



美国工程生物学研究联盟
响应 2022 生物经济行政令的政策建议

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 11 月

美国工程生物学研究联盟

响应 2022 生物经济行政令的政策建议

编者按：2022 年 9 月 12 日，美国总统拜登签署了一项行政命令《关于推进生物技术和制造创新，以实现可持续、安全可靠的美国经济行政命令》。2022 年 12 月，美国工程生物学研究联盟（EBRC）就如何响应该项行政令发布系列报告与政策文件，并提出相关建议。2023 年 7 月，EBRC 再次发布 3 份相关的政策文件，涉及稳健生物经济中的生物防护政策、微生物组研究策略和生物碳捕获及转化，旨在为行政令的顺利实施提供有价值的建议与指导。

1. 稳健生物经济中的生物防护政策

工程生物学技术改善人类与地球健康和福祉的能力正在迅速扩展。这些技术的应用，例如抗旱作物的工程化、生物修复和病媒昆虫的控制等，可以帮助人们应对气候变化、清理污染的土壤和水、确保粮食安全。然而，为了实现这些积极影响，工程生物学产品还要在有限的物理封闭环境之外使用，这就需要采取适当的生物防护政策。目前的政策对于一些在封闭实验室系统之外应用的工程生物学产品来说是足够的，但 EBRC 在《气候与可持续性工程生物学路线图》中强调的一些新兴技术及应用可能需要进一步明确或阐明相关政策，以便监管机构进行充分评估与审查。模糊性（无论是真实的还是感知的）可能会阻碍已发布工程产品的创新，尤其是早期阶段，因为需要符合监管要求的、不确定的时间框架和成本。监管审查的更新应致力于识别潜在的意外和破坏性或危险的结果，以便对其进行评估、定性和有效缓解。监管风险评估应寻求优化工程生物学的利益，同时不过度限制创新或造成公共危害。这种风险分析应取决于具体的应用，公众可能会对新技术的预期用途和采用的安全预防措施有不同的看法。那些因基因工程改造生物体释放而受益或承担风险的社区应作为知情的利益相关者参与讨论，了解技术的细节和相关的风险评估。

重要的是，研究人员也希望他们开发的产品和技术是安全的。因此，大多数研究人员都致力于开发将适当的生物安全措施嵌入工程技术的方法。这样的技术

设计可能包括将产品限制在指定位置, 和/或防止可能持续存在并造成环境危害或损害的工程遗传物质、生物体和/或系统的意外传播。需要由监管机构、研究人员和社区利益相关者参与并制定战略性的生物防护标准、风险评估和前瞻性政策, 并可以涵盖支撑美国安全繁荣的生物经济的大量生物技术产品及应用。因此, 本文件建议采取以下步骤, 建立具有充分的生物防护预防措施, 以确保安全、有效、平等、公正和公平的综合治理框架。

1.1 投资制定标准和基础设施, 以进行适当的生物防护方法测试和研究工程技术对环境的潜在影响

资助机构应继续支持对工程生物防护方法的扩展研究, 包括定量方法, 以确定和测量基因物质从工程化的植物、微生物、动物和昆虫中逃逸的潜在结果。迄今为止, 很少开发和/或分享有关逃逸频率或其他相关指标的报告, 用以评估生物防护方法的有用性和有效性。此外, 除了建设必要的基础设施, 还需要继续扩大在环境背景下对生物技术产品的评估研究。工程生物学在环境中的许多应用都旨在解决一些面临的重大环境挑战, 如果人们不能负责任地利用新兴技术采取行动, 这本身就是一个重大的风险。

1.2 成立特别工作组来预测可能受益于生物防护的新兴技术, 并讨论对环境释放产品的担忧

美国科技政策办公室 (Office of Science and Technology Policy, OSTP) 应该成立一个由监管机构、科学家和社区利益相关者组成的工作组, 定期考虑新兴的生物防护问题并进行水平扫描, 同时, 列举潜在的基于工程生物学的产品示例, 从而帮助制定风险评估参数和审批标准。这种水平扫描活动可以与“生物安全和生物安保创新倡议 (Biosafety and Biosecurity Innovation Initiative)”协调进行或纳入其中。每个群体代表的参与, 特别是公众代表, 将确保各种反馈整合到研究和监管中, 使各方能够表达对产品和/或社会环境影响的担忧, 并讨论适当的生物防护预防措施。该工作组可以借鉴世界蚊子计划 (World Mosquito Program) 等其他活动的经验。世界蚊子计划成功地解决了监管和社区对改善全球健康的担忧, 是促进此类政策和讨论的良好范例。小组调查结果、风险评估基准和监管结论可以将工程生物学产品与非生物技术产品联系、比较, 类似于《欧洲食品安全局杂志》的做法。

