



生物技术 与工程导论

主 编
浙江万里学院生物科学系



高等院校农林生物类规划教材

生物技术 与工程导论

主 编

浙江万里学院生物科学系



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

内容简介

本书较全面地反映国内外现代生物技术与工程的基本原理和最新发展,内容丰富,新颖、文字流畅、可读性强。本书涉及微生物学、遗传学、分子生物学、细胞生物学、细胞工程、基因工程、酶工程、发酵工程、生化分离工程等内容,以及在农业、食品、医药、能源、环境保护等领域中的应用。全书共分8章,每章后附有知识目标、能力目标、知识拓展、参考文献、进一步阅读材料、复习思考题。通过本书,读者不仅可以了解新技术和新进展,且能够从中学到科学的思维方式,提高独立思考的能力。

本书可作为综合性大学,师范、农林、医药院校相关专业师生的参考用书,也可作为高等院校非生物类专业学生素质教育的教材。

图书在版编目(CIP)数据

生物技术与工程导论 / 浙江万里学院生物科学系主
编. —杭州:浙江大学出版社,2010.8
ISBN 978-7-308-07827-6

I. ①生… II. ①浙… III. ①生物技术—高等学校—
教材 IV. ①Q81

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第139433号

生物技术与工程导论

浙江万里学院生物科学系 主编

责任编辑 周卫群

封面设计 联合视务

出版发行 浙江大学出版社

(杭州市天目山路148号 邮政编码310007)

(网址:<http://www.zjupress.com>)

排版 杭州中大图文设计有限公司

印刷 浙江全能印务有限公司

开本 787mm×1092mm 1/16

印张 8.5

字数 207千

版印次 2010年8月第1版 2010年8月第1次印刷

书号 ISBN 978-7-308-07827-6

定价 16.00元

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社发行部邮购电话(0571)88925591

序

从某种意义上说,传统的生物技术可以上溯到古代的酿酒技术,它几乎与人类文明的发展史一样源远流长。无论是公元前的原始酿造技术还是 20 世纪中期的抗生素大规模工业化生产,无不向人们昭示着生物技术与人类生活息息相关的密切联系。20 世纪 70 年代,随着 DNA 重组技术等分子技术的出现和发展,传统的生物技术发生了革命性的变化,并迅速进入了崭新的现代生物技术时代。

《生物技术与工程导论》是一门全面介绍现代生物技术与生物工程的原理和应用的课程,编著《生物技术与工程导论》其主导思想是要让本书较全面地反映国内外现代生物技术与工程的基本原理和最新发展,多角度、全方位向学生介绍现代生物技术和生物工程的概念、原理、研究方法和应用实例,给刚刚步入生物技术与生物工程专业的大学生提供一个总体、宏观的概论,明确专业学习方向,培养专业学习的兴趣,为后续课程的学习打下基础。本教材包括微生物学、遗传学、分子生物学、细胞生物学、细胞工程、基因工程、酶工程、发酵工程、生化分离工程等基本内容以及相关知识在农业、食品、医药、能源、环境保护等领域中的应用,体现原理和实际相结合的原则,内容具有全、新特点。并着重注意了以下三点:一是从分子水平来讨论生物技术和生物工程各个领域所发生的革命性变化;二是由于现代生物技术和生物工程是在分子生物学、生物化学、微生物学、遗传学等学科的基础上发展起来的一个技术性很强的学科,这就决定了本书将侧重以专业基础课程内容为基础,联系当今生物技术前沿知识。希望读者通过阅读本书,能够学到一些解决问题的方法,而不仅仅是了解新技术和新进展;三是本书每章附有知识目标、能力目标、知识拓展、参考文献、进一步阅读材料、复习思考题。希望通过本书,读者不仅了解新技术和新进展,拓展知识面,并提高自主学习、独立思考的能力。而自主学习与独立判断的能力恰恰是一个从事现代生物技术与工程研究的人才所应具备的基本素质。

正是由于这些特点,本课程是针对生物技术与工程专业低年级开设的一门入门课,在讲授上注意理论和实际应用相结合的原则,注意增加教材没有的而正在被逐渐应用的生物技术与工程的内容。由于课时的原因,注重生物技术与工程在医学、农学、食品、环境等相关行业应用技术的介绍,拓展学生的思路。在课堂讲授时积极引导学生在方法上改进思考,培养学生理论和实际相结合的思维。

本教材由陈永富(绪论)、陈吉刚(微生物学概论)、王忠华(遗传学概论、分子生物学与基因工程导论)、王素芳(酶工程)、王志江(发酵工程)、贾永红(细胞工程技术及应

用)、斯越秀(生物分离工程)等老师编写,由尹尚军老师统稿。教材编写过程中得到了浙江万里学院副校长钱国英教授、生物与环境学院副院长朱秋华教授的热忱关怀与帮助,对全书的结构与书稿的编撰给予了具体的指导,在此,表示由衷的感谢。

书中的一些资料与图谱参阅了相关教材、杂志,利用了一些网络资源,在此,不一一标明出处,对原作者表示衷心感谢。

本教材适合生物技术、生物工程专业使用,也可供其他相关专业师生参考。

本书作为生物技术与生物工程专业基础与教改教材,我们力求使之适应教学改革、培养学生自主学习能力的需要,但限于我们的学识和水平,一定还会存在许多不足之处,敬请各位老师与同学提出宝贵意见。谢谢!

