

大健康与新医疗

BIG DATA Health
and New Medical

2022 年

第14期



上海科学技术情报研究所
上海市前沿技术发展研究中心
技术与创新支持中心(TISC)

合成生物学在生物医药领域的发展现状（下）

编者按

合成生物学诞生于 21 世纪初，是生物学、工程学、化学和信息技术等相互交叉融合的新兴领域。合成生物学利用基因组测序、生物工程、化学合成和计算机模拟等技术进行生命设计与合成再造，突破原有生物系统的限制，创造出更加符合产业化的新型生物系统，应用于医药、能源、化工、农业、环境等多个领域，集低碳、可持续、低成本等多优势于一体。作为生物制造产业的核心技术，合成生物学被多个国家认为是颠覆性前沿技术，也被称为是继 DNA 双螺旋发现所催生的分子生物学革命和人类基因组计划实施所催生的基因组学革命之后的第三次生物技术革命。

目 录

目 录	2
资本市场	3
➤ 合成生物企业加速“逐鹿”A股	3
➤ 斯道资本和红杉中国投资,「柯泰亚生物」完成超亿元A+轮融资	4
➤ 日本合成生物学公司 ORICIRO GENOMICS 获得新融资,继续大片段 DNA 合成事业	7
➤ 英国合成生物公司「CONSTRUCTIVE BIO」完成种子轮融资	7
技术应用	10
➤ 利用半合成生物传感器揭示辅酶 A 代谢平衡	10
➤ 日本拟将“合成生物”技术投入实际使用	11
➤ 合成生物学及应用前景	11
问题挑战	13
➤ 合成生物学的十大未来挑战	13

资本市场

合成生物企业加速“逐鹿”A 股

合成生物学被称为改变人类未来的关键技术之一，基因测序、基因合成、基因编辑是合成生物学三大底层技术。

资本的涌入带来了产业 IPO 潮。除了已上市的凯赛生物、华恒生物外，多家企业正在全力冲刺资本市场。

我国多个地区相继出台了推动合成生物技术成果落地的政策，应用在医药、能源、材料、化工等领域。

最近，合成生物学——这一对外略显神秘、业内却异常火爆的新兴产业，再度成为全球舆论焦点。

纵观 A 股市场，合成生物学概念股崭露头角。9 月，川宁生物创业板 IPO 首发过会。6 月，弈柯莱递交科创板上市招股书。此前，凯赛生物、华恒生物等已先后登陆科创板上市。

相邻产业巨头亦深度布局合成生物技术。如华大基因（300676）的合成业务覆盖上游；华东医药（000963）打造工业微生物产业集群开拓新蓝海；华熙生物全力布局合成生物技术完成胶原蛋白等多个项目研发与产业转化。

地方政府也进场扶持。9 月 10 日，山东寿光市财政局宣布拟收购新日恒力（600165），后者近年来转型合成生物产业。此前寿光市政府刚宣布，将打造 500 亿级生物基新材料产业集群，成为当地“一号产业”。

“目前国内每家上规模的合成生物企业背后几乎都有地方政府的扶持，出钱出力出政策，如山东寿光之于新日恒力，山西及上海之于凯赛生物。”正在洽谈融资的一家合成生物企业负责人告诉记者，“从国家层面到地方政府，这两年至少发布了十多个支持政策，实打实地推动产业加速发展。”

而在接受采访的数家 VC 机构看来，合成生物学产业更是一条科技前景、产业规模与重要性均不亚于半导体的“兵家必争”赛道。

资本涌入合成生物学产业

合成生物学是什么？何以受到资本追捧？

合成生物学是一项革命性的科学突破，被称为改变人类未来的关键技术之一，

基因测序、基因合成、基因编辑是合成生物学三大底层技术。据多家科研院所预计，未来全球物质投入中的 60% 都可以通过生物制造方式生产，技术应用场景涵盖化工材料、能源、医药、农业、食品等。

据麦肯锡数据，预计到 2025 年，合成生物学的经济影响将达到 1000 亿美元。预计 2030 年至 2040 年，合成生物学每年带来的经济影响约 1.8 万亿至 3.6 万亿美元，将影响人类生活的众多领域。