数十年来,对环境释放的工程生物体或系统的研究与开发一直在进行,然而由于工程生物学的实质性进展,这些产品的规模和影响再次凸显。随着技术的不断进步,公众也更加关注环境健康和可持续性,科学界与社区利益相关者若不尽快接触,可能会失去公众对技术进步和监管的信任,从而可能影响技术的潜在积极应用。随着新技术和新产品的出现,围绕生物防护政策和研究提出的建议可以为制定治理框架提供新的视角。开发者和公众对清晰的监管程序的信任对于加快创新和扩大美国生物经济中的工程生物学至关重要,这将创造出比非生物替代品成本更低、更安全的产品,同时遵守或超过传统技术和产品的严格安全标准。科学家和公众之间有益的对话也有助于建立公众信任。如果不采取行动,将可能限制创新或对公众和/或环境带来潜在风险。

2. 微生物组研究策略: 基础设施、计算与发现

微生物组科学庞大而复杂,涉及多个学科,在美国当前和未来生物经济至关重要的几个领域都有应用。微生物组是多种微生物的群落,它们在自然界中无处不在,存在于活体宿主(包括植物、动物和人类),以及土壤、水和建筑材料中。最近,工程生物学和数据科学的进展大大加速了微生物组研究的发现。科学家的能力正在迅速扩展,包括工程化改造天然微生物组、设计合成微生物组,以及将新的微生物引入现有的微生物组。这些能力使得研究人员和产业界能够研究宿主-微生物和微生物-微生物的相互作用,执行单一工程微生物物种无法完成的复杂任务,并改善宿主和环境的结果。这些看似不同的工程微生物组的应用强调了基础发现和通用工具如何共享,以提升整个学科朝着解决国家和全球挑战的方向发展。这不仅为科学研究和行业应用开辟了新途径,同时也促进了微生物生态学、环境科学、人类健康等领域的发展。

为了实现工程微生物组的基础研究和应用开发,美国联邦政府应该: ①资助技术方法和计算工具的开发,以实现先进的微生物组操作; ②投资基础设施,以及在环境相关背景下进行工程微生物组的大规模测试; ③开发一个中央数据存储库,用于微生物组发现的竞争前数据共享。值得注意的是,这些建议与 OSTP 发布的“生物技术和生物制造的大胆目标”是一致的,并将推动整个领域的动力和生产率。

2.1 增加对可扩展工程技术、下一代组学技术和易于访问的人工智能/机器学习 (AI/ML) 的生物信息学方法的支持, 以实现先进的微生物组操作

虽然合成生物学中的成熟技术通常用于微生物的基因改造, 但为了更好地工程化改造、测试和评估微生物组, 仍需进一步开发相关的技术方法。在共培养中, 对单细胞或少量物种起作用的工程生物学技术应用于天然或类天然的微生物组时, 并不总是能产生预期的结果。当应用于非模式微生物成分时, 这些技术甚至不可能成功。因此, 开发适用于微生物组研究的技术方法是当前研究的优先领域。例如, 在微生物组中单一靶向物种的原位外源性编辑、窄谱抗生素控制, 以及宿主和微生物组之间的代谢融合等都可以促进该领域的重要进步, 并从持续投资中受益。下一代“组学”技术正在提高科学家量化和追踪核酸、蛋白质和代谢物的能力, 以便更好地探究微生物在其自然环境中的组成和动态变化, 以及与另一种生物相互作用时表现出的特征, 例如, 在植物根际或人类肠道中。这些工具可以更好地了解宿主系统的稳态和疾病状态, 并确定哪些宿主和微生物因素驱动微生物组的组成以及其他生物的植入或排斥, 这些因素可能对宿主系统产生有益或有害的影响。

