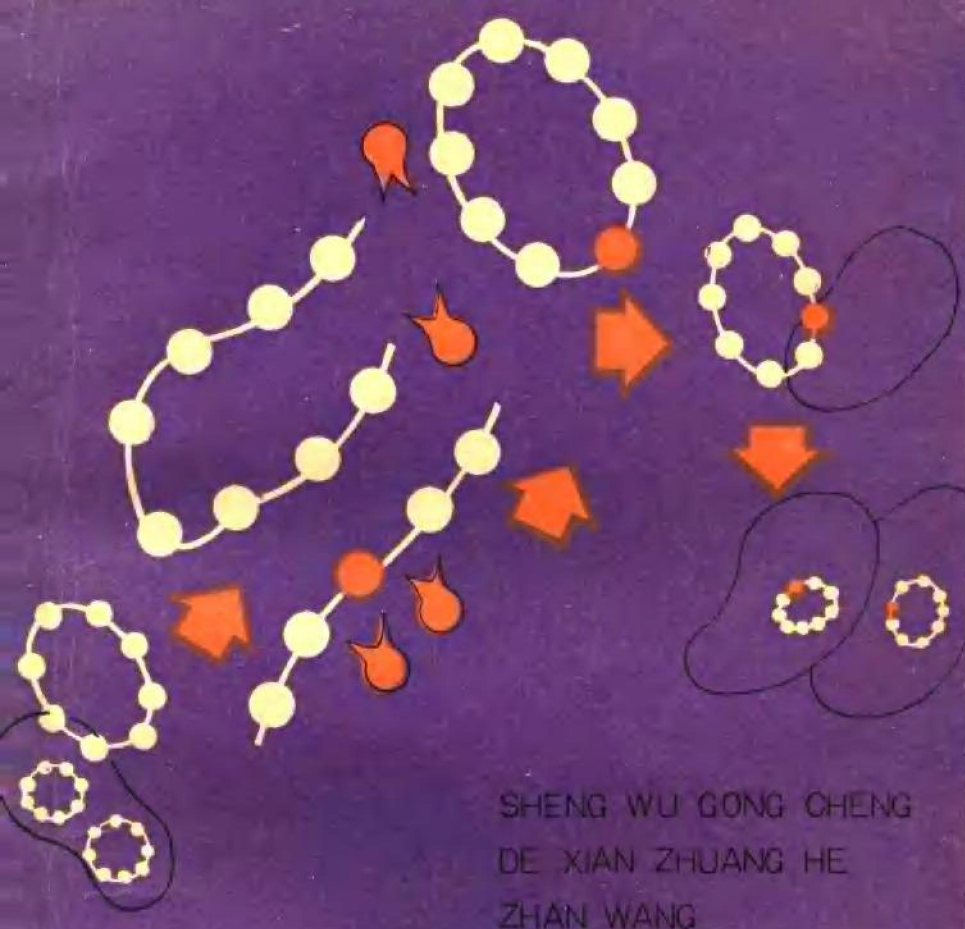




SHENG WU GONG CHENG
DE XIAN ZHUANG HE
ZHAN WANG

生物工程的现状 和展望

李致勋 编著
复旦大学出版社

内 容 提 要

本书在对生物工程的五个技术体系(基因工程、细胞工程、酶工程、微生物工程和生化工程)简要介绍基础上,介绍了国外生物工程新产业的发展及产品预测,着重叙述了发达国家研究开发情况和发展趋势,最后介绍我国研究开发现状和奋斗目标.对于想了解生物工程这一七十年代初发展起来的新兴领域的读者,都可一读.