编 者

2010年4月

目 录

第一章 绪 论	1
第一节 生物技术的产生和发展	1
第二节 现代生物技术的主要内容	2
第三节 现代生物技术的应用及前景	4
第四节 现代生物技术研究热点	7
第二章 微生物学概论	16
第三章 遗传学概论	28
第四章 分子生物学与基因工程导论	46
第五章 酶工程	62
第一节 概述	62
第二节 酶的生产	66
第三节 酶的改性	70
第四节 酶的应用	76
第六章 发酵工程	88
第七章 细胞工程技术及应用	100
第一节 细胞培养	100
第二节 胚胎干细胞	102
第三节 细胞融合与细胞重组	105
第四节 胚胎工程	109
第八章 生物分离工程	111
参考文献	127

第一章 绪 论

近些年来,以基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程、蛋白质工程为代表的现代生物技术发展迅猛,并日益影响和改变着人们的生产和生活方式。所谓生物技术(Biotechnology)是指“用活的生物体(或生物体的物质)来改进产品、改良植物和动物,或为特殊用途而培养微生物的技术”。生物工程(Bioengineering)则是指运用生物化学、分子生物学、微生物学、遗传学等原理与生化工程相结合,来改造或重新创造设计细胞的遗传物质、培育出新品种,以工业规模利用现有生物体系,以生物化学过程来制造工业产品。简言之,生物工程就是将活的生物体、生命体系或生命过程产业化的过程。生物工程包括基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程、生物电子工程、生物反应器、灭菌技术以及新兴的蛋白质工程等,其中,基因工程是现代生物工程的核心。

第一节 生物技术的产生和发展

生物技术的发展可以划分为三个不同的阶段:传统生物技术、近代生物技术、现代生物技术。传统生物技术的技术特征是酿造技术,近代生物技术的技术特征是微生物发酵技术,现代生物技术的技术特征就是以基因工程为首要标志。

一、传统生物技术

生物技术的应用和发展可以追溯到数千年以前,其历史几乎可以同人类的文明史并驾齐驱。在我国,早在商周时代人们就已利用曲子制酒、酱、醋和饴糖等;公元 10 世纪就有了预防天花的活疫苗;到了明代就已经广泛地种植痘苗以预防天花;16 世纪的医生已知道被疯狗咬伤后可感染和传播狂犬病。在国外,苏美尔人和巴比伦人在公元前 6000 年就已开始酿造啤酒;古埃及人在公元前 4000 年就开始制作面包;古希腊人则利用小牛胃液作为乳的凝固剂来制造乳酪。

二、近代生物技术

19 世纪后期,法国生物学家巴斯德创立了微生物学,由此带来了发酵业的大发展和医学的革命。此后,人们利用微生物大量生产需要的产品,发展起生物化学工业。1929 年发现了抗生素,并在第二次世界大战中得到大规模的生产和应用,挽救了千百万人的生命。二战后,微生物发酵被广泛用于生产氨基酸、蛋白质等物质,以及动植物细胞的培养。始于 1916 年的固定化酶研究,为酶工程的大发展奠定了理论基础。60 年代末期,固定化酶技术得到完善,并被应用到半合成青霉素以及玉米淀粉生产果糖浆等工业生产中。如今,酶制剂

已广泛应用在食品、医药、造纸、纺织、清洁等生产和生活领域。70 年代,细胞工程兴起,用于进行大规模动植物细胞培养、农业育种和药品生产,口蹄疫苗、狂犬病疫苗、脊髓灰质炎等病毒疫苗的批量生产,使人类征服了几千年来深受其害的顽症。近代生物技术存在的主要缺陷:①传统工艺技术对生物体自身或利用生物体转化的产量提高的幅度十分有限;②为了获得优质高产的生物物种,传统的诱变和筛选方法十分烦琐;③传统诱变育种只能改良生物体原有的遗传性质,并不能赋予其新的遗传特性。

三、现代生物技术

20 世纪下半叶,基于基因工程,现代生物技术取得了突破性进展。50 年代,DNA 双螺旋结构模型的发现及后来中心法则的提出、遗传密码破译奠定了基因工程的理论基础。以 20 世纪 70 年代 DNA 重组技术为开端,基因工程在近 20 多年中迅速发展,并于 1983 年发展出蛋白质工程。生物技术发展的关键技术是功能基因组学、蛋白质组学、生物芯片、组织工程、动植物生物反应器、基因工程药物与疫苗、基因诊断与治疗,以及动植物转基因技术、生物农药、生物肥料以及生物安全等。

现代生物学的飞速发展使人类对生命活动规律的认识发生了质的飞跃,操作层次上,超越了细胞层次,深入分子水平;遗传育种上,打破了远缘不能杂交的规定,转向定向设计、改造和创造新物种。同时,生物产业也应运而生,迅速发展,正逐步解决人类面临的人口、粮食、健康、环境等重大难题,有望成为全球新的经济增长点。

第二节 现代生物技术的主要内容

一、发酵工程

微生物是生物的一大组成部分。利用微生物及其内含酶系的生理特性,应用现代工程技术手段生产或加工人类所需的产品的技术体系,即为发酵工程,又称为微生物工程。发酵工程以传统发酵为核心,目前在整个生物产业中仍是最重要的组成部分。酒类、调味品、工业酒精、氨基酸类、核酸和核背酸、抗菌素及激素等都可以利用发酵得到生产,利用微生物的生理机能进行细菌冶金、生物净化等同样属于发酵工程。筛选和培育能产生特定生物活性物质的优良菌种,研究微生物的生理代谢机理,提供微生物生产的最佳条件,则是发酵工程的关键环节。

