

合成生物学转化应用的挑战 以及工程生物学研究中的伦理指导原则

中国科学院上海营养与健康研究所
上海生命科学信息中心
上海市生物工程学会
2021年7月

合成生物学转化应用的挑战 以及工程生物学研究中的伦理指导原则

编者按：合成生物学展现出广阔的应用前景。然而，当前大多数研究成果还不能立即转化为“实验室外（outside-the-lab）”的应用。转化过程面临长期存储的稳定性、资源受限及离网场景下自主运行等挑战。美国德克萨斯大学奥斯汀分校的研究人员梳理了实验室外应用场景中合成生物平台的最新进展，重点关注生物生产（bioproduction）、生物传感（biosensing），以及闭环活性治疗与益生菌递送（closed-loop living therapeutic and probiotic delivery）3 大应用领域。

此外，本文还介绍了美国工程生物研究联盟（EBRC）提出的工程生物学研究中的 6 项伦理指导原则，旨在促进研究人员、社会科学家、政策制定者和其他利益相关方之间的思考和合作，支持工程生物学的创新与开发。

1. 合成生物学实验室外应用的主要挑战

近年来的进展表明，合成生物学有可能推动不同领域的技术革新，这些应用领域包括生物计算、生物材料、电子接口、治疗性基因编辑、多重诊断和细胞记录、第三代生物精炼和生物治疗等。合成生物学最直接的应用是通过改善代谢提高产品的价值，其范围从生物燃料和植物天然产品，到聚合物前体和仿生材料。尽管取得了巨大进步，但目前大多数成果并不能立即转化为“实验室外”的应用。实验室外的环境假设包含资源可获取、资源受限和离网环境（off-the-grid）3 种情况。资源可获取意味着技术应用时可以不受限地获得资源和经验丰富的人员，这种条件通常需要成果技术转让（例如大规模工业生物技术环境），然后进行迭代过程优化/放大和生物周期的再设计。然而，由于遗传稳定性、经济问题、可行性和其他技术挑战等多种因素，即使在最容易获得资源的条件下也不能保证成功。资源受限的情况包括在偏远地区应用技术，这些条件对

资源或专业知识的获取有限（例如远程军事和太空发射），其中最极端的情况是离网环境，包括极少或根本无法获得资源、电力、通信基础设施和专业知识。这就要求技术在没有外部资源或干预的情况下自主运行。

与资源可获得的环境不同，资源受限和离网环境可能需要新的合成生物学成果才能成功实现应用。这些应用的要求包括系统的高度灵活性、长期的存储能力、间歇性/重复使用，以及在有限设备和干预下运行的能力。图 1 总结了主要的实验室外环境（特别是太空任务、发展中地区、军事任务和农业环境）中应用合成生物学技术的主要挑战和技术要求。

