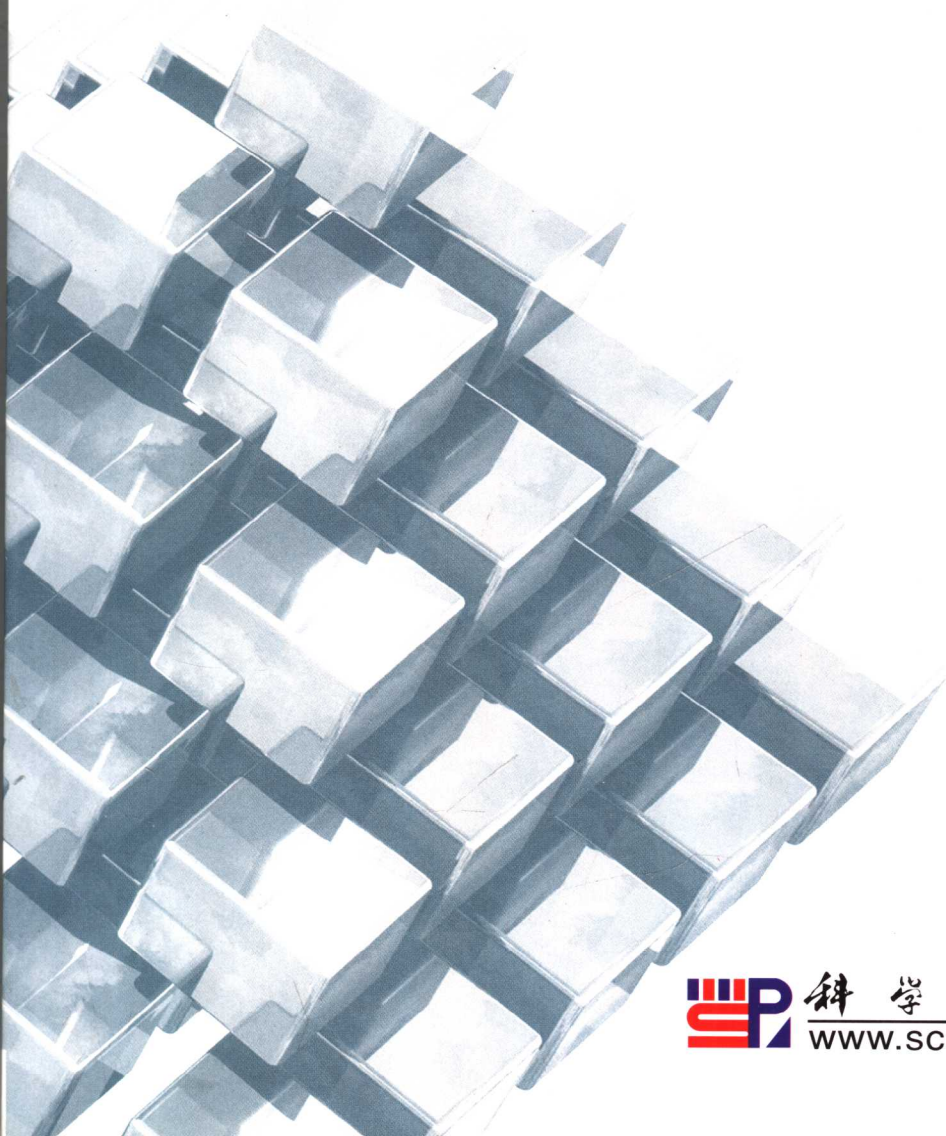


[生物技术的 法律问题研究]

刘银良 著



科学出版社
www.sciencep.com

生物技术的法律问题研究

刘银良 著

科学出版社

北京

内 容 简 介

生命科学和生物技术的发展引领人类进入生物技术时代,但同时也带来很多法律问题,需要认真对待。本书综合运用历史分析的方法和比较研究的方法,在相关国际公约、区域条约和国内法的背景下,全面归纳、整理、分析和研究生物技术时代的法律问题,帮助理解生物技术、法律与社会之间复杂的互动关系。本书从介绍生物学基础知识和生物技术的发展开始主要论述了生物技术的知识产权保护,人类基因信息的法律保护和防止基因歧视,医学生物技术应用的法律控制和管理,基因资源的法律保护,生物多样性保护的法律与政策,转基因生物的生物安全控制,生物政治问题。

本书可供相关领域的研究人员、教师、研究生以及管理人员、律师等参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物技术的法律问题研究/刘银良著. —北京:科学出版社, 2007

ISBN 978-7-03-018172-5

I. 生… II. 刘… III. 生物技术-法律-研究-世界 IV. D912.104

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 125754 号

责任编辑: 庞在堂 夏 梁/责任校对: 邹慧卿

责任印制: 钱玉芬/封面设计: 耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 1 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2007 年 1 月第一次印刷 印张: 19 3/4

印数: 1—3 000 字数: 456 000

定价: 50.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈环伟〉)

