

热点评析

# 生命能够人工合成吗？

## ——合成生物学及展望

郭礼和

### 什么是合成生物学？

2010年5月20日，以克雷格·文特尔为首的

美国科学家，在世界著名权威学术期刊 *Science* 上公布了人类历史上创造出首个“人造单细胞生物”的消息(图1和图2)。这一研究成果表明人类能够在实

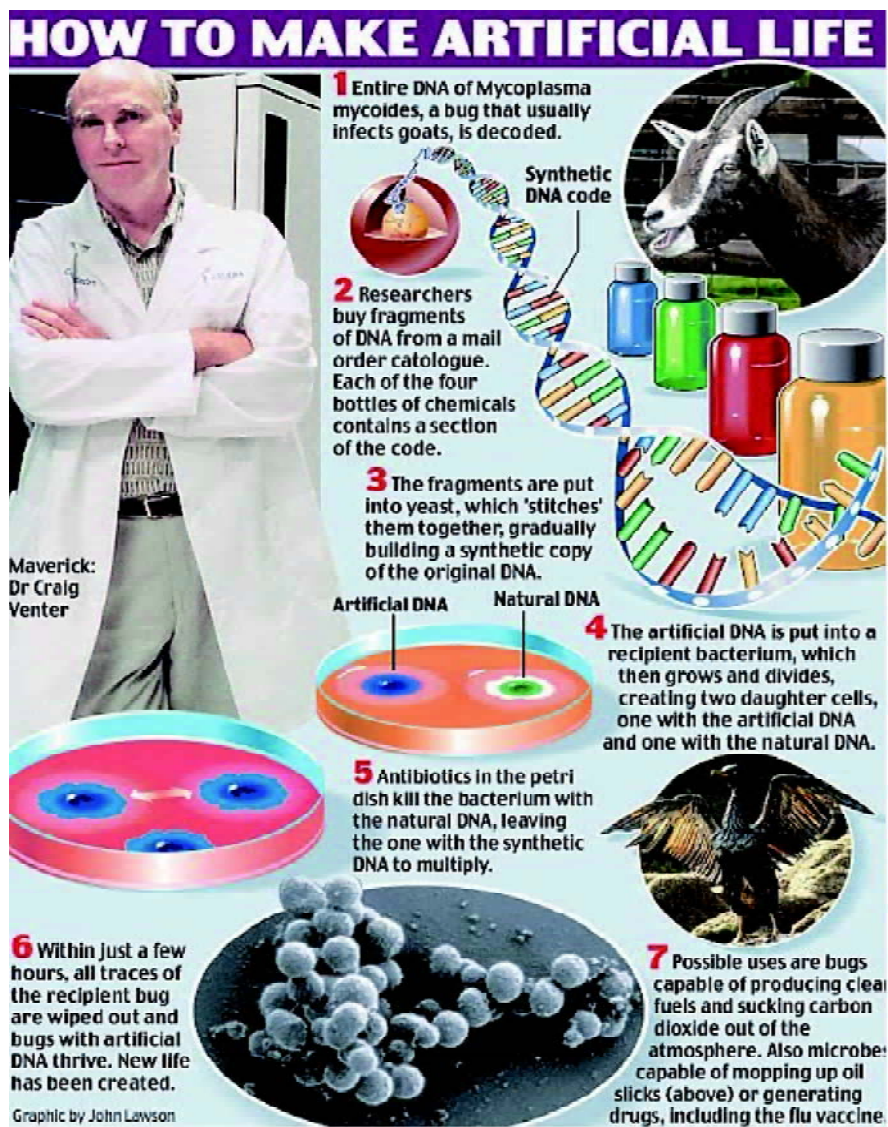


图1 美国生物学家克雷格·文特尔照片及“人造生命”研究过程的示意图 (图片来源: 国际在线)

验室内人工造出生命,以这项成果为代表的合成生物学(synthetic biology, Synbio)也就受到了前所未有的关注。

合成生物学是门什么学科?它的基本理念又是什么?

