

生物工程的研究和应用

〔 内 部 资 料 〕

陕西省科学技术情报研究所

1984年10月

目 次

一、前言.....	(1)
二、生物工程及其在国内外的研究进展概况.....	(1)
(一) 生物工程的定义及内容.....	(1)
(二) 国内外研究进展概况.....	(2)
三、生物工程在各领域的研究和应用.....	(8)
(一) 医学及制药.....	(8)
1. 医学.....	(8)
(1) 免疫学.....	(9)
(2) 遗传学.....	(13)
2. 制药.....	(17)
(1) 干扰素.....	(17)
(2) 激素.....	(18)
(3) 疫苗.....	(20)
(4) 抗生素.....	(21)
(5) 镇痛剂.....	(22)
(6) 维生素.....	(22)
(二) 化工.....	(22)
(三) 食品.....	(25)
1. 制糖.....	(25)
2. 乳制品.....	(26)
3. 调味剂.....	(27)
4. 食品香料.....	(27)
5. 饮料.....	(27)
6. 人体必需氨基酸.....	(28)
7. 单细胞蛋白.....	(30)
8. 其他方面.....	(31)
(四) 农牧业.....	(32)
1. 农业.....	(32)
(1) 植物的育种与繁殖.....	(32)
(2) 生物固氮.....	(40)
(3) 生物防治病虫害.....	(42)
(4) 植物单克隆抗体技术.....	(43)
2. 畜牧业.....	(44)
(五) 能源.....	(45)
1. 酒精生产.....	(45)

(1) 国外再生能源的发酵探索路线.....	(47)
(2) 用固定化酵母细胞生产酒精.....	(48)
(3) 我国酒精生产概况.....	(49)
2. 生物气.....	(50)
3. 生物燃料电池.....	(50)
(六) 环境保护.....	(51)
(七) 矿业.....	(52)
1. 细菌浸矿.....	(52)
2. 微生物采油.....	(53)
(八) 其他.....	(56)
1. 苏联利用遗传工程制造生物武器.....	(56)
2. 国外人种银行.....	(57)
3. 美国科学家研究选择婴儿性别的方法.....	(57)
4. 新疾病的传播.....	(57)
四、陕西省生物工程研究和应用概况, 存在的问题及有关建议.....	(57)
(一) 陕西省生物工程研究和应用概况及存在问题.....	(57)
1. 基因工程.....	(58)
2. 细胞工程.....	(59)
3. 植物细胞工程.....	(59)
4. 动物胚胎移植技术.....	(59)
5. 发酵工程.....	(59)
6. 酶工程.....	(60)
二, 对陕西省开展生物工程技术研究和应用的几点建议.....	(60)
主要参考文献.....	(64)

生物工程的研究和应用

一、前 言

生物工程是新技术革命中一重要组成部分。它是由古老的发酵工艺学基础上发展起来的一门新兴学科。在新技术革命中所占的地位仅次于以微电子技术为“国王”之后。被誉为新一代技术中的“王后”。

自从七十年代以来，美国第一次从大肠杆菌脱氧核糖核酸的基因片断中人工分离出基因以后，又将基因片断转移到大肠杆菌才赋予生物技术一新的内容。从五十年代生物科学深入发展的基础上，七十年代初由于重组DNA技术、细胞融合和细胞培养技术以及生物反应技术的发展运用，使生物科学进入一个飞跃发展的时期，才出现了这门新兴的学科——生物工程（生物技术）。由于各新兴技术的发展，加速生物工程技术的进步，使生物工程无论在研究机构，应用领域都飞速进展，取得了一个又一个的成果，开创了一个能由人工制造得出的新的生命形式的世界。揭开了生命的奥秘。应用生物工程技术解决了许多用常规方法所不能解决的难题。如人工合成了干扰素、胰岛素、克隆体，培育出高产、抗逆、固氮能力强的优良作物品种，探索到提供新能源、新的食品成分、汲取矿业资源及净化环境等生物学新工艺。

为了紧密配合新技术革命的开展，及时向有关领导和同志们反映生物工程在国内外各领域的研究、应用和进展情况，我们针对我国尤其是本省对这一课题研究紧迫感和对情报的需要，开展了专题情报调研。调研中注意了从实际出发，结合我国国情，摆好总产值翻番的总目标和现代生物工程的关系，本着长远规划与当前需要结合，发展生物工程的新兴技术与改造传统技术及取得经济效益和社会效益相结合原则，博采众家文献进行分析综合，还到有关科研、生产单位进行了调研。概述了生物工程国内外研究、进展情况，在各领域的应用、科技成果、经济效益以及当前研究和应用中存在的问题与有关建议。在各方支持下编写出这一专题综述资料。我们期望能在有关生物工程的规划、研究、生产和应用中，起到一定参考作用，为我国国民经济和四化建设作出微薄的贡献。本资料由陕西省科学技术情报研究所王仲东、韩学仁、郭君畅同志共同参加编写、出版及校对。由于我们水平有限，时间仓促，不妥之处在所难免，恳请批评指正。

二、生物工程及其在国内外的研究进展概况

（一）生物工程的定义及内容

所谓生物工程就是将生命科学知识用于工、农业及其他方面的技术。它包括基因工程，细胞工程、酶工程和发酵工程四个方面。

基因工程：是用人工的方法把不同生物的基因（一切生物的遗传因子）从生物的体内取出来，在体外进行切割，彼此搭配，再放到生物体内，使遗传特性重新组合，创造出新的生物类型。

细胞工程：是指以细胞为单位，通过人们的精细操作，使细胞的某些遗传特性按照人们的意愿发生改变，从而达到改良和创造新品种。它具体包括有原生质体融合、细胞器移植、染色体工程及细胞诱变等。细胞和组织培养则是研究细胞工程必备的技术基础。

酶工程：即利用酶、细胞或细胞器等具有某些特异性催化功能，借助工艺学手段和生物反应装置，生产人类所需要的产品。它包括酶的开发生产；固定化酶和固定化细胞技术；酶分子的化学修饰技术；固定化酶反应器的研究和设计；酶的分离提纯技术等。

发酵工程：又称微生物工程。它是利用微生物的某种特定功能，通过现代化的工程技术手段产生有用物质或直接地把微生物应用于工业化的生产；微生物初级和次生代谢产物的发酵生产；微生物对某些化学物质的修饰和改造；矿物资源的微生物浸提及微生物对有毒物质的分解等。

