

高等学校食品专业系列教材

编写委员会

(以姓氏笔画为序)

- 王晓曦 河南工业大学粮油食品学院副院长、教授
邓泽元 南昌大学生命科学学院副院长、教授,博士生导师
毛多斌 郑州轻工业学院食品与生物工程学院院长、教授
艾志录 河南农业大学食品科学技术学院副院长、副教授
刘建学 河南科技大学食品与生物工程学院副院长、教授
张 灏 江南大学食品学院院长、教授,博士生导师
孟岳成 浙江工商大学食品科学与工程系主任、教授
陆兆新 南京农业大学食品科技学院院长、教授,博士生导师
陈正行 江南大学食品学院副院长、教授,博士生导师
陈锦权 福建农林大学食品科学学院院长、教授,博士生导师
杜云建 淮海工学院海洋学院副教授
郑铁松 南京师范大学食品科学与营养系主任、副教授
姜绍通 合肥工业大学生物与食品工程学院院长、教授,博士生导师
赵丽芹 内蒙古农业大学食品科学与工程学院副院长、教授
赵希荣 淮阴工学院食品系主任、副教授
钱建亚 扬州大学食品科学与工程学院教授
董 英 江苏大学食品与生物工程学院总支书记、教授,博士生导师
蒋爱民 华南农业大学食品学院教授,博士生导师
熊晓辉 南京工业大学食品科学与工程系主任、教授
鞠兴荣 南京财经大学食品科学与工程学院院长、教授,博士生导师

总 序

受编辑之托,为我等所著的高等学校食品专业系列教材作序,真是诚惶诚恐,迟迟难以下笔。苏轼《与孙子思》云:“……余空纸两幅,留与五百年后人跋尾也!”此一戏语道出了作序之尴尬。回想起当时来自各地高校食品院系的学者们共同讨论系列教材时认真而热烈的场景,我就勉为其难,介绍一下我们编写这套系列教材的来龙去脉和想法。

2005年11月18~20日,经东南大学出版社和江南大学食品学院的联合组织,在江苏无锡召开了“普通高等教育‘十一五’国家级教材规划·食品专业系列教材”编写和申报研讨会,来自江南大学、南昌大学、南京农业大学、合肥工业大学、江苏大学、内蒙古农业大学、福建农林大学、河南工业大学、郑州轻工业学院、河南农业大学、河南科技大学、浙江工商大学、扬州大学、华南农业大学、南京工业大学、南京财经大学、南京师范大学、淮阴工学院、淮海工学院等19所大学食品院系的30余名学者参加了会议。在两天的会议中,学者们探讨了近几年来食品专业教育的得失,研讨了新形势下为进一步推进食品学科创新型人才培养的系列教材的编写要求、体例和分工,明确了31部教材的编写任务。时间过去不到一年,硕果满园的金秋季节在望,这31部教材中已有5部列入普通高等教育“十一五”国家级教材规划,第一部教材《食品添加剂》将正式付梓,其他多部教材也将孕育而生,在近期内陆续出版,真是欣慰之极。

古人曰:教人以道者,师也。作为教师,不仅要教会学生如何掌握知识,更重要的是要教会学生如何运用知识和创造知识。这套系列教材的编者们,少则有十多年、多则有二十年左右从事相应课程教学和本专业领域科研的经历。我们一致的想法是希望把多年实践中的感悟和积累融入到这套教材中,使本系列教材的阅读者在理解和掌握知识的同时,也能对知识的运用和创造有所领悟。

食品工业的GDP在我国国民经济中已连续几年居首位,现已接近2万亿元,食品科技进步与产业发展在国民经济发展中越来越发挥举足轻重的作用。目前全国约有200所高校办有食品专业,每年招收学生2万多人,食品专业的教育教学在一定程度上关系到我国食品工业的健康和可持续发展,编写一套反映当今科技发展现状、符合创新创业型人才培养要求的食品专业系列教材,是我们

所有编者的愿望,也是我们义不容辞的责任和义务。

愿我们的国家明天更美好,愿我们的食品工业发展更健康,愿我们在着力创建的和谐社会中享用的食品更安全。让我们所有编写和阅读本系列教材的同仁们共同为此尽绵薄之力!

张 灏

2006年8月3日晚于无锡

绪 论

学习目的与要求

掌握生物技术、食品生物技术的基本概念；了解生物技术和食品生物技术的主要研究内容和发展概况；掌握食品生物技术在食品工业发展中的地位及发展趋势。

1 生物技术概论

1.1 生物技术的定义

生物技术(biotechnology)作为专用名词最早是由匈牙利工程师 Karl Ereky 在 1917 年提出来的,当时他提出的生物技术这一名词的含意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化为产品的技术。事实上,生物技术的应用却可追溯至远古时期。例如,神农氏尝百草是中国历史上利用植物在医药应用上的最早记载,足见生物技术观念与应用早已存在于人类日常生活之中。

