

中国科学院国家科学图书馆

科学研究动态监测快报

2012年1月15日 第2期（总第131期）

先进工业生物科技专辑

中国科学院国家科学图书馆成都分馆 主办

中国科学院国家科学图书馆成都分馆 四川省成都市一环路南二段十六号
邮编：610041 电话：028-85223853 电子邮件：zx@clas.ac.cn

目 录

重点关注

[合成生物学]合成生物学——未来重要领域..... 1

研究与开发

[生物制造]生产高价值植物代谢产物的合成生物系统..... 2
[生物制造]美科学家利用细菌群感效应开发生物像素传感器 4
[生物制造]科学家利用计算机控制酵母基因表达回路..... 4
[生物能源]美研究植入昆虫的生物燃料电池..... 5

产业报道

[生物制造]2012 美国生物质经济展望..... 6
[生物技术]美国生物制剂市场概况..... 7

合成生物学——未来重要领域

合成生物学是在过去几年里新兴起来的科学领域，在实现对生物学的积极管理以及重塑许多工业部门方面具有重大潜力。确切地讲，合成生物学或生物工程是利用计算机由非生命化学物质创造生命系统的过程，设计和重构诸如酶、遗传线路图和细胞等新的生命实体，或重新设计现有的生物学系统。

合成生物学基于工程学原理利用生物学基本元件，为科学家提供有力的工具来改变包括农业、能源和医药领域在内的众多领域的发展。一些科学家预计合成生物学将成为 21 世纪的“晶体管”，在未来 25 年内将创造数以千计的合成基因组和难以想象的生物体。目前该领域尚处于初期阶段，还面临相当大的挑战，现有技术可以合成一种酶，但尚不知道如何设计整个蛋白或对完整基因组进行工程化设计。

合成生物学当前最直接的研究手段之一、同时也是最热门的研究领域是代谢工程，即在细胞内优化遗传学和调控过程，用以增加细胞生产特定物质的产量，例如用于生产生物燃料。采用技术广泛，包括从直接删除和/或过表达编码代谢酶的基因到控制细胞内的调控网络来高效地设计新陈代谢。

合成生物学的现状及前景展望

2011 年 12 月 4 日，由细胞出版社（Cell Press）发起、在美国加州大学旧金山分校召开了合成生物学大会。与会者一致承认合成生物学尚处于发展的早期、具有重大发展潜力，过去几年的研究工作已清晰表明合成生物学的发展需要具备易用的工具、可靠的规模化设计和操作方法、标准化的共用元件库。

合成生物学的核心观点——德鲁·恩迪（Drew Endy，美国斯坦福大学）

合成生物学领域的领军人物，美国斯坦福大学助理教授德鲁·恩迪（Drew Endy）针对合成生物学的核心观点包括：生物学将是我们迄今发现的最佳制造业伙伴；设计专家将进入生物学设计领域；细胞内存储的数据量巨大；需要生物计量学（Metrology）的发展；4-D 时空编程语言（4-D space-time programming languages）是一个重要的新领域，目前全球仅有 4 人在关注这个领域；人类需要非依赖支架的再生医学，人们已经知道生物细胞可以分化成 3-D 结构，但目前尚未掌握如何对其进行工程化实现的方法；合成生物学亟需拓展研究广度；合成生物学的一个重要应用领域是药物设计。

重要合成生物学科技进步

在上述合成生物学大会上，与会专家阐述了合成生物学的重要科技进步：

RNA 作为可编程材料。合成生物学通过利用可编程材料可以实现对活细胞整个动态过程的调控，RNA 由于可以识别细胞内小分子的存在、影响蛋白表达和许多细

胞活性而被认为是细胞内可编程材料的典型。美国 Scripps 研究所的 Gerald Joyce 采用与 PCR 相似的技术开发 RNA 用于编程材料的潜力；斯坦福大学的 Christina Smolke 以及加州大学伯克利分校的 Alan Arkin 还指出 RNA 不仅用于控制细胞行为，还可作为类似开关和回路的复杂分析控制设施用作构建基因网络的元件。

