

合成生物学生物安全风险评价与管理

关正君^{1,2} 裴 蕾³ 马库斯·施密特³ 魏 伟^{1*}

1 (中国科学院植物所环境与植被变化国家重点实验室, 北京 100093)

2 (运城学院生命科学系, 山西运城 044000)

3 (The Organisation for International Dialogue and Conflict Management, 1070 Vienna, Austria)

摘要: 合成生物学(synthetic biology)已迅速发展为生命科学最具发展潜力的分支学科之一, 但它同时也会给生态环境和人类健康带来潜在的风险。结合国内外合成生物学发展现状, 本文综述了基因回路(DNA-based biocircuits)、最小基因组(minimal genome)、原型细胞(protocells)、化学合成生物学(chemical synthetic biology)等涉及的风险评价、合成生物学与生物安全工程(biosafety engineering)、合成生物学对社会伦理道德法律的影响以及当前热点议题, 如生物朋克(biopunk (or biohackery))、家置生物学(garage biology)、DIY生物学(do-it-yourself biology)、生物恐怖主义(bioterrorism)等方面的新进展。分析讨论了世界各国合成生物学以自律监管或技术为主的安全管理原则和基于5个不同政策干预点的5P管理策略的合理性与潜在不足。同时结合我国合成生物学当前研究进展以及现有的安全管理规范, 提出了建立以安全评价为核心的法规体系、生物学生物安全规范以及加强研发单位内部管理和生物安全科普宣传等我国合成生物学安全管理制度与措施等建议。

关键词: 合成生物学, 生物安全, 生物安保, 风险评价, 风险管理

Assessment and management of biosafety in synthetic biology

Zhengjun Guan^{1,2}, Lei Pei³, Markus Schmidt³, Wei Wei^{1,*}

1 State Key Laboratory of Vegetation and Environmental Change, Institute of Botany, CAS, Beijing 100093, China

2 Department of Life Sciences, Yuncheng University, Yuncheng, Shanxi 044000, China

3 The Organisation for International Dialogue and Conflict Management, 1070 Vienna, Austria

Abstract: While having developed into one of the most dynamic fields of the life sciences, synthetic biology may pose potential risks to the environment and human health. Based on current national and international risk assessment methods and current regulation of synthetic biology, we reviewed risk assessment in relation to synthetic biology's research subfields (such as DNA-based biocircuits, minimal genome, protocells and chemical synthetic biology), its relation with biosafety engineering, its effect on ELSI (Ethics, Legal and Social Implications) and recent biosecurity challenges, such as biopunk (or biohackery), garage biology, do-it-yourself biology and bioterrorism. Additionally, we investigated existing strategies for management of synthetic biology research, focusing on self-regulatory or technology-focused methods and using the 5P (the principal investigator, the project, the premises, the provider of genetic material and its purchaser) strategy focusing in five different policy intervention points. Furthermore, we reviewed the current research and development of synthetic biology and its current biosafety regulations in China. Finally, we recommended management strategies to guide future research in synthetic biology with necessary amendments, including the establishment of regulations with a core of safety assessment, synthetic biology-specific good laboratory practice guidelines, and arguments for the reinforcement of internal regulation at the institution level and more active public outreach efforts for biosafety.

Key words: synthetic biology, biosafety, biosecurity, risk assessment, risk management

收稿日期: 2011-11-08; 接受日期: 2012-02-22

基金项目: 中国国家自然科学基金(NSFC No. 30811130544)和奥地利科学基金(Fonds zur Förderung der Wissenschaftliche Forschung)“中国-奥地利合成生物学生物安全的合作研究”(Investigating the Biosafety and Risk Assessment Needs of Synthetic Biology in Austria and China, FWF No. I215-B17)

* 通讯作者 Author for correspondence. E-mail: weiwei@ibcas.ac.cn

合成生物学(Synthetic Biology)是化学、工程学、信息学、物理学和生物学等多学科交叉的一门崭新的技术学科(van Est *et al.*, 2007; O'Malley *et al.*, 2008; POST, 2008; Pei *et al.*, 2011a)。其研究领域主要包括基因回路(Benner & Sismour, 2005; O'Malley *et al.*, 2008)、最小基因组 (Deplazes, 2009)、原型细胞的构建(O'Malley *et al.*, 2008)以及化学合成生物(创建自然界不存在的生物系统, 如xeno-nucleic acids, XNA) (Herdewijn & Marliere, 2009; Schmidt, 2010)。因此合成生物学被认为是新医药产品研发、活体治疗、生物传感器、可持续生物燃料生产以及生物材料制造等方面极具美好发展前景的一个新兴领域。

合成生物学研究旨在创建以应用为目的的新型生物, 同时通过从零开始构建生命体来深入了解生命系统。该学科作为现代生物技术的一个新的分支, 在迅速发展的同时, 对社会的影响及其可能带来的风险受到日益关注。然而, 相对于生物安全其他方面的议题, 有关合成生物学的相关报道却较少(European Commission, 2005; Pauwels, 2009)。对于这样一项具有发展前景、与社会经济发展和人们生活关系密切的新技术而言, 其发展目标、潜在风险和可能的社会影响迫切需要更多的科学家和民众的关注(de Vriend, 2006; Garfinkel *et al.*, 2007; Balmer & Martin, 2008)。我们综述了国内外合成生物学的风险评价、生物安全工程、伦理道德以及当前热点议题, 分析了当前已有管理法规的优势与不足, 并针对我国现状提出了相应建议, 希望能为我国合成生物学的发展和安全管理提供借鉴。

1 合成生物学的生物安全评价

1.1 合成生物学的潜在风险

从合成生物学的研究与潜在应用来看, 其进展的每一步都将与生物安全问题密切相关。要确定一项新技术是否可以安全地用于研发, 或应用于医学诊断和治疗、药物、食品、饲料、农业、燃料、工业和生物修复等领域的商业化, 以及商业化后是否能足够安全地投放于市场, 需要适当的风险评价方法来预测每个环节所面临的风险。合成生物学与传统的基因工程类似, 故针对基因工程所开展的生物安全评价可能成为合成生物学风险评价的基础。然而, 我们仍然需要明确其评价方法是否足以监控未

合成生物学发展中可能出现的安全问题。

1.1.1 基因回路(DNA-based biological circuits)

合成生物学的显著特点之一就是可以利用已有的生物元件进行基因回路的组装, 设计出更加复杂的基因调控网络。如大肠杆菌中双稳态基因调控网络的构建、压缩振荡子的合成(Gardner *et al.*, 2000; Elowitz & Leibler, 2000)等。借助基因回路的研究, 不仅可以更深入了解生命的构成和调控原理, 还可以设计具有所需功能的基因元件, 构建、合成生物系统。

在合成生物学研究中, 依赖的不是单一部件, 而是运用数种来自于不同供体的基因或部件的特性改变整个体系, 这也是合成生物学与基因工程最显著的差别。新合成基因的功能特性会在设计和合成过程中产生难以预计的影响。显然, 现有生物安全法规不能应对这种复杂的基因回路系统。当前不仅需要评价特定环境下新基因元件在新细胞中的行为, 更应特别关注基因回路中插入到细胞中的诸多新型基因部件之间相互作用所产生的安全问题。但是, 目前仍很难准确地预测细胞的全部行为。

对于基因回路中的安全性问题一般考虑以下几个方面: (1)预见性。能否结合现有的风险因素评估来预测新基因功能网络的行为特征?(2)进化趋向。如果新的基因回路中某个或某几个元件按照预期停止工作或其功能发生改变, 整个网络将会发生怎样的改变?(3)鲁棒性(robustness)(Schmidt, 2009)。如何评价新的基因回路在遗传特性或功能方面的鲁棒性?指标与单位是什么?(4)可信度。基因回路可信度有多大, 如何来度量?最适单位是什么?(5)潜在风险。是否会有某一意外事件或一系列导致诸如死亡、受伤、职业病、损坏、设备或财产丢失或环境损害等事件发生?

