

合成生物学在环境污染生物治理上的应用^{*}

王呈玉¹, 胡耀辉^{2**}

1. 吉林农业大学资源与环境学院, 长春 130118; 2. 吉林农业大学食品工程学院, 长春 130118

摘要: 合成生物学是生物科学的一个新兴分支学科。世界上第一个“人造生命”的诞生,使人工合成生命这一合成生物学的终极目标取得了历史性突破,显示了合成生物学的可行性和应用性,在药物和疫苗生产、可再生能源、生物传感器和环境污染的生物治理等领域具有极其广阔的应用前景。文中概述了合成生物学产生的历史背景、定义、主要研究内容、研究进展、应用前景及其在环境污染生物治理上的应用。

关键词: 人造生命; 合成生物学; 环境污染; 生物治理

中图分类号: X172 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-5684(2010)05-0533-05

Inspiration Derived from Emergence of “Man-Made Life”: Application of Synthetic Biology on Microorganic Management of Environmental Pollution

WANG Cheng-yu¹, HU Yao-hui²

1. College of Resources and Environment, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China;
2. College of Food Engineering, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

Abstract: Synthetic biology is a newly emerging subdiscipline of biological science. The emergence of the first “man-made life” in the world made the ultimate aim of synthetic biology gain a historic breakthrough. It shows its feasibility and applicability, and has an extremely extensive application perspective on a great many domains, including drug and vaccine production, renewable energy resources, biosensor, microorganic management of environmental pollution, and so on. In this article, the emerging background, definition, main investigative content, current situation, application perspective of synthetic biology are reviewed and its application on microorganic management of environmental pollution is explored.

Key words: man-made life; synthetic biology; environmental pollution; microorganic management

2010年5月20日,美国生物学家克雷格·文特尔、汉密尔顿·史密斯及其同事在美国《Science》杂志上宣布,他们创造了一个“人造生命”^[1]。这是自万物起源以来第一个没有祖先的生命,这个名为“辛西娅”的人造细菌,是一种由人工合成的基因组所控制的单细胞生物,是地球上第一个由人类制造的能够自我复制的新物种。它的诞生,使人工合成生命这一合成生物学的终极目标取得

了历史性突破,显示了合成生物学的可行性和应用性,将使生物技术从逐个基因操控,发展为一个以“批量生产”方式改变生命的合成生物学产业。意味着通过对现有的、天然存在的生物进行系统的分析和研究,重新设计和制造新的生物系统,进而解决能源、材料、健康和环保等问题不再是神话^[2]。

* 基金项目: 吉林农业大学科学研究启动基金项目(2009-05)

作者简介: 王呈玉,女,博士,主要从事环境微生物与有机污染物的生物治理相关研究。

收稿日期: 2010-07-10 修回日期: 2010-08-20

** 通讯作者

1 合成生物学概况

合成生物学是生物科学在 21 世纪刚刚出现的一个分支学科,与传统生物学通过解剖生命体以研究其内在构造的方法不同,合成生物学的研究方向完全是相反的,它是从最基本的要素开始一步步建立零部件。重塑生命是合成生物学这一新兴学科的核心思想。与基因工程把一个物种的基因延续、改变并转移至另一物种的作法不同,合成生物学的目的在于建立人工生物体系,让它们像电路一样运行^[3]。

1.1 合成生物学产生的历史背景

1990 年人类基因组计划的启动及随后模式生物基因组计划的快速实施,产生了大量的基因组 DNA 序列信息。由于新技术的出现,促进了转录组学、蛋白质组学和代谢组学等的产生和发展,这一切又催生了一系列新兴交叉学科,如生物信息学和系统生物学等。基础研究的成果最终要转化为生产力,而合成生物学在 21 世纪初的出现则是上述学科发展的一个合乎逻辑的结果^[4]。它包括 2 个方面:一是设计和构建新的生物零件、组件和系统;二是对现有的、天然存在的生物系统进行重新设计和改造。从生命最基本的要素开始,一步步构建人工生命系统是合成生物学的核心^[5]。

