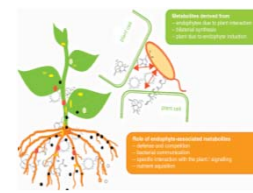
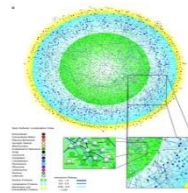
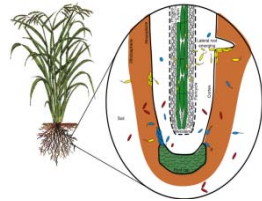
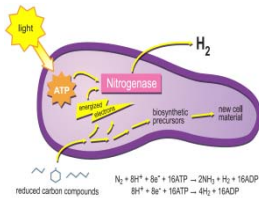


合成生物学前沿进展与 农业应用

中国农业科学院生物技术研究所

燕永亮

2020年2月27日

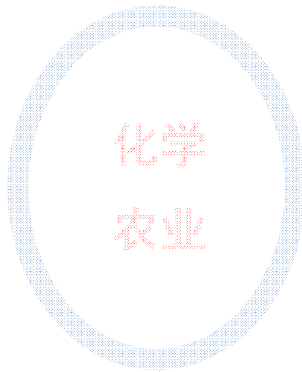


全球农业科技发展历程

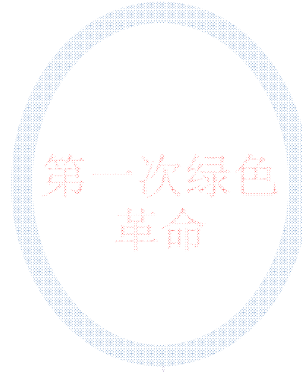
18世纪



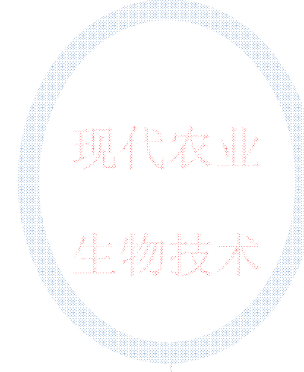
19世纪



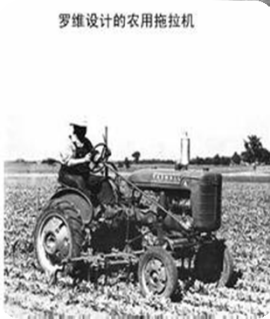
20世纪



21世纪



罗维设计的农用拖拉机

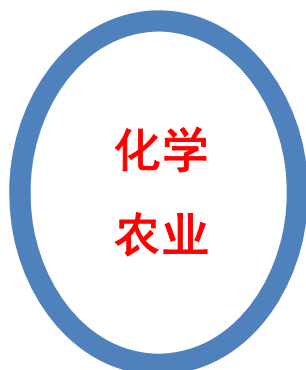


18世纪第一次工业革命，催生和促进了机械化农业的发展，极大提高了农业劳动生产率。

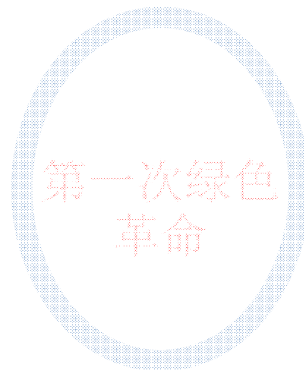
18世纪



19世纪



20世纪

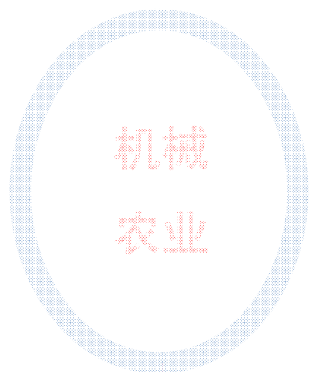


21世纪以来

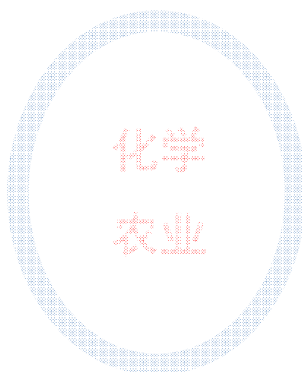


19世纪中后期，化肥和农药等农用化学品被大量使用，化学农业的兴起更加稳定地提高了作物产量。

18世纪



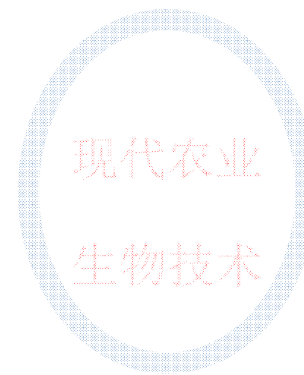
19世纪



20世纪



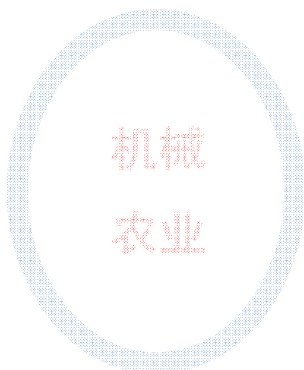
21世纪以来



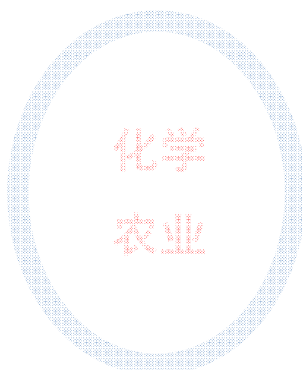
第一次农业育种的绿色革命

- 美国杂交玉米
- 墨西哥矮秆小麦
- 我国超级杂交稻

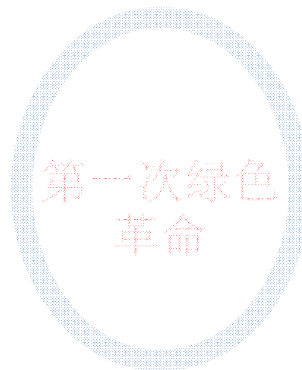
18世纪



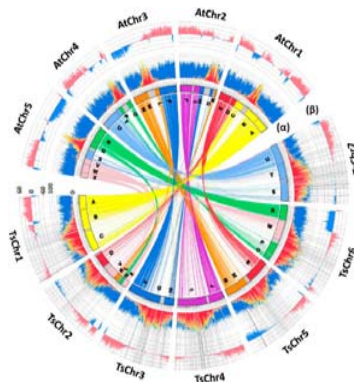
19世纪



20世纪



21世纪以来



新一轮农业科技革命，大幅度提高水、肥、光利用效率。

- 农业大数据与云计算
- 基因组编辑技术
- 合成生物技术

报告提纲

- 一、现代农业生物技术的发展趋势
- 二、国际合成生物学发展动态
- 三、我国合成生物学发展现状
- 四、人工生物固氮体系研发进展

现代生物技术的发展历程

基因编辑与合成生命时代
大数据与云计算

组学和后组学时代
2000年聚乳酸等代谢工程产品

基因工程时代
1982年重组人胰岛素
1993年延熟保鲜转基因番茄

分子生物学时代

1953年，DNA双螺旋模型建立，开辟分子生物学研究的新纪元

1977年重组DNA技术建立，拉开了现代生物技术及其产业发展序幕。

2000年完成人类全基因组测序，进入组学和后组学时代

2008年实现了1.1Mb细菌基因组的全合成。

2013年基因编辑技术突破并广泛应用

孟德尔遗传发现

1856年，普通遗传学

(一) 后组学时代：微生物组学研究

测序技术精度大幅度提高，成本大幅度降低，新一代技术不断涌现

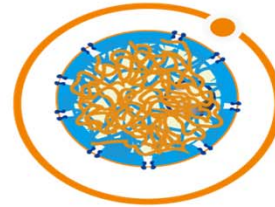
● 单细胞测序

单细胞基因组测序
单细胞转录组测序
单细胞G&T测序
单细胞BS测序
单细胞Hi-C测序
...



● 三维基因组测序

动物群体细胞Hi-C测序
植物群体细胞Hi-C测序
目标区域捕获Hi-C测序
...



● 表观基因组测序

WGBS/RRBS测序
ChIP-DNA测序
MeDIP测序
Target-BS测序
RRHP测序
6mA测序
...



● RNA测序

转录组测序
表达谱测序
小RNA测序
LncRNA测序
CircRNA测序
宏转录组测序
...



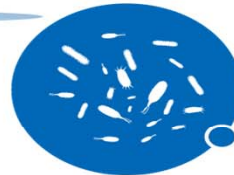
● 人类基因组测序

全基因组重测序
外显子组测序
目标区域测序
ctDNA测序
FFPE样本测序
肿瘤基因检测芯片
...



● 动植物基因组测序

动植物基因组*De novo*测序
全基因组重测序
简化基因组测序(RAD-seq)



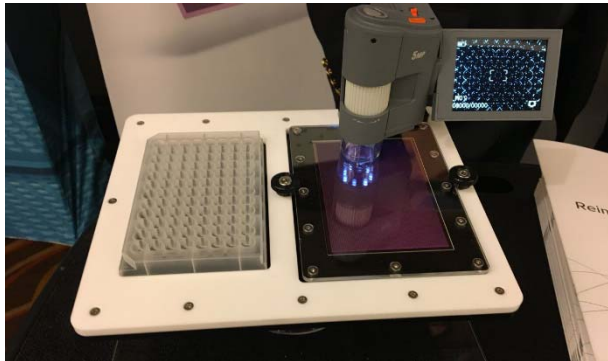
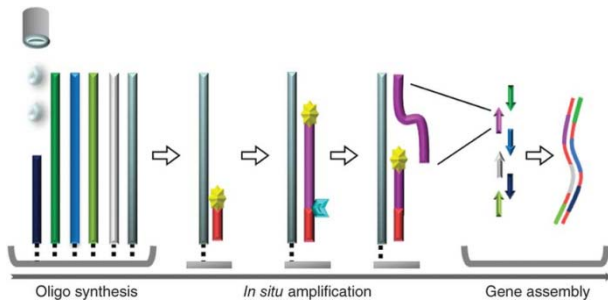
● 微生物基因组测序

微生物基因组*De novo*测序
微生物全基因组重测序
16S rRNA基因高变区测序
18S rRNA/ITS基因高变区测序
宏基因组测序
精准宏基因组测序
...



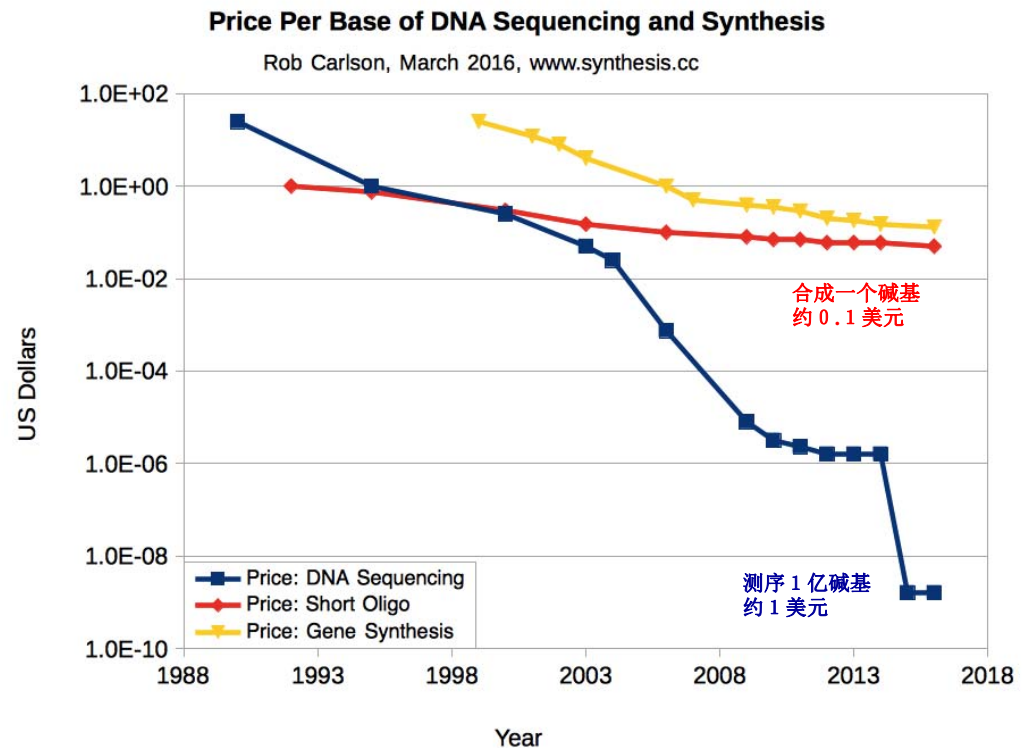
DNA合成和组装技术突飞猛进

- 结合芯片原位合成与组装，通过微型化DNA合成体系，大幅度提高了DNA合成能力与效率，并且降低了成本，达到每个碱基对17美分左右



传统96孔板体系
每次合成1个基因

Silicon wafer每次合
成9600个基因



万种微生物基因组：迎接挑战 充满梦想

As we approach the completed sequencing of 1,000 microbial genomes, the field of microbial genomics is poised at a crossroads. The future holds great promise for far-reaching advancements in microbiology as well as in diverse, related sciences. But realizing that potential will require meeting the challenges that have accompanied the rapid development of the underlying technology and the exponential growth of data.

realizes that something has gone awry. Such realizations are now arising. Here I present some of the underlying problems and myths that I believe substantially hinder additional growth of the field and, even more importantly, compromise the ability of biologists to use and interpret the available data. Where possible, a solution is proffered, often one whose implementation will necessitate action by the entire community, including scientific journals, sequencing centers and the funding agencies.

Number of bacteriophages on Earth	10^{31}
Number of microbes on Earth	5×10^{30}
Number of stars in the universe	7×10^{21}
Number of microbes in all humans	6×10^{23}
Number of humans	6×10^9
Number of microbial cells in one human gut	10^{14}
Number of human cells in one human	10^{13}
Number of microbial genes in one human gut	3×10^6
Number of genes in the human genome	2.5×10^4
Combined length of all bacteriophages on Earth	10^8 Ly
Diameter of the Milky Way	10^5 Ly

2016年美国政府宣布启动“国家微生物组计划”

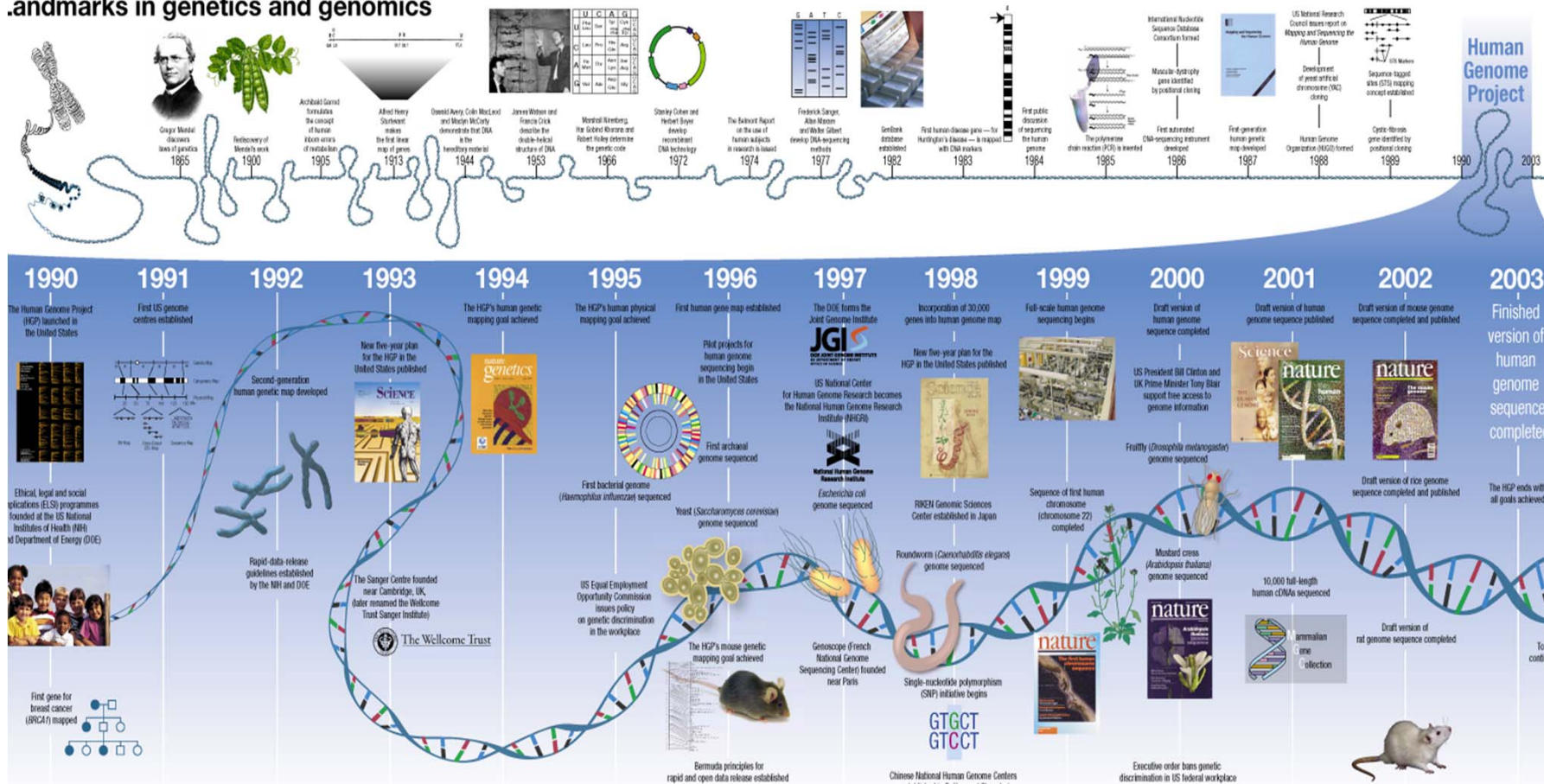
2017年美国能源部发布**1003**个系统发育多样化细菌和古细菌的参考基因组计划

国际万种微生物基因组计划：正在进行或已完成测序的古细菌**1000**余种，细菌**30000**余种，真菌**100**余种。

1、个体基因组到泛基因组

微生物基因组计划及功能基因组研究当前生物组学研究最活跃的领域。通过微生物系统发育树全部进化节点的所有微生物种的深度测序，揭示微生物的适应与进化、遗传与变异的科学机制。

Landmarks in genetics and genomics

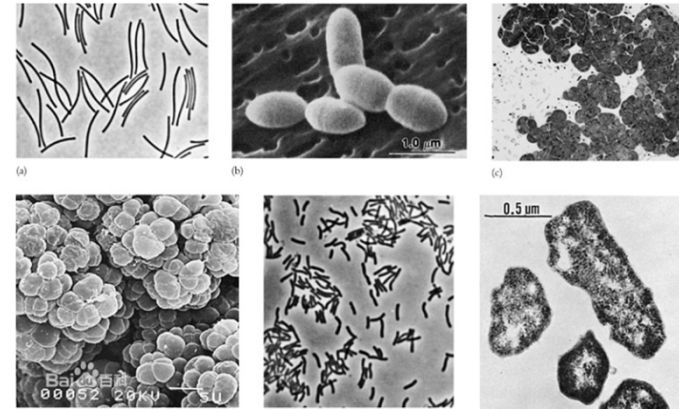
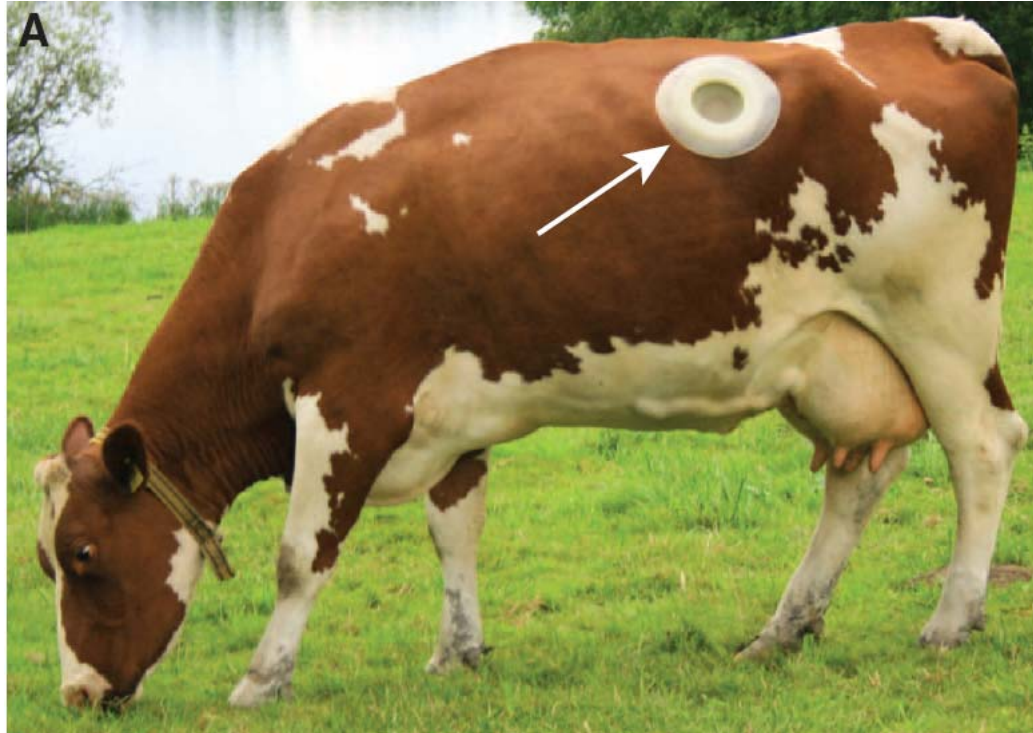


迄今为止最大规模的微生物新参考基因组发布



2017年，美国能源部发布了迄今为止最大规模的1003个系统发育多样化细菌和古细菌的参考基因组，这些微生物分离自海水、土壤、植物、奶牛瘤胃、白蚁肠道等复杂多样的环境中。微生物资源是生物技术创新的源泉。如从化脓性链球菌发现Cas9蛋白，建立了今天广泛应用的CRISPR-Cas9基因编辑技术。

从牛胃中分离近30000种转化生物质的新型酶类



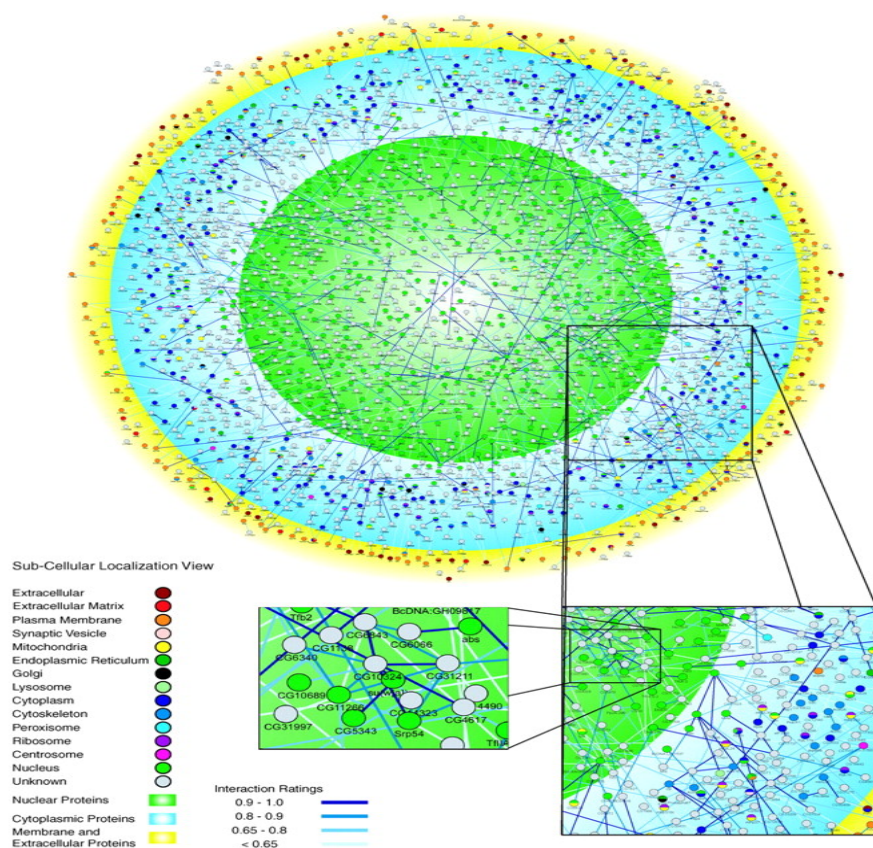
分解转化纤维素类物质效率最高的天然体系之一（独特的生态系统、完美的天然发酵罐、高效物质能量转化器）

