



核威胁倡议组织

台式 DNA 合成设备：功能、生物安全影响和治理

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 10 月

核威胁倡议组织

台式 DNA 合成设备：功能、生物安全影响和治理

编者按：2023 年 5 月，核威胁倡议组织（Nuclear Threat Initiative, NTI）发布报告《台式 DNA 合成设备：能力、生物安全影响和治理》（Benchtop DNA Synthesis Devices: Capabilities, Biosecurity Implications, and Governance）指出，新一代台式 DNA 合成设备用户能够更快更容易地在实验室打印 DNA，但也可能扰乱传统 DNA 合成市场，建议政府部门、产业界和科学界采取行动和监督，降低台式 DNA 合成设备的生物安全风险。

2018 年，核威胁倡议组织（NTI）发起生物创新和降低风险倡议（Biological Innovation and Risk Reduction Initiative），旨在解决快速进步相关的新兴生物技术带来的风险，将滥用 DNA 合成确定为关键的生物安全风险之一，并与世界经济论坛（WEF）合作，旨在制定一种缓解可这种风险的国际方法。此后，NTI 和 WEF 成立了 DNA 合成筛查技术联合会，这是一个由 DNA 合成行业、更广泛的合成生物学和生物安全社区，以及其他关键利益相关方的技术和政策专家组成的国际团体。该团体致力于开发最佳实践和工具，支持 DNA 供应商进行更有效的客户和序列筛查，包括制定国际通用的 DNA 合成筛查机制。2023 年，NTI 启动国际生物安保和生物安全科学倡议（International Biosecurity and Biosafety Initiative for Science, IBBS），更加关注 DNA 合成筛查。该报告在上述工作基础上，基于对台式合成仪发展的深入分析，旨在为加强 DNA 合成筛查实践和管理工作提供更广泛的信息。

1. 简介

合成 DNA 供应商提供的关键服务为世界各地的生物科学实验室的基础和应用研究奠定了基础。DNA 合成技术可以根据任何用户定义的序列生产定制 DNA，在分子生物学实验室中发挥着重要作用，使研究人员能够研究和设计生物系统，从而更好地了解其工作原理。它对广泛的生物技术进步也起到了关键作用，包括从农产品、制药，到先进燃料和其他生物制造应用。例如，在 COVID-19 大

流行期间，DNA 合成技术对于快速鉴定新出现的病原体，以及快速开发诊断、疫苗和其他医疗对策至关重要。因此，合成 DNA 的可获得性对这些领域的进步和更广泛的生物经济的发展起到举足轻重的作用。

随着人们对病原体认知的不断加深，合成 DNA 的工具也可能会导致恶意行为发生。一些安全专家担心，受过适当培训的恶意行为者可能会利用 DNA 合成服务从头制造病原体或毒素，或工程化改造新的、更具危险特征的病原体。尽管目前在技术上仍然具有挑战性，但未来 10-20 年内，新病原体合成和病原体工程的技术障碍将持续下降，这也将带来越来越大的风险。

目前，许多 DNA 供应商自愿对其客户及订单进行筛查，以帮助确保与病原体或毒素关键元素相对应的 DNA 序列不会在未经合法许可的情况下出售给客户。美国政府 2010 年发布的指南也鼓励 DNA 合成供应商进行此类筛查，并于 2022 年发布了该指南的拟议修订版。修订后的筛查框架提供了关于新的 DNA 合成技术和方法讨论的更新和前沿信息，但尚未确定也不清楚新指南将如何影响筛查实践。

新一代台式 DNA 合成设备用户更容易自己在实验室中“打印”DNA，有可能推动 DNA 采集向更分散的模式发展，颠覆集中式 DNA 合成市场及其相关的生物安全实践。如果现有的监管规定和生物安全保障措施（如客户和订单筛查）不整合到这些新工具中，这种新兴技术可能会大大增加故意或意外滥用合成 DNA 的风险。随着新一代台式合成设备技术的成熟和新设备的商业化，生物科学、生物技术和安全领域的专家们越来越关注这一技术的安全管理。许多人担心，如果不采取合理的生物安全措施进行管理，这些设备可能会带来潜在的生物风险。然而，到目前为止，还没有对该技术的现状以及未来 5-10 年的发展情况，以及对生物安全和生物安保风险影响进行的公开评估或报道。

本报告对台式 DNA 合成设备进行了深入分析，重点关注三个关键主题。首先概述了台式 DNA 合成技术的现状以及可能的发展方向，包括这些设备的市场以及商业需求的关键驱动因素等。其次讨论了当前和不久的将来台式 DNA 合成设备的生物安全影响，目标是明确并具体讨论台式设备如何使工程化改造病原体更加容易，以及面临的可能障碍。最后提出一系列关于管理工具和监督方法的建议，旨在有效地缓解与台式 DNA 合成相关的生物安全风险。

2. 台式 DNA 合成仪：当前和预期能力

科学家通常通过互联网订购所需的 DNA 序列，长度范围从 10-20 个核苷酸到数千个核苷酸或更多。为了满足这些需求，几乎所有的 DNA 合成都是在高通量的商业设备中进行，这些设备根据客户指定的 DNA 序列进行生产并运输。这种由 IDT、Twist Biosciences 和赛默飞世尔等 DNA 供应商领导的集中生产模式，在过去 20 年间为生命科学应用提供了价格合理、可靠的 DNA。然而，台式 DNA 合成能力的发展，使更科学家能够自己在实验室内合成想要的序列，而不依赖集中的 DNA 供应商，进一步扩大了合成 DNA 的使用范围。

2.1 当前和近期的台式 DNA 合成设备的性能

尽管台式 DNA 合成设备已经存在了几十年，但最近的技术进步正在推动新一代台式设备的发展和商业化，这些新一代设备可能与以前的设备存在质的不同。它们不仅更易于使用，具备自动生成长度更长的 DNA 片段的能力，并且对实验室基础设施的要求也大大减少。

