

合成生物学研究策略和使能技术



赵国屏, 分子微生物学家。现任中国科学院上海生命科学研究院生物医学大数据中心首席科学家, 中国科学院合成生物学重点实验室专家委员会主任, 复旦大学生命科学学院微生物学和微生物工程系主任。兼任中国生物工程学会理事, 上海生物工程学会名誉理事长, 浦东新区科协副主席; 曾任中国微生物学会理事长、名誉理事长。1983年起, 从事细菌分子遗传及生理生化研究, 特别关注微生物代谢调控及酶反应机理与结构功能关系, 开发相应的微生物和蛋白质工程生物技术。1998年起, 参与启动并组织中国基因组学、生物信息学、蛋白质组学、转录组学与生物芯片研究, 克隆若干人类遗传病致病基因; 启动中国微生物基因组测序工作并主持若干重要微生物的基因组、功能基因组、比较和进化基因组的研究, 完成对问号钩端螺旋体、野菊花假单胞菌的全基因组测序和注释。2003年主持SARS分子流行病学和SARS冠状病毒进化研究, 为认识该病毒的动物源性及其从动物间传播到人间传播过程中基因组, 特别是关键基因的变异规律奠定了基础。此后, 在细菌蛋白质乙酰化组和肠道微生物组等领域努力探索, 作出若干开创性工作。2008年, 创建中科院合成生物学重点实验室; 2012年, 主持973项目“新功能人造生物器件的构建及集成”。领导实验室在人工染色体重构, 代谢组与代谢流量组平台建设、天然化合物细胞工厂制造、基因编辑技术研发等方向上, 实现重要突破。1992年回国以来, 参与组建和/或领导若干生物技术企业、中科院研究院所、国家及上海科技或工程研究中心, 不断探索科技体系运行模式与科研机构体制机制的改革。2005年, 获何梁何利科技奖, 当选中国科学院院士。2011年, 当选发展中国家科学院院士。2014年, 获美国普度大学农学院荣誉博士称号。2015年, 获第八届“谈家桢生命科学奖”。

http://www.sippe.ac.cn/yjdy/hcswx/yjz/201812/t20181213_5211724.html

编者按

赵国屏

(复旦大学生命科学学院微生物学和微生物工程系, 上海 200032)

21世纪初, 工程科学的研究理念与现代生物学、系统科学以及合成科学的融合, 形成了以采用标准化表征的生物元件, 在理性设计指导下, 重组乃至从头合成创新的、具有特定功能的人造生命为目标的“合成生物学”。合成生物学开启了生命科学可定量、可计算、可预测、可制造的“会聚”研究新时代。它不仅将人类对生命的认识和改造能力提升到一个全新的层次, 也为解决与人类社会相关的重大问题提供了崭新的, 乃至颠覆性的途径。

合成生物学区别于其他传统生命科学的核心, 是其对生命体系采用“工程化研究”的本质。也就是说, 在以系统生物学研究向自然学习的基础上, 采用正向工程学“自下而上”的原理, 对生物元件进行标准化的表征, 建立各种功能类型的模块, 在标准化的“细胞”或“系统”底盘上, 构建人工生物系统并实现其定量可控运行。通过“设计-构建-测试”(Design-Build-Test, DBT)的工程科学研究循环, 一方面不断学习、抽象, 提升知识, 完

善理论, 实现“建物致知”的目标; 另一方面强化构建效率, 形成能够满足人类需求的, 能大规模、通用化复制的工程平台体系, 实现“建物致用”的目标。

由于生命体是高维度、多尺度、异质性的非线性复杂体系, “设计-构建-测试”的三个环节, 各自都需要系统科学、合成科学与计量科学的理论与技术的支撑, 更需要按照闭环策略组织工艺流程, 反复调谐。因此, 必须建立合成生物学“研究工程化”的体系或平台, 大批量合成并测试多种元件、线路、底盘的组合, 进行工程化的海量试错, 获取海量实验数据, 并依照“再学习”的理念, 在相应的技术与理论的支撑下, 进一步指导工程优化与理性设计, 从而快速获得具有目标功能的合成生命体。

合成生物学的精髓, 也是核心难点, 在于在向自然学习的基础上, 借助系统生物学及其他系统科学知识与技术, 精妙地设计实现对生命的定向模拟和理性构建。经过近二十年的努力, 合成生物学已经初步形成了关于生物元件设计、人工基因线路设计、代谢线路设计以及基因组设计等一系列设计原理, 产生了相应的设计技术手段和策略。本专题特邀中国科学院深圳先进技术研究院戴俊彪研究员组织力量撰写了《合成生物学设计技术》一文, 系统介绍了合成生物学元件标准化与生物元件、人工基因线路与代谢线路、细胞功能网络, 以及人工合成基因组的设计策略, 并总结了这方面的进展。

生物计算模拟、标准化生物元器件的构建、基因组编辑等核心使能技术的发展突破, 使人们所设计的新功能人造生命体的合成成为可能。当然, 其中DNA合成和基因编辑这两大技术体系是其基石, 相关的技术进步也是推动合成生物学快速发展的主要动力。由于DNA合成成本的降低, 尤其是关键的DNA大片段拼接以及基因组转移技术的进步, “自下而上”即从头全合成和拼接成完整的原核及真核微生物基因组的策略, 近年来已经获得成功, 目前已经在向高等生物染色体的方向发展。本专题特邀上海师范大学王金副教授组织撰写了《基因合成与基因组编辑》一文, 梳理了DNA合成和基因编辑领域的主要技术及其研究进展, 包括利用芯片oligo池的高通量基因合成技术和CRISPR介导的第三代基因组编辑系统等, 展现了这一方向的强大生长力。

测试是研究利用合成生物学工具, 设计并合成的某项生物学系统或产品是否获得了预期特性的过程, 测试结果能够用于进一步完善设计, 再次进行DBT循环。目前, 利用机器人自动化技术, 结合高通量筛选设备, 让生物元件与通路的合成、功能测试等实验流程实现自动化, 能够显著增强“合成”与“测试”的能力。另外, 随着机器学习和人工智能技术的发展, 还可利用大量的实验数据进行分析, 找出调控网络与代谢网络的关键节点, 设计更高效的网络体系并改造微生物, 从而极大提高工作效率, 避免繁杂的试错过程。通过反复机器学习训练, 增强“设计”与“学习”能力, 最终帮助人们从系统角度认识生物体的组成元件、行为和控制机理, 综合解析生物体的代谢与变化规律。因此, 本专题特邀中国科学院深圳先进技术研究院刘陈立研究员组织撰写了《合成生物学中的高通量筛选与测量技术》一文, 以酶元件的新活性检测、基因线路的活性检测、天然产物的活性筛选、大肠杆菌基因型与线虫宿主寿命表型之间的关系研究等为案例, 介绍了高通量筛选的共性器具与步骤、实验设计与分析方法, 以期为促进我国合成生物学的颠覆性使能技术的创新发展和工程化平台建设提供借鉴。

“合成生物学”从2000年被正式定义以来, 已经成为全球瞩目、快速发展的前沿学科。为了更好地促进我国合成生物学的研究及其产业发展或服务转化工作, 有必要全面了解国外相关的国家战略、科学计划、科研机构以及科研进展的状况, 汲取经验教训。为此, 本专题特邀中国科学院上海营养与健康研究所熊燕研究员等科技情报工作者, 撰写了《英国合成生物学规划及其影响与启示》一文, 希望能为我国合成生物学等前沿技术的重点发展方向设计与相应基础设施建设规划以及产业转化等相关政策的制定, 提供参考与借鉴。