- 降解效率 60%~90%
- 产生250-500升甲烷/天
- 产生800升氢气/天

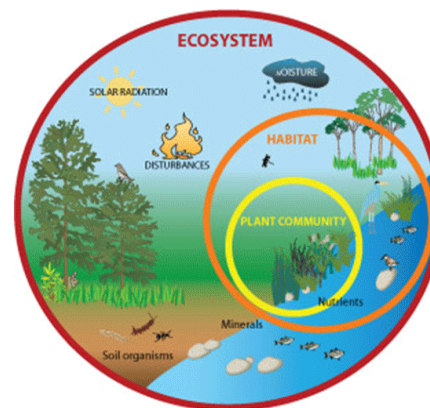
从200万个预测基因中筛选编码特定类别酶基因30000余个，其中90个候选基因具有高效纤维素降解活性的，通过酶组合能够转化生物质为糖类。

2、结构基因组到相互作用组

以宏基因组技术为平台解析复杂微生物系统，如进行动物肠道、作物根际微生物群落（**动植物的第二基因组**）、沼气、白蚁以及传统发酵等微生物复杂系统群落结构和代谢途径解析。



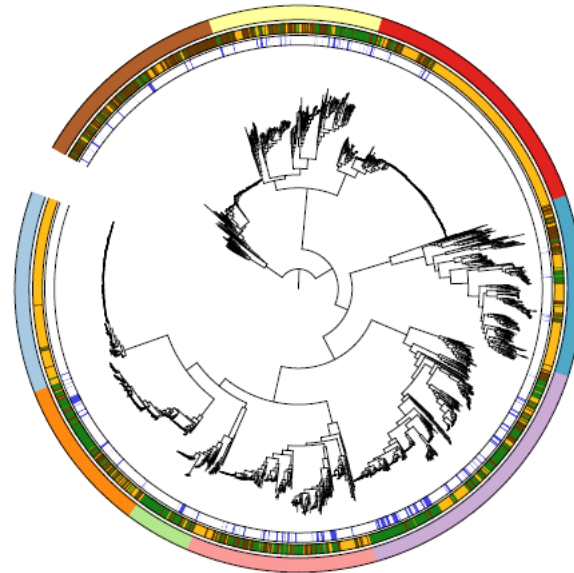
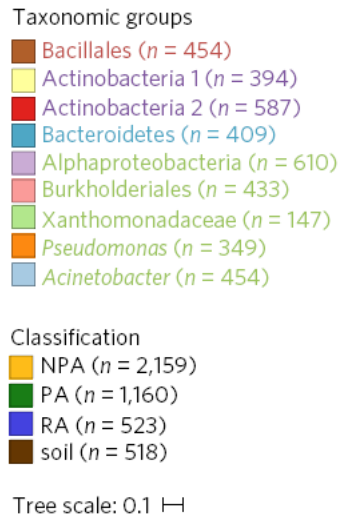
全基因组学水平的基因和蛋白相互



- 微生物与微生物的互作
- 植物与微生物的互作
- 动物与微生物的互作
- 微生物与环境的互作

微生物基因组如何适应植物

Genomic features of bacterial adaptation to plants



采用独立于宿主、细菌分类群和预测功能的比较基因组学方法，分析了近4,000个跨越多个细菌门和植物起源的高质量、非冗余的细菌基因组，包括来自拟南芥、杨树和玉米根际分离的377个新测序基因组，鉴定出富含植物相关细菌分类群基因家族。

是什么使是病原和共生菌都能与真核宿主保持密切联系呢？这一项新的研究进行了大规模的比较基因组学分析，在植物相关的细菌类群中发现富集新的基因和基因组性状，拓展植物与微生物互作在基因组层面的理解，为微生物组应用于可持续农业提供基础。

Dynamic root exudate chemistry and microbial substrate preferences drive patterns in rhizosphere microbial community assembly

Kateryna Zhalnina^{1,2}, Katherine B. Louie¹, Zhao Hao², Nasim Mansoori^{1,3}, Ulisses Nunes da Rocha^{2,4}, Shengjing Shi⁵, Heejung Cho^{2,6}, Ulas Karaoz², Dominique Loqué^{1,3,6,7}, Benjamin P. Bowen¹, Mary K. Firestone^{2,8}, Trent R. Northen^{1*} and Eoin L. Brodie^{2,8*}

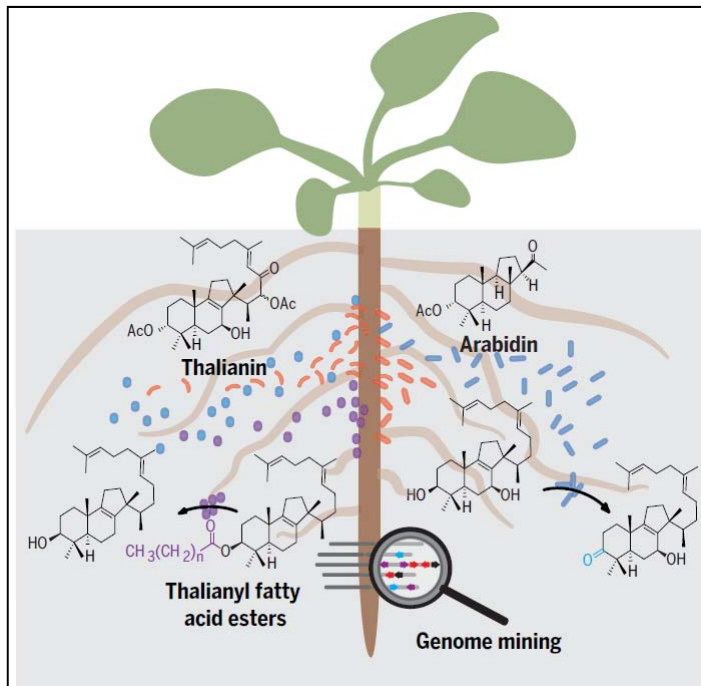
Like all higher organisms, plants have evolved in the context of a microbial world, shaping both their evolution and their contemporary ecology. Interactions between plant roots and soil microorganisms are critical for plant fitness in natural environments. Given this co-evolution and the pivotal importance of plant-microbial interactions, it has been hypothesized, and a growing body of literature suggests, that plants may regulate the composition of their rhizosphere to promote the growth of microorganisms that improve plant fitness in a given ecosystem. Here, using a combination of comparative genomics and exometabolomics, we show that pre-programmed developmental processes in plants (*Avena barbata*) result in consistent patterns in the chemical composition of root exudates. This chemical succession in the rhizosphere interacts with microbial metabolite substrate preferences that are predictable from genome sequences. Specifically, we observed a preference by rhizosphere bacteria for consumption of aromatic organic acids exuded by plants (nicotinic, shikimic, salicylic, cinnamic and indole-3-acetic). The combination of these plant exudation traits and microbial substrate uptake traits interact to yield the patterns of microbial community assembly observed in the rhizosphere of an annual grass. This discovery provides a mechanistic underpinning for the process of rhizosphere microbial community assembly and provides an attractive direction for the manipulation of the rhizosphere microbiome for beneficial outcomes.

燕麦根际

微生物与宿主在相互作用中共同进化，增强彼此对环境的适应性。

根分泌物中芳香族氨基酸起到关键性作用，同时也是根际特定菌群的优先代谢物。

Nature Microbiol. 2018



拟南芥根际

与不能合成三萜的水稻相比，拟南芥根际微生物组被三萜合成基因显著调控。

根分泌物中三萜化合物直接调控特异的根际细菌种类，同时被这些根际细菌特异性利用。

Specialized Metabolic Network Selectively Modulates Arabidopsis Root Microbiota. **Science**. 2019

3、功能基因组到应用基因组

通过功能基因组研究挖掘重要功能基因，抢占技术发展前沿和产业竞争制高点：“一个基因一个产业”

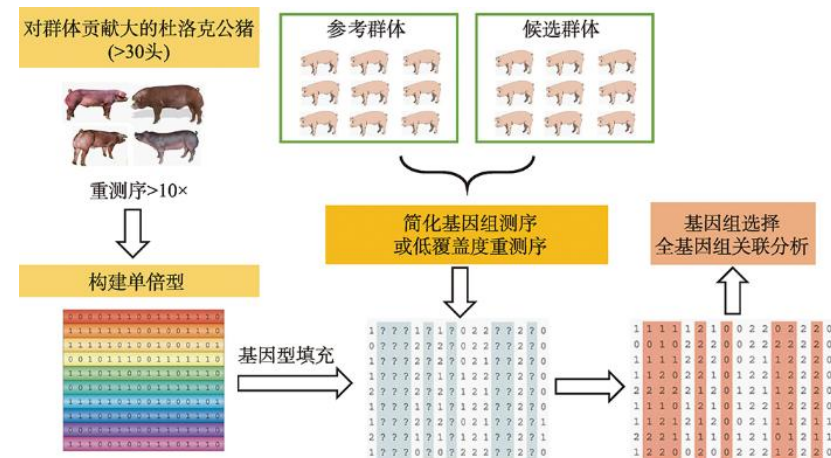
水生栖热菌	美国/黄石公园热泉	Taq酶PCR技术	生命科学：划时代技术革命，年销售额超过10亿美元
苏云金芽孢杆菌	中国/自主设计	杀虫晶体蛋白基因	生物农业：国产抗虫棉市场份额由1998年5%增长到2015年95%，累计推广7.2亿多亩
根癌农杆菌CP4	美国/草甘膦工厂活性污泥	抗草甘膦基因	2017年全球抗草甘膦转基因农作物种植面积7000多万公顷(63%)
顶头孢霉菌	海洋淤泥	头孢菌素	生物医药：新型抗生素头孢菌素及其衍生物年销售额超过100亿美元
高温芽孢杆菌	美国/热泉	耐高温淀粉酶	生物制造：提高糖化效率，降低能耗，发酵工业工艺革命。

全基因组选择育种技术

植物全基因组选择研究大都集中在统计方法建模、预测方法和试验数据的交叉验证等方面，全基因组选择育种应用还很有限，主要是孟山都和杜邦先锋等跨国公司在应用。

基因组选择作为一种新型育种技术，已经在动物种业展现了巨大潜力和优势。

- 目前，已有超过30种公开信息的农业动物商业化SNP芯片。以美国为例，截止2017年，5个主要奶牛品种累计基因组芯片检测已到达200万头；
- 猪基因组选择应用尤为广泛，主要对猪的繁殖、肉质和抗病等性状进行选择。其中，英国PIC猪育种公司每年育种群芯片检测已达10万头之多。



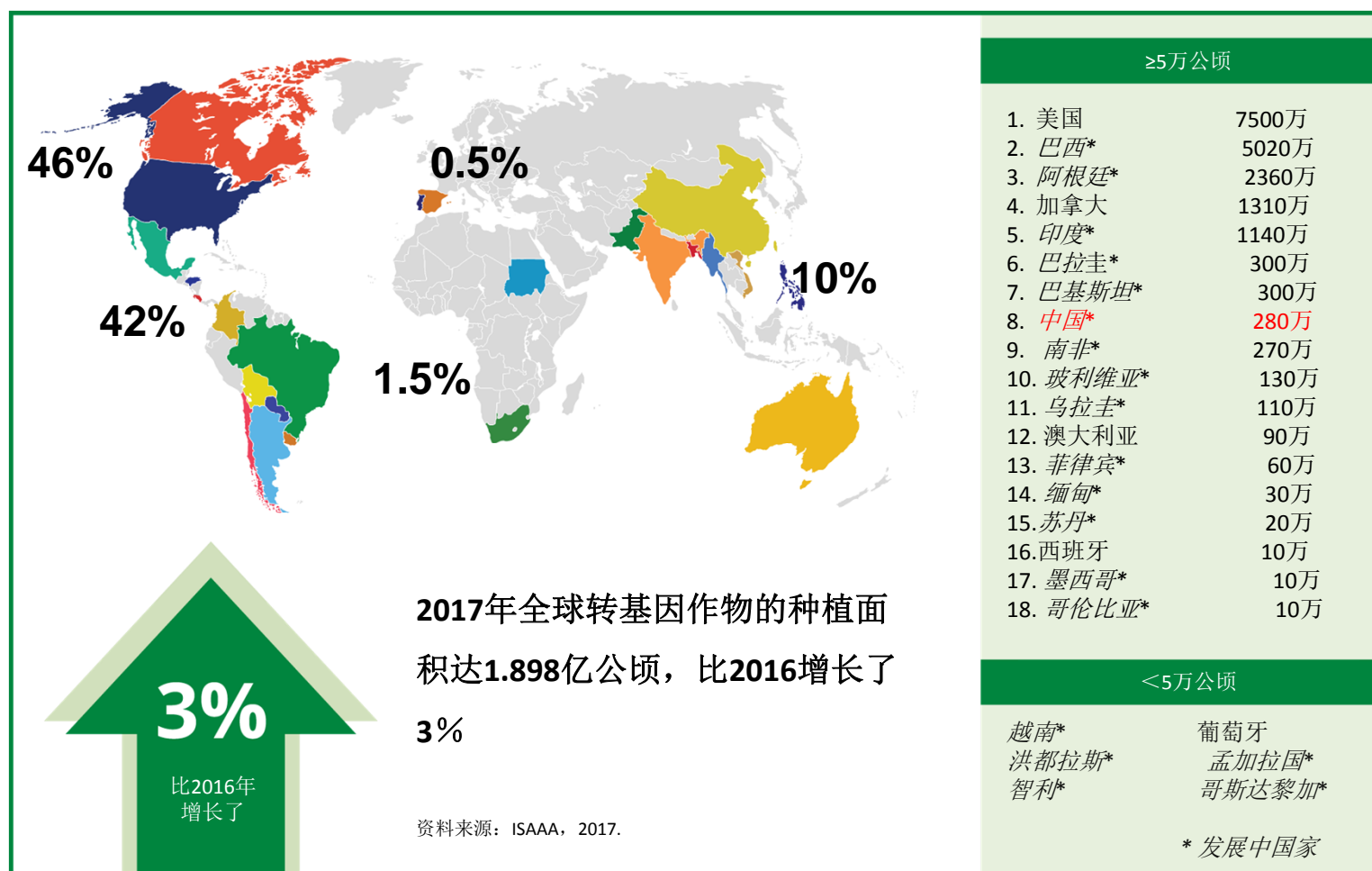
基于二代测序的基因组选择流程图

农业微生物组学六大重点方向

- 根际或肠道等微生物宏基因组研究：作物和畜禽健康、**新一代人工合成微生物制品**
- 光合或固氮微生物组学研究：**人工合成固氮体系**、增产节肥高效生物制剂
- 生物防治或生态保护微生物组学研究：**新一代合成农药**
- 农产品加工微生物组学研究：新一代酶制剂、**未来食品如人造肉**
- 生物质转化微生物组学研究：农业废弃物综合利用，**新型细胞工厂**
- 动植物病原微生物组学研究：**新型工程疫苗**、人畜共患疾病防治

(二) 农业转基因技术及其产业发展方兴未艾

迄今，世界上已经上市的转基因作物/动物品种有苜蓿、北极苹果、油菜、玉米、棉花、孟加拉Bt茄子、木瓜（抗环斑病毒品种）、粉红菠萝、马铃薯、鲑鱼（AquAdvantage）、大豆、南瓜和甜菜。



“特甜粉心转基因菠萝” 美国上市

利用转基因技术降低了菠萝果实中一种酶的水平，这种酶可以把粉色的番茄红素转化成 β -胡萝卜素黄色素，因此“粉心”菠萝果肉中保留了大部分的番茄红素，果肉变成了粉红色。番茄红素抗氧化能力远远超出胡萝卜素、维生素，除了抗癌、保护心血管外还能防治多种疾病，营养价值极高。



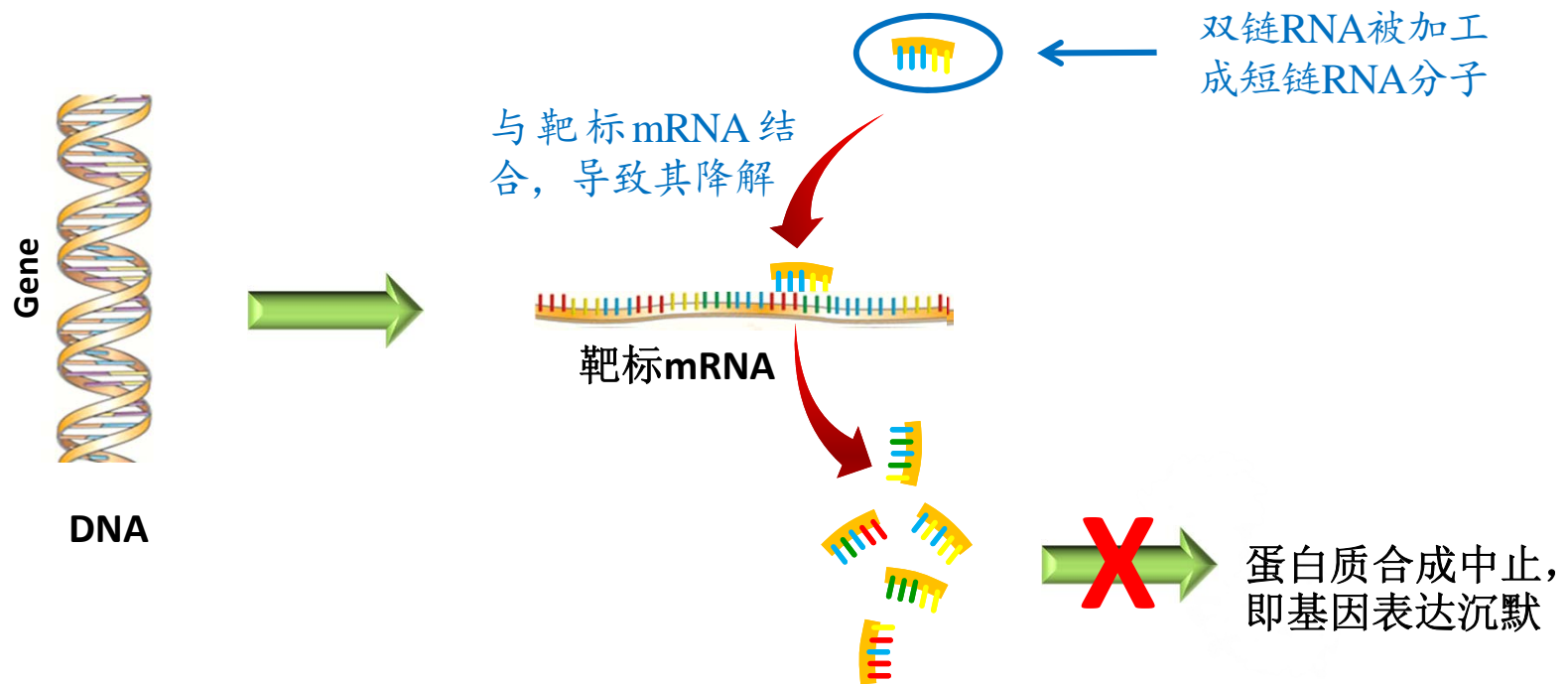
防褐变“北极”转基因苹果美国上市



正在研发之中的还有有利于心血管健康的转基因紫色番茄等

RNA干扰(RNAi)技术

RNAi技术具有序列的高度特异性、抑制基因表达的高效性、沉默信号的高稳定性、沉默信号的可遗传性，广泛应用于阻断或抑制基因表达，是转基因生物研发的强大工具。



近年来产业化的RNAi生物技术作物

抗根虫转基因玉米MON87411：含有玉米根虫参与膜受体运输的DvSnf7基因的dsRNA，根虫取食该转基因玉米后体内的基因就会被DvSnf7 dsRNA靶向结合并干扰，进而致死。转基因玉米MON87411已在美国、巴西、日本等8个国家和地区通过转基因安全评价，并已向我国申请进口安全证书。



防褐变“北极”转基因苹果：奥卡诺根特色水果公司利用RNAi技术抑制苹果体内多酚氧化酶基因，培育出防褐变“北极”转基因苹果，已在美国和加拿大通过了转基因安全评价并已商业化应用。

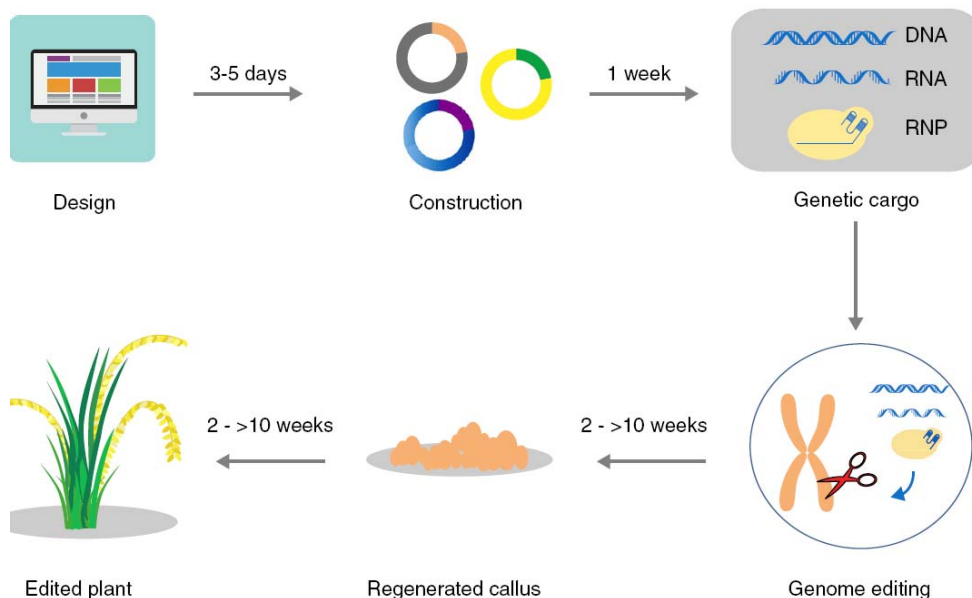
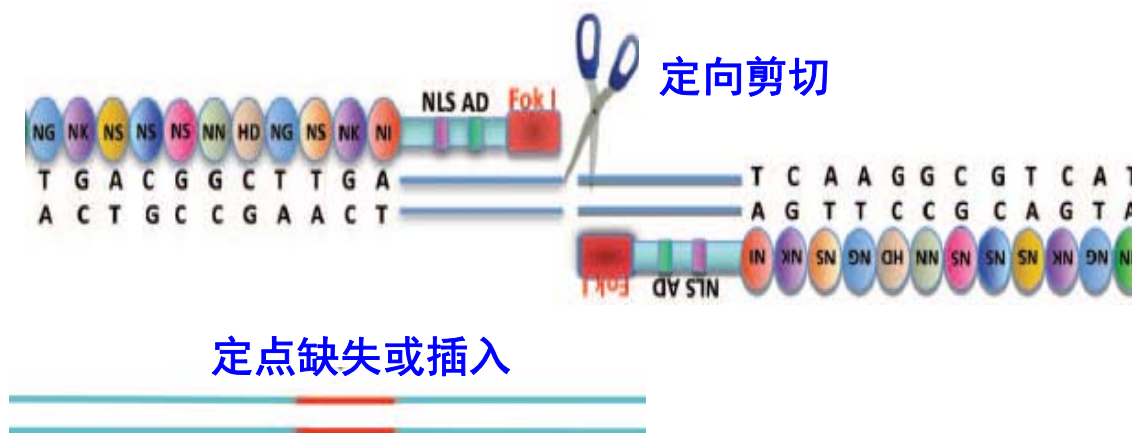


防褐变转基因马铃薯：辛普劳公司利用RNAi技术抑制asn1和ppo5基因，研发了第二代转基因马铃薯，既能够防止土豆的褐化，又能减少土豆在高温烹饪时产生丙烯酰胺的量，已在美国、加拿大、澳大利亚等5个国家通过转基因安全评价和商业化应用。



(三) 基因编辑技术应用前景广阔

- 更加精准
- 更加快速
- 更加安全



物种进化：百万年计
人工驯化：上万年计
定向选育：上几十或上百年
杂交育种：几年或十几年
基因编辑：

基因编辑改变的作物

包括玉米、水稻、小麦、甘蔗、大豆、马铃薯、甘蓝、番茄、黄瓜、蘑菇、木薯、亚麻、葡萄柚、桔子等。

编辑作物	编辑工具	靶标基因	获得新性状
玉米	TALENs	ZmGL2	减少叶片的表皮蜡质
玉米	CRISPR/Cas9	Wx1	高支链淀粉含量
玉米	CRISPR/Cas9	TMS5	热敏雄性不育
玉米	CRISPR/Cas9	ARGOS8	抗旱
玉米	ZFNs	ZmIPK1	耐除草剂和低植酸
水稻	TALENs	OsSWEET14	抗白叶枯病
水稻	TALENs	OsBADH2	香米
水稻	CRISPR/Cas9	LAZY1	调控分蘖角度
水稻	CRISPR/Cas9	SBEIIb	高直链淀粉含量
水稻	CRISPR/Cas9	OsERF922	增强稻瘟病抗性
水稻	CRISPR/Cas9	OsSWEET13	抗白叶枯病
小麦	CRISPR/Cas9	GW2	增加籽粒蛋白质含量
小麦	TALENs	TaMLO	抗白粉病

