

张 洛, 王正阳, 蒋建东, 等. 农业领域合成生物学研究进展分析[J]. 江苏农业学报, 2023, 39(2): 547-556.
doi: 10.3969/j.issn.1000-4440.2023.02.029

农业领域合成生物学研究进展分析

张 洛, 王正阳, 蒋建东, 陈 俐
(南京农业大学, 江苏 南京 210095)

摘要: 本文重点以 2016–2021 年 Scopus 数据库收录的农业领域合成生物学相关文献为样本, 运用文献计量学分析方法, 旨在揭示该领域的研究现状及发展趋势, 分析该领域的优势研究机构与平台、地域分布及国内外有关合成生物学的发展战略。结果表明, 农业领域合成生物学学科分布广, 相关研究较多且学术产出质量较高、关注度高, 有很大的发展潜力与空间, 欧美国家, 特别是美国在农业领域合成生物学占据绝对主导地位; 从各国农业领域合成生物学的发展情况看, 政策引导和平台建设在促进农业领域合成生物学的研究中发挥着积极作用; 模式生物及方法、食品、土壤固碳、海洋生物是农业领域合成生物学研究的热点, 研究热词主要分布在模式动植物、微生物、大田作物方面。综合分析可知, 合成生物学已经进入农业领域并得到蓬勃发展, 未来要更加关注元基因组及潜在功能的研究, 助力种植业和养殖业减排、可再生能源替代和农业土壤固碳等。

关键词: 农业; 合成生物学; Scopus 数据库

中图分类号: S182 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-4440(2023)02-0547-10

Analysis on research progress of synthetic biology in agricultural field

ZHANG Luo, WANG Zheng-yang, JIANG Jian-dong, CHEN Li
(Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Abstract: This paper mainly took the literature related to synthetic biology in agriculture included in Scopus from 2016 to 2021 as a sample, and bibliometric analysis method was used to reveal the current status and development tendency of research in this field, and to explore the superior research institutions, platforms, geographical distribution and development strategies related to synthetic biology at home and abroad. The results showed that agricultural synthetic biology disciplines were widely distributed, with many related studies, high-quality academic output and high attention, and had great potential and space for development. European and American countries, especially the United States, occupied an absolute dominant position in the field of agricultural synthetic biology. From the development of agricultural synthetic biology in various countries, policy guidance and platform construction played an active role in promoting agricultural synthetic biology research. Model organisms, methods, food, soil carbon sequestration, and marine biology were the hot areas of synthetic biology research in agriculture, and research buzzwords were mainly distributed in model animals and plants, microorganisms, and field crops. Synthetic biology has entered agricultural research and will influence the development of agricultural research to a greater extent in the future. Therefore, researchers in the field of agriculture should actively pay attention to the development of synthetic biology technology, strengthen cooperation and communication, and build relevant platforms to promote the development of synthetic biology in agriculture.

Key words: agriculture; synthetic biology; Scopus database

收稿日期: 2022-05-17

作者简介: 张 洛 (1987–), 女, 重庆人, 主要从事科研管理及知识产权研究。(E-mail) zhangluo@njau.edu.cn

通讯作者: 陈 俐, (E-mail) chenli@njau.edu.cn

随着农业生产成本不断增加, 资源环境压力逐年增大, 农业可持续发展面临诸多障碍, 未来的农业发展必须更加依赖科技的进步, 突破创新瓶颈来提高农业的生产力水平^[1]。农业合成生物学将工程原理贯穿到

生物系统中,可以改造目前的植物信号或者代谢通路,带来产量、抗逆性和品质方面的突破性进展,因而受到农业科研人员的广泛关注^[2]。此外,合成生物学在提高作物产量、改善作物性状、减少农药及化肥用量等方面的潜力已得到证实^[3]。而在农业农村减排固碳领域,也有研究发现,通过向高等植物中引入藻类碳浓缩装置、提高底盘细胞光合固碳能力等方式可以进行固碳减排^[4-5]。在食品方面,有研究人员利用合成生物学技术创建了适用于食品工业的细胞工厂^[6-7],如 Cai 等^[8]首次通过合成生物学技术实现了从二氧化碳到淀粉的人工全合成,颠覆了对传统农业产业的认知。

本研究基于文献计量学理论和方法,运用 Scopus 数据库,通过 SciVal 科研分析平台分析农业合成生物学的研究现状及发展趋势,探讨如何强化现代农业科技支撑,以推动农业领域合成生物学发展。

1 数据来源及研究方法

1.1 数据来源

本研究使用的数据库为 Scopus,该数据库共收录了全球 25 100 余种同行评审期刊、 7.50×10^7 篇学术期刊论文、约 8.00×10^6 条国际学术会议记录、 1.60×10^5 种学术专著以及 2.50×10^7 件国际专利,是 Elsevier 公司推出的全球最大的同行评审期刊文摘和引文数据库。为了更全面地检索到与合成生物学相关的论文,本研究在检索过程中通过多方比较及咨询,最终确定如下检索式(TS): TS = “artificial cell” OR “base editing” OR “biodesign” OR “bioengineering” OR “biological engineering” OR “biosystems design” OR CRISPR OR “gene circuit” OR “gene editing” OR “gene therapy” OR “genetic circuit” OR “genome editing” OR “genome writing” OR “metabolic engineering” OR “metabolic modeling” OR “pathway engineering” OR “pathway modeling” OR “synthetic biology” OR “tissue engineering”,检索时间范围设为“2016 年至今”,文献类型为“Article”,检索时间为 2021 年 7 月 27 日。共检索出合成生物学相关文章 83 864 篇,形成了本研究分析的基础数据集。