安全特性是风险评价的基础, 只有完善安全标准, 才能评价新的基因回路的安全性, 进而决定其是否能够商业化或在环境中释放。到目前为止, 国际上已注册的生物方砖(biobricks)基因部件数据表(datasheet)中只包含了简单部件的可信度数据, 没有有关安全的详细信息(Canton *et al.*, 2008)。而可信度只是评价复杂的基因回路安全性的第一步, 基于生物方砖的基因回路系统设计而成的生物体, 其安全性还存在许多亟待研究的问题。

1.1.2 最小基因组(minimal genome)

最小基因组和人工合成基因组既可用于研究难以获取的基因或人工设计的核酸序列的生物学特性,也是人工合成生命体的首要步骤。2002年E. Wimmer研究组合成了有生物活性的脊髓灰质炎病毒基因组(Cello *et al.*, 2002), 2003年J. C. Venter研究组合成了ΦX174噬菌体基因组(Smith *et al.*, 2003)。这些具有最小基因组的最小生物只能在特定的环境中生存,可被视为安全的生物个体(Oye & Yeddanapudi, 2008)。但是,为了证实这种受限生物的生存能力,需要得到最小有机体最适生存环境范围的实验数据,以作出更好的预测。因此,在模拟实验过程中,仍需关注其对现实环境的潜在影响。

1.1.3 原型细胞(protocells)

对于最小基因组的研究,其目标是通过由上而下的途径寻找最小的生命模式,将现存基因组减小到不能再维持生命过程为止。而原型细胞的构建途径则是试图从零开始创造生命,通过一种“生命之外再现生命”的方式组装必需的生物亚单位。到目前为止,这一途径只取得了部分成功(Szostak *et al.*, 2001)。但是无论这样的原型细胞是否会真正实现正常生存,它们仍然引起了研究者的极大兴趣。由于这类细胞只展现出生命的部分特性(如生长、代谢、进化、繁殖、复制以及对刺激的反应),因而又被称为“跛行细胞”(limping cells) (Luisi *et al.*, 2006)。

尽管目前还没有证据表明原型细胞会引起重要的生物安全风险,但仍然需要关注其研究进展,以防在短期内发生从零开始创造生命的突破性事件,对社会造成不可估量的影响。

1.1.4 化学合成生物学(chemical synthetic biology)

这是合成生物学的一个极其重要的应用领域,主要包括DNA化学合成以及聚合酶、氨基酸和蛋白质的化学修饰等。备受关注的经典工作是美国加州大学Berkley分校的J. Keasling合成了抗疟疾药物青蒿素,大幅度降低了生产青蒿素的成本(Martin *et al.*, 2003)。另一个备受关注的焦点是转录机制的改变。例如,一个大肠杆菌tRNA合成酶突变体可以进化为有选择性地结合带有非天然氨基酸的tRNA。这种tRNA具有很强的位点特异性,能够结合非天然氨基酸,形成哺乳动物细胞中存在的一种蛋白质(Liu *et al.*, 2007)。此外,可以通过替代DNA的化学

基本物质(如糖分子和碱基对)来修饰DNA。由不同的骨架分子组成的非自然核酸的设计将会导致某些新型的信息生物高分子的产生,如苏糖核酸(TNA)、乙二醇核酸(GNA)、己糖醇核酸(HNA)等(Chaput *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2005; Kaur *et al.*, 2006; Schmidt, 2010)。

虽然目前还不存在以此类非自然核酸为基础构建的活的生命体,也没有证据表明在短期内会发生类似的事件,但是某一扩展的遗传密码与适当的新型聚合酶组合,必然会导致一个人工遗传系统的形成。尽管我们还不清楚什么时候将会创造出这样的人工有机体,但如何评价这些异形生命出现的潜在风险仍是我们应当关注的问题。

1.2 合成生物学与生物安全工程

合成生物学宣称可以将生物技术改变为一门真实的、可计算的、可控制的、可预见的工程学科。为了避免出现意想不到的后果,一些人甚至提议用“有意生物学”(intentional biology)代替合成生物学(Carlson, 2001)来强调所运用的工程学方法,即生物安全工程(biosafety engineering)。事实上,生物安全工程的最终目标旨在处理这些出乎意料的结果所涉及的生物安全问题,因此合成生物学又可以被理解为基本的生物安全工具。然而在一个改造系统中,由于生化过程自身的随机性和不确定性,距离我们能够获悉所有的生物进程还有很长的路要走,甚至可能永远都不能实现这一目标。

在许多工程学科中,安全工程(safety engineering)已经成为一项确定的子系统工程。即是为了减少相关风险,应用科学和工程原理、准则和技术来辨别和消除危险因素的一门工程学科(DoD, 2000)。它可以保证即使在某一元件出现问题时,系统仍可以运行。如果合成生物学要发展为新的生物系统工程,也需要建立一个同等意义的子系统——生物安全工程。

我们可以从当前的安全工程发展中学习怎样设计容错系统、故障保险系统或安全系统,使得即便有的部件不能运行时,容错系统仍可以继续运转,尽管其性能可能会降低。这种系统通常都会引入某种备案,有助于当某些或一组部件出现随机故障时的应急处理。

对于生物安全工程,可以通过设计稳定的基因

回路来规范化。这些回路可以诊断某些单一部件或子系统的可能故障,并能够在出现故障时继续运行或者至少不会对人体健康或环境造成任何伤害。首先,有许多技术手段可以用来设计更为安全的回路(或系统)。如包含最小基因组的生物体是已取得的一项成果。作为最小生命体,它的任何部件都是必需的,没有任何冗余,且缺少防御机制,因此易于突变。其次,由于其与最适生存环境之间存在特定的联系,不同的环境将产生不同的最小基因组。

此外,由于自我复制是活的有机体与标准安全法规相悖的典型特征,所以在试图创造一个新生命时,应该考虑创造一个没有复制能力的生物构造子,并将这些部件组装起来。这一新型生物体的特性将会类似于自然生命,只是由不同的化学合成部件组成,它们与自然生物体之间的信息交流(基因流)会受到限制。

1.3 合成生物学与社会伦理道德法律(Ethical, Legal and Social Implications, ELSI)

一项新技术的出现往往会引起各种伦理道德问题。合成生物学对社会伦理道德法律的影响主要体现在方法、应用和分配三个方面(Deplazes, 2009)。方法主要涉及研究目标、程序和方法对社会的影响;应用方面的关注点集中在合成生物学的某些应用和产品在未来可能会引起的社会影响;分配包括产品使用权和所有权的问题。一项技术的伦理道德问题通常与其特定的目标和方法相关。就合成生物学而言,备受关注的问题涉及生物体的概念以及由此引起的道德问题。通过比较类似的伦理争论,有助于合成生物学的伦理道德评价。对某一合成生物学产品的关注可随着时间的变化而变化。而且这三部分之间是相互交叉的。某一产品的分配通常都与其特定的应用紧密相关,关于研究方法和程序的讨论有助于全面理解该产品的ELSI影响的问题。

1.3.1 人造生命还是活的机器

合成生物学的各个研究领域,如DNA合成、代谢工程、原细胞的合成、计算机模拟生命设计或可供选择的碱基合成,其程序和研究方法各不相同(Deplazes, 2009)。与传统的生物技术有相同之处,合成生物学的特殊之处在于其研究目标,即创造或设计新的生命形式。这一目标本身就存在一定的伦理问题,包括人类和其他生物体之间的关系,以及