基因编辑猪

- 提高抗病能力
- 提高生产性能
- 改善猪肉质量



猪繁殖与呼吸综合征(也称猪蓝耳病, PRRS)是一种由PRRS病毒引起的繁殖障碍和呼吸系统的传染病, 由于猪蓝耳病病毒的极高突变率和致病性, 用疫苗难以进行防治。研究表明清道夫受体CD163是猪蓝耳病病毒入侵细胞时的重要识别蛋白。2017年, ChristineBurkard等的研究团队使用CRISPR/Cas9技术敲除猪CD163基因之后, 进行侵毒试验, 结果表明转基因敲除猪对PRRSV具有显著抗病性。

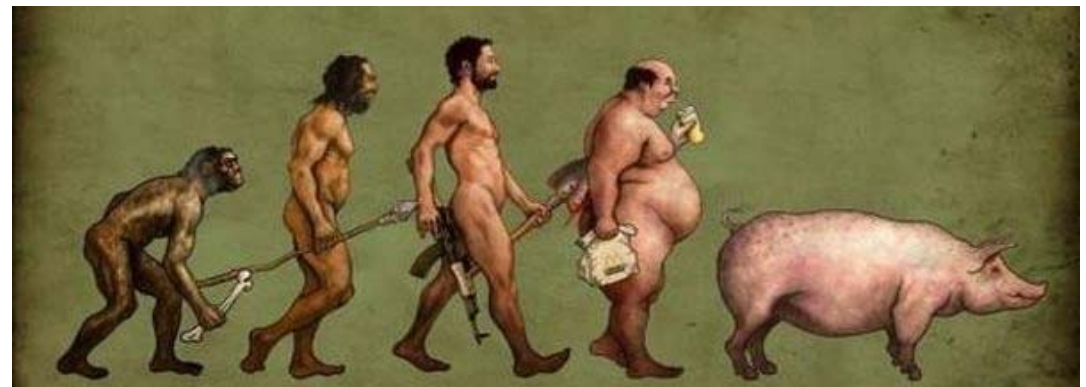


MSTN基因单敲除猪, 使肌源性基因表达量上升, 肌纤维数目的显著增加表现出特定的“双肌臀”现象。MSTN主动免疫还可以抑制肌酸激酶的活性, 控制蛋白表达, 提高个体瘦肉率。“双肌型”猪也共同拥有一些问题, 例如由于小猪体积过大使得分娩困难: 32只小猪中只有13只活到了8个月大。

异体器官移植

目前，猪在器官大小、生理、组织解剖上与人类相似，被认为是最佳异体器官移植的首选动物。异体器官移植的障碍往往在于细胞间的免疫排斥和猪内源性逆转录病毒。

- ❑ 2017年美国科学家使用基因编辑技术，一次性灭活62个猪内源性逆转录病毒，解决了猪器官移植到人体内的关键难题。
- ❑ 2018年，美国食品和药物管理局（FDA）已批准Xeno Therapeutics公司开始进行首次异种皮肤移植临床试验，该试验将使用来自转基因猪局部的活皮肤细胞，移植到人身上，作为严重烧伤的治疗方法。



人与猪在基因组学上非常像，在行为学上越来越像

报告提纲

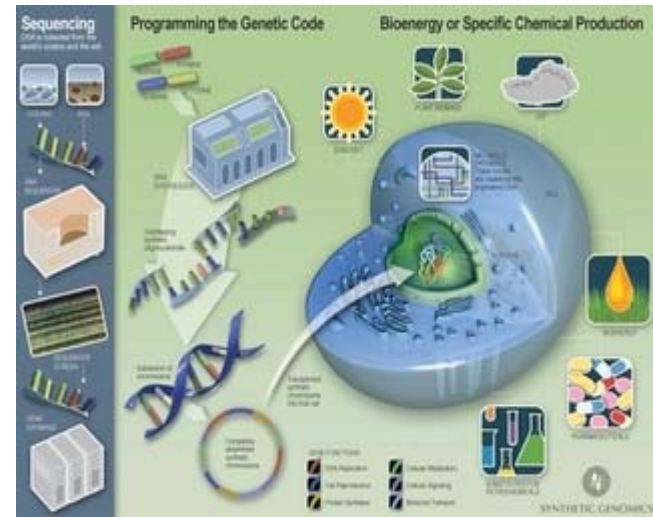
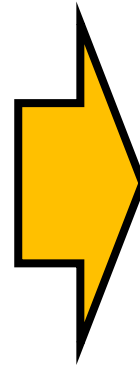
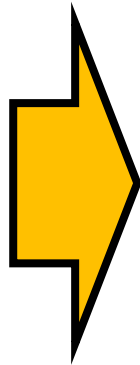
- 一、现代农业生物技术的发展趋势
- 二、国际合成生物学发展动态
- 三、我国合成生物学发展现状
- 四、人工生物固氮体系研发进展

合成生物学是一个崭新的科学前沿

采用工程化设计理念，对生物体进行有目标的设计、改造、重新合成，甚至创建赋予非自然功能的“人造生命”

基于学科交叉，“设计自然”，突破自然生命规律，对揭示生命本质和探索生命活动基本原则具有重要意义，在生物技术颠覆式创新方面也展现出无限潜力

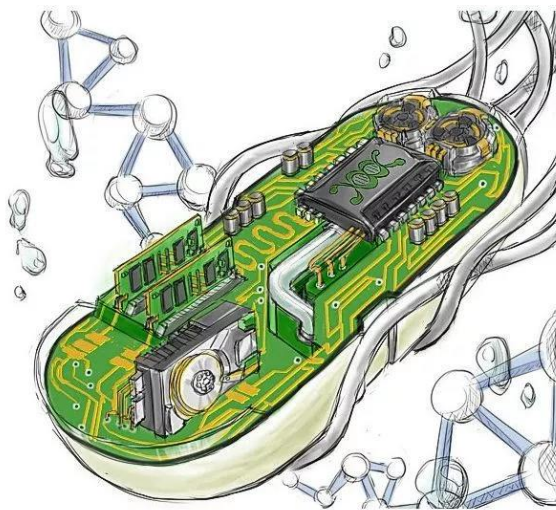
信息
化学
工程
生物
数学
计算建模



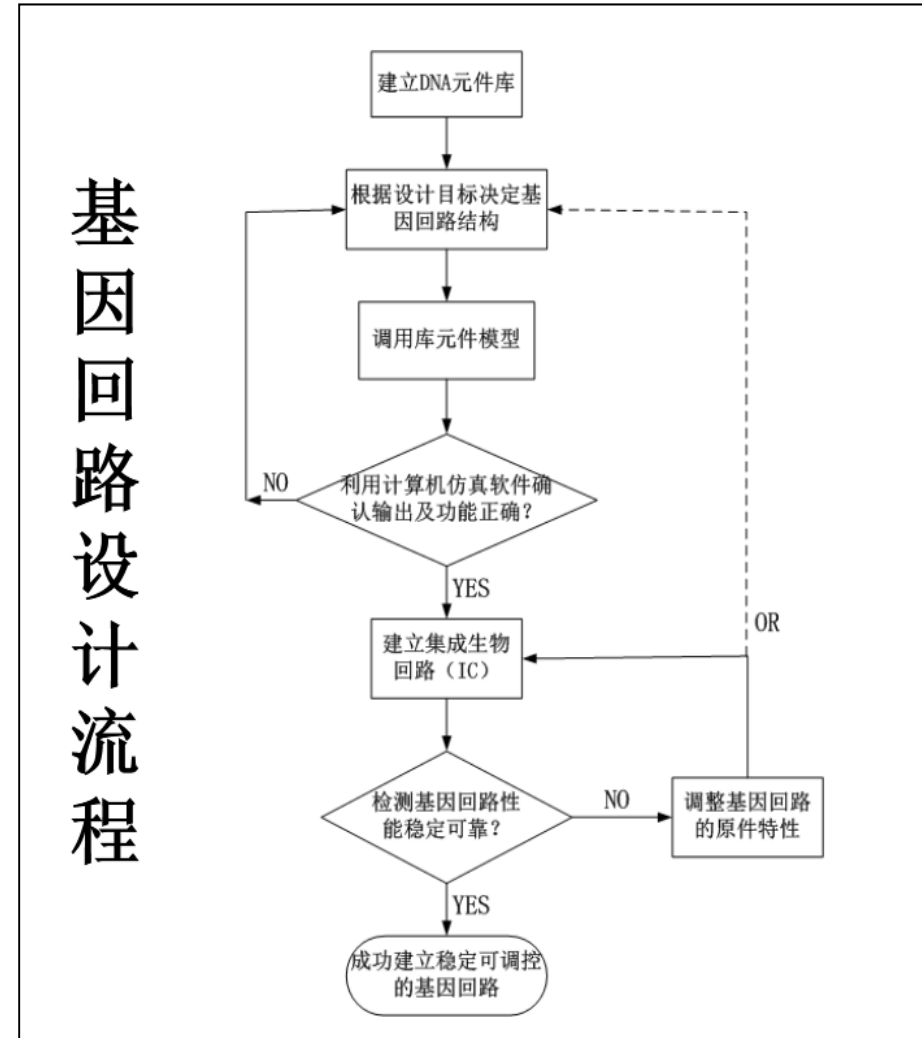
合成生物学高度工程化的设计思维



(底盘、离合器、发动机、转向等)



(底盘生物、信号转导、能量模块、调控元件等)



不断试错 (trial and error) 的过程

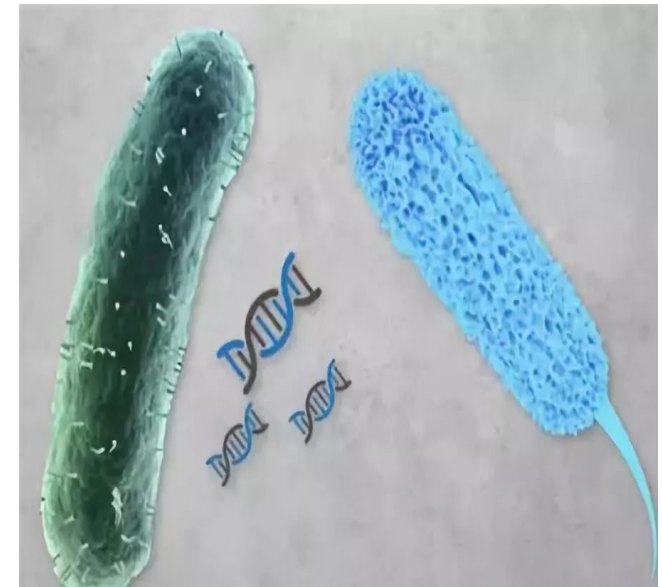
“建物致知”的合成生物学理念

□ 建物致知：

诺贝尔物理学奖得Richard Phillips Feynman曾说，“我不能创造的东西，我就不理解”。

合成生物学通过构建人工生物系统来研究生命科学中的基本问题，两个用途：一是通过人造细胞进行高效生产，“造来用”；二是通过人造生命了解生物基础法则，“造来懂”。

因此有学者称这项技术为“建物致知”。



□ 合成生物学研究的三个层面：

- ◆ 利用**天然模块**构建新的调控网络并表现出新功能；
- ◆ 采用**从头合成**方法人工合成基因组DNA；
- ◆ 采用**人工创建**全新的生物系统乃至生命体。

合成生物学催生第三次生物学革命

第一次
革命

DNA双螺旋结构与
分子生物学

第二次
革命

人类基因组计划与
系统生物学

第三次
革命

人工合成生命体与
合成生物学

合成生物学
系统生物学与工程生物学的交叉融合
颠覆性技术：
工程化、标准化、智能化



2017年《科学》同期刊发
中国科学家4篇论文：合
成酵母染色体

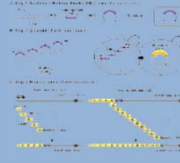
2018年《科学》发表仅含
单条染色体的酵母真核细
胞，染色体16合1

合成生物学不断取得重大突破

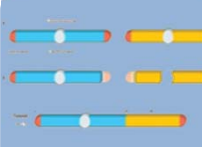
重大科学突破



合成首个细胞生命
Science 2010



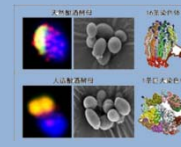
真核细胞染色体合成
Science 2014



酵母基因组人工合成
Science 2017



非天然碱基
Nature 2017

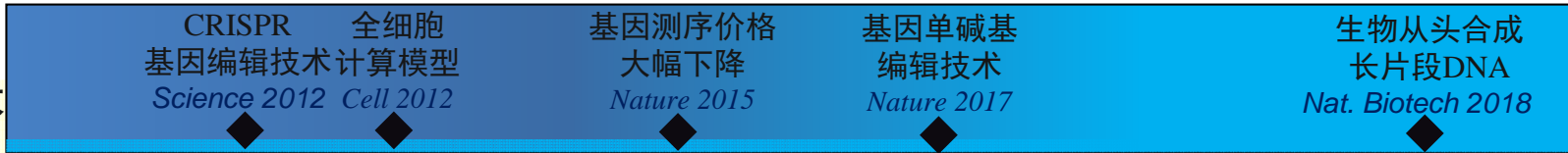


酵母单条染色体合成
Nature 2018

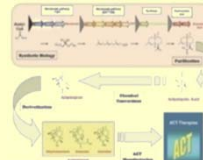


功能性定制细胞器合成
Science 2019

核心底层技术



产业前沿技术



青蒿素、鸦片等天然药物
Nature 2013,
Science 2015



光电驱动CO₂转化
Science 2012, 2016



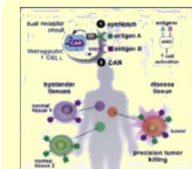
烷烃、法尼烯等高能燃料
Nature 2013, *Nature*. 2016



人工牛奶、人造肉等未来食品
Scientific American 2016



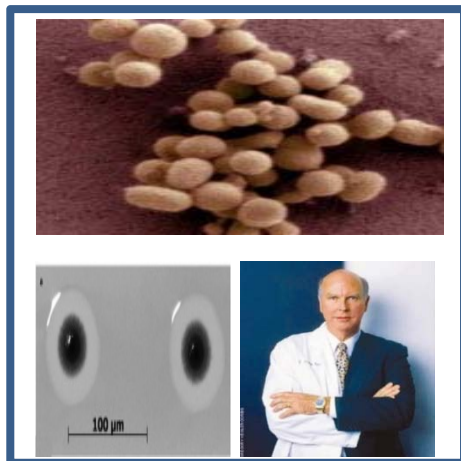
DNA高密度信息存储
Science 2017,
Nat. Biotech 2018



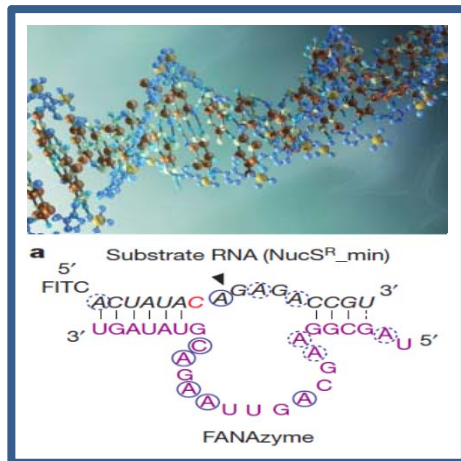
遗传线路调控疾病诊疗
Cell 2016,
Science 2018

颠覆性：从认识生命到合成生物

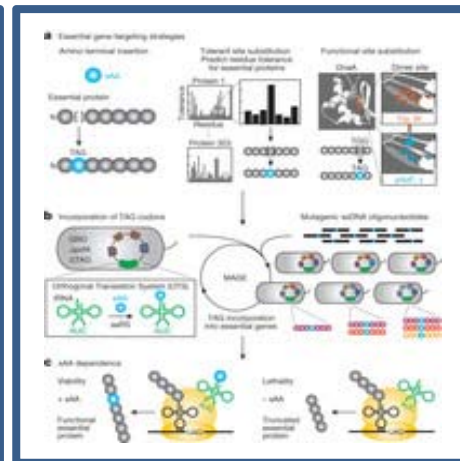
具有生物学功能的非自然基因组、DNA和氨基酸实现人工设计与合成，合成生物技术推动生命科学从“认识生命”走向“合成生命”的新阶段



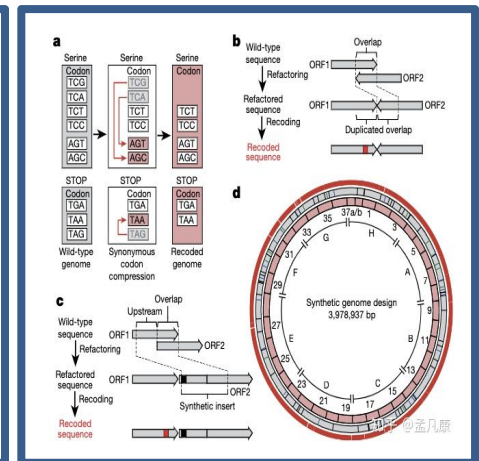
第一个含有化学全合成基因组的细菌
Science 2010



人工合成自然不存在生命遗传物XNA
Science 2012



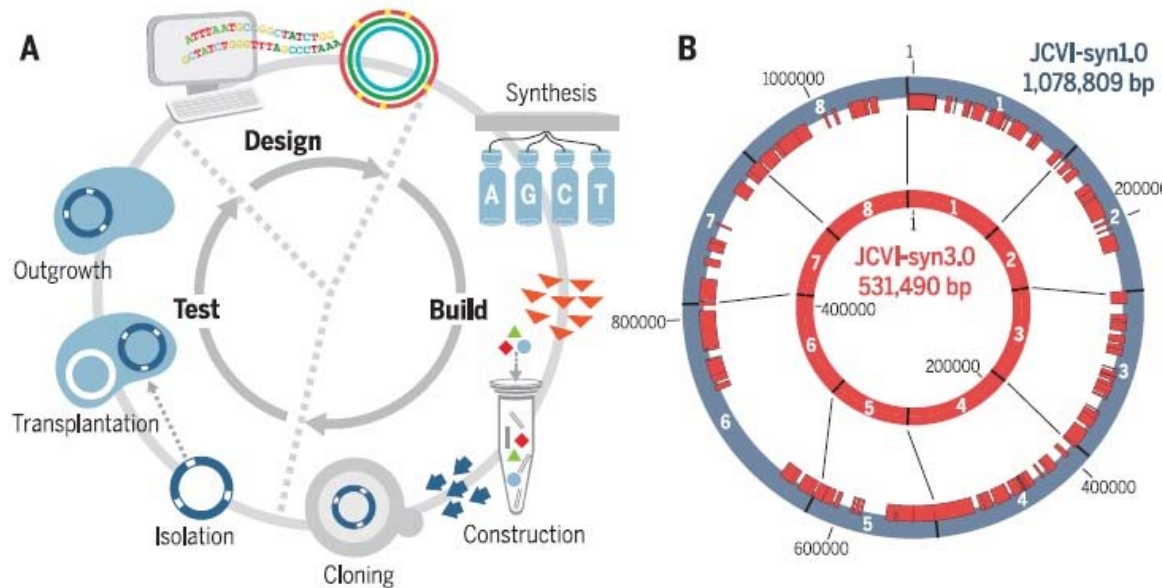
人工合成非天然氨基酸大规模整合到大肠杆菌基因组
Nature 2015



构建只有61个密码子的大肠杆菌，为重编码多种非标准氨基酸奠定了基础
Nature 2019

最简基因组的人造生命 “辛西娅” 问世

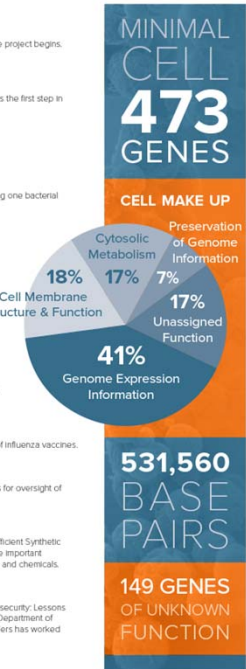
- 美国Craig Venter团队2010年首次合成了人造生命 “辛西娅” (Syn1.0), 2016年又合成了具有最简基因组的人造生命 “辛西娅” 3.0 (Syn3.0), 将其基因组大小从约100多万碱基减少到50万碱基, 创建了目前维持生命所需的最小基因组, 共473个基因, 人造生命达到了新的里程碑



Hutchison et al., Science 2016
Gibson et al., Science 2010
Gibson et al., Science 2008

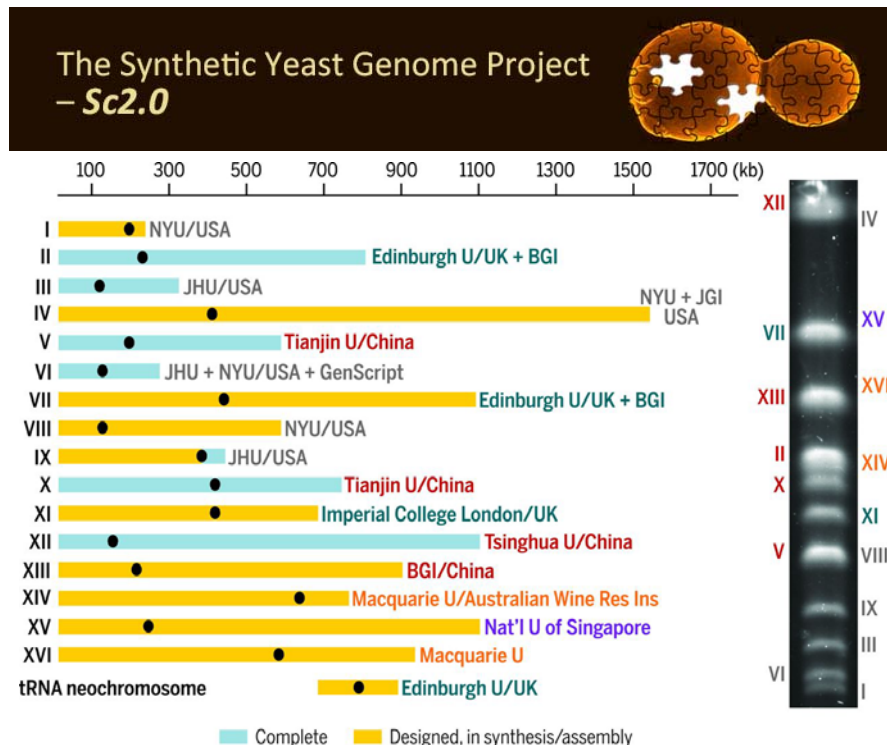
MILESTONES IN JCVI SYNTHETIC BIOLOGY RESEARCH AND POLICY

- 1995-99 Minimal Genome Project Begins
Mycoplasma genitalium genome sequenced and minimal genome project begins. Ethical review of work is published in Science in 1999.
- 2004 PhiX Synthesized
Venter team publishes PhiX174, the synthesized version of this was the first step in the team's goal of constructing a fully synthetic organism.
- 2005 Synthetic Genomics, Inc. Formed
SGI formed to commercialize advances in synthetic biology.
- 2007 Bacterial Genome Transplantation
JCVI synthetic genomics team makes breakthrough in transforming one bacterial species into another through genome transplantation.
- Synthetic Genome Policy Paper
JCVI-led team publishes major policy report outlining options for governance of synthetic genomics.
- 2008 First Synthetic Bacterial Genome
JCVI scientists construct first synthetic bacterial genome.
- 2010 First Self-replicating Synthetic Cell
Synthetic bacterial cell constructed by JCVI researchers.
- SGVI formed
Synthetic Genomics Inc. and JCVI form new company to develop next generation vaccines.
- 2013 Synthetic Influenza Vaccine
Research team publishes new methods for synthetic generation of influenza vaccines.
- 2014 Leader in Synthetic Biology Policy
JCVI-led policy group publishes report on challenges and options for oversight of synthetic biology technologies.
- 2015 Efficient Synthetic Biology Methods
Scientists at the J. Craig Venter Institute Publish Paper Outlining Efficient Synthetic Biology Methods to Genetically Engineer Microalgae. Results have important implications in developing algae-based products such as biofuels and chemicals.
- DNA Synthesis and Biosecurity Paper
JCVI Policy Group Releases New Report: "DNA Synthesis and Biosecurity: Lessons Learned and Options for the Future" which reviews how well the Department of Health and Human Services guidance for synthetic biology providers has worked since it was issued in 2010.
- 2016 First Minimal Cell Published



