工业路线图》《生物战略2020》等战略规划均将合成生物学及其创新工具列为重点领域之一。

收稿日期: 2023-02-06 修回日期: 2023-02-16

引用本文: 史硕博, 张翀, 成喜雨, 邢新会. 挑战造物主: 合成生物学使能工具[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 1-4

如上所述,颠覆性使能技术是支撑合成生物学发展的关键,也是发展生物经济所关注的焦点,为了集中报道我国在合成生物学领域使能工具的最新研究进展,特组织出版本期专刊,主要有以下内容:

(1) 计算机辅助设计具有特定功能的生物分子极大提高了合成生物设计能力和质量。华东理工大学全舒团队^[9]系统总结了基于理性设计、计算机辅助设计改善蛋白质稳定性的研究进展。该文对不同的算法及其适用范围进行了比较,文中还介绍了筛选稳定蛋白质的新技术,对未来如何提高蛋白质稳定性进行了展望。中国科学院天津工业生物技术研究所马红武团队^[10]对实现不同遗传操纵的核酸序列设计进行了总结和评述,并按照不同应用场景和目的将遗传操纵中所需的核酸序列设计工具分为实现核酸扩增的引物序列、完成核酸组装的接口序列、实现基因组靶向编辑的sgRNA序列和基因组编辑全流程设计等工具,为提高各类遗传操纵的通量、效率、准确性和自动化程度奠定基础。

(2) 成簇规律间隔短回文重复基因编辑系统(简称CRISPR/Cas系统)是代谢途径重构及模块优化的重要合成生物学使能工具。华东理工大学魏东芝团队^[11]对3种代表性的CRISPR/Cas系统的作用机制以及功能拓展进行了系统总结(即CRISPR/Cas9、CRISPR/Cas12a和CRISPR/Cas13a系统),同时讨论了如何挖掘具有特殊功能和应用领域的新系统。北京化工大学史硕博团队^[12]总结和讨论了如何将CRISPR/Cas系统与不同的效应蛋白结合以实现更多的基因编辑或调控功能,包括调控表达、单碱基编辑、表观基因组修饰等。大连理工大学刘嵘明团队^[13]聚焦II类CRISPR/Cas系统中Cas9和Cas12a蛋白的一系列优化改造进展,主要涉及工程化改造Cas蛋白以提升其特异性进而实现高精度编辑或改变其PAM序列从而使编辑位点更灵活。浙江大学连佳长团队^[14]报道了基于CRISPR干扰技术的可调控基因组突变率和突变类型的基因增变器,该技术实现了基因组连续进化并提高了酿酒酵母的木糖利用能力、对异丁醇的耐受性以及 β -胡萝卜素产量。

(3) 合成生物学的不断进步对精准控制和调节相应生物元件、基因回路或生物系统提出更多的需求,因此基因的精准调控与表达已成为国际研究前沿。华东师范大学叶海峰团队^[15]总结了光遗传学工具在精密控制基因表达领域的进展和应用。该文主要介绍了基于响应不同波长的光遗传学工具可实现对基因编辑、转录、重组等遗传操纵,以及基于光遗传学工具的智能化学半导体合成生物学,这些工具的开发不仅助力合成生物学对遗传操纵的时空特异性精准控制的需求,还用于临床疾病的精准诊断或治疗。华东理工大学杨弋团队^[16]介绍了RNA代谢精密调控技术的研究进展,重点针对RNA转录后代谢的光遗传学调控进行了归纳总结。该文特别指出基于多样化的RNA效应结构域以及多色正交的光遗传学,未来可进一步充实RNA调控工具箱,实现多维度、多元化的RNA代谢精准调控和修饰。

