

“七五”期间我国生物技术的重要成果

孟 广 震*

(中国科学院生物科学与技术局)

生物技术的兴起和全面发展把人类文明推上一个新的高度。现在,科学家可以“令”某种 DNA 分子在亲缘关系很远的生物的细胞中高效表达,产生各式各样对人类有用的产品,使人类在干预生物演化的长期努力中获得了突破性的进展。

与生物技术有关的许多学科(如化学、化工学、电子学、材料科学和计算机科学等)的发展为生物技术的开发和生产应用提供了先进的反应器、灵敏的传感器、高分辨率的分离技术以及生化过程的计算机在线控制技术,加速了生物技术这一全新产业的形成与发展。

我国政府高度重视发展生物技术,并且在国家科技攻关计划中作了认真部署。在“七五”期间,我国跨部门、跨学科组织了 3524 名科技人员投入国家重点科技攻关项目——生物技术的研究与开发。经过五年的艰苦努力,获得了丰硕成果。据统计,在已取得的 271 项成果中,重大成果有 105 项,已经或即将在国民经济和社会发展中发挥作用的有 103 项,有一部分已达到或超过世界先进水平。这些都标志着我国生物技术的研究开发水平达到了一个新的高度。本文仅就比较重要的进展综述如下:

一、基因工程制药产业初见端倪

“七五”攻关刚开始时,只有少数几个基因工程药物在实验室里完成克隆和表达,还没有一个完成中试,更谈不上生产应用。经过五年攻关,情况大为改观。现在,我国已有三项基因工程药物的七个品种完成了工艺中试、临床或大田试验,还有一批基因工程药物完成了实验室研究。

1. 乙型肝炎表面抗原基因工程疫苗是继血源疫苗之后的第二代疫苗。预防医学科学院病毒所、中国科学院上海生物化学所已分别成功地建立了哺乳动物细胞和痘苗两个表达系统,由长春和北京的两个生物制品所完成了中试,并初步形成百万人份的生产能力。药品检定所用以上疫苗接种儿童的临床试验结果表明,抗体阳转率达 100%,产品质量超过血源疫苗。基因工程疫苗的研制成功必将为我国防治危害严重的乙型肝炎做出重要贡献。

2. 预防医学科学院病毒所与长春、上海的生物制品所合作研制的人 $\alpha 1$ -干扰素的外用和针剂两个品种也完成中试和临床试验。前者对子宫颈炎和疱疹性角膜炎有良好疗效,现已取得了生产证书,预计市场前景良好。后者用于治疗某些病毒性疾病和恶性肿瘤,投产后可望实现年产值 5000 万元。

3. 中国科学院上海生物工程研究中心、军事医学科学院生物工程所和农业科学院哈尔滨

* 陈洪、袁萍、牛红兵、马树恒、翁延年等同志参加撰稿。

畜牧兽医所研究开发成功三个不同品种的幼畜腹泻基因工程疫苗。10 万头母猪和 100 万头仔猪的大田试验表明,使用该疫苗能显著降低仔猪腹泻引起的死亡率,达到国际同类产品的先进水平。

此外,“七五”期间还完成了人生长激素、猪生长激素、 γ -干扰素、白细胞介素-II、组织纤维蛋白溶酶原激活因子、表皮生长因子等基因工程药物的实验室研究,有的已进入中试,可为今后基因工程药物产业化源源不断地提供后续产品。

二、培育转基因动物迈出了关键一步

培育转基因动物的目的大体有两个,即改善动物的生产性能 and 把动物体作为反应器生产对人类有用的各种产品。“七五”期间以上两大目标均取得了良好进展。

1. 中国科学院水生生物所在世界上率先开展了鱼类基因转移和育种的研究。他们成功地构建了含人生长激素基因载体并导入鲤鱼,经分子杂交检测证明,外源基因已整合至受体鱼的基因组中。用放射免疫测定法证明,在转基因鲤鱼中约 50% 的个体可以在血液中表达生长激素。转基因鲤鱼表现出快速生长效应,在 41 条表现不同程度快速生长的转基因鱼中,有一条在 9 个月后竟比对照鱼重 1.5 公斤。转基因鲤鱼繁殖的子代仍有人生长激素的基因表达。