人类进入 20 世纪以后,生物科学的发展一日千里。自 1928 年英国弗来明(Sir Alexander Fleming)发现盘尼西林(青霉素, penicillin), 生物技术的应用逐渐进入工业化时代。1953 年华特森(J. D. Watson)与柯瑞克(F. Crick)发现核酸 DNA 双旋体(double helix)为遗传的基本构造后,生命科学的研发立即进入一个新的时代;接着便是生物化学的起飞、分子遗传学的崛起,导致微生物学应用的领域迅速扩大。1973 年基因重组的实验研发成功,及 1975 年杂交瘤技术(hybridoma technology)首次制成单克隆抗体(monoclonal antibody),奠定了生物技术进入生物产业的基础。首先是基因重组的胰岛素(insulin)问世,继而是干扰素(interferon)、B 型肝炎疫苗、红血球生成素(EPO)的批量上市。1997 年,多利羊的培育成功又掀起全球性的轰动,在生物产业中的“基因转殖动物”领域里又增添了崭新的一页。

从生物技术发展的历程中我们可以发现,将新崛起的生物技术与传统的农业技术及医药技术作一很清晰的界限非常困难。如果仅以基因重组技术、细胞融合技术及新颖的生物工程技术为生物技术的定义与范围,则过于狭隘了。1982 年,国际经济合作及发展组织(OECD)提出了当时能被广泛接受的生物技术定义,即“生物技术是应用自然科学及工程学原理,依靠生物作用剂(biological agent)的作用将物料进行加工,以提供产品为社会服务的技术”。这里所谓的生物作用剂(biological agent)是指酶、整体细胞或生物体,一般也称生物催化剂。

加拿大在 1997 年对生物技术提出以下的定义：生物技术是指在自然或人工状态下，直接或间接地将科学和工程学方法应用于有机体的活体或部分组织，以实现对其生产和服务过程进行创新或改进现状的目的。

美国在 2001 年的生物技术产业调查中认为：生物技术是应用分子和生物细胞的工艺来解决问题、进行研究、生产产品并提供服务的技术。生物技术包括很多技术，如利用组成生物体的细胞、细胞的部分或分子来生产产品或探索生命的分子和基因的新知识，或用来修改植物、动物和微生物来传递特性。这些技术包括基因工程（如 DNA 重组、基因修复、克隆等），细胞融合后形成的杂种细胞技术（生产单克隆抗体），PCR 放大，基因绘图，DNA 排序，限制片段长度多态（RFLP）分析和蛋白质工程等。

欧洲生物技术联盟对生物技术及生物产业作了另一种诠释：“Biotechnology is not an industry. It is, instead, a set of biological techniques, developed through decades of basic research, that is now being applied to research and product development in several existing industrial sectors.”很明显地看出，这是对生物技术另一极端的看法。

日本在 1999 年的生物技术调查中认为：生物技术是一种技术，它应用或模仿了活体有机物的能力以改变物质，如治理、传输信息或转化能量。该技术被应用到以下领域：① 生物化学处理：生产有用物质、产生能量、净化环境等；② 通过高新功能创造物质，如酶、微生物和动植物物质；③ 利用生命现象，如基因治疗、诊断技术、人造器官等；④ 高敏感和识别检测、测量和数据传输，如生物探针等；⑤ 评估、分析有用物质的技术，如评估医药和其他生物活性物质；⑥ 研究以及阐明生物现象。

在新西兰 1998/1999 年的生物技术调查中，新西兰生物技术协会关于现代生物技术的定义如下：“利用科学和工程学的原理，通过生物学方法进行材料加工，以及通过分离、修改和合成与实际生物性过程相关的基因结构，对生物材料进行处理、加工，以提高生活质量。”

我国对生物技术定义最早是 1986 年，原国家科委制订《中国生物技术政策纲要》时，曾将生物技术定义为：以现代生命科学为基础，结合先进的工程技术手段和其他基础学科的科学原理，按照预先的设计改造生物体或加工生物原料，为人类生产出所需新产品或达到某种目的。在该定义中，所谓“先进的工程技术手段”指基因工程、酶工程、细胞工程、发酵工程等新技术；所谓“生物体”包括动物、植物、微生物品系；所谓“生物原料”包括生物体的一部分或生物生活过程中所能利用的物质，诸如各种有机物、某些无机物以及矿石；所谓“为人类生产出所需产品”则包括粮食、医药、食品、能源、化工原料、金属及其他材料等；而所谓“某种目的”则包括疾病预防、诊断与治疗、环境污染物监测、环境污染治理与控制、环境修复等。实际上，上述定义已基本反映了现代生物技术的学科内涵。因此在后来实施的“863”计划中，也只是按照上述定义的内涵，进行分类技术的跟踪与研究，而没有对其定义再进行专门的探索。《国家“863”计划 15 年主要成就汇编》生物领域分册中总结如下：实施“863”计划 15 年来，在源头创新方面获得了一批具有自主知识产权的新基因、新的表达系统，生物工程药物已从仿制药物进入创制阶段；建立了一系列重要的关键平台技术，动、植物转基因技术已成熟，具备了大规模基因测序和生物芯片、生物信息研究条件；在重要产品开发和产业化方面初具规模，两系杂交稻大面积推广，转基因抗虫棉、抗病小麦等转基因作物迅速发展，18 种基因工程药物与疫苗进入市场，一批拥有自主知识产权的产品正在开发。我国的生物技术由起步进入了蓬勃发展阶段，开始在国民经济中发挥作用。

综上所述,生物技术(biotechnology)或称生物工程(bioengineering)是指人们以现代生命科学为基础,结合先进的工程技术手段和其他基础学科的科学原理,按照预先的设计改造生物体或加工生物原料,为人类生产出所需产品或达到某种目的的高新技术。

