

王盼娣,熊小娟,付萍,等.《生物安全法》实施背景下对合成生物学的监管[J].华中农业大学学报,2021,40(6):231-245.

DOI:10.13300/j.cnki.hnlkxb.2021.06.028

《生物安全法》实施背景下对合成生物学的监管

王盼娣,熊小娟,付萍,吴刚,刘芳

中国农业科学院油料作物研究所农业农村部油料作物生物学与遗传育种重点实验室/
农业农村部植物生态环境安全监督检验检疫测试中心,武汉 430062

摘要 2020年10月17日,全国人大常委会通过了《中华人民共和国生物安全法》(简称《生物安全法》)并自2021年4月15日起施行。《生物安全法》是我国第一部生物安全领域的带有基础性、全局性的框架法,只规定基本的原则和要求。生物技术的研究与应用安全、病原微生物实验室生物安全、防范生物恐怖及生物武器威胁是《生物安全法》所涉及的8个方面生物安全风险中的3个主要内容,而合成生物学又与这3个方面紧密相关。合成生物学作为近几年全球的研究热点和颠覆性的前沿生物技术,可以应用于人工合成病毒或细菌,存在制造生物恐怖和生物武器的风险及威胁,其监管也备受关注。本文首先阐述了《生物安全法》的实施对生物技术安全发展的意义,然后介绍了合成生物学的定义和发展现状,并分析了合成生物学面临的生态安全、生物防御和生物伦理三大风险,综述了合成生物学在各国的监管现状,指出《生物安全法》的出台为我国合成生物学的管理制定了框架,最后,提出在法律层面和技术层面如何更好地加强合成生物学风险的预防及管控。

关键词 生物安全法;合成生物学;生物技术;风险;监管

中图分类号 D 922.69 **文献标识码** A **文章编号** 1000-2421(2021)06-0231-15

1 《生物安全法》的实施对生物技术安全发展的意义

生物技术是人类采用科学技术手段、结合生物科学知识及科学原理,为人类提供所需要的产品、物质或服务,是一门新兴的、综合性的学科(<https://www.oecd.org/>)。近几十年来,生物技术飞速发展,如合成生物学、基因编辑、基因驱动等前沿生物技术日新月异,取得了许多重大突破,生物技术在医药、农业和工业等领域的广泛应用为人类的发展带来巨大经济利益和社会效益,然而新问题和新风险也不断涌现,如生物技术的误用及谬用、重大传染病疫情和生物武器等,这些负面影响及潜在的风险对国家的生物安全也已构成严重威胁^[1-3]。伴随着新型冠状病毒肺炎疫情全球暴发,国际社会空前关注全球生物安全和人类命运共同体建设,生物安全已被列为我国国家安全体系重要组成部分,凸显

生物安全治理的重要性^[2]。

生物安全是指国家面临与生物有关的各种因素对国家经济、生态环境及人类健康造成风险与影响时,能够有效防范、应对及维护安全的能力^[3-4]。生物安全主要包括防止生物技术的滥用、防控传染性疾病和动植物疫情、防御生物武器威胁和生物恐怖袭击、保护生物遗传资源以及与生物有关的其他安全,也就是确保生物技术安全、生物物种安全、生物产品安全和生物生态环境安全^[5]。生物安全对于促进国家经济发展、保障人类生命健康及保护生态环境至关重要,是我国国家安全的重要领域之一,与我国的战略目标和核心利益紧密相连^[6-7]。

生物技术的迅猛发展所带来的潜在风险给我国生物安全的管理带来了巨大的挑战^[8]。任何技术都有两面性,仅依靠新的技术来解决安全问题,以及依靠伦理道德约束技术进步相关的潜在安全还远远不够,还必须有法律法规等制度的约束。我国于2021

收稿日期:2021-08-25

基金项目:农业农村部转基因生物新品种培育重大专项(SQ2019ZD080018);中国农业科学院油料作物研究所级重点任务新兴学科建设合成生物学专项(CAAS-OCRI-XKPY-202106)

王盼娣,E-mail:wangpandi@caas.cn

通信作者:吴刚,E-mail:wugang@caas.cn;刘芳,E-mail:liufang03@caas.cn

年4月15日起实施了《中华人民共和国生物安全法》^[6](以下简称《生物安全法》),《生物安全法》是生物安全领域内的第一部基础性、综合性、系统性和统领性的法律,紧密承接《中华人民共和国国家安全法》(以下简称《国家安全法》)的精神,是《国家安全法》的特别法,又统领生物领域内的相关法律法规等,如《中华人民共和国种子法》《中华人民共和国食品安全法》《农业转基因生物安全管理条例》。《生物安全法》共10章88条,明确了我国生物安全的重要地位及基本原则,贯彻落实了习近平总书记关于生物安全法指示精神、国家安全观、国家生物安全战略和政策,它的及时出台为我国防控传染病、保护人民生命健康、规范生物技术发展、防范生物恐怖与生物武器威胁等提供了重要的法律依据,为维护国家生物安全构建了严密的法律防线^[6,9]。

《生物安全法》高度重视生物技术可能造成的生物安全问题,明确规定了生物技术研究和应用的基本原则和要求,即坚持以人为本、风险预防、分类管理和协调配合的原则。《生物安全法》明确规范了生物技术的研发与应用安全、病原微生物实验室安全、防范生物恐怖及生物武器威胁,确保生物技术的健康发展和国家生物安全,这三方面内容与合成生物学具有紧密的联系。《生物安全法》针对生物技术可能带来的各种风险所建立的严密的风险防范机制并不是要禁止生物技术的发展,而是为了给生物技术提供更大的发展空间和支持。为了提高我国的生物安全保障能力,国家鼓励生物科技创新,支持生物科技产业发展,加强生物科技人才队伍建设。同时,《生物安全法》也坚持通过发展生物技术,提高科技水平,进而解决生物技术发展可能带来的各种问题,而这也符合我国当前国情及立法需求^[10]。

2 合成生物学的定义和发展现状

合成生物学是近年来新兴的前沿生物技术,被喻为可以改变未来的颠覆性技术。它是以生物学、化学工程、电子工程、信息学、计算科学等相关学科发展为基础的一门新兴多学科交叉汇聚的工程学科。合成生物学以工程化的设计理念,采用标准化的生物元件和基因线路,对生物系统进行有目标的

设计、改造乃至重新合成,它突破了生命发生与进化的自然法则,促进了对生物密码从“读”到“写”的质变,实现了由传统的“格物致知”向“建物致知”转化^[11-12]。目前合成生物学的研究应用主要包括两方面:一是“自上而下”的方法,即改造和重新设计天然的、现有的生物系统,增添新的功能;二是“自下而上”的方法,即根据生物元件和基因线路,创造新的、非天然的人工生命系统。合成生物学是生物技术在基因组和系统生物学时代的延伸,它将原有的生物技术上升到系统化和标准化的高度,把生物技术推向平台化的工程生物学层次,不仅能完成传统生物技术难以胜任的任务,还将在学科交叉和技术整合的基础上,孕育技术创新的飞跃^[13]。

1911年,“合成生物学”首次出现于《生命的机理》一书中^[14],Stéphane Leduc认为物理学机制可能产生生命;1965年,中国首次人工合成蛋白质-牛胰岛素^[15],这也是世界上首例;1981年,中国首次人工合成具有生物学功能的核糖核酸-酵母丙氨酸 tRNA^[16],这些研究成果为合成生物学的发展奠定了基础。21世纪初,合成生物学得到广泛重视,也获得了一系列的成果(图1)。合成生物学的发展可分为4个阶段^[17]:2000年至2003年的早期阶段,在该时期产生了很多研究手段及理论,建立了基因线路工程^[18]并在代谢工程中成功应用^[19-20];2004年至2007年的初步发展期,Chan等^[21]的研究成果开启了“重塑生命体”的大门,虽然合成生物学技术发展较慢,但研究领域也正逐渐扩大^[22];2008—2013年为创新及应用期,基因编辑、基因合成等技术使合成生物学研究及应用领域大大扩展^[23-25],Gibson等^[26]合成了第一例人造生命,Amyris公司也通过改造酵母商业化生产青蒿素;2014年至今为快速发展期,技术全面提升^[27-29],不仅实现了原核生物到真核生物的跨越^[30],还合成了最小的细胞——简约版支原体^[31],我国在2017年从头设计并人工合成了酿酒酵母的4条染色体^[32-34],在2018年成功合成了单条染色体酵母细胞^[35],成为世界首例,这也意味着通过人工干预,可以将天然复杂的生命系统进行简化,甚至可以创造出新的生命。此外,合成生物学在医学、农业、食品、环境治理、能源、军事和防御等领域均获得丰硕的研究成果^[36-37](表1)。