传统发酵工程经过基因工程的改造和现代技术的武装,整个技术体系有了很大的不同。传统的工业菌株培育是利用自然界现有的菌种,而现在则可运用细胞融合技术和重组 DNA 技术,选育出人们所需要的类型。甚至连过去与发酵无关的产品,现在经活性转化也能通过发酵工程生产。这就使发酵工程的应用范围更加广泛,与人们的生活关系也更为密切。

二、酶工程

酶是一种具有特定生物催化功能的蛋白质。酶工程简单地讲就是酶制剂在工业上的大规模生产及应用。它包括酶制剂的开发和生产、多酶反应器的研究和设计以及酶的分离提纯和应用的扩大。酶工程一般可分为两类:化学酶工程和生物酶工程。化学酶工程也称初

级酶工程,通过对酶进行化学修饰、固定化处理,甚至化学合成等手段来改善酶的性质以提高催化效率及降低成本。这种酶制剂已广泛用于食品、制药、制革、酿造、纺织等工业领域。生物酶工程基于化学酶工程,是酶科学和以基因工程为主的现代分子生物技术相结合的产物,也称高级酶工程。它通过对酶基因的修饰改造或设计,产生自然界不曾有过的、性能稳定、催化效率更高的新酶。现代酶工程的关键技术是固定化酶技术。20 世纪 70 年代以来,又迅速发展起固定细胞技术。采用这种技术,不必将酶从细胞中提取出来,而是直接把整个细胞固定化,使之处于细胞内的自然状态,参与催化反应,省却了酶的提取和强化工艺,制备和使用也较方便,并且能够催化一系列的反应。

三、细胞工程

细胞是除病毒外的所有生物体的基本结构和功能单位。现代细胞工程就是应用细胞生物学和分子生物学的理论、方法和技术,以细胞为基本单位进行离体培养、繁殖,或人为地使细胞某些生物学特性按照人们的意愿发生改变,从而改良生物品种和创造新品种,或加速动植物个体的繁殖,或获得有用物质。它主要包括细胞融合、细胞培养、细胞器移植、染色体工程等。

细胞融合技术也就是体细胞杂交。它打破了有性杂交方法的局限,使远缘杂交成为可能。目前,经细胞融合而成的杂交植物(如蕃茄薯、苹果梨等)已较普遍,在动物方面也已实现了鼠—猴、鼠—兔、骡—鼠、兔—鸡、牛—水箱等多种类型的细胞融合。细胞培养技术是将离体的细胞在特定条件下加以快速繁殖。用于细胞植物培养,一次可以获得大量植株,且不受季节、气候等自然条件的限制,遗传稳定性好,因而特别适用于商业规模生产名贵植物、药物和引种的珍稀植物。而 1997 年轰动全球的体细胞克隆羊多莉,则是细胞器官移植的成功例子。

四、基因工程

基因是具有遗传效应的 DNA 片段,是遗传物质的功能单位和结构单位。基因工程就是在基因水平上对生物体进行操作,改变细胞遗传结构从而使细胞具有更强的某种性能或获得全新功能的技术。它实质上是生物体向遗传信息的转移技术。

DNA 重组技术是基因工程的核心,也是现代生物技术的核心。该技术采用分子生物学方法分离具有遗传信息的 DNA 片段,经过剪切、组合使之与适宜的载体连接,建成重组 DNA,并将它转入到特定的宿主细胞或有机体内进行复制和传代,实现生物遗传特性的转移和改变。

五、蛋白质工程

蛋白质是组成生命体系的一类具有复杂结构和功能的生物大分子。定向地对蛋白质的结构进行人工设计和改造,获得一些具有优良特性的、甚至自然界本不存在的蛋白质分子,称为蛋白质工程。蛋白质工程其实是基因工程深化发展的产物。它综合分子生物学、计算机辅助设计等多种技术和方法,突破了基因工程只能生产天然存在的蛋白质的局限,可以设计和生产天然生物体内不存在的新蛋白质;或通过蛋白质的分子设计来提出修改的方案,应用基因工程技术方法,使蛋白质功能得到优化。

第三节 现代生物技术的应用及前景

一、现代生物技术的应用

随着现代科学技术的迅速发展,生物技术已经成为人类认识和改造自然界,克服所面临的人口膨胀、粮食短缺、环境污染、疾病危害、能源匮乏、生态失衡以及生物多样性消失等一系列重大问题的可靠手段和工具之一。特别是生物技术在农业、医药卫生、环保、化工等领域的应用,将给这些领域带来革命性的变化,并对人类的未来产生不可估量的影响。

(一)现代生物技术是实现高效农业和可持续发展农业的重要手段

农业生物工程开始的时间是1985年,当时是一门非常新的技术。目前世界和国内工作做得比较多的是水稻、小麦、玉米;棉花和油料作物;蔬菜;水果;木材等五大类。农业生物工程进展很快。

第一,应用于植物抗病毒。如植物的病毒病引起的草莓品种退化问题、马铃薯的退化、小麦黄矮病等,可以用基因工程来解决,病毒有自己的遗传物质,病毒进入植物细胞后迅速繁殖,数量达到 10^5 时,植物细胞就死掉,然后病毒再向临近植物细胞扩散。生物工程在植物中做的就是把病毒的遗传编码重组到植物体内,植物便具有病毒的遗传物质。这时如果再用病毒感染这株植物时,病毒就会认为自己的伙伴已在植物里面,便不再对植物进行感染。这是与动物免疫形式的不同之处。根据病毒的这种特点,有的菜农就往西红柿上喷施一些弱病毒,以少量的损失换取大的收获。

