

# 生物工程与海洋生物学

吴超元 丁美丽

(中国科学院海洋研究所, 青岛)

尽管生物工程(Bioengineering)的定义迄今还没有完全一致的看法, 但自1972年DNA重组技术取得引人注目的成功后, 十几年来, 以基因拼接(基因重组)和细胞融合为主要内容的生物工程的发展却非常迅速, 所取得的成果令人神往. 生物工程的发展, 不仅对传统的生物科学的一些基本理论给予很大的冲击(如物种概念、远缘杂交等), 促使一些边缘学科的兴起, 吸引人们从细胞和分子水平上探讨生命的奥秘, 尤其是遗传的基本规律; 另外, 它在农业、轻工、医药、能源、环境保护诸领域的应用, 显示了旺盛的生命力. 许多科学家预言, 生物工程在农业上的应用, 标志着农业的发展进入了一个新的时期——第三次农业革命的开始. 据美国有关部门估计, 今后十年间, 生物工程将使美国主要农作物的产值每年增加50亿美元, 而10年以后, 将增至200亿美元.

生命起源于海洋, 海洋蕴藏着丰富的生物资源. 合理开发、利用和保护海洋生物资源, 是海洋开发的一项极为重要的内容. 近几年来, 生物工程也开始进入了海洋生物学研究的一些领域, 如养殖、制药、环保等, 展示了美好的前景. 完全可以预料, 生物工程在海洋生物学研究上的广泛应用, 也必须象在农业上一样, 使海洋生物的发展进入一个新的时代.

## 一、海洋农牧化

我国海洋水产年产量虽然已超过300万吨, 但按总人口平均, 每人每年海产品只有3千克左右. 近期以来, 一些经济生物资源遭到不同程度的破坏, 要通过海洋捕捞来提高海洋水产的产量有相当大的困难. 为改变老百姓“吃鱼难”的状况, 初步估算我国沿海经济区超过陆地可耕面积, 滩涂2000多万亩, 要充分利用这些有利条件, 开展多种海藻、鱼、贝、虾的养殖, 是有极为重要的意义的.

大家都知道, 目前我国在海洋水产养殖方面存在着不少需要改进或解决的问题, 如紫菜、海带和对虾的养殖病害, 优良品种的培育, 种苗和饵料等等. 已有的研究成果表明, 生物工程是解决这些问题的最好途径之一.

海带新品种的培育, 我国学者作了不少工作, 也取得了较好的成绩. 他们一般是采用遗传性混杂的种群和某些自交系作为材料, 用定向选择, 连续自交和辐射诱发突变的方

法进行新品种的选育。从已选育出的一些新品种来看,出现的特性有局限性。生物工程在农业上的应用给予了很大的启发,我们完全可以期望在海带育种方面开创出新的局面。比如,可以采用细胞融合技术,让巨藻的细胞与海带的细胞融合,也可用基因移植的办法,把巨藻的某些基因植入海带配子体,培育出生长快、叶片长或有某生理特性的海带新品种。目前,美国正在用细胞融合技术培育江蓠新品种。海带从海水中吸收和累积碘的速率很高,如果我们把控制海带吸收碘的基因植入某些海洋细菌使受体也具有较高的累积碘的能力,那就能够在海边建工厂,利用细菌直接从海水中提碘。目前也有学者采用原生质融合的技术培育产藻胶的海藻新品种。同样的道理,我们也可根据不同的需要,运用基因工程和细胞融合的方法,培养海洋动物的新品种。

这些想法能够实现吗?回答是肯定的。这是因为生物的遗传性主要是由各自的基因控制和表达的。基因已不再是什么理论的概念,而是能在实验室里分离、研究和改变的 DNA 序列。其次,人们已经利用基因重组和细胞融合技术培育出了许多新品种。例如,日本北海道大学将大豆的遗传基因移植到水稻的细胞中去,培育出了一种高蛋白、高碳水化合物的优质粮食——“大豆米”。美国威斯康星大学的农学家用基因移植的方法培育出了“向日葵”。美国俄勒冈大学分子生物学研究所用生物工程方法以一种热带的斑马鱼 (*Barc-hydanio rerio*) 为材料,培育出了数百条无性鱼。并预言,采用基因工程方法培育价值高、个头大的大马哈鱼或鳟鱼的新品种,并大规模养殖的日子已为期不远了。

