

# 我院生物技术创新与产业化研究 取得重大成果

中国科学院应用研究与发展局

(北京 100864)

**关键词** 生物技术, 创新, 成果

中国科学院在“八五”期间继续组织国家科技攻关生物技术实用化研究项目, 承担了 130 余项国家攻关和“863”高技术研究任务, 组织了一批院重大和重点项目, 开展了若干项国际合作研究。共获得 9 项国家发明奖、科技进步奖和自然科学奖及近 60 项院科技进步奖和自然科学奖。5 年来, 无论在生物技术应用基础和高技术创新方面, 还是在中试开发和产业化方面, 均取得重大进展和成果, 为促进我国生物技术在国民经济中的应用做出了新贡献。水稻基因组和蛋白质工程等领域的重要研究进展达到国际先进水平, 其中有的已在国际核心学术刊物上发表论文, 引起了国际同行的极大关注; 有的已申请专利, 以独特的技术为目标产品的开发奠定了坚实的基础。医药、农业、微生物生物技术中试开发研究不断将新产品、新工艺、新技术推向农业生产、工业新产品开发和传统产业改造, 取得了显著的社会、经济和生态效益。基因工程药物研究在投入产业化的同时, 不仅实现了向国内有关公司的技术转移, 而且促进了地方高技术产业的兴起。以下仅举数例以反映我院生物技术创新与产业化研究取得的重大成果。

## 1 水稻基因组图谱和抗病基因克隆

农作物基因组研究是新的农业绿色革命的重要基础性工作, 水稻基因组研究则是近年来国际上最热门的研究领域之一。上海生物化学研究所洪国藩研究员承担的国家“863”高技术计划“水稻基因组”研究, 于 1994 年完成水稻基因组(4.3 亿核苷酸)细菌人造染色体(BAC)全库。1995 年 11 月又以提出的“BAC-指纹”战略为依据, 完成构建水稻基因组物理图所需骨架元件, 从而使第一张具有重大理论意义和经济意义的高密度水稻物理图谱可望在我国诞生。遗传研究所朱立煌研究组与美国科学家合作, 第一次在构建遗传图谱和物理图谱基础上采用定位克隆战略分离了水稻白叶枯病广谱抗性基因 Xa21, 有关论文已在美国《科学》杂志上发表。Xa21 基因的克隆分离成功, 不仅展示了防治世界范围内水稻主要病害白叶枯病的良好前景, 而且对研究植物抗病机理具有重要意义。

## 2 葡萄糖异构酶和胰岛素蛋白质工程

提高葡萄糖异构酶生产菌株的热稳定性研究对生产果葡糖浆具有重要作用。中国科学技术大学崔涛研究组在完成自选菌株基因克隆和结构研究基础上,对 1.9 Å 分辨率晶体结构进行了测定,所建结构模型的结构分辨率和精度达到国际先进水平。此外,在晶体结构测定中发现蛋白质数据库(PDB)所提供的产橄榄色链霉菌葡萄糖异构酶的晶体结构模型是错误模型。该项研究还根据晶体结构模型进行突变体分子设计,并实现了在大肠杆菌系统的高效表达。在不影响酶活的情况下,获得热稳定性提高 50% 以上的突变体酶。分子模拟和定点突变方案已申请中国专利。

生产高效、速效和长效胰岛素药物是糖尿病人的共同心愿。生物物理研究所王大成研究组与上海生物化学研究所冯佑民研究组合作,以高效和速效胰岛素为中心,完成定向分子设计方案 12 种,其中 5 种已制备获得目标产品,动物测试表明基本达到预定性能指标。此项研究在长效和高活力胰岛素分子设计指导原理以及构象诱导等研究中有所创新。目前,目标产品已进入中试。

## 3 山羊继代核移植和转基因鱼研究

用细胞核移植技术获得克隆动物以保持理想的表型在动物育种上具有重要意义。发育生物学研究所杜森研究组与江苏农业大学合作,分别把山羊 8 至 16 细胞期胚胎的分裂球和囊胚期胚胎的内细胞团作为原提供核细胞,移入去核卵子内,经一系列处理获得重构胚,并重复继代,从而在世界上首次获得连续细胞核移植山羊。与美国发表第一篇牛连续细胞核移植试验结果相比,该项研究在第一代与第二代核移植山羊的发育率无差异以及由第二代连续核移植所得小羊羔繁殖了正常后代方面有独到之处。