前 言

随着生命科学研究的深入和生物技术的飞速发展,人类的“生物学世纪”或“生物技术时代”已经到来。与其他高新技术如数字技术或网络通信技术一样,生物技术也代表着人类的科技进步方向之一,并直接带动和繁荣了生物技术产业,使之成为当今社会的支柱产业之一。但与其他高新技术相比,现代生物技术又至少在三个方面有自己的特别之处:第一,生物技术的发展直接影响农业、医药、卫生和环保等多个方面,关系到人类的基本生活要素如粮食、医药、医疗和环境,与人民生活密切相关;第二,生物技术的应用尤其是转基因技术的操作涉及生物安全、食品安全和公共安全问题,与人类健康和生态环境保护密切相关;第三,生物技术可直接应用于生命的各个层次,从基因、细胞到胚胎和生命个体,而这会引起人们对操纵生命行为的担忧,关系到人类的基本价值判断和价值选择,涉及生命伦理维度。在这些特别方面存在的诸多问题赋予了生物技术的敏感性和特殊性,也引起了社会各界对生物技术发展的关注。与其他技术领域不同,在现代生物技术论坛上从来不乏多样化的观点,也充斥着各种观点的激烈交锋。

作为一种具有强制力的重要社会规范,法律在面对生物技术时代的诸多问题时也不能置身事外,也需有所作为。事实上,生物技术的发展和产业化带来的很多问题都与法律有关,都需要法律的积极参与才可获得妥善解决,其中包括:① 作为一项高新技术及产业,生物技术研发及其产业化本身也需要知识产权等法律保护;② 由应用越来越普遍的基因检测技术揭示出的个人基因信息越来越多,它们需要保护以防止出现基因歧视;③ 医学生物技术正处于快速发展阶段,它直接应用于人体,其安全性和有效性需得到特别保障,相关的临床研究和应用需得到有效调控;④ 基因资源对于一个国家具有重要意义,需要严格保护以防止“生命海盗”行为;⑤ 全球的生物多样性正处于急剧减少的趋势,需要及时制止这种趋势以保护生态环境;⑥ 转基因技术的操作及其产品可能会带来生物安全和食品安全问题,需要妥善管理以保护环境和人类健康。此外还有如何应对生物恐怖主义等问题。可以把这些问题统称为生物技术时代的法律问题。本书的宗旨就是分析和研究这些法律问题。

本书属于理论探讨和实证研究的结合,其中较多部分是属于实证研究,因为只有建立在实证研究的基础上并与实证研究相结合,理论探讨才有根基和意义。为此,本书综合运用历史分析的方法和比较研究的方法,对生物技术时代的各种

法律问题进行了系统的归纳、整理和分析,重点探讨与生物技术相关的知识产权问题、基因信息保护问题、医学生物技术的法律控制问题、基因资源保护问题、生物多样性保护问题和转基因操作的生物安全问题等,并在此基础上探讨生物技术、法律和社会等多种因素互相作用和制约的生物政治问题。本书期望对生物技术时代的众多法律问题有一个全面梳理和掌握,并帮助理解生物科技、法律与社会之间复杂的互动关系。

在具体分析每一方面的法律问题时,本书首先关注问题发生的历史渊源,通过历史分析的方法考察问题的发生与生物技术发展或应用的关系,帮助梳理问题的历史真实和走向,以期有助于理解问题的实质和应对策略。其次,本书应用比较研究的办法,在相关国际公约的框架下,对生物技术发展和生物技术立法都较为发达的美国与欧盟的立法与司法实践进行比较,以期辩证地理解相关问题及其解决方案。通过二者结合,就可对世界范围内与生物技术相关的法律问题有较为全面的掌握和理解。针对每一方面的问题,本书综合我国作为发展中国家的具体国情和实践,对在我国已经出现和可能出现的有关法律问题进行分析,以期理解我国的优势与不足,并为我国的相应立法和管理实践给出可行性建议。

本书共分八章。第一章简要介绍了生物学基础知识与生物技术的发展,为后面的论述打下基础;第二章论述对生物技术的知识产权保护;第三章论述对人类基因信息的法律保护和防止基因歧视;第四章论述医学生物技术的法律控制和管理;第五章论述对基因资源的法律保护;第六章讨论生物多样性保护的法律与政策;第七章论述转基因生物的生物安全控制;第八章讨论生物政治问题。本研究属国家社会科学基金资助项目(04CFX004),特此致谢。