实现微生物组工程的另一个重要目标仍然是确定在特定条件下具有独特组合的微生物会产生哪些表型, 类似于全基因组关联研究。这些生物信息学预测在基于已经通过实验鉴定的相同或密切相关的物种时最为准确。然而, 基于最小同源性的生物信息学预测很难将功能与微生物组中单个物种联系起来。这种不确定性可能导致在现有系统内尝试将生物体改造成目标产物时出现不可预测的行为。由于这需要大量的数据处理, 微生物组研究人员和专门从事人工智能/机器学习 (AI/ML) 的生物信息学家之间的持续合作和投资是必要的。最终, 用户友好的程序和易于访问的算法可以扩大各种计算专业研究人员分析生成数据的能力, 并随着下一代“组学”技术的不断发展而保持同步。随着对某些表型出现方式的更好了解, 工程生物学技术可以用来控制或重新设计这些表型并用于特定应用。

2.2 投资全美可访问的基础设施, 以在相关应用环境中大规模测试工程微生物组

与临床试验设计类似, 从实验室工程微生物组转化为自然环境中的最终应用时, 谨慎和循序渐进的步骤对于工程验证、安全性和有效性是非常重要的。以增量规模投资可访问的动物、现场和水测试场地, 将更有可能建立功能档案, 并了

解工程产品的局限性和脆弱性。对引入工程微生物的微生物组进行更精确的控制,有助于回答基本的科学问题,以追踪微生物的长期持久性、微生物组内的基因转移,并量化工程微生物释放的小分子或治疗剂的“剂量”。此外,还需要理解和预测在日益复杂环境中工程学的变化。最近,通过废水厌氧消化进行生物精炼以及利用合成共生体进行生物燃料和化学品生产或在其他关键碳转化应用的工作中已经得到体现,EBRC 的《气候与可持续性工程生物学路线图》中也强调了这一观点,因为这些研究很难过渡到真实世界样本和非模式物种的环境现场测试。了解和预测复杂环境中的性能和持久性,对于工程微生物组的现实生物安全和生物安保评估也很重要。这些处于探索阶段但至关重要的问题已经得到包括美国能源部(DOE)和美国国家科学基金会(NSF)在内的关键投资,可以对未来资助机制起到示范作用。

在微生物组测试研究中建立机构间合作机制,可以确保可扩展的基础设施得到持续的资助,并以协调、非冗余的方式进行。虽然这种基础设施可以由大型公司和高校自行建设,但无法适用于初创公司或小型大学,从而可能错失一些有价值的创新。一般来说,需要具有适当环境条件的较小规模受控空间,以研究新技术的应用,但许多人仍然负担不起。一些高校与行业的合作伙伴和国家实验室已经投资于现场测试的基础设施和清洁动物设施,进行可明确控制微生物成分的微生物组实验。哈佛大学消化疾病研究中心就是成功案例,它证明了如何投资清洁动物设施,以在治疗和疾病方面有效地测试精确构建的微生物组的假设。这些案例表明,通过可持续的联邦投资进行微生物组测试是可以实现重大研究进展的,但仍需努力扩大其在美国的可及性。

2.3 建立一个具有标准化报告格式的中央数据存储库,用于竞争前的数据共享

利用当前的组学技术,几乎所有的微生物组研究人员都能够生成一个适度规模的数据集。在生物学的几个领域,数据囤积是一个紧迫的问题。在微生物组研究中尤其值得注意的是,共享真实世界采样的数据可以建立更集体、更连贯的微生物组图像,从而帮助所有研究人员。随着研究人员和资助者更多地投资基因型到表型和系统生理学实验,由此产生的成果有可能对生物经济几乎所有部门的广泛微生物组技术产生影响。虽然学术界已经认识到数据共享的价值,许多期刊和资助者也要求这样做,但目前还没有统一的格式或普遍可用的工具以研究人员可

使用的方式收集和分析结果。因此,研究人员和初创公司不得不承担从零构建数据集的额外负担。大型公司在构建大型数据集方面投入了大量资金,并且没有动力在内部收集和存储数据之后再行共享。如果这家公司倒闭,这些宝贵的知识产权可能会丢失。如果能与联邦层面维护的中央存储库达成竞争前的数据共享协议,所有想进行分析的人都可以访问,早期研究人员将因此受益。重要的是,对于这些国家资助的早期发现进行充分记录和广泛传播,可以为整个微生物组研究提供信息。然而,这就必须对收集的数据类型和报告格式制定统一的标准。