合成生物学产品的法律和道德地位。

(1)人造生物体(artificial organisms)。到目前为止,现有生物有机体(包括经过育种或基因工程修饰之后)本质上是自然的产物,其整体构建与代谢在一定程度上仍然遵循进化规律,但运用合成生物学创造出的新的生命体是人类依照自己的设计合成的生命。类似地,机器也是以人类设计为特征。因此,正如一些合成生物学家所期望的,“像机器一样”是人造细胞的特征之一(Luisi *et al.*, 2006; Sole *et al.*, 2007)。然而,人类通常能够控制一台机器的随时开关,但却无法控制人造细胞。人造细胞是自创性的,意味着它能够自我复制和自我繁殖,具有生物体传统的特性(Luisi, 2003)。根据现有的知识尚无法确定这类细胞将会类似于一个有机体还是一台机器。那些关于生物体内在价值的争论因此可能会面临一个问题,即如何定义人造生物体的道德地位。当然,按照目前的研究水平,科学家还远不能建造一个真正的人造细胞,更不要说多细胞生物。

(2)活的机器(living machines)。合成生物学的生物工程分支旨在通过基因工程系统化,以标准化的基因元件(这些元件不仅能组装成分子,其自身也可以组合进入代谢途径)为基础,使生物学成为一门工程学科(Andrianantoandro *et al.*, 2006; Heinemann & Panke, 2006)。由此,一些合成生物学家称他们的产品为“基因工程机器”(Genetically Engineered Machines)。经基因工程方法改造过的机器将是一种活的机器,将会引出以下问题:(1)是否能将生物体转变为机器,或将机器转变为生物体;如果该方法可行,在生物体与机器之间是否存在基本的差异?这种差异最终是否会丢失或被消除?(2)是否可以从任一有机体中去除“活的”属性,或者把这一属性增加到一台机器中来改变生物体的伦理地位?这些问题的答案取决于对自然和生物体的态度,目前尚无法做出明确的回答。但是,合成生物学显然引起了许多具有潜在社会影响的问题,特别是对一些传统信仰和对生物体的传统态度是一种挑战。

1.3.2 合成生物学应用与ELSI

在一项技术发展的早期,人们只能推测其未来应用的潜在影响。这种不确定性意味着风险可能会被夸大,或易受到不利因素的影响;然而,在合成生物学技术发展的早期就考虑这些问题,防患于未

然,有利于把风险评价与技术发展同步化,可以避免伦理评价落后于技术发展。主要包括以下方面的应用:

(1)将合成生物体释放到环境中进行生物修复(bioremediation)。微生物可以降解塑料、甲苯等有机物,分解纤维素,可用于处理工业废水和废气,并促进资源的再生利用。因此微生物在环境污染治理中潜力巨大。应用合成生物学可以制造各种各样的微生物,用来消除水污染、清除垃圾、处理核废料等。生物修复的具体目标之一是合成能辨别污染区或者能降低环境污染物的微生物(Cases & de Lorenzo, 2005)。但是,微生物释放到环境中,可能会复制或进化,污染物降解之后,它们可能会存留、互相作用、影响或者置换当地物种,从而产生风险。涉及的伦理问题包括:如何对待环境,我们所处的自然环境将面临何种程度的风险,我们是否有权力直接利用这种方式去干扰生态系统等。

(2)致病病毒或微生物的合成。研究结果显示,DNA从零合成可以用于生产致病病毒(Cello *et al.*, 2002)。假定DNA合成变得很便利,将在很大程度上有利于病原体的获取,也将会使设计和生产新型的传染性病毒变得更为容易。这将会是一个非常严重的生物安全和安保(biosecurity)问题(Garfinkel *et al.*, 2007),因此必须制定相关法规以防止用。但这一法规应该深入到何种程度?是否会导致某些机构或组织不公平的垄断?只有在公正公平的前提下,人们才会赞同对DNA合成的严格监管(Deplazes, 2009)。

(3)哺乳动物细胞的合成生物学。合成生物学家最初设计的是细菌和单细胞真核生物(如酵母)的人工合成途径,该项技术已经越来越多地应用于人类细胞中(Greber & Fussenegger, 2007),如用于基因治疗。但是,这些将会引起伦理争议,特别是被应用于人类胚胎干细胞之后(Weiss, 2007)。与天然的优势胚胎选择相比,合成生物学的应用可能具有更大的不确定性,致使人种改良的极端形式出现。因此需要密切监控合成生物学在保存、培养和改良哺乳动物细胞(包括人类细胞)等方面的应用。

1.3.3 合成生物学的分配与ELSI

合成生物学作为一种对人类健康、自然和社会有极大影响的技术,分析其风险和收益的分配以及该技术及其产品的使用权,都是伦理评价的一个重

要部分。

(1)知识产权法规。生物技术产品的使用通常由专利来规范,它能保护作者原创性的工作,同时推动科技进步(Wilson, 2001)。然而,专利可能会制约重要发明和发现的利用(Heller & Eisenberg, 1998)。此外,涉及营养、能量、和药品,传统生物技术的专利已经引起了伦理道德争议(Gold, 2002)。合成生物学产品也面临着如此严峻的形势。生物方砖基金会(BioBrick Foundation)为生物工程提供了大量的标准化生物元件,民众可以免费索取。与传统生物技术严密的专利制度相比,这种开放获取模式的“分销策略”引人关注。其商业应用和生产,需要更为严格的规范。涉及合成生物学的知识产权法规问题不仅应从经济或法律方面考虑,也要从社会和伦理方面进行分析。

(2)全球分化。合成生物学分配所引起的另一个问题是,全世界是否都可以使用其产品和相关科学知识?合成生物学是否会明显拉大发达国家与发展中国家之间的差距?有争论认为,合成生物学产品可能会取代发展中国家使用低效传统方法生产的同类产品(ETC, 2007; Kaiser, 2007)。发展中国家事实上不可能获得合成生物学产品。虽然合成生物学产品(如药品和治疗方法、生物修复产品或可再生的廉价能源)有助于解决发展中国家的许多问题,可以作为贫困国家的重要发展工具,但是,合成生物学的研究通常需要高成本的生物技术设备、科学知识和培训。目前这项技术主要集中在经济发达的国家。如果不付出更多努力来提高发展中国家的科学技术基础设施,必然会导致贫困国家更加依赖于富裕国家。合理调整合成生物学的分配方案,将有利于阻止类似于“数字分化”(digital divide)或“纳米分化”(nano divide)(OECD, 2001; Royal Society, 2004)等世界性“合成生物学分化”事件的发生。

1.4 其他方面

1.4.1 生物朋克(biopunk)、家置生物学(garage biology)、DIY生物学(do-it-yourself biology)

未来可能会有越来越多的没有接受过生物学或遗传学基础教育,甚至都没有接受过高等教育的人们能够自行制造生物系统。合成生物学因此会导致一种新的黑客文化,即“生物朋克”(biopunk)或称“生物黑客”(biohackery)。生物朋克是指几乎不受任

何必要的监管,以开放的方式设计和制造生物系统。虽然目前这种生物黑客的数量有限,但不久之后,将可以通过网络获取技术含量很低、可以自己动手合成DNA的黑客文件。近年来,DIY生物学(do-it-yourself biology, DIY-Bio)网络论坛已经创立,生物朋克于2008年5月在波士顿举办了首次实体会议。由此掀起了一轮在合作科研项目中的创新浪潮。可以想象在不久的将来,普通人足不出户就能创造自己想要的生物体,即家置生物学(garage biology),他们不需要遵守任何行业行为准则或申报程序,也没有经过系统的生物安全培训,这在管理上无疑将是一个很大挑战。