1.2 研究方法

SciVal 分析平台是基于科研文献的科研管理、学科分析、人才绩效分析平台,该平台包含全球 220 多个国家超过 10 000 家大学及科研机构的数据,利

用该平台可以开展科研能力分析、评估和预测。本研究基于文献计量学方法,用 SciVal 分析平台进行发文情况、地域、机构、合作方式和研究热点等问题的可视化分析。

1.3 数据处理

本研究共建立 2 个数据集进行数据分析和聚类处理,一是将从 Scopus 数据库中检索到的基础数据集经过清洗、转码后导入 SciVal 分析平台形成数据集 1,设置研究领域(Search)为“Agricultural and Biological Sciences”及“All subject area”进行发文情况、地域、机构、合作方式等的比较分析。二是将“Agricultural and Biological Sciences”数据导出后单独建立数据集 2,进行研究热点及趋势分析。

2 结果与分析

2.1 发文及引用情况

按照方法 1.1 的检索式进行检索,发现农业领域的合成生物学论文最早发表于 1948 年,直到 20 世纪 90 年代,其关注度开始上升,特别是 21 世纪以来,其发文量增长迅速,至 2021 年已有 30 000 多位科研人员从事农业领域的合成生物学研究,其国际合作比例高达 29%。由图 1 可以看出,2016 年以来,农业领域的合成生物学研究相关发文量达 6 000 篇以上,发文量约占合成生物学总发文量的 8%。从归一化文献引用次数(FWCI)来看,合成生物学篇均被引次数、FWCI、TOP 10% 期刊发文比例分别为 12.80 次/篇、1.49、42.30%,表明相关研究的学术产出质量较高;农业领域合成生物学篇均被引次数、FWCI、TOP 10% 期刊发文比例分别为 10.80 次/篇、1.70、63.10%,高于合成生物学领域论文的整体水平(表 1),说明农业领域的合成生物学研究受到的关注度较高,且文章的总体水平较高。

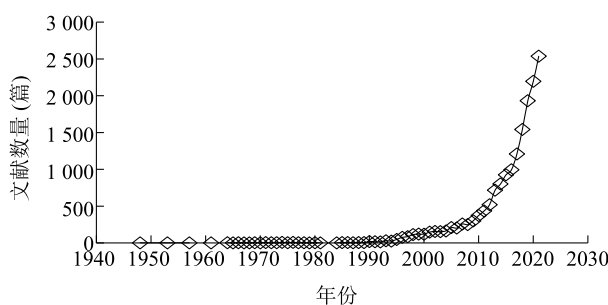


图 1 农业领域合成生物学的发文情况

Fig. 1 Document output of synthetic biology in agricultural field

表 1 2016–2021 年合成生物学领域发文量与农业领域合成生物学发文量

Table 1 Output in the field of synthetic biology and agricultural synthetic biology from 2016 to 2021

领域	发文量 (篇)	总被引 次数	篇均被引次数 (次/篇)	归一化文献 引用次数 (FWCI)	TOP 10%高被 引论文比例 (%)	TOP 10%期刊 发文比例 (%)	国际合作 比例 (%)	作者数 (名)
合成生物学	83 864	1 077 141	12.80	1.49	16.7	42.3	27.8	363 887
农业领域合成生物学	6 871	74 414	10.80	1.70	20.6	63.1	29.0	37 719

由表 2 可以看出,发文量排名前 10 的期刊是 PLoS One、Plant Biotechnology Journal、Frontiers in Plant Science、Applied and Environmental Microbiology、Journal of Agricultural and Food Chemistry、PLoS Genetics、Journal of Virology、Plant Journal、Genome Biology、PeerJ,其发文量分别为 812 篇、235 篇、234 篇、212 篇、198 篇、167 篇、159 篇、136 篇、131 篇、124 篇,PLoS One 的发文量虽然排名第一,但其 *FW-*

CI、篇均被引次数均较低,分别只有 0.89、15 次/篇,说明该期刊的文章相对而言不太被国际认可;Plant Biotechnology Journal、Genome Biology 的发文量分别为 235 篇、131 篇,其 *FWCI* 分别为 5.31、3.47,篇均被引次数分别为 40 次/篇、42 次/篇,说明这 2 本期刊所发论文受到的认可度相对较高,关注农业领域合成生物学发展的科研人员可以多关注这 2 本期刊。

