

## 日本生物技术走向产业化

生物技术的应用已经在医药、化学、食品和水产业方面得到蓬勃发展。医药方面以单克隆抗体和各种生理活性物质为主,化学方面以氨基酸研究为中心,食品方面则集中在蔬菜和酒类酵母的培育。这三方面都已由实验阶段迈向产业化。

根据 1988 年有关生物技术研究开发的调查报告表明,在所调查的 130 家大公司中(制药、化学、食品),已有 54 家公司把 DNA 重组技术或细胞融合技术应用于商品制造,其中以医药方面的应用最多。

医药品最先推出的是利用基因重组制成的  $\beta$  型和  $\alpha$  型干扰素,继之为 TPA。TPA 是存在于体内的一种微量糖蛋白,由于具有溶血栓作用,目前被视为脑中风或冠状动脉阻塞的特效药。利用生物技术开发的第三种新药是 EPO,由于具有造血作用,可作为肾性贫血病或手术前后增强造血功能的治疗药物。

食品方面最先利用生物技术的是改良蔬菜和葡萄酒。麒麟啤酒公司以细胞融合技术开发出“干宝菜”,还以组织培养技术培育出一种美味长葱。协和发酵公司以酵母细胞融合技术开发出比一般发酵法更美味的生物融合 A 葡萄酒。

### 1989 年日本生物技术商品市场

商品名称 销售额(亿日元)

#### 基因工程方面

人胰岛素	52
人生长激素	150
$\alpha$ -干扰素	32.5
乙肝疫苗	20
诊断用酶	0.1
色氨酸	25
工具酶(修饰酶和酶盒)	18
添加基因重组酶的洗涤剂	300

#### 细胞融合方面

单克隆抗体体外诊断试剂	200—250
小球藻(幼鱼饵料)	0.5
除草剂	13
清酒、白酒	2.7
葡萄酒	60
抗生素	30

#### 细胞培养方面

组培种苗	60
动物实验替代系统	0.65

尿激酶	30
$\beta$ -干扰素	56
$\alpha$ -干扰素	76
添加细胞培养物的人造食品	10
生物技术商品销售总额	1167

## 新型生物反应器连续生产木二糖

木二糖的甜度相当于普通食糖的三分之一,可广泛应用于低甜度食品制造业中。木二糖还有其独特之处,即冻结点低,在  $-10^{\circ}\text{C}$  左右,其冻结度可低于麦芽糖。另一个重要特点是,它能滞留水分。这些特性不仅使其可用于甜食,而且还可以用在保持一定湿度和新鲜度的食品中,以及用于防冻结的食品中。

生产木二糖,主要是利用木霉对木聚糖的酶解作用,而原料木聚糖大量存在于棉籽中。日本科学家将木霉细胞固定化后,连续操作反应器 2000 小时,与对应的分批法培养比较,此生物反应器只需用三分之一量的生物催化剂。

## 用酵母生产赤藓糖醇

日本农林渔业部所属的食品研究所科学家在与有关部门的合作下,共同开发了一种新的生产赤藓糖醇的工艺。该研究所使用的酵母菌株为 SN-115,是经过诱变处理得到的,可适应 35% 蔗糖浓度的渗透压。赤藓糖醇对于某些有机体及其肠道区系是难以代谢的,所以可作为制造低热值食品的一种较理想的候选者。这种甜味剂的甜度低于蔗糖 20%。日本 Nikken 公司计划 5 年内将此新型甜味剂投入市场销售。天然赤藓糖醇通常存在于地衣及真菌内,含量极低,一般只有 0.3—0.5% 左右,不能适应食品工业的需要,所以日本科学家试图通过微生物发酵法生产,可望开拓出一条市场出路。

## 日本大量生产重组型 $\beta$ -半乳糖苷酶

日本森永牛奶工业公司联合新产业技术发展协会,运用重组 DNA 技术大规模生产在高温条件下仍具活性的  $\beta$ -半乳糖苷酶。该酶在  $75^{\circ}\text{C}$  时仍保持稳定。这种酶特别适用于生物反应器中,在灭菌过程中增温和降温,酶均不受影响。日本森永牛奶工业公司考虑将此酶应用于生产奶制品,以适应不能代谢乳糖的消费者食用。