酵母基因组合成奠定人工再造生命新里程

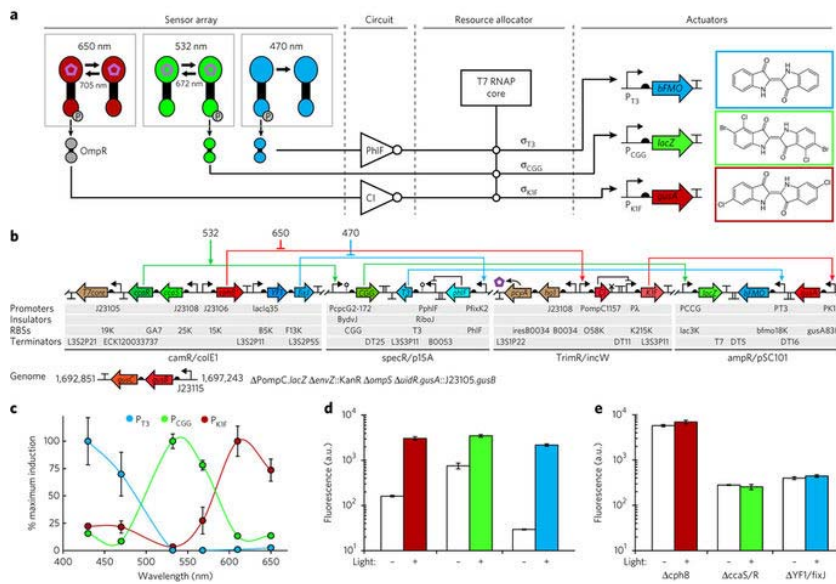
- 由美国纽约大学朗戈医学中心的Jef Boeke教授领导，我国多位科学家参与的“合成酵母基因组计划 Sc 2.0”，成功从头合成了酿酒酵母16条染色体中5条染色体，达到新的里程碑。Sc2.0旨在优化和合成酿酒酵母的完整基因组，促进基础研究与工业应用开发



来自华大基因、天津大学、清华大学的中国科学家团队完成了总工作量的66.7%。

复杂基因电路：利用大肠杆菌彩色作画

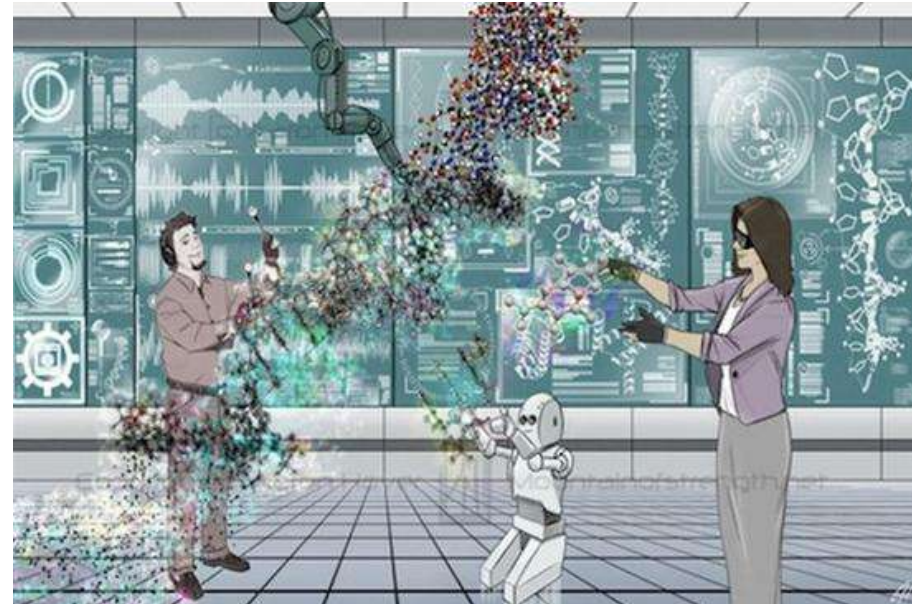
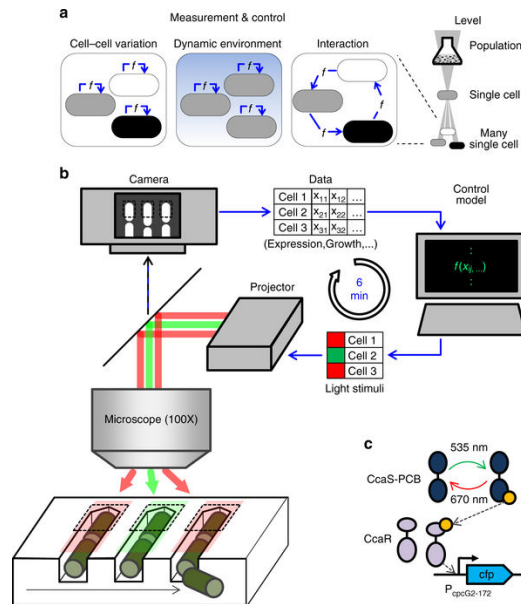
- 设计了包含18个基因和32个调节元件，分别响应红色，绿色和蓝色光的复杂基因电路，在装配到大肠杆菌后，通过产生与各种颜色相应的色素对光进行响应，从而使大肠杆菌显示颜色，形成彩色图案；
- 利用不同颜色的闪光开启和关闭基因进行精确控制，为复杂分子的生物合成提供支撑。



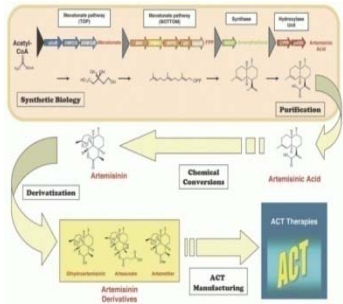
Fernandez-Rodriguez et al., Nature Chemical Biology, 2017

人机对话： 一半机器一半生命体的“组织”实现合成

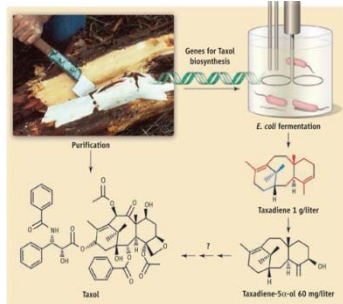
- 奥地利科学技术研究所研究小组为了设法精确控制单个细菌行为，把单个细菌与计算机连接起来，构建出了混合生物数字电路（hybrid bio-digital circuit），利用细胞表达的蓝紫色荧光蛋白发出的彩色光与计算机及投影仪互动响应，控制细胞的荧光蛋白生产，从而巧妙地将数字元件与生命体单元连接至同一电路，连通生命与非生命的对话



颠覆性：推动传统产业生产方式革命



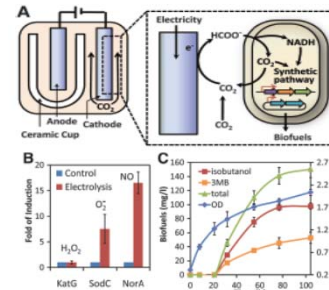
青蒿素的生物合成，使抗疟疾药物成本下降90%
Nature 2013



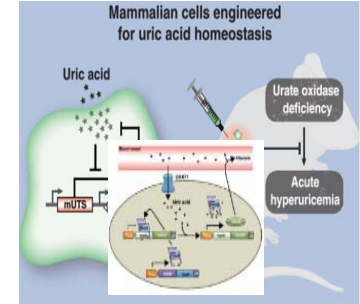
抗癌药物紫杉醇生物合成，开创珍稀植物资源保护新路
Science 2010



烷烃的生物合成，开辟生物柴油和汽油生产新形式
Science 2010
Nature 2013



电催化二氧化碳固定生成异丁醇，开创了电能生物转化路线
Science 2012



合成生物学方法构建尿酸感应系统，改变痛风治疗模式
Nature
Biotech 2010

传统农业离不开土地，细菌产青蒿素，100立方工业发酵罐替代5万亩农田种植

传统工业离不开石油，可再生生物基合成路线可以和化石原料路线相竞争

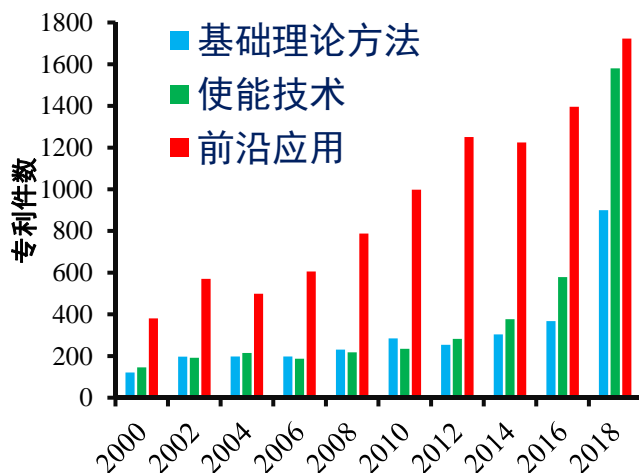
创建精准医学诊疗的新模式

国际竞争日益加剧

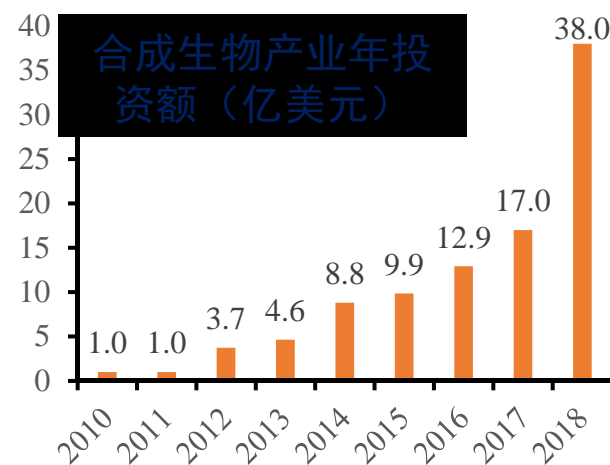
跨国集团和行业
巨头纷纷介入



合成生物领域知识
产权快速增长



全球风险资本
投资表现强势



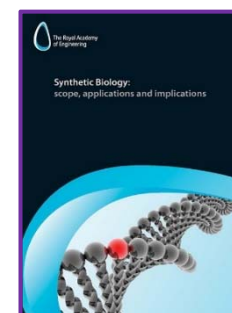
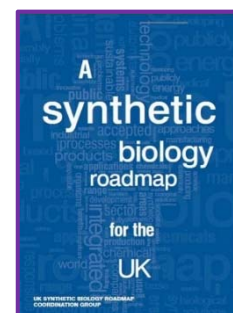
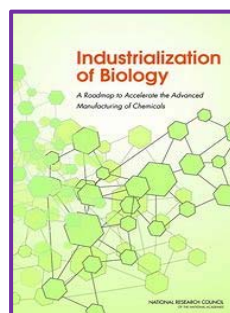
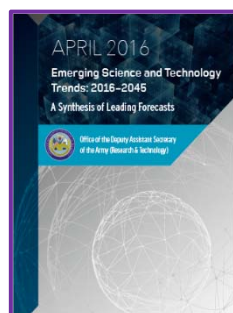
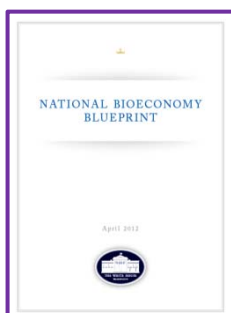
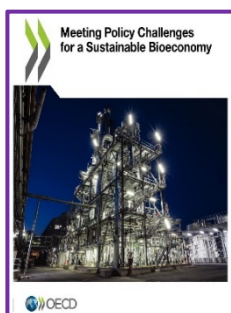
合成生物产业规模2025-2030年将达到7000~16000亿美元

产业变革前夜，国际竞争焦点

欧美高度关注与支持合成生物领域发展

- 发布了一系列**战略规划**，部署未来发展
- 发达国家纷纷成立**合成生物研究机构**
- 在进一步完善技术研发与**创新模式**

- **美国**：《生物经济蓝图》生物经济蓝图 2012，《加快美国先进制造业发展》总统报告2014，《生物学工业化路线图》
- **欧洲**：合成生物学路线图
- **英国**：八大战略性技术方向之一
- **OECD**：2018生物经济政策议程



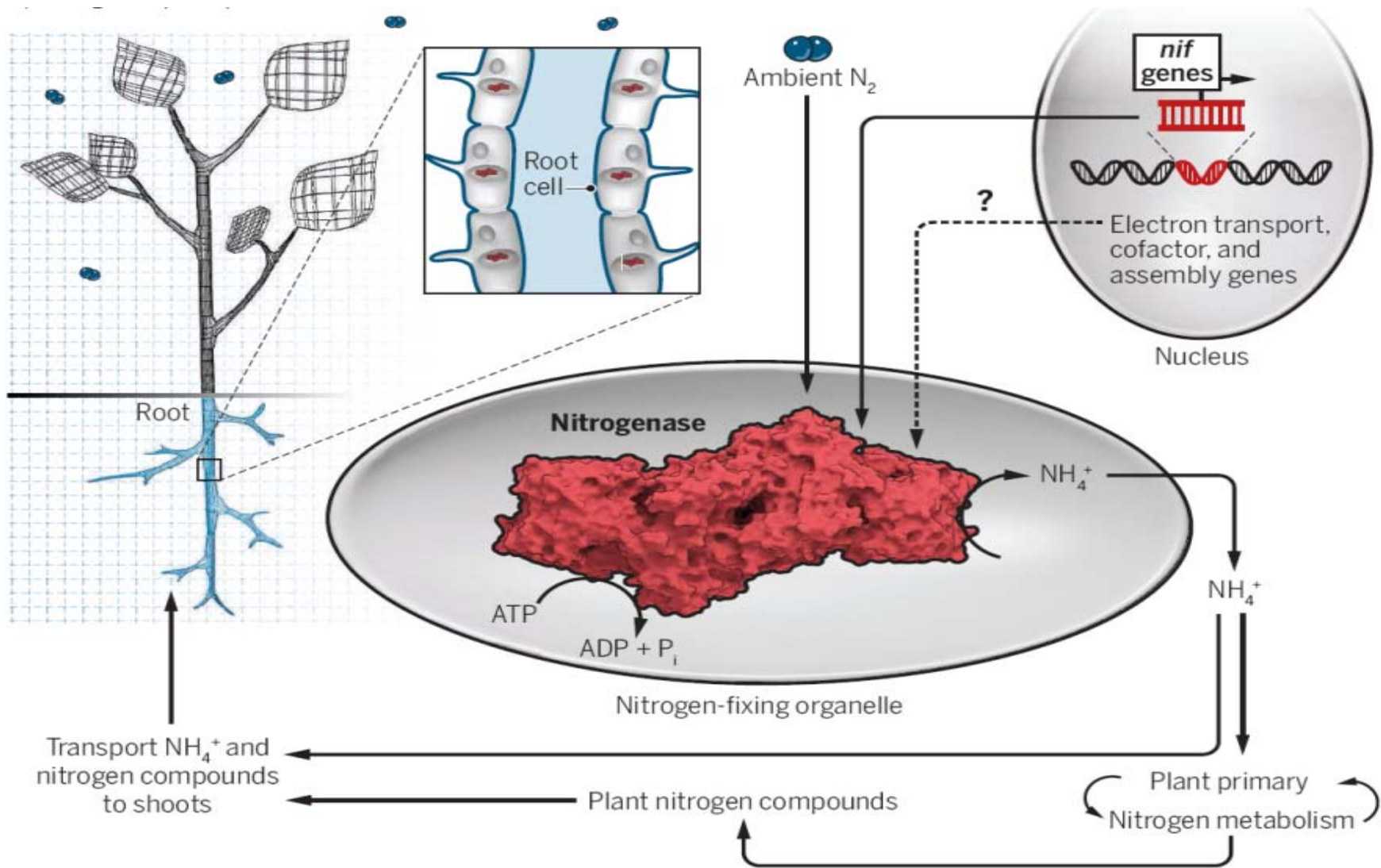


美国《2016-2045年新兴科技趋势报告》

2045年的地球

- 量子计算机广泛应用于气候模拟、药物研究和材料科学等。
- 机器人和自动化系统将无处不在。
- 3D打印技术将改变世界。
- 再生医学可以通过DNA培养出来移植所需的器官。
- **合成生物技术突破生物的极限：合成生物农业。**

全球超过40%的人口将会面临缺乏水源的问题。大约全球25%的农地已经由于过度耕作，干旱，污染等原因造成了严重退化。



Toward nitrogen-fixing plants

A concerted research effort could yield engineered plants that can directly fix nitrogen

构建“超简固氮体系”

PNAS

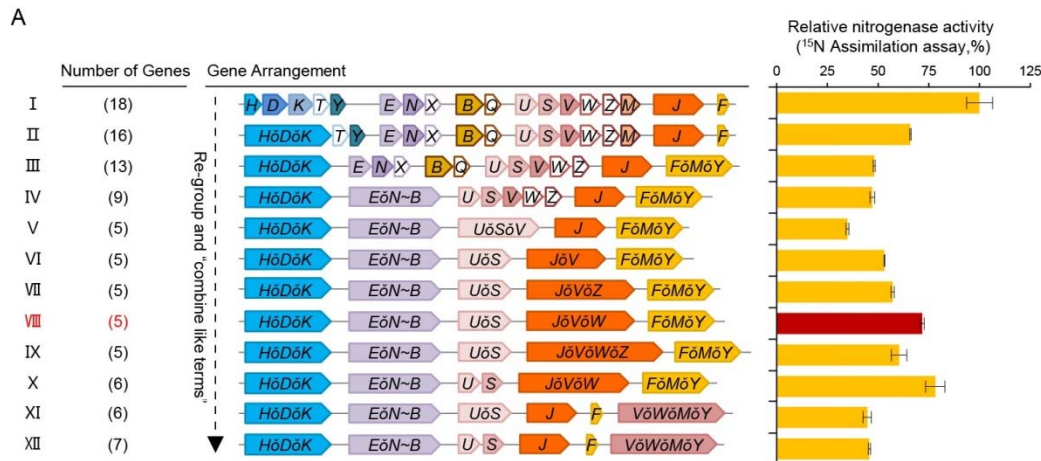
Polyprotein strategy for stoichiometric assembly of nitrogen fixation components for synthetic biology

Jianguo Yang^{a,b,1}, Xiaqing Xie^{a,b,1}, Nan Xiang^{a,b}, Zhe-Xian Tian^{a,b}, Ray Dixon^{c,2}, and Yi-Ping Wang^{a,b,2}

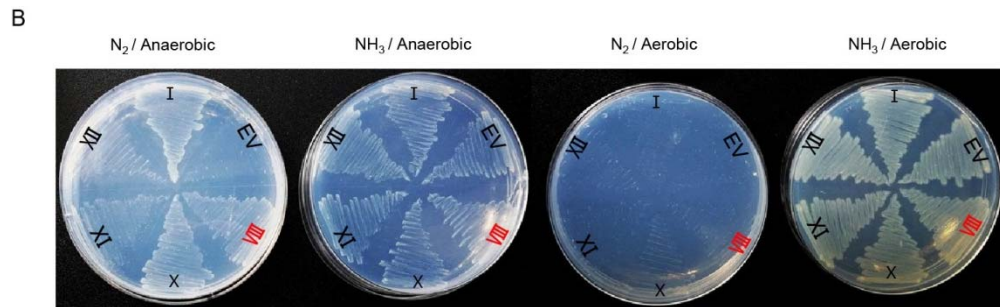
^aState Key Laboratory of Protein and Plant Gene Research, School of Life Sciences, Peking University, 100871 Beijing, China; ^bSchool of Advanced Agriculture Sciences, Peking University, 100871 Beijing, China; and ^cDepartment of Molecular Microbiology, John Innes Centre, Norwich NR4 7UH, United Kingdom

Edited by Caroline S. Harwood, University of Washington, Seattle, WA, and approved July 6, 2018 (received for review March 22, 2018)

Re-engineering of complex biological systems (CBS) is an important goal for applications in synthetic biology. Efforts have been made to The main challenge to achieving this goal is balanced expression of the many gene products involved in the biological nitrogen



(A) 对20个基因编码构成的天然固氮酶系统逐一合并“同类项”；



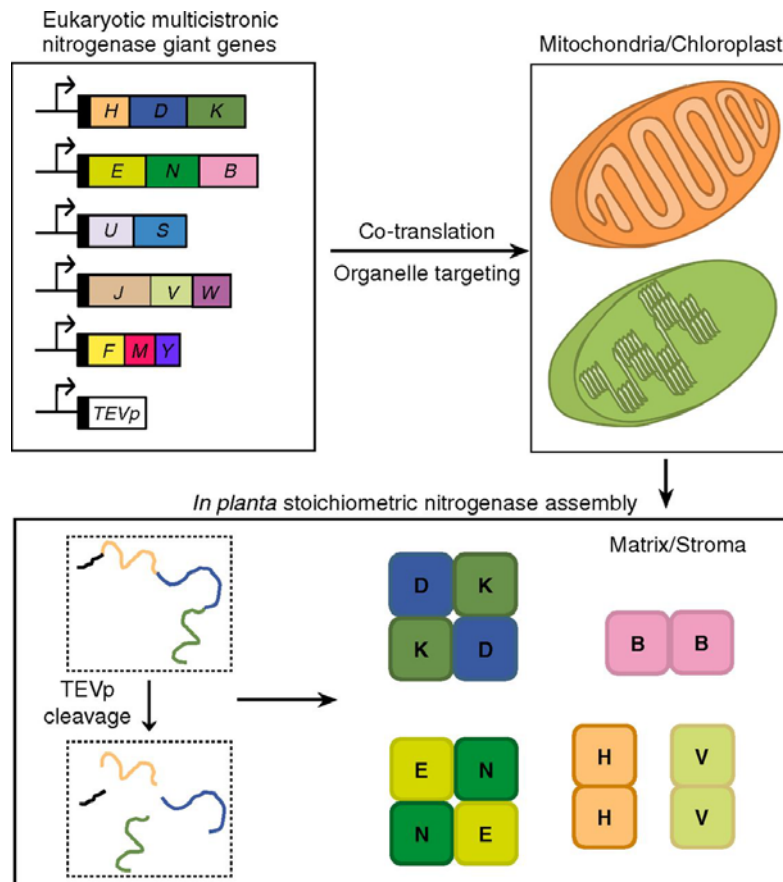
(B) 构建5个巨型基因构成的人工超简固氮体系，能支持大肠杆菌以氮气为唯一氮源生长。

Extreme bioengineering to meet the nitrogen challenge

Stefan Burén^a, Gema López-Torrejón^{a,b}, and Luis M. Rubio^{a,b,1}

In the 1970s, investigators were already envisioning

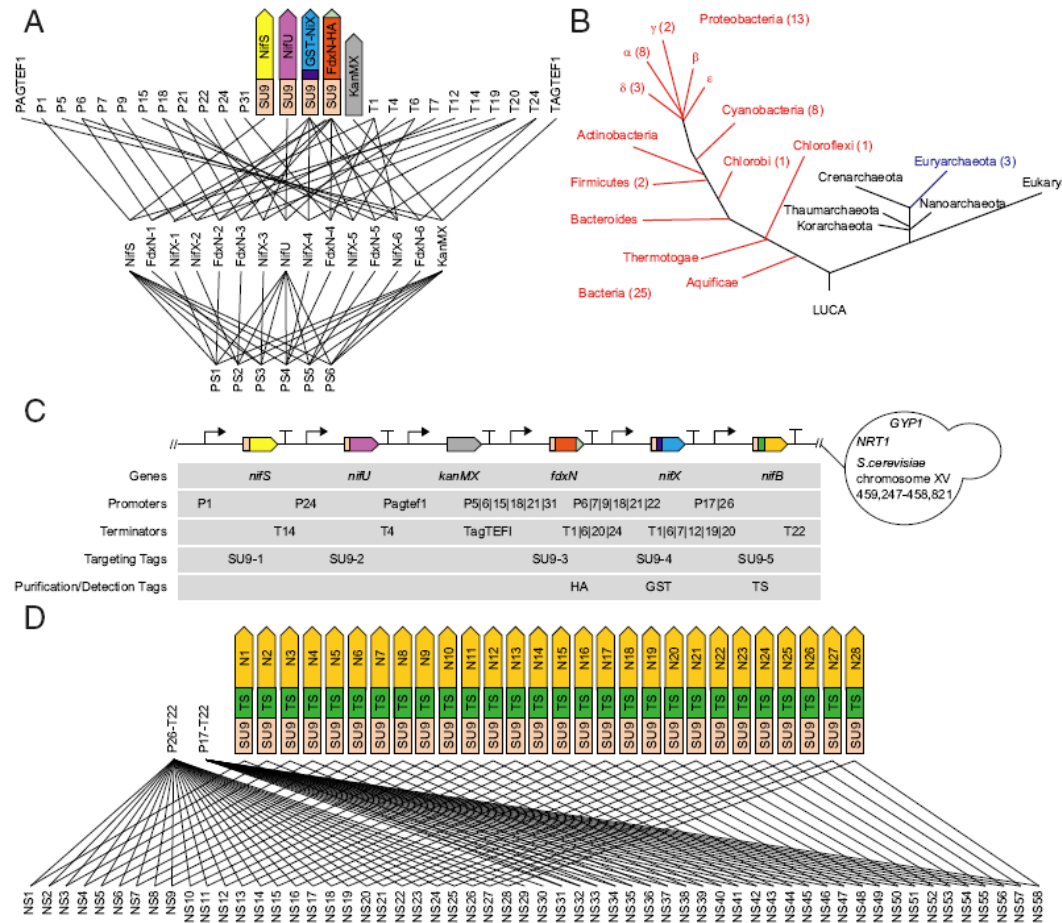
Reasons for the need of simplification are plentiful.



