

现代生物技术

Modern Biotechnology

□ 瞿礼嘉 顾红雅 胡 苹 陈章良

 高等教育出版社
Higher Education Press

Q81
QLJ_a
c.1

128254



现代生物技术

Modern Biotechnology

□ 瞿礼嘉 顾红雅 胡 苹 陈章良



高等教育出版社
Higher Education Press

图书在版编目(CIP)数据

现代生物技术/瞿礼嘉等. —北京:高等教育出版社,
2004.8

ISBN 7-04-012190-5

I. 现… II. 瞿… III. 生物技术-研究 IV. Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 090341 号

策划编辑 林金安 邹学英 **版式设计** 吴雪梅
责任编辑 王 莉 吕庆娟 **封面设计** 王凌波 **责任印制** 宋克学

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100011
总 机 010-58581000

购书热线 010-64054588
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>

经 销 新华书店北京发行所
印 刷 北京人卫印刷厂

开 本 850×1168 1/16
印 张 32.75
字 数 700 000

版 次 2004 年 8 月第 1 版
印 次 2004 年 8 月第 1 次印刷
定 价 52.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号: 12190-00

前 言

尽管也许有人还有一些不同的理解,但我们认为现代生物技术的发端始于 20 世纪 70 年代,那时正是 DNA 重组技术开始出现的时期。应该说,正是由于 DNA 重组技术的出现以及后来的发展,我们向来所熟悉的传统生物技术发生了天翻地覆般的变化,不但原有的技术方法获得了巨大的改进,而且产生了一大批新方法、新技术、新产品、新应用,现代的生物技术以崭新的形式更多地参与并更大地影响着我们的日常生活。目前,在美国市场上有约 4 000 种与转基因产品有关的商品,越来越多的基因药物问世使我们的生活质量更高、更加健康。毫无疑问,在这个现代生物技术的时代,我们谁都无法置身其外。那么,现代生物技术到底包括哪些方面、取得了哪些进步、这些进步又是如何取得的、对我们的社会和生活有何影响呢?我们希望能把这些问题及思路理清清楚,这也就是我们这本《现代生物技术》的编写初衷。

《现代生物技术》中的章节内容除了理论部分还包括技术方法或实际应用的例子。就具体内容而言,本书涉及基因工程、分子育种、抗体工程、重组疫苗、基因治疗、克隆动物等,基本涵盖了从微生物、植物到动物、环境的生物技术的内容,应该说,基本可以反映和代表现代生物技术的发展历史以及现状。

在本书的编写过程中,我们从资料的收集、内容的选择到图片的制备都得到了北京大学生命科学学院领导、老师和同学们的热情关心和鼎力支持,对此我们深表感谢。我们还要感谢高等教育出版社的林金安先生、吴雪梅女士以及责任编辑王莉和吕庆娟,没有出版社的鼓励和督促,本书不可能这么顺利地完稿和出版。

从长远的观点看,对现代生物技术研究、开发和应用是大势所趋;我们要顺应潮流,积极参与现代生物技术的发展,就要对其理论和技术方法有所了解。希望这本书能在这方面为我国生物技术的发展作出贡献。由于现代生物技术的发展日新月异,新生事物层出不穷,我们虽竭尽全力,仍难勉会有各种疏漏,望同行和读者朋友批评指正。

编著者

于北京大学燕园

2004 年 6 月 4 日

目 录

1	现代生物技术革命	1
1.1	现代生物技术的产生	1
1.2	现代生物技术的商业化	6
1.3	现代生物技术的前景	11
1.4	现代生物技术与中国	13
2	DNA 重组技术与基本操作	17
2.1	DNA的结构与功能	18
2.2	限制性内切酶	20
2.3	克隆载体	25
2.4	原核细胞的转化与筛选	33
2.5	原核生物基因文库的构建和筛选	34
2.6	获得真核生物目的基因的方法	38
3	原核生物的基因表达与操作	47
3.1	原核生物的基因表达	48
3.2	有功能的启动子的分离	51
3.3	可调控强启动子驱动的基因表达	55
3.4	原核生物表达产物的分离纯化	79
4	基因诱变及蛋白质工程	85
4.1	蛋白质工程简介	86
4.2	基因诱变	87
4.3	定点诱变在蛋白质工程中的应用	95
4.4	蛋白质改造的其他常用方法	105
4.5	用蛋白质工程对限制性内切酶进行改造	108
5	通过重组原核微生物生产商品	113
5.1	生产蛋白药物	113
5.2	生产限制性内切酶	117

- 5.3 生产生物小分子 119
- 5.4 生产生物多聚体 129

6 现代发酵工程 134

- 6.1 微生物生长动力学 135
- 6.2 发酵过程的优化 139
- 6.3 生物反应器 142
- 6.4 典型的大规模发酵系统 146
- 6.5 发酵产品的下游处理 152