第二,虫害问题。虫害是农业的大敌,历来的防治方法是使用农药,而农药又带来对农产品及环境的污染问题,现在使用了一种生物防治办法——苏云金杆菌喷施农作物。这种菌体内带有苏云金杆菌毒蛋白,害虫感染了这种菌后,由于虫体内没有分解这种毒蛋白的酶,而被毒死。目前,正在研究将细菌体内编码这种毒蛋白的遗传物质用基因工程的办法取出来,再组到植物里面去,植物体内便产生出细菌的毒蛋白,由于害虫消化不了这种植物的叶片,从而不吃这种叶片,达到保护植物的目的,而吃了几口这种叶片的虫子,不久便会死去。

第三,清除杂质。生物工程可以使植物产生抗除草剂的作用,这给农业带来很大好处,小麦、水稻、西红柿都可以成为抗除草剂转基因植物,既节省劳力,又提高产量。

第四,基因工程还可以提高水果的保鲜度,原理主要是破坏水果细胞壁纤维酶,这样可以保证猕猴桃、桃、西红柿成熟但不变软,极大地有利于运输。水果成熟时,产生乙烯,乙烯诱导很多基因表达,其中一点就是水果的细胞壁分解,导致水果变软。现在,通过基因工程,将导致细胞壁分解的基因破坏掉,使水果不产生乙烯,这样的西红柿成熟后,一直可挂在植株上3个月而不变软。这样大大方便了水果的运输,到市场后,加入一点乙烯,水果很快会变软。美国的基因水果已进入市场,如西红柿。但随之产生了一些社会问题。在美国,由于人们不知道转基因水果蔬菜是怎么回事,看到西红柿是硬的,就认为生物学家改变了西红柿的遗传物质。

(二)生物技术的发展给人类带来健康的福音

目前,生物技术在医药方面的应用占全部生物技术的60%以上,已形成产业化的新生

物技术产品主要集中在医药上,包括新型疫苗、药物和诊断试剂的研制以及基因治疗等。基因诊治使癌症、艾滋病、肝炎等重大疑难疾病的治疗产生重大突破。有选择地引入人体原来缺少的基因或像换零件一样调换不正常的基因,使根治遗传病成为可能。应用 DNA 重组法,可利用细菌廉价生产出人体分泌的重要物质。利用基因工程菌,可生产出胰岛素基因、激素基因和干扰素等珍贵药品。现代生物技术在医药、医学领域已显示出其巨大潜力。生物技术在医药卫生领域的应用主要有以下三个方面:

一是解决了过去用常规方法不能生产或者生产成本特别昂贵的药品的生产技术问题,开发出了一大批新的特效药物,如胰岛素、干扰素(IFN)、白细胞介素-2(IL-2)、组织血纤蛋白溶酶原激活因子(TPA)、肿瘤坏死因子(TNF)、集落刺激因子(CSF)、人生长激素(HGH)、表皮生长因子(EGF)等,这些药品可以分别用于防治诸如肿瘤、心脑血管、遗传性、免疫性、内分泌等严重威胁人类健康的疑难病症,而且在避免毒副作用方面明显优于传统药品。

二是研制出了一些灵敏度高、性能专一、实用性强的临床诊断新设备,如体外诊断试剂、免疫诊断试剂盒等,并找到了某些疑难病症的发病原理和医治的崭新方法。我国的单克隆抗体诊断试剂市场前景良好。

三是基因工程疫苗、菌苗的研制成功直至大规模生产为人类抵制传染病的侵袭,确保整个群体的优生优育展示了美好的前景。我国开发重点是乙肝基因疫苗。

现代生物技术以再生的生物资源为原料生产生物药品,从而可获得过去难以得到的足够数量用于临床的研究与治疗。如 1 克胰岛素(h-Insulin)要从 7.5 千克新鲜猪或牛胰脏组织中提取得到,而目前世界上糖尿病患者有 6000 万人,每人每年约需 1 克胰岛素,这样总计需从 4.5 亿千克新鲜胰脏中提取。这实际上办不到的,而生物技术则很容易解决这一难题,利用基因工程的“工程菌”生产 1 克胰岛素,只需 20 升发酵液,它的价值是不能用金钱来计算的。

(三)进行生物治理是环境保护的根本出路

目前,环境污染、能源短缺、生态失衡和物种消失已成为严重的全球问题,生物技术则为解决这方面的问题提供了一个大有希望的出路。采用基因技术,育成抗病、虫农作物将大大减少农药的使用;育成固氮农作物,大大节省化肥,从而减少对环境的污染。通过基因改造,可培养特种细菌,用于吞食工业废料,处理一些用化学方法难以分解的垃圾和塑料。微生物发电将是未来极具前景的能源项目。此外,克隆技术的发展,为保存和快速繁殖已濒于灭绝的动植物提供了可能。现代生物技术建立了一类新的快速准确监测与评价环境的有效方法,主要包括利用新的指示生物、利用核酸探针和利用生物传感器。

人们分别用细菌、原生动物、藻类、高等植物和鱼类等作为指示生物,监测它们对环境的反应,便能对环境质量作出评价。

核酸探针技术的出现也为环境监测和评价提供了一条有效途径。例如,用杆菌的核酸探针监测水环境中的大肠杆菌。

近年来,生物传感器在环境监测中的应用发展很快。生物传感器是以微生物、细胞、酶、抗体等具有生物活性的物质作为污染物的识别元件,具有成本低、易制作、使用方便、测定快速等优点。

