DXY MARKETING CENTER

合成生物学行研报告

2022. 7

丁香园 dmc Insight China Pharma Data

内容提要

1 全球各国掀起合成生物学的绿色革命，大力推动前沿技术落地转化

2 合成生物学广泛应用各行各业，市场空间巨大，未来前景可期

3 全球创业企业多领域开花，备受资本市场瞩目，引发投资热潮

4 全球医疗健康领域的合成生物学经典案例

5 合成生物学生物安全风险同样值得关注

前言

合成生物学自 **1960 年**以来一直飞速发展，是继 DNA 双螺旋发现、人类基因组测序之后的**第三次**生物技术革命，有望形成颠覆性生物技术创新，解决全球资源环境等方面的重大挑战性难题，为人类社会的可持续发展提供积极的解决方案

目录

01 市场现状

全球市场发展规模
主要国家地区政策梳理
中国合成生物学产业机构

02 前沿技术

工艺流程
前沿技术分类

03 产业应用

产业链条
细分领域应用

04 重点企业

企业融资概况
值得关注的生命健康企业
医疗领域合成生物学公司

05 未来展望

生物安全风险
行业发展趋势

Part 01

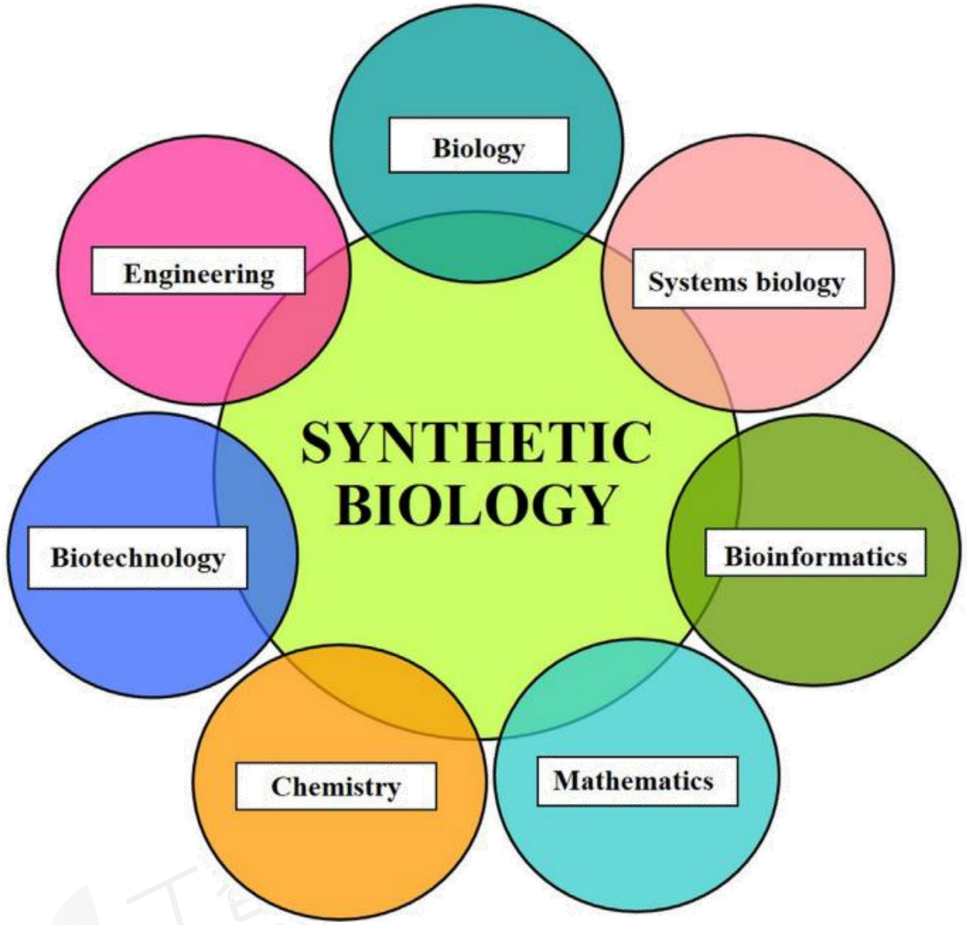
合成生物学市场现状

#合成生物#

- **合成生物学是基于生物信息学、DNA 合成技术、遗传学和系统生物学等学科建立起的一门新兴交叉学科。**合成生物学是对具有理想功能的生物系统进行人为的再设计或再构建，目的是创造改良生物学功能，其最强大的工具之一是 DNA 合成技术。在过去 15 年中，基因合成的成本下降了 10 倍，由此导致合成生物学的蓬勃发展。

- DNA 双螺旋的发现被誉为第一次生物技术革命，人类基因组图谱的完成则标志着第二次生物科技革命，而合成生物学更上一层台阶，在继发现大自然基因奥义的密码后，能人工合成基因创造生命，**由此被公认为第三次生物科技革命，**将造物神话变为现实。

- 作为是一门交叉学科，合成生物学在各领域拥有广泛的应用场景，未来有望快速成长。合成生物学应用覆盖医疗健康、科研、化工、美妆、材料、食品、农业、能源各细分领域。2019~2024 年，年复合增长率最快的细分领域是**食品饮料和农业。**

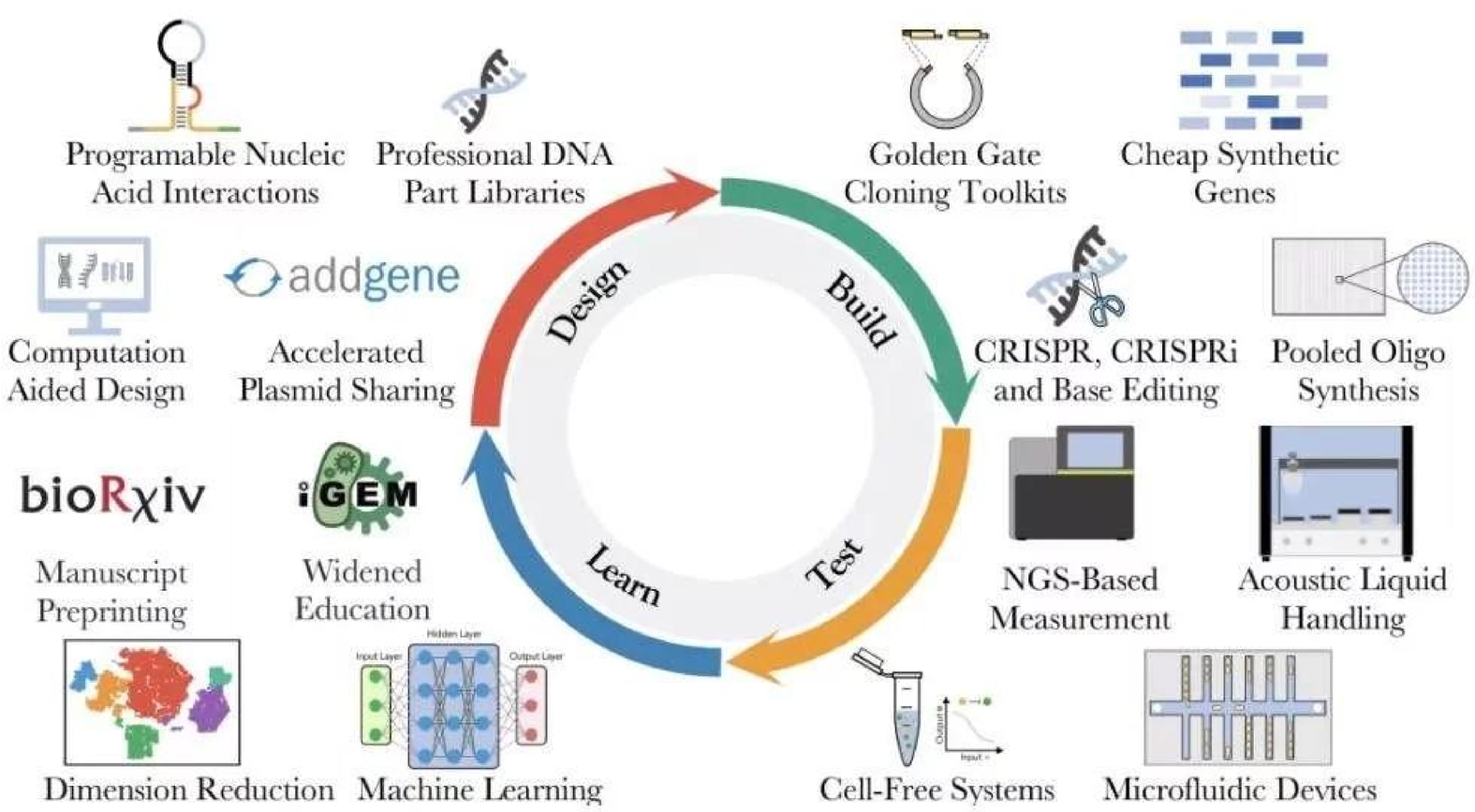


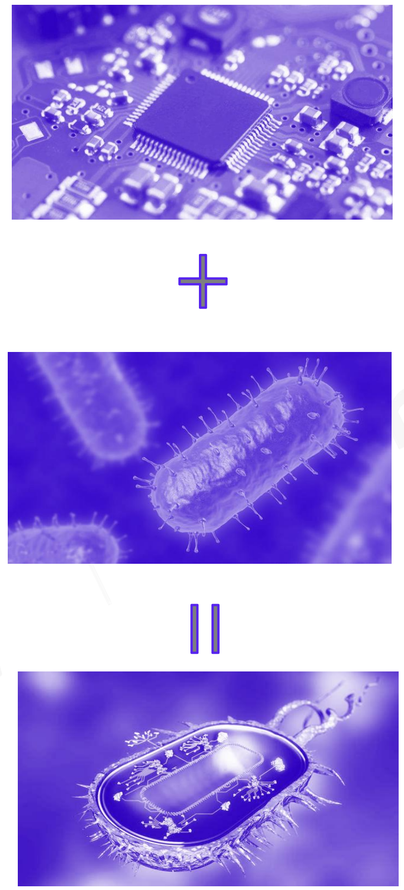
多学科交叉的合成生物学

来源： Omics Technologies and Bio-engineering. (2017)

#合成生物#

- 合成生物学是设计新生物组分，包括酶、“电路”和生物系统，包括从头设计或者编辑现有基因。与传统分子和细胞生物学的区别是专注于核心生命元件的设计、构建与优化上，这必须基于对生命细胞组分的透彻理解之上





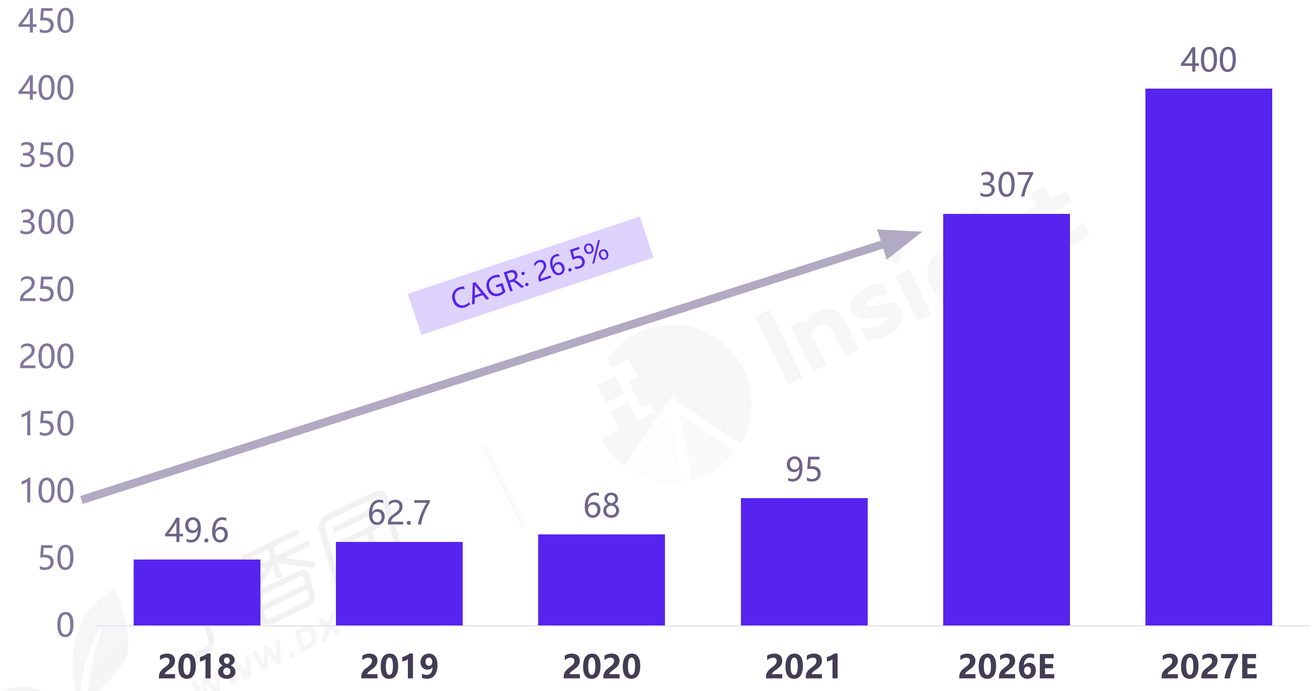
合成生物学DBTL(设计—构建—测试—学习)循环

来源： Nature. (2010)

#全球市场发展规模#

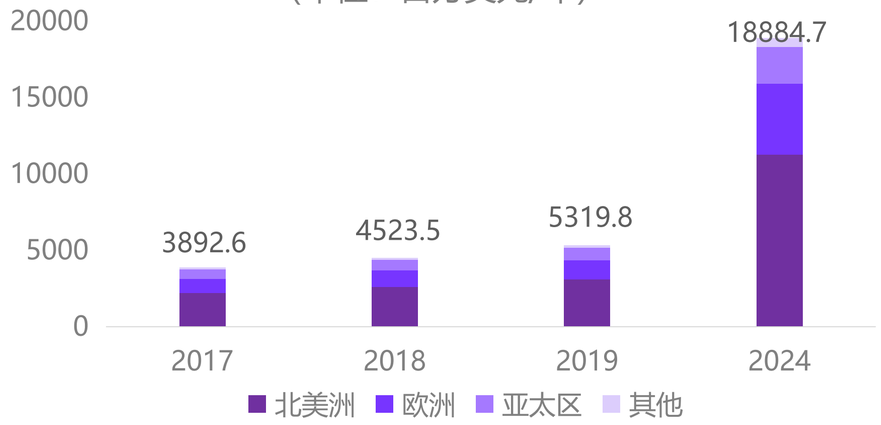
- 2020 年全球合成生物学市场规模达 68 亿美元，据 MarketsandMarkets 预测，2021 年全球合成生物学市场规模达 95 亿美元，预计 2026 年**达到 307 亿美元**，年复合增长率为 26.5%
- 目前合成生物学市场主要由**北美主导**，其次是欧洲，**亚太是全球第三大市场**
- 中国合成生物学市场预计 2025 年市场规模有望**突破 70 亿美元**