1.2 生物技术的内容及其内在联系

生物技术的内容主要包括基因工程、细胞工程、发酵工程、酶工程,其中基因工程技术是核心技术。细胞工程是在细胞水平上的技术,主要是以动物细胞和植物细胞为研究对象,微生物的细胞操作则另立到发酵工程中去研究。

1. 基因工程(gene engineering) 基因工程是 20 世纪 70 年代以后兴起的一门新技术,其主要原理是应用人工方法把生物的遗传物质,通常是把 DNA 分离出来,在体外进行切割、拼接和重组,然后将重组的 DNA 导入某种宿主细胞或个体,从而改变它们的遗传特性;有时新的遗传信息在新的宿主细胞或个体中大量表达,以获得基因产物(多肽或蛋白质)。这种创造新生物并给予新生物以特殊功能的过程就称为基因工程,也称 DNA 重组技术。

2. 细胞工程(cell engineering) 所谓的细胞工程是指以细胞为基本单位,在体外条件下进行培养、繁殖,或人为地使细胞某些生物学特性按人们的意愿发生改变,从而达到改良生物品种和创造新品种,加速繁育动、植物个体,或获得某种有用物质的过程。细胞工程主要包括动植物细胞的体外培养技术、细胞融合技术、细胞器移植技术等。

3. 酶工程(enzyme engineering) 所谓酶工程是利用酶、细胞器或细胞所具有的特异催化功能,或对酶进行修饰改造,并借助生物反应器和工艺过程来生产人类所需产品的一项技术。酶工程包括酶的固定化技术、细胞的固定化技术、酶的修饰改造技术以及酶反应器的设计等技术。

4. 发酵工程(fermentation engineering) 利用微生物生长速度快、生长条件简单以及代谢过程特殊等特点,在合适的条件下,通过现代化工程技术手段,由微生物的某种特定功能生产出人类所需的产品,称为发酵工程,有时也称微生物工程。

应该指出,上述四项技术彼此之间并不是各自独立的,它们是互相联系、互相渗透的。其中基因工程技术是核心技术,它能带动其他技术的发展。比如通过基因工程对细菌或细胞改造后获得的“工程菌”或细胞,都必须分别通过发酵工程或细胞工程来生产有用的物质;又例如,通过基因工程技术对酶进行改造以增加酶的产量、提高酶的稳定性以及提高酶的催化效率等。

2 生物技术的发展史

2.1 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产品,它一般包括三个重要的步骤:

第一步:上游处理过程。所谓上游处理过程,是指对原材料进行粗加工,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、繁殖,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特定的产品,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。

生物技术研究的主要目标是最大限度地提高上述三个步骤的整体效率，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等方面，这些研究使得在发酵过程的监测、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及相关仪器方面都有了很大的发展。目前，这些仪器已经用于生产各种不同的产品。

在利用微生物生产产品的整个过程中，生物转化这个环节往往是条件最难控制的一个环节。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变体，从而改良菌种，提高产量；传统的诱导突变和选择的方法在生物技术生产中获得了较大的成功，多种抗生素的大量生产过程就是这种方法的成功例证。但是实践证明仅通过传统方法提高产量的幅度是非常有限的，如果一个突变了菌株中某一个组分合成太多，那么其他一些代谢物的合成就会受到影响，反过来又会影响微生物在大规模发酵过程中的生长。传统的诱变和选择的方法过于繁琐，耗时长，费用极高，需要筛选和检测大量的克隆。另外，用传统方法只能提高微生物一种已有的遗传性质，并不能赋予这种微生物以其他遗传特性。总之，传统的生物技术还仅仅局限在化学工程和微生物工程的领域内，随着基因重组技术的出现和发展，这种情况发生了根本性的改变。

2.2 现代生物技术

重组技术使得生物技术过程中生物转化这个环节的优化过程变得更为有效，而且它所提供的办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生产胰岛素、干扰素、生长激素、病毒抗原等大量的外源蛋白；DNA 重组技术还可以简化许多有用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，用来生产新的或改造过的基因产物。另外，DNA 重组技术大大简化了新药的开发和检测系统。可以说，DNA 重组技术在很大程度上得益于分子生物学、细菌遗传学和核酸酶学等领域的发展；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。受 DNA 重组技术的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转变，从原来的一项鲜为人知的产业一跃而成为代表着 21 世纪的发展方向、具有远大发展前景的新兴学科和产业。

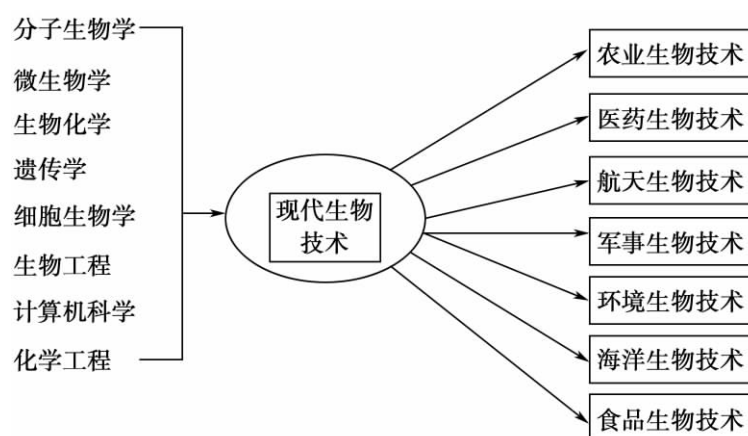
2.3 现代生物技术的进展

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 (表绪-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技术 (图绪-1)，它为人能更好、更多地创造和制造有用的商品创造了条件。目前大量与人类健康密切相关的基因都已得到了克隆和表达，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。至 2000 年 7 月止仅美国就已批准了 39 种基因工程药物、疫苗和注射用单克隆抗体(表绪- 2)。

