

合成生物学与专利微生物菌种保藏

屈三甫^{1,2},朱淑敏^{1,2},陈向东^{1,2},彭方¹,沈超¹,李育霖¹,张火春³,薛玲³

(1. 武汉大学 中国典型培养物保藏中心, 湖北 武汉 430072;

2. 武汉大学 病毒学国家重点实验室, 湖北 武汉 430072;

3. 武汉科皓知识产权代理事务所, 湖北 武汉 430072)

摘要: 微生物菌种是一个“活的工厂”,是企业的技术核心,尤其是专利程序中涉及的微生物菌种因能产生巨大的经济效益受到社会各方面的关注。本文拟从专利微生物寄存的历史,专利法中对技术充分公开的要求出发,阐述在合成生物学背景下,部分生物技术领域的发明也能像机械领域发明一样,仅依靠说明书及相关附图记载支持就可重复和再现发明,专利申请并不需要前置程序的专利微生物菌种保藏。但作为人类文明的成果,发明人有义务适时将合成的微生物菌种进行遗传稳定性保藏,以利后续科学研究和社会发展的需要。

关键词: 合成生物学;专利微生物寄存;充分公开;存活证明

中图分类号: Q93-336

文献标识码: A

文章编号: 2096-3491(2019)06-0494-05

Preservation of synthetic biology-related and patent program-related microorganisms

QU Sanfu^{1,2}, ZHU Shumin^{1,2}, CHEN Xiangdong^{1,2}, PENG Fang¹, SHEN Chao¹, LI Yuling¹,
ZHANG Huochun³, XUE Ling³

(1. China Center for Type Culture Collection, Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei, China;

2. State Key Laboratory of Virology, Wuhan University, Wuhan 430072, Hubei, China;

3. Kehao Intellectual Property Agency, Wuhan 430072, Hubei, China)

Abstract: The microbial strain is a “living factory”, which is the technology core of the enterprise, especially the microbial strains involved in the patent procedure are concerned by various aspects of the society due to the great economic benefit. Based on the history of the patented microorganism storage and the requirements for full technology disclosure in patent law, this paper intends to explain that under the background of synthetic biology, some inventions in the biotechnology field can also be repeated and reproduced like the mechanical field, relying only on the specification and related drawings, and the patent application does not require preservation of the patented microbial strains during pre-procedures. However, as the results of human civilization, inventors have the obligation to fulfil genetic stability preservation of the synthetic microbial strains in order to facilitate subsequent scientific research and social development.

Key words: synthetic biology; patent microbiological deposit; sufficient disclosure; survival proof

收稿日期: 2019-07-23 修回日期: 2019-08-23 接受日期: 2019-11-19

作者简介: 屈三甫(1966-),男,高级工程师,从事专利生物菌种保藏和知识产权保护工作。E-mail: spqu@whu.edu.cn

基金项目: 国家实验细胞资源共享服务平台项目(NSTI-CR18)

引用格式: Qu S F, Zhu S M, Chen X D, *et al.* Preservation of synthetic biology-related and patent program-related microorganisms [J]. Biotic Resources, 2019, 41(6): 494-498.

屈三甫,朱淑敏,陈向东,等. 合成生物学与专利微生物菌种保藏[J]. 生物资源, 2019, 41(6): 494-498.

0 引言

用于专利程序的微生物保藏的规定是生物技术领域专利保护法律的重要组成部分^[1]。随着合成生物学的兴起和快速发展,科学家将各种生物的基因视作零部件,像设计“电路”一样将它们组装起来合成生物体,以完成设计人员设想的各种任务^[2]。最初从植物黄花蒿提取而来的青蒿素已从特制的酵母菌中生产^[3],导入来自植物、细菌和动物的21个基因,已在酵母菌内建立起“阿片类药物生产线”^[4]。生物的合成使专利微生物寄存制度与设立之初相比已发生巨大变化——生物体可人工设计合成。专利申请人(或专利微生物菌种保藏人)、专利审查员和社会第三方在采用现有技术标准评判微生物菌种是否需要保藏时常出现偏差,最直接的结果是申请人因未寄存发明涉及的微生物菌种使得专利技术公开不充分而导致专利申请被驳回或无效,从而造成巨大损失^[5,6]。因此,有必要探讨一下在合成生物学新视野下,对专利微生物的保藏标准,以及对审查时判断是否充分公开的依据进行研究和讨论,为专利的申请和审查提供参考,并为制定有关合成生物学的知识产权法规提供理论依据。

