



合成生物学 研究进展与应用

张柳燕 王 晶

(中国科学院心理研究所, 北京, 100101)

doi:10.3969/j.issn.1674-0319.2010.05.006

作者简介

张柳燕, 博士研究生, 研究方向: 生物信息学。

通讯作者简介

王晶, 博士, 研究员, 博士生导师。主要从事生物数据分析、算法设计和数据库开发为主的生物信息学和系统生物学研究。
Tel: 010-64855021
E-mail: wangjing@psych.ac.cn

摘要: 合成生物学作为一门新兴的综合交叉学科, 将工程学的设计思想和原理应用到生物学的研究当中。在短短的十年间, 合成生物学已经取得了一系列重要的进展。这些成果不仅有助于人们对生命本身的理解和认识, 同时也为人类解决诸如能源、环境、医疗、药物生产等问题提供了极大的帮助。本文从合成生物学领域几个成功的研究实例出发, 综述合成生物学已经取得的重大成就及其实际应用, 并展望合成生物学将给人类社会带来的巨大变化。

关键词: 合成生物学

① 参考文献

Gardner TS, Cantor CR, Collins JJ: Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature*, 2000, 403(6767):339-342.

② 参考文献

Elowitz MB, Leibler S: A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature*, 2000, 403(6767):335-338.

③ 参考文献

Fung E, Wong WW, Suen JK, Bulter T, Lee S-g, Liao JC: A synthetic gene-metabolic oscillator. *Nature*, 2005, 435(7038):118-122.

④ 参考文献

Stricker J, Cookson S, Bennett MR, Mather WH, Tsimring LS, Hasty J: A fast, robust and tunable synthetic gene oscillator. *Nature*, 2008, 456(7221):516-519.

⑤ 参考文献

Martin VJ, Pitera DJ, Withers ST, Newman JD, Keasling JD: Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. *Nature Biotechnology*, 2003, 21(7):796-802.

⑥ 参考文献

Ro DK, Paradise EM, Ouellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungu JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J et al: Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature*, 2006, 440(7086):940-943.

从第一个基因拨动开关 (toggle switch)^① 和第一个遗传抑制振荡子 (repressilator)^② 的成功构建至今, 合成生物学已经走过了十年的历程。在这期间, 不管是“基因振荡器”(genetic oscillators)的合成^{③④}, 还是产青蒿酸工程菌的改造^{⑤⑥}, 抑或“合成细胞”的人工制造^⑦, 合成生物学领域每一个成果的发布都在科学界乃至社会各界引起了广泛关注和讨论。

在模块化、定向设计及建模的方法学指导下, 合成生物学获得了迅速的发展, 越来越多的标准化生物元件被定义、逐级组装, 直至一个新的功能系统 (parts devices systems) 或称生物模块 (modules), 如遗传开关^{⑧⑨}、存储元件^⑩、振荡器^{⑪⑫}、脉冲发生器^⑬、数字逻辑门^⑭、过滤器^⑮和通讯模块^{⑯⑰}等。这些生物模块正在或已经被用于实际的应用, 并有望解决许多复杂的社会问题, 如医疗、能源、环境、药物生产等^⑱。作为一门新兴的综合交

叉学科, 合成生物学正在开始向应用阶段迈进, 并有望在未来影响人类生活的方方面面。

本文以研究实例为基础对合成生物学已经取得的重大成就及其实际应用进行综述。

1 合成生物学研究进展

1.1 遗传线路

细胞本身具有许多调控线路——从转录水平到翻译后水平——用来感受各种环境信号并作出反应。这些线路同电子线路类似, 由敏感元件和传感模块组成。敏感元件用于接收信号, 对信号进行分析并设置能够检测到的信号强度的阈值; 而传感模块则对信号进行过滤并动员细胞成分对有效的环境刺激做出反应。通过对这些生物组件进行编程 (设计与组装), 合成的遗传线路就能够表现出与电子线路类似的特征。其中, 遗传

