

生物工程知识小丛书

潜力巨大的基因工程



天津科学技术出版社

生物工程知识小丛书

潜力巨大的基因工程

蔡宝立 陈启民 耿运琪 编

天津科学技术出版社

责任编辑：罗愉先

生物工程知识小丛书

潜力巨大的基因工程

蔡宝立 陈启民 耿运琪 编

*

天津科学技术出版社出版

天津市赤峰道130号

天津市蓟县印刷厂印刷

新华书店天津发行所发行

*

开本 787×1092 毫米 1/32 印张 4.75 字数 97,000

一九八六年十月第一版

一九八六年十月第一次印刷

印数：1—3,000

书号：14212·183 定价：0.74元

出版说明

生物工程是近年发展起来的一门新兴学科。它是借助生物体及其机能，以先进的科学和工程技术人工进行生物转化，从而运用于物质生产的技术体系。生物工程将是二十一世纪最有发展前途的学科。它将对工、农业生产、医药乃至人类社会的文明、进步起着不可估量的作用。因此它引起了国内外学术界的极大关注，成为世界经济、科技发展的追求目标。

生物工程的研究与开发工作，已由医药卫生、食品、饲料扩展到化工、纤维、替代能源及农业等各个领域，我国在这方面的研究工作已取得不少进展。为使广大群众对这方面的知识有所了解，我们出版了这套生物工程知识小丛书。

这套小丛书包括《潜力巨大的基因工程》、《前途广阔的细胞工程》、《充满希望的酶工程》、《生机勃勃的发酵工程》。本丛书力图以通俗易懂的语言，形象恰当的比喻，深入浅出地把生物工程的基本知识介绍给读者。

前 言

随着现代科学技术的发展和科学知识的普及，基因工程这个词已为越来越多的人所使用。科技干部在制定规划时使用了它，在不少有关生物学、工业微生物学、农学和医学的书籍中讲到了它，甚至在一些科学幻想小说中，也描写了用基因工程方法创造出新奇生物的故事。尤其是在一些原来与生物学特别是遗传学不大相干的科研和生产部门，也在考虑采用基因工程这门新技术。现在，基因工程已经不只是分子生物学家专门使用的字眼了，它已经走向社会，来到人们的日常生活之中。

基因工程到底是怎么一回事？它是怎样进行的？对人类的现在和未来可能产生什么影响？对这一系列的问题，并非每一个谈论基因工程的人都能回答上来。为了帮助对此感兴趣的人了解这些问题，我们编写了本书。书中从最基本的问题讲起，用最通俗易懂的语言去描述，不得不使用科学术语时，则加以必要的解释，同时采用一些实例和图解帮助理解。我们相信，即使是对生物学基础知识了解得比较少的人，看了本书之后，也会明了基因工程到底是怎么一回事。至于那些对基因工程已经有所了解，并想多获得一些知识的人，本书对他们也会有所裨益。

基因工程是在分子生物学，特别是分子遗传学和生物化学蓬勃发展的基础上诞生的，因此，它是遗传学、微生物学

和生物化学等各方面的科学家共同劳动的成果。从这一点上说，它是一门科学性和技术性很强的学问，但也并非高不可攀。电子计算机在二、三十年以前，还被看作是非常神秘的东西，而现在已经普及到中小学生和普通的企、事业单位。用不了10年，基因工程实验也会出现在中学生的课堂上，至于科技人员用这门技术去解决工、农、医等各方面的实际问题，就更不在话下了。由此看来，大力普及基因工程的基础知识，介绍这一领域的国内外研究进展和应用前景，对于发展生物工程这门新技术和促进四个现代化，实为必要。