现代生物治理采用纯培养的微生物菌株来降解污染物。例如科学家利用基因工程技

术,将一种昆虫的耐 DDT 基因转移到细菌体内,培育一种专门“吃”DDT 的细菌,放到土壤中,土壤中的 DDT 就会被“吃”得一千二净。

(四)现代生物技术的渗透将使传统工业大大改观

随着生物产业的兴起,一些传统产业如化工、食品等同时面临着危机和机遇。比如利用动物乳房生物反应器,可代替传统的利用微生物发酵生产酶制剂的庞大工厂;把人体的产奶蛋白基因转移到奶牛中就可以生产出含有人奶成分的牛奶。应用蛋白质工程可大量生产一些人体所需而又不易得到的优质蛋白质,利用一些微生物嗜好某种金属的特性可进行生物选矿、开矿、富集稀有金属、石油钻探等。

二、生物技术发展的趋向和前景

21 世纪将是生物学的世纪。展望未来,生物技术给人们昭示了美好的前景,但也让人不无忧虑。概括起来,它有以下发展趋向:

1. 基因操作技术日新月异,不断完善,并将通过商业渠道,大力推广。目前,基因转移技术、基因扩增技术、基因克隆技术、基因修饰技术等正日渐成熟,并形成专项技术和全套试剂的买卖市场,进一步推广到基层。

2. 生物治疗将突飞猛进。基因工程药物将成为竞相开发的领域,应用将日趋普及。基因治疗方法有望治愈现在一些人们对之束手无策的重大疾变和遗传病,人类的平均寿命将因之大大延长。

3. 转基因植物和动物将有重大突破。转基因生物的种类和外源基因生物将进一步扩大,一些已经获得成功的转基因生物将逐渐进入实用化阶段并投放市场;采用新生物技术改造整个农业,估计到下个世纪上半叶之前就能全面展开,它将给人类的生活带来巨大的改变。

4. 阐明生物体基因组及其编码蛋白质的结构和功能是当今生命科学发展的一个主流方向。2000 年 6 月 26 日,参加人类基因组工程项目的美国、英国、法兰西共和国、德意志联邦共和国、日本和中国等六国科学家共同宣布,人类基因组草图的绘制工作已经完成。最终完成图要求测序所用的克隆能忠实地代表常染色体的基因组结构,序列错误率低于万分之一。95%常染色质区域被测序,每个 Gap 小于 150kb。完成图于 2003 年完成,比预计提前两年。基因诊断、基因治疗和基于基因组知识的治疗、基于基因组信息的疾病预防、疾病易感基因的识别、风险人群生活方式、环境因子的干预。这对于揭开人类许多疾病的奥秘、开发新的有效的治疗手段和药物无疑提供了美好的前景。

5. 生物技术与其他科学技术的相互交叉融合,将带来科学技术水平和社会生活的全面改观。比如生物材料和生物能源的开发将成为研究的热点,目前就已有科学家在研究“生物芯片”,以代替硅芯片,以便造出性能更为优越的、智能的新一代计算机。基因工程和医药学的结合,将革新医药学和整个医疗卫生领域。基因技术还有可能改变自然界优胜劣汰、自然选择的规律以及长期、缓慢的进化趋向,使人工干预生命、干预进化进程成为现实。它已经创造了许多人类为之瞠目的奇迹,还将创造更大的奇迹,甚至连人类自身也面临着基因改造成为新人类的可能。

但是,必须看到,生物技术的发展也可能会带来人们目前还无法预料不良后果,如转基因食品对人体是否有不良影响;转基因作物在种植过程中 DNA 是否会转至其他作物或

杂草,从而引起环境及生态问题;克隆技术和转基因技术是否会被误用,制造出对人类生存造成危险的物种,等等。这就要求人们在保持乐观的同时,保持一种清醒、审慎、理性的态度,采取严密的技术防范措施和立法,防患于未然。

第四节 现代生物技术研究热点

一、农业生物技术产业发展的研究热点

(一)动物基因标记诊断技术

目前,我国人均肉占有量不足中等发达国家人均肉占有量的一半,奶的人均占有量更低,为了从根本上尽快解决我国人民长期“动物蛋白”摄入量不足的问题,必须采用新的畜禽育种技术。近年来发展起来的动物基因标记诊断技术在畜禽育种中发挥了重要作用,利用该技术可以判别畜禽品种基因的优劣和变异程度,将动物基因诊断技术与胚胎分割、胚胎移植、体外受精等动物胚胎生物技术结合,可以将不同的优良基因集合于同一品种中,利用动物胚胎工程技术可以达到增强动物的繁殖力,提高其生产力,改善其产品品质,加速畜禽优良品种的选育进程,加快畜禽品种更新换代的目的,从而有效提高动物胚胎的商业价值。

(二)饲料添加剂的研究

为了满足动物生长发育对营养成分和生化平衡性物质的需求,需要在饲料中添加很少量的附加物质,即饲料添加剂,以达到平衡饲料营养、提高饲料利用率、防止饲料质量下降、促进动物生长、预防动物疾病、增强动物食欲等目的。因此,饲料添加剂的研究和开发是饲料业发展的关键。我国饲料添加剂品种、数量匮乏,严重制约着饲料业的发展。目前,在我国批准使用的饲料添加剂中有 1/3 仍需进口,因此,急需研究开发新型高效饲料添加剂新品种,特别值得重视的是我国独具特色的中草药饲料添加剂的研究与开发。

在饲料添加剂的使用过程中,某些生长激素如固醇类激素、性激素等会在动物体内形成残留。此外,抗生素的大量使用会使动物产生抗药性。近年来,随着生物技术 in 饲料添加剂生产上的应用,人们发现生物技术为解决上述的残留问题提供了有力手段,如应用基因工程方法制取的生长激素可以达到在动物体内无残留的要求,同时可以提高奶牛的产奶量,降低饲料的消耗。中草药饲料添加剂为天然物质并具多功能性,经过长期使用,证明这些物质是有益无害的。

