

序 言

陈国强 清华大学教授。长期从事“微生物和生物材料”的研究。在国际学术期刊上共发表微生物技术和生物材料相关论文 200 多篇，论文被引用近 6 000 次 (H 指数为 38)。获得授权专利 25 项，39 个公开专利。开发的技术已经在数家公司用于大规模生产微生物塑料聚羟基脂肪酸酯 PHA。现担任 *Journal of Biotechnology* 副主编、*Microbial Cell Factories* 副主编、《生物工程学报》副主编。另担任 *Current Opinions in Biotechnology*、*Applied Microbiology and Biotechnology*、*Biomaterials*、*Biomacromolecules*、*Artificial Cells*、*Blood Substitutes and Biotechnology*、*Biotechnology Journal*、*ACS Synthetic Biology* 和 *Asia Pacific Biotech News* 编委。目前是 973 “合成生物学”项目的首席科学家。曾连续 6 年获得清华大学学生“良师益友”的光荣称号。



2013 合成生物学专刊序言

陈国强

清华大学生命科学学院，北京 100084

摘要：合成生物学目前在全球得到迅猛发展。在此专刊中，综述了一些相关技术在合成生物学领域的进展，其中有：链霉菌无痕敲除方法、基因合成技术、DNA 组装新方法、最小化基因组的方法及分析、合成生物系统的组合优化。也讨论了应用合成生物学策略优化光合蓝细菌底盘、产溶剂梭菌分子遗传操作技术、蛋白质预算 (Protein budget) 作为合成生物学的成本标尺。最后，用几个例子说明了合成生物学的应用，包括复杂天然产物合成人工生物系统的设计与构建、微生物木糖代谢途径改造制备生物基化学品以及构建酿酒酵母工程菌合成香紫苏醇。

关键词：合成生物学，DNA 合成技术，DNA 组装，工业生物技术

Preface for special issue on synthetic biology (2013)

Guoqiang Chen

School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract: Synthetic biology has developed quickly worldwide. In this special issue, we reviewed its recent progresses in technologies and applications, these are: markerless knockout of chromosome genes in *Streptomyces* spp. and in gene synthesis technology, in microbial genome reduction and modification, as well as genome minimization method based on metabolic network analysis and combinatorial optimization of synthetic biological systems. We also discussed photosynthetic cyanobacterial

Received: July 13, 2013

Corresponding author: Guoqiang Chen. Tel: +86-10-62783844; Fax: +86-10-62794217; E-mail: chengq@tsinghua.edu.cn

chassis, development in molecular genetic manipulation of solventogenic clostridia. Protein budget: cost estimating criteria for synthetic biology, was also brought out for our attentions. On the application sites, some successful applications of synthetic biology were demonstrated, including design and construction of artificial biological systems for complex natural products biosynthesis, engineering the *Saccharomyces cerevisiae* for sclareol production, and engineering the xylose metabolic pathway for microbial production of bio-based chemicals.

Keywords: synthetic biology, DNA synthesis, DNA assembly, industrial biotechnology

合成生物学是指按照一定的规律和已有的生物知识,一方面设计和建造新的生物零件(Biobricks)、装置和系统;另一方面重新设计已有的天然生物系统为人类的特殊目的服务。简单地说,合成生物学就是通过人工设计和构建自然界中不存在的生物系统来解决能源、材料、健康和环保等问题。合成生物学强调“设计”和“重设计”。设计、模拟、实验是合成生物学的基础。合成生物学不仅仅是实验,利用已有的生物学知识,根据实际的需要进行设计和重设计,建立数学模型对人工的设计进行模拟从而指导实验的进行才是合成生物学的方法。合成生物学的核心问题之一是“新生命的合成”。通过新生命的合成扩大生命(目前主要是微生物)的能力,更好地为人类服务。

本合成生物学专刊,集中了国内相关实验室在此领域进行的一些工作,以综述的形式介绍国内以及国际在合成生物学相关领域进行的一些相关工作,以使国内外相关领域科学工作者能更好地了解该领域的进展,方便自己进行研究工作的选题等。

在本专刊中,南开大学的宋存江实验室回顾了链霉菌无痕敲除方法的研究进展。通过对链霉菌基因组合理、高效的精简来提高链霉菌代谢产物的产量和质量,降低底物原料的消耗量。无痕敲除就是开展此项研究的重要手段。