事实上网络黑客团体有一种伦理学的潜规则,即要求“安全;不损害任何东西;不损害任何人((包括身体、精神及情感)”。但是这种黑客伦理并不能约束如此多的恶意程序。如果DNA合成被程序化以后,将可能会出现生物垃圾、生物间谍软件、生物广告软件和其他更多问题。不受约束的黑客事件会将黑客及其所在的团体及其周围环境的健康置于前所未有的风险之中。

1.4.2 生物武器(bioweapons)和生物恐怖主义(bioterrorism)

随着技术的迅速发展,人类探索科学将会更加高效(Garfinkel *et al.*, 2007)。有文献曾详细报道了科学家如何合成致病性病毒(包括脊髓灰质炎病毒)和1918年的流感病毒(Cello *et al.*, 2002; Kurzweil & Joy, 2005; Tumpey *et al.*, 2005; Wimmer, 2006),如果这些技术被恶意利用,将会给人类和社会带来不可估量的风险和危害。

生物和毒素武器公约(Biological and Toxin Weapons Convention)禁止参与国使用、开发和储存生物武器(Atlas, 2009)。该政策尽管已经禁止了国际生物战,但仍然存在缺陷。而且,与过去的技术相比,合成生物学只需要很少的基础设备就可以合成生物武器(Atlas, 2005),这一特点或许更有利于恐怖主义行为的实施。

1.4.3 生物防御(biodefense)

生物防卫必须以生物安保而不是生物安全的名义来考虑。自从“9·11事件”之后,美国政府用于生物防御工作的资金显著增加,2001–2007财政年度花费390多亿美元(Franco & Deitch, 2007)。Klotz

(2007)运用基本风险评价进行的估算结果表明,人们在生物防御“高估的威胁”与地方性传染病“无形杀手”之间的资金投入与努力是不均衡的。合成生物学也面临类似形势。

随着大量的经费用于生物防御研究,包括美国生物安全水平(biosafety level, BSL)3级和4级设施的构建和危险病原菌的大规模研究,越来越多的研究围绕3级和4级设施进行。例如,在美国,BSL-4实验室的数量目前已经增加到20多个,BSL-3设施的数量也增加到1,500多套。许多研究新手由于并没有从事过BSL-3和BSL-4项目的经验,发生事故的频率明显高于预期(Hecht & MacKenzie, 2005; MacKenzie, 2007; GAO, 2007; Sunshine Project, 2007; Aldhous, 2008)。BSL-3和BSL-4实验室数量的不断增加,已使地方社区深感不安,甚至排斥(Check, 2006; Coleman, 2006)。

毫无疑问,随着合成生物学在生物防御研发中的应用,而目前又缺乏详细的安全评估,研究人员(包括周边的社区和其他环境)必然面临潜在的生物安全风险。

1.4.4 非法生物经济(illicit bio-economy)

除了引起极大关注的生物黑客事例外,合成生物学的应用还可能会涉及非法的经济目的。利用合成生物学方法生产精细化学品的成本要明显低于传统方法,而且更易操作(Ro *et al.*, 2006; Keasling, 2008)。例如,作为合成生物学代表性成果之一的研究——在工程酵母中生产治疗疟疾的药物青蒿素(Ro *et al.*, 2006),较传统生产方式(即种植青蒿来提取靶标成分)的成本降低了10倍。众所周知,全球违禁毒品市场的规模是非常可观的,若以零售价格来估量,其价值高于世界上88%的国家的国民生产总值(UNODC, 2005)。在不久的将来,使用合成生物学工具箱对半合成的药物(如海洛因或可卡因)进行完全的生物合成,或者全合成苯丙胺型兴奋剂都会成为可能,经济效益可观(Schmidt, 2008; Schmidt *et al.*, 2011)。

2 当前安全管理策略的有效性与不足

2.1 自律监管(self-regulatory)或技术为主(technology-orientated)的原则

目前,有关合成生物学的生物安全存在两种思

路。第一种是通过技术驱动的管理方式。该思路由部分合成生物学团体在第二届国际合成生物学会会议期间首次讨论,现在已被DNA合成公司及其行业协会的代表所接受。最近几年,先后出现了多核苷酸测序国际协会(International Consortium for Polynucleotide Sequencing, ICPS)和合成生物学国际协会(International Association Synthetic Biology, IASB)这两个组织。ICPS主要以美国的DNA合成公司为主,而IASB协会会员来自于德国基因合成和生物信息学公司。目前这两个组织正在共同拓展范围,将成员扩展到欧洲和美国之外。

DNA合成公司及其行业协会所遵循的安全管理指导原则是根据美国国立健康研究院的选择名单或序列来执行的,以决定怎样处理DNA合成订单(Kelle, 2009a)。IASB也非常重视DNA订单审查,同时参与整个行业最佳规范的制定和实施,其中的关键是整个行业对行为准则要达成共识,但对于其执行与监督并不列入产业的职责范围。

第二种方式是由合成生物学相关团体的成员驱动。他们积极提倡自我监管(Kelle, 2009b)。但是,这一主张的证据基础,即“合成生物学团体逐渐培养的生物安全意识会比政府法规更有效,原因在于这种生物安全主动意识更有可能受到重视”,有待进一步确认(Maurer & Zoloth, 2007)。但需要强调的是,政府的监管和调控能够对一个更大的管理系统在两方面产生重大作用:一是“要向公众保证生物安全和生物安保得到解决”,二是“通过制定明确的行为准则,向产业提供法律保障”(Schmidt *et al.*, 2008)。

尽管上述两种管理方法有一定的局限性,但均有助于提高生物安保意识。此外, DNA合成是合成生物学的支柱之一,当前由DNA公司对潜在有害序列进行审查、采用产业行为规范准则、将订单审查追溯到最初的寡核苷酸提供者(Fischer, 2009)等措施,是保证合成生物学生物安全的重要基础。

2.2 5P策略(5P strategy)

一项全面的安全管理策略需要包含合成生物学发展中所有利益相关者。理想的情况下,它需要有适当的灵活性,能够响应这一领域可能发展的不同阶段。5P策略主要强调5个不同的政策干预点,包

括项目负责人(principal investigator)、项目(project)、经营场地(premises)、基因材料提供者(provider of genetic material)和其购买者(purchaser)。前3个“P”要考虑当前合成生物学的研究特性(Garfinkel *et al.*, 2007)。在5P策略中,每个干预点所采用的安全措施主要涉及以下7个方面:合成生物学家安全意识的提高、现在和后续合成生物学实践者的教育和培训、行为规范、指导原则、法规、国家法律和国际条约。在该策略中,不能将生物安全和生物安保混为一谈,在处理生物安保风险时,要适当考虑生物安全策略的限制因素。但是,作为一个综合的管理系统,需把实验室安保(包括该领域的所有利益相关者)作为生物安保风险评价的起点。

2.3 相关伦理道德问题

事实上,期望轻松解决伦理问题是很难做到的。不同的伦理理论、宗教信仰或其他道德规范的观点很难统一。一个备受关注的方法是“广泛反映平衡法”(wide reflective equilibrium)(Daniels, 2008)。为了达到这一平衡,我们需要在道德判断、法则和规章以及理论之间反复探讨,不断校正我们的道德评判、法规和背景理论,力求达成一致。寻求各方公认的道德评判非常重要,需要各方之间的协调互动。各利益主体之间的讨论不是达到目的的手段,是伦理学评价过程中最重要的一个方面,提供了一个观点博弈的平台,有助于社会和不同的利益相关者解决一些涉及深层次价值观和信仰的疑难问题。