生物工程的现状和展望

复旦大学出版社出版
新华书店上海发行所发行
复旦大学印刷厂印刷

字数 54 千 开本 787×1092 1/32 印张 2.375

1986 年 9 月第一版 1986 年 9 月第一次印刷

印数: 1—3,000

书号: 13253·029 定价: 0.60 元

目 录

一、什么叫生物工程学，发展生物工程的战略意义	2
(一)生物工程学的含义	2
(二)生物工程技术体系	2
(三)发展生物工程的战略意义	10
二、国外生物工程新产业的发展及产品预测	11
(一)正在兴起的生物工程新产业	11
(二)生物工程产品的国际市场预测	15
三、发达国家生物工程的研究开发情况和发展趋势	22
(一)医药卫生方面	22
(二)食品、轻工方面	28
(三)农业方面	32
(四)能源工业方面	45
(五)化学工业方面	50
(六)冶金工业方面	51
(七)环境保护方面	53
四、我国生物工程研究开发现状和奋斗目标	54
(一)研究开发现状	54
(二)抓住时机，迎头赶上	64
(三)研究对策，迎接挑战	67

生物工程的现状和展望

赵紫阳总理关于世界新技术革命的讲话，引起了全国人民的极大关注和强烈反响。研究对策，迎接挑战，这对于我国的社会主义现代化建设具有深远的战略意义。

七十年代以来，微电子技术的飞跃发展与日益广泛应用，生物工程技术的开始进入实用化阶段，以及新材料科学的某些突破性进展，标志着由四十年代开始的新技术革命发展到了一个新阶段。

《日本经济新闻》用“新产业革命”来称呼这场已经到来的新技术革命，它在长篇连载文章“新产业革命”的导语部分说：“十八世纪詹姆斯·瓦特发明的蒸汽机在英国引起了产业革命，并使英国很快发展成为世界上最强大的国家；两百年之后，一场超过它的新的产业革命即将在日本以及美国和欧洲兴起……。这场产业革命的主角是微电子、生物工程和新材料这三大支柱”。它形象地描写在未来社会中“机器人将会取代蓝领和白领阶级，小小的生物反应器将驱逐临海石油化工联合企业，光电特性良好的非晶质元件可能会使巨大的火力发电站和通讯设施变成废物”。

生物工程不论在发达国家或是发展中国家，都被列为优先发展领域，我国最近也制订了发展生物工程的长远规划，并被列为“六五”和“七五”的重点研究和开发领域。

一、什么叫生物工程学,发展 生物工程的战略意义

(一) 生物工程学的含义

生物工程学或称生物技术,是七十年代初在分子生物学、细胞生物学和遗传学基础上发展起来的一个新兴领域。由于基因重组、杂交瘤、固定化酶和细胞大规模培养等技术的出现,人们运用生命科学的这些新成就,定向地组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,为社会提供优质、廉价的商品和服务,形成了现代生物工程学。

(二) 生物工程的技术体系

生物工程主要包括以下五个方面的技术系统:

(1) 基因工程(基因或 DNA 重组技术)

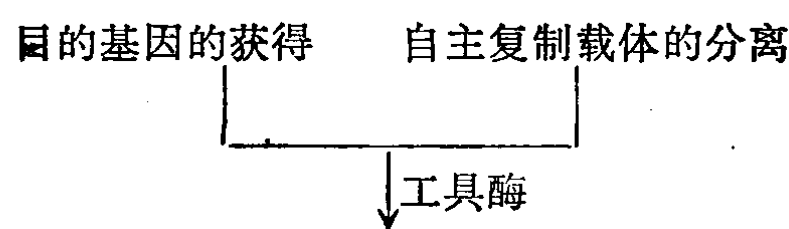
对不同生物的遗传物质——基因,在体外人工(工具酶)“剪切”、“组合”和“拼接”,使遗传物质重新组合,然后通过载体(质粒、噬菌体或病毒等),转入微生物或动、植物细胞内,进行无性繁殖,并使所需要的基因在细胞中表达,产生出人类所需要的产物或组建成新的生物类型。这一技术于 1973 年在美国首先获得成功。1976 年美国第一家基因工程公司宣布成立以后,全世界已有了两百多家基因工程公司。1981 年基因工程产品开始正式投放市场,1985 年以后估计会有更多的产品投放市场。

