

# 总 序

党的二十大胜利召开，吹响了以中国式现代化全面推进中华民族伟大复兴的前进号角。习近平总书记强调“教育、科技、人才是全面建设社会主义现代化国家的基础性、战略性支撑”<sup>①</sup>，明确要求到2035年要建成教育强国、科技强国、人才强国。新时代新征程对科技界提出了更高的要求。当前，世界科学技术发展日新月异，不断开辟新的认知疆域，并成为带动经济社会发展的核心变量，新一轮科技革命和产业变革正处于蓄势跃迁、快速迭代的关键阶段。开展面向2035年的中国学科及前沿领域发展战略研究，紧扣国家战略需求，研判科技发展大势，擘画战略、锚定方向，找准学科发展路径与方向，找准科技创新的主攻方向和突破口，对于实现全面建成社会主义现代化“两步走”战略目标具有重要意义。

当前，应对全球性重大挑战和转变科学研究范式是当代科学的时代特征之一。为此，各国政府不断调整和完善科技创新战略与政策，强化战略科技力量部署，支持科技前沿态势研判，加强重点领域研发投入，并积极培育战略新兴产业，从而保证国际竞争实力。

擘画战略、锚定方向是抢抓科技革命先机的必然之策。当前，新一轮科技革命蓬勃兴起，科学发展呈现相互渗透和重新会聚的趋

---

<sup>①</sup> 习近平：高举中国特色社会主义伟大旗帜 为全面建设社会主义现代化国家而团结奋斗——在中国共产党第二十次全国代表大会上的报告。北京：人民出版社，2022：33。

势，在科学逐渐分化与系统持续整合的反复过程中，新的学科增长点不断产生，并且衍生出一系列新兴交叉学科和前沿领域。随着知识生产的不断积累和新兴交叉学科的相继涌现，学科体系和布局也在动态调整，构建符合知识体系逻辑结构并促进知识与应用融通的协调可持续发展的学科体系尤为重要。

擘画战略、锚定方向是我国科技事业不断取得历史性成就的成功经验。科技创新一直是党和国家治国理政的核心内容。特别是党的十八大以来，以习近平同志为核心的党中央明确了我国建成世界科技强国的“三步走”路线图，实施了《国家创新驱动发展战略纲要》，持续加强原始创新，并将着力点放在解决关键核心技术背后的科学问题上。习近平总书记深刻指出：“基础研究是整个科学体系的源头。要瞄准世界科技前沿，抓住大趋势，下好‘先手棋’，打好基础、储备长远，甘于坐冷板凳，勇于做栽树人、挖井人，实现前瞻性基础研究、引领性原创成果重大突破，夯实世界科技强国建设的根基。”<sup>①</sup>

作为国家在科学技术方面最高咨询机构的中国科学院（简称中科院）和国家支持基础研究主渠道的国家自然科学基金委员会（简称自然科学基金委），在夯实学科基础、加强学科建设、引领科学研究发展方面担负着重要的责任。早在新中国成立初期，中科院学部即组织全国有关专家研究编制了《1956—1967年科学技术发展远景规划》。该规划的实施，实现了“两弹一星”研制等一系列重大突破，为新中国逐步形成科学技术研究体系奠定了基础。自然科学基金委自成立以来，通过学科发展战略研究，服务于科学基金的资助与管理，不断夯实国家知识基础，增进基础研究面向国家需求的能力。2009年，自然科学基金委和中科院联合启动了“2011—2020年中国学科发展

---

① 习近平. 努力成为世界主要科学中心和创新高地 [EB/OL]. (2021-03-15). [http://www.qstheory.cn/dukan/qs/2021-03/15/c\\_1127209130.htm](http://www.qstheory.cn/dukan/qs/2021-03/15/c_1127209130.htm)[2022-03-22].

战略研究”。2012年，双方形成联合开展学科发展战略研究的常态化机制，持续研判科技发展态势，为我国科技创新领域的方向选择提供科学思想、路径选择和跨越的蓝图。

联合开展“中国学科及前沿领域发展战略研究（2021—2035）”，是中科院和自然科学基金委落实新时代“两步走”战略的具体实践。我们面向2035年国家发展目标，结合科技发展新特征，进行了系统设计，从三个方面组织研究工作：一是总论研究，对面向2035年的中国学科及前沿领域发展进行了概括和论述，内容包括学科的历史演进及其发展的驱动力、前沿领域的发展特征及其与社会的关联、学科与前沿领域的区别和联系、世界科学发展的整体态势，并汇总了各个学科及前沿领域的发展趋势、关键科学问题和重点方向；二是自然科学基础学科研究，主要针对科学基金资助体系中的重点学科开展战略研究，内容包括学科的科学意义与战略价值、发展规律与研究特点、发展现状与发展态势、发展思路与发展方向、资助机制与政策建议等；三是前沿领域研究，针对尚未形成学科规模、不具备明确学科属性的前沿交叉、新兴和关键核心技术领域开展战略研究，内容包括相关领域的战略价值、关键科学问题与核心技术问题、我国在相关领域的研究基础与条件、我国在相关领域的发展思路与政策建议等。

三年多来，400多位院士、3000多位专家，围绕总论、数学等18个学科和量子物质与应用等19个前沿领域问题，坚持突出前瞻布局、补齐发展短板、坚定创新自信、统筹分工协作的原则，开展了深入全面的战略研究工作，取得了一批重要成果，也形成了共识性结论。一是国家战略需求和技术要素成为当前学科及前沿领域发展的主要驱动力之一。有组织的科学研究及源于技术的广泛带动效应，实质化地推动了学科前沿的演进，夯实了科技发展的基础，促进了人才的培养，并衍生出更多新的学科生长点。二是学科及前沿

领域的发展促进深层次交叉融通。学科及前沿领域的发展越来越呈现出多学科相互渗透的发展态势。某一类学科领域采用的研究策略和技术体系所产生的基础理论与方法论成果，可以作为共同的知识基础适用于不同学科领域的多个研究方向。三是科研范式正在经历深刻变革。解决系统性复杂问题成为当前科学发展的主要目标，导致相应的研究内容、方法和范畴等的改变，形成科学研究的多层次、多尺度、动态化的基本特征。数据驱动的科研模式有力地推动了新时代科研范式的变革。四是科学与社会的互动更加密切。发展学科及前沿领域愈加重要，与此同时，“互联网+”正在改变科学交流生态，并且重塑了科学的边界，开放获取、开放科学、公众科学等都使得越来越多的非专业人士有机会参与到科学活动中来。

“中国学科及前沿领域发展战略研究（2021—2035）”系列成果以“中国学科及前沿领域 2035 发展战略丛书”的形式出版，纳入“国家科学思想库-学术引领系列”陆续出版。希望本丛书的出版，能够为科技界、产业界的专家学者和技术人员提供研究指引，为科研管理部门提供决策参考，为科学基金深化改革、“十四五”发展规划实施、国家科学政策制定提供有力支撑。

在本丛书即将付梓之际，我们衷心感谢为学科及前沿领域发展战略研究付出心血的院士专家，感谢在咨询、审读和管理支撑服务方面付出辛劳的同志，感谢参与项目组织和管理工作的中科院学部的丁仲礼、秦大河、王恩哥、朱道本、陈宜瑜、傅伯杰、李树深、李婷、苏荣辉、石兵、李鹏飞、钱莹洁、薛淮、冯霞，自然科学基金委的王长锐、韩智勇、邹立尧、冯雪莲、黎明、张兆田、杨列勋、高阵雨。学科及前沿领域发展战略研究是一项长期、系统的工作，对学科及前沿领域发展趋势的研判，对关键科学问题的凝练，对发展思路及方向的把握，对战略布局的谋划等，都需要一个不断深化、积累、完善的过程。我们由衷地希望更多院士专家参与到未来的学