1 专利审查标准的非歧视性

专利制度经过几个世纪的发展和完善,成功地促进了科学技术的创新。专利通过向发明者提供一定期限内的垄断保护来刺激研发和投资,同时确保发明者将发明的技术内容完全公开地展示给社会公众,推动科学技术在前人的阶梯上快速向前发展。

专利制度长期成功的一个原因是它的非歧视性,同样的专利技术标准适用于所有的科学技术领域,即发明应具有新颖性、创造性和实用性,并且专利是可再现和重复的^[7]。众所周知,专利制度最初设计是用来保护机械领域发明的,慢慢扩展到化学和电学领域,并在上个世纪将曾一度对是否授予专利有争议的生物技术和计算机技术也纳于专利保护的范畴之中^[6,7]。专利的审查标准与发明所处的技术领域无关,任何人都采用同一技术标准评判发明的可专利性。

2 微生物菌种专利程序寄存的历史

专利法要求专利说明书对发明的技术方案做出清楚、完整的说明,以所属技术领域的技术人员能够重复再现为准,但是在生物技术领域,发明往往依赖某些“微生物菌种”来完成。如果本领域的技术人员

无法获得发明中所使用的“微生物菌种”,发明还是无法再现^[6]。虽然1873年巴斯德曾取得啤酒酵母的专利权,但真正解决生物技术领域的专利充分公开和再现发明的技术难题,并进行专利程序寄存的实践始于美国氰胺公司(American Cyanamide Co.);它于1949年8月在美国农业部北方地区实验室菌种保藏中心(NRRL)寄存了用于生产金霉素的微生物菌种——金霉素链霉菌(*Streptomyces aureofaciens*) A-377, NRRL保藏号 NRRL 2209^T。后来这个菌株也保藏在美国典型培养物保藏中心(ATCC),编号是 ATCC 10672^T,发明因菌种可以生产金霉素和四环素而获得美国专利(US Patent 2482055 和 US Patent 3053740),由此开创了专利微生物保藏的先例,并最终导致美国专利与商标局(PTO)要求所有在权利要求中涉及公众未知的微生物的专利申请人,需在专利局指定的菌种保藏机构保藏微生物菌种,以便公众从申请日起能获得该微生物并可再现发明的法律实践。从此,在专利局认可的保藏单位保藏发明涉及的微生物菌种逐步在国际上成为共识^[1]。

我国在1985年实施专利法时,虽因专利法第25条的规定未对微生物菌种本身实行专利保护,但对其产品的生产方法是授予专利权的^[5,6,8]。1992年专利法修正时将微生物菌种本身纳入专利保护范围。在实施细则第25条中,明确要求专利申请人对公众不能得到的新的微生物进行保藏,并制定了专利局指定的两个菌种保藏机构“中国典型培养物保藏中心(CCTCC)”和“中国微生物菌种保藏管理委员会普通微生物中心(CGMCC)”的专利菌种保藏管理办法(中国专利局公告8号)。在专利审查指南中对公众不能得到的微生物进行了界定:①个人或单位拥有的、由非专利程序的保藏机构保藏并不对公众公开发放的微生物;②虽然在说明中描述制备该微生物的方法,但是本领域技术人员不能重复该方法而获得所述的微生物,例如,通过不能再现的筛选、突变等手段新创制的微生物菌种。同时专利审查指南还列举了不需要专利菌种保藏的情况:①公众能从国内外商业渠道购买到的微生物菌种;②在专利局指定保藏机构保藏且已公开或授权的微生物菌种;③在非专利文献中已公开且承诺可在20年内向公众发放的微生物菌种^[9];④通过专利说明书披露和记载的合成生物手段能够获得或者再现这个工程菌,这个工程菌也没有特别的功能组团带来的一些新的或者未见披露的特征。

3 协调多国间寄存的布达佩斯条约

为了取得更多的专利效益,发明通常需要在多国申请专利保护。在生物技术领域,在多国申请专利时要相应地在各国寄存同一微生物菌种的问题在上世纪70年代越来越突出,而且各国的检疫和海关程序存在差别,有时很难在申请日前将微生物菌种送到当事国的菌种保藏机构。1977年4月28日由13个国家签署“国际承认用于专利程序的微生物保存布达佩斯条约”^[10]。截至目前,我国经国际组织认可承认并依照《布达佩斯条约》履行指定的专利菌种保存机构有三家:中国微生物菌种保藏管理委员会普通微生物中心(CGMCC)、中国典型培养物保藏中心(CCTCC)和广东省微生物菌种保藏中心(GD-MCC)。截止2018年底,分布在世界各地的24个国家中的45个国际保藏机构共收藏专利微生物菌种114 138株,尤其是从2008年来的10年间,在专利微生物年保藏量上,中国始终保持第一。2018年,中国新增专利微生物菌3 429株,占全球新增量6 249株的一半以上,达54.87%^[9,11]。专利微生物保藏量的快速增长量中合成生物占比正在研究中。

