瞰前沿

『搬』出细胞的生产线，可以做什么

体外合成生物学为推动实现『双碳』目标提供新选项

张以恒

新一轮科技革命浪潮中，生物制造正成为产业变革的重要赛道。传统的生物制造，依靠微生物的胞内代谢完成生物转化；体外合成生物学则另辟蹊径：把酶提取到细胞外，组装成多酶分子机器，在细胞外搭建生产线。

“搬”出细胞的生产线，可以做什么？能否实现能耗更低、排放更少的绿色生产？本期“瞰前沿”，我们邀请低碳合成工程生物学全国重点实验室主任张以恒，介绍体外合成生物学如何为推动实现“双碳”目标提供新选项。

——编 者

衣物面料、塑料瓶，甚至汽车里的燃料，一定要炼化石油才能生产吗？是否存在更低碳、更温和的制造方式？

生物制造打开了新的想象空间。

酿酒、制醋、发面，依靠微生物细胞完成化学转化。如今一条新的生物制造路线正在兴起：把细胞里负责催化的重要元件——酶，提取到体外，将多个酶（元件）重新组装成多酶分子机器，按照人工反应路径高效完成合成任务。这就是体外合成生物学。从全球首个万吨级的肌醇工厂，到“秸秆制粮”和“淀粉储氢”加速落地，基于体外合成生物学的一系列技术正把实验室的创造力，转化为产线上的生产力，并驶入更广阔的产业蓝海。

为什么要把细胞里的酶“请”出来？

19世纪60年代，法国科学家路易·巴斯德利用鹅颈瓶实验，推翻了自然发生说，即生命不会从腐肉、脏水中凭空产生，食品发酵与食物变质都源于微生物的繁殖。人们这才看清，酿酒、制醋、发面的本质是让活微生物完成复杂化学转化，微生物发酵也由此成为传统食品加工与工业生物制造的基石。

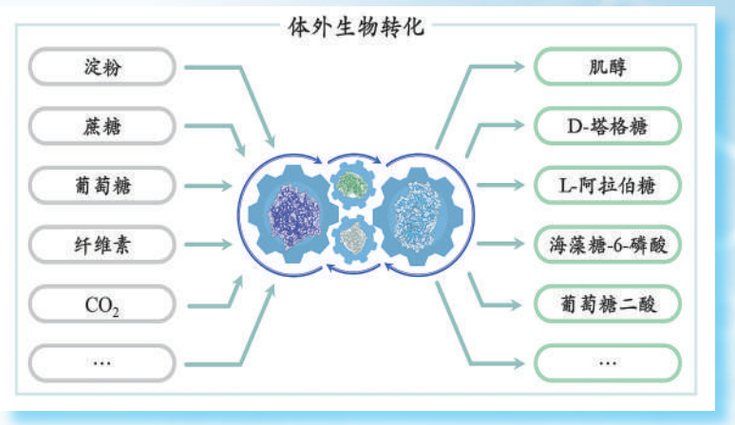
发面要几个小时，酿酒要几个星期，制醋要几个月……如果把细胞里的“生物催化剂”直接“请”出来，效率是否可以提高？

答案是肯定的。体外合成生物学的做法很直接：先提取来自不同细胞工厂（如微生物、动物、植物等）的催化元件酶，再在体外重新组装成人工设计的多酶分子机器，这相当于在细胞外建一条按需设计的流水生产线。没有细胞的生存、繁殖与调控，“多酶分子机器”只做一件事——高效、高速且精准地完成生物合成。

过去几十年，得益于极端微生物的发现与快速基因测序技术，耐受极端条件的酶有了新来源；酶固定化技术让酶在体外工作条件下长时间保持催化活性；现代工业酶技术的发展，让我们有能力借助常用的细胞工厂，低成本生产各种重组酶……这些进展意味着我们可以像搭积木一样，把不同来源的多个酶按化学反应顺序组装起来，形成多酶分子机器，实现细胞工厂难以实现的化学反应，比如二氧化碳人工合成淀粉。

