



www.LifeOmics.com

www.LifeOmics.cn

生命奥义

LifeOmics

2012年1月刊
总第42期



合成生物学的临床应用 及其前景展望

全基因组测序技术在临床上锋芒初露

蜜蜂用“半个空杯”的悲观态度应对压力

无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 | CONTENTS

专题译述

合成生物学的临床应用及其前景展望

前言

一、自下而上的合成生物学——一项能工巧匠们从事的学问	02
二、走向临床的合成生物学	10
1. 合成生物学在感染性疾病的治疗与预防中的应用	12
2. 合成生物学在抗癌治疗中的应用	13
3. 合成生物学在疫苗开发工作中的应用	14
4. 合成生物学在微生物组改造中的应用	15
5. 合成生物学在细胞疗法和再生医学领域的应用	16
6. 合成生物学的应用前景展望	18
三、合成生物学：整合基因环路的科学	19
1. 细胞环境对人工合成生物环路的影响作用	21
2. 改造细胞内源基因环路系统	21
3. 改造信号传导途径	23
4. 进行功能替换	27
5. 整合人工合成环路	28
6. 总结:利用合成生物学技术尽可能深入的探究未知的生物学领域	29
四、合成生物学新技术工业化应用监管问题探讨	31
五、相关阅读	33
1. 生命黑客	33
2. 海藻的第二次春天	37
3. 打造一间属于自己的实验室	42
4. 艺术家眼中的合成生物学	47

下一期（2012年3月刊）预告：核心启动子基因表达调控机制简介

真核生物的生长、发育以及生存有赖于对基因组内成千上万个基因的表达进行正常的调控。经过科研人员们多年的努力探索，我们现在认识到每一个基因的表达都受到了多种不同机制的调控。下一期《生命奥秘》将着重针对上述众多调控机制中的一种组份——RNA聚合酶II核心启动子展开讨论，介绍该启动子的基因表达调控机制。

热点话题

全基因组测序技术在临床上锋芒初露	52
------------------------	----

生命百态

蜜蜂用“半个空杯”的悲观态度应对压力	60
玉黍螺妙招抗高温	62

本刊文章主要由国外网站文章编译而成，如有版权问题，请版权所有人与本刊联系。
凡本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。
本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

专题译述

Worthy Issues

合成生物学的临床应用及其前景展望

前言

合成生物学（**synthetic biology**）能有多大的合成能力？科学家们用“合成”这个词给这门新兴的科学命名，这让我们想到科学家们是不是可以像搭积木那样将细胞一个个组合起来，从而合成出一个全新的生命体呢？可是生命体不像其它的人类发明，生命可要复杂得多，真的能够人工合成出来吗？最近生物学研究领域里又取得了一些不错的进展，再加上其它多个学科的配合，说不定还真能人工合成出生命体。不过要从最基本的生命元素开始自下而上的合成出一个完整的生命体，还是需要大自然的神奇力量给予帮助的，这就是——进化。





一、自下而上的合成生物学

——一项能工巧匠们从事的学问

合成生物学一个非常重要的特点就是“综合”，合成生物学是一门博采众家之长的综合性学科，不过它所研究的问题却又是其它那些学科不曾涉及的（背景知识1：什么是合成生物学？）。在生物技术人员看来，合成生物学是一门新技术，是升级版的遗传工程学，是更有组织、更有计划的遗传工程学。合成生物学用模块化、标准化的标准对传统的遗传工程学进行了改造，同时还从信息工程学领域吸纳了逻辑运算结构（**logical operator structure**）的长处和优势。不过，尽管合成生物学的出身如此不凡，但是到目前为止，它还只是在现有模式生物的基础之上进行创新，合成新的生命系统，以满足各种不同的需要（要了解合成生物学技术在临床方面的应用情况，可阅读本专题第二部分《走向临床的合成生物学》）。

可能化学家和物理学家们更富开创精神（背景知识2 生物技术的创新），他们可能会真正的从头开始打造出一个新的生命体。化学家和物理学家们认为应该像当初合成有机化学物质那样利用合成生物学技术，在生物学发展史上开创出一片新天地。这并不意味着要从头合成出一个真核生物或者原核生物这种进化了数十亿年的复杂生命体。

根据当前对基因、基因产物、细胞调控网络和反馈系统等生物信息的了解，我们已经对生物体的复杂程度有了一个比较清醒的认识，一般大家都会拿互联网这种庞杂的系统来形容生物体的复杂程度。不过话又说回来，生物学发展到了今天已经走出了描述性科学（**descriptive stage**）的发展阶段，今天生物学家们研究的问题已经可以利用各种物理、化学和工程学的实验手段和方法加以验证，所以有很多科学家和工程技术人员都投入到生物研究领域，对各种生命现象加以研究，与此同时，这些来自其它领域的科研人员也带来了他们各自拿手的研究方法。

从这个角度来看，合成生物学要研究的根本问题不是生物系统是如何运作，发挥功能，而是要研究生物基本元素是如何组合在一起发挥各种奇妙功能的。如果生物体内所有让科研人员感兴趣的参数都能够一一被掌握和调控，那么就能够得到预计的实验结果和实验假设，这在以前的生物实验中简直是不可想象的。

不过，科研人员们也已经利用一些最简单的，去掉了细胞复杂性的人工重组生命系统从分子层面上获得了一些定量的研究数据，比如从单分子水平研究肌丝（**motor-filament**）的组装，或者研究蛋白质调控的跨膜转运机制等，但是我们也只能举出这两个例子了。在有限的几个亚细胞系统里研究这些生化过程和反应机制的确有助于我们加深对细胞本质的了解，但是借助这些手段却还远远不足以认识细胞的复杂本质，管中窥豹式的研究手段根本不能认识生命体整体的组织结构和功能。也许还原论（**reductionist**）式的研究方法能帮上一些忙，可以让生物学家们认清这几个最根本的问题——生命是什么？生命的起源是什么？最简单的生命样式细胞又是如何出现的？

很多生物学家会认为只有研究进化现象才能弄清楚生物学和生命系统的本质，他们认为用最基本的反应机制来推测生命体本质的方法完全不靠谱。实际上，正是由于生命体系统的组成太过复杂，同时层次又很低，而且有着大量的调控反应机制，所以不太适合用定量的手段进行生物学研究，但正是因为存在这些“缺陷”，所以生物体才具有无以伦比的适应能力。眼光最挑剔的设计师不会惊叹于生物系统的设计之美，他们反而有可能会认为造物主在设计生物体时在材料应用和能量消耗方面考虑欠周，没能达到最优的条件和最佳的效率。在Francois Jacob于1977年完成的那篇巨作（*Evolution and Tinkering. Science, New Series, Vol. 196, No. 4295. (Jun. 10, 1977), pp. 1161-1166*）中，他将进化作用比作一个修补匠，而不是设计师。修补匠不会从头开始，用最基本的材料制造出合适的工具，他们只会看看周围有些什么，然后拿过来略加改造，供其所用。生物体往往会用一些非常复杂的方法解决一个看似非常简单的问题，比如确定细胞的中心或者跨膜转运的一些物质等。这就常常让我们想起“拐弯抹角”的高手鲁布·戈德堡（Reuben Garret Lucius Goldberg），他的漫画系列《发明家》异想天开地表达了用复杂机械完成简单任务的可笑设计，结果因此而闻名于世。但是就是这样一套生物学理论却非常正确，非常管用，所以这在一定程度上也起到了副作用，它让人们不敢相信利用一些最基本、最简单的生物功能元件就能重新打造出一套鲜活的、有功能的生命系统。



图1 图中所示的是今后可能会出现的技术工具箱，但这一天真的会到来吗？
图片来源Jakob Schweizer, BIOTEC/TU Dresden。



可是另一方面，人类有很多重大的发明又得益于各种生物现象的启发，可是最终却没能做成最先预想的那样，在这方面飞机就是一个很好的例子。在这种情况下，对各种生物分子进行改造，并且将它们当作一个个功能单位可能会产生意想不到的效果（尽管这对于认识生命体的帮助不大），从而得到了又好用又节能的纳米技术。这可能就是各学科的交叉点所在，化学家和物理学家利用各自的技术与将改造细胞作为工作目标的生物技术人员殊途同归，全都走到一起来了。在这一点上，所有人都会同意合成生物学远远不是对一两个基因的简单操作。从事合成生物学研究的科研人员也都清楚，在一个已经被开发得非常好的系统里开展研究，不论是增加一个功能元件，或者是对某一个元件进行些许改动，都必须在细胞代谢和生长的大背景下进行考虑，当然还得考虑宿主细胞的接纳能力，因为一般来说，宿主细胞都不太愿意接受外源DNA或基因产物。因此，生物工程学（**engineering biology**）涉及整个生命系统和环路的设计工作，同时还涉及标准化的问题以及为特定的功能打造特定的蛋白质模块等工作。因此，各种合成生物学研究如果想要取得成功，就必须再辅以系统生物学（**systems biology**）的力量。

那么在接下来的五年里，这种自下而上的合成生物学能够达到什么样的具体目标呢？它又将如何与细胞水平的遗传工程技术相结合呢？目前的科研进展已经让我们看到了希望，比如已经有科研人员成功地在体内构建出了好几个遗传环路（**genetic circuit**）（详细内容可阅读本专题第三部分《合成生物学：整合基因环路的科学》）；也有人在细胞外的最小单位系统里得到了可溶的细胞膜蛋白，这些研究都指向了细胞极性（**polarization**）及细胞模式（**pattern**）形成的分子起源，这对于科研人员认识并了解细胞自我组织（**self-organized**）的层次具有非常重要的意义。科研人员们现在都比较倾向于先利用蛋白质自下而上地组装出有生物学功能的各种功能元件，从而为将来合成细胞这类自我组织系统打下坚实的基础（图1）。最理想的状态是，这些蛋白质功能元件应该含有各种可以发生相互作用的、非线性的基序，含有反馈回路和需要能量驱动的构象转换双向开关，以便调控元件的活性及其在更大尺度空间内的定位。除此之外，最好还要构建上体内功能开关，这种开关最好是能够通过物理信号而不是生化信号进行控制的，最好是既可以从时间，也可以从空间实施控制的开关，比如在光遗传学技术（**optogenetic approach**）中被广泛应用的光敏蛋白开关模块就是一个不错的选择。

从物理学家的角度来看，虽然合成生物学的最终目标是人工设计并构建出一个活的细胞生命体，但是要实现这一终极目标还必须从基础做起，一步一个脚印地打下牢固的基础。比如首先就需要了解核酸、脂质以及蛋白质等分子之间复杂的相互作用。此时很多基本的物理学知识就可以派上用场了，比如在细胞膜转运过程中就可以用到表面张力（**surface tension**）和线性张力（**line tension**）的理论；在认识各位点之间的相互作用问题时又可以用上静电引力（**electrostatic force**）的知识；在认识关键调控反应通路时还可以用到能障（**energy barrier**）和自由能（**free energy**）的概念等，可惜这些物理学常识在生物学研究工作中常常都被人忽视了。

随着更加尖端的单分子技术（**single-molecule methods**）的不断的成熟，科学家们已经可以对诸如飞牛顿级的作用力（**femtonewton force**）和一个单位的热能（**thermal energy**）进行检测了。如果我们能够对这些更细微的相互作用有更深入、定量的了解，那么接下来就可以利用各种生物分子组装出关键的基序和功能，并且还能够模拟出某些细胞事件和细胞功能了。利用这种自下而上的方法来研究生物功能不会受到生物分子研究材料来源的限制。



如果一个人工合成的多聚物或一小段DNA分子就能够像一个脂质分子或蛋白质分子那样实现一项生物学功能，那么为什么不能利用各种生物来源的以及非生物来源的生物元件构建出功能更强、效率更高的生物体系统呢？现在已经有人利用各种高分子共聚物（copolymer）组成的多聚体（polymersome）合成出了可以生产ATP的人工细胞器，这些细胞器能够为蛋白质分子提供能量，帮助它们行使正常的功能。也有科研人员成功设计出了可在体内发挥功能的RNA三维结构，并以这些RNA分子为基础对细菌新陈代谢的空间组织结构进行了改造。

合成生物学既得益于生物学现有的发展，同时也对生物学今后的发展起到了推动作用。今后不仅是生物学家可以从事生物学研究，其他领域的专家，比如高分子材料化学家、物理学家和工程师们也都可以投入到生物学研究当中。这些传统学科的交汇一定会迸发出新的火花，创造出新的生物学技术，当然，也会让我们对生命的神奇力量有一个全新的认识。

背景知识1：什么是合成生物学？

合成生物学实际上就是各个生物技术公司已经安全应用了40多年的遗传学技术的发展和延伸（图1）。比如，近几十年来，随着DNA合成、测序技术以及DNA重组技术的发展，DNA合成、测序和重组的效率得到了大幅度的提高，速度也比过去快了不少，再加上拥有大量的基因组数据，科学家们现如今已经可以对蛋白质和化学产品是否可以商业化生产进行预测了。基于重组蛋白快速重复和测序的基因改组技术（gene shuffling）以及定向进化技术（directed evolution）都是传统生物技术发展的产物，而且这两项技术也已经安全应用好多年了。能够对微生物发酵途径、细胞信号通路以及酶活性进行优化改造，使其更加适于生化制造的代谢工程学（metabolic engineering）也是基因组学发展的产物。

合成生物学里包含了很多新兴的技术，比如蛋白质和基因组设计技术、标准化的基因组元件或寡核苷酸合成技术以及全基因组合成技术等，这些技术都对生物技术的发展具有重要意义。

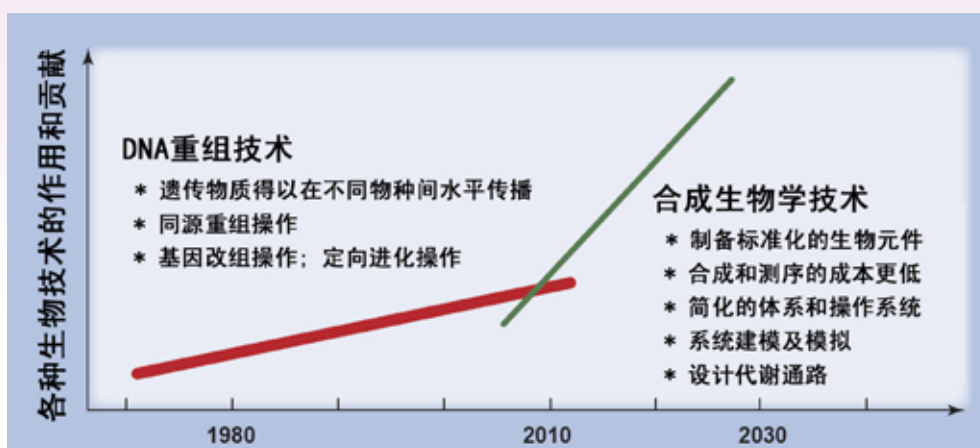


图1 生物技术“进化史”。

随着代谢工程学技术的不断提升，再加上数字化的蛋白质组学数据和基因组学数据，所有这些科技进步都可以帮助科研人员们设计出更复杂、步骤更多的发酵步骤，合成出更多的有机化工产品，当然，也可以设计并合成出更长的基因序列。新型的蛋白质和生物功能反过来又都可以应用于更高级的代谢工程学。**BioBricks**基金会（**BioBricks Foundation**）正在打造一个寡核苷酸文库，他们相信这个文库如果插入到微生物系统里就会行使标准的生物学功能。

美国麻省理工大学（**Massachusetts Institute of Technology**）也在从事类似的工作，他们创建了一个标准生物元件注册网站（**Registry of Standard Biological Parts**）——<http://partsregistry.org>和一个国际遗传工程机器设计大赛（**International Genetically Engineered Machine, iGEM**）（详见<http://igem.org>）。美国**J. Craig Venter**研究所（**J. Craig Venter Institute**）则更进一步，他们已经成功完成了一件合成生物学作品——一个专门为一种天然的、可自我复制的细菌设计并合成的人工基因组。

与介绍其它新技术时一样，在介绍合成生物学技术时我们也会拿比较相近的现有技术来打比方，帮助读者更好地理解新技术。**BioBricks**基金会也想到利用历史悠久的工程学标准化原理帮助他们在制备合成生物体时降低整个工程的复杂程度，以节省费用。为此他们一共为寡核苷酸文库制备工作制定了四条标准，分别是组装标准（**assembly**）、检测标准（**measurement**）、兼容性标准（**compatibility**）和数据交换标准（**exchange of data**）。其实这一套都是从机械工程学那里直接照搬过来的。在谈到合成生物学时最常用来打比方的就是电子工程学，比如它们都是模块化的系统，都是比较容易进行重新配置的系统等。但是这样的比喻也容易给公众造成误导，因为活生生的生命体毕竟不是电子元器件，所以还是不能用IT科学和电子科学的那一套规范和管理方法来规范和管理合成生物学研究工作。

另一种比较常见的方式就是拿计算机科学来打比方。这有点类似于之前在开展体细胞核转移（**somatic cell nuclear transfer**）操作时借用计算机的术语——“编程”来进行描述，从而创造出了“重编程（**reprogramming**）”的概念。现在，在合成生物学里也会借用“引导（**boot up**）”一词，于是，合成生物学便被形容为引导遗传密码的科学。世界上第一个设计并利用化学方法合成出人工基因组的**J. Craig Venter**在宣布他这一重大科研成果时也提到了计算机，他当时宣称那是我们这个星球上第一个由计算机孕育出的，可以自我复制的细胞。在合成生物学的应用方面也同样可以套用计算机科学的概念，比如有人就提出类似于摩尔定律的合成生物学产出定律：大约

每过24个月，合成生物学的生产力就会提高一倍。最近发表的一篇论文介绍了一种在基因组内大规模同时替换多个密码子的技术。在这种技术面前，细胞基因组就是一块可以随意编辑和发展演变的模板。后来大众媒体在介绍这一技术时是这样描述的：这一技术可以对微生物的遗传密码进行任意的改造和控制。

生物技术公司们则会以农牧业技术和杂交技术为例来介绍合成生物学的技术发展史。利用遗传技术获取对人类有益的动物和植物性状这已经是广为人知的方式了，甚至像包含了精确筛查、分析和远距离运送遗传物质，以及乃至可繁殖克隆的现代育种技术也已经被很多人所接受了。世界各国的劳动人民很久以前就已经知道利用微生物可以生产出许多对人类有用的食物和化工产品，比如啤酒、红酒、面包以及酸奶等。能够对这些微生物、植物乃至动物体内的基因进行精细调控和改造的遗传学技术实际上就是升级版的育种技术，它是可以更快、更好、更准确地获得预期性状的可控性更高的育种技术。合成生物学技术就是在传统的遗传学基础之上发展起来的速度更快、准确度更高的一种新技术，科研人员可以利用合成生物学技术更快速地设计和制造微生物系统，而不用再像过去那样如大海捞针一般搜寻有用的基因和性状，然后再加以改造。

背景知识2 生物技术的创新

任何一项技术创新无非就是在提高速度、提高效率、提高功效以及降低成本等方面做文章。在出现了合成生物学技术之后，代谢工程学更是如虎添翼，可以进行更广泛的创新，生产出更多的化工、药物和食物原料等产品。比如多聚羟基脂肪酸酯（polyhydroxyalkanoates, PHA）是一大类生物多聚物材料，自然界中有很多微生物都可以合成这种物质。不过，如果要将PHA投入商业应用，比如用做塑料和多聚材料等，那么出于成本原因和对PHA组成调整的需要，就得在一种本来并不能合成PHA的生物系统里植入整套PHA合成途径，让它成为PHA合成工厂。这时就得用到代谢通路改造技术，包括对

天然合成PHA微生物体内基因的测序及人工再造和优化等一整套工作，让这套PHA合成基因在新的生物系统里可以大量表达，合成出PHA。有了这些技术，科学家们就可以快速地开发出适合工业化大生产的微生物，也能够快速地对它们进行各种改造，不用再像过去那样先找到目标基因，然后再在不同的微生物间转来转去。

目前在美国已经有200多家生物公司和大学开展了合成生物学研究、开发或商业化的工作。虽然合成生物学是一门新兴学科，还没有充分显露出它的实力，但是已经有好几款利用合成生物学技术，在计算机的辅助下对代谢通路进行改造之后开发出的产品马上要投入商业化生产了，此外还有几款产品已经走上了市场。

生物技术公司利用合成生物学技术进行的技术创新

合成生物学领域的先驱之一就是DSM公司，这是一家专门从事生命科技服务和生物材料生产的公司。DSM公司利用合成生物学技术优化了现有的头孢氨苄（cephalexin，是一种人工合成的抗生素）的生产流程。他们在一种能够合成青霉素的微生物菌株中引入了两个经过人工优化的异源基因。它们分别编码酰基转移酶（acyl transferase）和扩环酶（expandase）。

如此这般，就能够通过一步反应直接合成出7-氨基-3-脱乙酰氧基头孢烷酸（dipoyl-7-aminodesacetoxycephalosporanic acid, dipoyl-7-ADCA）。然后在两个酶促反应的作用下，7-氨基-3-脱乙酰氧基头孢烷酸就可以转化成头孢氨苄。过去这个过程一共需要13步化学反应。现今这一改进大大提高了生产效率，节约了大量的成本和能源。DSM公司的业务还包括了抗生素、维生素、酶、有机酸等多种原料的生产和开发。



己二酸（**adipic acid**）是一种用途非常广泛的化工原料，它可以作为原料合成出氨纶纤维（**Spandex**）和其它多种生物多聚物。己二酸每年在全世界的销售总额可以达到**52**亿美元，但它并不是一种天然材料，必须通过人工合成才能得到。**Verdezyne**公司利用合成基因文库（**synthetic gene libraries**）人工设计出了一种可以表达己二酸前体物质的重组酵母。有了这种生物工厂，己二酸的生产成本至少比从前使用石油化工方法时降低了**20%**。

磷酸西他列汀（**Sitagliptin**）是一种二肽基肽酶**4**（**dipeptidylpeptidase-4**）抑制剂，可用于治疗**II**型糖尿病，但可惜的是也必须通过人工合成才能得到。**Codex**公司为此专门开发了一种稳定的、高活性的氨基移转酶（**transaminase enzyme**）以生产磷酸西他列汀。使用这种酶生产出的磷酸西他列汀几乎全都是可用于临床治疗的对映异构物，这比传统的金属催化法要好得多。