南开大学生物工程教研室蒋如璋老师仔细地审阅了本书，并提出了许多宝贵的修改意见。书中插图由王树荣同志绘制。谨此一并致谢。

目 录

第一章 基因工程的诞生和发展.....	(1)
第一节 基因工程的诞生	(1)
第二节 基因工程的飞跃发展	(5)
第二章 基因工程的理论基础.....	(10)
第一节 遗传学的发展	(10)
第二节 DNA双螺旋结构和遗传信息	(15)
第三节 蛋白质的合成	(27)
第四节 基因突变	(35)
第五节 基因的含义	(38)
第六节 染色体外的遗传物质	(40)
第七节 基因表达的调节控制	(40)
第三章 基因工程的运载体.....	(44)
第一节 质粒	(44)
第二节 λ 噬菌体	(55)
第四章 基因工程的工具酶.....	(61)
第一节 限制性核酸内切酶.....	(61)
第二节 连接酶	(66)
第三节 其它工具酶	(67)
第五章 目的基因的获得.....	(69)
第一节 从生物的基因组中分离目的基因	(69)
第二节 人工合成目的基因.....	(76)

第六章 基因工程的基本过程	(83)
第一节 DNA分子的体外重组.....	(84)
第二节 外源基因的无性繁殖.....	(91)
第三节 目的基因的表达.....	(100)
第七章 基因工程的应用前景	(108)
第一节 基因工程是揭开生命之谜的有力手段.....	(108)
第二节 发酵工业的新时代.....	(113)
第三节 基因工程与农业——又一次“绿色革命”	(123)
第四节 基因工程对医学的影响	(131)
第五节 基因工程与环境保护	(139)

第一章 基因工程的诞生和发展

第一节 基因工程的诞生

遗传和变异是生物的基本特征之一。种豆得豆，种瓜得瓜，牛总是生牛，人总是生人，这种同类生同类的现象就是遗传。同一种生物的上下代之间以及同一代的不同个体之间彼此不同，这叫变异。有变异，有遗传，才有进化，才有如此众多的物种。

多少世纪以来，人类不断探索遗传和变异的规律，通过人工选择、杂交育种和诱变育种等方法，培育出许许多多的生物新品种，速度之快远远超过了自然进化的过程。但与社会发展的需要相比，用这些方法培育新品种毕竟还是很慢的，而且很难直接创造生物的新物种。

一、常规的育种方法

人工选择是古代劳动人民通过农业生产实践而总结出来的育种方法。达尔文总结出人工选择的三个要素是：变异、遗传和人对变异的选择。这里最重要的一点是区别什么是遗传的变异，什么是不遗传的变异。单纯由于环境影响所发生的变异，是不能遗传的，这样的变异不能作为选择的对象。例如：一个原来低产的小麦，在高水肥条件下生长，产量虽然大大提高了，可是不会由此变成优良品种。只有选择那些可遗传的变异，才能培育出优良品种。例如：在微生物发酵生产中，由于噬菌体的感染而使发酵不能正常进行，但是在

发酵液中也有个别的微生物不被噬菌体所感染，把这样的微生物分离出来后再用于生产时，就可以避免噬菌体的感染，也就是说选择出了抗噬菌体的菌株。在生产实践中，人们利用生物的变异性，通过长期的选择，创造出了许多新品种。以对狗的驯化和选择来说，就培育出了猎犬、牧犬和警犬等不同品种。这种育种方式虽然很古老，但至今还是很有用的。

另一种常用的育种方式是杂交育种，这是一项最基本的育种方法。例如：让高产但不抗病的小麦与低产但抗病的小麦杂交，从其后代中连续选择既高产又抗病的小麦，就可以得到新的优良品种。目前广泛种植的高产矮秆小麦和水稻，有不少是用这种杂交育种方法培育出来的。杂交育种有它的局限性，一般种内杂交很容易进行，但种间杂交就比较困难，属间的杂交就更加困难，需要经过长时间的努力才有可能成功。小麦和黑麦属于两个不同的属，前者产量高，品质好，但抗逆性差。后者产量低，不好吃，但在抗寒、抗病、抗旱、抗倒伏方面比小麦强得多。英格兰的一位植物学家早在1875年就首次进行了小麦和黑麦的人工杂交，但结果令人失望，由于这两种生物的染色体在杂交后代中不配对，造成杂种不孕。经过多年的努力，墨西哥国际玉米和小麦改良中心终于在1967年用杂交方法培育出了可育的小黑麦杂种。这种小黑麦抗倒伏、抗旱、抗病、耐寒、耐盐，而且所含赖氨酸高于小麦，营养价值较高，产量也高，最高可达每公顷9890公斤。