另外值得一提的是双歧因子,它是一个新兴的极具潜力的添加剂。双歧因子可作为一种新的免疫活性剂,具有增强动物免疫力的功能。双歧因子作为饲料添加剂使用,能够增强动物的抗病能力,提高日增重,提高饲料转化率,同时降低动物粪便中有毒有害物质的含量,从而改善环境质量。

饲料添加剂是饲料的“核心”部分,一般它只占饲料总量的 10% 以下(有的只占 1%~5%),但却占了饲料成本的 30% 以上。因此,无毒、无污染、无残留的高效新型生物技术产品或天然添加剂必将得到迅速发展。

(三)可再生资源的转化利用

可再生资源是指生物量(生物生长发育产生的物质总量)经首次或再次利用后所产生的副产品或废物。随着人口的增长、经济的发展,各类废弃物的量猛增,由此造成的环境问题

越来越严重。利用生物技术转化各类废弃物,如生活垃圾、农作物秸秆、畜禽粪便等,可从中获取饲料、肥料、乙醇、沼气、单细胞蛋白、饲料添加剂、可降解塑料等有用的物质。例如:采用生物工程技术,利用农林牧废弃物生产的单细胞蛋白(指通过培养单细胞生物而获得的蛋白质成分),可以作为粮食和饲料的重要蛋白质补充来源(一般单细胞生物的蛋白质含量都高于禾谷类,达到 40%~80%)。此外,单细胞蛋白可以作为食品添加剂或饲料添加剂使用。再生资源的转化利用实现了人们变废为宝、保护环境的愿望,对节约资源、治理污染、保护生态环境、保障人类健康、实施可持续发展战略有非常重要的意义,因而必将成为 21 世纪的新兴产业和环保产业的主流。

(四)绿色天然的功能食品

随着经济的发展和社会的进步,人们的消费观念发生了很大的变化,对食品的品质产生了独特的要求,膳食结构开始朝着绿色、天然、营养、保健、多功能的方向发展。功能食品正是顺应了这种需求而悄然兴起的。功能食品是指某些能在体内发挥特殊功能的食品,如富含多元不饱和脂肪酸、天然抗氧化剂、低胆固醇含量的各类食品。研究表明,它们具有促进健康、预防疾病、延缓衰老、减少对药物的依赖等功能。应用生物技术对动植物、微生物的生理代谢过程进行修饰、改造、调节与控制,从中可以开发出具有医疗保健作用的产品。如,延缓衰老的维生素(富含维生素 E 的牛肉)及微量元素(如富硒鸡蛋);有益于健康的植物油(如低芥酸、低硫甙含量的菜籽油,富含维生素 E 的玉米油);可以降低对胆固醇吸收的植物奶油;富含优质蛋白的水产食品等。随着人们物质生活水平的不断提高,人们自然不再满足于“有啥吃啥”的温饱型生活方式,为了有效改善生活质量、提高健康水平,对功能食品的需求量会越来越大,因此功能食品成为食品工业的开发热点是必然趋势,其发展前景极其广阔。

(五)新绿色革命与现代农业发展

新绿色革命的实质就是通过现代生物技术——转基因技术培育出高产优质高效和抗逆性强的作物以生产足够粮食,保障人类的生存与发展。这类新型作物及其产品具有优良特性,不仅高产,而且具有抗病虫害及其他抗逆能力和强生存力;更为重要的是营养价值高,有益于人体健康。

利用现代生物技术建构和繁育的转基因作物是解决粮食问题的有效途径之一。我国湖南农科院选育的早籼稻蛋白质含量达 12%,糙米率高达 80%;培育的“超级杂交晚稻新组合”,产量可达 650 千克/亩。可喜的是,袁隆平等一批育种专家建成的超级杂交稻新组合“培矮 64S/Ⅱ 32”连续两年试种,亩产均达到 800 千克以上,并创造了亩产 1140.85 千克的世界纪录。为了提高稻米质量,日本京都大学研究者将大豆的基因植入水稻,使这种“工程水稻”能产生大豆蛋白,与通常水稻中的谷蛋白相似,不过后者的赖氨酸含量少,而“工程水稻”生产的蛋白质所含赖氨酸较为丰富;这种蛋白质有很高的营养价值和保健功能。目前,品种改良在农业科技进步中的比重约占 30%,基因工程育种在农业新技术革命中占有重要地位,必将引发一场农业革命。全世界已有 30 多个国家开展转基因技术研究,有 35 种植物获得转基因植株,有 51 种农作物基因工程品种投入商业化生产,其中包括几乎所有与人类密切相关的作物,如玉米、大豆、水稻、马铃薯、油菜、棉花、西红柿,等等。在美国,转基因粮经作物已进入大田生产,1999 年在玉米、大豆、棉花地里有 1/2 是转基因植物,它们之中有抗除草剂玉米、抗虫棉、彩色棉以及具保健功能的“工程玉米和大豆”等。含有血红蛋白(hemoglobin)的转基因植物已投入田间试验。

moglobin)、异黄酮类物质或抗癌物质的转基因西红柿和香蕉等,不仅平时食用有益于保健,而且有可能作为“食用疫苗”用来治病。目前,几乎任何食品都会或多或少地含有一点“工程生物”的成分。转基因作物的发展有可能使人类在吃饭、穿衣、医疗等方面发生巨大变化。