## 总 序

科及前沿领域发展战略研究中来，汇聚专家智慧，不断提升凝练科学问题的能力，为推动科研范式变革，促进基础研究高质量发展，把科技的命脉牢牢掌握在自己手中，服务支撑我国高水平科技自立自强和建设世界科技强国夯实根基做出更大贡献。

“中国学科及前沿领域发展战略研究（2021—2035）”

联合领导小组

2023年3月



# 前 言

合成科学是目标导向的创造物质的科学，最显著的特点在于其强大的创造力：不仅可以制造出自然界业已存在的物质，而且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。合成科学包含合成化学和合成生物学两个既相互独立又密切关联的领域。中国科学院学部化学部的周其林院士在 2016 年牵头完成并出版了《中国学科发展战略·合成化学》，对合成化学的学科地位、学科发展水平、趋势、方向与需求进行了分析，并提出了发展建议和对策；中国科学院学部生命与医学部的赵国屏院士也正在组织一个“合成生物学发展战略研究”项目，拟在总结合成生物学的学科内涵和特点基础上，分析该领域的战略动向并提出相关规划的重点布局和政策举措，亦将出版《中国学科发展战略·合成生物学》。毫无疑问，这两个学科都是以分子创制为目标导向的合成科学，都是极其重要的，并有其各自的前沿方向。那么在这两个学科之间或者与更多领域之间，能否突破传统的学科研究范式，建立深度的科学链接，融合化学合成与生物合成各自的独特优势，拓展跨学科前沿交叉的发展新空间，构建合成科学新方向，是本战略研究希望达成的主要目标。2020 年，我牵头成立了“合成科学发展战略研究：2021—2035”研究项目组。经过两年多的深入分析、反复研讨，项目组最终完成了稿件的编写。

本书从合成化学促进的合成生物学、合成生物学促进的合成化

学、三大生命物质的合成等三大板块进行了阐述，重点关注了合成化学与合成生物学的交叉特色和相互融合的特点，通过对三大板块中的 15 个前沿研究方向的归纳、总结和分析，从两大学科互相促进的角度展示了合成科学发展的历史、现状、趋势和挑战，强调了基于化学和生物学及其他相关学科在分子层次上的高度融合。相信随着合成化学与合成生物学的不断交叉和融合，合成科学将迎来新的巨大发展机遇。事实上，2018 年和 2021 年的诺贝尔化学奖得主的成果中就蕴含了两者交叉与融合的结晶。

本书由刘文、李昂教授和我共同设计、组织与审定，编写工作得到超过百位的领域专家的大力支持。参与本书编写的人员包括：第一章总论，刘文、李昂、赵宝国；第二章仿生反应，贾彦兴、唐叶峰、姜雪峰、渠瑾、肖文精；第三章仿生催化，赵宝国、周永贵、叶松、罗三中、朱守非、孙伟、鲍红丽、王晓明、陈雯雯、焦继文；第四章仿生天然产物合成，洪然、雷晓光、樊春安、刘波；第五章对酶进行人工改造的定向进化，周佳海、朱敦明、吴边、李爱涛、郑高伟、古阳；第六章酶催化反应驱动的活性分子合成，项征、郁惠蕾、周强辉、罗小舟；第七章生物合成化学——新酶学机制与途径解析，陈义华、徐正仁、潘国辉、马明、高书山、李鹏伟、刘玲；第八章组合生物合成，林双君、瞿旭东、邹懿、唐满成、杜艺铃、徐飞、朱义广、黄婷婷、林芝；第九章新产物、新机制导向的基因组挖掘，戈惠明、王欢、李泳新、董廖斌、张博、闫岩、唐啸宇；第十章异源生物合成，卞小莹、黄胜雄、刘涛、陶美凤、罗应刚、闫岩、王莉、马俊英、李青连、鞠建华；第十一章生物合成研究的技术、方法与策略，胡友财、尹文兵、徐玉泉、訾佳辰、董世辉、闫岩、胡丹、陈日道；第十二章生物降解与转化，唐鸿志、宋茂勇、刘双江、周宁一、许平、蒋建东、于波、柳泽深、陶飞；第十三章 DNA 信息存储与计算，樊春海、李茜、李江、王飞、刘小



果；第十四章糖的合成，万谦、曹鸿志、尹健、曾静、李微、熊德彩；第十五章蛋白质的合成，何春茂、王平、李学臣、董甦伟、刘磊；第十六章核酸的合成，元英进、刘磊、李炳志、王雪强、汤新景、左小磊、邱丽萍、齐浩。谨对这些学者在本书的编写过程中表现出的智慧和付出的艰辛表示由衷的感谢！

本书在编写过程中得到中国科学院学部工作局、国家自然科学基金委员会的指导、帮助和支持，谨致衷心谢意！科学出版社的编辑主动热情地参与本书的出版工作，朱萍萍等在统稿和编辑过程中付出了辛勤劳动，中国科学院上海有机化学研究所科研管理处特别是杨慧娜等在课题的研讨、本书的编写过程中做了大量的组织和保障工作，在此一并致谢！

由于编者的水平和时间有限，书中不妥之处敬请广大读者批评指正！

丁奎岭

2022年6月



# 摘 要

合成科学是分子创制的核心和基础，包含化学合成和生物合成两种重要方式。合成科学与生命、健康、农业、材料和能源等领域密切关联。在当前形势下，合成科学的发展呈现出新的特点，也面临新的挑战。随着化学和生物学领域的发展与技术进步，化学合成和生物合成之间出现由点到面的快速融合与相互促进的趋势，为合成科学带来了前所未有的创新机遇。本书拟从合成化学促进的合成生物学和合成生物学促进的合成化学两个方面入手，总结合成科学的研究特点、发展规律和趋势，凝练关键科学问题、发展思路、发展目标和重要研究方向，为合成科学未来发展的有效资助机制及政策提供建议。本书旨在通过战略研究，在化学合成与生物合成之间建立深度的科学链接，融合两者各自的独特优势，突破传统的学科研究范式，构建跨越化学合成与生物合成的合成科学新方向。

化学合成的发展史是一部与生物科学和技术相伴相随的发展史。生物学促进的化学合成主要是指模拟生物催化（如酶催化的方式）进行化学合成的过程。生物体系的创制能力在催化机制、反应原理、合成策略、分子功能等多个方面都对化学合成的发展有重要的启发、促进和借鉴作用。因此，生物学促进的化学合成除了具备传统化学合成条件耐受性好、规模化容易、底物适用范围广等优点，还具有生物合成高效、精准、绿色的优势，有望实现环境友好、安全经济

的合成化学。生物学促进的化学合成主要包括催化剂、反应和复杂分子的合成策略三个层次，在本书中将围绕如下内容展开。

反应是合成化学的工具和基石，生物转化过程的理解能促进仿生反应的发展和应用。仿生反应是通过化学手段模拟生物体中酶催化反应的成/断键方式而进行的化学转化。本书第二章总结了有代表性的五类仿生反应：仿生离子型反应、仿生自由基反应、仿生协同反应、仿生杂原子转移反应和仿生光化学反应。发展新型仿生反应对于丰富化学反应类型和扩展合成化学边界具有重要意义。