表 2 2016–2021 年农业领域合成生物学相关的发文期刊

Table 2 Journals of synthetic biology in agriculture from 2016 to 2021

序号	期刊	发文量 (篇)	总被引次数	篇均被引次数 (次/篇)	归一化文献引用 次数(<i>FWCI</i>)
1	PLoS One	812	11 904	15	0.89
2	Plant Biotechnology Journal	235	9 423	40	5.31
3	Frontiers in Plant Science	234	5 206	22	2.45
4	Applied and Environmental Microbiology	212	3 820	18	1.62
5	Journal of Agricultural and Food Chemistry	198	2 631	13	1.66
6	PLoS Genetics	167	2 839	17	1.49
7	Journal of Virology	159	2 663	17	1.60
8	Plant Journal	136	3 954	29	2.57
9	Genome Biology	131	5 521	42	3.47
10	PeerJ	124	933	8	0.80

2.2 合作方式

对农业领域合成生物学相关学术产出(发文量)的合作情况进行分析,由表 3 可以看出,其国际合作比例为 29.0%,篇均被引次数为 13.7 次/篇,*FWCI* 为 2.19;国内合作比例为 41.9%,篇均被引次数为 10.2 次/篇,*FWCI* 为 1.59;机构内合作比例为 25.7%,篇均被引次数为 9.3 次/篇,*FWCI* 为 1.42。其总合作比例高达 96.6%,说明合作研究是农业领域合成生物学开展科研的重要方式,在 3 种合作类型中,国际合作篇均被引次数和 *FWCI* 最高,表明国际合作对于提升科研水平、学术产出质量有较好的

作用。

2.3 地域分布

由表 4 可以看出,农业领域合成生物学被引量排名前 10 的国家是美国、中国、英国、德国、日本、法国、澳大利亚、加拿大、西班牙和荷兰,发文量分别为 2 080 篇、2 207 篇、519 篇、548 篇、464 篇、277 篇、242 篇、248 篇、235 篇和 172 篇,篇均被引次数分别为 14.2 次/篇、10.6 次/篇、14.2 次/篇、13.3 次/篇、10.7 次/篇、15.4 次/篇、15.0 次/篇、11.4 次/篇、11.6 次/篇和 14.3 次/篇,归一化文献引用次数分别为 2.04、1.93、2.18、2.05、1.51、1.97、2.46、1.71、

1.71 和 2.35。由上述结果可以看出,美国在农业领域合成生物学占据主导地位。此外,值得关注的国家还有英国、德国、荷兰和澳大利亚,这几个国家在农业领域合成生物学的发文量虽然不多,但其篇均被引次数较高,且 *FWCI* 大于 2.00,均高于世界平均水平(*FWCI*=1.00)。进一步分析农业领域合成生物学研究发展得较好的几个国家,发现这些国家均较早地从国家层面提出了开展农业领域合成生物学研究,并在经费资助上予以倾斜。例如,2011 年美国率先部署近 4.0×10^8 美元“生命铸造厂计划”,同时增加了合成生物学领域的研发投入,英国于 2012 年发布了《合成生物学路线图》,并将生物经济的投资大部分给予了农业生物技术领域^[9]。

表 3 2016–2021 年农业领域合成生物学研究的合作情况

Table 3 Collaboration on academic output related to synthetic biology in agriculture from 2016 to 2021

合作类型	比例 (%)	发文量 (篇)	总被引次数	篇均被引次数 (次/篇)	归一化文献引用次数 (<i>FWCI</i>)
国际合作	29.0	1 993	27 329	13.7	2.19
国内合作	41.9	2 876	29 192	10.2	1.59
机构内合作	25.7	1 763	16 438	9.3	1.42
独立作者	3.4	236	1 455	6.2	0.98

表 4 2016–2021 年农业领域合成生物学发文的总被引量排名 TOP 10 的国家

Table 4 Top ten countries in terms of total citations of academic output related to synthetic biology in agriculture from 2016 to 2021

国家	总被引次数	发文量 (篇)	篇均被引次数 (次/篇)	归一化文献引用次数 (<i>FWCI</i>)
美国	29 633	2 080	14.2	2.04
中国	23 377	2 207	10.6	1.93
英国	7 386	519	14.2	2.18
德国	7 315	548	13.3	2.05
日本	4 977	464	10.7	1.51
法国	4 267	277	15.4	1.97
澳大利亚	3 637	242	15.0	2.46
加拿大	2 819	248	11.4	1.71
西班牙	2 726	235	11.6	1.71
荷兰	2 466	172	14.3	2.35

中国的农业领域合成生物学相关发文量位居 TOP 10 国家行列,为 2 207 篇,位列第 1,但篇均被引次数只有 10.6 次/篇,且 *FWCI* 为 1.93,低于美国、

