



合成生物学生物安全标准的瓶颈和机遇

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

2022年7月

合成生物学生物安全标准的瓶颈和机遇

编者按：目前，合成生物学缺乏创新的生物安全标准，不仅是一个未解决的政策空白，也限制了合成生物学许多潜在的应用。2022 年 4 月，欧洲分子生物学组织（EMBO）的研究人员在 *Nature Communications* 杂志发表评论文章《合成生物学生物安全标准的瓶颈和机遇》（Bottlenecks and opportunities for synthetic biology biosafety standards），提出需要对生物安全标准化问题予以支持，以促进合成生物学的蓬勃发展。文章探讨了合成生物学的标准化问题，包括制定生物安全标准面临的瓶颈以及相关的政策问题等。

合成生物学的目标之一是使生物易于设计，并使其成为一门真正的工程学科，因此，合成生物学家呼吁建立合成生物学标准。与已经有定义明确和标准的电子元件不同，合成生物学领域仍然缺乏精确定义的遗传元件和合适的标准。生物学领域制定了一些标准（如质粒标准、基因回路标准和酶的标准），但还需要更多的工作（信息框 1）。

信息框 1 一些（合成）生物学标准的案例

质粒标准：SEVA 系统

SEVA 是标准欧洲矢量架构（Standard European Vector Architecture）。它是一个基于网络的原核生物质粒载体开放存储库。SEVA 质粒库已经实施了载体质粒物理组装及其明确命名的标准。

遗传元件标准：BioBricks 和 iGEM

BioBrick 元件是具有明确生物学功能的、可互换 DNA 序列，可用于通过组合不同元件来构建新的生物回路。例如，国际基因工程机器竞赛（iGEM）使用遵循 BioBricks 组装标准的标准生物元件注册表。iGEM 可以被视为合成生物学、生物安全和风险管理标准化的试验台。

酶的标准：STRENDA

STRENDA 为酶相关研究中的数据报告制定了标准，以提高科学出版物中酶相关的数据的质量。

筛选合成基因及其客户的标准化

国际基因合成联盟利用标准协议来筛选合成基因订单的序列和他们的客户。虽然最初的目的是保护，但它也具有生物安全功能，因为它限制了对受管制病原体的特定 DNA 的访问，以及只允许安全可靠的个人和机构处理此类病原体的序列。

1. 为什么生物安全需要标准化?

在广泛使用生物制剂时，首先想到的是生物安保（biosecurity），因为生物安保的目的是防止对人类或环境的蓄意伤害。相应地，按照世界卫生组织（WHO）对生物安全（biosafety）的定义，是一个侧重于防范原则、技术和方法的领域，实施这些原则、技术和方法是为了防止意外接触生物制剂或令其无意释放。

生物安全指南主要包括处理微生物和微生物产品的政策、规则以及程序。实施这些生物安全指南需要适当的基础设施（实验室设计和设施）和个人防护设备，以及对工作人员进行充分的培训和监督（根据美国卫生与公众服务部的定义，统称为生物遏制）。其中，关键挑战是扩大生物遏制（biocontainment）的概念。除了物理和设计特征外，生物遏制的定义还包括设计进入生物体并在（有意的）环境释放（例如，限制水平基因转移、营养缺陷）后提供特定安全特征的遏制。无论是通过实验室或设备设计，还是通过构建拟释放的生物体，生物遏制的目的都是减少潜在危险。

对工程微生物的研究日益增长，特别是合成生物学领域的从业人员，为工业、医疗和环境应用带来了新的生物安全挑战。也有一些研究致力于解决这些挑战，开发限制工程生物的新方法，以减少无意暴露的风险，或限制那些将释放到环境中用于医疗或环境应用的生物的水平基因转移。与此同时，除了提高生物安全技术解决方案外，研究界还提出了其他方案，例如在生物研究中推广“设计安全”的概念，以及推广以“生物安全”为重点的文化。

定义合成生物学标准的目标还包括生物安全标准，因为现实世界的应用不仅需要有效、便宜，而且要足够安全。建立全面的生物安全标准是合成生物产品和工艺成功通过监管风险评估并获准上市的关键先决条件（尽管不是充分条件）。从工业和监管角度看，生物安全标准的适当部署可以使风险评估更加容易。

2. 合成生物学生物安全标准的瓶颈是什么?