催化是合成化学的关键，它决定了合成的效率、选择性和可行性。生物合成促进的化学催化包括对生物酶进行化学模拟的仿生催化（本书第三章）和对酶进行人工改造的定向进化（本书第五章）。本书第三章阐述的仿生催化，是用化学方法在分子水平上模拟生物酶的化学催化技术，主要是基于酶的结构和催化机制，设计并合成人工酶，以模拟和实现酶的催化功能。该章总结了已有的对催化中心的模拟和蛋白质骨架模拟的仿生催化。发展仿生催化，可以综合酶催化和化学催化的优点，使催化剂的活性更高、选择性更好，使合成更加精准、高效、温和、经济与绿色，有利于创造更多的新功能分子，满足医药、农药、材料、能源等多领域发展的需要。本书第五章讲述的是人工酶的新型合成转化。天然酶存在催化类型有限、底物范围狭窄及稳定性较差等问题，大大限制了其应用。通过对酶的工程性改造，设计创造新型的人工酶，从而实现非天然的化学转化，可以扩展酶催化的反应类型，使其在食品加工、饲料、洗涤、材料等领域具有广阔的应用前景。

合成策略是高效构建复杂分子的前提和保障，对复杂分子生物合成过程的理解有助于提炼出高效的合成策略（本书第四章和第六章）。本书第四章讲述的仿生天然产物合成，是以相关生物合成机制或生源假说为启发和指导，模仿生物体内导向天然产物的反应和转

化途径,实现天然产物分子及其类似物的高效、快速构建。仿生合成发轫于对天然产物结构和官能团反应性的深刻理解,是推动新合成策略和合成方法研究的灵感源泉,对生物合成机制研究也具有重要的指导意义。本书第六章阐述的酶催化反应驱动的活性分子合成,从策略角度可以分为化学-酶法合成、异源-化学合成和体外酶催化合成三种类型。酶催化反应与传统有机合成的良好结合,为有机合成路线的设计提供了新的思路。

生物合成本质上是一个发生在生物体系中的合成化学过程,即利用生物体内的各种酶促反应,完成化学结构的逐步构筑的过程。生物合成通常以天然存在的功能分子为研究对象,研究范式和发展方式与物理学、化学和生物学及相关技术的进步息息相关,属于典型的交叉学科范畴。随着天然功能分子进化与演变规律认知的不断深入,生物合成研究也从单纯的“学习自然”过程迈向“超越自然”的目标,有力地促进了传统的天然产物化学、药物化学及合成化学等在研究方法和思路方面的变化,同时也为 21 世纪初兴起的合成生物学在功能分子的创制研究方面提供了理论基础。化学促进的生物合成体现在基因、蛋白质(酶)、细胞,以及反应、途径等不同层次,在本书中将围绕如下内容展开。

解析生物体系中功能分子形成的化学过程,是生物合成研究的主要内容(第七章)。第七章依据天然产物化学结构或生物合成的典型特征,对不同类型的分子骨架组装和组装后修饰相关的酶学机制与规律进行了总结。深入解析天然产物的生物合成途径并阐明相关酶的催化机理,有利于理解生物合成过程中遵循的基本反应规律,有助于利用组合生物合成或合成生物学技术来设计、改造和开发新型的活性天然产物分子,进而探索其发挥的重要生物学功能,最终服务于人类生活和健康。

以创造化合物结构多样性为目标,将不同的生物催化元件或化

合物前体作为模块，根据不同的组合方式，在体内或体外经过人为巧妙构思和编辑，从而产生预期的分子多样性群体，是生物合成研究成果应用的重要体现（第八章）。第八章根据组合生物合成的研究理论及研究深度和广度，将其分为四个阶段（即探索期、起步期、拓展期、快速发展期）介绍了组合生物合成的研究进展、现状和存在的问题。

生物合成研究成果应用的另一个重要体现，在于采用基因组挖掘技术发现新产物和新机制（第九章）。通过建立结构特征和基因序列信息之间的逻辑关联，以基因组大数据的生物信息学分析为基础，挖掘和寻找潜在的编码生物合成基因簇并最终获得相应天然产物，是天然产物化学领域研究策略的重大突破。从科学逻辑上看，基因组挖掘策略将天然产物研究的起始对象，从复杂的、具有三维结构的化合物简化至一维的、易于读取和分析的 DNA 序列信息，可显著提高天然产物发现过程的可预测性和成功率，有望从天然资源中深度挖掘出更多有用的药物分子。

作为一种重要的生物学技术，异源生物合成可以有效弥补合成化学在复杂天然产物药物生产方面的不足，降低大宗及精细化学品、能源产品等的成本，解决环境和资源的协调发展问题（第十章）。第十章将对微生物源、植物源天然产物及工业化学品异源生物合成研究的溯源、发展、现状和发展趋势进行归纳总结，并对影响高效异源生物合成的关键要素——基因编辑技术和底盘细胞进行详细讨论。

生物合成研究属于典型的交叉学科范畴，其研究范式和发展方式与物理学、化学和生物学及相关技术的进步密切相关。第十一章总结了生物合成研究所采用的技术方法，包括化学、物理学、生物学、计算机信息学和其他相关学科等技术方法。根据不同历史阶段生物合成研究所采用技术、策略的不同，该章还对生物合成研究历史的发展脉络进行了梳理。特别是以吗啡、红霉素等为例，对天然

产物生物合成研究的经典案例进行了分析，体现了技术发展对领域发展的推动作用。

作为不破不立、对立统一的矛盾体的另一面，生物降解与转化和生物合成不同，主要研究如何利用微生物的代谢能力，将污染物降解成无毒终产物或转化为经济产品，从而安全地处理合成科学产生的海量新型人工化合物，实现变危为安、变无为有、变废为宝、变弱为强。第十二章就生物降解与转化对于合成科学的绿色发展的重要意义进行了阐述。

DNA 信息存储与计算是一个新兴的、多学科深度交叉融合的研究方向，对国家开发替代性的数据存储介质、维护生态环境安全和能源安全等具有重要的战略意义（第十三章）。目前该领域正处于取得重大突破与开拓应用的关键阶段。国内 DNA 信息存储与计算领域刚起步不久，提前做好对 DNA 信息存储与计算技术的战略布局，有利于在新兴产业中提前立足、在国防安全中提前防御，并推动一批基础与前沿交叉学科的发展。

对生物分子结构和功能关系的理解有助于各种生物功能大分子（如糖、蛋白质和核酸）的设计和发展，在本书中将围绕如下三章展开。①第十四章讲述糖的合成。应用合成化学的新趋势、新进展和新手段，发展糖苷键的高效构建方法、开发糖链的有效组装策略，高效获取复杂糖链和糖类药物是糖合成研究的首要目标与发展方向。②第十五章阐述蛋白质的合成。利用高化学选择性的连接反应将多肽片段组装成完整的、具有生物活性的蛋白质，适用于精准制备生物方法难以获取的均一、选择性修饰的蛋白质样品，有助于生化功能机制研究、蛋白质药物与功能材料研发，为靶向化学干预、疾病的诊疗和病理解析提供新思路。③第十六章描述核酸的合成。主要研究方向包括基因组合成、核酸的化学法和酶法合成、核酸高通量合成、功能核酸的开发等。





# Abstract

Synthesis, which includes chemical synthesis and biosynthesis, is a fundamental approach to generate molecules. The science of synthesis is closely related to the fields of biology, human health, agriculture, materials, and energy. Currently, the science of synthesis has new features and meanwhile faces new challenges. Based on the recent advances in chemistry and biology, the integration of chemical synthesis and biosynthesis provides an unprecedented opportunity for the development of the science of synthesis. In this strategic study, we focus on biology-facilitated chemical synthesis and chemistry-facilitated biosynthesis and summarize the characteristics, challenges, and directions of the science of synthesis. We hope to establish a linkage between chemical synthesis and biosynthesis and provide insight into the next-generation synthesis which is expected to break the boundary between chemistry and biology.