这项技术最直观的变化，是反应条件的改变。传统化工靠高温高压，能耗高、排放高；微生物发酵要求特殊的无菌生物反应器，产品得率低于理论值。多酶分子机器能够在常温（或较高温度）、常压、水相中进行，不需要严格的无菌条件，可大幅降低能源消耗，减少碳排放。除此之外，它还有其他优点：产物得率更高，相同体积内生物催化剂（酶）量更大，反应速度更快，产品浓度更高，提纯成本更低……

以植物“胰岛素”海藻糖-6-磷酸合成为例，我们构建出三酶分子机器，实现了海藻糖-6-磷酸的高效、低成本、规模化制备。值得关注的是，生产速度比微生物发酵高100倍以上。固定化多酶分子机器还能够实现连续化生产，其制造强度是微生物发酵的1000倍以上。



▲体外合成生物学技术原理示意图。

体内路线（细胞工厂）和体外路线（多酶分子机器）不是对立关系。细胞工厂非常适合制造复杂分子，多酶分子机器更可控、更灵活，研发周期更短，更适合碳水化合物异构、糖磷酸化合物合成、多糖合成以及电氢糖二次能源循环等。而多酶分子机器所需的低成本酶元件，恰恰依赖细胞工厂的生产，两条路线各有适用场景，共同构成了生物制造的完整工具箱。

走出细胞、走上产线，体外生物转化如何打开新可能？

体外合成生物学从实验室走到产业端，就是体外生物转化。当多酶分子机器走上真正的产线，它能做什么？



▲体外合成生物中试实验场景。

以上图片均为**中国科学院天津工业生物技术研究所**提供

在工业制造领域，体外生物转化在打开新的可能。维生素B8（肌醇）以前完全依赖玉米提取，现在通过多酶分子机器将淀粉转化为肌醇。相比传统植物提取路线，新技术能耗降低90%，磷污染减少95%，生产成本降低50%—75%。四川一家年产万吨肌醇的工厂，是首个体外合成生物学的产业化案例，生物制造替代植物提取已成为该行业的共识。

医疗健康领域同样如此。体外生物转化可以快速搭建多酶反应体系，省去工程菌构建和发酵培养的长周期，缩短药物研发和生产时间，也降低了药物的生产成本。比如，无细胞蛋白合成能快速合成多种蛋白质，已成为药用蛋白快速筛选的常用手段之一。又如，果糖-1,6-二磷酸，这是糖酵解途径中高能代谢中间物，既可作为心血管系统用药，又是高级运动饮料的关键成分之一。更短的周期、更低的成本，也意味着一些此前因价格高被搁置的药物分子，有了重新走向市场的可能。

从工厂里的绿色化学品，到药物研发的加速器，实践验证了细胞外生产线的落地能力。

体外生物转化技术如何拓展工业制造的边界？

我国猪禽饲料蛋白长期依赖进口大豆。如何提供充足的猪禽饲料用粮？“秸秆制粮”提供了替代路径。这是基于体外生物转化与微生物发酵的组合技术。一根秸秆，通过前沿技术转化，可以同时补上能量和蛋白两块短板，有效减少我国对进口大豆的依赖。

体外生物转化在能源领域的想象空间同样很大。

就拿氢能领域来说，储氢是其发展的瓶颈之一。我们研究团队提出了淀粉储氢技术，储氢密度可达14.8%，是高压储氢技术的2.5倍，是锂电池的10倍以上。氢气先通过人工光合作用转化为淀粉，运抵氢终端（如汽车），再通过体外呼吸作用将淀粉原位转化为氢气，储运难题有望得到破解。

如今，人工智能正在赋能体外生物转化的大规模商业化。

人工智能辅助酶设计，可以定制自然界不存在的高效催化剂，把新酶开发周期从数年压缩到数月。酶与材料科学的交叉研究，则让固定化酶装柱连续工作，实现从分批操作到连续化生产。