刘银良

北京大学生物学硕士、法学博士

联合国大学高等研究所博士后

中国政法大学民商经济法学院知识产权法研究所副所长

中国政法大学生物技术法研究中心主任

yinliangliu@gmail.com

目 录

前言

第一章 生物学基础知识与生物技术的发展	1
第一节 生物学基础知识.....	1
第二节 现代生物技术的发展和应用.....	6
第三节 人类基因组计划和后基因组计划	14
第二章 对生物技术的知识产权保护	21
第一节 知识产权保护概述	21
第二节 生物技术发明的专利保护	22
第三节 DNA 序列的可专利性分析.....	34
第四节 植物新品种保护	43
第五节 生物技术专利的复杂性和对策：以金大米为例	52
第三章 基因信息的法律保护和防止基因歧视	62
第一节 基因信息的概念	62
第二节 欧洲对基因信息的法律保护	64
第三节 美国、加拿大和中国对于基因信息的保护	74
第四节 防止基因歧视	84
第四章 医学生物技术的法律控制和管理	101
第一节 医学生物技术、伦理规范与法律规范.....	101
第二节 基因治疗的法律控制.....	108
第三节 干细胞研究的法律控制.....	120
第四节 我国医学生物技术应用的管理和法律控制.....	131
第五章 基因资源的法律保护	138
第一节 基因资源及其保护概述.....	138
第二节 保护基因资源的国际论坛和国内立法.....	144
第三节 基因资源获取和利益分享的制度建设：波恩准则.....	155
第四节 利用专利制度保护基因资源：来源公开和无效宣告.....	165
第五节 我国的人类基因资源和生物资源保护.....	170
第六章 生物多样性保护的法律与政策	180
第一节 生物多样性概述.....	180
第二节 生物多样性保护.....	185

第三节	生物多样性公约·····	190
第四节	我国的生物多样性保护立法和实践·····	202
第七章	转基因生物的生物安全控制·····	219
第一节	生物安全问题概述·····	219
第二节	美国的生物安全立法和政策：产品主义模式·····	228
第三节	欧盟的生物安全立法和政策：方法主义模式·····	241
第四节	生物安全议定书：CBD 框架下的国际立法协调 ·····	254
第五节	GMO 生物安全与贸易的冲突与协调 ·····	265
第六节	我国的生物安全问题及对策·····	269
第八章	生物政治：生物技术时代的博弈·····	287
第一节	生物政治概说·····	287
第二节	生物政治分析的典型个案：金大米·····	294

第一章 生物学基础知识与生物技术的发展

第一节 生物学基础知识

一、对生命的认识历程

在人类文明发展史上，人们一直在尝试认识自己，古希腊德尔斐神庙中的格言“认识你自己”可以说是对人类几千年间探索生命现象的写照。本书把人类迄今对生命认识的漫长历史进程分为如下六个时期：

（一）古希腊时期

人类对生命的认识历程一直可追溯到遥远的人类文明初期，但公认的生物学开端，始于古希腊哲学家亚里士多德对动物学与植物学的广泛研究。亚里士多德通过亚历山大大帝的帮助，收集了大量动、植物标本，进行了详细的形态学描述，从此开辟生物学研究的滥觞。尽管后来证明亚里士多德的生物学研究和他的物理学研究一样，有许多结论是不准确或不正确的，但这并不妨碍他作为生物学研究的开创者而被人们纪念，尽管他在此领域的贡献并不像他在哲学、政治学与逻辑学方面的贡献那么伟大。

（二）实验生物学的建立和经典遗传学时期

亚里士多德开创的以描述为主的生物学研究如同他的物理学研究一样，在欧洲大约统治到中世纪结束。他在物理学领域中受到意大利科学家伽里略（Galileo Galilei）的挑战，在生物学领域中则受到比利时解剖学家维萨里（Andreas Vesalius）和英国生理学家、人体血液循环发现者哈维（William Harvey）等的挑战。但是直到法国微生物学家巴斯德（Louis Pasteur）把实验方法引入到生物学之中并开创了微生物学研究之后，生物学研究才真正走上实验科学的轨道。20世纪著名的科学哲学家波普尔（Karl R. Popper）曾把巴斯德称为生物学中的伽里略，认为正是由于社会科学缺少它们的伽里略，才远远落后于自然科学，因此呼吁社会科学也应寻找它们的伽里略，即在社会科学中也建立相应的实验方法（Popper 1961）。

1859年，英国伟大的生物学家达尔文（Charles Robert Darwin）发表了《物种起源》（*Origin of Species*）一书，创立了进化论，从此让绚丽多彩的生命



统一在进化链条之上,也让生物学各分支统一为有系统的生命科学。1865年,当时为修道士的奥地利遗传学家孟德尔(Gregor Johann Mendel)发表了具有划时代意义的《植物杂交试验》论文,由此揭示出生命遗传定律。只不过由于其研究似乎超越了他的时代,直到35年后的1900年,其科学价值才被发现,经典遗传学也随之诞生(吴湘钰 2005)。从此,遗传学和进化论结合起来,使生物学研究得到了系统的发展。

(三) 现代遗传学时期

20世纪20~30年代,在孟德尔遗传学和细胞学(cytology)研究的基础上,美国遗传学家摩尔根(Thomas Hunt Morgan)以果蝇为研究材料开创了现代遗传学研究的新时期。接下来,作为遗传单位的基因(gene)概念被提出,基于细胞学研究的染色体(chromosome)与染色质(chromatin)被发现,基因被定位在染色体与染色质上,在细胞分裂过程中染色体与染色质的行为就代表着基因的行为。基因与生物体性状的联系开始得到确立。

