



美国工程生物学研究联盟

关于 DNA 合成安全筛选指南的建议

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
2023 年 1 月

美国工程生物学研究联盟

关于 DNA 合成安全筛选指南的建议

编者按：美国工程生物学研究联盟（EBRC）的安全工作小组曾在其 2022 年 4 月发布的一份政策报告中指出，快速、准确、经济地合成 DNA 的能力大大加快了生命科学创新和发现的步伐；实验室和相关企业都可以轻松获得 DNA 合成相关产品，从短的寡核苷酸到几千个碱基的长片段。DNA 合成技术的快速发展带来诸多益处和应用的同时，也有存在可能被恶意使用的风险。因此，EBRC 分析了 DNA 合成安全筛选监管的挑战，并针对美国联邦政府 DNA 合成安全筛选指南的更新提出了建议。

DNA 合成技术是生命科学研究的重要基础，也是疫苗快速开发、可再生生物加速生产、气候危机缓解以及更具营养和可持续食品开发的基础。同时，这些技术也可以带来危害。近年来，从业者和政策专家已经认识到需要建立负责任使用的机制；许多 DNA 合成供应商也已经将验证客户和筛选订购 DNA 序列作为重要的保障措施，但这些都需政府及时提供最新的指导，确保其筛选方法和措施的有效性。

1. DNA 合成的早期管理

通常来说，来自病原体的 DNA 片段本身是无害的，但研究人员可以利用它重建病毒或将额外/增强的毒力因子设计整合到现有微生物中。2006 年，《卫报》的一名记者订购了一段天花 DNA 并将其运送到伦敦的一间公寓，这使得人们开始关注 DNA 合成的筛查。此后，学术界、工业界和政府的工作和讨论在这方面取得了两项重大进步。第一，DNA 合成的 5 家主要供应商于 2009 年成立了国际基因合成联盟（IGSC），并制定了协调筛选协议（2017 年更新），以支持该行业的安全和负责任地发展。目前，IGSC 已包括 23 名成员。DNA 合成的供应商必须证明其具有加入 IGSC 的筛选能力，因为 IGSC 成员必须承诺遵守协议中的指南，使用 IGSC 监管的病原体数据库和国际协调的序列参考数据库进行记录保

存、订单拒绝和报告、监管合规性、客户筛选和基因序列筛选等操作。第二，美国卫生与公众服务部（HHS）于 2010 年发布了《合成双链 DNA 供应商筛选框架指南》。该指南建议使用“最佳匹配（best match）”方法作为筛选序列的基线标准，其中根据大型序列数据库，按照每 200 个碱基对的跨度，筛选订购序列（和序列的 6 个氨基酸阅读框）。当与订购序列“最佳匹配”的是联邦特定生物制剂计划（FSAP）下的特定制剂与毒素清单（SAT）的生物体或毒素，或者是商业控制清单（CCL）上的生物体或毒素，就属于出口管理条例（EAR）的控制范围。因此，指南建议在履行订单之前进行“后续筛选（follow-up screening）”。后续筛选涉及与客户合作，评估其使用序列的权限及其最终用途的合法性。指南还建议进行客户筛选，以验证客户身份与合法性，并在必要时进行后续筛选。此后，DNA（和 RNA）合成能力和应用都在大幅增长，但美国联邦的指导指南却没有更新。

虽然商业生产的、经筛选和未经筛选的合成 DNA 的百分比未知，但根据 IGSC 的信息，其成员约占全球 DNA 合成供应商的 80%。因此，全球大多数合成 DNA 可能是由遵守指南和/或 IGSC 协议的供应商合成的，但也有相当数量的合成 DNA 可能是经由没有或不充分筛选机制的公司生产和运输的。那些不进行筛选的公司可能由于不清楚国内或国际上被禁止的序列，而无意中违反国家法规和/或国际协议。此外，这些公司还可能为可疑客户提供需监管序列而间接导致恶性事件。另外，对于执行筛选指南的公司来说，过时的指南使得它们对筛选的关键要素缺乏明确性。