未来 2-5 年，台式 DNA 合成设备很有可能能够可靠地生产长度长达约 7000 bp 的双链 DNA (dsDNA)；未来 5-10 年，长达可能达到 10000 bp。台式设备可以产生的 DNA 长度也决定了其潜在应用的范围。单链 DNA (即“寡聚体”) 通常不到 60 个核苷酸，在分子生物学实验室中几乎无处不在，例如 DNA 测序和 PCR 等。目前的台式 DNA 合成设备合成寡聚体，使用的是 20 世纪 90 年代就有的技术。较长的 dsDNA 通常为 500-5000 bp，往往编码一个基因片段或一个完整的基因，有时编码几个基因。新一代台式合成设备或将有能力生产这种 dsDNA。

合成超过 7000-10000 bp 的超长 dsDNA 片段更具挑战性，而这些 dsDNA 片段最有可能引发生物安全问题，因为它们可以编码病毒的整个基因组。有些病毒基因组不到 7000 bp，大多数病毒基因组的长度约为 10000-200000 bp。将短的 DNA 片段组装成长的片段需要专业的技能和知识，且不适合自动化。可以预见，至少未来 10 年内，台式 DNA 合成设备不太可能自动合成这么长的 dsDNA。

2.2 台式合成设备相关使能技术的进展

制造较长 DNA 片段的现有技术主要是合成短的单链 DNA 并将其组装成较长的 dsDNA。客户通常从传统供应商那里订购已经组装的 dsDNA，但他们也可以购买寡核苷酸，使用标准的实验室技术在实验室里组装成 dsDNA。目前，有

两种相对较新的技术推动了台式 DNA 合成的发展：①通过新的酶促合成方法改进寡聚体合成；②实验室机器人技术使得寡聚体的组装更加容易。

（1）使能技术：酶促合成

酶促寡核苷酸合成方法的发展是推动台式 DNA 合成技术进步的关键生物技术创新。目前，所有商业 DNA 供应商和台式 DNA 合成设备都是使用亚磷酰胺化学方法合成 DNA。然而，化学方法具有非常高的技术要求，并涉及高毒性材料。化学试剂使用无水溶剂，所需试剂要在高压氩气下储存，并产生危险废弃物。为了生产高质量的寡核苷酸，使用该方法（包括台式设备）的系统需要熟练的技术人员来维护和操作设备，并配备适当的实验室基础设施，以储存试剂和处理废物。

与化学方法相比，酶促合成在水中进行，不会产生危险废弃物。除了减少所需的实验室基础设施外，使用酶促合成的新一代台式 DNA 合成设备可能比化学方法的设备更易维护和操作，降低了用户所需的专业技能和知识水平。例如，DNA Script 是首家将基于酶促合成的台式 DNA 合成设备商业化的公司，该公司称其 SYNTAX 系统可以在 15 分钟内完成安装，实现“即插即用自动化”。

（2）使能技术：实验室自动化

为了生成更长的 dsDNA，需要将合成的寡核苷酸组装起来。这种组装可以在实验室中使用标准分子生物学技术手动完成，但使用实验室自动化会容易得多。液体处理机器人可以实现长达 5000-7000 bp 的自动组装。Telesis Bio 开发的 BioXp DNA 组装设备展示了长达 7200 bp 的 dsDNA 片段的自动组装。

实验室自动化和仪器的最新进展也有助于台式 DNA 合成设备的开发，包括使用微流控和芯片系统，可以操作微量液体，实现更快、更可靠的自动化，可以并行进行更多的 DNA 合成和组装反应。

2.3 自动化 DNA 合成和组装的局限性

鉴于酶促合成和实验室自动化方面的进展，在技术上，将酶促寡核苷酸合成系统与 DNA 组装机器人技术整合以生产集成的台式 DNA 合成和组装设备是可行的，并可能在 2-5 年内实现。事实上，生产 BioX DNA 组装设备的 Telesis Bio 公司最近宣布了一个酶促合成平台，计划从 2023 年开始将其集成到设备中。

然而，目前存在一些明显的技术障碍，限制了台式 DNA 合成设备的性能（信息框 1）。这种限制由两个因素驱动：①初始寡核苷酸序列保真度不完美，导致需要质量控制测序来驱动 dsDNA 组装；②需要细菌或酵母培养物来组装和保存长度超过 7000-10000 bp 的 dsDNA 片段。目前，无论是质量控制测序还是细菌和酵母培养系统都不适合完全自动化，因此无法集成到台式设备中。尽管一些研究者认为这些限制可以克服，但不太可能在未来 10 年内实现。因此，未来的全自动台式 DNA 合成设备可能仅限于较短的片段（少于 10000 bp）。

信息框 1：台式设备性能的限制因素

合成寡聚体的序列保真度

初始寡核苷酸序列保真度是可靠组装 dsDNA 的关键因素。有 DNA 组装经验的专家表示，他们通常会对中间长度的组装（例如，约 1000 bp）和完全组装（例如，约 5000 bp）进行测序，以最有效地确保 dsDNA 产物具有正确的序列，并且没有片段缺失。质量控制测序步骤需要细菌培养以纯化和分离 DNA，并且通常依赖于实验室技术人员或其他人员进行测序和测序数据分析。这些功能在可预见的未来很难实现自动化，不太可能完全集成到自动化 DNA 合成 workflow 中，也不太可能集成到台式 DNA 合成设备中。

