

在“生物工厂”里设计和改造生命系统

院士讲科普 未来产业

酸奶、抗生素、可降解材料,彼此各不相同,但背后却是同一类“生产工具”——微生物或酶。很早以前,人类就已经借助微生物或酶来酿酒、发面、制酱等。但在很长时间里,人们只是“顺其自然”,凭经验挑选、凭运气改良。现在,科学家们正瞄准新需求,有目标地设计、改造生命系统。想要了解生物制造这一未来产业,首先要认识合成生物技术。

什么是合成生物技术

以酿酒为例,人们从大自然中挑选酵母,给它糖和适宜温度等条件,让天然酵母把糖变成酒,利用的是生物的天然本领。天然酵母的本领是由其基因组中的遗传物质决定的,这就是“种瓜得瓜,种豆得豆”的原理。合成生物技术是通过对生物体遗传物质进行设计、改造乃至全新合成,创造新性状、新功能、新用途生物的技术,生产的是我们需要的新物质和新产品。生物的基因组携带的遗传信息,是生命活动和运行的指令集。设计、合成一个基因,就是改写指令集中的一条指令,而全基因组设计与合成,就是编写一本全新的指令集,它是构建合成生物、集成复杂功能的重要底层技术。合成生物的过程需要反复调试,背后是“设计—构建—测试—学习”的循环:先设计方案,再把DNA(脱氧核糖核酸)序列组成功能元件装进细胞;观察其是否按预期目标运行,让测试数据返回初始设计模型,再进入下一轮循环,不断迭代、不断修正编码程序。这个过程的工作量巨大,自动化和人工智能技术赋能,为合成生物过程带来新的“加速度”。

把细胞建成“微型工厂”

合成生物技术能做什么?一个重要方向是让细胞成为“微型工厂”,科研人员先确定想生产的物质,再选择合适的底盘细胞和生物元件,设计一条代谢路线。细胞吃进原料,在酶的作用下逐步加工,最终生成目标产物。如果把生物代谢通路想成城市道路,改造细胞工厂就是开辟新路、拓宽窄路、关闭岔路,让更多“车流”驶向目标产品。合成生物技术不仅能让细胞“生产东西”,还可让细胞“完成任务”,形成具有感知、判断和响应能力的功能细胞。这就好比给细胞装上传感器、控制器和执行器:先识别环境信号,再由基因回路判断并作出响应。例如,可探索让免疫细胞识别特定标志后启动作用,或让工程菌感知肠道信号后释放分子。依托上述技术能力,合成生物技术可用于药物成分、营养成分、工业酶、生物材料及污染物降解等方面研究,并不断拓展出新的应用场景。在医药、农业、能源、材料、环境等领域,合成生物技术能够广泛服务于人类生产生活日益增长的新物质需求,形成产业出口。此外,未来在极地、深海、太空等物资运输条件受限的特殊环境,合成生物技术也可能发挥重要作用。

探一线

一株长得像蒲公英的小草,竟能提取出天然橡胶?今年6月,新疆维吾尔自治区农业科学院的橡胶草研究团队联合北京化工大学,在石河子职业技术大学建成橡胶草中试提取生产线,成功产出40公斤合格天然橡胶,打通了橡胶草从种质资源收集、品种选育、种植栽培到量产的全产业链。天然橡胶是重要战略资源,下游产品包括轮胎、乳胶制品、医疗用品等,覆盖航空航天、汽车制造等多个工业领域。目前,全球天然橡胶高度依赖生长在热带的三叶橡胶树。橡胶草为菊科蒲公英属多年生草本植物,和三叶橡胶树、银胶菊并称世界三大产胶植物。但野生橡胶草极为稀有,目前我国仅在新疆伊犁哈萨克自治州昭苏县和特克斯县发现野生橡胶草。“和橡胶树相比,橡胶草具有生长周期短、耐盐碱、喜冷凉、易机械化等优势。”新疆农业科学院作物研究所副研究员阿布都克尤木·阿不都热孜克介绍,橡胶草根部分出的天然橡胶和橡胶树产出的天然橡胶高度

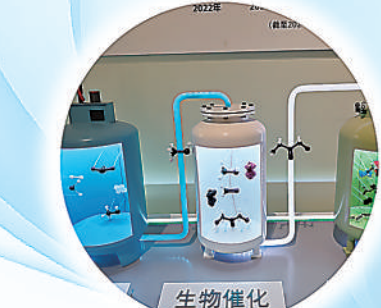
元英进

很久以前,人们就借助微生物或酶的本领酿酒、发面;如今,合成生物技术通过设计、改造基因,能够生产出人们需要的新物质。“十五五”规划纲要把生物制造列为未来产业之一。科学家如何按需“制造”生物?有哪些前沿探索?又有哪些未来应用值得期待?本期“院士讲科普”,中国科学院院士元英进带我们走进“生物工厂”,了解小细胞中生长出的大产业。

——编者

►淀粉合成单元内的糖分子与酶结构模型细节特写。
黄晓丹摄(影像中国)