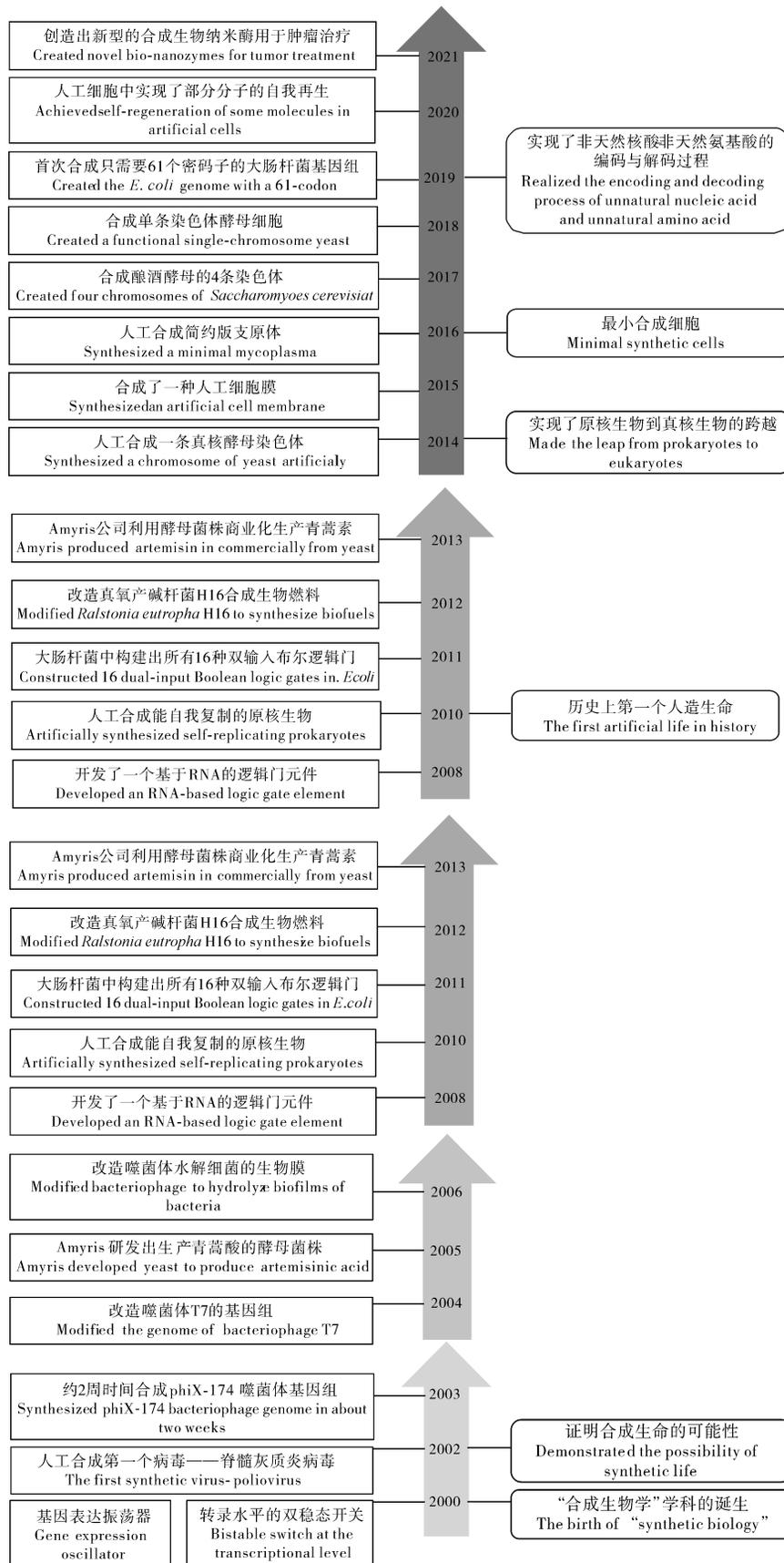


图 1 21 世纪合成生物学研究的代表性进展

Fig.1 Representative advances in synthetic biology research in the 21st century

表 1 合成生物学技术在各个领域的应用
Table 1 Application of synthetic biology technology in various fields

领域 Fields	应用 Applications	目标 Goals	文献 References
医学 Medicine	利用活细胞和无细胞系统生产小分子、短肽、抗体结合物或疫苗;利用 CRISPR-Cas 对遗传性疾病进行精确的基因组编辑;改造工程微生物或噬菌体以患病细胞为靶标进行治疗;开发新方法用于敏感病毒的快速诊断和预防 Produce small molecules, short peptides, antibody conjugates or vaccines using live cells and cell-free systems; edit genome precisely of genetic diseases using CRISPR-Cas; use engineered microorganisms or phages to target diseased cells for therapeutic purposes; develop new methods for rapid diagnosis and prevention of sensitive viruses	更便捷地生产短肽、抗体等;推动制药业的发展,开发新型治疗方法 Produce short peptides, antibodies easily, advance the pharmaceutical industry and develop new therapeutic approaches	[38-44]
农业 Agriculture	改造植物生物系统以提高农作物的产量(如提高碳固定效率、减少 CO ₂ 的损失,非豆科作物建立固氮机制)、增强抗病性和改善营养状况;开发新型肥料-基于微生物的肥料 Modify plant biological systems to improve crop yields (such as improve carbon fixation efficiency, reduce CO ₂ losses, establish nitrogen fixation mechanisms in non-legume crops), enhance disease resistance and improve nutritional status; develop new microbial-based fertilizers	缩短育种时间,提高作物的产量或营养品质 Reduce breeding time and improve crop yield or nutritional quality	[45-49]
食品 Food	利用工程微生物生产营养物质、处理食品废物、检测食品安全等;利用酵母生产各种基于植物或细胞的替代蛋白质产品 Use engineered microorganisms to produce nutrients, treat food waste, test food safety, etc; use yeast to produce alternative protein products based on plant or cell	解决食品短缺、营养不均等问题 Solve issues such as food shortages, nutritional inequities	[50]
环境治理 Environment governance	通过工程微生物分解传统塑料、生产可生物降解的塑料,探索重金属和稀土元素的再生和回收,回收电子废物;开发生物传感器技术监测和分析污染物 Use engineered microorganisms to degrade conventional plastics, produce biodegradable plastics, explore heavy metals and rare earth elements to regenerate, recover e-waste; develop biosensor technology to monitor and analyze contaminants	减少废物的产生,并提高其可回收性 Reduce waste generation, and increase its recyclability	[51-54]
能源 Energy	利用农业和能源作物、二氧化碳及农业和工业废料等原料生产生物燃料 Produce biofuel from feedstocks such as agricultural and energy crops, carbon dioxide, and agricultural and industrial wastes	减少对化石燃料的依赖,开发生态友好的新型燃料 Reduce dependence on fossil fuels and develop new fuels that are eco-friendly	[55-58]
军事和防御 Military and defense	改造微生物检测爆炸物;制造细菌武器 Modify microorganisms to detect explosives; create bacterial weapons	维护国家安全 Maintain national security	[59]

3 合成生物学面临的风险

基于合成生物学给社会经济及人类生活带来的巨大利益,世界各国均高度重视合成生物学的发展,将其列入核心技术领域,并给予大力支持。然而,合成生物学发展迅速的同时,其潜在的风险和威胁也引起了全球的重视及各国政府政策制定者们的关注^[60-61]。合成生物学所面临的伦理问题分为非概念性伦理问题即生物安全问题以及概念性伦理问题,生物安全问题又分为生态安全问题以及生物防御问题^[62-64]。

3.1 生态安全问题

生态安全问题是指由人工合成的生物逃逸可能引发的生态灾难。合成生物学通过改造、引入、重构生物体的“代谢途径”以改变生物体的代谢性状和表现特性等,人为改造的生物系统其适应性尚不确定,所涉及的遗传物质在自然界中可能会在生物间传递,变相形成筛选压力而改变生物多样性^[65];人为改造的生物系统其进化尚不确定,它们释放到自然环境中会在自然选择的压力下发生突变,突变后极有可能与环境或环境中其他生物之间产生不可预测的相互作用,从而引发不可控的生态灾难^[66];人为改造的生物系统可能对人类产生不确定的安全问题,治疗患病细胞的细菌或病毒对正常细胞产生怎样的影响具有不确定性,实验室改造的各种有害病毒、疫苗等一旦感染人类形成传播,将会威胁全人类的生命^[15]。正是这些未知领域使我们对于人为改造生物系统对生态产生累计效应的影响尚存疑问,其构成的潜在重大安全风险不容小觑,应当时刻警惕。

目前在合成生物学的研究中,对环境释放的管控非常严格,不管是美国的环保部,还是中国的农业农村部,迄今为止,尚未批准过富集重金属的微生物或者任何一种基因驱动改造过的蚊子^[14,67]。基因驱动是近年来新兴研究热点之一,是指某些特定基因型或基因性状在种群中有偏向性的遗传给后代的一种自然现象,也被称为超孟德尔遗传^[67]。利用基因驱动技术,可以用来防治害虫、控制传染病和控制入侵物种等,但是基因驱动生物体在野生环境中占据优势,可持续存在多个世代甚至无限期,具有高度的侵略性^[66,68],如果利用基因驱动技术制造蚊子等昆虫武器进行病毒传播,只需顺利经历10个世代,转基因蚊子在野生群体中就可至少增加1 024

