

21 世纪农作物生物工程的发展与展望

范云六，张春义

(中国农业科学院生物技术研究中心，北京 100081)

[摘要] 20 世纪末的农业生物工程已经进入一个关键性的发展阶段。植物转基因技术在取得了很大成就，同时也面临着许多问题和挑战。本文综述了农作物生物工程的发展现状，并对下世纪该学科的发展动态作了展望。

[关键词] 农作物；生物工程；发展；展望

近些年，农作物基因工程在世界范围内取得飞速发展，一批抗虫、抗病、耐除草剂和高产优质的农作物新品种已培育成功。与此同时，农作物生物工程产业化的步伐在各国政府的大力参与下正在加快，预计下世纪初将成为许多国家的经济的重要支柱产业之一，并在解决人类目前所面临的粮食安全、环境恶化、资源匮乏、效益衰减等问题上发挥巨大作用。

1 农作物生物工程发展现状

1983 年得到第一例转基因植物后，转基因成功的植物种类迅速增加，至今已有 35 科 120 种植物转基因成功。自 1986 年以来，有 30 个国家先后批准 3 000 多例转基因植物进入田间试验，涉及 40 多种植物。经济合作发展组织 OECD，1997 年对全球遗传工程体申请田间试验的统计资料显示，申请最多的前几种农作物是玉米、油菜、马铃薯、蕃茄、大豆和棉花；申请数最多的前五名国家为：美国、加拿大、法国、比利时和英国。

至 1998 年 1 月底，在美国已有 30 例转基因植物被批准进行商业化生产。这些商业化的转基因植物有抗螟虫玉米，抗甲虫马铃薯，抗除草剂的玉米、棉花、油菜和大豆，抗病毒的西葫芦和番木

瓜，雄性不育的菊苣以及成熟延迟的番茄等。美国转基因植物的商业化速度超过预测的增长速度。1996 年美国 Monsanto 公司推广的抗虫棉在美国本土已试种 80.94 万 hm²，占植棉总面积的 13%，1997 年增长到 17%，在澳大利亚试种 15 万 hm²。

1998 年，全球共 8 个国家的转基因植物种植总面积达到 2 780 万 hm²，比 1996 年增加了 15 倍（中国的数据没有统计在内）^[1]。这 8 个国家是 5 个工业国家——美国、加拿大、澳大利亚、西班牙、法国以及 3 个发展中国家——阿根廷、墨西哥和南非。其中，西班牙、法国和南非首次种植了转基因植物。按转基因植物种植面积的多少进行排序：美国，2 050 万 hm²，占总面积的 74%；阿根廷，430 万 hm²，占 15%；加拿大，280 万 hm²，占 10%；澳大利亚，10 万 hm²，占 1%；墨西哥、西班牙、法国、南非和中国的转基因植物种植面积都在 10 万 hm² 以下，低于 1%。5 种主要农作物按种植面积的多少排序依次为：大豆，玉米，棉花，油菜和马铃薯。就转基因的性状而言，抗除草剂的农作物种植面积最多，占转基因农作物总面积的 77%；其次为抗虫农作物，占 22%。在转基因农作物中，双抗农作物（如抗虫 + 抗除草剂）目前的面积虽少一些，但将来有巨大的发展潜力。转基因

农作物进入市场后已产生了相当大的经济效益。1996年，转基因农作物为美国带来了9200万美元的收入，1997年增长至3.15亿美元。加拿大在1997年也获得了5300万美元的利润。

我国的农业生物工程研究于80年代初期后开始启动，80年代中期列入国家高科发展发展规划（“八六三”计划），现已取得一批研究和产业化成果^[2]。据中国农业生物工程学会统计，截止1996年底，我国正在研究的转基因植物种类达47种，涉及各类基因103个。目前在我国有6种转基因植物被批准进行商品化生产，这6份批准商品化生产的植物包括：华中农业大学的转基因耐贮藏番茄，北京大学的转查尔酮合成酶基因矮牵牛、抗病毒甜椒、抗病毒番茄、中国农科院的抗虫棉花和美国孟山都公司的保铃棉在河北省的商品化生产。其中，国产的抗虫棉已累计推广10万hm²。1998年，我国第一家专门从事农作物转基因开发的公司在深圳成立，这标志着我国农业基因工程的研究与开发在市场经济的道路上前进了一大步。