全球合成生物学市场规模预测 （单位：亿美元）



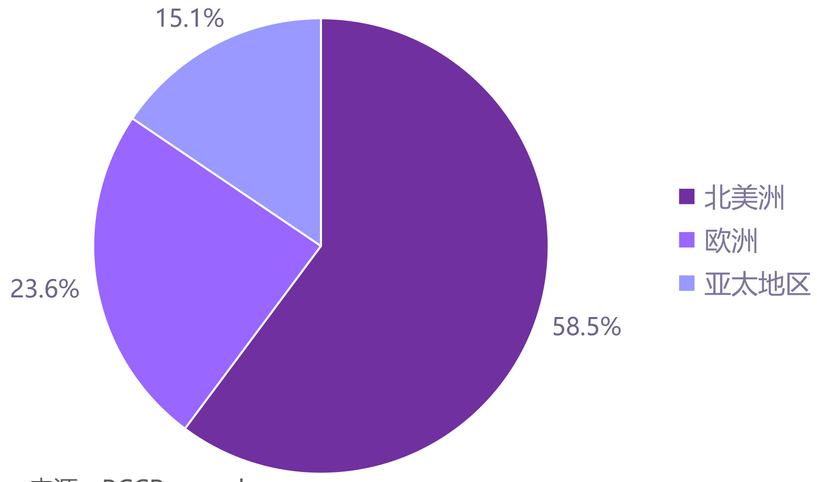
来源： MarketsandMarkets

2017-2024年全球合成生物学区域市场规模
（单位：百万美元/年）



来源：全球合成生物行业发展前沿分析

全球合成生物学市场区域分布（2019）



来源：BCCResearch

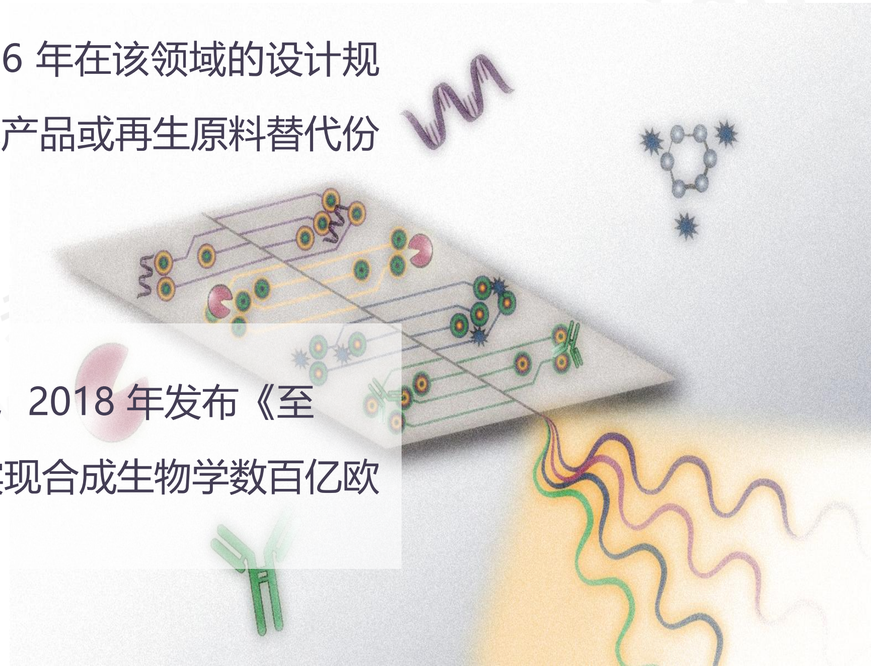
#主要国家地区政策梳理#

- 全球各国已意识到合成生物学的重要战略意义和巨大发展前景，纷纷从国家层面出台一系列政策大力支持该领域发展
- 从政府文件中，可清晰看出国家在合成生物学农业、医疗、食品等领域的应用非常重视，将持续加大投入计划

美国 将合成生物学作为引领经济发展的四大新兴技术产业之一，美国国防部高级研究计划局将合成生物学列为生命科学领域的三大战略重点之一。2019~2021 年，美国工程生物学研究联盟（EBRC）相继发布工程生物学路线图、微生物组工程路线图、工程生物学与材料科学路线图

欧盟 2013 年发布首个生物基行业《战略创新与研究议程》，并提出 2008~2016 年在该领域的设计规划。2019 年制定《面向生物经济的欧洲化学工业路线图》，提出 2030 年将生物基产品或再生原料替代份额增加到 25% 的目标

英国 2012 年发布《合成生物学路线图》，2016 年发布《合成生物学战略计划》，2018 年发布《至 2030 年国家生物经济战略》，着力发展合成生物学研究的转化与应用，到2030年实现合成生物学数百亿欧元的市场



#主要国家地区政策梳理#

- 2021 年 EBRC* 发布的工程生物学与材料科学路线图，制定 2022~2040 期间的发展规划，美国科研及产业界将遵循路线图有步骤地完成目标。

*注：美国工程生物学研究联盟（EBRC）是一个非营利性的公私合作伙伴组织，以加州大学伯克利分校为中心，由美国国家科学基金会部分资助。

该组织根据美国联邦政府提出的发展未来生物经济的优先事项，制定了合成生物学领域的重要研究方向。

一 、合成

1、非天然或非生物化学单体（氨基酸除外）的生物合成和聚合。

2、化学和生物混合合成方法。

二、组成与结构

1、使生物材料可控。

2、在多细胞（混合、复合或活体）材料中实现所需的细胞外基质（ECM）

3、膜动力学的从头设计或预测。

4、生物/非生物界面工程。

三、加工过程

1、在不破坏细胞的情况下，实现单体或聚合物的分泌。

2、能控制基于生物分子或嵌入材料的自组装和拆解。

3、能控制分子和大分子在生物和非生物表面的沉积、图形化和重塑。

4、在不同的条件下实现生物分子和细胞的图形化和打印。

5、改造细胞以在适合离体材料的最佳环境中生产材料。

6、使用无细胞系统实现强大的材料加工能力。

7、通过工程生物学实现组件和材料的选择性降解。

8、工业基础设施和加快含生物成分材料的下游加工。

四、性质与性能

1、通过引入反馈回路以保持性能，适应波动的环境条件并展示失衡的行为，从而实现生物材料的自调节

2、实现具有自修复能力的材料。

3、实现能感知、编码和存储多模态、多路复用环境信号的材料。

4、通过非生物材料实现生物控制。

5、利用生物学来实现材料的化学、热、动力学及电储存和释放。

6、表征材料生物组分动态的工具和技术。

7、测量以生物通量和规模运行的材料特性和性能的工具和技术。

来源：ERBC 官网

#主要国家地区政策梳理#

- 中国在 2011 年发布《“十二五”生物技术发展规划》，把与合成生物学有密切关系的“工业生物科学”列入前瞻性基础研究领域，在《“十三五”国家科技创新规划》、《“十三五”生物技术创新专项规划》中都将合成生物技术列为引领产业变革的颠覆性技术之一

- 我国也打造了一批国家级、地区级研究平台，形成初具规模的合成生物学人才团队

  代表性平台：中科院合成生物学重点实验室、上海交通大学微生物代谢国家重点实验室、中科院深圳先进技术研究院合成生物学研究所、天津大学教育部合成生物学前沿科学中心、深圳合成生物研究重大科技基础设施和由中科院天津工业生物技术研究所牵头组建的国家合成生物技术创新中心，以及分布在各高校和科研单位的国家重点实验室和研究中心

政策名称	时间	国家部门	主要内容
《“十四五”生物经济发展规划》	2022 年 5 月	发改委	我国首部生物经济五年规划，提出要有序发展全基因组选择、系统生物学、**合成生物学**、人工智能等生物育种技术，发展合成生物学技术
《关于扩大战略性新兴产业投资培育壮大新增长点增长极的指导意见》	2020 年 9 月	发改委	加大生物安全与应急领域投资，加强国家生物制品检验检定创新平台建设，支持遗传细胞与遗传育种技术研发中心，**合成生物技术创新中心**、生物药技术创新中心建设
《关于加强国家重点实验室建设发展的若干意见》	2018 年 6 月	科技部 财政部	对在国际上领跑的实验室加大稳定支持力度，在干细胞、**合成生物学**等前沿方向布局建设
《“十三五”生物技术创新专项规划》	2018 年 5 月	科技部	在提升生物技术原创性水平、打造生物技术创新平台、强化生物技术产业化三大方面提出了具体目标，并提出要突破的前沿关键技术，包括新一代生物检测技术、**合成生物技术**、纳米生物技术等

来源：公开信息

Part 02

合成生物学前沿技术

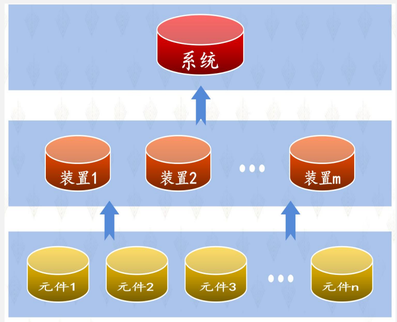
#工艺流程#

- 合成生物学起源于工程应用，目的在于简化复杂的自然生态系统，将其变为简单、可靠、质量可控的模块或元件
- 过程是利用计算机辅助设计来进行精确的预测和设计，进行不同的组合（从元件 part 构建装置 device 再组成系统 system）以获得预期功能，最终完成工业化规模生产制造

产品合成的 **基因线路** 设计

遗传网络
调控网络
信号网络

理念：合成生物学是交叉学科，综合应用生物、物理、化学、数学、计算机等学科叠加生物工程、细胞工程、基因组工程、线路工程、元件工程、代谢工程等工程学技术，制造出药品、食品、材料、能源、化工产品等



组装拼接 **元件(核酸/蛋白)** 构成装置

启动子
编码子
终止子
核糖体结合位点

改造 **底盘细胞**

酵母菌
大肠杆菌
枯草芽孢杆菌
蓝藻

生物反应器培养

筛选微生物

大规模培养

分离纯化

产品

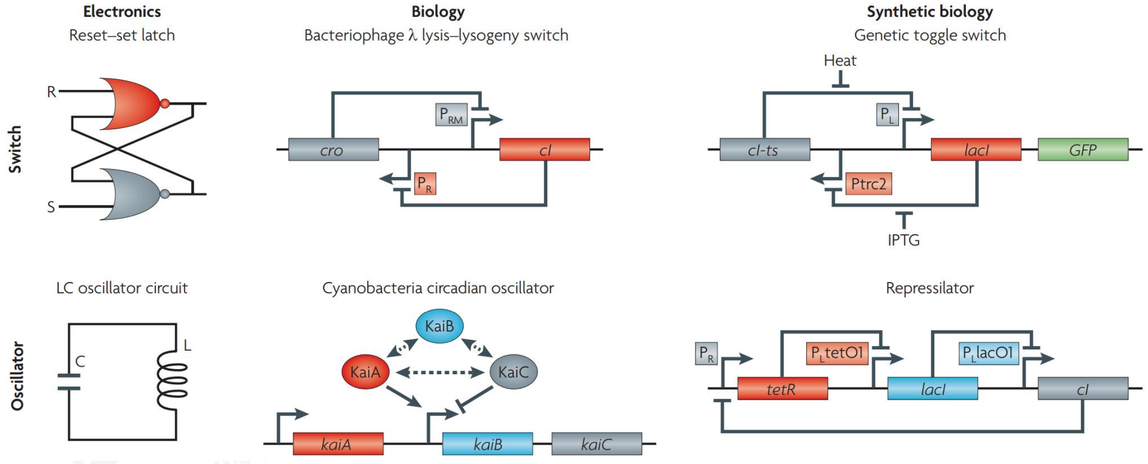
#技术分类-基因线路设计#

- **核糖体开关设计**

  目前活细胞中已构建出核糖开关。核酶介导的开关和配体介导的控制对转录后水平微调控基因非常必要

- **生物电路设计**

  阻遏剂、拨动开关、 哺乳动物可调谐合成振荡器、细菌可调谐合成振荡器、耦合细菌振荡器、带有“触发元件”和“记忆元件”合成电路的大肠杆菌等生物电路目前均已被开发。2013 年丹尼尔等研究出“即插即用”的仅含三个功能转录因子的模拟基因电路，能以类似自然回路的逻辑方式工作

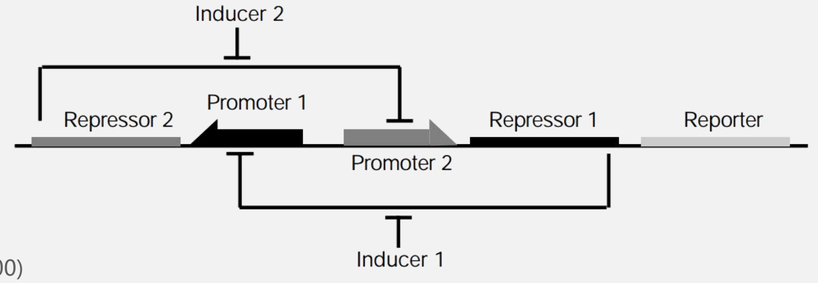


生物电路开关和振荡器

来源：Nature reviews. Genetics. (2010)

Example 1

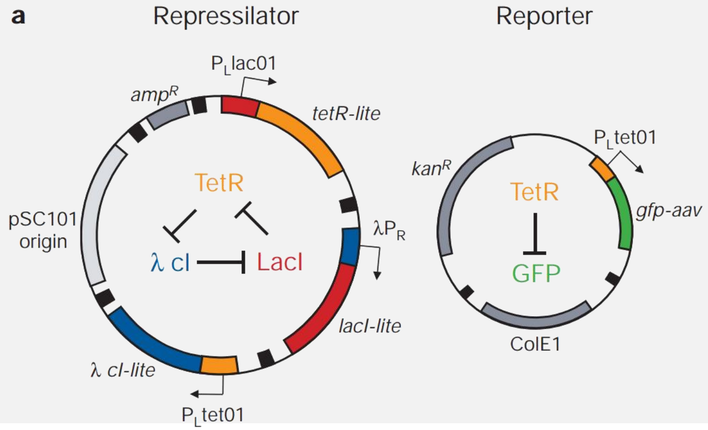
波斯顿大学科学家让成对的两个基因组成一个拨动开关，即每个基因倾向于关闭另一个基因。作为一种实用装置，拨动开关只需要瞬态而不是持续的感应，可应用于基因治疗和生物技术。 最后，作为一个存储单元，拨动开关构成了“基因小程序”的基础——独立的用于控制细胞的可编程合成基因电路功能。



来源：Nature. (2000)

