

# 中国科学院学部 科学与技术前沿论坛简报 第 72 次

学部工作局学术与文化处 编报  
《中国科学》杂志社

2018 年 4 月 日

---

## “‘合成化学’对话‘合成生物学’”论坛综述

### 一、国内外研究现状

合成化学是以化学为载体的物质创造科学，对人类社会的发展作出了巨大的贡献，其历史地位自 180 年前诞生之日起从未动摇过。合成化学是多学科交叉突破的引擎，为 20 世纪的六大发明，包括信息、生物、核科学与核武器、航空航天与导弹、激光和纳米等领域提供了坚实的物质基础和技术支撑。几十年来，我国在合成化学领域形成了深厚的积累：结晶牛胰岛素和酵母丙氨酸转运核糖核酸的合成在当时产生了巨大的国际影响，具有里程碑意义；近年来在活性天然产物合成方面取得了一系列国际领先的成就。

进入 21 世纪以来，合成化学与生物学的结合为合成生物学的发展起到了重要的推动作用，其基本的“物质创造”内涵具有高度的一致性。合成生物学是在现代生物学和多学科（化学、工程学、信息学等）系统融合的基础上发展起来的一门新兴交叉学科。科学层面上，它以化学反应原理为基础，以设计为核心，将工程化的概念引入生物学研究，强调人工控制的生物学功能性；技术层面上，它利用基因和基因组的

基本要素组合，改造、重建或制造生物分子、生物体部件、生物反应体系、代谢途径，乃至整个细胞和生物个体。合成生物学自诞生之日起就和合成化学有密切联系。

1911年法国化学家受合成化学的启发提出了合成生物学的概念；1961年，Har Gobind Khoranan 首先化学合成了第一个基因，并因此获得诺贝尔奖；1965年，我国科学家首先化学合成了牛胰岛素蛋白分子；1981年，我国科学家们又化学合成了有活性的 tRNA 分子；2002年，美国 Wimmer 实验室首次化学合成了脊髓灰质炎病毒的 cDNA，并反转录成有感染活性的病毒 RNA，开辟了利用已知基因组序列，不需要天然模板，从化学单体合成感染性病毒的道路；2008年，美国 Venter 小组化学合成了生殖道支原体的基因组；2010年，同一课题组通过化学方法人工合成了蕈状支原体基因组，然后移植入受体细胞，培育出由人造基因组控制的、可自我复制的细菌细胞，标志着人类实现首个“人造生命”的诞生，证明了人工合成生命的可行性，成为合成生物学发展史上里程碑式的工作。合成生物学又在合成化学基础上发展了新的优于天然的生物制造。应用合成生物学所构建的新的物质合成体系，如青蒿素、紫杉醇、能源分子等，能有效取代原有的生物提取、效率低的落后生产方式，因此 2004 年合成生物学已被列为具有全球最具影响力的十大新技术之一。

合成化学和合成生物学研究在国内外都具有重要的战略地位。合成化学作为化学的核心学科一直是重点发展的方向，特别是在与人类活动相关的医药、材料行业。合成生物学在欧美国家作为新兴学科一直得到重点支持发展，并在若干重要产品上取得突破。如以植物天然化合物青蒿酸在人工构建的底盘细胞中成功异源合成，并通过元件模块和途径的优化实现高效产出为代表，合成生物学初步展现了对经典生物技术的革命性影响。其后，借助于与化学半合成方法的结合，实现青蒿酸到青蒿素的高效化学转化。近期，西方国家宣布可以低成本

地实现青蒿素的全合成制备。合成化学与合成生物学有机结合显现了巨大的影响力，对科技创新和推动社会进步有深远影响。

近年来，国内的合成化学发展迅速，已经步入国际前沿研究领域；合成生物学虽然是一门新兴学科，但在国内的发展也已经初具规模。回顾合成生物学的发展历史及合成化学与合成生物学的现状，两者的交叉相融还不够完善。针对具有生物活性的复杂结构有机小分子的创制，合成化学与合成生物学在合成路线和代谢途径构建方面均需合理有效的设计理念指导，二者各有所长。

