

陆 德 如

(中国科学院微生物研究所, 北京)

去年 11 月我有机会参加国家科委组织的生物工程考察小组在英国作了两周的考察。在那里访问了英国科学和工程研究委员会的生物工程指导小组、帝国化学公司 (ICI)、帝国理工学院、应用微生物研究中心和约翰英尼斯 (John Innes) 研究所等 10 个单位。了解了他们发展生物工程的一些设想和做法, 看到了近年来他们所取得的成就。我觉得其中有些方面对发展我国生物工程有一定的参考价值。现将这些情况分别介绍如下。

一、英国对生物工程的认识

在七十年代初他们对生物工程曾有过争论, 在投资方面曾迟疑和观望过, 因此在一段时间里, 他们曾落后于美国、西德、法国和日本。英国政府为了挽救这个局面, 组织了以 Spinks 博士为首的、由皇家学会等组织派员参加的联合调查组, 调查了国内外生物工程的情况, 并写出了一份报告, 即 Spinks 报告。在报告中指出, 生物工程作为一种新技术, 在今后二十年中将在食品、农业、医药、化工、环境保护等部门发挥重要作用, 在下个世纪它将在国民经济中起关键作用。报告还指出, 英国已失去了很多机会, 从现在起应该急起直追, 发展这方面的新产品、新工艺, 以满足国内和海外的需要。这是一份很有影响的报告, 它不仅引起了英国政府和企业家对生物工程的重视, 在西欧和日本也引起了很大的反响。报告发表后, 英国政府立即在科学和工程研究委员会中成立了生物工程指导小组, 在工业部成立了生物工程三人小组, 并拨出 1,800 万英镑作为推动生物工程发展的经费。现在, 生物工程已同信息科学那样成为英国优先发展的领域。英国着重于组织和支持现有大学和科研机构中的教师和科研人员。发挥

他们的作用, 推广他们的科研成果。并且加强这方面人才的培养和防止人才外流。

二、英国发展生物工程的组织、领导和重点

在英国与生物工程有关的工作由两个部领导: 教育、科研部和工业部, 前者管理科研和人才培养, 后者负责工业上的应用。

教育、科研部的具体工作单位是科学与工程研究委员会的生物工程指导小组, 该组成立于 1980 年, 由 Porter 博士领导, 成立后已做了不少工作, 主要的有:

1. 确定了生物工程的范围和英国的生物工程重点: 他们把生物机体、系统和过程用于制造和服务工业的技术都称为生物工程。但重点发展以下几个领域, 他们认为这些领域是保持整个国家竞争能力所必须的。

- (1) 生物催化, 包括固定化酶和细胞;
- (2) 植物遗传学和生物化学;
- (3) 哺乳动物和植物细胞的大规模培养;
- (4) 发酵技术, 特别是新反应器的设计和

微生物生理;

- (5) 在后加工方面的新概念;
- (6) 传感器和生物电子学;
- (7) 重组 DNA 技术。

2. 在上述重点领域下确定了如下一些优先支持的重要研究项目:

(1) 生物工程的原料: 由于工业原料价格上涨, 有必要考虑一些取代的原料。这就涉及到发展快速筛选新而又经济的原料的方法。此外, 还必须研究使用这些原料的方法, 如消毒、发酵操作、混匀固相和粘性物质的设备。

(2) 发酵罐: 从以下几个方面改进现有的深层发酵:

a. 研究不同发酵条件下对微生物的影响,例如微生物对连续培养、对高浓度底物和产物的反应,放大对质粒稳定性和表型的影响,物理力的影响等。

b. 发展具有微处理机和新型探头的罐,目的是更加可靠、有效和低能量消耗。

c. 改进工艺,包括热质传递、混合、产品最佳化,在高细胞浓度和高温下操作,细胞再循环系统,产品回收等。

d. 研究解决由于加工困难的原料(粘度大、气相、包含有固相悬浮物)和产品(高分子、粘度大、表面活性)所带来的问题。

e. 减少投资,包括罐型、能量平衡、设计简化,非消毒发酵。

(3) 固定化酶和细胞的技术: 至今只有一些作用于可溶性底物(蛋白质和碳水化合物)的、简单的水解酶和重排酶已实现商业化,应注意那些作用于水不溶性底物的酶,以及发展利用更复杂的合成酶、氧化酶和羟化酶。它们中间的一些是结合在膜上的,经常涉及到复杂的电子传递和辅助因子。这些酶往往不稳定并需要多酶反应器。

固定化酶和细胞的技术能使过程更有效,以及得到不混有细胞的产品,该技术有广泛的应用前景。其优先发展课题为:

- a. 酶和细胞的稳定化;
- b. 供给辅助因子或利用辅助因子再生系统;
- c. 选择性阻断代谢途径;
- d. 研究能改变工业原料的生物和酶;
- e. 研究非水相条件下的反应;
- f. 测定生物反应器的质量传递、热平衡;
- g. 研究增加底物浓度和产物的运移。