The development of chemical synthesis is associated with the development of biological science and technology. Biology-facilitated chemical synthesis mainly refers to the chemical synthesis that mimics the biological transformation (e.g., enzymatic catalysis). Chemists are inspired by biological systems in many aspects, such as the catalyst design, reaction mechanism, synthetic strategies, and structure-function relationship. Thus, biology-facilitated chemical synthesis offers both

the advantages of conventional chemical synthesis, including simplicity and flexibility, and those of biosynthesis, including high selectivity and efficiency and environmental friendliness. In the following five chapters, biology-facilitated chemical synthesis is described in detail from the perspectives of reactions, catalysts, and strategies.

Reactions are fundamental tools of synthetic chemistry. The understanding of biosynthetic mechanisms in reaction can facilitate the development of biomimetic reactions, which mimic the bond formation/cleavage patterns of their biosynthetic counterparts. Five representative classes of biomimetic reactions are summarized in Chapter 2: biomimetic ionic reactions, biomimetic radical reactions, biomimetic pericyclic reactions, biomimetic heteroatom transfer reactions, and biomimetic photochemical reactions. The development of new biomimetic reactions would further enrich our chemical toolbox.

Catalysis is an important field of synthetic chemistry. The use of catalysis significantly improves the efficiency of synthesis and reduces environmental pollution. Biology-facilitated catalysis is discussed in two aspects: biomimetic catalysis (Chapter 3) and directed evolution of enzymes for non-natural reactions (Chapter 5). Taking advantages of the core structures and catalytic mechanisms of enzymes, chemists design simplified ligands and catalytic systems for various catalytic processes. Two strategies for developing biomimetic catalysis are introduced in Chapter 3: mimicking the catalytic center and mimicking the protein scaffold. Biomimetic catalysis offers the advantages of enzyme catalysis and chemical catalysis, which is expected to play an increasingly more important role in the synthesis of functional molecules. Chapter 5 focuses on directed evolution of enzymes, which helps to overcome the problems of natural enzymes, such as limited reaction types and substrate scope and unsatisfactory stability. The most exciting advance in this area is to engineer enzymes for catalyzing non-natural reactions. The combination

of the design from chemists and the diversity generated by protein evolution demonstrates remarkable power in the search for new catalysts.

Synthetic strategies form the basis of the logic of multi-step synthesis of complex molecules. Biosynthesis provides valuable information for the development of useful strategies for the synthesis of complex molecules, in particular natural products (see Chapters 4 and 6). In Chapter 4, biomimetic natural product synthesis is discussed. As a fundamental approach to natural product synthesis, biomimetic synthesis offers many advantages, due to the intrinsic correlation between the biogenesis and the structure of natural products. It stimulates the development of various useful strategies and meanwhile provides crucial clues for elucidation of biosynthetic pathways. Empowered with chemists' logic, enzymatic reactions can serve as powerful tools for complex molecule synthesis, as described in Chapter 6. The combination of strategies and methods of chemical synthesis and enzymatic reactions proves to be superior to conventional chemical synthesis in the selected cases.

Biosynthesis is essentially a chemically synthetic process that occurs in a biological system, where various enzymatic reactions are employed to furnish chemical structures through a multistep pathway. Biosynthetic studies often target naturally occurring functional molecules and fall into a scope of multidiscipline, as related research paradigms and developing ways are highly associated with the advances in the fields of physics, chemistry and biology. With the deepening of knowledge in the regularity of molecule evolution and developing in nature, biosynthetic studies are stepping from "learning the nature" to "surpassing the nature", greatly facilitating changes in the research methods and strategies of traditional natural products chemistry, medicinal chemistry and synthetic chemistry. In addition, these studies lay the theoretical foundation of synthetic biology, a new interdisciplinary that emerged in the beginning of the 21st century, in terms of the creation of functional molecules. Studies on

chemistry-facilitated biosynthesis, which are discussed in the following seven chapters in this strategic study, can be conducted at a variety of levels, including encoding genes, catalytic enzymes, biosynthetic pathways and producing cells.

Dissection of the chemical processes for the formation of functional molecules in biological systems serves as one of the main objectives of biosynthetic studies. Chapter 7 summarizes the enzymatic mechanisms of skeleton formation and tailoring that are associated with a variety of natural products classified according to their structural characteristics and biosynthetic origins. Deep insights into the pathways and related catalytic mechanisms facilitate the understanding of the regularities of enzymatic reactions that are followed in the biosynthesis and subsequently the creation and discovery of new (designed) functional molecules by engineering and mining with various combinatorial biosynthesis and synthetic biology approaches. These studies can provide access to important biological functions or processes and eventually benefit the life and health of human being.

The importance of biosynthetic studies is exemplified by diversity-oriented biosynthesis, which occurs through the combination and permutation of different biological elements or chemical precursors following an idea of combinatorial chemistry or elaborate designing editing. Based on the theoretical formation and development that can be classified into the four periods of exploring, starting, developing and rapidly developing, Chapter 8 introduces the progress, current situations and existing problems of the studies on combinatorial biosynthesis.

In addition, the importance of biosynthetic studies is exemplified by genome mining, which allows for the discovery of new molecules or new biosynthetic mechanisms (as shown in Chapter 9). Based on the established relationship between characteristic structures and gene sequences, the bioinformatics analysis of genome data can reveal the

potential biosynthetic gene clusters and their associated molecules, thereby representing one of the significant breakthroughs in the strategies of natural products chemistry. Genome mining approaches, which simplify the target molecules with complex, three-dimensional structures to simple, readable and analyzable DNA sequences, can greatly improve the predictability and success rate and eventually lead to the discovery of pharmaceutically useful molecules from natural sources.

As an important biotechnology, heterologous biosynthesis can effectively make up for the deficiency of chemical synthesis in the production of natural medicines with complex structures, lower the costs of staple/refined chemicals and energy products and facilitate the coordinated development of environmental and resources. Chapter 10 reports the history, development, current situations and future in the heterologous biosynthesis of natural products (either microbial or plant) and industrial chemicals and particularly discusses gene editing technologies and chassis cells, both of which are of importance to the effectiveness of heterologous biosynthesis.

Biosynthesis is a typical interdiscipline whose research paradigms and developing ways are closely related to the advances of physics, chemistry and biology and their associated technologies. Chapter 11 summarizes the strategies/methods used in biosynthesis, where technologies relevant to chemistry, physics, biology, computational informatics and others are involved. According to the strategies/methods used in different stages, this chapter reviews the history of the development of biosynthetic studies. In particular, the analysis of classical cases, e.g., those for morphine and erythromycin, highlights the significance of technological advance to field development.

In contrast to biosynthesis, biodegradation or transformation is a process through which the metabolic capability of microorganisms can be used for degrading or detoxifying pollutants (especially the results from

chemical synthesis) to chemical products with economic values. Chapter 12 states the significance of biodegradation or transformation to the green development of the science of synthesis.

