

## 特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2020-079

## 遗传改造微生物制造食品和饲料的监管要求及欧盟授权案例分析

魏笑莲<sup>1</sup>, 钱智玲<sup>1</sup>, 陈巧巧<sup>1</sup>, 于洪巍<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 浙江新和成股份有限公司, 浙江 新昌 312500; <sup>2</sup> 浙江大学化学工程与生物工程学院生物工程研究所, 浙江 杭州 310027)

**摘要:** 随着现代遗传改造技术的发展, 以基因重组、基因编辑、合成生物学等技术为代表的新兴生物技术为食品产业颠覆性变革奠定了重要基础。遗传改造微生物在食品领域的应用越来越广泛, 遗传改造微生物发酵生产的产品在产业化过程中必须考虑各国监管法规的要求。不同国家历史文化背景、技术水平和公众对转基因食品的认知程度不同, 对遗传改造微生物生产食品的监管也存在着截然不同的做法。本文介绍了欧盟、美国和中国对转基因食品的不同定义, 并概述三者对于转基因食品的监管要求。以监管要求最为严格的欧盟为例, 论述了欧盟的转基因食品监管体系及欧盟对遗传改造微生物发酵生产的食品、饲料的授权要求。以大肠杆菌为例, 对欧盟遗传改造微生物发酵生产的产品授权实例进行分析汇总, 并提出了遗传改造微生物发酵生产的食品和饲料在欧盟申请授权中的注意事项。

**关键词:** 转基因食品; 遗传改造微生物; 监管; 食品饲料; 大肠杆菌

**中图分类号:** Q-1 **文献标志码:** A

## Regulatory requirements for food and feed produced with genetically modified microorganisms and case studies for EU authorization

WEI Xiaolian<sup>1</sup>, QIAN Zhiling<sup>1</sup>, CHEN Qiaoqiao<sup>1</sup>, YU Hongwei<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Zhejiang NHU Company Ltd., Xinchang 312500, Zhejiang, China; <sup>2</sup>Institute of Bioengineering, College of Chemical and Biological Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, Zhejiang, China)

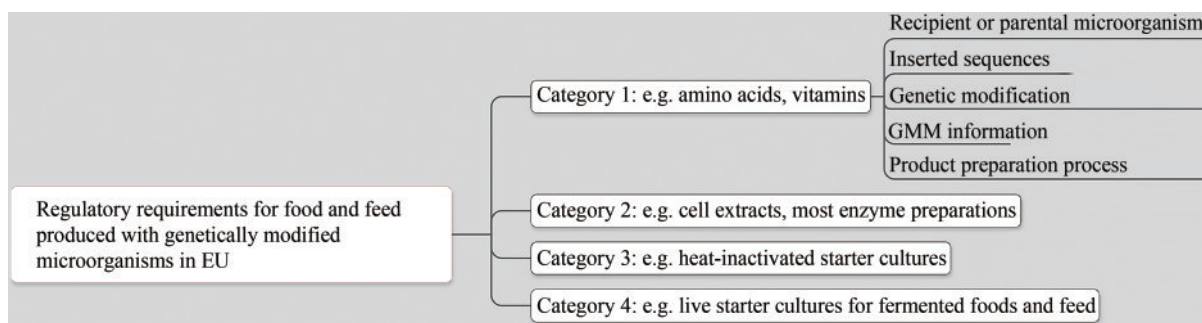
**Abstract:** With the rapid development of genetic modification technology in recent years, emerging biotechnology represented by gene recombination, gene editing, synthetic biology, etc., has laid the key foundation for subversive changes in the food industry. Genetically modified microorganisms (GMMs) are involved in the production of a variety of food and feed. At present, the application of GMMs in fermentation has become more and more extensive. The marketing of food and feed products produced by fermentation of GMMs falls under different legislative instruments for different countries. In the

收稿日期: 2020-10-21 修回日期: 2021-1-11

引用本文: 魏笑莲, 钱智玲, 陈巧巧, 于洪巍. 遗传改造微生物制造食品和饲料的监管要求及欧盟授权案例分析[J]. 合成生物学, 2021, 2(1): 121-133

Citation: WEI Xiaolian, QIAN Zhiling, CHEN Qiaoqiao, YU Hongwei. Regulatory requirements for food and feed produced with genetically modified microorganisms and case studies for EU authorization[J]. Synthetic Biology Journal, 2021, 2(1): 121-133

industrialization process using GMMs, it is necessary to consider the requirements of the laws and regulations in the countries for production and export. Different countries have different historical and cultural backgrounds, technical levels and public awareness of genetically modified foods. Therefore, there are different attitudes for the supervision of foods produced with GMMs. This article mainly discusses the regulatory requirements of food and feed produced with GMMs. For these products, if the components from genetically modified microorganisms (usually GMMs and recombinant DNA) can be detected in the final products, they will be classified as genetically modified foods (GMF) in the European Union and the United States. Therefore, they need to meet the regulatory requirements of relevant laws and regulations on genetically modified foods. In this article the different definitions of genetically modified food in European Union, the United States of America and China is firstly introduced, followed by a brief summary of the supervision requirements of genetically modified food in these three countries. Secondly, the EU, which has the strictest regulatory requirements, is examined for its regulatory system for GMF and the authorization requirements for food and feed fermented with GMMs. Finally, genetically modified *Escherichia coli* is taken as an example to study several EU authorization cases. From these cases, recommendatory notes on applying for EU authorization of GMM fermented food and feed are briefly summarized.



**Keywords:** genetically modified food; genetically modified microorganism; supervision; food and feed; *Escherichia coli*

遗传改造技术在食物供给中正被日益广泛地使用。遗传改造技术在带来便利和巨大利益的同时,也给人类社会带来了种种风险和挑战。遗传改造的生物可能会对人类和动物产生潜在的毒性、过敏性或其他有害影响,也可能产生“基因漂移”和“基因污染”现象,对生态环境造成影响<sup>[1]</sup>。因此,许多国家都建立了相应的法律法规来监管遗传改造生物及其产品。不同国家历史文化背景、技术水平和公众对遗传改造食品的认知程度不同,对遗传改造食品的监管也存在着截然不同的做法。

本文主要讨论对象为遗传改造微生物(genetically modified microorganisms, GMMs)发酵生产的食品、饲料监管要求。对于遗传改造微生物发酵生产的食品、饲料产品,若最终产品中

能检测出来自于遗传改造微生物的组分[通常指GMMs及重组DNA(rDNA)],则在欧盟、美国被归属为转基因食品(genetically modified food, GMF),需要符合转基因食品相关法律法规的监管要求。本文首先介绍欧盟、美国和中国对转基因食品的定义和监管要求,再以监管最为严格的欧盟为例,深入剖析遗传改造微生物发酵生产的食品、饲料在欧盟的监管、授权要求。

