

从认识生命到创造生命,合成生物学—— 打开生命科学的“想象空间”

见习记者 涂佳煜

21世纪,一个年轻的交叉学科“合成生物学”,正颠覆我们对生命科学的认知。

合成生物,顾名思义,就是将零散的生物元件组合成一个完整的系统,使其具有生命的形态和功能。

实际上,这门天马行空的“造物”学科有着极其脚踏实地的目标:改善人类健康、应对粮食危机、缓解全球变暖等等。

近期,西湖大学合成生物学与生物智造中心启用运行。德国工程院院士、校合成生物学及生物工程讲席教授曾安平任中心创始主任。在与记者的对话中,曾安平教授为我们展示了合成生物学“创造生命”的魔力,揭开了它为我们开启的未来图景。

颠覆传统思路

1965年,世界上第一个人工合成的蛋白质结晶牛胰岛素诞生于中国。也是从那个时代开始,生命本质的神秘面纱开始被层层揭开;DNA双螺旋结构的发现,使遗传的研究深入到分子层次;基因测序技术横空出世,让科学家得以阅读和理解生命的密码。

事实上,生命科学的前两次革命无不是学科交叉的产物。正如沃森和克里克通过X射线数据发现了DNA的结构,大量物理、化学研究工具的引入推动了第一次生命科学革命。上世纪90年代,计算机科学的发展则带动了基因组学的突飞猛进,引发了生命科学领域的“信息大爆炸”。

今天,生命科学与工程学、信息科学的深度融合,让我们站在第三次生命科学革命的风口浪尖。合成生物学是这场革命的主角。它正在带领我们实现从认识生命、到改造生命,乃至创造生命的跨越。

什么是合成生物学?我们知道,生命系统的形成被认为是数十亿年演化的结果。但合成生物学一反传统的思路,采用了工程学“自下而上”的设计理念,把生命体看作一系列执行特定功能的零部件组合,比如基因、蛋白质等等。这些部件好比一台电脑中的各类程序,在生物体内运行,掌握规则与语法的科学家通过设计、编写、载入全新的程序,能够从无到有,让生命体获得我们期望的能力。

2010年,科学家就已使用合成生物技术创造出了自然界中本不存在的新生命:基因科学家温特带领他的团队以丝状支原体的基因组作为模板,化学合成出一整套支原体基因组,将它移植到除去了DNA的山羊支原体细胞内。首个人工合成的单细胞生物“辛西娅”诞生,让合成生物学为更多人知晓。

在接下来的十年里,基因测序、编辑、合成技术的进步与普及,为合成生物学的发展进一步铺平了道路。“基因编辑技术是合成生物学的‘底盘技术’之一。”曾安平说。比如被称作“改写生命的剪刀”的CRISPR-Cas9基因编辑技术,极大提高了基因编辑的速度和准确性,降低了其成本,被广泛运用于各类基因研究中。

“更重要的是如何把这些改造过的元件组装起来,做成标准化的模块,建造出高效率的分子机器,以及微生物细胞工厂。”曾安平补充道。他认为,在改造生命的零件之上,合成生物学的最终目的,是把生命科学的原理和突破转变为技术创新和生产力。



图为曾安平教授。 西湖大学供图



2021年10月2日,我国科学家突破二氧化碳人工合成淀粉技术。图为中国科学院天津工业生物技术研究所蔡朝副研究员在实验室展示人工合成淀粉样品。 新华社发

未来,合成生物学将极大拓宽我们对于生命的理解和想象。正如麻省理工大学前校长霍克菲尔德在一次演讲中所说:在工程学的加盟下,生命科学已超越了以往的“什么、为什么和怎样做”的提问模式,未来,更有效、更实际的问题应该是“为什么不能”。

生命从何而来

一生二,二生三,三生万物。两千多年前的老子认为,世界如此起源于阴阳合和之道。

世间万物,由少到多、由简到复地演变。而这一切的原点是什么?从古至今,人们都试图回答这个关于“一”的问题。

在西湖大学合成生物学与生物工程实验室的网站首页,我们也找到了这句古老的箴言。想要构建自然界中不存在生命系统,合成生物学同样要面对生命起源之问。

碳元素,是生命离不开的“一”。碳,被认为是生命的“骨架元素”。这是因为构成生命的各种分子,包括DNA、氨基酸、蛋白质等,都包含碳原子。它就像一个连接器,与其他原子紧密地结合,形成各种各样的链状和环状结构,这些结构又组成了生物体内的各种物质。地球上的生命体,因此被称作“碳基生命”。

