



合成生物学底盘微生物细胞的应用及其生物安全在创新型本科生培养中的实践

曾小美* 苏莉* 刘亚丰 谢尚县

华中科技大学生命科学与技术学院 湖北 武汉 430074

摘要: 本科生创新能力培养是“双一流”建设人才培养的重要组成部分。合成生物学是一门新兴多学科交叉领域, 被誉为可改变世界的十大新技术领域之一。构建高版本底盘微生物细胞和利用底盘细胞人工合成细胞工厂是合成生物学的重要组成部分。以实现创新型本科生为培养目标, 我们将合成生物学底盘微生物细胞技术融入人才培养环节, 通过组织学生参加国际遗传工程机器设计竞赛、主持大学生创新创业训练项目以及完成本科生毕业设计课题等多元化途径, 提高学生理论联系实际及创新实践能力。同时, 由于底盘微生物细胞是基因组经过精简、优化或其基因通路被改变的细胞, 其应用存在一定的生物安全风险。我们通过将安全教育纳入培养大纲和教学计划、出版实验室安全与操作规范专业教材、开发虚拟仿真实验项目、建立实验室准入制度和信息化管理体系, 以及针对底盘微生物细胞从购买、管理、规范使用和废弃物处理等进行生物安全教育等系列举措, 规范底盘微生物细胞应用的生物安全。这些实践为培养创新型本科生提供了一个强有力的途径和有效保障, 也为合成生物学的发展提供了支持, 并有助于培养新的生力军。

关键词: 创新型本科生, 底盘微生物细胞, 合成生物学, 生物安全, 实践

The practice of application and biosafety of chassis microbial cells in the training of innovative undergraduate students

ZENG Xiao-Mei* SU Li* LIU Ya-Feng XIE Shang-Xian

College of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430074, China

Abstract: The cultivation of undergraduate innovation ability is an important content of the cultivation of undergraduate talents in the “double first-class” construction. Synthetic biology is a new field of cross-disciplinary biology, which is praised as one of the ten new technology fields that can change the world. It is an important content of synthetic biology to construct high version chassis microbial cells and to use chassis cells to synthesize cell factories. With the goal of cultivating innovative undergraduates, we integrate synthetic biology chassis microbial cell technology into the talent cultivation process. By

Foundation item: National Key Research and Development Program of China (2018YFA0902400)

***Corresponding authors:** Tel: 86-27-87792072

E-mail: ZENG Xiao-Mei: xmzeng@hust.edu.cn; SU Li: lisu@hust.edu.cn

Received: 11-11-2019; **Accepted:** 17-01-2020; **Published online:** 22-02-2020

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFA0902400)

*通信作者: Tel: 027-87792072

E-mail: 曾小美: xmzeng@hust.edu.cn; 苏莉: lisu@hust.edu.cn

收稿日期: 2019-11-11; 接受日期: 2020-01-17; 网络首发日期: 2020-02-22

organizing students to participate in International Genetically Engineered Machine Competition, to preside over Undergraduate Innovation and Entrepreneurship projects and to complete undergraduate graduation design projects, the students' ability of linking theory with practice and innovation ability is improved. Moreover, as chassis microbial cell is a kind of cell whose genome has been simplified or optimized or its gene pathway has been changed, its application also brings certain biosafety risks. We standardize biosafety of chassis microbial cells by a serial of measures including bringing safety education into the training syllabus and teaching plan, publishing professional textbooks related with laboratory safety and operation procedures, developing virtual simulation experiment projects, setting up the lab access system and the information management system, and carrying out biosafety education on chassis microbial cells from purchase, management, standardized use and waste disposal. These practices provide a powerful way and effective guarantee for cultivating innovative undergraduates, and also provide support for the development of synthetic biology and cultivate new forces.