倍^[69]。人工改造后的细菌为了便于人工筛选,往往都有抗生素基因,如果致病菌通过基因水平转移获得这些抗生素基因,将获得抵抗抗生素的能力,或者如果致病菌获得其他基因可能导致更强的致病性,一旦感染人类,治疗难度将大大增加;而且人工改造后的生命体往往具有生存优势,一旦有意或无意释放到野生环境中,可能会因没有限制而无限增殖,也可能在生态环境中由无害变为有害,进而对生态安全造成严重威胁。

目前对合成生物体的监管政策尚待完善,需要有效控制潜在的风险。如2005年,从事流感病毒研究的美国科学家们希望深入了解“西班牙流感”病毒的生物学特性复活了西班牙流感病毒,该病毒曾造成5 000万人的死亡^[70];2012年,为了研究禽流感病毒H5N1的传染性及其致病性机制,荷兰的Fouchier小组^[69]与美国的Kawaoka小组^[71]人工改造了其基因,使其不仅能在禽类中传播,还能在雪貂类哺乳动物中传播,而且传染性更强、致命性更高;2013年,中国科学家将H5N1禽流感病毒与甲型H1N1流感病毒重组后,构建了127种重组病毒,而且有些病毒还具有气溶胶传播的能力^[72]。一旦这些病毒意外泄露,对人类社会产生的负面影响不可估量。而且,现在技术先进,信息网络发达,基因合成及测序公司的成本也越来越低^[73],除了科研工作者和生物技术公司合成基因,还有一些生物爱好者,直接网络下单就可以合成所需片段,而他们也最可能意识不到生物安全,而引发一些意外事件。

3.2 生物防御问题

合成生物学拓展了创造新武器的可能性和范围,它还扩大了可以开展这种工作的行为者的范围,并减少了所需要的时间。合成生物学为构建危险的细菌或病毒提供了技术支持,一旦合成生物学技术成熟,生物黑客或者恐怖分子利用它来制造生物武器,或进行生物恐怖活动的可能性将大大增加,威胁全人类的生命安全。理论上,通过合成生物学手段制造出的毒性、传染性、耐药性更强的病毒或超级细菌杀伤力更大。现在很多生物高致病性细菌、原核生物和真核生物的基因组信息都是对外公开的,可以免费下载,恐怖分子或极端分子可以轻易通过网络下单、邮寄即可购买得到DNA序列或病毒,而且许多学术期刊也为危险病毒和细菌的致病性及传播提供了方法。一旦利用合成生物学技术合成有毒或致死的病原体制造生物武器进行生物恐怖袭

击^[10,68],后果不堪设想。

关于化学物质、生物化学物质和毒素,合成生物学模糊了化学武器与生物武器之间的界限。合成生物学还可以用于生产精细化学品,如吗啡和海洛因等违禁药品,可能被用于非法生物经济。美国斯坦福大学的 Christina 课题组利用改造后的酵母细胞成功将糖转化为鸦片^[74],人们对于利用合成生物学改造天然微生物用于生产毒品的担忧日益加深,相较于植物或化学合成法,微生物合成具有操作简单便捷和成本低的特点。可通过简单的遗传通路产生的高效力分子最受关注,它们能够用有限的资源和组织来开发,而这一旦被不法分子利用,将产生严重的后果。

3.3 生物伦理问题

合成生物学家在实验室中创造“进化法则”未创造的生命形式,违背了顺应自然发展规律的伦理,打破了生命的神圣感,模糊了自然与非自然的界线,使人们在传统认识中受到了极大的冲击,由此引发合成生物学在“逆”自然以及哲学、宗教等意识形态的激烈争论^[15,75]。而且随着合成生物技术的进一步成熟,虽然可以解决人类器官移植、开发癌症治疗新方法等,但是鉴于技术的高昂成本,以后是否只能是富人的特权尚存疑虑。

专利和知识产权制度有助于鼓励科技创新,但是合成生物学涉及较多的基础生物工程技术以及基因元件,而这些方面大量的已授权专利反而会限制合成生物学的发展。此外,合成生物学的成果是否应该以及如何申请专利、亦或是成果共享,所涉及的伦理或安全隐患问题也存在激烈争论。

合成生物学所面临的问题不是我国在该领域研究的绊脚石和束缚,我们进行合成生物学安全及伦理问题的研究是以积极的态度寻找解决问题的方案,促进未来生物安全的可持续发展。

4 合成生物学的监管现状

4.1 国外对合成生物学的监管

针对生态安全问题,目前世界各国虽然出台了一些法律法规,但主要是为了规范包括合成生物学的前沿生物技术,大多数国家对合成生物学的监管主要基于生物技术和遗传修饰生物(genetically modified organisms, GMOs),监管的重点也主要是研发过程中和生产应用中可能发生的风险^[76]。但是合成生物学与传统基因工程又不完全一样,它是

基因工程学发展的高级阶段,是基因工程学接纳定量和抽象基础上的重构为主要工程手段和研究方法的阶段。有学者认为没有必要专门立法来防范合成生物学的风险,因为很多风险与基因工程相关风险是相同的,如基因流动、基因漂移等;也有学者认为必须设立相关法律法规,因为合成生物学可以合成新的非天然的基因组,并且存在各种潜在的风险问题,产品具有更多不确定性,且现有的风险评估框架,可能不能完全处理合成生物学的风险问题,在制定相关政策法规时,可以借鉴转基因领域的相关法律法规及规范制度。

美国政府近年来相继从法律、政策等层面加强了对合成生物学的监管力度,制定了相关操作规范等,建立了合成生物学的管理构架。在法律层面,美国对基因工程(包括合成生物学)产品的监管依据来自1986年出台的《生物技术管理协调框架》^[77],协调框架将监管的主要责任分配给3个机构共同监管,包括食品和药物管理局(FDA)、美国农业部(USDA)动植物卫生检验局(APHIS)和环境保护局(EPA),并参照当时存在的一系列法律,如《食品、药品和化妆品法》《植物害虫法》《有毒物质控制法》等;2004年,美国国立卫生研究院成立了国家生物安全科学顾问委员会,加强对包括合成生物学在内的科研成果进行监督和管理;2010年《高致病性病原体的管理办法》指出,有功能的DNA病毒,无论是天然的还是人工合成的,均纳入监管体系^[78];2012年《美国法典》明确规定,人工合成基因序列达到与天花病毒85%相似性,即属故意合成、制造天花病毒^[79];2018年,美国通过了更为严格的《出口管制改革法案》,对包括合成生物学在内的新兴技术进行集中管制。在政策层面,2010年,美国发布了《合成双链DNA供应商筛选框架指南》,对合成双链DNA的供应商进行规范,避免有人恶意获得有风险的毒素或制剂等^[80];同年,生物伦理问题研究总统委员会(PCSBI)审查了与合成生物学有关的伦理问题,产生的报告《新方向:合成生物学和新兴技术的伦理》提出了18项建议,主要建议是“联邦政府开始协调和监督所有联邦机构在合成生物学领域的工作”,且报告作者“不建议需要设立其他机构或监管机构来监督合成生物学,但建议政府保持对科学进步的了解,并对公众的潜在利益和风险保持前瞻性”^[81]。2012年出台《生命科学两用性研究监管政策》,2014年出台《科研机构生命科学两用性研究监

管政策》,同时制定了一系列的安全指南和监管措施,从病原体管理、科研人员管理、科研机构管理、DNA 筛查等方面,全面确保包括合成生物学在内的前沿生物技术的健康发展^[82];虽然美国为更新合成生物学的监管框架已做出很多努力,但是有些政策出台时间较长,对于新兴技术的管理相对滞后。

欧盟针对合成生物学没有专门立法,认为合成生物学也是 DNA 重组技术,对其监管基于 GMOs 监管框架,参照《转基因生物管理条例》,并制定了一系列指令,如第 90/219/EEC 号指令、第 90/220/EEC 号指令等,涵盖了基因工程领域全过程,如研发注册、运输及安全使用等,同时强调科学界需要制定自律行为准则^[83],此外,欧盟也极其重视出口管制,出台的法规也明确规定了危险性生物材料的运输和处置等。虽然颁布了很多条例和指令,但是欧盟的监管较为分散,各个缔约国还需要制定符合本国国情的制度。

日本、澳大利亚与欧盟的监管体系类似,均没有专门立法,都是基于 GMOs 监管框架规范合成生物学。针对前沿生物技术,日本出台了《管制转基因生物使用、保护与持续利用生物多样性法》和《重组 DNA 实验指南》,明确规定基因修饰过的生物,若在日本进行研发必须获得审批许可。

澳大利亚于 2000 年出台了《基因技术法》,根据研发活动的性质和风险程序进行监管;2015 年出台了《生物安全法》,通过风险评估及等级,重点监管高风险物质,以确保国家的生物安全。

以色列虽未专门立法,但是成立了生物安全委员会、机构安全委员会、生物伦理委员会和动物实验委员会,全面规范包括合成生物学的生物技术的研发与应用,而且国家安委会定期审查,并颁布了一系列配套的法律法规,如《医疗、生物和化学实验室安全监督令》和《动物试验法》等^[84]。