Example 2

普林斯顿大学研发人员发明了一个由 3个编码阻遏蛋白的连锁基因组成的振荡器。大肠杆菌的 LacI 能阻遏抗四环素的抗性基因 tetR 表达， tetR 表达产物能阻遏λ噬菌体的 cI 基因表达，最后 cI 基因能抑制 LacI 基因，由此完成循环。该研究模拟出类似蓝藻细胞生物钟的原理，虽然昼夜节律振荡器不止是三个阻遏蛋白，但为理解可靠的生物钟机制很有启发意义。



来源：Nature. (2000)

#技术分类- 元件层面（Part）#

- **多肽蛋白**

  从头设计的肽和蛋白质在合成生物学中发挥着重要作用。利用各种数据库，如CATH、SCOP、PFAM 等的氨基酸信息，插入突变基因后能构建具有新功能的蛋白。一般蛋白质由 20 种不同类型的氨基酸组成，但有研究者仅利用谷氨酰胺、亮氨酸和精氨酸等几种氨基酸，就合成与天然蛋白质相似的合成蛋白

- **核酸**

  2000 年，Craig Venter 团队首个化学合成丙型肝炎病毒基因组，由 7741 个碱基组成的全长脊髓灰质炎病毒 cDNA，同样也具有传染性。随后 Craig Venter 研究所的同一个团队又实验室合成了一种新的最小细菌支原体基因组，全长 1.08 Mbp，将其移植到受者蕈状支原体细胞中，这些细胞仍有连续分裂的能力

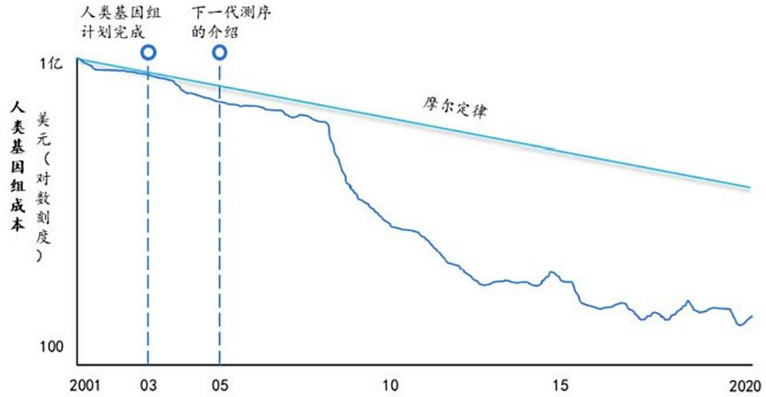
- **限制性内切酶**

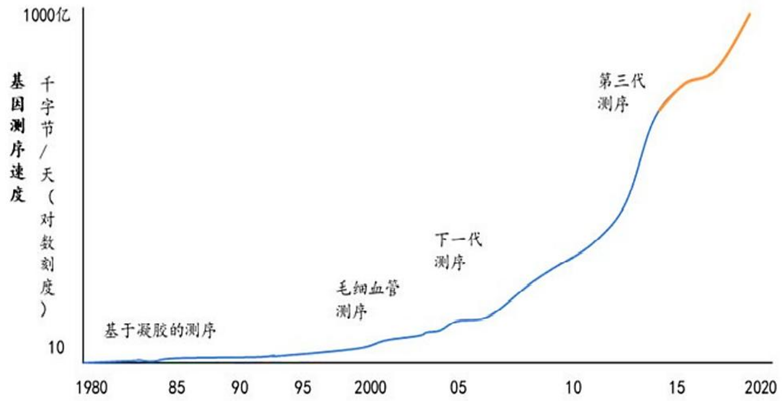
  限制性内切酶的发现为基因操作创造了新工具，使得改变基因顺序排列成为可能。新基因可以由现有基因通过剪切和粘贴获得，同时基因表达调控可以利用限制性内切酶替换启动子和调控序列来修饰

- **DNA扩增与测序**

  一旦 DNA 被扩增和测序，就能被插入到质粒载体中并转移到细菌中。合成的 DNA 可以与细菌相互作用，改变细菌功能，或者直接表达人类所需的新型蛋白

* 基因测序和基因编辑成本与日俱减，但基因测序速度不断提升，使得 DNA 合成、扩增与测序越发普及，极大助力了合成生物学的发展





来源：跃为资本

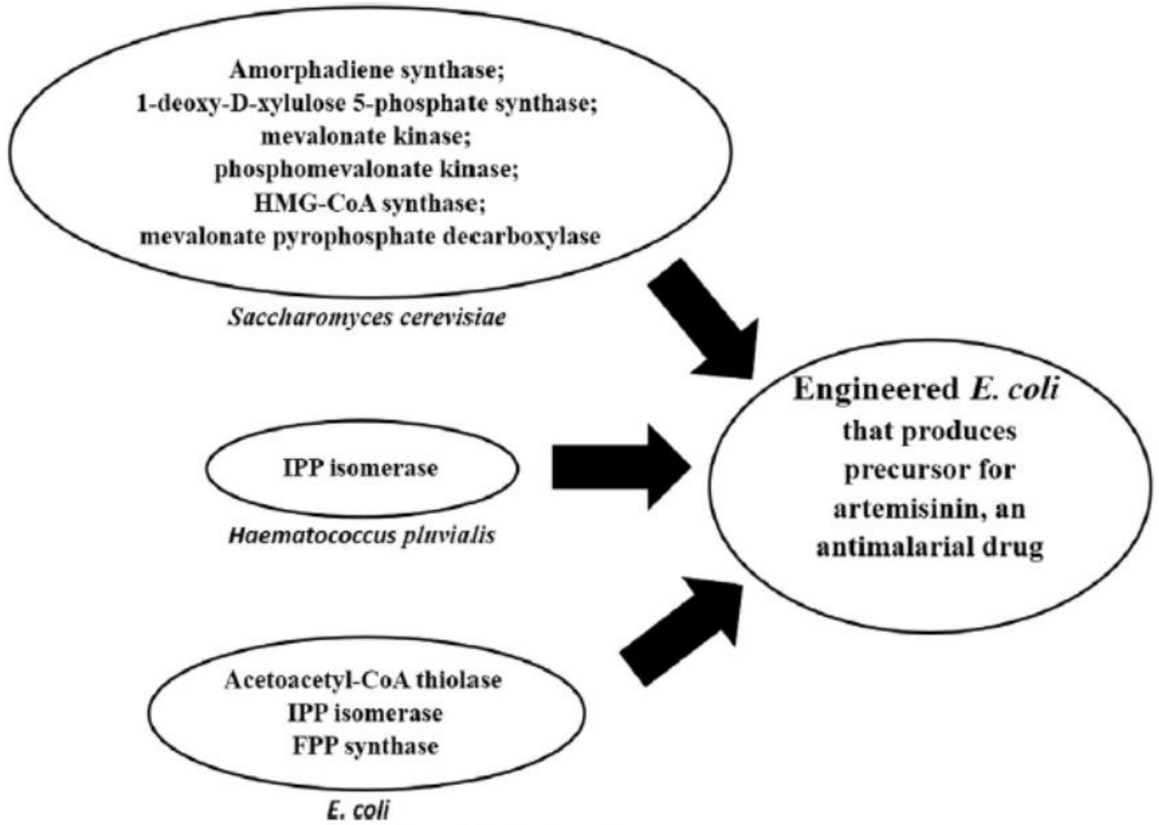
#技术分类- 装置层面（Device）#

- **组合拼装酶元件**

为实现最终系统升级，需要部分重建或从头开始组装元件。例如科学家创建出一种可以产生抗疟药青蒿素前体的新型微生物，生产非天然蛋白质。这种可生产抗疟药青蒿素前体的工程大肠杆菌，含有不同来源的酶的组合，共同在大肠杆菌宿主中生成青蒿素前体

- **生物传感器**

拼装的生物传感器可以检测生态环境，如毒素、重金属或其他污染物。例如，Aliivibrio fischeri（生物发光细菌）具有 4-α-螺旋蛋白的 lux 基因操纵子所以能发光。实验人员开发了包含生物发光细菌的光敏芯片，环境刺激后激活启动子发光。基于报告基因的生物传感器或基于荧光共振能量转移的传感器能对环境污染物进行快速分析



工程大肠杆菌合成青蒿素前体

来源：Omics Technologies and Bio-engineering. (2018)

#技术分类-系统层面（System）#

- **细胞形态学研究**

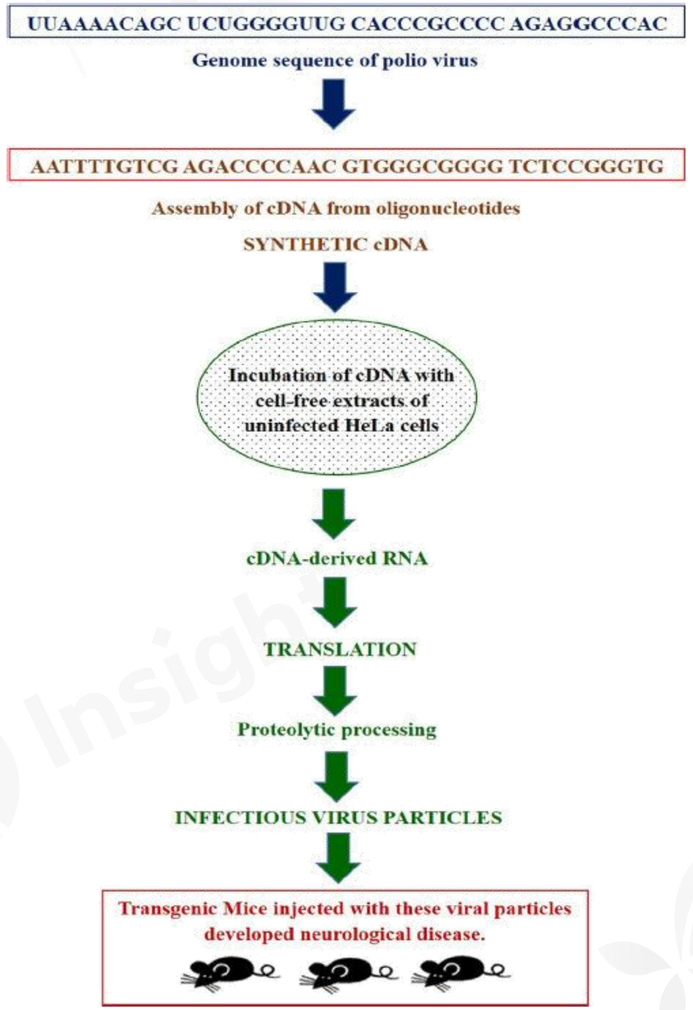
合成形态学家模仿细胞的自然形态，将合成的基因及网络引入细胞，通过施加化学物质、光、声音、压力或物理外力，操纵目的基因改变细胞形状或行为，输出新的功能

例如控制细胞粘附的人工基因网络会导致细胞聚集或激活细胞迁移。目前已研究出能控制细胞增殖、细胞分化、细胞表面受体、粘附、融合、流动性和趋化性等各种形态的基因网络

- **合成化学分析研究**

合成生物学中也融合有合成化学和分析方法，其作用至关重要。

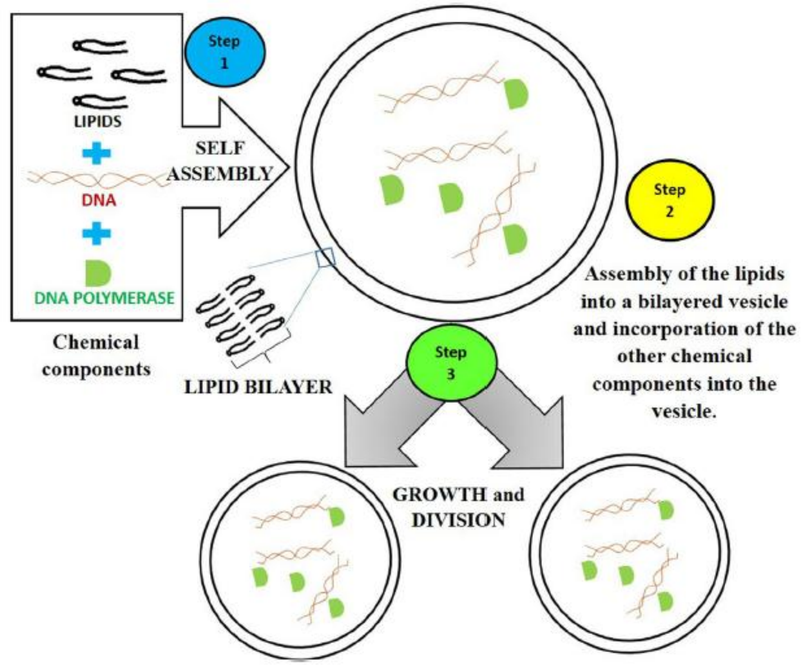
2002 年活的脊髓灰质炎病毒就通过在细胞质中按顺序执行指令被人为创造出来，成为无机物合成有机物的典型案例



人工合成脊髓灰质炎病毒

- **合成最小细胞研究**

最小细胞是一个基于脂肪酸囊泡的系统（生命起源的候选者），有最小的一组基因、蛋白质和其他生物分子，及半透膜的边界，能自我繁殖。其合成过程是将满足自创生条件的膜材料添加到包含脂肪酸的隔室内，并封装了 DNA、DNA 聚合酶和低分子量的化合物



人工合成最小细胞

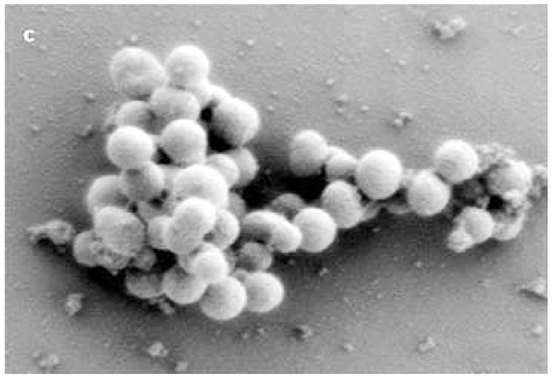
来源：Omics Technologies and Bio-engineering. (2018)

#技术分类-底盘细胞

- **生物底盘**

大肠杆菌和酿酒酵母较为常用。其构建主要有两种技术路线：

1. 自下而上全合成简约化的基因组
2. 自上而下剔除赘余基因，减小非必要的代谢途径和复杂调控网络的干扰，优化细胞代谢途径，提高细胞对底物和能量的利用率和生产性能。目前大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、谷氨酸棒杆菌、酿酒酵母、 链霉菌等模式菌株的简约化基因组的研究工作已有报道

