

DOI: 10.13376/j.cbls/2023010

文章编号: 1004-0374(2023)01-0063-09



熊燕, 中国科学院上海营养与健康研究所生命科学信息中心研究员, 长期从事合成生物学领域的战略研究, 主持和参与国家自然科学基金委-中国科学院学部“合成生物学发展战略研究”、国家重点研发计划“合成生物学”重点专项“合成生物学生物安全研究”、“上海合成生物学技术预见研究”等项目, 为国家和区域的合成生物学科技发展和政策管理提供决策参考。

2022年合成生物学发展态势

刘 晓¹, 张学博¹, 陈大明¹, 汪 哲^{1,2}, 熊 燕^{1*}

(1 中国科学院上海营养与健康研究所, 中国科学院上海生命科学信息中心, 上海 200031; 2 中国科学院大学, 北京 100049)

摘 要: 合成生物学已经进入快速发展阶段, 突破性成果不断涌现, 技术转化与产业应用也初见成效。DNA 合成、基因编辑、计算机辅助设计和过程自动化、机器学习等技术的进步和相关平台的建设, 以及政策的支持和投融资的持续活跃, 有望进一步推动生物产业及生物经济的发展。在新一轮科技变革与保护自然环境、减少碳排放的背景下, 世界主要国家更加注重生物经济的可持续发展。该文系统梳理了全球合成生物学在 2022 年的战略规划、研发和产业等方面的进展, 展望了未来在技术创新、产业应用等方面的发展前景。

关键词: 合成生物学; 生物产业; 生物经济; 可持续发展

中图分类号: Q81

文献标志码: A

Development trend of synthetic biology in 2022

LIU Xiao¹, ZHANG Xue-Bo¹, CHEN Da-Ming¹, WANG Zhe^{1,2}, XIONG Yan^{1*}

(1 Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; 2 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Synthetic biology has entered a stage of rapid development, breakthroughs are constantly emerging, and technology transformation and industrial applications have also achieved initial results. Advances in technologies such as DNA synthesis, gene editing, computer-aided design, process automation, machine learning and the construction of related platforms, as well as the continuous active investment and financing, are expected to further promote the development of the bioindustry and bioeconomy. Under the international background of a new round of scientific and technological change, protection of the natural environment, and reduction of carbon emissions, major

收稿日期: 2023-01-14; 修回日期: 2023-01-17

基金项目: 国家重点研发计划(2020YFA0908601); 国家自然科学基金(NFSC)-中国科学院(CAS)联合项目(XK2019-SMA002)

*通信作者: E-mail: yxiong@sinh.ac.cn

countries in the world are paying more attention to the sustainable development of the bioeconomy. This article systematically reviews the national strategic planning, R&D and industry of synthetic biology in 2022, and forward to the future development in technological innovation and industrial implementation.

Key words: synthetic biology; bioindustry; bioeconomy; sustainable development

合成生物学走过了 20 年的历程, 已经进入蓬勃发展阶段。近年来, 欧美等国家越来越重视在合成生物学领域的科技与产业布局, 相继发布或更新了相关战略规划与研究路线图等, 同时强调了合成生物学在生物经济可持续发展、环境保护和气候变化应对等国际重大议题中发挥的作用。随着合成生物学使能技术的进步, 基因组工程已经渗透到生命科学的各个领域; 超级计算工具在分子建模和预测方面开辟了崭新的方向; DNA 的编写、编辑和重新编码有望开发癌症、遗传性疾病等重大疾病的新疗法, 更是在新冠疫苗研发中发挥了重要作用。人工智能预测蛋白质折叠、基因编辑治疗遗传性血液疾病等多项成果被列入“十大科学突破”; 2021 年合成生物学领域的投融资达到 180 亿美元, 几乎是 2009 年以来投融资的总和; 多家合成生物学企业以 10 亿+美元的估值上市。本文重点梳理了 2022 年合成生物学在战略规划、研发进展、产业发展等方面的成果与举措, 展望了未来该领域在技术创新、产业应用等方面的发展前景。

1 国际重大战略规划

1.1 更加强调合成生物学在可持续发展中发挥的作用

美国工程生物学研究联盟 (EBRC) 于 2022 年 9 月发布《气候与可持续发展的工程生物学研究路线图》(Engineering Biology for Climate & Sustainability: A Research Roadmap for a Cleaner Future), 这是 EBRC 自 2019 年以来发布的第 4 份工程生物学相关路线图。该路线图首次围绕工程生物学在缓解和适应气候变化中的作用, 提出了在未来短期、中期、长期实现的相关目标和愿景, 有助于减少温室气体排放, 降低和消除环境污染, 促进生物多样性和生态系统保护^[1]。2022 年 6 月, 中国科技部等部门联合印发《科技支撑碳达峰碳中和实施方案 (2022-2030 年)》, 明确提出在新型绿色氢能技术方面, 研究发展基于合成生物学、太阳能直接制氢等绿氢制备技术; 在二氧化碳高值转化利用技术方面, 发展以水、二氧化碳和氮气等为原料直接高效合成甲醇等绿色可再生燃料的技术^[2]。