开关和遗传振荡子是最早被设计合成的遗传线路，它们的诞生也被认为是合成生物学的开始（图1）。

在图1的两个遗传线路中，上游基因的表达产物抑制下游基因的表达。其中，遗传拨动开关也是一个双稳态开关，通过外界刺激信号的不同（如 Heat 或 IPTG），实现在两种状态下的转换。抑制振荡子将三个表达产物相互抑制的基因模块串联起来，利用基因模块间抑制和解抑制的作用实现振荡器的功能。这种基因调控机制可以通过振荡的幅度和周期来决定基因表达的时间。蛋白与基因这种相互调节的作用也被用于“逻辑门”等的设计和构建。这些简单的生物功能模块经过设计与组合不仅能够接受外界信号，而且能够作出相应的反应，从而实现生物监测的功能。基于这些生物模块所构建的生物感受器不仅能够监测环境中的特定元素，如水中的砷离子浓度，还有可能被应用于特定细菌或病原的监测以及癌细胞的发现等。

在这两个简单生物模块的基础上，一些更为复杂的遗传振荡器被制造出来。2008年，Jeff Hasty 及其同事设计并合成了一个能够由培养温度、

养分和其他化学物质调节周期的振荡器^④。但这个遗传振荡器以及之前类似的结构，大多是建立在单个细胞的振荡基础之上，而不能使细胞群体进行稳定的同步振荡，如同步地表达荧光蛋白，使整个细胞菌落呈现出有规律的闪烁。2010年，他们通过引入群体效应制成了新型细菌振荡器^⑤，该振荡器弥补了之前的不足，能够实现对群体细胞活动的同步控制，即令菌群中的各个细胞以相同的步调表达荧光蛋白，实现一致地闪烁。菌落的同步振荡放大了单个细胞所接收到的信号强度，这种振荡器又被称为同步细菌时钟（图2）。对于生物医药和生物能源等许多应用来说，这种同步具有重要意义。例如，经改造的细菌可被设计用来检测特定的毒素，而荧光的闪烁频率则用来表示该毒素在环境中的浓度。同时，这种细菌振荡器还能够被用于传递药物，并且通过调整振幅与频率控制药物的剂量和投放时间。

1.2 药物生产

Jay Keasling 及其同事一直致力于合成生物学的研究，而他们利用合

⑦ 参考文献

Gibson DG, Glass JJ, Lartigue C, Noskov VN, Chuang R-Y, Algire MA, Benders GA, Montague MG, Ma L, Moodie MM et al: Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. *Science*, 2010;science.1190719.

⑧ 参考文献

Friedland AE, Lu TK, Wang X, Shi D, Church G, Collins JJ: Synthetic Gene Networks That Count. *Science*, 2009, 324(5931):1199-1202.

⑨ 参考文献

Ajo-Franklin CM, Drubin DA, Eskin JA, Gee EPS, Landgraf D, Phillips I, Silver PA: Rational design of memory in eukaryotic cells. *Genes & Development*, 2007, 21(18):2271-2276.

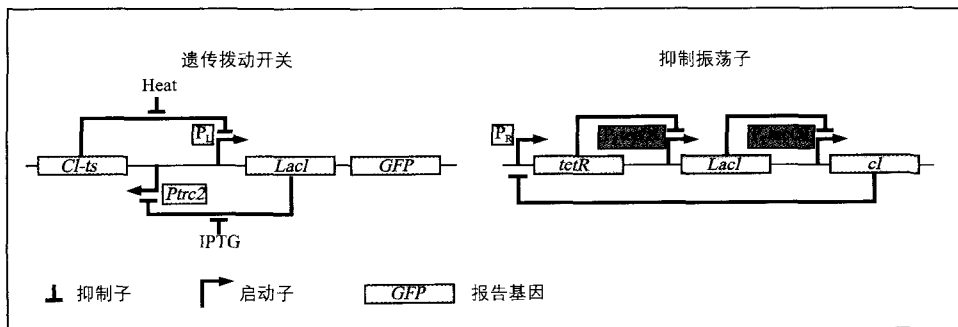
⑩ 参考文献

Danino T, Mondragon-Palomino O, Tsimring L, Hasty J: A synchronized quorum of genetic clocks. *Nature*, 2010, 463(7279):326-330.

⑪ 参考文献

Basu S, Mehreja R, Thiberge S, Chen MT, Weiss R: Spatiotemporal control of gene expression with pulse-generating networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(17):6355-6360.