人为操控细胞器。加州大学伯克利分校的 David Savage 指出，构建的合成细胞器对各种细胞活动都有作用，包括改进现有生物过程。最近加州大学伯克利分校 Cheryl Kerfeld 实验室通过修饰壳蛋白（添加一种名为 CsoSID 的新蛋白）改进了合成细胞器的稳定性和定型性能。加州大学旧金山分校的 Wallace Marshall 强调了理解和控制细胞器大小、形状、成分、脂质和淀粉的平衡以及代谢调控的重要性，他指出，细胞器调控应用前景广阔，如用于调节液泡对毒性成分的耐受性。

合成生物学用于药物设计。合成生物学的一项重要现实应用就是用于医学和药物设计。加州大学伯克利分校的 Michelle Chang 研究了如何利用合成生物学方法在药物设计中利用氟的毒性来改进药效；美国格莱斯顿研究院（Gladstone Institute）的 Leor Weinberger 研究发现，称为治疗性干涉粒子（therapeutic interfering particles, TIPs）的合成病毒线路可以减小 HIV/AIDS 感染率。

发展基础技术。合成生物学创造新工具的同时离不开基础技术的发展作为支撑，加州大学旧金山分校的 Hana El-Samad 研究了利用杂交生物和基于计算机的系统，通过软件算法来控制基因表达。加州大学伯克利分校的 John Dueber 研究了控制细胞内酶表达体积以及优化细胞通量的益处，方法之一是利用组合基因文库来控制多基因路径的表达。劳伦斯伯克利国家实验室的 Nathan Hillson 研究了利用元件库、挑选的元件以及组合元件实现自动控制和加速工程周期的方法，相关软件工具包括 JBEI-ICE 仓储平台和 GLAMM 设计工具。

陈云伟 编译自 <http://ieet.org/index.php/IEET/more/swan20120106>

原文标题：Synthetic Biology: Key Field of the Future

检索日期：2012 年 1 月 9 日

研究与开发

生产高价值植物代谢产物的合成生物系统

植物代谢产物具有丰富的多样性，对人类社会意义重大，如香精、香料、色素、杀虫剂和其他精细化学品。以前研究多集中于少数几个物种，多数植物酶的催化多样性仍未开发。植物基因组学、微生物工程和合成生物学之间的跨学科研究为加快新酶的发现提供了机遇。对植物酶进行大规模鉴定和分类以及对代谢优化微生物的部署为研究人员提供了高通量功能基因组工具和创建工程菌株的新途径。

(1) 基因探索加速功能部件目录的扩增

基因组学和转录组学挖掘一直是基因探索的重要策略，这些基因编码的酶负责多种植物专有代谢物的产生。直到最近，最常用的方法是利用基于传统 Sanger 测序的表达序列标签 (EST) 数据库来探索植物的天然产物。一般来说，候选基因需要在微生物中表达，重组酶需要进行功能鉴定。大规模平行测序技术大大增加了创建含有高比例的任何生物的全长开放阅读框的转录组数据库的可能性。结构相似的植物代谢产物，多种相关物种的高质量序列数据库将产生大量的具有不同生化功能（底物特异或区域特异）的生物合成的候选基因库。

选择候选基因的有效性与特定生物合成途径中催化步骤相关的信息获取量有很大关系。基因组学资源必须获得有效的生物信息学工具的支持，主要包括通过更灵敏的数据库比较，进行功能域深度鉴定；建立模型以确定候选基因；将来源于各种植物的同源基因分层聚类以无缝融入新的物种序列数据库。质谱技术的最新进展将提供有关许多已明确鉴定的植物代谢物的便利平台。整合深入分析的转录谱和相应植物组织的靶标代谢产物谱是建立已选生物合成候选基因的综合平台的关键。

PhytoMetaSyn 计划是加拿大研究人员联合发起的一个项目，目前主要以萜类化合物、生物碱和聚酮化合物三类植物专有的代谢产物为研究对象，这是根据结构多样性和商业重要性而选择的。项目中可用的专业知识是开发用于分析代谢途径信息的计算机基础设施以及分析和可视化工具的关键。