DNA information storage/computing is a newly emerging interdisciplinary direction that plays an important role in developing alternative data storage media and maintaining security for ecological environment and energy (as shown in Chapter 13). At present, this research field has just started in China, and is at the key stage of making major breakthroughs and exploring applications. The strategic plan of this research direction will be conducive to early foothold in emerging industries, as well as national defense and security. In addition, it will promote the development of a number of basic and cutting-edge interdisciplinary studies.

Synthesis of biomacromolecules including carbohydrates, proteins, and nucleic acids has long been an active field at the chemistry-biology interface. In Chapter 14, the recent advances in the synthesis of carbohydrates, in particular the development of the state-of-the-art methods for glycosylation and strategies for polysaccharide assembly, are summarized. Chapter 15 focuses on the synthesis of proteins. Natural chemical ligation has become a powerful tool for the synthesis of homogeneous, selectively modified proteins that are otherwise difficult to obtain. This approach facilitates the functional study of biologically active proteins. The synthesis of nucleic acids is described in Chapter 16, which covers the following topics: the genome synthesis, the chemical/enzymatic nucleic acid synthesis, the high-throughput nucleic acid synthesis, and the development of functional nucleic acids.

# 目 录

总序 / i

前言 / vii

摘要 / xi

Abstract / xvii

## 第一章 总论 / 1

第一节 合成科学的核心内涵与意义 / 1

第二节 合成科学的发展历程与趋势 / 2

第三节 我国合成科学的关键科学问题与发展方向 / 6

一、关键科学问题 / 6

二、发展方向 / 7

第四节 合成科学领域发展的相关政策建议 / 8

## 第二章 仿生反应 / 10

第一节 科学意义与战略价值 / 10

第二节 现状及其形成 / 11

一、仿生离子型反应 / 13

二、仿生自由基反应 / 20

三、仿生协同反应 / 26

四、仿生杂原子转移反应 / 32

五、仿生光化学反应 / 37

第三节 关键科学问题、关键技术问题与发展方向 / 42

第四节 相关政策建议 / 43

本章参考文献 / 44

### 第三章 仿生催化 / 54

第一节 科学意义与战略价值 / 54

第二节 现状及其形成 / 55

一、催化中心的模拟 / 57

二、蛋白质骨架的模拟 / 113

三、小结 / 117

第三节 关键科学问题与发展方向 / 118

一、关键科学问题 / 118

二、重要发展方向 / 119

第四节 相关政策建议 / 120

本章参考文献 / 120

### 第四章 仿生天然产物合成 / 153

第一节 科学意义与战略价值 / 153

一、推动具有药用价值天然产物的高效合成 / 154

二、揭示生物活性天然产物的生物合成途径 / 155

三、促进天然产物的分子功能探索与利用 / 155

第二节 现状及其形成 / 156



- 一、仿生合成百年掠影 / 156
- 二、仿生合成中的碳正离子化学 / 157
- 三、仿生合成中的自由基化学 / 158
- 四、仿生合成中的成环策略 / 158
- 五、我国的仿生合成研究现状 / 159
- 六、仿生策略发展的新阶段 / 161
- 七、仿生合成面临的挑战 / 163
- 第三节 关键科学问题与发展方向 / 164**
  - 一、关键科学问题 / 164
  - 二、优先发展领域或重要研究方向 / 165
- 第四节 相关政策建议 / 165**
- 本章参考文献 / 167**

## **第五章 对酶进行人工改造的定向进化 / 171**

- 第一节 科学意义与战略价值 / 171**
  - 一、生物催化技术的国内外发展趋势 / 171
  - 二、非天然酶的设计与应用战略意义 / 173
- 第二节 现状及其形成 / 173**
  - 一、非天然酶的发展历史回溯 / 174
  - 二、非天然酶的研究现状 / 175
  - 三、非天然酶国内外发展评估 / 177
- 第三节 非天然酶的关键科学问题、关键技术问题与发展方向 / 179**
  - 一、非天然酶的关键科学问题与关键技术问题 / 179
  - 二、非天然酶的发展方向 / 181
- 第四节 非天然酶的发展政策建议 / 182**
- 本章参考文献 / 183**

## 第六章 酶催化反应驱动的活性分子合成 / 188

### 第一节 科学意义与战略价值 / 188

### 第二节 现状及其形成 / 189

一、活性天然产物的化学-酶法合成 / 190

二、活性天然产物的异源-化学合成 / 203

三、酶催化反应驱动的小分子药物合成 / 206

### 第三节 关键科学问题、关键技术问题与发展方向 / 215

### 第四节 相关政策建议 / 217

本章参考文献 / 217

## 第七章 生物合成化学——新酶学机制与途径解析 / 222

### 第一节 科学意义与战略价值 / 222

### 第二节 现状及其形成 / 227

一、分子骨架的生物合成模式 / 227

二、合成修饰过程中的化学 / 240

### 第三节 关键科学问题、关键技术问题与发展方向 / 250

一、关键科学问题 / 250

二、关键技术问题 / 251

三、发展方向 / 252

### 第四节 相关政策建议 / 252

本章参考文献 / 253

## 第八章 组合生物合成 / 265

### 第一节 科学意义与战略价值 / 265

### 第二节 研究现状及其形成 / 266

一、基于生源假说的组合生物合成探索 / 267

- 二、基于基因水平开展组合生物合成 / 271
- 三、交叉融合的组合生物合成研究 / 275
- 四、新技术推动的组合生物合成快速发展 / 281

第三节 关键科学问题与发展方向 / 289

第四节 相关政策建议 / 291

本章参考文献 / 292

## 第九章 新产物、新机制导向的基因组挖掘 / 299

第一节 科学意义与战略价值 / 299

第二节 现状及其形成 / 301

- 一、基因数据的暴增为基因挖掘提供了数据基础 / 302
- 二、基因挖掘算法与大数据库的发展 / 303
- 三、菌种资源的丰富和共享使基因组挖掘更为便捷 / 307

第三节 关键科学问题与发展方向 / 308

- 一、基于负责核心骨架合成的基因挖掘 / 308
- 二、基于天然产物骨架修饰基因的基因组挖掘 / 317
- 三、功能基因导向的基因组挖掘 / 327
- 四、发展趋势及展望 / 334