2.4 其他生物安全措施

要防止合成生物学被生物恐怖主义者所利用,必须订立国际法规。在具体的生物恐怖主义管理方面,必须达成统一(Marchant & Pope, 2009)。目前公众对合成生物学的了解一般是通过媒体报道的生物恐怖主义(Pauwels & Ifrim, 2008)。美国彼得·哈特研究协会研究人员在2009年的一次调查中了解到,只有20%的美国公众听说过合成生物学,且一知半解(Hart Research, 2009)。因此需要向公众普及相关知识,可以通过合成生物学的专门会议,也可以借助国际大赛如国际遗传工程机器设计竞赛(iGEM)来进行。由该领域的专家进行安全技术的讲授和传播,会有助于公众的接受与信任。

3 我国合成生物学发展与生物安全评价

3.1 我国合成生物学发展现状

合成生物学在中国刚刚起步,但过去几年里已取得了一些进展(张春霆, 2009; 王冀川和张志文, 2011; Pei *et al.*, 2011a; 熊燕等, 2011)。2005年,我国大学生首次参加美国麻省理工学院发起的iGEM大赛。之后,北京大学、天津大学、中国科技大学组成的iGEM团队都在国际上取得了骄人的成绩,其中一些设计成果经后期完善,已经在国际知名学术期刊上发表。与此同时,我国学者在合成生物学的各个分支都开展了相关研究(Yu *et al.*, 2007; Gu *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2011)。2008年,以讨论学术前沿问题为宗旨的香山会议,首次集聚一批国内外生命科学和生物技术相关的专家,以合成生物学为主题,探讨了该新兴学科发展的趋势以及我国发展合成生物学的战略。2009年,在上海举办东方论坛,展开第二次讨论。同年,中国科学院在上海生命科学研究院成立了合成生物学重点实验室,着力打造以生物元件、反应系统乃至生物个体设计、改造和重建研发为发展目标的国家级合成生物学技术平台。进入“十二五”以来,在科技部支持下,2010和2011年,每年都启动了两个关于合成生物学的“973”项目。项目内容涵盖了人造细胞工厂、光合作用与人造叶片、新功能人造生物器件和组合生物化学合成系统等。但是,我国合成生物学从基础到应用,从技术到工程,都还处于起步阶段,相关的人才和研究队伍也在形成和发展的过程中。

3.2 我国对合成生物学生物安全与风险的关注

我国在积极开展合成生物学研究的同时,也高度重视其可能存在的风险及生物安全问题。2010年1月,中科院植物研究所在北京举办了中国和奥地利合成生物学与生物安全第一次研讨会。会议旨在探讨合成生物学在生物安全管理方面的新需求。2011年10月在上海举办了第二次专家讨论会。会议主要针对以下议题展开讨论:合成生物学研究基地的安全管理与规范、中国合成生物学研究面临的主要社会问题以及相关法规体系与管理制度的建立;合成生物学安全评价与转基因生物安全评价的异同,如何改进和完善合成生物学安全评价体系;合

成生物学生物安全与生物安保以及伦理学的有关问题;合成生物学发展与科普宣传。

2010年6月,中国科协学术部在苏州召开第40期“新观点新学说”学术沙龙——合成生物学的伦理问题与生物安全学术研讨会。与会人员就合成生物学发展涉及的伦理学问题及其对人类的长期影响、合成生命对生态系统的影响、合成生物学操作的对象范围、如何对待合成生物以及限制合成生物技术的滥用等问题进行了充分的讨论。会议为科研工作者共同探索我国合成生物学的发展方向提供了一个交流平台。

3.3 我国现有生物安全管理措施

合成生物学建立在基因工程基础之上,学术界对二者之间的区别一直存在争议。从目前的进展来看,有一部分内容仍是互相重叠的。因此,合成生物学安全评价可以参考转基因生物管理规范,有重点有目标地进行。

为了促进我国转基因生物技术研究、保障人体健康和动植物、微生物安全,保护生态环境,推进科技创新,我国政府从1993年开始制定并颁布相关法律法规。1993年12月,原国家科委发布了《基因工程安全管理办法》,在此基础上,农业部于1996年7月发布了《农业生物基因工程安全管理实施办法》。为了进一步加强和规范管理,2001年5月,国务院颁布了《农业转基因生物安全管理条例》。目前,环境保护部正在积极推动有关转基因生物安全法规体系的建设。

另外,在我国有关合成生物学的指导方针和规章制度未建立之前,建议参考国际上的相应法规与指南。

3.4 对我国合成生物学安全管理的建议

由于合成生物学研究在我国属于初级阶段,因此相关的风险评价与安全管理措施要根据该领域发展和安全管理的需要,在传统生物安全管理规范基础之上合理制定(Pei *et al.*, 2011b)。我们提出以下建议,希望建立有中国特色的法规体系、管理体系和技术支持体系。

(1)加强合成生物学基础研究,建立国家级多学科研究基地。应发展以微生物为主,同时兼顾动植物、生物医药和生物能源等重要生物产品的合成生物学基础理论与技术研究,组成多学科合作的研究

团队; 大力开展合成生物学技术平台建设; 在谨慎研发的同时, 要开展风险研究。

(2) 提高合成生物学科安全意识, 制定相应生物安全操作规范。从事合成生物学的实验室要有充分的生物安全保障, 并达到一定的安全级别; 提高科研人员的道德修养与安全意识; 制定合成生物学操作规范, 确保合成生物学资源与科研人员的安全, 以及研究成果在临床、流行病学、食品开发等工作中的安全应用。

(3) 建立以安全评价为核心的合成生物法规体系, 制定以风险分析为基础的分类管理制度。注重研究过程的管理, 按照风险程度和应用类型对合成产品实行分类管理, 抓住安全管理的关键环节和风险关键点。重点监管合成生物学研究的目标试验活动及其影响。在评价程序上, 抓住实验研究和环境释放两个关键环节, 重视环境影响评价。同时考虑安全和安保问题, 严格管理核酸合成公司的订单服务, 严格审查从事合成生物学研究实验室的资质以及从业人员资格和自律性, 保证合成生物学的健康发展。

(4) 健全技术指南和指导性文件, 增强法规的可操作性。我国已制定了部分转基因生物安全评价指南和执法检查指南。在此基础上, 应借鉴国外先进经验, 进一步制定合成生物学研究的许可程序和技术要求, 针对每一类型(过程和应用)的研究以及监督检查等活动制定技术指导性文件, 增强法规的可操作性, 在国家级层面上制定安全法规。

(5) 建立合成生物学产品的监测机构和安全评审制度。对各类合成生物学产品从研发、生产、加工与销售各个环节进行监控, 为安全管理提供技术支撑。借鉴国外相关评审制度, 建立国家合成生物学生物安全委员会, 组建一支专、兼职结合的审查队伍, 由分子生物学、工程学、计算机科学、环境科学、生态学、食品科学、产品应用等不同领域的专家组建评审小组, 对合成生物学新型产品实行小组评审, 共同决策, 同时为合成生物学的管理提供咨询建议。

(6) 建设合成生物学研究的监督检查体系。以有关科技行政执法为基础, 同时联合具备资质的政府部门、事业单位和检测机构, 加强监管力量; 建立合成生物学监管体系、培训体系和执法体系。