表绪- 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 Mc. Carty 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; Grubhofer 和 Schleith 提出了酶固定化技术
1960	发现 mRNA, 并证明 mRNA 指导蛋白质合成
1961	《生物技术和生物工程》杂志创刊
1961—1966	破译遗传密码
1967	获得了 DNA 连接酶
1970	分离出第一个限制性内切酶; 发现逆转录酶
1972	Khorana 等人合成了完整的 tRNA 基因; Berg P 首次构建 DNA 重组体
1973	Boyer 和 Cohen 建立了 DNA 重组技术
1975	Koher 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; DNA 测序技术诞生
1978	美国 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; 人类基因组计划启动
1997	英国培养出第一只克隆绵羊多利
1998	美国批准艾滋病疫苗进行人体实验; 日本培养出克隆牛, 英美等国培养出克隆鼠
2000	人类基因组框架图公布
2001	英国科学家培育出转基因克隆猪
2002	中国科学家杨焕明等完成了对水稻基因组序列草图的测定和初步分析; 小鼠基因组框架图公布
2003	中国科学家研制的重组腺病毒- P 53 注射液成为世界上第一个获得正式批准的基因治疗药
2004	英国 HFEA(Human Fertilization and Embryology Authority) 首次批准进行人类细胞核移植治疗性克隆研究



图绪-1 现代生物技术的多样性

表绪-2 至 2000 年 7 月美国批准的部分基因工程药物、疫苗和注射用单克隆抗体

中文名称	商品名称	英文名或缩写	开发生产公司
胰岛素	Humuln	insulin	Lilly
	Novolin		NOVONordisk
	Humalog	lispro insulin	Lilly
人生长激素	Protrop. n	rhuGH	Crenentech
	Hurnatrope		Lilly
	NutropinAQ		Genentech
干扰素	IntronA	rhuIFNa2b	Schering
	Referon A	rhuIFNa2a	Roche
	Avon	rhuIFNB	Bigen
	Betaseron	rhuIFiQBlb	Chiron
	Actimmmme	rhuIFN. ylb	Genentech
	Interferon-N	rhuIFN	Interferon Science
白细胞介素-2	Proleuldn	rhuIL2	Chiron
粒细胞集落刺激因子	Neupogen	rhuG-CSF	Amgen
粒细胞巨噬细胞集落刺激因子	Leukine	rhuGM-CSF	Imlyllnex
红细胞生成素	Epogen Procrit	rhuEPO	Amgen Ortho
组织溶纤原激活剂	Activase	rhuTPA	Genentech
生长激素	Selo Stim	somatotropm	Serono
促生长素	Nutropm	somatopm	Crenentech
	Saizen		Serono
	Genotropin		Pharma/Upjohn
	Norditropin		Novo Nordisk
	Bio-Trop. n		Biotech General

(续表)

中文名称	商品名称	英文名或缩写	开发生产公司
抗血友病因子Ⅷ	Kogenate Recombinate	factorⅧ	Bayer Baxter
葡糖脑苷脂酶	Cerezyme	glucocerebrosidase	Genzyme
脱氧核糖核酸酶	Pulmozyme RecombivaxHB	dornase	Genentech Merck
乙型肝炎疫苗	Engerix B Comrax	hepatitis B vaccine	Smith Kline Merck
甲型肝炎疫苗	Havrix Reopro Ortho OKT-3	Hepatitis A vaccine	Smith Kline
体内用单克隆抗体	Onco Scint CR/OV Onco Scint OCl03 Onco ScintCRl03 Prostascint	MAB, blood clots MAB, kidney sup MAB, diag inject	OrthoBiotech Centocor Cytogen Cytogen Cytogen Cytogen
鼠单克隆抗体	Panorex	muffneMAB	GlaxoWelcome

同时,现代农业生物技术在提高农作物的抗病、抗虫、抗逆及品质改良方面也发挥了十分重要的作用。自1996年开始,转基因作物种植面积逐年上升(表绪-3)。据统计,至1998年4月止,世界各国批准进行转基因作物大田释放已达4387项,2003年全世界共种植转基因作物6770 hm²,其中转基因大豆占首位,约4140 hm²,转基因棉花为710 hm²,转基因油菜为710 hm²。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的应用,同时医药生物技术、农业生物技术等一些新型产业正在迅速形成。

表绪-3 全球转基因作物种植情况(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

显然,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的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,给农业和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、拟南芥等)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。目前已有多个原核生物及一个真核生物(酵母)的基因组序列被全部测定。与人类重大疾病相关的基因和与农作物产量、质量、抗性等有关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) 基因治疗取得重大进展,有可能革新整个疾病的预防和治疗领域。估计21世纪初,恶性肿瘤、艾滋病等严重疾病的防治可望有所突破。

(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) 国际上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传播和应用。

