



绘图 / 杜涛

撰文 奇云

# 合成生物学 指引我们向何方?

合成生物学真正进入大众视野，缘于2010年首个人造单细胞生物“辛西娅”的诞生。这是第一个由人类合成并能自我复制的新物种，它在给公众带来惊叹和恐慌的同时，也让合成生物学迅速成为媒体和公众关注的焦点。

## 合成生命 应运而生

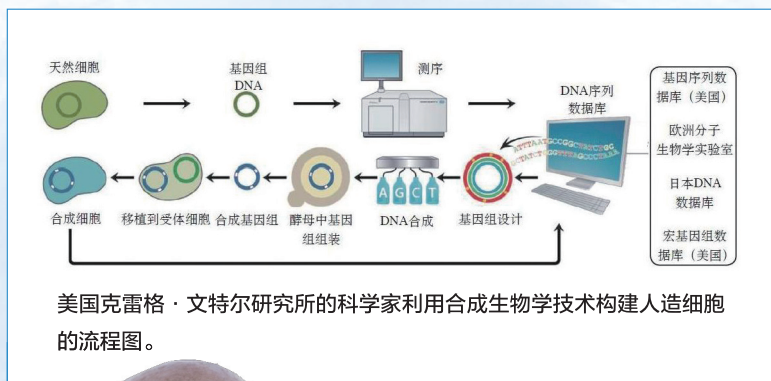
合成生物学是一门建立在系统生物学、生物信息学等学科基础之上，并以基因组技术为核心的现代生物科学。虽然“合成生物学”一词1911年就在著名科学刊物《科学》和《柳叶刀》

等杂志上出现过，但许多学者认为，合成生物学成为一门真正的学科始于2000年。比起当前的基因工程等技术，合成生物学的研究更前卫，更代表了下一代的生物技术。

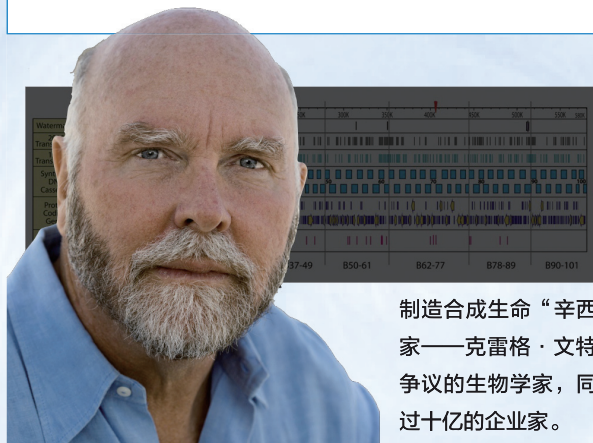
继系统生物学之后，生物学研究思想在“分析”趋于“综合”、“局部”走向“整体”的认识基础上，上升至复杂生命体系“合成、构建”的更高层次；也是继以“原位改造与优化”为目的的基因工程技术和以“数据获取与分析”为基础的基因组技术之后，生物技术上升至以工程化“模型设计与模块制造”为导向的更高台阶。

进入后基因组时代以后，集成系统生物学思想的合成生物学应运而生，它综合了生物化学、生物物理和生物信息等技术，利用基因和基因组的基本要素及其组合，设计、改造、重构或是创造生物分子、生物体部件、生物反应系统、代谢途径与网络乃至具有生命活力的生物个体。

