

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2020-035

从全球专利分析看合成生物学技术发展趋势

陈大明¹, 周光明^{1,2}, 刘晓¹, 范月蕾¹, 王跃¹, 毛开云¹, 张学博¹, 熊燕^{1,2}⁽¹⁾ 中国科学院上海生命科学信息中心, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031; ⁽²⁾ 中国科学院大学 北京 100049

摘要: 合成生物学以工程化的理念, 通过标准化、自动化、智能化技术, 对现有自然生物体系进行改造和优化, 甚至从头设计创建具有特定功能的“人造生命”, 正在彻底改变研究的理念和模式。本文从专利分析的角度, 对合成生物学技术及其应用的发展历程进行了解析; 通过典型企业的合成生物学产品开发及其对应技术的专利布局分析, 梳理了合成生物学的主要技术模块及其应用领域; 基于关键技术和应用专利的系统分析, 初步构建了贯穿技术发展价值链的分解和综合的分析框架, 从而将专利信息转化为竞争情报, 阐明合成生物学全球竞争格局的特征, 预测技术发展趋势, 分析合成生物学发展对行业和社会的影响。最后, 本文对合成生物学使能技术平台和工具的开发、标准必要专利的界定和使用、知识产权管理与产品准入的关系等进行了展望。

关键词: 合成生物学; 专利分析; 知识图谱; 知识产权; 会聚

中图分类号: Q-1 文献标志码: A

Analysis of global patents for the trend of synthetic biology inventions

CHEN Daming¹, ZHOU Guangming^{1,2}, LIU Xiao¹, FAN Yuelei¹, WANG Yue¹, MAO Kaiyun¹, ZHANG Xuebo¹, XIONG Yan^{1,2}⁽¹⁾ Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; ⁽²⁾ University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Synthetic biology is an emerging interdisciplinary field which combines the principles of engineering and biology, aiming at the (re-) design, modification and fabrication of new and existing biological systems. The techniques developed by synthetic biology are revolutionizing biotechnology and the pharmaceutical industry. From the perspective of patent analysis, this article reviews the technological history of synthetic biology and its applications. The development of synthetic biology techniques can be divided into four stages. 1) The first stage before 2005, is represented by the application of gene regulatory circuits in the field of metabolic engineering, and large-scale production of artemisinin precursor in *E. coli* was achieved. 2) During the second stage from 2005 to 2011, basic research on improving engineered natural and artificial cells was developed rapidly, however the number of patent applications did not increase significantly, but new tools and methods continued to

收稿日期: 2020-03-24 修回日期: 2020-05-06

基金项目: NFSC-CAS 联合项目“合成生物学发展战略研究(2021-2035)”(XK2019SMA002)

引用本文: 陈大明, 周光明, 刘晓, 范月蕾, 王跃, 毛开云, 张学博, 熊燕. 从全球专利分析看合成生物学技术发展趋势[J]. 合成生物学, 2020, 1(3): 372-384

Citation: CHEN Daming, ZHOU Guangming, LIU Xiao, FAN Yuelei, WANG Yue, MAO Kaiyun, ZHANG Xuebo, XIONG Yan. Analysis of global patents for the trend of synthetic biology inventions[J]. Synthetic Biology Journal, 2020, 1(3): 372-384

accumulate, reflecting the early development characteristics of "engineering biology". 3) In the third stage from 2011 to 2015, with the development of novel genome editing, as well as the incorporation of those fundamentals into synthetic biology tools, patent application was doubled. 4) At the fourth stage since 2015, the design-build-test (DBT) cycle of synthetic biology has been extended to the design-build-test-learn (DBTL) cycle, therefore enabling broader convergence and interoperability of semiconductor synthetic biology, engineering biology and other emerging frontiers. After going through the above four development stages, a number of synthetic biology companies have grown up, and many traditional pharmaceutical companies have also invested in the field of synthetic biology for drug development, generating a variety of patents related to gene synthesis, gene therapy, cell therapy, biological materials, genome editing, et al. Through the analysis of representative synthetic biology enterprises' product development and their corresponding patent layout, we highlight the main technical modules and application fields of synthetic biology technologies. Based on the systematic analysis of these key technologies and patents, we develop a break-up and comprehensive analysis framework to clarify the characteristics of synthetic biology for competitive landscapes and predict their technological trends. Especially, we developed a synthetic biology knowledge map to systematically present a landscape for synthetic biology development. By translating patent information into competitive intelligence, this study also investigated the impact of synthetic biology applications on various aspects of industry and society. Finally, this article summarizes and speculates the development of synthetic biology, including the development of enabling technology platforms and tools, definition and use of standard essential patents (SEPs), and relationship between intellectual property management and product assessment.

Keywords: synthetic biology; patent analysis; knowledge map; intellectual property; convergence

生命科学与工程学、系统科学、信息科学、合成科学的交叉融合, 不仅使人类对于生命本质的认知从“格物致知”上升至“建物致知”^[1], 同时也为健康、资源、环境、工业、农业等领域的重大问题提供了解决新途径。专利文献是记载合成生物学技术发展的重要信息载体, 对其检索、统计、分析可用于揭示合成生物学发展的技术生命周期, 透视合成生物学发展的技术脉络, 剖析合成生物学领域的竞争格局, 启示合成生物学领域的技术发展空间、专利布局空间和知识产权运营策略。本文基于对合成生物学专利的系统性检索和分析, 梳理合成生物学的发展态势, 以期对合成生物学技术的开发、专利运营等提供决策参考。

1 会聚理念和多元资助, 促进合成生物学快速发展

21世纪以来, 基因线路的工程化开发, 开启了合成生物学的“会聚”(Convergence)发展历程^[2]。随后, 在各国政府的科技战略和强力支持下, 基础研究率先快速发展, 研究论文产出不断增加; 经过

10年左右的发展, 合成生物学技术的应用开发蓄势待发, 专利申请量进入快速增长期; 又经过5年左右的发展, 投资者对于合成生物学领域的高度关注和开发热情, 多元资金的投入, 使合成生物学企业的融资额不断攀高, 进一步促进了相关技术的应用和产品的开发(图1)。