第四节 相关政策建议 / 335

本章参考文献 / 337

## 第十章 异源生物合成 / 349

第一节 科学意义与战略价值 / 349

第二节 现状及其形成 / 352

- 一、天然产物、工业化学品等的异源生物合成 / 353
- 二、异源生物合成的基因编辑技术 / 365

三、异源生物合成的底盘细胞 / 368

### 第三节 关键科学问题、关键技术问题与发展方向 / 374

一、加深对天然产物生物合成途径和代谢调控网络的认识 / 374

二、突破人工合成途径设计及构建, 创建高效工业化学品异源合成微生物细胞工厂 / 374

三、加强底盘细胞的适配优化和发展高效率、多位点、低成本的基因编辑技术 / 375

### 第四节 相关政策建议 / 376

本章参考文献 / 376

## 第十一章 生物合成研究的技术、方法与策略 / 387

### 第一节 科学意义与战略价值 / 387

### 第二节 生物合成研究的相关技术方法 / 389

一、化学与物理学相关技术方法 / 389

二、生物学相关技术方法 / 393

三、计算机与信息技术 / 400

四、与生物合成相关的其他学科技术 / 405

### 第三节 生物合成研究的不同发展阶段及其相应策略 / 406

一、生物合成研究的萌芽期 (1800~1920 年) / 406

二、生物合成实验的科学确立期 (1921~1970 年) / 409

三、生物合成的初步发展期 (1971~2000 年) / 411

四、生物合成的快速发展期 (2001~2020 年) / 412

### 第四节 天然产物生物合成研究经典案例分析 / 414

一、吗啡的生物合成研究 / 414

二、托品烷生物碱的生物合成研究 / 417

三、他汀类天然产物的生物合成研究 / 420

四、红霉素的生物合成研究 / 423

第五节 生物合成发展瓶颈与未来展望 / 427

一、主要瓶颈 / 427

二、未来展望 / 427

三、本领域中存在的重要问题和政策建议 / 427

本章参考文献 / 427

第十二章 生物降解与转化 / 442

第一节 科学意义与战略价值 / 442

一、科学意义 / 442

二、战略价值 / 442

第二节 现状及其形成 / 443

一、概述 / 443

二、生物降解与转化研究的发展脉络 / 444

三、生物降解与转化的研究主体及经典案例 / 447

第三节 关键科学问题、关键技术问题与发展方向 / 450

一、关键科学问题与技术问题 / 450

二、发展趋势 / 451

第四节 相关政策建议 / 454

本章参考文献 / 454

第十三章 DNA 信息存储与计算 / 457

第一节 科学意义与战略价值 / 457

第二节 现状及其形成 / 459

一、发展历程及现状 / 460

二、政策规划布局 / 465

三、主要研究机构与重点企业 / 467

第三节 关键科学问题、关键技术问题与发展方向 / 469

一、降低信息写入成本 / 469

二、提升数据读取速度 / 469

三、提升存储规模 / 470

四、加快与现有存储系统融合 / 470

第四节 相关政策建议 / 472

一、加大政府支持和资助力度，强化相关技术领域研发及战略布局 / 472

二、促进多学科研究和公私协同合作，加速成果应用转化 / 473

三、监管数据安全与生物安全风险 / 474

本章参考文献 / 474

## 第十四章 糖的合成 / 477

第一节 科学意义与战略价值 / 477

第二节 现状及其形成 / 479

一、糖的化学法合成 / 480

二、糖的酶法合成 / 504

三、糖的自动化合成 / 506

四、糖的合成应用 / 507

第三节 关键科学问题、关键技术问题与发展方向 / 516

一、关键科学问题与关键技术问题 / 516

二、发展方向 / 516

第四节 相关政策建议 / 520

本章参考文献 / 521

## 第十五章 蛋白质的合成 / 545

第一节 科学意义与战略价值 / 545

第二节 现状及其形成 / 547

一、主要合成方法 / 547

二、主要应用领域 / 558

第三节 关键科学问题、关键技术问题与发展方向 / 564

一、关键科学问题与关键技术问题 / 564

二、发展方向 / 565

第四节 相关政策建议 / 569

一、蛋白质合成前沿领域发展的资助策略 / 569

二、配套措施 / 570

本章参考文献 / 571

## 第十六章 核酸的合成 / 583

第一节 科学意义与战略价值 / 583

第二节 现状及其形成 / 584

一、核酸的合成方法 / 584

二、功能核酸 / 591

三、人工基因组的合成 / 602

第三节 关键科学问题、关键技术问题与发展方向 / 608

一、当前的瓶颈问题 / 608

二、未来发展方向 / 609

第四节 相关政策建议 / 611

本章参考文献 / 612

## 关键词索引 / 620





## 第一节 合成科学的核心内涵与意义

合成科学 (synthetic science) 以化学的基本原理为指导, 通过设计并发展实用工具实现可控的化学键活化、断裂和重组, 并以适当的策略将相应的模式和工具进行整合, 完成特定功能物质的合成。它是分子创制的核心和基础, 包括化学合成 (chemical synthesis) 和生物合成 (biosynthesis) 两种重要方式, 与生命、健康、农业、材料和能源等领域密切相关。

化学合成已有近 200 年的发展历史, 展现了合成化学家卓越的智慧、强大的创造力和高度的主观能动性, 不仅可以制造自然界中业已存在的物质, 而且能主动设计、创造自然界中不存在的、有价值的分子, 包括医药、农药、肥料、新材料及精细化工品等。化学合成彻底改变了人类社会的生产、生活方式, 对科学发展、创新和人类进步起着重要的支撑和促进作用。

相较于化学合成, 生物合成具有探究自然智慧和奥秘的使命。通过揭示天然存在的分子进化与演变基本规律, 致力于回答“自然如何创造有功能的小分子”这一基本科学命题; 通过建立基因和化学结构之间的逻辑关联, 以

酶促反应为桥梁，人工设计“细胞工厂”实现功能分子创制，加速功能分子的进化与演变并拓展其用途。作为合成科学的重要组成部分，生物合成在生命、健康、农业、材料和能源等领域发挥着越来越重要的作用。

## 第二节 合成科学的发展历程与趋势

化学合成创造了辉煌的历史，为人类的发展做出了重要贡献。1828年，弗里德里希·维勒（Friedrich Wöhler）人工合成了尿素，首次打开了合成化学的大门。该工作彻底推翻了当时作为主流的神学观点，即生命体征的物质只能由生命体自身来创造，在科学史上具有里程碑式的意义。此后人们逐渐发现，通过化学合成不但可以在生命体外制备几乎所有生命体内存在的物质，而且可以创造出很多种生命体没有的物质。例如，1856年，威廉·亨利·珀金（Sir William Henry Perkin）合成了苯胺紫，该化合物可用作染料，极大地推动了纺织业的发展。在人类通过化学合成认识自然、改造自然的过程中，还有很多里程碑式的工作。例如，公认的合成大师罗伯特·伯恩斯·伍德沃德（Robert Burns Woodward）完成了维生素 B<sub>12</sub> 非常复杂的全合成工作；中国科学家完成了牛胰岛素的人工合成；塞缪尔·丹尼谢夫斯基（Samuel J. Danishefsky）首次实现了生物大分子药物促红细胞生成素（erythropoietin, EPO）的人工合成。“合成创造价值，分子改变世界。”进入20世纪以来，化学合成在创造新物质的过程中，催生、带动和促进了诸多相关学科的发展，为科学研究和新材料的来源等开拓了新的领域，给人们的生活带来了巨大的变化。例如，1932年，格哈德·多马克（Gerhard Johannes Paul Domagk）合成出抗生素，开启了药物合成的伟大历程。此后，人工合成各类小分子药物取得了巨大的成功，如1997年上市的他汀类小分子药物立普妥，降低总胆固醇的疗效与安全性相当卓越，2012年的年销售额超过百亿美元；2013年上市的明星药物索非布韦，12周即可治愈丙型肝炎，2014年的销售额即超过100亿美元。化学合成在新材料创制的多个阶段至关重要，是核心的推动力与

创新驱动力。1953年发现的齐格勒-纳塔（Ziegler-Natta）催化剂，是有机高分子合成化学的历史性突破，可用于大规模合成高立体规整性的聚烯烃，从此开创了定向聚合的新领域，促进了合成塑料、合成橡胶、合成纤维等材料的诞生。自1888年发现第一个液晶分子以来，历经百年的基础研究和技术研发，液晶显示器取代了笨重的阴极射线管显示器，成功应用于电脑、电视和手机三大产品屏幕及由此衍生的各种产品，推动了信息社会三大支柱产业的发展，为人类的生产和生活做出了巨大的贡献。此外，化学合成还为化肥、农药的生产提供了原动力和技术保障。氨是化肥工业和有机化工的主要原料，主要用于制造氮肥和复合肥料，也可作为工业原料和氨化饲料，用于制造硝酸、各种含氮的无机盐（如硝酸铵、磷酸铵和氯化氨）及有机中间体（如尿素）等。哈伯（Haber）和博施（Bosch）开创的催化合成氨技术，被认为是20世纪对人类最伟大的贡献之一。合成氨工业是关系国民经济的重要行业，是化肥工业的基础。如果没有合成氨、合成农药的发明，维持当今世界70多亿人口生存的粮食供应就将成为严重问题。