（二）国内外研究进展概况

生物工程与国民经济的关系十分密切。随着生物学研究的深入开展，生物工程已从宏观到微观，从细胞到分子，从定性到定量而发展起来的一个新兴领域。它对人类未来社会的影响不亚于微电子学、半导体、原子能、宇航工程、海洋工程等新兴技术。它能解决能源、粮食、疾病、环境污染等当今世界面临的一系列问题。不久将来将会形成一个全新的产业部门，到2000年将是生物工程的时代。

在基因工程方面，美国已把不同生物的基因转化到细菌中去，成功地进行了无性繁殖。随之而来，基因工程产品也开始投入市场。如人血清白蛋白是一种昂贵的生物药品，过去采用人体血液作原料进行生产，现在科学家们能通过遗传工程的方法，把人体血液的某种基因转移到普通细菌中去，用细菌生产血清蛋白，并已投入一定规模的生产，年销售量已达100吨，价值5亿美元。法国基因公司最近也实现了批量生产。

美国科罗拉多州大学动物繁殖实验室利用细胞工程，成功地进行了牛胚胎移植，据统计，美国北部一些农牧场的母畜年产籽率平均提高了10倍，最高可达50倍，促进了良种奶牛繁殖的商品化。

日本一研究所最近研制成功利用激光在一细胞内植入不同基因的新方法。该方法是用激光瞬间照射混有活细胞和另一种遗传基因碎片的培养液，当细胞膜被激光打出小孔后，遗传基因就进入活细胞内。不到一秒钟，活细胞上的小孔就自行修变，恢复了原状。

在这以前，植入基因一般用两种方法：一是植入脱氧核糖核酸于细胞内的硫酸钙沉淀法，使脱氧核糖核酸被细胞所摄取。二是在显微镜下用极细的针在细胞上刺孔植入基因。这两种方法都会损伤细胞。而运用激光，不仅不损坏细胞，而且还提高了植入效率，并打开了未来自动植入基因之门。新的方法还将有助于遗传学在许多重要课题上的研究，包括解释基因机制和植物杂交等。

医药是生物工程研究最活跃，发展最快的一个产业，1981年来，人胰岛素产品开始大规模进入市场，人体生长素，干扰素，乙型肝炎疫苗等十多种药物，均作为基因工程的产品进入中试生产。

食品方面，人体需要的氨基酸是生物工程生产的一大类产品，其他甜味蛋白，凝乳蛋白酶和食用色素发酵，均已进入试验性生产阶段。

农业方面，目前世界上约有600多种植物，已能通过细胞培养再生成植株。现有10多种重要经济价值的果树、药材、花卉、蔬菜、糖料等植物，通过植物细胞培养，可以进入商品化生产。

化工方面，生物工程的渗透，不仅引起了化学工业的改革，克服了化学高温、高压的弊病，而且通过基因工程可以按需要创造出新的产品。

在矿业方面，据世界20个大矿山统计，每年用细菌浸出的铜达20万吨。

在环境治理方面，科学家们正在探索用基因工程的手段，构造超级细菌，处理大面积石油污染。

生物工程正在向人类提出无限多样的物质财富，社会的方式也正在发生深刻的变化，生物工程的发展前途无量。据报导，目前全世界在这方面的总投资已达50亿美元。美国估计，仅就化学工业一项来看，到本世纪末，用于生物工程方面的总投资可逾400亿美元。再过5—20年，用生物工程技术生产的产品将不少于160种。日本工业技术院预测，到本世纪末，日本的生物工程产品市场规模可达300亿美元。又据美国技术发展中心估计到1990年，美国生物产品市场规模将超过270亿美元。有关专家认为，本世纪末，生物工程产品世界市场价值，仅美国和西欧一些国家就可达1600亿美元。我国在生物学、遗传学、微生物学、细胞生物学、物理学与化学研究和科研力量上具有相当的基础，生物工程的开发和生产应用现正在发展，从规模上看，比国外一些国家尚小，新技术开发还处于初试阶段。现我们可以相信，在党的领导和科研工作者们共同努力下，我国生物工程的研究与应用必将进入世界先进行列。

生物工程技术是当代科学技术最活跃的前沿阵地，具有重大的理论意义和实践意义，引起了整个科学界和各国政府以至企业家、金融家的极大兴趣，各国政府纷纷制定规划、部署战略，争先恐后建立专门机构开展研究，拨巨款开展小规模的开发工作。为了确保其工业居世界名列前茅的地位及企业得以生存而展开激烈的竞争。例如：

日本：为了实现技术立国的目标，迎接第三次技术革命，把生物工程同新能源、新材料和信息技术一起作为四个主攻方向。日本的发酵技术居世界首位，与微生物有关的工业构成占全国税收的百分之五，微生物技术及应用已成为一个重要的技术领域。但在遗传工程等生物工程的基础理论研究方面，还落后于美国及西欧一些国家。日本政府为推动这项工作，进行了大规模的宣传活动，而今生物技术研究可以说席卷全国。在食品、医药、化工等行业中，日本的企业十有八、九都开始了这方面的研究，研究经费每年以百分之二十的速度增长。1981年7月，通商产业省制订了1981年开始的生物工程十年规划，投资310亿日元。日本政府成立了生物工程委员会，以推动生物技术的发展。1981年，日本利用生物工程学的公司有100家，现在已增加到170多家，其中具有竞争能力的有十多家。对发展生物工程技术最感兴趣的公司是化学、医学和食品加工等公司。

为了促进生物工程的应用,一些大型化学公司纷纷建立了规模巨大的生物工程学研究
所。国家每年给予大量的投资。

日本生物技术研究和发展投资

部门	公司数	1982年投资数 (亿日元)	比1981年增长 (%)
食品业	22	119	27.9
纺织、造纸业	9	61	20.3
制药	12	69	20.1
遗传化学	47	191	20.1
其它	22	38	-1.7
总计	112	478	19.8

到2000年,日本的生物工程学产品的市场估计为4—6兆日元,生物工程学工业可
望发展成为产值达5兆日元的工业,能源、农业—食品、化学—医药这三个部门将各占
生物工程学产品的三分之一。