从2000—2019年的发展历程来看, 合成生物学的发展大体经历了4个阶段。第一阶段(2005年以前): 以基因线路在代谢工程领域的应用为代表, 这一时期的典型成果是青蒿素前体在大肠杆菌中的合成^[4]。第二阶段(2005—2011年): 基础研究快速发展, 年度的专利申请量较之前并未有显著增加, 合成生物学研究开发总体上处于工程化理念日渐深入、使能技术平台得到重视、工程方法和工具不断积淀的阶段, 体现出“工程生物学”的早期发展特点。第三阶段(2011—2015年): 基因组编辑的效率大幅提升, 合成生物学技术开发和应用不断拓展, 其应用领域从生物基化学品、生物能源扩展至疾病诊断、药物和疫苗开发、作物育种、环境监测等诸多领域。第四阶段(2015年以后): 合成生物学的“设计—构建—测试”(Design-Build-Test, DBT)循

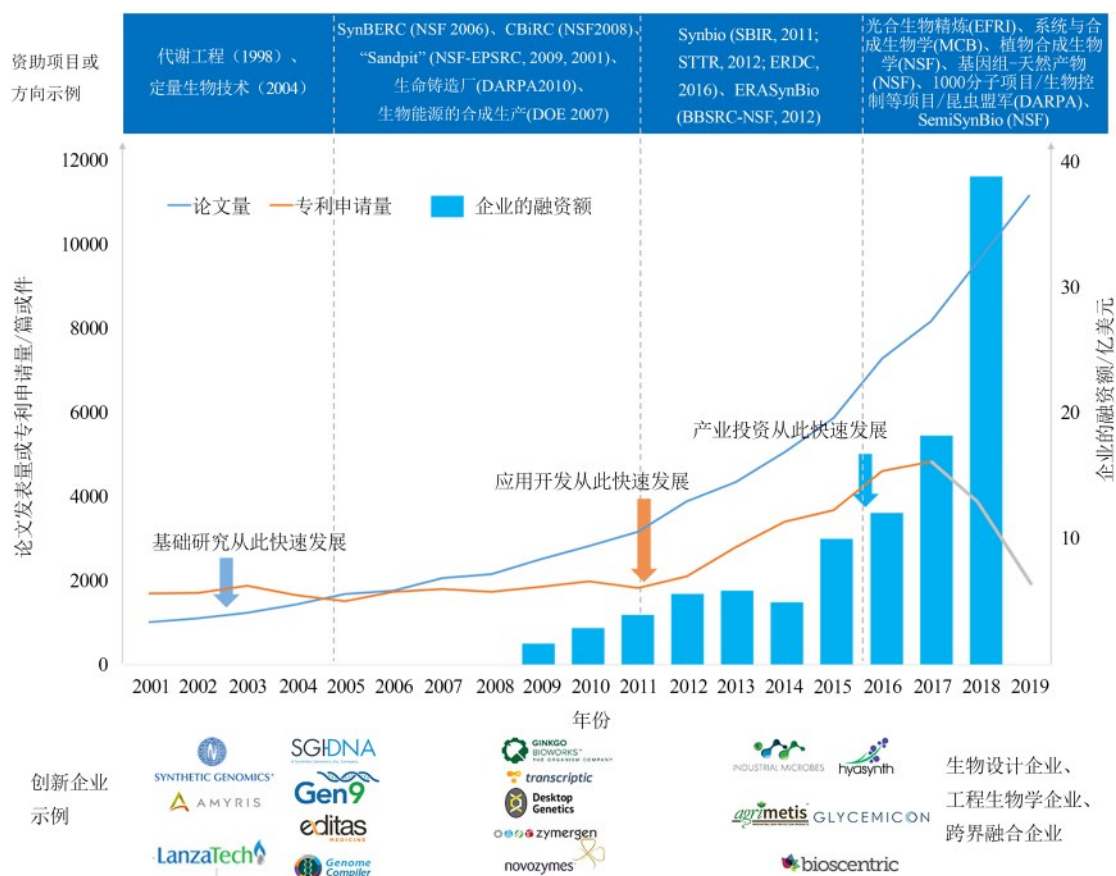


图1 2001—2019年合成生物学的论文、专利和融资和企业发展情况

Fig. 1 Papers, patents, financing, and corporate development related to synthetic biology from 2001 to 2009

(1. 论文检索的数据库为Web of Science, 专利检索的数据库为incoPat, 论文和专利的检索范围均为全球文献, 论文和专利的检索日期为2020年1月21日; 2. 企业的融资额数据引用的是SynBioBeta的合成生物学企业融资数据 (2009—2018) [3]; 3. 鉴于美国在合成生物学领域总体上处于领先地位, 合成生物学资助项目示例以美国国家科学基金会 (National Science Foundation, NSF)、美国国防高级研究计划局 (Defense Advanced Research Projects Agency, DARPA) 等为代表; 4. 合成生物学创新企业的示例, 以对应阶段的典型产品的开发企业为代表; 5. 由于专利公开滞后等原因, 近两年的专利数量仅供参考)

环扩展至“设计—构建—测试—学习” (Design-Build-Test-Learn, DBTL), “半导体合成生物学” (Semiconductor Synthetic Biology)、“工程生物学” (Engineering Biology) 等理念或学科的提出, 生物技术与信息技术融合发展的特点愈加明显。

在过去约20年的发展历程中, 美国合成生物学的研究、开发和应用总体上处于领先地位。这一方面得益于政府、基金组织、风险投资集团及企业等构成多元的资助体系, 引导了一批合成生物学新兴企业的建立, 另一方面也源于大力倡导的学科“会聚”理念和研究范式。“会聚”[5]理念的进一步落实, 体现在其政府、产业界、学术界等率先对“工程生物学”[6]和“半导体合成生物学”[7]等领域路线图的广泛讨论和制定实施。

2 合成生物学技术的专利布局 and 知识图谱

2.1 合成生物学企业的专利布局

经历了上述4个发展阶段后, 一批合成生物学企业得以成长, 许多以传统化工、医药产品开发为主的企业也将目光投向合成生物学, 在元件、基因合成、生物设计、基因编辑技术, 以及基因治疗、细胞治疗、疫苗、化学品、生物材料、生物能源、农业和食品等应用领域进行专利布局, 开发相关的产品。其中, Agilent Technologies等科学仪器企业较早从事DNA合成仪的开发, 而Twist Bioscience等企业则是基于芯片的DNA合成

开发的代表(表1)。

元件的标准化开发是合成生物学发展的基础, Pivot Bio 等企业已经在模块化的DNA分子开发等方面作了布局, 而Synthorx在非天然核苷酸技术方面的发展也已受到业界的广泛关注。在底盘细胞、设计工具和基因编辑工具方面, 美国、英国等国家(地区)的企业已经开始了较为系统的专利布