## NOVO 公司生产重组型低温脂肪酶

创建于 1925 年的丹麦 NOVO 公司,现有职工

24200名,年销售额为33亿克朗,医药和酶制剂各占销售额的一半。该公司生产的胰岛素占世界总产量的30%,酶制剂占44%。据1988统计,丹麦酶制剂总产量上升到5万吨/年。NOVO公司很注意新产品的开发和研究,在利用遗传工程途径研制出新型胰岛素之后,又推出重组型低温脂肪酶,其商品名为“Lipolase”,适应低温条件下分解脂肪,反应温度为15—60℃。加有该种脂肪酶的洗涤剂已于1988年推向市场出售。

### 天冬氨酸酶高产株的构建

日本田边制药公司的科学家构建了两株天冬氨酸高产菌株,分别为大肠杆菌EAPc7和EAPc244。EAPc7菌株是在紧靠天冬氨酸酶结构基因一侧实现了一次点突变,这个突变丝毫不影响在高浓度酶存在条件下的分解代谢的反馈抑制机理。而EAPc244菌株是在紧靠*ilv*位点产生的突变,该菌株可合成数量巨大的cAMP,因此也能产生大量的天冬氨酸酶,因为天冬氨酸合成是受一个操纵子控制的,而cAMP则是调节此操纵子的。

田边制药公司的科学家将上列两个突变菌株结合在一起,天冬氨酸酶的产率高于上述两株突变体3倍,与野生菌株比较,提高18倍。

### 牛碱性成纤维细胞生长因子

成纤维细胞生长因子分为碱性和酸性两种。最近由我国专家用基因工程技术研制成功碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),它是1974年国外首次从牛垂体中提纯出来的一种肝素结合蛋白。该物广泛存在于人类和动物的多种正常及肿瘤组织中,是一种对包括血管内皮细胞在内的绝大多数来自中胚叶及神经外胚叶的细胞都具有刺激增殖活性的生长因子。它具有促使多种细胞繁殖和再生的强大威力。

他们首先从天然牛垂体中提取出bFGF,进而利用已有的牛bFGF的cDNA质粒载体、大肠杆菌菌种,以及重组DNA技术、DNA顺序分析技术和蛋白纯化技术,将编码牛bFGF的基因装入表达载体,再将载体导入大肠杆菌,大量繁殖后,再从溶菌液中纯化出具有高度活性的重组牛bFGF,其分裂原活性及促血管新生活性与天然牛bFGF没有差别。

这项科研成果,目前已通过鉴定,并已转让给珠海

市东大企业集团投入生产。

### 食品用 $\alpha$ -淀粉酶精制新技术通过省级鉴定

山东省科学院生物研究所微生物工程研究室开发出“食品用 $\alpha$ -淀粉酶精制新技术”已通过省级鉴定。该项研究系采用清液发酵工艺、超滤浓缩新技术,既简化了工艺,原料预处理简单,发酵水平和酶活收率又较高,总成本也较低。由于酶制剂纯度高,符合食品添加剂卫生标准。对 $\alpha$ -淀粉酶后提取有新的突破,具国内领先水平。该酶制剂主要用于食品及食品加工业、酿造发酵工业、果汁和蔬菜加工业的原料前处理,还可作为医药和饲料中的助消化剂。可大大提高人们的健康水平。该工艺比目前采用的酒精沉淀法生产食用 $\alpha$ -淀粉酶,总成本可降低7%以上,同时还可避免生产中不安全因素,省掉了酒精回收设备的投资,如以每年300吨计,每年可增加收益15万元左右。

### 用牛血制取超氧化物歧化酶

内蒙古大学生物系和乌兰察布盟畜牧科所共同攻关研制,成功地从牛血中提取出超氧化物歧化酶(SOD)。该酶具有抗炎、抗辐射、抗病毒、抗肿瘤、抗衰老等作用。价值昂贵,在国际市场每克售价高达2176美元。该酶研制过程中,与同类研究相比,在应用碟片式离心机分离牛血红细胞,以冷冻红血球做原料保持连续性生产及铜锌补充技术等三个方面具有独创性。经中国军事医科院等部门的技术鉴定,SOD产品的比活性达到美国Sigma公司试剂产品标准,各种理化性质均符合纯酶标准。

### 检测艾滋病感染程度的新方法

美国纽约阿伯尼医学中心开发出一种能直接检测和计数艾滋病病毒(HIV)感染细胞的方法。该法能在48小时内测出血液中HIV感染细胞的百分比。该法检测过程是:先吸取血液,将血细胞与血清分离开,并用荧光染色抗体标记,这种抗体只能与HIV感染细胞结合,然后,让所有细胞通过细胞流质计,用激光束检测和计数已被感染的细胞,由此可推算被感染的细胞比例及疾病的严重程度。这种新检测方法能在发病早期进行诊断,而准确性高,成本低,并可用于测定治疗艾滋。