1.2 更加关注利用合成生物学推动生物经济的发展

合成生物学的快速发展使 DNA 合成和测序等生物工程操作的成本显著降低, 增加了制定可持续、可扩展和创新生物制造解决方案的机会。美国总统拜登在 2022 年 9 月签署《关于推进生物技术和生物制造创新以实现可持续、安全和可靠的美国生物经济》的行政命令 (Advancing Biotechnology and Biomanufacturing Innovation for a Sustainable, Safe, and Secure American Bioeconomy), 旨在协调联邦政府推进生物技术和生物制造发展^[3]。为此, 美国政府进行了一系列新的资源投入, 利用超过 20 亿美元的资金启动该项国家生物技术和生物制造的倡议, 实现降低药价、创造就业机会、加强供应链、改善健康以及减少碳排放等目标。其中, 美国国防部 (DOD) 将在未来 5 年内投资 10 亿美元建设生物制造基础设施。2022 年 5 月, 中国国家发展和改革委员会印发《“十四五”生物经济发展规划》, 将生物经济作为今后一段时期中国科技经济战略的重要内容, 包括开展生物领域关键核心技术攻关和前沿生物技术创新, 加快发展高通量基因测序技术, 加强微流控、高灵敏等生物检测技术的研发, 推动合成生物学技术创新, 并明确提到“发展合成生物学技术, 探索研发人造蛋白等新型食品, 实现食品工业化迭代升级, 降低传统养殖业带来的环境资源压力”^[4]。世界经济论坛 (WEF) 召开系列研讨会后发布《加速生物制造革命》(Accelerating the Biomanufacturing Revolution) 白皮书, 提出实现生物经济发展的关键战略^[5]。

1.3 更加重视合成生物学的生物安全与治理体系建设

合成生物学的生物安全与监管治理一直受到研究和商业化, 以及生物安全固有不确定性带来的挑战。2022 年 3 月, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 发布针对 CAR-T 细胞产品研发和人类基因治疗产品的两份行业指南草案。前者针对性地提供了有关化学成分、生产制造与质量控制 (CMC)、药理学和毒理学以及临床 (包括临床药理学) 研究的建议^[6]; 后者则针对在人类体细胞基因组编辑产品的新药研究申请 (IND) 中应该包含哪些信息用于评估其安

全性和质量提出明确建议^[7]。早在2010年,美国卫生与公众服务部(HHS)就发布了《合成双链DNA供应商筛选框架指南》,并于2022年为新版征求意见。美国EBRC安全工作小组专门就其指南更新提出建议,要尽快更新对合成DNA供应商的指南;开发DNA合成筛选系统的评估标准和指标;激励企业购买具有筛选系统的合成核苷酸产品等^[8]。欧洲分子生物学组织(EMBO)也指出,合成生物学领域目前缺乏创新的生物安全标准,这不仅是一个未解决的政策空白,同时也限制了合成生物学许多潜在的应用^[9]。

2 重要研发进展与平台建设

2.1 使能技术创新,进一步提高了设计改造生物的能力

基因编辑技术快速迭代升级,已经从最初依赖细胞自然发生的同源重组,发展到几乎可在任意位点进行的靶向切割,其操作的简易和高效极大地提升了遗传改造的能力。康奈尔大学与博德研究所先后发现和解析了新的CRISPR-Cas系统Cas7-11,该系统可以通过gRNA引导靶向激活蛋白酶Csx29,并对蛋白底物进行切割^[10-11];同时,研究人员还开发了与之相关的荧光标记工程变体,可以应用于活细胞中的RNA转录检测^[12]。上海科技大学开发了一种新型基因靶向技术iMAP,并用该技术快速鉴定了来自39种组织中90个基因的基本功能,构建了世界首张小鼠“基因扰动图谱”,使了解整个生物体的基因功能成为可能^[13]。随着DNA合成技术的发展,基于DNA的存储能力的挖掘也在不断加深。通过将DNA合成技术与纠错编码结合,天津大学把10幅敦煌壁画信息写入DNA中,实现了高密度(295 PB/g, 1 PB = 1 024 TB)的数据存储,并设计了基于德布莱英图理论的序列重建算法解决DNA断裂等问题以实现长期保存^[14];华盛顿大学开发了用于体内分子记录的“DNA打字机”,记录和解码了数千个符号、复杂事件历史和短文本消息,利用“DNA打字机”结合单细胞测序重建3 257个细胞的单系谱系,展示了一个能在活真核细胞内运行的人工数字系统^[15]。

过去几年,人工智能(AI)给蛋白质设计领域带来了巨大变革,AlphaFold算法可以快速预测蛋白质的复杂三维结构,从而有助于理解蛋白质功能和识别药物靶标。2022年,DeepMind公司与欧洲生物信息研究所合作,利用AlphaFold预测出超过