另一方面,生物化学也开始应用化学手段对生命现象进行研究。生物化学家在染色体与染色质聚集的细胞核内分离出遗传物质载体,发现是一种酸性物质,命名为核酸(nucleic acid)。核酸共有两种,分别是核糖核酸(RNA)和脱氧核糖核酸(DNA)。在20世纪上半叶,人们已经认识到生命现象的许多重要本质。

(四) 分子生物学时期

1953年,美国生物学家沃森(James Dewey Watson)和英国生物学家克里克(Francis Harry Compton Crick)在剑桥大学共同发现了DNA的双螺旋结构。他们的论文发表在世界著名的科学杂志*Nature*上,马上成为轰动世界的新闻。这个里程碑事件标志着分子生物学时代的开始,沃森与克里克也因此获得1962年度的诺贝尔生理学或医学奖。作为分子生物学界的传奇人物,他们一直活跃在20世纪的生物学舞台上。沃森一直领导着美国冷泉港实验室(Cold Spring Harbor Lab),该实验室是分子生物学中心之一,后来又参与倡导人类基因组计划的实施;克里克在遗传密码、中心法则、神经科学等许多重要领域做出了杰出贡献(Watson 1968, Crick 1988)。

在DNA双螺旋结构被揭示之后,生命科学领域激动人心的发现便层出不穷:1957年Meselson和Stahl发现DNA的半保留复制;1958年克里克提出分子生物学中心法则(Central Dogma);20世纪60年代Nirenberg等发现遗传密码;1961年Jacob和Monod提出基因表达的乳糖操纵子模型。这些发现都使人们逐步认清生命现象的本质。

（五）基因工程时期

1972年, Berg首次用酶切方法把一种猴空泡病毒 SV-40 的 DNA 与 λ 噬菌体的 DNA 在体外重组成功, 从此开辟基因工程 (genetic engineering) 的新时代。其中, 噬菌体是以微生物为宿主的病毒, 此外病毒还有动物病毒和植物病毒等。如果说在此以前, 生物学的发展基本是在认识生命现象的话, 那么基因工程时代就是以改造生命为其特征。利用重组 DNA (recombinant DNA) 技术, 人们开始按照自己的目的定向改造生物体, 包括微生物、植物、动物甚至人类自身, 由此不仅可以生产治疗疾病的药物, 也可生产转基因植物或动物, 如转基因西红柿、转基因玉米和转基因猪。重组 DNA 技术直接应用于人体的做法包括针对遗传疾病的基因治疗等。通过基因工程的应用, 人们一方面能够直接改造生命, 另一方面也加深了对生命现象的理解。

（六）人类基因组计划和后基因组计划时期

1990年启动的人类基因组计划 (Human Genome Project, HGP) 旨在进一步探索人类生命奥秘, 破译人类基因组的所有 DNA 序列, 在分子水平上完成对人类遗传奥秘的解读。但人类基因组计划的实施和完成并非意味着人类认识生命的终点, 相反却是一个新起点: 随之而来的后基因组计划, 包括功能基因组学 (functional genomics) 和蛋白组学 (proteomics) 等研究, 都显示人类在认识生命现象的征途中也许永远没有尽头。

二、生物学基础知识

（一）化学组成成分的同源性

各种生物体的最终组成元素都一样, 都是由自然界普遍存在的碳 (C)、氢 (H)、氧 (O)、氮 (N)、磷 (P) 和硫 (S) 等基本元素组成。这些元素可构成无机物如水 (H_2O), 也可构成有机物 (即含有碳原子的化合物) 如碳酸、磷酸、氨基酸和核苷酸, 这些小的有机物可构成生命大分子, 包括核酸分子、蛋白质分子、糖类分子和脂类分子等。生命大分子对于生命现象有决定性的意义, 其中蛋白质分子是生物体的主要结构物质或代谢催化酶, 核酸分子可以携带遗传信息或作为基因表达的调控分子, 其他种类的分子也有广泛的生物学用途。

（二）核酸和蛋白质是最重要的两种生物大分子

核酸是生物界的遗传物质, 包括脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 和核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 两种。组成核酸的化学单体是核



苷酸 (nucleotide)，核苷酸由脱氧核糖或核糖、磷酸与含氮碱基 (base) 组成。碱基是遗传信息的携带者，其排列顺序即序列可表达一定的信息，以编码蛋白质。组成 DNA 的碱基有四种，分别为腺嘌呤 (A)、鸟嘌呤 (G)、胞嘧啶 (C) 和胸腺嘧啶 (T)；组成 RNA 的碱基也有四种，分别为腺嘌呤 (A)、鸟嘌呤 (G)、胞嘧啶 (C) 和尿嘧啶 (U)。