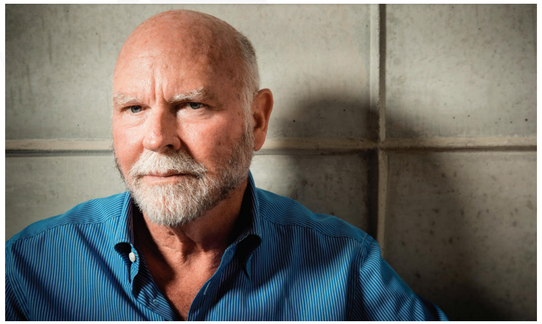


Synthia

来源：公开资料

“自下而上”构建人工合成细胞的经典案例：2010 年，**J. Craig Venter** 研究所宣布世界上首个由纯人工合成的细菌物种**“Synthia”**（意译“人造儿”）诞生

科学家解码了 M. mycoides（donor 细菌 B）的DNA，设计并化学合成了平均 6 kb 的 DNA 链，通过同源重组等方法最终组装得到 1.08 Mb 的基因组。同时剔除 Mycoplasma capricolum（细菌 A）的细胞核，并将组装好的细菌 B 的 DNA 移植到细菌 A 的细胞中并激活它。该研究共进行 15 年，耗资 4000 万美元，才诞生人类历史上首个人造生命



J. Craig Venter

Comparison of expression systems used for biopharmaceutical production

	Higher eukaryotes	Yeast	*Escherichia coli*
Ease of genetic modifications	Moderate	Simple	Simple
Cultivation	Slow growth rates, expensive complex (or synthetic) media required	Fast and robust growth, defined minimal media	Fastest growth, defined minimal media
Contaminations	Risk of viral contaminations, viral clearance required	Little risks of endotoxins or viral DNAs	Endotoxins presence requires thorough purification, possible phage infections
Post translational modifications (PTMs)	Closely resembling human PTMs; usually mixtures of several glycoform variants	Most human PTMs achievable, but natural glycosylation patterns differ from humans, hypermannosylation, engineered strains can achieve human glycoforms and high uniformity	Limited set of PTMs, some human PTMs (e.g. glycosylation) difficult to achieve
Protein yields and secretory capacities	High yields, highly efficient secretion, high specific productivity	High yields, secretory capacities depending on the species	High expression capacities, secretion mostly inefficient, extensive purification and downstream processing required

高等真菌、酵母、大肠杆菌三类底盘细胞

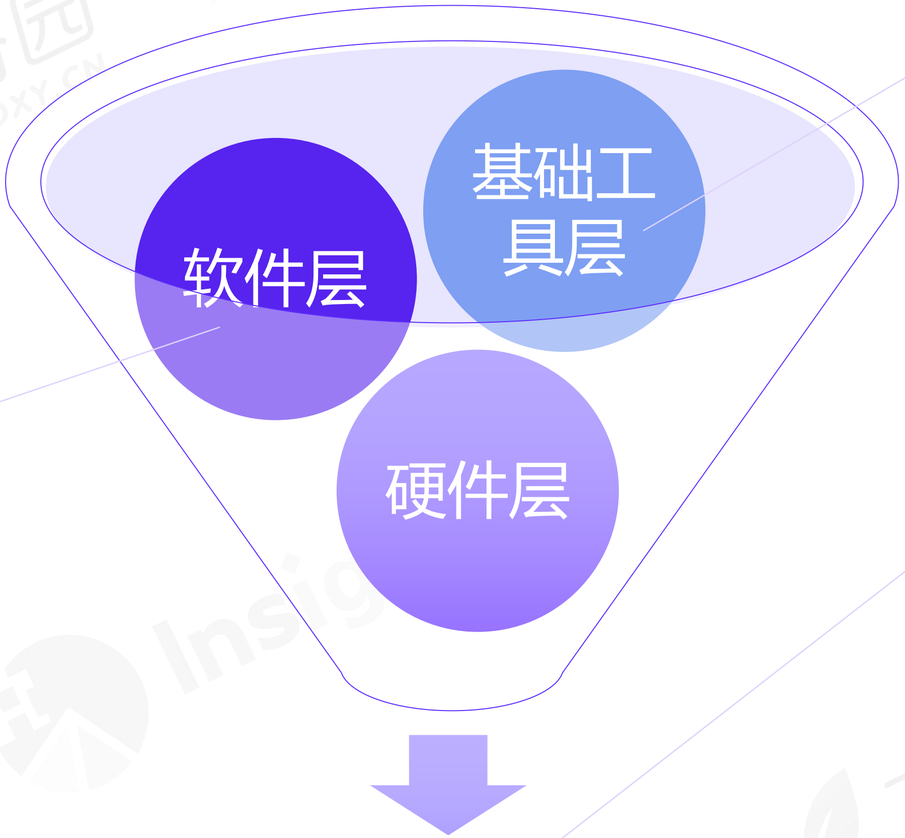
来源：Current opinion in biotechnology. (2013)

Part 03

合成生物学产业应用

#产业链条#

上游：技术赋能公司



元件 & 生物电路设计与软件开发，计算机 AI 及大数据分析，生物信息学分析，高通量测序

提供生物元件：DNA/RNA 测序及合成，工具酶，底盘细胞/模式生物培养，基因编辑技术服务

下游：产业应用公司

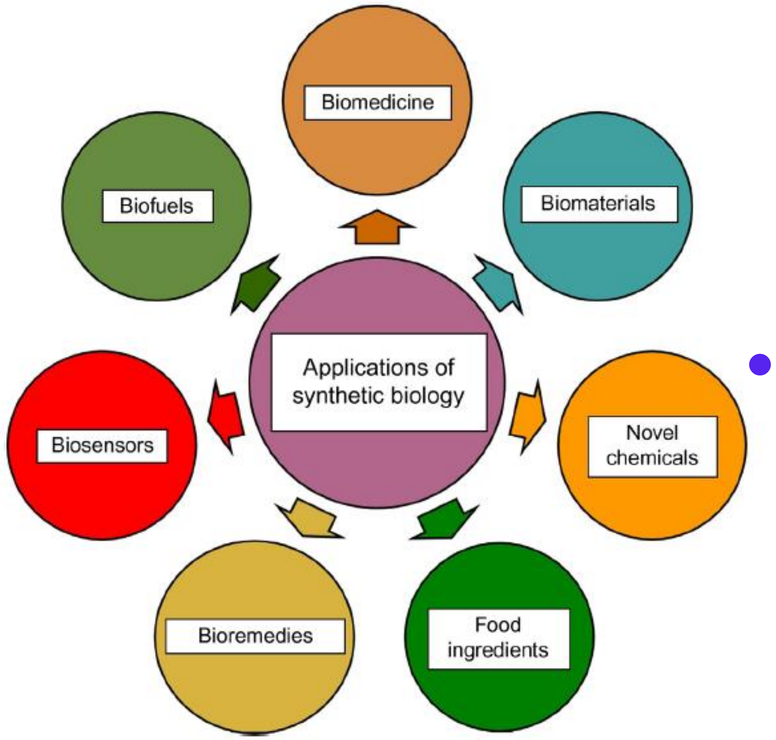
新药开发，食品饮料，生物农药，生物基化学品，新材料，微生物药，基因治疗，植物代谢产物，工业酶

#细分领域应用#

- **化工：**合成生物学在化工领域的应用主要包含**材料和化学品、化工用酶、生物燃料**等方向。比如，传统技术用玉米或甘蔗生产乙醇，研究人员探索经过优化后的微生物合成途径，在蓝细菌光合生物合成乙醇取得重要进展。预计未来十年，**35% 石油化工、煤化工产品可被合成生物产品替代**

- **食品：**合成生物学在食品领域的应用包含**肉类和乳制品、饮品、食品安全、调味剂和添加剂**等多个方向。比如微生物生产香料、甜味蛋白和甜味剂，通过工程酶来中和毒素等

- **消费品：**合成生物学在消费品领域应用广泛，涉及**宠物食品、皮革、护肤品**等方向。在美妆领域，利用微生物生产香料、保湿剂和活性成分等



合成生物学细分领域应用

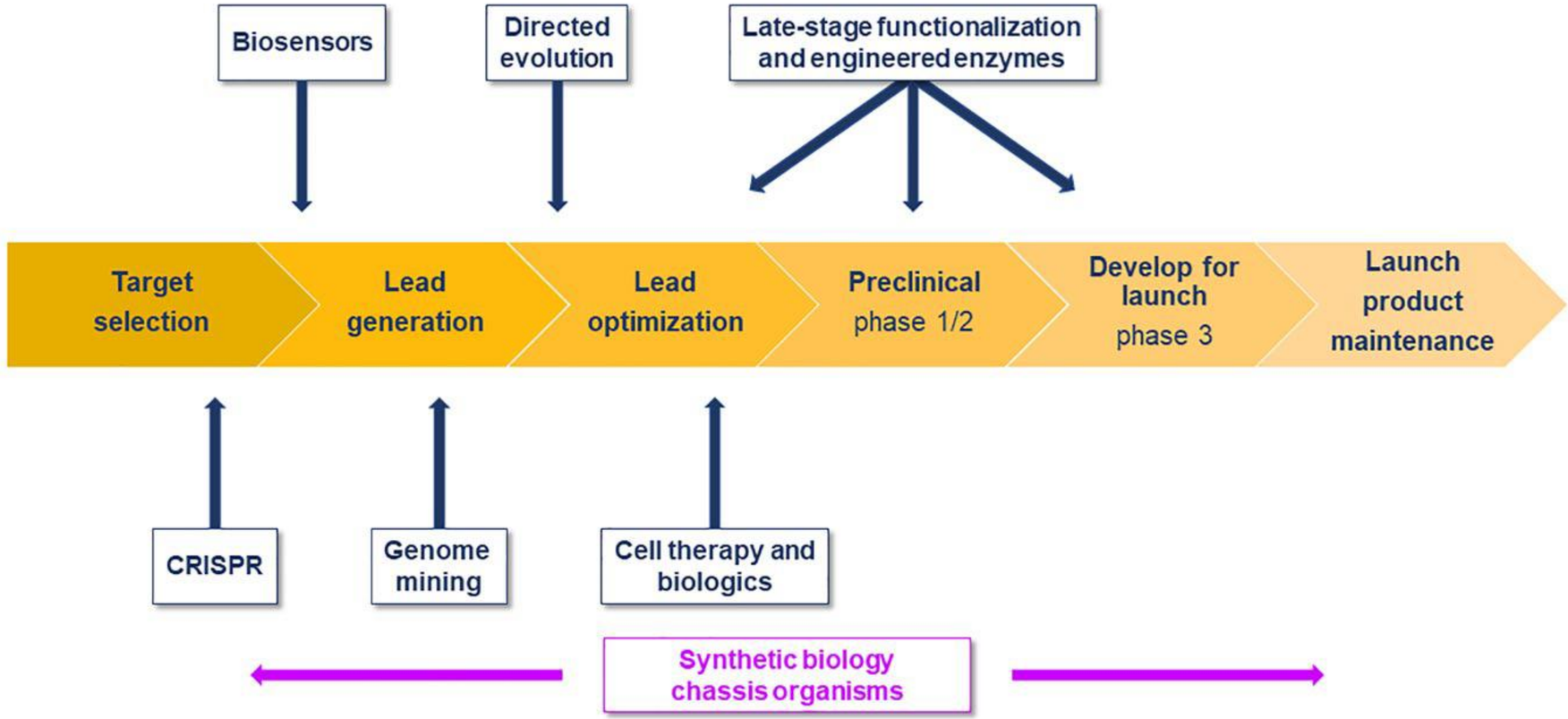
来源： Omics Technologies and Bio-engineering. (2017)

- **农业：** 合成生物学在农业领域的应用主要涉及**作物增产、虫害防治、动物饲料及作物改良**等方向。微生物固氮帮助作物增产，核酸药物用于农保，基因改造防虫，基因编辑改良作物，生物发酵蛋白生产饲料等

- **材料：**合成生物学在材料领域的重要进展是**生物基材料**，基于微生物细胞工厂的高效构建，成功实现丙氨酸、1,3-丙二醇、长链二元酸、 聚乳酸等材料的制造。早期科学家还采用重新设计的鼠伤寒沙门氏菌的 Ⅲ 型分泌系统，使得鼠伤寒沙门氏菌分泌蜘蛛丝蛋白，低成本生产出类似天然纤维的耐用弹性生物纤维

#细分领域应用- 医药健康（Health and Medicine）#

- **医药**：据麦肯锡预测，未来在全球范围内医药健康领域产生的直接经济影响约占合成生物学总影响的 **35%**。合成生物学在医疗健康领域的应用包括**细胞免疫疗法、RNA 药物、微生态疗法、基因编辑相关应用、体外检测、医疗耗材、药物成分生产和制药用酶**等诸多方向。如利用 mRNA 技术快速人工合成疫苗，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治疗疾病，改造微生物生产医疗耗材和药物成分等



合成生物学与医药制造关键环节的应用

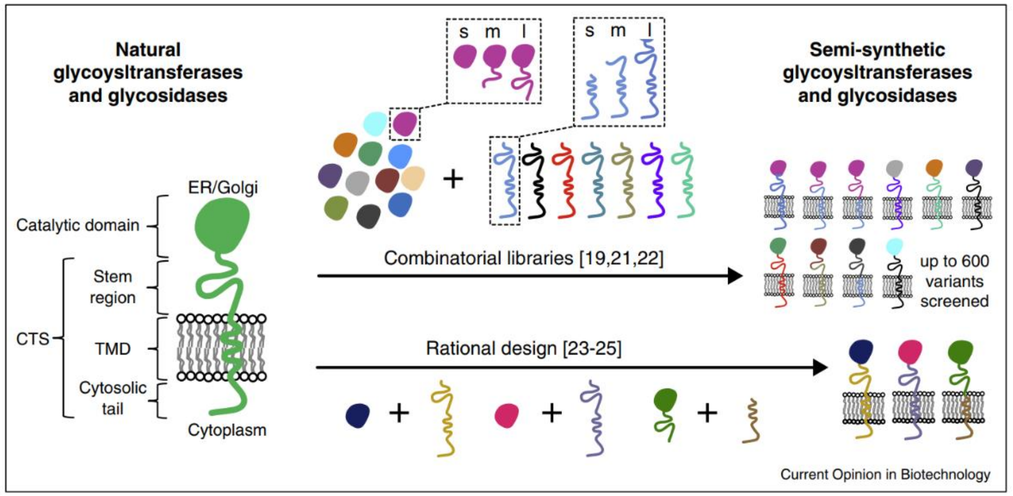
来源：SLAS discovery. (2021)

#细分领域应用- 医药健康（Health and Medicine）#

- **微生物药物**

合成的微生物菌群主要用于糖核苷酸和低聚糖、肿瘤治疗的生物药品、抗血凝剂和疫苗的工业化生产中

比如，大多数治疗性蛋白质都含有翻译后修饰 （PTM），其中糖基化是最常见也是最复杂的修饰，酵母能进行典型的 PTM 修饰，但与人类糖基化仍有显著不同。全球为此开展广泛的人源化酵母糖基化研究，既需要删除酵母高糖基化的基因，也需要引入糖苷酶和糖基转移酶。目前使用经优化的糖工程毕赤酵母菌株生产的人用抗体规模可达 g/L 级别