100万个物种的2.14亿个蛋白质结构,几乎涵盖了地球上所有已知蛋白质,这一突破将加速新药开发,为基础科学带来全新革命^[16]。

2.2 新型底盘生物的构建,拓展了工程生物平台的应用前景

对底盘细胞进行多维度的改造与构建,是实现“建物致知”和“建物致用”目标的重要手段,也将为医药、工业等多个领域的生产应用提供优良的细胞工厂。英国布里斯托大学以原核细胞为基础材料,自下而上设计构建了一种新型人造成细胞,这种人工生产的新细胞继承了多种不同的生物成分,能表现出一定的生命特征,可以进行基因表达,有糖酵解过程和酶催化的现象,这是首次利用活性原核细胞构建类真核细胞体系,对未来的工程生物学和生物技术领域有很大帮助^[17]。丹麦科技大学和加州大学伯克利分校合作,通过56次基因编辑对酵母细胞进行改造,涉及到30个合成步骤,是目前为止利用微生物作为细胞工厂进行生物合成的最长合成线路,这种工程化酵母可以用来进行重要抗癌药物长春碱和长春新碱的生物合成,未来可以作为一种生产平台生产更多其他分子^[18]。加州大学圣地亚哥分校利用原生大肠杆菌作为底盘进行功能性改造,工程化的原生大肠杆菌在给药几个月后会改变宿主的相关功能,继而影响其生理机能和逆转病理现象,为未来实现活细菌移植到肠道、应用活菌疗法逆转宿主发生的疾病奠定了基础^[19]。韩国浦项科技大学利用遗传线路作为微生物的“向导”,开发了一种“种群引导器”,并将其引入共培养联合体,诱导微生物之间合作以提高生产力,这种合成微生物群落未来或可作为工业生产的强大平台^[20]。

2.3 医药健康、食品开发、碳中和等领域的应用成果凸显

合成生物学在医疗健康领域有更广泛的应用,例如,利用基因编辑技术治疗遗传疾病,设计细胞行为和表型精确调控的免疫细胞治疗肿瘤,开发快速、灵敏的诊断试剂,改造微生物和合成人工噬菌体来治疗疾病,改造微生物生产医疗耗材和药物成分等^[21]。瑞士伯尔尼大学和苏黎世联邦理工学院基于CRISPR的记录系统Record-seq连续记录了肠道菌群中基因表达的历史,Record-seq提供了一个可扩展的、无创的平台,有助于阐明细菌在肠道中的动态响应,为体内微生物相互作用如何促进哺乳动物宿主的健康提供了新的思路^[22]。中国科学院纳米科学卓越中心提出了一种基于工程菌与外膜囊泡

(OMV) 的新型口服肿瘤疫苗, OMV 与肿瘤抗原融合并由摄入的基因工程细菌在肠道中产生, 这种工程菌原位生产 OMV 也为开发其他口服疫苗和疗法提供了新策略^[23]。

细胞培养肉技术是近年来兴起的一种新型食品合成生物技术, 其通过大规模培养动物细胞获得肌肉、脂肪等组织, 再经食品化加工生产得到肉类食品。与传统养殖方式相比, 细胞培养肉技术在环境资源保护、公共健康等方面表现出较大优势^[24]。耶路撒冷希伯来大学通过研究证明了鸡成纤维细胞的自发永生化和遗传稳定性, 估计生产成本为每磅 1.8~4.5 美元, 是一种具有成本效益的细胞培养鸡肉生产方法^[25]。

合成生物学家也为“碳负”技术的探索与研究提供了可能。麻省理工学院等机构通过调整微生物代谢工程, 成功将混合塑料废物转化为具有商业价值的化学品^[26]。LanzaTech 公司与美国西北大学合作, 通过高通量构建工程菌株、组学分析与建模、发酵放大和生命周期分析, 最终达到异丙醇和丙酮的高效生产, 扩大 60 倍的现场生产试验结果显示, 气体发酵过程中产生的丙酮和异丙醇的温室气体排放量分别为 $-1.78 \text{ kg CO}_2 \text{ e/kg}$ 和 $-1.17 \text{ kg CO}_2 \text{ e/kg}$,

实现了中试规模的“碳负”生产^[27]。电子科技大学、中国科学院深圳先进技术研究院、中国科学技术大学等机构创建了一种二氧化碳转化新路径, 通过电催化与生物合成相结合, 成功以二氧化碳和水为原料合成了葡萄糖和脂肪酸, 为人工和半人工合成“粮食”提供了新路径^[28]。

2.4 工程平台推动生物制造发展

标准化 DNA、高通量筛选系统、“设计 - 构建 - 测试 - 学习”循环的迭代工程和机器学习算法, 不仅提供了优化设计选项, 还拓展了更快、更大的生物设计空间。以生物铸造厂形式进行的这种大规模的研发与探索工作有望为特定问题找到更多、更好的解决方案, 也使得其在应对流行病等威胁时可以发挥更大的作用。例如, 伦敦生物铸造厂的模块化开放式自动检测平台在新冠疫情期间为医护人员提供了超过 80 万次的测试服务^[29]。此外, 美国国防部 2020 年支持建立的生物工业制造和设计生态系统 (BioMADE) 在 2022 年启动了 7 项聚焦技术转化阶段的创新项目 (表 1)^[30]。