病害是海洋鱼类和无脊椎动物养殖的一大害,主要是由病毒和细菌等微生物引起的传染病和流行病。比如,大西洋沿岸鲑鱼 (*Salmon*) 的传染性胰脏坏死病 (Infectious pancreatic necrosis, IPN) 主要是由病毒引起的。我国北方沿海紫菜和对虾养殖病害也较严重,已有学者从病虾体内分离出了致病的病毒。

目前美、日等国的学者正在采用生物工程等方法,培育抗病害的新品种,研究防治病害的有效措施,以提高鱼、贝养殖的经济效益。如已经从一种生物 *Ecteinascidia turb-inada* 获得抽提液,它能提高兰蟹 *Callinectes sapidus*、螯蛄 *Procambarus clarkii* 和虾 *Macrobrachium rosenbergii* 对待传染病的抗力。据楠田理一(1980)报道,以弧菌 *Vibrio anguillarum* V-36 菌株制成的香鱼弧菌疫苗,能提高香鱼对病菌的抗力。用生物工程培育出的疫苗,能使虹鳟对细菌性肾病免疫。最近还研究出一种疫苗,无论是用浸泡、喷雾或是投喂等方法,均可增加鳟鱼的抗病能力。目前国外有一些学者正在研制多价抗血清及有效抗病毒疫苗。据报道,英国1983年已开始商业性生产疫苗。

用基因工程方法研究贝类浮游幼虫的固着和变态是一项颇有意义的工作。底栖动物胚胎发育至浮游幼虫阶段以后,进一步发育需要从海水中沉降在合适的基质上,然后变态和长成成体,如果环境条件和固着基质不合适,则幼虫会较长期在水中漂浮,无法进一步发育。Neumann(1979)报道,海洋弧菌能产生一些促使底栖动物 *Cassiopeia andromeda* 的幼虫固着和变态的物质。还发现另一种底栖动物 *Janua (Dexiospira) Brasiliensis* 能固着在有细菌膜的固体表面,而很少固着在硅藻或没有细菌膜生长的表面,认为这是由于细菌能产生诱导固着和变态的物质。Morse(1982)发现了一种由基因控制合成的多肽激素,这种化合物能诱导底栖无脊椎动物变态。Colwell(1983)报道,从美国一个海水养殖场培

育牡蛎幼虫的水槽中分离出一株细菌LST, 这株细菌在分类学上属于一个新属。LST能牢固地附着在培养牡蛎用的贝壳上或其他固体表面而形成菌落。当它们生长到一定阶段时, 则产生一种色素, 这种色素能吸引牡蛎幼虫固着, 并促使幼虫进一步发育和变态。据测定, 这种细菌能产生二种胞外聚合物, 一种是黑色素(melanin), 它能吸引牡蛎幼虫, 并促使固着; 另一种聚合物形成粘液层(Viscous slime layer)使牡蛎幼虫更牢固地固着在基质上。后一种胞外物的控制机理和生物合成途径现已用DNA重组技术阐明。显然, 我们可以通过添加某些物质的方法, 促使牡蛎幼虫固着, 提高牡蛎养殖场的产量。

还值得提出的是固氮基因和抗冻基因的转移研究成果。为了提高农作物的产量, 减少对化肥的依赖性, 美国哈佛大学细胞发育生物研究所的Ausubel和他的助手用克氏杆菌获得了一些固氮基因, 然后将这些基因转移到大肠杆菌, 结果大肠杆菌也具有固氮的能力。另一所大学的几位科学家, 成功地将固氮基因转移到酵母细胞中去。尽管酵母细胞与农作物相比较要简单得多, 但酵母细胞和农作物都是真核生物, 既然能把固氮基因从原核生物转移到酵母, 那么将固氮基因转移到农作物, 特别是粮食作物中去, 让它们自主地进行固氮也就为期不远了。有的科学家预言, 这个目标大约再过十余年即可实现。同样, 我们也可以采用基因转移的方法, 把固氮基因转移到藻类, 那时养殖海带就不用施肥了。这样既可降低养殖费用, 又避免污染海洋环境。15年前, 人们发现南极的鱼在 $-2^{\circ}\text{C}$ 的盐水中不冻结。因为它们能合成一种含有Periopic saccharides的多肽, 这种蛋白能降低鱼的冻结点。南极的鱼持续生活在低温的环境里, 因而控制这种蛋白合成的抗冻基因总是“打开”着的。生长在温带的鱼, 抗冻蛋白只在冬季有, 在夏季却找不到。经研究, 抗冻蛋白合成与温度和光照周期有关。目前, 科学家们正在努力, 希望通过基因转移的方法, 将抗冻基因植入其他动物体内, 藉以提高动物的抗冻能力。如果这项研究获得成功, 那么海洋动物在地理上的分布的温度限制线即被冲垮, 在养殖上, 优良品种即可向南或向北移了。