英国等国家,说明中国农业领域合成生物学研究虽然紧跟交叉学科发展,但是整体科研水平还有很大提升空间,未来还需聚焦需求,实现农业领域合成生物学科研究成果质量的提升。

2.4 机构分析

对美国、英国及中国农业领域合成生物学相关研究机构进行分析,由表 5 可以看出,论文总被引次数排名前 5 的美国机构依次为明尼苏达大学、加州大学伯克利分校、哈佛大学、美国农业部、佛罗里达大学,其总被引次数分别为 2 175 次、1 695 次、1 623 次、1 473 次及 1 454 次,其中明尼苏达大学表现突出,发文量虽然仅为 64 篇,但篇均被引次数达 34.0 次/篇,*FWCI* 为 4.0。英国在农业领域合成生物学方向的整体发文量与美国比相对较少,其排名前 5 的机构分别为约翰英纳斯中心、剑桥大学、爱丁堡大学、帝国理工学院及伦敦大学学院,其总被引次数分别为 777 次、674 次、590 次、588 次及 516 次,其中约翰英纳斯中心的发文量为 35 篇,篇均被引次数为 22.2 次/篇,*FWCI* 为 3.63。在中国,农业领域合成生物学相关论文总被引次数排名前 5 位的分别是中国科学院、中国教育部、中国农业科学院、中国科学院大学、浙江大学,其发文量均在 100 篇以上,总被引次数分别为 5 918 次、3 183 次、3 066 次、2 921 次、1 854 次,其中中国科学院的发文量达 386 篇,篇均被引次数达 15.3 次/篇,*FWCI* 为 2.43,中国农业科学院的发文量为 243 篇,篇均被引次数为 12.6 次/篇,*FWCI* 为 2.99,是目前中国农业领域合成生物学研究值得重点关注的机构。

分别对美国、英国、中国农业领域合成生物学排名前 5 的研究机构进行深入分析发现,它们均较早建立了相应的合成生物学科研平台,并且在平台建立后均有较好的学术成果产出。明尼苏达大学有十几个跨学科研究中心,加州大学伯克利分校劳伦斯国家实验室于 2003 年创建了世界上第 1 个合成生物学中心,随后,加州大学伯克利分校、哈佛大学都成立了涵盖生物学、物理学、化学等多个学科的交叉科学研究所或合成生物学研究中心^[10];佛罗里达大学建有跨学科生物技术研究中心,讲授现代分子研究的理论、技术和应用知识。英国目前有超过 30 所大学成立了合成生物学研究中心,其中爱丁堡大学哺乳动物合成生物学研究中心构建了细胞工程工具生成、全细胞建模、计算机辅助设计及构建 DNA 和高通量表型的专

门知识体系^[11];剑桥大学的 Sainsbury 实验室和约翰英纳斯中心之间合作的 Open-Plant 正在加速开发植物合成生物学的新工具和方法,应用领域包括新药开发、化学品生产和绿色能源制造等^[12]。

表 5 2016–2021 年美国、英国和中国农业领域合成生物学发文的总被引次数排名 TOP 5 的机构

Table 5 Top five institutions in terms of total citations of academic output related to synthetic biology in agriculture in the United States, the United Kingdom and China from 2016 to 2021

机构	所在国家	发文量 (篇)	总被引次数	篇均被引次数 (次/篇)	归一化文献引用次数 (FWCI)
明尼苏达大学	美国	64	2 175	34.0	4.00
加州大学伯克利分校	美国	78	1 695	21.7	2.64
哈佛大学	美国	110	1 623	14.8	2.00
美国农业部	美国	101	1 473	14.6	2.23
佛罗里达大学	美国	77	1 454	18.9	2.43
约翰英纳斯中心	英国	35	777	22.2	3.63
剑桥大学	英国	49	674	13.8	2.24
爱丁堡大学	英国	46	590	12.8	1.72
帝国理工学院	英国	45	588	13.1	2.11
伦敦大学学院	英国	33	516	15.6	1.55
中国科学院	中国	386	5 918	15.3	2.43
中国教育部	中国	292	3 183	10.9	1.94
中国农业科学院	中国	243	3 066	12.6	2.99
中国科学院大学	中国	194	2 921	15.1	2.65
浙江大学	中国	148	1 854	12.5	2.71

3 研究热点

3.1 高热度研究主题群

目前,合成生物学在农业生产领域得到了广泛应用,对农业领域合成生物学高热度研究主题群进行分析发现,研究热度(PP)大于 90%的有 12 个主题群,包含常用的模式生物及方法[拟南芥(*Arabidopsis*)、植物(Plant)、基因(Gene)、沙门氏菌(*Salmonella*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)、宏基因组(Metagenome)、益生菌(Probiotics)、细菌(Bacteria)]、食品相关[茶叶(Tea)、多酚(Polyphenol)、花青素(Anthocyanin)、面包(Bread)、淀粉(Starch)、麸质(Gluten)、奶酪(Cheese)、酪蛋白(Casein)、牛奶(Milk)]、海洋生物相关[海洋(Ocean)、湖泊(Lake)、溶解性有机物(Dissolved organic matter)、藻类(Algae)、微藻(Microalgae)、生物柴油(Biodiesel)、鲸(Whale)、海豚(Dolphin)、海豹(Seal)]、土壤环境[土壤(Soil)、生物炭(Biochar)、土壤有机碳(Soil organic carbon)、重金属(Heavy metal)、镉(Cadmium)]、森林植物[森