诱变育种也是一种常用的育种方法。它是利用某些强烈的物理或化学因素，如X光、快中子、紫外线和各种化学诱

变剂，刺激植物的种子或微生物细胞，使其发生突变，然后选择具有优良性状的后代，从而创造出新品种。如弗莱明在二十年代发现的青霉素产生菌，当时从每升培养物中只能得到几毫克青霉素，因而不能用于工业生产。几十年来，人们通过各种诱变因素的处理，以及对自然突变的选择和发酵技术的改进，已使青霉素生产菌的产率提高到每升20克，超过了弗莱明原始菌株的10000倍，这其中，诱变育种起了主要作用。

二、基因工程的优点

前面所说的常规育种方法，在改造生物创造新品种方面做出了很多贡献，至今仍是行之有效的。但它们也有一些共同的缺点，就是人们不能按照预定的目的定向地改变生物的遗传特性，培育一个新品种往往需要选择好几代，周期较长，而且还会出现品种退化问题，特别是杂交育种，在纲、目、属、种之间存在不可逾越的鸿沟。人们多么希望打破这些障碍，发现又快又好的定向培育生物新品种甚至新物种的方法啊！

经过人们多年的努力，这个愿望终于实现了。四十年代，人们证明了DNA即脱氧核糖核酸是遗传物质。五十年代，阐明了DNA分子的双螺旋结构。六十年代，搞清了遗传信息传递的分子基础。六十年代末和七十年代初，发现了特异性切割DNA分子的限制性核酸内切酶以及DNA连接酶。瓜熟蒂落，在取得上述进展的基础上，一门定向改造生物的新科学——基因工程，在1973年应运而生。美国科学家科恩等人进行了第一次基因工程实验。他们从不同的大肠杆菌中提取出两种质粒，一种质粒含有抗四环素的基因，另一种

质粒含有抗链霉素的基因，在试管中将这两种质粒连接在一起，然后引进到不含抗药质粒的大肠杆菌中，结果大肠杆菌既能抗四环素，又能抗链霉素，表明该大肠杆菌同时获得了两种新的遗传性状。当然这是一项最简单的基因工程实验，以后所进行的这类实验要复杂得多，但道理都是相同的。

概括起来说，基因工程是指将所取得的目的基因与基因载体相结合，然后将它引进受体细胞，使之进行复制并产生相应基因产物的技术。比如我们可以使人生长激素基因与质粒载体相结合，然后引入到大肠杆菌细胞中，使大肠杆菌合成人生长激素。基因工程亦称为遗传工程、基因操作和基因拼接。从生物化学的角度来看，基因是DNA分子的一个片段，基因工程实质上是一种对不同种类生物的DNA进行切割和连接，使之形成杂种DNA的过程，所以基因工程还可以称为重组DNA技术。

基因工程既然是一种新科学和新技术，它到底有什么优点呢？

首先，它很容易打破物种与物种之间的界限，把任何不同种类生物的遗传物质组合到一起。前面说的小黑麦杂交育种，进行了将近一个世纪，而且类似的成功例子也不多，而用基因工程技术，只需几天的功夫就可以使高等生物的基因在细菌中表达，如让细菌产生人胰岛素。从理论上讲，它有可能将任何动物、植物和微生物的优良性状结合在一起，这样就提高了变异频率，空前地加快了产生新性状的速度。所以有人把自然进化比作蜗牛，把人工育种比作是畜力车，那么基因工程就应该是登月火箭了。

其次，基因工程可以根据人们的意愿，有目的地选取基

因，定向地改变生物的遗传特性。例如：把大豆蛋白的基因按照预定的目的转移到大肠杆菌中，大肠杆菌就会制造出大豆蛋白。若进行诱变育种，用射线处理小麦种子，希望这种子能产生抗倒伏并且早熟的后代，但是否能如愿以偿，并没有十分把握，需要进行大量的实验进行验证。

