



两种能让细胞接受并参与遗传的新碱基被制造出来，成为合成生物学的里程碑事件

人工新“字母”改写“生命天书”

岑超起

“新生命”的诞生

自然界中的生命遗传法则其实非常单一：按照A-T、C-G互补配对原则，四种碱基形成脱氧核糖核酸(DNA)的双螺旋结构。DNA以三个字母为一组的方式，编码了20种氨基酸的密码子，这些密码子的不同排列造就了生物体中千姿百态的蛋白质。小到细菌，大到人类，都遵循这一相同的基本法则。

可人类总有些异想天开，想尝试为“生命天书”增加新的“字母”。

2014年，美国斯克里斯普研究所的罗梅斯伯格等科学家宣布，他们制造出了两个新的人工碱基X和Y，并且这两个碱基可以相互配对。同时，他们将这个新的碱基对插入到大肠杆菌的DNA中，从而制造出了第一个半合成有机体。这一研究成果被美国《科学》杂志评为2014年生物医学类十大科学突破之一。

然而，就像器官移植一样，细菌也需要克服体内的排斥反应来容纳这“非我”的物质。所以，由于这些人工的DNA严重阻碍了细胞的生长与繁殖，细菌在世代交替的过程中，表现出去除这些本不属于自身的DNA的倾向。

后来，该团队又在《美国科学院院报》上发文称，他们改进了这套体系，使得细菌不那么容易对人工合成的DNA产生排斥。改造后的大肠杆菌虽然可以像正常细菌一样生长和复制，但在当时，并没有证据表明，这个人工合成的DNA也能转录成RNA(核糖核酸)，并参与细胞中蛋白质的合成过程——如果一段DNA不能被转录成RNA，就意味着它在实际应用上并不能发挥作用，就好像一盘不能播放的磁带。

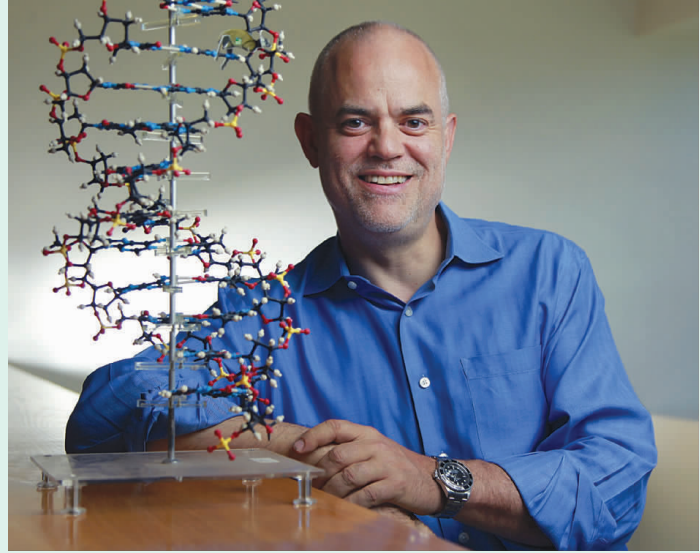
2017年11月29日在线发表于英国《自然》杂志上的一篇文章终于突破了这一瓶颈，论文标题为“一个可以存储和检索更多基因信息的半合成生物体”。这项成果还是出自罗梅斯伯格团队，这次他们创造了一种别人工合成DNA的方法，由这种人工合成的DNA生成两种人工氨基酸，从而参与绿色荧光蛋白的合成。这个糅杂了人工氨基酸的绿色荧光蛋白，在结构和功能上与天然绿色荧光蛋白没有明显改变。

这个实验首次证明了活体细胞能利用自然界中不存在的碱基来合成蛋白质。哈佛医学院的遗传学教授、威斯康星大学的核心成员乔治·丘奇教授表示，这是“合成生物学的里程碑”，它的出现使得合成生物学终于从根本上突破了遗传物质的局限性。

从“合成”到“治疗”