(4) 分离和浓缩技术: 人们往往会低估这方面的重要性,该指导小组提醒要注意下列问题:

a. 固-液分离: 许多生物学过程需要从悬液中回收固体物质。特别有意义的是通过凝聚,增加蛋白质颗粒的大小。

b. 浓缩: 生物反应所得的产物绝大多数存

在于水溶液中,所以回收这些产物必须通过浓缩,而且不影响它们的活性。这方面的技术应着重发展耗能低的技术,例如超滤、反渗透等。

(5) 废水处理和副产品利用: 目前在这方面已有很多工作,但应注意以下两方面:

a. 毒性化学废水的解毒: 利用遗传工程菌来消除特殊的毒性化合物和浓缩重金属。

b. 副产品利用: 发展生物学方法转化农、林、食品工业的废水成为有用产品。

(6) 自动化操作: 机械工程和控制在生物工程的许多方面发挥重要作用,特别在下列几方面很有希望:

a. 植物组织培养对育种有很重要的意义,但目前都是手工操作,这就限制了技术的大量应用,高度自动化操作将起重要作用。

b. 浓缩便宜的原材料,降低运输费用。

c. 毒性试验: 目前急需发展自动化试验方法。

d. 用自动化系统筛选菌种。

(7) 分子生物学的应用: 分子生物学的快速发展给生物工程的发展提供了许多新的机会。例如单克隆抗体的生产,由体外 DNA 操作产生遗传杂种。遗传工程技术不仅可以用来得到生物产品,也可以用来生产大量的化学品,所以要尽快利用分子生物学的最新成就。

此外他们还资助一些长远的研究项目,如利用重组 DNA 技术研究原核和真核生物的代谢调控;可导致直接利用日光的光生物学和光化学过程的研究;生物电子学,利用生物学系统或结构贮存和加工信息。

他们还在十所大学中建立了生物工程中心,进行研究和培养人才。这种中心一般都是多系科的,例如帝国理工学院的生物工程中心就包括生物系、生化系、化学系和化工系的人员。这些中心往往也是和公司合作的,在经济上取得公司的支持,如雷斯特大学的生物工程中心就有五个公司与它合作,公司资助达百万英镑。而且每个中心都有它自己的特色,例如剑桥大学生物工程中心主要研究新型生物反应器,伦敦大学学院主要研究固定化酶等。

工业部设有一个生物工程三人小组，由科尔曼 (Coleman) 博士领导，它的任务是：

1. 鼓励工业界使用生物工程技术生产新产品、建立新工艺；

2. 给中小企业提供咨询；

3. 帮助实验室研究成果转让到工业部门；

4. 促进与国外公司合作；

5. 建立中心设施。

他们用 1,600 万英镑经费资助上述工作，现在已有 2,500 多个公司、大学、研究所申请资助。已获批准资助的较大的项目有：

1. 投资二百万英镑在应用微生物研究中心建立中试车间。

2. 投资 150 万英镑在哈威尔原子能研究所建立后加工研究设施。

3. 在伦敦大学学院设立固定化酶研究中心。此外，还准备资助改进菌种保藏中心和情报服务。

三、近年来取得的成绩

英国的生物学基础力量很强，是近代分子生物学的发源地。许多与生物工程有关的重要原理和技术是英国科学家首先搞出来的，例如单克隆抗体就是首先由剑桥分子生物学实验室的迈尔斯坦因 (Milestein) 博士及其合作者搞成的。又如化学法分析 DNA 序列的方法也是由该实验室的桑格博士研究成功的。所以一旦政府重视了生物工程，其发展速度是很快的。Celltech 公司的发展就是一个典型例子，该公司成立于 1980 年，当时只有 50 余人，30 万英镑资金。但由于政府在资金上大力支持，医学研究委员会在技术上帮助，人员和资金每年翻一

番，至今人员已达二百余人，其中三分之一有博士学位，资金已逾千万。目前，他们的两种 α -干扰素单克隆抗体、血型检定试剂已商品化，产乳凝酶的遗传工程菌已通过中间试验，产降钙素、产血纤维蛋白溶酶原激活剂的遗传工程菌也已构建成功，他们将与日本合作扩大生产。类似的公司还有 I.Q 公司、Bioscot 公司等。他们在利用生物工程技术制造临床诊断试剂方面也取得了一些进展。帝国化学公司 (ICI) 是另一个成功的例子。该公司是英国最大的化学公司，职工达 12 万之多，近年来也致力于利用生物工程开发新产品。目前他们已试验成功用甲醇生产单细胞蛋白，利用细菌生产耐热的生物可降解的高分子——聚羟基丁酯，固定化的氰化物解毒酶和葡萄糖异构酶。其中利用甲醇生产单细胞蛋白已工业化，年产量达六万吨，其发酵罐容量达 2,500 吨，整个过程由计算机控制。英国女王为了表彰他们在这方面的出色贡献，授予他们 1983 年度科技奖。除帝国化学公司外，还有 Tate & Lyle 公司、Wellcome 公司等都有很大的生物工程计划，也取得了不少进展。

英国很重视生物工程设备的研制和设计，因为这是从实验室向工业生产转移的关键，近年来研制成功的设备有：LH 公司的空气提升式发酵罐，这种罐通气不用搅拌器，对细胞不产生撕拉力，适合于动植物细胞培养；约翰布朗 (John Brown) 公司的大型电泳分离器，这种电泳器不用胶支持，而是利用一个旋转系统防止湍流，直接在液体中电泳，可用于大规模的蛋白质纯化。