当使用高质量的寡核苷酸和纠错酶（或其他纠错方法，如寡核苷酸杂交）时，可以跳过测序步骤（例如，约 1000 bp 的中间长度），而且仍然有合理的概率组装成具有正确序列的长片段（约 5000 bp）。一些（尽管不是全部）受访专家认为，酶促合成或寡核苷酸杂交方法将使得寡核苷酸的生产具有比传统化学法更高的序列保真度。尽管这样的进步将减少对每个中间组装体测序的需求，但不太可能完全消除对测序的需求，特别是对于超过 7000 bp 的长 dsDNA 片段。

成功组装较长 dsDNA 需要细菌或酵母培养

另一个限制因素是较长的 dsDNA 片段（约 >7000 bp）或具有困难序列的片段组装需要使用细菌或酵母，而这不适用于自动化。细菌可以帮助有效组装高达约 10000 bp 的序列，酵母在某些情况下可以组装长达 100000 bp 甚至更长的片段。这些基于细胞的方法是利用细胞 DNA 处理机制来组装 DNA 并进行纠错，保护长的 dsDNA 免受物理损伤，例如断裂。成功组装长度超过 10000 bp 的 dsDNA 片段，至少需要专业知识和实验室基础设施来处理酵母以及 DNA 测序能力。此外，随着 dsDNA 长度的增加，与 dsDNA 组装相关的挑战呈指数级增长，克服这些挑战可能具备动手操作 dsDNA 组装的专业知识和故障排除经验，包括可能对细菌或酵母有毒序列（包括许多病毒基因组）的 dsDNA 组装，也可能需要了解更广泛的潜在 dsDNA 组装策略。

一些专家认为，考虑到分子和细胞生物学方面的各种潜在进展，台式 DNA 合成设备可能会在大约 10 年内合成 10000 bp 或更长的基因片段。纠错酶或无细胞系统的潜在进展，可能能够在不需要培养酵母的情况下复制酵母 dsDNA 的稳定性和纠错特性（有专家指出，这种系统可能非常昂贵）。也有专家建议，可以利用商业上可用的“盒装实验室”（lab-in-a-box）解决方案，为资源较低的国家和其他客户提供细菌和酵母培养工具和支持，进而减少 dsDNA 组装的障碍。

2.4 目前的台式设备行业

关于当前台式设备行业的概述主要是提供了这一快速发展技术的概览。目前还没有任何商用台式设备可以自动完成寡核苷酸合成和 dsDNA 组装，但 Telesis Bio 公司预计 2023 年早些时候会提供这类产品。如前所述，专家们认为，寡核苷酸合成系统可以与类似 BioXp（Telesis Bio 的 DNA 组装设备）的 dsDNA 组装器连接，从而制造一种既能进行合成又能进行组装的集成设备。

还有几种台式设备，可以在多元并行系统中进行寡核苷酸合成，同时生产多达 768 个不同的寡核苷酸，例如 Dr.Oligo 和 MerMade 系统（使用化学法）。2021 年 6 月，DNA Script 推出首个基于酶促合成的台式合成器，可以并行生产多达 96 个寡核苷酸。表 1 显示了正在研发或销售台式 DNA 合成设备，以及致力于酶促寡核苷酸合成技术的公司。DNA 合成技术的市场中还有许多活跃的初创企业。

表 1 台式设备行业

制造商	国家	设备及年份	描述
Biolytic	美国	Dr. Oligo 1993	可以并行合成 768 个寡核苷酸，每个寡核苷酸长度可达约 200 nt，使用亚磷酰胺化学法。
BioAutomation	英国	MerMade 1999	可以并行合成 192 个寡核苷酸，每个寡核苷酸长度可达约 200 nt，使用亚磷酰胺化学法。
新一代设备			
Telesis Bio	美国	BioXp 2015	公司平台可以组装 7.2 kb 的 dsDNA 片段，最近宣布了一个酶促合成平台，并计划将其整合到 BioXp 设备中。公司于 2021 年 6 月上市。
DNA Script	法国	SYNTAX 2021	可以并行合成最多 96 个寡核苷酸，每个寡核苷酸长度可达 80 nt。公司还展示了酶促合成长度可达 200 nt 的寡核苷酸。
Evonetix	英国	TBA	开发一种台式设备，该设备使用基于芯片寡核苷酸合成，具有热控功能，并集成了 DNA 组装功能，可以兼容亚磷酰胺化学法或酶促合成法。
Nuclera	英国	TBA	开发一种使用微流体进行蛋白质和 DNA 合成的台式设备。
酶促合成技术			
Molecular Assemblies	美国	开发了一种全酶促合成技术。	

Ansa Biotechnologies	美国	开发酶促合成方法以提供 DNA 合成服务，报道已经合成了 1005 nt 的寡核苷酸。
Camena Bioscience	英国	开发酶促合成方法以提供 DNA 合成服务，报道合成的寡核苷酸最长为 300 nt，序列保真度下高达 99.9%。

注：kb=千碱基；nt=核苷酸

2.5 台式设备的市场驱动因素

新一代台式 DNA 合成设备的市场将决定这些设备的普及程度以及潜在的客户范围。推动这一市场的客户期望，特别对定制 DNA 序列隐私保护的预期，也将影响监管。

关于这些设备的潜在市场，一些专家认为，来自集中供应商的 DNA 足够便宜和可靠，未来会继续主导 dsDNA 市场；因此，台式 DNA 合成设备只代表一个相对较小的市场。另一些专家则认为，更广泛的应用是可能的，特别是当更多用户友好的、基于酶促合成的台式设备更加便宜，并且该方法变得跟化学法一样可靠（或更好）。值得注意的是，大多数专家一致认为，在可预见的未来，这些设备将主要用于资源丰富的实验室，而不是在资源匮乏环境中。

（1）市场驱动因素：速度

客户会选择购买台式 DNA 合成设备而不从传统供应商那里购买的可能原因是速度。对于需要进行许多“设计-构建-测试”循环以开发或优化工程生物系统的公司或研究团队来说，dsDNA 的获得可能是最关键的瓶颈。订购合成 DNA 的处理和运输可能会出现延迟，而台式设备可以消除这种延迟。