3 合成生物学加速全球生物产业革命

近年来, 全球合成生物学市场、初创公司愈发

表1 2022年BioMADE新增的技术创新项目

项目名称	承担机构	项目简介
合理发酵放大: 代谢动力学对流体动力学变化的响应	爱荷华州立大学、Cargill、Geno	通过开发缩小规模的工具、指南和最佳实践来帮助减轻发酵放大的内在风险
β -甲基戊酸内酯下游加工和应用开发	Valerian Materials、明尼苏达大学等	优化 β -甲基戊内酯的发酵和下游加工, 并能够工程化地回收或分解这些可持续材料
工业生物技术中的生物质再利用过程	Geno、伊利诺伊大学	研究、测试和验证提高细菌生物催化剂发酵过程产量的方法
美国国内疫苗生产的供应链	Amyris、加州大学伯克利分校	开发和演示几种脂质佐剂的中试规模生产, 以支持冠状病毒疫苗的生产
用于血清学检测和对策的抗原分布式生产	加州大学戴维斯分校、波士顿大学等	推进生物制造平台和技术验证, 实现美国国内快速、经济高效、分布式抗原制造, 用于冠状病毒的检测和医疗
合成生物学产品开发的基准测试	加州大学伯克利分校、Amyris、Ginkgo Bioworks等	通过对BioMADE成员公司的产品开发绩效和最佳实践进行基准测试, 提高整个生物工业制造生态系统中生物制品的商业准备程度
Squitex: 可持续和全天然高性能面料	Tandem Repeat	扩大生产Squitex的上游和下游工艺

活跃, 呈高速增长态势。根据 Markets and Markets 预测, 全球合成生物学市场规模将从 2021 年的 95 亿美元增至 2026 年的 307 亿美元, 复合年增长率为 26.5%^[31]。

3.1 行业投融资持续活跃

由于疫情、经济等多种因素影响, 2022 年的整体投融资规模有所减少, 但合成生物学行业仍然保持着比较稳定的投资热度, 尤其是医药健康、食品农业、工业材料、消费品等应用领域的企业, 以及技术平台型企业都不同程度地获得了资金(图 1)。以中国合成生物学行业的投融资为例, 微构工场、未名拾光、胎如生物、百葵锐、擎科生物、森瑞斯、蓝晶微生物等企业相继完成融资, 甚至有多家企业在一年内完成 2 轮或 2 轮以上融资; 蓝晶微生物更是以 8 亿元的融资额刷新了中国国内合成生物学领域投融资记录。

3.2 医药健康和食品等领域持续受资本青睐

2022 年, 医药健康与食品等领域仍然是获得资金的主要领域。从医药健康和食品领域合成生物学企业 2022 年的融资事件可以看出, 多数获得融资的合成生物学企业仍然处于早期发展阶段, 获投轮次也以天使轮、种子轮、A 轮为主, 获得 B 轮以上的企业还比较少(表 2)。

2022 年, 有多家医药健康领域企业在新药研

发或新疗法上取得突破。合成生物学驱动的精神药物研发公司 PsyBio Therapeutics 在获得所有必要的批准和许可后, 将通过其技术平台生物合成的裸盖菇素产品进行临床试验^[32]。Synlogic 公布了其工程菌药物的新进展^[33], 该公司通过合成生物学方法开发的高胱氨酸尿症药物 SYNBI353, 在健康志愿者接受多次递增剂量的 I 期临床试验中取得机制证据和积极结果; 同时, SYNBI353 已获得美国 FDA 孤儿药的资格认定 (ODD), 用于治疗高胱氨酸尿症。作为一家开发用于癌症和其他疾病疗法的可编程 mRNA 的公司, Strand Therapeutics 2022 年 11 月获得的 A 轮融资又增加了 4 500 万美元, 使其 A 轮融资总额达到 9 700 万美元, 这些资金将用于推进公司的第一个候选药物, 用于实体瘤的 mRNA 疗法, 预计 2023 年进入 I 期临床试验^[34]。

随着人口、环境和气候压力的加剧, 人们对可持续发展与食品安全的关注推动了合成生物学在食品领域的应用。2022 年 11 月, 美国 FDA 完成对合成生物学公司 UPSIDE Foods 细胞培养肉类的安全认证。此外, UPSIDE Foods 在 4 月获得 4 亿美元的 C 轮融资, 这是迄今为止细胞培养肉业内最大的一笔融资^[35]。周子未来食品科技公司与南京农业大学联合研发的细胞培养肉在百升级生物反应器中完成种子细胞扩大培养, 这是中国细胞培养肉首次进