OPXBIO公司对一种天然的微生物进行了彻底的改造，对其整个代谢组进行了优化，这样就可以利用可再生的资源，以极低的成本生产己二酸。**OPXBIO**公司在以前所未有的规模生产生物基丙烯酸（**BioAcrylic**），现在他们又与陶氏化学公司（**Dow Chemical**）签订了新的合作项目。

异戊二烯（**Isoprene**）是一种重要的、用途非常广泛的日用化工原料，比如它可以用于生产合成橡胶。包括人、植物和细菌在内几乎所有的生物都可以合成异戊二烯，但到目前为止我们只在橡胶树一类的植物当中发现了编码异戊二烯合酶（**isoprene synthase**）的基因。虽然科学家们可以利用遗传工程技术在微生物中表达这类植物基因，但这个过程太过繁琐，费时费力。**Danisco**公司的子公司**Genencor**利用合成生物学技术构建了一种基因，它可以编码与植物异戊二烯合酶同样的氨基酸序列，该基因可以在人工改造过的大肠杆菌中大量表达。在这种大肠杆菌中，碳原子可以通过甲羟戊酸（**mevalonic acid**）生物合成途径转移到异戊二烯产物中，最终合成的异戊二烯产量可以超过**60**克/升。与其它用于生产可再生化工原料的生物系统不同，生物合成出的异戊二烯是一种气态的产物，它合成之后马上就释放了。通过整合流程可以得到多聚的生物异戊二烯产物。**Genencor**公司和固特异轮胎橡胶公司（**Goodyear Tire&Rubber Company**）正在开发利用可再生材料制备生物异戊二烯的技术。如果他们成功了，那么将是生物技术工业发展史上一次巨大的胜利，因为这将意味着我们可以利用低成本的单体物质合成出天然橡胶和石化衍生异戊二烯产品的替代产物。

为了应对最近发生的大规模漏油事件，人类在漏油地点使用了大量有毒的化学分散剂。美国马萨诸塞州坎布里奇的Modular Genetics公司则借助计算机遗传密码文库对一种现有的微生物进行了多次改造，每一次的改造产物都能够合成出一种新的生物分散剂。Modular Genetics公司开展的这项工作属于和其他3所大学合作项目的一部分，他们都受到美国国家科学基金快速反应项目（National Science Foundation RAPID Response Grant）的资助。开发低毒的生物分散剂，详见<http://nsf.gov/awardsearch/showAward.do?AwardNumber=1059174>。



二、走向临床的合成生物学

合成生物学（Synthetic biology）是一门对生物分子系统（biomolecular system）进行遗传学改造，使细胞和生物体具备某些特定功能的新兴学科。近10年来，合成生物学取得了不错的进展，合成生物学家受到电子工程学（electrical engineering）的启发创造出了合成基因网络（synthetic gene network）。自此，人们陆续设计并制造出更加复杂的遗传环路（circuit）和结构，并且开始了各种应用研究，当然也包括临床应用。这些工作包括开发用于治疗感染性疾病和肿瘤的合成生物学药物，同时在疫苗开发、微生物组工程学（microbiome engineering）、细胞疗法（cell therapy）和再生医学（regenerative medicine）等诸多领域里也都有合成生物学技术的身影。接下来我们将介绍合成生物学在生物医学应用方面的最新进展，还将就合成生物学在临床应用方面的潜力展开探讨。

十几年前，两个人工基因网络的诞生标志着合成生物学正式走上了科技舞台。这两个人工基因网络分别是基因拨动开关（toggle switch）和基因震荡开关（oscillator）。接下来又陆续有人设计出了各种复杂的合成基因环路（synthetic gene circuit）。而且合成生物学家们还受到了各种电子环路（electrical circuit）和天然生物分子网络（biomolecular network）的启发，比如定时器、计数器、计时器、逻辑处理器（logic processor）、模式探测器（pattern detector）和细胞间通讯系统（intercellular communication module）等。这些编码DNA的合成基因环路通常都会“上载”到细胞，随后通过人工设定的程序对细胞行为和表型开展精细的调控。

与此同时，对新的、重要的医疗药物和工具的需求却在与日俱增。比如细菌的耐药性问题正日益突出，新型抗生素的开发速度已经明显满足不了临床需求了。另外，手术疗法还是肿瘤科医生最常用的一种治疗方法，化疗和放疗虽然也能起到一定的抗癌功效，但是患者却要承受严重的毒副作用。只有个性化疗法可以根据每一位患者的具体情况给予最合适的治疗。

实际上，合成生物学的技术和平台已经开始应用于生物医学领域。科学家们正在根据疾病和相关生理进程的具体作用机制，运用合成生物学技术有针对性地设计出更有效的药物和治疗手段，比如人工改造过的生物分子、合成的基因网络、甚至是程序性生物体等（图1）。接下来，我们将介绍几种利用合成生物学开发抗感染药物和抗肿瘤药物的策略，以及合成生物学在疫苗开发、微生物组工程学、细胞治疗和再生医学领域的应用。最后还将就未来合成生物学对生物医学的影响作用展开讨论，然后将介绍合成生物学在应用方面面临的挑战和困难。

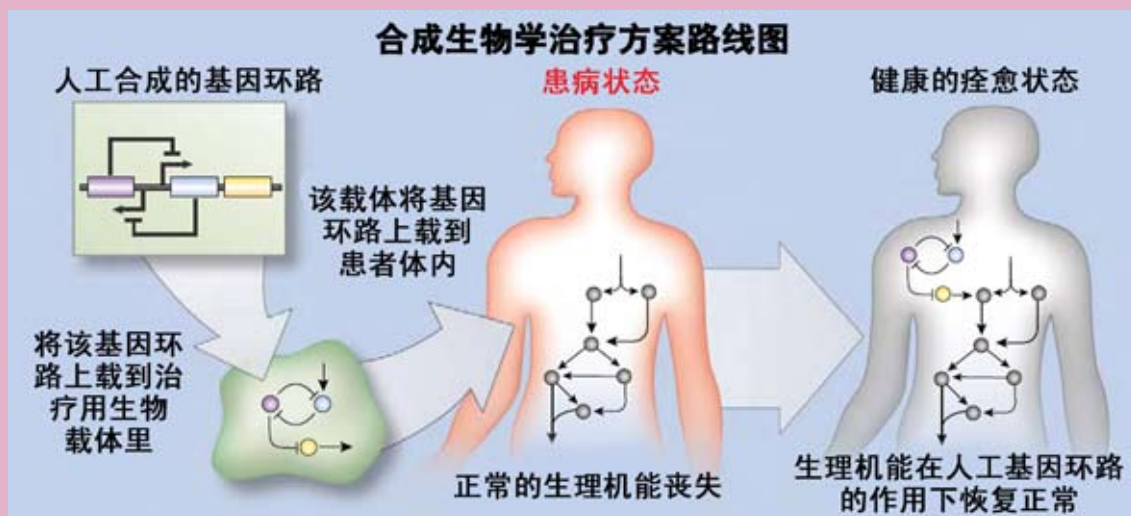


图1 开发人工合成遗传回路治疗人体疾病。人工合成的遗传回路被“上载”到治疗用细胞之后，被细胞带入患者体内，然后在人体内发挥作用，纠正失衡的生理机能，让患者恢复健康。上图中上载的是一个双向调节开关通路，它可以帮助细胞内两条相互抑制的细胞通路恢复正常。



1. 合成生物学在感染性疾病的治疗与预防中的应用

应用合成生物学技术对抗感染性疾病不仅是利用该技术开发出新的抗感染药物，同时还可以借助该技术提高现有抗生素的治疗效果。比如，只会感染某些特定细菌的噬菌体病毒（bacteriophage）就是一个很好的改造材料，改造后它可以破坏或者削弱耐药菌的耐药机制，加强现有抗生素的抗菌疗效。

在早期研究中，人们设计了具酶活性的噬菌体，希望通过它来降解细菌的生物膜（biofilm），从而起到消灭细菌的作用。生物膜在很多细菌的致病力方面起到了决定性的作用，同时细菌还可以通过它在细胞外基质中形成细菌群落（bacterial community），从而被细胞外基质所包裹，这样就可帮助细菌逃避机体免疫机制和抗生素的杀灭作用。有科研人员对裂解性的T7噬菌体进行了人工改造，使其能够表达可以降解生物膜及胞外基质的分解酶B（dispersin B, DspB），同时还可以在细菌内快速复制，裂解细菌。有了这种双重杀伤作用，细菌就无路可逃了。实验发现，大约有99.997%的细菌都可以被杀灭。

在另一项试验中，科研人员们利用人工噬菌体设计出了人工合成佐剂（synthetic adjuvant），这大大提高了现有抗生素的抗菌效果。这种思路主要针对的是细菌的耐药机制，通过破坏细菌的耐药机制起到提升抗菌效果的作用。所有的抗生素都能够使细菌的DNA发生损伤，继而SOS应激通路会被激活。非裂解性的M13噬菌体可以使这种活化作用降到最低，所以有科研人员选中了它。他们在M13噬菌体内过表达可以抑制SOS通路的*lexA3*基因，进一步放大了M13噬菌体的抑制作用（图2A）。这种噬菌体佐剂极大地提高了喹诺酮类药物（quinolones）、 β 内酰胺类药物（ β -lactams）和氨基糖甙类药物（aminoglycosides）这三种主要抗生素的杀菌效果。比如，在体外试验中发现，这种噬菌体佐剂和喹诺酮类药物氧氟沙星（ofloxacin）合用可以杀灭耐药菌株，而且和单独使用氧氟沙星相比，抗菌效果提高了5000倍。在感染了大肠杆菌的小鼠动物实验中也发现，联用噬菌体佐剂和氧氟沙星可以让80%的小鼠存活，但是单独使用氧氟沙星时只有20%的小鼠能够存活。

此外，我们还可以针对病原体传播的载体动脑筋，合成出相应的药物控制病原体的传播和感染。比如，Crisanti等人最近就利用合成生物学方法对传播疟疾（疟原虫）的蚊子展开了进攻。他们构建了一个人工合成的结构，这种结构可以破坏蚊子传播疟原虫的能力，而且理论上它可以在实验蚊群体里快速传播，进而传播到野生蚊种群中。

这种转基因结构是一种人工合成的归巢核酸内切酶基因（homing endonuclease-based gene, HEG）元件。它由多个蚊基因调控区域和一个归巢核酸内切酶基因*I-SceI*组成。该元件在蚊细胞内首先通过内切酶的作用切割DNA，导致DNA双链断裂，然后激活DNA重组修复系统，随后，以携带HEG基因（也可以是其它人工基因甚至是细胞内源性基因）的DNA同源染色体链为模板开始修复，结果修复完成的两条DNA链里都携带了这个人工HEG元件。实验室中，这种人工HEG元件可以快速地在携带了HEG酶切位点的蚊子种群中传播，这与模型预计的一致。DNA分子学分析也发现染色体被切割和重组转换的效率非常高。如果该系统要在野外大面积应用，还需要使用可以识别野外蚊虫基因组DNA链的HEG内切酶。值得一提的是，已经有人为基因组改造和基因治疗的应用需求设计出了针对某些DNA序列的归巢内切酶。另一种思路是在蚊体内插入一些

新基因，这样也能抑制它们传播疟原虫的能力。比如Nandagopal和Elowitz就曾经在他们撰写的综述中提到过一种人工合成的Medea系统，这是受到天然基因元件启发设计而成的一种人工系统，借助它可以在野生果蝇种群中快速引入新的基因片段。



2. 合成生物学在抗癌治疗中的应用

尽管放疗、化疗和手术这三种现代抗癌疗法已经取得了不错的成绩，但它们都存在一个共同的问题——伤害人体健康组织。所以我们需要可以分辨敌我的、不会误伤自身的新型抗癌疗法。为了达到这个目的，合成生物学家们对一种细菌进行了人工改造，让它可以特异性地进入肿瘤细胞，发挥杀伤作用，但是对正常人体细胞却是无害的。在一项研究中发现，细菌的这种侵入作用只会特异性地发生在与肿瘤相关的环境当中。而另一个研究又发现这种人工改造的细菌可以抑制掉肿瘤细胞内一条与肿瘤发生有关的内源性细胞通路。

在第一个试验中发现，细菌经过Voigt等人的改造之后只会在缺氧的环境中侵入细胞，而缺氧正是肿瘤组织的一大特征。这种经过人工改造的大肠杆菌可以表达假结核耶尔森菌（*Yersinia pseudotuberculosis*）编码的透明质酸酶黏着蛋白（invasin adhesion protein）。这种蛋白能够与哺乳动物 β 1整合素受体（mammalian β 1 integrin receptor）紧密结合，促进细菌侵入肿瘤细胞。这种透明质酸酶黏着蛋白的表达受到甲酸脱氢酶启动子（formate dehydrogenase promoter）的调控，而该启动子又会被缺氧信号激活，所以该大肠杆菌只会侵入生活在缺氧环境中的肿瘤细胞。不过，缺氧并不是肿瘤组织特异性的标志，正常组织如果缺乏血液供应也会缺氧，而且缺血还会导致通过静脉给药方式起效的药物的效果降低，这种大肠杆菌就属于这类药物。另外，还需要考虑血流动力学因素的影响，以帮助大肠杆菌更快地表达透明质酸酶黏着蛋白，使其进入肿瘤细胞的速度更快。

Li等人则进行了另外一项研究。他们设计的这种经静脉注射的人工侵癌细菌可以特异性地阻断肿瘤细胞信号通路。这种细菌主要使用了RNA干扰技术。它侵入肿瘤细胞之后可以抑制掉编码 β 1连环蛋白（ β -1 catenin）的CTNNB1基因表达（图2B）。CTNNB1基因如果发生突变或者出现过表达会导致结肠癌发生。这种细菌可以表达特异性与CTNNB1基因编码mRNA片段相结合的shRNA，从而发挥基因沉默作用。除了shRNA和透明质酸酶这两种武器之外，这种细菌还能够产生由hlyA基因编码的李斯特溶解素O（lysteriolysin O），该蛋白与细胞囊泡分子转运过程有关。

在体外试验中发现，在人工合成载体的帮助下，这种人工合成的细菌可以大量侵入结肠癌细胞，并且抑制CTNNB1基因的表达。给异位抑制了人体结肠癌组织的免疫缺陷小鼠静脉注射这种人工合成的大肠杆菌也能够大大降低肿瘤细胞内CTNNB1基因的表达水平，这说明人工合成的大肠杆菌对于远隔部位（转移的）肿瘤细胞也有杀伤作用。将来这两种人工合成的策略有望结合在一起，设计出更加智能化的抗癌细菌，它们会在某些特定的生理条件下侵入肿瘤细胞，然后再对肿瘤细胞内某些特定的信号通路进行干扰，发挥抗癌功效。

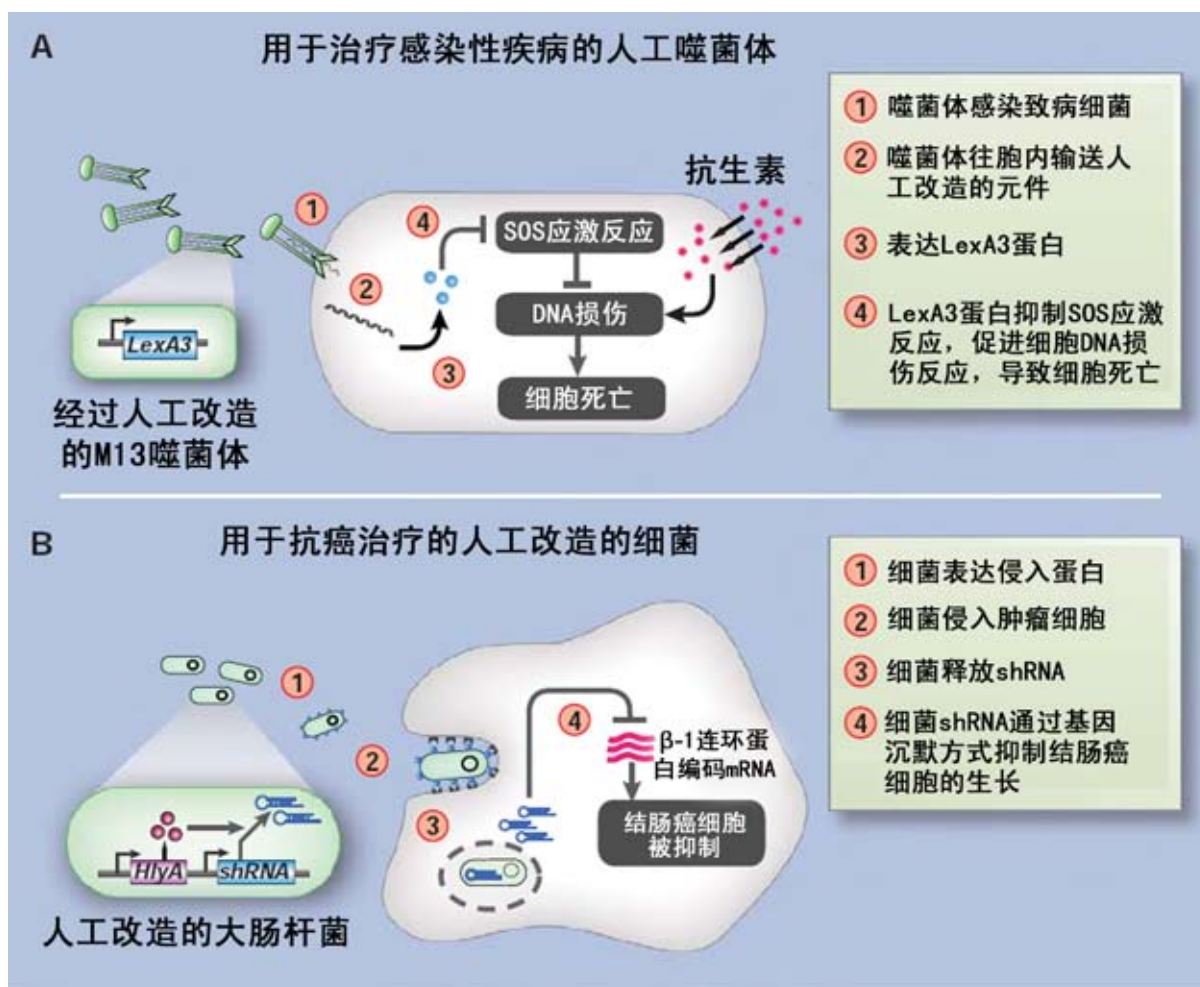


图2 合成生物学借助微生物的作用发挥抗感染和抗癌治疗作用。A，人工改造的噬菌体可以通过破坏抗生素作用细菌后引发的DNA修复的方式大幅度提高抗生素的杀菌作用。B，人工改造的细菌可以侵入肿瘤细胞，并且利用RNA干扰的机制抑制掉肿瘤基因的表达。



3. 合成生物学在疫苗开发工作中的应用

疫苗开发工作一直都进展缓慢，这主要是由于存在以下几点制约因素，其中包括使用减毒的致病微生物的风险，以及难以改变疫苗靶点特异性的问题等。为了解决这些问题，Mastrobattista在疫苗开发工作中也引入了合成生物学技术。他们使用了人工合成的脂质体（这是一种人工合成的脂质双分子层构成的载体），并用这种载体包裹重组的细菌转录翻译系统（bacterial transcription-and-translation network）和编码实验抗原

β 半乳糖苷酶的DNA分子合成了疫苗。这套系统在体外试验中可以成功表达有功能的实验抗原。在小鼠体内，这种人工疫苗也能够表达 β 半乳糖苷酶，而且和对照组疫苗（即分别只包裹了实验抗原、细菌转录翻译系统或DNA编码分子的脂质体疫苗）相比，实验组疫苗引起的体液免疫反应更强。我们只需要用编码实验抗原的DNA片段或者其它目的片段就可以得到不同的疫苗，简单易行。而且这种疫苗绝对不存在减毒疫苗的安全性问题。

如果将人工合成环路技术（**synthetic circuit**）与最近在疫苗开发工作中取得重大进展的基因组改造技术（**genomic engineering**）相结合，还有可能取得更大的突破。比如，Wimmer等人就利用种属特异性的密码子偏好现象（**species-specific bias for codon pairs**）获得了减毒的脊髓灰质炎病毒。虽然DNA的密码子存在同义密码（即好几个不同的密码子编码同一个氨基酸）的情况，但是在每一种不同的种属生物中还是存在密码子偏好的倾向（即利用某些密码子翻译的效率更高）。

如果将脊髓灰质炎病毒基因组中编码衣壳蛋白的数百个基因全都用同义密码改造一次，就能极大地降低它们的翻译效率，获得足以刺激人体产生免疫保护的减毒病毒。不过，这仍然只是将编码衣壳蛋白的DNA分子经过人工重新改造之后再注入人体，如果可以设计出一种遗传装置，可以在细胞内自动地对病毒等致病微生物的基因组进行同义替换，从而获得减毒疫苗那就更好了。



4. 合成生物学在微生物组改造中的应用

人体微生物组（**human microbiome**）指的是与人体相关的所有微生物的总和，这是一个复杂的生态系统，它们的存在让原本已经非常复杂的人体生理调控机制变得更加复杂。人体微生物组大约有1000多种组成微生物，加起来比组成人体的细胞还要多出10倍至100倍。由于这些人体微生物长期与人体生活在一起，所以它们大部分都属于共生微生物（**commensal microorganism**），所以也是绝佳的载体工具，可以用于运送各种人工合成的遗传元件。各微生物种群之间以及内部的相互作用也是微生物组交流过程中非常重要的一部分，这也是可以利用的一套机制。

最近Duan和March使用大肠杆菌成功阻止了霍乱的感染。他们利用的就是肠道微生物之间的相互作用。霍乱弧菌感染时会释放出各种毒性因子，如霍乱毒素（**cholera Toxin, CT**）等，但是只有霍乱弧菌的密度较低时它们才会分泌这种毒素。霍乱弧菌自身有一套感受程序来感知整个种群的密度，它们会分泌一种自身感应信号分子（**autoinducer signaling molecule**），彼此之间通过感知这种分子的浓度来衡量种群的密度。主要的自身感应分子是霍乱弧菌自身感应分子1（**cholera autoinducer 1, CAI-1**）和自身感应分子2（**cholera autoinducer 2, CAI-2**）。如果这两种分子的浓度都很高，那么霍乱弧菌就不再分泌霍乱毒素。Duan和March就是利用这套机制设计了一种可以表达并分泌CAI-1和CAI-2分子的大肠杆菌（图3）。他们在幼鼠感染霍乱弧菌前8小时先喂它们吃下这种大肠杆菌，结果发现幼鼠的存活率大为提高，而且肠道内结合的霍乱毒素也降低了80%。