4 合成生物学及其发展

合成生物学是模拟生物合成的基本规律,设计并构建新的、具有特定生理功能的生物系统。在科学文献中,人们可以区分至少三种合成生物学的一般方法。第一种方法旨在改变现有的生物体,以达到预期的功能,如生产某些代谢物。这种方法类似于代谢工程。第二种方法首先使用简单的化学构建块,如核苷酸,合成基因甚至整个基因组,然后将它们移植到已经清除了自身遗传物质的细胞中,从而产生一个合成的有机体。最后一种方法是通过删除多余的“基因”来减少自然存在的生物体的复杂性,由此产生的最小基因组“有机体”完全适应人工培养基并高效地完成了一项特定的工业任务。第二种方法就是现在的合成生物学,完全从零开始的化学合成创造的生物体还没出现^[3,7]。

合成生物学最早出现在法国科学家 Strphane Leduc 于1911年所著的《生命的机理》中,1953年沃森和克里克揭示了生命的遗传物质DNA双螺旋结构,使人们清楚地了解遗传信息的构成和传递途径。1985年,Mullis发明聚合酶链式反应(PCR)用于放大扩增特定的DNA片段的分子生物学技术,并获得美国专利,这使遗传学研究进入到分子生物学时代。1995年第一个细菌基因组测序完成,2003年人类基

因组计划完成,2010年美国文特尔通过化学合成丝状支原体(*Mycoplasma mycoides*)的DNA,并将其植入去除了遗传物质的山羊支原体(*Mycoplasma capricolum*)内,创造出首个人造生命“Synthia”,这是地球上第一个由人类制造并能够自我复制的新物种^[12]。现在已用合成的酵母菌生产出青蒿素、阿片类药物和阿维菌素。在阿维菌素的研发过程中,研究人员从元件挖掘与开发、建模和设计、元件组装与通路搭建、系统测试直到智能工业制造5个方面展开,大幅度提高了阿维菌素的发酵水平。中国企业最终超越曾经垄断阿维菌素生产销售长达数十年的跨国企业——美国默克公司,而使中国成为目前全球唯一的阿维菌素原料药生产国^[12,13]。

合成生物学的快速发展和巨大的市场前景使专利申请量骤增,从2000年至2019年6月底,在中国专利网上公开的有关合成生物学专利已达6 285件,2018年的专利申请量有729件,是2010年申请量的3倍。

5 合成生物学下的微生物专利寄存

文特尔用化学方法合成“Synthia”表明生物技术领域某些发明也可像机械领域,特别是像化学领域的发明一样,本领域的技术人员依据说明书的记载和描述就能重复和再现发明的技术效果。只要专利说明书记载详细,再现发明并不需要依赖发明合成的微生物菌种,而且依据记载,一则可以合成该微生物菌种,二则可通过合成的微生物菌种去实现发明公开的特定功能。

合成的生物体是地球上没有的新生物,其特征可明确记载和表征。但合成生物学的出现和快速发展,使合成的微生物菌种通过寄存方式进行充分公开显得没有必要,说明书的文字记载就能满足专利法要求,所属技术领域的人员依据公开的记载就能够实现发明的重复。与已寄存微生物相比,未寄存合成的生物使再现发明显得困难一些。

从合成生物学发展背景下对微生物专利寄存进行思考:通过传统生物技术获得的新微生物菌种均要求寄存,微生物菌种从环境中发现,由于分离筛选微生物菌种具有偶然性,环境条件的变化使第三方难以重复再现,特别是在专利保护期的有效时间内(如20年),在这种状态下,文字的描述和记载都难以达到充分的公开,寄存是必需的。同样的人工驯化、化学物理诱变得到的微生物也具有很大机遇性,其形态学和生物学特征有可能随时发生变异,再现重复往往需要经过多次的重复实验,菌种寄存也是必

