

高等学校教材

生物安全

主 编 余丽芸 曹宏伟 王景伟
主 审 侯喜林

哈尔滨地图出版社

高等学校教材

生物安全

SHENGWU ANQUAN

主 编:余丽芸(黑龙江八一农垦大学)

曹宏伟(黑龙江八一农垦大学)

王景伟(黑龙江八一农垦大学)

参 编:宁德利(黑龙江八一农垦大学)

王绍斌(沈阳农业大学)

田丽红(东北林业大学)

宋佰芬(黑龙江八一农垦大学)

肖翠红(黑龙江八一农垦大学)

刘 哲(黑龙江八一农垦大学)

主 审:侯喜林(黑龙江八一农垦大学)

哈尔滨地图出版社

• 哈尔滨 •

图书在版编目(CIP)数据

生物安全 / 余丽芸, 曹宏伟, 王景伟主编. —哈尔滨:
哈尔滨地图出版社, 2006. 9
ISBN 7-80717-456-0

I. 生... II. ①余... ②曹... ③王... III. 生物技
术—高等学校—教材 IV. Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 109675 号

哈尔滨地图出版社出版发行

(地址: 哈尔滨市南岗区测绘路 2 号 邮政编码: 150086)

哈尔滨市动力区哈平印刷厂印刷

开本: 787 mm×1 092 mm 1/16 印张: 11.875 字数: 304 千字

2006 年 9 月第 1 版 2006 年 9 月第 1 次印刷

印数: 1~1 000 定价: 27.00 元

前 言

进入 21 世纪,生物技术在全球范围内迅速发展,产业规模不断扩大,这无疑对解决人类所面临的食物、人口、资源、能源、环境等危机具有重要的作用,尤其是基因工程技术的兴起和迅速发展,现代生物技术对人类的影响越来越突出,逐渐成为 21 世纪国民经济的支柱产业之一。但是,科学技术永远是一把双刃剑,在给人类造福的同时,其潜在的负面影响也逐渐显现出来。因此,生物安全问题也逐渐成为全社会关注的热点问题。我国政府对此也相当重视,有关部门先后制定了一些管理办法,加强有关工作的安全管理,为促进生物技术研究 and 产业化的健康发展,保障我国人民健康和生态环境安全发挥了积极作用。

为了增进对生物安全的全面了解,我们在参考有关生物安全相关研究及管理的基础上,结合多年教学实践,编著了本册《生物安全》教材,旨在通过介绍生物安全知识,客观面对生物安全问题,逐步提高对生物安全的认识和科学管理水平,最大限度地兴利避害,利用生物技术为人类造福。

本教材由 9 章组成。第 1 章和第 2 章为概述内容,分别介绍了现代生物技术及生物安全的基本情况;第 3 章介绍了动植物转基因的基本方法;第 4 章至第 9 章针对转基因植物、动物、微生物、兽用生物制品、转基因食品和医药生物技术进行了详细的论述,内容各具特色。其中第 1 章由王绍斌研究员(沈阳农业大学)编写;第 2 章、第 8 章由余丽芸博士编写;第 3 章、第 9 章由曹宏伟硕士编写;第 4 章由宁德利硕士编写;第 5 章、第 7 章由田丽红硕士(东北林业大学)编写;第 6 章由王景伟硕士编写;最后由余丽芸博士统稿,侯喜林博士审稿;肖翠红硕士、刘哲硕士、宋佰芬硕士参加了教材的编写,并在统稿中做了大量工作。

由于受时间、精力的限制,特别是水平的限制,希望与实际的差距还有一定距离,我们仅希望抛砖引玉,希望接受更多的批评建议,共同促进生物安全问题研究与管理水平的提高。

编 者

2006 年 8 月

内 容 简 介

本书是在生物技术迅速发展,产业规模不断扩大,生物安全问题备受全社会关注的背景下,在参考有关生物安全相关研究及管理的基础上,结合多年教学实践编著而成的。全书由9章组成。第1章和第2章为概述内容,分别介绍了现代生物技术及生物安全的基本情况;第3章介绍了动植物转基因的基本方法;第4章至第9章针对转基因植物、动物、微生物、兽用生物制品、转基因食品和医药生物技术进行了详细的论述,内容各具特色。

本书可供从事生物学、环境科学、医学、农学等学科研究和教学以及生物技术管理的科研、教学和管理人员参考。

目 录

第一章 现代生物技术进步	1
第一节 生物技术概述	1
第二节 生物技术发展概况	5
第三节 生物技术发展趋势和存在问题	11
第二章 生物安全	16
第一节 生物安全性评价	16
第二节 生物安全控制措施	21
第三节 生物安全管理体系及实施原则	22
第三章 转基因方法	26
第一节 动物转基因方法	26
第二节 植物转基因方法	38
第四章 转基因植物的生物安全性	41
第一节 转基因植物研究应用概况	41
第二节 转基因植物的安全性评价	51
第三节 转基因植物的安全性监测	60
第四节 转基因植物的安全管理	67
第五章 植物用转基因微生物及其产品的安全性	71
第一节 微生物研究应用概况	71
第二节 植物用转基因微生物的安全性评价	74
第三节 植物用转基因微生物的安全管理	79
第四节 展望和建议	85
第六章 转基因动物及其产品的安全性	85
第一节 转基因动物研究及其产业化的现状分析	85
第二节 转基因动物的研究与产品的安全性评估	100
第三节 转基因动物研究与产品开发监控	108
第四节 转基因动物研究与产品产业化管理	116
第七章 兽用基因工程生物制品的安全性	120
第一节 兽用基因工程生物制品研究和开发概况	120
第二节 兽用基因工程生物制品的安全性问题	124
第三节 兽用基因工程生物制品安全性评价与管理	125
第八章 转基因食品安全性	137
第一节 转基因生物食品安全性	137