合成生物学强调针对代谢通路乃至生命系统进行重新设计和合成，它的目标就是让生物体“像电路一样运转”。其核心问题之一是“新生命的合成”，其目的在于简化复杂的自然生物系统，将其变为简单、可靠、质量可控的模块，从而更好地为人类服务。这其实就像简化电路一样，科学家们也希望简化生物体来减少不必要的能量损耗，让它们尽可能多地产出人类需要的蛋白质，比如药物蛋白。

近几年，合成生物学得到了各国科学家的关注，也吸引到了大量的投资。以重塑生命和改造生命为目的，生命科学、计算机、工程等很多学科都投入到了该研究领域。科学家们希望能创造出拥有全新特征属性的微生物，这些微生物将会是生产新型蛋白质的摇篮，这不仅可以帮助我们找到新药物、新燃料和



▲ 新碱基的创造者罗梅斯伯格

最近，研究人员在实验室合成了两种新的碱基X和Y。它们的诞生在科学界引起了一番轰动，因为虽然数十亿年来，生命一直在进化，但蕴藏着生命本质的DNA始终只由四种碱基构成，即腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)和鸟嘌呤(G)。

而现在，新的碱基也可以参与“生命天书”的编排。这就相当于在一种语言中增加了新字母，那么由此组成的词汇、词组、句子会大大丰富，段落、篇章更会大不相同。它们会产生哪些新的含义？给生命体带来怎样的新变化？科学家今后还会为“生命天书”制造更多的新“字母”吗？

这项成果在带来欣喜的同时，也引发了很多思考和担忧。比如，有人担心将来这些实验室里造出来的新生命也许并不友好，甚至可能像埃博拉病毒，或像电影《异星觉醒》里的太空生命一样，威胁到人类的生命。

我们到底应该如何看待这个“新生命”？



在大自然中，一直只有A、T、C、G四种碱基，按照A-T、C-G互补配对原则，形成DNA的双螺旋结构。DNA以三个字母为一组的方式，编码了20种氨基酸的密码子，这些密码子的不同排列造就了生物体中千姿百态的蛋白质。现在，科学家制造出了两种新的碱基X、Y，它们可以互补配对，并与天然碱基一起，形成更多种类的氨基酸密码子。

其它新物质，更有可能促进新技术的发展。

目前，合成生物学相关的研究主要集中在微生物领域。在医药领域，微生物来源的小分子药物占了先导药物的一半以上，已上市的微生物药物价值约为500亿美元，占整个药物市场价值的一半。人们比较熟悉的抗生素就是微生物药物之一，天然抗生素中，有1.5万余种是来自微生物的。

然而，临床上越来越多的病例出现了耐药性，新药研发迫在眉睫。在利用合成生物学手段来提高目标产物的产量方面，科学界已有不少成功案例，而更多科学家正着眼于对微生物进行DNA水平的改造，以期研发出新的药物。

罗梅斯伯格团队一直希望通过扩大遗传密码的方式，来进一步提高生物体的多样性。通过他的研究，在原有基础上，DNA的碱基数一下子增加了50%，原先的4种碱基只能编码64种密码子，而6种碱基能编码216种密码子，对应高达172种不同的氨基酸——这意味着，将有更多不同性质的氨基酸可以被用来合成蛋白质，未来的蛋白质合成领域充满无限可能。罗梅斯伯格希望，他的研究能够

改变人们对于生命概念的理解——它由什么组成？它将如何进化？这些问题的答案已不再仅仅局限于原有教科书上的描述。

他也希望，这一全新的技术能最终服务于人类，最为迫切的就是通过生产改良的蛋白质来治疗疾病。罗梅斯伯格认为，蛋白质疗法将革命性地改变现有的医疗模式，但目前这一疗法在应用上存在一定限制，因为现有的蛋白质药物仅由天然的20种氨基酸组成，并且有很多蛋白质在工业上很难大批量生产。所以，人类迫切需要找到更好的方式来合成这些蛋白质，或是发现可以替代的、又容易合成的蛋白质。

