

· 科学论坛 ·

“合成生物学”研究前沿与发展趋势*

王璞玥^{1**} 唐鸿志² 吴震州³ 孟庆峰¹
杨正宗¹ 杜生明¹ 冯雪莲¹

(1. 国家自然科学基金委员会生命科学部,北京 100085;2. 上海交通大学,上海 200240;
3. 南开大学,天津 300071)

[摘要] 合成生物学是关于设计和重新合成生命的一门新兴交叉融合性学科,是利用基因组测序技术、计算机模拟技术、生物工程技术和化学合成技术等,在工程学思想的指导下,通过设计生命、合成再造、重塑生命,开创全新科学研究模式,在生命科学、化学、材料学、医药与健康等多领域形成颠覆性技术。随着合成生物技术和基因编辑技术的迅速突破,合成生命有可能成为我国实现颠覆性原始创新的领域之一,为全社会带来全新的机遇与挑战。本综述围绕第193期“双清论坛”展开,聚焦于基础研究与应用基础研究,总结了“合成生物学”的研究进展、发展趋势和前沿科学问题;结合我国在该领域的研究现状和优势,分析和凝练了我国亟待关注的重要基础科学问题,探讨了前沿研究方向和应重点关注的科学问题。

[关键词] 合成生物学;基础研究;研究现状;前沿方向;重要科学问题

国家自然科学基金委员会(以下简称“基金委”)面向战略需求、聚焦基础前沿,于2017年在生命科学部和化学科学部向“合成生物学”这一重要交叉前沿领域进行了倾斜资助。为了进一步加强顶层设计,探讨战略前沿,促进交叉融合,2017年10月30日—11月1日基金委生命科学部、化学科学部和政策局联合主办了一期主题为“‘合成生物学’研究前沿与进展”的“双清论坛”,来自23个科研单位的50余位合成生物学及相关领域的专家、学者应邀参加了论坛。与会专家通过充分而深入的研讨,凝炼了合成生物学领域的重大关键科学问题,探讨了前沿研究方向和科学基金资助战略。

合成生物学是一门新兴交叉学科,其工程化设计理念,对生物体进行有目标的设计、改造乃至重新合成,突破了生命发生与进化的自然法则,打开了从非生命物质向生命物质转化的大门,将生命科学引入“多学科汇聚式”研究,催生了继DNA双螺旋结构发现和基因组测序之后的“第三次生物科学革命”。我国正处于新一轮科技革命和产业变革的重

大突破期、国民经济高质量发展的动力转换期、科技与经济深度融通期、全球科技创新版图的深度调整期、增强源头创新能力的重要攻坚期,合成生物学有望为我国在破解人类面临的健康、资源、环境、国防等领域的重大挑战提供新的解决方案,是将生物科技领域基础研究转化为实际社会生产力的关键科学技术,是现代科学最富前景的领域之一。

1 合成生物学研究面临的重大机遇与挑战

1.1 合成生物学研究的战略意义

自2000年《自然》(*Nature*)杂志报道了人工合成基因线路研究成果以来^[1],合成生物学研究在全世界范围引起了广泛的关注与重视,被公认为在医学、制药、化工、能源、材料、农业等领域都有广阔的应用前景。近年来,合成生物学发展又进入了新的快速发展阶段,研究主流从单一生物部件的设计,迅速拓展到对多种基本部件和模块进行整合。合成生物学是在现代生物学与信息技术高度发展并逐步走向成熟的大背景下形成的,是一个自然发

收稿日期:2018-08-10;修回日期:2018-08-13

* 本文根据第193期双清论坛内容整理

** 通信作者,Email:wangpy@nsfc.gov.cn

展的、必然的结果。其将从对自然生命过程编码信息的解读和注释,发展到能在人为目标指导下、对该过程重新编写的高度,从而挑战对复杂生物体和复杂生命体系“描述—解释—预测—控制”的核心认识问题。