合成生物学是门生物学与工程学交叉的前沿学科,以生命科学理论为指导,以工程学原理进行遗传设计、基因组改造(重组染色体)和/或合成(包括赋予各种复杂生物功能为单位的基因群模块合成、模块组装)以及人造细胞合成。其中,基因组改造(重组染色体)和/或合成是关键。

基因组的载体就是DNA分子,因而合成或改造DNA分子就成为合成生物学的重点。DNA是由4种不同核苷酸分子手牵手地连接成长长的相互配对的双链高分子化合物。4种核苷酸分子分别用英文字母A、G、C、T来代表,A与T、G与C在两条链之间进行配对(也称碱基配对或碱基对),使两条链互成镜像关系,两条链分开后都可做模板,分别合成镜像中的另一条链,这就是种瓜得瓜、种豆得豆,物种繁殖遗传保持不变的原理。人体细胞内的DNA约有30亿碱基对。在一条链内,A、G、C、T不同的排列组合所形成的序列,构成了不同的遗传密码及遗传信息程序,不同物种的差异是由它们的序列差异所决定的,物种越接近,序列差异就越小,同种异体的序列差异也就更小。

## 合成生物学与“生物经济时代”

合成生物学既是一门基础科学,也是一门应用科学。作为基础科学,通过模拟生命活动来探测和验证生命的奥秘;作为应用科学,它主要用于特定化合物及生物材料的生产、生物能源及其他新能源(例如生物制氢)制造、生物冶炼;农业品种及品质的改善、环境污染治理、生态环境制衡;生物制药、基因及细胞治疗、组织工程、再生医学等部门。如在以上领域能够广泛应用,就说明人类社会已经进入“生物经济时代”,也就是可持续发展的循环经济真正建立起来了,这个时代的到来已初见端倪。

合成生物学是一门综合学科,它涉及分子生物学、生物信息学、微生物学、细胞生物学、发育生物学、遗传学、系统生物学、再生医学、化学、材料科学、计算机科学以及工程学等多门学科。合成生物学代表了生物系统工程设计的新趋势,其诞生可以追溯到20世纪70年代后出现的多种技术和理

论,包括基因电路(genetic circuit)的研究、基因转录的蛋白调控、DNA重组技术以及重组染色体等。

## 合成生物学发展依赖几项关键技术的进步

一是基因组测序,将自然界已存在的生命体基因组核苷酸排列序列测定出来,也就是解读出生命的密码系统。只有了解原有的生命密码系统才能更好地设计出新的生命密码系统。2010年9月14日由美国国家人类基因组研究所宣布,资助1800万美元研究经费,旨在降低基因组测序成本,使人类基因组完整测序成本从20世纪90年代的30亿美元降到今后只需1000美元或更少。

二是计算机模拟建模,开拓系统生物学及虚拟生物学,把已有的生命科学研究成果和生物信息学原理有机整合起来,使个体(细胞)生命活动在电脑上重现出来,系统地了解整个生命活动的遗传密码构成和调控程序。只有对生命系统有一个系统地详尽认识之后,才能通过计算机模拟建模分析,编制出我们想要实现的新生命体系。建立和改善模块灵巧性及其装配的协调性是这项技术的关键。

三是根据电脑编制的新生命体系所需的遗传密码及基因表达时空程序,利用纯化学及分子生物学方法和技术从无到有人工合成模块及装配成新的基因组。这一步的关键是DNA化学合成的速度、效率及成本。而后,化学合成的DNA片断用分子生物学和细胞生物学技术和方法连接成由基因群组合的模块、再由这些模块组装成“人造基因组”。

四是将“人造基因组”通过移植技术转移到未去核或已去核(或去染色体)的细胞内,由此“人造基因组”来控制细胞的生命活动及繁殖遗传,从而获得新的生命细胞。这一步很像产生多莉羊的无性繁殖克隆技术,将受精卵的核去掉,移植进体细胞的核来支配胚胎发育。

“人造基因组”除了上面用化学方法从头合成之外,也可利用天然的染色体和/或染色体片断进行重组,就像目前常用的“重组DNA技术”那样进行操作,但在原理和方法上有着很大的差别。从研究成本方面来说,这种“重组染色体技术”既省事又省时,但技术难度却要求很高。由于本文篇幅有限,“重组染色体技术”就不在这里作介绍了。