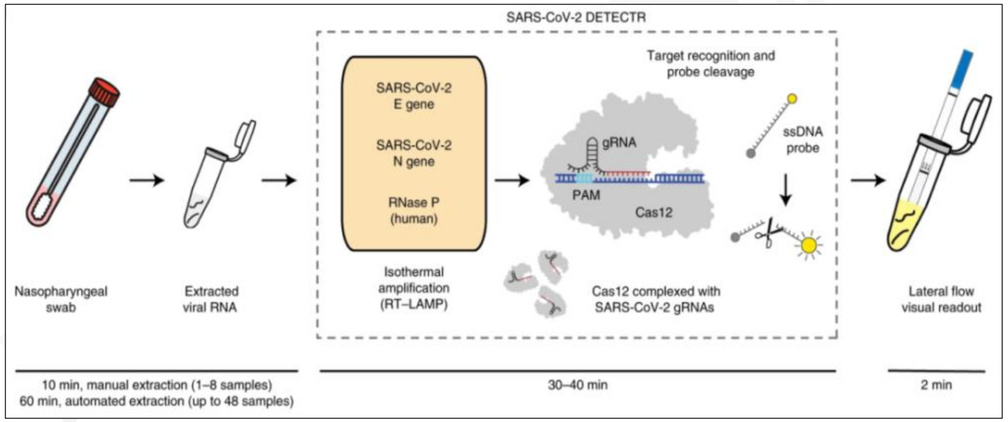


糖工程酵母菌株的半合成优化及菌株筛选

来源：Current opinion in biotechnology. (2013)

- **体外检测&疫苗开发**

针对新冠病毒，各种诊断工具的原理是同时鉴别出病毒变体的包膜（E）和核蛋白（N），被切割的报告分子会产生识别病毒的可读信号。比如，基于 CRISPR-Cas12 侧向层析法能准确检测鼻咽拭子 RNA 提取物以判断是否感染病毒，该方法使用环介导扩增技术（RT-LAMP），30-40 min 可出检测结果。针对新冠病毒，设计合成能中和病毒刺突蛋白的微型纳米抗体也是独特的治疗策略。将抗体设计为雾化剂，能直接递送到达患者鼻腔和肺上皮细胞。BioNTech /辉瑞和 Moderna 疫苗开发的 mRNA 的疫苗，逻辑是递送封装的病毒感染性蛋白的脂质纳米颗粒，引发细胞产生中和抗体、发生免疫反应



新冠病毒体外检测

来源：Nature biotechnology. (2020)

#细分领域应用- 医药健康（Health and Medicine）#

a）药物发现

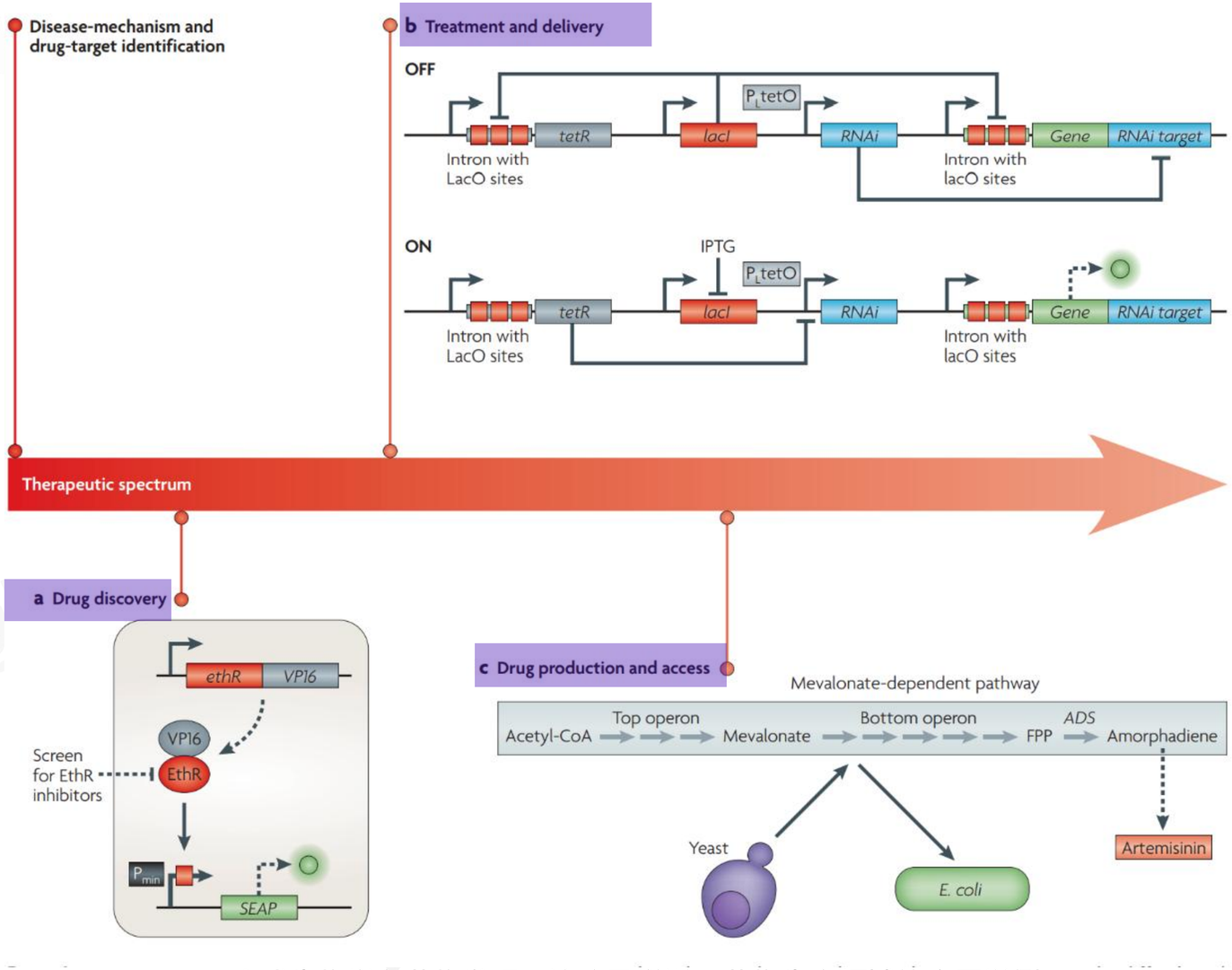
展示在哺乳动物细胞内合成的基因回路，该回路使抗结核化合物的药物发现成为可能。抗生素乙硫异烟胺通过感染细胞中的酶 EthA 对结核分枝杆菌产生细胞毒性，由于 EthA 本身被 EthR 抑制，因此对乙硫异烟胺治疗产生抗性。在基因回路中，EthR 和哺乳动物反式激活因子 VP16 融合，并与 EthR 操纵位点的最小启动子 (Pmin) 结合，能激活报告基因 SEAP（人胎盘分泌的碱性磷酸酶）的表达，该平台用于在哺乳动物细胞中快速筛选 EthR 抑制剂，避免耐药性

b）药物治疗和递送

展示一种合成的哺乳动物基因开关，用于对基因药物的递送治疗进行严格的可调、可逆。 在 OFF 模式中，目的基因（绿色）的表达在转录和翻译水平都受到抑制。 LacI 阻遏物能抑制其转录，当添加 IPTG后，通过与 LacI 阻遏蛋白结合，从而解除抑制，开启 ON 模式

c）药物生产

目前已在酿酒酵母中成功实现工业化生产青蒿素前体



合成生物学在药物发现、治疗及递送、药物生产领域的应用举例

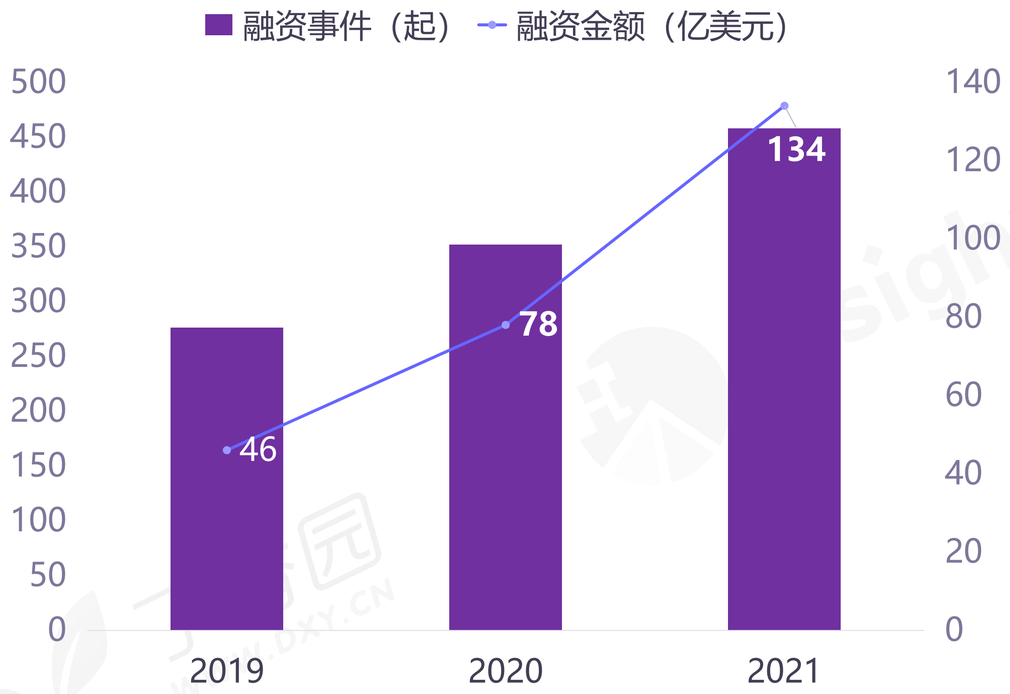
来源：Nature reviews. Genetics vol. (2010)

Part 04

合成生物学重点企业及案例

#企业融资概况#

- 2010-2022 年，合成生物学全球共有 700+ 投融资事件，根据 SynbioBeta 数据，合成生物学领域融资额从 2011 年的 4 亿美元增长至 2020 年的 78 亿美元，年复合增长率高达 37%。2019 年-2021 年，合成生物类项目的融资事件分别为 276 起、352 起、458 起，融资金额分别为 46 亿美元、78 亿美元及 134 亿美元
- 合成生物学在医疗健康行业的融资额继续大幅超过其他行业。根据CB Insights 数据，2020 年全球所有获得融资的合成生物学企业中，金额最高的 TOP10 公司分别是**医疗、食品饮料、生物体设计、自动化生产平台、能源应用开发**。合成生物的应用已具备成熟的市场规模



2020 年融资金额TOP 10 公司

来源：CB Insights | CHINA

#企业融资概况#

国内合成生物学领域主要上市企业包括凯赛生物（688065.SH）、华恒生物（688639.SH）、华熙生物（688363.SH）。部分代表性创业企业如下所示

国内主要合成生物学创新企业最新融资情况

公司	轮次	融资金额	时间	投资机构
百葵锐生物	pre-A	近5000万元	2022年2月	元生创投领投
酶赛生物	C轮	3亿元	2022年1月	元生创投、康君资本等
未名拾光	pre-A	累积近5000万	2021年11月	嘉程资本、真格基金等
小熊猫生物	天使轮	数千万	2021年10月	至临资本、五源资本等
和度生物	pre-A	未透露	2021年10月	鼎晖投资等
周子未来	A轮	未透露	2021年10月	高领创投、清流资本、经纬创投等
呈源生物	B轮	5000万美元	2021年9月	云九资本、鼎晖投资等
蓝晶微生物	B2轮	4.3亿元	2021年8月	碧桂园创投等
芯宿科技	天使轮	千万元	2021年7月	峰瑞资本领投，嘉程资本跟投
迪赢生物	A轮	近亿元	2021年6月	和玉资本、巢生资本等
弈柯莱	C轮	3亿元	2021年5月	淡马锡领投
羽冠生物	种子轮	1400万美元	2021年3月	勃林格殷格翰风险基金、IDG资本共同领投
瑞德林	A轮	过亿元	2020年12月	东力富海、力合科创联合领投
恩和生物	A轮	1500万美元	2020年9月	经纬中国领投
合生基因	A轮	数千万	2018年11月	君岳共享

来源：清科研究中心 公开资料整理

#值得关注的合成生物相关生命健康企业#

- 全球合成生物学公司已达 500+ 家，商业模式可分为产品型及平台型，**产品型**公司实现**应用层面的产品落地**，具有从生物改造、发酵纯化到产品成型的**完整链条**，**盈利模式明显**；**平台型**企业旨在提供生物体设计与软件开发等**合成生物平台**，作为合成生物领域的“卖水人”，**服务外包是主要盈利途径**

人造生命元件平台

DNA测序	DNA合成	DNA储存	RNA	菌株设计	无细胞合成	酶催化制剂	蛋白设计	物种设计	微藻生物	综合方案
Oxford nanopore	IDT	Twist	同医疗	Gingko Bioworks	Debut	Codexis	Arzeda	Colossal	元育生物	中科欣扬
Illumina	金斯瑞	中科碳源		恩和生物	康码生物	Absci	Distributed Bio	STAMM		引航生物
Pacbio	Twist Bioscience	密码子		衍进科技	OriCiro	Novozyme	Automwise			英矽智能
Genia	Synthego			倍生生物		百斯杰	百奥赛图			
齐碳	迪赢生物			寻竹生物		中科欣扬	Icosavax			
今是	联川生物			态创生物		诺唯赞	若弋生物			
安序源	芯宿科技			森瑞斯生物		羿圣生物	力文所			
希望组	DNA script			珲达生物		近岸蛋白	Arzeda			
华大基因	Molecular assemblies					瀚海新酶				
赛默飞世尔	泓迅科技					蔚蓝生物				
万乘基因	ATUM					汉和生物				
贝纳基因	Blue Heron Biotech					尚科生物				
	Integrated DNA Technologies					奕柯莱				
	Ribbon Biolabs					酶赛生物				
	擎科生物					Fornia				