2.4 现代生物技术商业化的特点

(一) 属于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人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。在实验室中取得的基础科学领域的成果,同样可以大大地促进商业化生产的发展。例如,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可能已经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。据称,这项研究的结果有可能在5年之后运用于人类的抗衰老治疗。虽然该实验结果还需要证实,但是这个消息一经公布,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%。

(二) 市场迅速扩张

在20世纪80年代,许多专家曾预测到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,仅美国的医学生物工程产品年总销售额就超过了200亿美元,2003年美国生物产业的年总产值超过了15000亿美元。中国是一个13亿人口的大国,有近3亿人要吃保健品,约1.3亿人吃药,1.33亿公顷耕地需要新的农作物品种,可以说中国将是世界上最大的生物技术产品消费市场之一。

(三) 世界各国均投入了巨额资金

目前,大多数现代生物技术的产业发展都是以美国为中心的,美国国会已批准每年4月有一周为“生物科技周”。据统计,美国政府和企业在2003年在生物技术领域的投资已高达420多亿美元。由于各国政府都坚信现代生物技术是20世纪最后一项伟大的技术革命,因此,没有哪个国家愿意被落在这项技术获得的巨大赢利之外。在日本,现代生物技术作为

“决策工业”被政府列为国家优先发展项目,并提出了“生物产业兴国”的口号。英国政府2000年发表了《生物技术制胜》的战略报告,目标是确定该国生物技术位居世界第二的水平。印度更是成立了世界上第一个“国家生物技术部”。加拿大联邦政府出资参与建立了Allelix生物技术公司,该公司在20世纪80年代初建立时的注册资本就高达1亿美元。由此可见,各国政府都在制定其新的发展策略,试图抢占生物技术这一新的经济增长点。

(四) 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20万头;利用组织培养及快繁脱毒方法开发出的植物新品种有棕榈、香蕉、甘蔗等几百种再生植株;目前已实现商品化生产的包括农作物、林木、瓜果、花卉等。美国现有10多个兰花工业中心,年产值达5000万~6000万美元,新加坡、泰国仅出口兰花一项创外汇就达1000万美元左右。通过花药培养成功的有烟草、水稻、小麦等新品种;利用原生质体融合技术已成功开发了100多种再生植株;目前已经培育出了抗病毒、抗除草剂、抗虫、高蛋白的各种农作物品种,也培养出了携带人的生长激素基因的猪和鱼,它们都比普通猪和鱼要长得快、长得大。

(五) 经营现代生物技术产品的公司竞争激烈

在1978年成立的Biological公司,是最早进行DNA片段合成的公司,在早期的竞争过程中曾经占据了非常有利的地位,但后来由于经营不善和缺乏商业经验等原因关闭了。再例如,1991年Genentech公司60%的股份以21亿美元的价格卖给了大制药公司Hoffmann-LaRoche。1998年初,世界上最大的两家制药公司Glaxo Wellcome与Smith Kline实现了合并,其合并后总资产高达1900亿元,成为全球仅次于通用电气公司的第二大公司。2000—2001年多家制药公司与生物技术公司进行了大规模并购,形成了数家资产庞大、营销网络遍布全球的超大型制药公司,使竞争更加激烈。

(六) 各生物技术公司的研究目标日趋集中,生产的产品更加专一

上面提到的Allelix公司在日益激烈的竞争中认识到现代生物技术公司如果想成功的话,就必须对他们的研究目标高度集中。因此,Allelix公司分为3个子公司,第一个研究农业现代生物技术(含食品生物技术),第二个开发药物,第三个制造医疗诊断试剂。这种强调专业化的现象体现了现代生物技术公司发展的最新趋势,即强调使用特殊的DNA重组技术生产高度专一的产品。美国的一些生物技术公司如Immunic、Immologic、Immulogene、Immulomedics、Mediumun、Immuresponce等都专门生产利用基因工程修饰过的抗体,用来治疗传染病、癌症和人类的其他疾病。

(七) 医学生物技术产业化进程最快

国际上生物技术领域已取得的研究成果中60%以上是医学领域的,西欧800多家现代生物技术公司中有600家以上是医学行业的,主要从事生物医药的开发。目前总销售额超过10亿美元的生物技术产品主要是医学生物制品。在美国从事医药生物技术研究和产品开发经营的公司占42%,较大的生物制药公司有22家,欧洲从事医药研究和生产的公司占20%。从事保健品的研制和生产的公司中美国占26%,欧洲占22%;从事农业生物技术的美国公司占8%,而欧洲占16%。目前,美国的生物技术公司大部分集中在医药保健品领域,欧洲的生物技术公司则比较均匀地分布在医药、保健、农业、工业、环保和其他行业。

伴随着现代生物技术进入它的第三个 10 年,越来越多的新产品将被开发。虽然最初有一些科学家认为现代生物技术只不过是一些技术发展的堆积,是带有一定实用价值的实验,但是经过 30 多年的发展,现代生物技术已经成为一种主流技术。毋庸置疑,在未来的几年中,现代生物技术的商品化将会更快、更令人振奋,新技术、新产品将会层出不穷。