历经将近200年的发展，化学合成有效推动了制药及化学制造工业的发展，通过功能物质的创制改变了人类社会的生产、生活方式，对人类社会的文明起到极大的推动作用。然而，这些领域的发展也对化学合成在效率、生态、环保和功能等方面提出了更高的要求和挑战，需要进一步解决。

作为联系化学生物学和合成生物学的重要纽带，生物合成本质上是一个发生在生物体系中的合成化学过程，即利用生物体内的各种酶促反应，完成化学结构的逐步构筑过程。生物合成通常以天然存在的功能分子为研究对象，主要包括生物合成途径的建立和相关酶学机制的阐明两方面的研究内容，其研究范式和发展方式与物理学、化学和生物学及相关技术的进步息息相关，属于典型的交叉学科范畴。19世纪初，基于天然产物的纯化与鉴定，依据化学结构推测生物合成的逻辑，人们提出了一些生源途径的假说。1887年，奥托·瓦拉赫（Otto Wallach）在发现多种萜烯类化合物的基础上对其结构进行了比较分析，推测萜类化合物是由异戊二烯首尾相连而成的聚合体，由此提出了经验异戊二烯规则。Collie从地衣中分离出苔黑素和苜色酸，并在20世纪初推测该类化合物可能通过乙酰基首尾相连或烯酮聚合而成，这是聚酮理论的雏形。自20世纪50年代起，随着物理与化学技术的快速发展，生物合

成研究逐渐脱离了没有实验支撑的“猜想”，进入对假说进行实验证据支持和验证的阶段。其中最重要的是同位素标记技术的应用，同时相关分离纯化技术和光谱技术的开发应用也极大地促进了生物合成实验科学的确立，重要成果包括：1953 年，Birch 完善了 Collie 的聚酮理论，提出该类化合物可能是基于乙酸的重复单元（ $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ）而形成的；同年，Ružička 深入研究了萜烯类化合物的生物合成途径，提出生源的异戊二烯规则，即推测萜类化合物是由甲羟戊酸（mevalonic acid, MVA）途径形成的。20 世纪 70 年代，生物化学的理论和开始得到有效运用，生物合成的研究深入到酶学水平。例如，Walker 和 Kniep 等通过纯化得到脱氢酶、转氨酶、激酶、磷酸酶及糖基转移酶等，成功地在体外构建了链霉素（streptomycin）的部分生化反应体系，证实了链霉素的部分生物合成途径。20 世纪 80 年代，随着微生物学、遗传学和细胞生物学等学科的进步，特别是分子生物学技术的广泛应用，生物合成研究进入一个比较快速的发展时期，从基因水平介入生物合成途径的解析逐渐成为一种主要的研究范式。1984 年，Hopwood 确定了放线紫红素的生物合成基因簇，并将获得相关基因的突变株分为 7 种类型，不同表型的突变株代表其生物合成过程中的不同阶段，从而建立了一个初步的放线紫红素（actinordin）生物合成途径。1985 年，Hopwood 与 Omura 等在了解相关生物合成基因簇的基础上，首次利用基因工程的手段获得了杂交的新化合物，开创了通过组合生物合成扩展化学结构多样性的研究先河。2002 年，Hopwood 等完成了对模式菌株天蓝色链霉菌（*Streptomyces coelicolor*）A3（2）基因组的测序工作，标志着生物合成研究进入“后基因组时代”，采用基因组挖掘技术发现新分子和新机制逐渐成为研究的热点。随着包括脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA）测序技术、DNA 合成技术、DNA 编辑技术与人工智能（artificial intelligence, AI）技术在内的现代生物学技术和生物信息学技术的快速发展，可以预见，未来生物合成的研究将会步入一个崭新的时代，将更加趋于理性和智能化。

随着对天然功能分子进化与演变规律认知的不断深入，生物合成研究必然从单纯的“学习自然”过程逐步迈向“超越自然”的目标。依靠酶学机制的阐明和生物合成途径的建立这一共性研究基础，近年来生物合成研究的内涵和外延都得到进一步的丰富和拓展，相关研究方向包括：基于基因组信息、

从不同角度发掘生物体系制造潜力的新分子发现研究,有机结合体内组合生物合成和体外化学合成的新功能分子创制研究,以及结合化学合成和生物合成各自的优势、发展功能分子高效精准制备的新方法与新策略研究等。需要指出的是,生物合成研究有力地促进了传统的天然产物化学、药物化学及合成化学等在研究方法和思路方面的变化,同时也为 21 世纪初兴起的合成生物学在功能分子的创制研究方面提供了理论基础。

在当前形势下,化学和生物学的发展都在加速,特别是与生物学相关的科学和技术不断深入与进步,展现出广阔的发展前景,两门学科之间出现由点到面的快速融合和相互促进的趋势,带来了前所未有的创新机遇。化学合成有效支撑了生物合成的深入研究;生物合成则在催化机制、反应原理、合成策略、分子功能等方面为化学合成的发展提供了智慧。两者的交叉互融与相互促进具有重要的战略价值,推动了合成科学的变革和发展。因此,合成科学呈现出新的特点,也面临新的挑战:①它使物质合成更加绿色、高效,有助于解决传统合成中单纯采用化学合成或生物合成难以解决的环境、效率和生态问题;②合成的手段更加丰富,有望解决合成中的重大战略问题,如二氧化碳( $\text{CO}_2$ )的固定和高效利用、人工室温固氮、生物物质的高效转化和利用等;③它有助于人们设计与合成更多、更好的新功能分子,满足和促进医药、健康、农业、食品、材料、能源、电子等多个领域的发展和创制;④充分发挥化学合成和生物合成各自的优势,取长补短,能够有效突破发达国家在合成科学中已经确立的技术优势和壁垒,助力我国在与物质科学相关领域的创新、发展和产业升级。

综上所述,合成科学已经成为包容了化学合成、生物合成、合成生物学等不同方向的系统科学,在取得突出成就的同时也面临着挑战和巨大的机遇。特别是,当今通过合成科学研究的进步加速认识自然、服务人类,高效、绿色获取功能物质和材料的需求前所未有。这要求化学和生物学及其他相关学科知识的高度融合,围绕重大科学问题和重要应用方向获取新知识,发展新方法和新技术,满足高速发展的人类社会需要。相关研究方向也得到欧洲、美国、日本、澳大利亚等发达国家和地区的高度重视。