(7) 加强研发单位内部管理措施。研发单位是合成生物学生物安全管理的源头和第一责任人, 应提高其责任意识 and 内部管理力度, 对大学和科研院所进行有针对性的培训。同时, 组织各类研讨会, 使研发单位相互借鉴和推广成功经验; 研发单位要建立合成生物学内部安全管理规范; 行政管理部门应把研发单位自查和内部管理作为执法检查的重要考核指标。

(8) 建立相关职能部门协调合作的机制。合成生物学的安全问题涉及的部门多, 部门之间的合作与协调非常重要。要尽快制定框架性法规来明确各管理机关的职责范围, 理顺关系, 避免政出多门、互有冲突的现象发生。吸取转基因生物安全管理的经验, 建立回避制度, 避免既当运动员又当裁判员。

(9) 加强对国际条约和相关国家合成生物学安全法律制度的研究。在遵守WTO基本原则的前提下, 充分利用双边和多边国际条约的方式来防范合成生物学产品(食品或生产原料)对国家安全的危害。加强国内生产单位和出口企业的监管, 加强进出口产品的检测, 确保产品符合法规要求。要时刻洞悉国外尤其是在生物安全方面与我国有密切贸易关系国家的立法动向, 对我国的相关法律制度做出适时调整。

(10) 建立全国合成生物学研究和生物安全的科普宣传平台。公众的认知程度直接影响合成生物学的应用及安全管理。建议建立科普宣传平台, 成立专门的队伍, 及时收集和发布风险信息。设立专门的合成生物学网站, 介绍合成生物学的研发、生物安全、风险评价和风险管理情况。建议公共研究机构通过科学实验研究并回答公众感兴趣的议题, 并采取制作科普影像等方式宣传合成生物学的有关知识。加强政府、新闻媒体和公众之间的沟通与交流, 严格监督和约束科学家的职业道德, 避免误导公众。

4 结语与展望

近年来, 国际合成生物学的迅猛发展, 成为人类自然科学史上的里程碑, 但它对人类观念的冲击巨大。2010年5月, 以著名分子生物学家J. Craig Venter为首的研究团队在*Science*上报了首例“人造生命体”的诞生(Gibson *et al.*, 2010)。这项成果震

动了科学界,被认为是人类自然科学史上的一个重大进步,将为设计合成全新的人造生命体铺平道路。国际社会对此反响很大,在美国民众的要求下,美国总统奥巴马要求负责生物伦理问题研究的总统委员会评估这类研究对医学、环境、安全等领域的影响,美国联邦调查局也开始关注并参与国际基因工程机器设计竞赛的过程。美国国家卫生研究院最近修改了DNA重组技术工作指南,以规范和管理合成生物学的研究(National Institutes of Health, 2011)。

制造人工生命体的前景引起了道德、伦理、生物恐怖等方面的激烈辩论,尤其是对宗教提出了严峻挑战。它既可以用于研究新型药物,解决能源危机和环境问题,也可以用于制造对人类产生巨大威胁的生物武器。有人担心,恐怖分子未来能利用合成DNA片段制造出一些新的致命病原体,或者科学家们在实验室里创制新型生物时,可能因某些环节错误制造出一些意想不到的怪物。

合成生物学可能会引领21世纪的新一轮工业革命,因此迫切需要考虑其潜在风险和安全隐患,尽早设计出一些可能的应对策略将安全风险降低(NSABB, 2007; Schmidt, 2006; Schmidt *et al.*, 2009; Tucker & Zilinskas, 2006)。当然,完全阻止或放任自流都不是最佳选择。一些科学家认为,合成生物学中的某些关键技术(如DNA合成)最终将会被较少的高科技公司所掌握,自然而然会造成管理和授权的垄断(Bhattacharjee, 2007; Bügl *et al.*, 2007)。这种经济技术的富集化,一方面有助于解决实验失控问题,但同时会限制生物技术的大众化(Dyson, 2007)。

考虑到过去许多生命科学的重大突破经常被非法滥用的事实,需要认真对待合成生物学安全问题。为了做到这一点,鼓励所有利益相关者积极参与,是生物安全和安保措施实施的先决条件(Schmidt *et al.*, 2009)。首先要包括合成生物学团体,它们对进化理论做出了建设性的贡献,因此需要有更为成熟的生物安全意识。通过增强合成生物学家的风险意识观念,使生物安全规范成为其职责的一部分。

任何新技术的出现都有两重性。合成生物学的飞速发展农业生产、人类生活和社会进步带来巨

大利的同时,也可能对生态环境和人类健康产生潜在的风险,如对生命概念的理解、生物安全、生物安保、伦理道德、知识产权和国际公正等问题。现在世界范围内的合成生物学还处于初期阶段,其涉及的伦理和安全问题虽然可能存在,但不能过分夸大。因为这些技术被真正用于创造人造生命还有很远的路。因此,我们要在正确评估和管理生物安全和潜在风险的同时,积极探索并科学利用这门能为科学发展带来新机会的新兴学科。

参考文献

- Aldhous P (2008) Sunshine snuffed out. *New Scientists*, February 21. (<http://www.newscientist.com/blog/shortsharp-science/2008/02/sunshine-snuffed-out.html>)
- Andrianantoandro E, Basu S, Karig DK, Weiss R (2006) Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline. *Molecular Systems Biology*, **2**, 1–14; doi:10.1038/msb4100073.
- Anonymous (2003) Hacking the genome. *The Hacker Quarterly*, **20**(4), 6–9.
- Atlas RM (2005) Ensuring biosecurity and biosafety through biopolicy mechanisms: addressing threats of bioterrorism and biowarfare. *Asian Biotechnology and Development Review*, **8**, 121–137.
- Atlas RM (2009) Responsible conduct by life scientists in an age of terrorism. *Science and Engineering Ethics*, **15**, 263–269.
- Balmer A, Martin P (2008) *Synthetic Biology: Social and Ethical Challenges*. Independent Review Commissioned by the Biotechnology and Biological Sciences Research Council, Institute for Science and Society, University of Nottingham.
- Benner SA, Sismour AM (2005) Synthetic biology. *Nature Reviews Genetics*, **6**, 533–543.
- Bhattacharjee Y (2007) Gene-synthesis companies join forces to self-regulate. *Science*, **316**, 1682.
- Bügl H, Danner JP, Molinari RJ, Mulligan JT, Park H-O, Reichert B (2007) DNA synthesis and biological security. *Nature Biotechnology*, **25**, 627–629.
- Canton B, Labno A, Endy D (2008) Refinement and standardization of synthetic biological parts and devices. *Nature Biotechnology*, **26**, 787–793.
- Carlson R (2001) *Biological Technology in 2050*, Published as “Open Source Biology and Its Impact on Industry,” IEEE Spectrum. (<http://synthesis.cc/BiolTech2050.pdf>)
- Cases I, de Lorenzo V (2005) Genetically modified organisms for the environment: stories of success and failure and what we have learned from them. *International Microbiology*, **8**, 213–222.
- Cello J, Paul AV, Wimmer E (2002) Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the ab-