Keywords: Innovative undergraduate students, Chassis microbial cells, Synthetic biology, Biosafety, Practice

随着国务院《统筹推进世界一流大学和一流学科建设总体方案》的发布和实施,我国高等教育国际影响力显著增强。我国高校“双一流”建设中“培养拔尖创新人才”已成为高校一流本科教育的重中之重。为实现“立德树人-创新能力培养-全面发展”的一流本科教育培养目标,创新能力培养质量是一流大学人才培养的重要衡量指标^[1]。合成生物学是近年来新兴的一门多学科交叉的生物学新领域,旨在解决人类面临的环境、能源、医药等方面的需求,促进人类发展和进步,被誉为可改变世界的十大新技术领域之一。其中构建适应不同需要的高版本底盘微生物细胞和利用底盘细胞人工合成细胞工厂是合成生物学的重要组成部分。为了实现创新型本科生培养目标,我们通过多元化途径将合成生物学底盘细胞应用于本科生培养中;同时由于底盘微生物细胞是基因组经过精简、优化或其基因通路被改变的细胞,底盘细胞的应用也存在一定的生物安全风险,因此我们针对底盘微生物细胞的应用开展了生物安全教育实践。

1 双一流本科教学中培养创新型本科生的重要意义

建设世界一流大学和一流学科,即“双一流”建设是实现教育强国和人力资源强国的战略举措,其中研究型、创新型本科人才培养是高等教育的

本质属性和使命,本科教育教学质量的保障和提升在高校发展中处于重要战略地位。一流本科教育是“双一流”建设的重要基础,也是其重要支撑^[2]。

加快建设创新型国家的国家全局战略对高等教育提出了更高的要求,培养大量具有创新思维和创新能力强的人才对当前的高等教育,尤其是本科教育提出了新要求。本科教育质量是“双一流”建设质量评价体系的重要组成部分,不仅全面覆盖本科教育投入、教育过程和教育结果,而且突出创新创业教育比重^[3]。因此各高校在建设“双一流”的过程中,特别是在人才培养目标设定上均强化了创新能力培养,在夯实培养学生具有良好道德品质和基本知识基础上,强化科研与教学相结合,推动培养学生原始创新意识和能力,着力提升学生的创新精神和创新能力^[1]。因此,培养本科生成为科学研究的生力军已逐渐成为高校培养创新人才的重要途径,也成为促进学科发展和提升科研水平行之有效的举措之一。

2 合成生物学底盘微生物细胞在创新型本科生培养中的应用

2.1 合成生物学与底盘微生物细胞的特征

合成生物学是近年在分子生物学、基因工程和系统生物学等学科基础上发展起来的生物学领域新兴学科,也是生物学、生物信息学、化学、

数学、计算机科学信息技术和工程学等多领域的综合交叉学科。合成生物学是指基于系统生物学的基因遗传工程,利用工程学的原理与概念,结合大数据分析数学建模,人工设计和合成新的生物元件和生物系统,旨在通过人工设计并创建新的具有特定功能的人工生物系统,从而实现制造药物、功能材料或能源替代品等产物的绿色智能制造,促进人类的发展和进步^[4]。合成生物学给生物技术产业带来了空前的变革,被誉为可改变世界的十大新技术领域之一。但是由于合成生物学是构建新的生物元件或生物系统,在造福人类的同时也带来生物伦理、生物安全等相关的新问题。

合成生物学研究主要有三个层次:一是利用现有的天然生物模块构建新的调控网络并表现出新功能;二是采用从头合成的方法人工合成基因组 DNA;三是人工创建全新的生物系统乃至生命体。其中构建适应不同需要高版本底盘细胞和利用底盘细胞人工合成细胞工厂是合成生物学的重要组成部分^[5]。底盘细胞是指为了某些功能需要其基因组或基因通路被改造后的细胞。通过在底盘细胞中置入功能化生物系统模块,使人工细胞能够具备人类所需要的特殊功能。例如,利用底盘细胞可异源表达天然产物及其衍生物或生产药物等。底盘细胞是合成生物学设计与构建人工生物细胞的基础,常用的底盘细胞包括动植物细胞和微生物细胞。目前应用最广的主要底盘细胞为微生物细胞,例如大肠杆菌、链霉菌、酵母、蓝细菌和恶臭假单胞菌等。这些底盘微生物细胞不仅具有背景清晰、遗传操作简便、生长速度快、容易进行大规模培养和工业发酵培养模式相对较为成熟等特点,而且能通过人工设计调控元件以及回路来系统优化原有代谢网络系统,提升原有产物的产量或通过重建新型代谢网络使其高效合成天然产物,甚至合成结构新颖的非天然产物^[6]。