全球多项预测报告都将合成生物学未来市场的发展及其对全球经济带来的影响提升到了战略高度。早在2004年美国MIT出版的《技术评论》就把合成生物学选为将改变世界的十大技术之一;2010年,合成生物学位列《科学》杂志评出的十大科学突破第2名和《自然》杂志盘点的12件重大科学事件第4名。2013年国际著名咨询机构麦肯锡公司将合成生物学评为能够引起人类生活以及全球经济发生革命性进展的颠覆性科技。2014年,世界经济合作与发展组织(OECD)发布《合成生物学政策新议题》报告,认为合成生物学领域前景广阔,建议各国政府把握机遇,引入资金,以创新方式推动代表未来生物技术革命的合成生物学的发展。我国《“十三五”国家科技创新规划》《“十三五”生物技术创新专项规划》都将合成生物技术列为“构建具有国际竞争力的现代产业技术体系”所需的“发展引领产业变革的颠覆性技术”之一;《国家自然科学基金“十三五”学科发展战略报告 生命科学》将“生命及生物学过程的设计与合成”列为重要的交叉研究优先资助领域之一。

1.2 合成生物学领域不断取得重大突破

二十一世纪初期,科学家尝试在现代生物学与系统生物学的基础上引入工程学思想和策略,诞生了学科高度交叉的合成生物学。合成生物学以其工程化思维及由此衍生的崭新的科研文化,唤醒了生物学及相关传统学科从“发现”走向“创造”的强大生命力,正在带来生物学向工程技术科学转化的重大变革。

近年来,合成生物学发展进入了新的快速发展阶段,研究主流从单一生物部件的设计,迅速拓展到对多种基本部件和模块进行整合。多种基因组编辑方法(如CRISPR)的开发为合成生物学的应用提供了有力武器,基因合成、编辑、网络调控等新技术来“书写”新的生命体已成为现实^[2]。自2002年人类首次合成病毒后,第一个合成基因组的原核生物(支原体)^[3]、多条合成酵母染色体^[4,5]等相继问世,人工基因组的合成突破了自然的限制,这将对生命本质的认识水平获得极大提升,其科学意义显而易见。融合酵母染色体^[6,7]实现了人类通过实验手段系统

地、大规模地改造一个物种的染色体数目,重新认知和改造真核生物基因组,为生命进化与演化提供了全新的视角。在已有生命体基础上进行改造是合成生物学的另一大机遇。通过深度挖掘高效功能元件,重构代谢网络,优化元件与底盘的适配性,并对代谢网络流量进行精细调控,从而构建基于人工基因线路的定制化细胞来实现药物与功能材料或目的化合物的大规模生产及应用。这些设计及应用有可能为医药创新、资源开发、农业生产和环境保护等方面做出重大贡献。

1.3 合成生物学发展面临的机遇与挑战

虽然目前研究者取得了重大突破,但合成生物学的发展仍在早期阶段。面对经过亿万年自然选择压力下进化形成的高度动态、灵活调控、非线性且难以预测的复杂生命体系,人类的认识非常有限,还面临一系列知识和技术创新的难题,主要表现在:

(1) 难以按照事先确定的目标进行设计,设计的系统不稳定,实质上是如何抽象生物学元素,处理生命系统的复杂性问题。按照自然特征表征元件,建立兼容的衔接,提升由生物元件组装而成的生物线路的可预测性。

(2) 区分生物组件(元件模块)的生物学与工程学概念之间的差别,生物学元件的模块化程度与衔接“标准”,通过自然选择达到最适匹配度,使其具有普适性。

(3) 开发人工生物体系构建与运行的新技术新方法,如基因合成、基因编辑和基因组技术的开发与推广;基因密码子扩展和应用(利用非天然氨基酸设计关键酶等);生物大分子的定向进化与人工设计;基因回路设计的动态网络建模优化。

(4) 人工定向进化制造功能定制型生物元件,建模解析并优化生物合成体系的关键节点,根据需求重建代谢网络生物体系与智能合成系统。

(5) 通过DNA组装及合成,对底盘细胞进行基因编辑,优化元件线路与底盘细胞。把握底盘生物,根据能力和能力发展多种底盘系统,逐步拓展底盘生物的范围。

1.4 合成生物学研究可能带来的社会风险及解决对策

合成生物学在过去二十年中表现出巨大发展潜力,但其理论与技术体系正在不断完善中,其工程对象正逐渐从简单线路向复杂的基因组水平过渡。合成生物学着力实现标准化、模块化、去耦合等工程目