美国科学院院刊（PNAS）于2018年8月17日发表评论文章，认为这项成果将彻底改变学界将精细的生物固氮系统转移到异源宿主中的方法，向构建自主固氮植物迈出了关键性的一步。

Biosynthesis of the nitrogenase active-site cofactor precursor NifB-co in *Saccharomyces cerevisiae*

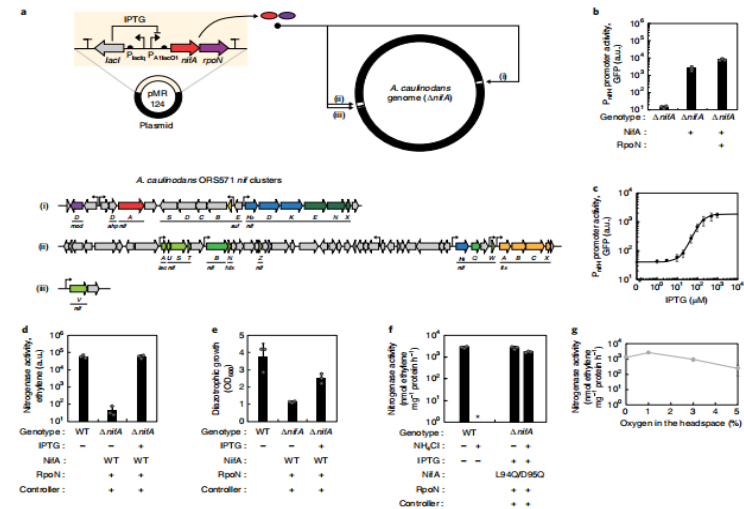
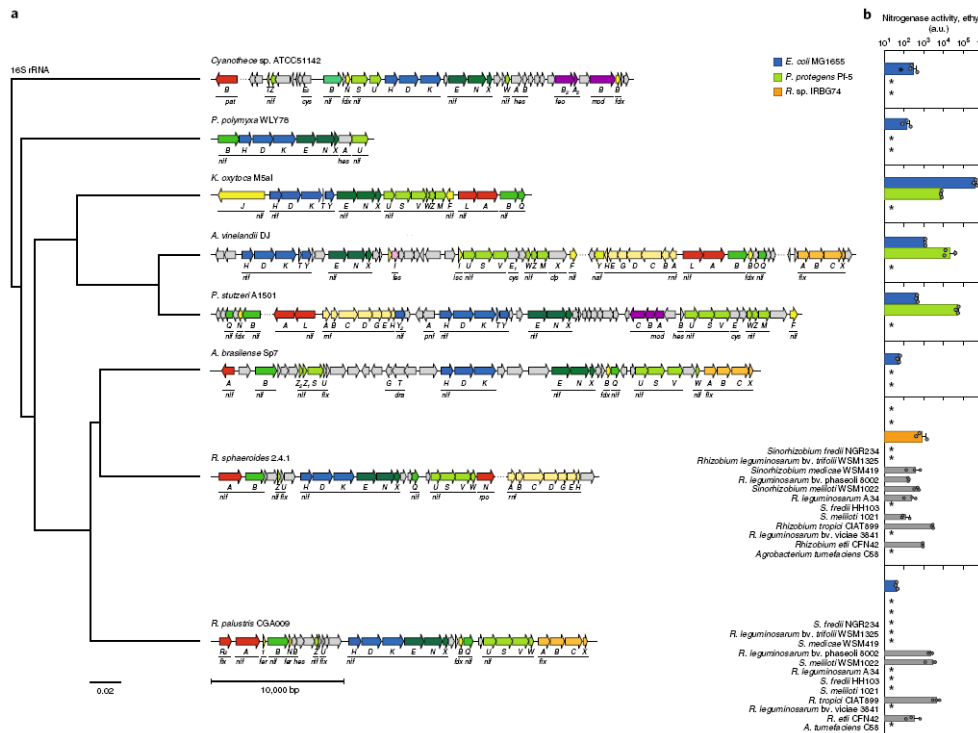
Stefan Burén^a, Katelin Pratt^b, Xi Jiang^a, Yisong Guo^c, Emilio Jimenez-Vicente^d, Carlos Echavarri-Erasun^{a,e}, Dennis R. Dean^d, Ishtiaq Saaem^f, D. Benjamin Gordon^f, Christopher A. Voigt^{f,1}, and Luis M. Rubio^{a,e,1}



美国科学院院刊 (PNAS) 2019年发表了Rubio团队在酿酒酵母中成功表达了可溶的固氮酶组装因子NifB，为固氮酶在真核细胞的功能重建往前推进。

Control of nitrogen fixation in bacteria that associate with cereals

Min-Hyung Ryu¹, Jing Zhang¹, Tyler Toth¹, Devanshi Khokhani², Barney A. Geddes³, Florence Mus^{4,5}, Amaya Garcia-Costas^{4,6}, John W. Peters^{4,5}, Philip S. Poole³, Jean-Michel Ané² and Christopher A. Voigt^{1*}



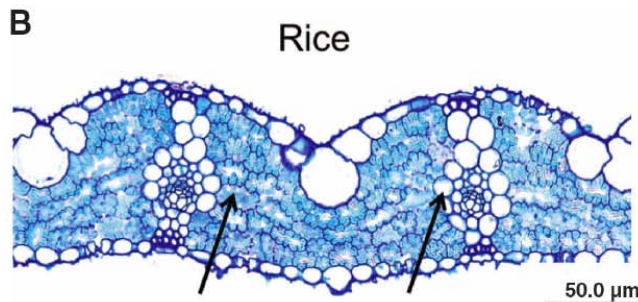
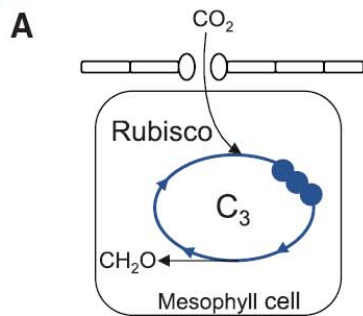
启动子和调控元件的设计重建

8种天然 *nif* 簇转移到大肠杆菌、假单胞菌 Pf-5 和共生根瘤菌中，获得多株重组固氮菌株。

推进了非豆科植物内生固氮菌的设计进程。

The Development of C₄ Rice: Current Progress and Future Challenges

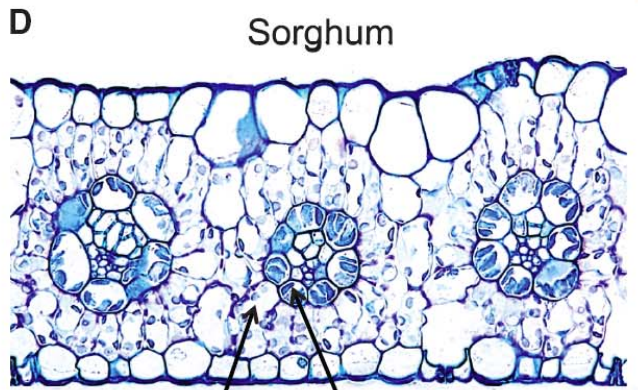
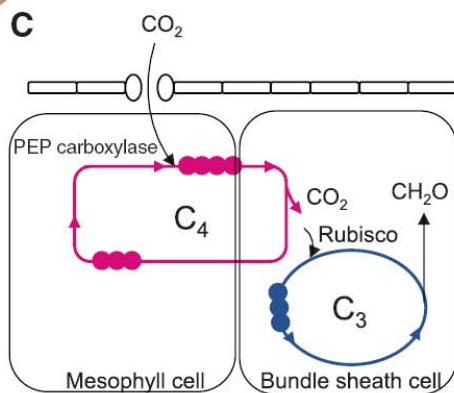
Single cell C₃ photosynthesis



Mesophyll cells Bundle sheath cells

C₃ 植物收获指数都接近0.5，粮食产量占全部生物量的近50%，接近饱和

Two cell C₄ photosynthesis



Mesophyll cells Bundle sheath cells

C₄植物光合效率要比C₃植物高出50%，生物学产量高1.5—3倍

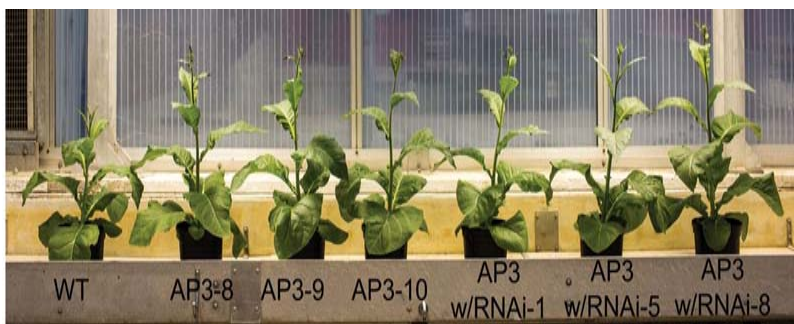
高光效C₄水稻

理论上，将C₄光合途径导入C₃水稻

- 产量增加50%
- 水利用效率提高一倍
- 氮利用效率显著提高

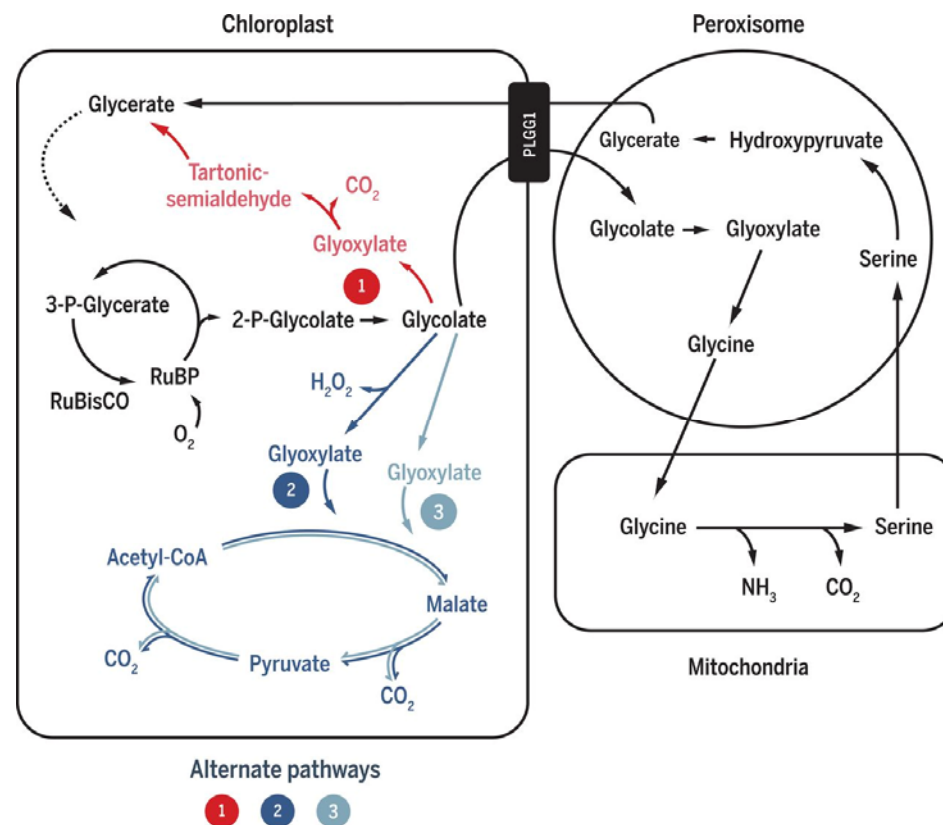
Synthetic glycolate metabolism pathways stimulate crop growth and productivity in the field

人工设计“光呼吸”路径的高光效烟草



经合成生物技术改造缩短“光呼吸”路径的烟草生长更快、更高、茎部更粗大，比对照多产出**40%**的生物量。研究人员将尝试改造水稻、大豆、马铃薯、西红柿、茄子等农作物。

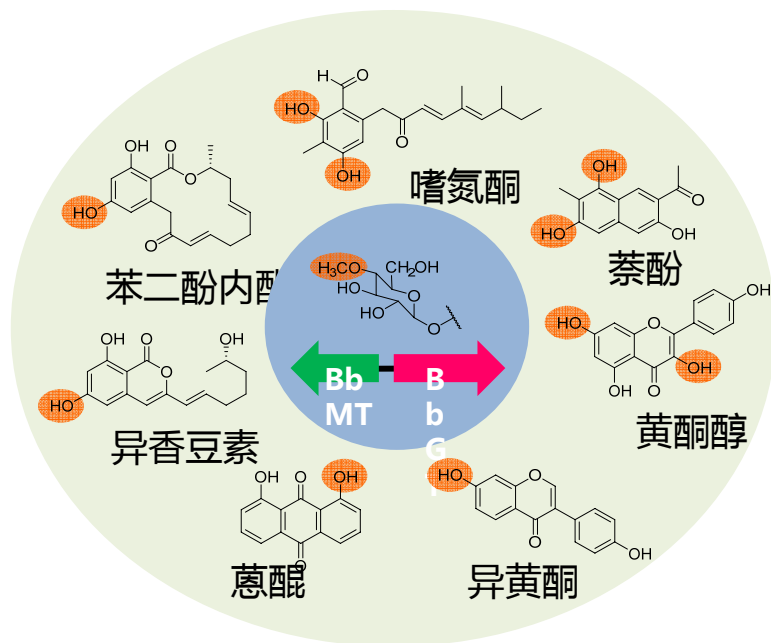
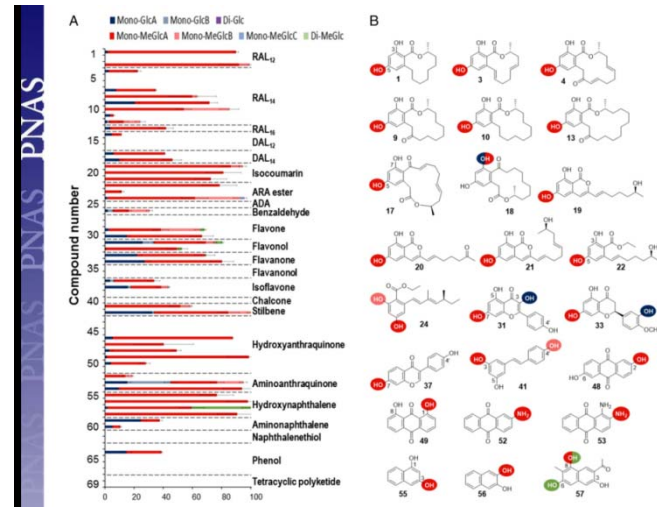
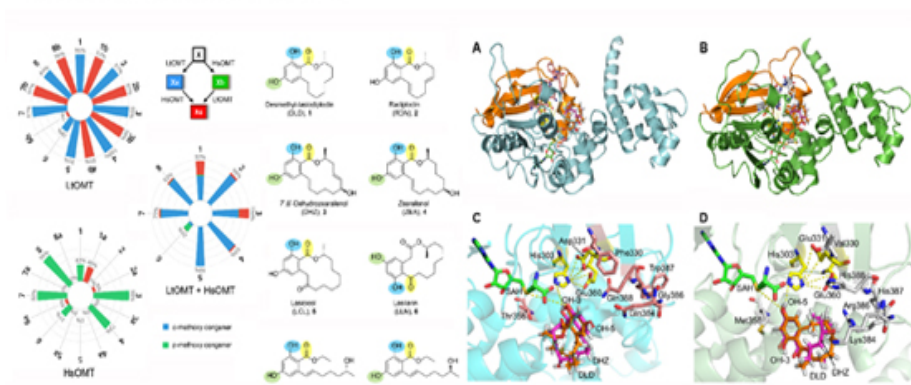
South *et al.*, *Science* **363**, eaat9077 (2019)



伊利诺伊大学研究人员人工设计出**3**条额外的“光呼吸”替代路径，大大缩短了“光呼吸”原本迂回复杂的反应路径。

非天然活性物质的生物合成：新一代农药创制

J|A|C|S Rational Reprogramming of O-Methylation Regioselectivity for Combinatorial Biosynthetic Tailoring of Benzenediol Lactone Scaffolds



中国农科院生物所团队从球孢白僵菌中发现对多种苯胺类和酚类药物前体进行甲基糖基化的新型糖基转移酶和甲基转移酶，实现了20余种重要抗病虫害非天然化合物的理性设计和人工组合合成。在美国科学院院报 (PNAS) 和JACS发表多篇论文。

人造合成肉：未来食品生产发展方向



动物细胞培育牛肉：
一小块肌肉组织可培养一万公斤肉



植物性人工合成肉：
Impossible Foods研究团队采用大豆蛋白，包括基因编辑酵母合成的大豆血红素（soy leghemoglobin）制成。
Beyond Meat公司纳斯达克上市。

人造合成牛奶：未来食品生产发展方向

- ❑ 人造牛奶酵母菌：美国Perfect Day初创公司人工改造酵母菌底盘，构建人工牛奶细胞工厂；
- ❑ 人造牛奶口味和质感与天然牛奶相当：但营养更丰富，保质期更长，且不含乳糖和抗生素；
- ❑ 人造牛奶替代奶牛产奶：减少98%的用水量，减少84%温室气体的排放，同时还可以减少91%的土地和65%的能源需求。



人造牛奶酵母菌

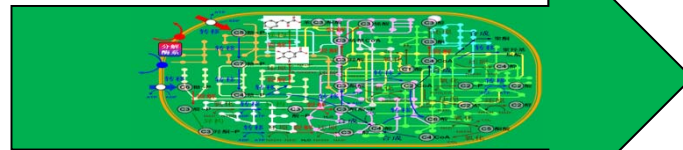


合成生物技术事关未来产业战略全局

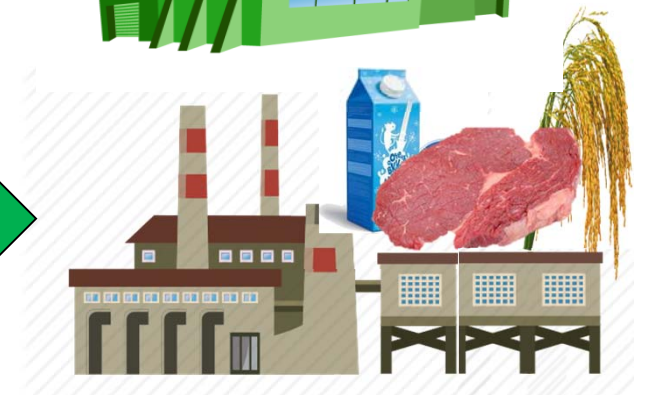
- 合成生物的应用将颠覆工业、农业、食品、医药等领域传统产业模式，为社会经济问题提供解决方案，创造价值链高端的新经济增长点



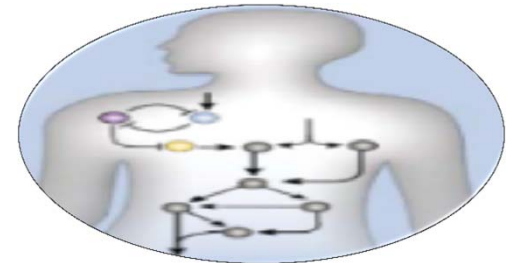
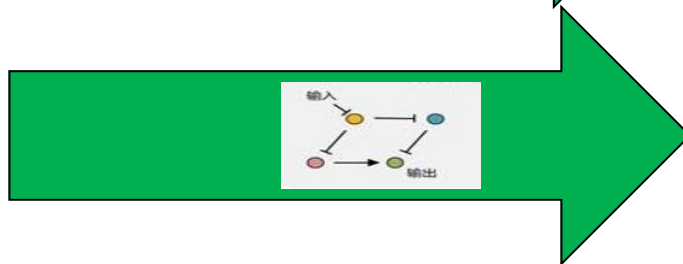
化学
工业



养殖
种植



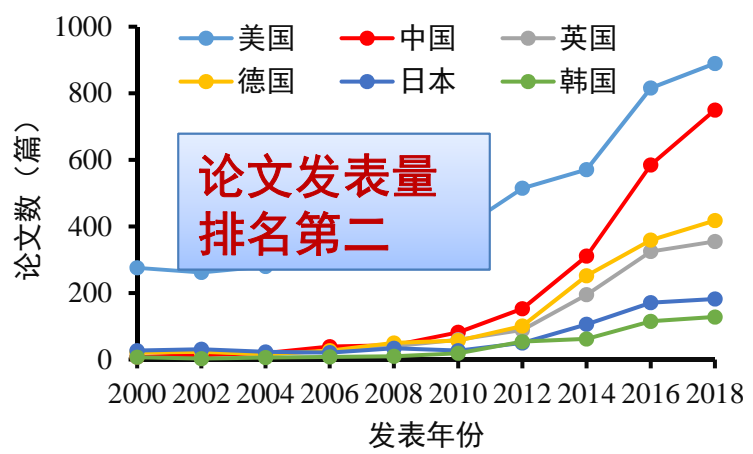
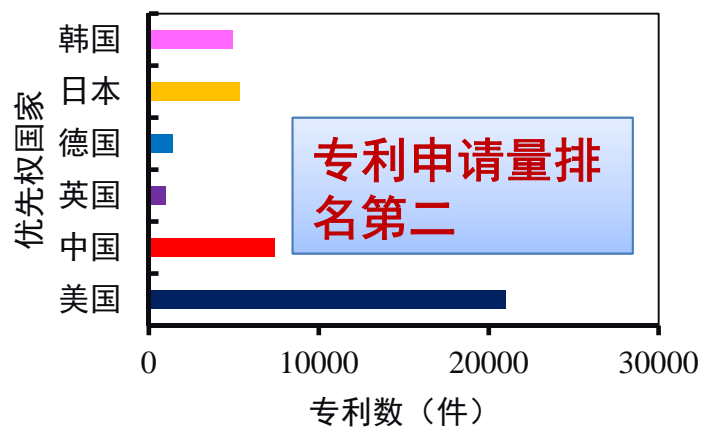
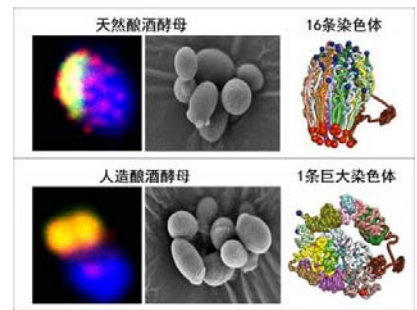
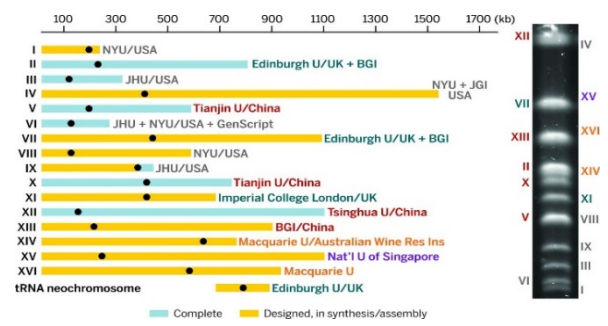
医药
医疗



