

中国科学家在国际上首次人工创建单染色体真核细胞，成为合成生物学发展史上一个重要里程碑

“合成生命”打开人类认识生命新窗口

■本报首席记者 许琦敏

痛苦转型

跳下传统马车，登上合成生物学的飞机

上世纪六十年代末，得益于DNA重组技术的突破，分子生物学异军崛起，“基因工程”产业迅速发展。同时，科学家开始利用“基因克隆”的钥匙触碰“合成生命”的大门。

2000年，美国科学家率先在大肠杆菌中利用基因元件构建“逻辑线路”成功，标志着合成生物学的起步。2003年，美国克雷格·文特尔研究团队用人工合成的方法，成功组装出了包含5386个碱基的φX174噬菌体基因组；到2010年，他们终于构建出含有完全人工合成的羧状支原体基因组(1.08兆碱基)的具有生命活性的细胞，创造了被命名为“Synthia(辛西娅)”的“人造生命”，成为合成生物学发展史上一个重要里程碑的成果。

2008年，中国科学院院士赵国屏参与中科院关于我国科技五十年发展路线图的工作，负责“生命起源、进化与人工生命”部分。他感受到合成生物学将会给生命科学带来颠覆性变革的大趋势，于是向中科院提出申请，以中科院上海植物生理生态研究所分子微生物实验室为基础，成立了国内第一个“合成生物学重点实验室”。

在科学的发展进程中，虽然很多时代的划分来自于对自然认识的实质性飞跃，但支撑这种认识飞跃的，往往是研究方法工具的变革。如果说生命科学的传统研究方法是驾着马车前进，那么利用合成生物学的思路和方法进行研究，就如同坐上了飞机。

这完全完全是从头开始的探索。实验室成立两年后的2011年，曾师从斯坦福大学基因克隆创始人之一斯丹利·科恩教授、三十八岁便获得国家自然科学基金委“杰青”资助的覃重军研究员，决定跳下他早已驾轻就熟的链霉菌分子操作的“马车”，开始向微生物染色体合成、改造、重组方向转型。

他从构建模块化简化大肠杆菌和天蓝色链霉菌底盘细胞入手，建立起一支精干的研究团队，尝试创新一系列高通量基因组操作体系。但伴随着进展而来的，却是国际竞争激烈中“被抢先”的巨大压力。近年来，国内兄弟单位在酵母基因组全合成方面取得重大进展，但全部设计工作都是由作为项目总负责人的国际权威专家所掌控，这从另一方面给了他力求自主创新的责任和压力。

不久前，覃重军在实验室的微信群里展示了他过去五年写下的超过2000页的科学思考和实验设计，其中的每一页都见证着曲折的探索之路。可就在最困难的时候，中国科学院通过B类创新项目，给了覃重军团队特殊的支持。在技术突破之后，他又在生化细胞所周金秋研究员的协助下，完成了对单一染色体酵母的各种生理检测，终于领先国外同行，取得了重大突破。

今年8月，英国《自然》杂志在刊登覃重军团队论文的同时，还发表了美国纽约大学朗格尼医学中心杰夫·博伊克教授与覃重军工作几乎相同的一篇论文。2017年，这位美国科学院院士领导了酿酒酵母基因组的全合成。这次，他的实验室将16条天然染色体合成两条，但覃重军却最终合成创建为一条。在最新的科学前沿较量中，中国科学家终于胜出！