各机构已经实施了一些数据举措,但要确保其成功,还需要持续投资、机构间合作,并减少科学家跨机构合作的障碍。国家微生物组数据协作项目(National Microbiome Data Collaborative)、蛋白质数据库(Protein Data Bank)和 EMBL-EBI MGnify 计划可以作为构建数据库和标准化数据收集的成功模式,这些资源的协调沟通是非常有益的。如果中央储存库由联邦政府管理,可以开发即插即用的分析工具,以便微生物组研究人员可以接受培训并使用该数据库,同时向储存库报告相关信息。最终,用户友好的程序和可访问的算法可以提升各级计算专业研究人员分析生成数据的能力,与下一代组学技术访问的不断增长保持同步。此外,还可以咨询美国微生物学会和其他科学联盟,了解所需的标准类型,建立报告制度,并公开宣传可用的工具。

总之,虽然工程微生物群的能力正在加速,但仍有许多基本问题需要解决,例如,开发可以协调政策并投资开发微生物组的工程工具、计算和可扩展基础设施,以促进美国生物经济的安全扩张。工程微生物组可以作为研究系统和环境的活工具,并具有多种有益的应用,包括生物传感、生物修复、农业、递送系统等。

3. 生物碳捕获和转化: 建立可持续的工程生物使能经济

美国 and 全球经济体需在 2050 年前实现二氧化碳(CO₂)净零排放,才能避免气候变化的严重影响,包括常规灾难性天气和野外大火、极端赤道干旱、大规模人口迁移和沿海破坏。工业制造、运输和发电共同造成了美国 75%以上的 CO₂ 排放。虽然这些行业的电气化和脱碳正在加速进行,但需要新技术来捕获、转化和永久封存每年数十亿吨的 CO₂。鉴于碳是包括食品、化学品、材料和燃料在内的基本日常产品的主要组成部分,人们还需要找到依赖化石碳原料制造工艺的可持续替代品。

生物碳捕获和转化特别适合这一重大气候挑战,因为它可能每年消除 2-10 亿吨 CO₂ 排放,同时将其中一部分碳转化为这些基本产品。工程生物学技术可以建立现有的、利用 CO₂ 和其他可再生或废弃碳源的生物能力,并使这些原料能够转化为现代社会所必需和普遍存在的碳基材料。未来,需要远离原始化石碳,捕获大气中的 CO₂ 和其他碳氧化物;下文综述了工程生物学的相关探索以及实现这一目标的可能方法。

3.1 碳捕获和转化的工程生物学

植物、藻类、古菌和细菌等工程生物有可能利用 CO₂ 和其他碳氧化物,通过对生物体进行修饰或通过工程酶和无细胞系统的工程化改造,制造各种各样的产品。生物系统应用的优点之一是,很多生物体可以自然代谢 CO₂ 或其他形式的碳。工程的进步可以增强生物体的自然能力,而不需要产生新的途径和能力。此外,与其他非生物技术不同,生物系统具有固有的灵活性,能够处理多样化、有时混乱的输入流,使其成为捕获大气 CO₂ 或其他碳排放的主要候选者。

利用工程生物学增强生物体的碳捕获、转化和封存能力,是从线性化石碳供应链转向循环碳经济的重要步骤。生物体吸收大气或其他碳源的过程称为碳捕获,由碳转变为最终产品的过程称为碳转化,例如食品、化学品、材料和燃料。碳捕获和转化能力可以被设计成单个生物体,也可以在一个系统内分裂为多个生物体或步骤,无论是生物的还是非生物的。结合生物碳捕获和转化,碳封存,即长时间停止使用碳,可以帮助减少大气中的 CO₂ 总量。工程生物可以用来加速自然碳沉积和地质形成过程,从而逆转石油和化石燃料开采。即便如此,最有效的固存方式是将原始化石碳留在地下。生物碳捕获和转化是工程生物学在摆脱化石碳经济方面最具影响力的应用,因为它们可以直接替代使用化石原料的工艺,从长远来看,可以降低生物封存的必要性。

通过提高天然途径的效率,可以在工程生物体中增强碳捕获。这是通过提高参与该途径的酶的转化率来实现的,或者通过将这些途径或酶移植到其他生物体中引入碳捕获能力。尽管这是一个活跃的研究领域,但在对这些途径的完整理解方面仍然存在差距。许多 CO₂ 固定途径,包括最高效的 Wood-Ljungdahl 途径(厌氧乙酰辅酶 A 途径)都是复杂的,有数百种参与生长和相关能量转换的酶的网络构成。另一个必须开发的关键碳捕获能力是在工业规模上捕获释放的和环境中

