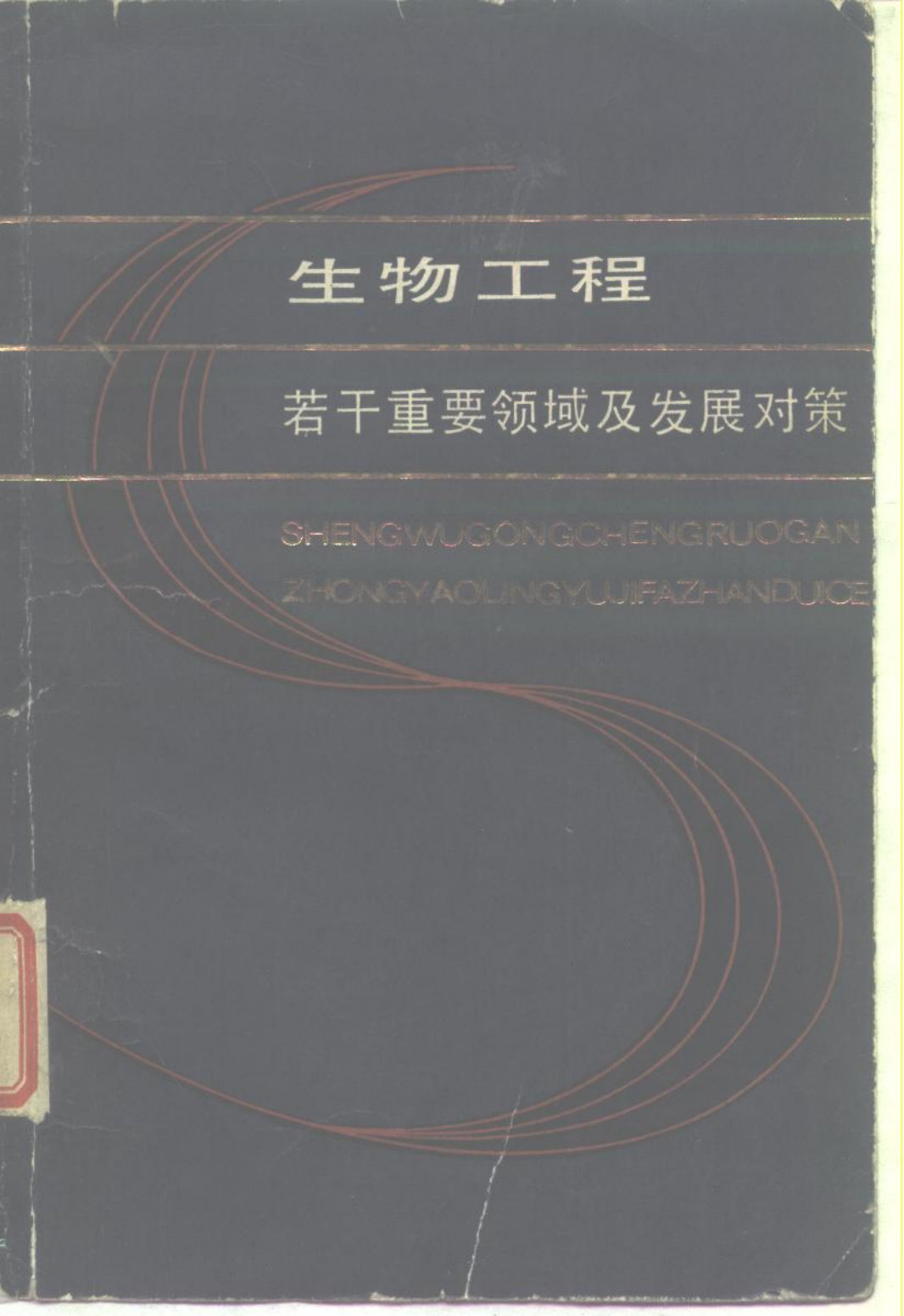




生物工程

若干重要领域及发展对策

SHENGWUGONGCHENGRUOGAN
ZHONGYAO LINGYU JIFAZHANDUI CE

7/12/8
558

生 物 工 程

若干重要领域及发展对策

教育部《生物工程》规划组

湖南科学技术出版社

2/15/8/22

生物工程若干重要领域及发展对策

教育部《生物工程》规划组

责任编辑：熊穆葛

*

湖南科学技术出版社出版

(长沙市展览馆路14号)