## 1 转基因食品定义

不同国家对转基因食品的理解和定义不同。

关于欧盟,根据欧盟第1829/2003号关于转基因食品和饲料的法规,包含转基因生物、由转基因生物构成或由转基因生物加工而成的食品和饲

料称为转基因食品和饲料。值得注意的是,该法规指出由转基因生物加工而成(food and feed produced ‘from’ a GMO)与由转基因生物发酵生产(food and feed produced ‘with’ a GMO)的区别。认定标准是食品或饲料中是否存在转基因生物的组分(如转基因微生物的菌体及rDNA)或加工而成的成分(如转基因玉米加工而成的玉米制品)。例如,如果产品由转基因微生物发酵生产,且产品中检测到转基因微生物以及rDNA,则产品不符合欧盟关于转基因食品和饲料的定义,不受欧盟1829/2003号法规的监管,也不需要满足转基因食品饲料相关的标识要求。反之,若产品中检测出了转基因微生物及rDNA,则产品符合欧盟关于转基因食品和饲料的定义,需要符合欧盟1829/2003号法规的监管要求。同时,该法规考虑到一些生产者并不使用转基因食品和饲料,但由于在种子生产、栽培、收获、运输或加工过程中的偶然或技术上不可避免地存在转基因物质,这种转基因物质可能在非转基因的传统食品和饲料中以微量存在。因此,该法规也规定如果是偶然或者技术上不可避免的原因,转基因组分或加工而成的成分含量在单独的食品成分或由单个成分构成的食品中不超过0.9%的阈值,则不需要符合欧盟1829/2003号法规的监管要求。

在美国,为了让消费者更容易接受转基因食品,将转基因食品称作生物工程食品(bioengineered foods)。美国2018年12月20日宣布了《国家生物工程食品信息披露标准》(National Bioengineered Food Disclosure Standard)。该标准规定了生物工程食品的标签要求,并将生物工程食品定义为含有可检测的遗传改造物质的食品,且这些遗传改造物质通过某些实验室技术进行了修饰,不能通过常规育种得到或在自然界中发现。该标准要求,到2022年,食品制造商、进口商和某些零售商必须要为生物工程食品或含有生物工程成分的食品贴上标签。值得注意的是,美国法规将膳食补充剂包括在该标准涵盖的食品范围。但是如果食品是经过高度精制,并且不含可检测的遗传改造物质,则不属于生物工程食品。与欧盟类似,美国法规规定如果传统非生物工程食品中,无意或技术上不可避免地混入了遗传改造物质,只要遗传改造物质的含量不超

过5%,则可以豁免于该法规监管,但5%的范围相比欧盟的0.9%要宽泛许多。例如,如果食品制造商采购非生物工程玉米,而该非生物工程玉米的生物工程物质的含量在5%内,则为无意或技术上无法避免的,则无需披露。但是,如果食品制造商打算使用由生物工程食品(例如玉米)生产高度精制的成分,但该成分精制后仍可检测到遗传改造物质,无论该成分的含量如何,仍需要披露该成分。

在中国,现行有效的法律法规并未明确定义转基因食品及其范围。我们仅能通过已经被废止的几个规定找到一些线索。根据2002年原卫生部发布的《转基因食品卫生管理办法》,“转基因食品系指利用基因工程技术改变基因组构成的动物、植物和微生物生产的食品和食品添加剂,包括转基因动植物、微生物产品;转基因动植物、微生物直接加工品;以转基因动植物、微生物或者其直接加工品为原料生产的食品和食品添加剂。然而在《转基因食品卫生管理办法》被废止后,更新的法规均未对转基因食品重新进行定义。目前我国转基因食品立法和制度化建设滞后于欧美等国家和地区,对转基因食品的定义、管理缺乏明确的制度化规定。

综上,我们可以概括地将转基因食品理解为包含可检测到遗传改造物质的食品。

## 2 各国家和地区对转基因食品的监管力度

因各国的历史文化背景、技术水平和公众对转基因食品的认知程度不同,各国采取的监管模式也有所不同。主要分为欧盟的严格监管模式和美国的宽松监管模式,其他的国家基本介于两者之间。

欧盟基于“谨慎预防原则”,采取严格的监管模式。欧盟制定了一系列完善的法律法规和配套指南来对转基因食品进行严格监管。只要涉及到转基因,无论产品之前在其他国家是否被批准上市,无论产品中是否能检测到转基因成分,在产品上市之前都需要经过欧洲食品安全局的评估和审核。只有得到欧洲食品安全局和欧盟委员会的批准后才允许上市。这种基于“谨慎预防原则”的管理模式,将转基因食品可能带来的危害降低,考虑到科学的局限性和不确定性,认识到转基因食

品对于人类健康、生态环境的威胁，而受到不少学者的推崇<sup>[2-3]</sup>。

美国基于“实质等同”原则，认为传统食品与转基因食品不存在本质区别，对转基因食品采取宽松的监管模式。美国食品药品监督管理局（FDA）、美国环境保护署（EPA）和美国农业部（USDA）共同负责转基因食品的监管。美国食品药品监督管理局（FDA）监管大多数人类和动物食品，包括转基因食品，确保转基因食品或含有转基因成分的食品符合与所有其他食品相同的严格安全标准。也就是说美国FDA没有制定专门的法规来监管转基因食品，而是将转基因食品纳入现有的法律框架，转基因食品和普通食品一样遵循相同的安全标准要求。随着《国家生物工程食品信息披露标准》（National Bioengineered Food Disclosure Standard）的颁布，美国对转基因食品的标识监管在逐步加强。然而FDA目前的政策中仍然强调转基因食品的加工方法并不是监管重点，只要特性和化学组成与传统食品一致，就不需要对转基因食品进行入市前的审查。

我国转基因相关的法律法规所规范对象主要是农业转基因生物。根据《农业转基因生物安全管理条例》，农业转基因生物是指“利用基因工程技术改变基因组构成，用于农业生产或者农产品加工的动植物、微生物及其产品，主要包括：①转基因动植物（含种子、种畜禽、水产苗种）和微生物；②转基因动植物、微生物产品；③转基因农产品的直接加工品；④含有转基因动植物、微生物或者其产品成分的种子、种畜禽、水产苗种、农药、兽药、肥料和添加剂等产品。”从上述定义可以看出，农业转基因生物实际上是一个非常宽泛的概念，所涵盖的产品范围较为宽泛，且似乎没有将作为深加工产品“食品”大类（不含上述定义中明确列入的农产品和直接加工品）明确纳入农业转基因生物。从上述定义中，农业转基因生物，首先需要利用基因工程技术改变基因构成，其目的是用于农业生产或者农产品加工。而市场上销售的预包装食品等，以及《食品安全法》下的食品添加剂应不包含在农业转基因生物的定义中。我国目前并未明确定义转基因食品，没有单独的转基因食品法。并且转基因食品安全

监管存在立法内容不全、立法层次较低、监管制度缺陷等问题<sup>[4]</sup>。因此国内诸多学者建议通过进一步健全现有法律制度、加强立法的系统性<sup>[5]</sup>、增进监管制度的民主性<sup>[6]</sup>，来完善我国转基因食品安全监管。