标及应用目的,同时也揭示了生物系统的高度复杂与高度互作的特点。

值得注意的是,在合成生物学蓬勃发展的同时,其可能带来的社会风险也必须引起人们警惕。首先,生物系统具有自我复制、突变进化等特征,外源片段的导入可能会引起细胞内的遗传成分发生难以预料的变化,菌株的进化压力或许会促使菌株形成“超级细菌”。其次,合成生物学的数据、材料、方法更具有开放性和共享性,其兼容度高的元件模块与共享的数据材料可能会带来一定的社会风险。

合成生物学大力发展的同时,也要有一定约束。研究者也在尝试通过控制重组菌的复制来帮助规避合成生物学带来的社会风险。可以预见,未来合成生物学的一个重要分支就是研究如何设计生物系统以规避合成生物学等带来的生物安全问题。

2 合成生物学主要研究进展和重要研究成果

2.1 利用合成生物学理念发展先进使能技术

(1) 人工构建细胞工厂与系统优化代谢流。 CO_2 生物固定转化是地球有机碳源的根本来源,但转化效率有待提升。利用合成生物学技术,构建细胞工厂并优化系统代谢流,创造或经过改造的新生物系统可以突破原有生物系统的限制,实现 CO_2 的高效生物转化^[8]。例如,利用蓝细菌与梭菌的固碳模块及其胞内的碳流与能量流分配规律设计的人工细胞,可利用光能、化学能将 CO_2 高效转化为醇、酮、酸、烯等有机化合物^[9];光能自养型的蓝细菌细胞工厂的设计和构建得到了快速的发展,经过改造的蓝细菌已经可以高效地合成乙醇,2,3-丁二醇,蔗糖等生物燃料及化学品^[10]。在分析—认识—设计—构建的研究策略指导下,不断提高自养细胞工厂的效率,为形成以 CO_2/CO 为原料、转化合成大宗化学品的新路线、建立清洁、绿色、可持续的生物制造新模式奠定基础^[11]。

(2) 合成生物学推动下的工业生物技术。工业生物技术是利用微生物或者酶将淀粉、葡萄糖、脂肪酸、蛋白甚至纤维素等农业资源转化为化学品、燃料或者材料的技术。工业生物技术的生产规模可达千万吨级。但是,其生产过程中微生物的高密度生长和呼吸产生的大量代谢热会导致系统升温、酸碱扰动、细胞活力下降和自溶等问题,需使用大量的冷却水和补加酸碱来控制微生物生长代谢,增加了过程

控制的难度和成本^[12]。以生产生物材料聚羟基脂肪酸酯 PHA 为例,为了克服工业生物技术的这些弱点,利用合成生物学技术对底盘生物嗜盐菌进行系统改造,使其能在无灭菌和连续工艺过程中,利用混合碳源以海水为介质高效生产各种生物塑料前体,获得了超高 PHA 积累(92%),使生产工艺的复杂性大幅度降低^[13]。经过合成生物学改造的嗜盐微生物体系还可广泛用于生物燃料、小分子化学品和生物材料的生产^[14]。利用嗜热菌热激蛋白、类泛素和热转录因子等构建的 1500 多种耐热基因元件,被进一步设计为 RNA 热响应开关、微生物数量感应和细胞程序化死亡等基因线路,构建成智能热量调节引擎,可动态控制细胞代谢的有效数量和高温发酵的耐受性。其在大肠杆菌和酿酒酵母中的应用可显著提高赖氨酸和乙醇生产过程中的代谢转化效率和菌株耐热性^[15]。

2.2 生物功能元件人工设计与智能组装

(1) 智能元器件的理性设计。合成生物学是以工程学理念为指导,通过整合生物学功能元件、模块、系统,对生命体进行有目的的设计、改造,使细胞或生物体具有特定的新功能^[16]。例如通过人工信号控制目标蛋白的基因表达而构建的定制化哺乳动物细胞,已在实验室中用于对模式动物血糖水平的控制,如齐墩果酸调控定制细胞治疗小鼠糖尿病;胰岛素传感器定制细胞治疗小鼠胰岛素抵抗;光遗传学治疗小鼠糖尿病等。这其中人工生物功能元件与底盘的精确组装是关键一环,而功能元件的模块化和标准化是设计的基础。实现调控元件、表观遗传元件、功能酶元件、修饰元件、抗逆元件等分类设计规整及标准化是合成生物学的重要内容^[17-19]。