再其次，基因工程所选取的目的基因，有的在原来的生物细胞中是单拷贝，即每个细胞只有一份这样的基因，当使它们与基因载体结合并转移到新的受体细胞如大肠杆菌后，就变成了多拷贝，也就是使基因得到了扩增，这样所需要的基因产物的产率就大幅度地提高了。

综上所述，可知用基因工程育种，具有目的性强、速度快、产量高和遗传性状稳定等优点。这是很有发展前途的新技术，有可能给人类的未来带来预想不到的好处。但这并不是说，常规的育种方法就不需要了，只有把两者融洽地结合起来，相辅相成，才能收到最佳效果。

第二节 基因工程的飞跃发展

基因工程的迅速发展，大大超过了人们原来的预料。从它的诞生到第一项基因工程产品上市，只用了大约10年的时间。几年之前，这类实验还只局限于分子生物学家的实验室中，而现在它已成为一个新兴的产业，引起了社会各阶层人士的广泛注意。回顾起来，基因工程的发展可以大致分为三个时期。1973年至1976年为开始时期；1977至1981年为发展时期；从1982年开始进入实际应用的阶段。

一、基因工程出师不利

继科恩的第一项基因工程实验成功之后，紧接着又有人

将第一个真核生物的基因——非洲爪蛙的决定rRNA转录的基因引入到大肠杆菌，使大肠杆菌产生出非洲爪蛙的rRNA，这表明真核生物的基因可以在原核生物中表达。基因工程已经“旗开得胜”，本来应该“乘胜追击”了，但是由于人们对这门新科学缺乏了解，有人担心这一新技术除了会为人类造福之外，还可能带来预想不到的灾难，由此引起了一场关于基因工程安全性的大讨论。

由于基因工程可以使任何种类生物的DNA重组，所以有人担心会产生出“无法无天”的致病微生物，甚至把致癌基因也结合到重组DNA上，从而危害人和动物的健康。还有人担心低等微生物与高等生物之间的DNA重组，会造成进化上的纷乱，同时有可能破坏生态平衡，带来不可收拾的后果。当然也有人不同意这种意见，认为大肠杆菌在几万年以前就已经在人类肠道内进行了DNA重组，但并没有由此造成严重的后果。因此只要采取适当措施，就能安全地进行基因工程实验。当时持保守意见的人暂时占了上风。在1974~1976年间，美国、日本和西欧的一些国家先后制订出不同的安全条例，对基因工程实验加以严格的限制。如下令停止某些种类的实验，即使是允许进行的实验，其发酵规模也不许超过10升等。在这期间，基因工程研究几乎陷于停顿的状态，所以在1975年时，即使乐观主义者 also 认为基因工程要在商业上得到开发，须在10年以后。

二、东山再起，成果累累

几年的实验表明，基因工程实验并没有那么大的危险。首先是因为真核生物的基因具有特殊的组织结构，通过简单重组的方式不大可能在原核细胞中表达，需要通过反向转录法

获得与mRNA互补的cDNA,或者用化学合成法合成基因,并精确地把它们连接在原核细胞中发动转录和翻译的DNA的信号序列之后,才能正确表达(见第二、五、六章)。此外科学家们还使用了安全的寄主——载体系统进行基因工程实验,使实验细菌在人的肠道中生活的可能性降低到最低限度。随着人们对这一问题的了解,已逐渐认识到对基因工程实验所做的那些规定,有些过于偏激,于是逐渐放宽了对实验的限制,使基因工程东山再起,并不断取得震撼人心的成果。

1977年,美国科学家使化学合成的生长激素抑制素基因在大肠杆菌中表达成功,轰动了生物学界。这是真核生物的人造基因首次在原核生物中表达,所形成的生长激素抑制素是基因工程菌产生的第一个有应用价值的产物。该物质是一种含14个氨基酸的多肽激素,能抑制生长素、胰高血糖素和胰岛素的分泌,可用于治疗肢端肥大症和急性胰腺炎等疾病。用这种基因工程菌,只要9升培养液就可以得到相当于50万头羊的脑组织中的生长激素抑制素。这一成就大大地激发了人们对基因工程的兴趣和信心。