综上，欧盟对转基因食品的监管最为严格，鉴于欧盟市场的重要性，下文将从欧盟的食品安全风险分析框架着手，概述欧盟遗传改造微生物发酵食品及饲料产品的授权过程。

### 3 欧盟转基因食品安全监管主体

#### 3.1 欧盟理事会

欧盟理事会（Council of European Union）由欧盟各成员国部长组成，因此又称“部长理事会”（the Council of Ministers），是欧盟的重要决策机构。欧盟理事会负责日常决策并拥有欧盟立法权。在转基因食品监管中，欧盟理事会承担制定相关法规，总体规划和协调的作用，如授权欧盟委员会执行相关法律法规，邀请成员国充分参与转基因食品的全程监管等。

#### 3.2 欧洲议会

欧洲议会（European Parliament）是欧盟三大机构（欧盟理事会、欧盟委员会、欧洲议会）之一，为欧盟的参与立法、监督、预算和咨询机构。欧洲议会共有20个专门委员会，其中环境和公共卫生和食品安全委员会、农业委员会、内部市场和消费者保护委员会等与转基因食品安全监管相关。

#### 3.3 欧盟委员会

欧盟委员会（European Commission），是欧盟的常设执行机构，也是欧盟唯一有权起草法令的机构。欧盟委员会监督各欧盟成员国对欧盟法律的履行，作为欧盟执行机构，其负责欧盟各项法律文件（指令、条例、决定）的具体贯彻执行。在转基因食品监管中，欧盟委员会负责相关法律法规的起草

及贯彻执行。

### 3.4 欧洲食品安全局 (European Food Safety Authority, EFSA)

EFSA 是欧洲食品安全系统的主要单位, EFSA 于 2002 年成立, EFSA 成立的主要目的是提供独立完整的科学意见, 让欧盟决策单位面对食物链直接与间接相关问题及潜在风险能做出适当的决定, 以提供欧洲公民安全高品质的食物。在转基因食品监管中, EFSA 评估转基因生物对欧洲人类和动物健康以及环境的潜在风险。EFSA 的作用是向欧洲风险管理者(例如, 欧盟委员会和欧盟成员国)就转基因生物的安全性提供科学建议。EFSA 采用欧盟监管框架中规定的严格标准评估转基因生物的安全性, 通过评估后才有可能授权将它们用作食品或饲料或在欧盟进行种植。在风险管理者做出市场授权决定之前, EFSA 会评估转基因产品的安全性。该评估包括对转基因生物对人类健康, 动物健康和环境的潜在影响的评估。EFSA 的评估基于申请人提交的科学档案和任何其他相关科学信息。风险管理者授权转基因生物后, 通常会获得欧盟市场 10 年的许可。10 年后, 必须先由 EFSA 重新评估, 然后再做出任何重新授权决定。同时, 为帮助申请者理解法规要求顺利通过评估, EFSA 为转基因生物及其衍生食品和饲料的风险评估准备了指导文件, 这些文件详细说明了如何编写转基因产品申请卷宗以及卷宗中需要包括的科学数据。所有指导文件均可在 EFSA 网站上公开获得。值得注意的是, EFSA 会经常更新其指导文件, 申请者在申请前务必确保使用最新版本。表 1 列出了欧洲食品安全局关于转基因食品授权的主要指导文件, 截止到目前都是现行有效版本。本文侧重于分析遗传改造微生物发酵生产的食品和饲料欧盟授权要求, 尤其是对遗传改造微生物自身的要求, 故下文将重点分析 EFSA 于 2011 年 6 月颁布的食品和饲料用遗传改造微生物及其产品风险评估指南以及 2018 年 2 月颁布的用作饲料添加剂或生产生物的微生物特性描述指南, 以帮助申请者更好地理解 EFSA 对发酵菌种的要求。

## 4 欧盟遗传改造微生物发酵食品、饲料授权要求

### 4.1 食品和饲料用遗传改造微生物及其产品风险评估指南

GMMs 参与多种食品和饲料的生产。这些产品在欧盟的上市批准由不同的法律法规监管, 需要满足不同的风险评估要求。欧洲食品安全局 2011 年颁布食品和饲料用遗传改造微生物及其产品风险评估指南, 指南根据产品的性质和 EFSA 转基因生物小组评估所需的科学信息水平, 将产品分为 4 类(表 2), 每类产品需要提供不同的数据(表 3)。

除了提供表 3 中要求的资料外, 属于第一类和第二类饲料添加剂的氨基酸和酶以及属于第四类的微生物饲料添加剂根据欧盟委员会第 429/2008 号法规(关于欧盟第 1831/2003 号的实施细则)进行评估, 该条例涉及饲料添加剂的评估和授权。属于第三类的作为饲料用途的生物物质根据欧盟第 1829/2003 号法规评估。属于第二类的食品用酶根据欧盟第 1332/2008 号法规和第 1331/2008 号法规评估。属于第一类或第二类的食品添加剂应符合欧盟第 1333/2008 号法规和第 1331/2008 号法规的要求。属于第一类或第二类的食用香料应符合欧盟第 1334/2008 号法规和第 1331/2008 号法规的要求。

### 4.2 食品和饲料用遗传改造微生物发酵产品特性描述要求

如前所述, 遗传改造微生物发酵的产品所属类别不同, 授权需要符合的法规要求、需要提供的资料详实程度也不同。如果产品中含有转基因成分, 则需要遵从欧盟第 1829/2003 号法规要求; 如果产品中不含有转基因成分, 则根据产品的类别遵从不同法律法规的要求。EFSA 于 2018 年 2 月颁布了用作饲料添加剂或用作生产生物的微生物特性描述指南, 相比于 EFSA 2011 年颁布的食品和饲料用遗传改造微生物及其产品风险评估指南, 2018 年的指南结合最近的科学发展和评估经验更加详细地描述了用于饲料添加剂生产的微生物特征要求。虽然该指南的目的是帮助申请者准备和提交饲料添加剂的授权申请, 但考虑到食品添加剂等产品