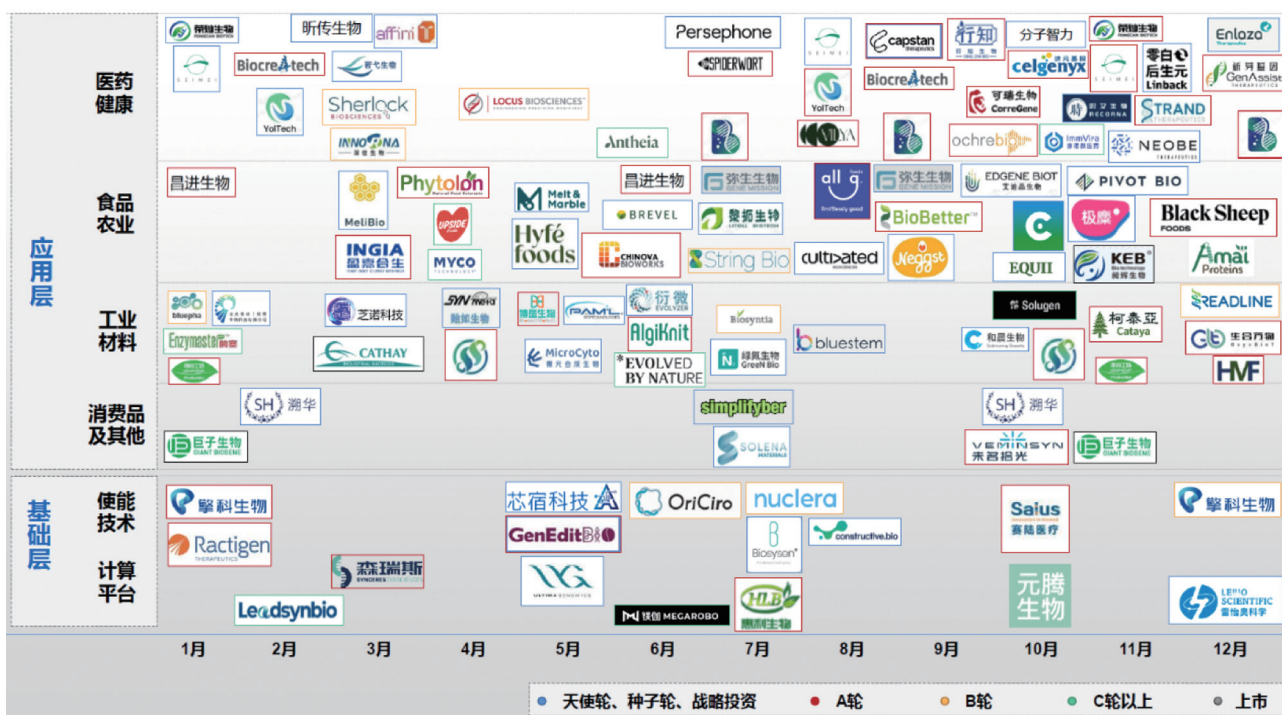


图1 2022年获得投资的合成生物学企业(例举)

表2 2022年医药健康与食品领域合成生物学企业投融资事件(例举)

公司名称	获投轮次	时间	金额	简介
医药健康				
百葵锐	Pre-A	2022.02	近5 000万元	靶向杀菌蛋白和功能多肽、抗生素耐药性生物合成
	Pre-A+	2022.09	数千万元	
尧唐生物	天使轮	2022.02	数千万元	开发新一代mRNA药物和基因编辑药物
	Pre-A	2022.08	未透露	
昕传生物	种子轮	2022.03	1亿元	细胞治疗
深信生物	B	2022.03	1.2亿美元	mRNA药物及递送载体
Sherlock Biosciences	B	2022.03	8 000万美元	生物诊断
Affini-T	战略投资	2022.03	1.75亿美元	开发工程TCR-T细胞疗法
Locus Biosciences	B	2022.05	3 500万美元	噬菌体疗法
百迈生物	A	2022.07	超5 000万元	肿瘤免疫治疗药物研发
	A+	2022.09	数千万元	
	A++	2022.12	千万级元	
Vilya	A	2022.08	5 000万美元	利用人工智能设计蛋白质, 从头合成新药
Novome Biotechnologies	B	2022.09	4 350万美元	利用工程改造微生物以用于疾病治疗
Capstan Therapeutics	种子轮+A	2022.09	1.65亿美元	开发精确的体内细胞工程
济元基因	A	2022.10	亿级元	开发通用型细胞免疫治疗产品
可瑞生物	Pre-A+	2022.10	亿级元	肿瘤免疫治疗技术研发
Ochre Bio	A	2022.10	3 000万美元	siRNA肝病疗法
邦耀生物	B	2022.11	2亿元	基因编辑与细胞治疗研发
科弈药业	A	2022.11	近5亿元	肿瘤免疫治疗创新药研发
时夕生物	天使轮	2022.11	数千万元	基于RNA编辑技术的疾病治疗
泽纳仕生物	B	2022.11	1.18亿美元	开发免疫治疗药物
圣域生物	Pre-A	2022.11	超亿元	合成新一代靶点的药物研发
Strand Therapeutics	A	2022.11	4 500万美元	可编程的mRNA疗法
威斯津生物	A	2022.12	1.5亿元	核酸药物的研发和生产
新芽基因	A	2022.12	数千万美元	基因治疗药物研发
Enlaza Therapeutics	种子轮	2022.12	6 100万美元	合成蛋白质, 开发癌症靶向药
食品领域				
昌进生物	Pre-A	2022.01	5 500万元	新型微生物蛋白及生物合成蛋白
	A	2022.06	1.4亿元	
盈嘉合生	A	2022.03	数千万元	利用合成生物学技术制造天然活性成分
Phytolon	A	2022.04	1 450万美元	利用酵母细胞生产天然食品着色剂
UPSIDE Foods	C	2022.04	4亿美元	细胞培养肉
Myco Technology	E	2022.04	8 500万美元	利用蘑菇菌丝体解决食品行业挑战
All G Foods	A	2022.08	2 500万澳元	制造替代蛋白质
BioBetter	A	2022.09	1 000万美元	研发细胞肉生产所需的生长因子
Standing Ovation	A	2022.09	1 200万欧元	开发和生产酪蛋白以生产非动物和无乳糖奶酪和乳制品
Prolific Machines	种子轮+A	2022.09	4 200万美元	规模化细胞培养肉
C Foods遇见味来	种子轮	2022.10	近千万元	细胞培养肉/替代蛋白
极麋生物	天使轮	2022.11	2 000万元	细胞培养牛肉
Amai Proteins		2022.12	1亿美元	100%蛋白质成分的甜味剂
Black Sheep Foods	A	2022.12	1 230万美元	植物基羊肉