2. 在以“反应器”为目标的转基因动物的研究中,经中国科学院上海细胞所等六单位协作研究,终于培育成功转基因兔。他们先构建含乙肝表面抗原基因的载体,然后通过显微注射,将外源基因导入受精卵的雄原核中,从而获得乙肝表面抗原基因已整合并表达的转基因当代(F_1)和子代(F_2)兔。可以期望,在遗传稳定性经进一步考验、表达水平进一步提高之后,转基因动物将在今后的国民经济发展中大放异彩。

三、植物基因工程实现重大突破

通过这一领域的科技人员几年来的艰苦努力,不仅在一些关键技术上打下了较好基础,实现了贯通从基因克隆、导入细胞直到整株表达全过程的攻关目标,而且获得了一批转基因植株,有的已进入大田试验,获得了纯合子及品系。总之,这一领域所取得的成果远远超过最初的设想。

1. 分离得到了一批有价值的目的基因和调控基因。如分离得到花生青枯病致病菌假单孢菌的致病基因,这在国际上属首次。此外还分离到与抗旱耐盐有关的黑麦脯氨酸合成酶基因、大豆和小麦的贮藏蛋白质基因、水稻淀粉合成酶基因及其启动子等。

2. 研究建立了水稻、油菜、苜蓿、高粱和马铃薯等植物的转化系统、受体系统和各种基因导入技术。如中国科学院上海生物化学所的科学家用花粉管通道导入外源总 DNA 技术已被普遍推广使用,在选育各种具有优良品质的作物和树木方面发挥了重要作用。

3. 获得一批转基因植物,如抗病毒、抗虫、耐盐的菸草、抗除草剂阿特拉津的大豆和抗枯萎病的棉花等。其中中国科学院微生物所培育的抗菸草花叶病毒菸草已经大田筛选得到纯合子;遗传所等培育的转基因大豆已传四、五代,仍保持抗除草剂特性;用经花粉管通道导入总 DNA 方法培育的抗枯萎病优质棉花 3118 新品系已累计推广 4 万亩,平均增产 15%。以上诸项进展说明,我国植物基因工程研究已初步克服了起步时期所面临的一些困难,步入了新的发展阶段。

四、单克隆抗体诊断盒进入市场

杂交瘤技术是生物技术的核心内容之一。在这一技术基础上发展起来的单克隆抗体用于临床诊断,比常规技术具有专一性强、准确率高等优点。“七五”期间经中国预防医学科学院基础医学所、农业科学院哈尔滨畜牧兽医所等 20 多个单位的不懈努力,在单抗盒的研究和推广应用方面都取得了可喜进展。

1. 研制出 12 种医用单抗诊断试剂盒。它们是:乙型肝炎表面抗原、流行性出血热、抗人 T 淋巴细胞及亚群、风疹病毒、黑热病、抗人绒毛膜促性腺激素、霍乱、抗人白细胞相关抗原、抗人免疫球蛋白系列、脊髓灰质炎病毒、呼吸道合胞病毒和登革热,已全部通过卫生部药品检定所检定,其中 4 种已获生产文号和新药证书。此外,兽用马传贫单抗盒也已研制成功。

2. 单抗技术和诊断试剂盒的推广应用也初获成效。据不完全统计,已向社会推广了约 375 万人份的医用单抗试剂,产值约 300 多万元。与各种诊断盒相配套还设计了两种或多种检测方法,如放射免疫法、酶标放射免疫法、免疫荧光法、单扩散法、斑点法等,从而适应了不同仪器,不同单位和不同用途的特殊要求,受到各方面的欢迎。

五、植物细胞工程继续保持领先

我国在这一领域的研究工作基础比较雄厚,特别是在植物组织和细胞培养方面的某些技术以及在农业育种的实际应用方面均处于国际领先地位。“七五”期间研究工作的新进展使这一地位得到了进一步巩固。