1.2 合成生物学的定义

合成生物学就是在以基因组技术为核心的生物技术基础上,以系统生物学思想为指导,综合化学物理技术和生物信息技术,利用基因和基因组的基本要素及其组合,设计、改造、重建或制造生物分子、生物体部件、生物反应系统、代谢途径与过程乃至整个生命活动的细胞和生物个体。这是一门涉及微生物学、分子生物学、系统生物学、遗传工程、材料科学以及计算科学等多个领域的综合性交叉学科^[6],其含义是经过合理而系统的设计再现或者创造出这样一些生物系统,它们能在从分子到细胞、从组织到机体的多个水平上,参与包括遗传与进化在内的复杂生物行为^[7]。从解构生命体到重构甚至创建生命体,是由破到立的认识方式转变,拓展了对生物大分子系统组成原则的理解,是对生物系统认识深入发展的必然结果。就科学意义而言,合成生物学变换了对生命体结构的认知顺序,实现了从细节到全局认识生命体。

1.3 合成生物学的主要研究内容

合成生物学的研究内容主要包括 4 个方面:

一是研究细胞网络。基因工程和合成生物学是生物技术发展的 2 个阶段,合成生物学是建立在基因工程基础之上的,基因工程和合成生物学之间并没有明确的界线,二者的一部分内容是重叠的。合成生物学改变了“转移一个基因,表达一种蛋白质”的模式,而通常是转移一组基因,因而在更大规模更多层次上涉及到细胞网络,网络分析是合成生物学的核心内容之一。细胞是由蛋白质、核酸与其他分子组成的一个网络,合成生物学首先要研究的是细胞网络,包括基因调控网络、细胞信号转导网络、蛋白相互作用网络、细胞代谢网络等。细胞网络是通过多种分子和基因相互作用网络的研究来进行生物功能的分析,目标是理解生物系统如何从单个构造模块的基础上组织起来,是对包括从基因组信息到对生命基本规律理解的一系列生物学知识的综合^[8]。

二是研究基因线路。基因线路即特别设计的、相互影响的基因,用以控制细胞的行为^[9]。《Nature》杂志在 2000 年发表了基因振荡和基因双稳态 2 个基因线路,被认为是奠基性的工作。典型的基因线路是基因双稳态线路,由 2 个蛋白质编码基因与 2 个相对应的启动子组成。线路是这样设计的:蛋白质 1 表达抑制蛋白质 2 的表达,系统只有蛋白质 1 存在;反之,蛋白质 2 表达抑制蛋白质 1 的表达,系统只有蛋白质 2 存在。可在双稳态线路中加入诱导物,促使系统在 2 个稳定状态之间任意翻转^[10]。大肠杆菌照相术、大肠杆菌计算机、大肠杆菌探测器等典型范例表明合成生物学基因线路巨大的发展潜力和广阔的应用前景。

三是合成生物材料与物质。这是合成生物学一个极其重要的应用领域。最典型的例子是美国加州大学伯克利分校的 Keasling 合成抗疟疾药物青蒿素的经典工作,通过对大肠杆菌、酵母和青蒿基因及其代谢途径的设计组装与精密调控,使利用大肠杆菌及酵母细胞合成青蒿素前体——青蒿酸的能力提高了几个数量级,从而大幅度降低了生产青蒿素的成本^[11]。2008 年,Keasling 等与世界知名医药企业赛诺菲——安万特集团建立新的合作关系,共同致力于大规模、低成本青蒿素生产工艺的开发。

四是最小基因组、人工合成基因组与合成生物。最小基因组是生命存活所必需的最少基因量,即最少需要多少个蛋白质编码基因才能支持一个完整的细胞,这些基因被称为必需基因。可以把基因组中的基因逐一剔除来鉴别该基因是否必需。基因组记载了生命活动需要的遗传信息,最小基因组和人工合成基因组研究一方面可用于研究难以获取的基因或人工设计的核酸序列的生物学特性,另一方面也是解析生命存活所必需基因和人工合成生命体的首要步骤。2002年 Wimmer 小组合成了有生物活性的脊髓灰质炎病毒基因组^[12],2003年文特尔小组合成了 ϕ X174 噬菌体基因组^[13],2008年又合成了生殖道支原体基因组^[14],2010年合成了剔除部分基因且加入“水印”的山羊蕈状支原体基因组,并使其启动复制,制造了世界上第一个人工生命体^[1]。最小基因组和人工合成基因组的研究使我们能从各个层次上更深入地理解生命现象的本质,是创建人工生命体的理论和物质基础。