第二节 转基因生物食品安全性评价·····	140
第三节 转基因食品的标识·····	150
第九章 医药生物技术及其产品的生物安全·····	152
第一节 医药生物技术的国内外研究进展·····	152
第二节 医药生物技术产品安全性问题及评价·····	163
第三节 医药生物技术产品潜在危险的预防措施·····	168

第一章 现代生物技术进步

20 世纪最后 20 年间,生物技术(biotechnology)以前所未有的速度迅猛发展,一批新兴的生物技术产业已经或正在形成。生物技术宛如斑斓夺目的奇葩,绽放在绚丽多彩的高科技园地。毫无疑问,生物技术将成为 21 世纪最具发展前景的高技术领域和国民经济的支柱产业之一。

事物都是一分为二的。如同许多重大科学技术发明(如火药、电能、核能等)一样,生物技术在带给人类社会文明进步的同时,也存在安全性问题。如果对此缺乏充分认识,可能会造成不良后果。本书的主题就是介绍和讨论有关生物技术安全性的科学知识和管理问题。为使读者对于生物技术的安全性问题有一全面了解,作为全书的引言,本章概要地介绍生物技术的一些基本知识,包括概念、研究和开发进展、发展趋势和存在问题等。

第一节 生物技术概述

一、何谓生物技术

随着现代生物技术产品越来越多地进入市场和寻常百姓家,“生物技术”、“生物工程”、“基因工程”这些术语逐渐家喻户晓。但究竟什么是生物技术?却少有人能给以清楚明白的定义。

要准确定义生物技术,先要了解组成生物技术的基本内容有哪些。一般来说,生物技术由三个互相关联的基本要素组成:

1. 采用现代生命科学的基础理论和技术

生命科学涉及生物学、医学和农学等与生命有关的学科领域。其中生物学理论和技术是现代生物技术最重要的基础。在生物学中又有遗传学、生理学、生物化学、生物物理学、细胞生物学、分子生物学、生物信息学(bioinformatics)等许多学科和分支学科,探讨的问题从 DNA 到蛋白质、从染色体到细胞、从生理现象到遗传变异、从受精到凋亡、从个体发育到物种进化等,可谓琳琅满目,不胜枚举。

2. 应用生物材料或生物系统

开发利用的生物材料可以是微生物、植物和动物体,或者它们的器官、组织、细胞、细胞器,或无细胞系统、酶系统等。利用生物特有的方式,在适当的条件下,经济地制备人类所需要的生物活性物质。

3. 通过一定的工程系统(生产工艺、设备等)获得产品或提供服务

通过工程学途径,规模化地制备市场需要的生物产品,如药品、细胞或 DNA 制品、组织或器官、动植物新品种、食品、饲料、肥料、试剂、材料等,以及提供能治疗预防疾病、改善自然环境、消除环境污染等方面的服务。

鉴于上述基本认识,我们认为应赋予“生物技术”如下定义:

生物技术是以现代生命科学理论为基础,利用生物体及其细胞的、亚细胞的和分子的组成部分,结合工程学、信息学等手段开展研究及制造产品,或改造动物、植物、微生物等,并使其具有所期望的品质、特性,从而为社会提供商品和服务的综合性技术体系。

由此可见,生物技术不仅仅是一门与生命科学相关的技术,还包含工艺、设备等工程学内容,故也称其为“生物工程(bioengineering)”。

应该提及,对生物技术还有两种不同的定义。一种定义认为凡是用有机体或它们的产物开发产品的技术,都是生物技术。由此认为生物技术自古就有。如人类千百年来酿酒、酿醋、制酱、腌制泡菜、发面、动植物育种和良种繁殖等传统生产活动,都可称之为生物技术。这一定义强调了生物技术广义的概念,但与多数学者对生物技术的理解有相当的距离,至多也只能称其为传统生物技术。另一种定义则认为生物技术仅指基因工程,只有应用重组 DNA 的技术,才是生物技术。有人将这一定义称作“狭义的生物技术”。客观地说,基因工程只是生物技术中十分重要的内容之一,但不是现代生物技术的全部。

二、生物技术发展沿革

1. 近代生物学发展历程

生物技术是近代生物科学发展的必然产物。说起近代生物学的发展,必须提及 19 世纪在生物学领域的三项伟大成就,即细胞学说、达尔文生物进化论和孟德尔遗传定律。

19 世纪 30 年代末,德国人施莱登(Schleiden)和施旺(Schwann)分别指出细胞是植物和动物的基本结构单位和功能单位,共同建立了细胞学说。细胞学说第一次将纷繁的动物界和植物界统一起来,1855 年,Virchow 结合病理学研究,提出“一切细胞来自细胞”这一著名论断。但是细胞是如何通过分裂产生新的细胞,直到 19 世纪 70 年代以后才得到实验证据。这要归因于当时工业技术的发展,已能为细胞学研究提供比较先进的显微镜、切片机、化学试剂和染料。