DNA 或 RNA 的结构通常用碱基序列表示。基因就是一段 DNA 序列。按其功能不同，可把 RNA 分为信使 RNA (messenger RNA)、转移 RNA (transfer RNA) 和核糖体 RNA (ribosomal RNA) 三类，其中信使 RNA 的功能就是把包含在基因 DNA 序列中的信息传递到蛋白质中去。一般地，RNA 由一条分子链组成，DNA 由两条反向互补的分子链组成，形成右手双螺旋结构。在 DNA 双链或 DNA/RNA 双链的形成过程中，遵循着 A-T (U)、G-C 的配对原则，即 A 只与 T 或 U 相配，G 只与 C 相配。这样相配的一对碱基称为碱基对 (base pair)。可用碱基对的数目表示基因的大小。一个生物体的所有基因 (包括结构基因和调控基因等) 构成了该生物体的基因组 (genome)，一个生物体的特有基因组称为基因型 (genotype)，由该基因型决定的生物体性状称为表现型 (phenotype)。人类基因组的大小约为 30 亿对碱基。

蛋白质 (protein) 是最重要的生命组成物质、防御物质和催化物质。所有的抗体 (antibody) 都是蛋白质，绝大部分酶也都是蛋白质 (已发现部分 RNA 分子也具有催化作用)。蛋白质是由氨基酸 (amino acid) 排列而成，较短的氨基酸序列可称为多肽 (polypeptide)。共有 20 种氨基酸，其中 8 种为人体不可合成的必需氨基酸，其他是可从食物中得到的非必需氨基酸。

可以说，没有蛋白质就没有生命，没有核酸就没有生命的延续。

(三) 生物界的分类

为认识和研究复杂的生物界，生物学对整个生物界中的物种进行了分类。生物界从大到小的分类阶元依次为：界 (kingdom)、门 (phylum)、纲 (class)、目 (order)、科 (family)、属 (genus)、种 (species)。其中，界是最大的分类阶元，现在生物学基本认可的是五界分类系统，即原核生物界、原生生物界、真菌界、植物界和动物界，此外还可将病毒归为第六界。种是最小的分类单元，其定义是可互交繁殖的自然群体，即属于同一个物种的两个雌雄个体交配，可产生有生育能力的个体，但一个物种和另一个物种在生殖上相互隔离 (吴湘钰 2005)。种下面还有亚种 (sub-species) 和变种 (varieties) 之分。例如，栽培水稻 (*Oryza sativa*) 下就有籼稻 (*indica*) 和粳稻 (*japonica*) 两个亚种。

为精确地描述物种，生物学中应用林奈双名法命名每一个物种，其中前者为属名，后者为种名，都用拉丁文。如现代人 (智人) 的拉丁名为 *Homo sapiens*。

这样,每一个物种都有惟一的名字,不会发生混淆。

(四) 生命是由进化而来

达尔文的进化论揭示了丰富多彩的生物界是由进化而来的。现代生物学的发展已将进化的证据和概念扩展到分子水平和群体水平。生命的进化共有两个阶段,前者为化学进化阶段——从有机小分子到有机大分子,再到非细胞形态的原始生命和原始细胞。后者为生物进化阶段——从原始细胞到真正的细胞,从单细胞生物到多细胞生物,从而进化出绚丽多彩的生物界(吴湘钰 2005)。

进化论不仅是现代生物学的基础,也深刻地影响了哲学和社会科学的发展。达尔文对人类社会的影响已远远超越了一个生物学家的范畴。

(五) 细胞是生物体的基本结构单位和生命的多层结构

除病毒外,生物界中的所有生物都具有细胞结构。细胞(cell)是生物体的基本结构单位,是生命必需的化学反应发生地。例如,生物体的基因复制和蛋白质合成都是在细胞内进行的。可把具有细胞结构的生物体分为单细胞生物和多细胞生物两类,细菌和酵母菌等微生物为单细胞,高等生物都是多细胞。细胞又有原核细胞和真核细胞之分。其中,原核细胞没有细胞核只有核区,真核细胞有细胞核。细胞核(或核区)是生物体遗传物质的主要集中地。此外还有少量 DNA 存在于细胞器如线粒体或叶绿体中。

对于多细胞生物如哺乳动物而言,在细胞之上,依复杂性程度的高低,依次还有组织、器官和系统等生命结构层次,系统之上是生物体,生物体可组成种群(population)、群落(community)和生态系统(ecosystem),地球上的所有生物体和生态系统组成了地球的生物圈(biosphere),生物圈是最大的生态系统。