从多酶分子级联反应，到自组装多酶分子机器，再到生物制造绿色转型，体外合成生物学不仅丰富了生物制造的技术路线，更拓展了人类对于生物技术的认知，拓展了工业制造的边界。未来，这项从生物工程实验室走出来的原创技术，将逐步走进千行百业，助力绿色低碳发展。

（**作者为低碳合成工程生物学全国重点实验室主任、中国科学院天津工业生物技术研究所体外合成生物学中心主任**，本报记者**龚相娟**采访整理）

唠『科』

空间站里造『冷极』

李唐

大家都知道，太空里很冷。宇宙微波背景辐射温度约2.7开尔文，折合零下270摄氏度左右。离地面约400公里的中国空间站里，有一团铷原子比这还冷。它的等效温度是9.7皮开尔文，比室温低了14个数量级，接近绝对零度（零下273.15摄氏度），创下人类的“制冷”纪录。

在物理学里，冷意味着什么？

它对应着原子运动的能量。冷，就是让原子“别乱动”。温度到9.7皮开尔文，这团铷原子几乎被“冻”住了——7秒里只挪约500微米。

人类研究冷原子已经上百年了。上世纪初，科学家发现液氦能把温度降到几个开尔文，同时出现了超导和超流现象。但想继续往下降温，当时的人类无计可施。直到后来发明了激光冷却技术，温度一路降到了微开尔文、纳开尔文。

到纳开尔文级别时，原子会形成一种叫“玻色—爱因斯坦凝聚”的状态：原子不再是各自乱跑的热粒子，而是像一支整齐划一的队伍，物质波的宏观特性开始显现。

为什么要把原子“冷”到这种程度？

因为冷原子是超高精密测量的基石。比如用原子去测量物理量的超精密仪器“原子干涉仪”。它的灵敏度跟干涉时间的平方成正比，干涉时间越长，测量的精度就越高。而要让干涉时间变长，唯一的办法就是让原子冷下来、慢下来。

原子制冷的关键一步是蒸发冷却。如同水变凉的物理过程：一部分水分子蒸发时带走热量，剩下的水温度就降下来了。针对原子，我们把它关在一个“势阱”里。这个势阱就像一口井，能量高的原子靠近井口，能量低的待在井底，通过不断降低井的深度，让高能原子“逃逸”出去，剩下的原子经过热平衡，温度就降下来了。

然而在地球表面，重力会拉拽原子，让势阱出现一个缺口。当把阱深降到一定程度，原子就会从缺口漏出去，温度也就降不下去了。如同用一个有裂缝的碗装水，水总会滴漏出来，永远没法把水彻底凉透。

要把原子冷到极致，我们需要一个没有重力的地方——太空。太空的微重力环境，让势阱变成一个完美的、对称的“碗”，原子不会从任何方向漏出，可以持续降低阱深，持续降温。这就是我们将超冷原子实验柜送上空间站的原因。

我们采用两级交叉光阱冷却方案，第一组紧束缚的光阱做蒸发冷却，第二组松束缚的光阱除了蒸发冷却外，还做非绝热扩散冷却。这是因为玻色—爱因斯坦凝聚体除了有热动能之外，还有相互作用能。因此，冷却就是要将两部分的能量同时降低，非绝热扩散可以将原子间的相互作用能减少。在这个方案里，两束激光交叉，原子被“囚禁”在交叉中心，它具有更高的光学通道灵活性和对多种量子模拟实验兼容的优点。在空间站里，二十几束光要精确打入真空腔，关键的几束光交叉位置误差不能超过5微米。

诺贝尔物理学奖得主沃尔夫冈·克特勒在看到实验结果后评价：7秒的自由演化时间比“9.7皮开尔文”的低温更重要。

自由演化时间，就是原子“松绑”后还能被看见的时长。地面重力下，原子一旦被释放就往下掉，能被用来做精密测量的时间很短，通常是几百毫秒；太空微重力里，这团铷原子“松绑”后还有7秒时间。精密测量的灵敏度跟自由演化时间的平方成正比，时间越长，灵敏度越高。这7秒，就是地面拿不到的测量“时间窗口”。