局(表2)。

在疫苗开发、基因治疗、细胞治疗、治疗用微生物开发等医学领域, 合成生物学的应用前景广阔。Sarepta Therapeutics等成立较早的企业, 在21世纪初已将目光投向了合成生物学, 而2010年以来更是有一大批致力于治疗应用的合成生物学企业得以创立(表3)。

表1 核酸与基因组合成企业的技术或产品其代表性专利(例举)

Tab. 1 Enterprise technologies and products of nucleic acids & gene synthesis and their representative patents

企业名称	国家(地区)	成立年份	典型技术或产品 (在研或已上市)	代表性专利 ^① (申请号)	技术内容(及说明)
Agilent Technologies	美国	1999 (从惠普拆分)	DNA合成仪	US16/107491	寡核苷酸合成的双偶联方法
				US13/935201	降低合成误差的方法
				US09/429054	用于寡核苷酸合成的聚合物片材
				US09/428332	高纯度的寡核苷酸合成
Avecia	英国	1999	临床用寡核苷酸	EP2009734250	寡核苷酸(特别是对 β -氧乙基保护基)的脱保护
金斯瑞	中国	2002	重组DNA的克隆	CN200980143524.3	供体DNA分子克隆至受体载体预定位置
Synthetic Genomics	美国	2005	合成基因组	US12/371543	体外连接和组合装配核酸分子
Ginkgo Bioworks	美国	2009	DNA合成与组装	US15/440293	在微阵列平台上原位合成的短寡核苷酸并组装
Synthego	美国	2012	合成RNA	US16/027982	生物聚合物合成的自动化模块化系统
泓迅科技	中国	2013	基因合成	CN201510744597.5	核苷酸的芯片高通量合成, DNA的组装
Twist Bioscience	美国	2013	DNA合成	US14/452429	从头合成的基因文库
Molecular Assemblies	美国	2013	核酸合成设备	CA2958581	在不使用核酸模板下从头合成碱基
Nuclera Nucleics	英国	2013	DNA合成	GB2015003534	用3'-O-偶氮二甲基核糖三磷酸制备核酸
SGI-DNA	美国	2014	DNA拼装	US15/667515	核酸分子的合成或拼装错误的校正
DNA Script	法国	2014	合成DNA	FR2016050804	酶促合成生长核酸
Evonetix	英国	2015	核酸合成	GB2018001182	在固体表面上高保真合成寡核苷酸(DNA或XNA)
Catalog Technologies	美国	2016	基于核酸的存储	PCT/US2017/062098	将信息写入核酸序列

① 专利族以其中的任一专利号代表。

表2 合成生物学元件、底盘细胞、设计工具和基因编辑企业的技术或产品及其代表性专利(例举)

Tab. 2 Enterprise technologies and products of synthetic biology elements, chassis cells, design tools, gene editing and their representative patents

项目	企业名称	国家(地区)	成立年份	典型技术或产品 (在研或已上市)	代表性专利 ^① (申请号)	技术内容(及说明)
元件	ATG Biosynthetics	德国	2001	TOGGLE Assembly 载体系统	DE102013006487	基于合成DNA的功能元件的替换系统
	Atum	美国	2003	基于GeneGPS [®] 和VectorGPS [®] 的DNA2.0	PCT/US2018/045041 PCT/US2017/040991	DNA载体和真核细胞表达元件 体外应用的DNA聚合酶序列及其修饰
	Horizon Discovery Group	英国	2005	转座子系统	GB2016002473	侧接“复制和粘贴”转座子末端序列
	Pivot Bio	美国	2010	模块化的DNA分子	US13/939110	组装两种或更多种DNA分子的方法
	Enevolv	美国	2011	无细胞传感器	PCT/US2017/047009	与目标分子结合的变构DNA结合蛋白传感器, 由工程化的原核转录调节子家族成员组成

续表

项目	企业名称	国家(地区)	成立年份	典型技术或产品(在研或已上市)	代表性专利 ^① (申请号)	技术内容(及说明)
底盘细胞	Oxford Genetics	英国	2011	DNA 质粒系统	GB2011019987	允许在质粒载体内交换启动子的基因工程平台
	Synthorx	美国	2014	非天然核苷酸	US16/530742	插入利用突变体 tRNA 的非天然氨基酸的方法
	Biogen	美国	1978	外源分子的表达盒	US10/545420	驱动真核宿主细胞转录的包括启动子、增强子、插入区、聚腺苷酸化信号结构域
	Scarab Genomics	美国	2002	Clean Genome [®]	US10/655914	显著减少基因组大小的特异性大肠杆菌菌株
生物设计工具	B-Mogen Biotechnologies	美国	2015	定制细胞设计	US15/958834	TcBuster 转座酶和转座子
	Biomax Informatics	德国	1997	Pedant-Pro [™] 序列分析套件	DE10205091	无细胞表达系统的表达效率预测方法
	Arzeda	美国	2008	Scylax [™] (酶设计)	US16/008924	酶的配体结合和催化活性等特性的计算和设计
	Synpromics	英国	2010	PromPT [™]	US14/214571 EP2012704725	C ₅ 材料(乙酰丙酸等)合成的设计 数据驱动的启动子设计
基因编辑	Synthace	英国	2011	生物过程设计软件	GB2014005246	根据标准化元件结构(含导入、参数、数据、物理输入、要求、设置等功能区块)定义单元操作
	Transcriptic	美国	2012	远程实验室系统	US14/629371	实验室自动化与通用语言
	Dovetail Genomics	美国	2013	Dovetail [™] 基因组注释	US16/078741	序列数据(如基因组序列数据)的准确定相读取
	Sigma Aldrich	美国	1975	基因组编辑工具	US15/188902	工程化 RNA 介导的核酸内切酶复合物
	Toolgen	韩国	1999	基因编辑工具	KR1020177003312	RNA 引导的工程核酸酶
	Precision Biosciences	美国	2006	治疗用基因组编辑的平台	PCT/US2008/085878	非天然存在的大范围核酸酶(具有改变的 DNA 识别序列特异性和/或改变的亲和力)
	Caribou Biosciences	美国	2011	基因组编辑工具	US14/997467	II型 CRISPR-Cas9-缔合的分裂-连接多核苷酸组合物
	Intellia Therapeutics	美国	2014	用于免疫肿瘤学的基因组编辑系统	US15/780751	含 tracr 和 crRNA 的 gRNA 分子
	Poseida Therapeutics	美国	2015	治疗用的基因组编辑工具	US15/199021	聚合物囊泡中的基因编辑系统
	Inscripta	美国	2015	数字化的基因组编辑工具	US16/357443	产生嵌合核酸酶核酸序列文库的方法
	Arbor Biotechnologies	美国	2016	超高通量蛋白	US15/916271	工程改造的 CRISPR 系统和组件
	Beam Therapeutics	英国	2017	遗传疾病的治疗	PCT/US2019/031899	可编程的碱基编辑器