(2) 利用合成生物学将植物代谢途径装配到酵母细胞中

在序列数据库中找到的候选基因将用于在酿酒酵母细胞中重建植物专有代谢途径。选择酵母作为宿主主要是因为许多植物酶，如细胞色素 P450、异戊烯基转移酶和依赖 FAD 的氧化还原酶需要真核细胞环境，其表达和活性才能达到最佳状况。

将植物生化基因组学和酵母功能基因组学的内容初步整合后发现现存的挑战。新兴的 DNA 组装方法提高了在酵母中重建回路的速度和效率，但还需学习关于选择启动子和转录终止子的知识。酶的表达水平是通过重组代谢途径提高最大通量的关键，但到目前为止影响外源蛋白在酵母中维持稳定表达水平的关键参数仍未知。合成基因为密码子优化提供了一个越来越具有成本效益的机遇，但对代表在植物中已鉴定的功能同源物的自然变异的测试为解决转录后问题的蛋白工程提供了又一选择。这些不确定因素进一步证实部件目录的实用性，包括功能独特性和冗余酶。

在代谢水平开展植物专有代谢生物合成相关基因探索的微生物工程是开发多种功能基因组学策略的重要步骤。新兴技术将加快大量可列入生物化学部件目录的生物催化剂的发现过程。结合新兴的酵母中的“替代型”(plug-and-play) 工程技术，生物资源才能真正激发合成生物学在商业化生产高价值植物代谢产物方面的潜能。

丁陈君 编译自 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167779911001788>

原文标题: Synthetic biosystems for the production of high-value plant metabolites

检索日期: 2012 年 1 月 4 日

美科学家利用细菌群感效应开发生物像素传感器

2012年1月5日，加州大学圣地亚哥分校的研究人员发表在《自然》上的文章称他们已开发一个由数百万细菌细胞组成的基于“生物像素”的传感器。这些细胞之间可在2.4cm的距离内相互沟通。细胞通过改变他们产生的同步荧光脉冲的速率来对环境中的砷的存在做出反应。

细胞可以被设计成感知许多环境信号，包括光、化学品、触摸、金属离子和pH值变化等。大多数细胞传感器是基于蛋白质或mRNA通过引起基因表达来对信号做出反应。这种遗传传感器对动态范围小，即变化不明显的信号不敏感，且不具有特异性。此外，因为细胞是生命系统会有个体差异。

研究人员通过调整信号处理原则以适用于基于遗传电路的生物传感器解决了动态范围小的问题。这种电路利用生物化学的相互作用，产生与电子等同物类似的功能。此前，该小组已构建了一个强大的遗传振荡器（可产生分子学调控脉冲的基因和蛋白网络），并利用它作为计时机器以控制细菌细胞间的通信。细菌群体一致表达荧光蛋白，从而产生同步荧光脉冲。

从理论上说，这种振荡器将使传感器以振荡频率作为信号，使传感器与基于稳态信号系统相比，对环境噪声不太敏感，曝光时间也缩短。然而，之前的振荡器是依赖于小分子通过细胞媒介扩散完成的细胞与细胞间耦合，这对于数百万细胞的长距离耦合来说速度太慢。而研究人员利用了速度快得多的气相分子扩散机制。由此使得排列成群落列阵（或称之为“生物像素”）的250万大肠杆菌细胞实现了同步。

为了证明新系统的潜在应用，研究人员将能感知砷的元件纳入其中。由此产生的系统可充当砷传感器：一旦砷的浓度达到一个阈值，振荡器的振幅明显加大，时间延长。该装置不仅是一个大动态范围的装置，更重要的是，它将细胞群体输出效果平均化，减少了环境干扰，传感器做出的响应也与个体细胞的生长状态分离开来。

今后，需要解决的问题包括加快传感器对于信号输入的反应时间和将涉及荧光的输出形式转变为直接的电信号。这就要求开展细胞代谢工程，使它们被诱导释放可由电子传感器读取的电子。

