

发酵罐里“酿”出青蒿素 这种技术帮人类实现“造物自由”

陈曦

如果我们食用的粮食、肉类、油脂,不需要土地种植和畜牧养殖,就可以摆脱靠天吃饭和土地资源紧张的命运;如果我们使用的汽油、制造各种化工产品的原料,不需要石油、天然气等碳基能源,就不会再担心能源枯竭和环境污染的问题;如果很多珍稀的药物成分,不需

要再从植物和动物中提取,就不会担心物种灭绝和过度杀戮……这些看似天方夜谭的事情,正随着合成生物学技术的迅猛发展被逐步实现,未来我们所需的各种产品可能像啤酒一样,在工厂车间就能制造出来。

日前科技部批准建设国家合成生物技术创新中心,这将为提升我国合成生物领域企业和产业创新能力提供有力支撑。

创建有特定功能的“人工生物”

合成生物学作为新兴前沿交叉学科之一,早在2004年就被美国《麻省理工·技术评论》选为改变世界的未来十大技术之一。中国科学院天津工业生物技术研究所副所长王钦宏介绍说,合成生物学就是采用工程化设计理念,对生物体进行有目标的设计、改造乃至重新合成,创建出能完成特定功能或被赋予非自然功能的“人工生物”。它是继DNA双螺旋结构发现和基因组测序之后的“第三次生物学革命”,促进了人类对生命密码从“读”到“写”的质变,使人类克服自然进化的局限,让设计自然为人类服务成为可能。

“合成生物学是在分子水平上对生命系统的重新设计和改造。”王钦宏解释说,这个过程很像IT技术,如果让计算机实现某种功能,需要很多元器件集成起来。基因就相当于具有各种功能的元器件,我们把所需要合成的目标物质的各种基因以工程化的方式设计集成,然后装入底盘细胞(目前便于遗传操控的酿酒酵母和大肠杆菌是常用的底盘细胞),被重新设计的细胞就是合成生物。以生物合成番茄红素为例,我们可以先从番茄中提取番茄红素合成所需要的所有基因,然后把把这些基因重新设计组合,再装入“底盘细

胞”——大肠杆菌或酿酒酵母中获得合成生物,再以葡萄糖为原料,通过类似酿造啤酒一样的过程,生产出的番茄红素,与从番茄中提取的番茄红素完全一样。

这个看似简单的过程,涉及到生物学与化学、工程学、计算、生物信息等多学科的交叉融合,此外还涉及基因组测序、基因化学合成、基因编辑、生物计算与建模、蛋白质结构解析、理性设计与定向进化、合成途径构建与调控等一系列核心技术。

“从2010年首个细胞生命被成功合成,到2019年实现功能性定制细胞器的合成,合成生物学不断取得重大科学突破。”王钦宏介绍说,目前合成生物技术主要应用于信号传导、能量转化、物质合成和分子识别等领域。信号传导可应用于癌症、糖尿病的智能诊疗;灵敏检测出体内的疾病;能量转化可用于人工光合作用,通过重新设计植物中光合作用系统,提高光合作用中植物对能量的吸收转化,使作物生长周期缩短,增加产量;物质合成是通过构建合成细胞工厂,实现化工、材料、能源的绿色制造;分子识别主要应用于环境检测,通过增强分子信号识别能力,提高检测的灵敏度。

颠覆传统产业模式

“传统的化学合成,主要以石油、天然气等碳基能源为原料,在生产过程中,可能会产生大量二氧化碳和有毒有害物质。而采用合成生物技术,只需要酵母、细菌等做“底盘”,用来自玉米淀粉的葡萄糖等做原料,就可以合成我们所需的各种物质。”王钦宏进一步介绍,此外还可以使用秸秆等植物纤维作为原料,甚至目前正在研究跳过植物光合作用合成物质的步骤,直接使用二氧化碳作为原料,完成各种生物合成。

“因此,合成生物学的应用,颠覆了工业、农业、食品、医药等领域传统产业模式,为社会经济问题提供解决方案,创造价

值链高端的新经济增长点。”王钦宏说,“目前合成生物技术正快速向实用化、产业化方向发展。”

在农产品方面,使用微生物细胞作为细胞工厂,我国已实现人参皂苷、番茄红素、灯盏花素、天麻素等众多天然产物的人工合成,形成了新的制造模式,减少了对土地的依赖和污染。以天麻素为例,其生物合成成本是植物提取的1/200,化学合成的1/2—1/3,生产效率大幅提升,质量可完全替代化学合成。王钦宏介绍说:“还有像红景天里面的主要成分红景天苷,这种成分只有在生长于海拔4000米以上的红景天中才能提取到。而通过生物合成的方



视觉中国

式,在工厂里就可以生产了。”

在石油化工产品方面,我国目前创建了丁二酸、丙氨酸、苹果酸等一批化学品合成的生物制造路线,颠覆了对石油、天然气等传统资源的依赖与高污染的传统化工过程。“以丙氨酸为例,我国在国际上率先建成万吨级L-丙氨酸生物合成路线,相比化工合成路线,生产成本降低50%,废水排放和能耗分别降低90%、40%。”王钦宏介绍说。