2.5 现代生物技术的前景

现代生物技术在近 20 年的发展中受到了各方面人士的普遍关注,更有许多专家将 21 世纪称为生命科学的世纪,将现代生物技术产业称为 21 世纪的朝阳产业。一方面是由于现代生物技术发展迅速,用途广泛;另一个方面是由于现代生物技术具有其他技术所无法比拟的优越性,即可持续发展。面对人口膨胀、资源枯竭、环境污染等一系列直接关系到整个人类生死存亡的严重问题,人们越来越深刻地认识到了发展具有可持续发展的新技术、新产业的必要性和紧迫性。由于生物技术是以生物(动物、植物、微生物、培养细胞等)为原料生产产品的,因此其原料具有再生性,同时利用生物系统生产产品产生的污染物很少,对环境的破坏性很小或几乎没有,重组微生物甚至还可以消除环境中的污染物。鉴于生物技术产业的以上特点,清洁、经济的生物技术必然会在 21 世纪获得更大的发展。

(一) 现代生物技术对人类生活的影响

现代生物技术为人类生活提供了多方面的便利,主要包括:①更加准确地诊断、预防或治愈传染病和遗传疾病;②有效地提高作物的产量,获得具有抗虫、抗真菌、抗病毒、抗逆境等优良性状的植物;③开发制造可以生产化学药物、生物多聚体、氨基酸、酶类和各种食品添加剂的微生物;④创造带有更多优良性状的家畜和其他动物;⑤简化从环境中清除污染物和废弃物的程序……目前,生物技术已走入寻常百姓家,成为提高全民日常生活质量的重要方法。例如,美国的一些州已经建立起州级的 DNA 数据库以用于侦破案件,确定罪犯;系统地对胎儿进行染色体检查,以确定胎儿是否携带遗传缺陷基因,提高人口质量(尽管对这种做法还有争论);转基因植物、转基因动物逐步“走”上人们的餐桌,为人们提供质量更高、营养成分搭配更合理的膳食;胰岛素、干扰素、白细胞介素等基因工程药物已大批量生产,并投放市场;PCR、Southern 杂交等方法也逐步广泛地用于多种疾病的分子诊断。总而言之,现代生物技术已开始渗入人们生活的多个方面。

(二) 现代生物技术对人类社会及环境的影响

虽然现代生物技术领域的发展已经带来了巨大的社会和经济效益,但是不可否认,生物技术所具有的巨大力量也给人类社会带来了许多意想不到的冲击,有可能出现许多人们始料未及的后果。正如现代核物理学可以用来造福人类,也可以用来制造原子弹,把人类毁灭几千次一样,现代生物技术也是一柄双刃剑,它既可以造福人类,也可能用来制造致命的生物武器,被一些狂人用来制造克隆人、超人,破坏整个人类社会的和平。因此,现代生物技术是否会失去控制而成为毁灭人类的凶手,哪些研究是应该给予支持和鼓励,哪些研究又应当禁止,已成为目前人们所共同关注的问题。

现代生物技术对人类和自然环境的影响方面,人们主要关心的是下面一些问题:①经过基因工程改造的生物体是否会对其他的生物体或环境造成危害;②使用和开发基因工程生物是否会降低自然界的遗传多样性;③人是否也可以成为基因工程操作的对象;④基因诊断的程序会不会侵犯个人隐私权;⑤经过基因工程改造过的生物体可不可以变成私人拥

有的财产；⑥ 对现代生物技术的经济资助是否会影响或限制其他重要技术的发展；⑦ 强调商业的成功是不是意味着现代生物技术的利益将只对富人有用而穷人却用不起；⑧ 农业生物技术是否会彻底改变传统的耕作方式；⑨ 用现代生物技术生产的药物进行治疗是否会压抑同样有效的传统治疗方式；⑩ 现代生物技术专利的申请是否会阻止科学家之间自由的思想交流等。

（三）现代生物技术的规范化管理

正是出于对现代生物技术可能带来的不良后果的担忧，1975 年包括 Cohen 在内的美国科学家自发地要求禁止一切有潜在危险性的基因转移实验，甚至有人要求全面禁止所有的基因操作实验。从那时起，现代生物技术就不再仅仅是一个科学问题，而且已成为一个为各国政府所关注的社会问题。

在长期的讨论、辩论和分析的基础上，科学家们结合自己多年的实践经验，提出了对于现代生物技术安全性的指导方案。随着现代生物学的飞速发展，相信有关现代生物技术前景的辩论还会继续下去，参加这一辩论的既有科学家，也有普通大众；新的观点、新的问题不断出现，与之相关的新规则也将会不断出现。最近的一轮激烈辩论——对克隆人的讨论，直接导致了 1998 年 1 月 19 日欧盟和美国、加拿大等国一起签署了禁止政府投资进行克隆人实验的公约。现代生物技术对人类而言到底是普罗米修斯的圣火，还是潘多拉的盒子，目前还不能作出最后的回答。但毫无疑问，努力使生物技术造福人类，努力避免其产生破坏性的后果是生物科学工作者和各国政府共同努力的方向。