①专利族以其中的任一专利号代表。

表 3 合成生物学在疫苗和治疗领域应用的企业技术或产品及其代表性专利(例举)

Tab. 3 Enterprise technologies and products of synthetic biology in vaccines and therapeutics and their representative patents

应用领域	企业名称	国家(地区)	成立年份	典型技术或产品(在研或已上市)	代表性专利(申请号)	技术内容(及说明)
基因治疗和细胞治疗	Sarepta Therapeutics	美国	1980	基因治疗	US15/293961	反义核苷酸
	Sangamo Therapeutics	美国	1995	遗传病的基因治疗	US14/939719	优化的锌指蛋白
	Oxford Biomedica	英国	1995	基因和细胞治疗	GB2011018636	包含多巴胺合成酶酪氨酸羟化酶、GTP-环化水解酶 I、芳香族氨基酸多巴脱羧酶的构建体

续表

应用领域	企业名称	国家(地区)	成立年份	典型技术或产品(在研或已上市)	代表性专利(申请号)	技术内容(及说明)
基因治疗和细胞治疗	Collectis	法国	1999	基因编辑的工程化免疫细胞	US12/091216 US15/118801	由可移动遗传元件编码的核酸内切酶 抗原标记的表达或递呈的免疫细胞基因编辑
	宝生物	日本	2002	基因治疗用的载体	JP2009511821	产生逆转录病毒载体的细胞
	Casebia Therapeutics	美国	2011	血友病治疗	US16/163536	敲除基因组中的FVIII编码基因(用基因编辑)
				色素性视网膜炎的治疗	US16/198361	针对常染色体显性视网膜色素变性,编辑RHO基因
				新型RNA可编程核酸内切酶系统	PCT/US2018/065863	来自金黄色葡萄球菌(SluCas9)的CRISPR-Cas9家族的新型CRISPR-Cas内切核酸酶及其变体
	Phio Pharmaceuticals	美国	2011	RNAi药物	US12/867181	具有19~49个核苷酸的双链区域
	Translate Bio	美国	2011	MRT TM (mRNA治疗平台)	US14/775844	在5'末端加适当的帽,保护mRNA免于降解并促进成功的蛋白质翻译
	Homology Medicines	美国	2012	β -地中海贫血治疗	US16/163061	β 珠蛋白基因(HBB)基因突变的腺相关病毒(AAV)
	Bluebird Bio	美国	2012	ZYNTEGLO TM (β -地中海贫血治疗)	PCT/US2017/017372	用于基因治疗的增强子组合物
	Abeona Therapeutics	美国	2013	ABO-101和ABO-102(孤儿药)	US13/491326 US14/950387	基于腺相关病毒(AAV)载体的圣菲利波综合征的基因治疗(从美国儿童医院获得专利许可)
			ABO-201和ABO-202(孤儿药)	US62/092501 US62/146793	基于腺相关病毒载体的巴顿病的基因治疗(从UNeMed公司获得专利许可)	
			EB-101(孤儿药)	US13/472260US13/594773 US13/297110 US12/538791US11/731314	产生重组AAV衣壳文库的方法、用于核酸转移的嵌合AAV衣壳蛋白,可用于疱疹表皮松解症的治疗(从斯坦福大学获得专利许可)	
			AIM TM 衣壳文库	US15/525214	靶向中枢神经系统的嵌合AAV衣壳(从北卡罗来纳大学获得专利许可)	
Arcturus Therapeutics	美国	2013	LUNAR [®] 递送系统,用于鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症、囊性纤维化等治疗	US14/703016 US15/393840	羟甲基取代的核苷酸单体 脂质体递送系统	
Crispr Therapeutics	瑞士	2013	严重联合免疫缺陷的治疗	US15/272107 US16/074743	用于引导基因编辑的导向分子 编辑重组激活基因1(RAG1)基因	
			杜氏肌营养不良症的治疗	US15/763328	在诱导性多能干细胞(iPSC)的肌营养不良蛋白基因内或附近编辑	
Editas Medicine	美国	2013	β 血红蛋白病	PCT/US2017/022377	用基因组编辑系统增加 γ -珠蛋白基因表达	
博雅辑因	中国	2015	ET-02(通用型嵌合抗原受体T细胞)	CN201811088292.3	通过CRISPR/Cas9基因编辑技术同时敲除T细胞的TCR和/或HLA和/或PD-1蛋白	
Senti Biosciences	美国	2016	获得性免疫治疗	PCT/US2018/022855	免疫调节的细胞线路	
Vertex Pharmaceuticals	美国	1989	流感疫苗	US15/475237	流感A病毒变体	
Inovio Pharmaceuticals	美国	1979	流感疫苗	US12/269824	启动子连接到编码调节抗原表达的抗原核酸序列	
Glaxosmithkline	英国	2000	艰难梭菌防治用(合并的疫苗而成)	EP2012726374	免疫原性片段的融合蛋白	