“如果没有向合成生物学的转型，我很难想象可以做出这么漂亮的工作。”覃重军感到自己当初破釜沉舟的这一步，走对了。

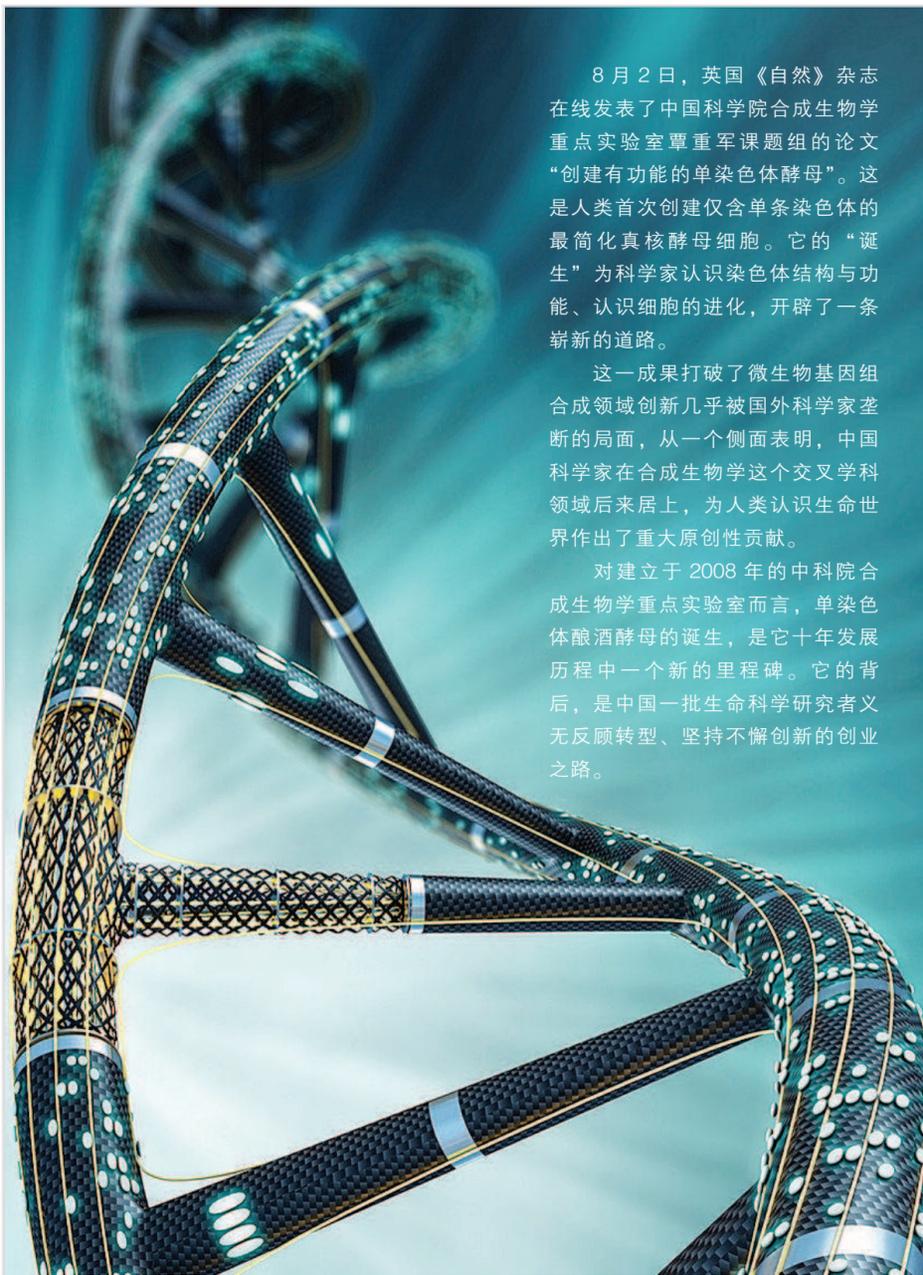
全面出击

“人造细胞工厂”直接提高产业效率

合成生物学发端时期的另一个里程碑式的成果出现在2003年：美国加州大学伯克利分校杰伊·D·科林斯教授课题组在大肠杆菌中成功合成出青蒿酸的前体物——青蒿二烯。它开启了“人造细胞工厂”生产植物来源天然化合物的新时代，也凸显了合成生物学对传统生物工程和合成化学的深刻影响。

其实，合成生物学的起步就是与工程科学的会聚。虽然最早一批启动者以从事数学、物理和工程科学的专家为主，但随着其理念在生命科学领域的渗透，“合成生物学”很快对传统生物技术研发、代谢工程与生物工程产生了颠覆性影响。

在中科院合成生物学重点实验室，杨辰研究员利用实验室发展起来的合成生物学元件，制造出了可以将秸秆吃得干干二净的工程酵母。普通酵母只以葡萄糖为食，而无法消化秸秆中的木糖。如果用一般酵



8月2日，英国《自然》杂志在线发表了中国科学院合成生物学重点实验室覃重军课题组的论文“创建有功能的单染色体酵母”。这是人类首次创建仅含单染色体的最简化真核酵母细胞。它的“诞生”为科学家认识染色体结构与功能、认识细胞的进化，开辟了一条崭新的道路。

这一成果打破了微生物基因组合成领域创新几乎被国外科学家垄断的局面，从一个侧面表明，中国科学家在合成生物学这个交叉学科领域后来居上，为人类认识生命世界作出了重大原创性贡献。