林(Forest)、景观(Landscape)、植物(Plant)]等,几乎揽括了目前农业领域的各个研究方向,其中“*Arabidopsis*, Plants, Genes”“*Soil*, Biochar, Soil Organic Carbon”“*Metagenome*, Probiotics, Bacteria”方向的研究热度分别高达 98.528%、98.127%、98.930%(表 6),说明农业领域合成生物学关注的这几个主题群的学者较多,发文量较大,同时研究结果与目前合成生物学在微生物中的研究方向、国际国内均关注的“双碳”及作物育种研究的现状相契合。

3.2 研究热词

用 SciVal 数据处理平台提取关键词[SciVal 数据处理平台针对每个文档列出了标准化关键短语列表,并用指纹引擎进行文本挖掘,将各种自然语言处理技术应用于文档的标题、摘要和关键词中,以识别重要的关键词,并根据反向文档频率(IDF)选择重要的关键短语,以减少文档集中频繁出现单词的权重],排名前 50 的关键词为研究热词。对农业领域合成生物学相关研究热词进行分析发现,50 个热词中共有 16 个热词涉及具体物种,为拟南芥、斑马鱼、蚕、噬菌体、腺病毒、大肠杆菌、酵母、水稻、小麦、玉

—^[18]。2019年, Li等^[19]将大DNA片段分割成多个片段, 将长度为15 kb的大片段成功引入大肠杆菌基因组中, 实现了大肠杆菌基因组18 000个靶标密码子的转换, 为大肠杆菌在合成生物学中的应用开辟了更广阔的研究空间和可能; 噬菌体T7RNAP转录系统已成为合成生物学的重要组成部分, T7 RNA聚合酶转录系统因其在各种宿主(包括原核、真核和无细胞系统)中的强大功能而被广泛用作分子生物学中的有效工具^[20]。酿酒酵母也是常用的真核模式生物, 科研人员常将其作为宿主菌生产高附加值产品^[17]。目前, 有一些非常好的工具网站, 如“Yeastrestriction web tool”极大地方便了在酵母中进行基因编辑^[21], 此外, Xie等^[22]人工合成酿酒酵母5号染色体, Shao等^[23]所在课题组将酿酒酵母中天然的16条染色体整合为1条具有完整功能的染色体, 为微生物合成生物学的应用和发展提供了新的思路 and 方向。

3.2.3 作物类 由表7可以看出, Top 50关键词中的大田作物主要有水稻、小麦、玉米、高粱和棉花, 说明这几个作物在农业领域合成生物学中所受的关注度较高, 相关研究论文占比较大。通过关键词检索该领域其他作物的高被引论文可知, 农业领域合成生物学研究主要致力于作物性状、品质、抗性和吸收效率等的改变, 目前利用合成生物学方法已经开发

出富含类胡萝卜素、花青素、虾青素的“黄金大米”“紫晶米”“虾青米”等产品, 目前经基因组编辑的大豆已实现商业化种植, 其中的植物产品大豆油已在美国上市^[24]。Waltz^[25]通过破坏直链淀粉生物合成基因, 开发出了蜡质玉米, 而Li等^[26]通过在水稻中单独敲除4个产量负调节因子, 得到的水稻品种粒数增加、穗密实、粒大; Lyu等^[27]利用合成生物学原理培育出了抗盐碱的水稻和高产小麦, 提高了作物的营养成分含量。最近, 科学家通过成功修饰编码玉米乙烯反应负调节因子ARGOS8的基因, 增强了植物对干旱胁迫的耐受性^[28-29]。Dapkekar等^[30]通过研究发现, Zn-CNP作为一种新型纳米肥料, 可以提高肥料利用率, 通过叶面喷洒TiO₂纳米颗粒, 在减少Cd积累、减轻Cd诱导的玉米植物毒性方面优于根系施用TiO₂纳米颗粒^[31]。Wang等^[32]通过同时靶向编辑小麦中抗白粉病的3个同源基因, 成功地使小麦产生了白粉病抗性。有研究人员通过使用合成生物学方法开发了抗白粉病的非转基因番茄Tomelo^[33]。Clasen等^[34]通过靶向基因敲除马铃薯中的*VInw*, 改善了马铃薯冷藏和加工性状。由此可见, 合成生物学研究极大地影响着作物的生产, 并带来育种领域的革新。

表7 2016–2021年农业领域合成生物学TOP 50热词中的生物

Table 7 Organisms in the top 50 keyphrases of agricultural synthetic biology from 2016 to 2021

分类	生物名	文献数(篇)					
		2016年	2017年	2018年	2019年	2020年	2021年
模式动植物	拟南芥(<i>Arabidopsis</i>)	40	60	86	109	123	60
	斑马鱼(<i>Zebrafish</i>)	11	25	29	24	30	19
	家蚕(<i>Bombyx</i>)	2	11	12	18	20	10
微生物	大肠杆菌(<i>Escherichia coli</i>)	60	51	61	73	81	31
	酵母(<i>Brewer yeast</i>)	15	22	21	32	43	15
	腺相关病毒(<i>Adeno ssociated virus</i>)	13	12	14	10	10	6
	噬菌体(<i>Bacteriophage</i>)	20	16	25	30	23	15
作物类	水稻(<i>Rice</i>)	29	56	62	118	161	91
	小麦(<i>Turgidum subsp. durum</i>)	5	9	22	23	34	23
	玉米(<i>Zea mays</i>)	8	23	20	31	47	36
	大豆(<i>Soybean</i>)	7	3	9	18	34	28
	番茄(<i>Tomato</i>)	4	15	29	34	47	34
	马铃薯(<i>Potato</i>)	5	11	10	14	24	9
	烟草(<i>Nicotiana tabacum</i>)	20	34	24	27	45	18