续表

应用领域	企业名称	国家(地区)	成立年份	典型技术或产品(在研或已上市)	代表性专利(申请号)	技术内容(及说明)
治疗用微生物	Codagenix	美国	2012	减毒活疫苗	PCT/US2017/053047	使用软件重新编码病毒的基因组
	Vir Biotechnology	美国	2016	HIV 疫苗	IN201737014998	使用EpiGraph方法产生的抗原氨基酸序列
	Microsynbiotix	爱尔兰	2016	动物疫苗	US16/092279	重组序列和启动子连接的序列
	Bioneer	韩国	1992	乳酸菌产胞外多糖	US12/376368	加氏菌素 BNR17 基因的重组载体
	Orogenics	美国	1996	口腔微生物组	PCT/US2011/020826	非复制型微生物
	Intrexon	美国	1998	治疗用活细菌	US12/522527	衍生自乳球菌的序列作为启动子
	Synthetic Biologics	美国	2001	β -内酰胺酶制剂	US14/878155	β -内酰胺酶或其变体或片段作为功能元件
	Prokarium Holdings	英国	2007	口腔活细菌递送	US13/143829	表达细胞因子的生物线路
	Vedanta Biosciences	美国	2013	微生物组免疫治疗	PCT/US2017/037498	针对难辨梭菌感染的遗传改造的微生物组
	Azitra	美国	2014	皮肤病的重组微生物治疗	US16/010051 US15/312441	表达重组 LEKTI 结构域的工程化微生物 产生重组聚丝蛋白的工程菌株
	Chain Biotechnology	英国	2014	梭菌辅助药物开发(CADD™)平台	GB2018004548	产 D- β -羟基丁酸酯的益生菌
	Eligo Bioscience	法国	2014	克服病原体耐药性的广谱噬菌粒疗法	EP2017305126	含正调控的大肠埃希氏杆菌启动子等元件
	Novome Biotechnologies	美国	2015	工程化的活细菌	PCT/US2017/066408	遗传修饰的细菌细胞的肠道定植
	Locus Biosciences	美国	2015	噬菌体组合物	US15/777615	用 CRISPR-Cpf1 系统杀死靶细菌
Biomx	美国	2017	噬菌体疗法	PCT/IB2018/001128 PCT/US2018/063842	裂解克雷伯氏菌属细菌的噬菌体(炎症肠病调节) 裂解痤疮丙酸杆菌的噬菌体(炎症肠病调节)	

除直接应用于疫苗和治疗领域外,合成生物学在医用蛋白的生产或医学研发中或也发挥重要作用,因而 Bristol-Myers Squibb、Gilead Sciences、Astrazeneca 也已将目光投向合成生物学。此外,

合成生物学在生物基化学品的合成、生物材料、生物能源、现代农业、环境治理等领域也有着广泛的应用前景(表4)。

表4 合成生物学在其他领域应用企业的技术或产品及其代表性专利(例举)

Tab. 4 Enterprise technologies and products of synthetic biology in other areas and their representative patents

应用领域	企业名称	国家(地区)	成立年份	典型技术或产品(在研或已上市)	代表性专利 ^① (申请号)	技术内容(及说明)
蛋白质和多肽	Bristol-Myers Squibb	美国	1887	蛋白表达操纵系统	US15/774138	操纵和/或控制多肽的蛋白质品质
	Gilead Sciences	美国	1987	MMP9 结合蛋白	US13/935370	编码结合基质金属蛋白酶-9(MMP9)的细胞
	Astrazeneca	英国	1999(合并而来)	γ -羧化的蛋白质	US13/665441	表达需要 γ -羧化的重组蛋白、维生素K环氧化还原酶和 γ -谷氨酰羧化酶的细胞
	Codexis	美国	2002	CodeEvolver®平台(蛋白质筛选生产)	US14/768408 US12/483089	编码工程化转氨酶多肽的多核苷酸合成、克隆、转化和筛选多核苷酸变体的大型多样文库的方法
	Ambrx	美国	2003	非天然多肽	US11/924101	正交氨酰基 tRNA 合成酶(O-RS)
	Spiber	日本	2007	蜘蛛丝	JP2008548463	表达大壶腹腺蛛丝蛋白的基因线路

续表

应用领域	企业名称	国家(地区)	成立年份	典型技术或产品(在研或已上市)	代表性专利 ^① (申请号)	技术内容(及说明)
化学品、生物材料及生物能源	Azargen Biotechnologies	南非	2009	肺表面活性蛋白	IL242708 EP2015724025	用植物细胞表达肺表面活性蛋白合成启动子
	Bolt Threads	美国	2009	MICROSILK™ (蜘蛛纤维)	US15/558548	具有长精确重复单元的长多肽的基因
	Geltor	美国	2015	B-SILK™(丝蛋白) 胶原蛋白	US15/920331 PCT/US2018/061882	高分泌产量的重组蛋白 利用机器学习设计胶原多肽的非天然合成方案
	Bayer	德国	1863	类固醇	US10/355238	3-酮类固醇- Δ 1-脱氢酶的过表达
	BASF	德国	1865	琥珀酸	EP2010708150	下调的内源性PFL酶活性的工程菌
	Cargill	美国	1865	醛缩酶催化的产品	US13/235107	编码具有醛缩酶活性多肽的多核苷酸的制备
	Dupont	美国	1897	二十碳五烯酸	US11/264737	含油酵母解脂耶氏酵母的工程化菌株
	Goodyear Tire & Rubber	美国	1898	异戊二烯聚合物	US12/459399	与启动子连接并编码异戊二烯合酶多肽的线路
	DSM	荷兰	1902	多烯脂肪酸	EP2010178911	破囊壶菌表达系统的启动子
	Corbion	荷兰	1919	油脂化学品	US13/630757	含脂酶、蔗糖转运蛋白、蔗糖转化酶、果糖激酶、多糖降解酶、酮酰基-ACP合酶、脂肪酰基-ACP硫酯酶、脂肪酰基-辅酶A/醛还原酶、脂肪酰基-辅酶A还原酶、脂肪醛还原酶、脂肪醛脱羧基酶和/或酰基载体蛋白对应基因的生物线路
	Roquette Freres	法国	1933	花生四烯酸	FR2012057691	合成花生四烯酸的高山被孢霉的基因线路
	钟渊化学	日本	1949	聚羟基链烷酸酯	JP2007542665	硫解酶基因、还原酶基因、聚羟基丁酸合酶基因、聚羟基链烷酸酯合酶基因等组成的生物线路
	Yield10 Biosciences	美国	1992	多羟基丁酸酯	US12/764516	将多个基因导入植物,使其产聚羟基链烷酸酯
	Genomatica	美国	1998	1,4-丁二醇	US13/286135	4-羟基丁酸和1,4-丁二醇的生物合成途径
	Phytowelt Green Technologies	德国	1998	α -紫罗兰酮	EP2015757235	编码番茄红素 ϵ -环化酶(EC)的序列、编码 α -紫罗兰酮生物合成组分等组成的生物线路
	Exxonmobil	美国	1999(合并而来)	脂肪酸	US13/453235	表达脱氢酶以合成脂肪酸、脂肪酸衍生物或脂质
	Novozymes	丹麦	2000	生物质降解酶	DK2011701416T	编码 α -淀粉酶的多核苷酸
	Modular Genetics	美国	2000	酰基氨基酸	US14/776805	工程改造的肽合成酶多肽的基因线路
	Glycosyn	美国	2002	岩藻糖基化低聚糖	US15/307914	α (1,2)岩藻糖转移酶的表达线路
	Green Biologics	英国	2002	3-羟基丙醛	GB2014014737	含甘油二酯脱水酶的生物线路
Amyris	美国	2003	青蒿素	US11/419975	青蒿素前体的微生物合成	
Evolva		瑞士	2004	生物橡胶	US14/062798	甲羟戊酸(MEV)途径合成异戊二烯
				萜类化合物	US13/542491	萜烯合酶变体的宿主细胞
				白藜芦醇	DK2006708430T	合成白藜芦醇的生物线路
				藏红花化合物	EP2012768896	合成藏红花化合物的生物线路
				罗汉果化合物	EP2012819015	合成罗汉果化合物的生物线路