7 现代生物农药 162

- 7.1 微生物杀虫剂 162
- 7.2 防治植物病害的微生物 177
- 7.3 生物除草剂 181

8 现代微生物肥料 183

- 8.1 微生物的固氮作用 184
- 8.2 固氮酶及其基因 187
- 8.3 氢化酶 192
- 8.4 结瘤作用 195
- 8.5 其他固氮微生物 198
- 8.6 其他促进植物生长的细菌 200

9 生物净化与生物废料再生 202

- 9.1 现代生物技术在降解非生物物质中的应用 202
- 9.2 淀粉和其他含糖废液的利用 214
- 9.3 木质纤维的利用 220
- 9.4 利用微生物生产蛋白质 228
- 9.5 污水的微生物净化 231
- 9.6 废气的生物净化 233

10 真核细胞中重组蛋白的表达 235

- 10.1 酵母表达系统 236
- 10.2 培养的昆虫细胞表达系统 245
- 10.3 哺乳动物细胞的表达系统 250

- # 11 植物基因工程 260
- 11.1 植物转化的方法 261
 - 11.2 植物抗性基因工程 269
 - 11.3 改进作物的品质和花卉的性状 283
 - 11.4 雄性不育基因工程 288
 - 11.5 利用植物作为生物反应器 290
 - 11.6 转基因植物的生物安全性问题 294
- # 12 转基因动物 297
- 12.1 转基因鼠的研究方法 298
 - 12.2 转基因鼠的应用 309
 - 12.3 其他转基因动物 316
 - 12.4 应用转基因动物控制疾病 325
 - 12.5 转基因动物的应用前景 326
 - 12.6 体细胞克隆动物的意义和争议 326
- # 13 单克隆抗体和抗体工程 330
- 13.1 抗体的结构与功能 330
 - 13.2 单克隆抗体 332
 - 13.3 单克隆抗体的改造和应用 336
 - 13.4 抗体的表达系统 346
 - 13.5 抗体芯片 353
- # 14 现代分子诊断技术 355
- 14.1 酶联免疫吸附测定 356
 - 14.2 DNA 诊断系统 358
 - 14.3 DNA 指纹 365
 - 14.4 随机扩增多态 DNA 366
 - 14.5 遗传性疾病的分子诊断技术 367
 - 14.6 癌症的分子诊断技术 376
 - 14.7 环境微生物的检测 378
- # 15 预防性及治疗性疫苗 380
- 15.1 疫苗简介 381

- 15.2 基因工程疫苗 384
- 15.3 DNA免疫 388
- 15.4 活体重组疫苗及其载体 390
- 15.5 细菌及其他疫苗 402
- 15.6 艾滋病疫苗 407
- 15.7 肿瘤疫苗 415
- 15.8 针对自身免疫疾病的疫苗 425
- 15.9 治疗性疫苗 427

16 人类基因的克隆 429

- 16.1 人类基因组计划及其研究方法 431
- 16.2 基因芯片 436
- 16.3 蛋白质组学研究 440
- 16.4 外显子序列的获得 443

17 人类疾病的基因治疗 450

- 17.1 基因治疗的回顾及现状 451
- 17.2 基因治疗中的基因转移载体 453
- 17.3 非病毒载体介导的基因治疗 468
- 17.4 反义疗法 469
- 17.5 通过核酶进行基因治疗 474
- 17.6 干扰 RNA 分子 477
- 17.7 抗体基因 478
- 17.8 基因治疗的前景 479

18 现代生物技术的规则与专利 482

- 18.1 现代生物技术制药的规则及要求 482
- 18.2 转基因作物的争议及有关安全管理规则 486
- 18.3 中国在基因治疗方面的相关法规 487
- 18.4 现代生物技术专利 488
- 18.5 现代生物技术的社会伦理问题 495

推荐阅读书目 497

名词解释 G1

索引 II

1

现代生物技术革命

1.1 现代生物技术的产生

生物技术(biotechnology)这个词最初是由一位匈牙利工程师Karl Ereky于1917年提出的。当时他提出的生物技术这一名词的涵义是指用甜菜作为饲料进行大规模养猪,即利用生物将原材料转变为产品。实际上生物技术的发展和应用可以追溯到1 000多年以前,而人类有意识地利用酵母进行大规模发酵生产是在19世纪。当时进行大规模生产的发酵产品有乳酸、酒精、柠檬酸和蛋白酶等初级代谢产物。1928年,Flemming爵士发现了青霉素,从此生物技术产品中增加了一大类新的产品即抗生素。到20世纪40年代,以获取细菌的次生代谢物——抗生素为主要特征的抗生素工业成为生物技术产业的支柱产业。20世纪50年代,氨基酸发酵工业又成为生物技术产业的一个新成员,到20世纪60年代,在生物技术产业中又增加了酶制剂工业这一新成员。鉴于生物技术的迅速发展,1982年国际合作及发展组织对生物技术这一名词的含义进行了重新定义:生物技术是应用自然科学及工程学的原理,依靠微生物、动物、植物体作为反应器将物料进行加工以提供产品来为社会服务的技术。生物技术逐步成为与微生物学、生物化学、化学工程等多学科密切相关的交叉性学科。