## 二、论坛概况

2017年12月13~14日，“合成化学对话合成生物学”科学与技术前沿论坛在上海有机化学研究所成功召开。本次论坛由中国科学院学部主办，中国科学院上海有机化学研究所承办，上海有机化学研究所丁奎岭院士担任会议主席。来自中国科学院多家研究所和北京大学、清华大学、上海交通大学、南开大学、四川大学、暨南大学等多所高校的近20名专家学者应邀做了学术报告。此外，论坛还特邀了60多位研讨专家就合成化学与合成生物交叉融合展开了深入讨论。

本次论坛将着眼于合成化学和合成生物学科学技术前沿探索，讨论促进两个领域的有机结合，探讨两个领域交叉相融的契合点以及发展战略，为合成科学的发展，为化学和生物医药、材料领域的创新驱动发展提供动力。重点关注以下几个方面的问题：合成化学与合成生物学有机结合的最佳切入点和新的生长点；如何发展先进和高效的合成化学、合成生物学以及二者相融合的科学和技术，为实现功能分子的创制及制备提供技术支撑；合成化学与合成生物学在新形势下的发展战略，如何整合国内雄厚的合成化学基础与新兴的合成生物学研究力量，开展具有中国特色的交叉相融研究。

## 三、论坛报告及讨论情况

## （一）丁奎岭院士（中国科学院上海有机化学研究所）：合成创造未来

报告旨在探讨合成化学与合成生物学两个领域交叉相融的契合点以及发展战略，从绿色合成、新物质创制乃至新生命体系构筑等角度，阐述合成科学的基础与核心地位以及未来的发展趋势。新物质创制尤其是功能新物质的创制是现代文明社会的物质基础，也是经济社会、国家安全、科学技术发展和进步的源动力。合成科学区别于其他学科的最显著特点就在于它具有强大的创造力，合成化学不仅可以制造出自然界业已存在的物质，还可以创造出具有理想性质和功能的、自然界中不存在的新物质；合成化学通过与其他学科的交叉与融合，产生出了越来越多的跨学科前沿交叉新领域，为合成化学的发展提供了新的机遇，同时也对合成化学本身在不同时空尺度上提出了更高的要求 and 更大的挑战。近年来，合成生物学的概念进入我们的视野，它是基于系统生物学的遗传工程，从基因片段、人工碱基 DNA、基因调控网络与信号传导路径到细胞的人工设计与合成，类似于现代集成型建筑工程，将工程学原理与方法应用于遗传工程与细胞工程的生物技术新领域。合成生物学中更多的是在使用已有的或改造过的基因模块通过工程学手段拼装、搭建一个自然界中本没有的生命体系。合成生物学的诞生，将给人类面临的能源、化工原料、医药健康和环境等问题所需要的分子和物质基础带来新的解决途径，通过合成生物学的手段，师法自然，超越自然，使得原本难以进行或根本无法进行的过程得以完美实现。关于合成化学与合成生物学孰优孰劣之争论也因此而起，化学合成与化工产业为人类带来的巨大进步有目共睹，也带来了不少问题。而合成生物学的优势正逐渐显现，但是缺点也比比皆是。两个方面都可谓天使和魔鬼仅有一线之隔。无论是比较成熟的合成化学还是正在快速发展的合成生物学，如果运用得当，都会为人类的发展作出贡献。近年来，国内的合成化学发展迅速，已经步入国际前沿研究

领域；合成生物学虽然是一门新兴学科，但在国内的发展也已经具有相当规模。回顾合成化学、合成生物学的发展历史和现状，两者的交叉融合从深度和广度都还不够，需要进一步探讨并通力合作。