在我国,通过现代生物技术培育出一大批抗虫玉米、抗虫水稻、抗病水稻、抗虫棉、抗病病毒烟草等转基因粮经作物,其中有些已推广、进入大田或田间试验。目前,在吉林省建立的“国家转基因植物及产业化基地”,将有利于我国转基因粮经作物的产业化发展进程。发展转基因作物,必须注意以下几点:(1)转基因粮经作物本身的安全性不可忽视;(2)现代生物技术育种与传统常规育种技术应有机结合;(3)发展转基因作物及其产业化与维持农业生态平衡有机结合起来,以显示转基因作物的独特优势和强大生命力;(4)转基因作物及其食品对人与有益动物的安全性是保障新绿色革命持续健康发展的关键所在;(5)限制或改造转基因技术不利的方面,使之更好地服务于人类社会。

二、生物医学的研究热点

(一)生物芯片及其商业化趋势

生物芯片(biochip)将是解开生命奥秘,协助人们解开基因之谜、彻底改革当前医疗方式的有效手段,其用途极其广泛。这项技术将成为生命科学和医学领域最有力的分子检测工具。

生物芯片的工作过程与半导体芯片类似,只不过上面所载的不是晶体管,而是数以万计的极微小的化学反应器,它每秒能够进行数万次的生化反应。它利用微点阵技术将成千上万的生物信息密码集中到一小片固相基质上,从而使一些传统的生物学分析手段能够在尽量小的空间范围内,以尽量快的速度完成。生物芯片技术可将人类基因编码破译工作加快千倍以上。

生物芯片的初级形式基因芯片的研究开发异常活跃,它是电子学与生命科学相结合的产物。基因芯片由若干基因探针构成,每个基因探针包含着由若干个核苷酸对组成的DNA片段。在指甲盖大小的基因芯片上,排列着许多已知碱基顺序的DNA片段,根据碱基配对原则捕捉相应的DNA,从而进行基因识别。

基因芯片的制作是一项十分复杂的技术,要在小小的玻璃芯片上加工数十万个子槽,然后在每个孔上精确地放上特定的DNA片段,使它们不发生任何混淆。更重要的是,要制作基因芯片,首先要分离出数十万种不同的DNA片段,了解它们各自的功能特点,这就要借助于最新的基因研究。美国加州Affymetrix公司首次在市场上推出了商业化的基因芯片和芯片阅读器,诱发了一场新的技术革命。目前,美国有6~7家公司开发出20多种基因芯片,带有数十万个基因探针的基因芯片已经面世。法国利用美国Affymetrix公司的基因芯片检测公共饮用水的微生物。法国的一家公司(BioMerieuxLyonnaisedesEaus)开发出一种特异的DNA芯片,能同时提供多种检测反应,在一个芯片上不仅可以进行水控制的标准分析,还可以对其他微生物进行检测。此系统检测微生物的遗传指纹,精确可靠,可检测水中低浓度的微生物,还能准确鉴定多种水污染物,4小时即可提出结果,费用比常规试验法便宜10倍。此基因芯片系统还可应用于临床,对包括结核杆菌在内的重要分枝杆菌进行基因型分析,并确定分枝杆菌对药物的抗性。

我国的基因芯片研究取得的重要进展有:(1)上海博道基因技术有限公司研制出以

玻璃片为载体,以双荧光检测为特征的基因芯片;制备了有 8000 个点、含 4000 种新基因表达谱研究芯片,并用这种芯片成功地筛选到 400 多种与人体生长发育和肿瘤相关的新基因;制备了可用于丙型肝炎临床诊断的丙型肝炎基因芯片。该公司生产的基因芯片在 6 平方厘米内最大点样密度已达 3 万点,可以用非常微量的样品作探针,每点只要 0.1 纳克 DNA 样品。(2)陕西一家科技股份有限公司与上海复旦大学合作研制的 DNA 基因芯片已通过有关专家论证。(3)南京东南大学陆祖宏科研小组在研制基因芯片方面已取得突破,可望在 1~2 年内实现商品化。由此也看出,我国基因芯片的研制已进入国际先进行列。

(二)基因组、后基因组和基因治疗研究取得重要进展

基因组(genome)和后基因组(postgenome)的研究在生命科学中占有极重要的地位。就人类的传染病而言,大约 75%的疾病是由病毒引发的,要攻克病毒致病的分子机制,必然要揭示它们的基因组序列及其功能。目前国际上已完成了 572 株病毒基因组全序列测定,其中与人类相关的病毒有 76 种(至 1998 年 4 月份)。我国先后完成了痘病毒、虫媒病毒、禽腺病毒及甲、乙、丙、丁、戊、庚肝炎病毒等 10 余种病毒基因组的序列分析;还完成了非甲非庚病毒(TTV)的全基因克隆和测序。这些研究对病毒疾病的病原发生机制及防治具有重要指导作用;而致病细菌全基因组序列研究在我国还未实现零的突破。国际上已完成对某些细菌、酵母等单细胞生物的基因组测序工作;1998 年外国科学家破译一种微小线虫(*Caenorhabditis elegans*)全部基因程序密码,首次完全破译多细胞生物的全部基因图谱(包括 19099 个基因),其中 40%的基因与人类的基因密切相关,对解开人类基因图谱有重要价值。由于英美等国家加快工作步伐,破译人类生命密码工作大大加快,已于 2003 年 4 月 14 日宣布人类基因组序列图绘制成功。

在人类基因组测序、基因定位完成之后,后基因组的研究与开发便提上日程,大力发展基因组学、基因信息学及其应用是必然趋势。人工合成所需要的基因,控制、利用基因组的各个基因将占据十分重要的地位。为此,后基因组学研究显得格外重要,其意义也更深远。弄清楚基因组的基因部位、基因缺陷以及某些不正常基因的表达,合成机能障碍蛋白质,可为基因治疗找到更为可靠的科学依据。尽管基因疗法尚处于探索阶段,临床应用还未取得理想的结果,但基因疗法及转基因技术的研究很活跃。