事实上，通过一系列研究，罗梅斯伯格实现了直接在细胞中合成非自然蛋白质的关键一步，这也提高了蛋白质疗法应用于更多疾病的可能性。

潘多拉的盒子？

其实，早在2010年，美国克雷格·文特尔研究所就宣布了世界上第一个由纯人工合成创造的细菌物种“辛西娅(Synthia)”的诞生。他的科研团队在实验室中化学合成了“丝状支原体丝状亚种”的DNA，然后将其植入了去除DNA后的支原体体内，做法跟克隆羊“多利”异曲同工。

这个成果在引起公众惊叹的同时，也引发了很多思考，乃至恐慌。关于合成生物学的伦理与生物安全问题，在世界各地都引发了辩论。而如今，罗梅斯伯格团队的半合成有机体，也同样引起了公众的担心——

“万一这种人工合成的微生物从实验室中逃逸出去，是否会像加拿大的一枝黄花那样，在没有天敌的地方肆虐生长？”“半合成微生物不仅能存储更多遗传信息，还能编码出蛋白质，那是否也有可能产生对人类有害的物质，进而引发生化危机呢？”

“这个非天然的微生物拥有的功能过于未知，也许它能忍受更严酷的环境，也许目前我们并没有足够的能力来约束它们？”……

麻省理工学院林肯实验室的一位科学家认为，罗梅斯伯格团队的这项技术虽然为制造全新的蛋白质药物提供了捷径，但它也可以是一把双刃剑，新的碱基在造福人类的同时，也可能被用于一些不可告人的目的。

我们是不是又一次不小心打开了“潘多拉魔盒”？生物的进化史有数十亿年之久，为什么到目前为止只有四种碱基？而科学家们这种对DNA的天然特性发起的挑战，到底会带来怎样的结果呢？有学者认为，罗梅斯伯格团队是在人工干预进化史的发展，他们制造的是全新生命形式，这是原本自然界中不存在的，而这种行为是必然会引起争议。

不可否认，科学技术的发展总会伴随着反对的声音，但它并不会因为批评的声音而停滞不前。关于合成生物学的伦理问题与生物安全的争论，实际上是为了监督与促进合成生物学的健康发展。就像转基因一样，正是因为批判的声音，政府相关部门才制定了严格的审查规定和准入法规，工厂才开始注意对转基因技术操作的严格规范。对于合成生物学的发展，各国也必将制定严格的监管制度。

无论如何，罗梅斯伯格团队成果的确带来了无限想象，正如他所说：“这就像一个孩子，他曾经一直为能进入糖果店而痴迷，可突然之间他就能考虑要什么样的糖果了。”这项工作也是合成生物学上一项巨大的成功，将带领这个学科走向更多未知的可能。

(作者系中国科学院生物化学与细胞生物学研究所硕士生)

2018

这些科技进展值得期待

李万

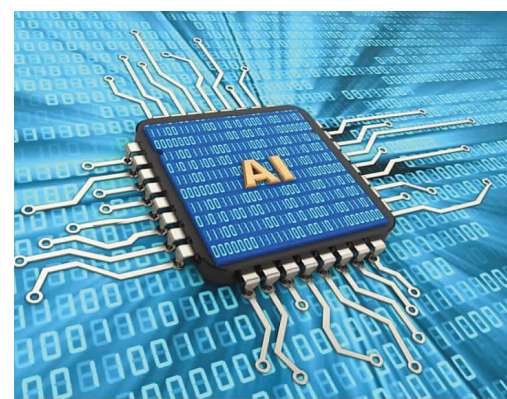
根据演化经济学和创新经济学，当前人类社会正处于工业革命以来第五技术经济周期的下行阶段，科技创新层出不穷，为新一轮景气周期持续探索形成新产业。2017年就处在这样一个新时代的开端。刚刚到来的2018年，科技创新将继续在解决经济社会及自身提出的重大需求中实现新发展。

