

序

DOI: 10.12211/2096-8280.2024-075

打破学科界限——合成科学的新发展

瞿旭东¹, 唐功利², 丁奎岭¹

(¹ 上海交通大学, 生命科学技术学院, 张江高等研究院, 上海 200240; ² 中国科学院上海有机化学研究所, 生命过程小分子调控全国重点实验室, 上海 200032)

中图分类号: Q816 文献标志码: A

合成科学 (synthetic sciences) 是基于化学的基本原理, 旨在通过设计和开发试剂、工具和方法, 对化学键进行精准活化、断裂与重组, 创新与构筑分子结构, 最终实现具有特定功能物质的合成。作为分子创制的核心与基础, 合成科学涵盖了化学合成 (chemical synthesis) 与生物合成 (biosynthesis) 两大重要领域, 研究重点在于合成过程的精准性、创新性及分子功能的导向性。迄今, 合成科学已经在生命、营养、健康、农业、材料、能源等各个领域扮演着核心角色, 深刻改变了人类社会的生产和生活方式。例如, 吉利德公司合成的索非布韦 (sofosbuvir) 实现了丙型肝炎的根治, 解决了几千年来威胁人类生命和健康的严重疾病; 而合成氨、合成纤维和液晶等更是彻底改变了我们的世界和生活。根据美国化学文摘 (Chemical Abstracts) 数据库的数据, 现今登记的化合物数量已超过 2.79 亿种 (2.79×10^8), 其中绝大多数为人工合成, 不过该数值与预测的人类可以合成的化合物数量 (10^{69} 种) 相比, 还有极为广阔的空间。

合成化学始于炼金术和炼丹术, 早期侧重在合成无机化合物。1828 年维勒利用人工方法从无机物合成出尿素, 标志了有机合成化学的诞生, 人类所能合成分子的复杂程度也由此实现了飞跃。之后, 分子合成经过了从平面到立体、从小分子到大分子、从简单到复杂的过程。过去一百年间, 各种高效灵活的化学反应被开发, 极大推动了生命科学、医学、药学和材料学的发展。时至今日, 合成化学已经日臻成熟, 理论上无论多么复杂的分子, 都可以被合成。不过, 随着能源短缺、环境污染等社会危机的出现, 当前对分子合成的要求从“能够合成”, 演变成了“精准、高效和实用”。由于化学反应的本质是原子的核外电子间的解离与配对, 对于相似化学环境的原子很难实现选择性。虽然通过保护基和配体等手段制造原子空间环境的差异, 可实现立体或区域选择性反应, 但目前的化学反应仍普遍存在反应条件苛刻、贵金属依赖、原子不经济、工业应用难等不足, 提高反应精准性、高效性和实用性是当前的化学合成的重要方向。

生物合成是 20 世纪末随着生命科学发展起来的一个合成科学的新方向, 其本质是利用酶催化化学合成。首先相对于配体, 酶能对底物形成更全面的包裹, 通过精准限制构象, 降低反应自由能, 实现极高的区域/立体选择性和反应效率; 其次, 生物合成反应可以在微生物体内进行, 可以通过发酵的方式实现目标产物的合成, 极大地降低了规模化制造的成本。因此, 相对于化学合成, 生物合成可以实现令人叹为观止的高选择性、高反应性和高经济性, 尤其在手性中心的构筑、惰性碳的活化以及复杂天然产物的合成方面具有极大优势。由于这些优点, 合成生物学被誉为“将改变世界的颠覆性技术”, 成为了各国新一轮科学技术发展的前沿焦点和必争之地。不过, 现阶段生物合成存在酶元件少、酶开发难和细胞工厂设计构建难的瓶颈。这些困难使得生物合成的灵活性远低于化学合成, 大多数情况只能将天然存在的生

收稿日期: 2024-09-25 修回日期: 2024-09-26

引用本文: 瞿旭东, 唐功利, 丁奎岭. 打破学科界限——合成科学的新发展[J]. 合成生物学, 2024, 5(5): 909-912

物合成途径移植至微生物中或者对天然生物合成途径进行局部修改,实现天然产物的异源合成和新结构衍生物的合成。目前,生物合成反应还很难像化学合成一样进行任意设计,提高灵活性是当前生物合成研究的重要目标。