- sence of natural template. *Science*, **297**, 1016–1018.
- Chaput JC, Ichida JK, Szostak JW (2003) DNA polymerase-mediated DNA synthesis on a TNA template. *Journal of the American Chemical Society*, **125**, 856–857.
- Check E (2006) Locals rally to combat biodefense labs. *Nature*, **442**, 962–963.
- Coleman LB (2006) Livermore lab considers bio-defense site in Tracy. *San Francisco Chronicle*, May 28, 2006.
- Conferees, SB2.0 (2006) Public draft of the declaration of the second international meeting on synthetic biology. (<http://hdl.handle.net/1721.1/32982>)
- Counsell D (2001) Hacking the genome. *Linux User*, **6**, 26–29.
- Daniels N (2008) Reflective equilibrium. In: *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Fall 2008 edition) (ed. Zalta EN). (<http://plato.stanford.edu/archives/fall2008/entries/reflectiveequilibrium/>)
- de Vriend H (2006) Construction life. *Early Social Reflections on the Emerging Field of Synthetic Biology*, Working document, Rathenau Institute, The Hague.
- Deplazes A (2009) Piecing together a puzzle: an exposition of synthetic biology. *EMBO Reports*, **10**, 428–432.
- DoD (Department of Defense) (2000) *Standard Practice for System Safety*. (<http://safetycenter.navy.mil/instructions/osh/milstd882d.pdf>)
- Dyson F (2007) Our biotech future. *The New York Review of Books*, **54**(12), 1–7. (<http://www.nybooks.com/articles/20370>)
- Elowitz MB, Leibler S (2000) A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature*, **403**, 335–338.
- Endy D (2007) Programing DNA: A 2-bit language for engineering biology. Presentation at the 24th Chaos Communication Congress, December 27–30, Berliner Congress Center, Berlin, Germany.
- ETC (European Trade Committee) (2007) *Extreme Genetic Engineering an Introduction to Synthetic Biology*. (http://www.etcgroup.org/upload/publication/602/01/synbio_report-web.pdf)
- Fischer M (2009) *Synthetic Biology—the Industry's Perspective*. Presentation at the Conference Applied Industrial Biology in Europe—Status Quo and Perspectives, Freiburg, Germany, 17 April.
- Fischer M, Maurer SM (2010) Harmonizing biosecurity oversight for gene synthesis. *Nature Biotechnology*, **28**, 20–22.
- Franco C, Deitch S (2007) Billions for biodefense: federal agency biodefense funding, FY2007–FY2008. *Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy Practice and Science*, **5**, 117–133.
- GAO (2007) *High-Containment Biosafety Laboratories. Preliminary Observations on the Oversight of the Proliferation of BSL-3 and BSL-4 Laboratories in the United States*. United States Government Accountability Office. GAO-08-108T. (http://energycommerce.house.gov/cmt_mtg/110-oihrg)
- Gardner TS, Cantor CR, Collins JJ (2000) Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature*, **403**, 339–342.
- Garfinkel MS, Endy D, Epstein GL, Friedman RM (2007) Synthetic Genomics, Options for Governance. (<http://www.jevl.org/cms/fileadmin/site/research/projects/synthetic-genomics-report/synthetic-genomics-report.pdf>)
- Gibson DG, Glass JI, Lartigue C, Noskov VN, Noskov RY, Algire MA, Algire GA, Montague MG, Ma L, Moodie MM, Moodie C, Vashee S, Krishnakumar R, Assad-Garcia N, Assad-Garcia C, Denisova EA, Young L, Qi ZQ, Segall-Shapiro TH, Calvey CH, Parmar PP, Hutchison III CA, Smith HO, Venter JC (2010) Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*, **329**, 52–56.
- Gold ER (2002) Merging business and ethics: new models for using biotechnological intellectual property. In: *Genetically Modified Foods: Debating Biotechnology* (eds Ruse M, Castle D). Prometheus Books, New York.
- Greber D, Fussenegger M (2007) Mammalian synthetic biology: engineering of sophisticated gene networks. *Journal of Biotechnology*, **130**, 329–345.
- Gu Y, Hu S, Chen J, Shao L, He H, Yang Y, Yang S, Jiang W (2009) Ammonium acetate enhances solvent production by *Clostridium acetobutylicum* EA 2018 using cassava as a fermentation medium. *Journal Industrial Microbiology Biotechnology*, **36**, 1225–1232.
- Hanson R (2004) *Hacking the Genome—Designer Proteins, Elite Organisms, and You*. Presentation at the 21st Chaos Communication Congress, December 27–29, Berlin, Germany. (<http://www.ccc.de/congress/2004/fahrplan/files/301-21C3-2004-designer-prots-elite-organisms.pdf>)
- Hart Research (2009) *Nanotechnology, Synthetic Biology, & Public Opinion: What Does the Public Think?* (<http://www.synbioproject.org/events/archive/6380/>)
- Hecht J, MacKenzie D (2005) Safety fears raised over biosecurity lapse. *New Scientists*, 20 January 2005. (<http://www.newscientist.com/article/dn6903-safety-fears-raised-over-biosecurity-lapse.html>)
- Heinemann M, Panke S (2006) Synthetic biology-putting engineering into biology. *Bioinformatics*, **22**, 2790–2799.
- Heller MA, Eisenberg RS (1998) Can patents deter innovation? The anticommens in biomedical research. *Science*, **280**, 698–701.
- Herdewijn P, Marliere P (2009) Toward safe genetically modified organisms through the chemical diversification of nucleic acids. *Chemistry and Biodiversity*, **6**, 791–808.
- Kaiser J (2007) Synthetic biology: attempt to patent artificial organism draws a protest. *Science*, **316**, 1557.
- Kaur H, Arora A, Wengel J, Maiti S (2006) Thermodynamic, counterion, and hydration effects for the incorporation of locked nucleic acid nucleotides into DNA duplexes. *Bio-*