目前，国际上农作物基因工程正在进入一个飞速发展的时期，越来越多的转基因产品将会进入市场，并产生巨大的经济效益。我国在转基因植物的研究和市场化方面与国际水平相比仍有相当大的差距，1998年我国转基因植物推广的面积还不到全球转基因植物种植总面积的1%。因此，在肯定成绩的同时，更要清醒地认识到我国与国际水平的差距。

2 21世纪农作物生物工程的发展趋势

21世纪的农作物生物工程的发展前景将是非常美好和令人鼓舞的，并将为世界农业走上可持续发展的道路做出贡献^[3]。国际农业生物工程应用机构（International Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications, ISAAA）统计和预测，在全球范围内，1998年转基因农作物的销售额为12~15亿美元，2000年将达到30亿美元，2005年达到80亿美元，2010年达到280亿美元。在本世纪末将有20~25个国家推广种植转基因农作物。从目前的研究进展和发展趋势来看，下个世纪的农作物生物工程的热点将突出表现在以下几个方面：

2.1 基因组学的知识将使人们对生命活动的认识达到前所未有的深刻程度，各国对基因的竞争呈现白热化

2.1 基因组学的知识将使人们对生命活动的认识达到前所未有的深刻程度，各国对基因的竞争呈现白热化

随着植物分子生物学研究内容的不断深入和研究方法的不断更新，80年代末出现了一个新的研究领域——基因组学（Genomics）。基因组研究被认为是本世纪最重大的科研计划之一。除了人类基因组计划外，包括细菌、线虫、拟南芥等在内的基因组计划也先后开始实施。线虫（*C. elegans*）基因组全序列已经完成，共计97Mb，含有19000多个基因^[4]。人类、拟南芥和水稻的基因组测序也将在未来的2~3年内比原计划提前完成。值得注意的是，1998年，美国又启动了以玉米为主包括棉花、大豆、高粱和番茄在内的农作物基因组计划。美国国会批准投资近2亿美元（不包括其它渠道的投资）进行该项研究，旨在全面获得功能性新基因并占有新基因的知识产权。这充分说明了各国对基因资源的重视，“基因大战”的硝烟正在全世界的上空弥漫，而且越来越浓。21世纪，基因组的研究将由“结构基因组”向“功能基因组”转变。目前，许多国家纷纷投入巨资针对主要的农作物（如水稻）构建其突变体库，然后利用转座子标签（Transposon tagging）、T-DNA标签（T-DNA tagging）或图位克隆（map-based cloning）技术分离和克隆基因，完成对基因功能的认识。现在，谁先了解基因的功能，谁就拥有了该基因的知识产权，在基因大战中就会处于主动地位，在市场上就会占据主导地位，从而获得更多的利润。

2.2 单基因生物性抗逆向持久性抗逆转化

分子标记辅助选择育种可以实现多种基因的累加，培育出多抗或广谱的种质或品种：国际水稻所已通过分子标记辅助选择将4种不同的抗稻瘟病基因累加到同一水稻品种中，获得了广谱抗稻瘟病材料。另外，也可采取转多基因的策略来培育持久性抗逆的新品种。以抗虫基因工程为例，转基因植物在推广应用过程中害虫容易对单杀虫基因产生抗性。针对这一问题，除了采用所谓的“高剂量/避难所”（high-dose/refuge）策略来降低害虫抗性发生的风险之外，将具有不同杀虫机理的基因组合进同一植物以延缓害虫的抗性发展也是一种行之有效的策略。因此，就需要不断寻找杀虫活性更强的新基因。国际上对于从各种生物资源特别是微生物资源中发现有价值的新基因一直予以极大重视。最近一个非常鼓舞人心的发现是美国Wisconsin大学的科学家从寄生在异小杆线虫消化道内的一种发光杆