湖南省新华书店发行 湖南省新华印刷二厂印刷

*

1985年4月第1版第1次印刷

开本：850×1168毫米 1/32 印张：6.375 字数：166,000

印数：1—4,200

统一书号：13204·109 定价：1.65 元

目 录

生物工程与人类的未来(代序言).....	谈家桢 (1)
生物工程研究开发现状和展望.....	李致勋 (4)
基因工程进展.....	李致勋 (22)
基因的结构与功能.....	郑兆鑫 (34)
基因工程中微生物载体受体的研究.....	李育阳 (41)
脂质体作为药物及遗传物质的载体.....	张志鸿等(47)
基因表达产物的积累、分离纯化和体外后加工	朱德煦等(55)
细胞工程进展.....	葛扣麟 (61)
植物原生质体培养和体细胞杂交.....	郑国锷等(72)
高等植物细胞脱分化与分化机理的研究.....	陈惠民等(79)
植物组织培养中形态发生的调节.....	王凯基 (87)
培养细胞的染色体不稳定性和遗传变异.....	郝 水等(94)
淋巴细胞杂交瘤技术及单克隆抗体.....	李致勋 (102)
酶工程进展.....	程玉华 (108)
酶分子的改造与修饰技术的理论基础.....	程玉华 (117)
酶抑制剂的开发研究.....	程玉华等(125)

微生物发酵工程进展·····	钱新民	(133)
微生物的代谢作用及代谢调控·····	郑善良	(143)
能源物质的微生物转化·····	高培基	(152)
极端环境下微生物的研究·····	彦望明	(162)
微生物细胞表面的研究·····	张维杰	(169)
生化工程进展·····	俞俊棠	(176)
生物反应器的传递特征、放大规律及控制技术 ·····	俞俊棠	(185)
生物产品分离技术·····	邬行彦等	(193)

生物工程与人类的未来(代序言)

谈 家 桢

生物工程正在受到世界各国的普遍关注，它的应用是新技术革命的标志。生物工程是生物技术的总称，它包括基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程和生物反应器等内容。生物工程就是对生物进行创造设计，即通过生命有机体在分子水平、细胞水平、组织水平和个体水平上进行不同层次的设计。

基因工程（也称遗传工程）是生物工程的核心，它是利用基因拼接、重组技术创造新的生物品种最有希望的手段。基因工程产生于七十年代初，近十年来发展甚快，到七十年代末已经成功地用细菌来生产胰岛素和干扰素等医药产品。不久前国外培育出的“超级鼠”，就是应用基因工程取得的重大成就。这表明不仅在低等生物中，而且在高等动物中，都可以用基因重组技术培育出自然界中不可能产生的物种。人类发展到今天，已经进入改造和创建新的生命形态的时代。基因工程能在几天时间内创造出新的生物品种，完成自然界几百万年才能完成的过程。

二十一世纪将是人体科学的世纪。生物工程的发展，将迅速影响到科技、工业、农业、医学等众多领域，给人类带来大量有价和无价的效益。目前生物工程的发展已可预见，许多医学上的疑难杂症将在此突破，将培育出在自然条件下和常规育种方法无法获得的新品种，着手提高农牧业的经济效益；将用细菌的蛋白质制造活的“生物集成电路”，从而产生超微电路的“有机电子计算机”。这种计算机的运算速度将比目前最先进的微计算机快一百

万倍。生物工程还导致完全新型的化学工业，今后将用生物工程生产有机化学产品。可以说，生物这部复杂的机器，比人工的化工厂不知要高明多少倍。一个最简单的例子是，牛吃的是草，但产生的却是牛奶，如果能人工仿制牛的生化反应过程，那将带来无法估计的经济效益。