“冷”不是终极目标，我们正尝试用“动量滤波”的方法，把更冷的原子筛选出来，预期能进入几百飞开尔文的温区，比现在再降一个数量级。未来，在这个平台工作的基础上，可以研制一台极高精度的原子干涉仪，去测量地球重力场的微小变化，去探测暗物质存在的蛛丝马迹……

从2002年中国科学院王育竹院士团队开始研究空间冷原子技术，到2016年天宫二号搭载了国际首台空间冷原子钟，再到如今超冷原子物理实验柜在空间站稳定运行，中国在该领域的研究不断突破。太空里这口“降温的碗”，将帮助人类探索制造更精密的探测仪，“测量”宇宙中更细微的变化。

（**作者为中国科学院上海光学精密机械研究所研究员**，本报记者**黄晓慧**采访整理）

我科研团队揭示植物感应虫害新机制

据新华社上海电（记者**樊相龙**）被虫咬了，植物有“感觉”吗？

记者从中国科学院分子植物科学卓越创新中心获悉：该中心陈晓亚院士团队、万里研究团队联合攻关，通过分析稻绿蝽等昆虫侵害和水稻等作物防御过程，揭示了植物“感知”昆虫侵害、启动抗虫防御的新机制。相关成果发表于国际学术期刊《自然》。

据介绍，昆虫取食时会向植物组织释放多种消化酶，并在植物体内分解产生一些小分子。这类小分子就像昆虫取食留下的“预警信号”，能够被水稻中核酸结合蛋白NIB1捕获。接收到信号后，NIB1在细胞核内集结形成凝聚体，招募免疫中心枢纽蛋白EDS1，启动抗虫防御反应，构成一套“感知信号—拉响警报—启动防御”的植物抗虫反应机制。

这一研究为理解植物抗虫免疫提供了新视角，也为发掘抗虫基因、培育抗虫新品种和开发新型植物疫苗提供了新思路。

浙江大学量子随机存储器全球首次真机实现——

量子计算机装上“高速内存”

本报记者 窦 皓

探一线

浙江大学西溪校区物理学院超导量子计算实验室内，形似巨型金属圆筒的稀释制冷机内部，一枚由浙江大学微纳加工中心制备、指甲盖大小的超导量子芯片躺在最低温区的混合室上，四周密布着铝线和微波同轴线缆。这枚芯片名为“天目2号”，此前在这里完成了一项重大突破——QRAM（量子随机存储器）的全球首次真机实现，这项成果相当于给量子计算机装上了“高速内存”。该研究由浙江大学物理学院、计算机学院、软件学院和宁波国际科创中心等团队完成，相关成果发表于国际期刊《自然·物理》。

传统计算机用比特存信息，非0即1；量子计算机用量子比特，利用叠加态实现多路径的概率幅并行，量子计算理论上能在特定问题上实现远超经典计算机的计算能力。

“量子计算机虽身怀绝技，可它找地图时只能像普通人一样一页页翻书。再快的计算速度也会被拖垮。”论文共同第一作者、浙江大学物理学院博士生沈凡皓说。

这个“拖后腿”的环节正是量子计算机与经典计算机之间的数据转换接口。因此，量子算法在处理大规模经典数据时，需要高效的“数据通道”，避免“计算快如闪电、读数据慢如蜗牛”。

“QRAM理论架构早在2008年就提出来了，设想利用量子叠加特性，让量子计算机能同时精准指向并调取多组数据，这相当于给量子计算机装上一块‘高速内存’。”论文共同第一作者、浙江大学未来计算创新中心博士生向德彬说，可十几年过去，它始终躺在论文的设想里——真实的量子芯片上电路太长、噪声太大，还没等数据读出来，量子态就“塌”了，信息全丢了。