19 世纪另一重大科学发现,是达尔文(Darwin)的生物进化论。1859 年,达尔文完成了《物种起源》一书,认为物种之间都有共同的祖先,现存生物体中都携有其祖先留下的原始痕迹。当代生物学发展的重大里程碑——DNA 分子的发现,最终证明了达尔文生物进化理论的正确性,同时也大大促进了生物技术的发展。

1857 年孟德尔(Mendel)开始豌豆杂交试验,并在 1865 年发表了著名的“植物杂交试验”。他以敏锐的观察能力和科学的统计分析方法,发现了“遗传因子”,从而奠定了遗传科学的基础。可惜孟德尔的重大发现被埋没了 35 年。1900 年,三位欧洲植物学者几乎同时从各自的植物杂交试验证实了孟德尔发现的遗传定律,从此揭开了遗传学研究的新纪元。整个 20 世纪,遗传学以前所未有的速度向深度和广度发展。1910 年,摩尔根(Morgan)通过果蝇白眼突变研究,确证基因在染色体上,以后又创立了基因论。1933 年,由于对基因理论的重大贡献,摩尔根成为首位获得诺贝尔医学和生理学奖的遗传学家。1941 年,美国遗传学家 Beadle 通过红色面包霉营养突变体研究,发现基因的功能是制造各种各样的蛋白质,提出“一种基因产生一种酶”学说,并因此而获诺贝尔奖。1950 年,诺贝尔奖得主 McClintock 通过对玉米斑驳性状遗传研究,发现了转座遗传因子,又叫“跳跃基因”。它们可以在染色体之间自由转移位置,调控基因的表达。这一重要发现导致了 10 年以后法国科学家 Jacob 和 Monod 从原核生物研究中得到的另一项重大发现:存在 3 种不同的基因,即结构基因、操纵基因和调节基因。他俩因此而分享了诺贝尔奖。

2. 现代生物技术的兴起

1953 年 Watson 和 Crick 通过 X 射线衍射实验,创立脱氧核糖核酸(DNA)双螺旋模型,第一次揭示了 DNA 分子的结构、组成及功能,开创了从分子水平揭示生命现象本质的新纪元。随后 20 年,分子生物学发展突飞猛进。1958 年 Crick 证明了 DNA 半保留复制和中心法则。1961 年, Crick 和 Nirenberg 发现 DNA 携带的遗传密码是由 3 个碱基组成的三联体。1967 年 Khorana 和 Nirenberg 破译了遗传密码,他们制定的密码子与氨基酸之间对应的密码子表,适用于所有生物。

1970 年,Smith、Wilcox 和 Kelly 分离了第一个核酸限制性内切酶,使得有目的地切割 DNA 成为可能。1972 年, Jackson 和 Berg 利用限制性内切酶和连接酶,得到了第一个体外重

组的 DNA 分子,从而建立了重组 DNA 技术。重组 DNA 技术立刻将生物技术带进了基因工程时代。人类从此掌握了一项按自己意愿设计和构建生物体的关键技术,或用来创造新的生物种、品种,或用来诊断、治疗疾病。重组 DNA 技术从一开始就显现出巨大的商业应用前景。1976 年,世界上第一家应用生物技术开发新药的公司(Genetech 公司)的建立,拉开了现代生物技术产业发展的序幕。

1975 年,淋巴细胞杂交瘤生产单克隆抗体技术问世。这是一项免疫学领域的细胞工程技术。该项技术将可分泌单一抗体的淋巴细胞与可无限增殖的骨髓瘤细胞融合,获得兼具两种细胞特性的杂交细胞。这种杂交细胞可以大量增殖并生产纯一的单克隆抗体,为人类及畜、禽疾病的诊断和治疗,提供了新的手段。

“人类基因组计划”是生命科学史上最伟大的研究计划。最初的目标是对人类及大肠杆菌、酵母、线虫、果蝇、拟南芥和小鼠等有代表性的 6 种模式生物的全部基因组测序作图。这项包括我国在内的多国合作计划于 1985 年开始酝酿,1990 年 10 月正式启动,预期 2005 年完成。1998 年 5 月,Venter 等一批科学家在 Perkin Elmer 公司支持下在美国组建 Celera 遗传公司,装备了 230 台最新的 3700 测序仪,目标是到 2001 年绘制出完整的人体基因组图谱,与政府资助的多国人类基因组计划展开竞争。在竞争压力下,人类基因组计划完成时间曾二度宣布提前,预计提前 4 年,可在 2001 年 6 月全部完成。2000 年 6 月 26 日,参与该项目的各国科学家公布了在科学史上具有里程碑意义的第一张人类基因组工作草图。由此而兴起的基因组学(genomics),已经改变了生物技术商品化的内涵,基因本身即已成为具有重要商业价值的高技术产品。一个重要基因的专利转让费可高达数千万美元。相继出现了许多基因测序公司、基因克隆公司,其影响与规模进一步扩大。

20 世纪 70 年代出现的重组 DNA 技术和淋巴细胞杂交瘤技术,加上 90 年代兴起的基因组学技术,再加上 60 年代以来相继出现、近 20 年迅速崛起的其他各类生物技术,构成了缤纷多彩的现代生物技术群。它们包括:酶或细胞固定化技术、细胞或原生质体融合技术、细胞大规模培养技术、生物反应器技术、花药和小孢子培养双单倍体育种技术、植物茎尖脱毒技术、离体快速繁殖技术、动植物转基因技术、蛋白质工程技术、胚胎工程技术、组织工程技术、动植物生物反应器技术、动物克隆技术、基因组测序分析技术、基因治疗技术、PCR 扩增技术、DNA 分子标记技术、蛋白质组学技术、生物芯片技术、生物信息学技术,等等。建立在这样一群技术基础上的生物技术产业,其范围遍及农业食品、医药卫生、化工环保、资源能源、海洋开发等许多领域,日益显示出在解决人类面临的食物、健康、资源、环境等重大问题的巨大威力与潜力。