（2）市场驱动因素：保密性

台式设备的另一个潜在优点是用户可以保持专有 DNA 序列的完全保密。拥有一个完全在内部网络运行的台式系统将进一步保护敏感数据免受未经授权的访问。一些研究者认为，这将是台式设备的市场驱动力，例如，对于使用新型序列的大型制药公司来说具有隐私优势。台式设备的市场潜力尚不清楚，但制造商向用户承诺并在设备中内置的保密程序将对生物安全监管产生重大影响。

3. 台式合成设备进展对生物安全的潜在影响

关于台式 DNA 合成设备普及程度提高对生物安全的影响存在广泛的讨论。大多数受访专家认为，台式 DNA 合成设备大多具有显著降低非法使用合成 dsDNA 的障碍，增加恶意行为者造成伤害的可能性。最常被提及的风险是，台式设备可能会增加恶意行为者在无法获得毒素基因或病原体的情况下从头产生毒素或病原体基因组的几率。与此相关的风险是，台式设备可能允许合成 DNA 序列（或 DNA 序列变体），该序列可以“插入”或以其他方式改变现有的病原体基因组，使其更具致病性，并能抵抗医疗对策，或引起一些其他影响。然而，一个恶意行为者想要生成或以其他方式工程化改造病原体，除了获得 dsDNA 外，还面临巨大的技术障碍。

除了本报告关注的病原体工程改造的风险之外，也有专家指出了与台式 DNA 合成设备普及程度提高相关的其他潜在风险。例如，恶意行为者可能使用合成 DNA 造成一些较小规模的伤害，例如袭击个人，篡改传感器、诊断或其他生物技术。台式 DNA 合成设备也可以用于产生毒素或非法药物的微生物菌株的工程化改造。除了直接伤害，此类攻击或滥用还可能导致公众反对生物技术或不信任。另一种潜在风险是，连接到互联网的台式设备可能被黑客入侵，导致合法研究中断或合成非预期的序列。

3.1 恶意行为者获取 dsDNA

几乎所有专家都认为，新一代台式 DNA 合成设备的可用使 dsDNA 合成和组装更容易，也降低了潜在恶意行为者面临的技术障碍。降低的程度可能取决于设备的普及程度、可访问性，以及使用的难易程度。

（1）dsDNA 的手动组装

一些专家指出，具有一定分子生物学专业知识的恶意行为者不需要新一代台式 DNA 合成设备来合成 dsDNA，并认为这些新设备不会显著改变生物安全风险格局。如果能够获得定制的寡核苷酸，恶意行为者可以组装 dsDNA，其长度与新一代台式 DNA 合成设备所能产生的长度相似（约 5000-7000 bp）。从目前的台式合成仪中合成或传统的 DNA 供应商那里订购寡核苷酸，这类订单序列不超过 200 bp，通常不需要进行生物安全筛查。然后，可以使用 Gibson 组装或其他方法，或在液体处理机器人的帮助下，手动（即使用手持移液器、热循环仪和标

准分子生物学实验室技术）将这些寡核苷酸组装成较长的 dsDNA 片段。包括 Telesis Bio 和 New England Biolabs 等供应商除了销售 Gibson 组装试剂盒，还提供在线工具协助设计寡核苷酸。这些方法与获得测序能力或服务相结合，将使经过训练的恶意行为者能够生成一定长度的 dsDNA，但更长的 dsDNA 合成仍然具有挑战性。未来，随着台式 DNA 合成设备的更迭，或将完全消除上述步骤，包括对相关技能、专业知识和技术的需求。

（2）台式 DNA 合成设备的滥用可能

目前和不久的将来，台式 DNA 合成设备的成本可能仍然很高，因此它们主要用于资金充足的研究核心设施，或由许多用户共享。基于化学方法的寡核苷酸合成设备通常也是采用这种方式，部分原因在于难以操作，需要专业人员来确保生产高质量的寡核苷酸，这就会限制个人或恶意行为者滥用设备的可能。未来，如果台式设备价格足够低，个人或小型实验室负担得起，并且足够用户友好，非专业人员也可以操作，那么滥用的可能就会增加。新的基于酶法合成的台式设备有望更容易使用，例如，DNA Script 公司表示，其基于酶法合成的 SYNTAX 系统只需 15 分钟即可完成，公司预计台式设备将“像测序仪和显微镜一样无处不在”。

尽管这些新设备可以吸引更广泛的用户，但一些专家认为它们比基于化学方法的台式设备更安全。因为这些设备安装完成后，用户和制造商之间的交集就受限了，试剂也广泛可用。保密性是旧设备的关键市场驱动因素。相比之下，新一代台式设备可能需要与制造商保持联系，因为使用酶法合成的设备可能需要含有酶和其他试剂的专利试剂盒，以确保每个寡核苷酸的准确合成并组装成 dsDNA。台式设备制造商正在考虑与用户持续联系的商业模式，包括访问订购的 DNA 序列。目前尚不清楚这些设备的客户是否会要求更多的保密性。

3.2 风险途径：台式 DNA 合成设备和病原体工程

大多数专家认为，台式 DNA 合成设备的可用性可以通过促进更易获得 dsDNA 来降低病原体合成和工程的一些障碍。为了更好地理解这种风险，重要的是确定恶意行为者在进行此类项目时可能面临哪些障碍，并评估更容易获得 dsDNA 的方式如何减少这些障碍。本报告重点关注恶意行为者可能试图造成重大伤害的三种途径，包括①组装完整的病原体基因组，即生成编码病原体完整基