在“双碳”背景下，合成生物学具有战略意义——依托三大底层技术创建细胞工厂，为绿色制造提供核心支撑。我国的《“十四五”生物经济发展规划》多次重点提及合成生物学。

因此，资本加速涌入合成生物产业，而资本涌入带来了产业 IPO 潮。

Synbiobeta 数据显示，2020 年合成生物学获得融资总额达 78 亿美元，约为 2018 年上一峰值的两倍。2021 年行业融资总额约 180 亿美元，几乎是 2009 年以来行业融资的总和。

国外合成生物独角兽 Zymergen 和 Ginkgo 相继上市。国内合成生物企业除了已上市的凯赛生物、华恒生物，其他如弈柯莱、川宁生物、巨子生物等，都在全力冲刺资本市场。

IPO 高潮进一步掀起一级市场的投资热浪。仅在 9 月宣布完成融资的案例即有：合成生物企业百葵锐完成数千万元 Pre-A+轮融资；新型合成生物科技公司肆芃科技完成数千万元天使轮融资；专注于藻类生物合成技术的微藻合成工厂德默特完成近亿元 Pre-A 轮融资等等。

资料来源：上海证券报[EB/OL]. (2022-09-14) .[2022-11-15].

<http://news.10jqka.com.cn/20220914/c641775386.shtml>

斯道资本和红杉中国投资，「柯泰亚生物」完成超亿元 A+轮融资

投资界 11 月 7 日消息，柯泰亚生物科技有限公司（简称“柯泰亚生物”）宣布完成超亿元人民币的 A+轮融资，由斯道资本和红杉中国投资，老股东源码资本、食芯资本跟投，元启资本担任独家财务顾问。本轮融资将用于管线的研发落地、人才团队扩充以及加速生产设施的建设运营。

此前，柯泰亚生物在 2022 年上半年完成了超亿元 A 轮融资。本次融资也是

柯泰亚生物成立 1 年时间内完成的第三轮融资。

柯泰亚生物成立于 2021 年 9 月，是一家致力于创造纯净、安全、可持续生物基产品的合成生物学公司。公司拥有全球视野和资源能力，研发中心位于中国上海市，同时近期将在日本和美国落地研发和业务分部。公司应用前沿的合成生物学技术，通过高端生物制造为营养、个护、医药等市场提供天然、绿色、可持续的创新原料产品，进而帮助当前社会摆脱对石油的依赖，解决包括环境污染、碳排放和气候变化等诸多全球性问题。

柯泰亚生物是全球范围内为数不多的兼具研发能力及生产交付能力的合成生物公司。创始人兼 CEO 赵立山博士曾担任美国合成生物学开拓者 Amyris 公司研发副总裁和中国区总裁，以赵博士为首的创始团队具有超过 40 年的海内外合成生物研发和产品开发经验。公司成立一年以来，已组建了一支来自 Amyris、赢创、梅花生物等国内外合成生物学领军企业的 30 人团队，初步构建起全球一流的研发平台，自有产品管线也在快速推进中。充分利用团队的全球化的视野和资源，公司已与多家海外企业深度推进合作；通过嫁接海外先进的研发技术和中国本土生物制造供应链优势，叠加自有先进的合成生物平台研发能力，实现产品“端到端”生产交付。

合成生物学技术在全球范围内得到广泛认可和应用。我国在“十四五”规划中多次肯定合成生物在生物经济中的价值，“推动合成生物学技术创新，突破生物制造菌种计算设计、高通量筛选、高效表达、精准调控等关键技术，有序推动在新药开发、疾病治疗、农业生产、物质合成、环境保护、能源供应和新材料开发等领域应用”，以推动生物制造行业巨大变革。美国拜登政府近期颁布行政法令保护美国生物经济发展，也印证了合成生物学在全球范围内的关键价值。

而合成生物学的快速发展，平台驱动的研发能力及生产制造能力两者缺一不可。中国拥有完善的生物制造基础设施和全球最大的消费市场，但包括菌株开发在内的研发能力水平整体低于美国等国家。以生物发酵行业为例，中国是生物发酵产业大国，经过几十年的发展，产值和产量均处于世界前列，多个生物发酵品类产值全球第一。中国生物发酵产业链条也非常完整，包括工程人员、能源、原材料在内的生产要素稳定且成本低廉，精密生产装置也逐渐自主可控。但由于中国生物发酵发展初始源于国外技术的引进，关键菌株的自主研发和筛选能力仍严

