

面对镜像生命的风险

需要进行广泛的讨论以制定后续计划。

作者Katarzyna P. Adamala¹, Deepa Agashe², Yasmine Belkaid³, Daniela Matias de C. Bittencourt^{4, 5}, Yizhi Cai⁶, Matthew W. Chang^{7, 8, 9, 10}, Irene A. Chen^{11, 12}, George M. Church^{13, 14}, Vaughn S. Cooper¹⁵, Mark M. Davis^{16, 17, 18}, Neal K. Devaraj¹⁹, Drew Endy^{20, 21, 22, 23}, Kevin M. Esvelt²⁴, John I. Glass^{*}, Timothy W. Hand²⁵, Thomas V. Inglesby^{26, 27, 28}, Farren J. Isaacs^{29, 30, 31}, Wilmot G. James^{32, 33}, Jonathan D. G. Jones³⁴, Michael S. Kay³⁵, Richard E. Lenski^{36, 37}, Chenli Liu³⁸, Ruslan Medzhitov^{39, 40, 41, 42}, Matthew L. Nicotra⁴³, Sebastian B. Oehm⁴⁴, Jaspreet Pannu^{45, 46, 47}, David A. Relman^{48, 49}, Petra Schwillie⁵⁰, James A. Smith⁵¹, Hiroaki Suga⁵², Jack W. Szostak^{*}, Nicholas J. Talbot⁵³, James M. Tiedje⁵⁴, J. Craig Venter⁵⁵, Gregory Winter^{56, 57}, Weiwen Zhang⁵⁸, Xinguang Zhu⁵⁹, Maria T. Zuber⁶⁰

作者单位见补充材料

电邮: jglass@jvci.org, jwszostak@uchicago.edu

所有已知的生命都是同手性的。DNA 和 RNA 由“右手”核苷酸构成，而蛋白质则由“左手”氨基酸构成。在好奇心与合理应用的驱动下，一些研究人员已经着手创造完全由镜像生物分子组成的生命体。这种镜像生物体与已知的生命截然不同，因此创造这种生物体须慎重考虑。创造镜像生命可能至少还需要十年，并需要大量的投入和重大技术进步；因此我们有机会在风险发生之前加以思考并防范。本文将基于深入分析，系统讨论主要技术壁垒、技术进步、如何化解这些壁垒，以及我们认为空前的且被大大忽视的风险(1)。我们呼吁全球研究界、政策制定者、研究资助者、产业界、民间社会和公众集思广益，谋划合适的发展路向。

其他研究者也注意到了镜像生命的某些危险(2, 3)，但此前尚未完成全面的风险分析。随着关键使能技术的进步，对这种分析的需求逐日增加。为了填补这个缺口，一个多种专业知识的交叉学科小组对创造镜像细菌的可行性及其风险进行了定性评估，其所考虑的因素包括潜在危害的性质、程度和可能性，发生意外或故意滥用的难易度，以及潜在应对措施的有效性。我们的团队包括合成生物学、人类、动物与植物生理学及免疫学、微生物生态学、进化生物学、行星生命探测、生物安全、全球卫生和政策制定等领域的专家，还包括有志长期投入镜像生命创造工作的研究人员。下文摘要讲述了我们的研究结果，并通过另一份单独发布的深入技术报告进行详细介绍(1；本文的补充材料全面引述了该报告一个版本的具体章节)。但请注意，虽然我们的重点是镜像细菌，其中许多考量因素可能也适用于其他形式的镜像生命。

我们的分析指出镜像细菌很可能会躲过基于手性分子诱导的许多免疫机制，对人类、动物和植物造成潜在的致命感染。它们很可能躲避自然手性噬菌体和其他许多捕食者的捕食，从而促进其在环境中的传播。我们不能排除这样一种情况，即镜像细菌在许多生态系统中都属于入侵物种，对包括人类在内的大量动植物物种造成普遍的致命感染。即使

是宿主范围较窄、只能入侵有限生态系统的镜像细菌，也可能造成空前的、不可逆转的危害。

虽然起初我们也对镜像细菌可能带来重大风险持怀疑态度，但现在我们却深感忧虑。我们曾经对合成镜像细菌的可行性没有把握，但我们断定技术进步很可能实现这种合成。我们曾经无法确定镜像细菌感染对人类和动物造成的后果，但通过仔细考察现有研究后，我们断定感染可能会很严重。我们还意识到，与以往探讨镜像生命的情况不同，泛化异养镜像细菌可能会在动物宿主和环境中找到各种营养物质，因此并不具备内在的生物防护的可能。

我们呼吁对我们的研究结果进行更多的审查，并开展进一步研究，以提高对这些风险的认识。然而，在缺乏令人信服的证据的情况下，我们认为不应创造镜像细菌和其他镜像生物体。我们认为在保证尽量减少对有益研究的影响的同时，呼吁广泛参与，以确定未来的路向。