尽管化学合成和生物合成属于合成科学两支发展相对独立的方向,但是两者的优缺点正好互补,其中化学合成灵活性弥补了生物合成多样性的不足,而生物合成选择性好、效率高则弥补了化学合成选择性控制难和原子经济性差的缺点。通过融合生物合成与化学合成,发挥两种方法的长处,成为了合成科学的一个重要的发展思路。一个经典的案例是青蒿素的化学酶法合成,通过酵母发酵生物合成青蒿酸,结合化学半合成将青蒿酸转化成青蒿素,大幅度减少了原先青蒿素化学合成的步骤以及生产成本^[1]。由于两者天然的互补性,当前合成生物学与合成化学融合逐步成为了合成科学的研究热点,本专辑中本栏作者瞿旭东等^[2]、李付璋等^[3]以及徐正仁等^[4]分别对近年来有关天然产物的化学酶法合成研究进行了综述,介绍了化学酶法合成在路线设计、合成效率等方面的进展。李进、王欢等^[5]针对含氨基乙烯半胱氨酸核糖体肽的生物合成与化学合成进行了对比分析和综述。

除了化学合成与生物合成反应的协同应用外,化学和生物合成融合还可以表现为生物合成促进化学合成,以及化学合成促进生物合成。这些主要包括仿生催化合成、非天然的酶催化反应设计、组合生物合成等方面的研究。仿生催化合成根据酶催化的原理指导设计化学合成的催化剂,可以为化学催化剂的设计和提供智慧的源泉。例如,2021年诺贝尔奖授予的有机催化反应的核心思路就来源于酶催化反应中产生亚胺和烯胺的异构过程^[6]。此外,生物合成还可以为化学全合成提供设计灵感,以及启发和优化全合成的路线设计,为绿色制造提供有效的解决方案。生物催化多样性的根本原因来自于酶的自然进化,但天然酶能够催化的反应数量相对于化学催化非常有限。因此根据化学原理对酶进行设计,可以极大拓展生物催化的多样性。例如,2018年诺贝尔化学奖获得者Arnold教授,通过改造P450酶中与血红素共价的第五配基可以使酶催化C-B和C-Si键的合成反应^[7]。此外近年来发展的金属人工酶,通过将过渡金属催化剂植入酶的口袋中,可以创造出能够催化传统酶不能催化的非天然反应。类似地,通过结合光催化思路,利用光照使得酶中的辅因子产生自由基,并应用于底物的自由基反应,可以产生一系列天然酶无法催化的反应。这些非天然的酶催化反应,既保留了酶催化反应的高选择性,又实现了化学催化反应的灵活性,展现了巨大的合成应用潜力。在本专辑中吴起等^[8]对光酶催化的进展进行了综述,钟芳锐等^[9]总结了化学原理驱动光生物催化不对称反应的最新研究进展。此外,化学合成方法还可以为组合生物合成提供思路,例如,通过喂养各种简单的化学底物,可以通过生物的方法实现一系列天然产物的生物合成,从而为药物筛选提供更多优质化合物资源^[4]。而借鉴组合化学的思想,陶慧、刘天罡等^[10]总结了萜类环化酶与组合生物合成途径等方面取得的最新研究进展,展示了生物合成拓宽萜类化合物的结构多样性和化学空间的潜力。

化学合成与生物合成的交叉融合除了在传统小分子有机化合物的创新中可以发挥“1+1>2”的效果外,针对生物大分子的高效创制以及能源与环境的社会热点问题正日益引发科研人员的关注。本期专辑中,王飞等^[11]及王平等^[12]分别对生物大分子DNA和糖蛋白进展进行了综述。而作为一种新兴的新药研发手段,DNA编码化合物库已经成为新药研发中不可或缺的重要技术平台,陆晓杰等^[13]和王飞等^[11]系统总结了与核酸兼容的化学反应的新进展,展示了将常规化学反应与合成进一步拓展到生物分子核酸,并以之为工具关联小分子药物筛选。针对碳中和的绿色发展大时代背景需求,谢婧婧等^[14]和周雍进等^[15]分别就微生物电合成技术转化二氧化碳以及CO₂、CH₄、CH₃OH等一碳生物转化合成有机酸的进展进行了综述。此外,为了高效地利用光能将二氧化碳直接转化为生物质和多种化学品,倪俊等^[16]探讨了人工光合群落的设计、优化与应用;陈国强、谭丹^[17]总结了重编程微生物底盘用于环境友好型材料聚羟基脂肪酸酯材料的定制化低成本生物合成。