虽然合成生物学的基础就是以基因组技术为核心的生物



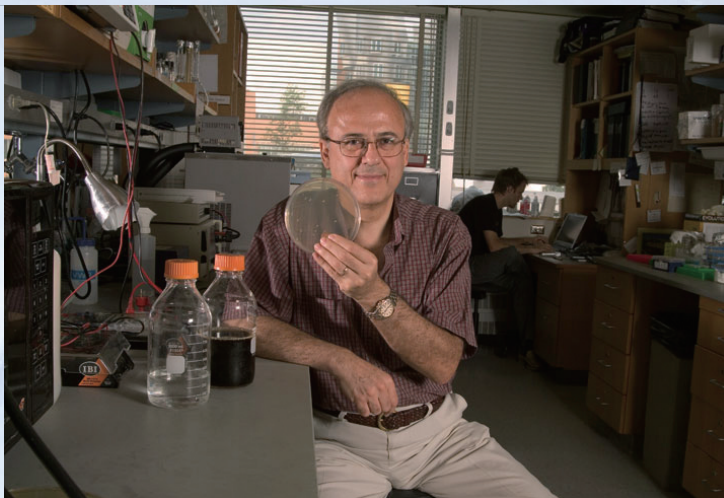
美国克雷格·文特尔研究所的科学家利用合成生物学技术构建人造细胞的流程图。



制造合成生命“辛西娅”的天才科学家——克雷格·文特尔，是一名具有争议的生物学家，同时也是一名财产过十亿的企业家。

美国麻省理工学院格雷格里·斯特凡诺普洛斯教授。

技术,类似传统生物技术的工程化。但是,它并不局限于传统生物技术那种对基因理性组合的模拟,而是一种能从头合成复杂生命的可验证技术。合成生物学与目前基因工程和生物技术方法的关键区别,就是其将工程设计和开发的方法应用于生物技术。这种方法的实质就是为了设计出满足某些特性的产品,对每一个部件、装置或系统的特性进行规范。在构建过程中,系统常常是利用标准的装置建造的,而这些装置则是由标准的部件制造的。标准的部件和装置具有复杂系统建造所需的全部特征。因此,合成生物学含有三个基本要素:第一是采用从自然界分割出来的标准生物学元件,其可被修饰、重组乃至创造。第二是依据基因组和系统生物学的知识进行理性的重组、设计。第三是采用现代生物技术和相关物理、化学技术,人工建造优化的生物系统,乃至获得新的生命(生物体)。合成生物学的发展主要涉及四个重要技术:首先是测序,有了测序技术的发展,了解了原有系统才能更好地设计新的系统。第二步就是计算机模拟建模,了解了整个生命系统的构成,对生命系统有一个系统认识后,通过计算机模拟建模分析,编制科学家想要实现的新的生命体系。第三步就是从无到有获得新的基因。最后



是通过移植技术获得新的生命细胞。合成生物学既是多学科的交叉综合,又是充满挑战和机遇的创新研究。

### 惠及多方 令人期待

合成生物学的进展虽然还没有出现像克隆羊“多莉”问世那样轰动的成果,但其长远的影响却可能超越克隆技术。2004年,合成生物学被美国麻省理工学院出版的《技术评论》杂志评为“将改变世界的10大新出现的技术”之一。2010年12月,美国《科学》杂志评出的10大科学突破,合成生物学排第2位。英国《自然》杂志盘点出2010年12件重大科学事件,合成生物学排第4位。此外,《科学美国人》的2010年10大科学新闻、《时代》周刊的10大医学突破、《国际财经日报》的10大科学发现、我国《科技日报》的国际10大科技新闻均包括合成生物学。2011年1月,《自然》杂志预测的“2011年13件重要发现及事件”中,也包括合成生物学。

合成生物学目前的发展态势与计算机产业发展早期有许多相似之处,未来的影响可能会与计算机曾给人类社会带来的影响相仿。由于仍处于发展早期,合成生物学的未来具体应用领域尚难准确预料。时下较为普遍的看法是,它在医学、制药、化工、能源和材料以及农业等领域会大有用武之地。

在能源领域,合成生物学可以用于生物燃油开发。科学家正在利用生物技术与合成生物学工具解决生物燃油生产工艺过程中的一些问题,包括开发出人工合成细菌,让它可以将糖类直接转化成与目前使用的燃油兼容的生物燃油。研究证明,由13个酶组成的合成酶途径,可以由具有高能量密度载体的淀粉及水在温和的反应条件下,高效低成本地生产氢气。随着技术发展及与燃料电池的集成,该技术也有望解决与氢气的储存、销售相关难题,因而在汽车领域应用潜力巨大。