4 讨论

从文献分析结果看,近年来已有30 000余名科研人员从事农业领域合成生物学相关研究,2016 年以来的发文量超过6 000篇,并有持续增长的趋势,说明越来越多的科研人员开始关注农业领域合成生物学;不同机构间的合作比例高达 96.6%,其国际合作比例高达 29.0%,并且国际合作的篇均被引次数和 *FWCI* 明显高于独立作者。由此可见,要加强农业领域合成生物学研究必须注重国际合作,高校、科研院所应加强与一些已有合成生物学科研平台的机构开展深度合作,如国外的明尼苏达大学、加州大学伯克利分校、哈佛大学、美国农业部、佛罗里达大学、约翰英纳斯中心、剑桥大学、爱丁堡大学、帝国理工学院及伦敦大学学院等,国内如中国科学院、中国教育部、中国农业科学院、中国科学院大学、浙江大学等。考虑到科学技术的相通性^[35],农业科研机构及研究人员可以关注合成生物学方面有较好研究基础的机构,如麻省理工学院、霍华德·休斯医学研究所、博德研究所、斯坦福大学等。中国自 2008 年起开始着手发展合成生物学,随后发布了系列科技战略规划,2018 年起,中国科技部将合成生物学列为国家重点专项进行资助,对于推动中国合成生物学的发展具有重要意义,同年教育部立项建设天津大学化学化工协同创新中心,建立了合成生物学研究平台,中国科学院大学设置了多学科交叉的课程——微生物代谢工程,从合成生物学的角度分析微生物代谢工程未来的发展方向。浙江大学与杭州国际科创中心合作,以合成生物学自动化科学装置为依托,发布了“青年人才卓越计划-合成生物学专项”。

由热点领域及热词图谱可以看出,合成生物学方法应用于植物的主要用途为增加产量、营养价值或对生物和非生物胁迫的耐受性等,目前拟南芥、烟草、大豆、番茄、马铃薯、水稻、小麦、玉米、高粱、矮牵牛、香蕉、甜橙、苹果、杨树和马钱子等植物的抗逆性、延迟果实成熟、抗除草剂和抗病性等特性相关基因已经被成功编辑^[36]。基因组碱基编辑技术允许精确的 DNA 操作,有助于改变植物中基于靶标的核苷酸序列修饰和传递系统,但它们的潜力受到组织培养中低再生效率和缺乏可转化基因型的限制^[37]。最近研究者开发的形态发生调节基因技术显示出有

效转化顽固品种的强大潜力^[38]。Tian 等^[39]用合成生物学方法研究证实,*Nt6549g30* 是位于普通烟草杂交致死率 1 (*NtHL1*) 基因座的基因,并证明了通过基因编辑扩大作物物种基因库的可能性。Patial 等^[40]将柱状芽孢杆菌介导的 DH 系统与常规育种方法结合,以期未来小麦育种研究提供新方法。Watson 等^[41]提出了“速度育种”的方法,将快速育种与其他现代作物育种技术(包括高通量基因分型、基因组编辑和基因组选择)相结合,加快了作物改良速度,大大缩短了育种时间。元基因组计划的发展为研究微生物多样性开辟了路径^[42],通过产品合成调控基因元器件、构建农产品高效合成的细胞工厂、选育特殊底盘细胞等,可以为生物抗逆抗病、生物质转化、改良农业土壤及作物性状改良等世界性农业生产难题提供解决方案。

分子生物学与基因组工程是合成生物学研究的根基,从研究方向上看,基因编辑、基因打靶、基因突变、生物工程、组织工程、代谢研究是农业领域合成生物学研究的热点;在研究技术上,CRISPR 和 TALEN 技术是目前农业合成生物学研究的主要技术,但 CRISPR 相关技术受到的关注度较高,而 TALEN 技术受到的关注度在持续降低,CRISPR/Cas 基因编辑技术通过定点改造关键功能基因,进而精准改良植物的目标性状,提高定向遗传改良的效率^[43]。然而,CRISPR/Cas 技术依然在编辑效率、靶向特异性、脱靶、系统递送效率等方面存在问题。近期,新型 EEN 系统也被证实具有应用于家蚕基因组靶向编辑的潜力,从而极大地提高了 CRISPR 系统在家蚕基因组中的识别位点数量^[44]。Thind 等^[45]在六倍体春小麦品种 Fielder 中开发了一种强大的、可重复的根癌农杆菌介导的转化系统,转化效率高达 33%。由此可见,联合应用多种不同 EEN 系统实现更大范围的内源基因精确定点修饰,将是未来基因组靶向编辑技术研究的重要方向之一。