(2) 生物合成体系的理性设计和定向进化。天然产物是新药发现和发展的主要源泉。天然产物的生物合成研究为合成生物学提供了重要化学结构单元生物合成元件及修饰元件、有效的调控元件以及众多可操作的微生物细胞底盘^[20]。生物合成元件如莽草酸途径提供的多种取代的苯甲酸结构单元、甲基氨基酸单元和吡啶羧酸单元的合成模块等;各种修饰酶类如糖基化酶、酰基化酶、甲基化酶、氧化还原酶等;丰富的调控元件,可根据不同酶的催化效率进行差异化时空表达,从而实现原始底物在一系列酶的协同催化下高效转化为目的产物^[21]。

合成生物学通过设计、组装新的生物零件、装置

和系统以实现某种特定的生物功能。其理念和手段将赋予传统的药物化学和新兴的化学生物学以新的内涵,有力促进药物发现和生命有机化学基本规律的探索。体外构建多酶体系指导下的“定向合成代谢”策略可以精准的实现多种重要天然产物的微生物高效合成,如法尼烯、番茄红素、虾青素等多种萜类化合物的高效合成^[22];基于“定向合成代谢”策略构建的萜类化合物高效合成平台还可以用于挖掘新的萜类化合物。相较于传统的天然产物挖掘手段,利用合成生物学发现新(骨架)化合物的数量和效率得到了极大的提升。

2.3 人工设计与合成智能生物体系

(1) 人工设计合成基因组及其应用。基因组合成是合成生物学中一个十分关键的点,是关键的使命技术。最近多个国家的科学家组成了一个国际联盟,共同开展第一个真核生物——酿酒酵母基因组的重新设计与建造,该项基因组工程被简称为 Sc2.0^[23]。该工程强调对基因组的整体设计,包括消除基因组中的转座子、重复序列等可能的冗余元件,同时加入一些特定的元件。人工设计的酵母可用来生产疫苗、药物和特定的化合物。近期,该国际联盟通过系列文章从多个角度利用合成酵母中添加的 SCRaMbLE 系统,演示了合成酵母菌在外源代谢途径途径优化、底盘细胞适配以及菌株耐受性提升等多个方面的应用。此外,最近研究者以单细胞模式真核生物酿酒酵母为研究材料,利用天然含有 16 条线型染色体的单倍体细胞(BY4742),通过 15 轮的染色体融合,人工创建了只含有一条线型染色体的细胞(SY14)。在染色体的人工逐一融合过程中,删除了 15 个着丝粒、30 个端粒、19 个长重复序列。SY14 细胞中染色体的遗传性能稳定,细胞形态和生长速率与野生型相似,可以进行细胞之间交配、实现减数分裂。此外,在 SY14 基础上,还创建了含有一条环型染色体的酵母(SY15)。SY15 的转录谱和表型组数据与 SY14 相似,但是细胞生长速率变慢,不能完成减数分裂。该工程强调对基因组的整体设计,包括消除基因组中的转座子、重复序列等可能的冗余元件,同时加入一些特定的元件。人工设计的酵母可用来生产疫苗、药物和特定的化合物,其进一步应用必将显著提高其在工业生产、药物制造等方面的效率与质量。

(2) 人工合成底盘生物系统与定向设计代谢网络。合成生物学的本质是将来源于不同生物体的功能元件有机的组装在一起,通过定向设计改造生物

功能,以达到“建物致知”。在药物合成方面,以放线菌药物生产为例,放线菌是微生物药物主要生产菌,只有利用合成生物学技术体系,实现生产菌网络重构与系统优化,才能达到药物大规模高效生物合成;并进一步通过产业示范应用引领全球微生物制药产业的转型升级。第一,发展基因组重塑技术,解决人工细胞生物相容性、高效性、鲁棒性和自身耐药性等关键科学问题,构建普遍适用的微生物药物细胞工厂;第二,深入解析生物合成过程关键酶催化机制、同系物杂质合成机制,建立合成元件的定向改造与优化、合成过程限速步骤消除等关键合成技术,实现药物生物合成路线重构与优化,达到优质高效生产;第三,系统解析药物生物合成的网络调控机制,建立基于多组学表征的人工细胞发酵过程生理变化和对生物合成体系响应的分析技术,通过动态网络建模和定量模拟技术理解细胞代谢响应和调控响应的变化逻辑,重组基因回路,优化调控网络,进而实现微生物药物大规模高效生物合成。