就近期而言，生物工程同工、农、医各个领域的关系越来越密切。抗生素、氨基酸等微生物发酵工业所需的优良菌种，家畜和作物高产、优质、抗逆良种，遗传疾病的预防和治疗等，都要在遗传学理论指导下进行。由于分子遗传学的发展，遗传学对社会主义的“四化”建设将作出与日俱增的贡献。基因工程的出现，无可辩驳地证明了基因遗传学说的正确性，标志着遗传学造福于人类的一个重大突破。目前生物工程技术的应用已形成一种最兴的工业，在一些先进国家里，纷纷建立起一批专门研究和生产的机构或部门，在美国至少已有数百家有关制药、食品、能源、矿产等工业公司或工厂设有生物工程部门。在我国也正在积极开展这方面的研究。

既然生物工程具有这样重要的意义，那么如何发展我国的生物工程呢？

我认为我们首先想到的应该是智力投资。据我所知，法国在开始搞遗传工程时，首先提出的是非物质性的投资，是在遗传工程领域每年培养二百名博士研究生。日本的遗传工程起步较晚，但据去年统计，也已有四千名博士在从事这方面的研究。说明要发展生物工程，要以培养人才为起点，这是高校义不容辞的任务。

再就是要坚持理论联系实际的原则，积极为四化作出贡献。在遗传学、生物化学、微生物等生物工程有关学科的研究中，要注意研究解决当前工农业生产、医药卫生和国防建设等方面提出的各个具体问题；同时又要着重从理论上进行总结和探讨，注意揭示内在的规律。当前，遗传学理论研究的重点应该是弄清真核细胞基因的结构、功能和调控，这是遗传学和分子生物学进一步

阐明生命本质的起始点。在应用研究方面，应该加速运用 DNA 体外重组、基因克隆化和体细胞融合等先进技术，集中人力和物力，确定若干领域和单位，有重点地在生物工程领域内取得突破。

第三点，要注意生物工程与各学科的相互渗透。从近十年来遗传学发展的历史来看，遗传学的飞速发展在很大程度上得助于与细胞学、微生物学、生物化学、化学、物理学、数学、计算机科学、微电子学等学科的相互渗透，使人们对遗传物质的认识从抽象的符号到客观实体，从细胞到细胞核、到染色体、再进入 DNA 分子内部。今后遗传学的进一步发展，必定会对其它学科提出更多的要求；其它有关学科的发展，也必将促进生物工程的发展。所以在培养人才时，除加强基础理论和基本操作外，还应重视学科之间的渗透和交流。

第四点，为迎接世界新技术革命的挑战，我们要结合国情制订对策和发展规划，切忌照搬照抄。生物工程兴起时，美国的做法是建立专门的遗传公司，而日本则是把生物工程和原有企业相结合，用生物工程技术改造原有企业。我们应更多地借鉴日本的做法。我国许多传统的出口产品，如茶叶、桔子、大豆等，由于品种没有改进，有的已从出口变为进口。这就需要用生物工程技术去改进和提高，需要人去做大量的基础工作。

教育部部属高等学校前几年在生物技术的各个方面已开展一定的工作，取得了不少成绩，形成了一支具有较高水平、一定数量的骨干队伍，实验室条件也有了改善。通过这次规划讨论，进一步明确主攻方向和优先发展领域。这一切必将促进我国高校在培养生物工程人才和发展我国生物工程技术的基础研究和应用研究等方面发挥积极作用。

新产业革命的势头正在到来，作为标志之一的生物工程受到人们的注目，我国生物工程科学工作者肩负重大的历史使命，要为发展我国的生物工程，为我国实现四个现代化作出新贡献！

生物工程技术研究开发现状和展望

一、生物工程的定义、技术体系和特点

(一) 生物工程学的定义

生物工程学(Biotechnology),也称生物技术或生物工艺学。是七十年代初在分子生物学和细胞生物学基础上发展起来的一个新兴技术领域。由于基因重组、杂交瘤、固定化酶和动植物细胞大规模培养等技术的出现,人们运用生命科学的新成就,定向设计构建具有特定性状的新物种或新品系,结合发酵和生化工程原理,加工生物材料,在医药、食品、化工、能源、农业和环境保护等领域中为社会提供商品和服务,形成现代生物工程学。