表1 欧洲食品安全局关于转基因食品授权的主要指导文件

Tab. 1	Main guidance documents of European Food Safety Authority on authorization of genetically modified foods		
公布时间	文件名称	简介	
2010年 11月	Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants <sup>[7]</sup> 转基因植物环境风险评估指南	该文件为在关于转基因食品和饲料的第1829/2003号法规框架内或根据关于转基因生物故意释放到环境中的第2001/18/EC号指令提交的转基因植物环境风险评估提供了指导	
2011年 5月	Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants <sup>[8]</sup> 来源于转基因植物的食品和饲料风险评估指南	该文件提供了在1829/2003号法规框架内提交的对含有转基因植物、由转基因植物组成或由转基因植物生产的食品和饲料进行风险评估的最新指南	
2011年 6月	Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their products intended for food and feed use <sup>[1]</sup> 食品和饲料用遗传改造微生物及其产品风险评估指南	指南根据产品的性质和EFSA转基因生物小组评估所需的科学信息水平,将产品分为4类。该指南详细说明了为评估每个类别的产品需要提供的数据	
2012年 1月	Guidance on the risk assessment of food and feed from genetically modified animals and on animal health and welfare aspects <sup>[9]</sup> 来源于转基因动物的食品和饲料风险评估及动物健康和福利指南	该文件在关于转基因食品和饲料的欧盟第1829/2003号法规的框架内,为含有转基因动物、由转基因动物组成或由转基因动物生产的食品和饲料的风险评估以及这些动物的健康和福利评估提供了指导	
2015年 6月	Guidance for renewal applications of genetically modified food and feed authorised under Regulation (EC) No 1829/2003 <sup>[10]</sup> 欧盟第1829/2003号法规授权的转基因食品和饲料更新申请指南	该文件描述了欧盟第1829/2003号法规授权的转基因食品和饲料更新申请的数据要求,其中应包含授权副本、上市后监测和上市后环境监测报告、文献的系统搜索和评估、更新的生物信息学以及授权期间由申请人或代表申请人执行的任何附加文件或研究	
2017年 6月	Guidance on allergenicity assessment of genetically modified plants <sup>[11]</sup> 转基因植物致敏性评估指南	欧洲食品安全局(EFSA)发布了有关致敏性的补充指南,以进一步加强对转基因植物的风险评估。该文件考虑了新的科学和法规发展,补充了现有指南和法规中的建议	
2017年 11月	Guidance for the risk assessment of the presence at low level of genetically modified plant material in imported food and feed under Regulation (EC) No 1829/2003 <sup>[12]</sup> 对由欧盟第1829/2003号法规监管的进口食品和饲料中存在低含量的转基因植物材料的风险评估指南	用于评估针对非欧洲市场的低水平转基因植物材料在食品和饲料中“意外,偶然或技术上不可避免地存在”的风险。欧盟委员会将低含量的存在定义为每种成分(例如谷物、面粉、糖浆)中最多0.9%的转基因植物材料	
2018年 2月	Guidance on the characterization of microorganisms used as feed additives or as production organisms <sup>[13]</sup> 用作饲料添加剂或用作生产生物的微生物特性描述指南	该指导文件旨在帮助申请人准备和提交申请,根据欧盟第1831/2003号法规,用于动物营养添加剂的授权。它特别涵盖了用作饲料添加剂或用作生产生物的微生物的特性。包括遗传改造微生物的特性描述要求	
2018年 6月	Technical Note on the quality of DNA sequencing for the molecular characterisation of genetically modified plants <sup>[14]</sup> 关于用于基因修饰植物分子表征的DNA测序质量的技术说明	将Sanger测序或下一代测序(NGS)用作GMO申请欧盟市场授权时要提交的测序信息的建议和要求	

表2 EFSA食品和饲料用遗传改造微生物及其产品风险评估指南中对产品的分类

Tab. 2 Classification of products in EFSA guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their products intended for food and feed use

分类	定义描述
Category 1 第一类	Chemically defined purified compounds and their mixtures in which both GMMs and newly introduced genes have been removed (e.g. amino acids, vitamins) 化学成分明确的纯化化合物及其混合物,GMMs和新引入的基因均已去除(如氨基酸、维生素)
Category 2 第二类	Complex products in which both GMMs and newly introduced genes are no longer present (e.g. cell extracts, most enzyme preparations) 不含有GMMs和新引入基因的复杂产品(如细胞提取物、大多数酶制剂)
Category 3 第三类	Products derived from GMMs in which GMMs capable of multiplication or of transferring genes are not present, but in which newly introduced genes are still present (e.g. heat-inactivated starter cultures) 源于GMMs的产品,其中不含有能增殖或转移基因的GMMs,但仍含有新引入的基因(例如热灭活的起始培养物)
Category 4 第四类	Products consisting of or containing GMMs capable of multiplication or of transferring genes (e.g. live starter cultures for fermented foods and feed) 含有或由能增殖或转移基因的GMMs组成的产品(如发酵类食品和饲料的活的起始培养物)

表3 申请将转基因产品及其衍生食品和饲料产品投放欧盟市场所需的微生物信息

Tab. 3 Microbial information required for the placing on the market of GMMs and their derived food and feed products

项目	第一类	第二类	第三类	第四类
受体或亲本微生物的特征				
1. 学名、分类学和其他名称	√	√	√	√
2. 表型和遗传标记	√	√	√	√
3. 受体和供体之间的相关程度			√	√
4. 鉴别和检测技术说明			√	√
5. 受体微生物的来源和自然栖息地			√	√
6. 已知在自然条件下遗传物质发生转移的生物体,并存在固有可移动遗传元件			√	√
7. 受体微生物遗传稳定性的信息		√	√	√
8. 致病性、生态和生理特性		√	√	√
9. 前期使用历史的描述		√	√	√
10. 遗传改造的历史	√	√	√	√
插入序列(供体生物体)的特征				
1. 来自特定供体生物体的DNA	√	√	√	√
2. 合成的DNA	√	√	√	√
3. 直接从环境样品中提取的DNA	√	√	√	√
遗传改造的描述				
1. 载体的特征	√	√	√	√
2. 与遗传改造有关的信息	√	√	√	√
关于遗传改造微生物的信息以及遗传改造微生物与适当参照物的比较				
1. 遗传性状或表型特征的描述,特别是任何可能表达或不再表达的新性状和特征	√	√	√	√
2. 留在遗传改造微生物中的任何载体和/或供体核酸的结构和数量	√	√	√	√
3. 遗传改造微生物遗传性状的稳定性		√	√	√
4. 新遗传物质的表达速率和水平以及表达蛋白质的活性			√	√
5. 鉴别和检测技术说明	√	√	√	√
6. 关于将遗传物质转移给其他生物的能力的信息			√	√
7. 遗传改造微生物前期使用或环境释放的历史(如适用)			√	√
8. 对于人和动物的安全性		√	√	√
与生产过程相关的信息	√	√	√	√
与产品制备过程相关的信息				
1. 证明产品中没有遗传改造微生物	√	√	√	
2. 遗传改造微生物细胞灭活的信息和存在残余物理完整细胞的评估		√	√	
3. 关于可能存在重组DNA的信息	√	√	√	
产品描述				
1. 产品名称		√	√	√
2. 预期用途和作用方式		√	√	√
3. 组分		√	√	√
4. 物理性质		√	√	√
5. 技术属性		√	√	√
转基因产品对人类健康的影响				
1. 毒性		√	√	√
2. 致敏性		√	√	√
3. 营养评估		√	√	√
遗传改造微生物及其产品的潜在环境影响				
针对第一类和第二类产品的评估	√	√		
针对第三类产品的评估			√	
针对第四类产品的评估				√
食品或饲料用遗传改造微生物和/或其产品上市后监控		√	√	√
转基因产品上市后环境监测			√	√