入百升级生物反应器试生产阶段, 或将加速中国细胞培养肉产业化, 更快推动细胞培养肉在中国“走”上餐桌^[36]。

3.3 技术与平台型企业稳步发展

合成生物学技术与平台类型的企业以使能技术创新企业为主, 其他包括了生物工程平台、自动化

等领域的企业。在基因合成方面, 专注于自动化台式合成生物学系统的公司 Codex DNA 推出 BioXp™ 平台的第三代产品: BioXp™9600 商业版本, 是用于合成生物学工作流程的全自动、高通量台式平台, 可加速新疫苗和生物制剂的开发^[37]。在自动化平台方面, 镁伽科技完成近 3 亿美元的 C 轮融资, 将继续深化镁伽在生命科学智能自动化领域的研发投入及产能扩充。

4 展望

合成生物学的发展已进入第三个十年, 预计下一个十年, 合成生物学研究领域的 10 项关键技术包括了人造细胞、细胞模拟器、定制基因组、定向进化、多细胞系统、生物传感、工程活性材料等研究方向, 以及自动化、深度学习和进化控制等工程生物学新方法^[38]。随着技术的发展与进步, 合成生物学的应用领域也将日趋成熟。

4.1 使能技术突破推动行业发展的同时带来新产业机会

在合成生物学研究“设计-构建-测试-学习”(DBTL)循环的每个环节, 都需要相应的底层技术支持。DNA 合成、基因编辑、基因组测序及注释等底层技术的不断进步推动着行业的发展。DNA 合成方面, 对于庞大基因组的合成需要更高效率、更高精度, 同时需要进一步降低合成成本。基因编辑方面, 目前 CRISPR/Cas9 已经在高通量筛选、基因治疗等方面有了广泛的应用, 但其在编辑效率、精确度及脱靶率等方面仍有很多问题需要解决。同时, 随着对 CRISPR 系统的研究逐渐深入, 先导编辑等基于 CRISPR/Cas9 系统的延伸技术也陆续被开发。基因编辑技术未来的进一步发展将为合成生物学在菌株改良、疾病治疗等多个方面提供更高效的工具。

低成本、高速率的 DNA 合成技术也为 DNA 储存等新的研究和产业带来机遇。DNA 自身具有极高的信息密度和稳定性, 使其成为存储系统的有力候选, 但目前合成技术的成本和速度限制了 DNA 储存的应用和商业化。按照当前 DNA 合成成本计算, 仍需降低 6~8 个数量级才能使得 DNA 数据存储成本与目前硬盘存储的 (约 100 元/TB) 相近^[39]。

4.2 合成生物学有望逐步向理性设计的方向发展

目前, 合成生物学在理性设计方面还存在很多不足, 绝大部分人工生物系统的改造仍然依赖大量重复的试错工作。2021 年召开的“定量合成生物学”

主题香山科学会议也指出, 当前合成生物学最主要的瓶颈在于缺乏对生命系统的理性设计, 下一阶段的目标是“在对生命过程的‘真理解’基础上建立模型、设计合成, 提高实现预期目标的效率”^[40]。

同时, 实现理性设计的目标既要有相应的预测算法, 也要有海量的数据积累。近年来, 工程化平台通过引入自动化高通量设备, 在 DBTL 工程学策略指导下, 积累实验数据, 并将数据用于指导工程优化和理性设计。此外, 人工智能、机器学习、深度学习等技术的突破并应用于蛋白质结构预测, 让合成生物学有望在不久的将来逐步向理性设计方向发展。

