

序

DOI: 10.12211/2096-8280.2023-069

合成生物学装备：颠覆生命科技的利器

司同¹, 邢新会^{2, 3, 4}

(¹ 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 深圳 518055; ² 清华大学化学工程系, 北京 100084; ³ 清华大学合成与系统生物学中心, 北京 100084; ⁴ 清华大学深圳国际研究生院生物医药与健康工程研究院, 深圳 518055)

中图分类号: Q81 文献标志码: A

工欲善其事, 必先利其器。人类探索生命奥秘和应用生物技术的实践表明, 生物学发展史上的颠覆性技术往往是由新的科研装备创新驱动的, 同时前沿仪器装备引领生物产业的创新发展。例如, 显微镜的发明为细胞学说奠定基础, X射线衍射仪的应用对于DNA双螺旋结构解析至关重要。据不完全统计, 74.6%的诺贝尔化学奖和90%的诺贝尔生理学或医学奖成果, 是借助各种先进的科学装备完成, 或直接与新装备方法或功能的发展相关。与此同时, 新科研装备的研发可以大幅提升生命科学领域的科研效率, 为重复获得高质量数据提供标准化操作。例如, 毛细管电泳测序仪的发展使得人类基因组计划提前2~3年完成^[1], 聚合酶链反应核酸扩增仪的出现推动了PCR这一革命性技术在基因克隆、分子诊断等领域的广泛应用^[2]。

合成生物学装备是指合成生物领域基础研究和应用开发过程中需要使用的仪器和设备的总称。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。根据生物分子、细胞、组织到个体的生物学研究需求, 合成生物学与生物技术在科研装备的范围上有较高重叠度。依据国家标准《实验室仪器及设备分类方法》, 生物技术仪器及设备是预期应用为分子生物学、细胞生物学、微生物、植物生理和生态、动物学、医学等生物技术领域的一类实验仪器及设备, 如基因合成仪、基因测序仪、蛋白合成仪, 蛋白降解仪、核酸提取和纯化系统、免疫印迹系统、分子定量检测系统、分子相互作用与分析设备、细胞工程设备、微生物鉴定系统、微生物培养设备、植物生理仪器、植物生态仪、动物生理学仪器、动物行为检测仪器、动物实验装置、诊断分析仪器及其专属零部件等。

然而, 长期以来, 我国在生物仪器创新方面存在众多短板, 导致目前大部分生命科学仪器市场份额由进口产品占据, 迫切需要推动仪器装备的国产替代和原始创新。因此, 近年来, 我国对生命科学和生物技术领域科研装备创新和研发高度重视。国家规划层面, “十三五”生物技术创新对生命科学仪器、生物化工核心技术装备的创新研究和制造进行了顶层设计; “十四五”生物经济发展规划指出, 在高端科研仪器等前沿领域, 支持有影响力的用户单位牵头建立产学研联合体, 与生产企业合作开展生产产品技术创新和示范验证, 构建“应用示范-反馈改进-水平提升-辐射推广”的良性循环发展机制。科研计划方面, 国家自然科学基金委设立了“科学仪器基础研究专项”和“国家重大科研仪器设备研制专项”, 科技部管理实施“国家重大科学仪器设备开发专项”, 都资助了多项生命科学仪器研制项目, 提升了相关自主创新能力和装备研发水平。

收稿日期: 2023-09-25 修回日期: 2023-09-26

引用本文: 司同, 邢新会. 合成生物学装备: 颠覆生命科技的利器[J]. 合成生物学, 2023, 4(5): 853-856

如上所述,作为生命科学研究和生物技术发展不可或缺的工具和手段,科研装备一定程度上代表着科学前沿的方向,也是推动科技创新和生物经济高质量发展的重要支撑。为了集中介绍我国在合成生物领域科研装备和应用的最新进展,特组织出版本期专辑,主要包括以下内容:

(1) 微量移液是合成生物实验的基础操作,相应装备的性能指标、可靠度和稳定度决定了科研发现和数据的准确性和可重复性。中国科学院深圳先进技术研究院郑海荣团队^[3]系统地总结了微量移液技术的发展及代表性应用,重点介绍了非接触式超声移液技术的发展及现状,对微量移液技术未来发展及趋势进行了展望。上海交通大学的杨广宇团队^[4]对微液滴体系在合成生物的最新应用进展进行了全面综述,重点关注了基于质谱、拉曼光谱、核磁共振等各种检测方法的液滴分选技术,并总结了这些技术在酶定向进化、微生物育种中的应用。

(2) 合成生物研究“设计-构建-测试-学习”闭环的高效运行需要开发高通量、标准化、可靠稳定的实验装备。针对“构建”过程,中国科学院深圳先进技术研究院司同团队^[5]系统总结和评述了DNA组装和底盘细胞操作的高通量实验工艺和自动化设施平台,介绍了相应装备在生物合成基因簇挖掘、代谢通路优化和底盘细胞优化的最新应用进展。针对“测试”过程,中国科学院青岛生物能源与过程研究所的马波团队^[6]围绕单细胞拉曼光谱(SCRS)方法,概述其技术原理、装备迭代及应用案例,实现了在活体单细胞水平、非标记状态下实现复杂细胞表型的测试和分选。中国科学院大连化学物理研究所张玉奎团队^[7]回顾了近年来高通量液相色谱质谱技术在微生物菌株筛选及关键分子定量分析方面的研究进展,从样品制备、色谱分离、质谱分析及数据处理等层面展开阐述,展望了与自动化平台结合的前景和挑战。中国科学院青岛生物能源与过程研究所崔球团队^[8]重点介绍了原位电离质谱技术的工作机制,综述了这些质谱技术可以在无需样品预处理的情况下直接检测完整的微生物细胞,以及在微生物突变文库的高通量筛选和活微生物菌落的质谱成像方面的研究进展。北京化工大学袁其朋团队^[9]重点介绍了近几年荧光激活细胞分选技术(FACS)和FADS在微生物细胞工厂和酶定向进化方面的应用实例,综述了目前国内外基于液滴微流控技术高通量筛选装备的研发情况。在规模化发酵方面,江南大学白仲虎团队^[10]针对微生物和哺乳动物细胞的生物过程工程实验设计(DoE),评述了高通量平行发酵与细胞培养技术的发展近况及应用场景,同时讨论了平行发酵如何支持菌种筛选工作相似性原则的实施、结合DoE实验策略进行生物过程开发、模型建立及过程缩小等。

(3) 由于缺乏理性设计能力,合成生物研究者在设计构建具有特定功能生命系统的过程中,往往需要开展海量工程试错。通过引入自动化、信息化、智能化技术,合成生物自动化研究设施平台可以大幅提升研究的通量和效率,通过标准实验和智能模型的高效迭代,快速实现特定功能,揭示理性设计原理。浙江大学黄磊团队^[11]介绍了基于合成生物学自动化装置iBioFoundry的建设背景和设计理念,讨论了大肠杆菌工程菌批量构建和酶的定向进化及筛选的应用案例,分享了耗材存储空间分配、多实验任务并行和实验流程标准化方面的经验。中粮营养健康研究院王小艳团队^[12]从产业界的视角介绍了自动化设施平台在生物燃料菌株开发、传统酿造菌株筛选、酶的定向进化和筛选等领域的应用。中国科学院深圳先进技术研究院卞光凯团队^[13]综述了自动化高通量技术在天然产物生物合成领域的应用,阐述了其在天然产物挖掘、高效生物合成和快速检测等方面的优势。