图1 遗传拨动开关 (genetic toggle switch) 与抑制振荡子 (repressilator) 的基因线路设计示意图^⑥



此图中报告基因为GFP，其表达产物是绿色荧光蛋白

为了实现青蒿素的工业化生产,该团队以这种研究思路为指导,对酿酒酵母中青蒿酸的合成途径进行工程化改造^⑧。他们从植物中寻找合适的基因进行优化引入酵母中,同时评估各个环节中基因的效能,最终确定了最优化的基因组合及控制表达水平的方案。经改造后的酵母能够生产出高纯度的青蒿酸(>100mg/L),且纯度达到95%以上。Keasling团队的研究证明了利用微生物发酵生产青蒿素的可行性。这种方法一旦用于青蒿素的商业化生产,将会为人类战胜疟疾提供极为有利的帮助。更重要的是,这种研究思路和方法不仅能够用于青蒿素的生产,还可以用于其他药物及化学试剂的生产。而合成生物学作为一种工程化的生物学研究,充分利用了自然资源,并能够将这些资源进行优化组合,以实现既定目的。

1.3 生物燃料

能源作为现代经济的基石,不仅带来了社会的进步,同是也带来了诸多的环境问题。而石油、天然气、煤炭等化石能源的持续消耗迫使人们寻求更加清洁、高效、廉价的能源以应对不断加剧的能源危机。生物燃料作为一种既可再生又环保的能源,被认为是一种化石能源的理想替代品。目前,生物燃料(主要是生物柴油和乙醇燃料)多以植物,尤其是农作物为原材料,这在一定程度上造成了能源生产与粮食供应之间的竞争。为了提高生物燃料的生产效率、降低生产成本, Jay Keasling 及其同事利用合成生物学的方法,对脂肪酸的代谢途径进行设计、改造和优化,最终合成了一个能够从半纤维素或蔗糖生产生物柴油和高附加值生物化学品的代谢通路^{⑨⑩}。这种

方法的优点在于用于生产生物燃料的原材料是在草木枝干中广泛存在的植物纤维,而生产出的生物燃料不仅具有与部分石油产品相同或相似的功能,且能够大大减少温室气体的排放量。该研究团队正在致力于将这种新菌株从生物质转化生物燃料的速度和效率最大化。Jay Keasling 是美国能源部(DOE)资助的联合生物能源研究所(Joint BioEnergy Institute)的首席执行官,同时也是一位著名的合成生物学家。他预计这种经改造的大肠杆菌将大大促进高级生物燃料与可再生化学品的生产。

1.4 细菌计算机

合成生物学是一门模型驱动的学科,其发展离不开计算机的支持,而利用合成生物学技术制造的“细菌计算机”却又在某种程度上不逊于硅芯片计算机的计算能力。美国科学家通过对基因模块的设计,使得改造的大肠杆菌能够解决数学难题,如“汉弥尔顿路径问题”^⑪和“翻煎饼问题”^⑫。科学家们通过在细菌中实现相应基因模块的设计与组合,使得细菌在繁殖的过程中能够按照多条途径同时计算。由于每个细胞都是一个小计算机,并行计算可以轻而易举的实现。正因为如此,随着细菌的不断繁殖,细菌计算机的运算能力还会不断增强。这一研究不仅证明了细菌的计算能力,同时也为合成生物学做出了重要贡献。

2 合成生物学的应用前景

2.1 医疗

基于合成生物学方法所构建的生物功能模块不仅能够对特定因素作出反

⑧ 参考文献

Steen EJ, Kang YS, Bokinsky G, Hu ZH, Schirmer A, McClure A, del Cardayre SB, Keasling JD: Microbial production of fatty-acid-derived fuels and chemicals from plant biomass. *Nature*, 2010, 463(7280):559-U182.

⑨ 参考文献

Lee SK, Chou H, Ham TS, Lee TS, Keasling JD: Metabolic engineering of microorganisms for biofuels production: from bugs to synthetic biology to fuels. *Current Opinion in Biotechnology*, 2008, 19(6):556-563.

⑩ 参考文献

Baumgardner J, Acker K, Adefuye O, Crowley ST, Deloache W, Dickson JO, Heard L, Martens AT, Morton N, Ritter M et al: Solving a Hamiltonian Path Problem with a bacterial computer. *J Biol Eng*, 2009, 3:11.