在国内有药物研发进展的国内企业
来源：Insight数据库+synbio深波+公开新闻

#值得关注的合成生物相关生命健康企业#

*注：Precigen Inc 为 Intrexon 子公司

在国内有药物研发进展的国内企业
来源：Insight数据库+ synbio深波+公开新闻

#医疗领域合成生物学案例

酶促合成

- **默沙东**-Januvia
- **默克**-islatravir

原料药中间体

- **金城医药**-手性烟碱
- **丽珠集团**-阿卡波糖

基因疗法

- **Bluebird Bio**-Zynteglo

免疫疗法

- **传奇生物**-cilta-cel

微生物疗法

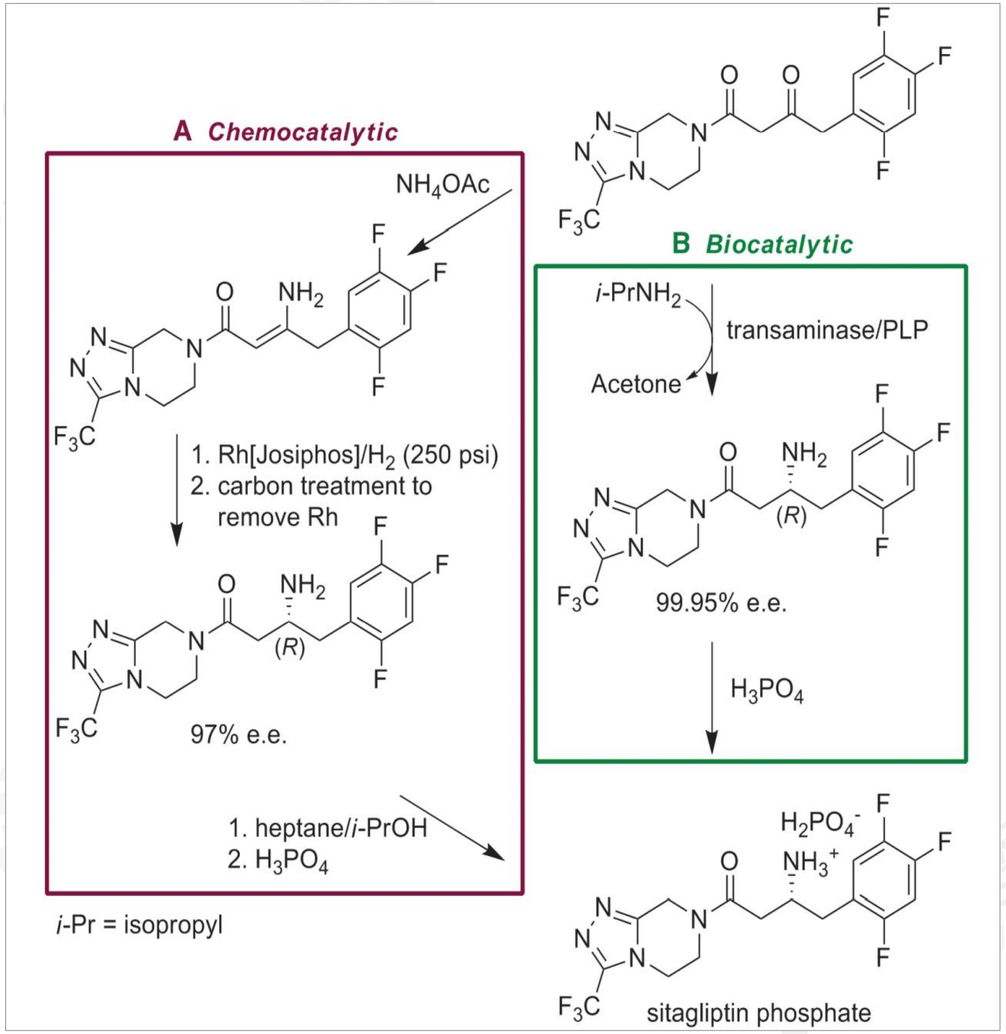
- **肠道菌群药物**
- **噬菌体药物**

#医疗领域合成生物学案例（酶促合成）-默沙东 Januvia

西他列汀 sitgaliptin（商品名 Januvia）一种由默沙东研发的**抗 2 型糖尿病药物**，于 2006 年 10 月获 FDA 批准上市。其原有生产工艺需要在高压氢化条件下使用手性重金属铑催化剂，所以仅靠化学反应难度很大

Savile 等人**利用定向进化技术对源自节杆菌（Arthrobacter）的 ω-转氨酶进行结构改造。**通过理性设计产生 36480 个突变体，再经挑菌筛选出具有工业应用价值的突变体 ATA117， 相比于原有工艺路线产能提高 56%，产率提高 10%~13%，废物减少 19%，产物光学纯度 ee 值从 97% 提高到 99.95%

除了糖尿病药物的制造外，这种方法还被应用到 HIV 抗病毒药物 islatravir 的制造

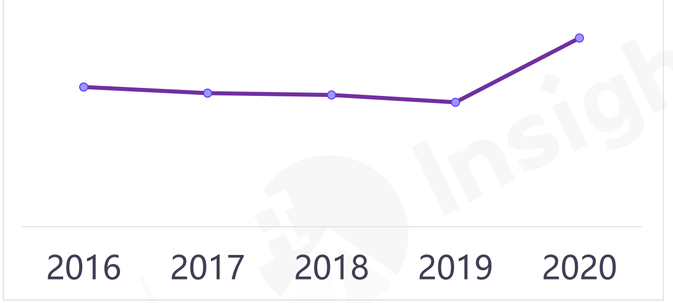


西他列汀化学催化 vs 生物酶催化合成

来源：Science. (2010)

全球 Januvia 销售额

年份	全球销量（美元）
2016	$3,908M
2017	$3,737M
2018	$3,686M
2019	$3,482M
2020	$5,276M

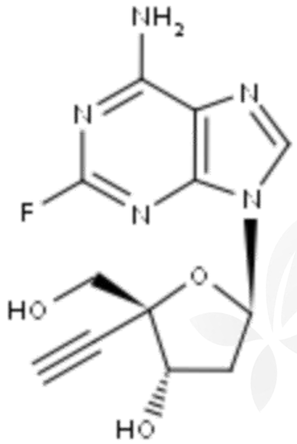


目前，国内已上市 36 个 sitgaliptin 仿制品种，160 条申报进度

仿制药企业有乐普制药、正大天晴、四川科伦、通化东宝、浙江医药、广东东阳光等全球开展的相关临床试验 1375 项

来源：Insight 数据库

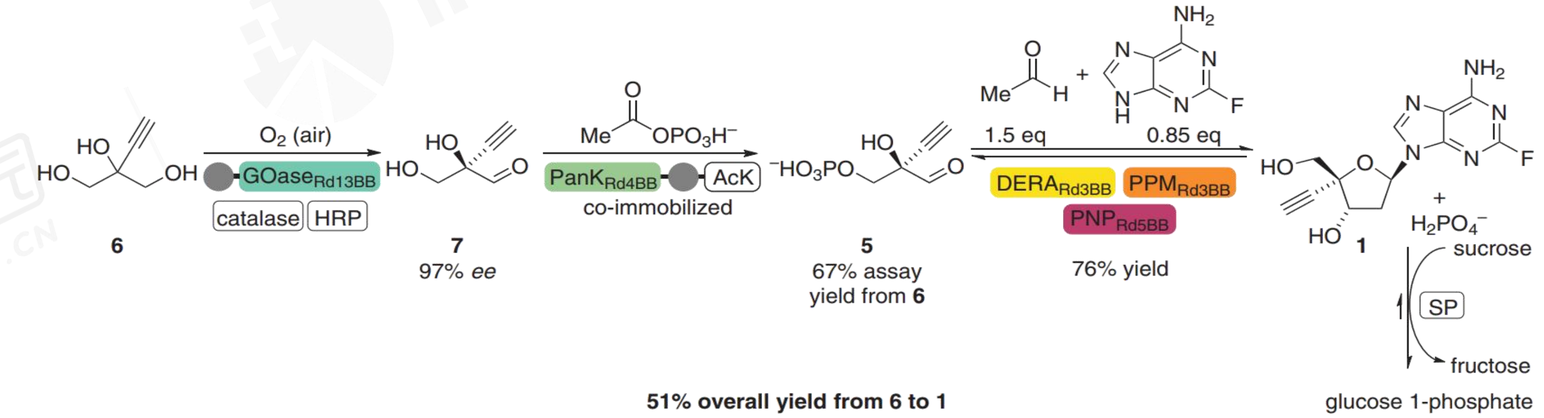
#医疗领域合成生物学案例（酶促合成）- 默克 islatravir



islatravir 结构

2019 年 Merck 研究人员在 *Science* 刊文，介绍通过设计酶级联反应，成功制备**抗艾滋病毒药物 islatravir（MK-8591）**。

酶级联反应通常指两种或以上的酶催化反应高效耦合，主要通过前一种酶的反应产物作为后一种酶的反应底物以实现偶联，其突出优点是具有更高的反应效率。该 islatravir 合成路线共引入 9 种酶，包括 5 种经改造的生物酶和 4 种辅助酶共同参与反应。相比传统路线，不仅**节省一半操作步骤，还避免中间体纯化以及副产物生成。**



Evolved enzymes

$GOase_{Rd13BB}$	evolved Galactose Oxidase from *Fusarium graminearum*
$PanK_{Rd4BB}$	evolved Pantothenate Kinase from *E. coli*
$DERA_{Rd3BB}$	evolved Deoxyribose 5-Phosphate Aldolase from *Shewanella halifaxensis*
PPM_{Rd3BB}	evolved Phosphopentomutase from *E. coli*
PNP_{Rd5BB}	evolved Purine Nucleoside Phosphorylase from *E. coli*

BB denotes backbone of the respective evolution round

Auxiliary enzymes

HRP	Horseradish Peroxidase from *Amoracia rusticana*
catalase	Catalase from *Bos taurus*
AcK	Acetate Kinase from *Thermotoga maritima*
SP	Sucrose Phosphorylase from *Alloscardovia omnicolens*
	Denotes an immobilized version of an enzyme

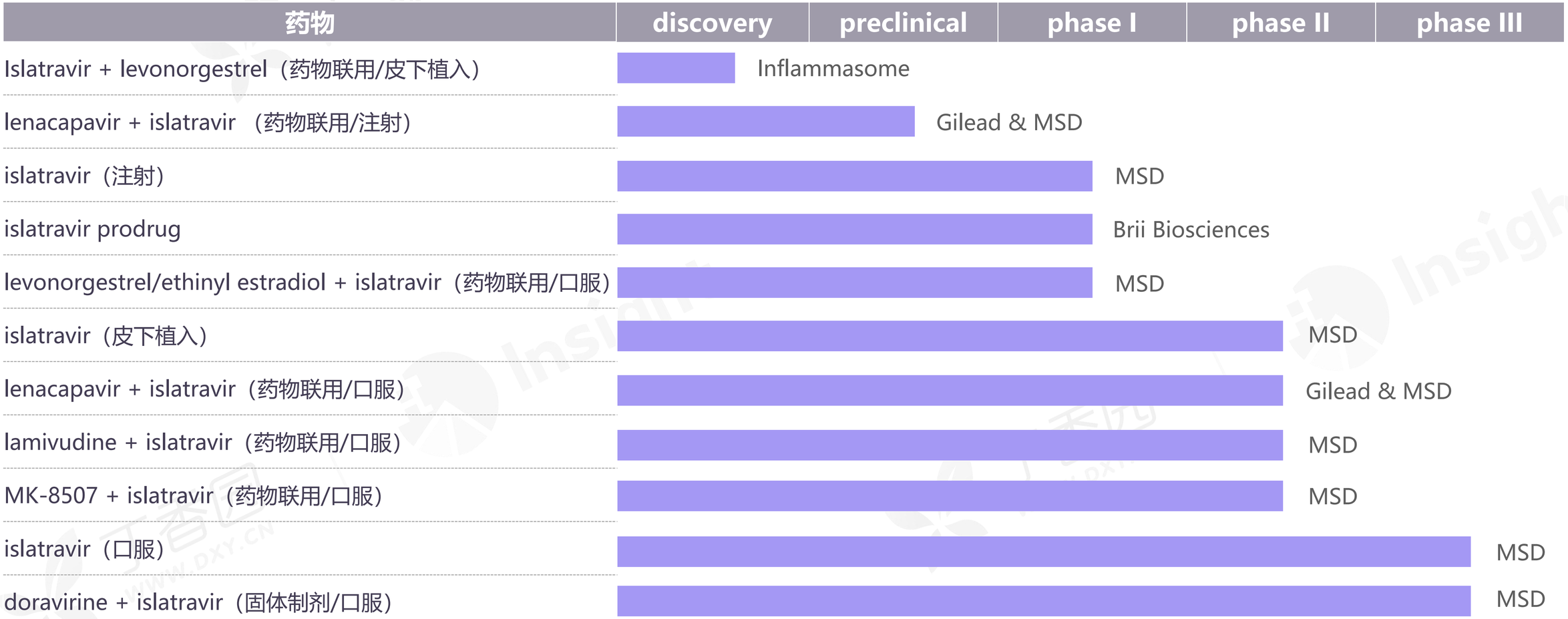
合成 Islatravir 的酶级联反应

文献报道，合成 Islatravir 的酶级联反应设计受到细菌核苷补救途径的启发，该途径通过使用三种关键酶来回收宝贵的核苷：嘌呤核苷磷酸化酶（PNP）、磷酸戊糖变位酶（PPM）和脱氧核糖-5-磷酸醛缩酶（DERA）。酶催化反应的可逆性是该级联反应设计及路线成功的关键。研发人员利用并进化改造了来自 Escherichia coli 的 PNP 酶和 PPM 酶，以及来源于 Shewanella halifaxensi 的 DERA 酶（该酶以 2-乙炔基甘油醛-3-磷酸为底物），最终合成产物 Islatravir。由于 PNP 和 PPM 步骤的反应转化率很低，且无机磷酸盐副产物会抑制该酶活性，研发人员添加了蔗糖以及蔗糖磷酸化酶，以去除游离磷酸盐，从而有效地推动反应进行。Merck 研发团队在酶级联设计中，通过广泛筛选鉴定出能催化合成 2-乙炔基甘油醛 3-磷酸底物的激酶，该激酶是来自 Escherichia coli 的泛酸激酶（PanK），但 PanK 催化生成目标产物的活性过低（~1% 转化率），经过多轮进化才获得高稳定性和活性。在反应的初始阶段，科研人员利用半乳糖氧化酶（GOase）催化起始底物 2-乙炔基甘油进行不对称氧化反应。为优化 GOase 酶的立体选择性，科研人员对其进行了 12 轮进化改造，显著提高 GOase 变体酶的活性、稳定性和表达量

来源：Science. (2019)

#医疗领域合成生物学案例（酶促合成）- 默克 islatravir

- *Science* 评价 Merck 团队的这项研究是酶级联反应设计的一个里程碑，不仅由于串联反应涉及的酶多达 9 种，而且涉及的酶是从多种来源（比如细菌、真菌、植物和哺乳动物等）中遴选获取，为今后实现高效生物催化级联反应提供了绝佳的设计灵感，也为酶促级联反应合成复杂分子树立了新典范
- Islatravir 目前处于临床三期，其他联合疗法也处于临床阶段



