

合成生物学：站在未来“造物时代”的门槛上

合成科学，通往『物质自由』的希望之门

■丁奎岭

合成科学是分子创制的核心和基础，包含化学合成和生物合成两种重要方式，它与生命、健康、农业、材料和能源等领域密切相关。未来的合成需要高水平的创造力和洞察力去探索无限可能性，让人类在分子创制方面获得更大自由。

跨越生物学与化学两大学科的合成科学，是一个有望在未来形成创新“核爆点”的领域。三大生命物质合成、生物降解与转化、乃至DNA信息存储和计算等领域的发展，都需要生物合成与化学合成的融合。作为中国合成生物学研究的重镇之一，上海应积极作为，引领中国成为世界合成科学学术中心之一。

合成创造“影响世界的分子”

合成包括化学合成与生物合成，其目的是创造有功能的物质。分子创制对整个人类的影响非常大，它从生命健康、农业、材料、能源等多方面改变了人类的生产生活方式。

到目前为止，人类能够合成或鉴定的分子有多少种？截至2021年5月的数据是1.5亿个。根据化学空间理论预测，人类能够创造的分子数量有多少？答案是10的63次方！因此，人类迄今所触及的分子合成空间，只是沧海一粟。

切莫小觑了小小的分子，一个小小的药物分子一年销售额可以高达200亿美元，价值相当于近200架大飞机。比如，索非布韦12周可以治愈丙肝，青蒿素让人类不再惧怕疟疾，而合成氨、液晶等分子的合成创制，更是给人类社会带来了划时代的影响。可以说，现代社会人类70多岁的平均寿命，与物质的创造及其所带来的技术发展为人类带来的福祉息息相关，它使我们的生命延长，也使我们的生活更便捷、更美好。

分子合成的发展，从化学角度大致经历了从无机到有机、从平面到立体、从小分子到大分子、从简单到复杂的过程。未来的合成一定是精准、高效和绿色的，而合成的分子一定是具有功能的。这也是为什么合成生物学从诞生之初就受到非同寻常的关注，尽管这门学科及产业在发展过程中还有很多极具挑战的技术问题需要攻克，但它的确是人类通往未来合成与理想分子的“希望之门”。

“细胞工厂”让物质合成更简单

合成科学面临的最大机遇和挑战是什么？首先是要想办法让分子合成变得更简单。以复杂药物分子为例，现在很多药物分子的合成非常繁琐，有的甚至需要经过几十个步骤，为此科学家正在尝试更简单的合成路径。比如，通过合成生物学的途径可以生产清洁能源，用生物方法“吃掉”塑料。未来，合成生物学若能实现常温常压人工固氮，将会对人类功莫大焉，要知道，目前工业合成氨消耗了地球上2%的能源。

由化学家创造的三大合成材料塑料、合成纤维、合成橡胶，结束了人类依靠天然材料的历史，彻底改变了人类的生活方式。可以说，当前人类的合成科技已经达到了空前的成熟度。人类甚至一度认为，无论多么复杂的分子，只要结构清晰且稳定存在，只要有充足的资源供应，就能将它合成出来。

但事实是，很多分子的合成非常困难，研发一款新药平均需要筛选10万个化合物、花费超过10年时间和10亿美元。能不能有更简单的方法？新兴的合成生物学将引领这一潮流，它让分子链接变得像系安全带那样方便、精准，日益成为材料、制药、生物学研究中的常用工具。

合成生物学本质上是一个“细胞工厂”的理念，它将细胞作为一座工厂，以酶促反应作为桥梁，在基因与最终产物分子结构之间建立逻辑关联，基于细胞工厂提高产量，加速分子的进化、演变和拓展应用。它将分子合成的一道道工序都浓缩在“细胞工厂”里去完成，这就使物质的合成变得更容易。