DNA重组技术的发展改变了生物技术的性质,基因工程可以直接“创造”一个高产菌种,可以使得一些微生物或真核细胞直接成为生产胰岛素、生长素、干扰素等蛋白质药物的“工厂”,使得动植物成为生产新的或被修饰的基因产物的“生物反应器”。因此,当DNA重组技术与生物技术相结合后,现代生物技术(也称为分子生物技术)便应运而生了。

1.1.1 传统生物技术

传统生物技术主要是通过微生物的初级发酵来生产商品,它一般包括3个重要的步骤:

第一步:上游处理过程。所谓上游过程,是指对于粗材料进行加工,作为微生物的营养和能量来源。

第二步:发酵和转化。发酵指的是目的微生物的大量生长,发酵过程必须在一个大的生物反应器内进行,反应器容积通常大于100 L,可以连续生产某

一个目的产品,比如抗生素、氨基酸或蛋白质等。

第三步:下游处理过程。主要是指所需目的产物的纯化过程。人们既可以从细胞的培养液中纯化,也可以直接从细胞中纯化产物。

生物技术研究的主要目标是最大限度地提高这3个步骤的整体效率,同时寻找一些可以用来制备食品、食品添加剂和药物的微生物。从20世纪60~70年代起,生物技术研究主要集中在上游处理过程、生物反应器的设计和下游的纯化过程方面,这些研究使得在发酵过程中的监测、生物反应体系的检测技术和有效地大量培养微生物的技术以及相关仪器等方面都有了很大的发展。目前,这些仪器已经可以用于生产各种不同的产品。

在利用微生物生产商品的整个过程中,生物转化往往是条件最难优化的一个环节。通常用于大规模生产的培养条件往往不是自然条件下微生物的最佳生长条件。因此,人们一般都通过化学诱变或者紫外线照射来产生突变体,从而改良菌种,提高产量。多种抗生素的大量生产过程就是这种方法的成功例证。

但是通过传统方法提高产量的幅度是非常有限的,如果一个突变了的菌株中某一个成分合成太多,那么其他一些代谢物的合成就会受到影响,这反过来又会影响微生物在大规模发酵过程中的生长。传统的诱变和选择方法过程繁琐,耗时很长,费用极高,需要筛选和检测大量的克隆。另外,用传统方法只能修饰微生物已有的遗传性质,并不能赋予微生物其他的遗传特性。总的来说,传统的生物技术仅局限在化学工程和微生物工程的领域内。随着DNA重组技术的出现和发展,这种情况发生了根本的改变。

1.1.2 现代生物技术

1953年,Watson和Crick发现了DNA双螺旋结构,奠定了现代分子生物学的基础,从而给整个生物学乃至整个人类社会带来了一场革命(图1-1)。从那以后,越来越多的科学家投身于分子生物学研究领域,并取得了许多重大的进展。1973年,美国加利福尼亚大学旧金山分校的Herbert Boyer教授和斯坦福大学的Stanley Cohen教授(图1-2)共同完成了一项著名的实验。他们选用了—个仅含有单一*EcoR* I位点的质粒载体pSC101,并用*EcoR* I将其切为线性分子,然后将该线性分子与同样具有*EcoR* I粘性末端的另一质粒DNA片