2. 当前的监管挑战

合成 DNA 作为重要的研究工具在世界各地生产、运输和使用。生物安全监管体系一直受研究和商业化的国际化，以及生物风险固有的不确定性带来的挑战。不断寻求新的解决方案以应对持续的健康和环境挑战也推动了技术进步，简化了生物技术使用造成危害的过程。生物攻击的成功部署并非易事，除了工程化改造或获得生物制剂外，还必须将其培养到适当规模，并进行有效扩散。

如果美国对其国内生物安全风险零容忍，可以严格限制各种合成核苷酸序列的生产和分销，但是这种限制将以丢失生物与医学研究的领导地位为代价。因此，决策者和利益相关者必须努力解决合成 DNA 供应商应如何筛选客户与订单，包

括筛选什么，如何或是否鼓励验证筛选，筛选的序列类型，正确的控制点和/或政府内部的责任，以及负面后果的最终责任。2007 年，Garfinkel 等总结了提高合成 DNA 安全性的 3 个政策干预点：合成 DNA 的商业供应商、台式 DNA 合成设备的所有者和使用合成 DNA 的研究人员。其提出的一些政策选择至今仍然适用。这些措施包括存储客户和订单记录，需要许可证才能拥有台式 DNA 合成仪并购买试剂供其使用，以及将生物安全课程纳入研究人员教育等。当然，当时的政策建议也存在很多挑战。例如，谁负责审批可以购买 DNA 合成设备？安全教育如何以及对谁有必要？此外，美国的任何政策决策都必须着眼于国际 DNA 合成市场和生物经济的竞争。而繁琐的限制将阻碍研究，并在不遏制国际风险的情况下降低美国企业的竞争力。由于其他国家缺乏相关指南，美国将有机会帮助制定国际标准与规范。

DNA 合成和组装技术的快速发展给监管带来了挑战。例如，相关指南不建议筛选寡核苷酸库（由许多较短的 DNA 序列组成，通常少于 200 bp），现在可以利用寡核苷酸库组装更长的序列。此外，指南也未涉及台式 DNA 合成设备：由于它们是在客户防火墙后面操作的，这些设备给指南中描述的序列筛选过程带来关键挑战。根据联邦特定生物制剂计划（FSAP）和出口管理条例（EAR）的规定，监管之外的无数序列都可以单独使用，也可以组合使用。同时，工程生物学正在扩大绕过筛选系统的潜力。指南仅适用于双链 DNA 的合成，但单链 DNA 和 RNA 均可在实验室中生成双链 DNA。合成 DNA 的供应商和基因合成设备的制造商目前没有保障其安全措施的指南或法规，以适应技术的扩展。

3. 美国联邦和州对合成 DNA 生产的关注

2020 年，卫生与公众服务部（HHS）向防备和响应助理部长办公室（ASPR）发出关于审查和修订合成双链 DNA 提供者筛选框架指南的信息请求，说明正在更新指南。美国政府与合成生物学家、生物安全专家私下也在联系讨论这一问题。

鉴于缺乏明确的联邦行动，加之工程生物学的快速发展，美国各州开始关注 DNA 合成的安全问题。马里兰众议院 2021 年提出 1256 号法案，但随后被撤回。该法案要求马里兰公共卫生部制定由合成 DNA 供应商和基因合成设备制造商进行基因序列和客户筛选的指南。同年，加利福尼亚州议会第 70 号法案（AB-70）被州长否决前也在议会与州参议院得到了通过，州长表示“应考虑将州和联邦的