目前，合成生物学已经历了20多年的快速发展。大约10年前曾有一场激烈论战，探讨合成生物学与合成化学谁更具优势。与合成化学相比，合成生物学有其独到的优势，例如中间体无需纯化、不需要保护基、高立体选择性、利用可再生资源等。现在看来，它们最终一定会走向交叉融合，让我们实现创造物质的自由。无论是在细胞工厂还是在真实的工厂中合成物质，人们总希望它具有定量的收率、完美的选择性且没有废物产生，归结到最基础的科学问题，仍然是化学键的活化、断裂和重组。

抓住机遇抢占合成科学制高点

随着化学和生物学的发展与技术进步，化学合成与生物合成出现了由点到面的快速融合、相互促进的趋势，为合成科学带来了前所未有的创新机遇。未来的合成科学应以分子创制为导向，以合成化学与合成生物学为纲，寻求二者从理论到技术的全方位深度融合，突破传统的学科研究范式，拓展合成科学发展的新空间，由此构建我国在合成科学领域的新格局，在把握新一轮科技革命和产业革命重大机遇的同时，抢占未来合成科学领域的制高点。

上海在合成生物学领域有着自己的优势，我们没有理由不把它做好。例如在青蒿素的合成上，目前仅通过合成生物学途径只能用两步化学合成，就可以将青蒿酸变成青蒿素。目前团队得到的青蒿素结晶纯度为65%，未来能不能做到80%或更高？能不能把成本降到每千克1000元以下？如果能够做正，那我们就不需要再去种青蒿来提取青蒿素了。目前，该项目正与药企推进产业化。

除了青蒿素的人工合成，上海交通大学还用合成生物学方法，实现了从淀粉糖、纤维素糖到乳酸的高效合成，并取得了核心专利，后续可通过化学合成将乳酸转化为生物可降解材料聚乳酸，目前正在携手企业推动产业化。最近，我们还运用合成生物学方法，实现了从二氧化碳直接合成聚乳酸方面的“从0到1”的突破。未来，这些都将是巨大的产业，当成本下降到一定程度后，人类目前面临的白色污染问题将得到有效解决。

合成生物学与合成化学的交叉融合，将会是一个长期促进的过程。合成生物学家应该增强对生物合成反应机制的深层次认知，包括酶的结构与催化功能的关系、酶的动态催化机制、生物转化的化学原理和复杂分子的生物合成策略等；化学家应该学习和模拟生物体系的能量和物质的转化机制，构筑高效的仿生催化剂和人工酶，发展高效的仿生反应，实现各种功能分子的高效、精准创造。与此同时，我们尤其需要通过生物合成与化学合成的融合，聚焦具有重大战略价值的合成转化和功能分子，对接医药、材料、能源、健康、碳中和、人工固氮等重大产业和社会问题，解决单一合成手段无法解决的挑战性难题。

展望未来，化学合成与生物合成的交叉研究，还将加深人类对生命和自然的认识，有助于我们从新的角度去思索地球演化、环境失衡、生命进化及健康和疾病等基础问题，提出创造性的解决方案。