在医疗和制药领域,一些科



由于在生物合成抗疟疾药物领域的突出成就，凯瑟林被美国《发现》杂志评选为2006年度最有影响的科学家之一。

在进行利用大肠杆菌合成紫杉醇的研究。他们将紫杉烯代谢途径分成两个模块：一个是大肠杆菌自身生成的异戊烯焦磷酸的上游模块，另一个是异源的下游萜类化合物形成模块。用一种多变量模块化的代谢途径工程方法，通过调整模块中各种基因元件的表达水平，减少中间抑制物吡嗪的累积，使得两个模块能很好地平衡匹配，结果成功地使紫杉二烯（紫杉醇的前体物）的产量加到1克/升，与改造前菌株相比，提高了15 000倍！这种模块化途径的工程方法，为紫杉醇及萜类天然产物的大规模生产奠定了基础。

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，以实现各种特定的功能。基因线路是合成生物学的重要组成部分，这些研究不仅可更深入地了解生命的构成方式和调控原理，还可设计具有所需功能的基因元件，进而构建合成生物系统。另外，基因线路的研究也是进行生物分子计算的基础。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。理论上讲，未来可以设计出的基因线路种类之多是难以估量的。

多年来，美国私立科研机构

学家正在尝试用合成生物学手段开发新的药物。合成生物学家已经制造出成千上万种可编程的生物零件，一些基因部件可以被撮合到一起，执行比较复杂的任务。相比于传统的制造工序和原材料，生物零件预期具有巨大的优势。生物零件可以制造出任何能够想象出来的医学药品，包括那些用传统化学无法制造出来的或今天价格奇贵的药品。例如，美国加州大学伯克利分校化学工程系教授、劳伦斯国家实验室合成生物学中心主任凯瑟林利用来自细菌、酵母及植物（青蒿）等进行多种基因及代谢途径的组装、多基因的精密调控，改造后的菌株使青蒿素的前体物质——青蒿酸

的合成能力大大提高，从而可望以低成本生产抗疟疾药物，用于第三世界地区的疾病治疗。为了尽快使研究成果产业化，他们还专门建立了新的公司，用合成生物学技术进行抗疟疾药及生物能源的生产。由于在生物合成抗疟疾药物领域的突出成就，凯瑟林被美国《发现》杂志评选为2006年度最有影响的科学家之一。还有一些科学家在尝试制造可专门杀死癌细胞的微生物，这些微生物进入人体后会找到并释放药物杀死癌细胞，完成任务后又能够自身溶解。紫杉醇是一种强效抗癌药物，化学合成法需要51个步骤。美国麻省理工学院化工系格雷格里·斯特凡诺普洛斯研究组，正

克雷格·文特尔研究所的科学家一直在进行合成基因组的工作。2007年，他们将蕈状支原体的整个基因组分离为“裸露”的DNA并将其移植到山羊支原体中，实现了其在细菌基因组中的移植：将一种物种变为另一种物种。2008年，科研人员在酵母中得到完全的化学合成、组装、克隆的生殖支原体基因组，这是第一个人工合成的细菌基因组。2009年，为了进一步利用酵母中的细菌基因组来构建活的微生物细胞，他们实现了基因组从酵母到其他物种的高效转移，从而打通了人工合成细胞的最后一步。2010年，他们报告了从数字化的基因组信息开始，设计、合成和组装了一个具有1.08兆个碱基对的蕈状支原体基因组，将其移植进一个山羊支原体受体细胞，从而创造了一个仅由合成染色体控制的新的蕈状支原体细胞。新细胞内仅有的DNA具有预期设计合成的DNA序列的表型性质，有连续自我复制的能力。文特尔等将新细胞命名为“辛西娅”。今后，在“辛西娅”的基础上，“合成细胞”会进一步进行。在原有基因组基础上，通过增加或减少基因组的组成，了解新“合成细胞”的功能，从而获得组成生命的基本知识，为将来真正“自下而上”从头设计生命奠定基础。

当前，合成生物学的产业化应用已经初现端倪。2010年7月，美国的《研究与市场》预计，到2015年合成生物学产业市场将超过45亿美元。2010年7月，埃克森美孚公司与文特尔的合成基因组公司签订了进一步合作的协议，

将投入6亿美元进行微藻生物燃料的研发。2010年12月，《工业生物技术》杂志刊登了排名前10位的风险投资支持的生物技术公司，其中大量的创投资金投资于生物燃料方面的合成生物学公司。美国生物技术产业组织发表了报告介绍合成生物学目前在化学品和医药中的应用，涉及的产品包括：生物柴油、生物异戊二烯、生物丙烯酸、生物表面活性剂、生物己二酸、生物可降解塑料、西他列汀（Ⅱ型糖尿病用药）等，其中多项技术获得2010年美国总统绿色化学挑战奖。合成生