续表

应用领域	企业名称	国家(地区)	成立年份	典型技术或产品(在研或已上市)	代表性专利 ^① (申请号)	技术内容(及说明)
	Aemetis	美国	2005	赤松素 乙醇	EP2007787741 US12/112776	合成赤松素的生物线路 降解植物的海洋细菌(<i>Saccharophagus degradans</i>)的纤维素酶和辅助酶、酶混合物
	Gevo	美国	2005	异丁醇	PCT/US2013/041064	表达转运蛋白的重组酵母
	Lanzatech	新西兰	2005	生物能源	NZ584652	以一氧化碳为底物产乙醇的生物线路
	Global Bioenergies	法国	2008	烯烃	US15/101148	将3-羟基羧酸经酶促转化为3-羟基羧基-核苷酸的生物途径
	Lygos	美国	2010	L-天冬氨酸	CA3042854	编码L-天冬氨酸途径酶和L-天冬氨酸1-脱羧酶
	Nucelis	美国	2010	角鲨烯	US12/471273	乙酰辅酶A羧化酶和HMG-CoA还原酶组成的线路
	Silicolife	葡萄牙	2010	正丁醇	PCT/EP2019/057944	表达2-羟基戊二酸脱氢酶,谷氨酸-CoA转移酶,戊二酰辅酶A-脱氢酶等的基因线路
	Calysta	美国	2012	FeedKind [®] (用天然气制蛋白质或其他化合物)	US15/311080	以天然气或甲烷为原料,利用重组C ₁ 代谢微生物,制备脂肪酰-辅酶A、脂肪醛、脂肪醇、脂肪酯蜡、烷类和酮类等极长碳链化合物(长于C ₂₄)
	Biosyntia	丹麦	2012	维生素B ₁	EP2016822958	合成硫胺素的大肠埃希氏菌细胞工厂
	Versalis	意大利	2012	纤维素的降解	US15/361732	含淀粉水解酶等元件
	Zymergen	美国	2013	工业菌株	US16/313613	葡萄糖通透酶基因,及其受天然谷氨酸棒杆菌启动子或由其衍生的突变启动子控制的表达线路
	Zymochem	美国	2013	生物基化学品	IN201627009507	表达己二酸途径酶,6-氨基己酸途径酶, ϵ -己内酰胺途径酶,6-羟基己酸途径酶等的基因线路
	Antheia	美国	2013	生物碱	US16/149025	工程化的差向异构酶
	String Bio	印度	2013	琥珀酸	IN1910CHE2014	以有机废物/生物气/甲烷为原料生产的微生物
	Industrial Microbes	美国	2013	以甲烷为原料的化合物制造系统	US15/777158	可溶性甲烷单加氧酶系统
	20N Labs	美国	2013	有机物合成的开源平台	US15/408319 US15/408317	生物合成对乙酰氨基酚、对氨基酚和对氨基苯甲酸 肌肽和 β -丙氨酸的生物合成
	Colorifix	英国	2016	微生物染色织物	US15/564713	合成色素的生物线路
	Lumen Bioscience	美国	2017	甘油三酯	US13/761025	编码二酰甘油酰基转移酶等的蓝细菌基因线路
农业	KWS SAAT SE	德国	1856	植物育种	DE102006029129	病原体-诱导合成启动子
	先正达/中化	瑞士/中国	2000(合并而来)/2019	植物调节序列	EP2009798436	将目标的编码蛋白的多核苷酸的表达导向非花粉组织(不导向花粉组织)
	Cibus	美国	2001	RTDS [™] (植物育种)	US14/777410	寡核苷酸介导的基因修复,提高靶向基因修饰效率
	Arcadia Biosciences	美国	2002	高 γ -亚麻酸红花 高效氮源利用的 单子叶植物	US13/025345 US11/644321	γ -亚麻酸的生物合成途径 通过遗传构造修饰以增加丙氨酸转氨酶表达水平

续表

应用领域	企业名称	国家(地区)	成立年份	典型技术或产品 (在研或已上市)	代表性专利 ^① (申请号)	技术内容(及说明)						
食品	Agrivida	美国	2003	用于畜牧营养的 GRAINZYME [®]	US14/433104 US14/433113	内含肽修饰的蛋白酶						
	Recombinetics	美国	2008	基因编辑的动物	US14/698561	利用靶向性核酸酶和同源性定向修复(HDR)的编辑						
	Benson Hill Biosystems	美国	2012	CropOS [™] 作物设计	US15/324501	转录因子(TF)的表达						
	Agrimetis	美国	2014	L-草胺膦	US15/445254	D-氨基酸氧化酶(DAAO)酶、转氨酶(TA)等						
	G+Flas Life Sciences	韩国	2014	植物表达系统	KR1020197036068	使用 CRISPR 系统的植物基因组缺失和替换方法						
	Egenesis	美国	2015	可移植猪器官	PCT/US2018/028539	产生猪内源性逆转录病毒(PERV)元件的多重遗传修饰动物的方法						
	Tropic Biosciences UK	英国	2016	热带作物改造	GB2017008662	香蕉树的基因组编辑						
	味之素	日本	1909	L-氨基酸 L-谷氨酸 L-赖氨酸和L-苏氨酸	JP2005021722 JP2012134820 JP2004222088	<i>ybjE</i> 基因的增强表达 <i>yggB</i> 基因的表达调控 埃希氏菌的生物线路						
	C-Lecta	德国	2004	海藻糖	US16/335987	热稳定的海藻糖磷酸化酶						
	Ardra Bio	加拿大	2016	香料	US16/225611	用醛缩酶制反式-2-不饱和醛、 δ -内酯和 γ -内酯						
环境和 卫生检测	Sample6 Technologies	美国	2009	李斯特菌检测	US14/309389	编码标记物的重组噬菌体						
							Biocapital	美国	2016	甜菊糖苷	PCT/US2018/050143	合成甜菊糖苷的生物线路
										类胡萝卜素	PCT/US2017/058940	合成类胡萝卜素的生物线路
Impossible Foods	美国	2011	人造肉	US15/678891	转录激活因子与甲醇诱导型启动子元件连接							