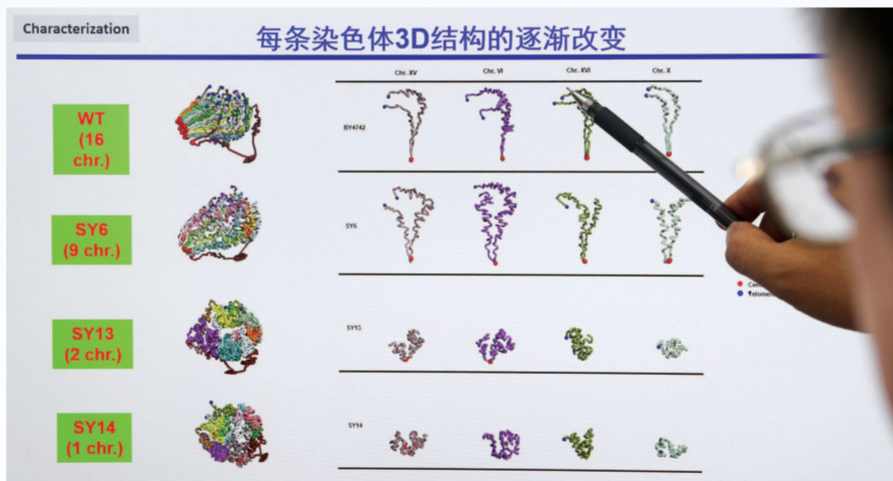
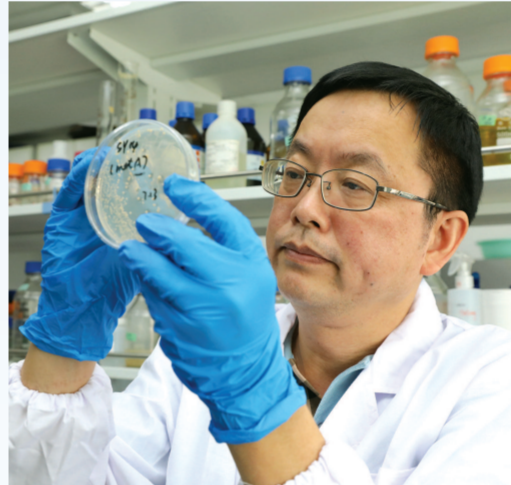
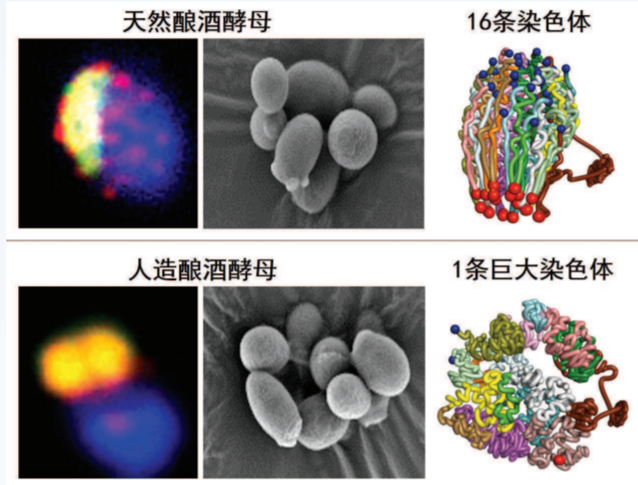
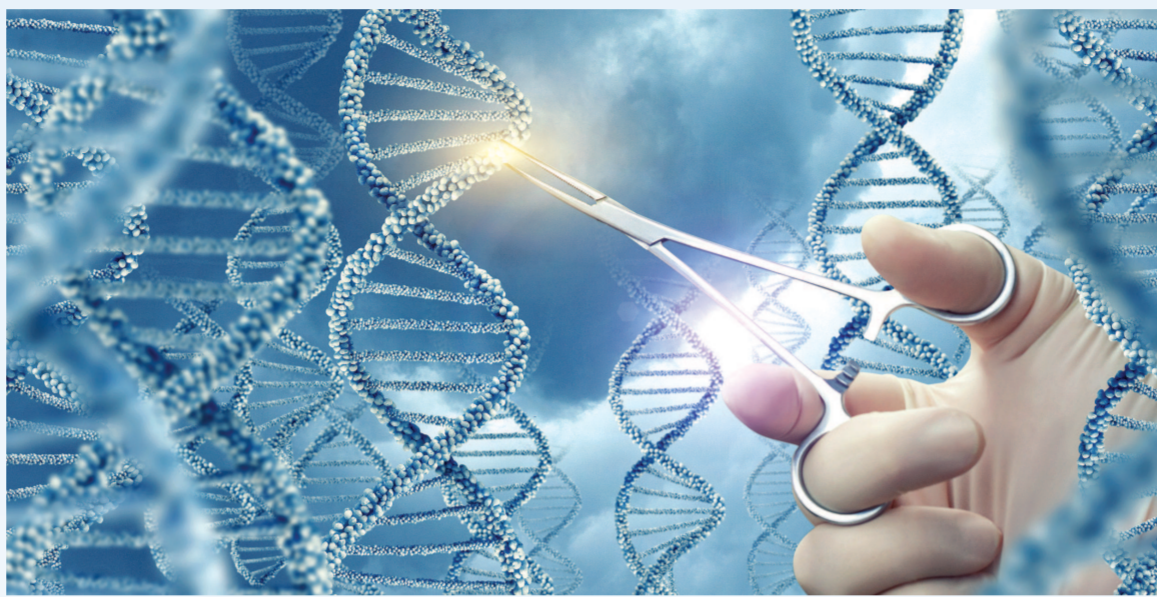
合成生物学作为催动原创新突破、学科交叉融合的前沿学科，已成为继发现DNA双螺旋结构所催生的分子生物学革命、人类基因组计划实施所催生的基因组学革命之后的第三次生物技术革命，被《自然》《科学》等国际顶尖期刊及多国智库评为十大颠覆性技术之一，已成为新一轮科技与产业革命的前沿焦点，各国竞相在这一领域制定发展路线图。