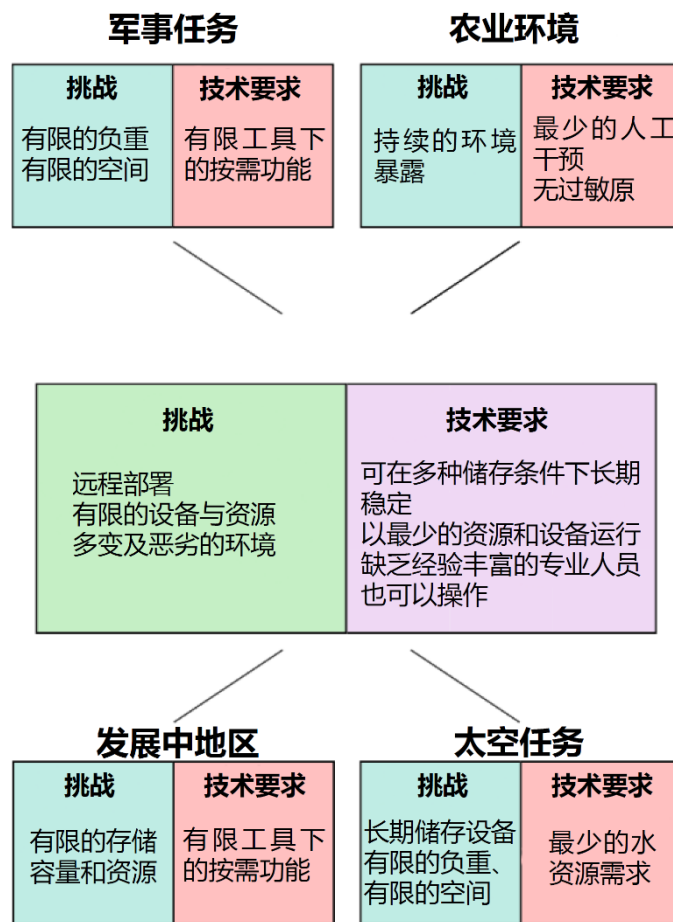


图 1 实验室外环境应用合成生物学平台的主要挑战与要求

下面重点聚焦合成生物学实验室外应用的 3 个领域：生物生产、生物传感，以及闭环活性治疗和益生菌递送，总结合成生物学在上述领域正在进行的工作，以及可能适用的潜在应用场景。

1.1 偏远地区和非常规环境中的生产

合成生物学已经开始利用一系列宿主生物生产生物化学品、治疗药物,甚至食品与配料。相对而言,对适用于实验室外环境的生产技术关注较少,例如在发展中国家/地区按需生产小分子和蛋白质、在远程军事和太空任务中的应用等。由于认识到与实验室外生物生产相关的需求和挑战,目前已经建立了一些资助倡议,例如,美国国防高级计划研究局(DARPA)的战地医疗项目(Battlefield Medicine),旨在通过按需药房(Pharmacy on Demand, POD)和按需提供生物衍生药物(Biologically derived Medicines on Demand, Bio-MOD)克服按需生产中的障碍。美国国家航空航天局(NASA)的太空健康转化研究所(Translational Research Institute for Space Health, TRISH)也在研究利用按需治疗保证宇航员的健康。

全细胞和无细胞技术的成果,以及与材料科学的协同发展,已经对在实验室外分子生产应用进行了概念性的验证研究,其核心是在不同环境中保证按需和连续生产功能。这要求可现场部署的平台在长期储存和代谢活跃状态下,能提供稳定的遗传环境,此外,还需要将增强平台稳定性与用户友好的技术(例如集成的生产和净化模块以及液体处理能力)结合起来,以便在资源或工作人员有限的条件下实现应用(图2)。

1.2 生物传感

生物传感具有广泛的应用,包括疾病诊断、危害检测、食品和水源安全和执行器功能,也可以利用从核酸到全细胞的各种传感方式。虽然生物传感器功能已应用在很多方面,但实验室外使用的生物传感平台的开发相对较少。在这类应用中,合成生物传感器(从生物分子到全细胞)可用于低成本、快速诊断,与健康相关的生物标志物的连续监测系统、检测危险暴露的剂量计,甚至作为可部署和可分散的远端检测系统。大多数这些应用中,生物学与设备制造的有效集成才能使生物传感快速转换为信号,具有自主运行的功能(图2)。

1.3 闭环活性治疗与益生菌输送

虽然治疗递送 (therapeutic delivery) 是有充分证据的领域, 但通过合成生物学将生物传感和治疗递送机制相结合, 可以为医疗设施资源有限的患者创造更多的治疗选择。这样的闭环治疗 (closed-loop therapy) 系统包括用于分析物或信号的连续传感器、基于输入信号确定所需治疗剂量的控制算法、以及向患者提供治疗而不需要外部干预的致动器。合成生物学与闭环输送的耦合是一个新兴领域, 旨在开发用于检测和治疗的细胞解决方案。在不同但相关的背景下, 闭环输送平台与土壤微生物群原位农药和肥料生产相关, 这也可以通过输送工程微生物来实现。此外, 无细胞系统在这一应用领域还缺乏广泛的探索 (图 2)。