2.4 智能生物系统对环境因子的感知及反馈

(1) 分子识别与生物传感器。针对环境监测、食品安全检测及医疗诊断应用的需求,合成生物学技术可极大提升现有生物传感体系的性能或赋予其新的功能,解决其高效性、灵敏性、稳定性等方面问题^[24]。第一,多靶标分子识别生物传感系统。采用合成生物学的技术路线,精细调节其生物分子识别元件的化学计量及信号模块的空间取向与密度,通过生物元件自组装,构建不同维度的生物纳米模块并实现多种生物标识物识别的功能性载荷,实现细胞内、体内和体外的多靶标生物标志物的快速灵敏测定,为肿瘤、代谢性疾病等重大疾病的早期诊断和诊疗、新发传染性疾病的快速筛查、细胞内代谢物及病原等多组分测定提供解决方案。第二,基于蛋白质及核酸定点标记的分子识别;实现嗅觉、味觉等生物传感信号的可视化;人工设计非天然受体蛋白,实现特异分子识别;开发模型酶及核酸适体元件,开发多种化合物组份中特定化合物分子识别的生物传感体系,在环境监测、食品安全等领域中实现快速、实时、高灵敏度检测;开展非天然氨基酸和非天然核苷酸定点插入酶或核酸适体的研究,拓展生物大分子的分子识别和信号传导能力,解决分子识别与生物传感的特异性、灵敏性等问题。

(2) 智能生物响应系统的构建。近几年来,随着合成生物学的不断发展,各种新的生物学技术也应运而生。其中,光遗传学技术已经成为蓬勃发展

的领域,光遗传学这一新兴学科是通过在细胞内导入遗传编码的光敏蛋白,利用光对细胞内的分子活动直接进行特异、快速、远程、可逆、定量、定位的实时控制^[25]。神经科学是最早广泛应用光敏蛋白的领域,利用改造过的感光离子通道,可在毫秒量级内,用光刺激激发或抑制特定类型神经细胞的活动,从而能准确地探索不同类型的细胞在神经环路中的作用。例如,用激光控制斑马鱼(*Barchydaniorerio* var)的心脏跳动,用光控制秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)的运动方向,用光改变小鼠抑郁症行为。在糖尿病防治方面,研究者利用光控基因表达系统控制细胞胰岛素分泌,实现胰岛素相对远程控制。光遗传学的基因元件具有极快的响应速度与定量性,为合成生物学的研究提供了重要的新工具^[26]。

(3) 污染物高效降解智能微生态系统。深度挖掘可有效降解有机污染物的微生物资源,从各种污染存在的环境,如垃圾填埋场、石化废水污染等地区取样,富集培养筛选能够高效、快速、彻底降解对应污染物的微生物;或利用不依赖于培养的宏基因组技术,直接从所取样品中提取环境微生物组 DNA,并开展测序、差异比对和功能分析工作,以获取污染物降解关键功能模块,进一步整合合成生物学和菌群调控技术构建智能高效降解微生态系统。综合考虑微生物的相互作用、环境安全、基因水平转移等因素,根据“菌群仿生”的思路提高人工微生态系统的效率、安全性和稳定性,并对该人工生态系统进行模块化、标准化和数据库化处理,以及建立相应的筛选评价系统。

3 合成生物学领域未来的主要研究方向和科学问题

3.1 未来合成生物学的主要研究方向

未来应从“先进使能技术”“设计和构建生物功能元件”“人工设计与合成生物体系”以及“智能生物系统对环境因子的感知及反馈”等方面作为主要研究方向:

(1) 先进使能技术的开发和应用。内容包括:1. 基因合成、基因编辑、基因组组装新技术;2. 基因密码子扩展及应用(利用非天然氨基酸设计关键酶等);

(2) 人工合成生物体系的建立和重构。内容包括:1. 基于合成生物对生命基础规律进行理解和探索(人造生命体基因组合成等);2. 人造细胞重构原

理及进化机制(人工多细胞体系,包括动物、植物、微生物等);

(3) 生物元件挖掘及合成生物的高效应用。内容包括:1. 代谢网络重构及其与底盘的适配性;2. 合成天然及非天然产物(药物、生物材料等);