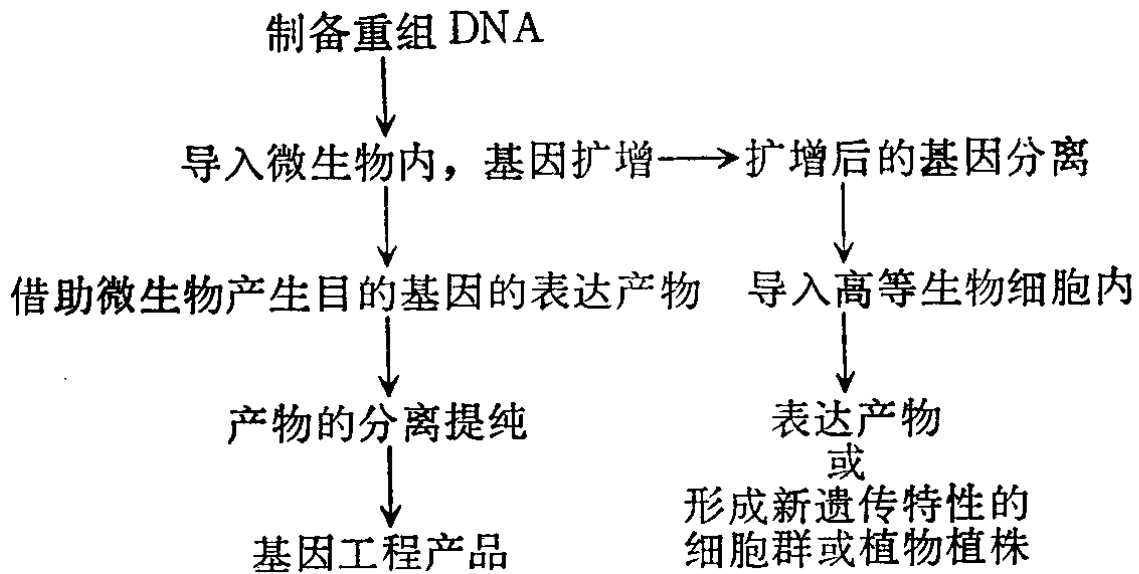
基因是在染色质上占有一定位置的遗传单位。生物的一切性状都是许多基因以及周围环境相互作用的结果。一个基因就是脱氧核糖核酸 (DNA) 的一个小片段。基因的主要功

能是编码蛋白质,它编码具有不同功能的蛋白质,这类基因就称为结构基因。结构基因所使用的密码在整个生物界是统一的,因此有可能把不同生物基因搬来搬去,其产物始终是一样的。在进行基因工程操作时,首先必须获得有生产意义的目的基因,一般可通过三条途径来取得。一是从生物细胞的DNA内分离;二是通过反转录酶的作用由mRNA合成cDNA;第三是由化学方法合成。由于合成方法的不断改进,特别是计算机的应用后,合成速度大大提高,每天可合成15个核苷酸的片段,一次连续合成最长可达100多个核苷酸。有了目的基因以后,还需要有载体,才能把目的基因运载到有关的生物体内。目前常利用大肠杆菌系统中具有自主复制能力的质粒,也有用病毒DNA(噬菌体)为载体的。后来发现有些基因表达产物在细菌中很不稳定,而酵母系统却有良好结果,因而酵母质粒已被大量开发研究,作为基因工程的载体。培养的哺乳动物细胞也被用于基因工程研究,使外源基因整合到寄主细胞的染色体DNA上,某些动物病毒也可用作载体。

有了目的基因和载体系统以后,我们就可以在试管里通过工具酶(DNA限制性内切酶和连接酶等),对它们进行“拼接”和重组。然后把重组体DNA分子转入一定的受体细胞内,就能获得扩增。如果要使基因表达,一般都必须在重组时接上相应受体细胞的启动基因,这样才能产生出大量的产物。DNA重组和基因表达技术正在不断进步,日趋完善,研究进展很快。

基因工程技术操作流程简图:





(2) 细胞工程(细胞融合、细胞大规模培养以及植物组织培养快速繁殖技术)

