

# 卷首语

## Foreword

# 人造生命与合成生物学

2010年5月,美国生物学家克雷格·文特尔(J. Craig Venter)等人在 *Science* 杂志发表了一篇论文,题目为:“实现由化学合成基因组控制的细菌细胞”。工作由三部分组成:通过化学合成方法合成了蕈状支原体亚种(*M. mycoides sub. capri* GM12)基因组 DNA 序列片段,并利用酵母细胞将其装配成蕈状支原体完整基因组;将与其亲缘关系很近的山羊支原体(*M. capricolum*)的基因组去除;将人工合成的基因组植入去除了原基因组的山羊支原体细胞内。结果,合成的基因组取代原基因组后能够发挥作用,使其正常生存和繁殖,并最终完全替换原有的蛋白质体系。就是这样一项科学研究成果,被国内不少媒体以“世界首个人造生命在美国诞生”为题广为报导。其实这种说法是极其不严谨的,有误导读者之嫌。因为更换过基因组的山羊支原体细胞内除了基因组之外还有蛋白质等多种成分,后者并非是人工合成的,而且短期内也看不出人类有合成所有这些成分的能力。准确地说,文特尔等人的工作仅仅是在人工合成生命的万里长征中迈出了重要的一步。

虽然文特尔等人的工作只是迈出了重要的一步,但在合成生物学的发展史中却具有里程碑的意义。合成生物学是21世纪初出现的一门新兴交叉学科,在这里,生物学、工程学特别是控制工程学和数学紧密地结合在一起。合成生物学的主要研究内容包括对新的生物零件、组件和系统的设计和构建;以及对现有的、天然存在的生物体的重新设计和改造,其目的是为了造福人类社会。它是继转基因技术之后出现的新一代生物技术,代表了生物技术发展的一个新的制高点。合成生物学在改造生物的深度、广度和力度上一般要比转基因技术更进一个层次。这方面一个典型的例子是美国合成生物学家 J. D. Keasling 课题组利用大肠杆菌生产青蒿素前体紫穗槐二烯的工作。青蒿素是中国人首先发现的抗疟疾良药,以其高效、快速、低毒和不易产生抗药性等优点,被世界卫生组织认定为最有效的抗疟疾药之一。不幸的是野生青蒿的青蒿素含量普遍过低,导致从植物提取青蒿素成本高,产量低,供不应求。而通过大肠杆菌的生物合成为青蒿素生产闯出了一条新路子。根据最新的报道(*PLoS ONE*, 2009, 4(2): e4489):经过遗传改造的菌株生产的紫穗槐二烯在培养液中的浓度平均达到 27.4g/L,而紫穗槐二烯经过几步化学反应即可生成青蒿素。整个遗传改造的工作包括对多种基因的优化、精密调控和代谢途径的组装等。所有这一切与传统的转基因技术有所不同。但是这并不意味着合成生物学要取代转基因技术,而是各有各的适用范围,两者应共同发展。

以上是合成生物学对现有生物进行遗传改造的例子。下面谈谈人工生物系统的设计与构建问题。从2003年开始,美国麻省理工学院发起了一项以本科生为主要参加者的“国际遗传工程机器大赛”(International Genetically Engineered Machine Competition, 简称 iGEM)。目前 iGEM 已经发展成为一项竞争激烈的国际比赛。为适应 iGEM 活动的需要和合成生物学的发展,美国学者 D. Endy 等人于2005年创立了标准化的生物模块 BioBrick 登记处,收集各种标准化的生物零件,供世界各国参赛的学者和学生使用。获准登记的 BioBrick 的数目增长极为迅速,目前已达 3000 多种(详见 <http://partsregistry.org> 和 <http://biobricks.org>)。有了合成生物学工程化的设计理念,同时利用标准化的生物零件,如各种蛋白质编码基因和启动子等,合成生物学工程师就可像电气工程师设计电路一样,设计各种各样的基因线路(genetic circuit),以实现各种特定的功能。已设计并构建成功的基因线路的数量相当之多,并迅速增长,其中包括用于细菌计算机和微量砷检测等的基因线路。理论上讲,可能设计出的基因线路种类之多是难以估量的。合成生物学为生物技术的应用展现了广阔的发展前景(对合成生物学感兴趣的读者可参阅:宋凯编著《合成生物学导论》,科学出版社,北京,2010年)。需要指出的是,电路设计已有成熟的理论,但迄今仍无人建立基因线路设计的相关理论。

设计和构建成功的基因线路需要植入某个宿主细胞内,这个宿主被称为底盘(chassis)。目前基本上选取大肠杆菌作为底盘微生物,但是很不理想。理想的底盘生物基因组应该可以从头设计并加以合成。细菌必需基因和最小基因组研究的进展使底盘基因组的设计和构建变得较易实现。实验上可把一个细菌基因组中所有基因逐一剔除,若剔除后细菌在给定的生存条件下死亡,则称此基因为必需基因;否则就是非必需基因。目前已经对 14 种细菌进行了这样或类似的实验,共鉴定出 5260 个必需基因。一种细菌所有必需基因的集合构成了该种细菌的最小基因组。我国学者建立和维护了国际上最大的生物必需基因数据库 DEG (Database of Essential Genes),详见 <http://www.essentialgene.org>。从 DEG 出发并结合细菌基因组的知识,有可能从头设计和合成一种最小基因组,作为底盘生物基因组使用。若能实现,那将是继文特尔此次工作之后另一个里程碑式的进展。

多年来生物学的研究一直沿着从整体到局部,即分析的途径进行:从个体到器官、组织直到各种细胞和分子。但是即使对所有这些细节都研究清楚了,人们仍然不知道生物作为一个整体是如何协调发挥作用的。系统生物学的发展企图回答这个问题。合成生物学则提供了另外一条研究途径:通过构筑人工生物系统来更好地理解天然生物系统的工作原理。因此,无论从科学或技术两方面来看,合成生物学都是重要的。

最后,合成生物学可能有这样或那样的伦理道德和安全问题,但我认为,对付这些问题的有效措施之一就是我们必须掌握人造生命与合成生物学的相关理论和技术!

(天津市南开区卫津路 92 号天津大学,天津 300072)



张春霆,山东烟台人,长期从事生物信息学研究,中国科学院院士,第三世界科学院院士;现任天津大学理学院教授,天津大学生命科学与工程研究院院长。

张春霆