生物安全法规衔接起来的方式”。AB-70 不仅要求加州的基因合成供应商和基因合成设备制造商进行客户和序列筛选,还提出任何接受加州资助的实体需通过由州公共卫生部(CDPH)认证、进行客户和序列筛选的公司来购买基因合成产品或设备。加州最新提议的立法 AB-1963 比 AB-70 要更狭窄,要求加州的州立大学只能购买 IGSC 成员公司提供的合成 DNA 和 DNA 合成设备,并要求加州的校园采用相同的标准(但立法机构不能依法要求他们这样做)。加州立法机构和州长也正在考虑是否执行 AB-70。有人预计,鉴于加州的经济规模和生物技术的突出地位,AB-70 或将成为美国各地基因合成的事实标准,类似于汽车燃料标准。

为了加强美国国家安全,EBRC 对联邦政府的建议包括:①根据过去 12 年技术工具及能力的发展,更新其对合成 DNA 供应商的指南;②开发和支持 DNA 合成筛选系统评估的标准和指标;③激励企业通过强制使用联邦研发资金的项目购买具有筛选系统的合成核苷酸产品,以推动企业筛查实践。

建议 1 更新序列和客户筛选的联邦指南

两种常见的序列筛选方法包括基于关注序列数据库的区块列表方法和最佳匹配方法。在区块列表方法中,仅根据已知致病性、毒性和/或高度相关序列的列表筛选订购序列。如果订购序列与列表中序列非常一致,则对其标记从而进行后续筛选,但这可能会出现许多假阳性,某些良性有机体的序列可能与列表中的序列高度相关。(指南推荐的)最佳匹配方法是根据大样本参考数据库(例如 RefSeq 非冗余蛋白质数据库)筛选序列。如果序列与特定制剂或毒素所特有的序列高度匹配,该序列就被标记需后续筛查。

两种筛选方法都要求有指定的构成安全隐患的某些生物或序列,从而可以识别或标记与这些生物或序列最匹配的信息。目前,指南重点关注 SAT 和 CCL 中列出的生物体和毒素,但确实注意到:①病原体有许多良性序列(例如管家基因),它们在致病性中不起作用,也不受监管控制;②SAT 和 CCL 不包括所有可能被误用的序列。合成公司在筛选这些列表之外序列类型时面临着很大的不确定性,需要更新指南帮助其应对筛选挑战。

2022 年底前,HHS 应为合成 DNA 供应商和 DNA 合成设备制造商制定并发布最新指南,用于解决 2010 年指南中比较模糊的问题,适应技术的进步,并描

述每 3-5 年更新指南的过程。

指南更新时需要特别注意 4 个方面。第一，指南涉及 SAT 和 CCL 所列生物体和毒素的筛选，但没有指导合成 DNA 供应商适当考虑与这些生物体或毒素序列具有某些同源性的序列，也没有关注超出所列制剂范围的序列。确定哪些序列足够重要，需要筛选系统标记，这是非常重要的挑战。第二，在客户层面，研究实验室一般是多个用户使用单一账户进行订购，这也使得真正的客户验证变得困难。通过第三方销售也是常见的行业惯例，使得合成公司对最终用户的筛选变得更加复杂。第三，标记的订单需要合成公司耗费时间和高昂的人力成本来验证序列或客户。如果一家公司标记的订单可以从另一家不需要筛选序列或客户的公司订购，那么这些努力最终可能是徒劳的。第四，基因合成设备（例如台式合成仪）在法律上不需要进行内置筛选机制，目前市场上得合成仪也不具备内置筛选功能。一些制造商正在进行相关研究，但无论是联邦指南还是 IGSC 协议都没有与之相关的最佳实践的描述，也没有为筛查灵敏度设定最低性能标准。下面将详细地阐述这 4 个考虑因素。