重不足，这也是制约中国真正成为生物智造强国的卡脖子问题。而美国和日本等市场拥有全球最为领先的研发技术平台，如 Amyris、Ginkgo 等公司历经 10 年以上时间，已构建自动化、高通量的高效菌种优化平台，并结合大数据和机器学习，能够对底盘细胞自动化、智能化改造，具备了针对下游产品需求快速响应的能力。但是美国和日本市场人力成本高昂，大规模生产场地有限，本土生产供应链不完整，受到疫情冲击后生产制造“空心化”趋势愈发加剧，缺乏体系化生物制造基础设施。

对于完成本轮融资，柯泰亚生物创始人赵立山博士表示：“作为一门新兴、多学科整合的技术，合成生物学有望变革生物研发的方式，大幅提高生物研发效率，缩短生物研发时间，降低产品开发投入。合成生物学的应用能够推动全球从传统石化基向可持续的生物基生产加速转型。目前全球化学产品市场规模达 4 万亿美元，而生物基产品仅占 6%，为未来基于合成生物技术的生物制造发展带来无限可能。而兼具顶尖研发和大规模生产制造能力的公司，能够真正实现合成生物学颠覆性潜力，并在这场全球生物经济浪潮中创造巨大社会价值。”

斯道资本科技基金合伙人蔡蓉和医疗基金执行董事缪轶青表示：“我们非常荣幸能够领投柯泰亚的 A+轮融资，见证赵博士领衔的顶尖团队一步步实现‘生物智造’的愿景。合成生物学的高速发展代表着一个全球产业改革升级的时代性机会，中国的生产优势带来了巨大的机遇，同时，要真正将创新技术落地仍充满挑战，需要像柯泰亚这样罕见的多学科融合、且具备从实验室到商业化的全链条经验的团队来实现突破。为了更好地布局交叉领域，我们斯道资本也组建了多学科团队，由科技消费组和医疗组共同投资，以期提供给企业足够的支持和资源对接。我们对柯泰亚高质量、多层次的管线以及产品驱动的研发平台充满期待，也对中国合成生物的未来感到兴奋不已。”

红杉中国合伙人张涵表示：“结合双碳大趋势，合成生物是极具活力的朝阳行业，柯泰亚创始人赵立山博士作为在业内具有相当的影响力的产业精英，打造了一只行业顶尖的能力全面、经验丰富的核心团队：在技术研发侧有很强的平台化能力，大规模生产验证经验丰富，在商业化和市场推广等各方面有充分的积累。公司成立时间虽然很短，但是公司自动化的合成生物平台将驱动多条研发管线快速落地，红杉中国非常看好合成生物与生物经济中具有领先科技创新能力的公司，

期待陪伴柯泰亚一同成长。”

资料来源：投资界[EB/OL]. (2022-11-07) .[2022-11-15].

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1748795750075822439&wfr=spider&for=pc>

日本合成生物学公司 OriCiro Genomics 获得新融资，继续大片段 dna 合成事业

OriCiro Genomics，一个日本的合成生物学治疗性 dna 生产商称已经募集到 \$7.3 million b 轮投资以及¥200 million 的长期贷款。

本次领投方是 Tokyo Edge Capital Partners，贷款方是政府背景的 Japan Finance。

该公司创办于 2018 年，开发和商业化不依赖细胞的大缓行 dna 技术。拥有被称为 OriCiro Cell-Free Cloning System 的技术平台，可用于制药、诊断、农业和食品工业。其技术可以在一天之内合成和扩增最大片段 50kb 的 dna（产品分为科研和企业级），以及能合成和扩增最大片段 200k 以下的 dna 的 cro 服务，同时公司也开放技术许可，定制化试剂等多种方式的合作。位于北美、欧洲和英国与北爱的客户均可以通过经销商触及其产品和服务。

此次募资将用于扩展工业制造能力，后续研发，以及美国子公司，扩展其知识产权资产，招募更多人才。这将帮助公司启动面向制药和新药研发市场的新的质粒 dna 供应项目。

资料来源：知乎[EB/OL]. (2021-07-21) .[2022-11-15].