4.3 合成生物学产业落地仍然面临诸多挑战

合成生物学领域在过去几年涌现出大量初创公司, 投融资规模也在稳定增长, 但合成生物学行业整体仍然处于早期发展阶段, 多数合成生物学初创企业也还在技术研发阶段。2021 年, 合成生物学代表性企业 Zymergen、Ginkgo、Amyris 等股价相继出现大幅下跌, 也让行业看到了面临的挑战。一方面, 合成生物学领域投资金额高、变现慢、商业前景存在不确定性。目前, 市面上合成生物学项目的估值普遍较高, 但离商业化还较远。另一方面, 虽然行业应用前景广阔, 但这个赛道还是需要能落地的技术突破。未来几年, 底层技术突破验证和转化扩容, 是从实验室走到工业界、系统性打通产业转化路径的关键。合成生物学在规模放大的产业化过程中仍存在较高失败风险, 这也会影响下游企业与技术平台企业合作的意愿。对技术平台型企业而言, 仅依靠平台为客户提供研发服务并不足以支撑其发展, 即便是欧美已经上市的公司, 其研发服务的盈利模式也还未得到完全验证^[41]。此外, 合成生物学技术和产品的升级必然带来监管的新挑战, 相关安全评估、准入标准、管理措施等都需依据技术的特点、发展趋势及应用的变化发展及时做出更新和调整, 识别不同技术、方法和产品的关键风险点, 确保对合成生物学技术及成果转化或产品应用的安全进行科学的评估和监管^[42]。

[参 考 文 献]

- [1] Engineering Biology Research Consortium. Engineering Biology for Climate & Sustainability: A Research Roadmap for a Cleaner Future[EB/OL]. 2022. <http://roadmap.ebrc.org>. doi:10.25498/E4SG64.
- [2] 科技部等. 科技部等九部门关于印发《科技支撑碳达峰碳中和实施方案(2022-2030年)》的通知[EB/OL].