## **（二）元英进教授（天津大学）：化学再造基因组重排系统**

人工生物体系快速和精准构建是合成生物学领域的重大挑战，外源功能模块与底盘内源系统的适配是核心问题。化学再造基因组重排系统是解决适配性问题的关键策略。围绕 DNA 序列设计和功能发现这个关键科学问题，我们以化学合成酿酒酵母基因组为研究对象，探索基因组重排系统的设计再造，研究不同层次基因组序列与功能的关系，重构快速进化体系，建立人工生物体系快速精准构建新策略。通过精确控制的基因组重排过程对细胞转录和代谢水平产生全局扰动，结合高通量筛选策略提高外源路径与底盘细胞之间的适配性。在单倍体基因组重排基础上开发了二倍体基因组重排以及多轮迭代基因组重排，可以通过融合新的合成型染色体，提高重排多样性，使细胞工厂持续快速的进化来提高产量。已经通过 5 轮迭代基因组重排使类胡萝卜素合成产量提高了 38.8 倍。通过测序分析以及验证发现了相关基因的删除和复制可以导致类胡萝卜素合成产量的提升。通过基因组重排来快速进化细胞工厂，也对于挖掘与解析 DNA 序列与功能关系有重要作用。

## **（三）胡金波研究员（中国科学院上海有机化学研究所）：基于独特氟效应的合成氟化学：新试剂、新反应、新策略**

有机含氟化合物是指含有一个或多个碳氟键的有机分子。由于氟原子的独特效应，有机含氟化合物往往呈现出独特和不可替代的化学、物理、生物性质，所以被广泛应用于医药、农药、先进材料领域。然而，目前已知在生物体中普遍缺乏有效构建碳氟键的合成途径，因此在自然界中天然有机含氟分子非常稀少。当前人类所使用的大量有机含氟物质几乎全部来自于人工化学合成，而理解和掌握含氟物质的化

学反应规律已成为高效合成有机含氟产物的关键。报告介绍了研究小组从理解 $\alpha$ -含氟碳负离子等关键中间体的独特氟效应入手,发展了一系列新型氟化学合成试剂和反应。在此基础上还发现,氟烷基化、氟烯基化、氟化这三大类反应在机理上存在着密切的相关性,了解和掌握这一相关性可以帮助我们实现这三大类反应的相互转换,从而为有机含氟分子的高效化学合成提供新思路和新策略。

#### **(四) 姚新生院士(暨南大学): 合成生物学在天然产物研究中的应用及思考**

微生物天然产物一直是新药发现的重要源泉,但是传统的天然产物研究策略,即活性筛选、提取、分离、结构测定,已经不能满足人们对微生物天然产物的开发需求。当前,人们从微生物中发现全新天然产物变得越来越困难。近年来,随着高通量测序技术、生物信息大数据分析技术、基因编辑技术以及底盘生物构建技术的飞速发展,以生物技术和工程化理念为基础的合成生物学的出现为解决当前微生物天然产物的研究瓶颈提供了新的契机,然而也暴露出一些亟待解决的问题,特别是在难培养微生物的分离、沉默代谢产物生物合成基因簇的激活、高效化学排重技术的引入、组合生物合成的普适性等方面。报告介绍了其课题组在梭链孢烷类抗生素生物合成研究方面的成果,并结合合成生物学在天然产物方向的发展趋势来进行探讨。

#### **(五) 岳建民院士(中国科学院上海药物研究所): 新颖结构天然化合物的发现与研究**

新颖结构活性天然产物在新药研发中具有非常重要的作用和地位。报告介绍了其研究小组长期致力于药用植物中活性化学成分的研究,发现了大量结构新颖、活性显著的萜类(包括倍半萜、二萜和三萜)、生物碱、大环内酯等类型的化合物。特别是近5年对80余种药用植物进行了系统深入的研究,从中获得了大量结构新颖的化合物。通过联合运用波谱方法、X-单晶衍射、ECD、化学转化、全合成等方

法确定了这些化合物的结构，其中新化合物超过 400 个，特别是发现了多种新骨架结构类型，多个系列的新化合物显示非常强的生物活性，包括抗肿瘤、抗艾滋病、免疫抑制、PTP1B 抑制等。