来源：Insight 数据库，公司官网，ClinicalTrial

#医疗领域合成生物学案例（原料药中间体）- 金城医药人工合成手性烟碱#

- 山东金城医药集团股份有限公司是中间体、原料药、制剂一体化的公司，公司拥有化学合成和生物发酵两大生产技术平台，**合成尼古丁**是金城医药掌握并利用合成生物学技术的第一个成功实践。2021 年全球烟碱需求在 900 吨以上，长期新型烟草中的需求将达到 5000 吨以上，仅电子烟市场容量就近 200 亿元

- 金城医药合成 S-尼古丁的技术（一种高光学纯度烟喊的制备方法）已申请国家专利,产品色谱纯度达到 99.7% 以上，手性纯度高达 99.3% 以上。该发明采用一种具有改变手性功能的还原酶体系，使用生物酶催化技术实现中间产物麦斯明的定向还原，可以将中间体麦斯明还原加氢并转化成单一手性，然后经过甲基反应得到高收率、高光学纯度的左旋烟碱，创新开发了人工合成手性烟碱天然产物的新技术，可直接用于下游产品的制备，所用酶能高效循环使用，大大降低成本

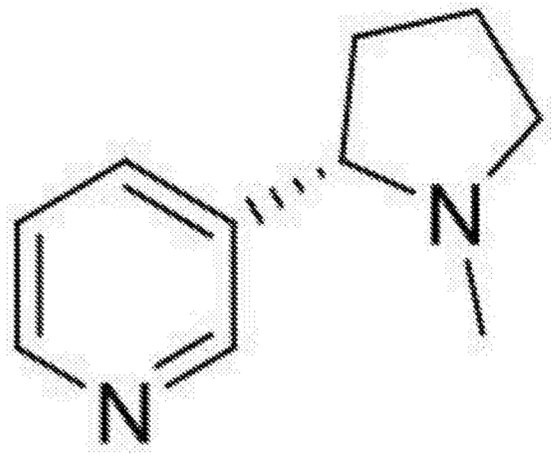


图1　左旋烟碱化学结构

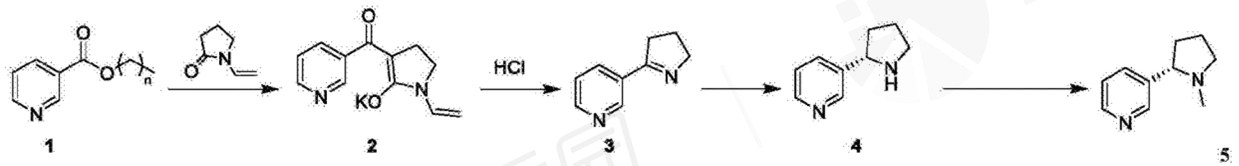


图2　左旋烟碱合成路线

来源：专利《一种高光学纯度烟碱的发明方法》

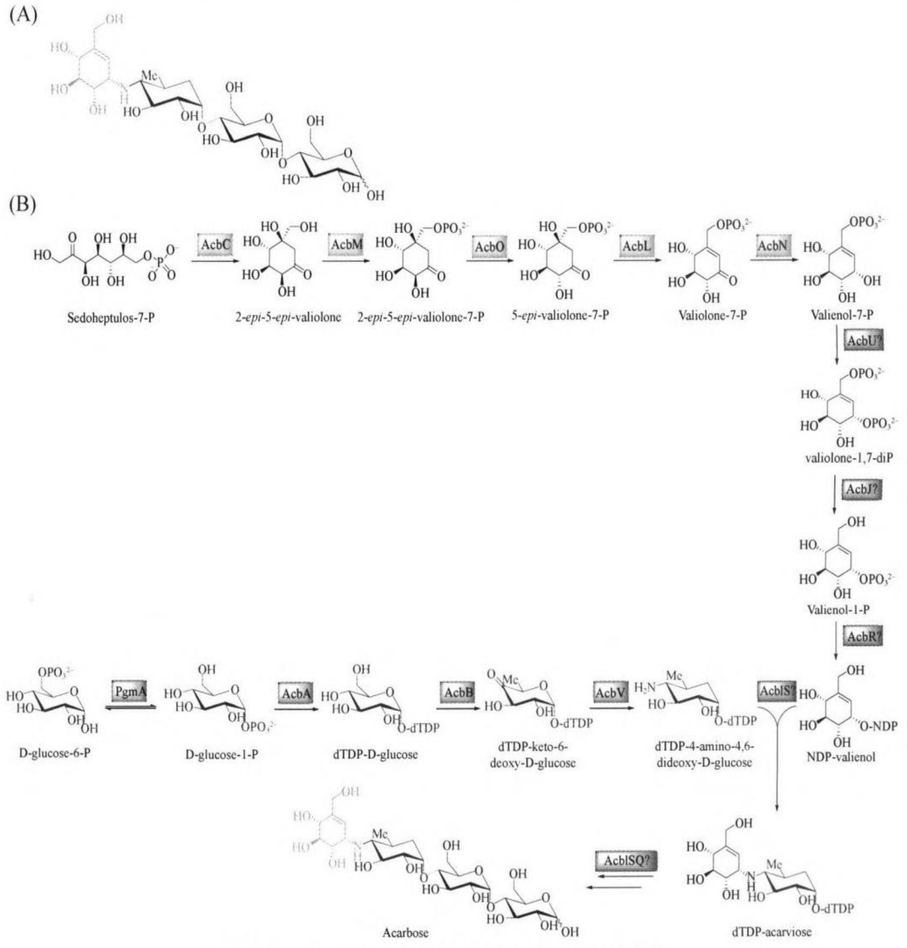
#医疗领域合成生物学案例（原料药中间体）- 丽珠集团合成阿卡波糖原料药#

- 2020年，丽珠集团新北江制药股份有限公司参与承担国家重点研发计划“合成生物学”专项“放线菌药物合成生物体系的网络重构与系统优化”项目。主要是通过揭示放线菌药物生产菌的高产机制，创建合成生物学制药新模式，实施 8 个药物的高产改造，**实现产业示范引领放线菌制药产业技术升级**

- 数据显示，2000 年以后上市的 22 种抗菌药物中，有 12 种来自于微生物次级代谢产物，而世界药物市场上约 70% 的抗生素产品来自于微生物，其中 **2/3 是由放线菌产生**

- **阿卡波糖**是由放线菌 Actinoplanes sp. SE50/110 产生的治疗 2 型糖尿病的主要药物，也属于 α-葡萄糖苷酶抑制剂。 20 世纪 70 年代，在该放线菌的发酵产物中首次分离得到阿卡波糖。其化学结构由氨基环醇、4-氨基-4, 6-脱氧葡萄糖和麦芽糖三部分组成。负责阿卡波糖生物合成的相关基因在游动放线菌 SE50 的染色体上成簇分布，组成 acb 基因簇

阿卡波糖化学结构（A）及生物合成途径（B）



来源：阿卡波糖生物合成调控蛋白的钓取与功能解析

*国内有研究团队发现化合物 1-epi-valienol 和 valienol 是阿卡波糖合成途径的旁支产物，并在发酵液中大量累积，这是由于氨基脱氧己糖单元合成不充分造成的。在此基础上，研究人员改造了阿卡波糖的代谢通路，减少旁支产物的同时，提高了氨基脱氧己糖这一前体物的合成量，最终将阿卡波糖的产量提升至 7.4g/L

2021 版医保 (7) | 2020 版医保 (7) | 2019 版医保 (7) | 2017 版医保 (50)

医保编号	药品名称	剂型
TX10	阿卡波糖咀嚼片	咀嚼片
135	阿卡波糖	口服常释剂型
135	阿卡波糖	口服常释剂型
135	阿卡波糖	口服常释剂型
135	阿卡波糖	口服常释剂型
135	阿卡波糖	口服常释剂型
135	阿卡波糖	口服常释剂型

据 Insight 数据库，国内共 57 款阿卡波糖已上市，其中国产 26 款，进口 31 款，2021 版医保目录纳入 7 款阿卡波糖

来源：Insight 数据库

#医疗领域合成生物学案例（基因疗法）- Bluebird Bio 研发 Zynteglo#

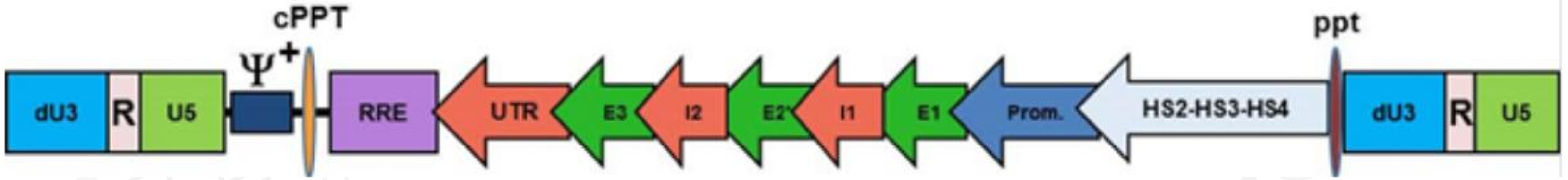
- 蓝鸟生物研发的 **Zynteglo** 是治疗**输血依赖型 β 地中海贫血**患者（针对 12 岁及以上）的基因药物，已获 EMA 批准上市

商品名	药品名称	成分词	产品号	上市企业	标准企业	上市日期
Skysona	elivaldogene autotemcel	升级查看	EMEA/H/C/003690	bluebird bio (Netherlands) B.V.	升级查看	2021-07-16
Zynteglo 有条件 加速 孤	Autologous CD34+ cell enriched population that contains hematopoietic stem cells transduced with lentiglobin BB305 lentiviral vector encoding the beta-A-T87Q-globin gene	升级查看	EMEA/H/C/003691	bluebird bio (Netherlands) B.V.	升级查看	2019-05-29

来源：Insight 数据库

- Zynteglo 基于慢病毒的自体干细胞疗法，通过慢病毒载体（LVV）将具备功能的人 βA-T87Q-珠蛋白基因拷贝至取自患者体内的造血干细胞，再将干细胞回输患者体内，使其自主生成 β-珠蛋白，从而减少输血需求。

Figure 1: BB305 LVV Provirus Sequence Map



BB305 LVV序列图谱

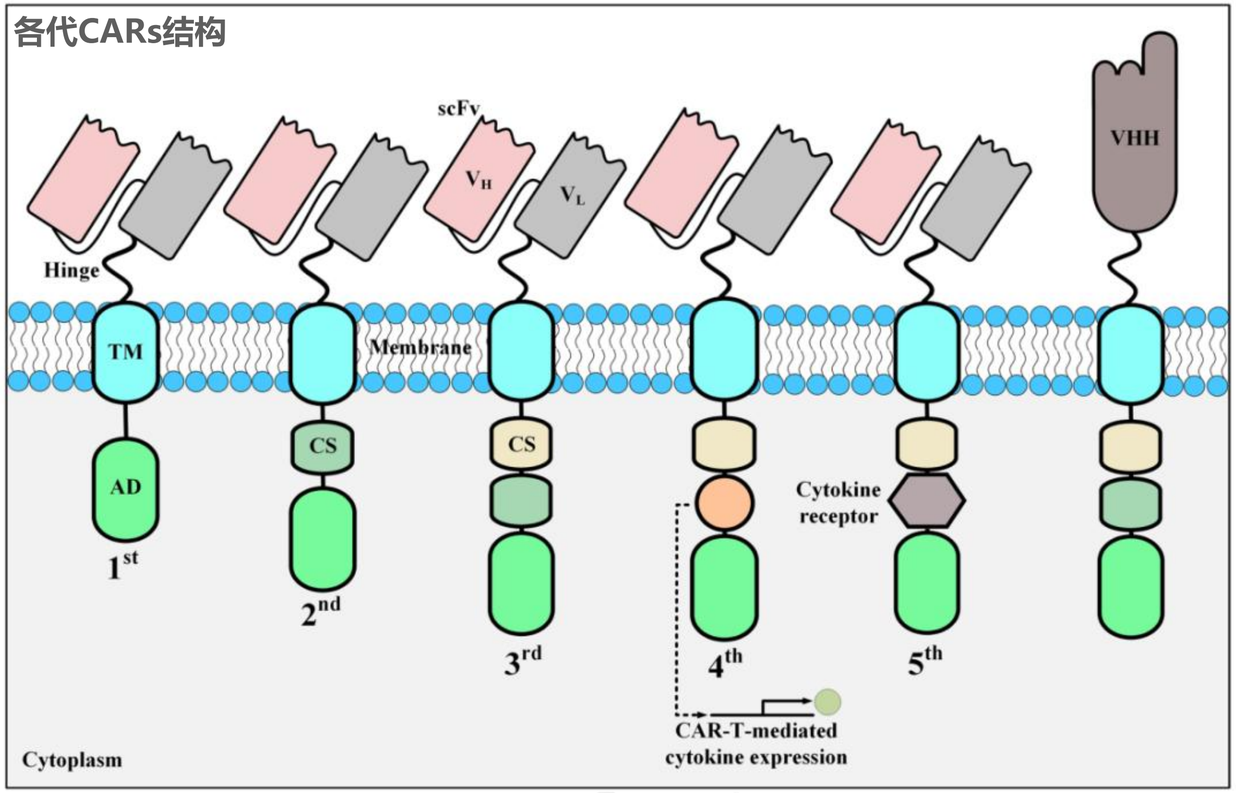
来源：European medicines agency Assessment Report

BB305 LVV 携带编码人 β 珠蛋白的基因，该基因在 87 位编码子上有简单修饰（图中 E2），被编辑的基因受红细胞特异性人 β-珠蛋白启动子和增强子元件（DNase I 过敏位点 HS2、HS3 和 HS4）的转录控制。βA-T87Q-珠蛋白变体与野生型 βA-珠蛋白可通过 HPLC 鉴别分析。BB305 LVV 中的病毒载体是由辅助质粒转染人胚肾 （HEK293T）细胞后大量产生的

#医疗领域合成生物学案例（免疫疗法）- 传奇生物研发 cilta-cel

- 传奇生物是一家专注细胞免疫疗法研发、临床、生产于一体的跨国生物制药公司。基于 CART、TCRT、同种异体细胞疗法核心技术，开发了 LCAR-B38M、LB1904、LB1903 等覆盖实体瘤、血液瘤及其他疾病领域的产品管线

- 传奇生物研发的 **ciltacabtagene autoleucel** 是FDA批准的第一个**基于 VHH（纳米抗体）的 CAR-T 产品。**这种 BCMA（B细胞成熟抗原）重定向纳米抗体 CAR-T 产品在 R/RMM（复发难治性多发性骨髓瘤）患者中有较好的临床结果，表明纳米抗体 CAR-T 产品与传统单链抗体的 CAR-T 产品同样有效且耐受性良好，为基于纳米抗体的 CAR-T 细胞疗法展示出光明前景，据预测cilta-cel 全球销售峰值有望达到 50 亿美元