<https://zhuanlan.zhihu.com/p/391634808>

英国合成生物公司「Constructive Bio」完成种子轮融资

英国时间 2022 年 8 月 15 日，总部位于英国剑桥的生物技术公司 Constructive Bio 宣布，已完成 1500 万美元的种子轮融资，并获得了医学研究委员会（MRC）知识产权的独家开发许可。此次融资由 Ahren 领投，Amadeus Capital Partners、General Inception 和 OMX Ventures 跟投。

这笔资金将用于构建商业应用的技术平台“techbio”，一个用于组装合成基

基因组或使用细菌菌株合成非天然聚合物的细胞工厂。其构建主要基于“大规模 DNA 组装”和“基因重组编程”两项核心技术，均由 MRC 分子生物学实验室 (MRC-LMB) 的首席科学家 Jason Chin 教授的实验室 (Chin Lab) 提供。

其中，大规模 DNA 组装可以实现从零开始构建整个细菌基因组；基因重组编程可以系统地重新编码整个基因组，设计用于商业应用的非天然产品。这些技术允许对遗传密码进行基本的重新编程，以便创造出自然界无法自行制造的分子。

该技术将被用于合成具有非天然氨基酸的聚合物，如新型酶、药物和生物材料，可用于一系列行业的商业应用，包括新型疗法和抗生素、增强型农业、制造和材料。新生物的噬菌体抗性可用于提高生物制造产量。

此外，可以设计具有分解和回收单体能力的新型聚合物，以支持循环、可持续的经济，这可能改变行业（例如价值 7500 亿美元的全球聚合物市场），并帮助克服气候变化等全球挑战，造福地球和人类。

Chin Lab 由 MRC 分子生物学实验室负责人 Jason Chin 创立，他是剑桥大学化学与化学生物学教授，同时还是剑桥大学三一学院的自然科学研究员。

Jason Chin 教授表示：“在过去的 20 年中，我们创建了一个细胞工厂，我们可以通过可靠且可预测的编程来制造新的聚合物。这项技术的应用范围很广——使用我们的方法，我们已经能够对细胞进行编程以制造新分子，包括从一类重要的药物中提取新分子，并对细胞进行编程以制造包含可生物降解塑料中发现的化学键的完全合成聚合物。现在正是将这些技术商业化的好时机。我很高兴我们吸引了大量支持和种子资金来建立建设性生物并抓住这个机会。通过从大自然中汲取灵感并重新想象生活可以变成什么样子，我们有机会建立未来的可持续产业。”

Constructive Bio 最近任命的首席执行官兼董事会成员 Ola Wlodek 博士是 Resolution Therapeutics 的前首席运营官。Ola 拥有超过 15 年的生物制药和研发经验，此前曾从事天然产物生物合成和非天然肽环化方面的工作。他认为这些技术利用生物学进入新的化学空间，并生成具有广泛商业应用的聚合物，在短期内具有重要的商业价值。

Ahren Commercial Engine 运营合伙人 Matthew Newcombe-Ellis 表示：“我们很高兴支持 Jason 和建设性团队将这些突破性技术商业化。凭借在中期内广泛行业的高价值近期应用和转型潜力，我们认为利用资源和工具建立建设性以充分捕

捉这一价值非常重要。我们期待与公司、其商业合作伙伴、MRC 和我们的共同投资者合作，他们都提供了关键贡献，以在未来几年实现这一重大机遇。”

Amadeus Capital Partners 合伙人 Pierre Socha 补充道：“如果我们将细胞生物系统视为生物工厂，我们需要能够以快速、准确和负担得起的方式编写细胞的操作系统。然后，基本挑战变成了如何从头开始编写整个生物体的 DNA，以优化这些生物产品的制造。这就是 Constructive Bio 所追求的。通过创建允许我们设计和编程细胞的工具，我们将解决从基于蛋白质的治疗设计、工业和环境可持续性、食品和农业到消费者护理和电子产品的问题。

资料来源：财经涂鸦[EB/OL]. (2022-08-18) .[2022-11-15].

<https://baijiahao.baidu.com/s?id=1741457830487317455&wfr=spider&for=pc>

技术应用

利用半合成生物传感器揭示辅酶 A 代谢平衡

记者从中国科学技术大学获悉，该校生命科学与医学部特任教授薛林课题组与国外同行合作，构建并利用半合成生物传感器揭示辅酶 A（CoA）细胞内的代谢平衡，相关研究成果近日在线发表于《自然·化学生物学》。

CoA 由维生素 B5 在体内合成，是人体内最重要的代谢物（辅酶）之一，其参与体内众多代谢通路，比如三羧酸循环、氨基酸代谢、蛋白翻译后修饰以及基因表达调控等。已有研究证明，神经退行性疾病、肥胖以及肿瘤等代谢。

然而，自 1946 年细胞内的 CoA 被发现以来，至今仍未找到能够在活细胞内准确检测其浓度和分布的有效方法，导致人们对细胞如何调控 CoA 的平衡与代谢过程还不明确，与其相关疾病的分子机制更是知之甚少。