日本政府认为要赶超美国并与欧洲各国争雄,当务之急是大量培养从事生物工程研
究的人材。日前,在日本的民间企业中,从事生物工程研究的技术人员只有4000人左
右,数量不足美国的二十分之一,去年虽然培养了1500名专业人员,也无力同欧美国家
竞争。最近日本通产省决定采取措施,大量培养从事生物工程研究的专门人材,争取10
年内使人数增加4倍,并在技术上赶超美国。

美国:美国在生物工程学研究开发方面居领先地位,目前利用基因工程由微生物生
产有关物质,正是以美国为中心在世界各国急速的进行研究,除美国政府考虑建立一个
专门研究机构外,斯坦福、哈佛大学和冷泉港都设有世界第一流基因工程试验室,杜邦、
孟山等这些大公司都相继建立了大规模生物工程研究院。经营以基因工程为轴心的生物
工程公司有157家,涉及生物工程领域的460多家。美国在生物工程学的投资比对喷气机
和电子计算机兴旺时期的投资要多得多。在工业部门,主要解决生物工程技术中的生产
问题,研究具有经济效益的生物新制品以代替旧制品,投资逐年增长,1979年为8000万
至1亿美元,1981年为5至7亿美元,最近两年又有新的增长,就杜邦公司一家企业而
言,1982年生物工程的研究投资即达1.2亿美元,这家公司在1981年就已投资8500万美
元,专门兴建了一座新的生命科学研究中心。学术界,主要指高等学府和研究机构,它
们主要从事生物工程的基础研究工作。美国大学中的教授,已愈来愈多地与工业界挂
钩,帮助企业界发展生物技术。有些教授还自己兴办企业,从这一领域研究中获得利
润。

美国联邦政府和国会,对生物工程的商业化持积极态度,每年拨几亿美元资助生物
工程的研究工作和商业化生产。

继「硅谷」之后,美国又一颗科技明珠——「基因谷」从旧金山附近放出异彩。近十
年来美国已有200多家生物工程公司在「基因谷」奠定基业,其中既有名噪全美的大企
业,也有中小企业。目前,「基因谷」已超过被誉为生物科学摇篮的华盛顿和波士顿地

区，正在跃居为生物技术工业的新中心。

在美国「基因谷」的技术力量来自三方面：一是附近大学的「脑库」；二是以高酬招揽的四方英才；三是许多公司的董事、经理本人就是教授、学者或工程师。如全美最大的遗传技术公司，就是由DNA发现者之一的赫伯特·博耶和一个风险资本家联合创办的。西特斯公司的董事和经理中就有医学教授、分子生物学家。在「基因谷」学者屡见不鲜，他们既精通业务又富有开拓精神。

他们分别选定突破口后，即全力以赴地进行研制，争先做出惊人的发明，以便引来各方资金，如1981年秋建立的生物应用系统，9个月后即开始出售第一批产品—蛋白质定序器和DNA综合器，目前它已控制了世界市场上这两种产品的百分之九十五和百分之七十五。

面对日本、西欧以及国内各地区的竞争和挑战，美国生物科学群英荟萃的「基因谷」会继续发展下去，并为人类创造出奇迹。(50)

苏联：苏联政府十分重视生物技术的发展，1981苏共中央和部长会议作出“关于加快分子生物学和分子遗传学的发展及其在国民经济中应用的措施”的决定，将生物技术列为第十一个五年计划（1981—1985）期间三大基本发展方向之一。1981年又作出了“关于生物学和生物技术进一步发展及其成就在医疗、农业和工业上的利用”的决定，并动用了不在五年计划预算内的特殊财政储备。苏联科学院一位副部长预言，生物技术将在苏联科学中占有主导地位。目前苏联在石油酵母的研究开发方面处于世界领先地位，年产量达100万吨以上。在氨基酸研究方面也有相当高的水平，用遗传工程方法生产氨基酸居世界第一位。但是苏联在整个生物工程领域还是比较落后的。苏联政府已决定设立专门机构，以加速生物工程的工业化过程。要求生物工业的发展速度比其他工业快四倍。并把研究的重点放在农业方面。

英国：英国有100多家官设民办的生物工程学研究中心。在阐明脱氧核糖核酸的分子结构，遗传密码的基本性质和分子生物学的理论研究上有过重大贡献。在应用方面也有很大进展。为了确保这门新兴科学技术的先进地位。政府把生物技术作为英国优先发展的四项技术。并建立了全国性的生物技术协调委员会和生物技术管理局。前者协调行业的工作，后者是在工业部门推广科研成果。英国科学教育部所属的医学研究委员会和农业研究委员会的总预算中，用于生物工程技术各占百分之十八左右。1982—1983的财政年度中，仅医学研究委员会用于生物技术研究经费就达1870万英镑。1982年英国政府提出了一个资助生物技术的新方案，这样做是为了生物技术在英国的发展。英国工业部在1983—1985年中，在咨询、研究和理论等科研项目方面花费1600万英镑。

部长们指定，这笔钱在科研项目可行性的研究与发展，以及工艺加工上，200万英镑的投资用于发展位于波顿唐的应用微生物学研究中心试验厂的设备，并建立一个新的动物细胞和杂交瘤的国家收集机构。同时对帕茨森特高级技术咨询中心和准备发展微生物制造微生物塑料的英国化学工业公司也给予援助。

1300万英镑余额的大部分用于资助英国工业部在哈威尔和沃伦斯普林建立的研究机构与新的生物工艺学研究所以及研究中心的合作项目。资助方案最精彩的部分是生物传感器和工艺工程原理，例如，发酵罐的设计和哺乳动物细胞的大规模生长。

法国：生物工程技术是法国优先发展的领域之一。他们制订了1981—1990年生物工程技术发展规划，争取到1990年时，使法国生物技术产品在国际市场上所占的比例由百分之七点五提高到百分之十。密特朗总统声称：“法国要成为欧州的日本，成为科学技术的第三强国，而生物技术成了法国这次技术革命的主要轴心，投资比上届政府增加五倍。法国政府除决定新建四个生物技术转让中心外，还实行研究津贴，改善晋升制度来吸引生物技术专家进入产业部门工作。准备每年培养200名生物技术的专门人材。国家成立了由科学界、企业界和社会经济界人士参加的生物技术委员会，由政府科技部长负责。决定在十年规划第一阶段的后三年，将拨款8.8亿美元，力争使法国在生物技术方面成为领头力量。