我们还可以将人体的微生物组当作载体，直接向人体运送各种治疗分子。例如有人改造了一些共生菌，让其表达一些重要因子，治疗疾病，又例如可用于糖尿病治疗的促胰岛素蛋白（insulinotropic protein）、可预防HIV病毒感染的HIV融合抑制肽（HIV fusion inhibitor peptide）以及用于免疫治疗的白介素2（interleukin-2）等。虽然这些药用分子在试验中都能够得到不错的表达，但这还远远不够，还需要应用合成生物学技术加以改进。比如，可以再加一个类似于启动子一类的装置控制这些药用分子的表达，这样就可以在紊乱的或者病理的等各种不同的情况下有目的地表达这些分子，做到有的放矢，进而减少人工细菌的代谢压力，促使它们被人体微生物组所接纳。

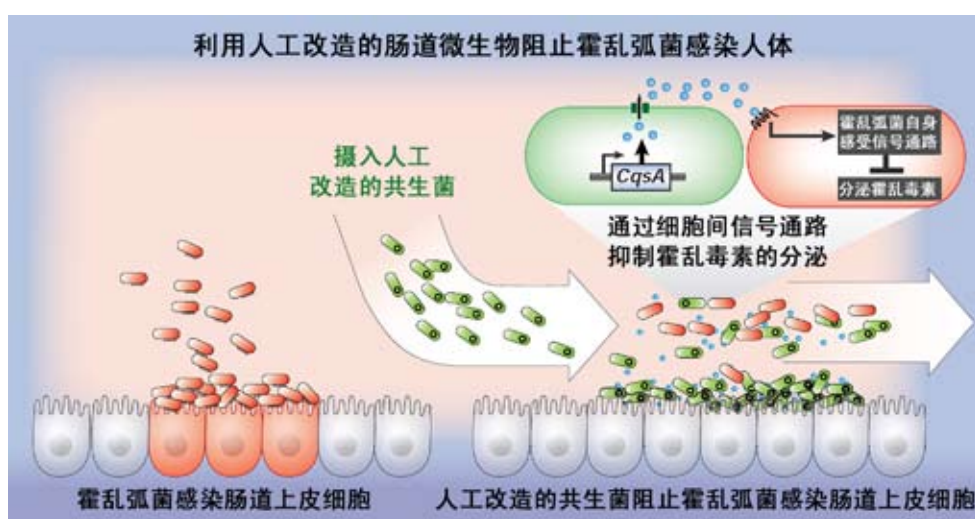


图3合成生物学技术在微生物组改造工作中的应用。将人体共生菌改造之后使其分泌CAI-1，进而抑制霍乱毒素的表达和分泌。



5. 合成生物学在细胞疗法和再生医学领域的应用

细胞疗法（cell therapy）指的是将某些细胞当作药物，植入人体之后达到治疗疾病的目的。这是一种非常有前途的治疗方法，不过目前由于暂时还无法在细胞植入人体之后对细胞的行为和表型进行精确的控制，所以还未能成为一项常用的治疗措施。如果在细胞植入之前先对其进行改造，加上一些人工合成的控制元件则有望解决这个问题。不幸的是，到目前为止，在我们已经设计并合成出的人工遗传元件中绝大部分都是应用于微生物，而不是应用于细胞的。幸好最近已经有人开始以哺乳动物细胞为对象开展这方面的工作了，这也为发展新型的细胞治疗药物开启了一扇大门。

如果要想用细胞疗法取得非常好的治疗效果，就必须能够对细胞内的特定基因进行比较精准的调控。为了解决这个问题，我们最近设计了一种可调的、模块化的哺乳动物遗传开关。这套开关里还加入了用于抑制蛋白表达的shRNA。在存在诱导剂（它可以对抑制元件在转录水平上加以控制）的情况下，这套开关可以诱导基因表达，而且同时也会关闭RNA干扰元件，促使基因大量表达。这套开关的抑制效率可以超过99%，当然它的打开功能也十分强大，可以让目的基因大量表达。这套开关系统的另一大优势就是模块化结构，所以可以很方便地进行改造，应用于任何基因，甚至还有可能应用于组织层面，只需在遗传开关中加入组织特异性的启动子即可。这套可调的、可逆的、调控严密的哺乳动物基因表达调控系统已经在小鼠细胞和人体细胞当中验证过。所以它有望应用于细胞治疗领域，还可以应用于疾病检测方面，比如利用这套系统就可以判断是否某个基因的表达水平达到一定阈值之后，人体就会表现出疾病的表型。

Fussenegger等人最近也设计了一套人工合成的哺乳动物基因调控元件，这套系统可以将体内尿酸（uric acid）的水平维持在一个稳定的状态，因为尿酸水平紊乱与肿瘤溶解综合征（tumor lysis syndrome）和痛风等疾病有关。这套人工系统里含有一个抑制器（repressor），它可以感知人体内的尿酸浓度，并且根据尿酸浓度的不同而被诱导激活或去抑制。通过去抑制作用，这套系统可以表达尿酸氧化酶（urate oxidase），从而清除人体内的尿酸（图4A）。给缺失了尿酸氧化酶的转基因小鼠植入可以表达这套系统的细胞之后，能够明显降低小鼠体内的尿酸水平，使其降低到亚病理水平之下，而且小鼠肾脏里的尿酸结晶数量也有明显的减少。

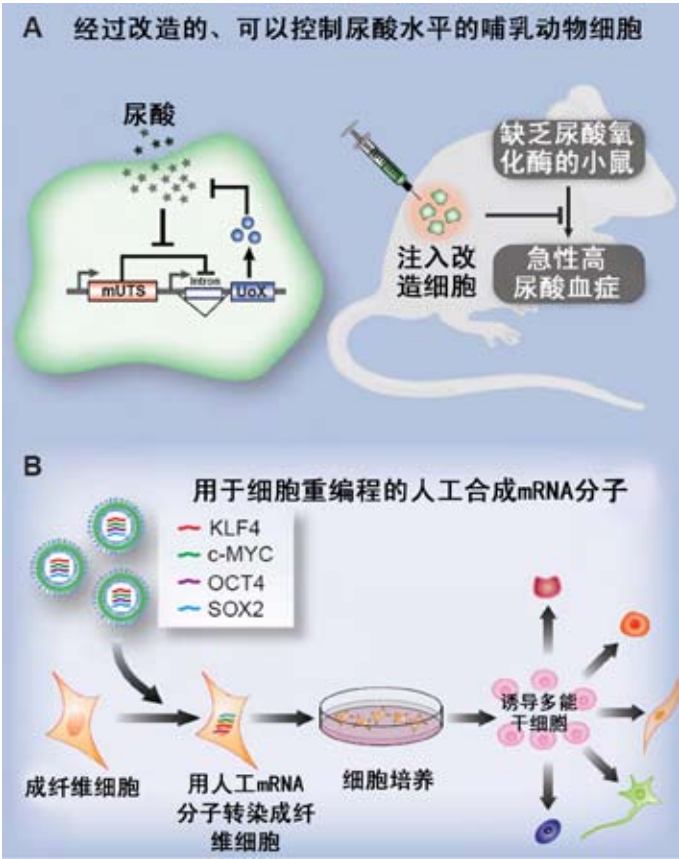


图4 合成生物学技术应用于细胞治疗和再生医疗领域可以帮助我们对抗病魔。A，将图示人工改造过的细胞注入体内可以将体内的尿酸水平维持在正常状态。尿酸可以诱导尿酸氧化酶表达，降解尿酸，降低体内的尿酸水平。B，人工改造的可以编码KMOS转录因子的RNA分子转染进哺乳动物成纤维细胞之后可以立即翻译，表达KMOS蛋白启动重编程机制，获得诱导多能干细胞。这种诱导多能干细胞可以分化为各种终末细胞。

Smolke等人则另辟蹊径，没有在转录水平上动脑筋，而是转向了翻译水平，他们利用一种对药物敏感的RNA元件进行了改造，使其能够在哺乳动物细胞里对基因表达进行调控。在小鼠体内，这套RNA系统可以在药物的调控下通过核酶对细胞生长因子的表达加以调控，进而对T细胞的增殖过程发挥调控作用。今后，随着这类技术的不断完善，调控作用将会变得越来越精细，那么终有一天，我们可以为每一个人设计出相应的合成元件，真正实现个性化医疗。

这种个性化细胞改造技术也可以用于再生医疗领域，不过目前来看，在再生医疗工作中最合适的还是利用每位患者自己的干细胞诱导分化出属于他们自己的组织。虽然成年人体内也有一些比较容易获得的干细胞，比如造血干细胞（hematopoietic stem cell）或者脂肪干细胞（adipogenic stem cell）等，但是其它的干细胞还是很难得到的。随着诱导多能干细胞（iPSC）技术的出现和发展，理论上可以利用成体细胞获得人体内的各种细胞。有了iPSC技术，只需要在成体细胞内表达四个基因，即包括*KLF4*基因、*c-MYC*基因、*OCT4*基因以及*SOX2*基因（或*KMOS*基因）就可以将其重编程为iPSC细胞，这可谓是一大技术创新，但相应的也存在一些问题，同时也引发了不少的担忧。比如，在利用病毒载体转染这四种外源基因时，基因的拷贝会永久性地插入宿主细胞的基因组中，这样的细胞就比较容易癌变。

不过，Rossi等人最近采用合成生物学技术解决了这个问题。他们使用化学转染方法，用一种经过人工改造的，可以当作上述四种重编程基因编码的mRNA分子的RNA分子对细胞进行了转染。这些RNA分子进入细胞之后马上就可以翻译为相应的蛋白质，这样在无需影响细胞基因组的情况下也同样能够得到iPSC细胞。而且用这种方法进行重编程相比传统的病毒转染方法速度更快、效率更高（图4B）。Rossi团队利用这种方法对多种人体成体细胞进行了重编程操作，都成功得到了RNA-iPSC（RiPSC）细胞，而且他们还进一步发现，利用同样的RNA介导技术还可以有效地将RNA-iPSC细胞定向分化为肌细胞（myogenic）。将来合成生物学技术还将有望为人体内病理条件下、损伤条件下或者老龄化条件下的细胞或组织开发出各种各样的人工遗传元件。



6. 合成生物学的应用前景展望

虽然合成生物学目前还处于起步阶段，但是从现有的工作成绩来看，它已经在生物医药领域里显露出巨大的应用潜力，合成生物学家们也都已经开始考虑开发新的药物或疗法。最初，是一群充满创意的工程师、物理学家和计算机专家凑在一起，想出了合成生物学的点子。如果合成生物学要更好地应用于临床，它还需要从临床医生那里吸收一些新鲜的血液。

临床应用肯定需要更加复杂的人工合成元件和结构。所以合成生物学家们以多个基本的调控元件（basic regulatory component）为基础材料，组装出了多个调控系统。不过，要组装出更加复杂、更适于临床应用的调控系统，还需要再开发一些新的调控元件材料。另外，虽然大部分合成的调控系统都是在转录水平发挥作用的，我们还需要转录后的系统，尤其是基于蛋白质的调控系统，因为这些系统可以起到快速调控的作用。

Voigt等人正是基于这些考虑对以蛋白质为基础的光感受系统进行了改造，并且成功地利用这套系统激活了哺乳动物细胞内的信号通路。我们还需要更加有效的计算机软件，以跟上合成生物学技术的发展，这样就可以利用计算机软件发现新的调控元件，或者预测出复杂合成系统的调控结果等等。

另外，我们也需要加大合成生物学在哺乳动物体内的应用研究。目前绝大部分的合成结构都是针对微生物，在微生物中发挥作用的，但是在临床工作中需求最大的还是哺乳动物系统。所以加大在哺乳动物体系内的开发工作，开发出更多可用于哺乳动物的技术和工具将有助于合成生物学技术应用于临床，解决更多的临床问题。将合成生物学技术与系统生物学技术相结合是一条可行的途径。这种技术的发展有助于我们认识人体对各种人工合成系统产生的免疫反应，并且帮助我们应对这种免疫反应。所以这一点非常重要，因为它事关人工合成疗法的安全问题和最终的治疗效果。

最后，我们认为合成生物学系统还可以感知各种异常的人体状态，并且报告给临床医生，帮助医生们及时调整治疗方案，获得最佳的治疗效果。当然，在合成生物学真正应用于临床，大显身手之前还有很多工作需要做，但是我们前面介绍的那些成果已经足以表明，合成生物学技术在疾病防治工作中的确大有可为。



三、合成生物学：整合基因环路的科学

合成生物学（synthetic biology）最主要的任务之一就是建立生物环路（circuit），并且在细胞中研究这些生物环路的行为功能。这种方法可以帮助科学家们由下而上、更深入地了解生物设计的原则。科学家们最初的设想是从头开始，独立自主地设计出在功能上完全不依赖于现有细胞系统的生物环路。最近，科研人员又开始着手设计一种包含了细胞内源性生物进程的新一代生物环路。这种方法让我们能够对生物遗传环路的调控机制、动态变化以及进化过程有一个更加基本的认识，并且也可以让针对各种生物系统的调控手段迈上一个新的台阶。

细胞利用基因以及蛋白质间相互作用的遗传环路影响和调控各种细胞功能，比如细胞生长和分裂、信号传递以及细胞分化等。到目前为止，我们对这些生物环路的了解和认识全都来自自上而下的研究方法，基本上全都是通过对模式生物系统进行基因干扰或者药物干扰的方式来开展研究、获得信息的。尽管这种自上而下的研究方式给我们提供了很多有用的信息，帮助我们认识了基因以及蛋白质间的相互作用关系，但是科学家们至今还是无法回答这样一个根本性的问题，即生物环路是根据什么原则来设计的？比如为什么生物体会选择这样一种环路而不是另外一种？再比如某一个生物环路在面对各种

不同输入变量的情况下会做出什么样的改变和调整？此外，科学家们目前也还无法依照某项既定的生物技术功能或生物医学功能量身定做一套相应的生物环路。

合成生物学就为科研人员们提供了这样一种自下而上的方法，帮助他们更加深入地认识生物环路。因为合成生物学就是利用已经被研究得非常透彻的基因和蛋白质为组件，人工设计并构造一个简单的基因环路，并且在活体细胞中对这套环路的行为和功能进行研究和分析的一门科学。合成生物学让生物科学从对单个基因改造的层面上升到对整个基因环路改造的层面。在近十年里，合成生物学研究技术已经帮助科学家们对生物基因环路的设计原理有了一些突破性的认识。

开展合成生物学研究最初的目的是想要人工构建一个自动的生物环路，该环路的功能应该尽可能独立于细胞内已有的生物环路，或者可以取代细胞内的生物环路。比如之前的工作表明我们可以构建出一个有作用的双稳态开关（**bistable switch**）和自持振荡元件（**self-sustaining oscillation**）。有一种观点认为，细胞内已有的生理进程可以用于支持人工合成环路的作用（比如为人工环路提供基因表达装置系统等），但是这两套细胞在功能上还是相互独立的。

最近，新一代的人工合成生物学技术又向前迈进了一大步，现在已经可以将细胞内源性的生物环路与人工打造的生物环路紧密地整合到一起了（图1）。合成生物学家们走到这一步主要归功于以下两点原因，其一是从头打造一套可以按照预定计划行使功能的自主生物环路太过困难，其二是科学家们想要打造出一套可以控制宿主细胞中枢生理进程的人工合成环路系统。接下来，我们将向读者展示科学家们是如何利用天然环路与人工合成环路间的相互作用来研究最基本的生物问题的。

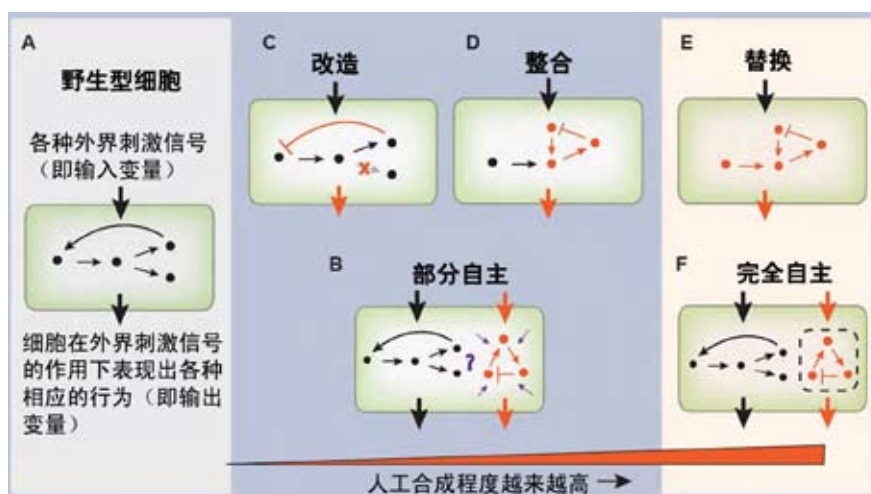


图1 人工合成生物学分步工作模式图。A，野生型细胞可以进行两种人工合成生物学改造。B，利用外源组分物质构建自主合成环路（**autonomous synthetic circuit**），这种环路有可能会导入细胞内发挥作用。这种人工合成环路可以处理各种输入变量，并且实现图中橙色标记所示的激活或者抑制等功能，该人工环路与图中黑色所示的细胞内源性环路是完全独立的两套系统。不过它们之间有可能会通过图中紫色所示的未知途径发生相互作用。C，另一种方式就是对细胞内源性的环路进行人工改造，使其形成新的环路。D，还可以将人工合成环路与细胞内源性环路进行整合，起到感受器或效应器的作用。上述所有工作的最终目的都是为了设计并构建出E所示的，可以完全代替细胞内源性环路的人工环路，或是合成出F所示的可以独立于细胞内源性环路，独自发挥功能的人工自主环路。



1. 细胞环境对人工合成生物环路的影响作用

人工合成的生物环路如果要发挥可靠的作用那么就一定要独立于宿主细胞环境吗？Hasty等人最近构建了一个简单的转录调控系统，该系统可以在大肠杆菌内有规律地发挥自持性调控作用。Hasty等人的设计就是依照之前的理论，将一个激动子（activator）基因和一个抑制子（repressor）基因组合在一起，构成了那样一个人工生物环路系统。

激动性转录因子可以激活激动子基因表达或抑制子基因表达，而抑制性转录因子则会起到相反的作用。可以使用小分子诱导剂来调控这两种转录因子的作用强度，发挥调节整个环路参数的作用。在某一个细胞系里，这套人工环路系统的调控作用可以非常精确，但在其它细胞里可能就没有这么精确了。而且各种不同浓度的小分子诱导剂（即作用浓度范围非常宽）都可以对这套系统起到调控作用，所以该系统的功能还是非常强大的。

实际上，这套人工环路的表现几乎可以用完美来形容了。实验发现，这套系统的实际调控范围要比预计的窄得多。经过仔细分析，最终发现毗漏出在两个未曾预料到的方面。首先，鉴于基因表达导致的时间延迟（尽管这个时间很短）比整套系统反应的时间短很多，导致最初设计时把这段延迟给忽略了，但实验结果却发现这段“微不足道”的时间延迟却引发了大问题。Hasty等人通过实验发现，即便是只有一个基因组成的自抑制系统也可以发挥调控作用，虽然这套系统不像双基因组成的系统那样是可调的，而且是功能强劲、调控精准的，但这套单基因调控系统也足以说明时间延迟的影响作用有多么巨大，如果不解决这个问题，那么双基因环路就形同虚设了。

第二个问题也是Hasty等人当初没有预料到的，但是又异常关键，即人工环路系统与宿主细胞组分之间的相互作用导致的问题。激动剂蛋白和抑制剂蛋白本身都含有宿主细胞蛋白水解酶的作用位点，所以它们在宿主细胞内都不能稳定存在。如果上述两种蛋白中有任何一种蛋白的浓度足够高，可以将宿主细胞内的蛋白水解酶全部饱和掉，那么就可以对两种蛋白都起到保护作用，让它们全都稳定存在，这样就可以在激动剂蛋白和抑制剂蛋白之间起到一种间接的翻译后偶联作用（posttranslational coupling）。这种偶联作用其实是最开始没有预计到的，是通过与宿主细胞组分发生的相互作用而产生的，不过这也有助于减少这两种蛋白间的相位漂移（phase drift），从而提高人工环路调控作用的准确度。

虽然在很多时候，这种意料之外的相互作用会带来负面的影响，但是很多时候他们也会对人工合成环路的功能起到一定的正面促进作用。Hasty等人的这一实验结果（发现）也带来了一个更为普遍的问题，即我们应该如何发现人工环路系统与宿主细胞组分之间的这种相互作用，我们又该如何利用这种相互作用，能够让人工环路系统的作用发挥到最大。



2. 改造细胞内源基因环路系统

我们对细胞内很多重要的遗传环路系统要不就是认识得不够深入，要不就是因为这些系统是细胞内某个更大的、负责调控更加复杂生理进程系统的子系统，因此也就更加

难以研究清楚了。虽然利用人工合成环路系统对这些内源性系统进行替换，又或者对这些内源系统进行改造看起来都不太实际，但是在很多情况下科学家们的确是有可能对这些内源系统的某一个或某一些组分进行改造或修饰的，通过这种方式也可以帮助科研人员认识到生物体天然环路的设计原理。

比如，Çağatay等人最近就对枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis*）里负责调控细胞偶发性和暂时性地分化并且能够从周围环境中摄入DNA物质的、活化状态的基因环路（gene circuit）进行了改造。有一个核心的反馈模块主要负责这个基因环路在活化状态下的工作，环境中的各种扰动都会随机触发该基因环路，使细菌激活。这套系统主要围绕转录因子ComK发挥作用。ComK因子就足以将枯草芽孢杆菌活化，并且使其维持在活化状态，不过最终ComK因子会降解，并通过一个负反馈调控机制使枯草芽孢杆菌返回到休眠状态。在这个负反馈调控通路中，ComK因子会间接抑制其自身稳定因子ComS的表达（图2）。当胞内ComS因子的浓度降低到足够低的水平时（此时细胞对各种随机的扰动又会变得异常敏感），枯草芽孢杆菌就会返回到休眠状态，这也正是我们观察到的，在野生型枯草芽孢杆菌当中经常会看到活化态细胞的原因。