存在的碳。工程生物目前主要在研究环境中使用控制量的 CO₂ 或甲烷作为输入来进行测试。改进气体发酵技术对于实现这种可扩展性至关重要。

过去十年里，工程生物学在碳转化方面取得了重大进展；通过 DNA 编辑和蛋白质增强技术，对基因和酶进行修饰，构建新的途径，已经产生了许多可以生物合成的化合物。然而，这些生物生产工艺很少适用于工业转化，因为成本远高于现有的石油化工生产。旨在提高生物生产工艺的效价和产量，以提高工艺经济性的专门研究工作正在应对这一挑战。另一个关键的发展领域是巩固碳捕获和转化能力，例如，直接使用碳氧化物生产商品化学建筑材料，如乙烯和丙烯。

碳的捕获和转化可以产生横跨生物经济多个领域的潜在产品。例如，可持续肉类的替代蛋白质可以由转化 CO₂ 的工程细胞产生，以同时减少食品和农业领域的碳排放并增加碳吸收。为了生产目前以石油为基础的产品的替代品，工程生物学可用于生产生物基和生物合成的化学品和材料，例如，塑料前体、粘合剂、涂料、纺织品和其他特种化学品。用于航空、卡车运输和海运的可持续高性能生物燃料以及其他形式的生物能源可以采用工程生物体，使用可再生原料进行生产，从而减少运输和能源部门的净碳产量。EBRC 的《气候与可持续性工程生物学路线图》详细介绍了工程生物学可以实现的更多潜在碳捕获和转化能力。

3.2 实现大规模、工程生物碳解决方案的短期和长期行动

尽管商业领域也有一些工程生物学驱动的碳捕获和转化技术，但大多数仍处于研发阶段。需要对这些研究活动及其所能实现的技术进行持续投资，包括仔细分析技术经济、产品和工艺的碳足迹、总体碳强度以及副流程的潜在转化。此外，需要制定政策和法规来激励和增加碳捕获和转化技术的采用，以确保其在生物经济中的地位，特别是提高其当前和近期与化石原料的竞争力。

在短期内，尽管潜在的工程生物学研究和技术在足够的资金和支持下不断成熟，可以扩大和部署现有的、经过商业验证的生物碳捕获和转化能力，但仍需要继续投入资助，从而使得现有技术达到大型和分布式规模。厌氧消化和气体发酵技术的成熟将使其大规模部署成为减少工业过程 CO₂ 排放的有效行动。通过气体发酵生产乙酸盐、乙醇、丙酮、异戊二烯和异丙醇等化学品的碳负生物制造过程已经得到证明并扩大了生产。成本和成本竞争力是这些技术商业化的主要障碍。生物基和生物合成产品的补贴和计划有助于从建立在化石碳产品基础上的经济，

转型为食品、化学品、材料和燃料由可再生、工业捕获或大气碳源来源的经济。

工程生物碳解决方案的广泛实施需要一些长期行动，包括技术进步、市场发展以及通过投资、政策和法规提供的持续支持。工程生物学技术继续发展，主要包括 2 个方面：①利用各种回收、废物和大气碳原料，其中许多碳浓度低，含有各种杂质；②提高生物制品的产量、生产力和多样性。随着越来越多的碳捕获和转化技术的发明和部署，必须为其原料和产品开发合适的市场。生物原料与化石原料在供应链管理、物流和可持续性等方面存在明显差异。许多生物质原料是季节性供应的，这可能导致生物基产品供应量的波动，必须加以解决并降低风险。从长远来看，随着工程生物碳捕获和转化越来越多地融入经济，供应链方面的考量至关重要。克服这些短期和长期挑战将有助于建立可持续的生物经济，其中，CO₂ 和其他碳氧化物是必不可少的原料，而不是加剧气候变化的排放。

综上所述，工程生物学有望通过碳捕获和碳转化来改变经济，这是缓解气候挑战所需的，同时满足社会对食品、化学品、材料和燃料的需求。利用这一承诺，可以采取多种措施支持扩大和激励现有生物碳捕获和碳转化技术的部署，推进利用回收、废物和大气碳的工程生物技术，开发生物原料和生物合成产品的市场。促进工程生物学碳捕获和碳转化领域的投资、政策和法规对其开发、采用和广泛实施至关重要。

刘晓 张学博 编译自 EBRC