中国科学院天津工业生物技术研究所的马红武实验室介绍了一种基于代谢网络分析最小化基因组的方法及其在大肠杆菌中的应用,提出了一种从基因组尺度代谢网络模型出发,通过零通量反应删除及对非必需基因组合删除计算获得基因组最小化代谢网络模型的方法,他们利用该方法简化了大肠杆菌经典代谢网络模型 iAF1260,由起始的 1 260 个基因简化得到了 312 个基因,而最优生物质生成速率保持不变。由于光合蓝细菌具有一系列良好的特质,包括利用太阳能固定 CO₂、营养需求低、生长迅速以及遗传背景简单等。近年来,光合蓝细菌作为生产可再生燃料和精细化学制品的“自养型人工细胞工厂”引起了社会的广泛关注。因此,天津大学的张卫文实验室正在应用合成生物学策略来优化光合蓝细菌底盘。

当前,全球经济的高速发展与日益减少的石油资源储备进一步加剧了能源供需矛盾。人类对开发利用可再生的纤维素生物质资源给予厚望。木糖是木质纤维素水解产物中含量仅次于葡萄糖的一种单糖,因此对木糖高效率生物转化的研究成为影响其工业化前景的关键因素之一。天津大学的陈涛实验室综述了生物转化木糖方面的进展,包括木糖代谢途径的鉴定和设计、木糖运输途径的改造、生物基化学品制备。他们认为,运用合成生物学技术发展新

一代生物燃料技术,特别是开发能够代谢木糖高产乙醇的微生物工程菌株是实现可持续发展的重要方式。由于生物系统固有的复杂性,仅通过理性设计,通常难以使合成基因线路发挥出最优的功能。组合工程的兴起和发展为获得组合优化性状提供了有利条件,并大大促进了具有全新功能的生物系统的构建。陈涛实验室主要从单个元件的微调、代谢通路的优化以及基因组范围内靶点的识别和组合修饰三个方面入手来处理突出的合成生物系统的组合优化方法。

微生物基因组精简优化是构建合成生物学底盘细胞的重要策略。江南大学王小元实验室介绍了各种微生物基因组精简策略,分析了多种基因组精简菌株的特点,充分展示了基因组精简优化在构建合成生物学底盘细胞中的重要作用。

产溶剂梭菌是一类重要的工业微生物。通过遗传改造以优化产溶剂梭菌的发酵性能一直是溶剂制造技术研究中的重要课题,但长期受限于该类菌并不完善的遗传操作工具,中国科学院上海生命科学研究院顾阳、杨晟和姜卫红对产溶剂梭菌的分子遗传操作工具研究进展进行了总结,并指出了现有技术在效率及全面性方面的不足。今后应进一步优化现有的梭菌基因失活技术,如建立基于同源重组的基因删除和替换、同时也应发展新的分子操作技术,如基因组多位点共编辑、多拷贝定点和随机整合等。

中国科学院天津工业生物技术研究所田敬东实验室针对合成生物学的快速发展对基因合成能力提出的日益迫切的需求,致力于开发基于微芯片基因合成技术,并已取得了很多人振奋的新进展,正在向着高通量、高保真、自动化的方向发展。中国科学院上海生命科学研究院姜卫红实验室在介绍了 DNA 组装基本理念的基础上,对体内、体外主要的 DNA 组装方法进行简要梳理,希望为不同类型的合成生物学功能器件及生物合成途径的构造提供参考与借鉴。

在蛋白质表达水平上进行控制是合成生物学元件设计、模块组装以及适配性研究最核心的手段。中国科学院微生物研究所陶勇实验室认为类似于工厂中的成本计算,合成生物学创建的人工生命体系(人工细胞工厂)以蛋白质预算为依据,可以应用于合成生物学研究实践中。中国科学院上海生命科学研究院王勇实验室重点介绍了如何利用合成生物技术进行复杂天然产物合成人工生物系统的设计与构建,包括与此相关的生物元件理性设计、生物元件挖掘、途径装配与集成,模块的组装与系统的适配等内容。

最后,中国科学院大连化学物理研究所赵宗保实验室成功地以酿酒酵母为宿主,表达了焦磷酸赖氨酸二酯合酶和香紫苏醇合酶,构建了香紫苏醇的人工生物合成途径。在摇瓶培养条件下,组合优化得到的工程菌株 S6 的香紫苏醇产量达到 8.96 mg/L。

(本文责编 郝丽芳)