需的。

而合成生物学技术得到的合成微生物不一定要寄存。合成生物学的出现和发展,使得用计算机编程设计并化学合成遗传物质DNA,并进一步合成特定功能的微生物菌种在熟练技术人员面前变得十分容易,而且合成的起始生物材料如各个部件都是商品化的产品或已在保藏机构进行了保藏,第三方很容易通过市场化机制获得,并依说明书的详细记载,合成新的微生物菌种。在这种状态下,寄存新的微生物菌种完全没有必要,而且合成的微生物菌种含有发明的全部信息,寄存新的菌种如同技术秘密完全公开一样,使技术秘密全部公开化。因此,一件涉及新的微生物的专利申请,是否一定需要为充分公开发明的目的而寄存,必须根据不同案例的具体情况,从技术特征和法律规定两个方面来考虑决定。

6 合成生物学下的专利申请菌种保藏案例

在中国专利局复审委员会从1985年以来做出的有关微生物专利保藏的90件复审案例中,申请号为011269006的中国专利是一个经典的合成生物学是否需要进行微生物专利寄存的案例^[14]。在发明《制备重组人类胰高血糖素肽-1(7-39)的方法》案例中,申请人——中国科学院上海生命科学研究院在2001年9月28日向中国专利局提交文件申请专利,请求保护保藏号为CGMCC NO. 0636的工程菌EGT-8以及工程菌EGT-8的制备方法。但是由于各种原因,申请人未在专利局规定的4个月内提交菌种保藏证明,导致发明保护保藏号为CGMCC NO. 0636的工程菌EGT-8因未充分公开而被专利局驳回。申请人继而向专利复审委员会提出复审请求,并修改专利要求书,以专利要求书和说明书中记载的构建工程菌EGT-8的方法作为工程菌EGT-8的技术特征请求专利保护。在修改文本的基础上,专利复审委员会作出第15047号审查决定,依法撤消原驳回决定。决定指出:基因工程菌EGT-8是实现本申请技术方案所必需使用的新的微生物菌种,由于申请人未在规定期限内提交保藏证明视为未保藏;但决定同时指出,如果实现技术方案所必需的新的微生物菌种是本领域的技术人员依据专利申请文件提供的信息能够得到的,则不需要保藏。本发明除了通过保藏信息的方式来限定所述菌株EGT-8外,还记载了该菌株的具体构建方法,而且所有起始材料在申请文件或现有技术中都可找到或市场化购得,社会第三方可以根据申请文件的记载重复实验来获得工程菌株EGT-8,并再现本发明。因此本发

明对新的微生物菌种的公开是充分的,申请文件符合专利法第22条第3款对充分公开的技术要求,其申请在未保藏状态下仍能获得授权的幸运之处在于专利申请文件还对工程菌的构造进行详细记载。

7 合成生物学的生物技术专利申请和审查

合成生物学的发展实现发明的技术方案公开,可以选择将合成的微生物进行专利程序的微生物寄存方式,也可以采用说明书详细记载方式。由于合成的微生物菌种含有发明的核心信息,且是可进行自主复制生产的“工厂”,竞争对手获取到微生物菌种就等于掌握发明,值得庆幸的是,各国专利局都制定了极其严格的专利菌种向第三方发放的办法。到目前为止,还没有一例从保藏机构发放微生物菌种的造成侵权的案例报道。撰写申请文件选择适当的公开方式是对申请人的一种考验。选择专利微生物寄存方式简单明了,易授权,但存在着竞争对手拿回来仔细研究的可能;也可选择说明书详细记载方式,将最佳的微生物菌种隐藏,也不失为一种更合理的方案,但也要冒着一旦被认定说明书未充分公开,专利申请遭遇驳回的风险。

审查一个生物技术领域发明是否充分公开时,微生物菌种的寄存不是唯一的公开方式,技术是否充分公开的核心是说明书的记载能否在现有技术条件下的重复和再现。如果一个发明,说明书中详细记载了微生物的合成方法,并记载了原始生物材料,元器件的来源和商购方式,本领域的普通技术人员根据说明书公开内容,无需创造性劳动就能再现发明,则本发明的技术公开就是充分的。发明创造中产生的合成微生物是否在专利局认可的保藏机构进行寄存并不是专利授权的必需条件,这也让生物技术领域的发明能向机械领域的发明一样,依靠文字公开也能再现发明,仅仅为了专利申请程序需开展的菌种寄存显得没有必要,而且会弄巧成拙。

8 合成微生物的寄存保护

综上所述,对合成的微生物菌种的公开,可采用专利程序微生物寄存方式,也可采用说明书详细记载形式,从利于申请人角度,说明书详细记载形式公开更优;专利审查时,应以发明是否能再现和重复作为是否充分公开的技术要求,而不是合成的微生物菌种是否进行了专利程序的保藏。