在化学原料药方面,实现了羟脯氨酸、肌醇、左旋多巴、维生素B₆等产品的绿色新工艺。以肌醇为例,合成生物工艺较传统工艺高磷废水的排放减少90%以上,成本降低50%以上。

在传统产业改造方面,应用生物纺织、生物造纸、生物脱胶等绿色生物工艺,实现了二氧化碳减排,减少污水排放,促进传统产业走出资源环境制约。

发展迅猛但亟须突破瓶颈

虽然目前国际合成生物学研究飞速发展,合成生物学的底层技术、生物体系构建、实用性技术已经发生了革命性变化,但是合成生物技术要想实现产业化,降低成本、提高与传统生产模式的竞争力非常重要。“比如美国合成生物学家设计构建了能够生产抗癌药物青蒿素的人工酵母细胞,其技术能力可实现100立方米工业发酵罐的生产量与5万亩农业种植获得的产量相当,使抗癌药物成本下降90%,堪称合成生物技术的重大应用典范。”王钦宏说。

“我国在合成生物领域起步略晚,但是进展很快,目前我国合成生物学研究,无论是在基础科研论文发表量,还是技术专利申请量方面,均已在国际上处于第二位。”王钦宏介绍说,前不久在天津召开了两个合成生物学领域的盛会——“2019代谢工程国际会议”和“第十届中国工业生物技术发展高峰论坛暨第四届生物工业投资大会”。在会上,代谢工程学科创始人之一的延斯·尼尔森表示,中国正在全球代谢工程领域发挥越来越重要的作用。与

此同时,还发布了《中国工业生物技术白皮书2019》,全面总结了我国工业生物技术近年来在基础研究、应用研究、技术转化与产业发展等方面取得的进展和成就。

“但与美国相比,我国在基础理论、核心体系、产业技术等方面尚存在不小的差距。”王钦宏坦言,这主要表现在原创标志性工作较少,还没有出现类似于“人造生命”、青蒿素合成式的重大突破;合成生物设计制技术方法体系不完善,元件标准化、通用性方面有差距,导致核心技术和关键设备对外依存度高;从基础研究到应用技术创新方面,需要更好地衔接,需要从需求出发凝练核心科学问题,推进合成生物技术颠覆式创新与工程化应用,支撑生物产业发展。

目前,我国在自主细胞工厂研制的机制与分子基础方面,在DNA合成、生物元件标准化、基因编辑系统、合成生物理性设计等底层核心技术构建方面,在高通量、自动化的系统技术平台建设方面还存在不足,亟须突破技术瓶颈,占领国际竞争制高点。

让农作物“吃”下更多阳光 科学家找到光合作用关键基因

生物前沿

本报记者 刘志伟

光合作用是地球上最重要的化学反应,是人类食物和能源的主要来源,也是农作物产量形成的基础。在国家重点基础研究计划资助下,作为973项目首席科学家,中科院植物所研究员张立新研究员集八家单位开展了“光合作用分子机制与作物高光效品种选育”工作。张立新向科技日报记者表示,对光合作用分子机理进行研究,目的在于挖掘作物光能利用潜力,为农作物高光效遗传改良及育种实践提供理论指导和技术途径。

通过五年的合作攻关,该研发团队在《自然》《科学》等国际顶级专业杂志先后发表4篇研究文章,最近又在光合作用高光效基础理论研究方面取得了突破进展。

挖掘光合生物的基因资源

张立新说:“经过38亿年的进化,不同的光合生物在适应环境变化过程中,进化出了非常丰富的基因资源和代谢途径,这是一个奇妙的过程,蕴

含着丰富的宝藏;充分探索光合作用的奥秘,挖掘丰富的基因资源,对于理解光合作用原理并应用于生产实践有着重大的意义。”

利用晶体结构解析以及冷冻电镜技术,研发团队通过对最原始的光合生物蓝藻、红藻、硅藻到高等植物的光合膜超分子复合物精细结构解析,探索光合作用体系高效吸能、传能的分子机理。

他们发现了蓝细菌中独特的四聚体PSI复合物的结构,揭示了PSI寡聚化在环式电子传递和类囊体膜重排过程中光系统I复合物的重要功能;揭示了叶绿素C和岩藻黄素捕获蓝绿光并高效传递能量的结构基础,为进一步揭示光合作用光反应拓展捕光截面和高效捕获传递光能机理,以及硅藻超强的光保护机制提供了坚实的结构依据。

研究团队还从原子水平揭示了高等植物光系统I-捕光天线(PSI-LHCI)各亚基的精细分布,发现LHCI全新的色素网络系统和LHCI红叶绿素的结构,明确提出LHCI向核心能量传递可能的4条途径。

叶绿体的正常发育和功能维持是光合作用高光能转化和利用的必需条件。他们首次筛选出

调控叶绿体发育的RNA分子伴侣蛋白BSF,揭示其对叶绿体mRNA稳定性和翻译活性的调控作用;发现参与PSI组装调控的新关键因子Pyg7,并解析了Pyg7参与PSI复合物组装调控的分子机理。