水生生物研究所朱作言研究组 1984 年首先在国际上开展转基因鱼研究,近年来又在系统和深入研究转基因鱼形成机制和鱼类基因工程快速育种方面取得重要成果:在分离、克隆和测序了我国主要鲤科鱼类鲤鱼和草鱼  $\beta$ -肌动蛋白基因、草鱼生长激素基因基础上,构建了“全鱼”基因,并生产出转基因鲤鱼和鲫鱼千余尾。小规模生产养殖试验表明转基因鱼 F1 代具有 20% 以上快速生长效应,为进入中试准备了条件。在探讨转人生长激素基因鲤鱼快速生长机制方面,首次证实了转基因表达的外源生长激素有代偿去垂体鱼内源生长激素生理功能的作用,并从生物能量学角度揭示了转生长激素基因鱼快速生长的主要原因。

## 4 抗病转基因马铃薯和烟草田间试验

马铃薯纺锤形块茎类病毒(PSTVd)是引起马铃薯品种退化的主要原因之一,生产上尚无理想的防治方法。微生物研究所田波、杨希才研究组在国际上首次利用核酶策略控制类病毒病,构建和筛选出抗 PSTVd 转核酸基因马铃薯,并与天津市蔬菜所合作,获得批量生产的转基因微型种薯。河南、云南的田间小面积试种结果表明,转基因马铃薯生长正常,无 PSTVd 感

染,单产明显提高。

微生物研究所方荣祥研究组与有关单位合作,使抗病毒病转基因烟草的试种面积居目前世界首位。转基因烟草农艺性状优良,烘烤后优质烟比例增加,产量、产值均比对照组增加10%以上(1993年),仅1992年种植0.83万公顷就增加产值2 086万元。

## 5 细胞工程培育小麦和油菜新品种

遗传研究所李振声、石家庄农业现代化研究所穆素梅、西北植物研究所陈漱阳协作组运用染色体工程技术培育出一批小麦新品种和新品系,其中“早优504”、“小偃168”和“小偃246”已通过品种审定,累计种植面积达58.1万公顷,按每公顷增产375公斤计,共增产小麦2.18亿公斤,折合人民币3.92亿元。“八五”期间选育的30多个新品系中已有两个参加省区试、3个进入省预试,表现最突出的“高优503”具有高产、优质、综合抗逆性强、适应性广、早熟等优点,1995年3月被全国第二届面包小麦鉴评会评为优质面包小麦,并获第二届农业博览会铜牌奖。该协作组还在创制蓝单体小麦和选育小麦异代换系方面取得重要成绩。

遗传研究所陈正华研究组在国内首先建立了油菜花药液体漂浮分步培养、芥酸鲜组织微量测试以及硫苷半微量测试技术。“八五”期间,与云南省遗传工程研究室合作选育成功双低油菜新品种“H166”和“H165”。各地种植后普遍反映“双低”新品种高产、早熟、荚大、分枝多、产量稳定、适应性强,有很大的增产潜力。至“八五”末期,“H166”、“H165”已在云南、广西等12个省试种示范,累计面积达16.7万公顷,可增加产值1.75亿元。

## 6 基因工程药物高效表达和产业化研究

人表皮生长因子(hEGF)可用于创伤、溃疡的愈合以及角膜和皮肤的移植。上海生物化学研究所李载平研究组构建成功高效分泌型表达质粒,并对国际上碱性磷酸酯酶表达系统通用条件进行改进,使重组人表皮生长因子的表达达国际先进水平,摇瓶和15升发酵罐培养表达量分别为30mg/l和60mg/l。该研究组不仅在创新研究上有所突破,而且迅速将实验室小试推向中试,实现了向上海大江药业公司的技术转让。上海生物化学研究所刘新垣研究组与有关单位合作,研制成功具抗肿瘤疗效的白细胞介素Ⅱ和治疗类风湿性关节炎的 $\gamma$ -干扰素两种基因工程药物,并取得试生产文号。目前白细胞介素Ⅱ已分别由北京四环制药公司和上海华新高技术公司实现产业化,各自形成了年产值2 000万元的生产规模。 $\gamma$ -干扰素已分别由上海克隆高技术公司和珠海药业集团投入产业化,前者已实现年产值2 000万元。上海细胞生物化学研究所郭礼和研究组研制的人生长激素基因工程药物,对治疗儿童侏儒症有明显疗效。目前,已建立300升发酵规模的中试生产线,并获准进入临床试验。上述基因工程药物不仅实现了向国内公司的技术转移,而且对促进地方生物技术产业的形成做出了贡献。白细胞介素Ⅱ和人生长激素已经上海市批准进入浦东生物高技术工业园区,成为重要的开发产品。