⑪ 参考文献

Haynes K, Broderick M, Brown A, Butler T, Dickson J, Harden WL, Heard L, Jessen E, Malloy K, Ogden B et al: Engineering bacteria to solve the Burnt Pancake Problem. *Journal of Biological Engineering*, 2008, 2(1):8.

⑫ 参考文献

Levsikaya A, Chevalier AA, Tabor JJ, Simpson ZB, Lavery LA, Levy M, Davidson EA, Scouras A, Ellington AD, Marcotte EM et al: Synthetic biology: Engineering *Escherichia coli* to see light. *Nature*, 2005, 438(7067):441-442.

㉔ 参考文献

Yeh BJ, Rutigliano RJ, Deb A, Bar-Sagi D, Lim WA: Rewiring cellular morphology pathways with synthetic guanine nucleotide exchange factors. *Nature*, 2007, 447(7144):596-600.

㉕ 参考文献

Wang HH, Isaacs FJ, Carr PA, Sun ZZ, Xu G, Forest CR, Church GM: Programming cells by multiplex genome engineering and accelerated evolution. *Nature*, 2009, 460(7257):894-899.

㉖ 参考文献

Hayden EC: Bacterial clocks chime in unison. *Nature*, 2010.

㉗ 参考文献

Radakovits R, Jinkerson RE, Darzins A, Posewitz MC: Genetic Engineering of Algae for Enhanced Biofuel Production. *Eukaryotic Cell*, 2010, 9(4):486-501.

㉘ 参考文献

Beer LL, Boyd ES, Peters JW, Posewitz MC: Engineering algae for biohydrogen and biofuel production. *Current Opinion in Biotechnology*, 2009, 20(3):264-271.

应, 而且能够按照一定规律调控细胞行为^{②③④}。人们将有可能利用这些经设计改造的生物模块监测人体内的各种病原体, 甚至癌细胞, 同时释放出特定的信号, 用于消灭病原体或抑制癌细胞的生长扩散, 从而达到治愈疾病的作用^⑤。目前, 用于检测泌尿系统传染病的生物传感器 (UTI) 已经被成功研发。当传感器与病原体接触时, 传感器的组分蛋白会发出荧光做出响应。由于设计传感器的技术引入了系统工程学的原理, 使得这种生物传感器也适用于其他病原体 (如 MRSA) 的检测。类似的传感器如果能够长期驻留在体内, 也可用于癌细胞、动脉疾病等的检测。当探测到有此类疾病发生时, 这些生物模块还能够启动“救治系统”, 释放出有针对性的药物, 从而抑制癌细胞扩散或驱散动脉斑块。利用合成生物学的方法, 我们有理由相信这样的医疗方案将在未来大大改善人类的医疗状况。

在药物生产方面, Keasling 的抗疟疾药的研究已经取得了巨大的成功^{⑥⑦}。2008 年, 他们已与世界知名医药企业赛诺菲 - 安万特 (Sanofi-aventis) 集团建立了新的合作关系, 共同致力于大规模、低成本的青蒿素生产工艺的开发。据估计, 这一成果一旦在工业生产上得到推广, 有望极大降低治疗疟疾的成本。

更重要的是, 用来进行青蒿素生产的合成生物学技术同样也可以用来进行其他昂贵药物及生物医药材料等的生产。一旦这种方法得到普及, 将大大降低人们的医疗成本。

2.2 能源

目前, 生物燃料的获取主要通过两种途径, 利用发酵从糖中生产酒精, 或

者从植物油中提炼生物柴油。然而, 这些方法的缺点在于生产的效率不高, 同时还需要消耗大量的有机物质或粮食作物。Jay Keasling 的研究实现了利用微生物从生物质, 尤其是半纤维素向生物燃料转化的过程^{⑧⑨}。利用这种方法生产生物燃料, 一方面取材方便, 不需要消耗大量农作物; 另一方面, 通过对代谢通路的优化设计和改造, 有望进一步提高微生物生产乙醇等燃料的效率。这种方法若能得到推广, 将可能改变生物燃料生产的格局, 促进生物燃料的使用, 有助于解决能源危机, 同时也减少了由于能源消耗所带来的环境问题等。