走向镜像生命

我们的分析表明，镜像细菌可在自然界生存并传播，但我们今天尚未观察到它们。虽然镜像生物的功能性可能与自然手性生命差不多，但其不可能从现有生命中产生：进化是循序渐进的，无法逆转 DNA 或蛋白质等复杂生物分子的手性，遑论同时逆转所有生物分子的手性。我们也极不可能遇到独立出现的镜像生命。然而，随着科学的进步，在实验室中可能创造出镜像生物体。

创造一个镜像生物体，哪怕是像细菌这样简单的生物体，也将是一项前无古人、极其复杂的生物工程。话虽如此，实现这一创建的关键使能技术正在发展中。科学家们合成复杂镜像生物分子的能力越来越强(4, 5)；近期的进展使得一千碱基长度的镜像核酸和大型功能蛋白的化学合成成为可能(6)。其反向手性使这些生物分子能够对抗正常形式的生物降解，从而带来新的应用，如长效的非免疫原性疗法等(1, 4, 5)。

与此同时，研究人员在利用非生物部件构建合成细胞(自然手性)方面也进展迅速(7, 8)。一旦开发出能完全以合成 DNA、合成蛋白质和合成脂质构建自

然手性细菌的方法，并且还能合成出这些部件的镜像版，那么就能以相同的方式构建出活体镜像细菌(1, 9)。构建镜像细菌还有其他途径：例如，随着合成生物学的进一步发展，自然手性细菌可能被设计成能在体内产生镜像蛋白质和核酸，从而可能开启逐步转化成镜像细菌的过程(1)。

虽然创造镜像细菌已经有一些可行的途径，但仍有许多技术障碍有待克服。镜像生物分子的合成非常昂贵，而像核糖体这样的复杂结构要完整地构建出来也很困难。要开发出一种利用镜像部件构建镜像细菌的方案，仍需要在合成细胞研究方面取得重大突破。然而，虽然时间长短必有不确定性，但随着相关技术研究的进步，障碍很可能最终会被消除，虽然其中许多技术研究的应用都与镜像生命无关(1)。

单独的镜像细菌如果得到非手性或镜像营养物质，其功能将与自然手性细菌完全相同，具备与其模板菌株一样的生长能力，虚弱或强壮。遗传工程可以将一种生长缓慢的特化镜像细菌转化为一种快速生长的泛化镜像细菌菌株(1)。包括大肠杆菌在内的许多细菌都能在不含手性营养物质的生长培养基中茁壮成长为(10)；因此，这些细菌的镜像版本也会这样成长。在各种各样的自然环境中，包括在潜在的宿主体内，都有足量的非手性营养物质供普通细菌生长(1)。进一步的遗传工程可使镜像细菌具备所需的能力以消耗自然界中丰富的手性营养物质，如 D-葡萄糖。

因此，镜像细菌未尝不可能在实验室以外的环境中生长。然而，由于手性相反，它们与其他生命体的相互作用会大相径庭。

免疫逃避、生态系统入侵

我们的分析表明，广义上镜像细菌可以逃避人类、动物和植物的许多免疫防御系统。手性相互作用是多细胞生物体免疫识别与激活的核心，而镜像细菌会损害手性相互作用。这可能导致免疫识别弱化，先天性免疫系统反应弱化，以及(在脊椎动物中)适应性免疫功能的下游激活受到限制(1)。例如，实验表明镜像蛋白能抵抗裂解成为多肽以引起抗原呈递，且不可靠地触发重要的适应

性免疫反应，例如产生抗体（11，12）。因此，我们担心许多脊椎动物免疫系统抵抗镜像细菌的功能会受到严重损害。虽然对无脊椎动物和植物免疫系统的研究较少，但似乎也存在类似的局限性（1）。

鉴于镜像细菌可能有严重的免疫逃避性，因此它可能不需要宿主特异性因子就能入侵宿主并导致感染。在动物（包括人类）体内，由于日常屏障损伤和内部渗漏，细菌时常会穿过皮肤、口腔、肠道、肺部和其他粘膜表面的屏障（13，14）；预计镜像细菌也会一样。在健康的动物体内，易位的自然手性细菌通常会被免疫防御系统清理。然而，如果抵抗镜像细菌的免疫反应受到足够的损害，转运的镜像细菌就可能会在宿主体内复制并形成感染。而镜像细菌在内部组织中的复制如果不受控制，很可能对宿主机体造成危害，甚至致命（1）。