(4) 科学仪器设备是科学研究和技术创新的基石,也是经济社会发展和国防安全的重要保障。面对日益复杂激烈的国际竞争环境,必须实现合成生物科研装备的原始创新和自主可控。习近平总书记多次批示:“要打好科技仪器设备、操作系统和基础软件国产化攻坚战,鼓励科研机构、高校同企业开展联合攻关,提升国产化替代水平和应用规模,争取早日实现用我国自主的研究平台、仪器设备来解决重大基础研究问题。”特别值得指出的是,本专辑中的多篇文章介绍了合成生物装备国产化的优秀案例。马波团队^[6]自主研发了单细胞拉曼光谱分选仪(RACS-Seq)、单细胞液滴分选系统(EasySort)和高通量流式拉曼分选仪(FlowRACS)用于合成表型分选;郑海荣团队^[3]自研了中心频率40 MHz,带宽70%的单阵元

高频弧面聚焦超声换能器, 集合激励电压幅度和脉冲长度实现了精度可控的皮升移液装置; 中国科学院深圳先进技术研究院何凯团队^[14]自主开发了一款结构紧凑、模块独立、波段可扩展, 且具有吸光度和荧光检测功能的微孔板检测仪, 结合自主开发的控制系统和数据采集分析软件可实现与自动化平台的无缝对接; 此外, 清华大学邢新会和张翀团队与天木生物公司合作开发了微升级单细胞液滴高通量筛选系统(DREM Cell, MISS Cell), 可实施自动化、高通量的微生物单细胞培养和分选^[15-16]。

合成生物学被誉为是继“分子生物学”和“基因组学”之后的第三次生命科学革命, 是实现生物经济发展的重要技术。X射线衍射仪、测序仪等科研装备创新是前两次科学革命的重要推动力, 合成生物学潜力的充分释放也必将启发和受益于科研装备的变革。合成生物学是交叉和汇聚学科, 其科研装备的研发既需要理论上的创新, 也有赖于产学研的协同合作, 还要有良好的体制和人才保障。从仪器装备的原理验证、关键部件开发、搭建样机到最终批量生产, 高端科研装备研制周期长、学科交叉度高、难度大、投入人力物力多、投资风险高, 研究者往往更愿意购买进口成熟仪器, 自主研发积极性差。然而, 科技发展实践反复证明, 重大科学研究的突破, 往往是以科学装备和技术手段上的突破为先导; 原创性的科学装备更有可能开辟新的学科领域, 带来崭新的研究成果。期待在新的历史时期, 我国有更多的合成生物研究者积极投身于科研装备的原始创新, 全方位推动国产装备的推广和应用和完善提升, 引领下一代生命科学革命。

参 考 文 献

- [1] LUCKEY J A, DROSSMAN H, KOSTICHKA A J, et al. High speed DNA sequencing by capillary electrophoresis[J]. *Nucleic Acids Research*, 1990, 18(15): 4417-4421.
- [2] SAIKI R K, GELFAND D H, STOFFEL S, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase[J]. *Science*, 1988, 239(4839): 487-491.
- [3] 张志强, 张扬, 邱维宝, 等. 超声移液及微量移液技术进展和展望[J]. *合成生物学*, 2023, 4(5): 916-931.
ZHANG Z Q, ZHANG Y, QIU W B, et al. Progress and prospect of ultrasonic liquid transfer and low-volume liquid transfer technology[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(5): 916-931.
- [4] 秦伟彤, 杨广宇. 微液滴高通量筛选方法的研究与应用进展[J]. *合成生物学*, 2023, 4(5): 966-979.
QIN W T, YANG G Y. Research and application progress of microdroplets high throughput screening methods[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(5): 966-979.
- [5] 陈永灿, 司同, 张建志. 自动化合成生物技术在DNA组装与微生物底盘操作中的应用[J]. *合成生物学*, 2023, 4(5): 857-876.
CHEN Y C, SI T, ZHANG J Z. Applications of automated synthetic biotechnology in DNA assembly and microbial chassis manipulation[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(5): 857-876.
- [6] 刁志钿, 王喜先, 孙晴, 等. 单细胞拉曼光谱测试分选装备研制及应用进展[J]. *合成生物学*, 2023, 4(5): 1020-1035.
DIAO Z D, WANG X X, SUN Q, et al. Advances and applications of single-cell Raman spectroscopy testing and sorting equipment[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(5): 1020-1035.
- [7] 吴玉洁, 刘欣欣, 刘健慧, 等. 基于高通量液相色谱质谱技术的菌株筛选与关键分子定量分析研究进展[J]. *合成生物学*, 2023, 4(5): 1000-1019.
WU Y J, LIU X X, LIU J H, et al. Research progress of strain screening and quantitative analysis of key molecules based on high-throughput liquid chromatography and mass spectrometry[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(5): 1000-1019.
- [8] 刘欢, 崔球. 原位电离质谱技术在微生物菌株筛选中的应用进展[J]. *合成生物学*, 2023, 4(5): 980-999.
LIU H, CUI Q. Advances and applications of ambient ionization mass spectrometry in screening of microbial strains[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(5): 980-999.
- [9] 孙梦楚, 陆亮宇, 申晓林, 等. 基于荧光检测的高通量筛选技术和装备助力细胞工厂构建[J]. *合成生物学*, 2023, 4(5): 947-965.
SUN M C, LU L Y, SHEN X L, et al. Fluorescence detection-based high-throughput screening systems and devices facilitate cell factories construction[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2023, 4(5): 947-965.
- [10] 白仲虎, 任和, 聂简琪, 等. 高通量平行发酵技术的发展与应用[J]. *合成生物学*, 2023, 4(5): 904-915.
BAI Z H, REN H, NIE J Q, et al. The recent progresses and applications of in-parallel fermentation technology[J]. *Synthetic Biology Journal*,