## 合成生物学如何创造出新的生命

科学家一直在尝试从零开始制造全新的生命形

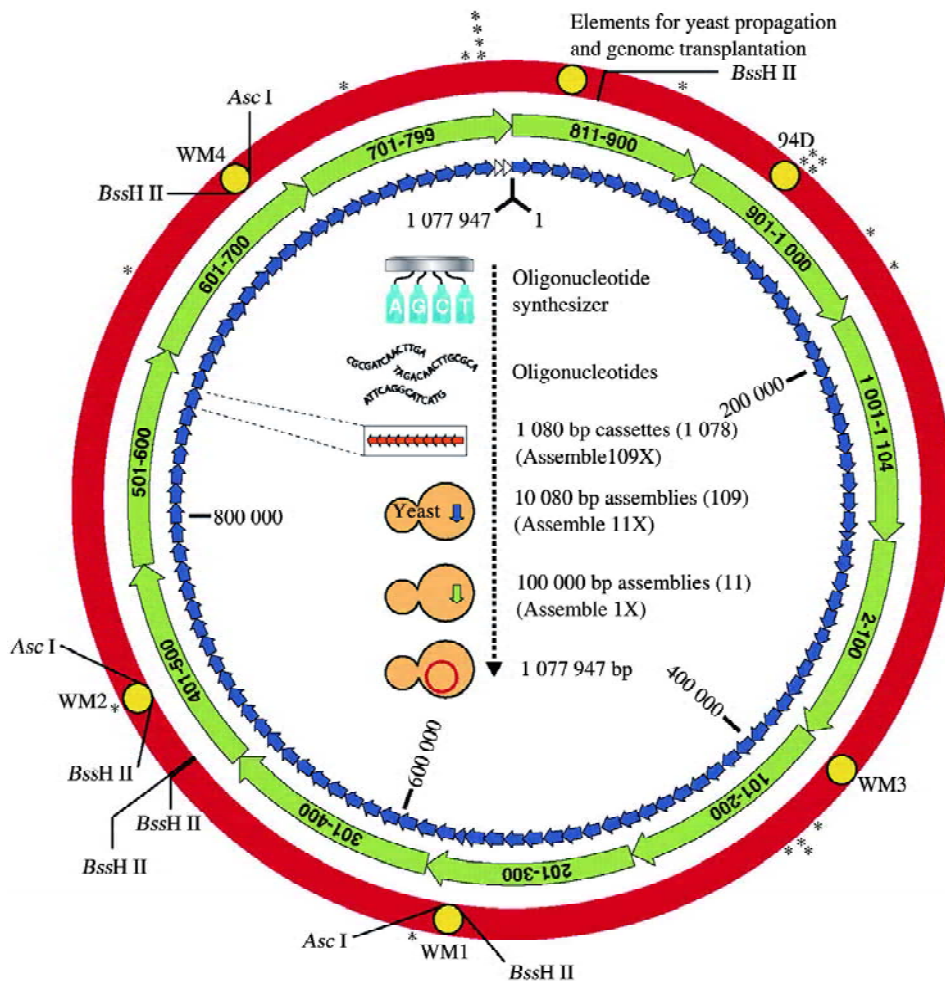


图2 美国生物学家克雷格·文特尔实验室利用化学和生物学方法人工合成的环状染色体  
(图片来源: *Science* 2010; 329(5987): 52-6)

里圈的蓝色小箭头代表化学合成的DNA小片段; 中圈的绿色长箭头代表用生物学方法将里圈的DNA小片段组装成基因组的长片段; 最外圈的红色环代表最后人工合成的支原体“人造基因组”(也可称为“人造染色体”)。