三、生物技术的内容

以往将生物技术习惯分类为基因工程、细胞工程、微生物工程、酶工程和生化工程。当然,上述分类方式只是相对的。不仅它们之间常常互相渗透、互为补充、互为上下游,而且这五个“工程”虽是生物技术的重要内容,尚不能涵盖生物技术的全部内容。况且随着生物学和生物技术向纵深发展,不断有一些新的内容出现,特别是人类和生物的基因组学、蛋白质组学、生物芯片、生物信息学等重大技术的出现,已经大大扩展了生物技术的内涵。

1. 基因工程

如前所述,基因工程是当前生物技术中影响最大、发展最为迅速、最具突破性的领域。将人工分离和修饰过的基因导入到生物体基因组中,由于导入基因的表达,引起生物体的性状的可遗传的修饰,这一技术称之为转基因技术。人们常说的“遗传工程”、“基因工程”、“遗传转化”均为转基因的同义词。经转基因技术修饰的生物体在媒体上常被称为“遗传修饰过的生物

体”(Genetically modified organism,简称 GMO)。基因工程的基础是 DNA 重组技术,它建立在对核酸结构、功能和理化特性深化认识的基础上。基因工程包括建立基因组 DNA 文库和 cDNA 文库,基因克隆,用限制性内切酶剪切 DNA 和重组 DNA,基因转化,基因表达检测,分子杂交,DNA 测序,基因敲除(knocking-out)和基因敲入(knocking-in)等许多内容。另外,基因工程还延伸到基因的产物——蛋白质。研究蛋白质结构的修饰改造,以便改变其功能使之更符合人类需要。有人将此称为“蛋白质工程”。由于改变蛋白质的氨基酸序列需经过基因工程来实现,故蛋白质工程仍包含于基因工程范畴。

2. 细胞工程

细胞工程建立在细胞生物学和遗传学基础上,其目的是在细胞水平上改造遗传结构和性状,培育新的细胞群体、生物个体或株系。细胞或组织培养是细胞工程的核心技术,其应用对象有微生物、动物和植物。微生物细胞培养技术已经十分成熟。相比之下,高等动、植物的细胞培养有着较大技术难度。

动物细胞工程包括细胞培养、细胞重组和杂交瘤技术等。动物细胞培养是将单个细胞从动物器官中分离出来进行培养,得到细胞系。从细胞系中筛选出具有一定特征和标记的细胞株。细胞重组是将各种细胞部件重新组合。核移植就属于细胞重组技术,可用于动物克隆,对优良或珍稀动物进行无性繁殖,以便扩大良种畜群或保护濒危物种。杂交瘤技术可以大量制备具有高度专一性和灵敏性的单克隆抗体,在免疫学和临床上十分有用。

植物细胞工程的内容有:应用于离体快繁、脱病毒健康种苗生产等的分生组织培养技术,用于体细胞无性系变异、突变体筛选、遗传转化等的愈伤组织培养技术,用于双单倍体育种、花粉离体成熟、花粉选择、遗传转化等的花药和小孢子培养技术,用于植物次生代谢物(通常是药物、色素等)生产、人工种子生产等的大规模细胞培养技术,用于体细胞杂交、细胞质基因重组、遗传转化等的原生质体培养技术等,不一一而述。

3. 微生物工程

微生物工程又叫发酵工程,是最早实现产业化的生物技术。利用微生物可以生产出人类有用的许多产品,如抗生素、酶制剂、免疫调节剂、心血管药物、维生素、氨基酸、蛋白质、核苷酸、乙醇、食品饮料等。微生物工程的内容包括菌株筛选和工程菌的构建,细胞大规模培养技术,发酵罐或生物反应器,菌体及产物的收获,等等。此外,微生物工程还在开发可再生资源、净化环境等方面有着广阔用途。

4. 酶工程和生化工程

酶工程是利用酶催化作用,通过适当反应器生产生物催化剂。其主要研究内容包括酶的固定化技术,酶结构的改造和酶反应器等方面。

生化工程与酶工程关系密切,它将生化反应与化学工程结合,使生化反应产物得以产业化。生化工程与微生物工程也相互关联,彼此相互渗透。如菌种选育、发酵培养过程的调控等属于微生物工程,而产品回收、纯化及应用则属于生化工程。

5. 基因组计划引起的新兴生物技术

随着生物科学的迅速发展,新概念、新技术不断涌现,生物技术的内容因此而不断扩展。其中影响最大的莫过于人类基因组计划。这项计划的实施,已经衍生出一系列崭新的生物技术。这些技术包括:全自动核酸测序技术;结构和功能基因组学技术;应用双向凝胶电泳和测序质谱等方法,从整体水平上研究细胞内蛋白质的组成及其活动的蛋白质组学技术;称为便携式生物化学分析器核心的生物芯片技术;用数理和信息科学的观点、理论和方法研究基因和其

产物蛋白质的生物信息学技术,等等。这些技术在发现和鉴定新基因、分析基因功能表达谱、分析非编码区信息结构、设计蛋白质分子和药物、研制新药、基因诊断和基因治疗、动植物遗传改良和新品种培育等方面,有着不可替代的重要用途。