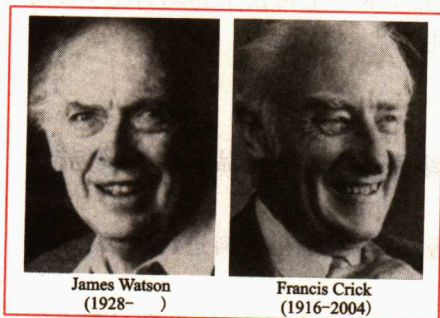


图 1-1 发现DNA双螺旋结构的两位科学家

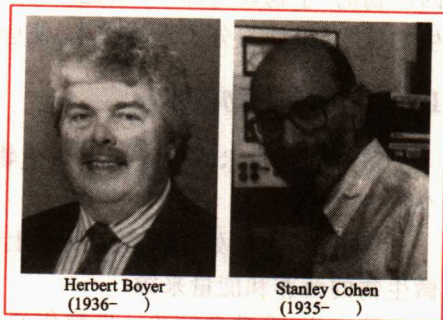


图 1-2 完成第一个DNA重组实验的两位科学家

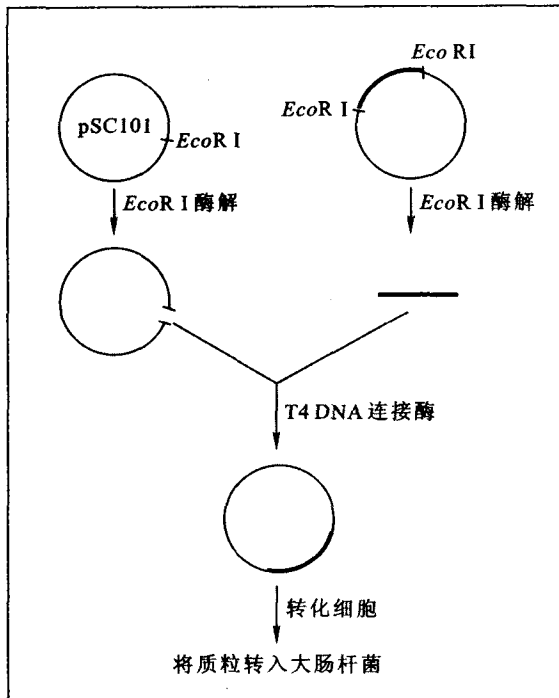


图 1-3 Boyer 和 Cohen 的 DNA 重组实验

段和 DNA 连接酶混合,从而获得了具有两个复制起始位点的新的 DNA 组合(图 1-3)。这是人类历史上第一次有目的的基因重组的尝试。虽然这两位科学家在这次实验中没有涉及任何有用的基因,但是他们还是敏感地意识到了这一实验的重大意义,并据此提出了“基因克隆”的策略。这一策略一经提出,世界各国的生物学家们立刻就敏感地认识到了这种对 DNA 进行重组的技术和基因克隆策略的重大作用和深远意义。于是在很短的时间内研究人员就开发出了大量行之有效的分离、鉴定、克隆基因的方法。DNA 重组技术使得生物技术中生物转化这个环节的优化过程变得更为有效,而且它所提供的的方法不仅可以分离到那些高产量的微生物菌株,还可以人工制造高产量的菌株,原核生物细胞和真核细胞都可以作为生物工厂来大量生产胰岛素、干扰素、生长激素、病毒抗原等外源蛋白;DNA 重组技术还可以简化许多化合物和大分子的生产过程。植物和动物也可以作为天然的生物反应器,用来生产基因产品;另外, DNA 重组技术大大简化了新药的开发和检测系统。DNA 重组技术在很大程度上得益于分子生物学、细菌遗传学等领域的发展;反过来, DNA 重组技术的逐步成熟和发展对生命科学的许多其他领域都产生了革命性的影响,这些领域包括生物行为学、发育生物学、分子进化、细胞生物学和遗传学等,从而使得生命科学日新月异,其进展一日千里,成为 20 世纪以来发展最快的学科之一。而受 DNA 重组技术影响最为深刻的生物技术领域,迅速完成了从传统生物技术向现代生物技术的飞跃转变,从原来的一项鲜为人知的传统产业一跃成为代表着 21 世纪的发展方向、具有远大发展前景的新兴产业。

1.1.3 现代生物技术的发展

近年来,现代生物技术领域的研究和开发(research and development,R&D)取得了显著的成果(表1-1),使得现代生物技术成为一门分支众多、涉及诸多学科的综合性技术(图1-4),它为人类能更好、更多地创造和制造生物技术产品创造了条件。目前,大量与人类健康密切相关的基因都已得到克隆和表达,胰岛素、生长激素、细胞因子及多种单克隆抗体等基因工程药物已正式生产上市。美国仅2000年就已批准了21种基因工程新药和过去批准的11种旧药