除了对于人类社会、思想方面的重大影响之外，人们已经在学术领域感觉到了现代生物技术所带来的成果。一些研究机构的科研人员开始集中精力研究那些可以带来实际使用效果的课题，而过去不重视基础研究的公司现在也变得越来越关注解决那些涉及生命本质的问题，因此他们也雇佣了许多专业科学家来从事这方面的研究。进一步说，就是在工业和研究机构之间建立起了新型的工作联系，而这种联系所带来的成果使得传统的基础研究和应用研究之间的界限变得越来越不分明。传统的观点认为基础研究作为一种实验是为了满足研究者对于自然现象本质的好奇心，而应用研究是那种期望能获知某种实际结果的实验。但是，实际上生物技术领域的基础研究和应用研究形成了一种互相促进、互相补充的良性循环系统。基础研究可以汇集一些基本知识，促使其本身逐步深入发展，同时基础研究的结果可以应用于实际，满足社会的需要；而应用研究提出一系列问题，这些问题只能由基础研究来解决。一个显而易见的例子就是 DNA 重组技术的发展。当年 Boyer 和 Cohen 只是想多了解一些细菌的染色体外质粒分子的性质以及有一些质粒会获得新基因的原因等理论问题，但是最终他们想到了质粒可以作为一种载体，把有功能的基因运送到其他生物体内，从而掀开了生物技术新的一页。

在世界范围内，许多大学已经设立了研究生或本科生的现代生物技术的专业或课程。现代生物技术无论是在商业领域还是在科学研究领域，都在非常短的时间内变成了非常热门的领域。美国技术评估委员会 1987 年对现代生物技术的发展作出了评估，他们认为现代生物技术是一次像当年的工业革命和今天的计算机革命一样，可以改变生命和人类未来的科学革命。操纵遗传物质来满足生命体的特殊要求，将会给人类的现代生活带来根本性的重大变化。

2.6 现代生物技术与中国

(一) 中国现代生物技术的应用成果

鉴于现代生物技术所具有的巨大潜能,各国政府都十分重视它的发展。在这方面美国一直居于领先地位,欧洲和日本则在紧紧追赶。中国作为一个发展中国家在生物技术的发展方面也作出了巨大的努力。虽然中国目前的现代生物技术研究 and 开发水平与发达国家相比仍有一定的差距,但自1986年中国政府开始实施生物技术领域“863”计划以来,这一领域已经取得了举世瞩目的成就。目前中国的生物技术水平在亚洲地区已名列前茅,特别是中国的医药生物技术在过去的10年中取得了一系列突破性进展。现已投产生产了新型乙型肝炎病毒表面抗原凝集诊断试剂盒、丙肝病毒抗酶联免疫试剂盒、血糖酶试剂盒(糖尿病)、尿酸酶试剂盒(肾病)、谷丙转氨酶试剂盒(肝炎)、谷草转氨酶试剂盒(心肌梗死)、甘油三酯酶试剂盒(心血管病)等多种诊断试剂,并形成了中国自己的新型诊断试剂工业。

在现代生物技术生产药物方面,中国已成功生产了重组乙肝疫苗、人干扰素 $\alpha 1b$ (rhuIFN $\alpha 1b$)、人干扰素 $\alpha 2a$ (rhuIFN $\alpha 2a$)、人干扰素 γ (rhuIFN γ)、白细胞介素-2(rhuIL-2)、人红细胞生成素(rhuEPO)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、链激酶(rSK)等多种药物,而且在某些领域已经达到国际先进水平。

中国基因工程新药的研发也取得了可喜的成果,如:

① 外用重组人表皮生长因子衍生物。由深圳华生元基因工程发展有限公司开发的外用重组人表皮生长因子衍生物喷剂“依济复”,日前获得国家一类新药证书。这种喷剂将显著促进创伤愈合,大大提高临床治疗水平,是中国基因工程制药领域取得的又一项新成果。医学研究表明,人表皮生长因子(hEGF)是一种广泛存在于体内的小分子多肽,以自分泌和旁分泌方式分布于体内,多类表皮细胞群的生长对EGF的刺激能作出灵敏反应。实验证明,极微量的hEGF可刺激上皮细胞、成纤维细胞和角化细胞的增殖,促进核酸、蛋白质和羟脯氨酸等的合成。外用重组人表皮生长因子衍生物喷剂(rhEGF)采用DNA重组技术,构建与完善了hEGF大肠杆菌分泌表达系统,在结构和生物学活性等方面与内源性hEGF高度一致。它通过与细胞膜上的受体结合而产生生物学效应,从而激活核内重要基因,调控细胞增殖和激活蛋白质合成。专家认为,rhEGF可显著促进创面愈合,在普通外科、胃肠道溃疡防治、角膜损伤修复等方面有广阔的应用前景。

② 人降钙素基因相关肽脂质体片剂。由北京沃华生物大分子应用开发有限公司发明的专利技术,已申报14个国家和地区专利。与其他活性多肽物质一样,降钙素基因相关肽是易于氧化、水解的不稳定生物活性物质,在人体内,特别是在肝、肺等组织内缓慢被降解,半衰期短仅9分钟,所以不能直接作为药品。利用脂质体载体嵌入技术,在成功完成了人降钙素基因相关肽脂质体注射液的基础上,根据临床的需求,进行了该药的剂型改革试验,制备出符合临床要求、患者易于接受的口服片剂,为多肽类药物上市奠定了良好的基础。该片剂具有疗效确切、稳定性好、缓释长效、用药剂量小(pg量)、无毒副作用等特点。对局灶性脑梗死和全脑缺血都有确切的保护作用,可以作为预防和治疗该病的有效药物。