法国科学家预言，八十年代科学将以遗传工程和驯养细菌的名义进行生物革命。由于生物技术的利用，法国计划从1979年生物能产量相当于300万吨石油提高到1985年生物能产量相当于600万吨石油，占全国能源需要量的百分之三，到2000年可达到10—12百万吨。1980年政府拨给国家太阳能委员会的经费达800多万美元。用于发展能源种植园和藻类生产。

西德：西德政府很重视发展生物技术，制定了全国性的生物技术综合计划，并纳入国民经济发展规划中。拨巨款发展生物工程，1982年生物技术研究经费为5300万马克，1983年为6300万马克，比上年度增加百分之十四点五，增长幅度仅次于微电子学。

最近西德几家主要化学公司正在对美国或本国的大学和研究中心进行投资，以加速遗传工程的研究工作和人材的培养，赫西斯染料公司决定在今后10年内向美国哈佛大学投资5000万西德马克。将从哈佛大学获得技术资料和对职员进行培训的便利。

西德三大化学公司之一的巴登苯胺和苏打工厂在对西德海德堡的遗传工程研究所进行投资。连续5年，每年投资500万西德马克。

柏林的一家制药公司先买公司将对柏林自由大学的一个系投资4000万西德马克。

西德著名的化学企业拜耳公司正在对位子科隆附近的马克斯·普兰克植物研究所的遗传工程研究投资。

加拿大：1981年2月加拿大政府起草了发展生物技术的十年规划，政府在10年内将为生物技术提供4.83亿美元。81年在多伦多地区开始建立遗传工程中心。由州政府，加拿大开发公团和拉瓦脱（啤酒）公司共同出资兴建。开始的出资额为7000万美元，三方出资的比例分别为3000万、2500万和1500万。这一机构投入使用的前10年间，大约需要1亿美元的资金，因而尚有3000万的款项由民间投资家和政府之间进行商洽解决。今后加拿大将进入遗传工程先进国家行列。

澳大利亚：成立了全国能源研究开发和示范委员会，表明这种作法的迫切性和严重性。昆士兰糖料作物成倍增加，将生产出大量的乙醇，占全国燃料需要量的百分之十二至十五。据悉尼等几家大学和德里生物化学研究中心研究表明，有一种微生物就是可选择的种。据一项用农作物、森林及残余物生产乙醇和甲醇潜力的全国调查表明，用这些资源可以满足全国运输业所用燃料的百分之一。而且又不会降低全国粮食作物和纤维的产量。

印度：印度政府很重视生物技术的研究工作，成立了国家生物技术委员会，1983年

1月,印度总理英迪拉·甘地夫人宣布要加强基因工作及其及相关领域的研究,以发展对印度农业、医药和工业有价值的产品和工艺流程。从1982年起三年内拨款1500万英镑支持生物技术研究工作。印度还建立了一个综合废物再循环系统,而藻类生产是该系统的一个组成部分,该系统可提供能源、饲料、养鱼、农作物肥料和灌溉用。新德里印度技术研究所还在从事用纤维素和纤维素废物生产酒精研究。生物化学工程实验室开展了关于纤维素酶、乙醇和单细胞蛋白的大规模生物合成及生产过程经济学的研究。

瑞士:瑞士巴塞尔生物中心的一个科研小组,在沃尔特·格林教授的领导下,发现了一种对器官生长起主导作用的新基因。最近一期英国科学杂志《自然》发表文章称这是1984年在生物发展研究方面最重要的发现。

这一新基因是瑞士科学家在苍蝇身上发现的。它能够指示细胞何时、何处、以何种方式增殖和排列,从而控制器官的发育。它还能控制其它基因,领导并监视整个机体组成的全过程。细胞是表现生命现象的基本结构和功能单位,它的发展程序是有一定格式的。器官和机体也是按照一定格式组成的。传递这一信息的就是这种基因,它既存在于昆虫、鸟类身上,也存在于人体之中。

巴塞尔的科学家们这一新的发现使人们对生物发展的过程有了全新的了解。因此,科学界把这一发现看成是生物发展研究上的一次革命,认为它对生物工程学的发展有重大意义。(58)

除上述国家外,还有西班牙、荷兰、捷克、罗马尼亚、意大利、古巴等国家亦建立了许多用甲醇、乙醇、石蜡或者其他生产蛋白的工厂。芬兰、瑞典、危地马拉等国也都建立了用生物降解的废物生产单细胞蛋白的工厂。

我国已把生物技术列为优先发展的新兴领域,决心不失时机地在这一新兴领域争取主动。1980年在北戴河召开了第一次基因工程工作会议,会议进行了学术讨论和制订了基因工程发展规划。1982年秋季,为迎接新的技术革命的挑战,对生物工程进行了全面规划,“七五”期间研究经费大幅度增加。中国科学院和国家科委都采取了相应措施,科学院在北京地区择优支持一些研究单位,在上海正在筹建一个生物工程基地。国家科委已成立了生物技术中心,相当于专业局一级的事业单位,抓重点地区(上海、北京、广州)和重点项目,并负责组织、协调、指导各地的工作。目前,全国各省、市纷纷行动起来,把生物工程技术列为次于微电子技术的第二重点开发领域,并成立了生物技术开发中心,从人力、物力、财力方面给予大力支持。

我国在尖端的生物技术中处于世界领先行列,如遗传工程领域从七十年代到八十年代初在世界上首次人工合成具有完整生物活性的酵母丙氨酸转移核糖核酸。这是继牛胰岛素人工合成以后,我国科学界的又一重大成果。

1982年初我国的一个研究小组宣布:他们完成了多核苷酸分子的全部合成工作,这虽然不是新的发现,但是这种合成是很难控制的,由此证明,我国分子生物学研究水平已经达到国际先进水平。

我国科学家的雄心胆略所瞄准的是世界第一流水平,就拿测定共生固氮基因的结构顺序来说,生物固氮是基因工程诞生以来最早最具有魅力的课题之一。然而小小的共生固氮基因复杂异常,分为一系列的基因群,包含在几十万个核苷酸巨型质粒之中。测定