#### **（六）陈国强教授（清华大学）：嗜盐微生物底盘细胞的构建与应用**

工业生物技术由于高耗能、耗水、设备投资巨大、工艺复杂等缺点，还不具备与石油化工的竞争。为了克服这些弱点，其研究小组以嗜盐菌作为底盘，对其进行从头改造，使其能在无灭菌和连续工艺过程中利用海水为介质高效生产各种生物塑料聚羟基脂肪酸酯（PHA）。该菌通过合成生物学的改造，已经完成了混合碳源利用、基因组的修改、超高 PHA 积累（92%）等工作。他们的工作表明，通过对嗜盐微生物体系的系统改造，可以实现生物制造的开放和连续化，使生物制造在工艺的复杂性方面有大幅度的降低。其中，嗜盐微生物体系首先实现了合成生物学的改造，可以实现多种 PHA 材料的生产。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。他们开发的利用嗜盐菌的“节能、节水、连续的生物制造新技术”，在 2~3 年后将大幅度降低生物基产品的生产成本，使生物基产品竞争性大幅度增强。

#### **（七）杨震教授（北京大学）：立足具有重要生物功能的天然产物，探索高效合成新方法**

天然产物经过亿万年的进化不仅是发现药物先导化合物的重要源泉，而且是从事化学生物学和药物学研究的有效工具。在人类的发展过程中，由于活性天然产物的良好成药性，已经被用来治疗各种疾病，并拯救了无数的生命。鉴于活性天然产物的重要成药性，每年都有成千上万的活性天然产物被不断地从植物、微生物、海洋动植物中分离出来。活性天然产物的复杂结构一直是激发合成化学家不断创建高效合成方法和合成手段的源泉。其课题组在过去的十几年中，针对具有

重要生物活性的天然产物开展了原子经济性和步骤经济性的合成方法和策略的研究，尝试实现该类天然产物的高效合成。

#### (八) 周其林院士 (南开大学): 催化不对称氢化

过渡金属催化的不对称反应在手性分子合成中普遍应用。手性催化剂在过渡金属催化的不对称反应中扮演重要角色，并且在过去的几十年间很多手性催化剂已经被成功开发出来。然而，手性催化剂的效果与对反应的对映选择性控制是高度的底物依赖。具有高对映选择性和高活性的高效手性催化剂的发展一直是不对称催化领域的核心问题。报告介绍了其课题组发展一些具有 **spirobiindane** 骨架结构的手性配体。这些配体的 **Ru** 和 **Ir** 络合物在催化酮、亚胺、不饱和酸等不对称氢化反应中表现出高效与高对映选择性。这些催化剂同时对手性醇和胺通过分子中酮或酯官能团的氢化实现的动力学拆分与动态动力学拆分效果显著。

#### (九) 蒋建东研究员 (中国医学科学院北京协和医学院): 技术进步与新药发现

技术进步一直是推进药物研发的重要因素，从 200 多年前的化学技术，到 100 多年前的微生物发酵技术，到 70 多年前的病毒学技术，到 50 年前的杂交瘤技术及基因工程技术等，每一次技术进步都带来丰硕的新药果实。今天，化学和生物学领域的技术日新月异，并被大量地用于生物医药的研发，不断产生着新的前沿，开阔我们的视野，例如，测序技术 (1~3 代)、**CAR-T** 技术、合成生物学技术、宏基因组技术，以及大数据和干细胞等。过去的 20 年里，我国科学家在药学相关基础研究领域获得的进展，都与新技术密切相关，缩小了与西方国家的差距，原始创新成为关注点。报告结合自身研究的内容，用一些化学和生物学领域的实际例子介绍了我国近年来获得的前沿进展，为开创中国特色的新药研究提供了参考。