表 1-1 现代生物技术发展史上的重要事件

年 代	事 件
1917	Karl Ereky首次使用“生物技术”这一名词
1943	大规模工业生产青霉素
1944	Avery, MacLeod和McCarty通过实验证明DNA是遗传物质
1953	Watson和Crick阐明了DNA的双螺旋结构
1961	《生物技术和生物工程》杂志创刊
1961~1966	破译遗传密码
1970	分离出第一个限制性内切酶
1972	Khorana等人合成了完整的tRNA基因
1973	Boyer和Cohen建立了DNA重组技术
1975	Kohler和Milstein建立了单克隆抗体技术
1976	第一个DNA重组技术规则问世
1976	DNA测序技术诞生
1978	Genentech公司在大肠杆菌中表达出胰岛素
1980	美国最高法院对Diamond和Chakrabarty专利案作出裁定,认为经基因工程操作的微生物可获得专利
1981	第一台商业化生产的DNA自动测序仪诞生 第一个单克隆抗体诊断试剂盒在美国被批准使用
1982	用DNA重组技术生产的第一个动物疫苗在欧洲获得批准
1983	基因工程Ti质粒用于植物转化
1988	美国授予对肿瘤敏感的基因工程鼠以专利 PCR方法问世
1990	美国批准第一个体细胞基因治疗方案
1997	英国科学家培养出第一只克隆绵羊多莉
1998	美国批准艾滋病疫苗可以进行人体实验 日本科学家培养出克隆牛,英美等国培养出克隆鼠
2000	英国科学家培养出转基因克隆猪
2001	人类基因组框架图公布
2002	水稻基因组框架图公布 小鼠基因组框架图公布
2003	中国科学家研制的重组腺病毒-p53注射液获得国家食品药品监督管理局批准的新药证书,成为世界上第一个获得正式批准的基因治疗药物
2004	英国当局(Human Fertilisation and Embryology Authority, HFEA)首次批准英国一科研单位进行人类细胞核移植治疗性克隆研究

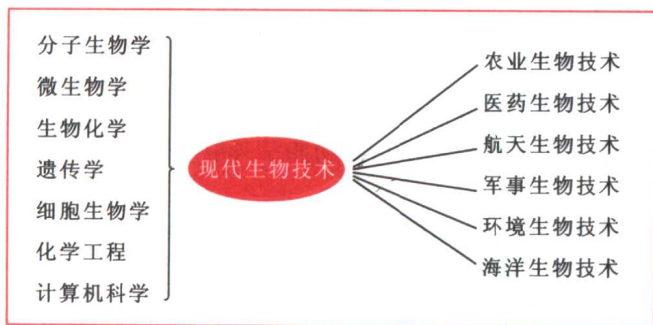


图 1-4 现代生物技术是一门分支众多、涉及多学科的综合技术

的新适应证,批准数目创新高。同时,现代农业生物技术在提高作物的抗病、抗虫、抗逆及品质改良方面发挥了十分重要的作用。自 1996 年开始,转基因作物的种植面积逐年上升(表 1-2)。如 2003 年全世界共种植转基因作物 6 770 万 hm^2 , 比 2002 年增长 15%;就转基因作物种类而言,转基因大豆占首位,约 4 140 万 hm^2 , 约为全球转基因作物总量的 61%,其次是转基因玉米,达 1550 万 hm^2 , 占 23%;转基因棉花为 710 万 hm^2 , 占 10%,转基因油菜为 360 万 hm^2 , 占 5%,这 4 种转基因作物的种植面积占全球转基因作物种植总面积的 99%。就转基因特性而言,转基因抗除草剂作物从 1996 年起即占据主导性地位,转基因抗虫作物位居次席。总之,现代生物技术已在农业、医药、轻工业、食品、环保、海洋和能源等许多方面得到广泛应用;同时,现代医药生物技术、现代农业生物技术等一些新型产业正在迅速形成。

表 1-2 全球转基因作物种植面积(1996—2003)

年 份	面积 / 100 万 hm^2	比上年增幅/%
1996	1.7	-
1997	11.0	547
1998	27.8	153
1999	39.9	44
2000	44.2	11
2001	52.6	19
2002	58.7	12
2003	67.7	15

现代生物技术的发展趋势主要体现在下列几方面:

① 基因操作技术日新月异,不断完善。新技术、新方法一经产生便迅速地通过商业渠道出售专项技术并在市场上加以应用。

② 基因工程药物和疫苗研究与开发突飞猛进。新的生物治疗制剂的产业化前景十分光明,21 世纪整个医药工业将面临全面的更新改造。

③ 转基因植物和动物取得重大突破。现代生物技术在农业上的广泛应用作为生物技术的“第二次浪潮”在 21 世纪将全面展开,给农业、畜牧业生产带来新的飞跃。

④ 阐明生物体(目前主要有人类、水稻等)基因组及其编码蛋白质的结构与功能是当今生命科学发展的一个主流方向。目前已有多种原核生物、酵母、

拟南芥和水稻等多种真核生物的基因组序列全部完成测定。2001年,人类基因组序列的测定更为医药生物技术产业带来了革命性的变化,而2002年水稻基因组的测定则为农业生产带来了革命性的变化。与人类疾病相关的基因和与农作物产量、质量、抗性等相关的基因的结构与功能及其应用研究是今后一个时期研究的热点和重点。