- 2023, 4(5): 904-915.
- [11] 卢挥, 张芳丽, 黄磊. 合成生物学自动化装置 iBioFoundry 的构建与应用[J]. 合成生物学, 2023, 4(5): 877-891.
LU H, ZHANG F L, HUANG L. Establishment of iBioFoundry for synthetic biology applications[J]. Synthetic Biology Journal, 2023, 4(5): 877-891.
- [12] 赵国森, 杨鑫, 张媛, 等. 生物设施平台及其工业应用[J]. 合成生物学, 2023, 4(5): 892-903.
ZHAO G M, YANG X, ZHANG Y, et al. Biofoundry and its industrial application[J]. Synthetic Biology Journal, 2023, 4(5): 892-903.
- [13] 胡哲辉, 徐娟, 卞光凯. 自动化高通量技术在天然产物生物合成中的应用[J]. 合成生物学, 2023, 4(5): 932-946.
HU Z H, XU J, BIAN G K. Application of automated high-throughput technology in natural product biosynthesis[J]. Synthetic Biology Journal, 2023, 4(5): 932-946.
- [14] 马翠, 杨凡, 张君泰, 等. 面向自动化铸造平台的多功能微孔板检测系统[J]. 合成生物学, 2023, 4(5): 1036-1049.
MA C, YANG F, ZHANG J T, et al. Multifunction microplate reader for automated foundry platform[J]. Synthetic Biology Journal, 2023, 4(5): 1036-1049.
- [15] LI S, LIAO X H, YU X Y, et al. Combining genetically encoded biosensors with droplet microfluidic system for enhanced glutaminase production by *Bacillus amyloliquefaciens*[J]. Biochemical Engineering Journal, 2022, 186: 108586.
- [16] JIAN X J, GUO X J, CAI Z S, et al. Single-cell microliter-droplet screening system (MISS Cell): an integrated platform for automated high-throughput microbial monoclonal cultivation and picking[J]. Biotechnology and Bioengineering, 2023, 120(3): 778-792.



司同(1987—),男,研究员,深圳合成生物研究重大科技基础设施总工艺师。课题组关注自动化合成生物研究的理论、技术、装备和应用,在国内外学术期刊发表论文50多篇,H-index为24,任中国生物工程学会合成生物学会青年工作组委员等。

E-mail: tong.si@siat.ac.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,在国内外学术刊物发表论文330多篇,合作著书9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