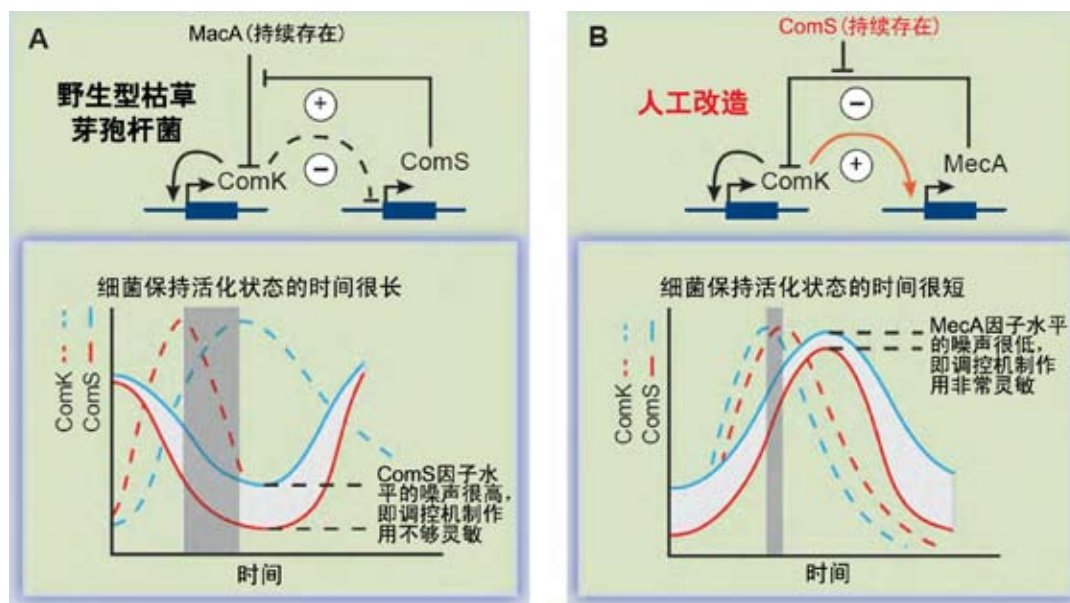


图2 对细胞内源性环路进行改造。A，上半部表示枯草芽孢杆菌正常的调控作用机制。MecA蛋白酶（假定持续存在）可以降解ComK因子，而ComS因子又可以抑制这种降解作用，从而起到间接激活ComK因子的作用。ComK因子又可以间接抑制ComS因子。下半部展示的是枯草芽孢杆菌返回到休眠状态需要ComS因子的水平降低。图中红色曲线和蓝色曲线之间的白色区域表示ComS因子的噪声区间，即在细菌中ComS因子浓度变动的范围，它只有在ComS因子浓度非常低的时候才比较明显，因此ComK因子的曲线分布（图中红色虚线和蓝色虚线之间的区域）和细菌处于活化状态（图中灰色方块区域）的时间都非常长。B，上半部表示枯草芽孢杆菌内经过人工改造的调控作用机制。将图A中的抑制和促进通路调整了一下。只有当MecA因子的水平很高的时候细菌才会返回到休眠状态。从下半部图中可以发现细菌处于活化状态的时间非常短，这是因为在高水平的MecA因子环境下，MecA因子的浓度再发生改变所能够引起的变化幅度也是比较小的。



但是，如果这条负反馈调控通路被改造成正反馈调控通路，如果ComK因子如图2B所示的那样可以激活它自身的抑制因子MecA，而不是如图2A所示的那样抑制它自身的活化因子ComS，那又会是什么样子呢？如果是这样，当MecA因子浓度很高的时候细菌才会返回休眠状态，而且此时细菌对各种环境扰动因素的敏感性会降低，如图2B所示。为了验证这个猜想，科研人员们真的将这条反馈调控通路改造成了正反馈调控通路。和预计的一样，改造后的枯草芽孢杆菌对环境刺激因素的反应变得精确了许多，所以活化态维持的时间也更加长久，与此同时，细菌的其它功能全都没有发生改变，依旧保持原样。那么，为什么枯草芽孢杆菌会选择反馈调控通路这样一种不稳定的调控机制呢？因为这种不稳定对于细菌来说也是一项必须的功能，当外界环境中DNA分子的浓度比较低的时候，还是有一些细菌可以长时间地保持在活化状态的，这有助于它们摄取DNA，同时又可以保证其它细菌在DNA浓度升高的时候迅速活化，从而摄取这些DNA。

科学家们也可以使用这种改造手段对更高级的生物开展研究，尽管这些高等生物的生物环路系统比较复杂，而且是非闭合的。比如，Lahav等人最近就对与哺乳动物抑癌因子p53（p53因子在细胞生长周期的调控和抑癌等方面都起到了非常重要的作用）相关的细胞调控通路进行了改造。细胞在遭受了辐射损伤之后，内源性的生物调控环路会发挥出自持振荡（sustained oscillation）作用，维持细胞的稳态。而Lahav等人通过对p53因子相关调控机制的改造研究发现，这些调控机制彼此之间的差异非常大，尤其是在反馈作用、调控的幅度、频度以及对p53反应的衰减方面差异尤其明显。



3. 改造信号传导途径

在细胞内有一组核心的信号传导途径会帮助细胞传递、接收并处理从其它细胞或者周围环境中释放过来的各种信息。因此在生物进化过程中，信号传导途径会发生非常大的变化，形成一个多样化的网络。好几个人工合成生物学研究也都利用了信号通路的这一进化特点，从而获得了一些有关信号通路结构和多样化演变模式的信息，当然，也帮助科研人员弄清楚了细胞内的一些信号处理机制。



3.1 改变信号传导途径的特异性

MAPK信号通路可以将很多种生长因子信号与其它信号通路整合到一起，并特异性地激活下游靶基因。这种信号调控作用在生物进化过程中已经发生了改变。这些信号通路蛋白是如何获得特异性的呢？我们能否改变它们的特异性呢？

Lim等人在这个领域从事一些开创性的工作，他们发现只需要对整条信号通路里的某几个关键蛋白（将各种MAPK组分聚集在一起的蛋白）“动动手脚”，就可以改变整条信号通路特异性（图3B）。不过，MAP激酶除了需要这几个关键蛋白，还需要其它正确的分子识别机制的作用才能对底物进行磷酸化修饰。为了充分认识这种特异性作用并且能够改变这种特异性，MODY等人对来自四种不同家族的MAPK蛋白进行了分析，这其中就包括来自多种真核生物的酵母MAPK蛋白HOG1和FUS3的同系物蛋白。MODY





等人发现在这些蛋白表面都有各自特异性的“胎记”，这就是标志它们属于各自家族的标志物（在同一家族中非常保守，在不同家族中完全不同），可能也就是这些标志物才决定了信号通路的特异性。因此，MODY等人猜想就是这些在同一家族蛋白中非常保守的标志物决定了蛋白作用的特异性，也正是这些标志物决定了蛋白是HOG1还是FUS3。



于是MODY等人人工合成了一个蛋白质文库，他们从HOG1蛋白和FUS3蛋白的原始序列里分出了6组蛋白特异性标志物，然后将这些片段组合在一起，共计合成出了64种HOG1-FUS3杂交蛋白。如图3C所示，这些杂交蛋白中有很多蛋白都能够改变整条信号通路的特异性。比如有一些杂交蛋白就能在不同的信号因子作用下激活同一条信号通路，而另外一些杂交蛋白则能够在同一信号因子的作用下激活两条不同的信号通路。



那么在高度依赖由两个组分组成信号通路系统的原核生物中是不是也存在同样的情况呢？在经典的双组分信号通路系统（two-component system）里，组氨酸激酶（histidine kinase, HK）信号传感器能够磷酸化相应的效应器（response regulator, RR）。在一个原核生物基因组中会有几十个甚至是数百个这样的信号系统，这些信号系统的作用也是高度特异性的，一个组氨酸激酶通常只能特异性的磷酸化修饰一个效应器。长期以来，科学家们都不清楚原核生物是否能够合理地对这些信号通路的特异性进行系统性的改造，如果可以，又是如何做到的。



为了解决这个问题，Skerker等人使用了一种名为统计偶联分析（statistical coupling analysis, SCA）的方法进行了研究。所谓统计偶联分析方法是一种生物信息学研究方法，通过该技术可以检测一个蛋白质中几个序列间氨基酸协同变异的情况，该方法可以定量检测多个氨基酸位点间共进化的关系，这是因为科学家们相信一对在功能上能够发生相互作用的氨基酸位点之间是应该存在共进化关系的。Skerker等人利用统计偶联分析技术对很多对HK-RR序列进行了研究，再加上现有的蛋白质结构数据，最终他们在蛋白质相互作用表面发现了决定相互作用特异性的位点（图3A）。随后，Skerker等人对一个组氨酸激酶的特异性作用位点进行了系统性突变，将其改造成另外一种组氨酸激酶的特异性作用位点，结果成功地“创造”出了一对新的HK-RR信号系统。最后，这些蛋白进化出了非常合适的相互作用结构，彼此之间的特异性相互作用位点集中到了一个非常局限的区域，这说明原核生物只需要对蛋白质序列进行微小的调整，就能获得多种具备其它功能的蛋白质。进化信息不仅在解析结构生物学问题（比如解决蛋白质变构效应机制问题）方面意义重大，而且对于利用合成生物学技术改造或者创造一个新的蛋白质也能提供非常有意义的参考信息。



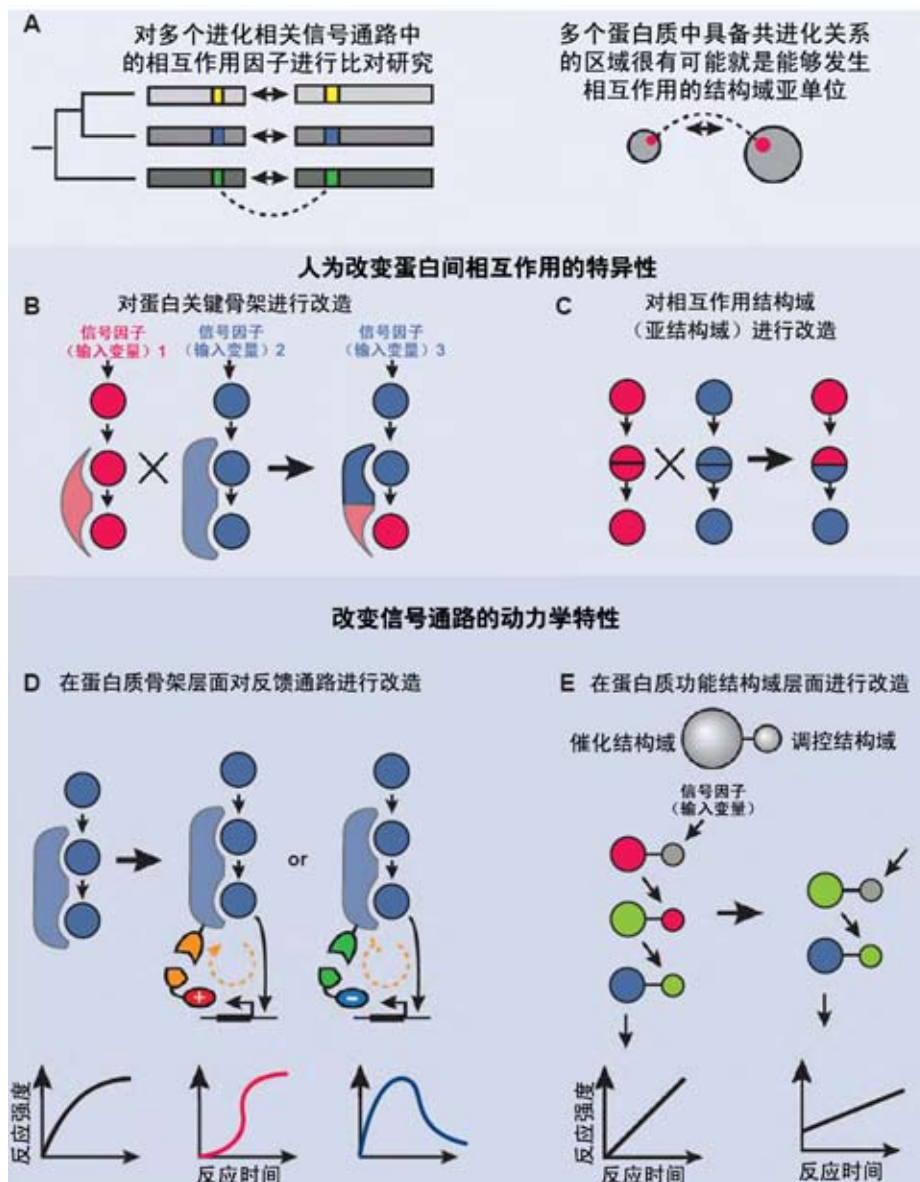


图3 各种人工改造信号通路的方法。A，利用统计偶联分析方法对某个蛋白家族进行分析，利用该家族蛋白中的相关序列（如图左侧所示）可以发现相互作用的亚结构域单位（如图右侧所示）。科研人员可以像图B中所示的那样对蛋白骨架进行改造，也可以像图C中所示那样对特异性的相互作用结构域进行改造，通过这两种方法都可以达到改变蛋白间相互作用特异性的目的。也可以如图D所示的那样在信号通路中引入新的自动调控系统，或者如图E所示的那样直接在信号通路的蛋白层面进行改造，打造出新的催化结构域和调控结构域的组合模式。通过这两种方式也都能起到调控信号通路反应动力学特性的目的。

3.2 改变细胞信号通路的动力学特征

信号通路不仅具有特异性，而且还具有反应动力学特性。最近，Peisajovich等人研究发现，如果对酵母交配信号通路系统（yeast mating pathway）的调控结构域和催化结构域进行系统性改造，就能很方便地获得新的信号反应。比如有一个蛋白质文库从11个酵母交配信号通路中挑选了66个蛋白质组分，通过对这66个蛋白的研究发现，有几种蛋白变异体对于交配信号通路的反应动力学特性具有定性的作用（图3E）。而且在通过结构域重组获得的作用最强的前10个蛋白中，有6个蛋白的交配效率都要比野生型酵母更高。

在多条信号通路中都会利用反馈通路（feedback loop）对反应的动力学特性进行有效的调节。Bashor等人为了弄清楚这种反馈通路的作用机制对酵母细胞的MAPK信号通路进行了人工遗传改造，发挥正向或负向调控作用的蛋白元件是他们的主要改造对象。在信号通路自身的控制下表达这些人工改造过的蛋白元件就能形成各种新的反馈调节通路，而且还可以利用竞争性的“哄骗”蛋白（“decoy” protein）对这些新通路的调控强度进行调节。这样，科研人员就可以随意改造这些调控蛋白元件，创造出各种信号“中转站（hub）”，从而将各种不同的调控信息整合到一起。我们还可以利用这种反馈改造技术对很多适应性反应和超敏反应等非自然反应的反应强度、时间和结果进行改造，创造出新的反应（图3D）。

3.3 破译信号通路密码

在自然环境下对反馈信号通路、信号通路相互作用以及细胞分化等细胞生理进程背后的细胞信号通路进行研究是非常困难的。科研人员们为了解决这个问题，开始将一种生物的信号通路整个“移植”到另一种生物体内，而且他们还对信号通路进行了改造，利用报告基因来检测信号通路的输出变量信号，只有这样才能够进行定量研究。

比如，MAPK信号通路就可以有多种不同的表现，根据情况不同既可以有分级应答方式（graded response）也可以有超敏反应方式（ultrasensitivity）。为了更好地认识信号通路的这种生理反应可塑性，O’Shaughnessy等人将一个哺乳动物的核心反应系统植入了酵母细胞当中。这套哺乳动物反应系统是由Raf蛋白、MAPK激酶以及ERK蛋白（该蛋白是一种受胞外信号调控的激酶，属于MAPK蛋白家族）组成。这三种激酶还可以修饰上游的激酶Raf蛋白，通过这种方式使得β雌二醇（β-estradiol）也可以对Raf蛋白进行直接调控。通过这套系统科研人员们发现，超敏反应是级联反应的一大特征，只需要对上述这三种激酶的相对含量进行一下调整，就可以对超敏反应的幅度和反应时间进行独立的调控。因此，核心的MAPK反应系统就是起到了一个可调的放大器的作用，细胞可以对这套系统进行调控，从而形成各种不同的反应。

一直都处于精细调控状态之中的Notch信号通路可以为我们提供定性的信号信息，这一点是在天然系统里很难，甚至是无法做到的。在细胞发育过程中，膜受体蛋白Notch及其配体Delta一起作用可以促进相邻细胞间的直接信息交流。之前的研究工作发现Delta可以抑制自身细胞上的Notch受体，但是可以激活临近细胞上的Notch受体。Notch受体被激活、剪切之后会释放出胞内结构域，这一结构域随即转移到核内，激活下游靶基因。

Sprinzak等人为了弄清楚自体细胞以及临近细胞上Delta配体的水平是如何影响Notch信号通路的这一问题，又重新构建了一个Notch信号通路。他们采用了一种Notch-Gal4杂交蛋白受体，该受体在信号因子的作用下可以激活经过人工改造的非天然报告基因。这样，Sprinzak等人就可以对每一个细胞里报告基因的表达情况进行研究。结果Sprinzak等人发现，因为抑制了同一细胞上Notch受体和Delta配体之间的相互作用，Notch信号通路就变得像一部“步话机”一样，只允许细胞发送或者是接收信号，而不能同时进行。这一特性可能会有助于许多依赖Notch信号通路的细胞的发育进程，因为通过这一作用可以加强相邻细胞间的差异。



4. 进行功能替换

复杂的细胞内源性信号通路最终会如图1E所示的那样被功能不同的人工合成可控通路取代吗？Coudreuse和Nurse就开展了这方面的研究，他们用一个基因将很多真核细胞调控网络替换掉了。

虽然我们已经对细胞复制周期的进程有了比较深入的了解，但是还不太了解许多参与细胞周期的组分究竟有哪些具体的作用，而且也不清楚整个细胞周期的总体逻辑是什么样的。Coudreuse和Nurse使用裂殖酵母（fission yeast）进行了研究。他们第一步就系统地将很多与细胞周期相关的调控元件敲除掉了，这其中就包括CDK激酶和所有已知的能够与CDK激酶发生相互作用的细胞周期蛋白（cyclin）。然后他们又在细胞内表达了cyclin-CDK融合蛋白。该融合蛋白的表达会受到细胞内源性细胞周期蛋白启动子的调控。实验发现，就这么一个蛋白就足以推动整个细胞周期的运转，细胞可以从G1期通过S期前进到G2期和M期，和野生型对照组一模一样，观察不到任何差别。

那么酵母细胞是如何单凭这一个融合蛋白就完成整个细胞周期呢？为了弄清楚这个问题，Coudreuse和Nurse又使用了一种经过人工改造的CDK激酶抑制剂。他们发现在不同的细胞周期里，采用不同的抑制剂浓度就可以起到阻止细胞周期进展的作用。比如，如果要延缓G2/M期的进展，就要比阻止G1/M期的进展需要更多的抑制剂。这说明在细胞周期中，不同浓度的活化CDK激酶就可以促进细胞通过不同的细胞周期检查点。而且，在各个不同的细胞周期检查点对cyclin-CDK融合蛋白进行不同程度的抑制就可以任意地对细胞周期进行调控甚至是重置。细胞周期是构成生命体的基础之一，仅用一个人工合成的调控元件就可以将整个细胞周期调控网络取代，这可谓是给整个合成生物学发展带来了一个根本性的改变。





5. 整合人工合成环路

5.1 感知细胞状态

好几种新型的“即插即用”型人工合成环路都能够充当信号感受器与细胞整合到一起，发生相互作用，这些人造元件可以感知细胞状态的动态变化。**Burrill**和**Silver**最近就开发了一个人工记忆环路（**memory circuit**）。该环路被信号激活之后可以一直处于活化状态，持续好几代之久。在酵母细胞中，该环路主要感知细胞DNA的损伤情况，负责启动细胞内天然的DNA损伤反应。**Burrill**等人利用这套系统发现在酵母种群中，DNA损伤反应是异质性的，是各不相同的，从而在子代细胞中形成了可遗传的多效性效应（**pleiotropic effect**）。类似于这种经过精心设计的感受器在细胞分化研究和细胞状态研究当中都可以发挥相当大的作用。

5.2 控制多细胞生物的发育和遗传

最近，**Chen**等人利用果蝇（*Drosophila*）开展的实验研究表明，人工合成通路可以以一种可控的方式从根本上改变多细胞生物的发育和生活周期。**Chen**等人人工合成了一个“自私的”遗传元件，取名叫“**Medea**”元件。该元件可以在果蝇种群中一代一代地遗传下去。这种“**Medea**”元件在雌性果蝇体内可以表达一种miRNA（该miRNA专门沉默一种由雌性果蝇表达，并储存在果蝇卵中的必需基因产物）（图4A）。该“**Medea**”元件还可以表达一种“解毒剂”，它可对抗自身编码miRNA的作用。这种解毒剂也能够表达被沉默的必需基因产物，只不过它们使用的密码子不同，而且该解毒剂只能在胚胎期表达，而不能够在母体内表达。用这种“**Medea**”元件替换掉母体内的正常元件之后，子代果蝇依旧能够正常发育。但是由于该元件属于显性基因，所以所有携带该元件的雌性果蝇都会表达这种“**Medea**” miRNA，所以只有从母亲或父亲那里得到了“**Medea**”元件的子代果蝇才能够存活下来，这是一种典型的非孟德尔式遗传样式。

这种“**Medea**”元件最终会“侵入”整个果蝇种群。在实验室中，当携带了“**Medea**”元件的果蝇与野生型果蝇交配之后，整个种群很快就会被“**Medea**”元件“占领”（图4C）。利用这种技术我们可以专门为蚊子开发一种“**Medea**”元件，使其不能将疟疾传染给人类。

“**Medea**”元件有一个十分突出的特点：它可以在多个层面发挥作用。在遗传元件层面，它改变了果蝇必需基因的表达水平（图4A）。在果蝇胚胎发育层面，它选择性地淘汰了不含有“**Medea**”元件的胚胎（图4B）。最后在子代层面，它迅速占领了整个果蝇种群（图4C）。虽然这套系统还存在一些问题，但是它至少表明我们可以将人工合成的生物环路与复杂的多细胞生物体整合到一起。