▼人工合成淀粉模型的化学还原、生物催化与淀粉合成单元特写。
黄晓丹摄(影像中国)



▲元英进院士(右一)与团队。
天津大学供图

如何从设计图走向生产线

从一张设计图到一条生产线,合成生物技术要跨过的不只是“放大”这一关。在实验室里,科研人员可能只培养一瓶工程细胞;在生产车间,要让同一套基因回路在几百升、几千升甚至更大的反应器中持续工作,困难重重。温度、酸碱度、营养和氧气稍有差异,就可能改变细胞的生长状态,原本顺畅的代谢通路也可能“堵车”。生产出目标物质也不等于得到产品,还要把它从培养液中分离出来、提高纯度,并保证不同批次质量一致。有时,细胞生产并不难,后续分离纯化反而更重要。小试之后还要经过概念验证、中试、检验检测和工艺优化。中试一头连着基因和细胞设计,一头连着装备、质量、成本和市场,用来发现实验室里看不到的问题。就像一座城市,“摊大



►第十七届中国生物产业大会上,与会人员观看展品。
魏 轶摄(影像中国)

▼团队成员调试自动化实验设备,提升实验流程智能化。天津大学供图

饼”式发展并不难,难在精细化管理,生物合成规模化生产也必须集多种技术于一体,精心控制、循序渐进。合成生物技术的竞争不是单个基因、菌株的竞争,而是全链条全体系能力的竞争。生命科学、信息科学、自动化装备、工程放大和标准治理环环相扣,共同构成创新链。我国拥有完整产业体系和较强工程组织能力,同时要补齐底层原理、关键软硬件、生物数据标准和工程转化等短板。

不断拓展“可设计”的边界

合成生物技术的前沿探索,将不断拓展“可设计”的边界。一条主线,是从改写单个基因走向更大尺度的基因组设计与合成;另一条值得关注的探索,是从改变DNA字母走向调节基因怎样被读取。DNA序列好比书中的文字,表观基因组则像书签、索引,决定哪些章节在何时何地被打开。所谓表观基因组编辑,是尝试在不改变DNA序列的情况下调节基因表达;更大范围的“合成表观基因组”仍处于探索阶段,能否精准写入、能否稳定保持、能否按需擦除……这些问题还需要科研探索进一步解答。DNA不只承载生命信息,也可以成为数字信息的特殊存储介质。科研人员把文字、



图像等数据转成碱基序列,经DNA合成写入、测序读出。天津大学团队把经典图片、视频、敦煌壁画和医疗影像编码进DNA,并研发纠错和序列重建方法。实验结合理论推算表明,相关信息在25摄氏度条件下具有保存千年的潜力,在9.4摄氏度下理论上可保存两万年,受损DNA中的原始数据仍可恢复。2026年,团队又通过“复合字母”和非天然碱基,提高单位合成的信息量,并探索分子层面的防复制功能。人工智能和自动化也在重塑研发方式。天津大学合成生物技术全国重点实验室团队开发人工智能与自动化闭环的酶改造平台,通过5周的迭代实现100多倍的活性提升。这让酶改造由“广撒网”走向“边做边学”,有望加快医药、食品、材料等领域所需工业酶的研发,为绿色制造提供更高效率的生物催化工具。从“认识生命”到“设计生命”,人类对生物大分子和基因的研究进入精准调控阶段。未来产业不会凭概念自动长成,规划终究要落到原理、工具、平台、人才和场景上。把基础研究做扎实,把工程能力练过硬,把科技创新与产业创新深度融合落到实处,生物制造这门年轻的学问才能更好服务经济社会高质量发展。(作者为中国科学院院士、天津大学合成生物与生物制造学院院长,本报记者龚相娟采访整理)

国唠『科』

奶制品是人类获取营养的重要来源。牛奶、羊奶,甚至骆驼奶、马奶都有人喝,为什么没人喝猪奶?是猪奶不够干净吗?不是。随着养殖技术的发展,养猪早已实现机械化、集约化,猪的生长环境大大优于从前。是猪奶没有营养吗?也不是。从营养成分看,猪奶的营养价值甚至超过了部分传统奶源,符合人体营养需求。我们团队曾选取梅山猪和大白猪这两个有代表性的猪品种,对不同泌乳阶段的混合奶样进行成分检测。结果发现,猪奶具有高蛋白、低乳糖特性。检测报告显示,每百克梅山猪奶的蛋白质含量达10.6克,大白猪奶高达16.7克,显著高于牛奶每百克3.0—4.0克的蛋白质含量;在钙含量上,梅山猪奶的钙含量约为牛奶的1.5倍。在乳糖含量上,每百克梅山猪奶乳糖含量为3.0克,而大白猪奶只有1.9克,显著低于牛奶。从这些数据看,猪奶不仅营养成分表现优秀,还很适合乳糖不耐受人群饮用。既然如此,为什么猪奶始终没有被人开发为常用乳源?事实上,这主要是其生物学特性、经济效率、文化传统及产业需求等多重因素共同作用的结果。