因蓝图的 DNA；②“启动”病原体，即从编码基因蓝图的 DNA 中创建具有功能性的病原体；③改变或增强病原体在自然界中不存在的属性，例如使病原体更具传播性或毒性以抵抗现有的医疗对策。本次分析主要聚焦病毒病原体，因为它们最有可能迅速传播并造成灾难性伤害，且与细菌或真核病原体相比，病毒基因组相对较小。

这些风险途径都有重大技术障碍，获得 dsDNA 可能有助于克服其中的一些障碍。这些障碍包括：

- 病原体基因组的合成和组装。对于大多数病原体微生物基因组的从头组装，需要组装长片段 dsDNA (>10000 bp)。台式 DNA 合成设备可能会降低但无法消除这一障碍。
- 从编码病原体基因组的 dsDNA 中启动传染因子。对大多数病原微生物而言，启动 dsDNA 基因蓝图中的功能性因子，需要实验室基础设施和特定的病原体专业知识。台式 DNA 合成设备不太可能降低这一障碍。
- 改变或增强病原体基因组。有意设计或改变病原微生物特征的挑战，包括基因组变化如何影响病原微生物特性方面的知识缺口，以及生物复杂系统的不确定性。台式 DNA 合成设备可能更容易获得 DNA 片段（包括许多不同变体的 DNA 序列），但不太可能显著降低这一障碍。

一些专家表示，无论台式 DNA 合成设备的普及性如何，有能力可靠组装病毒基因组和启动传染性病毒的个人或团体，都不会认为获得 dsDNA 是一个重大障碍。然而，也有专家指出，有一些病原体工程化改造的挑战更少，在这样的情况下，获取 dsDNA 对恶意行为者可能特别有帮助。此外，随着科学进步，普及的工具 and 知识会不断增加，上述障碍可能会继续降低。

4. 台式设备与生物安全管理

生物安全预防措施可以在不过度限制合法研究的情况下显著地降低风险。然而，没有可行的监管机制或政策可以消除所有风险；本报告讨论的方法也许更像“减速带”，用于限制或减缓风险。

多数专家认为，应该将传统 DNA 供应商遵循的生物安全规定进行扩展和调整，用于涵盖这一新的市场部分。DNA 合成供应商组成的国际基因合成联盟（IGSC）为生物安全筛查实践制定了标准，这些标准与美国政府 2010 年发布的

指南意见一致。美国卫生与公众服务部（HHS）的筛查框架指南为 DNA 供应商提供了 dsDNA 订单筛查的建议，包括筛查客户的合法性以及对已订购 dsDNA 序列的筛查。美国的最新指南意见已于 2022 年发布并征询公众意见，但尚未定稿（信息框 2）。目前，世界上没有一个政府对这种类型进行强制筛查。本章中描述的许多想法都是基于行业主导的方法。

信息框 2：美国政府筛查框架指南

2010 年，为防止病原体或毒素 DNA 的非法使用，HHS 发布了《针对合成 dsDNA 供应商的筛查框架指南》。指南为 DNA 供应商提供了一个具有影响力的指导框架和推荐实践。该指南建议，企业应筛查客户以确保他们是合成 dsDNA 的合法用户，并筛选序列以确定它们是否与受管制病原体清单上病原体或毒素相匹配。如果序列与清单上的相匹配，企业应进行后续筛查以确定客户是否具有合法用途。多年来，人们一直在讨论如何改进这一框架。

2022 年 4 月，美国政府发布了一份修订后的筛查框架指南文件，供公众审查。该修订包括专门针对台式合成设备制造商的建议，这些设备制造商遵循类似传统 DNA 供应商开发的客户筛查和序列筛查框架。其他更新包括更具体的客户筛查建议以及对序列筛查标准的修改。2010 年的指南指出，应筛查长度超过 200 bp 序列，需要后续跟进的序列仅包括与受管制病原体或毒素中相匹配的序列。2022 年的指南包括双链和单链 DNA，并将筛查的下限降低到超过 50 个核苷酸的序列（在某些情况下低至 20 个）。此外，还将需要额外审查的序列类型扩展到可能构成风险的任何 DNA 序列，而不仅是受管制的病原体和毒素。这一修订后的指南引发了广泛的讨论和反馈，未来可能还会做出调整。

4.1 客户筛查：确保用户的合法性

几乎每位接受采访的专家都强调，需要确保台式 DNA 合成设备的最终用户是合法的，他们就如何做到这一点提出了广泛的想法和观点。客户筛查方法面临的普遍的关键挑战是，拥有足够专业知识、培训和实验室基础设施的恶意行为者，可能无法与合法的研究人员区分开，并且这些恶意行为者可能是合法机构的成员。一些专家认为，机构对台式设备用户的监管，例如通过机构生物安全委员会，可以提供更有效的监督，因为他们比设备制造商或第三方更接近和熟悉使用人员。

(1) 台式设备制造商的客户筛查

产品开发人员对客户进行筛查是一种可能有效的确保客户合法性的方法。专家们认为，相关清单应由政府维护。许多 DNA 供应商，包括 IGSC 成员，都采取了超出清单范围的做法，以确保所有客户都是 dsDNA 的合法用户，例如要求用户必须隶属于某个机构。美国政府修订后的《筛查框架指南》也建议台式 DNA 合成设备制造商对客户进行筛查以确保合法性，许多专家认为这是一种合理的方法。

法。然而，确定谁是合法用户可能面临挑战，并需要投入资源。仅仅依靠企业来进行筛查会导致筛查承诺与结果不一致。为进行此类筛查提供更有力的激励措施可能有助于解决这些挑战。

（2）第三方客户筛查

对台式 DNA 合成设备用户（或者更广泛地说，生命科学产品的合法客户）进行许可或认证是另一种可能有效确保客户合法性的方法。在这种情况下，潜在用户将通过向政府或第三方申请并接受某种筛查程序来获得许可证或认证。台式设备制造商可以要求客户在向购买设备之前拥有许可证。这种方法取决于政府或第三方是否能制定相关标准进行筛查并提供许可证或认证。然而，目前对于合法用户的构成还没有达成共识，也没有提供此类服务的实体机构。此外，尚不清楚生命科学从业者是否会支持这种方法。