#### (十) 邓子新院士 (上海交通大学): 合成生物学: 大数据时代

## 天然产物创新研发的驱动力

合成生物学是在生物学的基础上引入工程化设计理念，对生物体进行设计、改造乃至重新合成，形成功能强大、性能优越的人造生物体系，突破自然进化的局限，为破解人类面临的能源、健康、安全等领域重大挑战提供新的解决方案，对人类健康和国家经济建设具有重大意义。天然产物结构复杂，类型丰富多样，是高端药品、营养品、保健品甚至重要化工产品的主要来源。比如，作为药物的天然产物能够与众多疾病靶点选择性地结合，体现出优良的、多样的药理活性，是现代小分子药物的支柱来源，但是其结构优化的复杂性和可持续获得的艰难性，严重制约了许多天然药物的开发。面对上述挑战，国内外众多学者在植物和微生物天然产物生物合成基因克隆和功能分析的基础上，发展了以微生物高效合成为主导的天然产物合成生物学技术体系，谋求天然产物开发的新思路。微生物天然产物等相关产品的产业化规模生产必须满足高产、低能耗和少排放等绿色优产的要求。比如抗生素生产菌株的复杂优化过程需要根据菌株的生理状态、功能元件的高效适配、代谢调控网络的重构优化和发酵基质的高效利用，有针对性的开展系统、适配、精准、高效和环保的底盘菌株优化。合成生物学理论和技术的纵深发展不仅可以增强人工设计、构建和优化大量微生物天然产物生物合成途径和合成网络的可靠性，而且可以为微生物天然产物产业升级提供可靠的保障。伴随多个重要天然产物药物青蒿素、吗啡、紫杉醇前体和鬼臼毒素等通过微生物发酵制备的成功，我国科学家也成功实现了人参皂苷、天麻素和水飞蓟宾等重要植物药物的异源高效合成，同时也助推了自然界中“暗物质”的可视化，为天然产物，如众多药物的开发和应用提供了稳定的物质源泉。尽管合成生物学在天然产物的开发和利用方面初步显示了特有的优势，但是天然产物的基因元器件/基因簇的性能标准化检测和元件库容量不足，创造新生物体系的理论和手段不齐全，底盘生物构建不完备，依然是

亟待解决的重要问题。加快天然产物高效优产的产业升级，仍需要进一步针对异源合成生物系统个性化的开展与合成生物学模型设计为导向的功能元件催化活性、代谢途径、调控网络优化等，实现对微生物天然产物合成途径的理性改造，从根本上解决天然产物产业化发展的瓶颈。因此，合成生物学技术体系的发展完善，尚需要各方面博采众长，凝心聚力，加大人力物力的投入。相信合成生物学的全方位纵深发展，必将会为我国今后依托天然产物产业的繁荣昌盛提供重要的支撑。

#### **（十一）赵国屏院士（中国科学院植物生理生态研究所）：合成生物学与化学**

虽然合成生物学的“建立”是以本世纪初工程学理念和研究模式融入生命科学和生物技术的研究体系为标志，其发展的历史渊源却与合成化学的突破及成就（从人工合成尿素开始）密不可分。经过近 20 年的发展，今天的合成生物学的主体部分，处处可以见到化学和化工的巨大影响；同时，合成生物学也为化学，特别是化学生物学的发展，开拓了一个广阔的发展空间和一套高效的工具包（使能技术和元件库）。展望未来，合成生物学为化学与生命科学的会聚提供了一个真正的平台以及贡献于科学及社会进步的出口。新时代呼唤生物学家与化学家携手并进。

#### **（十二）马大为研究员（中国科学院上海有机化学研究所）：发展高效方法，提高合成价值**

功能分子的发现和大规模制备是合成方法的应用出口，在这方面化学合成和生物合成都能够发挥独特的作用。功能分子的发现过程需要发展新方法以拓展化学空间，能否快速而多样性制备设计的分子是判断合成方法实用和高效的主要指标。而对于需要进入市场的功能分子，发展高效的合成方法更为重要，评价这些合成方法是否有竞争力的指标包括是否经济、环境友好以及可以方便地操作等。报告举例说

明了上述问题，提出了合成化学的发展途径。

### **（十三）许建和教授（华东理工大学）：手性胺不对称合成酶的创制与应用**

胺类化合物是医药、农药、化妆品等精细化工品合成中常见的化学中间体，其中约 40% 的药物分子含有手性胺结构砌块。目前手性胺的化学合成一般需要金属催化剂或高温高压等极端反应条件，在选择性、经济性和可持续性方面尚存在诸多亟待改进之处。报告介绍了两条新的手性胺酶促不对称合成途径：（1）利用人工创制的胺脱氢酶 (AmDH) 与醇脱氢酶的级联反应，从廉价易得的外消旋醇出发，在氨水存在下生物转化得到各种手性胺，转化率和光学纯度均可达到 99% 以上；（2）利用亚胺还原酶 (IRED)，在辅酶 NADPH 存在下，直接将 3H-吡啶或 3,4-二氢异喹啉等环状亚胺还原为光学纯的 (R)-或 (S)-手性胺。