物学的基础研究催生了许多研发性的合成生物学公司，为合成生物学产业的发展提供了很好的技术平台，加快了产业化的进程。目前，所研发的产品大都完成中试，有的已与大公司合作进行工业化。据报道，美国两家企业已开始使用人工细菌生产生物燃料，全球制药巨头赛诺菲-安万特公司已经获准使用合成生物学改造的啤酒酵母生产青蒿素。

### 道德伦理 谁是谁非

由于合成生物学旨在改造生命和创造生命，打破“自然”和



“非自然”的界限，它就必将在社会上引起有关伦理道德的困惑与争论。在合成生物学发展的这几年时间里，在各种科学刊物及学术会议上，有关合成生物学与生物安全、伦理道德的话题也是经常讨论的重要议题。

有关合成生物学的伦理争议大多集中在两种观点上：一是合成生物学家人工制造自然界中没有的生命，违背了上帝有关生命法则的旨意以及顺应自然发展规律的伦理；二是合成生物学家人工合成生命违背了尊重生命的伦理原则。首先，有关宗教伦理的争论存在于许多学科中，而合成生命研

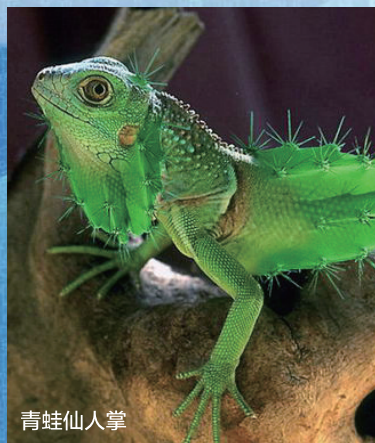
究的出发点是利用人造生命来造福人类，因而似乎没有必要用严格的宗教伦理来要求生物学家。其次，尊重生命并不意味着我们对地球上任何生命形式都不能利用和改造。泛化的人类中心主义，把尊重人的生命看成是最高的伦理原则，是伦理学的底线，即我们只能把人看成是目的而不是手段，不能把任何生命形式都看成是目的而不是手段。在生命科学研究中，采用这种观点似乎更合理一些。

从理论上来说，用合成生物学可以制造出比目前人类已知的病毒和细菌更具毒性、更具传染性、更具耐药性的新品种，可能会

对人类造成许多潜在危害。例如，合成生物体被有意或无意地排放到环境中后，可能因其具有崭新的结构而在自然选择中获得优势而无限增值，或与其他微生物发生相互作用造成合成基因污染自然界的基因库。当前，人们最大的担忧在于：一旦合成生物学的方法趋于成熟并予以推广，生物恐怖主义分子完全有能力制造出致命微生物，例如埃博拉病毒、天花病毒和一些目前人们拥有的药物均无法消灭的病毒。

合成生物学就因其利弊相兼而引起广泛争议。由美国彼得·哈特研究协会和伍德罗·威尔逊中心

这些精彩似植物又似动物的图片出自一些photoshop高手之手。不过，一旦科学成熟，这些生物或许就会出现在你的身边。



青蛙仙人掌



怪兽蒲公英



芒果蝙蝠



草丛里的蛇间谍



马铃薯青蛙



洋葱蜘蛛

共同进行的民意调查显示,66%被调查者认为,应该推动合成生物学的研究,但34%的被调查者要求禁止这一学科,起码不要在不了解其可能引起的不良后果时从事这方面的研究。在对合成生物学心存疑虑者中,27%的人担心恐怖组织会利用研究成果发展生物武器;25%的人担心合成生物学产生的人造生命会破坏伦理道德;23%的人担心这些研究会人们对人们健康产生负面影响;13%的人担心环境会因此受到破坏。调查还发现,一半以上的被调查者希望美国政府制定严格措施,以规范合成生物学研究。