对建立于2008年的中科院合成生物学重点实验室而言，单染色体酿酒酵母的诞生，是它十年发展历程中一个新的里程碑。它的背后，是中国一批生命科学研究者义无反顾转型、坚持不懈创新的创业之路。

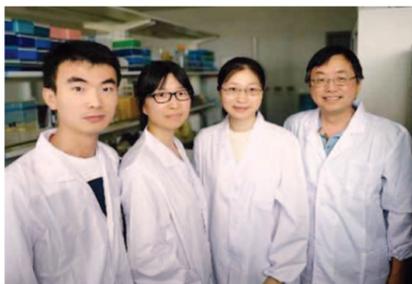
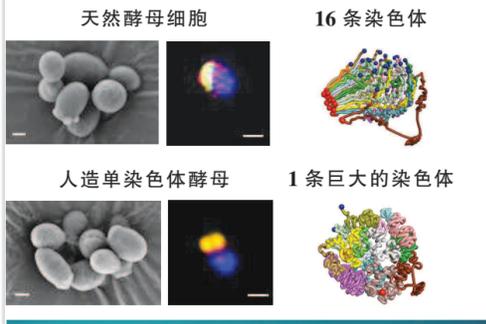
“人造单染色体酿酒酵母”在中国诞生

大胆猜想：人类、动物、植物、酵母等真核生物的细胞都含有多条染色体，而原核生物的细胞通常只有一条。那么，真核生物是否可像原核生物一样，只用一条染色体来承载所有遗传物质并完成正常的细胞功能呢？

小心求证：随机把酿酒酵母的16条染色体中的任意两条进行融合，如此操作了8次，发现菌株的生长速率几乎不变。这意味着原先大胆的猜想是有可能实现的。

核心技术：CRISPR-Cas9多位点同时切割与重组。

“工程化”精确实施：历经四年，通过15轮染色体融合，最终成功创建了只有一条线性染色体的单细胞真核生物酿酒酵母菌株。



覃重军(右一)和他的科研团队

“人造酵母”全面体检：人造单染色体酵母具有正常的细胞形态，可稳健地生长。人造单染色体三维结构变化巨大，但因表达和细胞功能几乎不受影响，仅有小的适应性限制和减数分裂的缺陷。

科学意义：在国际上首次人工创建了单染色体的真核细胞，创建出全新的“人造生命”，颠覆了染色体三维结构决定基因时空表达的传统观念，揭示了染色体结构与实现细胞生命功能的全新关系。

母，可以从秸秆中生产出两公斤酒精；用合成生物学改造过的工程酵母，则能获得三公斤酒精。去年，杨辰课题组通过技术转化，已经在美国和巴西生产了超过两万吨的纤维素(秸秆)酒精。

在湖州工业生物技术中心，杨辰还利用合成生物学技术，为企业用户定制他们所需要的酶。以前，寻找一个适合工业用途的酶，至少耗时半年到一年，研发费用动辄高达几十万、上百万，可现在只需短短两周。如今，该工程转化中心已经为200多家企业完成了工业级别的酶产品定制，相关产品产值超过100亿元，同时孵化出多家创新企业。

工欲善其事，必先利其器。就像建造机器，细胞工厂也需要靠一系列底盘、元件、模块等组装起来。在中科院合成生物学重点实验室，多个研究团队先后建立了十余种工业微生物的基因组编辑技术、七种DNA高效组装与编辑技术，以及RNA精准编辑技术，还建立了若干标准化生物元件库。有了元件库，结合系列组装和编辑技

术，便大大缩短了搭建“人造细胞工厂”的时间。

2005年加入实验室的周志华研究员，从日本东京大学留学回国。她与中科院院士、中科院上海药物研究所岳建民研究员合作，以细胞工厂合成人参中发挥主要功能的“稀有皂苷”为攻关对象，构建起了世界上规模最大的糖基转移酶元件库。她创建并优化了酵母细胞工厂，使稀有人参皂苷产量获得了突破性进展，相关专利已在企业成功转化。

与人参皂苷一样，天然产物“细胞工厂”合成大有用武之地。2010年，曾师从著名天然产物合成生物学家、美国麻省理工学院斯迪法诺普洛洛教授的华东理工大学教授王勇，加入了实验室。他首先在甜叶菊上取得了进展。甜叶菊所产的甜菊糖苷是一种天然的非糖甜味剂，若以传统方法提炼，少量难以去除的成分会让这种甜味剂带有金属苦味。王勇团队在弄清主要甜菊糖苷合成途径的基础上，创建了能合成不含苦味的甜菊糖苷的细胞工厂，而且还进一步利用工程化手段，