研究人员采用蛋白质标记技术构建了针对 CoA 的半合成生物传感器。“这种传感器是由自标记蛋白、荧光蛋白以及 CoA 受体蛋白构成的复合体。其具有荧光，与 CoA 结合后荧光颜色会发生改变，再通过检测荧光颜色变化从而实现 CoA 的定量检测。”薛林解释说。研究人员进一步利用该传感器首次实现了活细胞细胞质和线粒体内 CoA 的原位分析，揭示了 CoA 在亚细胞内的平衡与代谢调控机制。利用荧光寿命成像技术，研究人员还首次实现了对不同细胞系细胞质及线粒体内游离 CoA 浓度的准确测定。

薛林表示：“由此，我们为开发 CoA 代谢相关的神经及代谢疾病的抑制剂或药物提供了高效的分子工具，有助于实现对肿瘤等疾病的治疗。此外，我也希望 CoA 传感器可以被更多生物学家所使用，揭示更多 CoA 相关的生命科学问题。”

审稿人认为：“CoA 在能量和脂肪代谢中具有核心地位，如何检测其在细胞内的波动长期困扰着生物学家，薛博士及其合作者首次报道了 CoA 特异性的生物传感器，直接解决了这些挑战，并为这些问题提供优雅的解决方案。”

资料来源：科技日报[EB/OL]. (2022-11-08). [2022-11-15].

http://www.xinhuanet.com/science/2022-11/08/c_1310674444.htm

日本拟将“合成生物”技术投入实际使用

据日本《产经新闻》报道，日本政府为实现 2050 年碳中和的目标，拟将“合成生物”技术投入实际使用。

这种技术具体指通过转基因技术使微生物能够吸收二氧化碳等温室气体，并最终高效合成燃料和生物塑料。计划于 2022 年 6 月敲定绿色能源战略的岸田内阁将加快相关讨论，将“合成生物”技术的实用化写入此项战略。

报道介绍，与减少二氧化碳生成和填埋二氧化碳的方法不同，日本此次主导的是利用生物技术将二氧化碳“变废为宝”的构想，有助于降低大气中的温室气体含量。日本政府拟通过支持国内生物技术企业及相关制造业加快该技术开发。

技术人员将对能够利用二氧化碳生成各类物质的“氢细菌”进行转基因操作，使其高效合成燃料、纤维、塑料等物质。

氢细菌吸收二氧化碳的能力是藻类的 50 多倍。再配合直接从大气中分离、回收二氧化碳的 DAC 等技术，就可创造出一整套将二氧化碳变废为宝的流程。

日本国内已有企业可以利用草履虫生产生物燃料，或利用转基因微生物加工高性能纤维。如果此种将二氧化碳变废为宝的技术真正实现，对缓解全球变暖和能源短缺都十分有益。

经济合作与发展组织（OECD）预测，生物技术的全球市场规模或将在 2030 年达到 200 万亿日元左右，未来还将继续增长。

报道还称，日本长期以来在利用微生物发酵技术制造酱油和酒等产品方面积累了丰富经验，若要在脱碳技术领域同样领先世界，政府的大力支持不可或缺。

资料来源：中国合成树脂网[EB/OL]. (2022-01-17) .[2022-11-15].

<http://www.csra.org.cn/details/871>

合成生物学及应用前景

合成生物学应用前景广阔

第一财经 蒋汉昆：从技术发展的角度来看，未来合成生物学等相关技术的应用，能给我们的生活带来怎样的变化？

深圳天使母基金 刘湘宁：我举些可能跟我们日常生活有关的例子。譬如说

前几年大火的人造肉。其实有两种办法，一种就是通过大豆等一些蛋白提取物，提取的是植物蛋白，而不是通过养殖获取猪、牛等的动物蛋白，以植物蛋白为基础。另外一种就是通过合成的方法，在植物蛋白里添加一些使它更像动物肉的原料，比如血红素、人造脂肪等，这些都可以通过合成生物学的技术手段生长出来，使得这些“植物肉”更像真正的肉。