2010年5月27日,美国众议院

能源和商务委员会专门就合成生物学举行了听证会。听证会最终得出的结论是,合成生物学技术目前还不会引起环境、安全及伦理方面的担忧,但需要关注其发展。参与听证的科学家认为,如果提供良好的监管环境,合成生物学有着巨大的社会效益及经济价值,必将在能源、环境、化工、材料、医药等领域得到广泛应用。

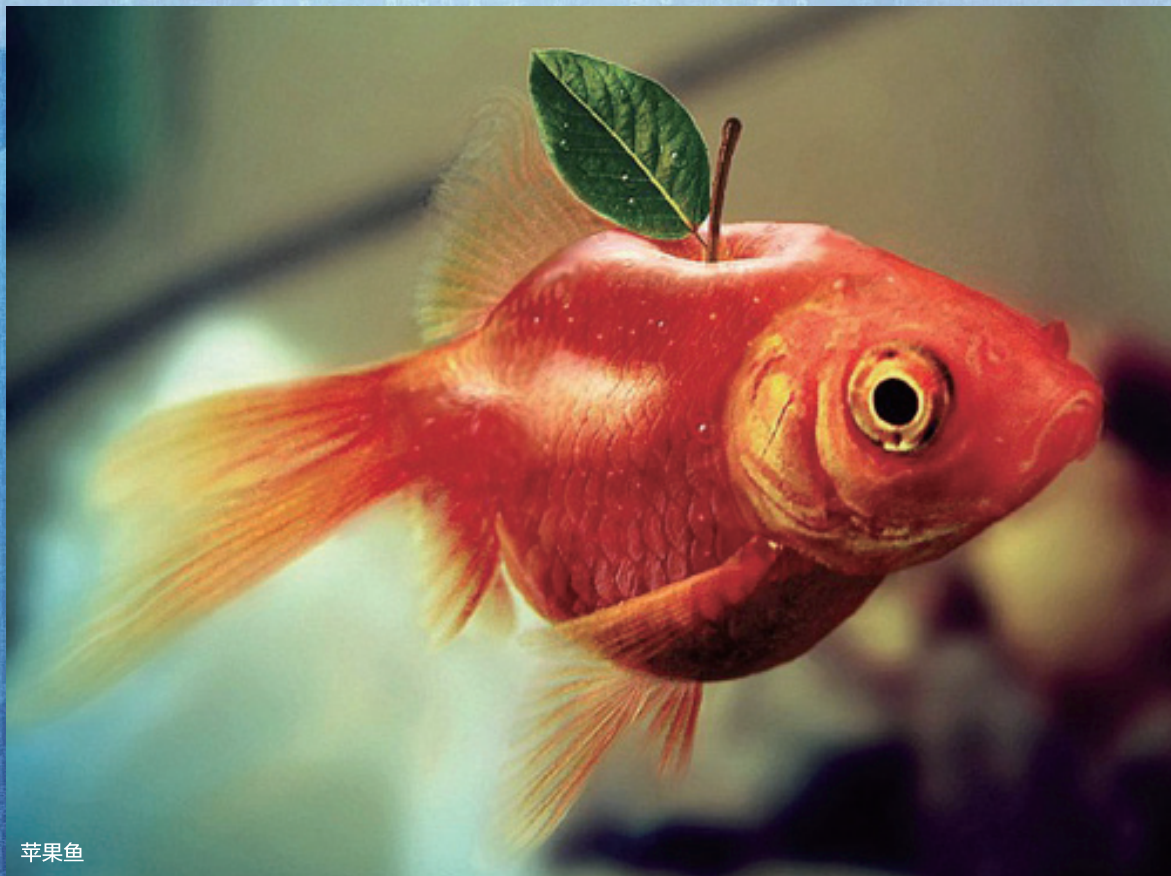
2010年12月,美国生物伦理研究委员会发表了《新方向:合成生物学和新出现技术的伦理》的研究报告。报告指出:在看到合成生物学提供的美好前景的同时,也要特别认真应对潜在的风险,要做负责任

的管理者,周到地考虑对人类、其他物种、自然界及环境的影响。报告的发表也得到了美国学术界、产业界、公众及媒体的广泛认可。■

#### 作者简介

奇云,安徽淮南联合大学副教授,淮南市科普作家协会理事长,长期从事高校教学与科研,主要专业特长为生命科学基础理论与高级科普创作。

(责编 桑新华)



苹果鱼