(4) 合成生物学在设计过程中往往需要对所设计系统进行不断优化,通过实现快速、高效的数据获取和细胞表型测试,可帮助合成生物学学者改进下一次迭代的设计或筛选出符合预期目标的设计。中国科学院天津工业生物技术研究所王猛团队^[17]介绍总结了基于微芯片的液滴微流控技术。该文首先对液滴微流控技术的装置组成、技术原理和适用范围进行介绍,进而对其在菌株表征应用中的问题和前景进行了分析和展望。中国药科大学韩进松团队^[18]围绕基于核酸和蛋白元件构建的阵列传感器,系统介绍了其构建策略及特点,最后还总结了这些传感器在识别不同分析物(包括氨基酸、蛋白质、离子化合物等)方面的应用前景和挑战。中国科学院青岛生物能源与过程研究所的马波团队^[19]聚焦拉曼光谱技术,总结了其在单细胞表型分析的应用。该文首先介绍了拉曼组,随后概述了基于拉曼组如何实现细胞表型识别和细胞分选,指出了其在产物检测、物种区分、环境应激等方面的应用,同时强调了数据解析和多技术联用将是推动拉曼光谱技术的重点。

合成生物学被誉为是继“DNA双螺旋结构”和“基因组技术”之后的第三次生命科学革命^[20]。X射线、测序等先进技术的发展是前两次生命科学革命标志性成果实现的关键,彰显了使能工具对生物学发展的重要性;面向第三次生命科学革命的合成生物学使能工具,是基于生物学先进理论、技术进步和学科交叉融合的产物,其发展将为合成生物学的研究和应用提供种种“利器”,对于提升设计、构建生命的能力起到基础性作用,助力合成生物学实现“造物致知、造物致用”愿景。