随着合成生物学生物安全标准的相关性日益清晰，人们也在探讨为什么会缺乏稳健、标准化的生物防护策略？是因为没有技术解决方案，还是因为现有解决方案（即原型标准（proto-standards）：未来可能成为真正标准的技术解决方案）尚未上升到目前研究的水平？人们也在寻找证据，证明这些差距中的一个或两个

可以解释缺乏生物防护标准的原因。通过确定关键差距,将更好地了解如何以最有效的方式引导未来的工作。

通过检索 Pubmed 上的同行评审出版物(关键词:遏制、生物安全、合成生物学、基因工程、CRISPR、基因流、安全保障、致死开关、遗传密码工程、营养缺陷、无细胞、无染色体),本文发现了 53 个有潜力应用在合成生物学生物安全和生物包容性的原型标准。从主题上来说,原型标准相当多样化,从物理遏制到合成营养缺陷型、致死开关、语义生物遏制(如遗传密码工程)、CRISPR 保护(如基因驱动)、DNA 条形码、无染色体系统。所有这些的基础是对相关度量标准的隐含依赖:测量什么来确保原型标准按照其描述的工作,以及需要哪些指标才能知道原型标准将来在何时成为标准。

目前,有几篇综述文章很好地概述了为生物遏制目的而制定的战略,但本文汇总的清单代表了生物安全和生物遏制解决方案相对更全面的集合,构建的信息包括主要特征(如涉及的微生物)、效率(通过逃逸频率测量或估计)、已测试或拟议的应用程序、关注或约束,以及使其易于使用并作为 Biocontainment Finder¹(<https://standardsinsynbio.eu/biocontainment-finder/>)可用的参考。

3. 生物安全标准化的政策前景

Biocontainment Finder 中的条目表明,在活细胞的不同层次上实施生物安全的新颖且具有创造性方法的学术论文和概念证明并不短缺,真正缺失的是这些生物遏制原则的实际应用,即将学术发现和原理转化为真正的工程水平,使其对工业有益。很少有案例报告逃逸频率或其他相关指标,用于评估生物遏制方法的有效性和有效性。学术研究和实用应用之间存在明显差距。

将这个问题和医学上的类似问题进行比较,在医学上,从实验到临床的差距被视为改善患者生活与健康的关键瓶颈之一。因此,创建了转化医学的跨学科方法,旨在更好地连接实验室和“床边”,并缩小这一差距。相反,生物安全领域,特别是在生物安全/合成生物学交叉领域,更多地使用标准将需要利益相关者之间达成明确或默许的协议,这些利益相关者通常可能不是自然的或有凝聚力的,但他们有相同的目标:研究安全,同时也为了健康和环境。本文通过早期调研、咨询以获得利益相关者的专家意见,总结了 6 项可以实现、但可能不重叠甚至相

¹ “BioRoboost: 通过国际合作促进合成生物学标准化”项目成果之一,该项目有地平线 2020 资助支持。

互冲突的目标, 以及需要采取的相关行动。

(1) 阐明基准和构建利益相关者讨论平台的必要性。业界对标准的担忧通常被描述为负面的, 也就是说, 行业不需要它们, 因为它们会给生产过程增加额外负担, 破坏产品多样性或公司目标。虽然在某些情况下可能是这样, 但总的来说, 任何可以使应用程序的开发更直接、更稳定, 并可能简化监管过程, 原则上都可能受到公司和监管机构的欢迎。对于基础技术的监管批准(和公众接受)来说, 这些过程越标准化, 它们就越有可能获得批准, 或更容易获得批准。这将需要利益相关者之间进行持续讨论。至关重要的是, 要构建平台, 允许相关团体间进行开放的探讨。