海洋农牧化的基础是初级生产力。Rochaix(1982)已成功地用酵母的DNA转接到一种缺乏细胞壁, 而需精氨酸的单细胞藻的突变体, 酵母的基因稳定地进入了藻细胞的染色体中, 如果我们能用基因工程, 不仅在数量上, 而且也在质量方面改善或提高单细胞藻的营养价值(如提高蛋白质、脂类的含量), 则将直接或间接地为人类提供有价值的食物。

## 二、海洋药物

用DNA重组技术生产人胰岛素、生长激素和干扰素, 是基因工程为人类健康服务的突出事例, 被誉为在医学科学领域具有划时代意义的大事。1982年, 美国、英国、荷兰和西德药物管理局已正式批准用基因重组技术产生人胰岛素。

海洋是一个尚待开发的药物宝库。海洋生物产生的多种多样化学产物, 有的可作为工业原料, 有的是宝贵的药物, 而有的虽是毒素, 但却可用来作底物, 研究中毒机理, 合成新的药物。特别要指出的是有许多海洋生物的产物在陆地生物中是找不到的。如角叉藻胶(Carrageenin)、琼胶糖(agarose)和褐藻酸(alginic acid)等等, 这些物质目前只能来自海洋藻类。

近年来,越来越多的学者致力于海洋药物的开发研究,发现了一些新的海洋药物.例如,从 *Plexaura homomala* (一种珊瑚) 中分离出了前列腺素,从 *Anthopleura elegantissima* (一种海葵) 中提取了一种强心剂.从另一种海洋动物 *Cillichthys mirabilis* 中分离出了一种能降低血压的多肽.还从珊瑚中分离出一种很有希望成为抗癌药物的物质.美国马里兰大学用二株细菌杂交的方法产生对霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 内毒素单克隆抗体,获得了高度特异性的抗霍乱毒素血清.

许多海洋生物能产生毒素,这些毒素有特别价值,显示了强烈的毒性生理活性.例如,从一些海绵中分离出的哈利毒素 (halitoxins) 能抑制艾氏腹水癌的生长;从珊瑚中分离出一种极毒的水溶性孢粉毒素 (Palytoxin).还从总合草苔虫 (*Bugula neritina*) 中提出了苔藓毒素 (bryostatin),这种毒素在极低剂量时就有抗肿瘤的活性.许多毒素具有潜在应用价值.虽然有的毒素直接用作药物还有困难,如对人副作用等,但人们正在把基因工程技术引入这个领域.完全可以预料,一批新的,有价值的药物将来自海洋生物.

### 三、超级石油降解菌

石油是我国沿岸主要污染物质,随着海底石油的开采,如何防止和消除海洋石油污染将是保护海洋环境的一项重要课题.

原油是烃类的混合物,由于微生物能氧化石油烃,所以早在40年代,人们就期望能用烃类氧化菌来消除海上石油污染.但石油烃成分复杂,一般一种微生物只能氧化一种或几种烃.因此,要消除海上油污,需要用多种烃类氧化菌的混合培养 (mixed culture).但是混合培养在实际应用时,遇到不少困难,如混合培养中细菌生长快慢不一,有的还相互拮抗等.