1. 用花药培养、染色体工程育种等技术培育了水稻、小麦、油菜、甘蔗、橡胶等作物 15 个新品种、37 个新品系和 48 个新种质。如北京植物细胞工程实验室培育的“京花 3 号”小麦、西北植物所培育的“小偃 107 号”小麦和中国农业科学院作物所培育的“中华 10 号”水稻新品种具有优质、高产、抗病或抗盐碱等性状,已累计种植近 350 万亩,增产粮食 8500 万公斤。另一方面,细胞工程技术得到进一步的改进与提高。例如,在此期间推出了用于花粉培养的 W_{14} 和 C_{17} 高效培养基;花粉培养的绿苗率进一步提高;无性系变异和突变体筛选技术已用于一些作物的育种实践;在染色体工程程序中引进花培技术以及用缺体回交等方法快速、简便地创造育种基础材料的技术等。

2. 培育原生质体再生植株获丰硕成果。植物原生质体可以作为基因导入的受体、细胞融合的亲本以及无性变异的材料,有十分重要的价值。中国科学院遗传所等 9 单位已获得 40 多个重要粮食作物、经济作物、蔬菜和中草药植物的原生质体再生植株,其中玉米、大豆、谷子、高粱和小偃麦等 20 余种在世界上还属首次。

3. 在探索性较强的植物细胞大量培养方面,人参、三七、紫草的研究工作有良好进展,为今后的工作打下了基础。

4. 建立了葡萄、苹果、香蕉、柑桔、香荚兰、草莓和唐菖蒲等快速繁殖生产线 11 条,供应试管苗约 1000 万株。其中中国科学院华南植物所开发的香蕉试管苗,已形成 500—600 万株的生产能力,亩产提高 25%,香蕉已进入国际市场。

六、酶工程取得重要进展

在“七五”期间,这一领域所取得的主要进展及其特点是:

1. 酶制剂一些原有品种的产酶活力和工艺水平有了大幅度提高,如糖化酶和碱性蛋白酶每毫升发酵液的酶活力均已超过 20000 单位,而脂肪酶活力则达 4800 单位,都提高了一倍以上。

2. 随着分离提纯工艺的改进,特别是由于普遍采用了先进的絮凝技术和超滤技术,酶制剂的质量显著提高,葡聚糖酶、异淀粉酶、葡萄糖异构酶、 β -淀粉酶、乳糖酶、微生物凝乳酶和果胶酶等一批产品已达到食品级标准,并成功用于啤酒、糖浆、乳制品、果酒等制造工业。

3. 开发了高温 α -淀粉酶、低温型碱性蛋白酶等一批新品种。其中上海工业微生物所研制成功的高温 α -淀粉酶每毫升活力达 150 单位,在 90℃ 下加热 30 分钟后,活力仍保留 75% 以上。该酶在轻工行业有许多用途,深受企业的欢迎。仅以在酒精行业推广使用后的经济效益计,全国每年可增收 2000 万元。

4. 酶在医药方面的应用有重大进展。GOT、GPT、血糖、尿素氮和总胆固醇等五个诊断酶试剂盒已投入生产。中国科学院微生物所研制的青霉素酰化酶在生产半合成抗生素方面有重要用途,不但选育出高活力菌种,而且建立了一套固定化技术和相应的生产工艺,综合生产效率可与日本产品媲美,推广后全国可以节约相当于 2000 万元人民币的外汇。

5. 近年我国酶工程的一个重大发展是 DNA 重组技术已用于产酶菌种的选育工作,如编码胞内青霉素酰化酶、 α -淀粉酶、凝乳酶原、碱性蛋白酶和头孢霉素酰化酶等的基因均已克隆并表达,其中第一项工作已完成中试并正向生产过渡。