本书的主要目的是从合成化学促进的合成生物学和合成生物学促进的合成化学两个方面入手,总结合成科学的研究特点、发展规律和趋势,凝练关

键科学问题、发展思路、发展目标和重要研究方向，为合成科学未来发展的有效资助机制及政策提供建议。本书旨在通过战略研究，在化学合成与生物合成之间建立深度的科学链接，融合两者各自的独特优势，突破传统的学科研究范式，构建跨越化学合成与生物合成的合成科学新方向。其中，生物学促进的化学合成主要是指模拟生物催化（如酶催化的方式）进行化学合成的过程，在本书中将围绕“仿生反应”、“仿生催化”、“仿生天然产物合成”、“对酶进行人工改造的定向进化”和“酶催化反应驱动的活性分子合成”五个方面展开；化学促进的生物合成本质上是一个化学物质的合成过程，即利用各种酶促反应，完成化学结构的逐步构筑的过程，其研究体现在基因、蛋白（酶）、反应、途径和细胞等不同层次，在本书中将围绕“生物合成化学（新酶学机制与途径解析）”、“组合生物合成”、“新产物、新机制导向的基因组挖掘”、“异源生物合成”、“生物合成研究的技术、方法与策略”、“生物降解与转化”和“DNA 信息存储与计算”七个方面展开。此外，对生物分子结构和功能关系的理解有助于各种生物功能大分子（如糖、蛋白质和核酸）的设计和发展，在本书中也将具体阐述。

### 第三节 我国合成科学的关键科学问题与发展方向

#### 一、关键科学问题

近年来，我国在合成科学领域，尤其是化学合成与生物合成之间的交叉互融和相互促进方面取得了巨大的进步，各个主要方向都具备了一定的研究力量，一些研究方向已经达到或接近世界一流水平，但是在更多的研究领域，我国尚处于“跟跑”或“并跑”的阶段，亟待加强和整体布局，形成系统性的竞争力和优势。合成化学仍将是合成科学的主要内容，其发展将会融合越来越多的生物元素；另外，合成生物学的重要性将愈加明显。合成科学领域发展很快，但也面临不少关键科学问题。

(1) 化学合成与生物合成之间的交叉互融面临的第一个关键科学问题是增强对生物合成机制的深层次认知,包括酶的结构与催化功能的关系、酶的动态催化机制、生物转化的化学原理和复杂分子的生物合成策略等。对生物合成机制的深层次认识和理解是该领域发展的前提和基础。

(2) 如何学习和模拟生物体系的能量和物质的转移机制,构筑高效的仿生催化剂和人工酶,发展高效的仿生反应,实现各种功能分子的高效精准创造,是该领域中的又一个关键科学问题。

(3) 如何聚焦具有重大战略价值的合成转化和功能分子,充分发挥生物合成与化学合成各自的优势和价值,对接医药、材料、能源、健康、“碳中和”、人工固氮等重大经济领域和社会问题,是该领域有待解决的第三个关键科学问题。

(4) 如何通过化学合成和生物合成的交叉研究加深我们对生命、对自然的认识是第四个关键科学问题。从分子进化演变的化学规律与生物学功能关系入手,有助于我们从新的角度思索地球演化、环境失衡、生命进化及健康和疾病等基础方向,提出创造性的解决方案。

## 二、发展方向

预计未来在合成科学框架下,化学合成与生物合成之间的交叉互融将主要围绕催化剂、反应、合成策略和功能分子等四个层次的多个方向展开。

(1) 生物合成的分子机制的研究。深层次理解酶的结构和催化机制,生物转化的化学原理和复杂分子的生物合成策略等,为生物促进的合成化学提供理论支撑。

(2) 仿生催化体系的发展和创新。模拟生物酶的结构和催化机制,设计和发展高效的仿生催化体系,尤其是有重大合成价值和重要战略意义的合成转化的仿生催化体系,注重催化剂的效率和选择性。

(3) 仿生反应的发展和创新。提炼生物转化的化学要素,发现和发展仿生转化的化学反应,重点发展有重大合成价值和重要战略意义的仿生转化,注重反应的效率和普适性。

(4) 复杂天然产物的仿生合成。模拟复杂天然产物分子的生物合成策

略，实现高生物活性天然产物分子及其类似物的高效、快速构建，助力生物医药的创新和发展。

(5) 人工酶的发展和应用。运用定向进化或化学的方法改造酶的结构，获得新的酶催化功能，提升酶催化效率和底物适应性，开发人工酶在化学合成中的应用。

(6) 酶催化反应驱动的活性分子合成。运用酶促的化学转化合成活性分子，包括复杂天然产物和医药分子的构建，研发活性分子的新型合成方法。

(7) 生物分子糖、蛋白质和核酸的合成。糖、蛋白质和核酸具有很高的生物活性和重要的生物功能，发展这些化合物的高效构建方法，推动以生物分子为基础的生命科学研究。

(8) 生物促进的合成化学策略的开发和运用。聚焦医药、材料、能源、健康、“碳中和”、人工固氮等重大经济领域和社会问题中的重要转化，挖掘和拓展生物促进合成化学的应用价值。

## 第四节 合成科学领域发展的相关政策建议

鉴于合成科学领域面临的关键科学问题和未来的发展趋势，我们提出以下建议。

(1) 加强人才培养与建设。化学合成与生物合成的融合涉及催化、反应、合成策略和功能分子等多层次多方向，需要长期建设、整体布局，在各个重要方向培育一批国内外有影响力、研究特色鲜明的研究团队，成长出大量的研究型人才和技术型人才，为该领域的创新和发展打下坚实的基础并不断注入新的动力。

(2) 持续的资助，推动该领域的创新发展和技术应用。长期支持开拓性的基础研究，提供产生探索性、原创性成果的“土壤”，发展引领性、变革性的生物与化学融合的合成化学，促进合成科学的变革和发展，使合成化学更加高效、绿色、精准；积极支持发展 CO<sub>2</sub> 固定、室温化学固氮、生物物质的高



效利用等重大转化的仿生催化技术，为重大合成转化提供新的解决策略；鼓励和支持生物促进合成化学的广泛应用，服务和推动化工、医药、农业、能源、材料等多个国民经济领域的创新和发展。

（3）组织保障和顶层设计。发挥科技主管部门在相关政策制定、项目指南编制过程中的主导作用，在人才培养和资金支持方面生物合成与化学合成相互促进的各个重要发展方向的合理布局、平衡发展，形成整体的优势和国际竞争力。

（4）鼓励交叉合作，促进原始创新。重视交叉合作项目和国家级重大项目层面的资助，形成攻坚克难的交叉研究团队，拉近生物学家和化学家的距离，鼓励合作，形成创新思维，促进原始创新成果的产生。

## 第二章

# 仿生反应

## 第一节 科学意义与战略价值

合成化学是化学的核心，其重要性在于它不仅可以制造自然界存在的物质，而且可以创造更多自然界中不存在的且与人类生活密切相关的物质，如医药、农药、新材料及精细化工品等。因此，合成化学对科学发展和人类进步起着至关重要的支撑与促进作用。

化学反应是合成化学的基石。化学反应的效率、经济性、安全性和环境友好性就决定了化学合成的效率、经济成本与环境成本。当前，社会的可持续性发展及其所涉及的生态、环境、资源、经济等方面的问题已经成为国际社会关注的焦点，被提升到发展战略的高度。这不仅对合成化学提出了更高的要求 and 更大的挑战，而且为合成化学的发展提供了新的机遇。因此，发展新的化学反应是合成化学永恒不变的主题之一。

仿生反应是指通过化学手段模拟生物体中酶催化反应的成 / 断键方式而进行的化学转化。仿生反应的发展过程包括以下几个步骤：①解析生物体内酶催化反应的基本过程；②提取其中蕴含的基本化学原理；③寻找化学手段模拟酶催化反应历程；④发展具有普适性的仿生反应，实现化学创新。简而言之，仿生反应的