（3）维护台式设备二手市场的挑战

许多专家对台式 DNA 合成设备潜在的二手市场表示担忧，这可能会使客户筛查工作更加复杂。如果制造商制定相关规定确保二手设备所有者接受筛查，可能会在台式合成设备的生物安全保障方面留下重大漏洞。

如前所述，市场上已有的寡核苷酸合成设备和不久的将来预期投放市场的设备之间存在显著差异，可能会影响这些系统的二手市场。传统的基于化学法的合成仪二手市场在一定程度上将受到设备操作和维护相对困难的限制。虽然这些设备可以翻新或重新安装，并使用各种来源的试剂，但熟悉这些制造商的专家报告称，他们通常与客户保持关系，提供故障排除、维护和维修服务。

同样，开发或营销新型台式 DNA 合成设备的公司预计也会与客户保持持续沟通，这将影响二手市场，但原因不同。一些制造商计划通过云系统与每个合成设备保持连接。新一代台式设备还可能由制造商提供的专属试剂盒。如果这些方法成功，可能有助于确保设备不会在未经通知的情况下转让给第三方。尽管如此，随着时间推移，追踪台式设备技术的市场演变以及客户筛查框架（无论是制造商还是第三方认证）都很重要，需要考虑潜在的二手使用情况。

4.2 序列筛查：限制病原体或毒素 DNA 的访问

商业 DNA 供应商出售的大多数 200 bp 或更长的序列都经过筛查，以确定其序列是否与病原体或毒素 DNA 匹配。美国政府新修订的筛查框架指南（信息框

2) 建议筛查超过 50 bp（在某些情况下甚至是 20 bp）的序列，该指南尚未定稿，目前尚不清楚这种长度的序列筛查是否会被广泛采用。如果 DNA 序列与病原体或毒素 DNA 匹配，DNA 供应商将需与客户跟进以确定是否是合法用途。多数接受采访的专家认为，类似的筛查方案应该纳入生产类似台式 DNA 合成设备的工作流程。然而，有专家指出，实施序列筛查预防措施可能很难做好，并可能减缓合法研究。黑客攻击或绕过筛查的可能性可能会进一步限制其价值。

(1) 将序列筛查纳入台式设备的措施

在台式设备上进行序列筛查有两种潜在方法：①一种“通知到家”（phone-home）的方法，即设备将订购序列发送给制造商或安全的基于云的服务器，在那里进行序列筛查；②分布式筛查方法，由设备（或本地服务器）在本地自动进行。每种方法各有优缺点。

对于使用集中式“通知到家”筛查方法的设备，每个序列在合成前由制造商进行筛查，若与病原体或毒素 DNA 匹配的序列需要制造商进行后续筛查以确定客户是否合法使用。这类系统将与修订后的筛查框架指南保持一致，也与 Telesis Bio 的 BioXp DNA 组装设备当前的实践一致。当客户订购由 BioXp 组装的寡核苷酸时，Telesis Bio 会筛查序列，并在必要时进行后续筛查。台式设备公司的这种集中序列筛查方法将带来许多与传统 DNA 供应商相同的挑战。此外，用户 DNA 序列的保密性可能是台式 DNA 合成设备的重要市场驱动因素。如果没有强有力的激励措施，某些制造商可能会选择向客户保证其 DNA 序列将完全保密，不会受到制造商的监督。

对于在设备本身（或本地服务器）上采用分布式自动序列筛查方法的设备，制造商可以定期检查设备是否有标记的订单，或者可以对设备进行编程，使其在未经特定覆盖指令的情况下不合成与病原体或毒素 DNA 相匹配的序列。这种方法将更有效地确保 DNA 序列的保密性，即使设备没有连接到互联网的情况下也可以使用。地方监管，例如由生物安全官员或与制造商合作的机构生物安全委员会进行监督，可以提供额外的证据，证明正在进行有效的序列筛查。然而，目前尚不清楚新一代台式设备是否具有足够强大的计算机，能够在不连接外部服务器的情况下进行序列筛查。此外，还没有适合这种自动使用的可用的序列筛查机制，包括 SecureDNA 和 NTI-WEF 技术联盟在内的多个项目都在开发国际 DNA 合成

筛查通用机制。

(2) 与黑客攻击或绕过生物安全筛查有关的挑战

对于上述序列筛查方法，黑客攻击是一个关键问题，包括网络黑客攻击以干扰外部筛查方法，或改变设备以覆盖本地筛查和控制。对于与制造商或其他外部服务器没有定期联系的设备来说，这个问题尤为严重；对于任何有足够计算机编程技能的人来说，更改设备以删除或绕过安全筛查可能很简单。设备与制造商或基于云服务器之间的连接也可能相对容易“欺骗”，可以中断或伪造与序列筛查服务器的通信。对每个合成序列进行某种类型的监督将会给恶意行为者提供一个减速带。此外，序列筛查还有助于通过标记潜在危险病原体或毒素 DNA 序列来防止 DNA 合成的意外滥用。

4.3 监管台式 DNA 合成设备的激励措施

上述许多筛查实践都依赖于台式设备制造商来承担降低设备风险的负担。这种以行业主导的框架与 DNA 供应商迄今为止对 dsDNA 监督方式一致。尽管许多 DNA 供应商进行筛查，但并非所有供应商都这样做，因为这可能成本高昂。传统 DNA 供应商的经验表明，需要为台式设备公司提供适当的资源和激励措施，以整合稳健的生物安全监督措施和控件。