人工合成生物是合成生物学的终极目标。国际上的合成生物学研究飞速发展,在短短几年内就已经设计了多种基因控制模块,包括开关、脉冲发生器、振荡器等,可以有效调节基因表达、蛋白质功能、细胞代谢或细胞间相互作用。2003年在美国麻省理工学院成立了标准生物部件登记处,目前已经收集了大约 3 200 个 BioBrick 标准化生物学部件,供全世界科学家索取,以便在现有部件的基础上组装具有更复杂功能的生物系统。

2 合成生物学的研究进展

合成生物学是后基因组时代生命科学研究的新兴领域,在本世纪初就已经成为现代生命科学的研究热点,2004年《技术评论》认为“合成生物学”将成为改变世界的十大技术之一。合成生物学(Synthetic biology),最初由 Hobom 于 1980 年提出来表述基因重组技术。自从 2000 年 Kool 在美国化学学会年会上重新提出合成生物学概念以来,细胞信号传导、基因调控网络设计与转基因研究开发迅速发展,2000年《Nature》杂志发表的基因振荡和基因双稳态 2 个基因线路,被认为是奠基性的工作。2002年 Wimmer 小组合成了有生物活性的脊髓灰质炎病毒基因组^[12],2003年文特尔小组合成了 ϕ X174 噬菌体基因组^[13],2004年 6 月

在美国麻省理工学院举行了第一届合成生物学国际会议。2005年 8 月在美国旧金山举行的合成生物学会议,讨论了生物合成这一领域对药物发展、细胞重编程、生物机器人等方面的潜在意义。2005年在美国创建了 Cellincon 合成生物公司,2007年 Keasling 在加州大学伯克利校园创建了首个合成生物学系。

2006年以来,合成生物学发展又进入了新阶段,研究主流从单一生物部件的设计,快速发展到对多种基本部件和模块进行整合。通过设计多部件之间的协调运作建立复杂的系统,并对代谢网络流量进行精细调控,从而构建人工细胞行为来实现药物、功能材料与能源替代品的大规模生产。

2008年,美国 Smith 等人报道了世界上第一个完全由人工化学合成、组装的细菌基因组^[14]。2010年 5 月,他们又成功地将人工合成的蕈状支原体基因组转入到 *Mycoplasma capricolum* 宿主细胞中,获得了具有自我复制和生存能力的新菌株^[1],实现了第一个具有人造基因组的活细胞。该研究使人工合成生命这一合成生物学终极目标取得了历史性突破,显示了合成生物学的可行性和应用性^[15]。

3 合成生物学的应用前景

利用合成生物学实现“人造生命”是通过学科交叉、进一步发展系统生物学的一次科学思维革命,将为生物学基础研究提供崭新的思想武器。利用合成生物学方法和理论,对生命过程或生物体进行有目标的设计、改造乃至重新合成,创造解决生物医药、环境能源、生物材料等问题的微生物、细胞和蛋白(酶)等新“生命”,将催生下一次生物技术革命。目前,科学家们已经不局限于非常辛苦地进行基因剪接,而是开始构建遗传密码,以期利用合成的遗传因子构建新的生物体。合成生物学在很多领域将具有极好的应用前景^[2],这些领域包括更有效的疫苗的生产、新药和改进的药物、以生物学为基础的制造、利用可再生能源生产可持续能源、环境污染的生物治理、可以检测有毒化学物质的生物传感器等。

在我国,针对能源、环境、健康等方面的需求与挑战,聚焦若干重要的生物学体系,实施面向生物医药、生物能源、生物环保和生物材料等重要生物产品的合成生物学理论与技术的基础研究,设

计并合成相关的细胞工厂和分子机器^[2]。一方面建立合成生物学工程技术平台和研究实验体系,实现关键工程科学问题的重大突破,另一方面揭示细胞工厂和分子机器的运行机理和构造原理,实现优化设计,提高元件、网络的合成能力和调控能力,尽早拿出研究成果。