在这以后,基因工程不断取得重要进展。1978年用大肠杆菌合成了人胰岛素。1979年实现了人生长激素基因在大肠杆菌中表达。1980年人干扰素基因在大肠杆菌中表达成功。这三项成果表明,用基因工程菌生产人体蛋白等药物大有前途。

大肠杆菌在表达人类基因方面立下了汗马功劳,这是因为大肠杆菌在科学家的实验室中已经研究了几十年,对它的遗传特性有了深入的了解。但是,大肠杆菌并不是生产人体

蛋白的理想宿主，因为它产生的内毒素会给产品提纯带来困难。其次，大肠杆菌难于把产物分泌到细胞外部。为了克服这些缺点，人们正在探讨其它的基因表达系统，最引人注目的是枯草杆菌和酵母菌。

枯草杆菌是一种非致病的革兰氏阳性细菌，它不象大肠杆菌那样产生内毒素，并能将蛋白产物分泌到细胞外，因此，是很有前途的基因表达系统。1981年用枯草杆菌制取干扰素、乙型肝炎病毒核心抗原和口蹄疫病毒的主要抗原均获得成功。

酵母是真核生物，毒性比细菌小，它可以使某些蛋白糖基化而更加稳定，它还能把外源基因产生的蛋白质分泌到培养基中，便于产品的分离精制。此外酵母还具有繁殖速度快，能进行高密度培养等优点，具有降低基因工程产品成本的潜力。1981年用酵母细胞表达人干扰素基因获得成功。此后，用酵母还表达了包括病毒和果蝇在内的多种原核和真核生物的基因。目前，许多基因工程学家都对酵母基因表达系统产生了强烈兴趣。

三、从实验室成果到新兴产业的建立

1982年是基因工程从分子生物学家的实验室步入商品市场并发展成为新兴产业的一年。在这一年内，先后有两种基因工程产品上市，一个是治疗糖尿病的人胰岛素，另一个是防治猪和牛等幼畜腹泻的疫苗。尤其是胰岛素的工业化生产，开创了药物生产领域的新纪元。

从1978年9月宣布化学合成的人胰岛素基因在大肠杆菌中表达成功，到这一产物的工业化生产并投放市场，只用了4年时间，这样的速度是相当快的。在这期间，科学家和产

业部门做了大量的工作。1979年底，美国国立卫生研究院批准用150升的发酵罐生产胰岛素，到1980年又批准用2000升发酵罐，同时进行胰岛素的临床试验和各种指标的分析。结果表明，基因工程菌所生产的胰岛素与人胰脏产生的胰岛素具有相同的药物活性，而且对人体是安全的。因此，英国、美国、荷兰和联邦德国等国开始正式批准用基因工程菌生产的人胰岛素投放市场。现在美国已常规地使用几十吨的发酵罐生产，预计到1990年，年销售量将超过2亿美元。

此外，即将进入市场的基因工程产品有：治疗侏儒症的人生长素，治疗癌症的干扰素。正在进行临床试验的有：乙型肝炎疫苗，疱疹疫苗，治疗心脏病的组织纤维蛋白溶酶原活化剂，抗血友病因子A，治疗癌症的胸激素 $\alpha-1$ ，以及各种快速准确的诊断试剂。正在试验的畜用产品有：口蹄疫疫苗，提高牛奶产量的牛生长激素，促进肉鸡生长的鸡生长激素。正在实验的化学品有：蓝靛类染料和甜味物质等。

基因工程有待开发的一个重要领域是农业。1983年， T_i 质粒的改造取得重要进展，已达到用作植物基因工程中基因运载体的程度。并且，以改建的 T_i 质粒为运载体，使菜豆的储存蛋白基因在向日葵的培养细胞中获得表达。因此我们相信，用基因工程技术创造农作物新品种的日子已经为期不远了。

基因工程的研究成果不断出现，大大激发了产业界的投资热情，自1977年美国成立第一家遗传工程公司以来，全世界已出现400多个生物工程公司，仅美国就有150多个，投资总额已超过25亿美元。有人预计到本世纪末，基因工程将成为强大的产业部门，其产品产值有可能达到500~1000亿美元。