(1) 识别关注序列

随着生物工程工具的发展，研究人员不断扩大，对模型系统中单个基因作用的理解，以及对具有上下文相关功能的复杂遗传系统的理解不断加深，越来越难以确定给定序列或序列集合可能造成的危害范围。因此，合成 DNA 供应商在决定 SAT 和 CCL 上哪些序列超出生物体和毒素范围时具有非常大的模糊性。一些序列只有在引入特定基因组和/或系统环境时才会出现安全问题。例如，人类肠道定植细菌可能被恶意设计为表达过度激活或抑制免疫反应的人类免疫系统调节剂。然而，合法研究也会订购与可能恶意使用相同的免疫调节序列。筛选这类类型的安全问题需要注意成本效益分析。对所有潜在有害序列都进行筛选是不切实际的。与 DNA 合成技术进步所带来的巨大社会效益相比，这些序列误用带来潜在危害的可能性和后果都相对要小。其他序列，例如一些来自特定制剂的序列，可能造成更大的灾难性伤害。与滥用这些序列的后果相比，筛选的成本相对较低。然而，由于缺乏数据以及高度不确定性，这种成本效益分析很困难。确定一个风险阈值，在该阈值以上标记序列，然后识别所有低于该阈值的相关序列，是非常主观的，专家们也持否定态度。序列需关注程度也将随着技术和生物知识的发展

而变化,因此需要不断地重新进行成本效益分析。目前的现状为美国政府提供了充足空间,可以为强化筛查系统提供进一步的指导,而无需合成公司在标记序列上花费不必要的时间和金钱,从而将误用的可能性降到最低。

除了确定是否以及如何筛选可能导致伤害但不是来自受控试剂或毒素的序列外,DNA 合成筛选还需要考虑未知的(自然界中不存在或尚未测序并保存在数据库的)、缺乏足够注释、测序宽度不足以捕捉相关序列变异的物种,和/或将来自不同制剂的序列片段结合从而增强致病性的序列。根据函数预测序列在过去根本不可行(基于序列的选择代理分类)。但目前利用序列同源性,可以对序列是否可能为构成威胁的工具进行预测,例如可以将情报高级研究计划局(IARPA)的“威胁性功能基因组的计算与评估(Fun GCAT)”的新型工具纳入筛选系统,特别是用于未注释或注释不足的序列。

序列筛选还必须对序列混淆具有稳健性。序列可以通过进行广泛的密码子表达和替换、移动阅读框、订购可以组装的寡聚池(指南不建议筛选小于 200bp 的序列)或将需关注序列部分隐藏在较大序列中进行混淆。自 2010 年指南发布以来,DNA 组装能力已经显著提高。小片段(<200 bp)或寡核苷酸能够组装更长的序列。一些合成公司现在也提供 RNA 合成。更新后的指南应将这些产品纳入筛选建议。计算策略可以利用下一代重叠组装算法来减少寡核苷酸筛选的计算负担。

(2) 客户筛查指南

HHS 指南和 IGSC 筛选协议都要求对订购基因合成产品的客户进行筛查。实施最佳实践可以防止一些负面结果,产生可搜索的记录并有助管理。客户筛查最佳实践包括①需要客户身份数据,包括实际的非住宅地址(由于缺乏可追溯性,不允许使用邮政信箱);②限制方筛选,以防止任何被禁止的个人或实体接收美国产品或技术;③在提供受管制病原体或毒素序列前的验证,需要或至少是科学合理的使用和授权;④注意“危险信号”,例如回避身份或从属关系。当确定任何潜在问题的原因时,公司应进行后续筛查;如仍然不确定,应跟政府中的相关联系人进行咨询。

客户筛查的挑战之一是越来越多的中间分销商代表其终端客户订购序列。出于商业原因,此类分销商可能不愿提供客户(终端用户)身份,给合成公司的客

户筛查带来挑战。美国政府可以明确建议合成公司在其经销商协议中做出具体要求，如果订购序列可能引起与生物安全相关的担忧，经销商必须根据要求提供其终端客户身份。

客户筛查的限制还在于多个人访问但使用单个账户。在实验室环境中，通常首席研究员或实验室管理人员是官方客户，但可能有许多研究人员通过该账户订购 DNA。因此，合成 DNA 供应商不应仅因为受控试剂的订购来自受信任的实验室账户就批准。为了增加安全性，合成公司可以要求实验室账户在下单时输入订购人的唯一密码或个人身份识别码（PIN），增加实验室内的可追溯性。重要的是，创建的唯一密码需要足够简单，以尽量减少与新的或轮换的实验室成员共享密码的行为。提高订购过程的安全性也可以降低实验室受黑客攻击的风险。或者，所有订单在发送给合成公司前，需获得实验室首席研究员的批准。另一种可能的方法是，合成公司每周向主要研究人员发送一份实验室订购序列的清单，这个过程能够自动化，不会延迟合成过程，但可以项目执行官更了解实验室的活动。