针对生物防御问题,《禁止生物武器公约》明确规定禁止发展、生产和存储生物武器,并一律销毁^[85]。美国颁布的《涉及重组 DNA 研究的生物安全指南》和《合成双链 DNA 供应商筛选框架指南》,规定对 DNA 合成的订单,要求进行客户筛选、序列筛选和后续筛查。这些监管不仅依靠企业本身,还需要政府的强制参与。2018 年,美国发布《合成生物学时代的生物防御》报告,首次评估了生物防御的必要性,分析了合成生物学潜在风险的威胁,并介绍

了具体措施。英国也于 2018 年出台了《英国生物防御战略》,提出面对生物威胁时采取的措施^[86]。日本于 2019 年出台了《生物战略 2019》,推动前沿生物技术的发展,并提出要重视生物技术潜在的风险及威胁。

4.2 我国对合成生物学的监管

虽然目前我国合成生物学研究从基础到应用、从技术到工程均还处于起步阶段但发展迅速(图 2)^[87-90],我国已在上海、天津和深圳等地建设科研基地^[91],其中天津大学在 2018 年 10 月获批了合成生物学前沿科学中心,是教育部批复建设的首批 6 个前沿科学中心之一,旨在建设成为具有国际“领跑者”地位的创新中心。2019 年度国家重点研发计划合成生物学重点专项立项 30 项。针对合成生物学可能存在的风险及生物安全问题,我国政府及学术界高度重视并多次开展相关研讨会,如香山会议、“三国六院”会议及东方论坛等,我国对合成生物学的监管,还处在制定和逐步完善相关法律法规条例等阶段^[2,92]。

针对生态安全问题,目前主要参照基因技术和转基因生物管理规范^[93],如《基因工程安全管理办法》《农业生物基因工程安全管理实施办法》《农业转基因生物安全管理条例》《农业转基因生物安全评价管理办法》《农业转基因生物(植物、动物、动物用微生物)安全评价指南》及一系列检测标准。此外,为了确保前沿生物技术的健康有序发展,2017 年,科技部出台了《生物技术研究开发安全管理办法》^[94],其中对风险等级及法律责任等进行了规范;2018 年,科技部将“合成生物学”列为“国家重点研发计划”的重点专项,其中涵盖合成生物学的伦理、法规政策监管框架的研究;2019 年,国家卫健委颁布了《生物医学新技术临床应用管理条例(征求意见稿)》,将合成生物学列为高风险生物医学新技术,并提出临床研究分级管理;2019 年,科技部颁布《生物技术研究开发安全管理办法(征求意见稿)》,提出“高风险、一般风险、低风险”的分级管理,并建立风险防控系统,明确了法律责任。虽然我国制定了一系列的规范制度,转基因的监管政策也暂时适用于合成生物学,但是随着 DNA 合成、基因编辑、基因驱动这些跟合成生物学密切相关的技术的发展,对合成生物技术的监管也将提出更高的要求。2020 年,全国人大常委会出台了《生物安全法》,健全风险

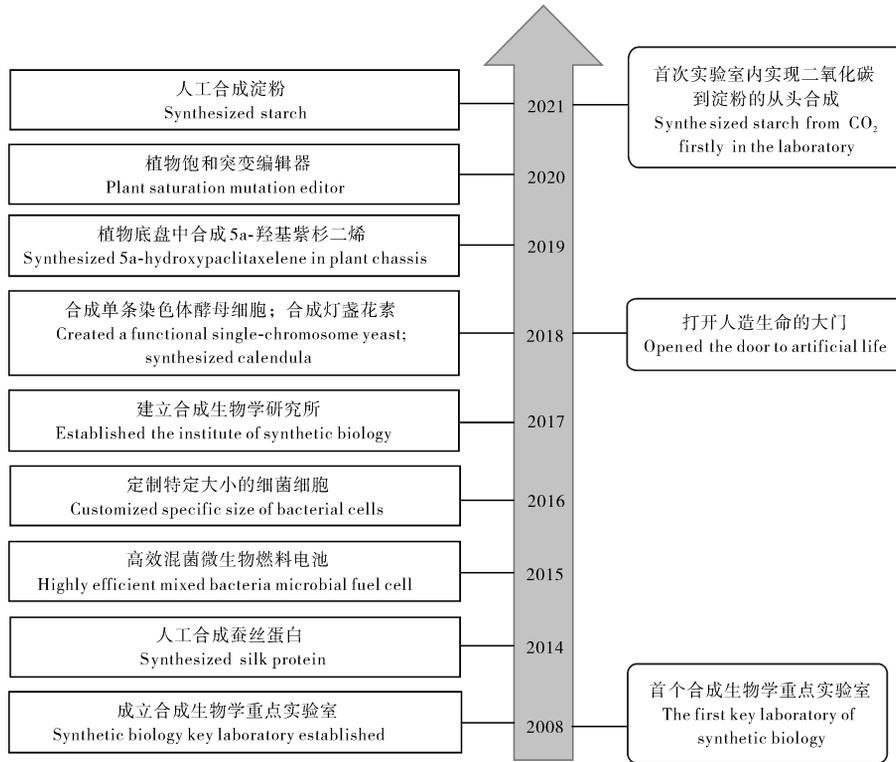


图 2 我国合成生物学研究的代表性进展

Fig.2 Representative advances in synthetic biology research in China

防控机制并建立应对制度,为未来合成生物学的监管提供了明确的法律依据。

针对生物防御问题,我国于 1984 年加入《禁止生物武器公约》,严格履行该公约的义务及责任;2015 年,全国人大常委会颁布了《中华人民共和国反恐怖主义法》^[95],明确指出,我国反对一切形式的恐怖主义,对于可能引起生物恐怖袭击或制造生物武器的组织机构活动等进行严格监管。

针对伦理问题,我国于 2003 年和 2015 年,分别颁布了《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》和《干细胞临床研究管理办法(施行)》,明确了生物技术研发和应用中应当遵守的一些行为准则,合成生物学的研发也应遵循这些原则和办法。我国于 2020 年成立国家科技伦理委员会,明确生物技术中的“有所为,有所不为”的伦理边界,以避免类似基因编辑婴儿事件的发生。

4.3 《生物安全法》的出台为我国合成生物学的管理制定了框架

《生物安全法》是我国第一次制定的带有基础性、全局性的生物安全领域的法律,作为一部框架法,只规定基本的原则和要求。《生物安全法》的出台,对合成生物学的监管提供了有力的法律依据^[6]。在第四章《生物技术研究、开发及应用安全》、第五章

《病原微生物实验室生物安全》和第七章《防范生物恐怖袭击与生物武器威胁》中,明确规定了基本原则及要求,并健全了风险防控及应对制度。该法指出从事生物技术研发应当符合伦理原则,遵守国家生物技术研究开发安全管理规范,对于研发过程强化管理,根据高、中及低风险程度进行分类管理,并需要依法取得批准或进行备案;涉及生物因子操作的实验室建设与管理,均参照病原微生物实验室的规定;由国务院有关部门制定、修改及公布可被用于生物恐怖袭击及制造生物武器的生物体、设备及技术等清单,并加强管理,国家采取一切必要措施防范生物恐怖与生物武器。在第九章《法律责任》中,该法明确了责任追究制度及各类处罚制度。针对从事生物安全管理的工作人员,如果有玩忽职守等违法行为,依法给予处分;针对生物技术研发与应用,若违反规定,从事国家禁止的活动,将没收相关物品并罚款 100 万~1 000 万元,同时在一定期限内禁止从事相应的研发与应用;针对没有遵守国家生物技术研究开发安全管理规范的,给予警告并罚款 2 万~20 万元,若不改正或造成严重后果的,则罚款 20 万~200 万元;针对违规从事病原微生物实验活

动的,给与警告、撤职或开除;实验后的动物若流入市场,将没收违法所得,并罚款20万~100万元;非法购买、引进或持有特殊生物因子的,将没收违法所得,并罚款10万~100万元;若构成犯罪,依法追究刑事责任,造成财产、人身或其他损害的,依法承担民事责任;若有本法没规定法律责任的其他生物安全违法行为,则参照其他有规定的法律法规;如运输、携带或邮寄危险生物因子入境的,依法追究法律责任并可以采取其他必要措施。我国合成生物学虽然起步较晚,但是发展迅速,《生物安全法》的出台将促进合成生物学相关的监管立法。

5 加强我国合成生物学监管的建议

5.1 在法律层面推进和落实合成生物学风险的预防及管控

《生物安全法》是我国第一部基础性、全局性的生物安全领域的法律,作为一部框架法,它只规定基本的原则和要求,而且很多制度都是第一次出台,因此,其颁布会带来一系列相关的法律法规的修订和制定,这需要有关部门尽快研究和完善,包括相关国务院的条例、地方行政法规和部门规章、技术规范以及指南等,以营造法律实施环境。因此,作为前沿生物技术的合成生物学的具体管理方案也将进一步由相关部门制定。我国合成生物学发展刚刚起步,有针对性的、高效力的管理体系尚待建立,为了更好地推进及落实《生物安全法》,为了促进我国合成生物学理性发展,还需要做到以下6个方面^[96-101]:

1) 成立研究和应用风险评估中心。以合成生物学家为主,加上生态、社会、伦理领域专家组成评估专家组,建立完善的合成生物学风险评估体系和框架,对研究和产品可能造成的风险和危害进行全面评估,当结果不乐观或存在不确定性时,需要暂停,预防风险发生。建立一个相对简单又可以持久使用的框架是有价值的。框架是解析不断变化的生物技术格局的宝贵工具;使用框架有助于识别瓶颈和障碍,并有助于开展工作以监控能够改变可能性的技术和知识进展;框架能够使专业技术专家以及辅助领域(如情报和公共卫生)的专家均参与进来。框架需要包括合成生物学发展的能力和关注度。能力主要分为3个方面:与病原体有关的能力、与化学物质或生物化学物质生产有关的能力、与能够改变人类宿主的生物武器有关的能力。每种具体的能力相较于其他能力在增加或减少危害的可能性的4个方面

需要被反复评估进而进行能力相关进展关注度的排序,这4个方面包括:技术的可用性、作为武器的可用性、对行为者的要求和消减的可能性。评估机构不仅需要对每种能力进行单独分析,确定趋势和关键考虑因素,还要考虑未来可能影响能力和关注度的科学进展,也就是说评估结果会随着知识技术的进步而变化,一些恶意的应用现在看起来似乎不太现实,但如果克服了某些障碍,就有可能实现,所以需要密切监控潜在的进展^[99]。目前需要引起相对最高关注度的能力包括重构已知致病病毒、通过原位合成制造生物化学物质以及利用合成生物学使现有细菌更加危险。这些能力所需的技术和知识对于广泛的行为者来说越来越容易获得。消减与这些能力有关的攻击能力取决于现有的应对措施(如抗生素或疫苗)对所使用的生物剂的有效性。引起较低相对关注度的能力包括重构已知致病细菌和制造新病原体,从设计和实施的角度来看,这些能力面临重大挑战,且抗生素和其他治疗剂可用于抵抗许多细菌性病原体,设计新病毒需要克服与宿主共同进化的约束障碍。利用人类基因驱动得到最低的关注度,因为利用有性繁殖来实现基因驱动在人群中传播是不切实际的^[101]。

2) 建立相应的协调机制。《生物安全法》已建立了国家安全领导机构统筹协调的机制,国家安全领导机构应统筹相关部门,分工协作,在各省建立相应的协调机制,形成严密的合成生物学风险管控网络。同时借鉴国内外最新研究进展并结合我国国情,形成国家层面的科学规划及统筹布局,制定学术研究计划和成果转化目标。

3) 修订和完善现有法律法规及相关文件政策。虽然《生物安全法》中明确生物技术研发与应用中,要求过程严格管理、实行分类管理、中高风险需获得批准或备案,但不同的前沿技术具体怎么管理、如何进行分门别类判断以及如何申报等还需明确;而且随着合成生物学的发展,新的问题不断涌现,应该及时修正完善相关法律法规和制度条例,地方也应及时更新和建立配套的监管措施。对于可制造生物武器的生物体、技术等清单应及时更新,并建立长期的跟踪及更新机制;及时更新我国的出口管制清单,对于合成生物学相关的国际订单进行严格管控,尤其是可能制造生物武器与生物恐怖袭击的货物和技术服务。对合成生物体的买家及供应商进行监管,买家可能是科研单位、制药或农业型的企业集团、公司,也可能是个人爱好者、少数邪教团体等;供应商

可能是参与合成生物体设计、合成的公司,也可能是进行产品测试的公司等,为了预防与防范一切可能的因素,应该对其严格规定^[100]。从病原体管理、DNA 筛查、研究人员管理、研究机构管理和研究活动管理等全方位实行对合成生物学的监督和管理。

4) 制定完善的应急措施及奖惩方案。合成生物学的研发与应用涉及多个部门,如农业、医药、环境等,在缺乏对照生物体的情况下,鼓励使用有安全记录的转基因生物作为参照来评估风险,及时更新风险评估办法并调整相应的监管政策,将监管重点放到阻遏战略上,同时制定相对完善的缓解措施和应急措施,以防止合成生物体逃逸或被有意释放^[101];由于生物合成成本的降低,鼓励科技创新的同时,也设立奖惩方案,严禁违规违法。

5) 完善专家评审制度和审查制度。组建跨学科领域的专业评审队伍,对合成生物安全问题和伦理问题进行审查,对生产和科学研究中有关制造商和研究人员的行为进行规范。对涉及 DNA 序列合成、有敏感数据的项目及文章等进行严格评审;对基因合成公司加强管理,如制定强制性登记制度及许可证制度,合成的 DNA 片段超过 200 个碱基就必须通过审核;获得审批的项目还需要通过安全审查,防范和避免生物安全风险。

6) 建立实验室安全守则并加大生物安全科普宣传力度。建立科研院所、高校等科研机构和 DNA 合成及测序相关公司的实验室安全守则,加强合成生物学相关人员的安全教育培训和道德培训,并在本科生及研究生中开展此类课程。同时建立专门的合成生物学科普平台,通过传统媒体、新兴媒体等方式对合成生物学的研究进行全面、客观、公正的报道,宣传政策法规,正确引导公众正确看待合成生物学的安全风险和伦理问题,了解合成生物学的完整监管体系,从而提高社会公众的接受度及增强全员的生物安全意识。另一方面加强大众普及教育,有利于发挥公众监督作用,从而促进监管体系的完善和合成生物学的良性发展。

5.2 在技术层面加强和促进合成生物学风险的预防及管控

利用合成生物学的有益应用进行应对措施的研究和开发,以及相应的促进包括监管的整个开发过程的努力是有价值的,和利用法律法规等制度来监管合成生物学的安全发展互相补充。发展这些技术用于应对合成生物学带来的生态安全方面的挑战和解决合成生物学带来的生物防御方面的挑战。

合成生物体逃逸或被有意释放到自然环境中后,为了预防和防范其对生态系统的影响,必须阻止合成物种与野生物种间的代谢交叉和遗传交叉,可以采取以下 2 种措施:一种是让它容易被识别和跟踪,比如像 Venter 一样,给这些改造生物的基因组上面添加独特的合成 DNA 序列,即“水印”或“条形码”,很容易就分辨出哪些是人造生物,哪些是自然生物,但是有效的“水印”应具有以下特点:不影响合成生物体的表型、对基因突变有抵抗性、可被识别和回收、每个实验室拥有自己独特的水印、对恶意攻击有抵抗力^[102];另一种是设计“自杀开关”或特异性遏制(改变代谢途径,不能合成生存所需的化合物,而且这种化合物只存在于受控环境中)^[103],让它们在自然环境下没有生存优势,释放之后难以存活。

目前,各国对于合成生物体的环境释放非常严格,如果要释放到自然环境中,首先要对改造生物体进行适当的前瞻性研究,充分了解其危害性、潜在威胁和不确定性;在实验室阶段需要评估人工改造基因的功效及安全性,确保基因能稳定遗传,没有脱靶效应等,尽量减少人工改造生物体对其他自然生物的影响;再开展封闭的初步的小群体的现场试验,尽量减少意外风险;并且需要长期对周边环境样本取样,及时检测并记录其对环境的影响^[68]。

此外,需要进一步开发技术并提高筛查能力和监测能力,研发专门的必要工具对可能存在安全问题的各种制剂及 DNA 片段等进行筛查,如对从多家公司订购的较小序列的组合进行筛选,同时建立私密数据库平台,将人工合成 DNA 片段的所有订单相关信息(如 DNA 来源、目的、客户信息等)汇总到一起,便于执法部门快速地搜查并及时追踪。除了筛查 DNA 序列,还需要对客户进行筛选,确保客户与生物武器、恐怖主义等完全不相关^[102]。实时监测和预警是实现生物安全防御的第一步,通过开发生物检测、现场调查、现场快速检测等技术提高监测能力,预计合成生物学和其他技术将有助于开发出新的生物学异常检测方法、新的诊断工具和新的治疗方法,从而补充和加强现有的生物安全监控和防御工具。

为了解决合成生物学带来的生物防御方面的挑战,建议探索以下领域:(1)加强和扩展流行病学方法;监测和数据搜集能力的开发将增强检测异常症状或疾病异常模式的能力,助力于后果管理;(2)利用计算方法进行消减:合成生物学越来越依赖计算设计和计算基础设施,所以计算方法在预防、检测、