第二节 生物技术的发展概况

一、世界生物技术的发展概况

自 20 世纪 80 年代以来,现代生物技术产业蓬勃发展,特别在医药、农牧业、食品等方面,已经体现了巨大的经济效益和社会效益。90 年代以来,随着基因组计划的发展,除了上述传统应用领域以外,生物技术不断融入化工、环境、能源、自动化和计算机等领域。

1. 生物技术产品销售额增长迅速

1982 年世界上第一个基因工程药物——重组人胰岛素获准生产销售。之后,以基因工程药物为主的各种基因工程产品和细胞工程产品陆续商品化。截至 1998 年,仅美国就有 53 种生物技术药品获 FDA 批准上市,使数千万患者受益。正在进行人体临床试验的药品和疫苗超过 350 种。正在研究和开发的药品和疫苗达 2 200 多种。生物技术产品的销售额迅速增长。美国在 1980 年时现代生物技术产品的销售额还是零增长,到 1991 年时为 59 亿美元,1996 年已达到 101 亿美元,1997 年为 130 亿美元,预计到 2000 年时将达到 500 亿美元。据日本《日经生物技术》编辑部对日本生物技术市场的调查结果,1991 年时日本市场的生物技术产品销售额达到 2 648 亿日元,到 1996 年则达到了 6 552 亿日元,5 年时间增长了一倍多。

2. 新医药是当前生物技术的主体产品

单克隆抗体诊断试剂是应用淋巴细胞杂交瘤技术最先实行商品化的一类产品。自 1981 年美国批准第一种单抗诊断试剂商品化生产以来,至今世界销售的单抗诊断试剂已达数百种之多。美国单抗诊断试剂销售额 1985 年为 2 亿美元,到 1996 年已增至 18 亿美元。

现代生物技术研究最多,发展最快的是治疗药物。目前,美国大约 1 300 家生物技术公司的 60%以上、欧洲大约 700 家生物技术公司的 43%以上,都在从事生物药品的研究开发。应用现代生物技术,主要是开发那些可用于治疗癌症、心脑血管疾病、艾滋病、遗传病等各种重大疾病而用常规方法又难于获得的药物。从 1996 年美国正在开发的 284 种生物技术药物来看,大体上分为细胞因子和生长因子(72 种)、疫苗(62 种)、单抗(79 种)、基因治疗(28 种)等几大类,其中 20%是用于治疗各种癌症的。1998 年处于不同研发阶段的生物技术药物约 350 种,治疗的疾病包括肿瘤、艾滋病、心血管疾病、传染病、血液病、自身免疫病、糖尿病、神经系统疾病、呼吸系统疾病、皮肤病、生长发育障碍、眼部疾病、遗传性疾病、器官移植等,其中 43%用于治疗肿瘤及相关疾病。

自 1982 年美国 FDA 批准第一个基因工程药品重组人胰岛素正式生产以来,美国现已有基因重组人生长激素、红细胞生成素、干扰素、白细胞介素、集落刺激因子、疫苗、单抗等 50 余种生物技术药物获 FDA 批准上市。日本到 1995 年底已批准 31 个产品(其中 80%为基因工程药物)上市。1996 年,美国基因工程药物的销售额为 80 亿美元,年均增长 13%,到 2006 年已超过 250 亿美元。目前,美国生物技术药物的销售额占其生物技术产品总销售额的 70%以上;日本 1996 年基因工程药物销售额约 4 891 亿日元,占其生物技术产品总销售额的 25%。据预测,世界生物技术药物的销售额将以年均 10%~15%的速度增长,到 20 世纪末,基因工程药物在世界药物市场中的占有量将增长到 15%。

3. 生物技术发展的“第二个浪潮”将在农业领域掀起

过去的十几年间,生物技术研究开发的 60%~80%集中在医药领域,基因工程药物的研究和商品化,被称为生物技术产业发展的“第一个浪潮”。近年来这一态势开始发生变化。随着动植物转基因技术的不断成熟和发展,以及迄今尚未出现人们所担心的环境释放安全性问题,农业生物技术迅速发展起来,围绕转基因农作物的竞争日趋激烈,已在世界范围内掀起了生物技术及产业发展的“第二个浪潮”。

1986 年全世界只有 5 项转基因植物获准进入田间试验,1992 年增加到 675 项。从 1987 年到 1999 年 1 月底,美国共批准了 4 779 项转基因农作物进入大田试验;其中仅 1998 年一年就批准了 1 077 项,增加速度之快,超出人们预料。

自 1994 年至 1997 年,短短的 3 年时间里,国外已有包括抗虫棉花和玉米、抗除草剂大豆、棉花、玉米和油菜、耐贮番茄、抗病毒病南瓜等十种植物的 46 项转基因植物获准商品化上市销售。美国、加拿大从 1996 年开始大规模种植转基因大豆、玉米、棉花和油菜。1998 年,世界转基因作物总面积已达 2 780 万公顷,其中 73%种植在美国。美国、阿根廷分别种植转基因大豆 1 020 万公顷和 430 万公顷,分别占两国大豆总面积的 36%和 60%以上。美国的转基因抗虫玉米面积达 650 万公顷,占其玉米总面积的 22%。加拿大种植转基因油菜 240 万公顷,已达该国油菜总面积的一半。1999 年美国种植的转基因大豆已达大豆总面积的 55%,超过半数,转基因棉花和转基因玉米分别占其栽培总面积的 50%和 30%。转基因农作物产品世界市场的销售额 1995 年仅 0.75 亿美元,1998 年达 15 亿美元,4 年增加约 20 倍。预计 2000 年达 30 亿美元,2010 年将达 200 亿美元。