随着生命科技(BT)与信息科技(IT)的融合发展，合成生物学将人类带入了设计、创造生命，继而走向“物质自由”的全新阶段，有望改变传统

的生产方式。如今，在人工智能的引领与赋能下，合成生物学走到了一个至关重要的发展关口，一些指向未来的创新“核爆点”正在形成。

这一颠覆性技术、革命性思维将引发怎样的变革？在上海市中国工程院院士咨询与学术活动中心日前举行的合成生物学专场院士沙龙上，中国工程院院士杨胜利、中国科学院院士丁奎岭分别作了学术报告，从不同角度介绍合成生物学即将开启的未来“造物时代”所面临的机遇与挑战。

——编者



2018年8月，中国科学院分子植物科学卓越创新中心合成生物学重点实验室章重军团队在国际顶级学术期刊《自然》上发表论文，宣布首次创造出有生命活性的人造单染色体真核细胞，成果入选“2018年度中国科学十大进展”。

图为章重军及其团队的人造单染色体真核细胞研究内容。均资料照片

合成生物学简史

合成生物学是一门汇集生物学、基因组学、工程学和信息技术等的交叉学科。它结合了生命科学观察分析的方法和工程学的设计思维，使人类得以通过工程方法，设计、改造，甚至从头合成具有特定功能的生物系统。“Synthetic Biology”一词由法国物理化学家斯蒂芬·勒杜克于1911年在其所著的《生命的机理》一书中首次提出。但直到上世纪中期，合成生物学的理论和技术基础才逐步建立起来。

上世纪50年代DNA双螺旋结构发现后，遗传密码的破译、限制性内切酶的发现、PCR技术的发明等一系列重大分子生物学成就，催生了基因工程技术，也正式开启了合成生物学的大门。1980年，德国科学家芭芭拉·霍博姆开始使用“合成生物学”这一概念来表述基因重组技术。

进入21世纪，合成生物学迎来快速发展的时代。

2000年，美国科学家先后在大肠杆菌中利用基因元件构建“双稳态基因开关”“生物振荡器”和“逻辑线路”，标志着复杂合成生物学的正式开端。

2002年，美国纽约州立大学石溪分校维默尔团队通过化学合成病毒基因组获得了具有感染性的脊髓灰质炎病毒，这是人类历史上首个人工合成的生命体。

2003年，美国加州大学伯克利分校杰伊·D·科林斯团队在大肠杆菌中成功合成青蒿素的前体物——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。