70年代,经 Chakrabarty 和 Brown 等人的努力,给用微生物消除海上油污带来了新的希望.首先,发现了操纵假单胞杆菌 (*Pseudomonas*) 烃类降解酶的基因是集中在细菌染色体外的质粒 (Plasmid) 上.质粒可以从一种细菌转移到另一种细菌,使供体质粒所控制的遗传性在受体中表现出来.如 *Pseudomonas putida* 的二株菌株 AC59 和 AC63,前者能很好地利用已烷、辛烷和葵烷,而不能利用十二烷和十四烷;而后者恰好相反.现已查明,这是因为 AC59 菌体含有 CAM-OCT 质粒,而 AC63 含有 DOD 质粒的缘故.当把这二株菌体的质粒转移到 *P. aeruginosa* 后,这株原先仅能降解十六、十八烷,而不能降解十四烷及小于十四烷的烃类氧化菌就变为能降解从  $C_6$  到  $C_{16}$  的所有直链烃的菌株.经过几年的努力,Chakrabarty 等人发现在假单胞杆菌中有降解脂肪烃、芳烃等的多种质粒,并成功地进行了质粒转移,培育出了超级细菌 (Superbacteria) 这种超级细菌能降解原油中大约 2/3 的烃类.这一研究成果对遗传学、海洋环境科学工作者是极大的鼓舞.当然,要用超级细菌消除油污染,还有一些问题有待解决,如质粒转移到受体后的稳定性,超级细菌进入海洋后对环境的影响等.

#### 四、耐盐农作物的培育

我国有几千万亩盐碱土地，若能用生物工程方法培育出耐盐的农作物，对于我国农业的发展显然将有重大意义。

把生长在沿海或河口的海洋植物的调节盐度的基因移接到农作物上。这并不是不切实际的幻想。美国加州国际植物研究所已制定计划，打算破译控制一些植株耐盐特性的基因遗传密码。初步研究表明，抗盐特性的基因可能有6到8个，或更多些。该所已开始培育一种新的耐盐番茄品系，该品系在味道和营养方面都很好。目前他们正在用基因工程方法培耐盐玉米和超级小麦品种。

综上所述，生物工程给海洋生物的发展展示了极为美好的前景，但要达到目标并非一件轻而易举的事。近几年，由于我们国家对生物工程发展的重视，在医学、生物、农业等方面也开始作出了成绩，但在海洋方面尚未起步，有必要立即加强生物工程人才的培养，以攻关的精神开展科学研究，大力开展国际协作，为发展我国海洋生物学，为国民经济建设作出新的贡献。

本文蒙林光恒同志提出宝贵意见，特此致谢。

#### 参 考 文 献

- (1) 楠田理一·川合研儿·伊丹利明, 养殖アエのピブリオ病に對する浸漬法希釋ワフチソの有効性, 日本水产学会志, 1980, 40: 1053.
- (2) 福田穰·楠田理一, 各種投与法による养殖ハマチ類結節症ワフチソの有効性, 日本水产学会志, 1981, 47: 147—150.
- (3) Ahne, W., *Fish Disease*, Springer-Verlage, New York, 1980.
- (4) Ausubel, F. M., *Molecular genetics of symbiotic nitrogen fixation*, *Cell*, 1982, 29: 1—2.
- (5) Chakrabarty, A. M. and J. F. Brown, Jr., *Microbial genetic engineering by natural plasmid transfer—some representative benefits—(biohazard)*, *Genetic Engineering*, CRC 1978, 185—193.
- (6) Colwell, R. R., *Biotechnology in the marine sciences*, *Science*, 1983, 222: 19—24.
- (7) Colwell, R. R., *Biotechnology in the marine sciences*, *Biotechnology in the marine sciences*, John Wiley and Sons, INC, 1984, 3—35.
- (8) Davidson, E. H., B. R. Hough-Evans and R. J. Britten, *Molecular biology of the sea urchin embryo*, *Science*, 1982, 217: 17—26.
- (9) Demain, A. L., *Industrial microbiology*, *Science*, 1981, 214: 987—995.
- (10) Fenical, W., P. K. Okuda and M. M. Bandurraga *et al.*, A novel neuromuscular toxin from Pacific sea whips of the genus, *Lophogorgia* *Science*, 1981, 212: 1512—1514.
- (11) Flytzanis, N. C., A. P. Memahon *et al.*, Gene transfer in the sea urchin, *Molecular Biology of Development*, Alan R. Liss, Inc., New York, 1984, 621—632.
- (12) Goeddel, D. V. *et al.*, Direct expression in *Escherichia coli* of a DNA sequence coding for human growth hormone, *Nature*, 1979, 281: 544—548.
- (13) Graham, S., D. Kirchman and R. Mitchell, Larval settlement on microbial films: A model system, *Biol. Bull.*, 1980, 159: 160.