2000 年前,美国的农业生物技术产品销售额年均增长率可达到 50%。估计到 2000 年,农业生物技术产品的销售额将增长到 110~150 亿美元,占传统农产品市场的 10%~15%。

1996 年开始,国际上一些大公司,如美国的孟山都公司(Monsanto)、德国的赫司特公司(Hoechst)、瑞士的诺华公司(Novartis),都看中了转基因植物的商业价值,围绕农业生物技术展开了激烈的竞争。大企业的参与,无疑将大大加快农业领域生物技术研究开发及产业的发展速度。

二、我国生物技术研究 and 开发成就

我国生物技术研究起步较晚,但发展迅速。我国政府对这一新兴高科技领域一直给予高度的重视。近十几年来已建成一批国家重点实验室、工程研究中心等研究开发基地,为生物技术健康发展提供了较好条件。目前正在实施的国家科技攻关计划、“863”计划、自然科学基金、火炬计划等科技及产业发展计划,均把生命科学和生物技术列为优先发展的高技术和高技术产业。特别是 1986 年启动的“863”计划,成为我国生物技术发展的重要里程碑。列入“863”计划生物技术领域的重大研究项目有 12 个,包括 100 多项研究课题。在“863”计划带动下,生物技术研究在我国迅速发展,生物技术开发体系逐步在农业、医药、轻化工、环境和海洋等领域形成,取得了一系列辉煌成就。

1. 生物技术产品销售额快速增长

1986 年,我国生物技术尚处于研究开发的初期,仅有单克隆抗体诊断试剂和植物组培快繁脱毒种苗等少量产品上市,加上其他一些生物技术新产品(如黄原胶、微生物农药等),现代生物技术产品的总产值仅约 2 亿多元。1996 年我国现代生物技术产品的销售额达 114 亿元,大约是 10 年前的 50 倍(图 1.1)。

有关 1996 年医药卫生、农业和轻化工业领域主要生物技术产品的销售情况,分别列举于表 1.1、表 1.2 和表 1.3。经过十余年的发展,我国已有一批基因工程产品上市,细胞工程育种

产生了较好的效益,生物农药、生物肥料迅速发展,传统产业正在得到改造,疾病诊断技术已开始发生重大变化。

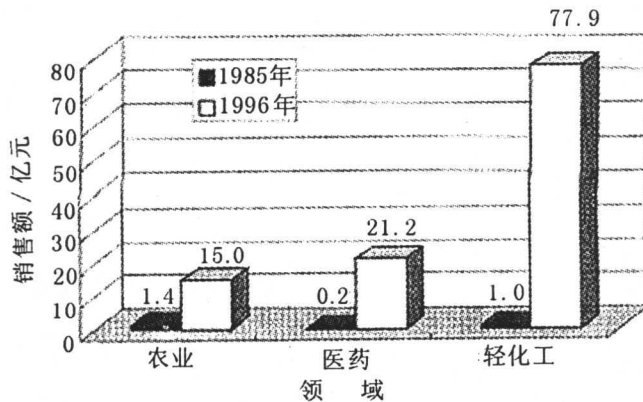


图 1.1 我国现代生物技术产品销售额增长情况

表 1.1 医药卫生领域现代生物技术产品销售额

产品类别	1996 年销售额/亿元	占总销售额%
基因工程药物	1.41	6.7
基因工程疫苗	0.80	3.8
新型疫苗	1.00	4.7
诊断试剂(盒)	1.85	8.7
抗生素	2.74	12.9
药用氨基酸	1.73	8.2
维生素	2.81	13.3
微生态制剂药物	1.76	8.3
血液制品及代用品	1.19	5.6
生化药物	2.15	10.2
中药	0.73	3.4
其他药物	2.99	14.2
合计	21.16	100.0

表 1.2 农业领域现代生物技术产品销售额

产品类别	1996 年销售额/亿元	占总销售额%
植物细胞工程产品	4.33	28.9
植物生长调节剂	1.78	11.9
饲料及添加剂	0.74	4.9
畜禽疫苗	0.15	1.0
生物农药	4.15	27.7
农用抗生素	3.84	25.6
合计	15.00	100.0

表 1.3 轻化工领域现代生物技术产品销售额

产品类别	1996 年销售额/亿元	占总销售额%
酶制剂	2.77	3.6
氨基酸	6.73	8.6
有机酸	18.17	23.3
味精	32.22	41.3
酒类	3.75	4.8

续表

产品类别	1996 年销售额/亿元	占总销售额%
功能食品	8.62	11.1
食品添加剂	2.21	2.8
特种发酵工业产品	0.58	0.8
精细化工产品	0.78	1.0
生物反应器、分离介质及装备	0.16	0.2
其他	1.95	2.5
合计	77.94	100.0