还有最近也流行喝无酒精啤酒。无酒精啤酒过去有个问题，就是它没有啤酒花的香味，不太像啤酒。而啤酒花在我们国家只有新疆和四川北部有一点产量，大量的啤酒花是需要进口的，价格也很贵。我们可以通过合成生物学技术，通过在发酵罐里使得一些酵母菌产生类似啤酒花的香气分子，再把这些分子收集起来，放到无酒精啤酒里，无酒精啤酒就变得很像真正的啤酒了。国外还有人造威士忌，也是收集了一些威士忌相关的香气分子，把它直接加入到食用的酒精里，酿造出一瓶可能是十年、几十年陈酿威士忌的口感和气味。

合成生物学技术 提高效率、绿色工艺、降低成本

第一财经 蒋汉昆：据麦肯锡预计，未来全球物质投入中的 60%，还有全球疾病总负担的 45%，最终可能通过合成生物学的方式去解决。我们应该怎么去理解这个说法？目前有哪些已经在广泛应用的合成生物产品呢？

深圳天使母基金 刘湘宁：很多在农产品上的应用。比如说高原反应的时候需要红景天，原来要在 4000 米高以上的海拔去找红景天，现在不需要，直接合成红景天素。还有天麻素，还有人参里面的有效成分，人参皂苷。原来种老山参，甚至要种几十年，现在也不需要了，这个也可以合成。这些都是很大的应用场景。

还有像石油化工这个领域。像丁二酸、丙氨酸、苹果酸这一系列的化工品，过去它的合成技术虽然成熟，但是需要很多步骤，这些步骤时间长，也耗能，也会产生一些污染。那合成生物学的技术可能极大地提高了生产的效率，是绿色工艺，也降低了生产的成本。

资料来源：第一财经。从前沿科学到落地转化 深天使为何要全面布局合成生物产业？

[EB/OL]. (2022-11-05). [2022-11-15]. <https://www.yicai.com/video/101584754.html>

问题挑战

合成生物学的十大未来挑战

经过 20 年的成长和成功，合成生物学现在已经成为一个成熟的领域，正在推动生物经济领域的重大创新，并推动生医科学和生物技术的边界。那么接下来会发生什么呢？

本文讨论了下一代合成生物学研究和投资中预期和希望取得的 10 项技术进展，从制造合成生命、细胞模拟器和定制基因组的宏伟计划，到利用自动化、深度学习和进化控制的工程生物学新方法。这份并非详尽无遗的清单旨在激励那些加入这一领域的人，并期待着合成生物学在未来几十年将如何发展。

01 自动化与工业化

从一开始，合成生物学就推动了生物部件的标准化，原因有二：从一开始，合成生物学就推动了生物部件的标准化，原因有二：可重用性和易于 DNA 组装。这种标准化的下游好处是实现了 DNA 构建的自动化，并扩大了这一操作的规模，使大量的工程细胞能被并行测试。这种构建和测试过程的“工业化”是该领域长期以来一直追求的目标，但在大多数研究小组中仍然不常见。那么，这种情况在未来将如何改变呢？

自动化设计-构建-测试-学习（DBTL）周期的工具已经基本到位，特别是在生物企业和主要公司[5]。除了各种计算机辅助设计（CAD）工具之外，特征化部件的存储库也促进了部件的选择和遗传结构的设计。液体处理机器人能够以高精度和高通量转移微升、纳升甚至皮升的试剂，简化了复杂的组合实验设置，并提高了实验的可重复性。数据处理工具对实验设置进行编码并整理实验元数据，确保错误的可追溯性，便于调试。统计分析软件分析大量数据以生成洞察力，实验设计（DoE）策略有助于优化未来的实验，从而关闭 DBTL 循环。

02 深度学习 DNA 设计

机器学习、人工智能（AI）和深度学习（Deep Learning）如今在期刊论文、拨款申请和初创企业的宣传中都是不可避免的术语，因此，当你得知每个人都在尝试将这一元素添加到他们的研究中时，你不会感到惊讶，成功与否参差不齐。早期在生物科学领域取得的显著成就是利用深度学习对显微图像进行分类，以帮

助预测蛋白质结构，并预测作为抗生素的药物分子结构。但深度学习可能对合成生物学产生最大影响的领域是 DNA 设计。为什么呢？因为在 DNA 中编写遗传程序是一个语言问题。