4 合成生物学在环境污染生物治理上的应用

随着现代工业的不断发展,当今世界面临着严重的环境问题。数量、种类日益增多的环境污染物质迫切需要发展新的快速、灵敏、准确监测和处理环境污染的有效方法。合成生物学理论、方法和技术的飞速发展,使我们可以有目标地设计、改造乃至重新合成、创造“人工细菌”,让其大显身手,用以监测土壤、工厂、河流、海洋和大气中的污染,并分解这些污染物,达到污染物的生物治理和净化环境的目的。

4.1 环境污染的生物监测

环境污染的生物监测,是利用生物个体、种群或群落对环境污染或环境变化所产生的变化来反映环境污染状况,及利用生物在各种污染环境下所发出的各种信息,从生物学角度为环境质量的监测和评价提供依据。目前主要是应用敏感植物和指示生物监测和反映大气、水体及土壤等受污染的情况。

利用合成生物学的思路,将“基因”连接成网络,提高微生物传感性,让细菌来监测环境污染。即利用计算机工作原理,将细菌作为硬件、基因作为软件,组装一个人工的全新生物体。这个生物体软件中可编程的“生物组件”是两端可连接的、人工合成的DNA片段,将“生物组件”直接与细胞中的DNA组装连接,一旦连接后,每个“生物组件”就会像计算机的程序一样,具有修改、控制细胞的功能。我们可以通过放入和组合不同的DNA片段来“命令”细胞,使它对环境污染物产生不同的生物效应,以达到监测环境污染物的功能。20世纪40年代即有发光细菌应用于环境污染评价和监测的报道。

目前,科学研究还集中于通过掌握DNA来控制细胞的功能。普林斯顿大学的卫斯重新编排了埃布氏菌的基因程序,使这种细菌之间能够相互交接,使试管中的颜色发生了变化。麻省理工学

院计算机工程师维斯领导的小组进行了为细胞编程的研究,他们首先为大肠杆菌编程,使它在高浓度的化学物质中发出了绿光,而在感受到较低浓度时发出红色的光。这样,它们就可以作为一种生物传感器来检测人体或一些化学物质中所需要检测物质的浓度。这为利用微生物进行环境污染的监测提供了理论、方法和技术基础。

4.2 环境污染的生物治理

生物除污在环境污染治理中潜力巨大,微生物参与治理则是生物除污的主流。生物工程技术在消除环境污染,特别是在污水净化方面的应用,已朝向构建能够降解特殊化合物和具有多功能的微生物方面迈进。例如,美国已成功地从污水净化站分离出几种能降解碳氢化合物的细菌,且已在墨西哥湾使用。日本学者从土壤中发现并培养出分解多氯联苯的菌株。日本和瑞典的科学家将嗜油酸单胞杆菌的耐汞基因转入腐臭假单胞杆菌中,使后者的耐汞能力大大提高,能把剧毒的汞化合物吸收到细胞内,还原成金属汞。美国学者Chakrabarty率先利用基因工程把4种假单胞菌的遗传基因组合到同一菌株中,从而创造出同时具有降解芳烃、萜烃和多环芳烃多种功能的超级菌株。

微生物可降解塑料、甲苯等有机物,还能处理工业废水中的磷酸盐、含硫废气以及改良土壤等。微生物能够分解纤维素等物质,并促进资源的再生利用。对这些微生物开展的基因组研究,在深入了解特殊代谢过程的遗传背景前提下,有选择性地加以利用。例如,找到不同污染物降解的关键基因,将其在某一菌株中组合,构建高效能的基因工程菌株,一菌多用,可同时降解不同的环境污染物质,极大发挥其改善环境、排除污染的潜力。美国基因组研究所结合生物芯片方法对微生物进行了特殊条件下的表达谱的研究,以期找到其降解有机物的关键基因,为开发及利用确定目标。