参 考 文 献

- [1] 张先恩. 中国合成生物学发展回顾与展望[J]. 中国科学: 生命科学, 2019, 49(12): 1543-1572.
ZHANG X E. Synthetic biology in China: review and prospects[J]. *Scientia Sinica (Vita)*, 2019, 49(12): 1543-1572.
- [2] COBB M. 60 years ago, Francis Crick changed the logic of biology[J]. *PLoS Biology*, 2017, 15(9): e2003243.
- [3] SANGER F, NICKLEN S, COULSON A R. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1977, 74(12): 5463-5467.
- [4] COHEN S N, CHANG A C, BOYER H W, et al. Construction of biologically functional bacterial plasmids *in vitro*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1973, 70(11): 3240-3244.
- [5] HOBOM B. Gene surgery: on the threshold of synthetic biology[J]. *Medizinische Klinik*, 1980, 75(24): 834-841.
- [6] The nobel prize in chemistry[EB/OL]. [2022-11-29]. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/>.
- [7] TAN X Y, NIELSEN J. The integration of bio-catalysis and electrocatalysis to produce fuels and chemicals from carbon dioxide[J]. *Chemical Society Reviews*, 2022, 51(11): 4763-4785.
- [8] 由紫暄, 李锋, 宋浩. 电能细胞的合成生物学设计构建[J]. 合成生物学, 2022, 3(5): 1031-1059.
YOU Z X, LI F, SONG H. Design and construction of electroactive cells by synthetic biology strategies[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2022, 3(5): 1031-1059.
- [9] 阮青云, 黄莘, 孟子钧, 等. 蛋白质稳定性计算设计与定向进化前沿工具[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 5-29.
RUAN Q Y, HUANG X, MENG Z J, et al. Computational design and directed evolution strategies for optimizing protein stability[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(1): 5-29.
- [10] 杨毅, 毛雨丰, 杨春贺, 等. 面向微生物遗传操作的编辑序列设计工具的研究进展[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 30-46.
YANG Y, MAO Y F, YANG C H, et al. Research progress on the computational tools for designing editing sequence used in microbial genetic manipulations [J] *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(1): 30-46.
- [11] 柳柯, 林桂虹, 刘坤, 等. CRISPR/Cas 系统的挖掘、改造与功能拓展[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 47-66.
LIU K, LIN G H, LIU K, et al. Mining, engineering and functional expansion of CRISPR/Cas systems[J] *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(1): 47-66.
- [12] 滕小龙, 史硕博. CRISPR/Cas9 系统在基因组编辑中的优化与发展[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 67-85.
TENG X L, SHI S B. Optimization and development of CRISPR/Cas9 systems for genome editing[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(1): 67-85.
- [13] 梁丽亚, 刘嵘明. 靶向 DNA 的 II 类 CRISPR/Cas 系统的蛋白工程化改造[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 86-101.
LIANG L Y, LIU R M. Protein engineering of DNA targeting type II CRISPR-Cas systems[J] *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(1): 86-101.
- [14] 潘颖佳, 夏思杨, 董昌, 等. 基因增变器驱动的酿酒酵母基因组连续进化[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 225-240.
PAN Y J, XIA S Y, DONG C, et al. Mutator-driven continuous genome evolution of *Saccharomyces cerevisiae*[J] *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(1): 225-240.
- [15] 于袁欢, 周阳, 王欣怡, 等. 光遗传学照进生物医学研究进展[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 102-140.
YU Y H, ZHOU Y, WANG X Y, et al. Advances in optogenetics for biomedical research[J] *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(1): 102-140.
- [16] 刘韧玫, 李乐诗, 杨小燕, 等. RNA 转录后代谢时空精密控制技术[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 141-164.
LIU R M, LI L S, YANG X Y, et al. Technologies for precise spatiotemporal control of post-transcriptional RNA metabolism[J] *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(1): 141-164.
- [17] 涂然, 李世新, 李昊霓, 等. 液滴微流控技术在微生物工程菌株选育中的应用进展[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 165-184.
TU R, LI S X, LI H N, et al. Advances and applications of droplet-based microfluidics in evolution and screening of engineered microbial strains[J] *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(1): 165-184.
- [18] 倪伟伟, 周玲佳, 王浩, 等. 基于核酸和蛋白质生物分子阵列传感器的构建及检测应用的研究进展[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 185-203.
NI W W, ZHOU L J, WANG H, et al. Research progress in the construction of nucleic acid and protein biomolecular sensor arrays and their applications for rapid detection[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(1): 185-203.
- [19] 王喜先, 孙晴, 刁志细, 等. 拉曼光谱技术在单细胞表型检测与分选中的应用进展[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 204-224.
WANG X X, SUN Q, DIAO Z D, et al. Advances and applications of Raman spectroscopy in single-cell phenotype sorting and analysis[J] *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(1): 204-224.
- [20] 赵国屏. 合成生物学: 开启生命科学“会聚”研究新时代[J]. 中国科学院院刊, 2018, 33(11): 1135-1149.
ZHAO G P. Synthetic biology: unsealing the convergence era of life science research[J]. *Bulletin of Chinese Academy of Sciences*, 2018, 33(11): 1135-1149.



史硕博(1981—),男,教授。研究方向为代谢工程与合成生物学的基础与应用性研究,构建和改造微生物使其能够直接用于高效生产有用的化学品、植物天然产物等生物制品等。

E-mail: shishuobo@mail.buct.edu.cn



张翀(1979—),男,副教授。研究方向为高通量基因型-表型关联原创技术与装备,包括微生物工业表型高通量表征与连续进化,全基因组规模基因及位点功能挖掘,基因型与工业表型关联研究装备等。

E-mail: chongzhang@tsinghua.edu.cn



成喜雨(1980—),男,教授。研究方向为先进生物材料与微生物工程,包括依托系统与合成生物学的仿生抗肿瘤剂型工程、生物安全、生保系统与环境生物技术等。

E-mail: xycheng@mail.bjtu.edu.cn



邢新会(1965—),男,教授。从事生物化工、生物育种技术及装备等方面科研教学工作,在国际国内学术刊物发表论文300余篇,合作著书8本,译著教材2部,英文专著1部,多项专利技术已成功进入工业应用。作为清华大学-东京工业大学等多个研究生联合培养项目负责人,为国际化教育发展做出贡献。

E-mail: xhxing@tsinghua.edu.cn