设计 DNA 是许多合成生物学的关键。然而，即使是编辑一套简单的基因也会很快导致实验台前的科学家感到头痛。深度学习的魅力在于能够在不知道转换的确切细节的情况下，将一种类型的数据转换为另一种类型的数据。甚至可以使用正确的数据学习物理约束，如果缺少系统的一些基础知识，可以允许一些松弛。广受好评的自然语言处理（NLP）模型 GPT-3 已经引发了严重的伦理争论，因为它能产生高度令人信服的“人类”文本，即使在一个称为“少量学习”的过程中只给出几个学习点的输入。这展示了深度学习网络能够为解释和生成 DNA 序列这一更复杂的语言任务提供的力量。

03 全细胞模拟设计

与生物学相关的数据量每年呈指数增长，因为“组学”方法在每个实验中收集数千乃至数百万个细胞、基因、转录本和蛋白质的数据点。近十年前，专注于天然最小细胞的研究人员迈出了利用这些数据的第一步，模拟所有基因和蛋白质在生殖支原体（*Mycoplasma genitalium*）中的表现，生殖支原体是一种基因组只有约 500 个基因的细菌。他们开发了细胞中所有关键过程的数学模型，使用组学数据对这些过程进行参数化，然后设计了一种将这些模型整合到细胞周期动态模拟中的方法。这项系统生物学壮举为人们对细胞的资源利用带来了新的理解，也许最令人兴奋的是，对于合成生物学来说，它能够预测当基因被从基因组中删除或被引入该细胞时，生物体如何受到影响。

然而，我们也需要意识到，模拟并不总是能够对实际实验中发生的事情给出正确的预测。模拟可能只是为了缩小设计空间的一种方式，但希望随着越来越多的人使用和测试它们的能力，它们的预测能力有望得到提高。模拟对于从头设计和构建定制基因组和细胞的工作也可能至关重要。访问也将是一个重大问题。运行生殖支原体约 500 个基因的细胞周期已经需要计算能力，而且随着基因数量的增加（大肠杆菌超过 1000），网络复杂性呈指数增长的前景将导致单一模拟计算时间的爆炸性增长。随着这一进展的推进，需要仔细考虑如何使这种复杂的模拟成为社区可访问的设计工具。

04 生物感应：在任何地方探测任何东西

自然界充满了生物可以自然感知和反应的信息，将这些机制纳入工程细胞以制造生物传感器已经成为 20 年来合成生物学项目的主要内容。但是，如果你考虑到生物正在我们的星球上进行无处不在的、多样化和不间断的感应，那么你将觉得生物感应可以做得更多。活细胞的感应是一种超能力，人类应该尽其所能去理解和利用。能够在任何地方探测到任何东西，这将在许多方面彻底改变我们的世界；不仅仅是在研究方面，还在大流行病防范、评估我们自己的健康和我们的星球的健康方面。

我们如何才能获得一个通用的、模块化的生物传感架构，使我们能够感知任何东西？我们已经使用结合各种形状和大小的分子的蛋白质制造生物传感器，最近，我们制造了通过 toehold switches 我们已经使用结合各种形状和大小的分子的蛋白质制造生物传感器，最近，我们制造了通过 toehold switches 和 CRISPR 酶检测 DNA 和 RNA 序列的生物传感器。改善天然蛋白质、寡核苷酸配体和其他大分子的表征是一个很好的开端，它将大大扩展可靶向分析物的检测范围。最近几项具有里程碑意义的研究表明，基于通用蛋白质的传感器是可能的，核糖开关设计和定向进化也开始建立。此外，AlphaFold, Rosetta, RaptorX 等在蛋白质结构预测方面正在取得重大进展；因此在将来，我们应该能够设计和调整蛋白质和 RNA 的灵敏度和特异性，以感知无数的配体。

05 进化的实时精确控制

合成生物学的类比和语言将研究框定为工程生物学的努力，就像我们设计一辆汽车或一台计算机。但是大自然不是一个工程师；它是一个修补匠，利用进化来修改和改善生物系统。虽然概念上很简单，但进化是自然界的终极技术，可以实现难以置信的复杂系统，这些系统无需任何仔细的设计和规划就可以为其环境进行优化。这是生物学的一个决定性特征，我们应该致力于将其更多的融入到我们设计细胞的方式中，并将其应用于合成生物学中。

目前，大多数合成生物学项目的工作是设计和构建一个细胞或菌株，然后将其投入工作，执行类似生物合成或生物传感的任务。我们要么只是希望，一旦我们的“成品”投入使用，突变和选择不会对其产生影响，要么在某些情况下，我们尽可能地设计它，以减少这种可能性。但是生命物质本质上是动态的，变异和