尽管近年来关于化学合成和生物合成的融合已有不少的进展,但该方向整体还处于起步阶段,学科

技术融合的方式还不够紧密，融合的理论体系尚未完全形成。目前的生物合成与化学合成主要在不同的反应体系和不同时序展开，未来开发可与生物体系兼容的化学反应，整合生物体系与化学反应，实现同一反应体系中生物合成与化学合成协同并进，将大幅度提高合成效率。另外，融合的学科宽度有待增加。当前人工智能在酶的设计和化学反应的开发方面展现了巨大的潜力，自动化合成在提高化学合成的效率方面也展现了非凡的能力。未来人工智能甚至其他科学，与化学合成与生物合成的融合，将给合成科学的发展带来更大的发展。正如诺贝尔化学奖获得者野依良治教授所说，未来的合成必然是经济的、安全的、环境友好以及节省资源和能源的所谓“完美的合成化学”。因此，通过有效地整合各个学科，取长补短、充分发挥各自的最大优势、彼此协同，实现原子经济性、能量转化经济性与过程经济性，实现物质的高效、精准合成，将是未来合成科学的重要方向。

参 考 文 献

- [1] PADDON C J, WESTFALL P J, PITERA D J, et al. High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 528-532.
- [2] 郑梦梦, 刘森森, 林芝, 等. 重要甾体化合物的化学酶法合成研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(5): 941-959.
ZHENG Mengmeng, LIU Benben, LIN Zhi, et al. Recent advances in chemoenzymatic synthesis of important steroids[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(5): 941-959.
- [3] 程中玉, 李付璋. 基于P450选择性氧化的天然产物化学-酶法合成进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(5): 960-980.
CHENG Zhongyu, LI Fuzhuo. Recent advances in chemoenzymatic synthesis of natural products via site-selective P450 oxidation[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(5): 960-980.
- [4] 张守祺, 王涛, 孔尧, 等. 天然产物的化学-酶法合成:方法与策略的演进[J]. *合成生物学*, 2024, 5(5): 913-940.
ZHANG Shouqi, WANG Tao, KONG Yao, et al. Chemoenzymatic synthesis of natural products: evolution of synthetic methodology and strategy[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(5): 913-940.
- [5] 谢向前, 郭雯, 王欢, 等. 含氨基乙烯半胱氨酸核糖体肽的生物合成与化学合成[J]. *合成生物学*, 2024, 5(5): 981-996.
XIE Xiangqian, GUO Wen, WANG Huan, et al. Biosynthesis and chemical synthesis of ribosomally synthesized and post-translationally modified peptides containing aminovinyl cysteine[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(5): 981-996.
- [6] LIST B, LERNER R A, BARBAS C F III. Proline-catalyzed direct asymmetric Aldol reactions[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122(10): 2395-2396.
- [7] JENNIFER KAN S B, LEWIS R D, CHEN K, et al. Directed evolution of cytochrome c for carbon-silicon bond formation: bringing silicon to life[J]. *Science*, 2016, 354(6315): 1048-1051.
- [8] 夏孔晨, 徐维华, 吴起. 光酶催化混乱性反应的研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(5): 997-1020.
XIA Kongchen, XU Weihua, WU Qi. Recent advances in photo-induced promiscuous enzymatic reactions[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(5): 997-1020.
- [9] 付雨, 钟芳锐. 化学原理驱动的光生物不对称催化研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(5): 1021-1049.
FU Yu, ZHONG Fangrui. Recent advances in chemically driven enantioselective photobiocatalysis[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(5): 1021-1049.
- [10] 程晓雷, 刘天罡, 陶慧. 萜类化合物的非常规生物合成研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(5): 1050-1071.
CHENG Xiaolei, LIU Tiangang, TAO Hui. Recent research progress in non-canonical biosynthesis of terpenoids[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(5): 1050-1071.
- [11] 张宣梁, 李青婷, 王飞. DNA存储系统中的数据写入[J]. *合成生物学*, 2024, 5(5): 1125-1141.
ZHANG Xuanliang, LI Qingting, WANG Fei. Data writing in DNA storage systems[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(5): 1125-1141.
- [12] 杨皓然, 叶发荣, 黄平, 等. 糖蛋白合成的研究进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(5): 1072-1101.
YANG Haoran, YE Farong, HUANG Ping, et al. Recent advances in glycoprotein synthesis[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(5): 1072-1101.
- [13] 刘子健, 穆柏杨, 段志强, 等. 与核酸兼容的化学反应开发进展[J]. *合成生物学*, 2024, 5(5): 1102-1124.
LIU Zijian, MU Baiyang, DUAN Zhiqiang, et al. Advances in the development of DNA-compatible chemistries[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(5): 1102-1124.