(六) 生命遗传规律

DNA 是包括人类在内的大部分生物的遗传物质,但也有一些病毒的遗传物质是 RNA。按照分子生物学的理解,基因一般是指编码蛋白质的一段 DNA 序列。在 DNA 或 RNA 序列中,碱基呈线性排列,三个相联的碱基构成一个遗传密码子(genetic codon),一个密码子编码一个氨基酸。通过此机制, DNA 或 RNA 中包含的遗传信息就可反映到蛋白质分子上来。这就是分子生物学的中心法则,即生物体遗传信息的流动方向是从 DNA 到 RNA,再从 RNA 到蛋白质,最后由蛋白质决定生物体的性状。

在此信息传递过程中,共有三个重要步骤,分别为复制、转录与翻译。复制(replication)是指 DNA 分子通过半保留的形式拷贝出与模板 DNA 一样的 DNA 分子,然后伴随细胞分裂,平均分配到子代细胞中去;转录(transcription)是

以 DNA 为模板,合成信使 RNA 分子的过程;翻译(translation)是以信使 RNA 分子为模板合成蛋白质分子的过程。在由 DNA 转录出信使 RNA 后,要经过剪切与拼接等过程,去掉 DNA 序列中不具备编码功能的内含子(intron)序列,只将外显子(exon)序列拼接在一起,以翻译表达蛋白质。复制是从亲代到子代的遗传信息传递,转录与翻译是从亲代到亲代的遗传信息流动。

在生物界密码子是基本通用的,共有 64 种密码子,除 3 种终止密码子外,其余密码子决定着 20 种氨基酸,因此同一种氨基酸可能由两种或两种以上的密码子编码,这称为密码子的简并性(degeneracy)。简并性的意义在于保证生物体性状的稳定性,因为当密码子变异时,未必能够造成其编码氨基酸的改变。

基于中心法则和密码子的确定性,当一个基因序列已知时,其编码的蛋白质序列是显而易见的;但基于密码子的简并性,其反推却不成立,即当一个蛋白质的氨基酸序列已知时,并不能够轻易地推出其基因的 DNA 序列,因而其 DNA 序列就不是显而易见的。这对于有关 DNA 序列发明的创造性判断尤为重要。

需要明确的是,在人类等生物体的基因组中,大部分 DNA 序列并不具备编码蛋白质的功能,它们要么具有调控基因表达的功能,要么具有尚不知晓的其他功能。鉴于生命现象的经济性,这些不具编码功能的 DNA 序列的大量存在不会根本没有功能。

随着现代生物学的发展,作为分子生物学核心的中心法则也得到发展,甚至也遇到挑战。例如,利用逆转录酶就可以以 RNA 为模板反转录合成 DNA;在实验室中也实现了从 DNA 直接到蛋白质的翻译过程;近 20 年来生物学家通过研究疯牛病发现的朊病毒(prion)也对经典的中心法则提出了挑战(吴湘钰 2005)。

第二节 现代生物技术的发展和应用

一、现代生物技术的概念和发展

生物技术(biotechnology)是生物学知识的具体应用,基本属技术范畴。根据世界经济合作与发展组织(OECD)(2005)的定义,生物技术是为了知识、商品和服务的生产,应用于生物体或其部分、产品和模型以改变有生命和无生命的物质的科学技术。OECD 的定义非常宽泛,可包括传统生物技术(如微生物发酵技术)和现代生物技术。为防止概念过于宽泛而可能带来误解,OECD 又同时使用列举式定义,并声明列举的技术仅属指示性质而无穷竭的含义,因此随着技术的发展此定义可能会有所改变。与之相比较,《生物多样性公约》(Convention on Biological Diversity, CBD)第 2 条对生物技术概念的解释是:为特定用途而

制造或改变产品或方法的使用生物系统、生物体或其衍生物的任何技术应用。可见概括式的定义对于理解生物技术的本质可能会有一些帮助,但都显得过于抽象。

OECD (2005) 列举了如下生物技术:

DNA/RNA: 基因组学、药物基因组学 (pharmacogenomics)、基因探针、基因工程、DNA/RNA 序列测定/合成/扩增、基因表达序型分析 (gene expression profiling)、反义技术应用。

蛋白质和其他分子: 序列测定/合成/蛋白质和肽 (包括大分子激素) 工程、增强的大分子药物运送方法、蛋白质组学、蛋白质分离与纯化、信号 (signaling)、细胞受体的鉴定。

细胞组织培养和工程: 细胞/组织培养、组织工程 (包括组织支架和生物医学工程)、细胞融合、疫苗/免疫刺激物、胚胎操作。

工艺生物技术: 利用生物反应器 (bioreactors) 的发酵、生物工艺、生物浸矿、生物制浆、生物漂白、生物脱硫、生物除污 (bioremediation)、生物过滤和植物除污。