它们的结构顺序，好似要分清蠕动在战场上的几十万人的集团军中每一个士兵的正确位置一样。对这样一个研究课题，国际上许多实验室都跃跃欲试，但又望而却步了。我国科技工作者洪国藩早已酝酿要奔向这一个宏伟的目标。

在前几代基因工程的指导下，成功的合成了亮一脑啡肽基因。这是我国实验室合成人工基因的第一次尝试。

在基因合成方法上，改进为八十年代国际上最新的固相合成法。使合成速度比原来的液相合成法提高五至六倍。由过去合成一个八核苷酸的片段所花去的半年时间，如今只要1—2天内就能合成包含20几个核苷酸的基因片段。使速度达到了国际先进水平。

早年我国正在合成“三叶草”时，日本一个实验室曾先一步宣告了合成成功，但是，日本的实验室绕过“稀有核苷酸”这道难关，组成“三叶草”的77个核苷酸用的是普通核苷酸，合成物没有天然物那样的活性。而我们合成物具有同天然物一样的“稀有核苷酸”，获得了完整的活性。这一胜利，使人们认识到，这种神秘的“稀有核苷酸”具有重要作用。为了弄清它们在核酸结构中的功能，现又开展了新的研究。美国、英国、日本、比利时等国专家说，这是世界上高难度的科研项目、我们等待着你们的成功。〔51〕

我国台湾省1984年3月14日已正式成立了生物技术开发中心，并立即开展了工作。一是以生物技术中心为发起人，组成一个疫苗工厂（暂定名为保生制药公司），并立即与第一流的外国厂商达成协议，合作在国内制造高水准而成本较低的B型肝炎疫苗；二是由政府的补助，设置一个最现代化的生物技术先导厂的一系列实验室，进行应用性的研究，发展和创新。

与此同时，该中心制定了今后短程、中程和长程的工作计划。

从上述事实来看，生物工程刚一露头，但如此迅猛的在许多国家发展起来，目前已广泛渗透到制药、植物、医学、农艺、化学和代用食品、化工产品和能源、环境保护、生物电子等各个方面。

三、生物工程在各领域的研究和应用

生物工程在各领域的应用极为广泛，近年来，对人类社会的影响日趋巨大，现仅就生物工程技术在以下几方面加以概述。

（一）医学及制药

1. 医学

在医学领域里，生物工程学的研究开发最活跃，进展较快，是生物工程学中许多重大突破的捷足先登者。今天，用细菌正在制造它在自然界从未制造过的蛋白质，其中最为人们所熟悉的是胰岛素和干扰素，利用淋巴细胞杂交瘤技术产生的单克隆抗体，被誉为“免疫学的一次技术革命”。采用生物工程技术不但生产廉价的药品，而对遗传性疾病，癌症和某些疑难症的早期治疗也大有希望。

(1) 免疫学

所谓免疫就是机体识别“非己”抗原物质的能力以及同它作斗争的过程。免疫学的范畴包括变态反应、自身免疫性疾病、免疫缺陷病、移植免疫、肿瘤免疫等方面。近年来,免疫学最明显的进展就是淋巴细胞杂交及其产生的单克隆抗体,被誉为七十年代医学界的一次创举。

国内外淋巴细胞杂交瘤技术

淋巴细胞杂交瘤技术是将在体外不能长期繁殖的免疫淋巴细胞与瘤细胞融合,产生杂交瘤细胞。杂交瘤细胞承袭了两个亲代细胞的遗传特点,即保存了瘤细胞在体外迅速增长的能力,也继承了免疫淋巴细胞合成、分泌特异性抗体的能力。一个杂交瘤细胞无性生殖成株后,只产生一种免疫性均一的抗体,因而被称为单克隆抗体。该项技术的优点在于任何免疫淋巴细胞与瘤细胞杂交,可按人们的愿望产生出相应的单克隆抗体。其抗体质纯、特异性高、用途广泛。只要杂交瘤株一旦建成,就可以大量地产生单克隆抗体,不但成本低,也可标准化。其缺点是特异性太单一,易受PH与温度的影响失而活,半衰期短等。

基础理论研究

1975年英国剑桥大学的两位学者发明了一种免疫学的新技术,这就是单克隆抗体。它是由小白鼠肿瘤细胞和B淋巴细胞通过融合,形成一种新的杂交瘤细胞。这种细胞经过大量繁殖,得到这一细胞后代产生的纯抗体,即单克隆抗体。通过医学家的实验室研究和临床应用,单克隆抗体如能和侵入人体的相应特殊抗原(如毒素、病毒、细胞、寄生虫等)发生免疫反应,就能准确地诊断许多疾病。而如果把这种单克隆抗体作为运载抗癌药物的运载工具,就能引起抗癌药进入肿瘤所在的部位。杀灭癌细胞,治疗肿瘤。

日本科研人员最近利用细胞融合技术,批量生产出对肺癌细胞株有特异反应的人单克隆抗体。这种人单克隆抗体是把能大量增殖的淋巴母细胞同肺癌患者的淋巴B细胞融合后提取的。因淋巴B细胞本身没有增殖能力,把它同淋巴母细胞融合后,产生一种新的细胞。这种新细胞有增殖能力,对癌有抗体机能,因此能使抗体在体外大量生产。

这种入单克隆抗体同原来的单克隆抗体不同,它注入人体后,没有副作用。日本森永食品公司准备把它作为肺癌的诊断药品,五年后用于实际诊断中。⁽⁶³⁾

从1975年(英)建立淋巴细胞杂交技术后,该技术在深度和广度上均有较大的发展。并应用此具有无限增殖能力的杂交细胞,生产单克隆抗体获得成功。为细胞工程在生产上的应用开辟了新途径。

①人体克隆抗体:单克隆抗体在诊断和治疗人体疾病上的应用既然成了许多研究者的主攻目标,那么限制的因素就要落在人体单克隆的可得性上,而不是小鼠或大鼠单克隆的可得性。为避免服用外来动物蛋白的副作用,免疫复合物生成时可能引起的过敏性和临床表现。所以在诊断和治疗方面,特别需要人体单克隆抗体供病人服用。