2. 第一个基因工程产品商品化高峰期

经过十多年的努力,到 1996~1997 年,我国的基因工程产品研究开发开始进入第一个商品化高峰期。

(1) 基因工程药物

1989 年,我国第一个拥有自主知识产权的基因工程药物——重组人干扰素 $\alpha 1b$ 上市。此后近 10 年来有一批基因工程药物相继上市。截至 1997 年,我国已有基因工程外用治疗病毒性角膜炎的 $\alpha 1b$ 干扰素、主要用于治疗乙型肝炎和丙型肝炎的 $\alpha 1b$ 、 $\alpha 2a$ 和 $\alpha 2b$ 干扰素、用于治疗类风湿的 γ 干扰素、用于癌症辅助治疗的白介素-2(IL-2)、用于癌症治疗引起的白细胞减少症的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)、用于治疗因慢性肾功能衰竭引起的贫血的红细胞生成素(EPO)、溶栓药物链激酶(SK)、烧伤或创伤治疗外用药物碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和表皮生长因子(EGF)等 11 种基因工程药物以及国内独创的免疫 PCR 胃癌诊断试剂等获准进行商品化生产。1998 年又批准了重组人胰岛素、重组人生长激素等基因工程药物生产和上市。

近年来我国基因工程制药产业发展迅猛,基因工程药物和疫苗的年销售额已从 1996 年的 2.2 亿元增长到 1998 年的 7.2 亿元,年均增长率高达 80%。预计 2000 年我国基因工程药物销售额将达到 22.8 亿元。

此外,我国还有 10 种基因工程药物获准进行临床试验,如 I 类基因工程新药肿瘤坏死因子(TNF)衍生物和 I 类基因工程抗栓药葡激酶(SAK)已进入 I 期临床试验。其中,重组人 TNF 衍生物和重组人 bFGF 已申请国家专利。目前,我国处在临床和临床前研究的基因工程药物大约有 20 多种,预计在 2000 年前后可投放市场。

酶类基因工程药物有:尿激酶原、链激酶、天冬酰氨酸、牛凝乳酶原、超氧化物歧化酶等。

(2) 基因工程疫苗

国内已研究出的人用和兽用基因工程疫苗品种类型如下:

目前,CT 缺失霍乱菌苗、带有前 S 区的新型重组乙肝疫苗、口服重组腺病毒乙肝疫苗等 6 种基因工程疫苗已获准临床试验,伪狂犬病基因缺失疫苗已获准区域性试验。福氏一宋内氏双价痢疾基因工程菌苗是国内外第一株获准使用的基因工程双价痢疾菌苗,该疫苗已于 1998 年获得新药证书;兽用大肠埃希氏菌 K88, K99 双价基因工程灭活疫苗和兽用大肠埃希氏菌 K88-LTB 双价基因工程活疫苗已经商品化。

此外,重组狂犬疫苗、重组疟疾疫苗、重组流行性出血热疫苗、重组日本血吸虫病疫苗、重组麻疹病毒活疫苗等也已取得重大进展。牛流行热亚单位疫苗、牛布鲁氏菌亚单位疫苗、禽流感活载体疫苗、鸡传染性法氏囊病活载体疫苗、鸡马立克氏病三价基因工程活疫苗等取得较好进展。

(3) 单克隆抗体

单克隆抗体体外诊断已进入实用阶段。已研制出乙型肝炎表面抗原、流行性出血热、抗人T淋巴细胞及亚群、风疹病毒、黑热病、抗人绒毛膜促性腺激素、霍乱、抗人白细胞相关抗原、抗人免疫球蛋白系列、脊髓灰质炎病毒、呼吸道合胞病毒和登革热等的单抗试剂盒已全部通过鉴定,I-Hab18肝单抗用于肝癌病人放免显像诊断,显像率达90.6%,肿瘤定位最小直径为0.5 mm,这是我国第一个批准用于肿瘤病人体内导向治疗的单抗放射药物。

兽用单克隆抗体研究进展也很快。据不完全统计,已研制除动物单抗近70种,其中马传染性贫血病毒单抗、猪瘟病毒单抗和旋毛虫单抗等诊断试剂已获得新兽药证书。

(4) 基因治疗

向恶性肿瘤细胞内导入具有杀伤作用的“自杀基因”是治疗恶性肿瘤的重要方法之一。我国科学家从HSV-1株病毒中分离克隆的TK基因与国外的TK基因有两个氨基酸差异,因而活性很高。应用这种HSV-TK基因的脑恶性胶质瘤基因治疗方案已完成特殊批准的10例临床试验,证明基本安全有效,现已正式进入I期临床试验。

构建新型载体对向体内导入基因进行有效治疗非常重要。1997年,我国已研制成功了一种新型具有高效导入功能的靶向性非病毒型载体系统。动物试验证明,这一系统可将治疗基因在体内高效地导入肿瘤细胞,并明显抑制肿瘤生长。这一新型载体系统已申报国际和国内专利。血管表皮生长因子(VEGF)基因缝线等三种基因治疗方案已完成临床前试验。B型血友病基因治疗已达国际先进水平。目前正在研制中的还有阿尔茨默氏病基因治疗、自身细胞疫苗、反义核酸等。

(5) 转基因植物

我国的转基因农作物种植发展十分迅速。1998年我国种植各类转基因作物15万亩(亩为废弃单位,使用时换算成公顷,1公顷=15亩),1999年超过200万亩;2000年仅转基因抗虫棉一项,便达约500万亩。