最早,现有的天然生物质,比如淀粉,是合成生物学的应用原料。这些原料的“生产”需要经过绿色植物的光合作用“固碳”,虽然避免了环境污染,但也存在二氧化碳转化效率和光能利用效率低的问题。并且,由于需要大量使用粮食作物,这种应用导致了和人“抢粮食”的困境。

这也解释了在2021年,用二氧化碳人工合成淀粉的技术突破引发了巨大轰动的原因。有专家称,如果未来该技术的过程成本能够比农业种植更经济,将会节约90%以上的耕地和淡水资源,进一步避免农药、化肥等对环境的负面影响。

曾安平团队的研究,同样把合成

生物的起点推到了碳化合物。

由一碳的二氧化碳,生成二碳的氨基酸、三碳的丙酮酸,再到更多、更复杂的多碳化合物,这是曾安平力图实现的“三生万物”过程。

“‘碳1-碳3’代谢系统是生命活动中最核心的物质代谢,也是能量代谢的关键步骤,并涉及核酸的生物合成。”曾安平解释,但这一基础过程的原理实际上非常复杂,对其定量的、模型化的研究至今仍具有很大的挑战性。

当下,实验室聚焦的核心科学问题之一,就是“碳1-碳x”代谢系统,尤其是“碳1-碳3”代谢的调控机制,希望通过系统性的定量化和模型化,优化人工设计,开发新颖的人工细胞和新一代生物制造技术。“目前,我们已经研发出了一种微小的分子机器,它长着‘三头六臂’,能让生物合成的效率大大提高。”曾安平说。

曾安平还补充,实验中用到的二氧化碳均直接来自于空气。大气中的二氧化碳浓度非常低,如何利用好如此“稀薄”的资源,又是另一项难点。也因此,曾安平把他们的研究方向叫做“大气合成生物学”。

原始地球上具有还原性的大气被认为是无机物转化为生物分子的重要条件。1953年,著名的“米勒模拟实验”证明了这一化学进程。芝加哥大学的研究员米勒在一个曲颈瓶中,将甲烷、氨、水和氢气混合,放入电极,模拟早期的大气条件——充满单一的气体,时常电闪雷鸣。米勒成功了,瓶中最后出现了数种不同的氨基酸,它们是生命形成的重要基础。

“捕捉大气中的物质,构造出生命的元素,我们做的正是当代的‘米勒实验’。”曾安平说。

工业废气、车辆尾气、垃圾填埋……碳排放的来源还有很多,如果能够规模化捕捉这些不可再生的碳资源,直接进行生物转化和再利用,将对碳中和目标的实现,气候变暖的缓解,以及人类社会整体的可持续发展作出不可忽视的贡献。

未来不可估量

能创造新生命、拯救全球气候的合成生物学,离我们的生活也并不遥远。

近年来,人造肉的概念成为全球风潮,这项改变我们餐桌的黑科技,正是合成生物学的产物。

人造肉技术要不断解决的核心问题,就是如何更有效的合成细胞蛋白,并让该产品更像真正的肉。在用植物蛋白、脂肪、水和一些营养物质搭建好肉的基本“骨架”后,合成生物学还能为其注入色、香、味的“灵魂”。

美国一家人造肉公司的研究者就发现,动物肉的独特风味来自肌肉中的血红素。他们先是在豆科植物的根茎中找到了血红素的替代品“豆血红蛋白”,随后利用合成生物学技术,鉴别出豆类产生豆血红蛋白的特定基因,插入到毕赤酵母中,让被改造过的酵母能够源源不断地生产“植物血液”。

“理论上,全球60%以上的重要化学品、燃料、天然产物及原材料等,都可以采取生物合成的方法得到;但事实上,目前真正实现的生物合成制造只有不到6%。”在一次科普讲座中,曾安平拿出了这样一组数字。

6%与60%之间,合成生物学的广阔前景一目了然。

投资市场上,更多惊人的数字印证

延伸阅读

合成生物学助力药物研发

抗癌药物 长春碱

今年8月,来自丹麦和美国的科学家团队对酵母菌进行基因工程改造,以生产文多林和长春碱,然后提纯这两种前体物质,偶联生长长春碱。长春碱是重要的抗癌药物,可以有效抑制癌细胞分裂。但以往提取1克长春碱需要2000公斤以上的马达加斯加长春花干叶。疫情期间,长春花干叶的供应延迟一度导致了药物供应短缺。