- chemistry, **45**, 7347–7355.
- Keasling JD (2008) Synthetic biology for synthetic chemistry. *ACS Chemical Biology*, **3**, 64–76.
- Kelle A (2007) Synthetic biology and biosecurity awareness in Europe, Vienna, IDC. (http://www.synbiosafe.eu/uploads/pdf/Synbiosafe-Biosecurity_awareness_in_Europe_Kelle.pdf)
- Kelle A (2009a) Ensuring the security of synthetic biology-towards a 5P governance strategy. *Systems and Synthetic Biology*, **3**, 85–90.
- Kelle A (2009b) Security issues related to synthetic biology between threat perceptions and governance options. In: *Synthetic Biology: The Technoscience and Its Societal Consequences* (eds Schmidt M, Kelle A, Ganguli A, de Vriend H), pp. 101–119. Springer Academic Publishing.
- Klotz L (2007) Casting a wider net for countermeasure R&D funding decisions. *Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy Practice and Science*, **5**, 313–318.
- Kurzweil R, Joy B (2005) Recipe for destruction. *New York Times*: A23. (October 17, 2005)
- Liu W, Brock A, Chen S, Chen S, Schultz PG (2007) Genetic incorporation of unnatural amino acids into proteins in mammalian cells. *Nature Methods*, **4**, 239–244.
- Luisi PL (2003) Autopoiesis: a review and a reappraisal. *Die Naturwissenschaften*, **90**, 49–59.
- Luisi PL, Chiarabelli C, Stano P (2006) From never born proteins to minimal living cells: two projects in synthetic biology. *Origins of Life and Evolution Biospheres*, **36**, 605–616.
- MacKenzie D (2007) Plague of bioweapons accidents afflicts the US. *New Scientists*, 5 July. (<http://www.newscientist.com/channel/health/dn12197-plague-of-bioweapons-accidents-afflicts-the-us.html>). Accessed 3 June 2008.
- Marchant GE, Pope LL (2009) The problems with forbidding science. *Science and Engineering Ethics*, **15**, 375–394.
- Martin VJJ, Pitera DJ, Withers ST, Newman JD, Keasling JD, (2003) Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. *Nature Biotechnology*, **21**, 796–802.
- Maurer SM, Zoloth L (2007) Synthesising biosecurity. *Bulletin of the Atomic Scientist*, **63**, 16–18.
- National Institutes of Health (2011) *NIH Guidelines for Research Involving Recombinant DNA Molecules*. (http://oba.od.nih.gov/oba/rac/Guidelines/NIH_Guidelines.pdf)
- NSABB (2007) *Roundtable on Synthetic Biology*. October 11, 2007. National Science Advisory Board for Biosecurity. (<http://www.biosecurityboard.gov/Annotated%20Agenda%20Website.pdf>). Accessed 3 June 2008.
- O'Malley M, Powell A, Davies JF, Calvert J (2008) Knowledge-making distinctions in synthetic biology. *BioEssays*, **30**, 57–65.
- OECD (2001) *Understanding the Digital Divide*. (<http://www.oecd.org/dataoecd/38/57/1888451.pdf>)
- Oye K, Yeddanapudi N (2008) Synthetic biology chassis design and demonstration for safety and security, a preliminary blueprint for research and policy. Poster presented at the SB 4.0 Conference in Hong Kong, China, 10–12 October, 2008
- Pauwels E (2009) Review of quantitative and qualitative studies on U.S. public perceptions of synthetic biology. *Systems and Synthetic Biology*, **3**, 37–46.
- Pauwels E, Ifrim I (2008) *Trends in American and European Press Coverage of Synthetic Biology*. (http://www.synbioproject.org/library/publications/archive/why_scientists_should_care/, accessed 31 March, 2010)
- Pei L, Markus S, Wei W (2011a) Synthetic biology: an emerging research field in China. *Biotechnology Advances*, **29**, 804–814.
- Pei L, Markus S, Wei W (2011b) Can synthetic biology bring sustainable development to China? *Biochemist*, **33**, 14–18.
- POST (Parliamentary Office of Science and Technology) (2008) *Synthetic Biology*, Postnote 298, London. (<http://www.parliament.uk/documents/upload/postpn298.pdf>)
- Ro D-K, Paradise EM, Ouellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungu JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J, Chang MCY, Withers ST, Shiba Y, Sarpong R, Keasling JD (2006) Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature*, **440**, 940–943.
- Royal Society (2004) Social and ethical issues. In: *Nanoscience and Nanotechnologies: Opportunities and Uncertainties*. (<http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>)
- Schmidt M (2006) Public will fear biological accidents, not just attacks. *Nature*, **441**, 1048.
- Schmidt M (2008) Diffusion of synthetic biology: a challenge to biosafety. *Systems and Synthetic Biology*, **2**, 1–6
- Schmidt M, Torgersen H, Ganguli-Mitra A, Kelle A, Deplazes A, Biller-Andorno N (2008) SYNBIOSAFE e-conference: online community discussion on the societal aspects of synthetic biology. *Systems and Synthetic Biology*, **2**, 7–17.
- Schmidt M (2009) Do I understand what I can create? Biosafety issues in synthetic biology. In: *Synthetic Biology: The Technoscience and Its Societal Consequences* (eds Schmidt M, Kelle A, Ganguli A, de Vriend H), pp. 81–100. Springer Academic Publishing.
- Schmidt M, Ganguli-Mitra A, Torgersen H, Kelle A, Deplazes A, Biller-Andorno N (2009) A priority paper for the societal and ethical aspects of synthetic biology. *Systems and Synthetic Biology*, **3**, 3–7.
- Schmidt M, Dando M, Deplazes A (2011) Dealing with the outer reaches of synthetic biology. Biosafety, biosecurity, IPR and ethical challenges of chemical synthetic biology. In: *Chemical Synthetic Biology* (eds Luisi PL, Chiarabelli C), pp. 321–342. John Wiley & Sons, Hoboken.
- Schmidt M (2010) Xenobiology: a new form of life as the ultimate biosafety tool. *BioEssays*, **32**, 322–331.
- Smith HO, Hutchison CA, Pfannkoch C, Venter JC (2003) Generating a synthetic genome by whole genome assembly: Φ X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides.

- Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, **100**, 15440–15445.
- Sole RV, Munteanu A, Rodriguez-Caso C, Macia J (2007) Synthetic protocell biology: from reproduction to computation. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences*, **362**, 1727–1739.
- Sunshine Project (2007) *Texas A&M Bioweapons Accidents More the Norm than an Exception*. (<http://www.sunshineproject.org/publications/pr/pr030707.html>)
- Szostak JW, Bartel DP, Luisi PL (2001) Synthesizing life. *Nature*, **409**, 387–390.
- Tucker JB, Zilinskas RA (2006) The promise and perils of synthetic biology. *The New Atlantis*. (<http://www.thenewatlantis.com/archive/12/tuckerzilinskas.htm>)
- Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, Zeng H, Solorzano A, Swayne DE, Cox NJ, Katz JM, Taubenberger JK, Palese P, Garcia-Sastre A (2005) Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science*, **310**, 77–80.
- UNODC (United Nations Office on Drugs and Crime) (2005) *World Drug Report 2005*. United Nations Office for Drugs and Crime. Volume 1. United Nations Publication. Sales No. E.05.XI.10. ISBN 92-1-148200-3.
- van Est R, de Vriend H, Walhout B (2007) *Constructing Life, The World of Synthetic Biology*. (www.rathenau.nl/downloadfile.asp?ID=1331)
- Wang HH, Zhou XR, Liu Q, Chen GQ (2011) Biosynthesis of polyhydroxyalkanoate homopolymers by *Pseudomonas putida*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **89**, 1497–1507.
- Wang JC (王冀川), Zhang ZW (张志文) (2011) A new area in biology—synthetic biology. *Bulletin of Biology* (生物学通报), **46**, 1–4. (in Chinese with English abstract)
- Weiss R (2007) Synthetic biology: from bacteria to stem cells. In: *Annual ACM IEEE Design Automation Conference: Proceedings of the 44th Annual Conference on Design Automation*. (<http://doi.acm.org/10.1145/1278480.127860>)
- Wilson J (2001) Biotechnology intellectual property-bioethical issues. In: *Encyclopedia of Life Science*. John Wiley & Sons, Ltd. Published Online: 25 APR 2001. (<http://www.els.net>)
- Wimmer E (2006) The test-tube synthesis of a chemical called poliovirus. *EMBO Reports*, **7**, S3–S9.
- Xiong Y (熊燕), Chen DM (陈大明), Yang C (杨琛), Zhao GP (赵国屏) (2011) Progress and perspective of synthetic biology. *Chinese Bulletin of Life Sciences* (生命科学), **23**, 826–837. (in Chinese with English abstract)
- Yang C, Freudl R, Qiao C, Mulchandani A (2010) Cotranslocation of methyl parathion hydrolase to the periplasm and of organophosphorus hydrolase to the cell surface of *Escherichia coli* by the Tat pathway and ice nucleation protein display system. *Applied Environmental Microbiology*, **76**, 434–440.
- Yu H, Yao Y, Liu Y, Jiao R, Jiang W, Zhao GP (2007) A complex role of *Amycolatopsis mediterranei* GlnR in nitrogen metabolism and related antibiotics production. *Archives of Microbiology*, **188**, 89–96.
- Zhang CT (张春霆) (2009) The research progress of synthetic biology. *Bulletin of National Natural Science Foundation of China* (中国科学基金), **2**, 65–69. (in Chinese with English abstract)
- Zhang L, Peritz A, Meggers E (2005) A simple glycol nucleic acid. *Journal of the American Chemical Society*, **127**, 4174–4175.
- Zilinskas R (2006) *Technical Barriers to Successful Biological Attacks with Synthetic Organisms, Security and Regulation of Experiments of Concern*. (<http://www.synbioproject.org/topics/synbio101/bibliography/govern-ance/>)

(责任编辑: 卢宝荣 责任编辑: 周玉荣)