生物工程的产生和发展涉及许多学科,包括分子生物学、细胞生物学、遗传学、微生物学、化学、物理学等基础学科;同时又具有工程学现代技术,所以是一门新型的应用技术科学。

(二) 生物工程学的技术体系

一般认为,生物工程学的技术体系主要包括基因工程、细胞工程、酶工程、微生物发酵工程和生化工程五个方面。

1. 基因工程——主要是基因重组技术。对不同生物的遗传物质(基因),在体外人工“剪切”、“组合”和“拼接”,使遗传物质重新组合,然后通过载体(微生物质粒、噬菌体、病毒等),转入微生物或细胞内,进行无性繁殖,并使所需要的基因在细胞内表达,产生出人类所需要的产物,或创建新的生物类型。这种获得新功能的微生物一般称为“工程菌”。这一技术于1973年在美国首先成功。

1976年，美国第一家基因工程公司宣布成立。1981年，首批基因工程商品开始投放市场（牛生长激素、幼畜腹泻疫苗、人胰岛素等）。到1985年，估计会有更多的产品正式投放市场。

2. 细胞工程——包括细胞融合、细胞大规模培养和植物组织培养快速繁殖技术。

细胞融合是指两个不同种类的细胞，通过生物学、化学或物理学方法，使之融合在一起，从而产生出兼备二个亲本的新的遗传性状的细胞。它可以是种间、属间，甚至是动、植物细胞之间的融合。最引人注目的是1975年在英国首先建立的淋巴细胞杂交瘤技术，用以生产单克隆抗体，被誉为免疫学上的一项重大技术革命。国外已研制出数百种单克隆抗体，四十多种已实现了商品化生产，建立了新兴产业。

细胞大规模培养技术，是以工业生产为目的，不受气候、季节等限制，从大量培养的细胞中获得药物和其它有用物质。如日本、苏联和西德已用生物反应器，大量培养人参细胞，生产其有效药用成分——人参皂甙取得成功。

植物组织培养快速繁殖技术，是利用植物组织、细胞的全能性，进行快速的无性繁殖。它在扩大良种繁殖系数、纯种栽培、无病毒种苗、名贵花卉苗木等方面的应用已取得成效，国外兰花工厂等新兴产业已正式成立。目前，通过组织培养技术可获得植株的植物已有近千种。

3. 酶工程——主要包括酶的开发与生产、酶的固定化和酶的分子改造、修饰技术。

酶是一种生物催化剂，本身是蛋白质，其催化效率高出无机催化剂千百倍，而且是在常温、常压下进行。到目前为止，自然界中被检测过的酶达2500多种，有工业开发前景的50—60种，但实际已被运用于工业生产的仅10余种。酶的主要来源是微生物。所谓酶工程，就是在一定的生物反应器中，利用酶的催化作用，将相应的原料转化成所需的产品。

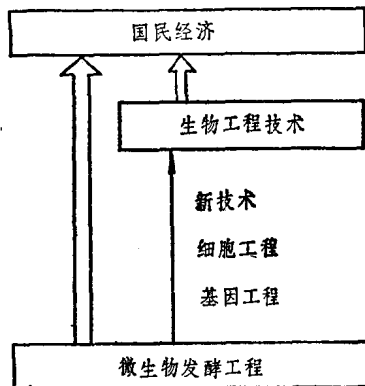
酶（细胞）的固定化技术，是在1969年从日本开始发展的。

他们将酶与高分子化合物结合在一起，成为固相，便于长期反复使用，进行连续化生产。国外已有多种固定化酶(细胞)，应用于氨基酸、高果糖浆、半合成抗生素等工业化生产。酶的固定化技术将进一步扩展酶工程的应用面。

酶的分子改造和化学修饰技术，是通过酶分子主链的“切割”、“剪接”和侧链基因的化学修饰，以改变酶的物化性质（如提高稳定性）及生物活性（解除抗原性、增加酶活力等）或赋予新的功能。在生产实践上很有价值。

4. 微生物发酵工程——包括菌种选育、菌体生产、代谢产物的发酵以及微生物机能的利用等。

微生物发酵工程是利用微生物的特定性状，通过现代化工程技术，生产有用物质或直接应用于工业化生产的一种技术体系；是将传统的发酵与现代的DNA重组、细胞融合等新技术结合并发展起来的现代发酵技术。作为现代科学概念的微生物发酵工业，是本世纪四十年代随着抗生素工业的兴起而得到迅速发展的。目前已相继建立了许多独立的工业体系，如抗生素、酶制剂、氨基酸等工业。它的地位和作用如下图所示：