也是由EFSA监管，我们在准备食品类产品的批准和授权时也可以参照该指南的要求进行准备。结合2011年的和2018年的指南，可以看出EFSA对于遗传改造微生物的风险评估过程是基于循序渐进和基于个案原则进行的，对于最终产品中不含转基因成分的遗传改造微生物发酵产品（第一类）的菌种特征描述要求可以简要归纳如下。

#### 4.2.1 受体或亲本微生物的特征

对于第一类产品，受体或亲本微生物的特征需要提供的资料包括亲本微生物的学名、分类学和其他名称、表型特征及亲本菌株基因改造的历史。需要提供以下分类信息：①属；②种；③亚种（如适用）；④株；⑤保藏号；⑥通用名；⑦商品名。表型特征可包括形态、生长要求、生长速率、温度及pH范围和最佳值、孢子形成能力、有氧和/或无氧代谢、抗性特性等。相关遗传标记指营养缺陷型突变和编码抗性基因的特征等。在进行亲本微生物特征描述时可以参照2018年的指南的相关规定包括如下。

(1) WGS (whole genome sequencing, 全基因组测序) 鉴定 WGS法是评估微生物特性的首选方法，这对于细菌和酵母是强制性的，对于丝状真菌也推荐使用WGS分析。WGS应优先用于鉴定微生物和记录基因改造。WGS可以提供菌株详细的分类学鉴定信息，还可以借助WGS分析抗性基因和毒力/产毒性因子的相关基因。因此，它是了解遗传改造微生物风险评估的一个基本要素。

(2) QPS (qualified presumption of safety, 合格安全假定) 方法评估 QPS的评估是基于广泛的文献搜索，以发现相关的人类、动物和环境的可能安全问题。符合QPS方法的菌株被认为对目标物种、消费者和环境是安全的，无需具体研究。如果受体菌株符合QPS的条件，并且如果基因改造没有问题，那么QPS状态也适用于转基因生物。

(3) 抗生素敏感性 对于微生物抗性的风险评估重点在于区分固有抗性和获得性抗性。使用组合方法进行表型测试，基于最低抑菌浓度MIC测定，与区分敏感菌株和抗性菌株的规定临界值进行比较，以及WGS分析。

(4) 抗菌活性 添加剂不应产生与人类和动物使用相关的抗菌剂。应通过对照已知对一系列

抗生素敏感的参考菌株测试培养上清液来证明不存在抗微生物活性。如果在一个或多个物种中有阳性结果，应鉴定抑制物质。

(5) 菌种毒力和致病性分析 在指南中，对产毒性和致病性的评估基于3种不同的证据收集方法，这些方法应在证据权重方法中使用。第一是基于文献检索菌株或其亲缘相近的菌种的使用历史。第二个是基于WGS生物信息学分析已知毒力因子或有毒化合物的存在。第三是基于模型生物进行微生物毒性测试。

#### 4.2.2 插入序列(供体生物体)的特征

插入序列的来源和功能对于确定基因产物对人类、动物、植物健康和环境的潜在毒性、毒力或过敏性很重要。插入GMM中的序列可以源自特定的生物体或设计序列。当插入的DNA是来自不同来源的序列的组合时，应提供每个序列的相关信息。来自特定供体的DNA序列的描述应包括插入元素的核苷酸序列、结构和功能、编码蛋白的名称等。设计序列是在自然界中未知的序列，例如密码子优化的基因。设计序列应提供设计的原理和策略，序列和功能元件的物理图谱，编码蛋白的衍生氨基酸序列和功能，与数据库中的序列相似性等。

#### 4.2.3 遗传改造的描述

遗传改造应详细描述改造方案，当使用质粒作为载体时，对载体的特征、来源及风险评估也应详细描述。遗传修饰的过程描述，包括基因序列插入、删除、替换或修饰的方法等。

#### 4.2.4 遗传改造微生物相关的信息

经过改造的GMM需存放在欧盟认可的菌种保藏机构，申请授权时需提供保藏编号。另外，还应提供以下与GMM相关的信息：①遗传性状或表型特征的描述，尤其是基因修饰所引起的可能被表达或不再被表达的性状或特征；②GMM中载体和/或供体DNA的结构和数量，当载体或供体DNA中存在抗性标记时，这一点尤为重要；③识别和检测插入序列和载体的技术。

#### 4.2.5 与产品相关的信息

(1) 与生产过程相关的信息 应该详细描述遗传改造微生物生产过程相关的信息如发酵、培养的流程并推荐显示关键阶段的流程图。

(2) 与产品制备过程相关的信息 应提供与产品制备相关的信息和用于去除 GMM 细胞和重组基因的详细技术信息。应证明去除方法的可靠性和有效性, 确保产品中不含转基因生产菌株。此外应提供产品中重组 DNA 可能存在的信息。如果发现了与全长编码序列相对应的重组 DNA, 必须评估基因转移的可能性。

#### 4.3 遗传改造微生物发酵食品、饲料授权流程

遗传改造微生物发酵产品所属类别不同, 监管法规不同, 授权的过程也略有差异。但产品的授权都必须先通过 EFSA 的安全性评估后才有可能合规在欧盟上市销售。以饲料添加剂为例, 欧盟法规 EC 1831/2003 中描述了授权的申请程序。申请人必须: ①向欧盟委员会提交申请; ②直接向 EFSA 提交技术档案; ③向欧盟参考实验室提交三份饲料添加剂参考样品。欧盟委员会网站提供了饲料添加剂授权程序的概述。EFSA 进行风险评估, EFSA 在收到卷宗后 6 个月内出具意见, 并会针对卷宗提出问题要求补充资料。而欧盟委员会在收到 EFSA 观点后的三个月起草法规文件, 建议成员国批准或拒绝该授权。对于任何类型的饲料添加剂申请, 申请人应参考关于动物营养添加剂的第 1831/2003 号法规及第 429/2008 号法规的实施细则, 以及 EFSA 的相关行政指导和技术指导文件来准备和提交档案。EFSA 关于饲料添加剂应用的行政和技术指导文件定期更新, 因此提醒申请人在申请时务必确保使用这些文件的最新版本。值得注意的是, 饲料添加剂类的授权有效期为 10 年, 最迟应在授权到期日前一年向欧盟委员会提交更新申请。

## 5 欧盟遗传改造微生物发酵产品授权和拒绝实例分析

遗传改造微生物参与多种食品和饲料的生产。在食品和饲料工业中, 遗传改造微生物可用于生产酶制剂、氨基酸、有机酸、维生素等。大肠杆菌等原核表达系统具有遗传背景研究清楚、操作简单、生长繁殖快、成本低、产量高、表达产物纯化过程简单、产物稳定性好、不易污染以及应