控制和归因方面将变得更加重要;(3)利用合成生物学推动检测、治疗药物、疫苗和其他医疗应对措施的研发^[101]。

6 结语与展望

单从后果来看,新兴技术都存在一定的不确定性,无法准确预测技术发展的走向。有益生物学研究或开发所需的大量科学知识、材料和技术可能会被滥用。但是防止这种情况的发生极具挑战性,因为科学界依赖获取出版物、基因序列和生物材料来推动科学的发展及重现其他科学家的成果,以验证发现并在此基础上加以发展。生物技术呈现出“两用性困境”,合成生物学是这种困境的一部分:例如合成病原体的技术既可以用于制药、开发新的疫苗,也可以用以制造生物武器,这就具有很大的风险。当风险发生的概率无法通过理论、经验或结合二者来估计来预测时,就会产生风险的不确定性^[103]。合成生物学作为新兴前沿生物技术,是生物安全的重要内容,也是维护生物安全、防范风险的关键。合成生物学目前处于发展的初级阶段,其研究的主要内容仅限于构建元件、功能模块以及调控回路等。所谓的合成生命,也主要是对病毒、酵母等低等生物基因组的人工合成,而在植物和动物中的研究工作刚刚起步。我国的合成生物学研究虽尚在起步阶段,但相关支撑技术如基因组测序、全基因合成、生物信息学等,都有良好的基础。随着合成生物学的发展,诸多问题将逐渐暴露。我们对这些问题进行研究,正确评估合成生物学技术,是为了及时制止其向有害的方向发展,鼓励支持有益方向的研究,引领合成生物学在可预见的范围内向促进人类社会进步的方向发展。未来合成生物学仍会在人类对它的不断争论中继续前进。合成生物学是一把双刃剑,它是否伤人终究取决于握着剑柄的人类。

合成生物学引发的安全问题的思考并不是全新的,很多问题与之前基因工程面临的问题如出一辙,因此,完全可以根据合成生物学的具体应用情况,制定行之有效的管理措施。《生物安全法》的出台,为我国的生物安全筑建了稳固的防线,但生物安全尚属于新兴领域,合成生物学技术的发展也日新月异,以欧美等合成生物学发达国家为借鉴,并结合我国自身发展情况,及时制定、更新及完善合成生物学的监督管理政策,方能更好地推进和落实《生物安全法》的实施,维护国家生物安全,促进未来合成生物学乃至生物学领域的健康发展。我们有理由乐观地

认为,通过对生物技术能力的持续监控以及对生态安全、生物防御的战略性投资,我国可以在促进合成生物学技术取得富有成效的进步的同时最大限度地降低这些进步被用于造成伤害的风险。

参考文献 References

- [1] SAVADORI L, SAVIO S, NICOTRA E, et al. Expert and public perception of risk from biotechnology[J]. Risk analysis, 2010, 24(5): 1289-1299.
- [2] RABI'U I, MUAZU M. COVID-19 pandemic: laboratory diagnostic methods and related biosafety regulations[J]. International journal of research and reports in hematology, 2021, 4(1): 1-19.
- [3] 罗亚文. 总体国家安全观视域下生物安全概念及思考[J]. 政治与法制研究, 2020(7): 63-72. LUO Y W. Research on the biosafety based on the historic view of national security[J]. Researches on politics and the rule by law, 2020, 7: 63-72 (in Chinese with English abstract).
- [4] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国生物安全法[Z]. (2020-10-17) [2021-08-25]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202010/bb3bee5122854893a69acf4005a66059.shtml>. Standing Committee of the National People's Congress. Law of the People's Republic of China on Biosafety[Z]. (2020-10-17) [2021-08-25]. <http://www.npc.gov.cn/npc/c30834/202010/bb3bee5122854893a69acf4005a66059.shtml> (in Chinese).
- [5] LIANG H G, XIANG X W, MA H X, et al. History of and suggestions for China's biosafety legislation[J]. Journal of biosafety and biosecurity, 2019, 1(2): 134-139.
- [6] 孙佑海. 生物安全法: 国家生物安全的根本保障[J]. 环境保护, 2020, 48(22): 12-17. SUN Y H. Biosafety law: the fundamental guarantee for national biosecurity[J]. Environmental protection, 2020, 48(22): 12-17 (in Chinese).
- [7] 彭锁. 试析生物安全在国家安全体系的重要性[J]. 内蒙古科技与经济, 2020(16): 3-4, 25. PENG S. Analysis on the importance of biosafety in national security system[J]. Inner Mongolia science technology & economy, 2020(16): 3-4, 25 (in Chinese).
- [8] ZHOU D, SONG H, WANG J, et al. Biosafety and biosecurity[J]. Journal of biosafety and biosecurity, 2019, 1(1): 15-18.
- [9] 王盼娣, 熊小娟, 付萍, 等. 《生物安全法》实施背景下基因编辑技术的安全评价与监管[J]. 中国油料作物学报, 2021, 43(1): 15-21. WANG P D, XIONG X J, FU P, et al. Evaluation and supervision of gene editing in the context of the implementation of the *Biosafety Law* of the People's Republic of China[J]. Chinese journal of oil crop sciences, 2021, 43(1): 15-21 (in Chinese with English abstract).
- [10] 刘长秋. 论生物经济发展视野下的生物安全法律需求[J]. 法治社会, 2020(6): 10-18. LIU C Q. On the legal needs of biosafety in the perspective of bio-economic development[J]. Rule of law society, 2020, 6: 10-18 (in Chinese with English abstract).
- [11] MOE-BEHRENS G H G, DAVIS R, HAYNES K A. Preparing synthetic biology for the world[J/OL]. Frontiers in microbiol-

- ogy, 2013, 4: 5 [2021-08-25]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00005>.
- [12] 李春.合成生物学[M].北京:化学工业出版社,2019.LI C. Synthetic biology[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2019 (in Chinese).
- [13] 马诗雯,王国豫.如何应对合成生物学的不确定性:《合成生物学的监管:生物砖,生物朋克与生物企业》评介[J].科学与社会,2019,9(3):124-136.MA S W, WANG G Y. How to compromise the uncertainty of synthetic biology? A review of *Regulation of synthetic biology: BioBricks, biopunks and bioentrepreneurs*[J]. Science and society, 2019, 9(3): 124-136 (in Chinese with English abstract).
- [14] STEPHANE L. The mechanism of life[M]. Salt Lake City: Kessinger Publishing, 1911.
- [15] KUNG Y T, DU Y C, HUANG W T, et al. Total synthesis of crystalline insulin[J]. Scientia sinica, 1966, 15: 544-561.
- [16] WANG D B, ZHENG K Q, QIU M S, et al. Total synthesis of yeast alanine transfer ribonucleic acid[J]. Scientia sinica (series B: chemical, biological, agricultural, medical & earth sciences), 1983, 26(5): 464-481.
- [17] 赵国屏.合成生物学:开启生命科学“会聚”研究新时代[J].中国科学院院刊,2018,33(11):1135-1149. ZHAO G P. Synthetic biology: unsealing the convergence era of life science research [J]. Bulletin of Chinese academy of sciences, 2018, 33(11): 1135-1149 (in Chinese with English abstract).
- [18] GARDNER T S, CANTOR C R, COLLINS J J. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli* [J]. Nature, 2000, 403(6767): 339-342.
- [19] CELLO J, PAUL A V, WIMMER E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template[J]. Science, 2002, 297(5583): 1016-1018.
- [20] ELOWITZ M B, LEIBLER S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. [J]. Nature, 2000, 403(6767): 335-338.
- [21] CHAN L, KOSURI S, ENDY D. Refactoring bacteriophage T7 (2004 version)[J]. Molecular systems biology, 2004, 1(1): 1-10.
- [22] LU T K, COLLINS J J. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage[J]. PNAS, 2007, 104(27): 11197-11202.
- [23] WIN M N, SMOLKE C D. Higher-order cellular information processing with synthetic RNA devices[J]. Science, 2008, 322(5990): 456-460.
- [24] TAMSIR A, TABOR J J, VOIGT C A. Robust multicellular computing using genetically encoded NOR gates and chemical ‘wires’[J]. Nature, 2011, 469(7329): 212-215.
- [25] LI H, OPGENORTH P H, WERNICK D G, et al. Integrated electromicrobial conversion of CO₂ to higher alcohols[J/OL]. Science, 2012, 6076: 1596 [2021-08-25]. <https://doi.org/10.1126/science.1217643>.
- [26] GIBSON D G, GLASS J I, LARTIGUE C, et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome[J]. Science, 2010, 329(5987): 52-56.
- [27] DU P, ZHAO H W, ZHANG H Q, et al. De novo design of an intercellular signaling toolbox for multi-channel cell-cell communication and biological computation[J/OL]. Nature communications, 2020, 11: 4226 [2021-08-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839450/>. DOI: 10.1038/s41467-020-17993-w.
- [28] MOK B Y, MORAES M, ZENG J, et al. A bacterial cytidine deaminase toxin enables CRISPR-free mitochondrial base editing [J]. Nature, 2020, 583(7817): 631-637.
- [29] ROWE J B, TAGHON G J, KAPOLKA N J, et al. CRISPR-addressable yeast strains with applications in human G protein-coupled receptor profiling and synthetic biology[J]. Journal of biological chemistry, 2020, 295(24): 8262-8271.
- [30] ANNALURU N, HELOSE MULLER, MITCHELL L A, et al. Total synthesis of a functional designer eukaryotic chromosome [J]. Science, 2014, 344(6179): 55-58.
- [31] HUTCHISON C A, CHUANG R Y, NOSKOV V N, et al. Design and synthesis of a minimal bacterial genome[J/OL]. Science, 2016, 351(6280): 6253 [2021-08-25]. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aad6253>.
- [32] SHEN Y, WANG Y, CHEN T, et al. Deep functional analysis of synII, a 770-kilobase synthetic yeast chromosome[J/OL]. Science, 2017, 355(6329): eaaf4791 [2021-08-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28280153/>. DOI: 10.1126/science.aaf4791.
- [33] XIE Z X, LI B Z, MITCHELL L A, et al. “Perfect” designer chromosome V and behavior of a ring derivative[J/OL]. 2017, 355(6329): eaaf4704 [2021-08-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28280151/>. DOI: 10.1126/science.aaf4704.
- [34] ZHANG W M, ZHAO G Z, LUO Z Q, et al. Engineering the ribosomal DNA in a megabase synthetic chromosome[J]. Science, 2017, 355(6329): 1-7.
- [35] SHAO Y, LU N, WU Z, et al. Creating a functional single-chromosome yeast[J]. Nature, 2018, 560(7718): 331-335.
- [36] SAFAEI M, MOBINI G R, ABIRI A, et al. Synthetic biology in various cellular and molecular fields: applications, limitations, and perspective[J]. Molecular biology reports, 2020, 47: 6207-6216.
- [37] MAO N, AGGARWAL N, POH C L, et al. Future trends in synthetic biology in Asia[J/OL]. Advanced genetics, 2021, e10038 [2021-08-25]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ggn2.10038>.
- [38] XIAO T, LETENDRE J H, COLLINS J J, et al. Synthetic biology in the clinic: engineering vaccines, diagnostics, and therapeutics[J]. Cell, 2021, 184(4): 881-898.
- [39] CAO L X, GORESHNIK I, COVENTRY B, et al. De novo design of picomolar SARS-CoV-2 miniprotein inhibitors[J]. Science, 2020, 370(6515): 426-431.
- [40] PADDON C J, KEASLING J D. Semi-synthetic artemisinin: a model for the use of synthetic biology in pharmaceutical development[J]. Nature reviews microbiology, 2014, 12(5): 355-367.
- [41] LUO X Z, REITER M A, D’ESPAUX L, et al. Complete biosynthesis of cannabinoids and their unnatural analogues in yeast