③ 生物免疫调节剂。九芝堂股份公司开发的新药——斯奇康注射液,在新西兰按照国际通行的GCP标准进入临床实验研究。国际著名呼吸病专家贝斯理教授认为,运用生物免

疫调节治疗哮喘、慢性支气管炎等呼吸病,国际医学界尚处在动物试验阶段,而中国已经有了大批量临床成功应用的制剂,这是医学界的一大突破。九芝堂公司进行了长达 12 年的深度开发,采用卡介菌经热酚法提取多糖核酸,配以灭菌生理盐水制成了人体肌内注射液。经首都医科大学、同济医科大学等 30 多家医院临床应用证实,该注射液可明显调节人体自身免疫水平,无毒副作用和禁忌证。该新药已经中国生物制品检定所检定并进入了 1995 版生物制品试行规程,正式命名为卡介菌多糖核酸,取商品名为斯奇康。

④ 降血压肽是一种从牛奶中分离出的、可规模化工业生产的、具有高降血压活性的多肽物质,已由广州市轻工研究所研制开发成功。动物实验已显示出其具有起效时间快、持续时间长、对正常血压无影响的特点,人体临床应用研究正在开展中。降血压肽是指一类具有血管紧张素转化酶(ACE)抑制活性的多肽物质,这些多肽的氨基酸序列和肽链长度各有不同,但都具有类似的降压功能。ACE 抑制肽广泛存在于各种食物蛋白中,例如牛奶、玉米、明胶以及发酵乳中都有不同的蛋白来源。合成 ACE 抑制剂作为药品已在临床治疗高血压中获得成功,而从天然食物蛋白中分离 ACE 抑制肽,虽然降血压效果不及合成药物强烈,但它对正常血压无影响的特点和来自天然的安全性吸引了众多研究者。据悉,日本从鱼类中获得的降血压肽已经商品化。另外,利用来自天然食物蛋白的 ACE 抑制肽开发具有调节血压作用的保健食品,通过长期服用而达到预防、控制、缓解和辅助治疗高血压的目的,也不失为一条安全有效的途径。

农业生物技术是中国现代生物技术发展的另一个重要方面,中国在这一领域得了明显的进展,大大缩短了与发达国家的差距,转基因水稻、大豆、小麦、棉花、番茄、烟草等多种转基因植物已培育成功,有些已被批准进行大田释放或试种(表绪-4)。目前中国已成为世界上转基因植物种植最大的国家,并成为继美国之后第二个拥有转基因抗虫棉花的国家。1992 年中国开始实施“水稻基因组计划”项目,目前中国科学家在构建水稻 BAC 文库的物理图谱方面取得了较大的突破。

表绪-4 中国已获批准进入大田的转基因植物

转基因植物及其特性	申请单位	获批准数	
马铃薯	抗病毒	中国科学院	4
	抗病	中国农业科学院	1
	抗逆	北京大学	1
	提高营养品质	北京大学	1
水稻	抗虫	中国科学院	1
	抗病毒	北京大学	2
	抗病	中国农业科学院 中国水稻研究所	2
	抗除草剂	中国水稻研究所	1
棉花		中国科学院	9
	抗虫	中国农业科学院 美国孟山都公司	

(续表)

转基因植物及其特性		申请单位	获批准数
玉米	抗虫	美国孟山都公司	3
大豆	抗除草剂	中国农业科学院	1
小麦	抗除草剂	北京市农林科学院	1
	提高营养品质	北京市农林科学院	1
番茄	抗病	北京大学	1
		中国科学院	1
	耐贮存	华中农业大学	3
甜椒	抗病	北京大学	1
辣椒	抗病毒	中国科学院	1
	抗病毒	北京大学	2
烟草	抗虫	中国科学院	2
		北京大学	
番木瓜	抗病毒	中国热带作物研究所	1
广藿香	抗病	中国农业科学院	1
矮牵牛	改变花色	北京大学	1
杨树	抗虫	中国科学院	1
		中国科学院	
微生物	提高固氮效率	中国农业科学院	6
		华中农业大学	
		广东微生物所	

(二) 中国面临的现代生物技术研究的挑战

中国政府对于现代生物技术的研究和开发一直十分重视,中国科学家在政府的大力支持下确实取得了不少成果,但仍面临不少严峻的问题。① 过多的仿制:中国已批准上市的基因工程药物中只有 rhuIFN α1b 是首创的,其余均是仿制的。② 低水平的重复:现代生物技术产品的广阔前景和效益吸引了国内众多科学家、企业家和政府部门的注意,他们纷纷加入这一领域的研究与开发。这本是一件好事,但也出现了多个单位重复研制同一产品的情况。就拿基因工程药物来说,研发 lrhuG-CSF 的有 18 家公司、rhuGM-CSF 的有 16 家公司。上述问题很可能造成侵犯国外知识产权或专利权的问题及资金和人力物力的巨大浪费,这就需要中国科学家克服创新所带来的周期长、投资大、风险高等困难,进行创新性研究开发。③ 目前中国的现代生物技术还面临着专业及管理人才紧缺的严重问题。这些问题的解决将有待政府、科学家、企业家及大众共同努力。

总的来说,按照目前的发展势头,中国的现代生物技术水平将有较大提高,并在某些方面处于国际领先地位。如将培育出比现有杂交水稻增产 20% 左右的新水稻品种;将研制出一批抗虫、抗病毒的水稻、玉米等主要粮食作物的株系或品系;将研制成功具有优良特征的转基因鱼和猪;将有 20~30 种药物疫苗投放市场,加上诊断试剂,形成中国的现代生物技术