CARs 的四大组成结构：

① 细胞外抗原识别结构域，最常见的是单链抗体片段

② 结构成分，如铰链和跨膜结构域

③ 提供维持 CAR - T 细胞效应器功能的共刺激信号结构域

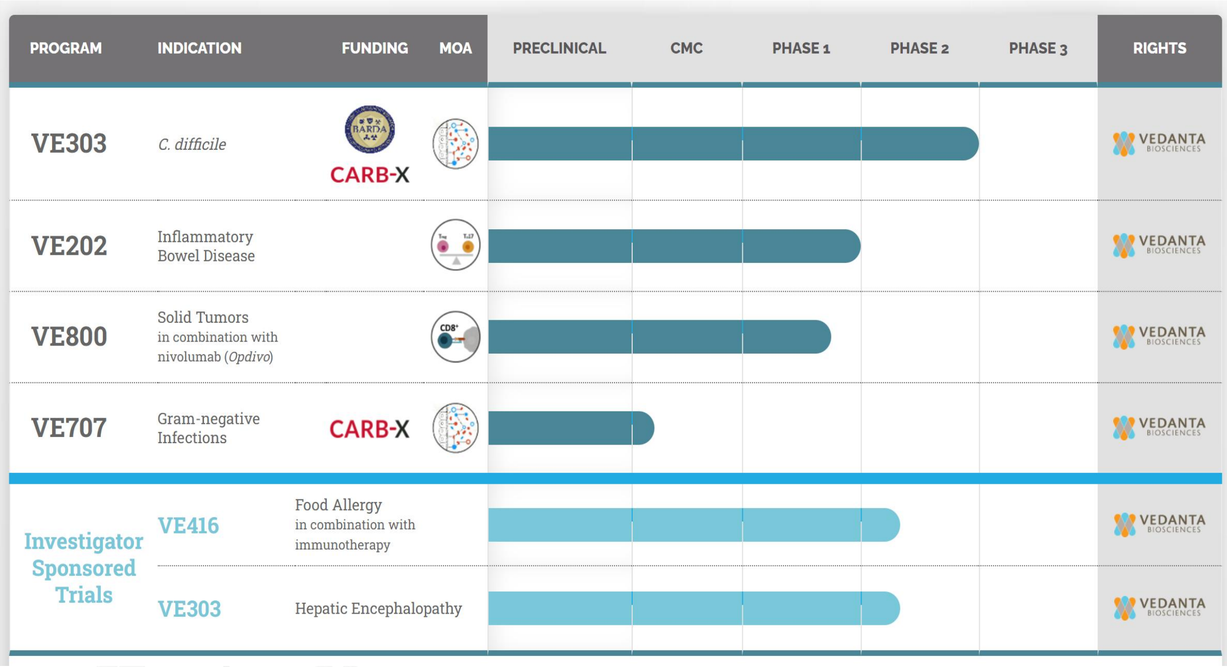
④ CD3ζ 激活域

来源：Biomarker research. (2022)

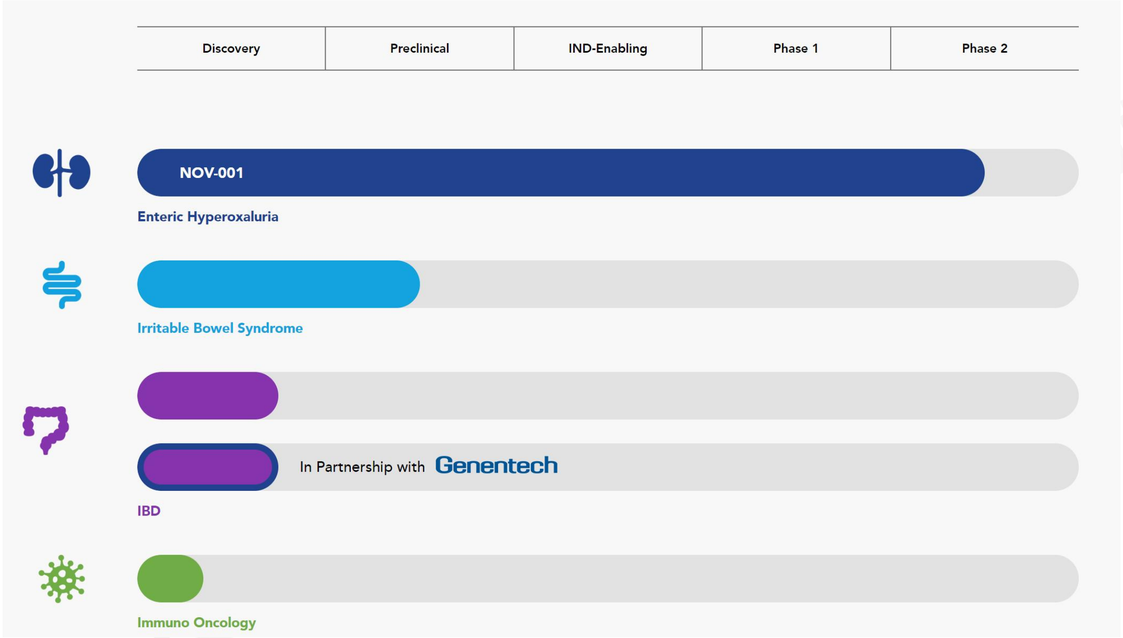
#医疗领域合成生物学案例（微生物疗法）- 肠道菌群药物

- **Vedanta Biosciences** 是一家以**人体肠道微生物菌群**为基础，开发微生物创新药的研发公司。其自主开发的平台技术可以**精准控制菌群药物的组成结构**，解决了传统供体依赖性肠道微生物药物组分不一的核心难题。目前，公司已将多个产品推进到临床阶段

- **Novome Biotechnologies** 正在**工程化人类肠道细菌**来治疗疾病，目前已建立了**基因工程微生物药物（GEMM）平台**，这是有史以来第一个使用工程菌控制肠道定居的平台。公司正在利用 GEMM 平台进行高草酸尿临床前研究，重点是开发一种可降解草酸的治疗菌株以防止肾结石形成。



Vedanta Biosciences 管线

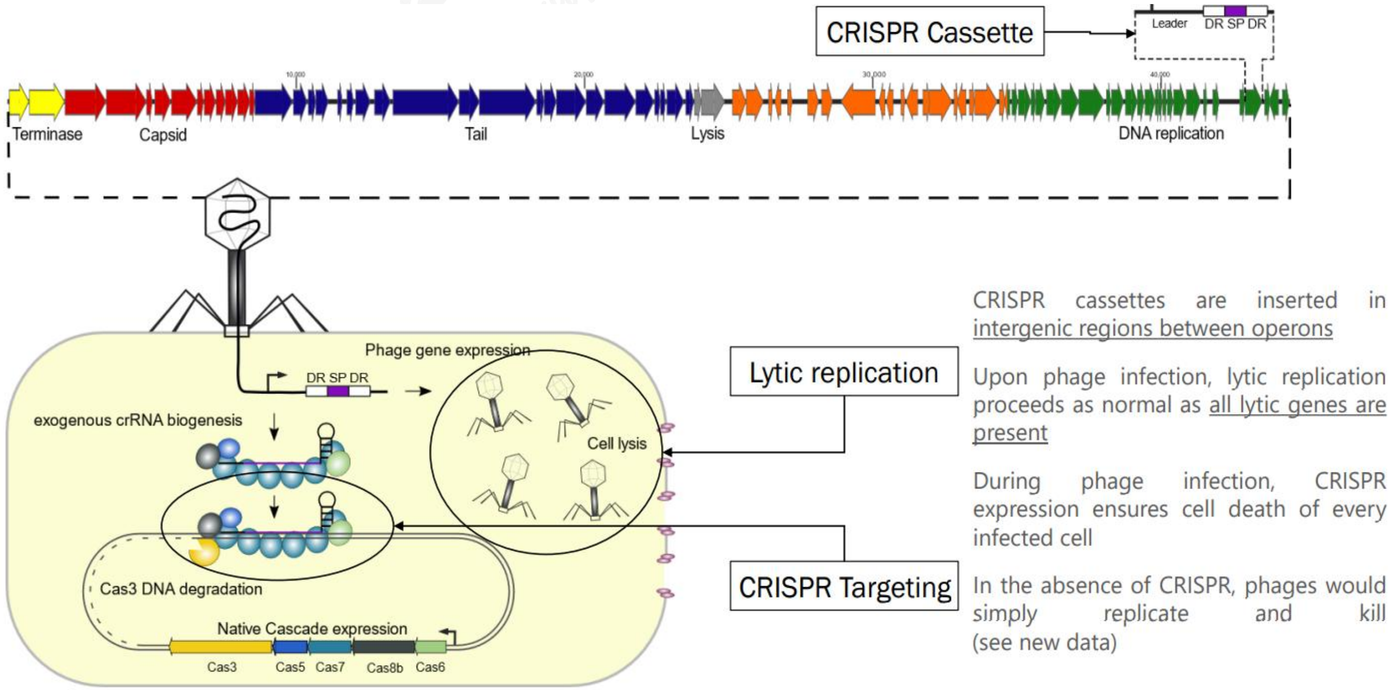


Novome Biotechnologies 管线

来源：公司官网

#医疗领域合成生物学案例（微生物疗法）- 噬菌体药物

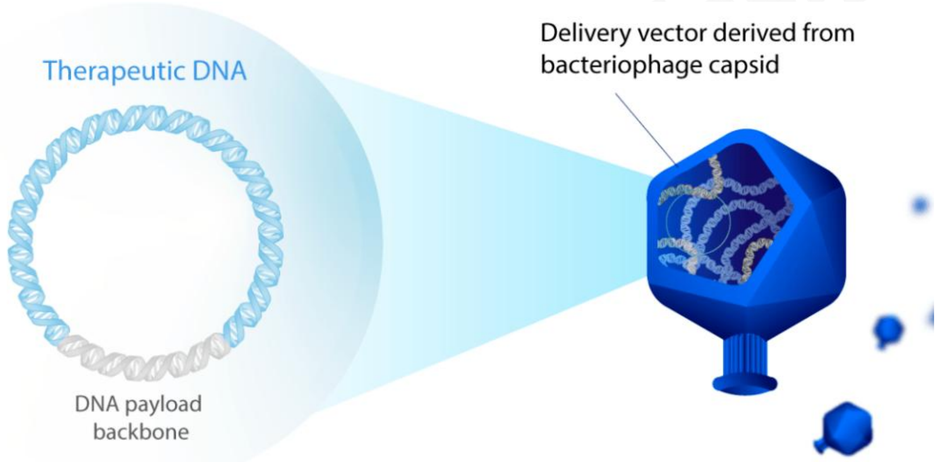
- **Locus Biosciences** 是美国一家**抗菌药物**研发公司。CRISPR 进化为一种细菌免疫系统，可保护细菌细胞免受病毒入侵；Cas3 是一种强大的外切核酸酶，可将目标细菌细胞的 DNA 撕碎，从而导致细胞死亡。Locus Biosciences 则将 CRISPR-Cas3 引入噬菌体，加强噬菌体对于细菌基因组的降解效果，由此生成 CRISPR-Phage（crPhage）的药物开发技术平台。与 Cas9 不同的是，Cas3 具有非常强大的核酸外切酶能力，能够将靶标 DNA 序列完全摧毁，从而达到更好的灭菌疗效



原理：噬菌体裂解复制和 CRISPR 介导的 DNA 降解双重机制促使细胞死亡

来源：Locus Bioscience

Eligo Bioscience 公司的核心技术 Eligobiotics，是**经工程改造的非复制型噬菌体递送工具**，能将基于 CRISPR 的治疗性 DNA 有效载体传递到微生物菌群中，达到精准灭菌的目的。 Eligo Bioscience 正开发多种治疗疾病的药物包括**传染病，炎性疾病和自身免疫性疾病**



来源：公司官网

噬菌体递送治疗性 DNA

Part 05

合成生物学未来展望

#生物安全风险#

问题

- 合成生物的应用开发可能存在各种不确定性，**技术滥用**可能导致无法预测的后果
- 合成生物学存在**遗传修饰**导致的系列风险，生物体不恰当释放将引发生物恐怖、生物武器威胁问题
- 合成生物技术对**自然生态环境及生物多样性**有潜在影响
- 合成生物技术对**社会法律伦理学**产生影响

对策

- 开展多层面的**国际合作与对话**
- 制定**行业指南**或**行为准则**，进行全面的**技术风险评估和预警**
- 考虑如何控制能自我复制的人造生命及专利权等重要问题
- 对**风险较高**的合成的活性生物**暂缓进行环境释放**

#行业发展趋势#

合成生物学作为全球绿色新兴技术有**环保、降低成本**等诸多优势，将人造万物变为可能，未来**市场**成长空间巨大

合成生物学企业的盈利模式可定型为大致四类：**纯粹平台型**、**平台延伸型**、**大宗化工原料供应商**以及**终端消费品厂商**

基因编辑、免疫治疗也纳入合成生物学范畴，目前全球各国已跑出独角兽企业，相关赛道将继续火热，未来将涌现更多全球首款

成长空间巨大 | **重点投资医健、食品** | **四大盈利模式** | **平台型公司崛起** | **基因、免疫火热**

受益于**全球政府支持和资本助力**，合成生物学企业层出不穷，与民生密切相关的**医药食品行业**将继续获得市场青睐，引领投资热潮

在医疗健康领域，基于**人造生命元件**的公司有望**率先盈利**，成为合成生物学领域的“卖水人”，而**药物研发**企业需**通过临床上市后实现盈利**

#报告讲解视频#

扫码或点击下方链接观看报告讲解

https://dxy.me/h7U7hx

Thank You.

丁香园 dmc Insight China Pharma Data

声明

本报告所发布的信息以及所表达的意见仅为提供信息参考之目的，不构成决策建议理由和依据

报告中所包含的信息是我们于发布之时从我们认为可靠的渠道获得，但我们对本报告所发布的信息、观点以及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证

报告所发布的信息、观点以及数据有可能发布日之后的情势或其他因素的变更而不再准确或失效，在相关信息进行变更或更新时不会另行通知或更新报告

丁香园 Insight 数据库

丁香园Insight数据库作为真实可溯源的全球医药数据情报分析平台，专注于医药行业 16 年，为药企、投资公司、CRO等国内外 3000+ 家企业提供申报进度、临床试验、上市产品、一致性评价、市场准入等国内外药品全生命周期基础数据以及品种筛选、企业分析、全球新药、临床试验结果等整合分析解决方案，助力企业决策更精准，工作更高效。

真实可溯源

成熟的底层数据建设，实现 3.7w+ 新药， 14w+ 国内药物全生命周期数据可追溯。

信息全覆盖

覆盖 6000+ 数据源，包含国内外药监、企业官网、新闻、文献、会议等数据源。

更新速度快

实现核心数据源 24 h更新，全量数据源 7 日内更新，为情报分析提供时效保障。

功能多样化

提供 600+ 个性化筛选条件、多数据源关联分析以及可视化图表展示。