细胞融合技术,是指两个不同种类的细胞,通过化学、生物学或物理学手段,使之融合在一起,从而产生出兼备两个亲本的遗传特性的新的细胞。这一技术虽然在六十年代已有成功的例子,但最引人瞩目的还是 1975 年在英国首先成功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。淋巴细胞杂交瘤既保持了骨髓瘤细胞在体外迅速繁殖传代的特性,又继承了免疫脾淋巴细胞分泌特异抗体的能力。由于一个 B 淋巴细胞免疫后只分泌一种抗体,因此杂交瘤细胞在克隆化后,即无性繁殖后所产生的抗体是免疫性均一的,被称为单克隆抗体。上述这种杂交瘤称为 B 淋巴细胞杂交瘤。如果肿瘤细胞与 T 淋巴细胞融合,产生 T 淋巴细胞杂交瘤,则具有 T 淋巴细胞部分的结构与功能。目前,国外已研制出数百种单克隆抗体,40 多种已实现商品化生产,用于快速诊断人类、动物和农作物的疾病。

细胞大规模培养技术是以工业化生产为目的,摆脱气候、产地、季节的限制,从大量培养的细胞中获得药物和其它有用物质。这种方法有很多优点:能够控制最佳的生产条件,排除

农业生产上的许多不稳定因素，工艺操作较为简单等。在天然药物、生物碱、生物制品以及烟草代用品的研制方面，如人参皂甙(联邦德国、日本和苏联)、薯蓣皂甙(美国)、甘草甜素(美国)、喜树碱(日本)、干扰素(美国和日本等)和某些疫苗等，已开始取得突破性进展。但细胞培养过程中次级代谢产物常发生某些变化，如何进一步调节控制，使细胞分泌的产物中有效成分在质和量上都能提高，这些都是有待进一步解决的问题。

植物组织培养快速繁殖技术，是利用植物细胞的全能性，由扩增的细胞分化再生成植株，这样就有可能从细胞器官和组织的再生苗来代替种子实生苗，无限地扩大繁殖系数。它在大量快速繁殖优良品种、纯种栽培、无病毒种苗、名贵花卉苗木的试管苗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。目前可通过组织培养技术获得再生苗的植物有1,000种左右。快速无性繁殖一般有以下几种方式：①原球茎型：细胞或组织培养后经原球茎途径分化成为小植株。②器官发生型：从外植体诱导愈伤组织后，通过不定芽和不定根形成小植株。③胚状体发生型：先形成胚状体，再分化为植株。④器官型：由母体器官不经脱分化直接产生植株。⑤扦插型：即茎段无菌扦插。

(3) 酶工程(酶的生产应用，酶和细胞的固定化，酶的分子修饰技术)

酶是生物体内产生的具有催化作用的蛋白质，其催化效率超出化学催化千百倍，而且是在常温、常压下进行，专一地催化某一反应。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有用物质的技术。它主要包括酶的生产应用，酶和细胞的固定化以及酶分子修饰技术。

自然界中被检定过的酶达2,500多种,业已证明具有工业生产价值的有50~60种,但工业上已经开发和商品生产的酶只有十多种。目前工业上生产的有植物性酶和动物来源的酶,但微生物是工业酶制剂的主要来源。微生物的产酶能力很高,如一吨发酵液得到的 α -淀粉酶几乎与数千头猪胰得到的酶量相当,通过菌种改良还可进一步提高质和量。微生物酶制剂的发酵工艺有两种,一是固体培养法(包括浅盘制曲和深层制曲,二是液体培养法(分批法)。工业酶制剂有液体酶和粉状酶之分。液体酶系发酵液或麸曲浸出液,经简单处理,浓缩而成,近年来超滤浓缩及凝胶过滤技术也已在生产中应用。粉状酶有干燥麸曲粉,也有将浓缩酶液用盐析、溶剂沉淀或通过喷雾干燥制成。对于纯度要求较高的酶,可采用离子交换树脂、纤维素、羟基磷灰石以及亲和层析等各种纯化手段进行纯化。

固定化酶分为游离酶固定和细胞固定两类,这是当前酶工程中最引人注目的一个领域。1969年,日本畑干一郎首先将固定化酶用于DL-氨基酸的拆分。他们将酶与高分子化合物结合在一起,成为固相,增加了稳定性。固定化酶有许多优点:①可以长期反复使用;②酶蛋白不杂入产品内,有利于分离提纯;③装柱后可以连续化反应;④使反应设备小型化,节约投资及能耗。固定化技术进一步扩大了酶工程的应用面。国外已用于工业生产的固定化酶见下表。