丁陈君 编译自 Christopher A. Voigt, 2012-01-05. Nature. 481:33-34,

原文标题: Synthetic biology: Bacteria collaborate to sense arsenic

检索日期: 2012年1月9日

科学家利用计算机控制酵母基因表达回路

瑞士苏黎世联邦理工学院和加州大学旧金山分校的研究人员发表在《自然-生物技术》上的论文称他们已成功地在计算机和普通酿酒酵母之间形成了一个“反馈

环”。通过实时跟踪酿酒酵母细胞的基因表达回路的输出，研究人员利用计算机反馈算法实现了对该细胞行为的精确控制。今后该技术有可能应用于生物燃料或抗生素的生产，通过遗传工程增加产量。

丁陈君 编译自 Andreas Miliadis-Argeitis, Sean Summers, Jacob Stewart-Ornstein, et al, 2011-11-06. Nature Biotechnology 29: 1114–1116, 原文标题: In silico feedback for in vivo regulation of a gene expression circuit, 检索日期: 2012 年 1 月 9 日

美研究植入昆虫的生物燃料电池

近日，美国凯斯西储大学研究人员发现，昆虫体内的化学能可转化为电能，为传感器、记录装置提供能量，甚至对昆虫进行控制。研究人员只需开发一种可移植入昆虫体内的生物燃料电池，通过正常喂食昆虫令其自身产生足够的电能，即可驱动昆虫体内的传感器，或通过刺激神经元控制其行动。

该生物燃料电池运作的关键在于，其阳极处有两种酶协同作用，将化学能转化为电能。首先由第一种酶将血糖中的海藻糖降解为两个单糖；再由第二种酶将单糖进行氧化，释放电子。随着电流，电子聚集在阴极，使氧分子转变为氧负离子，进而生成水分子。燃料电池的输出经由稳压器进行了限制：最大功率密度为 100 微瓦/平方厘米左右，电压 0.2 伏；最大电流密度 450 微安/平方厘米。在使用海藻糖溶液进行试验后，研究人员将样本电极嵌入一只雌性蟑螂腹部的血窦中，远离其体内器官。由于昆虫的血液循环系统是开放式的，血压不高，探针刺入昆虫体内后，不会有大量血液喷涌而出的现象。所以，蟑螂被植入电极后还能存活很长一段时间，初步实现了研究目的。

该研究已进行了五年，研究小组使用海藻糖酶基因化学合成了一种表达质粒（一种染色体以外的 DNA 分子），然后利用大肠杆菌来大量生产纯净的酶。

目前，研究人员还在探索中的问题有三个：其一，逐步实现燃料电池的小型化，以便移植后，昆虫能够正常奔跑或飞翔；其二，寻找合适的原料，以保证电池在昆虫体内能够长时间运行；其三，和其他研究小组合作，共同研发利用轻量化充电电池供能的低能耗信号发生器。

遗憾的是，即使该项研究最终获得成功，该系统预计也只能够间歇性使用。比如，装备了某种传感器的昆虫在测出房间中有害气体含量并将信息传出后，需要经过一小时的间隙蓄能后才能进行下一轮测量与信号传输。

陈云伟 检索，许婧 编译自 http://www.eurekalert.org/pub_releases/2012-01/cwru-ibc010612.php
原文标题: Implanted biofuel cell converts bug's chemistry into electricity
检索日期: 2012 年 1 月 9 日

2012 美国生物质经济展望

在过去的 6 年间，美国政府通过持续且覆盖面日益增大的联邦政策帮助生物经济快速增长。为了促进生物技术的研发和快速创新，美国总统奥巴马于 2011 年 9 月宣布将在 2012 年初发布国家生物经济蓝图（National Bioeconomy Blueprint），明确未来经济发展中可能出现的重大挑战。在此蓝图的支持下，美国将积极参与各项国际合作，共同建设生物经济体系。对工业生物技术在能源安全、气候变化以及可持续经济增长方面的潜力早有认识的经合组织是其合作伙伴之一。

生物经济涵盖了所有生物技术产业相关的经济活动，医药品、食品、农业与工业生物技术都被包含在内。作为其下的一个分支，生物质经济利用工业生物技术将可再生原料作物或废弃物转化为生物燃料、绿色塑料和可再生化学品等消费性产品。生物精炼厂是生物质经济的核心，用于将可再生生物质中的糖分、油脂和蛋白质转化为各种各样的消费性产品。原料经过加工后，所得半成品无论是在体积上还是价值上都得到了提升。生物精炼厂的作用就是将这些提升量尽可能的扩大化。