研究团队共计对酵母菌进行了56次基因编辑,将31步生物合成途径整合到酵母菌中。该研究在酵母中构建的代谢途径是有史以来在微生物中重建的最长的生物合成途径。

镇痛药物 对乙酰氨基酚

合成生物学不仅可以促进复杂天然产物的合成,也在非天然产物的合成方面有所应用。2021年,北京化工大

学合成生物赛道之热。有研究机构的数据显示,2021年全球合成生物学领域获得融资总额约为180亿美元,相当于过去12年的总和,在2030年至2040年间,合成生物学每年将为全球带来2万亿至4万亿美元的直接经济效益。

从基础研究走向多元化的应用场景,让合成生物学真正改善人们的生活——这也是曾安平实验室发展的一大目标。

两年前,曾安平团队首次发现了一种可以响应环境而进行可逆相变的酶蛋白,该蛋白具有罕见的低临界转变温度和与已知的相变蛋白不同的结构特征,能够形成由单一组分、具有生物催化活性的罕见水凝胶。

以具有催化性能的相变生物大分子为基础,实验室开启了一个全新的研究领域“催化软物质合成生物学”,并将其与“碳1-碳x”合成生物学相结合,开展生物医学、生物材料、未来食品等方向的多学科交叉研究。“我们的成果具体可以应用在3D生物结构打印、智能生物反应器、新一代mRNA药物、基因治疗新工具、人造肉、美容保健等领域。”曾安平说。

比如,应用于3D细胞培养中,软物质作为“支架”,可以为细胞的增殖和分化提供良好的立体微环境,模拟细胞在体内生长的自然状态。又比如,应用于药物递送系统中,软物质可以成为储存疫苗的“细胞器”,把疫苗包裹起来,等遇到抗原时释放产生抗体,提升mRNA疫苗在体内的半衰期,延长疫苗的有效时间。

目前,西湖大学合成生物学与生物智造中心已有横跨三个学院的10余位特聘研究员和博导加盟,他们将聚焦于新一代生物药物、生物材料,以及基于二氧化碳和太阳能的大规模绿色生物制造核心技术,结合生命科学、生物工程、材料科学、绿色化学与人工智能等学科力量开展研究。

“这真正是一个学科交叉的领域,兴趣是唯一的门槛。”曾安平说。

科技速递

汞污染治理—— 向绿僵菌 要良方



绿僵菌(铜绿木耳)。 视觉中国供图

通讯员 涵冰 见习记者 涂佳煜

绿僵菌是一种真菌。这个名字你可能不熟悉,但它长期以来是人类可靠的朋友。

在农业生产上,它是一种广泛使用的生物杀虫剂。绿僵菌能够有效感染田间的蝗虫、草地夜蛾和蚊虫等众多害虫,在宿主身上成长壮大、繁衍生息,最终让宿主“绿”又“僵”,一命呜呼。

这么凶悍的绿僵菌,对植物来说则是温柔的守护神。绿僵菌活跃于植物的根系,把土壤中磷元素溶解出来,供给植物更好地吸收,植物也将自己制造的葡萄糖“回赠”给绿僵菌。同时,绿僵菌还能帮助植物抵御一些微生物病原菌的侵袭。这样的互利互惠关系,已经在地球上延续了数百万年。

现在,人类又搬出一个老大难问题,请绿僵菌出马。

汞是三大毒性金属元素之一,也是十大致癌物之一。近期,浙江大学生命科学院方卫国教授从绿僵菌身上挖掘到两个基因:MMD和MIR。它们联手能将土壤和水体中剧毒的甲基汞和二价汞一步步转化为低毒易挥发的零价汞。这一机制不但让绿僵菌具备“解毒”本领,还能为之共生的植物筑起一道天然防线,抵御汞的威胁。

这项发现于11月15日在线发表于《美国科学院院报》。

众所周知,汞有不同形态的化合物和单质,其毒性各不相同,毒性最强的当属甲基汞,这种有机汞进入人体后遍布全身各器官组织中,损害神经系统,造成不可逆的损伤。

在方卫国眼中,绿僵菌的1.1万个基因是一座巨大的宝库。方卫国介绍,基因MMD直接与甲基汞相关,它能产生脱甲基酶,将剧毒的甲基汞降解到二价汞的形式;而MIR则能产生汞离子还原酶,让二价汞进一步转化为汞单质,毒性进一步降低,且容易挥发到空气中,从而被活性炭吸附后轻松去除。

研究人员发现,地球上的150多万种真菌中,同时拥有这两个基因的物种很少见,而其中只有绿僵菌能与植物形成互惠共生的关系。“这让我们非常好奇,有了这两个基因,绿僵菌是否真能抗汞?”