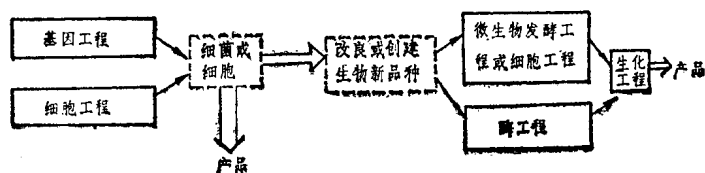
5. 生化工程——包括生物反应器的设计、传感器的研制和产品的分离、精制技术。

生物反应器是生物技术开发中的一个关键设备，它为活细胞或酶提供适宜的反应环境，以达到细胞增殖或产品形成的目的。国外已实现了自动化和程序控制，并向大型化、多样化和高度仪表化发展。

各种传感器是用以进行生物反应过程中参数的检测与调控。

许多新的化学的、物理的分离技术，如液—固相高效分离技术，新型分离介质等，已在生物产品中广泛应用，取得了良好结果。由于生物产品品种繁多，性质各异，必须采用不同的分离、精制技术。

以上五个方面的技术体系是互相依赖、相辅相成的。但在这些技术系统中，基因工程是主导，虽然酶工程、微生物发酵工程和细胞工程各有其自身的技术内容和发展领域，但是只有用基因工程改造过的微生物和细胞，才能真正按照人类的意志，产生出特定的生物工程产品，才能赋予这些技术以新的生命力。相反地，微生物发酵工程又常常是基因工程、酶工程的基础和必要条件，而生化工程则是其它技术系统转化为生产力所必不可少的重要环节。正是由这五个工程技术系统共同组成了现代生物工程。它们的关系如下图所示：



（三）发展生物工程的战略意义

世界各国都十分重视生物工程的研究开发，这是基于以下一些基本认识。

1. 由于生物工程的发展，特别是基因重组技术的成功，使人类进入了按自己的需要人工创建新生物的伟大时代，其意义不亚于原子裂变和半导体的发现。

2. 生物工程是世界新技术革命的三大支柱之一，将是下一代新兴产业的基础技术，而今后10—20年的时间里，正是建立和发展这一新产业的重要时期。

3. 生物工程是现实的生产力，同时又是更大的潜在的生产力。在一些发达国家，以生物工程为基础的工业部门，已成为国民经济的重要支柱。但生物工程还是刚刚崭露头角，它对生产技术的革新和人类社会的发展将产生极其深远的影响。

4. 从生物工程研究开发的前景来看，它将为解决世界面临的能源、粮食、人口、资源以及污染等严重问题开辟新途径。直接关系到医药卫生、轻工食品、农牧渔业以及能源、化工、冶金等传统产业的改造和新兴产业的形成。

越来越多的事实证明，生物工程的发展必将极大地造福于人类。

二、国外生物工程研究开发的现状和展望

随着生物工程的研究和技术开发的不断深入，在世界范围内出现了“生物工程热”，并开始从实验研究进入了大规模生产应用的阶段。现从它在有关产业中的研究和开发的情况，分别介绍如下：

（一）医药卫生方面

生物工程应用于制药工业，不仅可生产出大量廉价的防治人类重大疾病的新药物，而且将引起制药工业的重大变革。

医药工业是生物工业研究开展得最活跃、进展最快的一个产业。到目前为止全世界从动物、植物、微生物中获得的生化药物约400多种，还有100多种是临床诊断用的试剂。传统的生产工艺，是从生物体的器官、组织、细胞、血液或尿液中提取，由于受资源的限制，无法满足需要，且单价昂贵。现在利用基因工程技术，可以通过“工程菌”高效率地生产出人胰岛素、干扰素、生长激素、乙型肝炎疫苗等药物。过去生产10克胰岛素，需要猪或牛的胰腺