⑤ 基因治疗、细胞核移植克隆、胚胎干细胞等技术取得重大研究进展,有可能革新整个疾病的预防和治疗领域。

⑥ 蛋白质工程是基因工程的发展,它将分子生物学、结构生物学、计算机技术结合起来,形成了一门高度综合的学科。

⑦ 信息技术的飞速发展渗透到生命科学领域中,形成了引人注目、用途广泛的生物信息学。全球通讯网络的日趋扩大和完善也大大加速了生物技术的研究、应用和开发。

1.2 现代生物技术的商业化

1.2.1 现代生物技术商业化的前景

生物技术研究的最终目标是生产商业产品,因此,与很多科学研究不同,现代生物技术在某种程度上是由经济的发展所推动的,商业投资不仅在支撑着现代生物技术研究,而且对于商业回报的预期也使人们在现代生物技术发展的早期阶段积极地对它进行投资。例如,世界著名的生物技术公司Genentech公司就是投资者Robert Swanson与Herbert Boyer教授在对现代生物技术的广阔前景达成共识的基础上于1976年成立的。1978年Genentech公司的科学家们成功地把编码人胰岛素两条链的基因转到一个载体上,并在大肠杆菌中获得了表达,从而获得了世界上第一种基因工程蛋白药物。1979年,该公司的科学家又克隆并表达了人类生长激素基因,再次证明利用DNA重组技术可以在微生物中大量表达外源蛋白。正是由于上述研究的成功,使得1980年Genentech公司的股票一上市,其价格在20 min之内就由每股35美元升到了每股89美元。可以说纽约证券交易所的铃锤表达了人们,特别是投资者们对现代生物技术所寄予的莫大期望。随着Genentech公司在1982年被正式批准生产、销售世界上第一种基因工程蛋白药物——重组人胰岛素,人们对现代生物技术的投资热情进一步高涨,现代生物技术产业化的进程大大加快。生物技术产业最早起源于美国,仅在1980年至1983年间美国就成立了约200家生物技术公司,到1985年,美国已有400多家生物技术公司,其中包括一些现在十分著名的公司如Amgen、Biogen、Calgene等。而现在,美国的生物技术公司已达到1300多家。此外,欧洲和亚洲国家也紧随其后,迅速建立起了自己的生物技术产业。迄今为止,欧洲已建立了800多家生物技术公司,日本有300多家生物技术公司,中国也成立了很多生物技术公司。

另外,几乎每一个大的跨国化学和制药公司都在现代生物技术领域,特别是现代生物技术制药的领域中,投入了大量的资金和研究力量,这些公司包括

Monsanto、Dupont、Smith Kline、Eli Lilly、Hoffmann-LaRoche Johnson & Johnson、Pfizer、Merk、Novartis等。

随着人类基因组计划的完成，人们对现代生物技术的商业化前景更加乐观，这表现为各生物技术公司和制药公司的股票在人类基因组计划宣布完成后的几个月里均大幅上涨，其中仅生物技术公司的股票在人类基因组计划宣布完成后的18个月里就上涨了300%，再次显示了投资者对生物技术产业的信心。

1.2.2 现代生物技术商业化的特点

1.2.2.1 典型的技术密集型产业

经济学家们长期以来大力倡导追求的研究 - 生产一体化模式在现代生物技术产业中得到了突出体现。实际上，许多生物技术公司的产品的原型都来源于实验室，而且许多生物技术公司的领导本人就是分子生物学家。例如，上面提到的Boyer教授，后来成为Genentech公司的副总裁。同样，在实验室中取得的基础科学领域的研究成果同样可以大大促进商业化生产的发展。例如，在1998年1月美国得克萨斯西南医学中心的科学家们宣布他们发现了人类的抗衰老基因，该基因的蛋白产物是端粒酶。将端粒酶加入培养的人体细胞后，可以促进细胞的分裂，并延长细胞的存活时间。虽然该实验结果还需要证实，但是这个消息一公布，共同参与这项研究工作的加州生物技术公司的股票仍然在一夜之间猛涨了47%。

1.2.2.2 市场迅速扩张

在20世纪80年代，曾有专家预测：到20世纪末，全世界现代生物技术产品的销售额将达到100亿美元左右。然而，到2000年，仅美国的基因药物产值就超过了200亿美元；到2003年，美国整个生物产业的年产值更超过了15 000亿美元。而中国的市场潜力也是相当大的，我国有13亿人口，近3亿人要吃保健品，约1.3亿人吃药，1.33亿公顷(20亿亩)耕地需要新的农作物品种。可以说，中国是世界上最大的生物技术产品的消费市场之一。