当今世界，科学中还存在不少重大问题有待破解；世界发展还存在着不均衡、不充分、不生态、不持续、不智慧、不幸福的发展问题。因此，科技创新发展将进一步凸显智能化、分散化、高速化与生态化的重要特征。今年，世界科技的前进列车，势必将沿着这些方向进发。

智能与认知

人工智能(AI)无疑是2017年最大的科技热点。一年内，从算法到芯片，从提升到应用，人们见证了AI进入全面爆发新周期。很多人开始坚定认为AI的“寒冬”将彻底结束，未来AI将逐步演化为新经济的核心“发动机”。

2018年，科学家将更深入揭示大脑记忆与思维机制，脑科学将可能产生重大标志性成果。AI将在认知智能上有较大发展，进一步模拟人类大脑如何学习、理解，并作出决定和行动。来自谷歌、IBM、英特尔、微软等公司的资金正源源不断地流入量子计算与通信领域，这将为人工智能的发展提供更为强大计算与通信能力。机器人的



灵活性、智能程度以及传感器的功能也将得到增强，机器正在拓宽人类的能力。受益于新芯片和更好的软件工具，企业试用和部署机器学习技术的项目将在大幅增长。金融科技将在规范中得到发展。

能源与交通

交通与信息技术是对全球化影响最为直接的领域。随着智能互联网和能源互联网的扩展，人们对高速交通技术提出了新的要求。2017年，以自动驾驶技术日臻成熟、智能网联汽车不断推出为标志，交通运输领域已经处于重大变革的前夜。

新的一年，新能源技术将有重大突破，太阳能的转化效率进一步提高，一批新型材料将会诞生；可燃冰开采、运输和利用技术将得到提升；航天科技创业渐入佳境，美国太空探索技术公司(SpaceX)将可能发射载人飞船，中国将在大推力和可回收火箭



方面迈出重要步伐；超高速列车研发将进一步迈向实用化；廉价的氢燃料电池技术将得到开发；飞行汽车和开放空域的一些关键技术和重要规划将会形成，为产品开发奠定基础。

5G network

网络与通信

近年来，从桌面互联网到移动互联网，人们见证了信息产业从新兴到支柱的宏大历史。2017年，物联网、工业互联网等正酝酿着接棒开跑，比如全球首个5G标准发布，窄带物联网等技术在相互竞争中快速发展，物联网安全开始越来越受到重视等等。

2018年，5G、车联网、物联网、工业互联网相关标准将继续推出，为后续商业化技术攻关与应用奠定基础。物联网在数据的集合上将呈现指数级增长，依靠物联网连接的设备将变得更加智能。涉及物联网、车联网、工业互联网的安全技术将受到高度关注。

生命与健康

过去一年里，人们更多地从生命的本源出发，去寻求对抗恶性肿瘤的力量。科学家不断深入揭示生命过程，不断寻找和开发适用的工具，比如不断进步的液体活检有效助力癌症的早期筛查，肿瘤免疫治疗取得里程碑式突破，个性化肿瘤疫苗在临床治疗上取得重大突破。

2018年，生命过程与衰老机理研究将获得突破。针对艾滋病、肿瘤、心脑血管、神经退行性疾病等危害人类生命的疾病，基因治疗、细胞治疗等将会得到更加广泛的研究与应用。与智能可穿戴相关的个体计量将对医疗诊断产生重要影响，基于生命科学、利用生物技术的人体增强及核心器官再造，将成为重要研发方向。

除此之外，暗物质将可能被完整发现，适宜生命生存的系外行星，甚至地外生命存在的证据将可能被发现，引力



波将会被更多地观测到……整体而言，2018年热点可能以5G和物联网为典型代表，从而吸引巨额社会资本进入到新一代网络通信技术领域，为人工智能、智能制造、能源互联网等的发展，带来新的解决方案和新的需求。

(作者系上海市科学学研究所副所长、研究员)