2008年，美国科学家克雷格·文特尔领导的研究小组人工合成了生殖支原体的基因组DNA，这是第一个人工合成的原核生物基因组。

2009年，瑞士苏黎世联邦理工学院马丁·佛森格团队合成了一种可调的哺乳动物细胞振荡器，首次在哺乳动物细胞中实现了对基因表达的周期性控制。

2010年，美国科学家克雷格·文特尔团队成功合成仅由合成染色体控制的新支原体细胞，并宣布首个“人工合成基因组细胞”诞生。

2014年，美国斯克里普斯研究所罗梅伯格团队设计合成了一个非天然碱基配对X和Y，并将它们整合到大肠杆菌基因组。这意味着在控制条件下，未来的生命形式有无限种可能。同年，美、英、法等多国研究人员组成的科研小组首次合成人工真核生物染色体，并在酵母体内正常发挥功能。

2016年，世界首个人工合成的基因组细胞生物“辛西娅3.0”诞生。这种“最简生命”将成为未来人造生命的基石。同年，瑞士苏黎世联邦理工学院马丁·佛森格团队开发出虚拟人工胰岛细胞。

2017年，上海科学家人工合成4条酵母染色体，这是继合成原核生物染色体之后的又一里程碑式突破，开启了人类“设计生命、再造生命和重塑生命”的新纪元。

2018年，上海科学家将酿酒酵母的16条染色体融合为1条染色体，人工创造出了一种新型酵母，这是世界首个人造单染色体真核细胞。

2021年，上海科学家开发出新型光遗传学工具，在糖尿病小鼠身上实现光照降血糖。

作为21世纪生物学领域催动颠覆性创新和学科交叉融合的前沿代表，合成生物学受到从学界到资本的高度关注，各国相继出台相关政策与研究计划，推动合成生物学发展。在中国，上海、天津、深圳成为合成生物学发展重镇。

近年来，合成生物学及其应用已在深刻影响化工、食品、消费品、能源、医疗健康和农业等领域的变革，创造出巨大的社会和经济价值。麦肯锡全球研究院发布的一份研究报告指出，合成生物学技术在未来的一二十年中，每年将为全球带来至少2万亿美元的直接经济效益。(摘编自《河南聊医疗》)

■杨胜利

生命科学自诞生以来，从生物学的形态、分类研究逐步发展到细胞生物学、化学生物学，由此进入实验科学时代。而随着分子生物学、基因工程、系统生物学，尤其是合成生物学的出现，生命科学开始从实验科学向工程科学演化。

今天，由合成生物学带动的技术平台已经在很多领域落地应用。合成生物学的研究范式从大数据开始，经历数据挖掘、建模和演算，最后发展到由人工智能(AI)引领的数字合成生物学。它把生命科学推向预测科学，使其有了强大的预测能力，成为融合实验科学、工程科学和预测科学的新兴交叉学科。

打造合成生物学的“数字底座”

生物学的信息特别丰富，不仅涵盖基于基因、环境、表型相互作用产生的各种组学数据，还包括在医学、农业、工业和生态环境等领域应用的数据。对这些数据进行标准化、挖掘、运算和建模，人工智能发挥了很大作用。目前，人工智能已用于蛋白质三维结构预测，以及基因突变与疾病发生、发展相关性的预测。

数字技术将推动和提升合成生物学的研究、转化和产业化。近来，国际上在这一领域的进展相当迅速。已有文献报道，科学家利用大数据和人工智能，实现了目标化合物的化学合成与生物合成路线设计，并由AI化学家完成了化合物的合成。从未来发展看，数字底盘细胞、数字模式生物系统都是合成生物学研究的基础技术平台。

上海是中国合成生物学的重要发源地之一，目前上海合成生物学研究和产业主要集中在提升和扩展发酵工程产业，已成功将多种微生物底盘细胞用于生产植物来源的药物。这也是国内合成生物学研究的主流。在此基础上，上海应尽快拓展合成生物学研究的领域，大力发展数字合成生物学。