优化细胞工厂的产能，使甜菊糖苷的生产效率达到了可工业化的水平，吸引了不少企业前来寻求合作。

这一系列成果展示了传统化工、生物发酵行业，向效率更高、绿色环保的合成生物学工艺转型的大趋势。随后，实验室又研究了甜茶素、冬凌草等一系列天然产物。这些研究成果吸引了不少企业前来寻求合作，也使部分传统生物工程企业开始向合成生物学转型。

只有投身其中，才会感到天地广阔。历经十年发展，实验室发展起了一系列技术能力，形成了比较完整的专业布局。迄今为止，实验室已申请专利127项，授权专利74项。今年，实验室更是成果频出——

今年3月，赵国屏团队在《细胞研究》上发表论文，阐述他们发现的基因编辑工具Crispr-Cas12a的新功能。据此，他们及时将Crispr系统引入核酸快速检测领域。

用她探索建立起来的代谢流量分析技术，发现了世界上最古老的“霸主”蓝藻，是如何像守财奴敛财一样地疯狂地吸收氮元素的。这是实验室在定量动态检测技术上的重要突破。

8月，覃重军在《自然》上的这篇重磅成果，则在国际上首次将啤酒酵母的16条天然染色体合成一条。

“十年前，合成生物学还只是我们的愿景、我们的梦。”覃重军说，“拿破仑说，‘先投入战斗，然后再见分晓。’我们在很多人怀疑犹豫的时候破釜沉舟，终于打开了新天地。”

走向未来

挑战更复杂的体系，探寻伦理与法律边界

中科院合成生物学重点实验室的十年，也是中国合成生物学发展的缩影。

经过十年努力，中国合成生物学的论文数量已超过英国和澳大利亚，紧跟美国之后，位居世界第二。然而，国际上合成生物学的发展速度十分惊人，从绝对数量和研究的广度和深度来看，中国与国际先进水平还有相当大的差距。

“这与过去十年，世界各国对合成生物学的大量投入密不可分。”赵国屏介绍，美国的能源部、国家自然科学基金会、国立卫生研究院、农业部、国防部等都在支持合成生物学研究。一些基金组织、风险投资集团及企业等也积极参与和支持合成生物学项目，促进其商业化转化应用。

在2008年到2016年合成生物学路线图的基础上，欧盟又在2014年发布了欧洲合成生物学短期(2014-2018)、中期(2019-2025)和长期(2025+)的路线图，进一步确定了未来一二十年欧洲在基础科学、支撑技术、产业和应用领域的目标和任务。此外，英国、德国、瑞士等国家也通过建立研究中心和启动合成生物学研究计划，促进合成生物学发展。

在中国，从2007年高校参与国际遗传工程机器大赛开始，到2010年合成生物学相关的973、863项目立项，再到2011-2012年中美英三国的科学院、工程院在伦敦、上海和华盛顿先后三次召开合成生物学大会，中国合成生物学开始与世界同步发展。

2008年中国科学院建立合成生物学重点实验室以后，国内先后成立了数个合成生物学相关实验室和研究中心，使得我国合成生物学研究体系与队伍逐渐形成。

在中科院系统，成立了微生物工程重点实验室、微生物生理与代谢工程重点实验室，以及深圳先进技术研究院合成生物学研究所等机构。上海交通大学、天津大学、清华大学、北京大学、深圳大学也先后建立了合成生物学相关的研究中心。

这十年间，中国学者也取得了颇令世界瞩目的成绩。以微生物基因组合成为例，从细菌染色体合成的源头创新几乎全部出自国外科学家，到中国科学家贡献了酿酒酵母基因组人工全合成的七篇论文中的四篇，再到覃重军课题组领先构建成功单染色体酵母，中国科学家实现了跨越发展。

此外，利用合成生物学对家蚕性别进行控制、在小鼠体内成功设置蓝光基因开关、在大肠杆菌里完成巴甫洛夫条件反射线路……这一系列成果的取得，也令中国在世界合成生物学领域实际居于第二的位置。

不过，无论从哪个角度来看，合成生物学都还是一个新兴领域，它还有太多问题需要面对，其中“合成生命能否得到伦理上的认可”就是一个大问题。合成生命是否挑战了传统的自然、生命、进化等观念？如何区分生命和非生命、自然与人工？人类按照自己的意愿合成生命，谁有权决定其他生命的存在与否？又如生物安全风险，现有法律、评估和监管手段能否应对合成生物学的快速发展？此外，合成生物学也有知识产权的保护与共享问题。