用范围广等优点, 是最早进行研究的外源基因表达系统, 也得到了非常广泛的应用, 取得了巨大的科研价值和经济效益。其在生物、食品、工业以及医学领域发挥着举足轻重的作用<sup>[15]</sup>。然而许多大肠杆菌菌株是人类和其他动物的病原体, 可导致泌尿和肠道疾病, 也常是败血症和许多其他全身感染的原因。在欧盟, EFSA 决定将这一物种排除在未来的 QPS 评估之外<sup>[16]</sup>, 安全性评估必须在菌株水平上进行<sup>[17]</sup>。在 2020 年 EFSA 发布的最新 QPS 清单中, 因为分类地位不明确或具有潜在的有害特征, EFSA 还将 filamentous fungi、bacteriophages、*Streptomyces*、*Oomycetes*、*Enterococcus faecium* 等排除在 QPS 评估之外<sup>[18]</sup>。然而这并不意味着大肠杆菌不允许用作生产菌株发酵生产食品和饲料产品, 只要证明菌种的安全性, 仍然有可能被欧盟授权。表 4 汇总了 2019—2020 年 EFSA 收到的部分大肠杆菌发酵菌株申请情况, 这些申请均在评估中, 尚未获得 EFSA 认可及欧盟委员会的正式授权和批准。

此外, 我们也查询了 2019—2020 年由欧盟委员会正式授权的由大肠杆菌生产的产品, 部分结果汇总见表 5。从汇总结果表中我们可以看出, 所授权的大肠杆菌菌株都是基于大肠杆菌 K-12 菌种改造的, 大肠杆菌 K-12 具有很好的特性, 其安全性(非致病性)已被广泛记录, 如果使用大肠杆菌 K-12 作为亲本菌株进行改造, 会相对容易通过 EFSA 的评估。值得注意的是, 遗传改造的大肠杆菌 CGMCC 11473 生产饲料添加剂 L-苏氨酸的授权实例。申请者在首次申请时, EFSA 表示申请者所提供的信息不足以描述遗传改造的特征。在 EFSA 推荐的 10 种临床相关抗菌药物敏感性检测中, 申请者只检测了其中的 5 种, 并且卡那霉素的最小抑菌浓度 MIC 为 256 mg/L, 超过了临界值。然而申请者没有提供关于卡那霉素抗性的遗传基础信息, 没有在生产菌株的基因组中搜索赋予卡那霉素或其他抗性的基因。因此, 生产菌株中存在抗性基因的可能性仍然存在。并且申请者没有提供亲本菌株、受体菌株和遗传改造过程的信息。生产菌株的细胞及其重组 DNA 在产品中的存在仍然存在不确定性。因此, EFSA 无法就由大肠杆菌

表4 2019—2020年EFSA收到的部分大肠杆菌发酵产品授权申请清单

Tab.4 List of application for some products produced by fermentation of *E. coli* received by EFSA from 2019 to 2020

菌种名称	申请应用领域	预期用途	EFSA 目前评估状态 <sup>①</sup>
<i>Escherichia coli</i> BL21 (DE3) ZenA070#1147	饲料添加剂	减少饲料中霉菌毒素的污染	要求补充如下资料: 添加剂的特性、微生物的特征、目标动物的安全性、消费者的安全、功效
<i>Escherichia coli</i> K-12 KCCM 80212	饲料添加剂	一水合左旋组氨酸一盐酸盐的生产	要求补充添加剂的特性、使用条件、消费者安全信息
<i>Escherichia coli</i> K12 KFCC 11067	饲料添加剂	5'-鸟苷酸二钠的生产	要求补充生产菌株的特征
<i>Escherichia coli</i> GMO	新食品	3-岩藻糖苷生产中的加工助剂	评估中
<i>Escherichia coli</i> BL21 (DE3)	新食品	生产 D-塔格糖-3-差向异构酶(dt3)用于麦芽酮糖生产	评估中
<i>Escherichia coli</i> (Strain K-12 W3110)	食品酶、食品添加剂和调味品	食品酶右旋糖酐 3-差向异构酶的生产	要求补充食品酶来源的新信息、关于食品酶特性的新信息和说明、关于食品酶生产过程的新信息和说明、关于饮食接触的新信息和说明
<i>Escherichia coli</i> BL21(DE3)	食品酶、食品添加剂和调味品	食品酶 OBT-001 的生产	要求补充菌种保藏信息、食品酶中不存在生产菌株及其 DNA、食品酶的组成、化学和微生物纯度、使用级别、最终产品中食品酶是否存在等信息
<i>Escherichia coli</i> BL21(DE3)	新食品	新型食品乳糖-N-新四糖的生产	评估中
<i>Escherichia coli</i> (LE1B1090)	食品酶、食品添加剂和调味品	UDP-葡萄糖基转移酶和蔗糖合酶的生产	要求补充提议的食品添加剂的鉴别、建议规格、制造过程、稳定性等信息

①截至2020年9月30日EFSA官网查询信息

CGMCC 11473 发酵生产的 L-苏氨酸产品对目标物种、消费者和环境安全性得出结论<sup>[19]</sup>。再次申请时, 申请人补充提供了关于生产菌株的身份、遗传修饰、抗生素敏感性以及最终产品中生产菌株的细胞和重组 DNA 缺失的额外数据。EFSA 认为受体生物大肠杆菌 K-12 是安全的。遗传修饰增加了 L-苏氨酸的生物合成能力。生产菌株中没有保留编码抗性的基因。受体菌株是安全的, 遗传改造不会引起问题。此外, 在最终产品中并没有检测到生产菌株的活细胞或 DNA。

根据这些新信息, EFSA 专家组得出结论, 大肠杆菌 CGMCC 11473 生产的 L-苏氨酸对所有动物物种、消费者和环境都是安全的<sup>[20]</sup>。从这些案例中我们了解到, 申请者必须确保提供的信息符合相关法规和指南的要求, 切不可存在侥幸心理提供不完整的评估卷宗, 以期通过 EFSA 审核, 这样只会延长评估和授权的周期。另外, 如果基因修饰过程没有引入抗性基因, 并且最终产品中并没有生产菌株的活细胞及其 DNA, EFSA 评估通过的可能性也会大大提高。

表5 2019—2020年欧盟委员会批准的部分由大肠杆菌生产的产品清单

Tab.5 List of authorizations by EU from 2019 to 2020 for some products produced by fermentation of *E. coli*

菌种名称	菌种特征	预期用途	状态	EFSA 观点和态度
<i>Escherichia coli</i> KCCM 80180	遗传改造的大肠杆菌 K-12	生产饲料添加剂 L-半胱氨酸	(EU) 2020/1175 正式授权	欧洲食品安全局在其 2020 年 1 月 10 日的意见中得出结论: 添加剂经过高度纯化, 含有 < 1% 的未知物质, 并且在添加剂中未检测到细菌内毒素活性。亲本菌株的安全性得到保证, 基因修饰过程没有引入任何抗性。并且最终产品中并没有生产菌株的活细胞及其 DNA。由大肠杆菌 KCCM 80180 和大肠杆菌 KCCM 80181 发酵生产的 L-半胱氨酸盐酸盐一水合物在建议条件下在饲料中使用不会对动物健康、消费者安全或环境产生不利影响 <sup>[21]</sup>
<i>Escherichia coli</i> KCCM 80181		盐酸盐一水合物		
<i>Escherichia coli</i> CGMCC 11473	遗传改造的大肠杆菌 K-12	生产饲料添加剂 L-苏氨酸	(EU) 2020/1091 正式授权	参见正文