2022. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-08/18/content_5705865.htm.
- [3] The White House. Advancing Biotechnology and Biomanufacturing Innovation for a Sustainable, Safe, and Secure American Bioeconomy[EB/OL]. <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/presidential-actions/2022/09/12/executive-order-on-advancing-biotechnology-and-biomanufacturing-innovation-for-a-sustainable-safe-and-secure-american-bioeconomy/>
- [4] 国家发展改革委. 国家发展改革委印发《“十四五”生物经济发展规划》[EB/OL]. [2023-01-12]. https://www.ndrc.gov.cn/xxgk/jd/jd/202205/t20220509_1324417.html?code=&state=123.
- [5] World Economic Forum. Accelerating the Biomanufacturing Revolution[EB/OL]. 2022. <https://www.weforum.org/whitepapers/accelerating-the-biomanufacturing-revolution>.
- [6] FDA. Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products[EB/OL]. 2022. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-development-chimeric-antigen-receptor-car-t-cell-products>.
- [7] FDA. Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing[EB/OL]. 2022. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/human-gene-therapy-products-incorporating-human-genome-editing>.
- [8] EBRC. Security Screening in Synthetic DNA Synthesis [EB/OL]. 2022. <http://www.ebrc.org>.
- [9] Pei L, Garfinkel M, Schmidt M. Bottlenecks and opportunities for synthetic biology biosafety standards. *Nat Commun*, 2022, 13: 2175
- [10] Hu C, van Beljouw SPB, Nam KH, et al. Craspase is a CRISPR RNA-guided, RNA-activated protease. *Science*, 2022, 377: 1278-85
- [11] Strecker J, Demircioglu FE, Li D, et al. RNA-activated protein cleavage with a CRISPR-associated endopeptidase. *Science*, 2022, 378: 874-81
- [12] Kato K, Okazaki S, Schmitt-Ulms C, et al. RNA-triggered protein cleavage and cell growth arrest by the type III-E CRISPR nuclease-protease. *Science*, 2022, 378: 882-9
- [13] Liu B, Jing Z, Zhang X, et al. Large-scale multiplexed mosaic CRISPR perturbation in the whole organism. *Cell*, 2022, 185: 3008-24.e16.
- [14] Song L, Geng F, Gong ZY, et al. Robust data storage in DNA by de Bruijn graph-based *de novo* strand assembly. *Nat Commun*, 2022, 13: 5361
- [15] Choi J, Chen W, Minkina A, et al. A time-resolved, multi-symbol molecular recorder via sequential genome editing. *Nature*, 2022, 608: 98-107
- [16] Callaway E. ‘The entire protein universe’: AI predicts shape of nearly every known protein. *Nature*, 2022, 608: 15-6
- [17] Xu C, Martin N, Li M, et al. Living material assembly of bacteriogenic protocells. *Nature*, 2022, 609: 1029-37
- [18] Zhang J, Hansen LG, Gudich O, et al. A microbial supply chain for production of the anti-cancer drug vinblastine. *Nature*, 2022, 609: 341-7
- [19] Russell BJ, Brown SD, Siguena N, et al. Intestinal transgene delivery with native *E. coli* chassis allows persistent physiological changes. *Cell*, 2022, 185: 3263-77.e15
- [20] Kang CW, Lim HG, Won J, et al. Circuit-guided population acclimation of a synthetic microbial consortium for improved biochemical production. *Nat Commun*, 2022, 13: 6506
- [21] Tan X, Letendre JH, Collins JJ, et al. Synthetic biology in the clinic: engineering vaccines, diagnostics, and therapeutics. *Cell*, 2021, 184: 881-98
- [22] Schmidt F, Zimmermann J, Tanna T, et al. Noninvasive assessment of gut function using transcriptional recording sentinel cells. *Science*, 2022, 376: eabm6038.
- [23] Yue Y, Xu J, Li Y, et al. Antigen-bearing outer membrane vesicles as tumour vaccines produced *in situ* by ingested genetically engineered bacteria. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6: 898-909
- [24] 关欣, 汪丹丹, 方佳华, 等. 细胞培养肉技术: 研究进展与未来展望. *中国食品学报*, 2022, 22: 1-13
- [25] Pasitka L, Cohen M, Ehrlich A, et al. Spontaneous immortalization of chicken fibroblasts generates stable, high-yield cell lines for serum-free production of cultured meat. *Nat Food*, 2022[Online ahead of print] <https://doi.org/10.1038/s43016-022-00658-w>
- [26] Sullivan KP, Werner AZ, Ramirez KJ, et al. Mixed plastics waste valorization through tandem chemical oxidation and biological funneling. *Science*, 2022, 378: 207-11
- [27] Liew FE, Nogle R, Abdalla T, et al. Carbon-negative production of acetone and isopropanol by gas fermentation at industrial pilot scale. *Nat Biotechnol*, 2022, 40: 335-44
- [28] Zheng T, Zhang M, Wu L, et al. Upcycling CO₂ into energy-rich long-chain compounds via electrochemical and metabolic engineering. *Nat Catal*, 2022, 5: 388-96
- [29] Vickers CE, Freemont PS. Pandemic preparedness: synthetic biology and publicly funded biofoundries can rapidly accelerate response time. *Nat Commun*, 2022, 13: 453
- [30] BioMADE Projects[EB/OL]. <https://www.biomade.org/projects>.
- [31] MarketsandMarkets. Overview of the Synthetic Biology Market[EB/OL]. 2021. [2023-01-12]. <https://www.genengnews.com/topics/genome-editing/synthetic-biology/overview-of-the-synthetic-biology-market/>.
- [32] PsyBio Therapeutics. PsyBio Therapeutics Reaches Agreement to Conduct Initial Psilocybin Clinical Trial[EB/OL]. 2022. <https://www.psybiolife.com/press>.
- [33] Synlogic. Synlogic Announces Achievement of Proof of Concept for SYN8802 in Enteric Hyperoxaluria Based on Urinary Oxalate Lowering in Phase 1b Study[EB/OL]. 2022. <https://investor.synlogictx.com/news-releases/news-release-details/synlogic-announces-achievement-proof-concept-synb8802-enteric>.
- [34] Strand Therapeutics Announces Series A1 Bringing Total Round to US\$97 Million[EB/OL]. 2022. <https://www.businesswire.com/news/home/20221128005064/en/>.
- [35] UPSIDE Foods. Series C Funding Brings the UPSIDE of

- Meat One (Giant) Step Closer[EB/OL]. 2022. <https://upsidefoods.com/upside-series-c-fundraising-round/>.
- [36] 周子快讯. 国内细胞培养肉首次进入百升级生物反应器试生产阶段[EB/OL]. 2022. <http://www.joesfuturefood.com/newsinfo/4848544.html>.
- [37] Codex DNA. Codex DNA Debuts Next-Generation Automated Synthetic Biology Workstation[EB/OL]. 2022. <https://www.globenewswire.com/news-release/2022/09/19/2518145/0/en/Codex-DNA-Debuts-Next-Generation-Automated-Synthetic-Biology-Workstation.html>.
- [38] Gallup O, Ming H, Ellis T. Ten future challenges for synthetic biology. *Eng Biol*, 2021, 5: 51-9
- [39] 黄小罗, 戴俊彪. 人工DNA合成技术: DNA数据存储的基石. *合成生物学*, 2021, 2: 335-53
- [40] 赵国屏, 刘陈立, 赵广立. 我国迎来定量合成生物学发展重要契机[N]. *中国科学报*, 2021-12-06(004)
- [41] 兴业证券. 合成生物学深度报告: 推陈出新, 欣欣向荣[R]. 行业深度研究报告. 2022
- [42] 刘晓, 汪哲, 陈大明, 等. 合成生物学时代的生物安全治理. *科学与社会*, 2022, 12: 1-14