1982年Ludwig癌症研究所于英国剑桥主持召开的专题讨论会上讨论了几种人体骨髓瘤或淋巴母细胞系的使用情况,这种细胞系统的特性很理想,包括:融合频率高、无性繁殖效率高,在不严格的血清条件下具有快速生长的能力,不分泌骨髓瘤或淋巴瘤细胞免疫球蛋白,然而一经融合到适当的淋巴细胞体上,就能生产大量的免疫球蛋白。

O'Hara, M. 报告了一种人体“骨髓瘤”ARH77的衍生物所做的实验情况。这一表现 Epstein-Barr 病毒抗原的淋巴母细胞系, 看来是最好的可用系统。从各种人体淋巴细胞得到了合适的融合率, 可是免疫球蛋白分泌率很低, 每 24 小时为 $0.2-8.0\mu\text{g/ml}$ 。Sihora, K. 报道了使用一品系的情况。从 189 位病人的肿瘤引流中抽取的瘤内结淋巴细胞和部位结淋巴细胞, 结果 24 例成功地产生了新的能产生免疫球蛋白的杂种, 当就抗肿瘤抗体活性进行筛选时, 仅在 9 个杂交瘤上层清液中观察到微弱的结合。尤其是融合恶性神经胶质瘤病人的瘤内淋巴细胞时更为成功, 有 3 种肺癌的单克隆抗体, 就是在融合外科手术时切除下来的胸内淋巴结的淋巴细胞时得到的。此外, 病人衍生的免疫球蛋白分泌率很低, 没有一例有肿瘤型专一性。

约琼斯隆凯特林研究所的 Cote 描述了他的三种不同的杂交瘤系——SK007, LICR—LON—HMY₂ 和 WSI 进行了 80 次以上的融合实验, 这三种杂交瘤系均是标准的小鼠骨髓瘤。免疫球蛋白的分泌各不相同, 从 $\mu\text{g}-100\mu\text{g/ml}$ 不等, 而且在三种融合系统之间的差异也不是一成不变的, 如果想使人体免疫球蛋白的连续生产, 看来早期无性繁殖和严格的培养条件是成功地获得种系间杂种的先决条件。通过利用人体肿瘤系进行的精细胞免疫组织研究, 已验证有几种人体抗体对肿瘤细胞支架成份具有引人注意的专一性。圣迭戈加州大学用这种淋巴样细胞系 UC729-6 能生产出与各种瘤细胞系起反应, 而与正常淋巴细胞、粒细胞、红细胞或成纤维细胞不起反应的单克隆抗体, 这些抗体尽管与各种肿瘤细胞的结合很微弱, 但这决不是肿瘤专一性。格抗斯哥大学曾用浓度接近骨髓瘤细胞系的平均致死量的二乙基焦碳酸盐作为那些本身组织在融合以后能得到补充的细胞的选择机理, 这就助长了杂交瘤的生长。

伦敦帝国癌症研究基金会报道了用病毒感染供体外用血液淋巴细胞来制取抗一流感和抗-RHD 单克隆抗体的情况。近几年来, 好几个小组都试用了这一技术, 但建树不多, 最主要的困难在于如何无性繁殖 EBr 转化的淋巴细胞。他们用免疫性抗原作体外刺激和用限制性稀释进行早期无性繁殖相结合的办法, 已能验证不仅可以生产出有用的抗体, 而且产生的免疫球蛋白在浓度上可与目前市售的最好的人体杂交瘤系统相当。

现在人们仍然为生产人体单克隆抗体的一些技术问题而感到头痛, 尤其是在探索如何收集那些产生不同实验用的专一性抗体的淋巴细胞的方法方面。

去年 Damon 生物公司利用微胶囊技术培育人体杂交瘤, 每毫升培养液能产生出浓度为 $30-100\text{mg}$ 的单克隆抗体, 而常规的组织 and 胶水培养, 每毫升只能产生 $1-3\text{mg}$, 因而此项技术解决了阻碍人单克隆抗体广泛使用的一大难题, 为临床患者带来了福音。在该工艺过程中, 杂交瘤细胞在液体培养中的多孔的糖类微胶囊里生长, 其养料和代谢产物可通过微胶囊的膜。细胞和高分子量的产物 (如单克隆抗体) 则保留在胶囊内。生长一段时间后, 微胶囊可以从培养液中分离出来, 经洗涤、破裂, 就能得到高浓度的单克隆抗体液。

法研究成功生产单克隆抗体新法。由法国国家输血中心主任夏尔·萨尔蒙教授的专家小组已研究成功生产人的单克隆抗体的新方法。这种抗体将大量生产, 敞开供应, 为今后诊断和治疗严重的血液病提供了良好的前景。过去无法从一个抗原生产大量抗体,

只能使用多种抗体的混合体,因此生产单克隆的相同的细胞一直是医学界设法解决的问题,现法国已能用人体的血细胞来大量生产这种抗体。⁵⁸

②四合瘤:把杂交瘤加倍,即可得到四合瘤,这是一种具有潜力的诊断治疗剂,将引起一场专利的论战和商业的复兴。欧州专利局在1983年1月披露了它的应用。C.L. Reading博士在1983年4月透露了他的技术,把三个或四个“亲本”细胞融合为一个杂交体(他称为重组体)可使单克隆抗体能与两个预定的抗原结合,即抗病能力增加两倍。Reading说,这些双功能抗体将是新抗癌药输送系统和新型生物医学试验的基础。

Reading把一个能对肿瘤产生抗体的杂交瘤与另一个其抗体结合有药物或同位素标记物的杂交瘤融合起来,结果所得的四合瘤能产生杂种单克隆抗体,它与肿瘤靶细胞结合的同分子上带有药物或标记物。三合瘤则是把一个杂交瘤和一个淋巴细胞融合起来,它也能产生具有双结合位点的单克隆。这项技术只是用小鼠做了实验。

目前,生产单克隆抗体的B细胞杂交瘤、T细胞杂交瘤和T-B细胞杂交瘤株都已建成,其中以B细胞杂交瘤技术进展较快,已研制出数百种单克隆抗体。杂交瘤公司纷纷成立,已有几十种产品商品化,尤其是人医的应用成绩尤为突出。