基因和 RNA 载体: 基因治疗、病毒载体。

生物信息学: 基因组和蛋白质序列数据库的构建、模拟复杂生物学过程, 包括系统生物学。

纳米生物技术: 应用纳米/显微装配的工具和方法制造研究生物系统和应用于药物运送和诊断中的设备。

由此可见, 现代生物技术范围非常广泛, 与分子生物学、分子遗传学、微生物学、生物化学和细胞生物学等现代生物学分支和重组 DNA 技术密不可分, 其核心是重组 DNA 技术或基因工程。所谓重组 DNA 技术, 就是通过限制性内切酶处理, 让两个或多个 DNA 片段能够连接在一起产生新 DNA 序列的技术。如果重组的 DNA 序列中包括基因序列, 则可称之为基因重组。从 1973 年到今天, 现代生物技术仅仅经历了约 30 年的时间, 就已经成为人类社会的技术支柱之一, 广泛应用在医药、医疗、农业、工业、环境保护、军事和海洋开发等诸多领域。

以下简单列举了现代生物技术发展大事记, 以见证现代生物技术的辉煌发展史及相关的调控行为 (瞿礼嘉等 2004):

1973 年, 美国科学家 Herbert Boyer 和 Stanley Cohen 建立 DNA 重组技术;

1975 年, 通过关注 DNA 重组安全操作的 Asilomar 宣言;

1976 年, 美国国立卫生研究院 (NIH) 发布《重组 DNA 分子研究准则》, 是世界上第一个基因重组规则;

1976 年, 投资者和 Boyer 合作成立第一个生物技术公司 Genentech;

1978 年, Genentech 公司在大肠杆菌 (*E. coli*) 中表达出胰岛素, 是世界上

第一个基因工程蛋白药物；

1979 年，美国发表 Belmont 报告，确立在科研中进行人体实验的管理政策；

1980 年，美国最高法院对 Chakrabarty 专利案做出判决，认为经过人工改造的微生物具有可专利性，可被授予专利；

1985 年，PCR（聚合酶链反应）方法问世，发明者为美国 Cetus 公司的 Kary Mullis，他于 1993 年获得诺贝尔奖；

1988 年，美国授予“哈佛转基因鼠”专利，这是世界上第一个转基因哺乳动物专利；

1990 年，美国批准第一个体细胞基因治疗方案；

1994 年，美国公司推出转基因西红柿，其保质期比普通西红柿更长，成为世界第一个转基因食品；

1997 年，英国科学家 Ian Wilmut 培育出第一只克隆羊多莉（Dolly）；

1999 年，转基因水稻金大米（Golden Rice）研制成功；

2001 年，人类基因组框架图公布；

2002 年，水稻、小鼠基因组框架图公布；

2003 年，中国国家食品药品监督管理局批准由中国科学家研制的重组腺病毒-p53 注射液，这是世界上第一个获得正式批准的基因治疗药物；

2003 年，人类基因组计划宣布人类基因组序列图绘制成功，人类基因组计划的目标全部实现；

2004 年，英国批准人类细胞核移植治疗性克隆研究。

当今的生物技术也可称为生物工程（bioengineering），包括基因工程、细胞工程、发酵工程、酶工程和近年来发展起来的蛋白质工程等。基因工程是生物工程的核心，它是应用重组 DNA 技术，在体外把目的基因与载体连接，然后引入宿主细胞，使之表达相应的蛋白质产物或产生相应的生物性状。在理论上讲，目的基因可以是任何生物体的任何基因，宿主细胞可以是微生物细胞、植物细胞、动物细胞或人体细胞。根据宿主细胞的性质，可把表达系统分为原核表达系统（如大肠杆菌）和真核表达系统（如酵母菌或哺乳动物）两类，它们的基因表达机制不同，各有自己的优缺点，使用者可根据需要具体选择。蛋白质工程代表着生物技术的一个重要发展方向（瞿礼嘉等 2004）。

按照其发展历程，可把基因工程分为三代（高崇明等 1999）。第一代基因工程是从 20 世纪 70 年代初期到 80 年代初期，涉及的基因操作主要是把人工分离或人工合成的基因，经过体外重组后引入受体细胞中表达，表达产品经分离提纯，成为人们期望的基因工程产品。第二代基因工程开始于 20 世纪 80 年代初期，主要是利用转基因技术把外源基因插入到生物体基因组中，使其性状能够得到改造，并能够把改造的性状传递给后代，在后代中表现出外源基因的生物学术

性。这一时期产生的转基因植物包括抗病毒烟草、番茄、柿椒等，产生的转基因动物有哈佛转基因鼠和巨型转基因猪等，其中哈佛转基因鼠是把具致癌作用的人 *myc* 基因引入到小鼠体内，使之成为致癌模型，供相关研究使用。第三代基因工程又称蛋白质工程，主要涉及直接改造蛋白质结构，或通过反向工程先改造蛋白质，再设计或改造 DNA 等过程。因为生物体的性状基本上是通过蛋白质分子得以表达，因此蛋白质工程可直接影响生命过程并深化人们对于生命现象的理解。