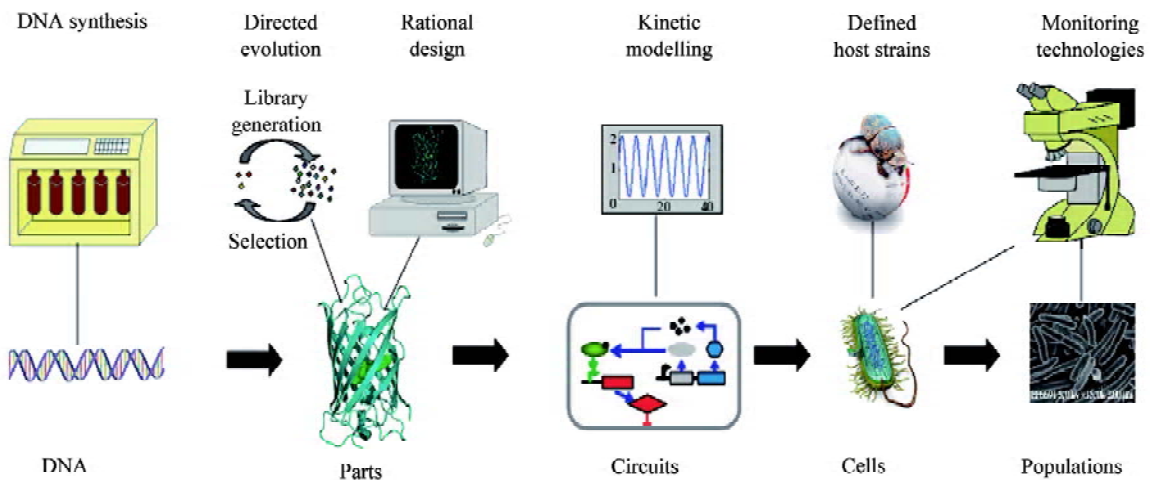


图3 从DNA合成到创造新生命体(图片来源: *J R Soc Interface* dio: 10.1098/rsif.2006.0206)

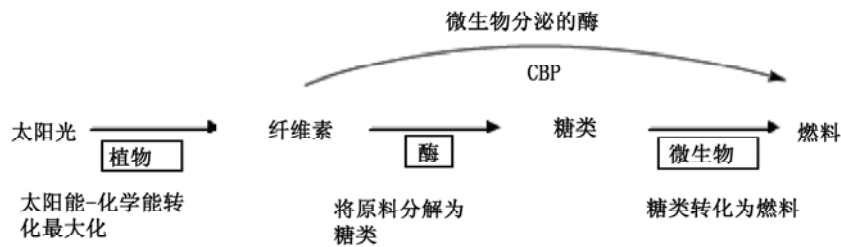


图4 CBP工艺(图片来源: Curr Opin Biotechnol 2008; 19(6): 556-63)

式——用 A、G、C、T 为代表的化学物质人工合成 DNA(脱氧核糖核酸)片段,由 DNA 片段合成基因,再由基因组合成生物模块,然后装配成“人造基因组”,最终在实验室里创造出全新生物体。合成生物学结合化学、分子生物学、细胞生物学、工程学、数学和物理学等学科,设计基因电路和代谢网络,创造新颖的蛋白,合成新的生命体。图3说明从 DNA 化学合成开始到最后如何创造出新的生命体。

### 合成生物学研究遇到的问题及技术难关

几十年来,合成生物学家们为创造新型生命体竭尽全力,也取得了很大进展,但是距离真正意义上的“新”生命体还有很多的难题亟待解决。其中伦理、知识产权问题以及生物安全问题最受关注。

合成生物学的技术难关之一是合成生物学研究费用高昂。目前平均每碱基对 1 美元,合成一个最小生命体(如生殖支原体, 517 个基因, 共 580 Kb)的原材料费用就要花费 58 万美元,加上化学合成其他试剂及耗材、基因组组装、人工等费用,至少需要 580 万美元。细胞内部环境复杂,其他部件可能会干扰遗传电路的正常运作。而一旦发生基因突变(现有技术难以避免),则极有可能导致形成的基因电路失效。对于复杂精密而又千变万化的生物系统,人类对其了解、掌握的技术还远远不够,这一切都给研究工作带来困难。

合成生物学的技术难关之二是生物安全。合成生物学可能引发一个新的黑客时代,而现有措施根本无法预防工程生物的失控蔓延,因此需要一个监管机构防止人工病原生物系统产生、散布。从技术上,研究者设计新的合成生命有特殊的营养和环境方面的需求,无法在野外生存。研究者还提议加入 DNA 水印追踪其蔓延。2007 年 10 月,十几位科学家提出报告《Synthetic Genomics Options for Governance》,探讨了保障合成基因学生物安全的具体措施。

合成生物学的技术难关之三是伦理考量。虽然合成生物学技术使得创造新的生命形式成为可能,但反对人士认为,在进行严肃的社会讨论以界定新生命的角色和这种新生命对恐怖主义与生物战争产生的影响之前,任何人都不应该创造任何新的生命形式或改造任何现有的生命形式。