1.2.2.3 世界各国政府高度重视

目前，大多数现代生物技术的产业发展是以美国为中心的，美国国会已批准每年4月有一周为“生物科技周”。据统计，美国政府与企业在2003年在生物技术领域内的投资就达420多亿美元。由于各国政府都坚信，现代生物技术是21世纪一场伟大的技术革命，因此，没有哪个国家愿意置身于这场技术革命所带来的巨大利益之外。英国政府2000年发表了《生物技术制胜》的战略报告，目标是力保该国生物技术位居世界第二的水平；日本于2002年成立了“生物技术战略理事会”，提出了“生物产业兴国”的口号，并将生物技术产业作为日本的四大新兴产业之一；印度成立了世界上第一个“国家生物技术部”；新加坡政府制定了“五年跻身生物技术顶尖行动”，成立了“生命科学部长委员会”；马来西亚成立了由总理担任主席的“生物技术与产业联合会”；泰国的总理兼任了“国家生物技术委员会”主任；古巴的生物技术研究所的所长则由一位政治局委员亲自担任。由此可见，各国政府都在制定其新发展策略，试图抢占生物技术这一新的经济生长点。

1.2.2.4 生物技术制药是现代生物技术产业的支柱

生物技术制药是现代生物技术产业各分支门类中获得资金最多、人才优势最大、市场前景最广阔的一个分支。生物技术制药产业始于20世纪70年代的美国,经过30多年的发展已成为一个具有较规范的研究开发程序、较稳定的利润的庞大产业。在看到生物技术制药产业的巨大利润前景的同时,必须同时看到,生物技术制药产业是典型的资本密集与技术密集型产业,在高产出的同时,具有高投入、耗时长特点。一种新药从开发研制到成功上市,需要5亿至10亿美元甚至更多的投资,且耗时约15年左右,因此其风险也是巨大的。中小生物技术制药企业通常采取分工合作的方式来降低风险和投资,其模式通常是与从事基础研究的大学及其他研究单位密切合作,关注基础研究领域的新发现、新进展,使新药的研发始终处于高起点,由生物技术公司负责从基础研究成果到新药产品的初步转化,这一过程称为新药发现(drug discovery),通常包括体外实验和动物模型的建立及动物模型体内实验(图1-5)。这一阶段是整个新药研发过程的瓶颈,然后由制药公司完成最后的临床试验、认证审查及市场营销(图1-6)。当然在实际情况中,各部分之间的分工及流向并不是一成不变的。大的生物技术公司及制药公司通常都会投资资助本公司所感兴趣的基础研究,使得基础研究更具方向性。同时,有些大的生物技术公司也具备开展临床实验的条件和能力,因而省去了下游制药公司的合作。较大的生物技术公司和制药公司一般都有自己的基础研究部门,以确保本公司在研发方面的优势。大的制药公司也都有自己的新药发现部门,从而省去了与上游生物技术公司的合作。当然,在很多情况下,大公司为节省开支,会斥资收购新药发现能力强的生物技术公司以充实自己的力量。