免疫功能障碍的确切程度目前仍不清楚。若干种免疫防御系统，如替代补体途径和部分抗菌肽，对手性的敏感性较低（1）。虽然我们对其影响难有把握，但等位基因障碍——如髓样分化一级反应蛋白 88（MyD88）或主要组织相容性复合体（MHC）II 类缺陷表明，即使先天或适应性免疫功能部分受损，也会使患者更容易受到细菌感染。在各种动物和植物免疫系统中也能看到类似的证据（1）。总之，我们担心镜像细菌可能成为严重的病原体，其宿主范围异常广泛。

镜像细菌还可能带来更广泛的生态风险。凭借其反向手性，镜像细菌可能会躲避多种形式的捕食和微生物干扰。它们对自然手性噬菌体的感染具有内在抵抗力，可能对许多捕食者的捕食具有抵抗力，并可能对竞争性微生物产生的大多数抗生素具有抵抗力。尽管有潜在的不利因素，例如获取手性营养物质的能力降低（1），这种抵抗力可使镜像细菌在多细胞宿主外异常持久，从而有助于传播。捕食致死率的降低可带来一种适应性优势，使其能够在某些外部环境中定植。多细胞宿主的运输可以使镜像细菌分散到许多环境中。我们担心，镜像细菌会像入侵物种一样，在几乎没有天敌的情况下迅速繁殖，并在传播过程中不断演化和多样化。镜像细菌在全球环境中的持续存在的扩散，可能会使人类、动物和植物群体反复面临致命感染的风险。

生物安全和生物安保

一些生物封存和生物安全策略可以用来降低这些风险。科学家可以设计出对自然界中不存在的分子（即合成营养缺陷体）的依赖性，有意阻碍镜像细菌的生长，并以此为保障措施防止其在受控实验室内环境之外生长。然而，仍然有可能会由于进化或人为失误而出现逃脱防护措施的情况。多重营养缺陷体会降低逃脱几率，但不能完全消除逃逸。物理封闭方法也可以被采用，但即使在高封闭型实验室，由于人为失误和设备故障，实验室事故经常发生（15）。

即使能够创造出一种无法在受控实验

室环境之外生长的镜像细菌——也就是说以永久控制的方式预防因疏忽或故意滥用而造成大规模伤害，这也不安全。一旦创造出有生物防护性的镜像细菌，再对其进行改造，使其摆脱保障措施，就会变得非常直截了当（1）。其他人也可以复制镜像细菌的制造方法，从而制造各种（也许是无防护措施的）镜像细菌。

镜像抗生素、经改造可抵抗镜像细菌的作物以及镜像噬菌体等对策似乎也非常不可能有效地阻止或逆转镜像细菌在全球生态系统中的传播，也无法阻止可能造成的难以接受的死亡和不可逆转的生态变化。这些对策的主要问题在于，我们无法在整个生态圈部署这些对策，因而在规模上无法阻止或应对镜像细菌在自然环境中的传播和多样性进化。因此，这些对策只能防止潜在的巨大危害中的一小部分。

创造镜像细菌的可预见效益是有限的。镜像生物生产的科学及潜在治疗用途值得研究；但是，尽管镜像细菌可以有助于制造这种分子，另谋他法亦未尝不可。同样，有人可能会研究镜像细菌以使用作活细胞疗法的研究底盘，但这个方面同样也有其他替代路径。总之，创造镜像生命的效益相对有限，故很难抵消创造镜像细菌带来的潜在风险。

未来路向

我们鼓励相关专家团体批判性地看待本文摘要讲述的分析情况以及附件技术报告中的详细分析（1），并欢迎提出我们尚未虑及的关于镜像生命的论点和证据。根据我们的初步研究结果，我们认为有必要就如何降低风险展开讨论，并呼吁科学家、政府、资助者和其他利益相关者开展合作，共同研究适当的未来路向。下面我们将提出建议，作为进一步论述之起点。

我们认为，除非有令人信服的证据表明镜像生命不会带来超乎寻常的危险，否则不应创造镜像细菌和其他镜像生物体，即便是那些配备了改造后生物防护措施的生物体。因此，我们建议不允许开展以创造镜像细菌为目标的研究，资助者也应明确表示不会支持此类工作。此外，还应考虑对一部分使能技术加以管理，以确保试图创造出镜像细菌的任何努力都会被具有科学挑战性的、昂贵且耗时多重程序所阻碍。

我们建议，首先应采取措施防止镜像基因组和蛋白质组的生成，或防止生成能以构建镜像细胞的功能类似物。我们建议开展相关研究，来确定其他哪些使能技术应该受到监督。此外，还应考虑镜像寡核苷酸和前端采购的监督制度，以及防止制造镜像生命的法律法规。科学的进步为创造镜像生命开辟了更多的途径，应定期审查各项措施。在下一步的讨论和分析中，应认真考虑最适合进行判定的机构和机制，来决定这些措施的形式及其实施。镜像细菌风险的范围和规模前所未有，可能会对现有国家和国际制度的适用性提出挑战。