人工合成的生物技术申请专利时,办理专利程序的微生物菌种寄存手续需要多方面考虑。但是合成的微生物菌种作为人类创造性劳动的成果和继续

科学研究的基础,在适当的时候将合成的微生物菌种送交保藏机构收藏寄存将有利于科学研究站在巨人的阶梯上快速前进,并避免大量重复性的劳动,造福于整个社会。

参考文献

- [1] Ma Z R. Microorganism storage and distribution for patent procedures—legal background, issues and recommendations [A]. China Patent Office Patent Law Institute. Patent Law Research (1994) [C]. Beijing: Intellectual Property Publishing House, 1994: 101-113.
马昭若. 用于专利程序的微生物寄存和分发的法律背景、问题和建议[A]. 中国专利局专利法研究所. 专利法研究(1994)[C]. 北京:专利文献出版社, 1994: 101-113.
- [2] Church G M, Regis E. Regenesi: how synthetic biology will reinvent nature and ourselves [M]. Beijing: Publishing House of Electronics Industry, 2017.
乔治·丘奇, 艾德·里吉西. 再创世纪:合成生物学将如何重新创造自然和我们人类[M]. 北京:电子工业出版社, 2017.
- [3] Paddon C J, Westfall P J, Pitera D J, *et al.* High level semisynthetic production of the potent antimalarial artemisinin [J]. Nature, 2013, 496(7446): 528-532.
- [4] Galanie S, Thodey K, Trenchard I J, *et al.* Complete biosynthesis of opioids in yeast [J]. Science, 2015, 349(6252): 1095-1100.
- [5] Patent Law of the People's Republic of China, Regulations of the Patent Law of the People's Republic of China [M]. Beijing: China Legal Publishing House, 2010.
中华人民共和国专利法, 中华人民共和国专利法实施细则[M]. 北京:中国法制出版社, 2010.
- [6] State Intellectual Property Office of the People's Republic of China. Guide to Patent Examination [M]. Beijing: Intellectual Property Publishing House, 2010.
中华人民共和国国家知识产权局. 专利审查指南[M]. 北京:知识产权出版社, 2010.
- [7] Berthold R. Synthetic biology and patents. A European perspective [J]. Embo Reports, 2009, 10: S14-S17.
- [8] State Intellectual Property Office. Biomaterials preservation methods for patent procedures [J]. Bulletin of the State Council of the People's Republic of China, 2015(10): 58-60.
国家知识产权局. 用于专利程序的生物材料保藏办法[J]. 中华人民共和国国务院公报, 2015(10): 58-60.
- [9] Qu S F, Kang J M, Zhang Y K, *et al.* Preservation and distribution of patent microbial strains [A]. Chinese Society for Microbiology. Papers collection of abstract of the 2008 annual meeting of the Chinese society of microbiology [C]. Haikou, 2008: 239.
屈三甫, 康俊明, 张也卉, 等. 专利生物菌种的保藏与发放[A]. 2008年中国微生物学会学术年会论文摘要集[C]. 海口, 2008:239.
- [10] World Intellectual Property Organization (WIPO). Budapest treaty on the international recognition of the deposit of microorganisms for the purposes of patent procedure [J]. International Legal Materials, 1978, 17(2): 285-311.
- [11] World Intellectual Property Organization (WIPO). WIPO's Budapest Treaty facilitates biotech patenting. [J]. WIPO Magazine, 2015, (4): 2-7.
- [12] Gibson D G, Glass J I, Lartigue C. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome [J]. Science, 2010, 329(5987): 52-56.
- [13] Liu L S, Tan G Y, Wang W S, *et al.* Infinitely small is infinitely large—the efficient & intelligent bio-manufacture of avermectin by synthetic biology in China [J]. Chinese Bulletin of Life Science, 2019, 31(5): 516-525.
刘乐诗, 谭高翼, 王为善, 等. 微生物, 高智商, 大产业: 合成生物学助力阿维菌素的高效智能制造[J]. 生命科学, 2019, 31(5): 516-525.
- [14] Zhou H. The preservation requirements of biomaterials and whether they cause insufficient disclosure of specifications [N]. China Intellectual Property News. 2011-04-20(#011).
周航. 生物材料的保藏要求及其是否造成说明书公开不充分[N]. 中国知识产权报. 2011-04-20(第011版). □