新药研发的过程复杂(图1-7),失败率高,这些都进一步提高了新药研制和开发的成本。当一种新药开发成功后,通常只能在其有效专利期内带给研

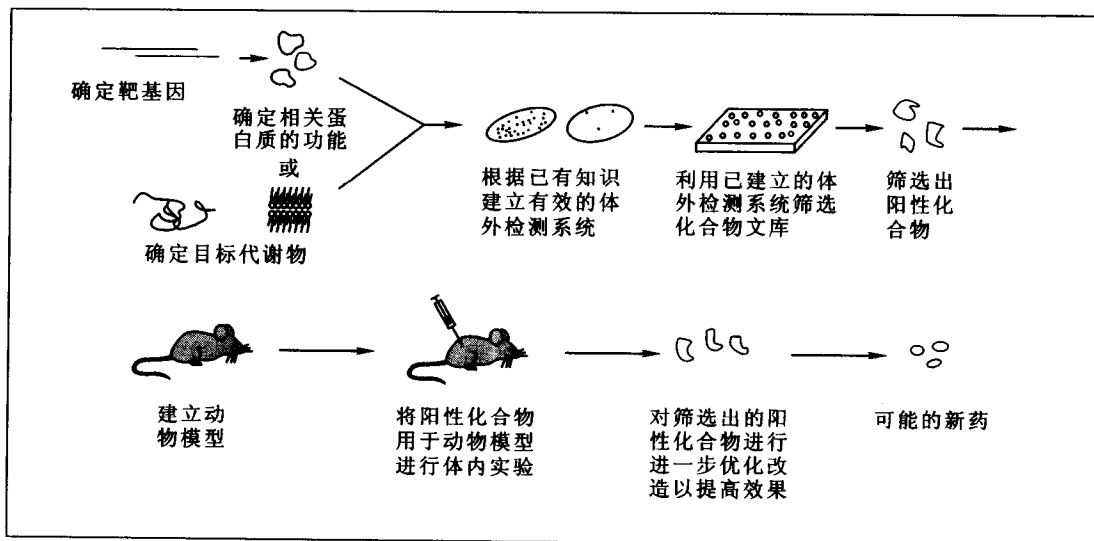


图 1-5 新药发现的流程示意图

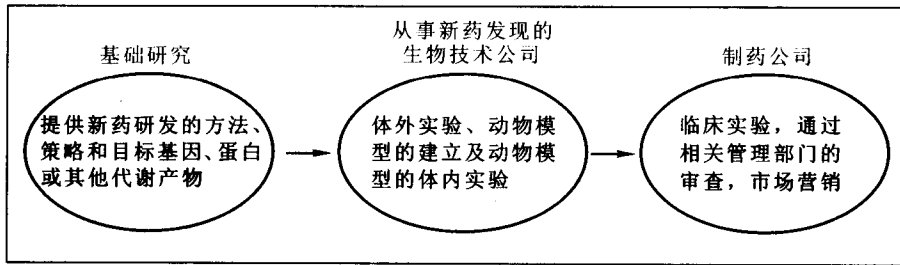


图 1-6 生物技术制药产业是一项紧密依靠基础研究,多部门分工合作的新兴产业

发公司巨额利润,而根据世界多数国家的法律,这一有效专利期都远远短于新药研制开发的15年。例如美国的新药专利期是5年,5年后各制药公司均可合法仿制,因此为了保证能够持续获得高额利润,各制药公司都要持续不断地研制和开发更新的药品。由于新药研发的高失败率,各制药公司通常都会同时斥巨资于十几个开发项目,以提高成功获得新药的几率。因此各大制药公司每年都至少有20%左右的研发资金用于失败的项目。为了减少失败,各制药公司竞相重金收购在以下某一方面表现良好的生物技术公司:①有优秀的基础研究能力,并在疾病的致病机理方面取得了大的进展;②有优秀的技术研究开发能力,从而大大提高新药开发的效率;③已经掌握了一种在临床上初步显示比现有治疗方法更有效的新方法或新产品。

生物技术制药产业的另一分支是诊断试剂盒的研发、生产和销售。由于其目的只在于诊断疾病,即找出患者与非患者的差异,而不需治愈,因而在技术上相对较为容易,耗资较少,耗时较短。诊断试剂盒生产的瓶颈不在于最初的研究发现过程,而在于随后的大规模工业化生产及其营销。因此在试剂盒生产领域里,是由少数几家具有大规模工业化、自动化生产能力,并拥有销售、发行网络的大公司起主导作用的。多数开发者最终都将技术转卖给这几家有规模化生产能力及营销渠道的大公司。

1.2.2.5 现代生物技术产品不断增加

除了生物技术制药外,动物胚胎移植技术在美国和加拿大已进入实用化阶段。世界上现有200多家家畜胚胎移植公司,每年仅牛胚胎移植就达20万

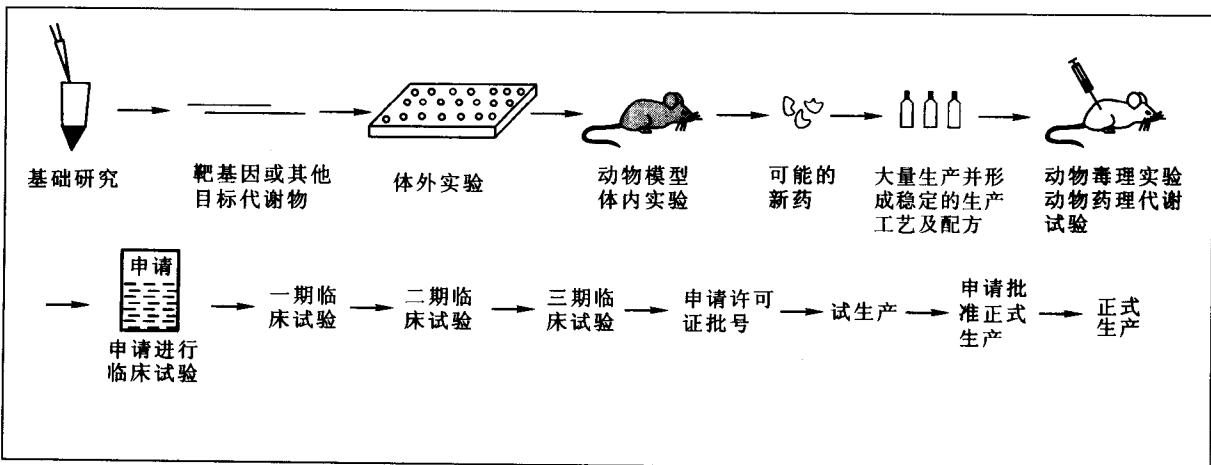


图 1-7 新药研制开发的过程