2022年，团队盯上了这块“硬骨头”。“最难的是让理想的树状结构在现实的二维网格芯片上跑起来。”向德彬回忆，光是让量子比特在芯片上“排兵布阵”又不互相干扰，就花了大量时间试错。为此，团队重构路由架构，优化路由器节点的切换逻辑。“要把迂回曲折的‘乡间小路’改成直线跨越的‘高速公路’。”浙江大学软件学院和宁波国际科创中心研究员卢丽强说。

QRAM是树状结构，查询过程中任何一个节点出错结果都会偏离预期值，且错误难以回溯纠正。团队让负责路由的量子比特兼任“监视器”，一旦发生能级跃迁或逻辑错误，路由器就会产生特定信号，系统能自动识别并剔除无效查询，把准确率提了上来。树状结构还意味着“树根”与“树梢”上的量子比特要“打交道”。物理芯片上需要大量交换门来“搬运”信息，噪声剧增。团队利用量子隐形传态技术，在相隔较远的量子比特之间建立高速“逻辑隧道”，解决了芯片物理布线对复杂算法结构的限制。

如今，这枚超导量子芯片上首次成功运行了能调取4位和8位数据的QRAM原型。实验测得的准确率分别达到80.9%和60.4%，测得线路深度相比未优化方案降低30%以上。实验首次验证了这种架构具有局部抗噪的特性——这意味着，在现有还不完美的量子硬件上，依然能构建出实用可靠的QRAM。目前，浙江大学未来计算创新中心也配备了自己的稀释制冷机等实验设备，能够开展同类实验。下一步，团队将继续推进QRAM的规模化研究。

“天目2号由超导量子计算团队自主设计并在浙江大学微纳加工中心制备，是我们团队多年探索的成果结晶。”浙江大学物理学院研究员宋超说，这意味着，从芯片设计、制备到测控，关键技术都握在自己手里。

未来，QRAM有望在金融大数据分析、人工智能训练、新药研发、材料模拟等领域大显身手。“QRAM的突破让我们离通用量子计算机更近了一步。我们点亮了一盏灯，之后的科研路会越走越亮。”论文通讯作者、浙江大学软件学院院长尹建伟说。

研究显示全球冰冻圈正加速退化

据新华社赫尔辛基电（记者**朱昊晨、徐谦**）斯德哥尔摩消息：一项最新国际研究显示，全球冰冻圈正加速退化，且部分变化具有不可逆性，可能给地球生态系统和人类社会带来长期风险。

来自瑞典斯德哥尔摩大学、中国清华大学、德国波茨坦气候影响研究所等机构和国际组织的研究人员在《科学》杂志上发表论文说，他们利用行星边界框架，系统评估了冰冻圈对维持地球系统稳定的作用，并以约1.17万年前开始的全新世为参照，根据这一时期相对稳定的气候和环境条件，界定冰冻圈的安全运行空间。

研究指出，人类活动引起的气候变化是冰冻圈退化的主要驱动因素，黑碳排放、工业活动和基础设施扩张等因素则进一步加剧了局部地区的冰冻圈退化。研究人员呼吁各国制定更积极的减排目标，并减少冰冻圈敏感地区的人为扰动。

海洋生物制造创新中心启用

本报三亚电（记者**孙海天**）生物经济50人论坛（三亚）暨海洋生物制造创新中心成立大会日前在海南三亚崖州湾科技城高新区举行。会上，海洋生物制造创新中心正式启用，三亚华大生命科学研究院与海南热带海洋学院共建的海洋生物制造学院签约落地。

海洋生物制造创新中心由多家产业链龙头企业、高校院所联合共建。平台将重点攻关海洋微生物资源开发等方向，打造集共性技术研发、中试服务、成果转化、产业孵化于一体的开放创新平台。同步落地的海洋生物制造学院，将充分整合科研院所的技术平台与高校的学科人才优势，打通“教学—实训—就业”链条，为海洋生物制造产业持续输送本土化专业人才。

本版责编：肖 遥 陈世涵 董映雪 版式设计：沈亦伶