许多相关技术，如镜像核酸和蛋白质

的化学合成，并非为了创造出镜像细菌，其本身具有科学和潜在的治疗用途。制造出来的各种镜像蛋白质和 RNA，可以服务于适体、生物催化和噬菌体展示等，以及 D-氨基酸加入合成肽或蛋白质药物中的研究应用，我们不建议对此类研究施加任何新的限制。同样，许多合成细胞研究并不能直接创造出镜像细菌，但对基础科学具有重要价值，应当允许其继续开展。

我们还建议开展相关研究来更好地了解镜像细菌所带来的风险并为之做好准备，只要不涉及镜像细菌或任何关键的使能前体的合成。此类研究可能包括研究镜像生物分子与免疫系统的相互作用，以及开发检测方法和生物监测系统。虽然这些拮抗对策无法防止大范围伤害，但它们可以提供一些有限的或局部的保护。有关拮抗对策的任何研究都必须在公开的国际环境中进行，以建立广泛信任。这些研究方向都不需要镜像细菌的制造。

我们相信，各种利益相关方的合作在未来能够找到一条富有成效的路径，其一方面有效考虑镜像生命的风险并制定适当的管理办法，同时又不给科学研究造成不必要的阻碍。受到《科学家生物安全行为准则-天津指南》和其他相关框架的鼓励，我们邀请全球科技界、政策制定者、研究资助者、产业界、民间社会和公众参与这一讨论。为了更好地了解与镜像生命有关的风险以及推动在政策管控上的更多进展，我们计划在 2025 年就这些主题举行讨论。我们希望科学家和整个社会都能采取负责任的态度来管控这项可能带来前所未有的风险的技术。

参考资料和附注

1. K. P. Adamala 等，“技术报告：镜像细菌、可行性和风险”（2024）：<https://doi.org/10.25740/cv716pj4036>.
2. J. H. Brewster, M. Laskowski Jr., 《科学》 **258**, 1289 (1992).
3. J. Bohannon, “镜像细胞可能改变科学，也可能毁灭我们所有人”，《连线》（2010）。<https://www.wired.com/2010/11/f-mirrorlife/>.
4. B. E. Young, N. Kundu, J. T. Szczepanski, 《科学》 **25**, 7981 (2019).
5. K. Harrison, A. S. Mackay, L. Kambanis, J. W. C. Maxwell, R. J. Payne, *Nat. Rev. Chem.* **7**, 383–404 (2023).
6. Y. Xu, T. F. Zhu, 《科学》 **378**, 405 (2022).
7. N. J. Gaut, K. P. Adamala, *Adv. Biol. (Weinh.)* **5**, e2000188 (2021).
8. D. G. Gibson et al., 《科学》 **329**, 52 (2010).
9. F. Rohden, J. D. Hoheisel, H. J. Wieden, *Trends Biochem. Sci.* **46**, 931 (2021).
10. M. Tong 等, *mBio* **11** (2020).
11. H. M. Dintzis, D. E. Symer, R. Z. Dintzis, L. E. Zawadzke, J. M. Berg, 《蛋白质》 **16**, 306 (1993).
12. M. Uppalapati 等, *ACS Chem. Biol.* **11**, 1058 (2016).
13. P. C. Sedman 等, 《肠胃病学》 **107**, 643 (1994).
14. S. Jin, D. Wetzel, M. Schirmer, *Curr. Opin. Microbiol.* **67**, 102147 (2022).
15. S. D. Blacksell 等, *Lancet Microbe* **5**, e194 (2024).

鸣谢：这篇文章是在 JIG 和 IWS 主持下的一个工作组的成果。镜像生物学对话基金的设立就是为了支持这一主题的相关讨论和研究，由阿尔弗雷德·斯隆基金会、帕卡德基金会、摩尔夫妇基金会、开放慈善基金会和 Patrick Collison 提供资金。通过工作人员支持以及对 MLN 和 SBO 提供资助，支持了工作组。开放慈善基金会还通过工作人员的支持，以及对 KE、MLN、SBO 和 JAS 的资助，为工作组的工作提供资金支持。

作提供了支持，为本文和/或随附的技术报告做出了贡献；DAR 也感谢过去对同一主题工作的支持。Y.C. 感谢英国国家科研与创新署工程与物理科学研究委员会 EP/V05967X/1（Open Plus 奖学金：工程和保护合成基因组）的支持。其他作者感谢各家机构的大力支持。所有作者的利益冲突清单补充材料。本文所表达的观点仅代表个人立场，与他们所属的任何组织无关。

science.org/doi/10.1126/science.ads9158