①专利族以其中的任一专利号代表。

2.2 合成生物学技术的知识图谱

在合成生物学领域的专利权人中，除企业专利权人外，高校、研究机构布局了较多的专利。本文通过以下方法对合成生物学技术的发展进行系统梳理，绘制了合成生物学技术知识图谱（图2）：首先，通过对合成生物学代表性企业的专利技术进行解析、梳理、归纳，总结其关键的技术主题或技术内容。其次，针对这一主题的技术内容，对专利进行扩展检索，总结凝练同一技术主题下所涉的其他相关技术内容。再次，根据技术主题间的关联、同一发明人或同一专利权人的技术关联、专利间引证关系，通过知识图谱的形式

描绘合成生物学专利的技术内容关系。最后，基于非专利信息的检索，对合成生物学技术的知识图谱进行了补充完善。

基于专利分析的知识图谱的绘制，目的在于减少交互过程中的“信息不对称”、构建适于合成生物学技术发展的“知识‘底盘’”贯穿技术发展和转化应用的整个价值链。图谱绘制的基本思路是，将单个专利所对应的技术点设想为基本的“元件”，多个相关“元件”构成“模块”，不同“模块”的组合体构成“线路”，若干“线路”的专利或可构成专利池。

在合成生物学技术的知识体系中，DNA 合成技术的发展、合成生物学元件的开发是基础。其

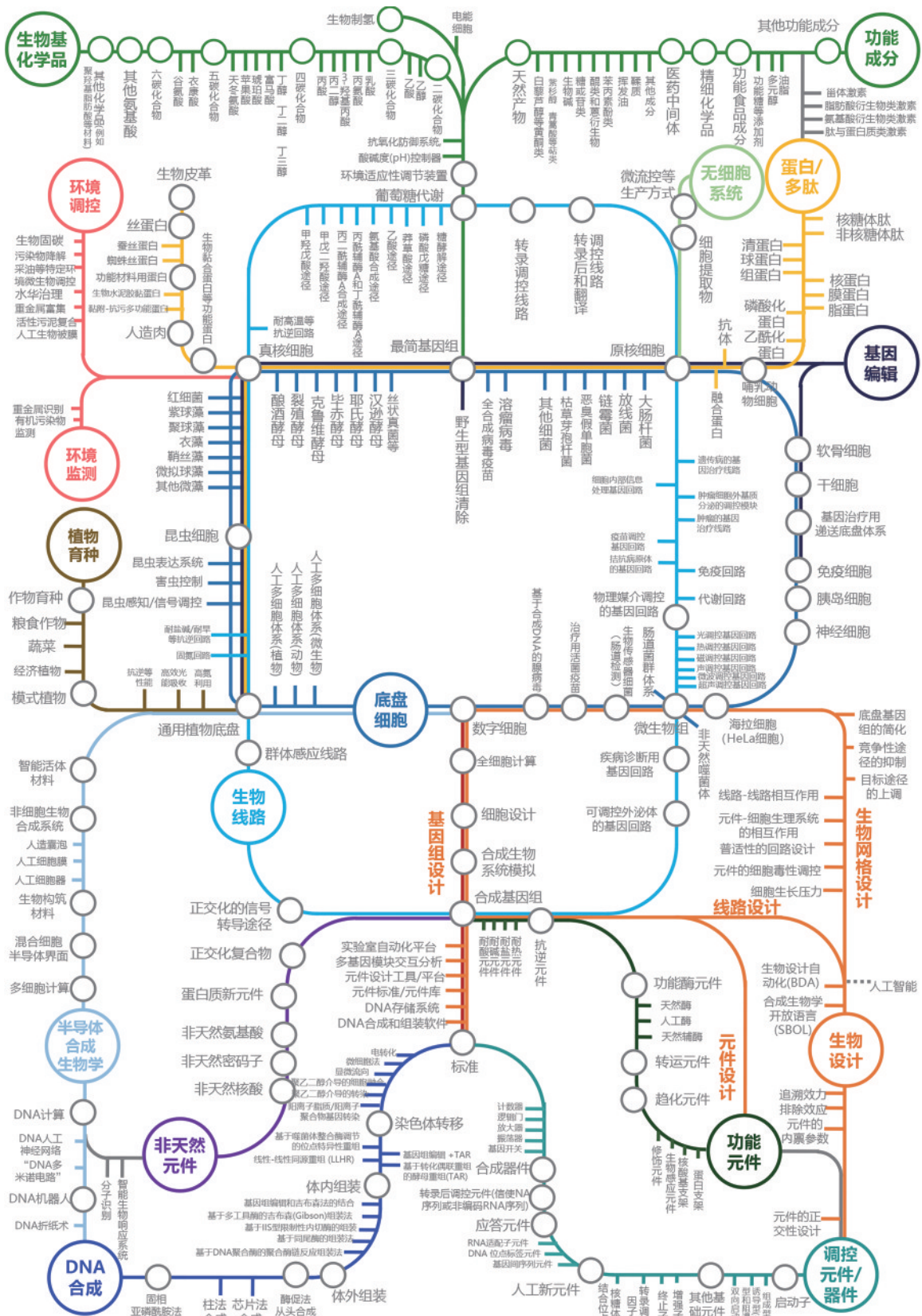


图2 合成生物学技术的知识图谱

Fig. 2 Knowledge map for synthetic biology technologies

中, 合成生物学元件根据来源可分为天然元件和非天然元件, 根据作用又可分为调控元件和功能元件等。立足元件的标准化开发, 利用生物设计的工具, 已有诸多的专利权人将其开发成各类生物线路。这些生物线路在底盘细胞或无细胞系统中, 用于生物基化学品、功能成分、蛋白质或多肽的表达, 以及环境调控和监测、植物育种等领域的应用。