1000磅，如今基因工程的“工程菌”，只需200升发酵液。用“工程菌”生产人的抑长素，9升发酵液中的含量，就相当于从大约50万头羊的下丘脑中提取得到的量。干扰素用基因重组的微生物发酵生产，每升菌液可达 2.5×10^8 单位，相当于1200升人血中的获得量，可使治疗一个肝炎病人的费用从原有的2—3万美元，下降到200—300美元。乙型肝炎病毒的血清疫苗，对乙肝有良好的预防作用，但血源有限，同时还有可能带有病毒颗粒的污染，在应用上有很大局限性和危险性。由于有了基因工程技术，可使病毒表面抗原基因在大肠杆菌和酵母中表达，生产乙型肝炎疫苗，为乙肝的防治带来了希望，它的价值是不能用金钱来计算的。

单克隆抗体在疾病诊断上起了突破性的作用，准确、灵敏、快速，因此发展极快。如用优质杂交瘤株接种小鼠，每只小鼠可产单抗10毫升，价值数千美元，因而成为西方某些人的“生财之道”。如人—人淋巴细胞杂交瘤成功，制备出某些严重危害人类健康的病原体的单抗，就可以用于治疗或作为载运有效药物至病灶的“生物导弹”，它将为解决癌症治疗作出贡献。

抗生素是一大类常用药物，国外具有高效、低毒的半合成抗生素，如青霉素、头孢霉素的产量已占80%左右。它的生产需要酰化酶裂解。可以用基因工程技术，使大肠杆菌酰化酶的活力提高数十倍，大大促进了抗生素工业的发展。

根据美国商业部1983年“工业景况年报”预测：到1990年，各种新药产值将达100亿美元，仅治疗用的多肽、酶和氨基酸三类生化药物，即可达80亿美元。又据美国有力调查公司预测，干扰素上市五年后，年销售额可达30亿美元，而国外需要量将是美国的三倍。抗生素的产量到本世纪末，年产值将达到405亿美元，可见经济效益是十分显著的。

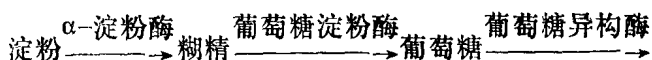
（二）食品轻工方面

生物工程在食品轻工中的应用面广量大，产值高，不仅可为社会提供更多优质食品和日用品，还为加速国民经济的积累作出贡献。

用生物工程技术来改造现有食品工业，同时开发新产品、新工艺。它主要包括酶制剂的开发利用，氨基酸的发酵生产，新糖原的开发，酒类酿造新工艺，以及作为食品添加剂的维生素、食用色素等等。举数例说明之。

氨基酸可作为食品和饲料添加剂、调味剂、营养剂、代谢改善剂、药物、化妆品、洗涤剂等等，发展十分迅速。日本的保健饮料、人工合成膳食等，都是在食物中添加各种人类必需氨基酸、维生素等而制成的，为增进国民健康起了十分重要的作用。如食品和饲料中添加少量赖氨酸，就可提高对蛋白质的利用率，这种措施称为食品的营养强化。过去赖氨酸是用猪血蛋白质水解的传统工艺生产的，价格高，产量低。如今改用微生物发酵工程，产量高，价格低，经济效益十分显著。如筹建一座年产2000吨的赖氨酸工厂，约需投资3000万元，两年建成后，年产值可达4000万元，净利润约2000万元，一年半即可收回全部投资。利用基因工程或细胞融合技术，还可使产量成倍提高。这不能不认为是投资少、周期短、效益高的新兴产业。

利用淀粉为原料，酶法生产高果糖浆，在美国和日本已用计算机控制进行自动化连续生产。



高果糖浆

1983年，美国用于饮料的高果糖浆年产量达600万吨，减少蔗糖消耗量的50%。美国 Cetus 公司采用固定化的吡喃环糖氧化酶与化学催化相结合，获得了纯的果糖，中试已成功。

门冬酰胺——苯丙氨酸甲酯二肽，是一种新型甜味剂，其甜度比蔗糖高200倍，可用酶法或发酵法生产。

产自西非植物中的一种马槟榔甜蛋白，按分子浓度计，比蔗糖甜十万倍，按重量计甜1,600倍，有关的基因工程研究正在积极进行，如能成功，就可大量生产。

随着洗衣机的日益广泛使用，加酶（蛋白酶、脂肪酶、淀粉

酶)洗涤剂(粉),也迅速发展起来了。

运用固定化活酵母和酶进行啤酒连续发酵的装置已在法国初步成功。此工艺有几个优点:(1)酵母和酶可反复使用;(2)滞留时间仅90分钟;(3)质量有保证。这将引起啤酒生产工艺的巨大变革。