在我国,对遗传病、癌症的基因治疗研究取得重要进展。复旦大学较早用基因疗法治疗血友病取得成功;上海肿瘤研究所顾健人研究小组建立了高效系列基因转移系统,将“治病”的外源基因导入人体治疗癌症,取得重要突破,如将基因导入肝癌、肺癌、胃癌、宫颈癌、卵巢癌、肠癌、乳腺癌等肿瘤,取得较好的疗效,其中对肝癌细胞生长的抑制率达 77%,此项基因技术有广泛的应用前景。用于治疗人恶性脑胶质瘤的“胸苷激酶基因工程化细胞”制剂已进入第二期临床试验。这种外源“治病基因”植入人体细胞后,直接杀伤肿瘤细胞,而对正常细胞毫无损害。我国在病毒型和非病毒型异向载体方面也取得了世界级的创新性成果。

在转基因或基因导入方面有两点值得注意:一是尽管人体机体本身有自我修复基因缺陷的能力,但并非都能如此,需对修复的机制作进一步研究;二是加入“外源基因”使缺陷基因或突变基因得到一定修复或完全修复,使其恢复正常功能,真正做到“对号”修复或控制突变并非易事,需强化其内部分子生态学的研究,这方面的研究成果一旦得到实际利用,必将为全人类做出巨大贡献。

(三)器官移植将成为新世纪临床医学的重要研究课题

器官移植是现代医学的重要领域之一,人们把此项技术称为组织工程。但是目前供移植用的组织器官非常短缺,而全世界需要做器官移植的患者正在以每年 15% 的速度增加。为了解决移植器官源严重不足的问题,基因改性猪有望为人类提供移植所需的器官。我国台湾科学工作者重视器官移植的研究,认为异种器官移植将是 21 世纪器官移植的主流,猪的器官移植到人体上最为顺利,猪心很可能成为第一个异种器官移植成功的例子。另据报道,美国科学家通过基因工程技术向基因中加入某种物质而获得改性器官,将其移入受体患者的骨髓,解决异体排斥反应的问题,在小鼠试验中获得成功(注:人体免疫系统的抗体在骨髓中生成,此项技术使骨髓产生的抗体与外来物质融合为一体,避免排斥反应)。在实施向人体移植异源器官之前,必须严格防止异种器官组织材料含有原发性(土著性)或“溶原性”病原体,尽管它们在原宿主中表现不出任何危害,或者已成为原宿主组织中的一个成分,但移植到新的宿主(如人体)身上之后可能会带来不安全因素。另据报道,猪组织内的病毒似乎不感染人类,若结果真是如此肯定的话,那么这就为猪组织器官移植排除了最大障碍。

总之,适用于人体器官移植的材料是未来临床医学的急需,高新技术的应用将为培育适于器官移植的克隆猪铺平道路,重要的技术突破可能来自克隆与组织工程的研究。尽管如此,人们对其内源性病原总会不放心,究竟有害与否尚需科学试验加以判定。然而,器官移植的成功率及其安全性和排异问题等仍需加强研究。当然,随着转基因技术和克隆技术的成熟,不仅有可能解决安全性和异源组织排异反应的问题,而且将为防止新病原带入移植器官或组织作出更大贡献。

(四)超级抗药性病原及其代谢活动后效应之危害与防治

近些年来,致病菌的抗药性延续或赖药性发生是临床医学最为棘手的难题,人类同各种不同形式的致病原特别是抗药性病原菌将进行长期的斗争。在英国,一家实验室研究人员发现一种绿脓假单胞菌(*pseudomonasaeruginosa*)对目前已有的全部抗生素产生抗药性,这是一种少见的现象。这种多抗药性病原菌可使那些免疫功能低弱者丧生。这类病原菌还可使人患上多种疾病,可致使囊性纤维变性(或胰纤维性囊肿瘤)患者肺部感染,使白血病患者出现败血症。一旦此病原菌产生抗药性及强适应性,哪怕是最有效的抗生素如 carbapene 也将无济于事。另外,一种病原菌沙门氏菌是一种肠胃菌,能对多种抗生素如青霉素、氯霉素、链霉素、四环素、磺胺类药物等产生抗药性,它的形成与菌体 R 因子或跳跃因子以及致命毒素的产生有密切关系。特别是当抗药性致病菌侵染宿主后大量繁衍,形成“生物膜”(菌群体),而上述这些因子或毒素通过菌体繁衍,彼此交流信息,相互传播,形成强力抗药性或强毒力的“生物武器”,即使使用高效抗生素来对付这类病菌也很难奏效。国外一些大学的研究人员认为,只有有效控制致病菌抗药性基因及其扩散(传播),才有可能从根本上阻止抗药性菌形成抗药性群体,从而降低其毒性。

此外,美国科学家还发现艾滋病病毒(HIV)这类病毒性病原对目前市场上销售的一种或多种药物产生抗药性,这给药物治疗艾滋病(AIDS)带来了一些麻烦。寻找“抗艾滋病有效疫苗”的研发工作正在积极地进行着;对细胞形态或非细胞形态的致病原包括其抗药性病菌的防治研究已取得一定的进展。我国华南农业大学等开发的抗菌肽产品(源于柞蚕蛹的溶菌酶)具有广谱杀菌作用,并能抑制“乙肝病毒”的复制,特别是对那些耐药性细菌有较强杀灭作用,还可选择性杀伤肿瘤细胞。此抗菌肽药物的奇特之处在于它不仅能防治人体病