### **（十四）孙际宾研究员（中国科学院天津工业生物技术研究所）：人工合成细胞工厂**

世界的发展正在面临重大挑战，能源资源短缺、环境污染都在呼唤可持续发展的经济发展模式。以合成生物学的思想，重新设定微生物细胞，可以实现以能源节省、污染减少、成本降低的方式制造化工产品、食品、医药、材料和新分子。人工合成细胞工厂正在支撑国家经济的绿色转型升级和生物制造战略性新兴产业培育，报告简要介绍了细胞工厂的设计实现思想，以身边的案例说明合成生物世纪已经来临，提出合成生物制造产业发展建议。

### **（十五）冯小明教授（四川大学）：突破传统思维，解决合成化学中的挑战性问题**

新型手性催化剂的设计发展是不对称催化合成的核心和关键问题，而刚性构象是“优势”手性配体和催化剂的传统要求。叔胺氮氧广泛存在于生物碱类化合物中，脯氨酸胺氮氧化合物曾被作为肽类似

分子用于构象研究。其研究小组基于脒氧酰胺的独特结构，结合不对称催化中的双功能催化和 C<sub>2</sub> 对称性的设计策略，以氨基酸为手性源，设计发展了一类新型具有柔性构象的双氮氧-酰胺化合物，这类化合物可以作为双功能有机小分子催化剂。更重要的是，它们还能与 20 多种金属离子配位，形成具有多环结构的手性口袋，作为新型手性 Lewis 酸催化剂，在 40 多类不对称催化反应中表现出优异的活性和对映选择性，被认为是一类新“优势”手性配体和催化剂，打破了刚性构象的要求，为发展新催化剂提供了新思路。利用这类新催化剂高效率和高选择性的实现了多类不对称催化新反应，展示了一些试剂多样性的反应性能；研究中还发现了一些反常的选择性控制。创新性催化剂的设计和不对称催化反应的实现，既为理解不对称催化反应中的手性传递规律提供了基础，又为一些有重要用途手性化合物的合成提供了有用方法。

#### **（十六）刘文研究员（中国科学院上海有机化学研究所）：天然产物的生物合成与分子创新**

天然产物是医药发现和发展的主要源泉，如何突破传统思维持续获得结构、活性和作用机制新颖的天然产物极具挑战。活性天然产物及其衍生物本身可以用作化学工具，在信号转导的不同阶段和层次研究生物大分子的功能和互作关系，并解析生命体系中精确的“时空”调控机制。尽管如此，天然产物及其类似物的数量和质量仍然不能与当前先进的高通量筛选技术保持同步，无法满足先导药物发现与活性小分子工具发展的要求。主要瓶颈在于，仅仅依靠目前广泛使用的合成化学手段，无法解决由于天然产物的结构复杂性所带来的对于合成的可行性以及效率和产率等方面的问题。21 世纪合成生物学的兴起为其突破提供了新的机遇。合成生物学通过设计和合成新的活性化合物、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。

### **(十七) 秦勇教授 (四川大学): 基于自由基串联反应的吲哚生物碱集群合成**

如何规模化获得结构复杂多样的天然产物, 是新药研究领域长期面临的重要科学问题之一。除通过对生物样品和微生物发酵液进行分离获得天然产物外, 全合成为解决这一科学问题提供了可能的途径。但因受限于合成技术和方法学, 大多数情况下人们只能合成一个或若干个天然产物, 并且所得的量有限。因此, 如何实现天然产物的集群合成, 是合成化学面临的重要挑战。单萜吲哚生物碱结构复杂多样、种类繁多、生理活性显著, 其中的利血平、长春花碱等一直作为临床药物使用, 其合成是药物化学和合成化学研究领域的重要领域。报告介绍了在可见光催化下, 直接将苯胺的 N-H 官能基转化为具有缺电子属性的氮自由基, 分子内地加成到富电性的烯胺的  $\beta$  碳原子上, 并进一步引发分子内/分子内、分子内/分子间和分子内/分子间/分子内三种类型的自由基串联反应, 一锅多步地高效构建了白坚木型 (Type I)、四氢吡波啉型 (Type II) 和柯楠因型 (Type III) 三种官能化的手性单萜吲哚生物碱骨架。通过对反应的底物和反应试剂的合理设计, 该自由基串联反应中的官能团选择性、区域选择性和立体选择性得到了精准控制。以所发展的自由基串联反应为关键步骤, 实现了 33 个分属于四个不同家族的单萜吲哚生物碱的高效集群合成。