(4) 智能生物系统对环境因子的感知及反馈。包括人工体系在光遗传学、抗逆、生物传感等方面的智能调节。

3.2 未来“合成生物学”重点关注的科学问题

具体而言,未来3—5年合成生物学研究应重点关注以下7个科学问题,通过多学科交叉开展原创性研究。

(1) 生物元件及隐性生物合成途径的挖掘与表征。以生物合成为基础揭示与阐明关键化学规律;生物元(器)件(群)在分子水平的精确表征与规范;建立高质量的重组微生物生产体系库及基因元件库;以生物元件为基础实现生物合成精准调控。

(2) 智能元器件及生物合成体系的设计及定向进化。基于功能基因和调控机制开发挖掘智能元件与调控网络;人工定向进化制造功能定制型生物元件;动态网络建模解析并优化生物合成体系的关键节点;根据需求重建代谢网络生物体系与智能合成系统。

(3) 功能分子人工合成通路及其与底盘的适配性。通过DNA组装及合成,对底盘细胞进行基因编辑,优化元件线路与底盘细胞;利用代谢工程及系统生物学方法对现有代谢通路进行人工改良;挖掘合成生命的系统集成与适配性规律;阐明生物底盘系统与外源元件交互作用理论。

(4) 智能化环境影响的合成生物体系。挖掘抗逆相关基因元器件,实现抗逆微生物人工代谢网络重构;生物传感器识别开关元器件构建与感知;智能微生物调节引擎,pH控制器,抗氧化防御系统,抗逆等环境适应性调节装置的设计与组装。

(5) 基于合成生物体系的生物学机理研究。酶催化反应机理研究、酶的定向进化与新酶定制;酶序列结构功能的整合分析;探究调控因子的作用机理和改造机制,实现从单基因分子进化到多基因分子进化的技术突破;探究调控因子的作用机理和改造机制,实现高效合成微生物体系的构建策略。

(6) 人工合成生物体系新模式的塑造。人工设

计、合成以及改造微生物(生物体)基因组;从全基因组水平揭示遗传物质发挥功能的生物学机制、遗传信息的传递与调控;有目的地设计和改造生命体,实现预设功能。

(7) 人工生物体系构建与运行的新技术新方法。基因合成、基因编辑和基因组组装技术的开发与推广;基因密码子扩展和应用(利用非天然氨基酸设计关键酶等);生物大分子的定向进化与人工设计;关键调控网络重构与多重调控通路交叉协同机制的建立;基因回路设计的动态网络建模优化;探索新的生物合成路径编辑改造优化方法。

致谢 第193期“双清论坛”共同主席赵国屏院士、邓子新院士、张先恩研究员、冯雁教授,以及出席论坛的所有专家学者共同凝炼了“合成生物学”领域未来3—5年的前沿研究方向和重点关注的科学问题,深表谢忱。