2.2 合成生物学底盘微生物细胞在创新型本科生培养中的应用实践

基于合成生物学多学科交叉特征和底盘微生物细胞异源表达的优势,我们在创新型本科生培养过程中将合成生物学微生物底盘细胞的构建及其应用作为培养本科生创新能力的重要举措之一。学生通过应用合成生物学底盘微生物细胞参加国际遗传工程机器设计竞赛(international genetically engineered machine competition, iGEM)、主持大学生创新创业训练项目以及完成本科生毕业设计课题等多元化途径,提高其理论联系实际和创新实践能力。作为国际生物学领域的顶级大学生科技创新的赛事,iGEM 旨在运用合成生物学创造全新的生物体系。每年来自世界各地近 6 000 名学生以团队的方式参赛,不仅深化了学生的国际交流,而且加强了创新型本科生的培养,成为高校创新型人才培养的模式之一。我院每年都精心组织本科生团队参加 iGEM 竞赛,2015 年至今获得“四金一银”的好成绩。参赛的项目囊括了合成生物学的方方面面,包括人工系统的设计、人工细胞的构建、数学模型的构建、生物学元件的开发、生物功能的结果验证以及综合社会实践等,参赛的项目内容也涉及到了生物学领域的各个研究方向,如香蕉秆废弃物资源化利用新途径的探究、提高光合细菌光能转变为电能效率新方法研发等。这些项目都是利用合成生物学底盘微生物细胞展开,并综合利用分子生物学、生物化学、生物信息学等方法。例如我校获得 2019 年度 iGEM 国际大赛金奖的项目“香蕉秆废弃物资源化利用新途径探索”,是针对每年全球产生大量香蕉秆废弃物而无法进行清洁资源化利用的问题。此项目通过合成生物学方法,使用毕赤酵母(*Pichia pastoris*)为底盘细胞,置入含有 3 种对 pH 值响应的启动子、6 种不同的蛋白分泌信号肽和 3 种生物脱胶酶的生物学元件,结合数学建模,设计并构建了一种对环境 pH 智能响应并且可适应性调节生物降解酶数量的新细胞,进而实现对香

蕉秆废弃物的资源化清洁利用的新途径。在此项目的开展过程中,学生的理论联系实际和创新实践能力都得到了很大提高。因此通过 iGEM 竞赛,本科生的创新思维、动手操作能力、团队合作精神、社会实践等综合能力均得到了显著提高。

大学生创新创业训练项目(“双创”项目)由教育部主导,以提升本科生创新创业能力为宗旨,通过激发学生的创新意识、增强创新、创业能力,培养更多具有创新意识与能力的高水平创新型人才。我院积极鼓励本科生申报和参加大学生创新创业项目,每年申报的项目数在我校排名第一,包含大量应用合成生物学底盘微生物细胞进行研究的相关项目,其中很多项目与人类生活密切相关,例如利用底盘细菌细胞提高生物产电效率的研究、利用底盘酵母细胞生产大量类胡萝卜素技术研发等项目。本科生通过主持或者参与大学生创新创业项目,激发了他们自主学习、主动实践的热情,培养了他们理论联系实际、创新实践能力和团队合作精神等。