将基因工程技术应用在医学上就产生了基因治疗和体细胞克隆等医学生物技术，它们的应用涉及许多伦理和法律问题，需要谨慎应对。

二、重组蛋白质药物

基因工程在医学、药学和免疫学等卫生领域的应用主要包括利用 DNA 重组技术生产重组蛋白质药物、单克隆抗体、疫苗和分子诊断新试剂四大类。此外，还可通过基因工程生产低分子质量的维生素、氨基酸、抗生素和大分子生物多聚体等（瞿礼嘉等 2004）。其中，重组蛋白质药物是基因工程技术最早的应用领域，世界上第一个基因工程药物胰岛素在 1978 年就表达成功。现在基因工程药物已是非常重要的产业，已有 300 多种蛋白药物的编码基因被克隆，经医药行政部门批准正式投放市场的也已有 20 多种，全球销售额每年可达 2000 亿美元，且一直呈增长趋势（瞿礼嘉等 2004）。

蛋白质在人体内具有重要作用，除作为基本组成物质外，还可作为酶、激素和其他生命代谢的调节因子（细胞因子）。这些蛋白质因子作用巨大，一旦由于各种原因造成其分泌不正常或产生其他变化，将严重影响正常的生命代谢活动从而导致疾病。例如胰岛素的缺乏可导致糖尿病。在基因工程得以应用之前，胰岛素一直是用生物化学方法从牛或猪体内提取，但因为它含量极微，提取成本极高，使得市场供应量严重不足，价格也远非一般消费者所能支付。干扰素也是如此。干扰素在人体内含量极少，想得到 1g 纯度为 1% 的干扰素，需从 9 万人的血液中提取，1978 年一个剂量的干扰素价格约为 5 万美元，后来由于基因工程的应用，到 20 世纪 80 年代中期，一个剂量的干扰素费用才约为 1 美元，基因工程的影响由此可见（Grace 1998）。

现在有几种蛋白质因子在临床上被广泛应用，它们分别支撑着数亿或十几亿美元的市场。其中，干扰素（interferon, IFN）是一种能够抑制病毒在细胞内增殖和加强巨噬细胞（一种免疫细胞）对癌细胞杀伤作用的因子，可用于肿瘤、乙型肝炎、带状疱疹和流感等病毒病的治疗，共有 α 、 β 、 γ 三种类型的干扰素，我国也曾独立研制成功针对我国人口特点的 $\alpha 1b$ 型干扰素产品。白细胞介素（interleukin, IL）能够促进淋巴细胞（一种白细胞，在免疫功能中作用重要）的生

长和增殖,可用于癌症的治疗,该因子家族共有 15 个成员,以白细胞介素 2 最为知名。集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF)包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)两类,它们能够促进白细胞增殖,调控造血功能,用于肿瘤病人放、化疗后白细胞下降的治疗等。生长激素(growth hormone, GH)可促进生长,用于侏儒症治疗、伤口愈合和促动物生长等,在医学和畜牧业中应用广泛。红细胞生成素(erythropoietin, EPO)可调节造血细胞数量,促进血液中红细胞生成,用于贫血治疗,但该因子需要在真核细胞中表达,成本高,产值居重组蛋白药物之首。此外,还有肿瘤坏死因子(TNF)、尿激酶(UK)、组织型纤维酶原激活剂(tPA)、凝血因子、上皮生长因子、血清白蛋白和淋巴细胞毒素等(瞿礼嘉等 2004)。多种基因工程蛋白药物在历史上都曾涉及专利权纠纷和专利侵权诉讼。

三、分子诊断技术

诊断主要指对疾病的诊断,但也包括对其他未知因素的探知,例如对罪犯身份或血缘关系的确定等。只要涉及生物体(包括微生物、植物、动物和人类)的参与,利用 DNA 分子等的现代分子诊断技术就可发挥巨大作用。它们除应用于临床疾病诊断外,也可广泛地应用于传染病监测、食品安全监测、环境监测和法医学鉴定等领域,涉及医疗、卫生监督、环境保护、海关和法庭等多个机构。分子诊断已成为重要的生物技术产业,2000 年仅 DNA 分子诊断试剂的全球销售额就已达 6 亿美元,并且增长迅速(瞿礼嘉等 2004)。

DNA 分子诊断技术对 DNA 分子的应用主要包括两方面:第一,利用 DNA 探针(probe)分子与待测生物体的核酸分子杂交,以确定相应的生物体(如病原菌)存在;第二,通过分析鉴定生物体的 DNA 特征以确定其存在,这包括利用 DNA 指纹(DNA fingerprint)技术确定罪犯的身份、利用随机扩增多态 DNA(RAPD)鉴定相近的生物品种或通过分析单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)诊断人类遗传疾病等(瞿礼嘉等 2004)。

四、转基因植物

当 DNA 重组技术应用于植物育种时,就属于植物基因工程,所产生的植物就称为转基因植物(transgenic plant),如果是农作物也称为转基因作物(transgenic crop)。大部分植物细胞因可再生出整株植株而具有全能性,与动物细胞相比,这是应用植物细胞的方便之处;但植物细胞有细胞壁,会影响某些转基因技术的应用。