(6) 转基因动物

转基因技术在农业动物育种上初见成效。已获得生长激素转基因猪、乳腺特异表达外源基因EPO的转基因山羊、快速生长的转基因鱼。用转基因动物生产药物的研究也初见成效。

3. 细胞工程育种已产生良好经济效益

(1) 植物细胞工程新品种

应用花药培养或小孢子培养技术可以获得单倍体植株,经过染色体组加倍就可以得到双单倍体(DH)纯系,从而大大缩短新品种的育成时间。例如水稻,如用常规系谱法育种大约需要12年的时间,而用单倍体育种技术只要5年。我国现已采用该项技术育成了具有高产、优质、抗逆、早熟、抗病的小麦、水稻、烟草、甜椒、大白菜等新品种。到1997年底,小麦、水稻等双单倍体新品种推广面积2300余万亩,增产粮食7亿千克以上。

茎尖脱毒和离体快速繁殖技术已趋成熟,建立了一批工厂化试管苗基地,在马铃薯、香蕉、草莓、蔬菜、花卉和林木等生产中得到应用。在果木的脱毒快繁方面,我国建立了8种果树病原鉴定方法,已用于农业生产和口岸检测,并建立了葡萄、甘蔗、梨、泡桐、棕榈、藤等6条脱毒快繁生产线。

此外,全国已成立了10家以上的组培公司,专事花卉、香蕉等组培苗研究开发和生产,年销售额约几千万元人民币。

(2) 动物细胞工程产品

利用胚胎工程技术可以提高良种家畜的繁殖率,加快良种家畜扩繁速度,为家畜的杂交改

良提供优良种畜,从而加快家畜杂交改良的速度。我国胚胎生物工程技术已接近或达到国际平均水平:新鲜胚胎的移植成功率为60%~70%,冷冻胚胎解冻后的可用率为95%~100%,冷冻胚胎移植成功率为55%~60%。新鲜牛胚胎切割为四分胚后已获四分胚牛犊和分割同胚三犊,其移植成功率为50%。胚胎性别鉴定准确率达到95%~100%。并且已研究成功胚胎冷冻保存技术和胚胎性别鉴定的PCR试剂盒;性别控制的研究工作,已取得较好的进展,牛精液中的X和Y精子的分离已研究成功,分离后的精液已冷冻保存成功。经过发情母牛输精试验和出生后代性别测定,后代性别控制的准确率已达到70%~80%。活体采集卵母细胞进行体外受精、实验室生产胚胎试验也已取得初步进展,卵母细胞的回收率为49.2%。桑囊率26.1%,移植妊娠率11.8%(4/17),已生1头犊牛。全国9个省市建立了12个牛胚胎工程试验基地,获得良种肉牛胚胎移植后代776头和杂交改良后代60万头,高产奶牛胚胎移植奶牛母犊320头,繁殖良种安哥拉山羊324只。

4. 生物农药和生物肥料迅速发展

我国从20世纪50~60年代就开始开发农用抗生素和苏云金杆菌杀虫剂,但由于种种原因,其生产规模一直很小,近年来随着技术和工艺水平的提高开始迅速发展。80年代中期,我国研制成功的苏云金杆菌悬乳剂,质量稳定、使用方便、价格便宜,已在全国20多个省市应用,防治20多种农业害虫和卫生害虫。1990年时,我国苏云金杆菌杀虫剂的产量仅1000吨,到1995年已达到3万吨。但就其应用于防治的面积而言,仍不足总防治面积的4%,其市场潜力是很大的。

农用抗生素产品在我国已形成一定的生产规模,每年推广应用面积达3~4亿亩。其中,井冈霉素年产量达4000吨,应用面积达2~3亿亩,阿维菌素和赤霉素年产量也已上百吨,总应用面积近亿亩。

在生物肥料方面,近年来我国大力推广由固氮菌、磷细菌、钾细菌和有机肥料复合制成的微生物肥料,目前年产量约40万吨,广泛应用于豆科作物、粮食作物和绿色蔬菜生产及盐碱地改良。我国科学家构建的水稻联合固氮工程菌,已累积应用200万亩以上,增产效果明显。

5. 传统生物技术产业正在得到改造

以基因工程菌种代替现有抗生素、氨基酸、有机酸等重要发酵产品的生产菌种是改造传统生物技术产业的重要手段之一。

我国采用自己构建的基因工程菌种发酵生产头孢菌素C,使发酵单位提高到了2800单位以上,已达到国际先进水平,现已推广使用。

医用苏氨酸生产采用基因工程构建的高产菌株使发酵产酸率达到7%以上,比原来采用的生产菌株产酸率提高了3倍。

以CPC钠盐为原料,酶法裂解生产7-ACA(半合成头孢菌素中间体,1997年进口费用约4亿元人民币)涉及到GL-7ACA酰化酶(GA)和D-氨基酸氧化酶(DAAO)。目前已完成了这两种酶的基因克隆,并在大肠杆菌中成功表达。经过对重组质粒及作为宿主的大肠杆菌的改造,优化了菌种的性能,提高了工程菌的产酶能力,使DAAO的活力达到了3000 μ /L以上,GA的活力达到1200 μ /L,对CPC钠盐的总转化率达到73.4%,7-ACA的纯度达到90%以上。这种酶直接转化的方法,其简便性是化学裂解法不能相比的,不久即可实现工业化生产,从而逐步解决依赖进口的局面。

传统的大宗发酵产品生产中所存在的高能耗、高物耗、严重污染环境的状况已开始得到改善。例如,啤酒生产中由于采用高温 α -淀粉酶代替传统的大米糊化工艺,仅糖化工序就节能64%;在味精和柠檬酸生产中,由于采用了新型节能生物反应器而使发酵罐耗能降低了30%