正在进行工业化试验的还有酒精、啤酒、醋酸、L-色氨酸、干酪、ATP、5'-核苷酸等数十种产品。

固定化方式,可分为结合法和包埋闭锁法两种。结合法常用的载体材料有纤维素、琼脂糖、右旋糖酐、甲壳质、多孔玻璃、活性氧化铝、铝钒土和离子交换树脂等。常用的交联剂是戊二醛多功能试剂,它在无载体的情况下也可以同酶分子反

应，形成一个立体网状结构而使酶固定。光交联树脂预聚体和聚胺酯泡沫塑料法，都是八十年代新发展的方法。

酶或菌体(菌种和固定化方法)	工业应用项目	工业化时间
氨基酸酰化酶(曲霉,载体结合)	DL-氨基酸光学拆分,生产 L-氨基酸	1969 年
葡萄糖异构酶(放线菌,交联包埋载体结合)	果葡糖浆	1973 年
青霉素酰化酶(大肠杆菌,包埋载体结合)	6-APA (半合成青霉素中间体)	1973 年
门冬氨酸酶(大肠杆菌,包埋交联)	L-天门冬氨酸	1973 年
富马酸酶(产氨短杆菌,包埋法)	L-苹果酸	1974 年
乳糖酶(酵母,载体结合)	低乳糖牛奶	1977 年

酶的化学修饰和分子改造技术，是指对酶的主链的“切割”、剪接和侧链基团的化学修饰。进行酶分子的改造，是为了改变酶的物化性质(如稳定性)及生物活性，或赋予新的功能，并最终设计出高效的、具有生物活性的非天然酶分子。主链的改造，可以通过蛋白酶的有限水解，将酶分子切去部分残基，或主链氨基酸的取代，也可以进行蛋白质分子内或分子间的交联来达到主链修饰的目的。侧链基团的修饰，主要是修饰非活性中心的基团，可以利用小分子对酶蛋白的共价结合，也可以是可溶性大分子对蛋白质的化学修饰；侧链的水解也是常常被采用的方法。修饰的目的是为了增加酶的稳定性(对温度、极端 pH、变性剂和蛋白水解酶的作用等)，降低细胞或其它大分子对修饰物的生物识别能力(如降低或解除抗原性、免疫原性等)，延长其在体内的停滞时间和改变对不同组织的亲和性，以及提高或降低生物大分子的毒性等。因此，很有现实的应用价值。

(4) 微生物发酵工程(菌种选育、菌体生产利用、代谢产

物的生产利用以及微生物机能的利用技术)

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生产的一种技术体系。近代发酵工业是以传统发酵技术为基础发展起来的。人类利用有益微生物的历史虽然悠久,但真正进入工业化生产,成为现代科学概念的微生物发酵工程,是本世纪四十年代随着抗生素工业的建立而兴起的。从五十年代初到现在,又相继兴起了柠檬酸、氨基酸、核苷酸、酶制剂、甾体激素、维生素、单细胞蛋白和生物农药等独立工业体系。

微生物发酵工程,按其应用目的和范围大体包括:

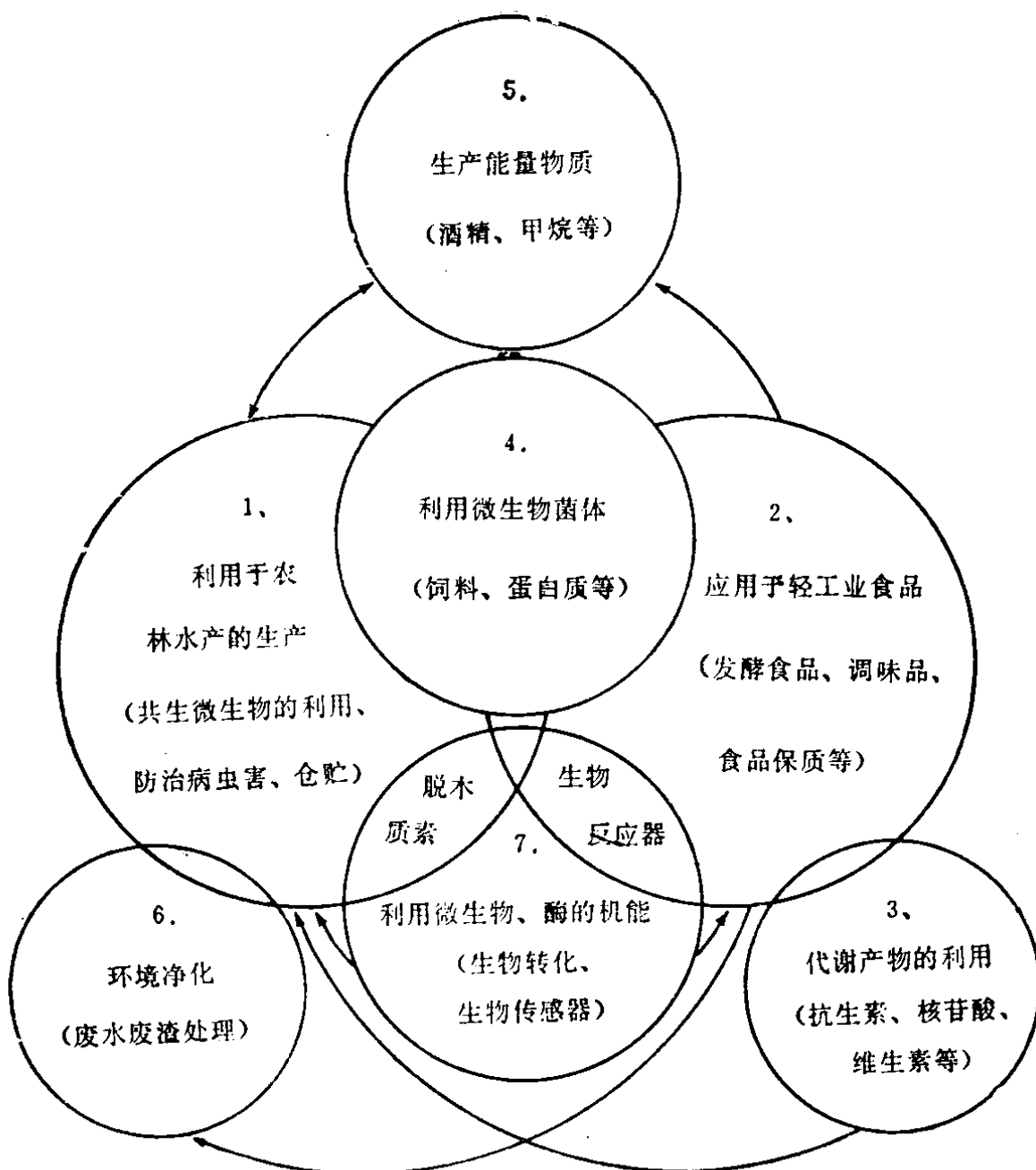
① 微生物菌种选育技术。自然界分离的是原始的野生型菌种,一般的产量总是不高的。为了进一步改进,过去都用常规育种的技术,进行诱发突变(包括化学诱变及物理诱变),从中再筛选出优良菌株。现在有了细胞融合和基因工程技术,使选育菌种的工作发展到了一个新阶段,即定向选育的新阶段。

② 微生物菌体的生产和利用。微生物菌体含有丰富的蛋白质及其它营养物质,被称为单细胞蛋白。传统的单细胞蛋白有面包酵母、饲料酵母、石油蛋白、甲醇蛋白等。发酵的原料大部分用淀粉、糖蜜;其它原料有木材水解液,造纸的废液以及甲烷、甲醇、石油等。

③ 微生物代谢产物的生产和应用。如有机酸、氨基酸、核苷酸、抗生素、生理活性物质等。

④ 微生物机能的利用。如对有毒化合物和高分子化合物的分解净化,细菌冶金,化学转换,有机废水(渣)的处理,提高石油开采率等。

微生物发酵工程的应用范围可见下图:



(5) 生化工程(生物反应器设计制造、传感器的研制以及产物的分离提取和精制技术)

生物反应器是生物技术开发中的一个关键性设备，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。生物反应器的结构、操作方式、操作条件和生产控