承担责任可以促使设备更安全或制造商采取更有效的做法，一些专家建议，如果设备被滥用，应追究设备制造商的责任。也有专家建议重新审视《恐怖主义风险保险法》，该法案限制了公司在美国因恐怖主义行为可能面临的责任。因此，如果台式设备制造商的产品被用于恶意目的，可能会承担全部责任。然而，这种做法可能会引起争议，尤其是在行业利益相关方中。认可并激励台式设备制造商采用生物安全最佳实践的保险机制也可以用来为安全措施提供额外的资金激励。

(1) 政府在制定激励措施中的作用

关于政府在提供激励措施以减轻台式 DNA 合成设备相关风险方面的作用，有各种不同的观点。大多数专家认为，政府应该制定指导方针，防止恶意行为者利用设备并防止意外滥用。然而，对潜在的监督机制是否应该完全自愿存在分歧，就像 2010 年的筛查框架指南及其最新修订版本要求的那样。业界专家普遍认为，通过要求所有竞争对手实施类似的生物安全监督程序，将有助于提高竞争水平，而不是提供一个自愿体系，使某些公司可以通过绕过筛查流程进而获得优势。

然而，制定法规需要政府明确合规的细节，例如受监管的技术类型（信息框 3）、制造商应报告的信息（以及向谁报告）、谁是合法客户以及哪些序列应包含在筛查算法中。考虑到公司在做出合理决定时已经面临的挑战，政府可能也难以解析灰色地带并制定此类规则。政府一直犹豫是否提供需关注 DNA 序列的特定信息，担心这些信息可能被滥用。此外，一个国家的法规可能会将不那么谨慎的制造商或用户推向监管较少的国家或地区。为了避免这种潜在的“逐底竞争”（race to the bottom），更有效的做法是制定、执行和实践国际标准。

信息框 3：应该监管什么？

关于是否监管台式 DNA 合成设备及如何监管的决定，将由实际考虑以及平衡生物安全风险和设备收益的必要性驱动。鉴于技术的快速发展，任何监管框架都要保持灵活性，并纳入定期更新的策略。

多位专家建议，政府可以发布法规，涵盖能够可靠合成或组装 200 bp 或更长序列的台式设备。这个长度将与传统 DNA 供应商的自愿序列筛查做法一致。许多台式设备的开发人员已经预计将为 200 bp 或更长序列引入额外的生物安全实践。

这种方法的关键优势之一就是台式设备和传统 DNA 供应商将遵守相同的序列筛查标准，但这一标准可能会改变。美国政府 2022 年 4 月修订的筛查框架指南将推荐筛查序列长度从 200 bp 缩短至 50 bp（在某些情况下低至 20 bp）。目前尚不清楚 50 bp 是否会成为序列筛查的标准长度。此外，政府可以制定与出口管制相一致的法规，例如，澳大利亚集团成员国目前管控可以产生 1500 bp 的高质量 DNA 设备。

在没有法规的情况下，政府还可以探讨鼓励遵守自愿指南原则的可能性。例如，政府可以通过要求接受政府资金支持的实体仅从实施序列筛查的公司采购设备。美国加利福尼亚州曾考虑通过一项实施该系统的法案，但由于担心资金充足性和对制定一项解决更广泛的国家和国际层面的政策方面的担忧，该法案最终被否决。

出口管制是政府监督的另一个工具，台式 DNA 合成设备已经被列为受管控的技术之一。例如，澳大利亚集团出口管制制度的成员国已同意控制“核酸组装仪和合成仪”的出口，这些仪器部分或完全自动化，可以设计合成长度超过 1500 个碱基的连续核酸，错误率低于 5%。将寡聚核苷酸合成与简单 DNA 组装相结合的台式设备将属于这些规则的范畴。Telesis Bio 的 BioXp 已经符合管控的标准。美国政府在 2021 年发布一项规定，对能够从寡核苷酸中组装 dsDNA 的软件实施管控。专家们对这项规定是否具有可执行性和有效性持不同意见，一些专家表示担心，认为这类软件可能会被合作开发和/或公开发布，从而使管控变得困

难。

5. 建议

5.1 台式合成设备制造商应对购买或使用其设备的客户进行严格的筛查。

(1) 台式 DNA 合成设备制造商应在销售设备前对客户进行筛查，确保每个客户都是合法用户。

- 客户筛查要求提供文件以证明其与合法的研究或行业组织存在关联。
- 如果在没有直接制造商监督的情况下使用台式设备，即“通知到家”方法不可行时，客户筛查应特别严格。例如，应确保客户有现场生物安全监督，具备机构生物安全委员会或经过培训并配备资源的生物安全官员，以防止非法合成病原体或毒素 DNA。
- 制造商可以考虑使用第三方认证系统（如果可用）来验证客户的合法性，特别是在没有制造商对序列直接监督情况下使用台式设备。

(2) 台式 DNA 合成设备制造商的客户筛查应包括对最终用户的持续验证。

- 制造商应要求设备用户使用双因素身份验证等工具定期验证身份。
- 为了确保对最终用户的持续验证是有效的，制造商应制定策略来控制保持设备运行所需的关键供应和服务。
- 为了监管台式设备的二手市场，制造商应在新用户操作设备之前进行全面的客户筛查。

5.2 台式合成设备制造商应确保设备生产的每个 DNA 片段都经过严格的序列筛查。

(1) 制造商应采用直接监督法进行序列筛查，在可行的情况下，台式设备应远程拨打电话。

- 这种方法可以包括设备与制造商之间的直接通信或基于云的系统，制造商通过该系统获知筛查结果。每条序列合成前都经过制造商的筛查和批准。如果某条序列与病原体或毒素 DNA 匹配或可能赋予或增强致病性，制造商应与客户取得联系，确定他们是否有合法的使用理由。
- 如果设备无法实现远程通信，制造商应要求在合成前对序列进行本地筛查。这种情况下，制造商应确保该设备在合法机构使用，例如具备机构生物安全委员会或生物安全官员。制造商应要求定期报告序列筛查结果。