政府可以借鉴其他行业采用稳健的验证和筛选方法。例如，信用卡公司使用激进的算法来检测不寻常的消费模式或购买行为，并将其标记为欺诈检测。在 DNA 合成序列筛选中使用类似算法可以将异常订单的识别与序列筛选结合起来，可能会减少序列筛查中的一些误报，并增加对同一账户不同时间订单的敏感性。不过，在 2020 年，数千个没有冠状病毒研究历史的实验室开始订购 SARS-CoV-2 序列，这可能会给合成公司算法筛查带来更大挑战。

（3）后续筛查的挑战

无论是通过序列还是通过客户筛选，遵守指南的合成 DNA 供应商都会花费大量资源来跟踪标记的订单。根据 2015 年文特研究所（JCVI）的一份报告，估计有 5% 的订单被标记以供审查。“黄”色标记订单可能需要 1-2 小时才能解决，“红”色标记订单可能需要几个小时。随着单核苷酸合成价格下降和劳动力价格上涨，安全筛选消耗的订单成本比例也在增加，使得进行筛选的公司更难与未进行筛选的公司进行成本竞争。同时，客户服务人员须经过充分培训，才能在后续筛查中发现危险信号，评估客户订购序列的用途，并对订单履行或拒绝做出重要决定。但有些客户服务人员通常更倾向于帮助客户，因此可能不愿直接与客户争论他们的科学目标。合成 DNA 供应商通常属于全球服务，因此客户服务团队必

须掌握多种语言。根据目前的指南,后续筛查可能包括尝试验证主要用户的身份、与相关机构生物安全官员或研究主管联系、对关联或相关出版物进行文献审查,在必要时与联邦调查局外地办事处的大规模毁灭性武器协调员协商。这也突出了将筛查中的误报最小化,以及支持性工具开发的重要性,使小公司能够实施筛查系统,而不会产生过度繁重的财务负担。

目前,后续筛查结果如果引起安全担忧,合成公司可以拒绝履行订单,但客户可以尝试从不进行筛选的公司订购相同的序列。如果所有合成 DNA 供应商都进行筛查,该客户可能会再次被标记或被拒绝。然而,由于合成 DNA 供应商的筛选方法存在差异,因此更新的指南应考虑是否或如何鼓励企业间的信息共享。IGSC 内有信息共享机制,但却很少使用。尚不清楚是由于相关订单的稀少,还是企业不愿彼此共享敏感信息。

另一种模式需要大量投资才能建立,但可能最终提高合成 DNA 合成市场安全性,那就是成立独立的第三方,供在美国运营的所有合成 DNA 供应商用于客户和序列筛选。这样的实体需要能够按行业要求的规模和时间表运营,并且只有在行业认同和政府支持下才能成功。政府可以与该实体共享情报,为筛查和监督工作提供信息。这样的实体需要政府的支持,也有必要制定标准和指标来评估实体的运行(建议 2)。

(4) 基因合成设备制造商面临的挑战

指南或 IGSC 协议均未提及的一个新兴因素是台式 DNA 合成仪的增长。目前市场上很少有内置序列筛选功能的合成仪,但有一些正在开发中。更新后的指南应预测未来这些设备越来越常见的情况下,如何确定客户和序列筛查的标准。