### **(十八) 唐勇院士 (中国科学院上海有机化学研究所): 碳循环: 合成科学之机遇与挑战**

报告结合自然界中化石资源 (碳资源) 的形成与消耗的可能途径, 剖析了人类活动所参与的碳循环过程以及形成环境与能源危机的一些原因。在此基础上, 探讨以自然界中的碳源为载体, 设计碳循环过程, 发展绿色催化实现能量“接力”传递, 以应对日益严重的环境和能源危机, 实现人类与自然和谐发展的可能途径。报告重点介绍了中国科

学院上海有机化学研究所在相关方面的努力，特别是在烯烃聚合、聚烯烃降解和 CO<sub>2</sub> 转化等方面的研究进展。

### **(十九) 冯雁教授 (上海交通大学): 合成生物学从概念证明到发挥精准功能的思考**

合成生物学通过对生物体系重编程来建立和表征特定功能的生物系统，对于揭示生物体复杂作用机制、促进人类健康和生物产业的发展具有重要作用。近年来，依据自然界已有的基因资源，合成生物学以天然基因操作为基础进行跨物种合成途径模块组装，成功构建了更简洁、更新颖的基因网络和生物系统，完成了合成生物学的概念证明 (concept-proof) 阶段。然而，大量基因表达产物在异源生物系统的行为难以预测、酶催化功能低下、过度表达导致的代谢负荷提高等局限性，极大地限制了合成生物学发展。尤其是创建自然界中从未出现的新生物催化反应，天然酶更是存在无法胜任的发展瓶颈。在发展新阶段，依据生化反应原理，重新设计新生物催化单元和体系，合成生物学从催化功能蛋白质 (酶) 设计和重构出发是一个重要的发展动态。整合酶学、分子进化生物学、计算生物学、蛋白质工程等多学科理论与技术，揭示了酶功能复杂调控原理，发展了对酶分子机器设计的新策略，从而实现对生物体系的精准调控，将有力提高人们对生物大分子作用机制的掌控能力，为合成生物学从异源基因的简单复制 (Copy) 和转移 (Transfer)，到精细调控 (Fine tuning) 和定向适配 (Directed adaptation) 提供了新思路。

## **四、共识和建议**

与会专家认为，化学合成的优势在于可设计性强，反应体系简单，生物合成的优势在于理解、利用并改造细胞合成工厂。应深化合成生物学和合成化学的融合，发挥化学合成与生物合成的协同优势，聚焦功能分子的高效合成这一核心问题，以化学键活化、断裂和重组的本质规律认识为基础，以功能分子的精准创制为目标，以合成生物元件

的工程化模式为载体，构建下一代合成科学（合成科学 2.0）的大框架和大格局，在物质创制领域催生变革性的科学成果，为健康、材料和能源等领域提供创新发展的动力。

专家建议从以下几个方向进行大合成科学框架的搭建。（1）深刻理解生物体内化学结构的构筑规律，从而阐明分子基础，发展精准、高效的合成生物学途径；（2）深入研究合成生物学元件和模块的工程化整合和适配；（3）发展新一代的物质创制方法与策略，实现特殊结构物质的精准、简洁合成与转化，缩短功能物质合成的链条；（4）加速从合成科学基础研究到功能物质创制的转化，为生物医药、材料以及能源等领域提供基础性和前瞻性的科学技术储备；（5）打造一支学科深度交叉的研究队伍，形成引领国际前沿的底蕴和实力；（6）通过重大科学问题的解决抢占本领域的国际制高点。