临床应用

①对肿瘤的诊断和治疗:尽管目前已有外科疗法、化学疗法、放射疗法、免疫疗法等抗癌疗法,但对癌症的早期诊断难度较大。有些非实体瘤,如白血病等,即使能早期发现,也未必能用外科治疗。治疗肿瘤的最大困难,往往是不能将其与正常细胞区别开来。化疗也好,放疗也好,一但能杀死肿瘤细胞,其正常细胞也同时遭到破坏。多年来,人们一直在想法寻找一种象导弹那样的东西,将其注入体内只跟踪癌细胞,然后消灭之,那就可以达到治疗癌症的目的。经过努力,科学家终于找到了攻癌导弹——单克隆抗体。

近年来,单克隆抗体已被广泛用于分析蛋白质的细微结构;组织相容性的检查;激素和药物的放射免疫测定;T淋巴细胞分类和分型;微生物和寄生虫的诊断以及分型和变异的研究;抗原的分离和提纯;抗体的分检;肿瘤抗原的分类及定位等等。但最令人注目的是单克隆抗体在治疗肿瘤中的自动“导航”作用。

a 单克隆携带治疗药物趋向靶:在治疗研究中用化学方法把抗体蛋白或它的一个片段与有毒物质、化学试剂或放射性同位素连在一起,然后该复合物中的单克隆抗体蛋白部分可与病毒、微生物和肿瘤中的靶蛋白结合,对肿瘤细胞发动免疫性攻击,专一地杀死肿瘤细胞,或者释放出细胞杀伤剂,如化学治疗性药物、放射性同位素和病毒,达到治疗目地。

目前与单克隆抗体结合的毒素有蓖麻蛋白——一种从蓖麻种子中获得的有毒多肽,被连接在单克隆抗体蛋白上,这种抗体蛋白可与白血病细胞结合。杀死骨髓中有害的细胞,而不损伤正常细胞。克萨斯州西南医学院(达拉斯, TX)的W. Uhr和他的助手正在对这种结合作用进行研究。

放射性同位素与单克隆结合的碘¹³¹, Johns Hopkins的M. Strand正在对这些同位素进行研究。用这种方法治疗不能手术的肺癌患者,取得可喜结果, CAT扫描证实这种方法治疗肿瘤,其收缩程度要比准标药物或外部照射放射线治疗后收缩程度为大。

b 抗体本身对肿瘤的杀伤作用：许多研究人员，包括斯坦福学院的Ronald Levy和Richard miller、西德尼Fabry癌研究中心和哈佛医学院的Stuart Schlossman和Terome Ritz，圣迭戈加州大学的Ivor Royston，已经使用适当的单克隆抗体来治疗少量患淋巴瘤和白血病的病人，其症状有了暂时的好转，特别是血液和其他组织中的肿瘤细胞减少了。但是，大多数病例中，肿瘤细胞就象它们跌落时的速度一样，又很快的回升了。

斯坦福小组在治疗一个患复发性B细胞淋巴瘤的病人时，取得了前所未有的最引人注目注目的结果。在这种类型的淋巴瘤中，所有的肿瘤细胞都是无性繁殖的，其表面都携有相同的抗体链。他们制成了专一抗该人肿瘤细胞抗体的单克隆抗体，用上述单克隆抗体治疗，能使病情缓和。即使治疗停止，病情还可缓和八个月。由于这种方法需要制备适合个别淋巴瘤患者的单克隆抗体，因此尽管其他工作取得了初步的成功，其中还存在实际困难。

尽管临床试验证实，单克隆抗体能杀死肿瘤细胞，但也表明，要在治疗上得到应用，首先还必须解决许多问题，如患者血液中阻碍抗体与肿瘤细胞结合的“封闭”因子，变态反应，肿瘤细胞回升等问题。

c 单克隆抗体用于对肿瘤的诊断：Wistar研究所的科研人员已用结肠、直肠细胞株生产了一种单克隆抗体。经证实，它对探测胃肠系统的肿瘤很有效。国立关节炎、代谢和消化疾病研究所已鉴定出一种与酯脂这种抗体发生反应的结肠、直肠细胞抗原。这种酯脂在正常细胞上找不到，但却存在于胎儿细胞。研究人员说：“癌症病人往往把这种抗原排入血液，我们可以用它作为诊断方法。Wistar小组运用单克隆抗体，从33名进行性结肠癌患者中的23人血液中检测到这种抗原，而在38名健康献血者及6名非结肠癌疾病患者血液中没有检测到这种抗原。另外他们在胃癌、胰腺癌病人的血液发现了这种抗原。

Duke大学医学中心的试验人员同样就胰腺癌细胞制备了3种单克隆抗体，并鉴定与其发生反应的肿瘤抗原。其中一种抗原存在于胰腺癌患者或其它几种腺癌的病人血液中。

患者血液浓度可能具有预后价值。七个患进行性胰腺癌的病人中有六个具有高浓度抗原，而患稳定性肺癌的三个病人血液中有二人浓度很低。因此，这种单克隆抗体可能成为一种简便的早期诊断肿瘤的方法。

另一种方法是把核医学或利用计算机的X线断层术（CAT），与抗体专一性结合起来，以确定人体内癌症损伤的部位。

Ludwig癌研究所的Jean-Pierremarch，试用癌胚抗原（CEA）的放射线标记单克隆抗体来确定结肠、直肠癌的部位。CEA是一种胎儿抗原，而且也是这些肿瘤产生的。在一系列试验中，用碘¹³¹标记的抗体注入病人体内，再通过CAT扫描形成X—射线图时所用的方法，以显示出放射性分布图象，可以看到高放射线区域，就是肿瘤的发生部位。而其它部位也有阴影，这表明没有专一性。科学家认为虽然这一技术很有发展前途，但目前应用于临床还不成熟。

有关单克隆抗体在肿瘤的临床应用方面的研究，现在刚刚开始。尽管许多研究人员对

用制剂治疗和诊断癌症能获得成功抱有希望，但还需要一定的时间经过努力才能达到。到那时，我们就可以运用抗体为我们提供的种种工具，来探索癌细胞生物学上的某些基本问题。

② 在流行病的诊断和监测方面的应用：单克隆抗体在特异性、灵敏度、精确度和快速方面都优于现用的常规血清，在流行病学调查、诊断等方面取代常规抗血清，将是一个不可避免的趋势，试用单克隆抗体为诊断剂也势在必行。