报告提纲

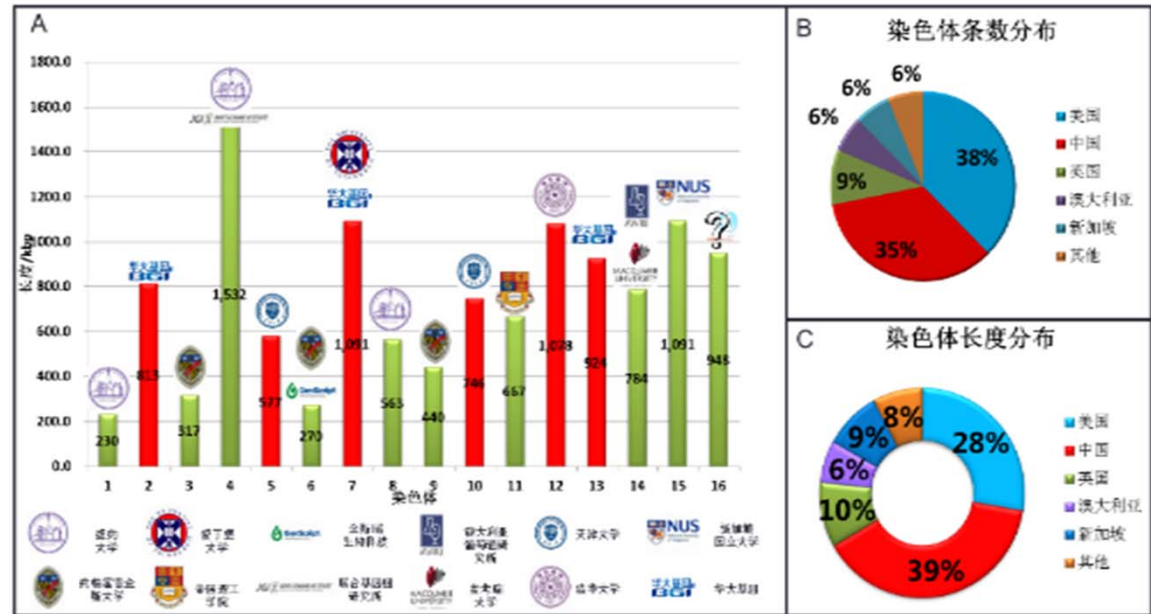
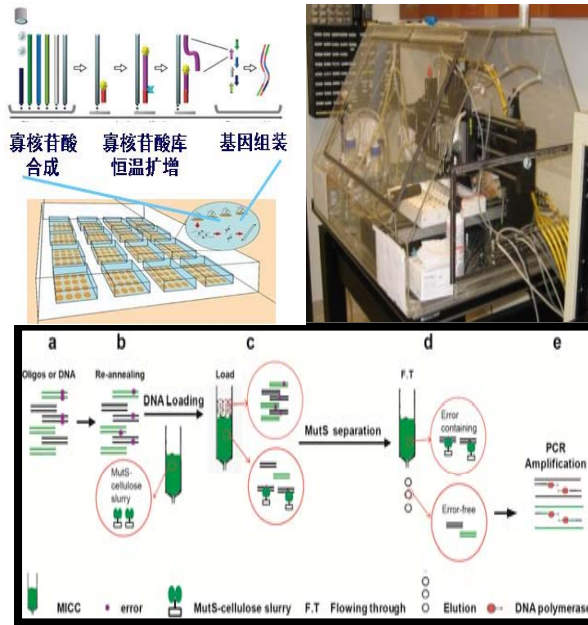
- 一、现代农业生物技术的发展趋势
- 二、国际合成生物学发展动态
- 三、我国合成生物学发展现状
- 四、人工生物固氮体系研发进展

我国合成生物领域起步略晚、进展很快



基因组合成能力进入世界先进水平

DNA合成与组装、合成生物设计与构建能力不断提高，具备了真核生物基因组合成能力，为人工生物合成奠定基础



建立了基于芯片的基因合成技术，错误率<万分之一；突破了大片段原位组装，成本降低2/3以上；参与的国际酵母基因组化学合成取得突破性进展（中国承担39%，合成能力全球第二个）

生物元器件设计构建能力与国际并跑

创建了总容量超过10000的生物元件库，实现了对DNA、RNA、蛋白质、非天然生物分子等元器件从头设计与创建

合成生物学生物元件库

生物反应数据库:

<http://www.rxnfinder.org/>

生物元件库

<http://www.genoportol.org/bbdb/>

中国合成生物在线

http://synbio.tju.edu.cn/portal_cn/

自主收集生物元件10000多个

本地化*iGEM* 标准元件13000多个

40,000个代谢反应，5,000多个生物合成途径，

比国际知名KEGG和MetaCyc大2-3倍



鉴定多种化合物合成基因元件及调控元件
PNAS 2012, 2013
Cell Res 2014
Science 2014

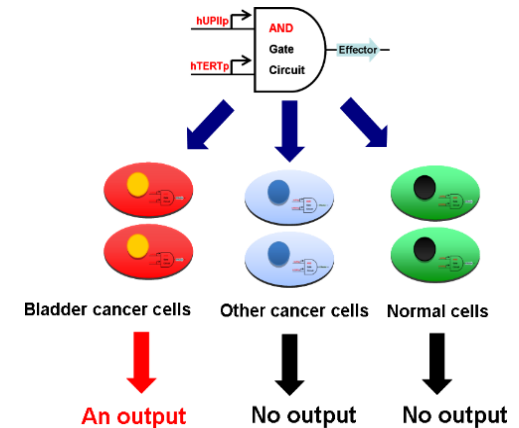
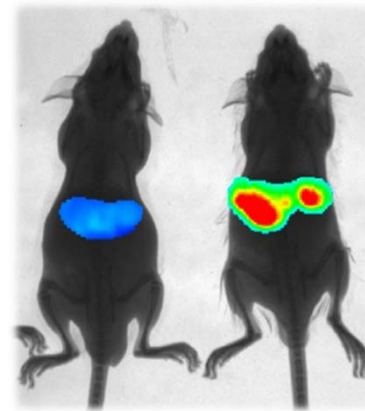
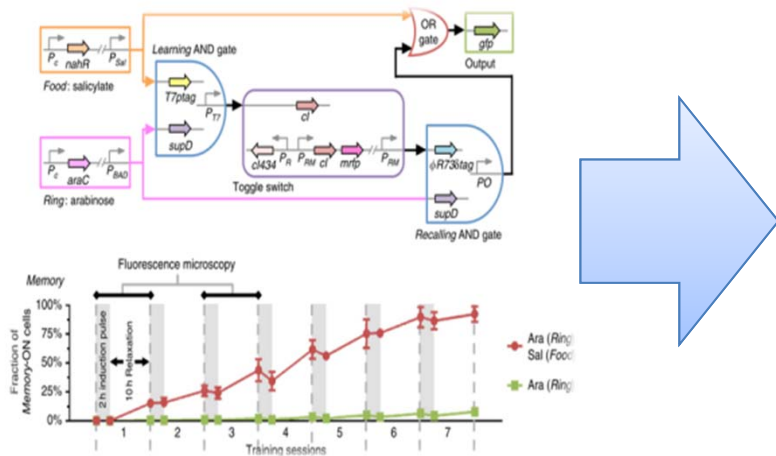
定量设计与构建各种RNA精准调控元件
Nat Commun 2012
PNAS 2015
Nat Struct Mol Biol 2015
Nat Commun 2015

实现多种新功能蛋白质从头设计与构建
Angew Chem 2013
PNAS 2014
Nat Commun 2014
Nat Commun 2015

创建多种活性新分子
PNAS 2010
Nat commun 2014
PNAS 2015
Nature 2015

人工生物系统的设计构建取得标志性成果

在人工生物系统的理论与应用基础研究方面取得多项突破，实现了人工生物系统从理论走向应用的飞跃，达到国际先进水平



人工设计并构建了规模最大的动态应答合成生物器件

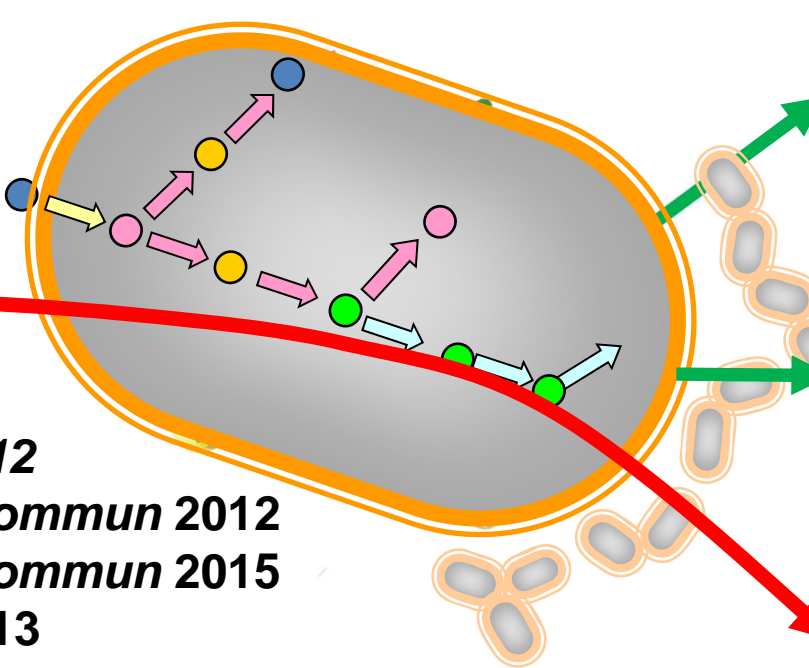
Nat Commun 2013, 2015
Nat Biotechnol 2015

构建了动态调控血糖浓度的光敏线路、膀胱癌等肿瘤细胞的诊断鉴别线路

Nat Methods 2012, *Nat Commun* 2014,
Nat Commun 2014, *Nat Chem Biol* 2015

化学品合成途径创建取得重大进展

在植物提取物合成、重要材料与化学品生物制造方面构建了一系列细胞工厂，实现了目标产品从无到有、从少到多的生物制造，部分产品已进入产业化，处于国际领先水平



次丹参酮、人参皂甙、丹参素、紫杉二烯等天然化合物：实现了重要植源化合物和天然药物的异源生物合成

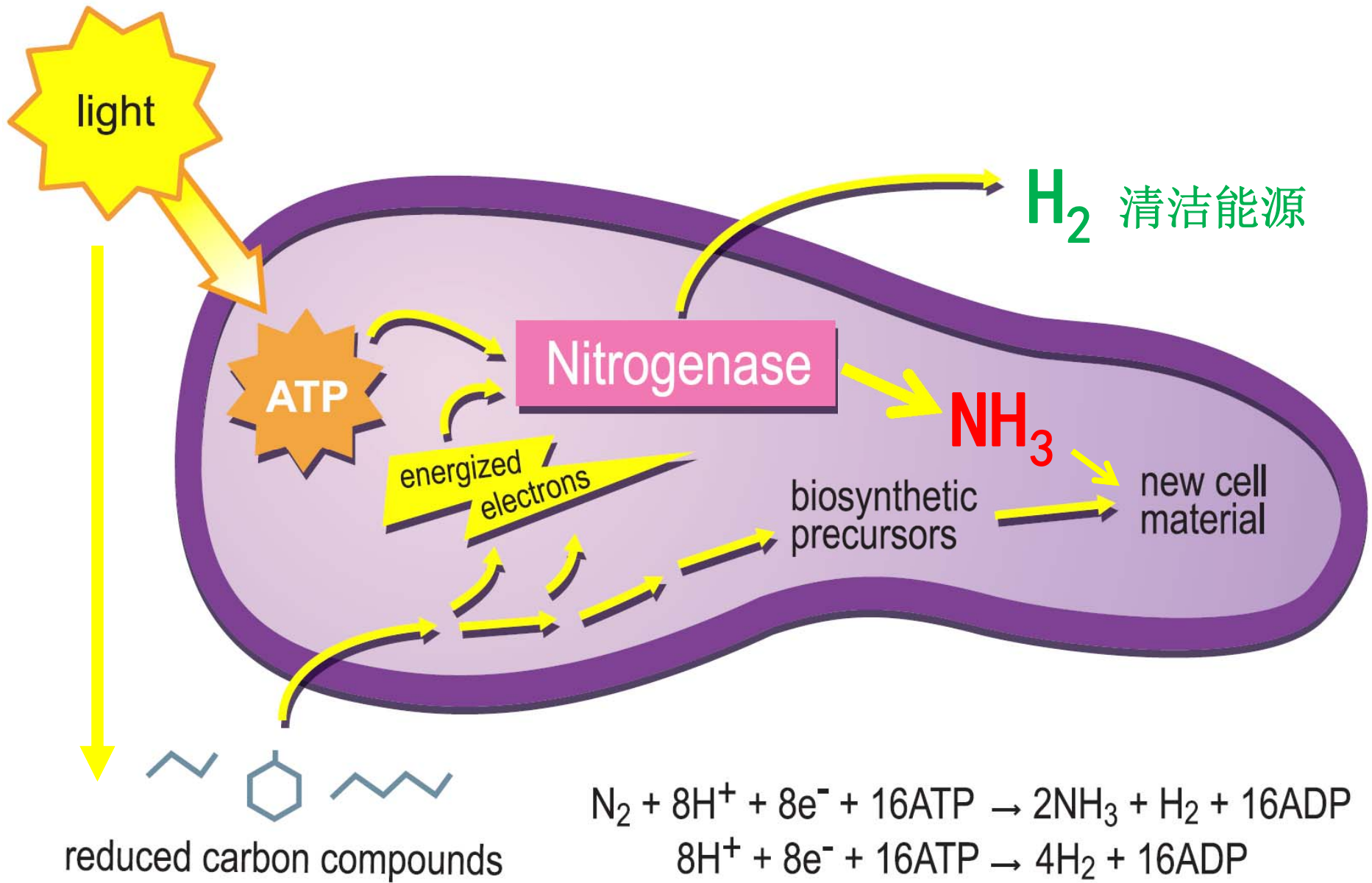
丁二酸、3-羟丁酸、戊二胺、粘康酸等材料与化学品：利用合成调控元件，突破了途径适配障碍，部分产品已经实现产业化应用

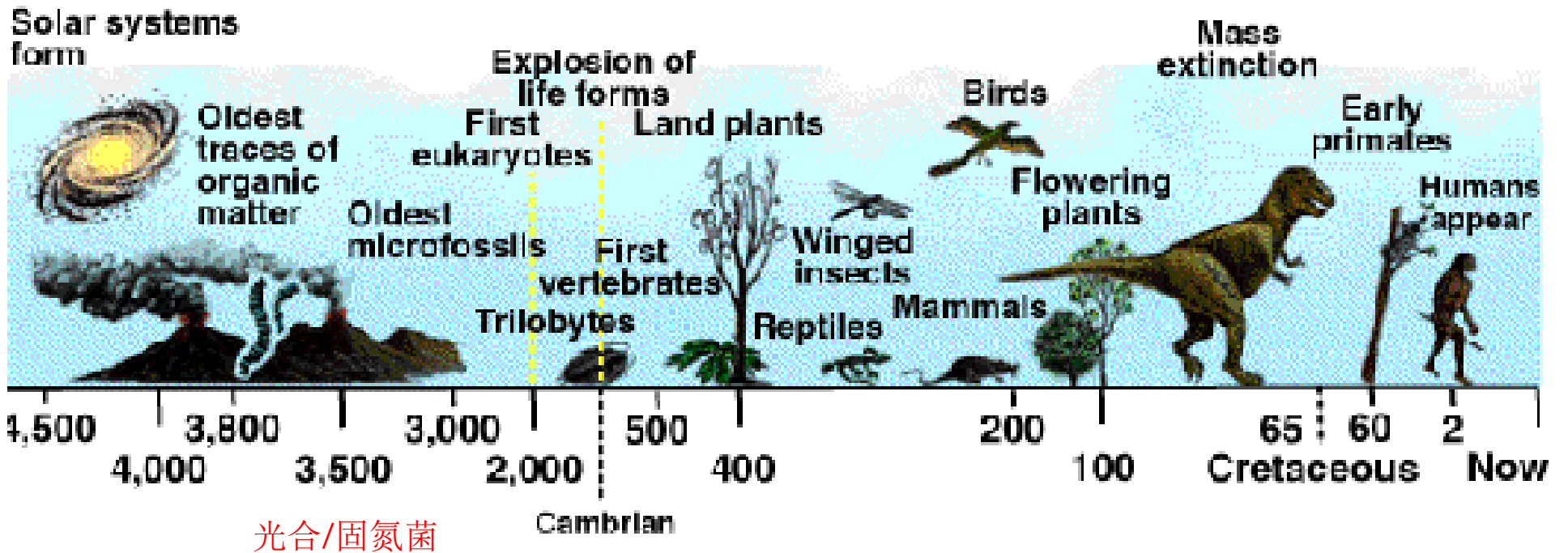
纤维素、脂肪烃、脂肪醇、丙酮等CO₂基化学品：打通了从CO₂到化学品的光合生物合成路线

- JACS 2012
- Nature Commun 2012
- Nature Commun 2015
- PNAS 2013
- PNAS 2015

报告提纲

- 一、现代农业生物技术的发展趋势
- 二、国际合成生物学发展动态
- 三、我国合成生物学发展现状
- 四、人工生物固氮体系研发进展

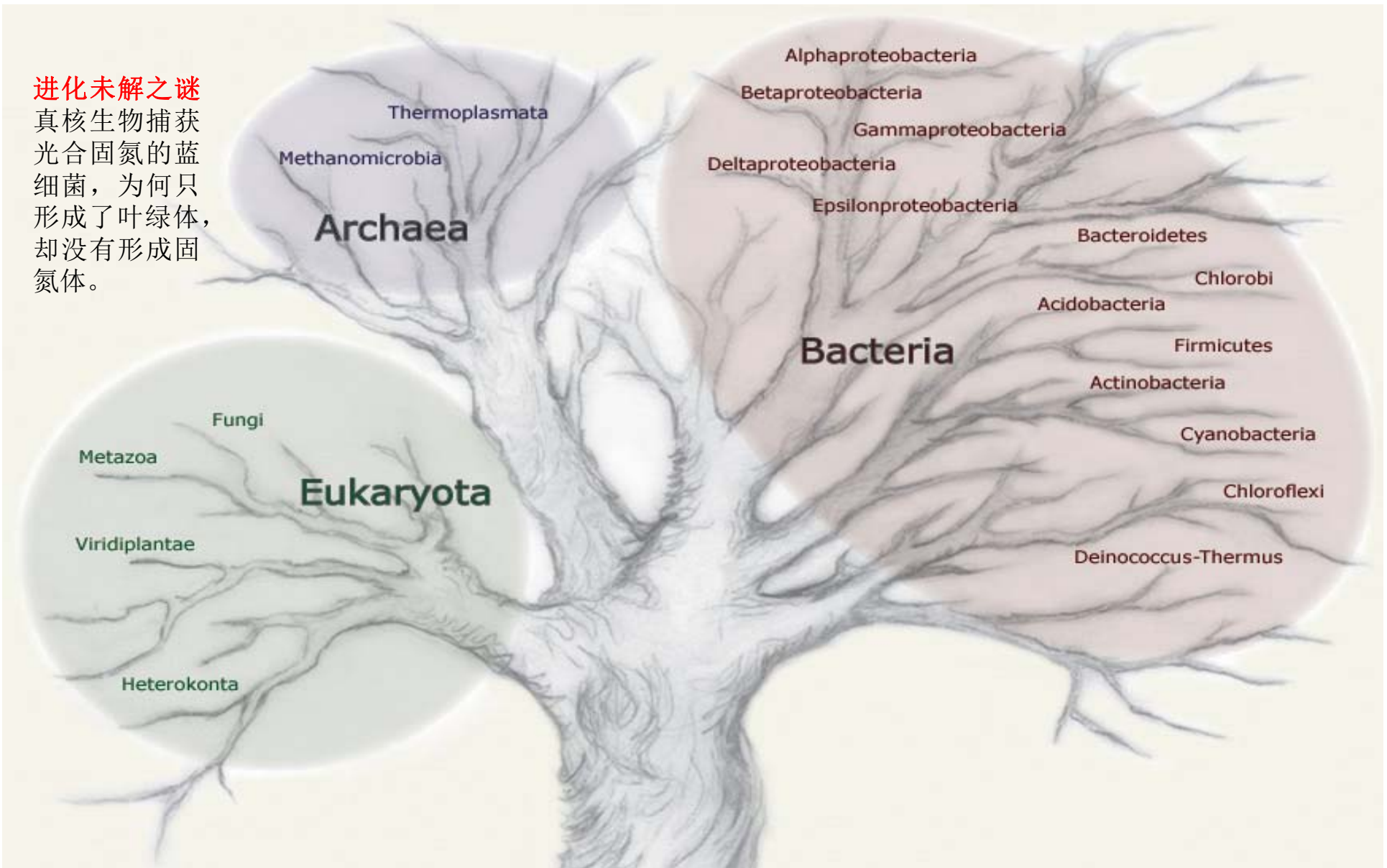




生物固氮是最古老的生命现象，是大自然“合成生物”杰作。

- 澳大利亚西部鲨鱼湾的叠层石或格陵兰岛岩石的锥形结构由约35亿年前的蓝细菌等原核微生物黏结堆砌而成。
- 叶绿体在10亿多年前起源于内共生的蓝细菌，是光合作用发生的场所。

进化未解之谜
真核生物捕获光合固氮的蓝细菌，为何只形成了叶绿体，却没有形成固氮体。

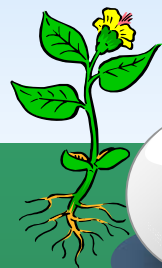


生物固氮广泛分布在原核微生物中

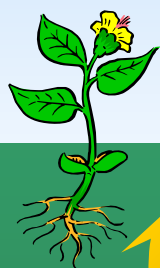
包括绿硫细菌门、蓝细菌、厚壁菌门、放线菌门、变形菌门和古菌的产甲烷菌等。自然界中真核生物均无固氮能力，合成生物技术能否打破这一自然法则。

空气中 N_2

产5290万吨氮肥
耗1亿吨标煤



生物固氮
常温、常压、固氮酶



氮利用率100% 氮利用率35%



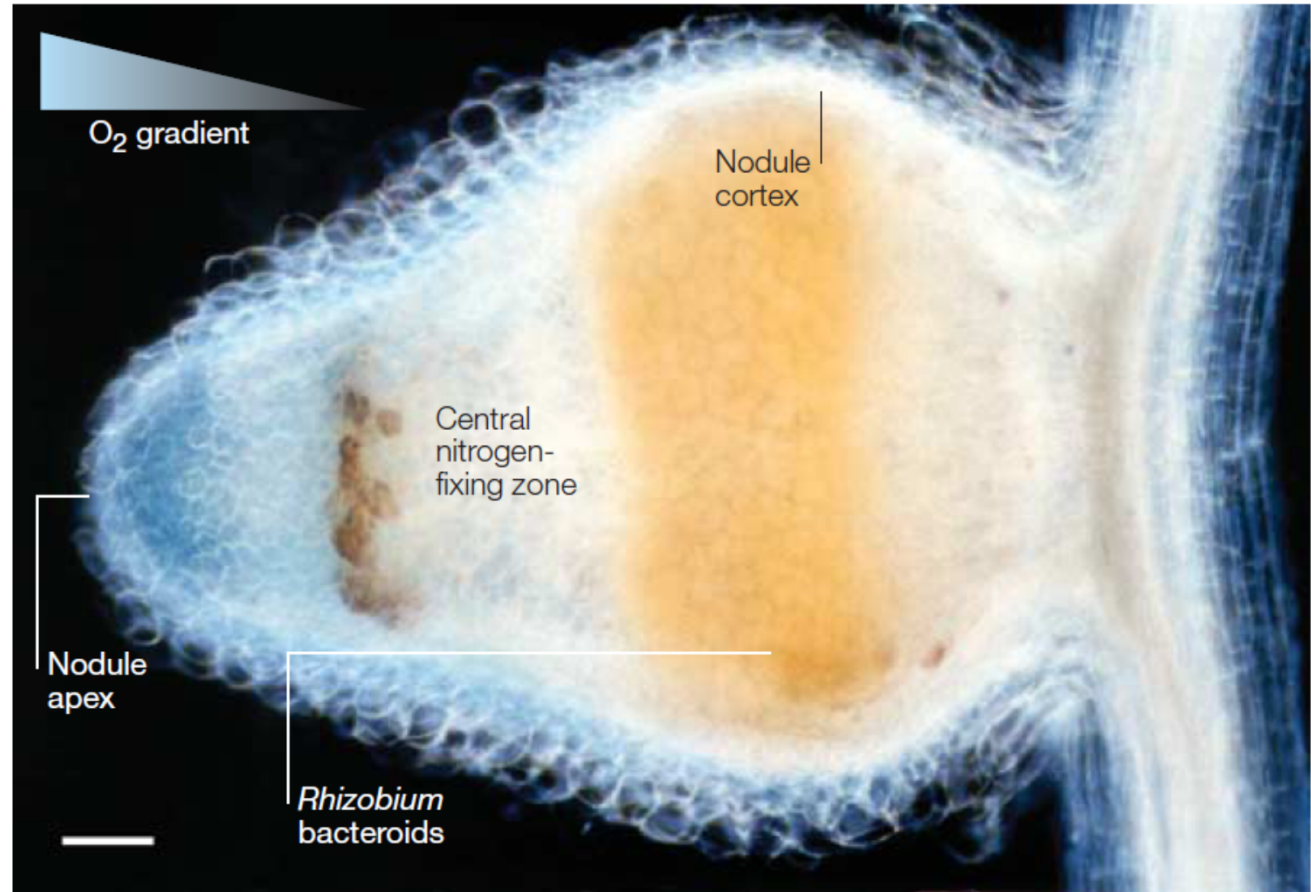
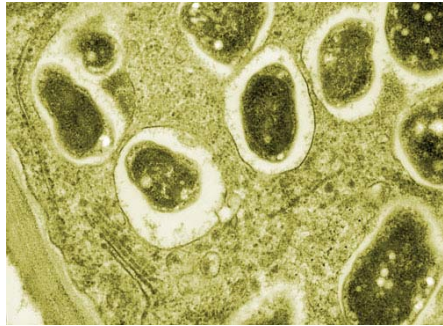
工业合成氨
高温、高压、催化剂