培养学生创新能力的另外一个途径是本科生主持毕业设计项目。本科生经过三年的专业理论学习,已经具备一定的知识积累,且部分学生已明确自己感兴趣的专业内容。学生通常会根据自己的兴趣选择相应的科研项目作为毕业设计课题。在我们的本科生毕业设计项目中有相当一部分课题是使用底盘微生物细胞开展的项目,例如使用底盘微生物细胞研究将木质素转化生产白皮杉醇的方法,以及活性多肽的微生物表达和制备等。本科生通过完成这些项目,既可加深对基础理论的理解,又可提高创新实践能力。

3 合成生物学底盘微生物细胞的生物安全教育实践

3.1 应用底盘微生物细胞的生物安全隐患

合成生物学给社会经济及人类生活带来了福音,同时其开发和应用也存在一系列与生物安全相关的隐患。可能存在的生物安全风险包括:合

成生物与环境或其他有机体之间意外的相互作用可能会对环境生态和公众健康带来的风险,以及人工合成致命的、剧毒的病原体进行恐怖主义袭击或恶意使用而引起的严重安全问题等^[7]。

由于底盘微生物细胞本身的特殊性,应用底盘微生物细胞的操作存在本身材料的安全隐患。合成生物学底盘微生物细胞是原始微生物细胞基因组被精简、优化或者某些基因通路被改造后的细胞,其基因组与原始细胞的基因组有区别,因此使用底盘微生物细胞存在生物安全隐患:(1) 如果底盘微生物细胞释放到环境中,由于底盘细胞的基因组与原生菌不同,可能与其他有机体发生意外相互作用,导致天然有机体改变其原有的属性或者发生演变,进而影响生态平衡;(2) 合成生物技术制造出来的底盘细胞(新型生物)趋于单一化、标准化和功利化,可能对其他生物产生“挤出效应”,进而影响生物多样性的发展;(3) 合成生物学的底盘细胞生长于实验室中,一旦发生逃逸可能不停地复制将难以控制,从而给生态环境和公众健康带来风险;(4) 某些特殊底盘细菌细胞比目前人类已知的细菌更具传染性和耐药性,一旦被生物恐怖主义利用,比如制造生物武器,将会给人类健康和生态环境带来巨大威胁。

与此同时,合成生物学底盘微生物细胞在使用过程中,如果操作不规范也会产生安全隐患。如果操作者不严格按照无菌操作规范进行规范操作,可能感染操作者进而影响其身体健康。保存菌种或操作过程中如果不将底盘细胞与常规菌严格分开,可能导致底盘细胞与常规菌之间的交叉污染或产生新型菌种,这可能给生态环境带来风险;另外,使用完底盘微生物细胞后,如果不做灭活处理直接丢弃,也可能对生态环境或生态多样性带来风险。

3.2 应用底盘微生物细胞的生物安全教育实践

3.2.1 本科生的实验室安全教育课程建设

由于上述合成生物学底盘细胞应用的安全隐患且相关项目均在实验室进行,为了确保学生的

安全和实验顺利进行, 我们采取一系列有效措施:

(1) 将安全教育纳入大学生培养大纲和教学计划。针对全体本科生开设了生命科学实验室《安全教育》必修课程, 设置 0.5 个学分。该课程结合一些鲜活的实验室典型事故案例, 以讲座的方式讲授生命科学实验室基本安全知识、实验室生物化学试剂安全使用规范及实验室安全和事故处理等内容。同时建立网上题库, 学生可以在线学习和考试。学生必须在线考试通过才能继续其他课程的学习, 并有资格进入实验室开展科研活动。

(2) 出版专业教材。根据生命科学实验室的特点, 我们出版了专门针对生命科学实验室安全的生物实验教学示范中心“十三五”规划教材——《生命科学实验安全与操作规范》^[8]。教材以图文并茂、虚实结合等多种展示方式, 讲述了生命科学实验室基本安全知识(包括实验室用水、用电、用气、声和光的安全)、生命科学实验室常用仪器安全操作规范、生物化学试剂安全使用规范、实验材料存储及操作规范和实验室安全和事故处理等内容, 既可作为生命科学相关专业学生安全培训的教材, 也可作为生命科学实验室研究人员、管理人员和工作人员的参考书籍^[8]。该书已被用作本科生和研究生安全教育教材。同时, 针对日益增多的国际留学生, 还出版了全英文生命科学实验室安全教材 *Basic Standard Operation Procedure and Safety Precaution in Bioscience Laboratories*, 已被用于针对留学生开展安全培训的教材^[9]。