菌 (*Photorhabdus luminescens*) 的细菌中找到一种新的广谱、高效杀虫基因^[5]，它对于农作物持久性抗虫育种具有很大的应用潜力。

2.3 生物性抗逆向非生物性抗逆转移

农作物所处的非生物逆境包括干旱、盐渍、冷冻/高温、营养贫瘠、重金属胁迫、水灾、紫外线等。农作物基因工程已经在抗生物逆境（如抗虫）方面取得了相当的成就。随着人们对非生物逆境的作用机制和植物对非生物逆境信号反应的分子机制的了解，克隆与非生物逆境信号传递（signal transduction）相关的基因并转入植物，将可能使转基因植物获得对非生物逆境的抗性。

植物抗土壤营养逆境基因工程研究已经取得一定成果，某些转基因农作物将在 21 世纪初进入商品化生产。例如，转谷氨酸脱氢酶基因玉米可以大大提高对氮肥的利用率，其生长量提高了 10%，植物根表氮肥残留物降低 50%，这种转基因玉米将在未来的三四年上市。

近年来，环境问题已引起人们越来越多的关注。重金属是一类严重的污染源，散布在土壤和水分中，会给人类和动植物造成很大伤害。重金属又不同于有机污染物，不能用化学方法或生物方法降解除去。转基因植物在清除重金属污染物方面已经表现出一定的作用。例如，高表达谷胱甘肽合成酶的油菜可以在体内积累镉^[6]，高表达锌转运蛋白的拟南芥可以大量积累锌^[7]，因而这些转基因植物将有望用于抵抗诸如镉、锌等重金属离子的毒害，并有效清除环境中的重金属污染物。

土壤中缺乏一些植物生长必要的无机盐也是一种逆境，通过基因工程手段也可以使植物获得抵抗这种逆境的能力^[8]。

2.4 目标性状的研究重点将从目前的“抗性”向“品质”转移

品质改良内容包括：水果蔬菜的延熟保鲜；有益于健康的植物油（如不饱和脂肪酸）；增加营养价值（如维生素）；富含抗癌蛋白质的大豆；高营养的饲料（如高赖氨酸、表达植酸酶的玉米）等。

在对农作物品质的生理代谢过程进行充分了解的基础上，对植物的代谢过程进行改造从而改善农作物的营养品质是另一个引人注目的发展方向。例如， α -Vitamin E 是一种脂溶性抗氧化剂，对人体健康很重要，可以降低心血管病和癌症的发病率，增强免疫功能。植物油是 α -Vitamin E 的主要

来源，但是植物油中 α -Vitamin E 含量很低，而主要以其前体 γ -Vitamin E 存在。利用基因组学方法（Genomics-based approach）从拟南芥中克隆了 γ -维生素甲基转移酶（ γ -tocopherol methyltransferase），该酶是 α -Vitamin E 合成代谢中最后的关键酶。通过在拟南芥的种子中表达这种酶，使油脂的成分发生了改变，95% 以上的 γ -Vitamin E 被转化成 α -Vitamin E^[9]。在油料农作物（大豆、油菜、棉籽，包括玉米在内）中表达这种酶，同样也可以将种子中大量的 γ -维生素前体转化成 α -维生素，提高 α -维生素的水平，从而改善油料农作物的营养价值。