每一个科技新领域的出现，无论是在实验室还是走入社会，总会在相关的伦理、法律等方面产生影响。它对社会的改变程度越是深刻，面临的反响也就越是剧烈。不过，具有生命力的科技新浪潮并不会因此而止步。反而会在与社会的交互影响中，不断厘清自身正确的发展方向，获得社会的认可与支持。最终，合成生物学将为人类所面临的资源、能源、材料、农牧业、健康医药等挑战，提供战略性的崭新手段。

反观中国的合成生物学科学家队伍，无论是经过艰难转型的前辈科学家，还是海外学成回国或国内成长起来的新生代科学家，都跃跃欲试，希望在这一新兴而富朝气的学科领域获得更大的支持和发展。赵国屏说，这将是生命科学领域又一次颠覆性变革，而且这场划时代剧变已经开始。

合成生物学发展重大事件及成果

2000年 美国科学家成功在大肠杆菌中利用基因元件构建“逻辑线路”，标志着合成生物学的起步。

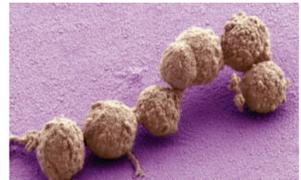
2002年 美国纽约州立大学的研究人员首次人工合成脊髓灰质炎病毒。

2003年 美国加州大学伯克利分校杰伊·D·科林斯教授课题组在大肠杆菌中成功合成青蒿酸的前体物——青蒿二烯，开启了人造细胞工厂生产植物来源天然化合物的新时代。

2004年 第一次合成生物学国际会议在美国麻省理工学院(MIT)举行。同年，MIT举办了第一届iGEM竞赛——合成生物学领域最高水平的国际学术竞赛。

2008年 美国加州大学洛杉矶分校的研究人员以大肠杆菌为材料，改变其氨基酸生物合成途径，成功产生物燃料异丁醇。

2010年 美国生物学家克雷格·文特尔研究团队成功创造出第一个完全由合成基因组构成的原核生物——“辛西娅1.0”(见下图)。这是利用实验室里现成的化学物质构建出的具有生命活性的细胞，载有约1000个基因的DNA片段。“辛西娅1.0”的诞生，意味着人造生命时代的来临。



2011年 美国约翰·霍普金斯大学医学院等机构的研究人员首次人工合成一种真核生物——酵母的部分基因组。

此前曾有研究人员人工合成过一种细菌的基因组，但细菌属于原核生物，而酵母属于更高级的真核生物。本次研究是世界上首次成功合成真核生物的部分基因组，标志着人工合成生物基因组的研究又向前迈出了重要一步。

2013年 美国加州大学伯克利分校杰伊·D·科林斯教授课题组耗时十年，成功合成出具有抗疟药性的半合成(微生物合成加化学合成)青蒿素，并由阿米瑞斯生物技术公司商业化生产。相关研究成果发表在2013年4月25日英国《自然》杂志上，该成果首次证明了CRISPR/Cas9系统能用于哺乳动物细胞基因组的编辑。

2014年 首次人工合成酵母基因组染色体，并在酵母细胞内正常发挥作用；同年，CRISPR/Cas9基因编辑技术获得美国专利授权。

2015年 美国斯坦福大学的研究人员利用基因改造的酵母，实现了阿片类药物的全合成。这种人造酵母的20多种基因来自酵母、植物和细菌，甚至还有一段来自啮齿类动物，它能将糖转化为多巴胺——吗啡类止痛药物的关键前驱体。这项工作将复杂的代谢途径转移到微生物中，充分展示了合成生物学的复杂性。

2016年 世界上首个人工合成基因组细胞生物——“辛西娅3.0”(见下图)诞生。

美国克雷格·文特尔团队将六年前轰动世界的“辛西娅1.0”的基因组缩小了40%，获得了“辛西娅2.0”，随后又在此基础上再次进行了精简，最终得到了只有473个基因的“辛西娅3.0”。这种“最简生命”将成为未来人造生命的基石。

2017年 由中国、美国、英国等多国科学家参与的“人工合成酵母基因组计划”取得突破性进展：成功设计并合成了酿酒酵母菌的5条染色体(其中4条由中国科学家完成)，培育出一种既能存储又能检索的人造遗传信息的半合成生物体，向“全人工再造生命”迈进了一大步。这一成果刊登在2017年3月10日的美国《科学》杂志封面上(见下图)。