目前，生物技术工业组织（BIO）的各成员公司利用生物技术不断研发高能效的生产流程和高价值的产品。越来越多的工业生物技术产品正在替代传统石化产品。只是，有别于石油精炼厂长达数十年的发展史，生物精炼厂才刚刚起步，尚没有太多的时间在经济效益和规模上进行探索，需要依靠公共政策的支持。

也就是说，要建立持续发展的生物质经济，需要有稳定的、长期的、有超前意识的政策对生物技术公司、使用新技术的产品制造商、农业种植者和林务员在生物质的可持续生产与生物技术的有效利用方面进行支持，以提高生产力。一个需要优先考虑的问题是，为纤维作物残余物、能源作物和水藻生物质等下一代原料的生产、收集和处理建立健全的配套基础设施。这需要经过不断地实践，并获得美国政府强有力的政策支持。此外，持续创新并对加工方法进行改良有助于增加工业生物技术的产品种类。这就需要有政策对投资首个商业化生物精炼设施这一行为进行鼓励，并降低商务借贷的贷款方以及借款方的合作伙伴对生物技术的持续研发和新技术进行投资的风险，即使对产品的商业化生产也是如此。美国政府曾颁布的各项政策已经证明了其对研发的正面促进效应。

可即使如此，生物质燃料想要与化石燃料竞争还要面临许多挑战，其中部分来自固执的反对者与批评家。但事实上，对于生物质经济而言，其增长可促进本国制造业的发展、中低价位消费性产品出口量的增长，并改善美国的贸易平衡情况，进而加强美国的经济安全；通过降低对能源价格剧烈波动和进口石油的依赖来增强国家的能源安全；同时，通过使用清洁燃料并减少制造业所排放的温室气体等污染物

来提高国家的健康和环境指标。因此，**BIO** 认为，美国可利用其在工业生物技术、农业生产力和制造业改革方面的影响力来建设生物质经济，并为全美的经济发展创造价值。这些价值主要包括新的工作岗位、经济的重新增长、能源安全和国家安全。也就是说，生物精炼厂可帮助传统制造业创造新的经济增长点，并在制造业、农业、林业、运输业、配送业和建筑业中创造高质量工作岗位。

根据美国可再生燃料标准（**federal Renewable Fuel Standard, RFS**）对先进生物燃料的需求，全美已经有数百家生物燃料精炼厂，其中包括 50 多家已有或正在筹备中的纤维素生物燃料开发项目。在未来十年间，可再生化学品项目有可能会创造数万高质量工作岗位。到 2030 年，美国将产生八十多万个与该标准直接相关的工作岗位，相关培训非常必要。在这方面，不管是联邦政府还是州政府颁布的政策都能起到一定的积极作用。

总的来说，十年来，包括乙醇产业在内的各类生物技术产业都取得了长足发展。因此，**BIO** 对包括农业和林业在内的整个生物燃料和生物能源产业寄予厚望，并希望各产业的合作者们能以语言和行动来对生物质经济的建设进行支持。待其建成后，新技术或项目融资将不再是难题。届时，只需为遍布全美的数百家生物精炼厂培训出足够的技术工人即可。

陈云伟 检索，许婧 编译自 <http://biofuelsdigest.com/bdigest/2012/01/06/the-bio-based-economy-a-renewed-and-renewable-vision-for-2012/>，原文标题：The Bio-Based economy: A Renewed and Renewable Vision for 2012，检索日期：2012 年 1 月 9 日

美国生物制剂市场概况

2010 年，美国生物制剂市场的收益较前两年有所好转，销售额上升 6.5%，达到 513 亿美元，但并没有达到像 2002~2007 年那样的高增长。2010 年的增长主要由单克隆抗体和胰岛素两类产品推动，其中单克隆抗体是最畅销的产品，销售额达 185 亿美元。2011 预计增长 5% 左右。生物制剂市场增长缓慢的原因包括安全性问题、市场饱和、补偿限制的挑战、小分子专利产品与仿制产品的竞争加剧等。