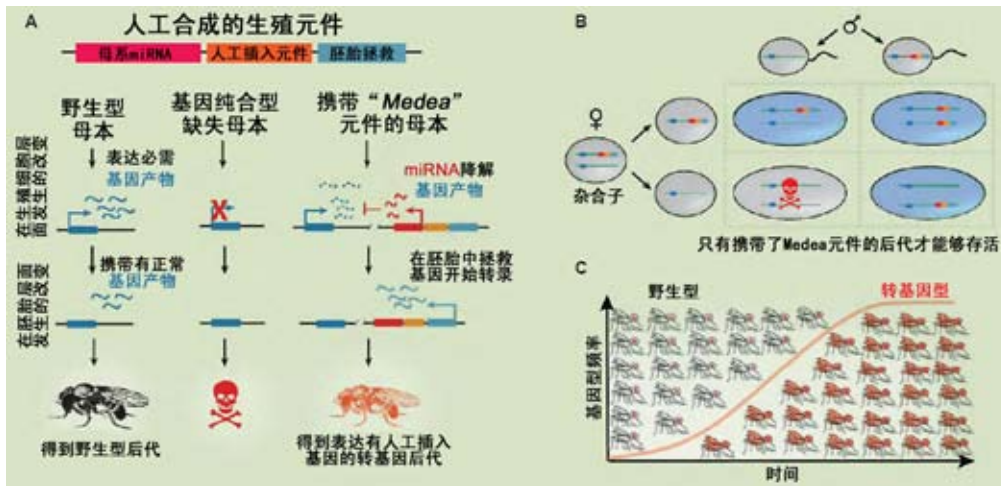


图4 一套整合的人工合成回路可以控制细胞发育和整个种群的构成比例。**A**，在果蝇实验中，利用在母本体内可以表达红色miRNA的人工合成的Medea元件使母本体内胚胎发生过程所必需的基因表达沉默，如图上部所示。该基因发生突变的果蝇卵不能正常孵化，如图中间所示。人工改造过的Medea元件含有拯救基因，不过该拯救基因只能在胚胎发育早期表达。该人工合成的Medea元件里还有一个人工插入的基因，它可以在子代果蝇中表达，如图右侧所示。**B**，携带了该人工合成Medea元件的雌性果蝇的后代只有在它从父方那里获得了人工Medea元件时才可以存活下来。**C**，这种超孟德尔式遗传模式（super-Mendelian inheritance pattern）可以有效地促进人工合成的Medea元件在整个果蝇种群中扩散。



6. 总结：利用合成生物学技术尽可能深入探究未知的生物学领域

合成生物学为人类打开了另外一扇门，科学家们可以利用这项技术人工设计、制造出自然界中原本不曾出现过的人工生物环路，并且在活体细胞内对这些人工环路进行研究，帮助我们认识生命的本质。在最近这10年里，科学家们已经向我们证明了合成生物学可以帮助我们认识生命领域里最根本的问题，了解生命的设计原理，发现生命的内在规律。今后还需要在合成生物学的各个层面上继续开展工作（图1），从改造生物环路到从头构建生物环路，到最终将人工环路整合到一起。将来我们还希望利用合成生物学技术开展其它方面的工作，帮助我们认识、控制生命系统，并且能够设计并创造出全新的生命系统。

行业动态栏目

享受免费的网络推广
轻松宣传产品成果
有效提升知名度



我们欢迎

- ★ 重大科研成果相关论文发表的新闻通稿、评论
- ★ 展会展览的新闻通稿、评论
- ★ 重大市场活动的新闻通稿、评论
- ★ 重要产品发布的新闻通稿、评论
- ★ 其它行业动态相关的原创稿件

来稿请以word的形式发送至：editor@lifeomics.com

发稿的同时，请注明您的姓名、联系方式、单位、职位等信息，我们会在核实后第一时间给予发布。





四、合成生物学新技术工业化应用监管问题探讨

按照我们的观点，合成生物学技术是各个生物技术公司已经安全应用了40多年的遗传学技术的发展和延伸。现在，合成生物学技术也已经被生物技术公司们所采用，这一现象说明合成生物学技术具有缩短研发时间，加快市场化的潜力。DNA合成技术在速度和成本方面的大幅度改进也让科研人员们可以任意地对细菌染色体进行设计和编辑，以帮助我们生产可再生的化学产品、生物燃料、生物产品、原料药、精细化学品、专用化学品、食品配料以及医疗保健产品等。面对这门新兴的技术，管理部门应该给予支持，帮助开发出更多、更好的新产品，但同时也要给广大公众提供保护，免受可能存在的潜在危害。

当合成生物学第一次走进公众的视野时，公众也像在20世纪70年代第一次接触到遗传工程学（genetic engineering）时一样感到忧心忡忡。公众尤其担心某些科学狂人是否会利用合成生物学技术制造出生物武器。当然，他们也担心这一新技术是否会给人体健康带来某些不可预知的负面影响，是否会创造出人造生命以及对环境造成影响等。有一些非政府组织一直在鼓吹应该立即暂停所有合成生物体（synthetic organism）的研究，并利用其进行商业化生产的活动，他们还要求政府出台管理措施，对用于合成生物学的技术和手段进行规范。但是美国总统的生物伦理咨询委员会（President's Bioethics Commission）却不这么认为，他们指出，他们目前没有发现任何表明需要制定额外的管理条例对合成生物学研究进行规范的证据，因而现在不需要暂停这方面的研究工作。不过，生物技术从业人员都明白，合成生物学技术与其它的技术一样，都是一把双刃剑，在造福人类的同时，也会带来负面影响，所以迫切需要伦理道德加以规范。当然从业人员也需要自我规范。除此之外，目前对实验室研究和生物技术商业化开发的管理条例也可以拿来用作制定合成生物学管理规范的参考。

管理问题

针对合成生物学的监管措施必需要有利于科技创新和新产品的开发，同时对公众提供保护，避免公众受到生物技术的潜在伤害。针对生物技术行业的监管措施之一是在生物技术从业者，比如生物工程师、化学家、材料学家、计算机建模人员以及其他与合成生物技术相关的行业从业人员中进行广泛的宣传，让他们知道生物安全的重要性。生物技术行业自身也明白，合成生物学技术是一把双刃剑，它那无与伦比的遗传改造速度以及通过计算机和网络分享信息的能力虽会造福人类，也会危害人间。

由于合成生物学技术不受材料的限制，可以用到自然界中并不存在的遗传物质，即可以人工直接合成出多聚核苷酸，所以利用合成生物学技术完全可以制造出各种新颖的

生命体，当然也就可以制造出前所未有的病原体。为了防止不怀好意的恐怖分子利用合成生物学技术危害公众的生命安全，美国政府为商业化的核酸合成业务制定了一套筛查管理规范。不过这不是一种强制性的管理规范，美国政府制定这套规范只是为合成生物行业提供一套参考标准，鼓励合成生物技术企业遵照这套规范开展业务，同时他们也必须遵守美国现有的生物管理条例。其中的《合成核酸扩散管理条例》（**guidelines for sharing synthesized genetic sequences**）可以帮助生物技术公司明了自身的责任，如果他们合成的序列中含有可疑序列片段或者是可疑序列，那么一定要弄清楚订货的客户是谁。美国国立健康研究院（NIH）基于公众的担忧早于1976年就制定了一套管理条例，这是一套强制性的规定，要求所有接受NIH资助从事重组DNA研究的科研人员都必须遵守这套管理规范。这套管理条例也适用于合成生物学研究，目前有很多不论是接受公共资金资助还是私人资金资助的科研人员或科研机构都自愿按照这套规范从事科学研究。

在当初重组DNA技术刚刚诞生的时候，相关科研人员就一直同意制定一套管理制度，以保证重组DNA技术会得到安全的使用。1975年在美国Asilomar召开的DNA重组技术大会（**Conference on Recombinant DNA Molecules**）上就提议对DNA重组研究、商业化开发以及商业化重组DNA产品中可能掺有生物有害物质等事项制定一整套管理规范，以免重组DNA技术给人类带来危害。随着生物技术行业的发展和壮大，以及世界上有越来越多的国家开始接受并采用这项技术，当初在Asilomar大会上提出的生物安全问题也得到了更多人的重视。

因为科研人员已经成功地利用合成生物学技术合成出了一个可以让细菌自我复制的人工基因组，所以美国总统生物伦理咨询委员会正在就合成生物学的伦理边界问题进行紧张的商讨，他们一共提出了18条建议，这些建议不仅提到了对科研工作的管理问题，还包括了对公众和管理机构开展科普教育的问题。其中最关键的5条建议是公共有利原则（**public beneficence**）、责任管理原则（**responsible stewardship**）、科研自由原则（**intellectual freedom**）、责任民主审议原则（**responsibility, democratic deliberation**）和公平公正原则（**justice and fairness**）。这份提议提醒大家对合成生物学技术只需持有审慎的担忧态度即可，大可不必将其视作洪水猛兽。大家应该在保持科研自由的前提下持续开展适当的监管，只要能够确保公众的安全和利益就足够了。其中最关键的就是监管机构需要掌握足够的信息，这样才能开展风险评估，找到最合适的监管标准。

世界各地的很多组织，包括政府机构、非赢利组织、学术科研机构以及合成生物学爱好组织等也都一直在讨论合成生物学的牵涉问题和监管问题，如果要把这些问题全都列出来，我们这篇文章都不够。美国科学院（**U.S. National Academies**）、英国皇家科学院（**U.K. Royal Academy**）以及中国科学院（**Chinese Academy of Sciences and Engineering**）的院士们曾经就此事专门召开过几次会议，现在很多国家也还在讨论合成生物学的问题。在去年由美国科学院和中国科学院联合在日内瓦联合国总部召开的第七次生物武器公约审查会议（**Review Conference of the Biological Weapons Convention**）上也将合成生物学技术作为了一个议题。生物技术行业也提出了一些建议。国际多聚核苷酸合成组织（**International Consortium for Polynucleotide Synthetics**）也通过国际合成生物学协会（**International Association Synthetic**

Biology) 发表了一份监管建议书，可以据此规范对合成DNA序列的订单进行审核，以免被生物恐怖分子所利用，合成出有害的DNA序列。

目前合成生物学技术尚处于起步阶段，相比现在已经被广泛应用的生物技术，合成生物学技术还不太可能掀起多大风浪，给人类带来全新的危害。所以针对发展了近40年的重组DNA技术制定的一整套监管措施是足够用于管理合成生物学技术的，我们希望科研人员能够在现有管理规范的框架内继续开展科学研究，开发出更多更好的产品造福人类。将来，随着合成生物学技术的不断进步，那么有可能需要在现有规范的基础之上再制定出一套新的管理规范，加强监管。



五、相关阅读

1. 生命黑客



Church 和他的 MAGE。美国哈佛大学的George Church是基因组测序领域的先驱，但是他想要的不仅是基因组序列，他还想改变生物的遗传密码，现在，他动手了。

George Church在美国哈佛大学Wyss生物工程学研究所（Harvard University's Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering）里拥有属于他自己的迷宫样的“王国”，在这座王国的最中心有一个锁着的小房间，里面有一台Church亲自设计的仪器。在当地一家机器人公司的帮助下，今年已经57岁的Church终于亲眼看着自己的发明变成了现实，真正地呈现在他的面前。Church将他的发明成果叫做“MAGE”。这台仪器看上去也的确有点奇妙，它把生物实验室里需要用到的一切全都浓缩到了一个盒子里。当身高接近2米，而且还长了一副只有魔法师才有的大胡子的Church亲自来操纵这台仪器时，看起来就更加有点魔幻的意思了。但真正神奇的还是MAGE，如果往MAGE的一端输入数百万个普通的大肠杆菌，那么它的另一端就能输送出各种不同的、有着全新基因组的“大肠杆菌”。Church希望这台仪器可以卖到两千亿美元。

也许有人认为这样一台仪器卖两千亿美元简直是疯了，但是这类“豪言壮语”对于Church来说只不过是家常便饭。这话乍听起来的确是比较疯狂，但是让我们静下心来好好想想，全世界有多少实验室都在尝试对细菌等微生物以及其它一些细胞进行遗传改造，希望用这种生物合成的方法高效制备各种化工原料？这种生物改造工作的回报的确就是这么巨大。Church认为他发明的多重自动基因组改造仪（multiplex automated genome engineering）——MAGE必将成为从事生物改造工作的科研工作者的不二选择。

早在几年前，Church就首次利用他发明的基因组改造技术制备出了数十亿种不同的大肠杆菌基因组，而且他发现，其中有一株大肠杆菌合成抗氧化剂番茄红素（lycopene）的效率要比普通大肠杆菌高5倍（详情见2009年8月21日那期《科学》（science）杂志的第928页）。Church指出，他当时只不过是验证一下基因组改造技术是否真的可行而已。现在，Church已经将目光转向了更加能够创造出经济效益的化工原料，比如各种染料等，同时他也打算利用MAGE对其它非细菌生物的基因组进行改造研究。

旨在对细胞进行人工改造，使其成为化工工厂的合成生物学研究就恰好和Church的愿望不谋而合。但就算是在这块“冒险家的乐园”里，Church的锋芒还是无人能及。Church的合作者之一、美国加州大学伯克利分校（University of California, Berkeley）的合成生物学家J. Christopher Anderson如此评价Church：他总是跟我们谈论他那些疯狂的实验。

Church在科研工作上的冒险精神也给他带来了丰厚的回报。就在今年早些时候，Church当选为美国国家科学院（U.S. National Academy of Sciences）院士。他也因为开发出了有效的方法来改变干细胞的遗传修饰状态，用于疾病治疗而与其他三位科学家一起分享了美国国立健康研究院2000万美元的奖金。而且，Church为20多家新兴公司提供了帮助，包括亲自参与了一些公司的筹建工作，而他自己也拥有34项生物技术专利，更不要说他建立的个人基因组计划（Personal Genome Project）对个性化医疗（personal medicine）起到的推动作用（详见2007年12月21日那期《科学》（science）杂志的第1843页）。

英国剑桥大学（University of Cambridge, U.K）的分子生物学家认为，有些人比较善于发现问题，有些人则比较善于做实验解决问题。但Church却两样都精通。

但是，Church究竟能否实现他最宏大的志向——重新构建一套遗传密码，我们还

不得而知。如果他真的成功了，那科学家们手中又会多出一个强有力的科研利器，说不定我们地球上还会出现新的生命形式。

失败与成功

来自美国佛罗里达州的Church说话带有浓重的鼻音，他在13岁上寄宿学校之前是先后跟着好几位家长长大的。他从小就在破解复杂系统方面表现出了惊人的天赋，他不仅能够搞清楚这些复杂系统的工作原理，而且还能够按照他自己的想法对系统进行任意的改造。Church 10岁时用收音机的旧零件做出了一台模拟计算器，16岁时自己编写计算机程序，而且还用这个程序构建生态模型和设计算法等。

到了20世纪70年代大学毕业时，Church已是一位小有成就的科学家了。他当时发表了一篇非常有分量的论文，介绍蛋白质是如何与DNA结合的。同时，Church也在继续编写计算机程序，他当时写的一个小程序可以帮助科研人员解析tRNA的分子结构。后来，tRNA也成了他的研究对象。

1976年，Church是美国杜克大学一名2年级的博士研究生，一帆风顺的他终于碰到麻烦了。由于他大部分的时间都花在了实验室，所以逃课太多，面临退学的危险。幸运的是，哈佛大学向他伸出了橄榄枝，接受了当时心烦意乱的Church。到了哈佛大学之后Church再也没有逃课了，现在已经是哈佛大学教授的他非常感慨地表示，很高兴哈佛能够给他这样一个机会。

1984年，Church终于拿到了博士学位，在当时，对细胞的整个基因组进行测序听起来就好像是天方夜谭一样，更不要说对细胞基因组进行改造了。可是Church和他在哈佛大学的博士生导师Walter Gilbert决定向这一难题发起进攻，他们开发出了第一代自动化DNA测序技术，这一技术诞生之后曾经风靡一时，但是之后就被其它测序方法取代了。几年之后，Church又发明了多重DNA测序技术，该技术可以同时多个DNA序列进行测序（详见1988年4月8日那期《科学》（*science*）杂志的第185页）。这一技术诞生之后又陆续有人据此开发出了各种其它的技术，比如像计算机芯片一样的，可以对数千个基因进行活性检测的生物芯片。

后来，Church又从电信业中找到了灵感。在一条通信电缆中可以有数千条电话信号同时通话，这是因为电信公司对电话数据进行标记之后将它们打包在一起进行了多路传输，然后在电话的另一端再将这些信号分开，传送给每一个通话者。同样地，Church猜想如果用荧光分子做标记，并且利用计算机为数据处理提供帮助，那么也可以对数百万个独立的小分子，比如DNA链等同时进行跟踪和分析，结果证明，他又猜对了。

现在，Church的目标已经不再是基因组测序了，他想完全从头开始设计出一个人工基因组。MAGE里的“M”就是能让Church梦想成真的关键，现在它就锁在Church的实验室里。这套装置可以同时一群细胞的DNA进行多个改造，而不是像传统的突变方法那样一次只能给一代细胞进行几个改造。Church可以实时地对基因组进行编辑。他构建出了各种可供他们进行商业应用价值评估之用的细菌。

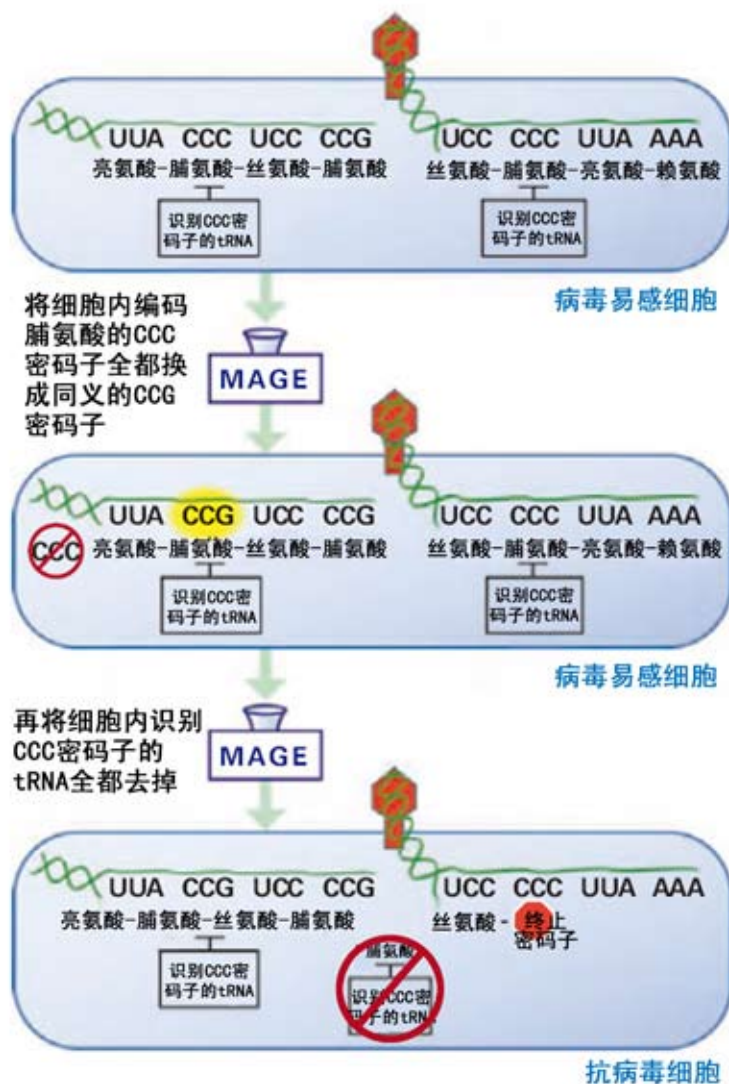
终极黑客

除了MAGE，Church还有很多更宏伟的计划。他想对细胞的遗传密码子进行彻底的改造，让病毒再也无法危害细胞。Church指出，这对于大量利用细菌和细胞进行工业化生产，制备各种酶和其它化工原料的企业来说可谓是巨大的福音。Church还指出，2009年时，他们隔壁的Genzyme生物技术公司里一个用于制药的仓鼠细胞就被病毒感染了，整个车间都不得不关闭，患者们只能苦苦等待。

Church相信他这套复杂的、多步改造理论一定可以让细胞对病毒产生永久的免疫力，这是因为他完全是按照基因的编码方式来设计的。所谓基因就是DNA链上的一段三联体核苷酸，每一个三联体核苷酸就叫做一个密码子。因为一共有4种核苷酸，所以一共有64种三联体的排列组合，但是细胞内只有20种氨基酸，就算加上标志一段基因结束的终止密码子，64种也嫌多了，所以有一些不同的密码子代表的是同一个氨基酸。在蛋白质合成过程中，tRNA分子可以与相应的密码子结合，将对应的氨基酸加入正在合成中的多肽链，组成蛋白质。

病毒就是利用了细胞内的这套翻译系统，因为它们也采用了同样的密码子系统，所以欺骗了细胞，利用细胞的tRNA等蛋白质合成工具制造出了病毒蛋白。如果Church真的彻底改造了细胞的密码子系统和相应的tRNA，那么病毒就无法合成自己需要的蛋白质，只能无计可施、坐以待毙了。

那么改造的第一步，也是最关键的一步就是“放走”细胞基因组里的密码子。因为我们刚才已经介绍过了，在细胞里有一些密码子会对应同一个氨基酸，即它们是同义密码子，所以它们之间是可以互换的。如果将细胞基因组里所有编码某一个氨基酸的密码子全都换成同一个密码子，那么细胞就不再需要和其他同义密码子对应的tRNA分子了。因此去掉细胞内的这些tRNA分子应该也不会有什么关系。这样虽然病毒还是使用了和细胞一样的密码子系统，但是细胞内已经没有那么对应的tRNA了，所以当病毒感染细胞之后就会合成出很多不成熟的病毒蛋白，最终导致病毒死亡，如右图所示。



但是这方法说起来容易，做起来难。**Anderson**指出，其实他们在2003年时就打算这么干了。但是他们知道，用传统的方法根本不可能实现。因为这需要对细胞基因组进行好几千个突变。而且这种大规模基因组改造还有可能会杀死细胞。

今年7月，**Church**领导的一个课题小组研究发现细胞是可以经受一定程度的基因组改造的。他们将大肠杆菌基因组中三个终止密码子中的一个取消掉了（详见2011年7月15日那期《科学》（*science*）杂志的第348页）。他们的具体工作是用**MAGE**对大肠杆菌基因组中的琥珀密码子**UAG**（amber codon）进行改造，用赭石密码子**UAA**（ochre codon）替换它们，总共进行了314处替换。据**Church**介绍，接下来，他们又将基因组中可以识别琥珀密码子蛋白的编码基因给缺失掉了，可是细菌依旧活得好好的。不过后面这部分的工作目前还没有发表。