通过研究完整的基因组信息,不断发现新的特殊酶基因及重要代谢过程和代谢产物生成相关的功能基因,开发和利用微生物重要的功能基因,加深对微生物重要代谢和调控机制的认识,在此基础上开展最小基因组和人工合成基因组研究,开发和创造具有对环境污染物进行监测和处理双重功能的人工合成微生物,应用于环境污染物的治理上。

5 结 语

在全面推进经济发展的同时,滥用资源、破坏环境的现象也日益严重。面对全球环境的一再恶化,提倡环保成为全世界人民的共同呼声。而生物除污在环境污染治理中潜力巨大,微生物参与治理则是生物除污的主流。应用微生物处理污染物,最终产物大都是无毒无害的、稳定的物质,如二氧化碳、水和氮气。利用微生物处理污染物通常能一步到位,避免了污染物的多次转移,因此它是一种消除污染安全而彻底的方法。特别是现代微生物技术的发展,尤其是基因工程、细胞工程和酶工程等生物高技术以及近年来新兴的合成生物学的飞速发展和应用,将使微生物处理具有更高的效率、更低的成本和更好的专一性,为微生物在环境保护中的应用展示了更为广阔的前景。微生物不仅单纯适用于环境污染治理,如今已相当广泛地应用于环境监测,成为环境质量预报和预警中的重要组成部分。

大力开展以合成生物学相关技术方法为主体,开发和创造应用于环境污染监测和治理的微生物的研究,将大力推进微生物在环境保护中的应用,并带动整个环保科技的发展,解决我国目前和未来面临的严峻的环境保护问题,并为环保市场提供高品质的环境保护技术,对环境保护和社会经济发展具有重大的现实意义。

参考文献:

- [1] Daniel G, Gibson John I, Glass J, Craig Venter, et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome [J]. *Science*, 2010, 329 (598): 52-56.
- [2] 李志博. 中科院院士:人造生命证实人类对生命的认识 [EB/OL]. (2010-06-09) [2010-07-10]. <http://www.lnkp.gov.cn/news/dongtai/201006/14036.html>.
- [3] Foxkids Chuan. 合成生物学 [EB/OL]. (2010-05-21) [2010-07-10]. [Http://baike.baidu.com/view/830110.htm](http://baike.baidu.com/view/830110.htm).
- [4] 张春霖. 合成生物学研究的进展 [J]. *中国科学基金*, 2008 (2): 65-69.
- [5] Etcgroup. Extreme Genetic Engineering: An Introduction to Synthetic Biology [EB/OL]. (2007-01-16) [2010-07-10]. [Http://www.etcgroup.org](http://www.etcgroup.org).
- [6] McDaniel R, Weiss R. Advances in synthetic biology: on the path from prototypes to application [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2005, 16 (4): 476-483.
- [7] Stahler P, Beier M, Gao X, et al. Another side of genomics: synthetic biology as a means for the exploitation of whole-genome sequence information [J]. *J Biotechnol*, 2006, 124(1): 206-212.
- [8] Kanehisa M. Post-genome Informatics [M]. Oxford: Oxford Univ Press, 2000:10-21.
- [9] Eric L, Haseltine, Frances H Arnold. Synthetic Gene Circuits: Design with Directed Evolution [J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2007, 36: 1-19.
- [10] Gardner T S, Cantor C R, Collins J J. Construction of genetic toggle switch in *E. coli* [J]. *Nature*, 2000, 403: 229-342.
- [11] Martin V J J, Pitera D J, Keasling J D, et al. Engineering a mevalonate pathway in *E. coli* for production of terpenoids [J]. *Nat Biotechnol*, 2003, (21): 796-802.
- [12] Cello J, Paul A V, Wimmer E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template [J]. *Science*, 2002, 297: 1016-1018.
- [13] Smith H O, Hutchison C A, Venter J C, et al. Generating a synthetic genome by whole genome assembly: ϕ X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides [J]. *PNAS*, 2003, 100: 15440-15445.
- [14] Gibson D G, Benders G A, Smith H O, et al. Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome [J]. *Science*, 2007, 317: 632-638.
- [15] 中国生物医学信息. 重塑生命——合成生物学进展 [EB/OL]. (2010-01-11) [2010-07-10]. <http://cmbi.bjmu.edu.cn/news/report/2010/syth.html>.