续表

菌种名称	菌种特征	预期用途	状态	EFSA 观点和态度
<i>Escherichia coli</i> NITE BP-02526	遗传改造的大肠杆菌 K-12	生产饲料添加剂 L-组氨酸一盐酸盐一水合物	(EU) 2020/1090 正式授权	欧洲食品安全局在其 2019 年 7 月 2 日的意见中得出结论, 在建议的使用条件下, 由大肠杆菌 NITE BP- 02526、谷氨酸棒杆菌 KCCM 80172 或谷氨酸棒杆菌 KCCM 80179 生产的一水合 L-组氨酸, 当以适合目标物种要求的水平补充时, 不会对动物健康、消费者安全或环境产生不利影响。全基因组测序(WGS)分析没有在生产菌株 NITE BP-02526 的基因组中鉴定出任何完整的抗生素抗性基因, WGS 分析还表明, 不存在已知的大肠杆菌毒力因子, 包括编码肠毒素、志贺毒素以及黏附和入侵因子的基因。受体生物大肠杆菌 K-12 被认为是安全的。引入的修改都没有引起安全问题。申请人提供了足够的信息, 表明最终产品中既没有生产菌株, 也没有其重组 DNA。生产菌株的基因改造不产生任何安全问题 <sup>[22]</sup>
<i>Escherichia coli</i> NITE BP-02351	遗传改造的大肠杆菌 K-12	生产饲料添加剂 L-亮氨酸	(EU) 2020/378 正式授权	欧洲食品安全局在其 2019 年 4 月 2 日的意见中得出结论, 在建议的使用条件下, 大肠杆菌 NITE BP-02351 生产的左旋亮氨酸不会对动物健康、消费者健康或环境产生不利影响。菌株没有抗性, 并且通过对照相关数据库搜索 WGS, 没有发现完整的抗生素抗性基因。WGS 分析还表明缺乏已知的大肠杆菌毒力因子, 包括编码肠毒素、志贺毒素、黏附和入侵因子的基因。亲本菌株大肠杆菌 K-12 具有很好的特性, 其安全性(非致病性)已被广泛记录。基因修饰过程没有引起安全问题。最终添加剂中未检测到生产菌株及其 DNA <sup>[23]</sup>
<i>Escherichia coli</i> KCCM 80135, <i>Escherichia coli</i> KCCM 80152, <i>Escherichia coli</i> CGMCC 7.248	遗传改造的大肠杆菌 K-12	生产饲料添加剂 L-色氨酸	(EU) 2020/229 正式授权	欧洲食品安全局在其 2019 年 1 月 22 日、2019 年 4 月 2 日、2019 年 4 月 3 日和 2019 年 5 月 16 日的意见中得出结论, 在建议的使用条件下, 由大肠杆菌 KCCM 80135 <sup>[24]</sup> 、大肠杆菌 KCCM 80152 <sup>[25]</sup> 、大肠杆菌 CGMCC 7.248 <sup>[26]</sup> 或谷氨酸棒杆菌 KCCM 80176 生产的左旋色氨酸不会对非反刍动物的健康、消费者安全或环境产生不利影响。亲本菌株大肠杆菌 K-12 具有很好的特性, 其安全性(非致病性)已被广泛记录。基因修饰过程没有引起安全问题。最终添加剂中未检测到生产菌株及其 DNA
<i>Escherichia coli</i> CGMCC 7.232	遗传改造的大肠杆菌 K-12	生产饲料添加剂 L-苏氨酸	(EU) 2019/894 正式授权	欧洲食品安全局在其 2018 年 10 月 2 日的意见中得出结论, 根据建议的使用条件下, 大肠杆菌生产的左旋苏氨酸对动物健康、消费者安全或环境没有不利影响。通过使用 CARD 数据库的生物信息学分析, 生产菌株的基因组中没有发现抗性基因。亲本菌株大肠杆菌 K-12 具有很好的特性, 其安全性(非致病性)已被广泛记录。基因修饰过程没有引起安全问题。最终添加剂中未检测到生产菌株及其 DNA <sup>[27]</sup>
<i>Escherichia coli</i> NITE BP-02186	遗传改造的大肠杆菌 K-12	生产饲料添加剂 左旋精氨酸	(EU) 2019/12 正式授权	欧洲食品安全局在其 2018 年 4 月 18 日和 2018 年 4 月 19 日的意见中得出结论, 在建议的使用条件下, 由大肠杆菌 NITE BP-02186 和谷氨酸棒杆菌 KCCM 10741P 产生的左旋精氨酸不会对动物健康产生不利影响。抗菌敏感度测试表明所有最小抑制浓度值都低于 FEEDAP 小组定义的相应临界值。此外, 通过对照相关数据库搜索 WGS, 没有发现获得性抗性基因。WGS 分析还表明不存在已知的大肠杆菌毒力因子, 包括编码肠毒素、志贺毒素、黏附和侵袭因子的基因。亲本菌株是安全的, 基因修饰过程没有引起安全问题。最终添加剂中未检测到生产菌株及其 DNA <sup>[28]</sup>

## 6 结语与展望

合成生物学是发展最快、最有前途的新兴技术之一。合成生物学的迅速发展带来的各种转基因食品及产品日益影响着我们的社会生活,在带来巨大经济利益的同时,其中也潜藏着巨大的未知风险,需要法律加以规制。欧美是转基因技术发展最快也是技术水平最高的国家和地区,二者在转基因技术领域取得了辉煌的成就,然而因为二者的历史文化背景、技术水平和公众对转基因食品的认知程度不同,对转基因食品的监管也存在着截然不同的做法。其中以欧盟对转基因食品的监管最为严苛。鉴于欧盟市场的重要性,我们必须深入理解欧盟对于转基因食品的监管要求。广大科研工作者在设计遗传改造微生物时也必须考虑相关监管法规的要求,从源头上减少欧盟准入成本、缩短周期。我国对转基因产品的界定仍然非常模糊,造成了“有技术、无市场”的尴尬局面,极大地限制了生物技术的应用与发展。我国现有的法规政策,难以适应转基因技术的发展,立法与制度建设严重滞后于科技发展。根据市场“法无禁止即可为”,同时,根据政府“法无授权不可为”,提出以下3点建议。①合理借鉴其他国家的监管经验,参照欧美特别是欧洲的做法尽快推进相关法律法规出台,明确各类产品的申报、审批要求,统一市场准入标准,让相关产品的准入做到有法可依。②建议区分工业用遗传改造微生物和农业用遗传改造微生物,对于工业用遗传改造微生物的应用管理,可学习借鉴欧盟对遗传改造微生物制造食品、饲料的分类管理经验,对遗传改造微生物制造食品、饲料,按照终产品中是否检测出转基因组分等进行分类,对不同类别的产品采取不同的准入标准和措施;建议参照欧盟,建立我国的“QPS”清单,对于清单内的微生物制造产品简化评估内容和审批手续。③建议出台《中华人民共和国生物安全法》的配套准入注册指南,指导申请人完成准入注册。