(3) 开发虚拟仿真生命科学实验安全项目。虚拟仿真实验是应用虚拟现实、多媒体、人际交互、数据库以及网络通讯等技术, 针对真实实验不具备或者难以完成以及涉及高成本、高危或极端环境、不可及或不可逆操作等条件开设的实验项目, 通过构造逼真的实验环境, 使学生在开放、自主、交互的环境中开展高效、安全、经济的实验, 达到真实实验不具备或者难以实现的教学效果。作为我校国家级虚拟仿真实验教学中

心, 我们已开发多个针对大型仪器设备安全操作、危险试剂安全操作和处理以及存在生物安全的虚拟仿真实验项目, 并应用于生命科学实验室安全教育的教学环节中。

(4) 建立实验室准入制度和信息化管理体系。学生通过安全教育课程考试才能获得准入资格, 并且获得门禁授权后, 通过校园卡刷卡方可进入实验室。同时给学生发放标有姓名和学号的实验服, 学生进入实验室必须穿戴实验服。实行台账记录, 学生使用的生物化学试剂(特别是易燃易爆化学品、有毒有害化学品)、一些精密或高温高压仪器等要进行台账登记。学院也定期对实验室进行安全隐患检查, 如果查出存在安全隐患, 必须整改。

3.2.2 应用底盘微生物细胞的材料安全管理规范和操作规范

由于合成生物学底盘细胞是经过改造后的细胞, 其涉及的生物安全区别于普通微生物细胞的安全问题。国际 iGEM 竞赛也特别注重生物安全问题, 参加 iGEM 竞赛的团队必须签署安全表(safety form)才能报名和参加竞赛。iGEM 大赛项目里, 还专门设置了“安全”这一环节, 拟鼓励学生在设计人工细胞时充分考虑人工细胞在应用中的生物安全性。因此, 针对使用合成生物学底盘细胞实验的学生, 除遵守上述常规生物安全规范和培训外, 还需要进行额外的安全教育培训, 让他们了解使用材料的特殊性并掌握其特定的规范操作。首先, 学生必需掌握微生物根据其自身或其所产生的毒素的危害程度划分的 4 个不同生物安全等级, 针对不同生物安全等级的微生物材料应在相应生物安全防护条件下操作, 禁止高等级生物安全级别的微生物材料在低于其级别的生物安全防护条件下使用。同时掌握底盘细胞从购买、管理、规范使用、储存和废弃物处理区别于常规微生物的事项: (1) 底盘细胞必须从国家认定的有资质的机构/中心购买, 不能随意索要或惠赠; (2) 明确使用底盘细胞过程中严格无菌规范操作, 且操作过

程中与常规菌种严格分开, 避免与常规菌种交叉污染; (3) 底盘细胞应单独储存, 禁止将底盘细胞与普通微生物细胞混合储存; (4) 使用后的底盘细胞必须经过高温高压灭活处理后才可废弃, 禁止直接丢弃处理引起生物安全隐患; (5) 必须做好使用和废弃物处理是否已按照规范进行操作的台账记录。在此基础上, 实验室负责人定期进行监督检查, 包括检查底盘细胞的储存情况、使用情况和废弃物是否规范处理等。