研究人员在培养皿中模拟了汞污染的重灾区,每升培养基中含有10毫克的甲基汞。人类派出三类绿僵菌“敢死队”接受考验:敲除抗汞基因的绿僵菌、野生型绿僵菌、抗汞基因加强版绿僵菌。结果显示,野生型的绿僵菌能够在重灾区基本正常生长,不受妨碍;而敲除抗汞基因的绿僵菌则奄奄一息,生存半径明显萎缩,最终“中毒身亡”;抗汞基因加强版的绿僵菌,则表现出了比野生型更强的生命力。

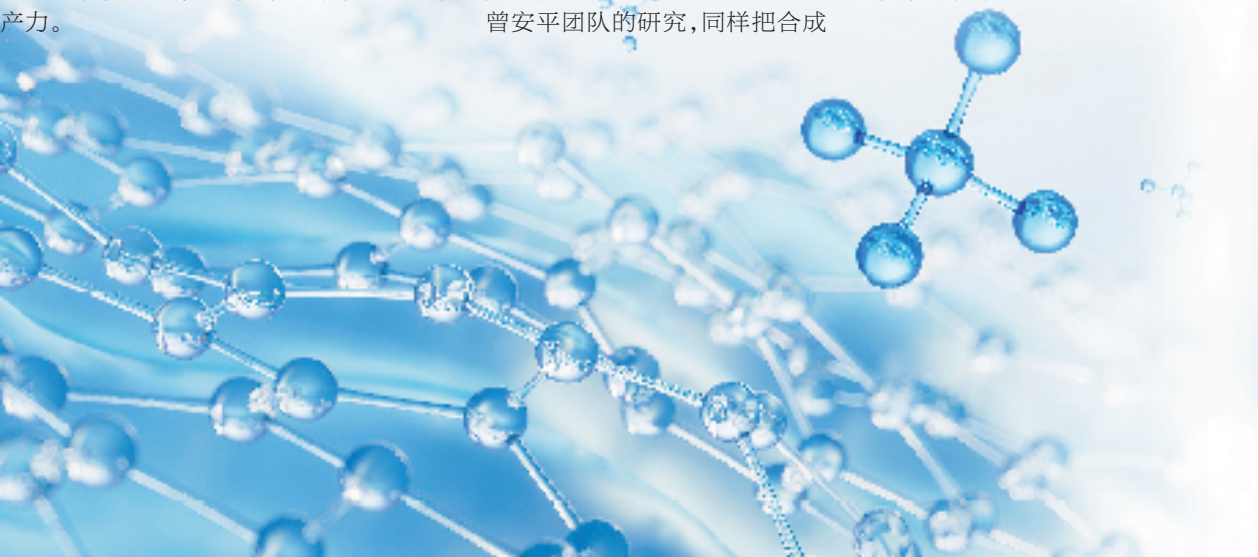
“我们还做了一组回补实验,将两个抗汞基因重新回补回敲除的绿僵菌,它们的抗汞性能又回来了。”方卫国教授说。研究证实,两个基因联手,巧妙地化汞于“无形”,赋予了绿僵菌应对剧毒甲基汞的能力。

绿僵菌不但为自己“解毒”,还能为植物“挡枪”。研究团队开展了“玉米试毒”实验。玉米本身是对甲基汞是没有招架之力的,但有了绿僵菌的护佑,绿僵菌能及时地将土壤中的甲基汞层层“解毒”,减少汞进入植物体内的机会。10天以后,“重灾区”的玉米已不见踪影,玉米长势良好。

因为绿僵菌抗汞特性的研究,方卫国开始关注严峻的汞污染问题。随着工农业生产的发展和全球变暖,汞污染正在加剧威胁人类健康和粮食安全。就目前来说,环境中的汞污染主要依靠物理吸附、植物吸附等方式进行,但效果并不理想或维护成本过高。

方卫国在绿僵菌身上看到了新的希望。“我们已经在实验室证明了与植物共生的绿僵菌可修复土壤中的汞污染,降低植物的汞累积,促进植物健康与生长;将绿僵菌菌丝投入汞污染的水,也可以修复淡水和海水中的汞污染。”方卫国介绍,绿僵菌的维护成本很低,它们可依靠植物根系分泌的营养物质生长而繁殖,具备一次释放、长期治理的特点。他认为,让绿僵菌在广袤的农田和山林中参与汞污染土壤治理,将是一种可行性很高的土壤汞污染微生物修复技术。

“目前,我们对该项技术申请了多项国内外专利,并正在开展相关的田间试验。”方卫国对下一步实验充满信心。据了解,由于绿僵菌是一种农业生产中广泛使用的生物防治剂,其在生态环境中的安全性已经得到证实,它的批量生产技术也已成熟,实验室和现实应用的距离并不遥远。



长春花,俗称马达加斯加长春花,是长春碱和长春碱的来源。 视觉中国供图