这些成果为揭示光合作用高效吸能、传能和转能的机理奠定了坚实的结构基础。张立新说,这些基因资源的挖掘有助于深入了解植物叶绿体的生物发生机理,以及叶绿体响应外界环境变化维持高光效机理。

导入高光效基因实现精准分子育种

水稻为C3(碳三)植物,而玉米高粱等作物为C4(碳四)植物。C4植物叶片具有花环状结构,其光能转化效率高于C3植物。所以一直以来,研究C4植物高光效机理,挖掘其基因背景,用于提高水稻产量一直是水稻育种的一个重要方向。

项目组开展了大规模水稻C4解剖学结构突变体筛选,以及叶脉密度变化突变体规模化筛选,获得了一批光合效率高、叶脉密度相关的水稻突变体材料,鉴定了控制叶脉密度性状基因TW11,揭示了其调控水稻叶脉发生与发育的机制。

在基础理论研究的基础上,研发团队加强机理与应用相结合,着力于将光合作用基础研究应用到稻麦等主要农作物精准分子育种实践中。

他们建立了水稻高光效筛选平台,挖掘出高光效最优等位变异,将高光效位点导入到目前的水稻主栽品种中育成高光效新品种4份,光合作用效率平均提高10%以上,具有高产、米质优、抗逆性强等优良农艺性状。

同时,研发团队通过定向改良,在小麦优良农艺性状选择的基础上,结合早代光合速率测定,选择高光合速率单株以及高代群体光合测定进而培育高产品种的育种策略,培育出小麦108等高光效小麦新品系;育成了花后“源”功能显著改良的郑麦7698等,并荣获了2018年国家科技进步二等奖。

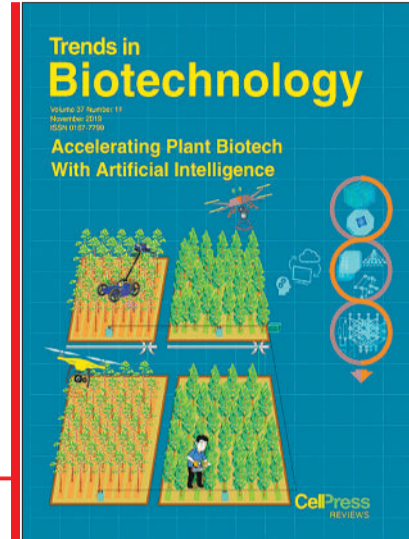
张立新表示,随着遗传学、分子生物学、基因组学、蛋白质组学和代谢组学等相关技术在光合作用研究领域的运用,光合作用的许多生理生化过程已经从分子水平得到揭示,正孕育着一系列重大突破。提高作物光合作用效率在保障粮食安全,促进农业可持续发展上具有巨大应用前景。

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

AI+基因组大数据 可培育气候适应型作物

《生物技术趋势》
2019.11



为了确保长久的粮食安全,我们需要培育高产和对新的多变气候具有出色适应性的作物。基因组学和表型组学的进步使我们能够深入了解植物在环境扰动下做出反应的复杂生物学机制。然而,将基因型与表型联系起来仍然是一个巨大的挑战,并且阻碍了高通量基因组学和表型组学在先进育种中的最佳应用。成功的关键是需要将大量的数据转化为生物学意义的解释。意大利图西亚大学的安托万·阿尔富什等研究人员介绍了基因组学和表型组学的现状,探讨了利用下一代人工智能实现多组学大数据集成的新方法和挑战,并提出了一条可行的改进途径。

记忆是否随年龄衰退 有种工具可完整评估

《认知科学趋势》
2019.11



海马体对于学习和记忆至关重要,它部分依赖于齿状回(DG)支持的模式分离过程,以防止重叠记忆表征的干扰。记忆相似任务(MST)是一种改进的目标识别记忆任务,通过对模式分离提出强烈要求,使其对海马功能高度敏感。因对齿状回具有特异敏感性,记忆相似任务可用来追踪与年龄相关的记忆衰退、海马连接和海马功能。美国加州大学欧文分校的肖娜·斯塔尔克等研究人员回顾了记忆相似任务的作用,它与海马功能的关系,它在检测海马记忆中的变化,以及与其他疾病的临床病理相关的损伤。

大体型鸚珠鸡 喜以多雄多雌群居

《当代生物学》
2019.11.4



动物世界也可以形成多个阶层。这种多阶层的群体被认为是脊椎动物最复杂的一种社会结构形式,在这种社会中,稳定的群体共同移动,与特定的其他群体优先重叠和交往。例如,阿拉伯鸚珠鸡生活在由一个雄性和一个或多个雌性组成的单元中,或由几个独居的雄性组成的部落中。这种社会结构意味着个体必须同时适应许多不同类型的关系。德国马克斯普朗克研究所的玛丽·帕帕耶奥尔等研究人员提供了详细的定量证据,证明鸚珠鸡以大型的多雄多雌群体聚集,形成一个多层次的社会。