选择一直存在。因此，这种进化（即使是在控制良好的环境中的小规模进化）是不能忽视的，也确实是不能完全防止的。相反，我们需要学会在工程生物学中驾驭进化，研究如何控制和引导工程基因、细胞和生物体在不同环境以及不同应用中的命运。

06 细胞群落和多细胞生物

合成生物学面临的一个重大挑战是设计细胞的分化和特化，以便在合成多细胞系统中进行有效和富有成果的分工。到目前为止，合成生物学主要集中在通过单一任务设计的种群中的每个细胞上。但是，在生物膜的程序化边缘检测和基于种群的振荡器等主题的初始项目之后，研究小组报告了更复杂的多细胞功能工作，包括基于联合体的计算、分子图灵模式和合成形态发生。

07 定制和动态合成基因组

对于合成生物学来说，最明显的下一个规模化处理的领域也许是合成基因组。10 多年前，J Craig Venter 研究所实现了第一个带有合成基因组的细胞。从那时起，一个只有基本基因的最小化的 *Mycoplasma* genome 已经产生，多个工程化的酵母染色体已经完成，最近，一个只使用 64 个密码子中的 61 个的大肠杆菌基因组的合成版本已经制成。制造合成基因组的标准方法已经开始出现，DNA 成本和所需的工作虽然仍然巨大，但已经下降到足以使个体团队现在制造出兆级碱基染色体。用不了多久，细菌和酵母染色体合成项目将成为各个团队的目标，并且在未来十年内，合成基因组学也将开始处理哺乳动物细胞和植物等多细胞生物的更大基因组。

08 人造细胞

虽然在为现有细胞合成新的基因组方面已经付出了相当大的努力，但在化学和生物化学研究的不同领域，已经出现了一种更基本的合成细胞方法，这种方法试图通过结合生物化学成分来重新创造活细胞的基本功能。我们的目标是自下而上地生产人造细胞，以实现我们在生物学中看到的基本细胞的可编程人工模拟。这看起来似乎是一项艰巨的任务，但是在过去十年中人造细胞研究已经解决了许多实际问题，现在已经为日益复杂和有趣的项目开辟了肥沃的空间。

09 具有 DNA 编码特性的材料

细胞群落的一个自然的后续发展是新兴的工程生物材料（ELM）领域。将细

胞作为化学工厂，推动了合成生物工业的一些最大成功，并促进了与食品和时尚行业等其他领域的交叉发展。诸如细菌纤维素、蜘蛛丝和蘑菇等材料正被积极地用作先进建筑中可持续纺织品、家具甚至建筑材料的基础。此外，由于富有想象力的 iGEM 项目，微生物可以大规模生产的材料范围正在推进，这在很大程度上。除了大肠杆菌，合成生物学的主力生物和相关的细菌，如葡萄糖醋酸菌和芽孢杆菌都是分泌纤维素和高度耐用的淀粉纤维的优秀生产商。在不久的将来，可用于工程材料生产的微生物的基因工具包的扩展将加快不同项目的开发时间。

10 促进可持续发展目标的工程有机体

最初关注使用合成生物学来改善我们的健康是可以理解的；毕竟，大多数人在说“生物学”时想到的第一件事是我们自己的身体。但生物学不仅仅是人类健康，在下个世纪与生物学合作将是防止气候灾难的关键，并确保我们能够共同生活在一个健康的地球上。合成生物学需要成为这个解决方案的主要部分。

值得庆幸的是，可持续性已经成为一种新兴的趋势，并成为合成生物学的一个关键目标，尤其是在新一代研究人员中。全球建设循环经济的努力显然将取决于产业的生物转型，因此人们寻求开发和使用能够帮助投资者、公司和国家实现可持续发展目标的人工生物体也就不足为奇了。工程生物有可能创造可再生能源，提高产品生命周期，保护环境及其生物多样性，增加粮食可持续性和改善健康。合成生物学的进步正在加速生物创新，为建立在无害环境原则基础上的当前经济创造新的价值。我们已经看到合成生物学公司成为重要领域的成功者，例如固氮作用、碳和甲烷捕获、塑料回收、植物基产品和污染治理。植物性肉类和实验室培育的肉类也是我们减少对地球影响的主要途径。这些新的、更具可持续性和道德性的食品制造方法将需要工程生物学的创新，以使其具有可扩展性。

资料来源： Ten future challenges for synthetic biology.[2021-08-02].
<https://doi.org/10.1049/enb2.12011>.