如果美国政府鼓励或要求新设备具有序列筛选能力,则应明确考虑提供几个方面:①批准标记序列进行合成的过程;②设备在二级市场转售期间的客户筛选和出口控制,例如通过唯一的合成仪识别号;③防止机器篡改的防护措施(例如,在制剂更换期间通过验证程序,在没有筛选的情况下不可操作);④序列跟踪和记录,例如相关机构可访问所有合成序列的“黑匣子”;⑤如果筛选最好在当地进行,或通过“电话回拨(phone home)”方式。这种方式可能会给从事专有和/或敏感研究的公司或政府机构造成网络漏洞,但也可以防止本地篡改。制剂锁定机制和消耗品的回拨,进行序列号检查,可能有助于防范一些安全问题。

加州（被否决的）AB-70 不要求对某实体机构生产的、供该实体机构自己使用的基因合成产品进行筛选。因此，基因合成设备制造商将设备出售给一家公司，就不需要对公司内部使用的合成序列进行筛选。这样会给内部留下相当大的漏洞。一个大型实体或机构，例如一所大学或一家大型生物技术或制药公司，可能会有成百上千单独用户发送合成序列的需求，其中任何一个都不需要根据 AB-70 进行筛选。为了避免在更新指南后的出现筛选循环漏洞，联邦政府应该鼓励对内部订购序列进行筛选。如果没有，政府建议基因合成设备制造商应考虑：①如果仅为实体内部使用而购买的仪器，需具有筛选能力（本地或通过电话回拨方式），使得如果仪器所有权发生变化，依然可以维持筛选；②销售二手基因合成设备是否需要进行客户筛选；③是否/如何验证基因合成设备制造的产品是供内部还是外部研究人员使用。

基因合成设备制造商正在不断创新和改进产品。一些公司正在将筛选功能纳入未来模型。联邦政府需要及时指导，帮助制造商开发最有效的筛选机制，并提高整个行业筛选性能的一致性。如果没有指南，企业可能要花费大量时间和资源开发相关机制。

建议 2 评估筛选算法效能的标准和指标

许多合成 DNA 供应商确实会对他们收到的需关注订单进行筛选。它们的算法通常对读码框偏移和密码子替换具有鲁棒性。许多企业也筛选 SAT 和 CCL 以外的序列，并努力使其算法能够适应更高级的序列混淆。然而，这些企业缺乏统一测试筛查效果的系统。由于缺乏衡量效能的标准，开发此类系统具有挑战性，也使得筛选结果不是很有效。

指标应结合测试序列集的真阳性和假阴性发现率，并评估检测模糊序列的能力。指标和评估标准将需要定期更新，同时定期（每 3-5 年）更新筛选指南，以应对不断变化的情况。

标准和指标的制定需要利益相关者的大量参与和技术专业知识。IGSC 成员、国家科学技术研究所、国家安全社区和具有安全意识的工程生物学从业者应该积极参与。开发和测试筛选协议，以及任何开发的指标可能需要一定程度的生物红队判研（red-teaming），因为恶意行为者可能会利用序列模糊或其他方法绕过序列筛选方法。

建议 3 鼓励遵守指南

美国目前没有针对客户或序列筛选的激励措施。事实上，建立客户、序列和后续筛选功能的费用也是经济上挑战。然而，直接从指导模式转移到审查的监管执行，可能无法给监管机构足够时间来制定具有可执行精度和清晰度的规则。因此，该报告建议，更新筛选指南不迟于 2024 财年初，联邦政府可以通过政府资助的研发项目，要求购买能够进行筛选的供应商的产品。

实施这种建议的主要挑战之一是建立一个过程来确定或证明合成 DNA 供应商确实进行了筛选，并且有资格接收由联邦资金资助的订单。这需要美国政府持续投入大量时间和资源。建议 1 中所述的更新指南和建议 2 中所述的筛选标准和指标必须足够详细，以允许开发支持建议 3 的认证流程。从逻辑上讲，该建议可能需要在资金代理级别强制执行。筛选要求的界限需要精确明确。在无法阐明高精度参数的情况下，认证标准应允许合成 DNA 供应商与筛查工作的认证机构之间的对话。报告建议的认证计划包括：①确保企业筛选来自 SAT 和 CCL 上生物体和毒素的序列，并对读码框偏移和密码子替换具有鲁棒性；②根据美国综合筛选名单筛选客户；③开发寡核苷酸筛选机制和寡核苷酸库；④确保合成 DNA 供应商记录至少保存 8 年。