作为一个多学科交叉融合的领域，数字合成生物学尤其需要化学、电子、计算机等领域的科学家参与。合成生物学不光是生物学家的事情，需要多学科交叉的专业人士共同推进。

数字器官、合成免疫赋能医学

合成生物学是一门以设计为导向的学科，它通过发现、表征和重新利用生命分子来实现新的生物功能。这些创新可能对生物医学的未来产生重大影响。

早在2015年以前，为推动AI药物研发，美国食品药品监督管理局(FDA)就启动了药物毒性预测的创新计划。根据预期，该计划完成后，将有80%至90%的药物毒理实验将不再用小鼠、大鼠等动物模型完成，而是在数字器官里进行，人工智能与机器学习将在这一过程中发挥重要作用。药物毒性的测定将来从小鼠到计算机，这就是数字医学的重要理念。在发展医学合成生物学上，上海独具优势，应予以大力推进。

其实，已有很多医生在实践如何利用数据挖掘、人工智能，使临床诊断更加精准、便捷、高效。比如，利用大数据、人工智能对图像进行识别，中医门诊现在不仅能查出1厘米内的肺癌，还能精准诊断多囊卵巢综合征，其精准度、灵敏度、特异性均达到了西医诊断标准。

医学合成生物学有很多分支，包括合成生理学、合成免疫学、再生医学等等。但总体而言，这个领域目前还处于起步状态，科学家和医生都在从各自的角度推进相关研究，但大多数时候，他们并没意识到自己从事的是医学合成生物学研究。

合成生理学通过合成生物学的基因软件来调控血糖、纠正代谢紊乱，让患者从疾病状态恢复到健康状态。2011年，就有科学家报道，他们将一种带有黑视素和GLP-1基因的工程细胞植入糖尿病模型小鼠皮下，再通过蓝光照射，刺激基因使GLP-1的分泌增加，最终达到刺激胰岛素分泌、维持体内葡萄糖稳定的目的。

合成免疫学是国际医学界最为火热的前沿领域，它能控制并创建人体的免疫力。现在，疫苗、抗体、细胞治疗等都在通过合成生物学手段调节人体免疫系统。早在十多年前，科学家就通过合成生物学手段预防肿瘤、制服耐药菌、预防霍乱感染。2021年，国际著名学术期刊《细胞》曾多次报道通过合成生物学手段研发的疫苗诊断试剂和细胞治疗的相关成果进展。

此外，通过合成生物学，科学家可利用自体干细胞制造各种器官组织，解决器官移植中的免疫排斥问题。

合成生物学应用潜力无限

随着人们对生物信息理解的深入，无论是自然生命还是人工生命，都将被重新整合进数字空间与物理空间相融合的新体系中。除了生物医药领域，合成生物学在农业、环境、能源等领域也有巨大的发展空间。

在农业方面，科学家通过合成微生物对根系微生态进行重组，可促进植物生长，这对于粮食增产具有重要意义。

事实上，食品生产也是目前合成生物学应用的一个热门领域。通过人工合成的微生物可直接合成食品，还能生产更健康或特殊配方的食品。以环保的方式提供高品质食品，对于应对日益严重的全球粮食危机、减少温室气体排放意义重大。目前，美国已经批准了一些合成生物学粮食产品上市。

在环境方面，合成生物学技术可用于控制污染，比如解决重金属污染和中毒问题。

伴随合成生物学的发展，相应技术监管也需同步跟上。目前，世界卫生组织(WHO)对数字化技术在健康管理中的应用指南已经更新到了第三版。FDA也启动了“数字健康FDA行动计划”。希望上海的合成生物学能够形成从大数据到人工智能，从市场应用到监管的完整链条，从而实现从研究、转化到产业化应用的全过程。(本版文字均由本报记者许琦敏整理)



实验室培养出来的人造肉。图/视觉中国