七、发酵工程依然大有作为

微生物发酵是个比较古老的传统产业,但有关学科的迅速发展为这一行业提供了许多新的育种技术、发酵工艺优化和控制技术、后处理技术等,赋予当代发酵工程新的内涵和发展动力。“七五”期间除研究开发像槐糖脂、短梗酶多糖、葡萄酒活性干酵母、全人工培养冬虫夏草、泰乐霉素、杀蚊幼乳剂等一大批新产品外,在传统产业的改造方面成绩尤其突出。

1. 传统和新育种技术相结合使微生物育种工作取得新进展。如复旦大学与上海味精厂合作选育的谷氨酸生产菌株经 50 和 75 立方米发酵实验,产酸率达 9.58%,比目前 6% 的产酸率提高了近 60%。一个年产 1200 吨的工厂每年就能增收税利 200 万元以上。上海医药工业研究院选育的头孢菌素 C 高产菌株 4 立方米发酵实验,产物每毫升平均效价达 28903 单位,比对照提高了近 10000 单位。

2. 采用先进的分离提取技术提高了传统产品的产量和质量。如东北制药总厂在我国独创的两步法生产维生素 C 的工艺中引进膜分离技术,取代了原来的树脂及加热法,使提取收率提高 5%。以年产千吨维生素 C 计,仅增产古龙酸一项就可创收 230 万元。

3. 通过发酵工艺优化、原料代换等措施提高发酵产品的生产水平。“七五”期间对柠檬酸、酒精、啤酒、甾体激素等一大批产品的研究工作均取得重要进展,并在生产上取得立竿见影的效果。

八、生化工程显示巨大开发潜力

生化工程是生物技术的“下游”,可分为反应工程、分离工程、控制工程和系统工程四个方面。在这些方面,我国的基础比较薄弱。为加速我国生物技术产业化的进程,“七五”期间组织了一批有良好工程背景的科技人员加入生物技术研究领域,在上述四个方面均取得出色的成绩,初步扭转了“上”重“下”轻的不合理局面。

1. 由华东化工学院、中国科学院化工冶金所、无锡轻工业学院、华南理工大学和上海医药工业研究院等单位研制成功 9 种 13 个不同类型的反应器。如中小型系列通用发酵罐,一部分已小批量生产,结束了全部依赖进口的局面;在非牛顿流体力学的研究基础上提出多糖发酵反应器的新构思,并研制成功 3 立方米气提环流式反应器,用于黄原胶发酵,成本和设备投资分别降低 25% 和 44%,产品质量优于国际标准;100 立方米大型双环流气升式反应器结构有创新,在周口味精厂用于谷氨酸发酵,产酸率和转化率明显提高,一年增加效益 147 万元。

2. 在生化分离技术方面,建立了具有国际先进水平的碱性蛋白酶和短梗霉多糖后处理工艺路线。中国科学院大连化学物理所等单位研制成功与国外同类产品性能相当的中空纤维超滤膜及膜组件,为多种酶、基因工程多肽和蛋白质产品提供了新型分离手段。此外,还开发出琼脂糖凝胶、高效离子交换树脂、疏水性色谱介质等,已部分代替进口。

3. 中国科学院上海冶金所等研制成功 12 种计 18 个不同型号生化反应用的传感器,其中耐高温消毒 pH 传感器和氢离子敏场效应管等已小批量生产,并供应国内外市场。在此基础上,华东化工学院、清华大学、复旦大学、中国科学院化工冶金所和天津大学在有关工厂的协作下,对整个发酵过程计算机在线优化控制进行了尝试,在青霉素、谷氨酸生产过程的实验中取得可喜的结果。如华北制药厂青霉素车间结合工艺改进采用这一技术后,发酵单位和发酵指数分别提高 48.7% 和 57%,取得重大经济效益。

生物技术是个内容广泛的科技攻关项目,所取得的数百项成果不可能在此一一列举。但从以上所述的各项进展中不难得出结论,通过“七五”的努力,我国生物技术的研究与开发水平确实跨上了一个新台阶。我们相信,通过坚持不懈的努力,我国这支优秀的科技攻关队伍必将能为进一步提高生物技术研究水平和发展我国生物技术产业做出新的贡献。