流行病学监测是非常重要的，特别是对于传播快、流行面广的疾病。如流行性感曾在本世纪发生过数次世界性大流行。近数十年来，大约每隔十年发生一次世界性大流行，其主要原因是流感病毒抗原的变异飘移。因而，使用单克隆抗体在世界各地监测流感病毒的变化，预报大流行，及时制备疫苗，给受威胁的人群接种，就可以及时遏制大流行的发生。

我国的淋巴细胞杂交瘤技术1979年我国从国外引进了淋巴细胞杂交瘤技术，并先后在京、沪、穗等地举办过多期训练班，培训了掌握该项技术的人员。同时，这几年出国进修该项技术的人员也陆续回国。初步建立了一支培养和检测人员的队伍。中国医学科学院基础医学研究所、肿瘤研究所和中国科学院上海细胞生物学研究所经几年努力，建立了淋巴细胞杂交瘤技术。目前，全国已报告建立了13杂交瘤株个，个别杂交瘤有株具国际水平。

就全国而言，虽已有20个单位着手研究该项技术，但仍处于初建阶段。由于条件差，存在不少问题。如何在我国现有条件下建立与发展杂交瘤技术，仍待有研究。

我国从1979年开始引入这种技术，目前许多实验室都在开展这一研究。西安市第一医院眼病研究室为了对最常见的致盲率高的疱疹病毒引起的眼病提供快速简便的诊断方法，从1983年下半年开展这方面的研究，经过半年的努力，已建立起一株杂交瘤细胞。单克隆抗体研制成果将来用于临床，可望在半小时就可作出准确无误的诊断，使病人得到及时的治疗。⁵²

（2）遗传学

遗传学同人类的健康，生育控制等直接有关，其重要性正在日益显示出来。我国解放以后，鼠疫、伤寒、霍乱、天花、结核等严重威胁人民生命的疾病已基本上得到控制；而遗传性疾病的发生率和死亡率亦然增高，防治这些疾病已成为当前急待研究解决的紧迫课题。

根据现有资料，已知由单个基因决定的性状就有2,800多种，其中很多是遗传性疾病，还不包括多因子决定的性状在内，恶性肿瘤则与细胞内基因的结构和功能出现异常密切相关，有些甚至由特定基因决定。因此遗传学的基本原理，可作为提出防治措施的理论基础。例如，凡能诱发基因突变的化学物质，基本上都是致癌物质的指标。以此来代替传统的动物致癌试验，具有快速、经济、简便易行等优点。此外我国正在提倡一对夫妇只生一个孩子，以控制人口增长的速度，在这种情况下，搞好遗传病的防治，提高人口素质不仅是亿万家庭关心的大事，而且也关系着我国民族的未来。国外一些资料表明，新生儿中各种遗传病患者所占比率在百分之三至十点五之间，我国没有这方面的基本数字。如果按百分之三这个最低数值来计算，我国每年出生的1,800多万新生儿中就

有50多万遗传病患者。这些病人中包括痴呆、智力低下、克汀病、性别畸形、耳聋、眼盲、先天性心脏病等。有的夭折，有的成年后丧失劳动力，生活不能自理，有的精神上有沉重负担，尤其在一些山区病情十分严重。这对家庭和社会来说，都是一个悲剧。因此，对遗传性疾病的研究应引起充分重视。

基础理论研究

从1970年美国基因公司的H. Boyer把外源DNA插入细菌质粒，并得到表达成功以来，遗传工程进入了一个新阶段。

① 外来基因整合入哺乳动物种系：近年来，为研究那些能在胚胎发育期间控制基因的时间和组织专一表达的DNA序列，一部分实验工作者已将克隆DNA早期鼠胚，观察基因能否稳定地整合入哺乳动物的种系中去。以求受过这种注射的鼠胚能长成成鼠，在其卵子或精子中携带有插入于染色体不同部位的同一外源DNA。这些个体的后代于是会生出小鼠的亚品系，在它们的所有细胞中从发育一开始便有插入的DNA。

R. Jaenish等人已将克隆化的基因组DNA经早期鼠胚而稳定地整合入小鼠的种系。他们用外源莫诺尼氏白血病病毒感染4—16个细胞或胚泡期的鼠胚，然后植入雌鼠子宫内，在这样育成的后代的各种组织中均有活性病毒产生。这种基因移植的方法对治疗某种遗传性疾病提供了理论根据。

② 美国科学家用经过改造的病毒感染细胞修补基因缺陷：引起人脑机能严重紊乱的——莱施——奈恩综合症。是由于一种单基因缺陷时，人体缺乏HPR T酶而引起脑机能紊乱，结果导致神经发育迟缓和行为古怪。这种病多发生在男性身上，每五万名新生儿中有一个这样的患者。

这种免疫缺陷性疾病，经过用改造的病毒感染细胞并修补缺陷，在实验室里得到矫正，恢复了正常功能。这是遗传学的又一进展，它为使用病毒治疗人体基因疾病铺平道路。

据实验表明，某种血液病和免疫缺损病很可能通过这种方法得到治疗，但要在临床上使用这种技术，还需四、五年的时间。

③ 第一个人体染色体组合成功：人造染色体在哺乳动物遗传学和治疗遗传性疾病方面有发展前途。美、英科学家正在从事这项技术的研究。

美国哈佛医学院的两名研究人员制造了世界上第一个起作用的入体染色体。用酵母细胞完整地复制了这个染色体，并在分裂时把复制品遗传给子细胞。给人们治疗遗传性疾病带来了希望。

染色体是脱氧核糖核酸和携带细胞核内遗传信息的有关蛋白质的组合件，它们由四个不同的功能部分组成，即基因、复制源、端粒和着丝点。

这项技术的合成操作过程其核心是着丝点，它把染色体粘到分裂细胞的纺锤体上。纺锤体可以保证每个子细胞分裂后获得这个新复制的染色体的一个复制品。他们利用的着丝点是从若干酵母染色体中分离出来的，并在其中的一个着丝点上加了一个复制源，这就使脱氧核糖核酸的长度能够延长到细胞的机构复制的顺序。他们选择加在人体染色体上的基因，使细胞能够制造它自己的亮氨酸和尿嘧啶。这些重要的物质必须随时供给受体酵母细胞。

最后，他们在染色体两端加上端粒。这些端粒是从一种四膜虫的原生虫身上取来的。