3 总结与展望

2011年以来, 全球合成生物学技术的专利布局进入加速期, 相关专利的申请量快速增长。分析挖掘这些专利中涉及的合成生物学元件、器件、线路和底盘细胞等研发信息及价值, 可帮助相关技术的开发和应用, 明晰会聚技术体系中各方的定位和作用, 也利于打通基础研究到成果转化的各环节, 加速产学研协同发展: 第一, 在研发布局上, 通过把握领域发展态势, 明确细分方向; 第二, 在研发过程中, 通过对比分析已有技术方案和技术能力的优势和不足, 为完善研发及合作策略提供支撑; 第三, 在技术转化和市场开发时, 对比同一主题中的已有专利, 可优化专利申请方案, 评估界定合成生物学专利价值, 为技术许可、转让, 以及企业并购、重组、市场定价等提供依据。为进一步促进合成生物学的技术突破和产业发展, 提出以下思考和建议。

3.1 推动跨领域的交叉融合, 促进使能技术平台和工具的开发

DNA 合成、生物线路设计等使能技术和工具是合成生物学技术体系中的基础和关键。尽管不少专利并未将其作为主权利要求加以保护, 但在从属权利要求或专利实施例中却清晰可见这些技术或工具的重要性。为准确、定量、系统地观察和测度“正交生命”和“人造生命”, 一系列的元件库、设计工具、自动化装备已经得到开发, 不少专利已嵌入其中, 与软件著作权等其他知识产权共同为合成生物学领域“基础设施”的发展提供权利保障。

近年来, “细胞工厂”和“无细胞体系”等交叉前沿受到广泛关注。由于“细胞工厂”和“无细胞体系”开发利用大多涉及天然产物、功能蛋白等成分的表达, 表达系统的应用场景涉及到温度、养分等诸多环境条件, 不同类型的底盘细胞和无细胞体系的应用对象和场景也有较大的差异, 技术研发涉及元件和器件的集成、异源合成和调控, 对元件的内禀参数等要求也较高, 这些复杂要素和条件意味着需要多角度的协同考虑。从目前的专利布局来看, 这方面的融合技术开发仍处于早期发展阶段。同时, 半导体合成生物学、数字细胞等领域未来发展空间较大, 而这些技术的专利保护要件众多, 相关的知识产权共享机制和惠益分配机制的建立, 需要深入探讨。

3.2 标准必要专利界定和使用, 支持开源与共享

合成生物学的核心思想是基于标准化的生物元件设计新的生物功能。通过标准化, 设计和改造生物系统所需的生物元件得以界定, 其功能得以刻画和抽象化, 而元件的储存和组装、适配等问题, 最好的解决方案也是建立标准。因而, 合成生物学的发展必然绕不开标准的制定、“标准必要专利”的界定。信息技术领域的发展, 已经为“标准必要专利”的界定和使用提供了参考: 在标准化的基础上实现从“1.0”到“2.0”再到“N.0”版本的升级, 或许是可供参考的策略。不过, 生物技术也有其不同于信息技术之处(例如合成生物学相关的安全、伦理等方面的考量, 与信息技术有着显著差别)。当前, 对于合成生物学的“标准必要专利”界定和使用的探讨仍然较少, 然而随着专利布局的日渐增多, 合成生物学相关标准的增值问题、开源共享与专利保护等问题或将成为合成生物学领域发展的重要课题。

3.3 加强知识产权管理, 促进产品准入和应用

对于生物技术的系统性和标准化, 生物线路等开发非常重要。生物线路的创造涉及单个生物元件和元件的逻辑组合, 这两方面的技术都与线路相关的专利保护密切相关。同时, 生物线路设计的价值, 最终体现在“底盘细胞”体系及其表

达的最终产物中。因而，加强生物线路等相关技术的专利布局，至少体现在元件、线路构建、底盘细胞适配、终产物的价值这四方面。对这些要素的合理组配，是构成生物线路相关专利的价值评估的基本要件。

另外，合成生物学产品的准入，也与专利等知识产权管理密切相关，知识产权体系在合成生物学“管”和“促”的协同中发挥着支点作用。从某种程度上看，合成生物学知识产权体系和标准体系的建立是“一体两面”，同时还在合成生物学的技术研发、产品准入和应用开发中发挥着转化与调控节点的作用。其具体的节点功能，又表现在知识产权体系中的专利保护、标准体系中的产品准入标准两方面，建立与之相匹配的、量身定制的管理架构，将进一步促进合成生物学时代的技术开发、社会治理、产业发展。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] CAMERON D E, BASHOR C J, COLLINS J J. A brief history of synthetic biology[J]. Nature Reviews Microbiology, 2014, 12(5): 381-390.
- [3] SynBioBeta. Funding for synthetic biology companies 2009-2018 [R/OL]. [2019-09-15] <https://synbiobeta.com/wp-content/uploads/2018/12/Funding-for-synthetic-biology-companies-2018.pdf>.
- [4] MARTIN V J J, PITERA D J, WITHERS S T, et al. Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids[J]. Nature Biotechnology, 2003, 21(7): 796-802.
- [5] National Research Council. Convergence: facilitating transdisciplinary integration of life sciences, physical sciences, engineering, and beyond[M/OL]. National Academies Press, 2014. <https://www.nap.edu/catalog/18722/convergence-facilitating-transdisciplinary-integration-of-life-sciences-physical-sciences-engineering>.
- [6] ENDY D. Foundations for engineering biology[J]. Nature, 2005, 438(7067): 449-453.
- [7] SRC. 2018 Semiconductor synthetic biology roadmap [R/OL]. Durham, NC, UK: Semiconductor Research Corporation. <https://www.src.org/library/publication/p095387/p095387.pdf>
- [8] 刘晓, 曾艳, 王力为, 等. 创新政策体系, 保障合成生物学科技与产业发展, 中国科学院院刊, 2018, 33(11): 1260-1267.
LIU X, ZENG Y, WANG L W, et al. Innovative policy system to ensure the development of synthetic biology [J]. Bulletin of Chinese Academy of Sciences, 2018, 33(11): 1260-1267.



通讯作者: 熊燕(1968—), 女, 博士, 研究员, 研究方向为科技战略情报研究。

E-mail: yxiong@sibs.ac.cn



第一作者: 陈大明(1982—), 男, 硕士, 研究员, 研究方向为科技情报、专利分析等。

E-mail: chendaming@sibs.ac.cn