另外, 从海藻中提取油脂也是获取生物燃料的重要方法之一^{⑩⑪}。海藻的种植不需要占用土地和淡水资源, 是比较理想的生产生物燃料的生产策略。但从海藻中获取油脂还存在诸多的技术难题有待解决。近日, 美国能源部宣布向三个研究团队提供 2400 万美元的资助, 用于研究解决藻类生物燃料商业化进程主要障碍的方法, 以加速实现基于海藻的生物燃料的商业化规模生产。在各种组学数据丰富、生物技术不断成熟的今天, 利用合成生物学的研究思路和方法, 将有望加速这一难题的解决, 提高从海藻中获取生物燃料的效率, 为新能源的开发开辟新的道路。此外, 刚刚制造出首个“合成细胞”的 J. Craig Venter 也计划利用合成生物学和合成基因组学的技术方法构建出一个能够吸收二氧化碳同时产生生物燃料的菌种。

2.3 环境

环境中的有害物质直接影响了人们的生活。这些物质的探测和净化也是合

成生物学研究的着眼点之一。饮用水中含有砷的现象在世界很多地区都存在,砷的存在将极大地危害人的身体健康。而目前的砷检测方法难以达到世界卫生组织要求的精度 (<10ppb)。大肠杆菌砷探测器则解决了这一问题^⑦。该探测器利用了两个对不同浓度的砷敏感的基因,并在此基础上设计构建了一个代谢通路。环境中的砷激活此代谢通路后,引发一系列反应,最终将砷的浓度转化到极易监测的 pH 值上。通过监测 pH 值就能确定砷或亚砷酸盐的浓度。这种方法不仅灵敏度高,能够轻松检测低于 5ppb 的砷浓度,而且操作简便、成本低廉。类似的方法也可以用于其他物质的监测。此外,这种监测模块还能与具有净化水功能的模块设计在一起,从而产生一个具有高级生物传感器的净化水设施,在小范围或大范围内生产洁净的水。

2.4 农业

随着世界人口的不断增多,增加粮食产量也成为人类面临的重大问题之一。利用合成生物学的技术,有望在未来制造出具有多种高性能特征(如高产、耐旱、生长快等)的种子。合成生物学能够挣脱自然进化的束缚,直接对各种“良性基因”(即能够提高作物性能的基因)进行设计、改造和组装,从而制造出具有如上优良特性的物种,以提高粮食产量和质量。另一方面,利用合成生物学技术,还有望产生高效的化肥,大大提高农作物的产量。针对农业害虫,合成生物学家们将构造出对害虫敏感的生物模块传感器,一旦传感器被触发,还有可能释放出某种特殊物质以驱赶或杀灭

害虫,避免农作物受害。

2.5 其他

除了以上应用领域,合成生物学还可以应用于其他社会及科学领域。大肠杆菌计算机已经向我们显示了其超强的计算能力。在此基础上,致力于合成生物学研究的学者们有望对细菌计算机进一步升级,一方面提高其计算能力;另一方面,实现利用细菌计算机解决各种计算问题、图形化问题等。各种转换器、逻辑门等工程学中的部件和原理几乎都可以在生物体中得以实现。那么只要掌握这些部件的性能和特征,并将它们很好地设计与组装,超级生物计算机的构造终将会被实现。

3 总结与展望

合成生物学已经在医疗、能源、环境等领域展现出巨大的发展潜力和应用前景,用于进行合成生物学研究的各项技术,如遗传工程技术、微生物工程技术、计算机技术和合成基因组学技术等也日趋成熟。随着人们对合成生物学研究的不断深入,这一新兴学科不仅有望带动科学技术的发展,引领新一轮科技革命,更有望在人类生活的各个方面产生重要作用,极大地改善人们的生活,推动社会的发展与进步。同时,科学是一把双刃剑,我们也应当关注与合成生物学相关的社会、伦理、道德等问题,避免产生负面影响。总之,合成生物学作为一门极具应用价值潜力的学科,需要众多科学家共同努力,使其真正地造福人类。

⑦ 参考文献

Joshi N, Wang X, Montgomery L, Ellick A, French CE: Novel approaches to biosensors for detection of arsenic in drinking water. *Desalination*, 2009, 248(1-3):517-523.