参 考 文 献

- [1] Gardner T, Cantor C, Collins J. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature*, 2000, 403(6767): 339—342.
- [2] DiCarlo J, Norville J, Mali P, et al. Genome engineering in *Saccharomyces cerevisiae* using CRISPR-Cas systems. *Nucleic Acids Research*, 2013, 41(7): 4336—4343.
- [3] Gibson D, Glass J, Lartigue C, et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*, 2010, 329(5987): 52—56.
- [4] Annaluru N, Muller H, Mitchell LA, et al. Total synthesis of a functional designer eukaryotic chromosome. *Science*, 2014, 344(6179): 55—58.
- [5] Gibson D, Venter J. Synthetic biology: Construction of a yeast chromosome. *Nature*, 2014, 509(7499): 168—169.
- [6] Shao Y, Lu N, Wu Z, et al. Creating a functional single-chromosome yeast. *Nature*, 2018, 560(7718): 331—335.
- [7] Luo J, Sun X, Cormack B, et al. Karyotype engineering by chromosome fusion leads to reproductive isolation in yeast. *Nature*, 2018, 560(7718): 392—396.
- [8] Salama E, Hwang J, El-Dalatony M, et al. Enhancement of microalgal growth and biocomponent-based transformations for improved biofuel recovery: A review. *Bioresource Technology*, 2018, 258: 365—375.
- [9] Efremenko E, Nikolskaya A, Lyagin I, et al. Production of biofuels from pretreated microalgae biomass by anaerobic fermentation with immobilized *Clostridium acetobutylicum* cells. *Bioresource Technology*, 2012, 114(3): 342—348.
- [10] Wang Y, Ho S, Yen H, et al. Current advances on fermentative biobutanol production using third generation feedstock. *Biotechnology Advances*, 2017, 35(8): 1049—1059.
- [11] Yang Y, Nie X, Jiang Y, et al. Metabolic regulation in solventogenic clostridia: regulators, mechanisms and engineering. *Biotechnology Advances*, 2018, 36(4): 905—914.
- [12] Ren Y, Ling C, Hajnal I, et al. Construction of *Halomonas* bluephages capable of high cell density growth for efficient PHA production. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2018, 102(10): 4499—4510.
- [13] Meng D, Chen G. Synthetic Biology of Polyhydroxyalkanoates (PHA). *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 2017, 162: 147—174.
- [14] Litchfield C. Potential for industrial products from the halophilic Archaea. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 2011, 38(10): 1635—1647.
- [15] Jia H, Sun X, Sun H, et al. Intelligent microbial heat-regulating engine (imhere) for improved thermo-robustness and efficiency of bioconversion. *ACS Synthetic Biology*, 2016, 5(4): 312—320.
- [16] Cheng A, Lu T. Synthetic biology: an emerging engineering discipline. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2012, 14(1): 155—178.
- [17] Wroblewska L, Kitada T, Endo K, et al. Mammalian synthetic circuits with RNA binding proteins for RNA-only delivery. *Nature Biotechnology*, 2015, 33(8): 839—841.
- [18] Ma C, Zhou L, Zeng A. Engineering biomolecular switches for dynamic metabolic control. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 2018, 162: 45—76.
- [19] Wang Y, Wang M, Dong K, et al. Engineering mammalian designer cells for the treatment of metabolic diseases. *Biotechnology Journal*, 2018, 13(5): e1700160.
- [20] Krivoruchko A, Nielsen J. Production of natural products through metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae*. *Current Opinion in Biotechnology*, 2015, 35: 7—15.
- [21] Li M, Kildegaard K, Chen Y, et al. *De novo* production of resveratrol from glucose or ethanol by engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *Metabolic Engineering*, 2015, 32: 1—11.
- [22] Emmerstorfer-Augustin A, Pichler H. Production of aromatic plant terpenoids in recombinant Baker's yeast. *Biotechnology of Plant Secondary Metabolism*, 2016, 1405: 79—89.

- [23] 徐赫鸣, 谢泽雄, 刘夺, 等. 酿酒酵母染色体设计与合成研究进展. *遗传*, 2017, 39(10): 865—876.
- [24] Liu Y, Liu Y, Wang M. Design, Optimization and application of small molecule biosensor in metabolic engineering. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 2012.
- [25] Sakurai Y, Osako Y, Tanisumi Y, et al. Multiple approaches to the investigation of cell assembly in memory research—present and future. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2018, 12: 21.
- [26] Li YT, Tian Y, Tian H, et al. A review on bacteriorhodopsin-based bioelectronic devices. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 2018, 18(5): 1368.

Frontiers and trends in synthetic biology

Wang Puyue¹ Tang Hongzhi² Wu Zhenzhou³ Meng Qingfeng¹
Yang Zhengzong¹ Du Shengming¹ Feng Xuelian¹

(1. *Department of Life Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing, 100085;*

2. Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200240; 3. Nankai University, Tianjin, 300071)

Abstract Synthetic biology aims to design and resynthesize life. As a novel and interdisciplinary subject, synthetic biology applies genome sequencing, computer simulation, bioengineering and chemical synthesis to achieve reengineering and remolding of life with the guidance of engineering model. Scientific research models have accomplished cutting-edge technologies in life sciences, chemistry, materials science, medicine and health. With the rapid breakthrough of synthetic biological, as well as gene editing technologies, synthesis of life may become one of the fields in China to achieve subversive original innovation, and may provide new opportunities and challenges for the whole society. This review focuses on the 193rd “Shuang Qing forum”, discussing basic research and application basic research of frontier of “synthetic biology”. Based on analyzing the frontiers, trends and key scientific questions in this field, we discussed the further funding strategies of the National Natural Science Foundation of China.

Key words synthetic biology; basic research; trends; cross-disciplinary frontiers; important scientific issues; funding priorities