不过这还只是第一步，要真正获得能够耐病毒的细胞还有很多工作需要做。除了对终止密码子进行改造之外，**Church**他们至少还要进行3000次替换才能去除掉一种氨基酸编码密码子，更不要说还要去除相应的tRNA编码基因。

细胞能够经受如此大规模的“手术”吗？而且即便这种方法真的奏效，得到了抗病毒的细胞，那么可能还是需要对细胞的密码子进行进一步的改造，以免当这种人造基因泄露之后，不会在别的细胞中得到表达。

现在还有一些其它的密码子改造工作和细胞改造工作正在进行，就好像20年前参与开发的DNA测序技术一样，**Church**现在从事的密码子改造工作最终可能也会被其它更好的同类技术所取代。

不过**Church**一点也不担心，他还在继续打造他的**MAGE**，想要用**MAGE**对干细胞的基因组进行修饰，用来治疗肿瘤和其它疾病。但他的梦想远不止此。

Church笑着却又非常真诚的表示，他不担心自己也会变成一个“百毒不侵”的人。当然，现在如果对他自己全身的细胞进行改造，让他真的变成百毒不侵可能已经太晚了，不过**Church**不排除对人体胚胎的基因组进行改造，创造出另外一个百毒不侵的人。这才是最高级的生命黑客。

2. 海藻的第二次春天

15年前，美国就已经放弃了利用海藻（algal）生产生物燃料的尝试。不过现在合成生物学家们又开始了第二次尝试。

科学研究其实和打棒球和演喜剧一样，出现任何情况都是有可能的，时间可以改变一切。**John Sheehan**对此就有深刻的体会，他从20世纪70年代就开始尝试利用海藻制备生物燃料，一直坚持到90年代中期，那可真是一段“不堪回首”的岁月。**Sheehan**在美国科罗拉多州**Golden**市（**Golden, Colorado**）的美国国家再生能源实验室（**National Renewable Energy Laboratory, NREL**）里对3000多种不同的海藻进行了

研究，并对每一种海藻生产石油的能力都做了调查，然后又从中挑选了产量最高的几种海藻继续试验，寻找最佳的生产条件。

但这么一点进展是远远不够的，由于财政紧张，所以美国能源部（U.S. Department of Energy, DOE）在1996年停掉了这个项目，转而开始了利用农业废料和其它纤维质材料生产乙醇的尝试。

没想到15年之后的今天，海藻生物燃料项目又再度兴起。从2000年开始，已经有20多亿美元的私人资金投入到海藻生物燃料项目当中。今年5月，美国加利福尼亚州南三藩市一家生产海藻生物燃料的公司——Solazyme公司在股票市场上筹到了2.27亿美元。去年，埃克森美孚石油公司（ExxonMobil）则宣布他们将在海藻生物燃料领域投入6亿美元，其中有3亿美元都是定向拨付给美国加利福尼亚州圣地亚哥市的合成基因组学公司（Synthetic Genomics）的，以帮助他们利用合成生物学技术设计并合成出可用于商业化生物燃料生产的海藻品种。美国能源部和其他的美国联邦机构也回过神来，在海藻制备生物燃料项目中投入了大把资金，比如最近他们就从经济刺激计划中拿出了1.04亿美元给了美国加利福尼亚州圣地亚哥市的Sapphire能源公司（Sapphire Energy），希望帮助他们在美国新墨西哥州建立一个大规模的生产海藻生物燃料的示范工厂。甚至连Sheehan也都开始重操旧业了，他现在正在美国明尼苏达大学双子城分校（University of Minnesota, Twin Cities）从事生物燃料对环境影响作用的研究。



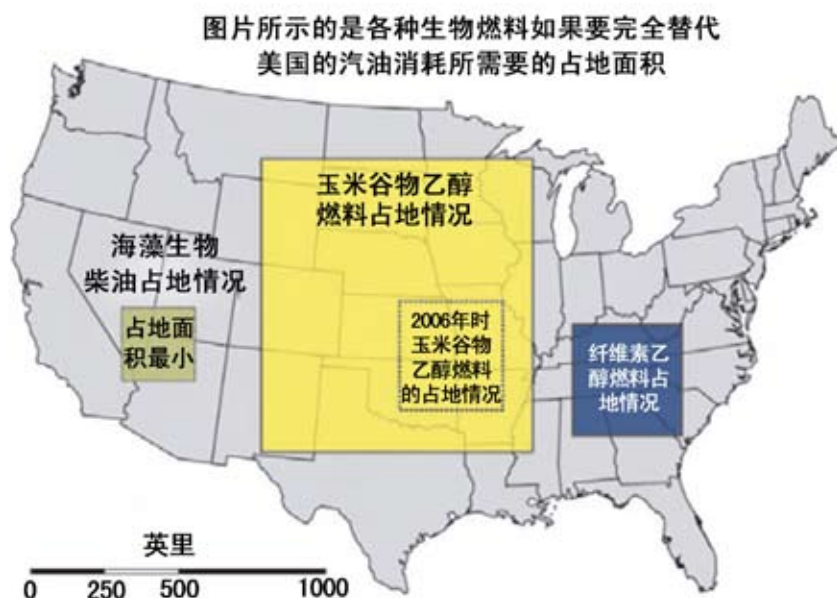
新的燃料来源？合成生物学技术帮助科研人员制造出了高产油的海藻品种。

那么转机究竟出现在哪里呢？一句话，好时候到了。因为最近这几十年来生物技术已经取得了长足的进展，现在再对海藻进行各种遗传学改造已经是小菜一碟了。Sheehan指出，与今天的技术相比，他们以前开展海藻试验时使用的技术简直就像是中世纪的研究手段。要知道在1996年时还没有合成生物学呢。所以尽管当时用海藻制备生物燃料具有很多优势，但是Sheehan他们还是不得不放弃，因为成本太高。

不过现在好了，生物公司们都已经掌握了合成生物学技术，再加上其它常规的生物技术和遗传工程学技术，利用海藻生产生物燃料的成本有了大幅度的下降，而且由于对海藻光利用途径进行了人工改造，所以生产效率变得更高。Sheehan表示，最近获得的一系列进展让他相信，海藻生物燃料生产项目一定大有前途。

很多科学家和投资人都非常赞同Sheehan的看法，因为这是显而易见的。化石燃料的储量正在日益减少，而且价格不断走高，再加上不稳定的政治因素的影响，所以生物燃料等替代燃料的市场潜力巨大，估计每年大约有数万亿美元的市场潜力。现在玉米乙醇燃料和糖乙醇燃料已经开始占据了这块市场。但是由于一升乙醇燃料只相当于2/3升汽油燃料，所以乙醇燃料不太适合用于飞机和重型卡车等油老虎型的运输工具，但恰恰是这些油老虎在工业运输中起到了中坚作用。植物可以合成能量更高的生物柴油（biodiesel），比如豆油或棕榈油等，所以更适合用于大型交通工具。但是这些植物的产量太低，根据美国能源部在2010年美国海藻生物燃料技术路线图（National Algal Biofuels Technology Roadmap）中公布的数据，一公顷的植物每年只能生产出5930升生物柴油。

相比之下，生长迅速的海藻就显得优势明显，每年一公顷海藻可以生产9353升至60787升生物燃料。有一些海藻生物燃料公司相信他们今后还可以进一步提高产量。如果那一天真的来到了，那么仅仅美国科罗拉多州的海藻工厂生产的生物燃料就足够应付全美国一年的汽油消耗量，到时候玉米或纤维素等乙醇生物燃料的生产比例会大幅度降低，详见附图。



比较优势。生产同等的生物燃料，生长迅速的海藻相比其它生物燃料生产方式的占地面积更小。

另外，海藻和其它绝大部分的植物都不同，有一些海藻在海水（咸水）甚至是废水中都长得比较好。所以在不适合传统农业种植的区域里也可以开办海藻农场。因此从理论上来说，大规模的海藻生物燃料生产不会像生产其它生物燃料那样侵占农业耕作用地。美国加州大学圣地亚哥分校（University of California, San Diego, UCSD）的海藻研究员B. Greg Mitchell认为，生物学基础研究终于让海藻能够造福人类了。

不过，Sheehan和他在美国国家再生能源实验室的同事们也早就发现利用海藻生产生物燃料也存在一些问题，而且有一个问题至今还在困扰着他们，使得海藻生物燃料的生产成本居高不下。据他们介绍，尽管海藻生长速度很快，但是它们通常只会利用到生长环境中0.1%的水分。这也就是说如果我们要收集1公斤的海藻，然后从中提取生物燃料并制成最终的汽油产品，那么至少需要处理1吨的海藻悬液，这可是一项高耗能产业。所以目前在美国最便宜的海藻燃料也要2.25美元一升，比普通汽油燃料要贵一倍。

绿色设计

每一个公司在压低生产成本的同时都必须要考虑一个因素，那就是培养哪种海藻，如何培养。目前最流行的做法是在户外充满阳光的小池塘里养殖海藻。但是由于海藻彼此之间会互相遮挡阳光，所以用这种方法养殖海藻的密度很低，在后期离心收集海藻时会消耗大量的能量。而且在这种开放式的环境中如果有其它外源海藻污染或者有细菌和病毒感染将会进一步降低生产效率。

另一种办法则是在一个一个单独的、封闭的生物反应容器中培养海藻，这些反应容器可以是透明的、利用阳光来培养海藻的容器，也可以是不透明的、利用添加的糖分和其它营养素来促进海藻生长的容器。尽管利用这种生物容器培养可以获得较高密度的海藻，但是这种方法的成本本身就较高，而且更难以操作，所以相比开放式的养殖方法优势也不明显。

合成生物学技术则有望帮助科研人员提高海藻的产油效率，这样既能适用于开放式养殖法也能适用于封闭式养殖法。Sapphire能源公司的首席技术官Alex Aravanis介绍，现在有了合成生物学技术，他们可以对海藻快速地进行一系列的遗传改造操作。现在发现高产油基因型海藻的产油速度要比过去快好几个数量级。加州大学圣地亚哥分校的海藻生物学家Stephen Mayfield则补充，几年之前海藻的产油效率还一直停滞不前，每100公斤海藻只能提炼出不到40公斤的燃料。可现在由于有了合成生物学技术的帮助，我们可以对海藻的代谢途径进行大规模的改造，不再像过去那样一次只能改造一个基因，所以可以让海藻的产油效率来一个前所未有的大飞跃。

还有一些合成生物学家则致力于间接提高产油量的研究工作。比如美国密苏里州圣路易市（St. Louis, Missouri）Donald Danforth植物科学中心（Donald Danforth Plant Science Center）的分子生物学家Richard Sayre就是其中的一位。Sayre等人正在研究通过减少海藻吸光量的方式来提高海藻产油效率的方法，因为如果单个海藻的吸光量减少了，那么和它相邻的海藻得到的光量就会相应增多，这样就能够提高海藻的生长密度，从而提高了单位面积里的产油量，等于间接地提高了产油效率。

在自然条件下，每一个海藻都会拼命吸收阳光等营养物质，从而在整个海藻群中获得竞争优势。海藻体内的吸光分子复合体叫做**antennas**，它们的效率非常低，吸收的光能中大约只有1/4会被海藻利用。所以Sayre等人在海藻中插入了一套新的代谢装置，让它们变得更加“和平”。这种改造过的海藻的**antennas**的大小和普通海藻不同，在阳光照射下它们只会吸收足够用的光能，可以给周围的“邻居”留下更多的阳光。Sayre等人今年8月在美国明尼苏达州明尼阿波利斯（Minneapolis, Minnesota）召开的美国植物学家协会大会（American Society of Plant Biologists conference）上就报告说采用这种方法可以让海藻的生长速度加快30%。

这只是目前正在开展的海藻改造工作中的一项。Sayre小组还在开展另外一项工作，他们计划在海藻细胞中植入人体的碳酸酐酶II基因（**carbonic anhydrase II**，这是一种可以调节人体红细胞内二氧化碳浓度的基因），从而提高海藻的代谢水平。海藻细胞可以将无机碳转化成二氧化碳，然后二氧化碳在光合作用的作用下最终会形成生物石油。人体碳酸酐酶II基因的活力要远远高于海藻碳酸酐酶II基因的活力。所以在试验中发现，植入了人体碳酸酐酶II基因的海藻的光合作用效率会根据试验条件的不同提高30%至136%。Sayre小组也在这次的大会上汇报了这一研究成果。

榨干海藻的最后一滴油

还有很多公司也都在秘密开展海藻改良工作。Harrison Dillon是Solazyme公司的主席兼首席技术官，他只愿意透露说经他们改良的海藻产油率已经超过了80%，即每100公斤海藻至少可以提出80公斤生物石油。他们采用的是封闭的生物反应器同时加糖的方法来养殖海藻。去年，Solazyme公司总共生产了416395升生物燃料，并且宣称他们公司生产的生物石油的价格每桶不超过120美元，这一价格仅仅略高于目前每桶石油的价格。

Sapphire公司的Aravanis补充，他们公司也正在利用合成生物学技术对参与海藻细胞光合作用的数千个基因进行快速筛查，希望能够从中发现较好的靶点加以改造，提高海藻的产油效率。作为这个项目的子项目，Aravanis等人还在海藻和其它的几种生物体内发现了一些基因，如果在海藻的脂质合成通路中加入这些基因也能够提高海藻的产油效率，每公顷海藻每年大约可以增产4675至9383升生物燃料。不过这些都只是试验的结果，Sapphire公司目前正在美国新墨西哥州建立一座示范工厂，预计到2018年时每天的产油量将达到5000至10000桶。



试验田。户外的海藻农场成本更低。但是存在感染和被其它动物偷吃的风险。

与此同时，美国马萨诸塞州坎布里奇（Cambridge, Massachusetts）Joule Unlimited公司的科研人员则将目光投向了具有光合作用的细菌，这种细菌可以合成碳氢化合物，所以也能够合成柴油。现在该公司正在努力提高这种细菌光合作用的效率，他们希望可以减缓细菌的生长速度，让细菌将所有的二氧化碳全都用于合成碳氢化合物。据Joule Unlimited公司生物技术部门的主任Dan Robertson介绍，他们现在手上的菌株已经可以将菌体内90%的碳元素用于合成碳氢化合物。他们公司现在在美国德克萨斯州的Leander有一家试验工厂，他们还计划明年在新墨西哥州开办一家示范工厂。

面对如此之多的进展和创新，Sayre对前景也充满了希望，他指出，这一次他相信他们真的比大自然更聪明，胜利近在咫尺了。

3. 打造一间属于自己的实验室

在美国纽约有这么一群追逐梦想的DIY生物学家（Do-it-yourself），他们开办了社区实验室（community lab），将他们感兴趣的合成生物学（synthetic biology）、艺术、娱乐等等元素全都囊括其中，当然，他们也没忘了赚钱。



图中从左至右分别是GenSpace实验室的Sung won Lim、Russell Durrett和Ellen Jorgensen，他们共用两间狭小的实验室。

在一个盛夏的星期三的下午四点，四位GenSpace实验室的成员（其中两人是生物技术科研人员，一人是大学肄业生，还有一人是在当地一家医学院里操作DNA测序仪的技术人员）正围坐在前Flatbush银行大厦七楼的办公室里，他们一边喝着魔法帽（Magic Hat）啤酒一边聊着成为一名名人的奇特感受。最近在型男杂志《GQ》法国版（GQ France）上就专门报道了GenSpace实验室里从事生物研究的作家、艺术家和生物学家们。纽约古根海姆博物馆（Guggenheim Museum）也曾想与他们合作，希望以合成生物学为主题举办专题教育展览。甚至连低俗的电视制片人都曾经想过为GenSpace实验室制作真人秀一类的节目，让公众看看生物学家和业余的生物爱好者们究竟在实验室里搞些什么名堂。不过，GenSpace实验室拒绝了拍摄电视片的合约以及古根海姆博物馆的邀请，他们并没有因此感到遗憾，这些科研爱好者们还在继续着他们热衷的科学研究。GenSpace实验室的负责人Ellen Jorgensen介绍，突然之间这么多媒体全都瞄上他们，他们还真是有点吃惊。

最终，我们的谈话还是回到了生物学领域，其间也有许多GenSpace实验室的其他工作人员参与到我们的谈话当中。GenSpace实验室的副主席，同时也是一名科技撰稿人的Daniel Grushkin向我介绍了GenSpace实验室的具体操作情况，他指出，他们的实验室就像一家会员制的健身俱乐部，全天24小时对外营业。Grushkin花了整整一个下午的时间介绍如何利用细菌对秀丽隐杆线虫（*Caenorhabditis elegans*）进行遗传转化实验，使原本不能发出荧光的秀丽隐杆线虫变成荧光秀丽隐杆线虫。Grushkin指出，这就像是一款类似宠物石头（pet rock）一样的游戏。我们整个下午都沉浸在细菌、线虫、实验当中，时间一下就过去了。这也就是这群DIY达人们创办GenSpace实验室的原因，因为在这里，在他们自己的实验室里，他们可以从事任何他们想干的生物学研究。

GenSpace实验室于2010年12月正式成立，他们在生物学发展史上掀开了DIY的序幕。有人认为这不亚于美国在20世纪70年代掀起的车库计算机文化风潮（garage computer culture），比尔盖茨等人就是从那批人当中脱颖而出，将我们带入个人电脑时代的。所以也有一些DIY生物学家称他们自己是生物黑客（biohacker）。尽管

GenSpace实验室算得上是第一家正规的社区生物学实验室，但他们并不是从事这项事业的唯一群体，他们还有很多志同道合者。其实早在2009年，在美国加利福尼亚州旧金山市就成立了一个DIY生物学组织BioCurious。最近他们在加州海湾地区（Bay Area，这是一个类似于硅谷的生物谷）租下了一个220平米的办公室，也打算开办一家实验室。

将来是否还会出现更多的GenSpace实验室现在还很难说，我们也不清楚到底有多少DIY合成生物学达人。每天在网络论坛上有上万人在线交流，而且在线网络论坛DIYbio.org自从2008年4月开放以来，注册人数一直在以级数增长。但是据DIYbio.org网站的合伙人Jason Bobe介绍，真正从事实际工作的人并不多。

Bio-Curious组织的创办人之一Eri Gentry并不是生物学家，不过倒是她出力租下的场地，因为她通过Bio-Curious组织认识了很多在读博士研究生，这些人对自己的博士课题都不太满意，觉得太过专业，他们都想干点自己感兴趣的研究。Gentry认为现如今在绝大多数的实验室里完全都不能培养学生的创造力。

这也是DIY生物学家们的同感，所以激发了他们的创业热情。美国纽约医学院（New York Medical College）病理系副教授Jorgensen认为，科学家天生就是能工巧匠，这些社区实验室就是供他们业余时间过来搞点小发明、小创造用的。

实际上，正如美国波士顿大学（Boston University）的合成生物学先驱James Collins说的那样，他们最开始搞合成生物学研究时全都是业余选手。他们有学工程学的、有学物理学的、有学计算机科学的、还有学其它专业的，就是没有学合成生物学专业的。即便到了今天，还是有很多像Collins这样的“业余选手”和刚入行的生物学新人们在各个大学和研究所里操纵着昂贵的仪器设备，开展生物学研究。可是很多DIY生物学家们却没有这种机会，所以Collins认为这不公平，这样很难让这些人做出有意义的工作。

建立社区实验室

GenSpace实验室诞生于2009年。当时几名想法相近的纽约青年通过Google在线论坛DIYbio走到了一起。他们在Grushkin的起居室里小打小闹地干了几个月的实验之后终于在2010年年底搬进了新的实验场所——两个各只有大约10个平米的小实验室，以及楼上的一间休息室，这里以前是一位艺术家的活动据点。Jorgensen认为找到一个固定的场所具有非常重大的意义，可以让他们更好地开展科研工作。Jorgensen指出，他们一直在应付各种问题，比如过去试剂供应商常常会不愿意给社区住家地址送货；他们过去得非常小心，要另外再准备一个冰箱，以防止实验微生物污染了食物等。不过，有了现在这个社区实验室，这些问题全都迎刃而解了。”

这些实验室就像俱乐部一样，是用各种废物利用给拼凑起来的，给人印象最深刻的是围绕实验室周围的一大堆垃圾。“我们在这里投入了很多心血。” Oliver Medvedik介绍说，他是美国哈佛大学（Harvard University）生物医学专业的博士毕业生，在最近几年里Medvedik一直在这里教授实验技术，不过他更愿意担任GenSpace实验室的

科学发展主任一职。在GenSpace实验室里有很多试验台都是用餐馆的旧桌椅拼凑而成的。离心机、PCR仪以及其它一些实验仪器则是Jorgensen以前工作过的一家生物技术公司无偿赠送的。那家公司因为缩减规模，所以精简下来了这些设备，同时也把Jorgensen给精简了。Medvedik还在eBay上淘到了一些宝贝，比如他在上面买了一台培养箱，甚至花了659美元从美国新泽西州Jersey市买回了一辆卡车。

这些实验设备足够Medvedik他们开展实验工作了，他们打算对细菌进行遗传改造，让这些细菌成为环境检测仪，比如在有砷元素（arsenic）存在的情况下细菌会从蓝色变成黄色等，这样就可以对环境进行监测，又比如在孟加拉国地区可用于地下水水质的检测。

不过就算是在条件一流的实验室里要完成Medvedik他们的实验工作也不太容易。所有的DIY生物学家们都可以登陆国际标准生物元件注册网站（international Registry of Standard Biological Parts）——<http://partsregistry.org>，那里面有大量的遗传元件信息，科学家们可以将这些遗传元件“塞入”细胞或微生物中，这就好像在电子制造业里往往会在某个电路里增加一两个电容或电阻，从而起到不同的目的。但是在2010年7月召开的一次合成生物学大会上，与会者报道指出，到目前为止已经被国际标准生物元件注册网站收录的13414个遗传元件中有11084个都没用。正如一名与会者说到的那样：“这里面几乎全都是垃圾信息。”所以，Medvedik等人都认为在真正使用这些遗传元件之前一定要先好好检查一番。

GenSpace实验室的成员也非常注重生物安全问题。Medvedik或Jorgensen会给每一位新加入的成员上一堂90分钟的生物安全课，并且会带他们参观整个实验室，对他们就好像对每一名新招的研究生一样。在GenSpace实验室咨询委员会的成员名单里还有政府和大学的生物安全专家名列其中，他们还和美国FBI保持着密切的联系。他们甚至还邀请FBI探员参与了他们的一项草莓探秘项目（strawberry mayhem），该项目主要是让一些小朋友到实验室里来亲身体验一把科研工作，他们会指导小朋友们提取草莓的DNA。GenSpace实验室对于他们实验室的使用申请也非常小心，他们会仔细审查每一个申请者将要开展的研究项目，他们最近就拒绝了一个与人体粉刺有关的病原体的研究项目。