### 合成生物学的研究应用

合成生物学有助于对生物发展过程的理解,有助于解开许多生物学的奥秘并应用于医学和能源生产。

研究应用一:生产化学品和药品的新工艺。微生物经改造可生产小分子化合物,合成青蒿素则是合成生物学用于药品研发的成功案例。以植物为原料能够制造的青蒿素含量非常低,Keasling 实验室在大肠杆菌中插入基因,创造了一个能产生青蒿素先导化合物的菌株,大大降低了成本,并且提高了药品各批次的稳定性。

研究应用二:生物检测器(biosensors)。爱丁堡大学的一个团队设计并创造了能检测水中砷化物的生物检测器,一旦砷化物的含量超过安全限,细菌中的基因序列就会刺激产生一种酸,这种变化可以用现有的 pH 检测设备读取,方便而且价格低廉。

研究应用三:生物燃料(biofuels)。由于传统化石燃料的存量有限以及带来的环境污染问题,经合成生物学改造的微生物生产新型的生物燃料开始成为科学家们的研究课题。

生物质到燃料的转换包括能源植物、酶、微生物的开发。理想的能源植物可用最少量的水和肥料最大限度地将太阳能转化为化学能储藏;酶可将纤维素类解聚为糖类;微生物可生产适合于现有的所有交通工具(包括飞机及航天器)所用的高级生物燃料。为获得经济的生物燃料,必须优化工艺,特别是反应宿主必须具备以下特征:适用底物范围要广,尽快消除纤维素水解物和生物燃料产物的毒性,提高全程调控

功能。降低燃料生产成本的一个方法是进行纤维素一步水解和发酵,称之为联合生物加工(CBP),可减去纤维素酶的成本,有望在将来替代传统的石油燃料。

Amyris团队宣布用甘蔗废渣经改造的酵母发酵生产得到了柴油,而且比用玉米或其他粮食生产的生物柴油纯度更高,燃烧更洁净。

研究应用四:生物修复(bioremediation)。依靠细菌、真菌甚至高等植物以及细胞游离酶的自然代谢过程,降解并且去除环境污染物,具有低耗、高效和不危害环境的特点,可用于清除有害废物溢漏、处理核能和垃圾处理厂的副产品。近年来生物工程型的耐放射异常球菌已用于放射性环境中的金属和有机污染物的生物除污。Berkley大学的团队通过研究获得了可降解农药有机磷化合物的工程菌株。白杨的根系本身就能分泌P450,通过根系的延伸净化地下水层。科学家们嵌入野兔基因加速P450的分泌,使得白杨改良土壤的能力提高100倍。

上面概述了合成生物学创造的微生物品种在医药、能源、工业、农业以及环境等方面的应用。合成生物学也能创造动物新品种,尤其是人源化动物。这里所说人源化不是让动物长成人的模样,而是指动物体内产生的蛋白质分子是人的,所形成的细胞为人体能够接受而不被排斥。例如,将鼠的免疫球蛋白基因换成人的,使鼠在抗原刺激下产生完全是

人的抗体,然后用单克隆抗体技术来生产人的抗体。这种鼠能形成种群,自身能繁衍下去,这样就可以避免费时费钱的人源化抗体工程的研究;又如,将猪的G抗原(异种抗原)、MHC和补体抑制系统换成人的基因家族,使猪的组织器官能够移植到人体而不被排斥;也可将猪的造血基因家族转换成人的,使猪血能输给人。

合成生物学作为后基因组时代的一门新兴学科,有可能为解决能源危机、环境污染以及人类健康等提供新的解决方案和新技术。一旦合成生物学成为一门成熟科学,点石成金(生物采矿、选矿、稀有金属富集)、化废为宝(将垃圾、工业废料、二氧化碳和废气进入生物圈,形成循环经济)、植物生产牛奶、动物生产人的器官、电脑具有人脑智慧都将变为可能,到那个时代人类社会会发生什么样的变化,这是难以想象的。

在21世纪,生物技术有可能作为人类社会主导产业取代信息经济,这一观点已被国际上大多数国家和政府所认识,但是通过什么抓手,如何去实现这一目标?在思路和策略上还比较含糊和笼统,认为狠抓生物技术发展就可实现信息经济向生物经济的转换,从大方向来说是没有错,但战略重点在哪儿?这是问题的关键。合成生物学是否能成为这一战略重点,应该拭目以待。