据美国 Predicasts 公司预测:到1995年,生物工程的产值在食品饮料方面高达1030亿美元。仅氨基酸一项,1979年国际市场规模为16.5亿美元,预计到1985年将超过25亿美元。

(三) 农牧渔业方面

农业将是生物工程技术应用的广阔天地,将促进农业真正向现代化方向发展,为解决粮食和副食的高速度发展开辟新途径。

根据美国“未来行动委员会”预测,到2015年时,世界人口可能增长到80亿,对粮食和食物的要求至少翻一番。而耕地面积不可能大量增加,因此,必须提高单产,才能达到这个目标。美国农业部科学家认为,采用生物工程,在细胞和分子水平上研究植物,将导致一次新的“绿色革命”,从而大大增加农产品产量。美国领导政策调查研究的J. Murray博士认为,“到1996年,从农业遗传工程回收的利润可比医药业高十倍”。又据美国 Predicasts 公司预测,到1995年,利用生物工程在农作物、蔬菜、水果等方面的产值将达500亿美元,在畜牧业、养禽业、渔业方面,产值可达480亿美元。但更多的人认为,生物工程在农业方面的应用难以估量,他们认为随你怎样去估算也不会太高。各国都把生物工程在农业上的开发应用列为重点。现从下列几个方面加以说明。

1. 畜牧、渔业。动物新品种的培育是畜牧、渔业的重要环节。美国由于育种程序的改进,采用了生物工程技术,使全国奶牛数从1980年的2800万头,减少到1983年的1100万头,但产奶量却提高了二倍,这些高产牛群是从不到100头公牛配种而人工繁殖的。

1983年,美国一个研究小组,把大白鼠的生长激素基因,注入小白鼠的受精卵,结果小白鼠生下的幼鼠,其体重竟比一般小

白鼠增加二倍，这就是所谓人工构建的“超级老鼠”的成功。并且发现外源基因可以高效地进入几乎所有的组织细胞，还可稳定地与染色体结合，可以世代相传。各国科学家正在利用这一成果，用以定向地改造现有家禽、家畜和鱼类，以期获得更大体型的种型。

最近澳大利亚报道，他们将用生物工程来培育自动脱毛的大体型绵羊，主要用的是生长激素。

动物的生长激素可促进动物的生长，在代谢中促进蛋白质的合成和脂肪的消耗。1973年就有人报告，给奶牛注射生长激素可使产奶量提高18%，而生产每公斤奶所消耗的饲料却可降低29%。猪注射生长激素后，不仅长得快，而且瘦肉比例大大增加，肥膘减少，肉中蛋白质增高，脂肪含量减少，生产效益十分显著。注射生长激素还可使羊毛和鸡蛋的产量提高。但动物中生长激素含量很低，1000头猪的脑垂体只能获得450毫克，1000只鸭的脑垂体只能提取2.5毫克。而要使猪获得增产效益，就需生长激素1克左右。因此用传统提取的生产工艺显然没有生产意义。然而可用基因工程技术，使生长激素基因在微生物中获得表达，国外已正式投产。

兽用疫苗是发展畜牧业的重要保证。如同人类所有疫苗一样，生物工程技术所生产的疫苗，将使传统疫苗制品的生产黯然失色。1981年，美国和西德用基因工程方法，通过大肠杆菌制备的口蹄疫疫苗获得成功。美国加州遗传工程公司已投产试制，并计划由单型疫苗发展成多型疫苗。英美联合小组最近报告，已人工完成一种口蹄疫合成多肽疫苗，免疫动物后可抵抗同原病毒的攻击。如将不同血清型病毒的合成肽偶联在同一载体蛋白上，制成多型疫苗，那么，目前疫苗的安全性和抗原变异问题，都可迎刃而解了。合成多肽疫苗无疑是一条新途径、新方向。到目前为止，已研制成功的还有：幼畜腹泻疫苗、狂犬病毒疫苗以及草鱼出血病疫苗等。

2. 农作物、花卉、苗木。基因工程在作物方面的应用还处于