2.5 由质量性状向数量性状的转移。

除了在单基因转移方面已经取得的成就外，基因工程也将对农作物潜在产量的提高做出贡献。产量属数量性状，由多基因控制。目前，科学家们正在通过分子标记等技术寻找与产量相关的 QTLs，最终有可能通过育种程序将这些 QTLs 集中起来加以利用。与此同时，科学家们也正在试图通过分子生物学策略对与产量相关的某些生理生化过程进行修饰改造从而达到农作物增产的目的。其一，通过控制植物叶片表面的气孔的开闭使植物更加有效地利用氧、二氧化碳和水分^[10]。其二，提高光合作用的效率。最近发现，一种红藻中的 RuBisCO 的活性比一般植物中的 RuBisCO 高 3 倍，科学家正利用叶绿体转化技术将该基因导入植物，以使植物具有更高的 RuBisCO 活性^[11]。另外，因 C4 植物比 C3 植物的光合作用效率高，科学家在水稻（C3 植物）中表达来自玉米（C4 植物）的与 C4 循环有关的基因（这些基因在水稻中是不表达的）^[12]。尽管这些工作目前还处于前期的研究探索阶段，但有理由相信在未来的 15 年或 20 年内，基因工程策略对产量的提高会发挥积极的作用。

2.6 利用转基因植物生产稀有蛋白等产品

植物生物反应器将是未来基因工程发展的另一个重要领域。它的优点是：投资少，成本低；避免微生物（大肠杆菌）发酵系统中容易出现的产物聚集不溶的现象。利用植物生产口服疫苗、工业用酶、脂肪酸、药物等已成为人们关注的热点和工作重心。此外，通过基因工程的方法可以用植物生产用来制造生物塑料的底物多羟基丁酸（polyhydroxybutyrate），从而最终避免目前的“白色污染”问题。

植物生物反应器研究的进展使农业这一概念的

外延大大拓宽，突破了传统农业的范畴，延伸到工业和医药领域，体现了现代科学的发展方向。

2.7 转基因技术改进与提高

在转基因研究过程中有许多理论和技术问题值得深入探讨，例如如何增强转基因的表达与稳定，协同表达多基因以及避免转基因沉默等。利用强启动子从转录水平增强转基因的表达早已广为采用，但在许多情况下转录后调节也影响转基因的表达。目前已经发展出一种有效的策略增强转基因的表达：将目的基因与泛素（ubiquitin）基因进行翻译水平的融合，该融合蛋白在转基因植物体中表达后，N端的泛素部分被植物内源的泛素专一性蛋白酶切掉后，目的蛋白形成有活性的构象，并在转基因植物中积累，从而使表达水平提高^[13]。

在植物中同时表达多个目的蛋白如今已成为可能。将所要表达的目的蛋白基因构建在一个开放阅读框架内，目的蛋白基因之间连接有16~20个氨基酸的序列，翻译后形成的“多蛋白”可由目的蛋白之间的短肽介导切割成为各自完整的功能性蛋白^[14]。这样一种表达系统为向植物中导入多基因或引入某一完整的代谢途径提供了一个更为有效的途径。

转基因沉默是近年来转基因研究过程当中的一一个热点问题，研究人员提出了三种转基因沉默的机制，即位置效应、转录水平和转录后水平的基因沉默，并且认为甲基化是转基因沉默的直接原因。针对转基因植物中的转基因沉默问题，已经提出一些策略来加以防止，如在构建载体时尽量采用与内源序列同源性较低的元件，在转基因的侧翼接上核基质结合序列（Matrix attachment regions, MAR）以避免位置效应的影响等^[15]。

3 转基因植物的安全性问题

在大力发展农业基因工程的同时，对转基因农作物的安全性问题应给予足够的重视。这个问题主要有以下两个方面：

首先是转基因植物的环境安全性问题。环境安全性评价关注的主要问题之一是转基因植物释放到田间以后转基因是否会漂移到环境中使生态环境受到破坏，打破原有生态种群的平稳。例如，一个比较重要的问题是转基因是否会从工程植物株向野生植物中漂移。已有研究表明，栽培稻和杂草性野生稻之间在自然状态下经常发生基因转移。如果抗除