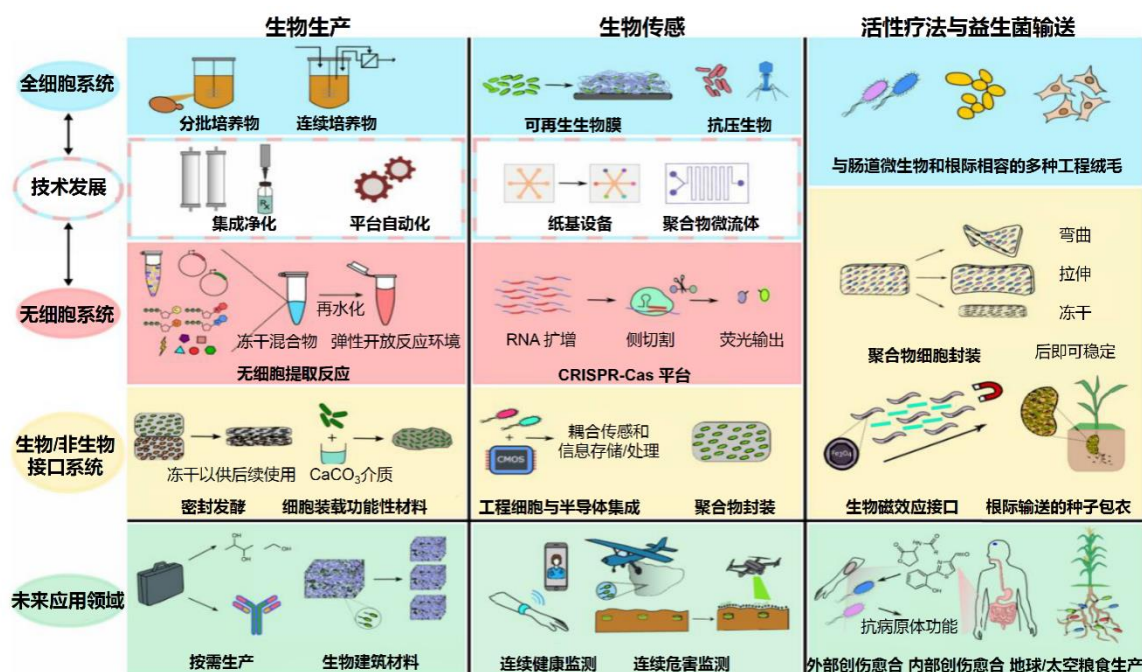


图 2 合成生物学系统在实验室外应用的设计策略

图注: 图中涵盖了实验室外应用合成生物学的设计策略, 这些策略根据特定的系统类型: 全细胞 (蓝色)、无细胞 (红色)、生物/非生物接口 (黄色) 和应用领域 (生物生产、生物传感、活性疗法和益生菌递送; 标为绿色) 而有所不同。实验室外生物生产设计策略包括全细胞液体培养、无细胞提取反应和活细胞与材料接口的封装平台, 其未来应用包括按需生产小分子、生物疗法以及可再生的活体建筑材料。实验室外生物传感设计策略包括利用全细胞工程设计的抗压生物和可再生生物膜、基于无细胞 CRISPR-CAS 的传感平台, 以及将活细胞与新型聚合物细胞系统接口, 这些策略未来都将有广泛应用, 例如健康与危险因素的连续监测。生物生产和生物传感、全细胞和无细胞系统通常都与技术相连接, 例如平台自动化和微流控处理, 以促进实验室外的可用性。实验室外闭环活性治疗和益生菌递

送设计策略包括与肠道和土壤微生物群兼容的全细胞工程微生物以及哺乳动物细胞,还包括将活细胞与材料、磁性系统的连接,未来的应用范围从伤口愈合到地球与太空中可持续的食品生产等。

2. 工程生物学研究中的伦理指导原则

2.1 6 项伦理指导原则

工程生物学利用生物学、化学、计算机科学和工程学的进步来理解、设计和构建生物系统和有机体,相关技术产生的伦理、环境、社会、政治、安全和安保问题需要深思熟虑和持续探讨。美国工程生物学研究联盟(EBRC)认为,理解 these 问题是研究的必要部分,需要从项目设计时就开始考虑,并通过新技术和/或产品的部署持续进行管理。因此,EBRC 提出了在工程生物学研究中应遵循的 6 项伦理原则:

一、寻求创造有益于人类、社会或环境的产品或工艺流程

二、考虑并权衡研究的益处和潜在的危害

三、在工程生物学教育、研究、发展、政策和商业化的选择与实施中体现公平和公正

四、争取公开发布早期研发成果

五、保障与工程生物学有关的个人权利,包括研究人员的研究自由和研究参与者的自由、知情同意

六、支持工程生物学研究人员与可能受到研究、开发和新技术影响的利益相关方之间的开放交流

这些原则概述了工程生物学研究人员及其工作相关的责任。该领域的规范应支持科学假设探索中最大限度的知识自由。同时,应该采用一种文化标准,仔细审查研究对人类和地球的潜在后果和影响。工程生物学群体应该支持这样的氛围,在这种氛围中,听取和讨论领域内外的利益相关者所关注的伦理,并采取行动。为了营造这种氛围,可以通过会议、期刊、研讨和组织工作组优先讨论这些问题,并通过双向沟通与领域以外的人交流,包括持续、公开的对话、磋商和社区论坛或会议。EBRC 声明中的原则可用于指导这些活动。

2.2 指导原则的解读

第一条原则认为,工程生物产品或工艺流程应该寻求提供一些公共或环境利益。基础研究通常不会直接转化为对人类或环境有益的产品或工艺流程;然而,这项工作产生的知识和理解本身是有价值的,并有助于在未来实现开发有益的产品和工艺流程的能力。

技术研究的进步有可能无意中造成伤害,或产生对人类或环境造成伤害的能力。第二条原则认为,研究人员应该认识到这点。他们应该权衡研究项目及其应用的益处和潜在危害。在研究过程中,研究人员有责任(1)考虑与他们的领域相关的、已公布的标准,比如人类基因组编辑的标准;(2)在既定的法律指导方针和法规范围内工作;(3)与生物伦理学和其他学科的相关专家保持联系,他们可以为正在进行的评估和决策提供信息。这种做法将帮助研究人员就研究和发展方向做出更全面的判断,从而在保护免受潜在危害的同时达到预期目的。

第三条原则要求研究人员考虑其创新的未来用途、应用和适应性,以及可能受益或不受益的人群。研究人员可以通过与目标人群、非政府组织、医疗专业人员、政府及社会和行为科学家进行交流沟通,理解、预见和考虑正在进行的研究和开发的影响。通过这些方式,研究人员可能会发现优化研究的机会,开发可供不同社区和人群使用的产品。

第四条原则支持研究成果的分配。基础研究和开发的分配推动了知识和工具的发展,加速了进步。虽然目前学术界已有良好的交流,但还应鼓励产业界的研究人员分享更多与知识有关的发现。

第五条原则维护与工程生物学研究有关的个人权利。在法律和道德范围内开展工作的人员应享有进行各种调查和研究的自由。它还维护了参与工程生物学研究的人群主体的权利。在法律没有规定和维护参与者有权获得准确、及时和详细的信息时,研究人员有责任保持更高的道德标准。政府鼓励他们与监管官员交流,制定此类标准。自由和知情同意必须在没有任何形式胁迫的情况下予以肯定。

最后一条指导原则是承认工程生物学的某些应用(如人类生殖系编辑或基因驱动),可能影响整个人类种群和/或生态系统。学者和从业人员提出了各种模型,以解决可能受到此类应用影响的人群的权利,从社区咨询到“自由、事先和知情同意”到“响应性科学”。至少,人们有权获得可能影响他们或他们生活环境的工程生物学研究应用的准确和

及时的信息，不应阻止人们阐明他们的问题、评论和/或关注。研究人员和社区之间的双向交流甚至协作对所有相关人员都是有益的。社区成员将受益于理解或参与拟开展的研究，并有机会直接与研究人员交流。听取社区的意见使研究人员能够了解人群的需求和价值，并为设计和指导符合这些价值的研究提供机会。考虑到研究项目、研究人员和相关社区的性质，研究人员、社会科学家和社区管理人员间的伙伴关系有利于确定合适的参与模式。

刘晓 朱成姝 编译整理自

<https://www.nature.com/articles/s41467-021-21740-0>

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssynbio.1c00129>