- [14] Hashimoto, Y. , *Marine Toxins and Other Bioactive Marine Metabolites*, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1979.
- [15] Kapstein, J. S. and G. C. Fareed, Cloning and expression of sea urchin histone genes using SV-40 DNA as a vector, *J. Supramol. Struct.* , 1979, 8, 7.
- [16] Kaul, P. N. , The sea's biomedical potential, *Impact of Science on Society*, 1979, 29: 123—134.
- [17] Kaul, P. N. , Compound from the sea with actions on the cardiovascular and central nervous systems, *Federation Proc.* , 1981, 40: 10—14.
- [18] Kirchman, D. , S. Craham, D. Reish *et al.* , Bacteria induce settlement and metamorphosis of *Janua* (Dexiospira) *Brasilieusis grube* (Polychaeta, Spirorbidae) , *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* , 1982, 56: 152—163.
- [19] McCavthy, D. H. , Immunization of rainbow trout, *Salmo gairdneri* Richardson against bacterial kidney disease, preliminary efficacy evaluation, *Fish Diseases*, 1984, 7: 65—71.
- [20] Moore, R. E. , P. Helfrich and G. M. L. Patterson, The deadly seaweed of Hana', *Oceanus*, 1982, 25: 54—63.
- [21] Morse, D. P. , H. Duncan and N. Hooker *et al.* , GABA-induced behavioral and developmental metamorphosis in planktonic molluscan larvae, *Feb. Proc.* , 1980, 39: 3237—3241.
- [22] Nagata, S. and C. Weissmann, Synthesis in *E. coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity, *Nature*, 1980, 284: 316—320.
- [23] Neumann, K. , Bacterial induction of settlement and metamorphosis in the planula larvae of *cassiopeia andromeda* (Cnidaria, Scyphozoe, Rhizostomeae) , *Marine Ecology Prog. Ser.* , 1979, 1: 21—28.
- [24] Paterson, W. D. , D. Desautels and J. Webber, The immune response of Atlantic salmon (*Salmo salar*) to the causative agent of bacterial kidney disease (*Renibacterium salmoninarum*) , *Fish. Disease.*, 1981, 4: 99—111.
- [25] Rajns, D. W. and R. C. Valentine, *Genetic Engineering of Osmoregulation*, Plenum Press, New York, 1980.
- [26] Rochaix, J. D. , Transformation of the green alga *Chlamydomonas reinhardtii* with yeast DNA, *Nature*, 1982, 296: 70—72.
- [27] Schmitz, F. J. , K. H. Hollenbeak and D. C. Campbell, Marine natural products, Halitoxin, toxin complex of several marine sponges of the genus *Haliclona*, *J. Org. Chem.* , 1978, 43: 3916—3922.
- [28] Schmitz, F. J. , Y. Gopichand, D. P. Michaud *et al.* , Recent developments in research on metabolites from Caribbean marine invertebrates, *Pure Appl. Chem.* , 1981, 51: 853—865.
- [29] Sigee, M. M. , L. J. McCumber and J. A. Hightower *et al.* , *Ecteinascidia turbinata* extract activates components of inflammatory responses throughout the phylogenetic spectrum, *Am. Zool.* , 1983, 23: 221.
- [30] Tyagi, A. K. , A. Rashid and S. C. Maheshwari, Sodium chloride resistant cell line from haploid *Datura innoxia*, A resistance trait carried from cell plantlet and vice versa in vitro, *Protoplasma*, 1981, 105: 327—332.
- [31] Woodruff, H. B. , Natural products from microorganisms, *Science*, 1980, 208: 1225—1229.
- [32] Мирзоева, Л. , Первые производственные испытания в антии коммерческой, вакцины против вибриоза-мирзоева Л. , Э-И Рыбохоз. Испол. ВНУТ. ВОД., 1984, 4: 10.