面源污染

全球生物固氮量可达2亿吨，超过工业氮肥生产总量。

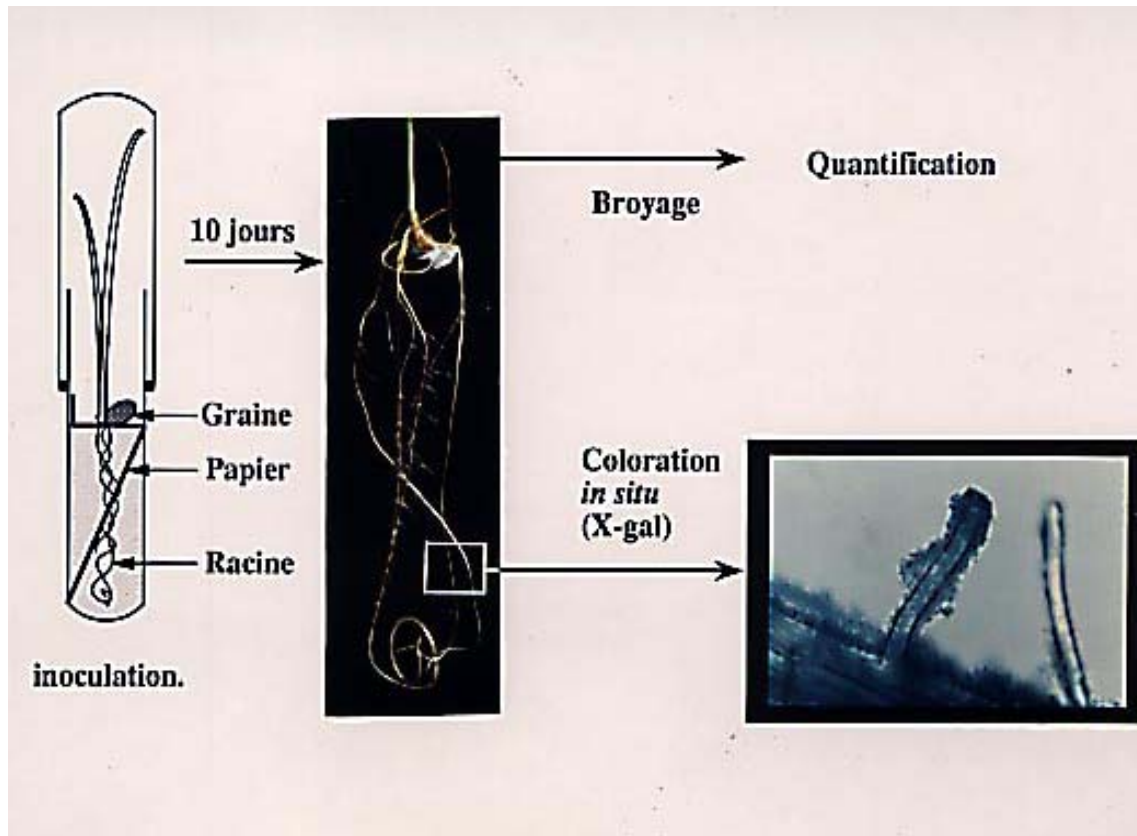
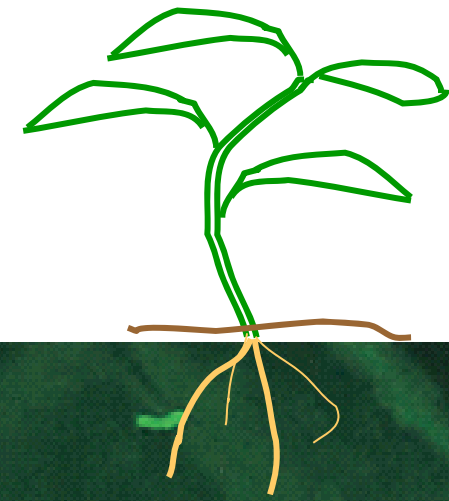




根瘤：现代化的生物氮肥厂

根瘤菌在根瘤中以类菌体形式存在，免受环境因子变化的不利影响，同时有充足的碳源，与其它固氮类型比较，共生固氮效率更加稳定高效。

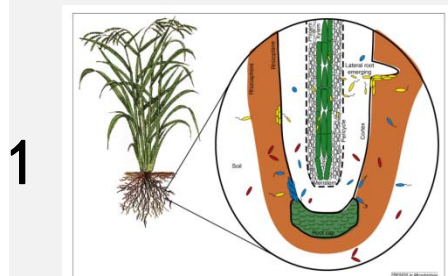
根际联合固氮菌： 效率低下的乡镇氮肥厂



固氮菌在内根际定植

三大缺陷使生物固氮无法在农业生产中广泛应用

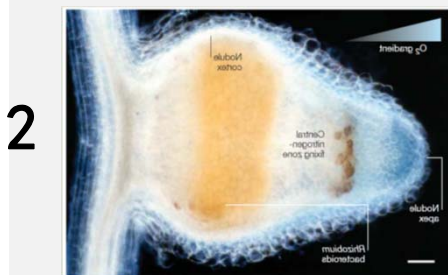
研究表明，生物固氮系统存在的三大天然缺陷：



联合固氮系统

优点：联合（内生）固氮菌宿主范围广，节肥潜力巨大

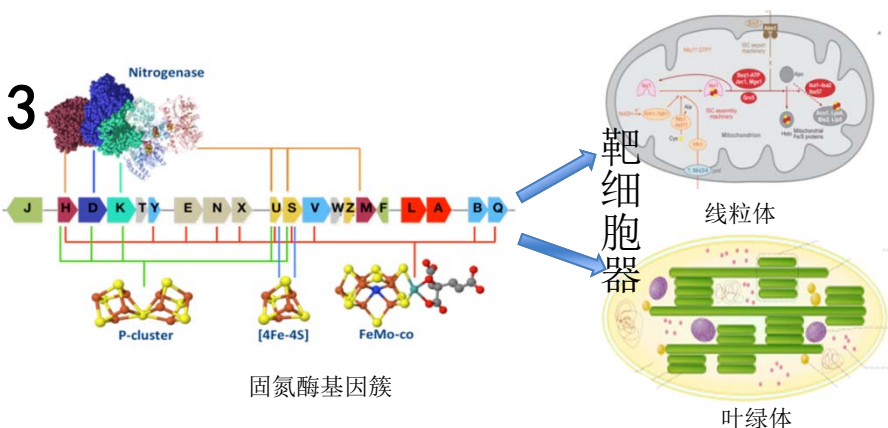
缺点：**氮素贡献率低** 1~50 N kg/ha/ye



共生固氮系统

优点：氮素贡献率高 ~300 N kg/ha/year

缺点：根瘤菌的宿主特异性**只与豆科植物结瘤**



天然固氮酶系统 — 极其复杂

有**众多固氮基因**参与，且遵守**严苛表达调控**，

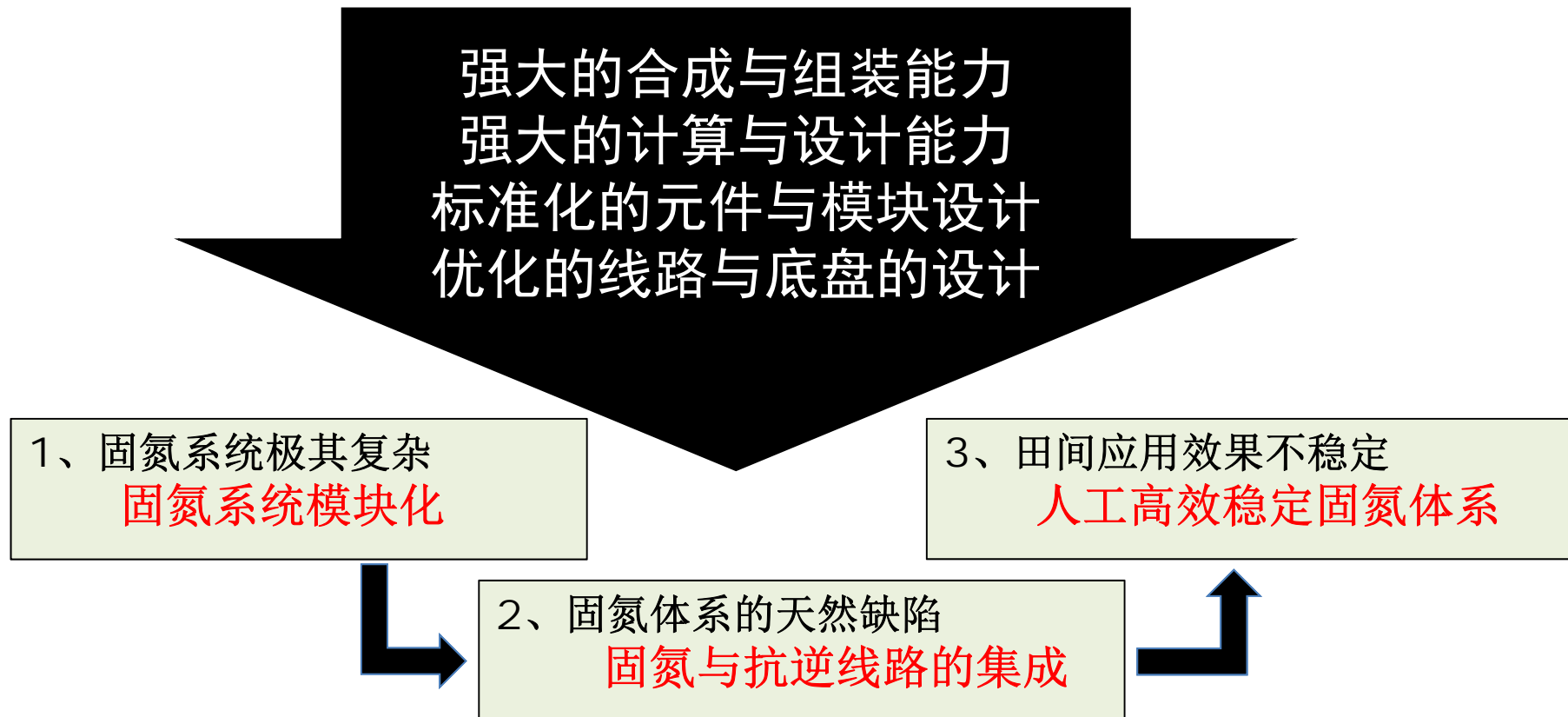
限制了其**遗传可操作性**向其它底盘生物（包括玉米、水稻等主要农作物）的转移，

阻碍了人们实现主要农作物自主固氮的梦想



合成生物学为生物固氮等世界性农业难题的解决提供革命性的新途径

合成生物学：系统生物学 + 工程学：人工合成全新生物体系



固氮合成生物学研究

有限目标：固氮可行性分析

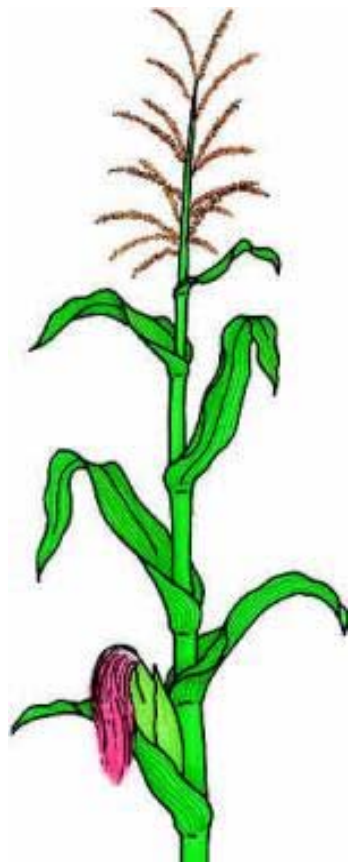


Table S1. Comparison of the three major biological nitrogen fixation (BNF) systems evaluated and the relative benefits and challenges of each approach. N, nitrogen; ND, not determined.

System	BNF potential	Amount fixed N (kg ⁻¹ ha ⁻¹ year)	Advantages	Disadvantages	Timeline for delivery	Probability of success	Potential returns
Endophytic bacterial enhancement 非豆科内生固氮	Low to medium	01–50 ^a	Diazotrophs are available now that have some BNF capability, already characterized to some degree	Nonspecific, low population of endophytes, poor active transfer of fixed N to plants, difficult to manage, seasonal re-inoculation needed	Short to medium	Medium	Low to medium 短期-中期目标 (973项目)
Development of nodulation by <i>Rhizobia</i> 非豆科结瘤固氮	High	75–300 ^b	Nodulation a well-known system, known to work in legumes, N supply would be synchronized to N demand	Complex genetic engineering, genetics of plant and bacteria have to interact	Medium to long term	Low to medium	Medium to high 中期-长期目标 (比尔盖茨基金会资助的欧盟项目)
Nitrogenase transfer to organelle 非豆科自主固氮	High	ND	Technology is in the seed, single enzyme target, should have broad application to crops, N supply would be synchronized to N demand	Complex genetic engineering, complex organelle environment	Long term	Low to medium	Medium to high 长期目标 (理论上有可能, 但技术难度极大)

Original sources:



Future Prospects for Cereals That Fix Nitrogen

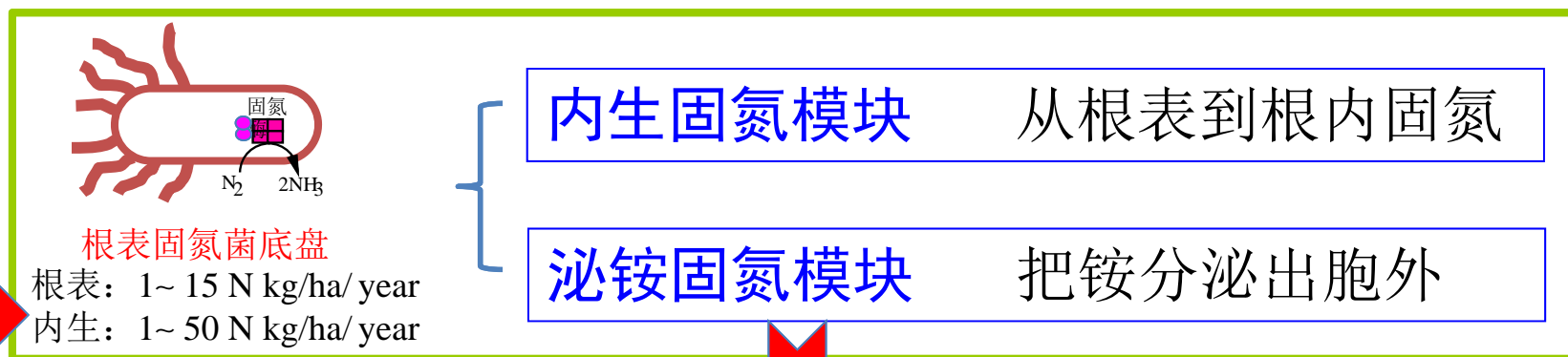
Perrin H. Beatty and Allen G. Good

Science **333**, 416 (2011);

DOI: 10.1126/science.1209467

非豆科作物人工固氮体系构建的总体思路

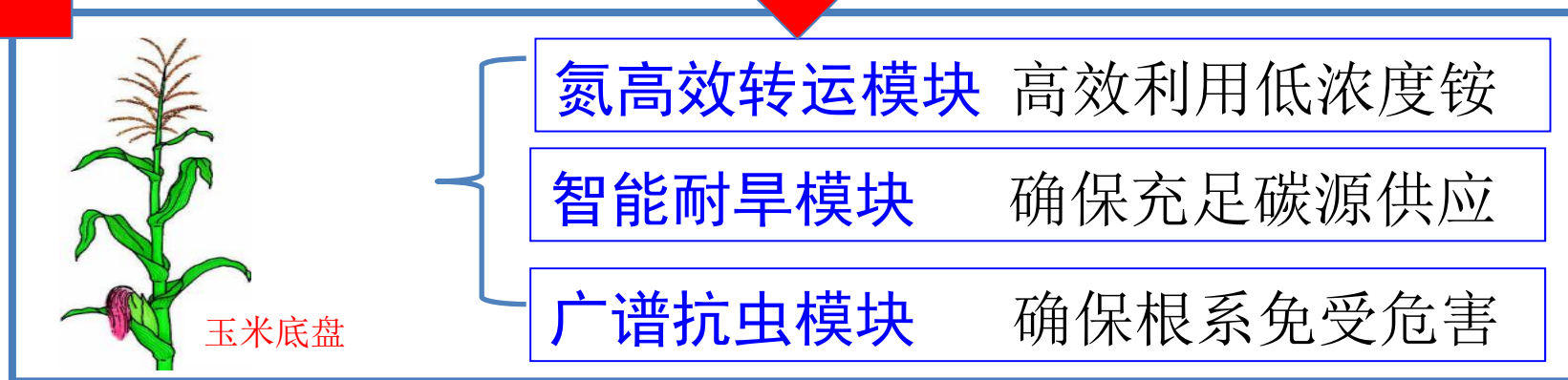
以根表固氮菌和玉米为底盘，人工设计五个功能模块和固氮/抗逆两条线路，构建“高效、智能、稳定”的人工固氮体系



- 内生固氮模块 从根表到根内固氮
- 泌铵固氮模块 把铵分泌出胞外

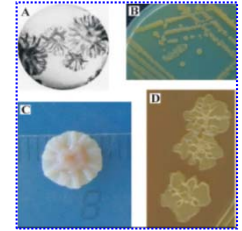
提供稳定的碳素供应（逆境胁迫条件）

提供稳定的氮素供应（15~30 N kg/ha/year）



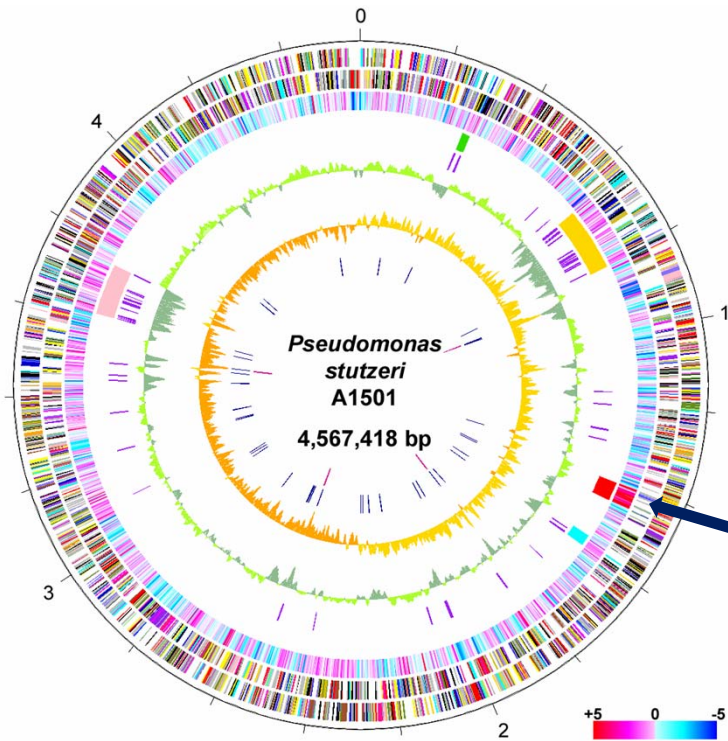
- 氮高效转运模块 高效利用低浓度铵
- 智能耐旱模块 确保充足碳源供应
- 广谱抗虫模块 确保根系免受危害

菌株特色：施氏假单胞菌 A1501



- **分类学地位：**八十年代分离自我国南方水稻根际土壤。 γ 变形菌纲中发现的第一株具有固氮能力的菌株，引起生物固氮界广泛关注。
- **应用价值：**在水稻（玉米）等禾本科作物根际固氮，对禾本科作物节肥增产具有重要价值。
- **基本生理特性：**革兰氏阴性，运动性，微好氧；能利用麦芽糖、葡萄糖、乳酸盐等。
- **氮代谢特性：**完整的碳代谢循环途径，微好氧条件下固氮；厌氧条件下反硝化。

(1) 固氮模块的功能鉴定与底盘适配

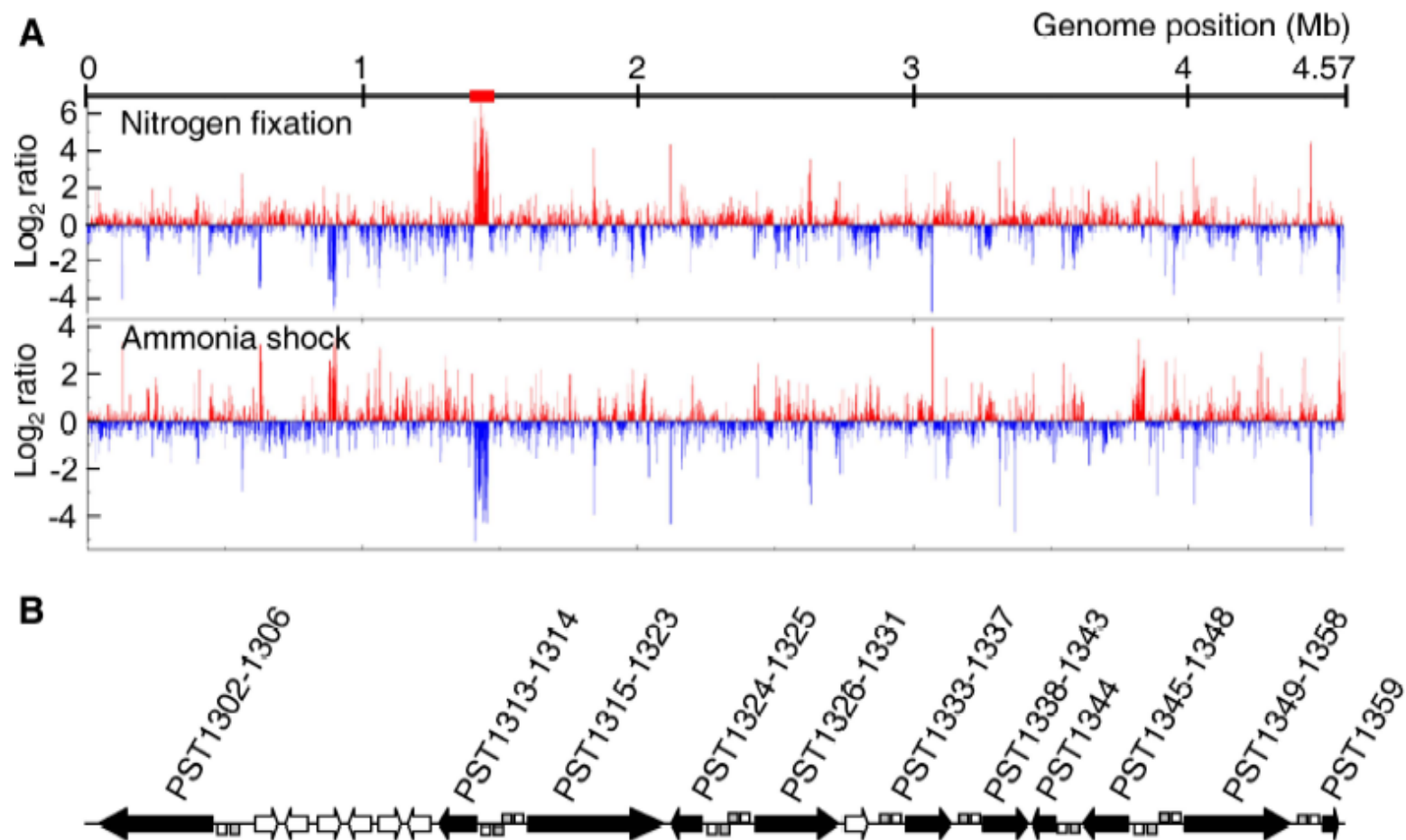


- ✓ 破译了施氏假单胞菌A1501的全基因组序列，是国际上第一例完成全基因组测序的联合固氮菌。
- ✓ 鉴定了一个49kb含有59个基因的基因岛，称为“固氮岛”，可能来自基因水平转移。

固氮岛 (49 kb, 59 genes)