专家提出了以下发展合成科学的策略。（1）研究方向的顶层设计。凝练关键问题，确立明确目标，提供重点支持，具有系统性和导向性地凝聚合成化学和合成生物学两大领域。（2）研究团队的顶层设计。在研究中心和研究平台的建设中，汇聚具有交叉学科背景和专长的研究团队，形成以化学家和生物学家为主体，有工学家、计算科学家、物理学家积极参与的研究团队，把综合性和交叉性团队的建设放到中心和平台建设的核心位置。（3）合成生物学的标准化问题和关键技术问题的全链条解决。生物元件的标准化和适配性、组装线路的可预测性、合成基因的成本和能够合成长度限制等问题，使得合成生物学目前仍处于分子轨道理论出现的合成化学所处的“前夜”阶段。对于这些重大问题的合力攻关和集中解决，为我们在大合成科学领域的后来居上提供了契机。（4）伦理、安全、法律等方面问题的前瞻性判断、解决和监管。合成生物学在这些方面对社会大众带来的冲击和挑战将远超基因技术，将安全、伦理、法律等问题的紧迫性放在与产业化发展的紧迫性同等重要的位置上，是十分必要的。

## 五、与国外研究相比的优势和差距

与会专家认为，近年来，国内合成化学发展迅速，已经步入了国际前沿研究领域。合成生物学是本世纪出现的一个涉及生物学、化学、工学、计算机、物理学等多学科交叉融合的新兴学科，我国对该学科的研究支持始于 10 余年前。目前我国合成生物学的发展相比于投入较早的英美等发达国家还存在一定的差距，包括在解决问题的系统性、效率方面，研究工具、主要方法、技术自主创新方面，此外在资助体系方面，仍面临企业来源少、基本依赖国家财政投入等不利因素。目前，在国家财政的大力支持下，国家先后设立了多个与合成生物学相关的协作研究课题，分别从生物基化学品和微生物药物方面开展攻关，包括构建和优化相应的生物元件、通过计算机的模拟设计天然产物的生物合成途径、构建微生物底盘等等，取得了一系列具有国际先进水平的成果。尤其是在活性天然产物的生物合成研究方面，起步虽晚，但发展很快，在国际前沿领域也形成了一支有影响力的研究队伍。

从基础研究的角度看，我国在合成化学和合成生物学两个领域内部分别打下了坚实的基础，建立了基本功扎实的人才队伍。我们在一些细分领域内的研究深度可以与美国学者媲美甚至更胜一筹，这无疑为进一步融合合成化学和合成生物学形成大合成科学构造了先决条件。简而言之，我们的优势在于“挖得深”。而我国略显不足的一面是融会贯通合成化学和合成生物学两个领域的研究工作仍然不多。这种劣势的深层次原因在于，博士训练甚至是本科生培养过程中化学与生物两大领域的割裂和脱节。这恰恰是美国在大合成科学领域特别是合成生物学领域的优势。以曾在麻省理工学院任教的合成生物学家 Sarah O'Conner 为例，其合成化学水平可以与合成化学领域中的顶级科学家进行同一思想层次上的交流，而具有这种综合性知识底蕴的青年合成生物学家在美国优秀大学的化学系中层出不穷。简而言之，对手的优势在于“挖得通”。我们在推动合成科学和合成生物学深度融合的进程

中，不仅要加强前沿研究的融合，更要关注人才培养的融合，这样才能具备全面引领国际前沿的底蕴和实力。

## 六、其他特色和创新之处

与会专家就如何强化合成生物学人才培养进行了充分讨论，提出了如下建设性意见：注重本科阶段的多学科交叉的培养方式，特别是对化学系本科生从多学科、多角度进行知识和训练的拓展，设置合成生物学的系列课程，编写不同层次的教材和参考书，积极推广本科生参与的国际性合成生物学学术活动；完善研究生的轮转体制，加强研究生阶段的国内和国际交流；对于多领域合作研究应给予充分认可，对于合作论文的主要作者（如多个并列第一作者）的贡献应进行科学的评价。总而言之，中国科学院学部第 72 次“科学与技术前沿”论坛针对“合成科学如何进一步发展”碰撞出很多思想的火花，也提出很多切实可行的建议。

（作者：丁奎岭，中国科学院院士，中国科学院上海有机化学研究所研究员；刘文，中国科学院上海有机化学研究所研究员；李昂，中国科学院上海有机化学研究所研究员）