### 参 考 文 献

[1] EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO).Guid-

- ance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their products intended for food and feed use[J]. EFSA Journal, 2011,9(6):2193.
- [2] 周小宁. 两类转基因食品安全原则的对立及伦理考量[J]. 前沿, 2013, (7): 57-59.  
ZHOU X N. Opposition and ethical consideration of safety principles of two kinds of genetically modified foods[J]. Forward Position, 2013, (7): 57-59.
- [3] 周超. 欧美转基因食品法律规范的比较研究[J]. 管理现代化, 2012, (5): 94-96.  
ZHOU C. Comparative study on legal norms of genetically modified food in Europe and America [J]. Modernization of Management, 2012, (5): 94-96.
- [4] 张振霞. 转基因食品的安全综合评价与监管优化路径[J]. 食品与机械, 2016,32(2): 222-225.  
ZHANG Z X. Comprehensive evaluation of safety and supervision path of genetically modified food[J]. Food and Machinery, 2016,32(2): 222-225.
- [5] 王扬. 我国转基因食品安全监管问题研究[J]. 广西社会科学, 2015(4): 162-167.  
WANG Y. Research on safety supervision of genetically modified food in China[J]. Social Sciences in Guangxi, 2015(4): 162-167.
- [6] 胡旭. 我国转基因食品安全监管的制度完善[J]. 理论与改革, 2017(3): 94-100.  
HU X. Perfection of safety supervision system of genetically modified food in China[J]. Theory and Reform, 2017(3): 94-100.
- [7] EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO).Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants[J]. EFSA Journal, 2010, 8(11):1879.
- [8] EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO). Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants[J]. EFSA Journal, 2011, 9(5):2150.
- [9] EFSA Panels on Genetically Modified Organisms (GMO) and Animal Health and Welfare (AHAW).Guidance on the risk assessment of food and feed from genetically modified animals and on animal health and welfare aspects[J]. EFSA Journal, 2012, 10(1):2501.
- [10] EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO).Guidance for renewal applications of genetically modified food and feed authorised under Regulation (EC) No 1829/2003[J]. EFSA Journal, 2015, 13(6): 4129.
- [11] EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), NAEGELI H, BIRCH A N, et al. Guidance on allergenicity assessment of genetically modified plants[J]. EFSA Journal, 2017, 15(6): e04862.
- [12] EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), NAEGELI H, BIRCH A N, et al. Guidance for the risk assessment of the presence at low level of genetically modified plant material in imported food and feed under Regulation (EC) No 1829/2003[J]. EFSA Journal, 2017, 15(11): e05048.

- [13] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), RYCHEN G, AQUILINA G, et al. Guidance on the characterisation of microorganisms used as feed additives or as production organisms[J]. EFSA Journal, 2018, 16(3): e05206.
- [14] EFSA Panel on Genetically Modified Organisms (GMO), CASACUBERTA J, NOGUE F, et al. Technical Note on the quality of DNA sequencing for the molecular characterisation of genetically modified plants[J]. EFSA Journal, 2018, 16(7): e05345.
- [15] 祁浩. 大肠杆菌表达系统和酵母表达系统的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2016,44(17): 4-6.  
QI H. Research progress of *Escherichia coli* expression system and yeast expression system [J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2016, 44(17): 4-6.
- [16] EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), KOUTSOUMANIS K, ALLENDE A, et al. Scientific Opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA (2017—2019)[J]. EFSA Journal, 2020, 18(2):e05966.
- [17] EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), RICCI A, ALLENDE A, et al. Scientific Opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA[J]. EFSA Journal, 2017, 15(3): e04664.
- [18] EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), KOUTSOUMANIS K, ALLENDE A, et al. Update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 12: suitability of taxonomic units notified to EFSA until March 2020[J]. EFSA Journal, 2020, 18(7): e06174.
- [19] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), RYCHEN G, AQUILINA G, et al. Safety and efficacy of l-threonine produced by fermentation with *Escherichia coli* CGMCC 11473 for all animal species[J]. EFSA Journal, 2017, 15(7): e04939.
- [20] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), BAMPIDIS V, AZIMONTI G, et al. Safety of l-threonine produced by fermentation with *Escherichia coli* CGMCC 11473 as a feed additive for all animal species [J]. EFSA Journal, 2019, 17(11): e05885.
- [21] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), BAMPIDIS V, AZIMONTI G, et al. Safety and efficacy of l-cysteine hydrochloride monohydrate produced by fermentation using *Escherichia coli* KCM80180 and *Escherichia coli* KCCM 80181 as a flavourinadditive for all animal species[J]. EFSA Journal, 2020, 18(2): e06003.
- [22] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), BAMPIDIS V, AZIMONTI G, et al. Safety and efficacy of l-histidine monohydrochloride monohydrate produced by fermentation with *Escherichia coli* (NITE BP-02526) for all animal species[J]. EFSA Journal, 2019, 17(8): e05785.
- [23] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), BAMPIDIS V, AZIMONTI G, et al. Safety and efficacy of l-leucine produced by fermentation with *Escherichia coli* NITE BP-02351 for all animal species[J]. EFSA Journal, 2019, 17(5): e05689.
- [24] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), BAMPIDIS V, DE LOURDES BASTOS M, et al. Safety and efficacy of l-tryptophan produced by fermentation with *Escherichia coli* KCCM 80135 for all animal species[J]. EFSA Journal, 2019, 17(5): e05694.
- [25] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), BAMPIDIS V, AZIMONTI G, et al. Safety and efficacy of l-tryptophan produced by fermentation with *Escherichia coli* KCCM 80152 for all animal species[J]. EFSA Journal, 2019, 17(5): e05695.
- [26] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), BAMPIDIS V, AZIMONTI G, et al. Safety and efficacy of l-tryptophan produced by fermentation with *Escherichia coli* CGMCC 7.248 for all animal species[J]. EFSA Journal, 2019, 17(2): e05601.
- [27] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), BAMPIDIS V, AZIMONTI G, et al. Safety and efficacy of l-threonine produced by fermentation using *Escherichia coli* CGMCC 7.232 for all animal species[J]. EFSA Journal, 2018, 16(10): e05458.
- [28] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP), RYCHEN G, AQUILINA G, et al. Safety and efficacy of l-arginine produced by fermentation with *Escherichia coli* NITE BP-02186 for all animal species[J]. EFSA Journal, 2018, 16(5): e05276.



通讯作者及第一作者:魏笑莲 (1989—),女,硕士,工程师。主要研究方向为食品、饲料、化工品的国际注册。  
E-mail: w.xiaolian@cnhu.com