## 7 微生物生物技术开发新产品和改造传统产业

破乳剂是青霉素生产必不可少的原材料。化工冶金研究所刘会洲研究组在对青霉素提取过程中乳化成因和机理研究的基础上,提出水相解决破乳新思路,合成、复配出高效无毒新型破乳剂 D925m。破乳应用表明,D925m 具有破乳率高、用量少(仅为常用破乳剂 PPB 的 1/6)、对滤液适应性好、无毒且易于降解而无环境污染等特点。与国外先进破乳剂相比,适应性和综合效益更好,部分性能指标超过国外同类产品。现以年产 400 吨规模投入生产,并在华北制药厂、河北制药厂、山东鲁抗集团、唐山制药厂等广泛应用,产品占领了国内 80% 以上的市场,为青霉素生产增加了显著的经济、社会和环境效益。沈阳应用生态研究所王书锦研究组采用大小菌发酵新技术,改进了维生素 C 生产工艺,大幅度提高了古龙酸产量,使我国维生素 C 生产又上了一个新台阶,将对维生素 C 产业产生重大影响。

十五碳二元酸(DC15)是合成高级麝香的重要原料,在医药上有广泛用途。微生物研究所陈远童研究组获得一株优良生产突变株,在 2.5 立方米发酵罐中试中,解决了发酵和后处理过程的关键问题,连续 5 批,平均发酵 146 小时,生产的 DC15 平均纯度为 95.85%,平均产量 140 公斤/吨,中试结果处于国际领先水平,已被中国专利局授予发明专利。生物农药在生产绿色食品中占有重要位置。成都生物研究所胡厚芝研究组研制成功新型农用抗生素——宁南霉素。结构鉴定和 0.23 万公顷大田应用试验结果证明,宁南霉素为胞嘧啶核苷肽型抗生素,具有对革兰氏阴性和阳性细菌的广谱抗性,对水稻白叶枯病和小麦、黄瓜、豇豆、菜豌豆白粉病的防治效果均达到 70~90%,对烟草病毒病的防治和增产效率尤为明显,是一种高效、低毒、低残留、无“三致”和蓄积作用的广谱无公害生物农药。由于优化了发酵条件,5 吨罐规模的宁南霉素中试研究,连续 5 批,发酵单位稳定在 8 000 单位/毫升以上,为进一步降低生产成本和产业化奠定了基础。目前,已有烟草公司递交了产品订单,准备进一步扩大试用面积。

## 8 生化工程应用于轻工食品和医药行业

继“七五”末期取得 100 立方米气升双环流发酵罐生产试验突破性进展后,化工冶金研究所李佐虎研究组对内部换热器结构与消泡方法及消泡器结构进行改进,1993 年在云南天力生物发酵厂建成 300 立方米依康酸发酵反应器。与该厂 75 立方米传统机械搅拌发酵罐比较,产酸率与糖酸转化率均提高 20% 左右,能耗大幅度下降。目前已投入运行 4 台,并正在筹建放大至 500 立方米规模。此项创新技术在我国新型大规模生物反应器的推广应用方面起了带头与示范作用。化工冶金研究所欧阳藩、戚艺华研究组解决了国际公认气泡不可与贴壁细胞直接接触培养的难题,研制成功 50 升适于动物细胞大量培养的气升式微载体贴壁反应器,已由北京生物制品研究所用于乙脑细胞培养。化工冶金研究所刘大陆研究组与植物研究所叶和春研究组合作,研制成功 100 升适合紫草植物细胞大规模培养的气升式反应器。反应器具有不易污染、简单、操作方便、剪切力小、无细胞堆积、传氧强度大以及可调等特点。在发酵培养中,紫草宁衍生物含量达到细胞干重的 7.8%,从而为我国植物细胞大量培养有用产物的产业化创造了条件。