目前,国内农业领域合成生物学研究主要依托中国农业科学院深圳农业基因组研究所 2018 年成立的农业合成生物学中心,其主要致力于农业基因组学、农业分子育种、农业和食品宏基因组等领域的科学研究。因此从国家层面看,在新一轮国家重点实验室、创新中心和重大基础设施布局的遴选中,国家要充分发挥农业重点高校的学科特色和科研优势,布局建设一批农业领域合成生物学国家级科研

平台,扶持培育新品种、优化微生物、合成生物原料、功能性生物材料及微生物固氮技术等,实现种植业和养殖业减排、可再生能源替代和农业土壤固碳,为发展农业低碳产业及农业高质量发展提供支持;建立高效合成蛋白质细胞工厂,将可再生原料转化为重要食品组分,创新食品保存和减少废物,为未来食品的可持续供给提供有效的解决途径。科研机构可以通过引进技术及人才团队,优化学科布局,搭建合作交流平台,推动农业领域合成生物学新兴交叉学科发展,抢占前沿交叉制高点。科研人员特别是农业科研人员可以追踪新技术和研究热点,关注合成生物学领域高质量期刊,同时主动走出去,开拓视野,加强交叉合作,抢占研究高地。

参考文献:

- [1] 吴杰,赵乔. 合成生物学在现代农业中的应用与前景[J]. 植物生理学, 2020, 56(11): 2308-2316.
- [2] PAPANATSIU M, PETERSEN J, HENDERSON L, et al. Optogenetic manipulation of stomatal kinetics improves carbon assimilation, water use, and growth[J]. *Science*, 2019, 363(6434): 1456-1459.
- [3] WANG K H, DE LA TORRE D, ROBERTSON W E, et al. Programmed chromosome fission and fusion enable precise large-scale genome rearrangement and assembly[J]. *Science*, 2019, 365(6456): 922-926.
- [4] ERB T J, ZARZYCKI J. Biochemical and synthetic biology approaches to improve photosynthetic CO₂-fixation[J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2016, 34: 72-79.
- [5] ATKINSON N, FEIKE D, MACKINDER L C M, et al. Introducing an algal carbon-concentrating mechanism into higher plants: location and incorporation of key components[J]. *Plant Biotechnology Journal*, 2016, 14(5): 1302-1315.
- [6] LIU Y F, DONG X M, WANG B. Food synthetic biology-driven protein supply transition: from animal-derived production to microbial fermentation[J]. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 2021(2): 29-36.
- [7] AIKING H. Future protein supply[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2011, 22(2/3): 112-120.
- [8] CAI T, SUN H B, QIAO J, et al. Cell-free chemoenzymatic starch synthesis from carbon dioxide[J]. *Science*, 2021, 373(6562): 1523-1527.
- [9] 张大璐,吴函蓉. 英国生物技术发展现状浅析[J]. *中国生物工程杂志*, 2020, 40(6): 113-115.
- [10] 崔金明,张炳照,马迎飞,等. 合成生物学研究的工程化平台[J]. *中国科学院院刊*, 2018, 33(11): 1249-1257.
- [11] BALK J, VON WIRÉN N, THOMINE S. The iron will of the research community: advances in iron nutrition and interactions in lockdown times[J]. *Journal of Experimental Botany*, 2021, 72(6): 2011-2013.
- [12] 佚名. 中国科学院合成生物学重点实验室[J]. *中国科学院院刊*, 2018, 33(11): 1258-1259.
- [13] 李子文,刘言,吕梦洋,等. 基于 CRISPR-Cas9 的拟南芥基因编辑后代鉴定技术的优化[J]. *河南农业科学*, 2021, 50(4): 17-21.
- [14] ZHANG Y H, QIN W, LU X C, et al. Programmable base editing of zebrafish genome using a modified CRISPR-Cas9 system[J]. *Nat Commun*, 2017(8): 118. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524635/>.
- [15] ALESTRÖM P, D'ANGELO L, MIDTLING P J, et al. Zebrafish: housing and husbandry recommendations[J]. *Laboratory Animals*, 2020, 54(3): 213-224. DOI:10.1177/0023677219869037.
- [16] DUAN J, LI R Q, CHENG D J, et al. SilkDB v2.0: a platform for silkworm (*Bombyx mori*) genome biology[J]. *Nucleic Acids Research*, 2010, 38(suppl_1): D453-D456.
- [17] 李洋,申晓林,孙新晓,等. CRISPR 基因编辑技术在微生物合成生物学领域的研究进展[J]. *合成生物学*, 2021, 2(1): 106-120.
- [18] PONTRELLI S, CHIU T Y, LAN E I, et al. *Escherichia coli* as a host for metabolic engineering[J]. *Metabolic Engineering*, 2018, 50: 16-46.
- [19] LI Y F, YAN F Q, WU H Y, et al. Multiple-step chromosomal integration of divided segments from a large DNA fragment via CRISPR/Cas9 in *Escherichia coli*[J]. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2019, 46(1): 81-90.
- [20] WANG W Y, LI Y W B, WANG Y Q, et al. Bacteriophage T7 transcription system: an enabling tool in synthetic biology[J]. *Biotechnology Advances*, 2018, 36(8): 2129-2137.
- [21] ROBERT M, VAN R H M, MELANIE W, et al. CRISPR/Cas9: a molecular Swiss army knife for simultaneous introduction of multiple genetic modifications in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Fems Yeast Research*, 2015(2): 2.
- [22] XIE Z X, LI B Z, MITCHELL L A, et al. "Perfect" designer chromosome V and behavior of a ring derivative[J]. *Science*, 2017, 355(6329): eaaf4704.
- [23] SHAO Y Y, LU N, CAI C, et al. A single circular chromosome yeast[J]. *Cell Research*, 2019, 29(1): 87-89.
- [24] VOIGT C A. Synthetic biology 2020–2030: six commercially-available products that are changing our world[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 6379.
- [25] WALTZ E. CRISPR-edited crops free to enter market, skip regulation[J]. *Nature Biotechnology*, 2016, 34(6): 582.
- [26] LI M R, LI X X, ZHOU Z J, et al. Reassessment of the four yield-related genes Gnl1a, DEP1, GS3, and IPA1 in rice using a CRISPR/Cas9 system[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2016, 7: 377.
- [27] LYU Z Y, ZHANG F Y, PAN Q F, et al. Branch pathway blocking in *Artemisia annua* is a useful method for obtaining high yield