GenSpace实验室面向公众开展的教学活动是他们目前主要的收入来源。

GenSpace实验室除了接受捐赠和寻求赞助之外，他们还会向公众提供有偿的生物教学课程来维持实验室的收支平衡。GenSpace实验室的12名会员每个月会交付100美元的会费，但是GenSpace实验室一个为期四周的教学课程的学费却高达300美元，他们会教授一些基本的实验操作技能，比如电泳实验和DNA酶切实验等。Jorgensen和Medvedik从今年1月开始已经招了60多名学生，他们还计划招收更多的学员。

他们的学生从20多岁到60多岁的都有，其中绝大多数人从来没进过实验室，没有一点科研基础。他们的学员来自各行各业，有的是酿酒师、有的是生物技术投资人、还有对他们自己的基因组比较感兴趣的普通人等。Medvedik在课堂上会教学员们如何对大肠杆菌进行遗传学改造，使其合成出刺激性的香蕉油。Jorgensen介绍，有些人希望他们能够让他成为MacGyver那样的人物。但是有些人只要跑跑电泳就非常满足了。

人各有志

GenSpace实验室的成员们从事DIY生物研究的动机各不相同。Medvedik有一个项目是想获得一种可以消化木屑的真菌，这种真菌可以将木屑分解成聚苯乙烯（Styrofoam）样的基质材料，以用来合成塑料包装材料或绝缘泡沫等。Medvedik现在还正在向梅林达和比尔盖茨基金会（Bill and Melinda Gates Foundation）申请资助，以帮助他完成探测微生物的实验项目。

GenSpace实验室的行政秘书Russell Durrett在2010年5月从美国纽约大学（New York University）毕业，获得了生物化学和人类学学位，他现在在Weill-Cornell医学院（Weill-Cornell Medical College）担任技术员，主要负责DNA测序仪。Durrett加入GenSpace实验室主要是想将她的设想转变成实际的产品，然后申请专利出售或者自己开公司。所以GenSpace实验室早就宣称他们的成员对自己的成果可以拥有完全的知识产权。不过有一些生物黑客对此持不同的态度，他们认为这有悖于孕育了DIY精神的开放、共享的IT文化，这也正是当初GenSpace实验室得以在网路上火爆的原因。

但是Durrett认为生物技术并不是IT技术，在IT领域适用的法则也不一定适用于生物技术领域，因为有机物的开发周期和检验时间要比半导体元器件的开发周期长得多。现在Durrett正在设计荧光真菌，他还想开发出更便宜的PCR仪，Durrett在GenSpace实验室里“闭关”了一个星期就利用塑料管和电灯泡造出了一台PCR仪。

Jan Mun是在别人的群发邮件里看到了Medvedik授课的视频之后，在今年5月报名参加了GenSpace实验室的课程，最近她又为了她的艺术加入了GenSpace实验室。Mun为了完成她的环境雕塑作品一直在她家里养蘑菇，可是每次蘑菇都死了。到了GenSpace实验室之后，Mun才知道这是因为她们家里的无菌条件达不到要求，所以现在她在无菌条件下养殖蘑菇，而且她成功了。Mun指出，在分子生物实验室里的感觉太奇妙了。而且他们居然会向我们这些搞艺术的人开放真是完全没有想到。

一般来说，像高能物理一类研究领域一般人是无法涉足的，只有专业的人士才能从事这方面的工作并做出成绩。但是像天文学或鸟类学（ornithology）这样的学科则是公众都可以参与的，而且业余爱好者们也有可能做非常有意义的工作。

目前来说，合成生物学还是属于高能物理一类的高精尖学科，但是通过GenSpace实验室和BioCurious小组这类民间机构的努力，合成生物学也有可能变成天文学这样的大众科学。所以在这里既可以有Medvedik的环境探测微生物，也可以有Mun的蘑菇，还可以实现Durrett的创业梦想。虽然对于GenSpace实验室这样的小企业来说还有点不太实际，但是Jorgensen却充满了信心，她认为DIY生物学研究一定会成为一种潮流，她表示，他们这里没有条条框框，每个人都可以干他们自己想干的事情。虽然在GenSpace实验室里有Mun这样的艺术家，而且他们也上了《GQ》杂志，但目前他们还是属于非主流群体，Jorgensen坚信将来一定属于他们，将来一定是社区实验室的天下。

4. 艺术家眼中的合成生物学

艺术家们也非常欢迎合成生物学的到来，他们将这门新兴学科看作一项能够激发他们灵感，帮助他们创作的工具，不过艺术家们并不认为合成生物学在将来一定会占据重要地位。

在奥地利维也纳的奥地利国家历史博物馆里正在举办两场展览，一场是生物科幻电影展，另一场是合成生物学及伦理艺术秀（Synth-ethic）。这是世界上第一次为合成生物学举办的专题展览，展品种类丰富，几乎涵盖了各种对合成生物学技术的看法和意见，既包括了表示正面情绪、积极的赞扬作品，也收纳了表示负面、担忧的艺术作品。有一个小短片对合成生物学的评价颇高，在这部短片里呈现了这样一个未来世界：人类由于拥有了合成生物学技术，所以将来癌症全都被治愈了，树木也都变得多姿多彩了，而且还出现了像生物一样可以生长的宇宙飞船等。可是另一部作品却认为出现合成生物学技术之后生命都将贬值。在这部短片里，游戏玩家可以用一根USB线将一名超级英雄的遗传密码“上传”到一块肉里，使其变成克隆人，然后用手柄操纵他进行游戏，最后用一个塑料袋憋死了这位克隆超级英雄。艺术展这边的情况也和科幻电影展一样，展品丰富，比如有纳米莆田小人（Nanoputians，这指的是一类有机化合物，它们的分子结构看起来像各种小人甚至是其它的动植物，最初是美国赖斯大学的James Tour等人在2003年为了给年轻的同学教授化学课才设计、并合成出了这些可爱的分子小人当做教具），和Miller-Urey当年那套著名的生命起源试验装置的复制品，还有粘糊糊的、半生命（semiliving）的“担忧娃娃”，参观者们可以跟这些担忧娃娃说悄悄话，告诉她人们对生命科学技术有多么担心。



上图所示的是本次参展的部分展品，从左至右分别是Daisy Ginsberg创作的展示合成生物学与医学关系的器官标本和医疗诊疗箱；Joe Davis的生物收音机；Tuur van Balen用来抓鸽子并利用鸽子生产肥皂的玻璃陷阱；Oron Catts的“担忧娃娃”。

有人会觉得奇怪，这样一场艺术展怎么会在历史博物馆里展出，为什么不去艺术博物馆展出呢？主办者当然有他们自己的理由。这场生物学及伦理艺术秀的主办者Jens Hauser介绍，他们展出的这些并不仅仅只是普通的展品，它们也不是合成生物学教学用的工具，它们都是艺术家们利用合成生物学的元素创造出来的、用于表现、评价或者批评合成生物学技术的艺术作品。

合成生物学在近十年来发展迅速，也有越来越多的人对合成生物学表示出了浓厚的兴趣，也有更多的人开始将合成生物学技术用于其它许多非科技用途。现在是可以为医学、化学、遗传工程学等诸多学科带来革命性改变的合成生物学发展的初期，也是最令人兴奋和激动的时刻。所以有很多艺术家也被这一新奇事物吸引，并且积极参与到对合成生物学引发的伦理问题的大讨论当中。

这些热心的艺术家中有许多都与科研人员保持着密切的联系，他们的工作也密切相关。这些艺术家的艺术创造为冰冷的科研工作带来了一抹亮色，赋予了文化的生机，生命不再只是合成生物学家们眼中的遗传回路（circuitry）、或者为人类造福的工具。艺术家们因为自身的艺术敏感性，所以可以就合成生物学提出许多尖锐的伦理和社会问题。而且各种支持或者反对合成生物学的力量也都需要艺术家们的帮助，借助艺术品的力量传递出他们的诉求，不过他们逐渐发现可能并不能够得到想要的结果。

美国宾夕凡尼亚州匹兹堡市（Pittsburgh, Pennsylvania）卡耐基梅隆大学（Carnegie Mellon University）艺术系教授Richard Pell认为，与只专注于解决某个具

体问题的工程师们不同，艺术家是提问题的人，他们经常会问“为什么会这样？”“我们该怎么办？”这样的问题。而且Pell还认为，对合成生物学只提这些问题是远远不够的，因为合成生物学并不仅仅事关转基因食品或癌症治疗的生物技术，而是一项涉及诸多学科，应用广泛的综合性技术。

实验室里的艺术家

随着最新遗传工程学及组织工程学技术的来临，受到启发的艺术家们也开始进行大量的生物艺术（bioart）创作。澳大利亚珀斯（Perth）西澳大利亚大学（University of Western Australia）生物艺术实验室（SymbioticA program，该实验室主要研究、学习各种生命科学并提出批评意见）的创办人之一，也是主任，同时也是一名艺术家的Oron Catts认为，合成生物学既是一门科学也是一个热点话题，它就是一块充满了各种可能的调色板。从2000年至今，生物艺术实验室已经接待了超过70名生物艺术家，他们甚至还可以颁发生物艺术硕士学位。美国斯坦福大学（Stanford University）和英国爱丁堡大学（University of Edinburgh）还共同成立了“合成之美（Synthetic Aesthetics）”项目，该项目成立的初衷是因为认为合成生物学家和工程师、艺术家、社会科学家、设计师等人群一样，也都非常看重设计能力，所以他们之间也应该能够碰撞出火花。到目前为止，该项目一共为6对科学家和艺术家组成的设计团队提供了资助。这样一类的科研项目以及正在兴起的DIY生物科研活动让大量的艺术家得以涉足生物科研领域，与生物学家们并肩战斗，期间也学习到了很多分子生物技术，并对生物学研究工作有了切实的体会和认识。

Joe Davis曾经从事了几十年的生物工程工作，他是美国麻省理工大学（Massachusetts Institute of Technology）和哈佛大学（Harvard University）的科研人员，同时也是一名艺术家，所以他是我们今天主题最合适的访谈嘉宾。早在20世纪80年代，Davis就因为反感当时热门的探索地外生命运动而将Arecibo研究所（Arecibo Institute）著名的二进制消息（binary message）编码成了DNA遗传序列，并且将这段序列克隆进了芽孢杆菌，建议将这种芽孢杆菌发射进太空，让地外生命们见识见识我们人类的科技。虽然这株芽孢杆菌最终没能进入太空，但是这也让他一举成名。现在Davis就职于美国哈佛大学George Church合成生物学实验室，他们在实验室的组会上经常会玩头脑风暴的游戏，也获得了不少的灵感。Davis认为，他自己就像是上个世纪的无线电爱好者或者是躲在自家后院里琢磨如何造火箭的那帮理工宅男。

Davis在这次生物学及伦理艺术秀上展示了一个用细菌制成的结晶收音机（crystal radio），这些细菌彼此之间具有天然的联系——纳米线（nanowires）。Davis利用了一种海绵（sea sponge）基因，该基因可以利用海水中的硅合成出海绵自身的骨架，将这种基因克隆到细菌体内之后，细菌就能够生长形成电路，再加上天线和扩音器就组成了一个最简单的收音机。不过，Davis也承认现在这种生物收音机还存在一些问题，他希望可以尽快解决，造出一台真正可以收听的生物收音机。Davis和他在Church实验室的同事们现在正在将这种海绵基因克隆到蚕体内，看看能不能让蚕吐出玻璃丝，结成玻璃茧，如果成功了那肯定是一件非常漂亮的艺术品。

Davis希望有更多的艺术家走进合成生物学实验室，并且能够在实验室里多呆一会儿，这样他们才可能领略到合成生物学的精彩和缺陷。**Davis**介绍，有很多生物艺术家只是想用他们的作品打动人，他们其实对科学本身没有太大的兴趣。

不过生物工程师们也不总是愿意听取艺术家们的建议和批评。一年一度的国际遗传工程机器设计大赛（**International Genetically Engineered Machine competition, iGEM**）就被看作是合成生物学的未来和希望，因为参加比赛的是来自世界各地的大学生，他们将利用各种标准化的遗传学组件人工设计并拼装出一个个具备某种功能的生命体，这对他们的创造力和实际动手能力都是一个很好的锻炼机会。不过在2009年，艺术气息也开始进入了这项“功利性质的”大赛，当年一支来自印度班加罗尔（**Bangalore, India**）的参赛队用大肠杆菌制造出了雨季即将来临时的空气的味道。**Pell**评价，这就是他一直希望在国际遗传工程机器设计大赛中闻到的味道。可是并不是所有人都这么认为，当时在评委中还引起过一场小小的争论，因为有评委认为这个作品根本就不应该来参加国际遗传工程机器设计大赛。最后，这支来自印度的参赛队赢得了“最佳创意奖”，从那以后，开始陆续有艺术作品参加国际遗传工程机器设计大赛的角逐。

Catts认为，这种创意和“非理性的”设计给一直由工程师和科学家们营造而成的死板的逻辑氛围带来了一股清新的气息。**Pell**也指出，在合成生物学的草创阶段，研究范畴尚未确定之时能有这么多人参与进来一起互动并不是一件坏事情。不过，随着合成生物学的不断成熟，越来越多的投资人和企业家也开始关注这个领域，所以**Pell**也希望艺术家们可以针对某些特定的话题开展创作。同时他也担心艺术家与科学家之间合作自由创作的蜜月期就要走到尽头。

伦理的阴影

科学家们，尤其是欧洲的科学家们因为急于避免再次发生类似转基因作物在公众中引起的误解（这几乎已经造成了不可挽回的局面），所以希望生物艺术家们能够帮他们一把。类似于英国皇家工程院（**U.K. Royal Academy of Engineering**）一类的学术科研机构也在讨论如何向公众介绍合成生物学，他们也号召艺术家们参与进来，帮助他们一起工作，在更大范围内宣传并介绍合成生物学。据**Catts**介绍，在欧洲，包括一些生物技术公司在内的很多公司都会在他们的公共预算里为艺术家们留出一笔，不言而喻，这就是为了处理公共关系问题而准备的。

所以**Catts**一直在努力工作，积极促成艺术家与生物工程师们的合作，帮助他们向公众介绍合成生物学，让公众接受合成生物学。**Catts**指出，他认为他们没有正确认识艺术家在整个社会中的定位。艺术不仅仅可以理解科学，还可以评价科学，或者对科学加以批评。

目前艺术家们主要起到的是一个科普的作用，他们的宣传作用相当巨大。在每一个受到新鲜科技“惊吓”之后做出悲观预测，并且对“蜘蛛羊（**spider-goats**，一种遗传改造过的羊，体内含有蜘蛛基因，所以羊奶中含有大量高强度的蛛丝蛋白，可以用于生产防弹背心）”等基因工程产物相当畏惧的艺术家面前也都会存在一个技术崇拜者（**technofetishist**），他们会惊叹于人类改造世界和人类自身的能力。

可是绝大部分与科学家有过交流，对合成生物学有所了解的人最终都会持一个比较中性的态度。英国伦敦皇家艺术学院（Royal College of Art in London）的设计师Tuur van Balen指出，这是一个伦理道德上的灰色地带，同时也是他非常感兴趣，想在其中做点工作的灰色地带，他也希望有更多的人参与进来。

在生物艺术设计中也不乏小幽默。比如van Balen就有一个作品叫做Pigeon d' Or，这是一个用来抓鸽子的玻璃陷阱。van Balen设想这些鸽子吃进了一些肠道细菌，然后会拉出肥皂，因为这些细菌是经过人工改造过的，可以生产生物肥皂的细菌，所以当鸽子吃下这些东西之后，它们就会在鸽子的消化道内生产出肥皂。这个主意不错吧？如果所有的鸽子全都吃了这种细菌之后，它们就可以成为生态环境中的清洁工。这个看似荒谬的创意也许可以让公众停下来想一想合成生物学究竟可以为我们带来什么。

合成生物学技术究竟会给生物界和整个生态系统带来什么样的影响？这个问题也引起了Alexandra Daisy Ginsberg的兴趣。Ginsberg是合成之美项目的创始人之一，她表示，微生物也并没有那么可怕。于是她决定做一些更本质的东西，比如合成生物长什么样之类的课题。Ginsberg有一个叫做“合成帝国（Synthetic Kingdom）”的项目，主要研究环境对健康的影响作用。比如她们打算设计一种生物，当它暴露在一氧化碳（carbon monoxide）中的时候就会形成红色结晶，如果这种生物进入了人体的肺脏中，那么吸烟者的肺就会变成一个艺术品，一个红色的肺。

Ginsberg的另一个设想就是E. chromi诊疗箱，将来我们也许只需要吃下一颗人工合成的细菌胶囊就可以知道自己患了什么病。因为吃下胶囊之后我们的脸会根据所患疾病的不同而呈现出不同的颜色。Ginsberg介绍，她们是受到了个性化医疗（personalized medicine）的启发才有了这个创意。她们的这套诊疗箱设计已经赢得了好几项艺术大奖，现在正在美国纽约现代艺术博物馆（Museum of Modern Art）里展出呢。Ginsberg说她曾经被错误的信息所误导，并且因此而感到沮丧，所以她知道传递正确的信息有多么重要。现在，让公众得到正确的信息，可以及时了解到日新月异的技术进展已经成了她最重要的一项工作。

Ginsberg的设计团队还想创作更多发人深省的作品。Van Balen介绍，他不是一名科普工作者。他没想让大家看了他的作品之后就能够明白合成生物学是怎么回事。他最希望看到的是大家看了他的作品之后能够感到满头雾水，然后抓着头走开。

参考文献

1. Nagarajan Nandagopal&Michael B. Elowitz. (2011) Synthetic Biology: Integrated Gene Circuits. *Science*, 333:1244-1248.
2. Warren C. Ruder,* Ting Lu,* James J. Collins. (2011) Synthetic Biology Moving into the Clinic. *Science*, 333:1248-1252.
3. Petra Schwill. (2011) Bottom-Up Synthetic Biology: Engineering in a Tinkerer's World. *Science*, 333:1252-1254.
4. Brent Erickson, Rina Singh,* Paul Winters. (2011) Synthetic Biology: Regulating Industry Uses of New Biotechnologies. *Science*, 333:1254-1256.
5. JOHN BOHANNON. (2011) The Life Hacker. *Science*, 333:1236-1237.
6. ROBERT F. SERVICE. (2011) Algae's Second Try. *Science*, 333:1238-1239.
7. SAM KEAN. (2011) A Lab of Their Own. *Science*, 333:1240-1241.
8. SARA REARDON. (2011) Visions of Synthetic Biology. *Science*, 333:1242-1243.

热点话题

Hot Topics

全基因组测序技术在临床上锋芒初露



全基因组测序技术（whole-genome sequencing）在临床上的首次亮相就显示出它有多么的与众不同。

全基因组测序技术可为临床治疗终极解密

Debbie Jorde一看到她的新生女儿就感觉有什么地方不太对劲，仔细一看才发现女儿双臂的弯曲角度和正常人不太一样。然而问题还不止这些，女儿的手有八个手指、脚有八个脚趾、没有下眼睑，而且还有腭裂（cleft palate）。最终，她的女儿被确诊为米勒综合征（Miller syndrome，即轴后面骨发育不全综合征）。这是一种非常罕见的疾病，一直以来医生们都认为这种疾病不属于遗传性疾病，只不过是因为自发性突变（spontaneous mutation）才偶然发生的。医生告诉Debbie，如果她再生育一个孩子，那么这个孩子患上米勒综合征的几率会少于百万分之一。

可是医生们大错特错了！三年后，当Debbie又生下一个儿子时，厄运再一次降临到这个家庭，她们又迎来了一位米勒综合征患儿。就职于美国盐湖城犹他大学（University of Utah in Salt Lake City）的遗传学家、Debbie的现任丈夫Lynn Jorde指出，医生面对Debbie的情况时，最合适的建议应该是——没有办法预测下一个孩子的患病风险。因为他们掌握的病例数实在是太少了。

幸亏现在有了新一代基因组测序技术，Debbie和她的孩子们才能够清楚她们家族的遗传风险。Lynn等人一直以来都希望能够为某个遗传性疾病家族的所有成员进行全基因组测序研究，以从中发现致病基因，并找出疾病的详细遗传规律。Debbie的前任丈夫以及她已经成年的两名子女Heather和Logan Madsen全都非常积极地参与了这项研究项目，并且在2009年，这个四口之家成了世界上第一个完成了全基因组测序的家庭。

经过整整六个月的辛勤工作，科研人员对Debbie四人的DNA数据进行了交叉比对，再加上对其它米勒综合征患者进行的测序研究成果的研究，最终他们发现了米勒综合征的致病基因——DHODH基因。该基因编码的蛋白产物参与了核苷酸的合成过程。此外，他们还发现米勒综合征是一种隐性遗传疾病，也就是说如果父母双方都携带了一个突变基因，那么他们子女患上米勒综合征疾病的几率就是四分之一。该研究还发现这些后代还会携带另外一种隐性遗传缺陷，即会影响到肺部发育的原发性纤毛运动障碍问题（primary ciliary dyskinesia）。Debbie对此指出，在发现这个问题之前她一直不明白为何孩子们老是患肺炎。

许多与Debbie Jorde情况一样的家庭都投入了科学研究事业当中，他们早就进行了基因组测序，帮助科学家们了解他们家族所患的疾病，以便将来能够更好地进行诊断和治疗，这些家庭里大部分成员都是癌症患者或者是罕见疾病患者。虽然进行基因组测序还不能给Heather和Logan帮上什么忙，但基因组测序技术对某些人还是有所帮助的，而且在临床上已经开始有人进行这方面的尝试了。美国威斯康辛州有一个小男孩在去年就接受了一次风险很高、但对他来说却是能够救命的骨髓移植手术，在这次救治过程中就应用到了部分的基因组测序技术；还有一名身患白血病的妇女也和这名威斯康辛州的小男孩一样，靠基因组测序挽救了她的生命；另外有一对身患罕见疾病的双胞胎也是在医生对他们进行了基因组测序之后修正了治疗方案（图1）。