制对产品的质量、产量和能耗有密切关系。国外正向大型化、多样化、高度仪表化发展,实现自动化和程序控制。

传感器是用以进行生物反应过程中参数的检测与调控,为生物工程生产现代化、高效化创造必要条件。

生物产品的提取和精制技术是生化工程的一个组成部分。生物产品的提取和精制有其特殊要求,它直接关系到产品的质量和收率。随着物理、化学等新的分离技术,如液-固相高效分离技术、新型分离介质等的出现,使生物工程产品的提取和精制出现了新局面。但生物产品是精细产品,品种繁多,要求不一,都要有相应的适宜的提取和精制工艺。

以上五个方面的工程技术系统是互相依赖、相辅相成的。但在这些技术系统中基因工程是主导的,因为只有用基因工程改造过的微生物和细胞,才能真正可以按照人的意志,进行工程设计,产生出特定的生物工程产品。相反地,微生物发酵工程又常常是基因工程的基础和必要条件。而生化工程又是其它生物工程技术转化为生产力时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学。

(三)发展生物工程的战略意义

为什么世界各国普遍重视生物工程的发展呢?这主要基于以下一些基本认识:

第一,由于生物工程技术的发展,特别是基因工程的出现,使人类跨进了按自己需要创建新生物的伟大时代,这是生命科学发展史上的一次飞跃,其意义不亚于原子裂变和半导体的发现。

第二,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,而今后十至二十年内正是建立和发展这一新兴产业的重要时期。

第三,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。

第四,从生物工程技术开发的前景来看,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、冶金等传统产业的革新和新兴产业的形成。

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、国外生物工程新产业的发展及产品预测

(一)正在兴起的生物工程新产业

随着生物工程技术开发的不断深入,生物工程技术从实验室研究,开始走上了大规模生产人们所需要的工、农、医药等多种新产品的时期,在世界范围内出现了“生物工程热”,生物工程新产业正在兴起。据不完全统计,在欧美和日本,生物工程新兴产业公司已超过八百家,生物工程产品正在源源不断地进入市场。在这方面美国处于领先地位,日本次之,欧洲各国正在紧紧跟上,发展中国家也在急起直追,国际竞争十分激烈。

近十年来,美国生物工程产业发展极其迅速,迄今为止,美国已拥有一支近10万人的生物科学专业人员,生物工程技术公司已有大小三百来家,投资总额超过26亿美元。象“硅谷”一样,在旧金山附近出现了“基因谷”,一地集中了美国

一百多家生物工程公司，那里是目前美国首屈一指的生物工程工业中心。美国生物工程技术公司总数的 62% 是医药公司，生物工程在医药工业方面的成就，有可能改变目前医药工业的研究与发展方向。如即将上市的 γ -干扰素，预计年销售额可达 10 亿美元，被称为“巨型炸弹”。现在，美国已将生物工程与电子工业、宇航工业列为三大“高精尖”的新工业，它的发展前景，可能与电脑不相上下。这些新兴产业公司具有以下三个特点：一是智力和技术高度密集，常常以研究开发为主要目标，具有博士头衔的研究人员占有很大比重；二是小型，公司人数仅数百人，资金一般为数百万美元，机动、灵活，应变性强，富有生命力；三是公司的产品，不完全是具体的商品，而常常是技术、信息和专利，它们通过专利来控制其它许多厂家。另一方面，美国的一些老牌大公司也纷纷挤入生物工程行列。著名的杜邦 (Dupont) 公司，在 1981 年就宣布了一项新计划，决定用 8,500 万美元在特拉华州威尔明总部附近，建立一所生物科学综合研究机构，其科技人员近千人。杜邦公司还宣布与哈佛医学院签订一项为期五年的合同，拨款 600 万美元用来发展遗传工程。一些石油公司也纷纷进入生物科学领域，如阿特兰德克·里菲尔德 (Atlantic Richfield) 公司建立了遗传工程实验室。美国纽约通用电器公司在 1978 年创建了第一个基因工程菌——降解原油的单孢菌，从而获得第一个基因工程微生物专利。美国通用电子公司 (I.E.E) 正在从事研究分解纤维素的工程菌。人造丝公司、联合化学公司、氨基酸公司与杜邦公司等七大公司联合起来支持生物工程的开发，它们同耶鲁大学签订了一个为期三年，提供上百万美元研究经费的合同。许多大学和研究单位也纷纷介入生物工程新产业的创建。斯坦福大学科汉 (Coher) 等人由于 1974 年发表基因重组的研究报告后，被批准取得美国第