- [J]. *Nature*, 2019, 567(7746): 123-126.
- [42] SILVERMAN A D, KARIM A S, JEWETT M C. Cell-free gene expression: an expanded repertoire of applications[J]. *Nature reviews genetics*, 2020, 21(3): 151-170.
- [43] SEO H, KIM J S. Towards therapeutic base editing[J]. *Nature medicine*, 2018, 24(10): 1493-1495.
- [44] BROUGHTON J P, DENG X D, YU G X, et al. CRISPR-Cas12-based detection of SARS-CoV-2 [J]. *Nature biotechnology*, 2020, 38(7): 870-874.
- [45] GOOLD H D, WRIGHT P, HAILSTONES D. Emerging opportunities for synthetic biology in agriculture[J/OL]. *Genes*, 2018, 9(7): 341 [2021-08-25]. <https://doi.org/10.3390/genes9070341>.
- [46] WURTZEL E T, VICKERS C E, HANSON A D, et al. Revolutionizing agriculture with synthetic biology[J]. *Nature plants*, 2019, 5(12): 1207-1210.
- [47] ROELL M S, ZURBRIGGEN M D. The impact of synthetic biology for future agriculture and nutrition[J]. *Current opinion in biotechnology*, 2020, 61: 102-109.
- [48] BLOCH S E, RYU M H, OZAYDIN B, et al. Harnessing atmospheric nitrogen for cereal crop production[J]. *Current opinion in biotechnology*, 2020, 62: 181-188.
- [49] CHEN K L, WANG Y P, ZHANG R, et al. CRISPR/cas genome editing and precision plant breeding in agriculture[J]. *Annual review of plant biology*, 2019, 70: 667-697.
- [50] HAYDEN E C. Synthetic-biology firms shift focus[J/OL]. *Nature*, 2014, 505(7485): 598 [2021-08-25]. <https://doi.org/10.1038/505598a>.
- [51] LEE Y, CHO I J, CHOI S Y, et al. Systems metabolic engineering strategies for non-natural microbial polyester production[J/OL]. *Biotechnology journal*, 2019, 14(9): 1800426 [2021-08-25]. <https://doi.org/10.1002/biot.201800426>.
- [52] DIEP P, MAHADEVAN R, YAKUNIN A F. Heavy metal removal by bioaccumulation using genetically engineered microorganisms[J/OL]. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 2018, 6: 157 [2021-08-25]. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00157>.
- [53] BANIASADI M, VAKILCHAP F, BAHALOO-HOREH N, et al. Advances in bioleaching as a sustainable method for metal recovery from e-waste: a review[J]. *Journal of industrial and engineering chemistry*, 2019, 76: 75-90.
- [54] SON H F, CHO I J, JOO S, et al. Rational protein engineering of thermo-stable PETase from *Ideonella sakaiensis* for highly efficient PET degradation[J]. *ACS catalysis*, 2019, 9(4): 3519-3526.
- [55] LAI M J, LAN E I. Photoautotrophic synthesis of butyrate by metabolically engineered cyanobacteria[J]. *Biotechnology and bioengineering*, 2019, 116(4): 893-903.
- [56] YUNUS I S, WICHMANN J, WÖRDENWEBER R, et al. Synthetic metabolic pathways for photobiological conversion of CO₂ into hydrocarbon fuel[J]. *Metabolic engineering*, 2018, 49: 201-211.
- [57] LAUERSEN K J. Eukaryotic microalgae as hosts for light-driven heterologous isoprenoid production[J]. *Planta*, 2019, 249(1): 155-180.
- [58] JAROENSUK J, INTASIAN P, WATTANASUEPSIN W, et al. Enzymatic reactions and pathway engineering for the production of renewable hydrocarbons[J]. *Journal of biotechnology*, 2020, 309: 1-19.
- [59] 万秀坤, 姚戈, 刘艳丽, 等. 合成生物学发展现状与军事应用展望[J]. *军事医学*, 2019, 43(270): 5-14. WAN X K, YAO G, LIU Y L, et al. Current development and military opportunities of synthetic biology [J]. *Military medicine science*, 2019, 43(270): 5-14 (in Chinese with English abstract).
- [60] KEASLING J D, VENTER J C. Applications of synthetic biology to enhance life[M]. Washington, DC: The National Academy of Engineering, 2013.
- [61] ARKIN A. Setting the standard in synthetic biology[J]. *Nature biotechnology*, 2008, 26(7): 771-774.
- [62] WANG F Z, ZHANG W W. Synthetic biology: recent progress, biosafety and biosecurity concerns, and possible solutions[J]. *Journal of biosafety and biosecurity*, 2019, 1(1): 22-30.
- [63] LIANG H, HUANG C, SONG D, et al. Biosafety issue on researches and applications of synthetic biology[J]. *Science & technology review*, 2016, 34(2): 307-312.
- [64] TRUMP B D, GALAITSI S E, APPLETON E, et al. Building biosecurity for synthetic biology[J/OL]. *Molecular systems biology*, 2020, 16(7): 16: e9723 [2021-08-25]. <http://hdl.handle.net/10029/624028>. DOI: 10.15252/msb.20209723.
- [65] EPSTEIN M, VERMEIRE T. Scientific opinion on risk assessment of synthetic biology[J]. *Trends in biotechnology*, 2016, 34(8): 601-603.
- [66] WEBBER B L, RAGHU S, EDWARDS O R. Opinion: is CRISPR-based gene drive a biocontrol silver bullet or global conservation threat? [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(34): 10565-10567.
- [67] OYE K A, ESVELT K, APPLETON E, et al. Regulating gene drives[J]. *Science*, 2014, 345(6197): 626-628.
- [68] 王盼娣, 熊小娟, 付萍, 等. 基因驱动技术研究进展及风险管控[J]. *中国油料作物学报*, 2021, 43(1): 56-63. WANG P D, XIONG X J, FU P, et al. Research advances and risk management of gene drives[J]. *Chinese journal of oil crop sciences*, 2021, 43(1): 56-63 (in Chinese with English abstract).
- [69] HERFST S, SCHRAUWEN E, LINSTER M, et al. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets[J]. *Science*, 2012, 336(1088): 1534-1541.
- [70] TUMPEY T M, BASLER C F, AGUILAR P V, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus[J]. *Science*, 2005, 310(5745): 77-80.
- [71] IMAI M, WATANABE T, HATTA M, et al. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets[J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 420-428.
- [72] ZHANG Y, ZHANG Q Y, KONG H H, et al. H5N1 hybrid vi-