60亿分之一

进行全基因组测序非常简单，但是发现致病基因可就很困难了。在一项研究当中，科研人员们为一对患有运动障碍的异卵双生的双胞胎患者进行了全基因组测序检测，结果发现他们体内一个基因内共有的与人类参考基因组序列不同的突变位点居然就多达160万个。不过，这次分子诊断对于他们的治疗还是起到了帮助作用。

60亿个核苷酸
二倍体人类基因组

163万

一对双胞胎的基因组与参考人类基因组序列相比的单碱基突变数目

9531

蛋白编码基因的突变数目

4605

氨基酸错意突变数目

77

罕见突变（即非常有可能是致病突变的突变）数目

3

可能的致病基因数目



最终发现一个致病基因

全基因组测序技术成为常规检测项目喜忧参半

到目前为止，绝大部分进行了基因组测序的患者都非常幸运，因为他们都找到了真正的专家，这是一群对临床遗传学工作非常感兴趣的科研人员，他们都下定决心一定要找出隐藏在这些疾病背后的罪魁祸首。当然，还有很多和Debbie一样的家庭也都积极地参与了这些临床研究工作，他们的贡献也是不可抹杀的。现如今随着全基因组测序技术的不断进步，测序速度变得越来越快，测序费用也一再降低，所以世界各地的临床工作者们也都开始将全基因组测序作为一项常规的临床检测项目，当然目前主要针对的还是可能从全基因组测序中获益的患者。美国加利福尼亚州圣地亚哥市（San Diego, California）的Illumina公司就是一家专门生产测序仪的公司，他们现在开设了一项业务，专为患有威胁生命的疾病的个体提供全基因组测序检测服务，这项业务的收费只有7500美元；癌症患者如果支付10000美元就既可以对他们体内的癌症细胞进行全基因组测序，也可以为他们体内的非肿瘤细胞进行全基因组测序检测。

有人认为，如果将来全基因组测序检测的费用进一步降低，那么临床医生们就会将全基因组测序检测当作一项常规的检测项目，就好像今天的磁共振检查一样。美国密尔沃基市威斯康辛医学院（Medical College of Wisconsin in Milwaukee）的临床遗传学家David Bick也指出，今后全基因组测序检测将和别的临床检测项目一样，没有什么特别的。不过大家可能会对这项检测的结果感到五味杂陈。将来的情况的确很有可能会是这样，全基因组测序结果与其它临床检查结果不同，全基因组测序数据对于普通人来说犹如天书，根本不可能看懂，而且其中有大量的数据根本对临床诊断和治

疗工作帮不上一点忙，而且这些数据还有可能会“泄露”一些私人的秘密，提示被检者在将来可能存在的健康风险。到目前为止，我们听说过的几例成功利用全基因组测序检测技术的案例也都表明，对患者进行彻底的全基因组测序检测，并且向他们以及他们的家人进行详细的解释和咨询工作对整个社会医疗体系都将是一笔沉重的负担，尤其是在医疗保障体系捉襟见肘的今天，这一问题显得更加突出。美国马里兰州贝萨斯塔（Bethesda, Maryland）美国国家人类基因组研究所（National Human Genome Research Institute, NHGRI）的所长Eric Green表示，人们不可能仅仅凭借这么几个‘神奇的故事’就相信全基因组测序技术可以走向临床。的确，在现有的几个成功案例的基础之上，我们还有很多工作需要进一步完善。



全基因组测序有望成为罕见疾病的解药

下面让我们来认识一下Nicholas Volker。自打他一出生，他的肠胃就深受一种未知疾病的折磨，有些时候病情还会进一步加重，甚至会在肠道和肚皮之间形成瘻管，造成粪漏，不得不进行手术治疗。到Volker三岁时，他已经走进手术室一百多次了。医生们认为Volker患有一种免疫缺陷疾病，进行骨髓移植手术可能会对他有所帮助。但是经过几次检查，包括对好几个基因进行测序之后还是没能给他一个确切的诊断。美国威斯康辛医学院的一帮专家经过深思熟虑之后决定对Volker的外显子组（exome）进行测序。所谓外显子组，指的是基因组中编码蛋白质和关键调控RNA分子的DNA序列，它们在全基因组中的占比大约在1~2%。

在计算机程序的帮助下这个医疗小组对Volker的外显子组进行了仔细的梳理，想找出其中与其他人不一样的地方。据威斯康辛医学院的临床遗传学家David Dimmock介绍，他们首先与普通人群中的已知基因变异情况进行了比较，然后又与已知的致病突变甚至是其它相关物种的DNA数据进行了比对。Dimmock还表示，如果只由一个人来完成这项工作，那么他需要坐在计算机前三个半月，一动不动地盯着电脑屏幕才行。不过，最终他们的辛苦还是得到了回报，他们在X染色体上的XIAP基因，即X染色体连锁凋亡抑制基因（X-linked inhibitor of Apoptosis, XIAP）处发现了问题。如果人体内缺乏该基因编码的蛋白质，那么他患上致死性免疫细胞紊乱疾病的风险就非常高，必须马上进行骨髓移植手术。据Dimmock介绍，Volker接受手术一年多之后，情况进展得不错。

目前这个最开始在威斯康辛州进行的实验性项目已经变成了一个“常规”的项目，Dimmock和Bick等人现在已经开始为患者提供广泛的全基因组测序服务。他们主要针对的是患有罕见疾病，同时这些疾病又都是很有可能与遗传缺陷有关的患者，他们希望通过这种方式可以找到一些线索，帮助他们确认这些遗传缺陷与治疗方案和疗程之间的关系。

Bick表示，已经有48名患者咨询了他们的研究项目，其中17人被他们接受，这17人的家属在他们接受全基因组测序检测之前都已经接受了至少6个小时的遗传咨询。保险公司也同意为其中至少2人支付检测费用。为Bick等人的项目提供测序服务的Illumina公司临床服务部的高级研究员Tina Hambuch认为，Bick他们的这种思路非常直接。进

行全基因组测序的成本比开展单基因检测还要低，而且还能够通过全基因组测序发现某项昂贵的治疗措施是否有效。鉴于此，Hambuch认为在很多情况下进行全基因组测序是更加值得的。

全基因组测序技术之应用尚在摸索中前进

目前多家研究机构也在从事这类工作。英国牛津大学的Wellcome基金会人类遗传学中心（Wellcome Trust Centre for Human Genetics at the University of Oxford）就计划与Illumina公司合作，共同对500名条件各不相同的人（其中有一些人来自同一个家庭）进行全基因组测序研究。美国马里兰州贝塞斯达美国国立健康研究院（National Institutes of Health in Bethesda）设立的不明疾病项目（Undiagnosed Diseases Program）也早在2008年就已经开始了全基因组测序工作。他们已经对140多个外显子组和5个全基因组进行了测序工作，希望能够从中发现一些线索，为临床诊断提供帮助。这项研究备受大家的追捧，以至于他们不得不在几个月之前停止接受申请。

Green认为现在是时候加快工作的进度了。临床遗传学家们经常会谈及如何破解孟德尔氏疾病（Mendelian disorder），即严格遵循孟德尔在19世纪创立的孟德尔遗传学说规律的单基因遗传病。这类疾病在全世界的儿科病房中占到了20%的比例，而且每年消耗了大量的医疗保健费用。但是，我们对这类疾病的遗传学本质至今都还不是非常清楚。在线人类孟德尔遗传数据库（Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM）中收录的孟德尔氏疾病数量至今还不到7000种，其中还有一大半是还没有找到致病基因的。Green介绍，NHGRI将在今年秋天宣布今年的孟德尔氏疾病基因组中心基金（Mendelian Disorders Genome Centers grants）得主名单，这项基金主要用于资助各个测序中心寻找孟德尔氏疾病的致病基因。

但是，还是有很多人认为绝大多数的基因组测序数据很难给临床应用提供帮助。比如在不明疾病项目的实际工作中就发现绝大多数的数据都是无用的，真正有用的数据非常少。NHGRI医学遗传学中心的Thomas Markello认为，他们现在终于领教到了分析一份外显子组数据有多么困难。公众们看到的都只是少数几个成功的案例，可是还有那么多失败的案例他们是不知道的，这让他非常担心。

很多科研人员认为，全基因组测序技术在癌症诊疗领域里的作为应该比应付罕见疾病的作用更大。临床医生们已经开始对各种肿瘤疾病进行精细的分析，以便根据每个患者自身不同的遗传特点设计出相应的诊疗方案，要知道一份基因组序列可以提供的不仅仅是详细的分子信息。比如，癌症患者的基因组测序结果有时会告诉我们他们体内的某一条信号通路出现了问题，这时我们就可以根据这一信息选择一种相应的药物进行治疗，但这种药物其实有可能并不是通常意义上的“抗癌药”。

2007年，一名78岁高龄的加拿大老汉患上了一种罕见的舌癌，并且肿瘤细胞已经扩散到了全身，于是他来到温哥华（Vancouver）不列颠哥伦比亚癌症中心（British Columbia Cancer Agency）就医。可是在医学上并没有一种已知的治疗方案可以治疗这名患者所患的癌症，于是这位老人和他的主治医生要求中心的科研人员对他进行肿瘤细胞全基因组测序检测。除了全基因组测序之外，中心的科研人员还对他的转录组进行

了测序，这样就既可以得到肿瘤细胞的基因组序列信息，还可以得到这些基因组一共编码形成了哪些RNA分子的信息。接下来，将这些信息和其它肿瘤细胞的数据以及这名患者体内正常细胞的数据进行比对，以找出其中的差异和问题所在。

终于，科研人员将目标锁定在**RET**基因上。这是一种促癌基因，它在肿瘤细胞的基因组内有过度复制的现象，并且会转录出异常的RNA产物。目前已经有好几种药物可以抑制该基因编码的蛋白产物。不列颠哥伦比亚癌症中心基因组科学中心的主任**Marco Marra**指出，他们的科研人员付出了巨大的劳动才发现了这个致病基因，于是便从这几种药物里面选出了最有效的一种——**sunitinib**给这位患者进行治疗。在经过两个疗程的治疗之后，这位患者的病情终于稳定了，不过这种稳定状况只维持了几个月，之后癌细胞再度开始扩散。对复发的肿瘤细胞进行分析之后，研究人员发现原来是肿瘤细胞自身发生了变化，细胞里另外一条促癌通路被激活了，这也就意味着肿瘤细胞对**sunitinib**产生了耐药性，不过这也提示我们可以再针对这条新的促癌通路寻找别的合适的药物。不过可惜的是，还没等科研人员找出新的药物这名患者就去世了。

一列停不下来的列车？



Marra的科研团队并没有就此停下前进的脚步，他们现在又启动了一个新的研究项目，利用转录组测序方法和其它测序方法建立一种更好的办法，为另外一种肿瘤——急性髓性白血病（**acute myelogenous leukaemia, AML**）的不同亚型进行鉴别诊断。美国密苏里州圣路易斯（**St Louis, Missouri**）华盛顿大学（**Washington University**）的遗传学家**Elaine Mardis**也受到了**Marra**等人的鼓舞，她们也想利用全基因组测序技术为癌症患者提供帮助，其中也包括一名身患白血病的妇女。这位患者接受过治疗，病情也得到了了一定的缓解，但是标准的诊断措施无法确定她患上的究竟是经过标准疗法治疗之后预后良好的急性早幼粒细胞白血病（**acute promyelocytic leukaemia, APL**），还是需要继续进行强力化疗或者是骨髓移植治疗的其它种类的白血病。大约7周之后，**Mardis**团队为这名患者进行了全基因组测序检测，结果从中发现了一个与**APL**相关的融合基因。**Mardis**对这种检测方法表现出了极大的热情，不过她也非常清楚这种技术有其自身的局限性。**Mardis**指出，她们这样等于又发现了一条新证据。更进一步地证明了在利用全基因组测序技术为患者提供诊断服务时，很有可能会发现最开始并没有想到的意外结果。

长期以来，将全基因组测序技术应用于临床一直都遭遇到了种种困难。和在实验室里做科研不同，全基因组测序技术进行临床应用需要非常专业、可靠的实验室提供这种服务，就好像**Illumina**公司的临床服务实验室那样。负责监督人体科学研究的学术监管委员会也没有就是否同意在临床开展全基因组测序检测服务这一问题达成一致意见；美国食品与药品监督管理局（**US Food and Drug Administration**）也没有就即将到来的临床全基因组测序大潮制定出相应的管理规范。

有很多科研人员以及临床医生们都非常担心整个医疗保健系统里没有足够的基因组学或生物信息学专业的人员可以应对这突如其来的基因组数据，以至于会产生大量得不到专业解释的“无用”数据信息。另外，专家们还认为，目前有关人类基因组的功能以

及与疾病相关的信息还都分散在各个专业文献和数据库里，很难整合起来，而且这其中还有一些结论并不一定是完全正确的。目前对测序得到的序列进行分析是最难的。据Hambuch介绍，就和Illumina公司进行合作的几个科研项目的进展情况来看，仅仅是从全基因组序列中发现所有的突变位点就需要花2至3周的时间。Hambuch指出，这可是需要一群训练有素的专业人员付出巨大的劳动才能完成的一项工作。

全基因组测序结果不仅会让专业人员们头痛，对患者自身来说更是一把双刃剑。医学遗传学家和医学伦理学家们一直都担心利用全基因组测序技术对某项疾病进行诊疗的同事还会发现个体的其它患病风险，这并不一定是一件好事。尤其是对于年轻的个体更是如此。父母是否有权利要求只将一部分检测结果告诉他们年轻的子女呢？Bick介绍，在临床遗传学咨询工作中经常会碰到这类问题，而且往往在这一个问题上就会花上好几个小时的时间。

所以，美国密苏里州堪萨斯市（Kansas City, Missouri）儿童福利医院（Children's Mercy Hospital）的Stephen Kingsmore就认为不应该在临床上全面推广全基因组测序检测，只是在某些时候才需要进行这项检查。他还认为只应该对所谓的“孟德尔组（Mendelianome）”，即人体基因组中与遗传疾病相关的那部分DNA序列进行测序。Kingsmore认为不论从伦理上、法理上还是社会层面，这样做都更加容易被人接受。Kingsmore的研究团队正在尝试利用一组与600多种隐性遗传疾病相关的突变位点进行遗传学筛查。Kingsmore还介绍，他们不仅仅从事了这项工作，还将目光放到更远，他们的研究目标已经不再是患者本人了。

不过，有一些遗传学家认为在临床上全面推开全基因组测序工作已经形成了一股不可阻挡的趋势，就好像是一列停不下来的列车一样。正在美国宾夕凡尼亚州费城儿童医院（Children's Hospital of Philadelphia in Pennsylvania）开展临床基因组分析项目的Hakon Hakonarson相信，只要人们认识到这项技术可以带给他们多么大的信息量，那么这项技术一定会马上被他们大规模采用的。

Debbie Jorde一家还在思考他们的测序结果究竟对他们意味着什么。虽然这份测序报告没能给他们的治疗带来任何帮助，但是如果他们早一点知道他们比较容易出现肺部感染的问题，Heather和Logan也就不用经受那些危险的、用来降低肺炎复发率的医疗措施。

不过，Lynn Jorde还是认为全基因组测序技术会在今后的临床工作中创造出一个又一个奇迹的。他估计将来全基因组测序技术一定会在临床上有着非常神奇的用处。不过，Jorde不忘补充他是一个天生的乐观主义者。

原文检索：

Brendan Maher. (2011) GENOMES ON PRESCRIPTION. *Nature*, 478:22-24.

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

联系人：蔡小姐

生命百态

Amazing Lives

蜜蜂用“半个空杯”的悲观态度应对压力

在我们感到沮丧或者紧张的时候，往往会对生活产生悲观的看法：所有的事物似乎都是黯淡无光而沮丧无望的，仿佛生活捉弄了我们。而当事情一切顺利时，我们就会感到积极乐观并充满希望。这样的情感状态你一定很熟悉吧。有研究人员发现，这种情感状态并不是我们人类的专利，其它的脊椎动物诸如狗、羊、鼠以及部分鸟类也会有类似的状态。当居住在宽阔而食物充足的环境中时，它们就会表现出积极的行为；而当感到紧张不安的时候，就会表现出消极的行为。不过，这些情感状态是何时窜出来的呢？如果无脊椎动物感到紧张时，它们会不会也感到悲观呢？这些问题激起了英国纽卡斯尔大学（*Newcastle University*）的Melissa Bateson、Suzanne Desire、Sarah Gartside和Geraldine A. Wright的兴趣，从而促使他们对此展开研究，试图获悉压力之下的蜜蜂是否能展示出它们拥有悲观行为的证据。

首先，研究小组必须找到让蜜蜂感到紧张的方法。因此，他们决定通过猛烈摇晃蜜蜂1分钟的方式模拟其天敌的攻击。然后，他们对蜜蜂进行

一些测试，观察这种攻击是否影响了它们的生理机能。研究人员已经知道感到紧张的蜜蜂体内的一些关键生物胺（比如酚乙醇胺、多巴胺和5-羟色胺）的水平会发生改变，于是就测量了蜜蜂的血淋巴，结果发现其中所含的上述物质减少了。看来，模拟攻击试验起了作用。

接下来，研究小组进行了另一个测试，看这种压力如何影响蜜蜂对某些能使之感到愉快和不愉快的气味的反应。他们这么做的目的是想要看看，情绪的改变是否会影响蜜蜂对这些气味的态度。为了完成这一试验，研究人员从大学里的野外蜂群中采集了一些蜜蜂，然后训练每一只蜜蜂学会将某种气味和某一物质联系起来。一种气味总是与一种奖励性食物（1或2 molL⁻¹浓度的蔗糖溶液）相配对，而另一种气味则与一种惩罚性食物或者质量低劣的奖励性食物（0.01 molL⁻¹奎宁溶液或0.3 molL⁻¹的蔗糖溶液）相配对。很快，聪明的蜜蜂就学会了将不同的气味与奖励或者惩罚联系起来。它们向奖励性气味伸长了口器，而在给予惩罚性气味时则抑制自己的口器伸出。这样，一把蜜蜂训练好，科学家们就对其中一半的蜜蜂进行了一场模拟天敌攻击的试验，方法就是之前设计好的蜜蜂摇晃试验。

模拟攻击进行了五分钟之后，研究小组测试了受训蜜蜂对五种不同物质的反应，它们包括：奖励性气味、惩罚性气味和三种由奖励性气味和惩罚性气味混合而成的新气味。Bateson及其团队希望知道，受到摇晃的蜜蜂是否会对气味产生消极的行为，从而比它们未受到压力的同伴更多地抑制自己的口器伸出。结果证实了这一点。确实，曾经经历过模拟性攻击的蜜蜂在给予惩罚性气味及与其最为相似的新气味时，更有可能产生悲观性的行为。这些实验结果表明，在紧张的时候，蜜蜂会增加它们对消极结果的预期值。

尽管无脊椎动物通常会被视为无法展现其情感的动物，但是，上述试验表明，蜜蜂的生理和行为改变的联合表现，以及它们对惩罚预期值的增加，都表明不安的蜜蜂会产生一种消极的情感状态。这项由Bateson等人开展的研究首次表明，紧张条件会在无脊椎动物身上诱导出悲观性的行为，以及表现出“类似于人类的”情感。

有一个著名的人类心理实验，即在受试者面前放半杯水，认为它“一半是满的”的是乐观主义者，而认为它“一半是空的”则是悲观主义者。如果蜜蜂会说人话，那么它们恐怕就会选择后者了。而它们的这种“一半是空的”的态度很可能是具有消极情绪的种群（范围从昆虫到哺乳动物）的有益标志。最后，研究者提出，蜜蜂应对压力所产生的“一半是空的”的态度可能是一种进化，它是防止动物在有害条件下遭受伤害的一种自我保护方式。

原文检索：

Bateson, M., Desire, S., Gartside, S. E. and Wright, G. A. (2011). Agitated honeybees exhibit pessimistic cognitive biases. *Curr. Biol.* 21, 1070-1073.

 文佳/编译

玉黍螺妙招抗高温

在潮水地带生活是很艰难的。只要潮汐退去，在岸边栖居的生物种群就失去了食物，并且暴露在可能会威胁生命的高温之下。因此，对于这些生物而言，保存自身的能量恐怕才是最重要的选择。那么，它们是如何做到这一点，从而避免被自然环境淘汰的呢？来自文莱大学（Universiti Brunei Darussalam）的David Marshall及其国际合作研究团队猜测，在岸边栖居的变温动物并非像大多数居住在陆地上的冷血动物（变温动物）那样，新陈代谢会随着温度的升高而加快，而是可能在周围环境气温升高时，选择通过减少其新陈代谢的办法来保存能量资源，直至冰冷的海水涨潮回来为止。此时，它们才开始再次觅食。



为了证实他们的猜测，研究小组分别从香港和文莱海岸收集了数只颗粒玉黍螺（*Echinolittorina malaccana*）。他们测量了这种玉黍螺的静息代谢率，发现其代谢率并非随着温度的升高而增加，而是在35℃-46℃时几乎保持不变：这说明其时它们正在保存自身的能量。研究小组还观察到，在大约41.5℃时，玉黍螺就会停止缓慢的蠕动；而当温度升至46℃时，它们则会进入一种热休克状态，此温度激活了玉黍螺的保护性热

休克反应，但这个反应同时也是代价高昂的。最后，研究小组将恒温器的温度在46℃的基础上进一步提高，结果，这些玉黍螺的静息代谢率急速上升，似乎它们猛然叫停了保护性热休克反应，以抵御高温的炙烤。

有了这样的证据，真相就很明显了。颗粒玉黍螺在温度为35℃-46℃之间时对热不敏感，此时它们保持着稳定的静息代谢率。研究小组指出，玉黍螺的这种策略是极其成功的，因为它们在其栖息的自然环境中所经历的温度极少超过46℃，这使得玉黍螺能够在高温条件下保存自身的能量，而不会在自身资源稀少的情况下，眼巴巴地看着自己的能量一点点被消耗掉。

原文检索：

Marshall, D. J., Dong, Y.-w., McQuaid, C. D. and Williams, G. A. (2011). Thermal adaptation in the intertidal snail *Echinolittorina malaccana* contradicts current theory by revealing the crucial roles of resting metabolism. *J. Exp. Biol.* 214, 3649-3657.

 文佳/编译

生命世界 无奇不有

www.LifeOmic.com

A group of people are standing on their shoulders to form a human pyramid. At the base, several people are visible from behind, looking up. The pyramid consists of four people standing on the ground, three in the second row, two in the third row, and one person at the very top. They are all wearing dark shirts and light-colored pants. The background is a bright, cloudy sky with a large, glowing sun in the upper left corner, creating a lens flare effect.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255