- [14] 陈雨, 张康, 邱以婧, 等. 微生物电合成技术转化二氧化碳研究进展[J]. 合成生物学, 2024, 5(5): 1142-1168.
CHEN Yu, ZHANG Kang, QIU Yijing, et al. Progress of microbial electrosynthesis for conversion of CO₂ [J]. Synthetic Biology Journal, 2024, 5(5): 1142-1168.
- [15] 禹伟, 高教琪, 周雍进. 一碳生物转化合成有机酸的研究进展[J]. 合成生物学, 2024, 5(5): 1169-1188.
YU Wei, GAO Jiaoqi, ZHOU Yongjin. Bioconversion of one carbon feedstocks for producing organic acids[J]. Synthetic Biology Journal, 2024, 5(5): 1169-1188.
- [16] 郑皓天, 李朝风, 刘良叙, 等. 负碳人工光合群落的设计、优化与应用[J]. 合成生物学, 2024, 5(5): 1189-1210.
ZHENG Haotian, LI Chaofeng, LIU Liangxu, et al. Design, optimization and application of synthetic carbon-negative phototrophic community[J]. Synthetic Biology Journal, 2024, 5(5): 1189-1210.
- [17] 陈国强, 谭丹. 重编程微生物底盘用于PHA材料的定制化低成本生物合成[J]. 合成生物学, 2024, 5(5): 1211-1226.
CHEN Guoqiang, TAN Dan. Reprogramming microbial chassis for low-cost bioproduction of tailor-made polyhydroxyalkanoates[J]. Synthetic Biology Journal, 2024, 5(5): 1211-1226.



瞿旭东(1980—),男,教授。研究方向为功能分子定向生物合成。获得过国家杰出青年科学基金、国家优秀青年科学基金、教育部新世纪优秀人才、上海市优秀学术带头人等人才项目资助。在 *Nature*、*Nat. Synth.*、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 等国内外重要期刊上发表论文 70 多篇, 授权发明专利 41 项。
E-mail: quxd19@sjtu.edu.cn



唐功利(1971—),男,研究员。研究方向为天然产物生物合成, 聚焦于新型酶学机制的发现与解析, 组合生物合成方法的开发与应用, 以及天然产物活性分子的结构创新与新药发现。先后获得中国科学院“百人计划”、国家杰出青年基金、国务院特殊津贴专家、万人计划-中青年科技创新领军人才、上海市领军人才等人才项目资助。
E-mail: gltang@mail.sioc.ac.cn



丁奎岭(1966—),男,教授,中国科学院院士。研究方向为合成科学, 提出并成功实践了手性催化剂设计的新概念和新方法, 发展了具有特色骨架的新型手性配体与催化剂。在 *Angew. Chem. Int. Ed.*、*Acc. Chem. Res.* 等十多个国际著名化学刊物担任编委。先后获得国家自然科学奖二等奖、上海市自然科学奖一等奖、上海市自然科学牡丹奖、上海市科技精英、Eli Lilly Scientific Excellence Award in Chemistry、中国化学会第六届黄耀曾金属有机化学奖和中国化学会手性化学奖、首届日本国际有机化学基金会(IOCF)吉田奖(Yoshida Prize)和德国洪堡研究奖(Humboldt Research Award)、上海市优秀院所所长奖、上海市优秀共产党员、全国优秀科技工作者、上海市科普杰出人物奖等奖励和荣誉称号。
E-mail: kding@sioc.ac.cn