(2) 在特定案例背景下, 确认对监管机构和生物安全组织进行逐案监督的重要性。虽然产品开发中的基础标准应该会简化监管部门的批准(至少是倾向公众接受的), 但监管机构必须审核每个案例, 关键是对案例的识别和定义。例如, 新产品的任何变化都可能是一个单独的案例(例如, 对于仅改变几个核苷酸的 mRNA 疫苗); 而对于有一些类型的产品, 可能数十甚至数百个可以作为一类案例进行批准。

(3) 认识到研究人员需要测试标准并可以因此获得一定奖励。在对研究人员的评估中, 很难在研究的固有部分和与研究相关或无关部分之间划清界限。某些情况下, 即使是研究“之外”的活动对研究和研究人员也很重要。现在看到的这些讨论最有针对性的是围绕开放科学和研究诚信: 这些领域的活动应该直接获得奖励, 还只是将它们假设为基线? 在这里, 奖励工作不仅是为了建立标准, 而且是为了确保它们被科研界接受。对于一些研究人员来说, 他们的单位或组织可能已经在改变奖励制度。对于其他人, 确保这样的奖励可能需要其研究机构进行系统性变革。这类讨论对所有利益相关者都很重要, 可以推动各团体不仅支持开发标准, 而且愿意尝试测试和实施标准。

(4) 扩展发布者的角色。期刊不仅可以支持研究人员展示其工作(解决论文的技术特征, 例如可互操作、可重复使用或任何既定目标)方面发挥重要作用, 而且可以帮助确定使用或报告标准所需的范围。

(5) 在 do-it-yourself/do-it-together 群体中实施安全标准。有趣的是, 传统研究机构外的群体已经强烈和一致地强调了使用标准的需求。虽然对此有几种可

能的解释，但至少有一部分可能归因于该群体希望有宽松的监管环境（特别是对 DIY 个人和群体，他们有时可能会受到额外的监管）。通过将标准作为确保生物安全的方式之一，可以合理地要求相对宽松的监督管理。这适用于所有研究团体。由于 DIY 群体对于实施安全标准的兴趣，可以将其作为试点，对标准使用情况进行报告。

（6）确定从“生物安全标准”到简单“标准”的框架，这将成为合成生物学标准的一部分。这个想法的潜在动机来自对标准组织如何运作的理解：这些组织负责管理审议新标准的需求和范围，但他们不负责制定标准。因此，虽然可以将“生物安全标准”视为某些政策讨论的特例，但实际上，它们与任何标准的制定一样，都应遵循相同的过程。除了少数特例外，多数标准是自愿遵守，这意味着研究人员、DIY 人员、行业和其他相关利益相关者需要共同努力。作为研究培训的一部分，特别是在合成生物学领域，所有参与者都需要理解标准的重要性。

因此，在合成生物学领域，那些已经理解标准价值的人们会在生物遏制或生物安全标准化方面开展相关的“科学和政策试验”。这意味着，一部分人承诺在自己工作中使用生物遏制标准，并向其他人报告这些方法带来的好处或问题，然后努力改进这些标准。

4. 展望

合成生物学中的生物安全标准化问题在技术和政策层面都有重要意义。从技术角度看，现有和新的生物遏制战略并不缺乏，这些战略涵盖物理、化学和生物类型的遏制，包括有据可查的研究论文到概念验证工具等。虽然目前的概念工具还不是标准，但它们可以通过选择特定技术来测试生物安全性，从而为批准新的生物安全标准奠定基础。从政策角度看，大量已确定的生物安全和生物防护解决方案为建设性干预提供了明确的坐标。基于已有的生物安全条目，配合适当指标的使用，可以以一种有效、集中和可衡量的方式推进标准化，例如，提供详细分析和选择有前景的生物防护方法，进一步开发和提高技术水平。