从生物学特性看,猪的生理结构与产奶机制决定了其作为奶源的天然短板。一方面,猪奶的挤奶难度大。与奶牛等反刍动物不同,猪的乳房结构分散,无集中储奶的“乳池”,挤奶操作复杂且费时。另一方面,相比奶牛10个月的泌乳期,猪的哺乳期仅21—60天,现代生产模式下单个哺乳期平均只有约30天,单日产奶量7—9千克,每天一窝小猪喝完,猪奶就所剩无几了。根据饲料成本、产奶量综合推算,猪奶成本达每千克12元,而普通生鲜乳成本每千克仅3—4元。由于猪奶尚未形成像牛奶加工一样成熟的加工工艺,额外的加工成本进一步阻碍了猪奶的利用。综合考虑产奶效率与利用成本,喝猪奶实际是个不太划算的事情。

再从社会文化角度看,牛奶、羊奶等因历史驯化早已深度融合入饮食文化,而猪更多被视为肉类来源。现代畜牧业中,受消费习惯变化影响,猪的选育目标是“高瘦肉率”,追求瘦肉率导致肌间和肌内脂肪减少,而猪奶的乳脂本是仔猪重要能量来源。当养殖端为提升猪肉品质降低母猪体脂时,猪奶乳脂含量同步下降,产奶量下降,难以支撑人类消费需求。猪奶未成为主流乳源,本质上是“低产、高成本、难管理”的生物学特性与“高经济价值、强文化认同”的牛羊等乳用动物竞争后的必然结果。人类选择牛、羊、骆驼、马等,是基于产奶效率、获取便利性及产业适配性的理性决策。猪因为能够高效产肉,在全球饮食体系中占据不可替代的地位。因此,与其纠结“为什么没人喝猪奶”,不如专注享用美味猪肉。(作者为上海市农业科学院畜牧兽医研究所副所长、研究员,本报记者王莘欣采访整理)

我国合成世界上最长单原子直径“金属线”

据新华社北京电 (记者张漫子)日前,北京高压科学研究中心李阔团队创新应用高压固相拓聚合新策略,在国际上首次合成微米级长度、原子级粗细且结构稳定的碳包裹单金属原子链。按直径和长度同比例缩放,这相当于一条4米的家用铜线。该成果发表在国际学术期刊《科学》。单金属原子链,可以理解为世界上最细的一维金属线”,它细到仅有一个原子的直径,是科学家探索微观世界低维物理规律理想的研究对象。这一成果的最大突破在于把单金属原子链的制备极限推进至微米级。借助巴黎爱丁堡压机,团队批量制备出的大尺寸碳包覆铜单原子链单晶,单根剥离后的原子链长度突破1微米,能连续串联4000个以上铜原子,比过去国际上制备的样品链长提升两个数量级以上。该制备方法还可推广至铂、镍、锌等多种金属。“原子尺度的超细金属线有望为下一代纳米电路、柔性穿戴电子器件等提供全新材料选项,为我国新型低维功能材料的研发开辟新路径。”世界高压科学家、中国科学院院士毛伟光说。

激光技术新突破有望助力光子计算发展

据新华社伦敦电 (记者张家伟)英国南安普敦大学近日发布新闻公报:该校研究人员领衔的国际团队在室温下实现多个微型激光器自发同步,形成一种相干且可重构的光源。这项成果可能成为迈向成本更低、可重构且更易普及的光子计算技术的第一步。相关研究论文已发表在英国《自然—通讯》杂志上。研究团队在一种基于液晶和有机染料分子的光学微腔中生成彼此空间分离的微型激光器,并使这些激光器自发同步,在相同频率和相位下作为统一的相干光发射体工作,由此形成被称为“超模”的宏观集体状态。此前,这类激光控制现象大多是在低于零下250摄氏度运行的专用半导体微腔中观测到,新平台则可在室温下运行。新平台的另一个关键优势在于其电可调控性,施加微小电压可以重新定向微腔内的液晶分子,进而调节光的传播方式和激光器的运行模式。此外,该平台还具有光学可重构性,微型激光器在同一器件中的相对位置可以重新进行调整。

广西大明山发现植物新种上林凤仙花

本报南宁电 (记者李维俊)记者从广西大明山管理局获悉:近日,湖南师范大学联合中国科学院武汉植物园科研团队在国际植物分类期刊上发表研究成果,正式命名产自广西大明山的棒凤仙花亚属新种——上林凤仙花,为凤仙花属演化及生物多样性保护提供了关键新证据。2022年11月,团队在大明山国家级自然保护区开展野外调查时,于海拔803米的原始密林溪谷中,发现一处形态独特的凤仙花野生种群,初步判断为凤仙花新种。根据目前的野外调查情况,上林凤仙花目前仅发现3个野生种群,全部个体总量约300株。该种为多年生草本,每年10—11月进入花果期,白色花朵素雅别致,兼具野生花卉开发潜力与植物演化研究价值。