一号有关基因重组的专利,他和加州大学在 1981 年就刊登广告,为他们的专利特许寻找雇主,当年就有三十多家厂商得到研究成果专利的许可证。美国许多大学正在与生物工程公司酝酿一项新计划,促使大学实验室的遗传工程技术加速转移到工业中去。在美国设有大学专利公司(University Patents),其子公司有大学遗传公司,专门从事遗传工程技术的转让,给大学科学家的发明以专利,然后将特许证给第三方进行商业合作。作为交换条件,该公司为科学家们提供研究基金和专利税贷款;同时还计划创设一个大学生物工程许可证协会(ULAB)以负责推销属于大学的生物技术专利。

美国生物工程研究开发范围广,基础雄厚,自由竞争激烈,国家采取不直接干预的政策。一是通过免税和减税政策,鼓励工业界投资生物工程;二是通过国家卫生研究院(NIH)大量支持有关生物工程的基础研究和应用研究,制订遗传工程法规。美国科学院、美国工程科学院、美国医学委员会组成的科学工程和政策委员会,接受咨询,向国家科学基金会(NSF)提政策性建议,供参议院参考,但没有全国性的发展规划。生产环节方面,有众多新建的以开发研究为主体的公司或工厂,它们与学校合作,或成为一体进行研究,不断开发新领域,然后引向市场。研究-中试-生产组成一条龙,十分协调,因此发展十分迅速,居于世界领先地位。它的特点可以归结为“商学结合,自由竞争,自由发展”。

日本在生物工程方面起步较晚,1979 年下半年才开始重视基因工程的研究和开发工作,掀起了一股“基因工程热”。政府采取了一系列措施,放宽实验法则,制订全国规划,完善体制,改进设备,特别是采取多种途径大力培养人才,引进智力和技术。通商产业省、厚生省、农林水产省以及文部省等,都大力支持私人企业和大学合作研究,制订了十年规划,把生物

工程、新材料、新元件三项作为八十年代新兴产业的基础，给予优先发展。七十多家大企业、五十家公司、二十家大型设备制造厂联合组成经济团体——联合生命科学委员会作为研究开发的原动力。由三菱化学工业公司、住友化学工业公司等五家组成的生物工程研究组，联合进行开发研究，进展极快。1952年，又有十四家大公司组成生物工程研究联合会，设有三个研究组，一是生物反应器，二是基因工程，三是细胞大量培养，积极开发生物工程在工业上的应用。同时，政府给予巨额投资，支持并组织了4,000多名具有博士头衔的专家和技术人员参加开发研究。在著名的筑波科学城，专门建立了基因工程研究中心，聘请了大量著名科学家，配备了现代化先进设备，大力推进生物工程的研究工作。由于日本发酵工业基础雄厚，仪器制造业发达，计算机普遍应用，政府直接干预，组织能力强，信息化管理水平高，国家-企业-学校和研究所几个环节扣得紧，又善于把引进的技术结合本国实际迅速应用于生产，因此发展极快。到1983年年底为止，已有了三百多家公司和私人研究机构，成为美国竞争的主要对手，并在一些方面占有优势，它们的目标非常明确，要在较短时间内赶上先进的美国。它的特点可归结为：“官、学、商结合，有组织、有计划的发展”。

法国、英国和联邦德国等发达国家，以及印度、巴基斯坦和新加坡等发展中国家，包括我国的台湾省，都由政府指定和组织专门机构统管生物工程的开发，采取各种有力措施，兴办生物工程公司，促进生物工程技术在国民经济各个领域的广泛应用，增强国际竞争能力。欧洲共同体制订了1984~1987年的发展规划，把生物工程和信息技术作为重点发展项目，采取共同开发的道路。

联合国工业发展组织 (UNIDO) 1982年2月在维也纳举