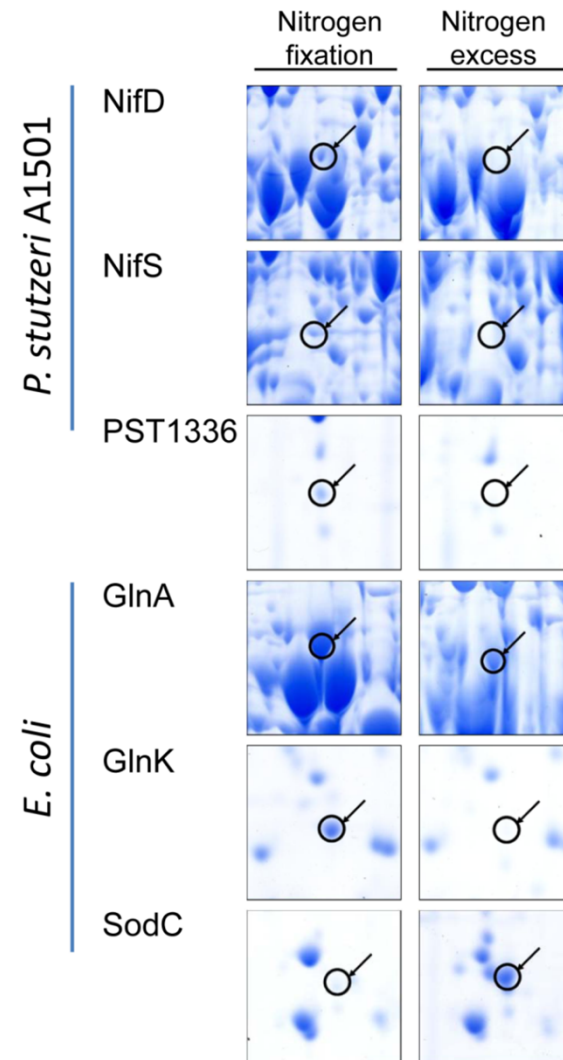
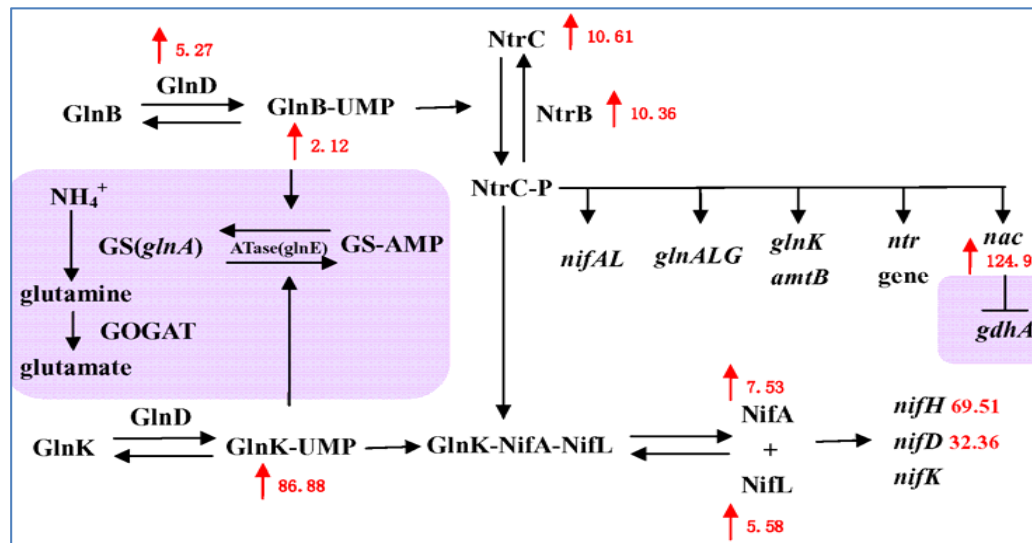
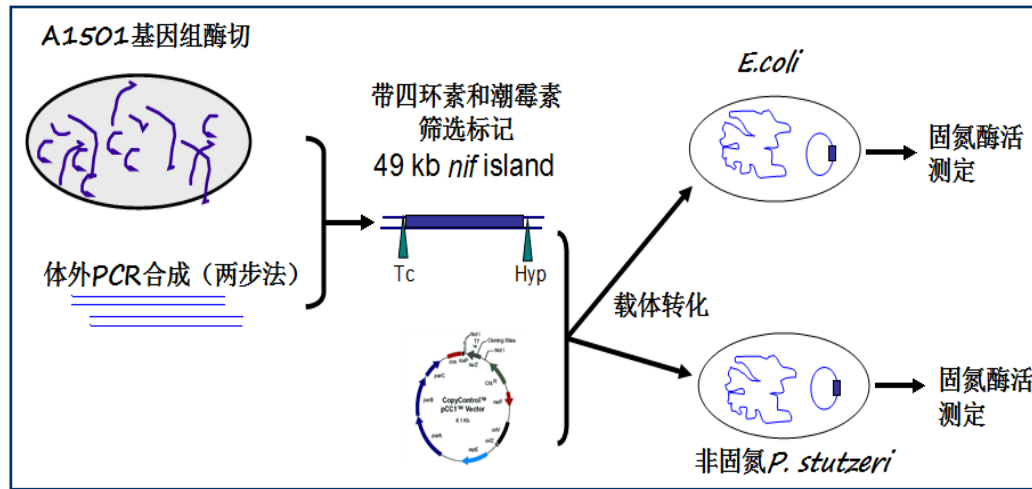
Nitrogen fixation island and rhizosphere competence traits in the genome of root-associated *Pseudomonas stutzeri* A1501

Yongliang Yan^{*†}, Jian Yang[†], Yuetan Dou^{**‡}, Ming Chen^{*}, Shuzhen Ping^{*§}, Junping Peng[†], Wei Lu^{*}, Wei Zhang^{*}, Ziyang Yao^{*}, Hongquan Li^{*}, Wei Liu^{*}, Sheng He^{*§}, Lizhao Geng^{*}, Xiaobing Zhang[†], Fan Yang[†], Haiying Yu^{**‡}, Yuhua Zhan^{**‡}, Danhua Li^{**‡}, Zhanglin Lin[¶], Yiping Wang^{||}, Claudine Elmerich^{**††}, Min Lin^{*§**}, and Qi Jin^{†**}



A1501固氮“基因岛”呈现出“表达岛”的特征。组成11个转录单元，具有NtrC-NifA-RpoN依赖型的启动子。

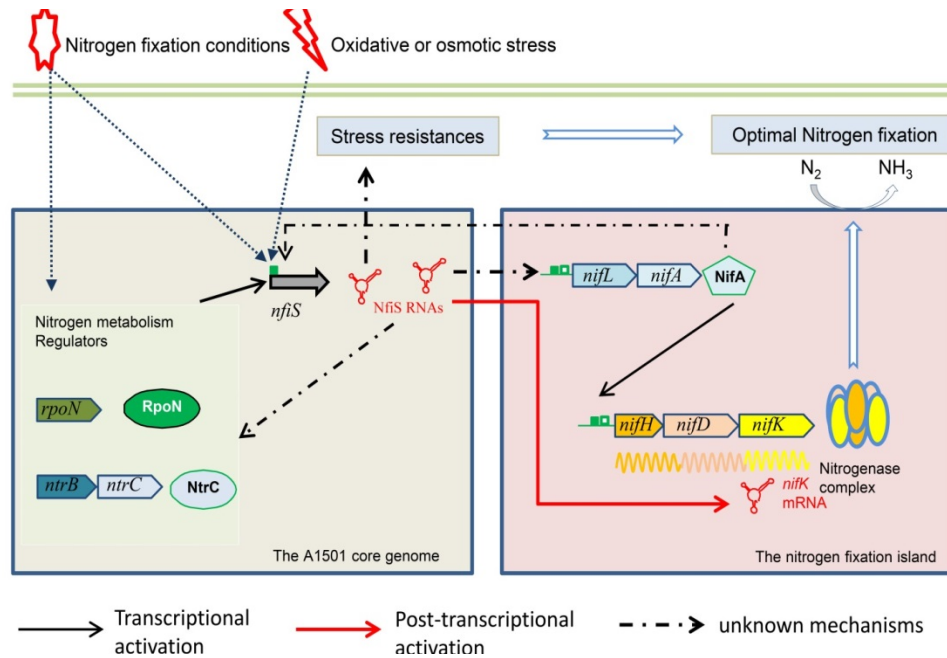
“固氮岛”在底盘生物大肠杆菌中表达且受宿主调控



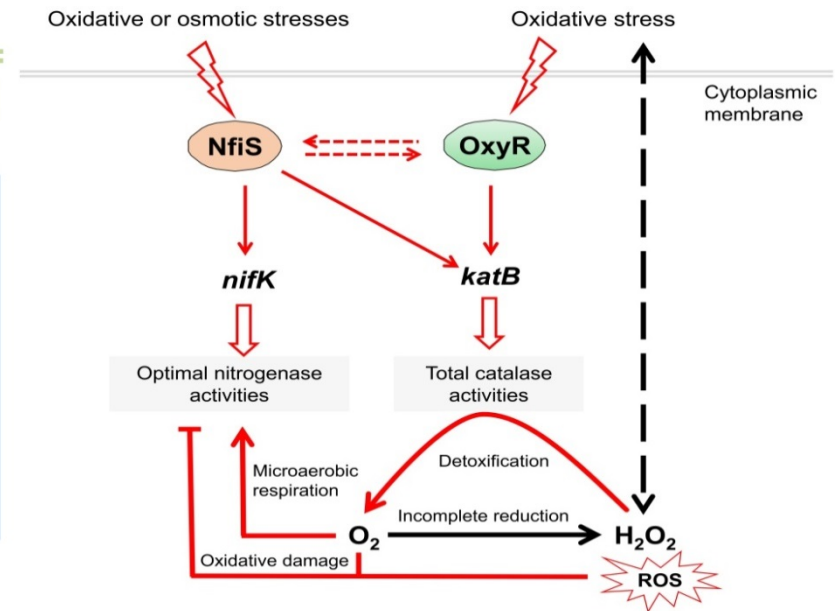
为固氮基因元件的合成生物学设计及优化提供理论支持。

(2) 解析了非编码RNA介导的固氮网络调控机制

在抗逆与固氮途径建立一种全新的调控偶联，确保高效固氮



非编码RNA通过与固氮酶结构的mRNA直接互动
调控固氮酶的合成。

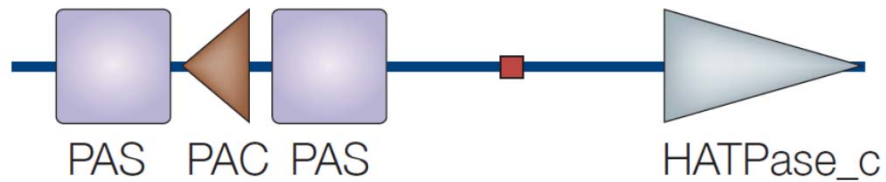


非编码RNA通过调控过氧化物酶
活性参与固氮酶的氧保护。

Zhan et al. PNAS. 2016; Zhang et al. JB. 2019;
Zhan et al. AEM 2019.

(3) 获得一系列高效固氮的候选元器件

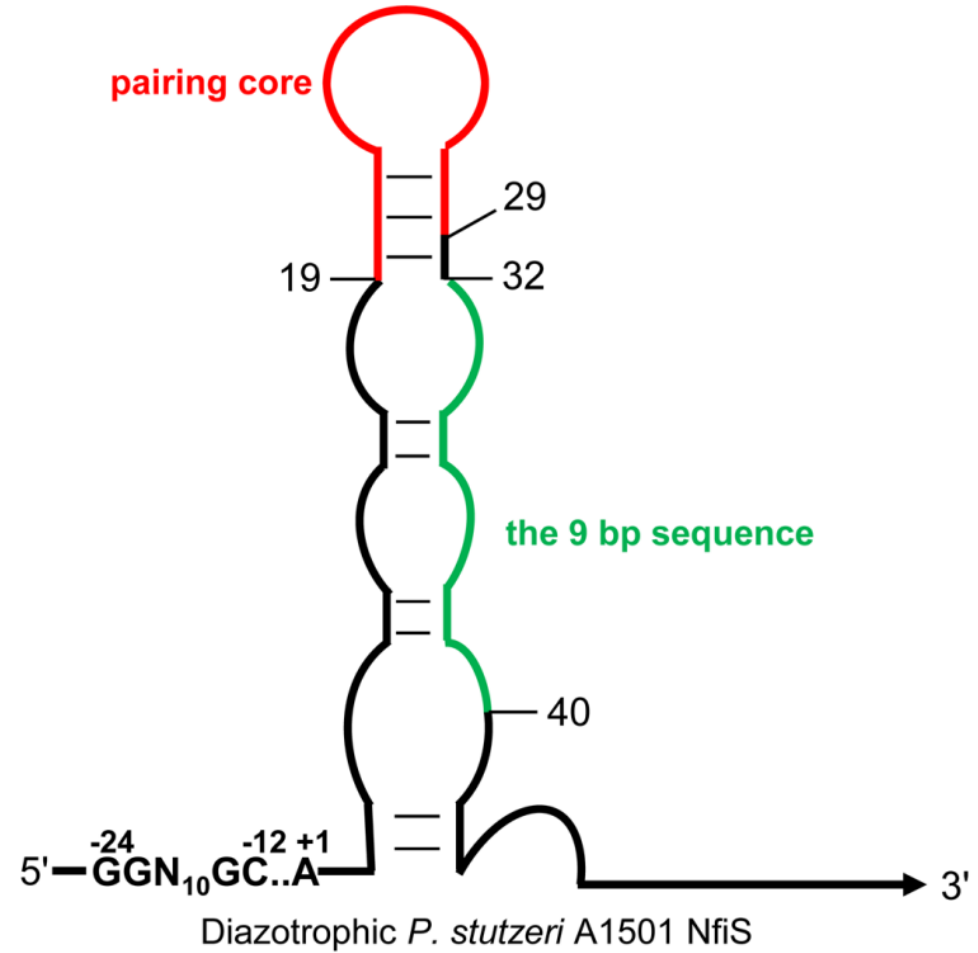
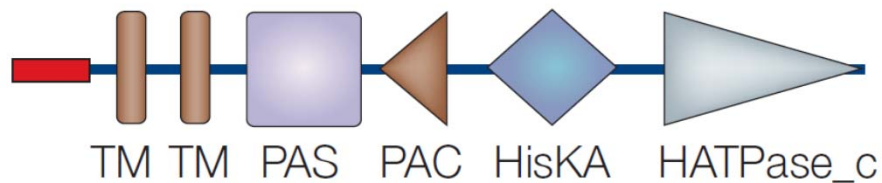
RpoN 固氮正调节元件：感应氮信号



AmtB 铵载体，与NifA固氮正调节组建成泌铵模块

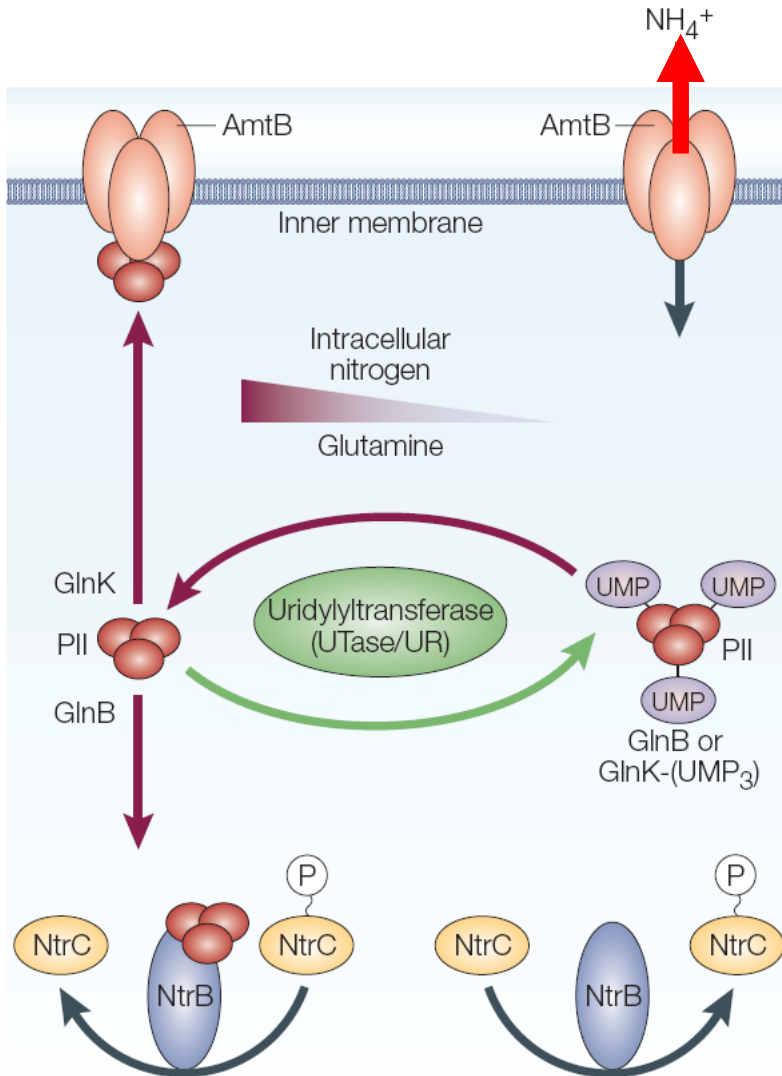


NtrC 一般氮代谢元件：感应氮和碳信号

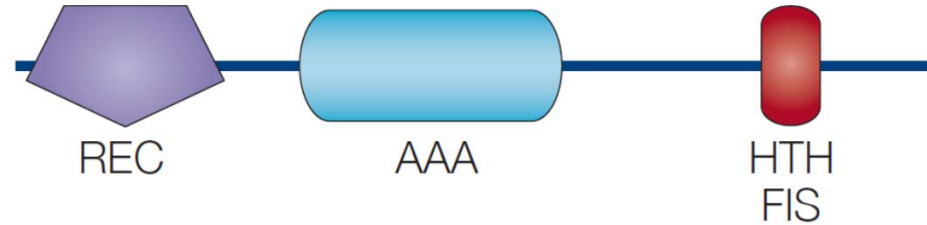


非编码RNA NfiS的颈环结构：参与固氮酶活调节

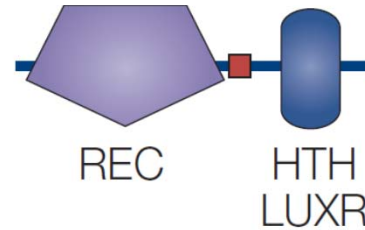
高效固氮泌铵模块的设计



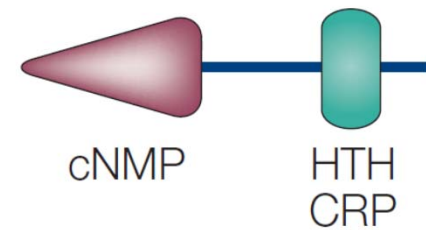
NtrC或NifA: 增强固氮活性



内源铵载体



人工外源铵载体: 泌铵

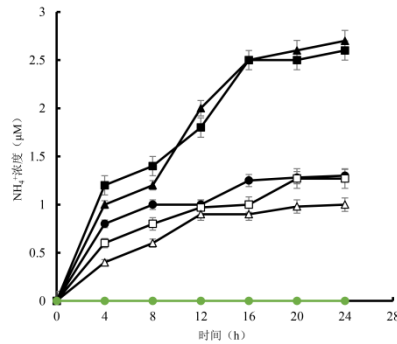
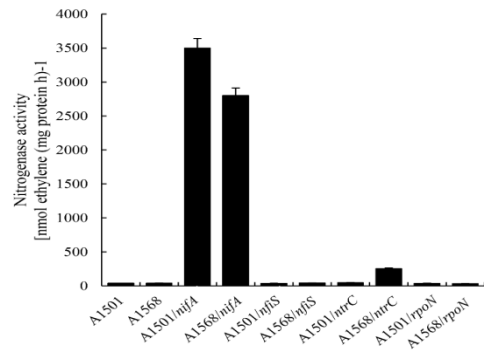
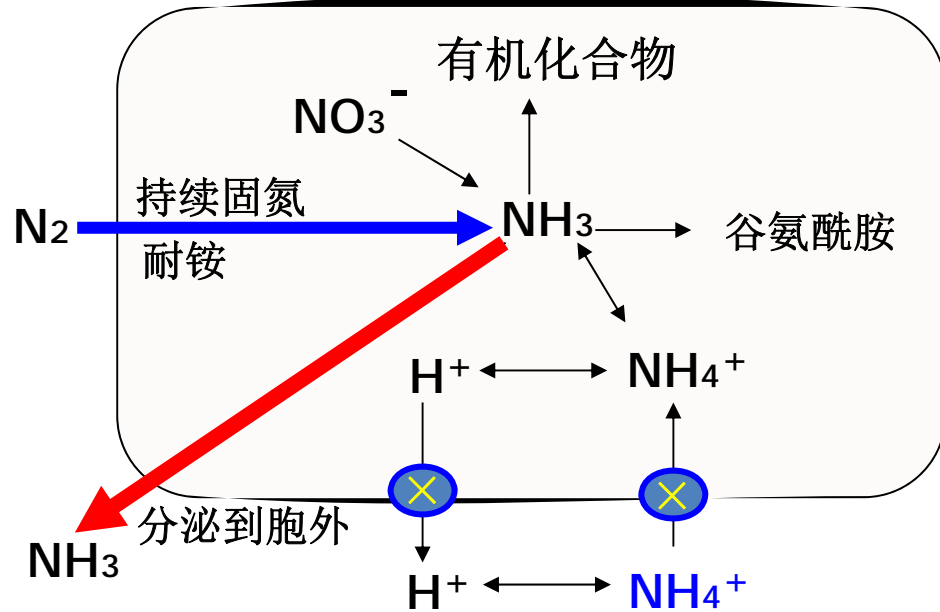


调控元件: AmtB和NtrC、NifA

模块功能: 增强固氮能力, 把固定的铵直接分泌出胞外

构建了新一代耐铵泌铵菌株

铵转运载体AmtB



获得国家发明专利5项，工程菌株获得农业部中间试验批文3项。

建立了田间固氮活性的测定方法与条件设施



稳定性同位素¹⁵N标记法: $^{15}\text{N}_2 \longrightarrow ^{15}\text{NH}_4^+$

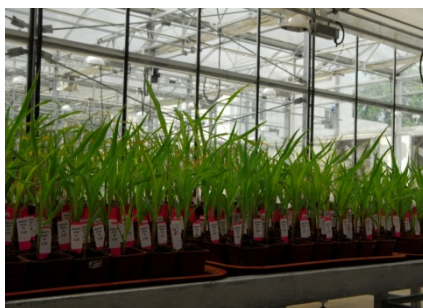
自然界中¹⁴N 和¹⁵N 的相对丰度相对稳定, 分别为99.64 %和0.36 %



非固氮体系: 只有两种氮来源, 即土壤原有氮素①与施入的¹⁵N标记氮素②。¹⁵N丰度值固定不变。

固氮体系: 还有第三种氮来源③, 即被固定的大气氮素, 稀释¹⁵N标记氮, 固氮体系中¹⁵N丰度值下降。

固氮率(Ndfa%) = $(1 - \text{非固氮体系}^{15}\text{N丰度} / \text{固氮体系}^{15}\text{N丰度}) \times 100\%$



中国农科院生物所海南乐东基地
(农业部认定的首批6大转基因试验基地之一)



山东东营实验基地
(固氮微生物田间效果评估)



玉米根际固氮能力评价

	植株N含量 (%)		植株 ¹⁵ N丰度 (%)		$\delta^{15}\text{N}$		% Ndfa		总固氮量 (克 / 植株)	
	干旱	水足	干旱	水足	干旱	水足	干旱	水足	干旱	水足
不接种对照	3.38 (0.08)	3.57 (0.08)	3.14 (0.15)	5.2 (0.13)	7812.7 (429.3)	13910.5 (391.3)	-	-	-	-
接种A1501	3.97 (0.13)	3.09 (0.12)	2.73 (0.19)	3.72 (0.05)	6242.9 (346.6)	9497.9 (146.3)	20.1 (1.1)	31.6 (0.8)	0.28 (0.02)	0.81 (0.04)

玉米的平均施肥量：**150公斤纯氮/公顷/年**

接种底盘固氮菌的固氮量：

干旱条件，**21公斤纯氮/公顷/年**，相当于减施氮肥**14%**

水足条件，**60公斤纯氮/公顷/年**，相当于减施氮肥**40%**

为今后高效固氮元器件和人工固氮体系优化和应用评价提供重要的评价技术平台

谢谢大家!



推荐阅读:

中国科学: 生命科学

SCIENTIA SINICA Vitae

lifecn.scichina.com



《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

评述

新中国成立70周年生命科学研究进展专辑



中国合成生物学发展回顾与展望

张先恩^{1,2*}

1. 中国科学院生物物理研究所, 中国科学院生物大分子科教卓越创新中心, 生物大分子国家重点实验室, 北京 100101;

2. 中国科学院大学, 北京 100049

* 联系人, E-mail: zhangxe@ibp.ac.cn

收稿日期: 2019-12-04; 接受日期: 2019-12-12; 网络版发表日期: 2019-12-16