- ruses bearing 2009/H1N1 virus genes transmit in guinea pigs by respiratory droplet [J]. *Science*, 2013, 340 (6139): 1459-1463.
- [73] KOSURI S, CHURCH G M. Large-scale de novo DNA synthesis; technologies and applications [J]. *Nature methods*, 2014, 11 (5): 499-507.
- [74] GALAMIE S, THODEY K, TRENCHARD I J, et al. Complete biosynthesis of opioids in yeast [J]. *Science*, 2015, 349 (6252): 1095-1100.
- [75] BRAUN M, FERNAU S, DABROCK P. (Re-) Designing nature? An overview and outlook on the ethical and societal challenges in synthetic biology [J/OL]. *Advanced biosystems*, 2019, 3(6): 1800326 [2021-08-25]. <https://doi.org/10.1002/adbi.201800326>.
- [76] TRUMP B D. Synthetic biology regulation and governance; lessons from TAPIC for the United States, European Union, and Singapore [J]. *Health policy*, 2017, 121(11): 1139-1146.
- [77] OSTP (Office of Science and Technology Policy). Announcement of policy and notice for public comment; coordinated framework for regulation of biotechnology [EB/OL]. (1986-06-23) [2021-08-25]. <https://repository.library.georgetown.edu/handle/10822/727503?show=full>.
- [78] The National Science Advisory Board for Biosecurity (NSABB). Addressing biosecurity concerns related to synthetic biology [EB/OL]. (2010-04-30) [2021-08-25]. <https://www.ibpforum.org/reportsandpublications/addressing-biosecurity-concerns-related-synthetic-biology>.
- [79] GPO. United States code [EB/OL]. (2012-09-02) [2021-08-25]. <http://uscode.house.gov/>.
- [80] HHS (US Department of Health and Human Services). Screening framework guidance for providers of synthetic double-stranded DNA [EB/OL]. (2010-10-13) [2021-08-25]. <https://www.phe.gov/Preparedness/legal/guidance/syndna/Documents/syndna-guidance.pdf>.
- [81] CHARLES O H, DAN C D M, MAXINE L S, et al. The bridge [M]. [S.L.]: National Academy of Engineering, 2013.
- [82] OSTP. United States government policy for oversight of life sciences dual use research of concern [EB/OL]. (2013-05-26) [2021-08-25]. <https://www.phe.gov/s3/dualuse/documents/us-policy-durc-032812.pdf>.
- [83] Health and Safety Executive (HSE). The genetically modified organisms (contained use) (amendment) regulations [EB/OL]. (2010-11-25) [2021-08-25]. <https://www.legislation.gov.uk/uksi/2014/1663/made>.
- [84] FRIEDMAN D, RAGER-ZISMAN B, BIBI E, et al. The bioterrorism threat and dual use biotechnological research: an Israeli perspective [J]. *Science and engineering ethics*, 2010, 16(1): 85-97.
- [85] UNODA. The biological weapons convention [EB/OL]. (2012-04-10) [2021-08-25]. <https://www.un.org/disarmament/biological-weapons>.
- [86] 周光明, 陈大明, 熊燕, 等. 英国合成生物学规划及其影响与启示 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(11): 39-48. ZHOU G M, CHEN D M, XIONG Y, et al. UK synthetic biology strategic planning and its enlightenment [J]. *Chinese journal of cell biology*, 2019, 41 (11): 39-48 (in Chinese with English abstract).
- [87] ZHENG H, HO P Y, JIANG M L, et al. Interrogating the *Escherichia coli* cell cycle by cell dimension perturbations [J]. *PNAS*, 2016, 113(52): 15000-15005.
- [88] LI J H, MUTANDA I, WANG K B, et al. Chloroplastic metabolic engineering coupled with isoprenoid pool enhancement for committed taxanes biosynthesis in *Nicotiana benthamiana* [J/OL]. *Nature communications*, 2019, 10(1): 4850 [2021-08-25]. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12879-y>.
- [89] LI C, ZHANG R, MENG X B, et al. Targeted, random mutagenesis of plant genes with dual cytosine and adenine base editors [J]. *Nature biotechnology*, 2020, 38(7): 875-882.
- [90] CAI T, SUN H B, QIAO J, et al. Cell-free chemoenzymatic starch synthesis from carbon dioxide [J]. *Science*, 2021, 373 (6562): 1523-1527.
- [91] 张先恩. 中国合成生物学发展回顾与展望 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2019, 49(12): 1543-1572. ZHANG X E. Synthetic biology in China: review and prospects [J]. *Scientia sinica vitae*, 2019, 49(12): 1543-1572 (in Chinese).
- [92] HE R, CAO Q, CHEN J, et al. Perspectives on the management of synthetic biological and gene edited foods [J]. *Biosafety and health*, 2020, 2(4): 193-198.
- [93] 梁晋刚, 贺晓云, 武玉花, 等. 中国农业转基因生物安全标准体系现状与展望 [J]. *农业生物技术学报*, 2020, 28(5): 155-161. LIANG J G, HE X Y, WU Y H, et al. Current status and prospects of safety standard system for agricultural genetically modified organisms in China [J]. *Journal of agricultural biotechnology*, 2020, 28(5): 911-917 (in Chinese with English abstract).
- [94] 中华人民共和国科学技术部. 生物技术研究开发安全管理办法 [Z]. (2017-07-25) [2021-08-25]. http://www.most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgnr/fgzc/gfxwj/gfxwj2017/201707/t20170725_134231.html. State Science and Technology Development Society Measures for the safety management of biotechnology research and development [Z]. (2017-07-25) [2021-08-25]. http://www.most.gov.cn/xxgk/xinxifenlei/fdzdgnr/fgzc/gfxwj/gfxwj2017/201707/t20170725_134231.html (in Chinese).
- [95] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国反恐怖主义法 [Z]. (2015-12-27) [2021-08-25]. http://www.gov.cn/zhengce/2015-12/28/content_5029899.htm. Standing Committee of the National People's Congress. Anti-Terrorism Law of the People's Republic of China [Z]. (2015-12-27) [2021-08-25]. http://www.gov.cn/zhengce/2015-12/28/content_5029899.htm (in Chinese).
- [96] RYCROFT T, HAMILTON K, HAAS C N, et al. A quantitative risk assessment method for synthetic biology products in the environment [J/OL]. *Science of the total environment*, 2019, 696: 133940 [2021-08-25]. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.133940>.

- [97] HOWARD J, MURASHOV V, SCHULTE P. Synthetic biology and occupational risk[J]. *Journal of occupational and environmental hygiene*, 2017, 14(3): 224-236.
- [98] GREER S L, TRUMP B. Regulation and regime: the comparative politics of adaptive regulation in synthetic biology[J]. *Policy sciences*, 2019, 52(4): 505-524.
- [99] 美国科学院研究理事会. 合成生物学时代的生物防御[M]. 郑涛, 叶玲玲, 程瑾, 等, 译. 北京: 科学出版社, 2020. Research Council of the National Academy of Sciences. *Biodefense in the age of synthetic biology*[M]. ZHENG T, YE L L, CHENG J, et al, translate. Beijing: Science Press, 2020(in Chinese).
- [100] FRAZAR S L, HUND G E, BONHEYO G T, et al Defining the synthetic biology supply chain[J]. *Health security*, 2017, 15(4): 392-400.
- [101] MARLIERE P. The farther, the safer: a manifesto for securely navigating synthetic species away from the old living world[J]. *Systems and synthetic biology*, 2009, 3(1): 77-84.
- [102] JUPITER D C, FICHT T A, SAMUEL J, et al. DNA watermarking of infectious agents: progress and prospects[J/OL]. *PLoS pathogens*, 2010, 6(6): e1000950[2021-08-25]. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000950>.
- [103] 马诗雯, 王国豫. 合成生物学的“负责任创新”[J]. *中国科学院院刊*, 2020, 35(6): 751-762. MA S W, WANG G Y. “responsible innovation” in synthetic biology[J]. *Bulletin of Chinese academy of sciences*, 2020, 35(6): 751-762 (in Chinese with English abstract).

Regulation of synthetic biology under background of implementing *Biosafety Law*

WANG Pandi, XIONG Xiaojuan, FU Ping, WU Gang, LIU Fang

Key Laboratory of Biology and Geneics Improvement of Oil Crops, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Oil Crops Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciencess/Plant Ecological Environment Safety Supervision, Inspection and Testing Center, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Wuhan 430062, China

Abstract The Standing Committee of the National People's Congress passed the *Biosafety Law* of the People's Republic of China (referred to as the *Biosafety Law*) and came into force since April 15, 2021. The *Biosafety Law* is the first framework law of biosafety with a fundamental and overall nature in China, which only stipulates basic principles and requirements. The security of research and application of biotechnology, the biosafety of pathogenic microorganism laboratories, and the prevention of bioterrorism and biological weapons threats are the three main contents of the eight aspects of biosafety risks involved in the *Biosafety Law*, and synthetic biology is closely related to these three aspects. Synthetic biology, as a hotspot of global research and disruptive cutting-edge biotechnology in recent years, can be applied to artificially synthesized viruses or bacteria. There are risks and threats of creating bioterrorism and biological weapons, and its regulation is of great concern as well. This article first expounds the significance of implementing the *Biosafety Law* to the development of biotechnology safety, then introduces the definition and development of synthetic biology, analyzes the risks faced by synthetic biology, reviews the regulation of synthetic biology among different countries, and points out that the introduction of the *Biosafety Law* has established a framework for the management of synthetic biology in China. Finally, it proposes how to better strengthen the prevention and control of synthetic biology risks at the legal and technical levels.

Keywords *Biosafety Law*; synthetic biology; biotechnology; risk; regulation

(责任编辑:张志钰)