4 结语

在培养创新型本科生过程中, 利用合成生物学及底盘微生物细胞的优点, 我们通过应用合成生物学底盘微生物细胞让学生参加各类竞赛或项目, 这对学生理论联系实际、创新实践能力和团队合作能力都有提高。同时通过多途径落实合成生物学底盘细胞的生物安全, 既保障了操作者的安全, 也排除了合成生物学对生态环境、人类健康的生物安全威胁。因此合成生物学底盘微生物细胞的应用及其生物安全的保障, 为“双一流”建设培养创新型本科生提供了一个强有力途径, 也为合成生物学的发展提供支持并培养新的生力军。

合成生物学及底盘微生物细胞的应用在培养创新型本科生过程中已经起到了越来越明显的作用。但是, 如何多途径落实合成生物学底盘细胞的生物安全也为我们提出了新的要求。现有的生物安全条例是否能涵盖“合成生物学”等新型学科的需求, 合成生物学领域的哲学思考, 底盘细胞设计如何遵从普遍规律或科学研究的生物伦理等均需进一步深入探讨。因此, 通过教学实践, 使学生建立生命科学研究过程中严格规范操作以及生物安全意识是一条行之有效的途径, 培养学生的科学研究规范操作和安全意识应成为培养创新型人才的基石。

REFERENCES

[1] Mo X, Sun XF, Xie YB. Research on the goal and direction of undergraduate education reform in the construction of

- “double first class”[J]. Education Teaching Forum, 2018(6): 82-84 (in Chinese)
莫欣, 孙晓枫, 谢寅波. “双一流”建设中的本科教育改革目标和方向研究[J]. 教育教学论坛, 2018(6): 82-84
- [2] Zhong BL. First-class undergraduate education is the core task and important foundation of “double first-class” construction[J]. Chinese Higher Education, 2017(19): 16-17 (in Chinese)
钟秉林. 一流本科教育是“双一流”建设的核心任务和重要基础[J]. 中国高等教育, 2017(19): 16-17
- [3] The Research Group of “First-Class University Construction and First-Class Undergraduate Education”. Evaluation and ranking of undergraduate education quality of “double first-class” universities[J]. Chinese Jiangsu Higher Education, 2019(2): 1-3 (in Chinese)
“一流大学建设与一流本科教育的研究”课题组. “双一流”建设高校本科教育质量评价与排名[J]. 江苏高教, 2019(2): 1-3
- [4] Lin ZL, Zhang Y, Wang X, et al. Recent advances in synthetic biology[J]. CIESC Journal, 2015, 66(8): 2863-2871 (in Chinese)
林章凛, 张艳, 王胥, 等. 合成生物学研究进展[J]. 化工学报, 2015, 66(8): 2863-2871
- [5] Chen GQ, Wang Y. Progress in synthetic biology of “973 Funding Program” in China[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2015, 31(6): 995-1008 (in Chinese)
陈国强, 王颖. 中国“合成生物学” 973 项目研究进展[J]. 生物工程学报, 2015, 31(6): 995-1008
- [6] Xiao LP, Deng ZX, Liu TG. Progress in developing and applying *Streptomyces* chassis: a review[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2016, 56(3): 441-453
肖丽萍, 邓子新, 刘天罡. 链霉菌底盘细胞的开发现状及其应用[J]. 微生物学报, 2016, 56(3): 441-453
- [7] Liang HG, Huang C, Song DL, et al. Biosafety issue on researches and applications of synthetic biology[J]. Science & Technology Review, 2016, 34(2): 307-312 (in Chinese)
梁慧刚, 黄翠, 宋冬林, 等. 合成生物学研究和应用的生物安全问题[J]. 科技导报, 2016, 34(2): 307-312
- [8] Su L, Zeng XM, Wang Z. Safety and Operation Procedure in Bioscience Laboratories[M]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology Press, 2018: 1 (in Chinese)
苏莉, 曾小美, 王珍. 生命科学实验室安全与操作规范[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2018: 1
- [9] Su L, Zeng XM, Wang Z. Basic Standard Operation Procedure and Safety Precaution in Bioscience Laboratories[M]. Wuhan: Huazhong University Science and Technology Press, 2019: 1