在过去五年中，美国使用小分子仿制产品急剧增加。2010 年，仿制药占全国所有处方药的 78%，较之 2006 年的 63% 有所增长。由于未来三年许多专利即将到期，据预测，到 2015 年，仿制药将占处方药的 86%。这种仿制药的高使用率趋势可能会占取生物制剂的市场份额，需要有成本效益等数据来证明其使用已达到获批准的要求。

丁陈君 编译自 Saurabh Aggarwal, 2011-12-08. *Nature Biotechnology* 29:1083-1089

原文标题：What's fueling the biotech engine—2010 to 2011，检索日期：2012 年 1 月 9 日

版权及合理使用声明

中科院国家科学图书馆《科学研究监测动态快报》（简称《快报》）遵守国家知识产权法的规定，保护知识产权，保障著作权人的合法权益，并要求参阅人员及研究人员认真遵守中国版权法的有关规定，严禁将《快报》用于任何商业或其他营利性用途。未经中科院国家科学图书馆同意，用于读者个人学习、研究目的的单篇信息报道稿件的使用，应注明版权信息和信息来源。未经中科院国家科学图书馆允许，院内外各单位不能以任何方式整期转载、链接或发布相关专题《快报》。任何单位要链接、整期发布或转载相关专题《快报》内容，应向国家科学图书馆发送正式的需求函，说明其用途，征得同意，并与国家科学图书馆签订协议。中科院国家科学图书馆总馆网站发布所有专题的《快报》，国家科学图书馆各分馆网站上发布各相关专题的《快报》。其它单位如需链接、整期发布或转载相关专题的《快报》，请与国家科学图书馆联系。

欢迎对中科院国家科学图书馆《科学研究监测动态快报》提出意见与建议。

中国科学院国家科学图书馆

National Science Library of Chinese Academy of Sciences

《科学研究动态监测快报》

《科学研究动态监测快报》(简称系列《快报》)是由中国科学院国家科学图书馆总馆、兰州分馆、成都分馆、武汉分馆以及中科院上海生命科学信息中心编辑出版的科技信息报道类半月快报刊物,由中国科学院规划战略局、基础科学局、资源环境科学与技术局、生命科学与生物技术局、高技术局研究与发展局等中科院职能局、专业局或科技创新基地支持和指导,于2004年12月正式启动。每月1日或15日出版。2006年10月,国家科学图书馆按照统一规划、系统布局、分工负责、系统集成的思路,对应院1+10科技创新基地,重新规划和部署了系列《快报》。系列《快报》的重点服务对象首先是中科院领导、中科院专业局职能局领导和相关管理人员;其次是包括研究所领导在内的科学家;三是国家有关科技部委的决策者和管理人员以及有关科学家。系列《快报》内容将恰当地兼顾好决策管理者与战略科学家的信息需求,报道各科学领域的国际科技战略与规划、科技计划与预算、科技进展与动态、科技前沿与热点、重大研发与应用、科技政策与管理等方面的最新进展与发展动态。

系列《快报》现有13个专辑,分别为由中国科学院国家科学图书馆总馆承担的《基础科学专辑》、《现代农业科技专辑》、《空间光电科技专辑》、《科技战略与政策专辑》;由兰州分馆承担的《资源环境科学专辑》、《地球科学专辑》、《气候变化科学专辑》;由成都分馆承担的《信息科技专辑》、《先进工业生物科技专辑》;由武汉分馆承担的《先进能源科技专辑》、《先进制造与新材料科技专辑》、《生物安全专辑》;由上海生命科学信息中心承担的《生命科学专辑》。

编辑出版:中国科学院国家科学图书馆

联系地址:北京市海淀区北四环西路33号(100190)

联系人:冷伏海 王俊

电话:(010)62538705、62539101

电子邮件:lengfh@mail.las.ac.cn; wangj@mail.las.ac.cn

先进工业生物科技专辑

联系人:房俊民 陈方

电话:(028)85223853

电子邮件:fjm@clas.ac.cn; chenfang@clas.ac.cn