认证实体机构不一定是美国政府部门（例如，可以是第三方实体机构）来执行。值得信赖的第三方可以从与行业和政府合作中受益，同时保持一定程度的独立性。理想情况下，认证机构或组织将能够支持指南的更新，应对新出现的情况，并快速向合成 DNA 供应商传达新的问题。如果建立足够的安全机制，这类实体机构也可以成为合成 DNA 供应商围绕问题订单进行沟通的平台。或者，美国政府可以要求联邦基金资助的项目购买 IGSC 成员的产品。这种方法将利用 IGSC 协调筛查协议已建立和广泛采用的标准，无需政府认证过程。然而，美国政府的指导可能对筛选考量非常有用，因为 IGSC 并不会测试成员的筛选能力。

无论 DNA 合成供应商认证计划是否由 IGSC、美国政府还是第三方指导，都必须有适当的资金支持。由于认证系统的功能是保护全球健康和福祉，因此必须得到公共资金的支持，并向合成 DNA 供应商收取合理费用。目前进行筛选的合成 DNA 供应商是完全自费的，高昂的认证费用给企业增加了额外负担，也可能降低初创公司进入该市场的可行性；将费用与企业规模挂钩可能更合适。

开发筛选系统以便在整个行业中更容易地实施筛选。例如，核威胁倡议和世界经济论坛正在将不同的利益相关方聚集起来，开发 DNA 合成筛选的国际通用机制。劳伦斯伯克利国家实验室联合基因组研究所开发的 BLiSS（生物安全列表序列筛查）管道可以检测什么情况下标记的序列不太可能参与生物体的致病性。一些企业也在开发将筛查系统作为一项服务。例如，Battelle 的 ThreatSEQ 可筛选威胁因素，包括抗生素耐药性、免疫逃逸因子、人类生物调节器、蛋白质毒素和其他威胁因素（例如阿片酶途径）。

在实施认证制度之前，需要解决一些问题。例如，如果认证或监管机构获得合成 DNA 供应商的订单记录访问权限，则有必要确保客户序列订单不会被公开。安全保障措施不应损害研究人员进行研究和保护其知识产权的能力。此外，任何认证计划都应注意法律责任。如果标准和指标用于认证，则这些标准可用于定义公司责任。这可能会激励合成 DNA 供应商将安全措施的重点仅放在这些标准上。如果标准只关注最令人担忧的序列，那么其他标准可能会被忽略。如果标准过于广泛，可能会使得序列更难获取，从而减缓研究。

在订购合成 DNA 和 DNA 合成仪器的过程中进行筛选是安全可靠生物研发生态系统的重要方面。许多企业对安全非常重视，将大量资源投入到筛查和安全系统的开发中，聘请专业人员来实施、改进和监督这些系统。随着合成生物学能力的扩展，从预测序列功能、组装染色体和病毒基因组，以及使用合成 DNA 为特定目的设计生物体和无细胞系统变得越来越容易。这些能力是强劲且不断增长的生物经济的基石。同时，这些功能也可以简化恶意行为者的恶意活动。因此，仅遵守 2010 年的筛选指南是远远不够的。

为此，EBRC 描述了更新合成双链 DNA 供应商筛选框架指南的重要注意事项，包括改进序列筛选、客户筛选实践和标记订单的后续筛选，讨论了基因合成设备制造商的筛选注意事项；强调了筛选标准和指标的重要性，以及如何使用这些标准和指标来支持供应商进行筛选实践。

刘晓 编译自 EBRC