- 制造商应设计序列筛查实践以降低黑客入侵或规避序列筛查的风险。例如，应遵循网络安全最佳实践，对于内置的筛查系统，制造商应使用防篡改或易于检测篡改的设备并进行定期检查。

(2) 设备制造商应遵循序列筛查标准，该标准至少与传统的最低标准相匹配。

- 领先的 DNA 供应商目前的做法是对 200 bp 或更长的序列进行筛查。
- 设备制造商应与传统 DNA 供应商和其他机构合作，制定更严格的序列筛查标准。例如，应开发方法来筛查单链和双链 DNA、短于 200 bp 序列，以及专门用于 dsDNA 组装的寡核苷酸。

5.3 政府应为台式设备制造商提供明确的指导方针、强有力的激励措施，在某些情况下，规定这些设备制造商加强客户和序列筛查。

(1) 世界各国政府应制定自愿指导原则，对台式 DNA 合成设备制造商制定明确的客户和序列筛查实践期望。

- 这些设备的指导原则应定义以当前针对传统 DNA 供应商的建议为基础的基线标准，包括客户筛查和序列筛查。
- 指导原则应鼓励台式设备制造商与 DNA 供应商合作，制定更严格的序列筛查实践。

(2) 各国政府应在 2 年内规划实施监管要求，以监督在其境内销售或运营的、能自动合成和组装 DNA 的台式设备，这些设备可以合成 200 bp 或更长、具有高序列保真度的 dsDNA。

- 除了与通用筛查机制保持一致外，作为替代方案，各国政府可选择将监管要求与澳大利亚集团出口制度下已有的出口规则统一协调，其中包括对能够合成或组装长度超过 1500 bp 的高保真序列台式设备的管控。
- 监管规定应包括要求设备制造商满足客户和序列筛查标准。为确保监管要求能够执行，各国政府应立即开始制定具有明确标准的认证程序。例如，在客户筛查方面，应列出允许客户或机构被视为合法用户的标准和文件。在序列筛查方面，应提供一组特定的 DNA 序列并通过筛查程序和筛查算法标准进行标记。此外，还应包括定期的审计或测试。
- 应提供财政援助以抵消合规成本，从而在竞争激烈的国际市场中帮助企业保持活力。

- 政策制定者应继续追踪该领域的发展，以确定 DNA 合成序列的保真度、实验室机器人技术或其他领域的进展何时进一步扩大台式 DNA 合成设备的能力。

(3) 为支持自愿和强制性 DNA 合成筛查实践，政府应提供指导、资源和/或工具，以减少关于哪些 DNA 序列构成应受到额外审查和监督的风险的模糊性。

- 各国政府应资助开发和维护公认的 DNA 序列生物风险数据库，作为引发额外监督的序列基线标准；还应支持开发工具，利用政府认可的生物风险数据库进行序列筛查，或者认可或鼓励使用国际公认的生物风险数据库或筛查机制。
- 各国政府应努力更新出口管制实践，提供已被认可的因赋予或增强致病能力而受出口管制的基因清单。
- 为限制这些活动中的信息危害，政府提供的清单和数据库应包括与致病性和毒性有明确联系的 DNA 序列（即信息已公开）和已知病原体的 DNA 序列。

(4) 政府应提供财政激励措施，支持遵守 DNA 合成筛查指南和相关条例。

- 政府应要求所有政府资助的研究只从进行客户和序列筛查的制造商处购买台式 DNA 合成设备。
- 政府应为进行严格客户和序列筛查的设备制造商提供资金，包括税收优惠或赠款。

5.4 民间社会、私人资助者、期刊和科学界应为健全的生物安全实践和台式设备制造商责任的监督提供工具和激励措施。国际组织应支持社会和政府的治理工作，以确保国际监督的一致性。

(1) 民间社会和科学界应开发资源和工具，使设备制造商更容易地进行客户和序列筛查，不断改进最佳实践。

- 应开发工具以确保设备制造商能够更有效地达到筛查的基线标准。即使在政府不要求筛查实践的国家，这些工具也将支持基线标准的采用。
- 应支持台式 DNA 合成设备供应商制定超出基线要求的最佳实践，包括开发客户筛查策略、防止序列筛查工具遭到黑客攻击或欺骗的系统、可靠地筛查较短 DNA 的方法或使用能够捕捉额外风险的数据库等。

(2) 民间社会、科学界和产业界应就一些台式合成设备用户对隐私的需求与生物安全保障措施不足带来的风险之间的权衡进行讨论。

(3) 慈善组织和风险投资公司等私人资助者应要求受资助的研究人员只能从进行客户和序列筛查的制造商那里购买设备。期刊也可对发表成果提出类似要求。

(4) 民间社会、私人资助者和保险公司应共同探索责任和保险机制，鼓励台式设备制造商和用户采用生物安全最佳实践。

(5) 国际生物安保和生物安全科学倡议（IBBIS）等组织应跟踪和支持社会和政府工作，确保国际监管的一致性。

DNA 合成技术是生物科学和生物技术进步的基础。新一代台式 DNA 合成设备有望使得研究人员和技术开发人员可以更快、更方便地获取 DNA，促进重要发现和创新。然而，这种准入也将减少恶意行为者的障碍。本报告建议的行动将有助于保护 DNA 合成技术免受意外和恶意滥用。

随着台式 DNA 合成设备的开发、商业化和市场扩张，这一领域正在迅速变化。政策制定者必须迅速采取行动，确保这些技术和公司遵循适当的生物安全规则和相关实践。通过尽早建立这些规范，可以在最大限度地降低生物安全风险的同时实现更大的益处。

刘晓 张学博 编译自 NTI