- artemisinin[J]. *Plant and Cell Physiology*, 2016, 57(3):588-602.
- [28] SHI J R, GAO H R, WANG H Y, et al. ARGOS8 variants generated by CRISPR-Cas9 improve maize grain yield under field drought stress conditions[J]. *Plant Biotechnology Journal*, 2017, 15(2): 207-216.
- [29] OSAKABE Y, WATANABE T, SUGANO S S, et al. Optimization of CRISPR/Cas9 genome editing to modify abiotic stress responses in plants[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6:26685.
- [30] DAPKEKAR A, DESHPANDE P, OAK M D, et al. Zinc use efficiency is enhanced in wheat through nanofertilization[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 6832.
- [31] LIAN J P, ZHAO L F, WU J N, et al. Foliar spray of TiO₂ nanoparticles prevails over root application in reducing Cd accumulation and mitigating Cd-induced phytotoxicity in maize (*Zea mays* L.) [J]. *Chemosphere*, 2020, 239:124794.
- [32] WANG Y P, CHENG X, SHAN Q W, et al. Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew[J]. *Nature Biotechnology*, 2014, 32(9):947-951.
- [33] NEKRASOV V, WANG C M, WIN J, et al. Rapid generation of a transgene-free powdery mildew resistant tomato by genome deletion [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7:482.
- [34] CLASEN B M, STODDARD T J, LUO S, et al. Improving cold storage and processing traits in potato through targeted gene knock-out[J]. *Plant Biotechnology Journal*, 2016, 14: 169-176.
- [35] 王璞玥, 唐鸿志, 吴震州, 等. “合成生物学”研究前沿与发展趋势[J]. *中国科学基金*, 2018, 32(5): 545-551.
- [36] SHI H, LIN Y L, LAI Z X, et al. Research progress on CRISPR/Cas9-mediated genome editing technique in plants[J]. *Chinese Journal of Applied and Environmental Biology*, 2018, 24(3): 640-650.
- [37] CHEN K L, WANG Y P, ZHANG R, et al. CRISPR/Cas genome editing and precision plant breeding in agriculture[J]. *Annual Review of Plant Biology*, 2019, 70(1):667-697.
- [38] ISHIDA Y, HIEI Y, KOMARI T. Tissue culture protocols for gene transfer and editing in maize (*Zea mays* L.) [J]. *Plant Biotechnology*, 2020, 37(2):121-128.
- [39] TIAN Y S, LIU X B, FAN C X, et al. Enhancement of tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) seed lipid content for biodiesel production by CRISPR-Cas9-mediated knockout of NtAn1 [J]. *Frontiers in Plant Science*, 2021, 11:599474.
- [40] PATIAL M, PAL D, THAKUR A, et al. Doubled haploidy techniques in wheat (*Triticum aestivum* L.): an overview[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B*, 2019, 89(1): 27-41.
- [41] WATSON A, GHOSH S, WILLIAMS M J, et al. Speed breeding is a powerful tool to accelerate crop research and breeding[J]. *Nature Plants*, 2018, 4: 23-29.
- [42] 杨春, 邓绍平. 元基因组研究进展[J]. *实用医院临床杂志*, 2015, 12(6): 151-153.
- [43] 陈俐, 张洛, 王正阳, 等. 基于 SciVal 的基因编辑技术研究态势分析[J]. *南京农业大学学报*, 2020, 43(6): 1162-1172.
- [44] MA S Y, LIU Y, LIU Y Y, et al. An integrated CRISPR *Bombyx mori* genome editing system with improved efficiency and expanded target sites[J]. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 2017, 83:13-20.
- [45] THIND A K, WICKER T, ŠIMKOVÁ H, et al. Rapid cloning of genes in hexaploid wheat using cultivar-specific long-range chromosome assembly [J]. *Nature Biotechnology*, 2017, 35(8): 793-796.

(责任编辑:徐 艳)