草剂基因转移到野生稻中，那么除草剂就失去了作用。通常情况下，尽管杂草也会逐渐发展出对除草剂的抗性，但需要较长的时间。最近已有报道抗虫转基因玉米的花粉可导致蝴蝶幼虫取食少、生长慢甚至死亡^[16]。另一个问题是害虫对转基因植物的适应性。据世界银行（1998）报道，在美国已经发现，一些害虫已经对转B.t基因的棉花和玉米在实验室及田间条件下都产生了抗性。为降低在推广种植转B.t基因农作物的过程中害虫抗性发生的频率，美国环境保护委员会采取了称为“高剂量/避难所”（high-dose/refuge）策略，而这种策略只有当害虫对B.t蛋白的抗性为隐性或部分隐性时才有效。但最新的研究表明，欧洲玉米螟在实验室中对B.t蛋白的抗性表现为不完全显性，如果该抗性基因在大田中的表现同实验室中的表现一样的话，那么这种“高剂量/避难所”策略的有效性就会大打折扣^[17]。因此，对害虫的抗性问题应进行深入、具体的分析，针对不同的情况采取不同的行之有效的策略。同时，在转基因的设计上也应有所考虑，如可以将具有不同抗虫机制的抗虫基因导入同一植物以延缓害虫对转基因产生抗性的周期。同样，抗性问题在抗病和抗除草剂植物中也存在。

转基因植物的食品安全性问题是人们关注的另一个重要问题。主要是考虑转基因产品被人（畜）食用后是否会对生物体产生不利影响。经济合作组织（OECD）1993年提出了食品安全性评价的实质等同性原则，即如果转基因植物生产的产品与传统产品具有实质等同性，则可以认为是安全的。如转病毒外壳蛋白基因的抗病毒植物及其产品与田间感染病毒的植物生产的产品都带有外壳蛋白，认为这类产品应该是安全的。若转基因植物生产的产品与传统产品不存在实质等同性，则应进行严格的安全性评价。在进行安全性评价时，主要考虑：（1）转基因产物是否有毒。例如，已有充分的实验数据表明，Bt杀虫蛋白只对少数目标昆虫有毒，对人畜绝对安全；（2）人食用转基因产品后是否产生过敏反应。在自然条件下存在着许多过敏源。如美国Pioneer公司将巴西坚果中的2S清蛋白基因转入大豆后，虽然使大豆的含硫氨基酸增加，但使人产生过敏，因此这类转基因产品没有被批准商品化生产。此外，还要考虑营养物质和抗营养因子的含量等。

到目前为止，从全世界已经商品化的转基因食

品来看，还没有任何一例有对人体有毒副作用的报道。在加速转基因农作物的商品化过程当中，要对转基因植物的安全性给予足够的重视，但不能因此就减缓转基因技术的发展或者忽视甚至否定转基因产品带给人类的益处。

4 我国农作物生物工程发展中应注意的几个问题

我国农业生物工程研究发展很快，正在缩短与国际水平的差距。但我们的现状基本是国外元件、国内组装，跟踪的多，创新的少。虽然这是任何学科发展的必要阶段，但是我国作为一个农业大国，应当也必须在农业生物工程领域占据应有的位置。为此，我们应当注意以下几个方面的问题：

(1) 运用先进有效的分子生物学研究手段，结合我国丰富的特有的遗传资源分离、克隆有自主知识产权的重要经济价值的新基因及重要的基因表达的调控元件，例如与时空特异性表达相关的调控元件，有利于转基因稳定遗传和表达的调控元件等。当前以及将来，基因工程产业发展的关键就是对基因的占有和利用，不占有基因，发展就是一句空话。所以，我们应以最积极地态度参与到“基因大战”中，组织力量加强国际合作，尽快开展重要农作物功能性基因组的研究。另外，要加强对生物信息学(Bioinformatics)的研究以及相关专业人才的培养。生物信息学是基因组学研究及分子生物学研究的基础，对基因、基因的结构、基因产物的功能分析都是必不可少的技术手段。如何利用当前国际上已有的信息学研究成果并结合我国的特点来为我国农作物基因工程的发展服务是当务之急。

(2) 建立规模化、成熟、高效的植物遗传转化再生体系，保证转基因植物大量群体的获得，从而有利于转基因性状与其它农艺性状的组合筛选。目前，转基因在宿主细胞染色体上的整合是随机的，转基因性状在获得表达的同时往往还伴随着其它不利性状的出现，同时转基因在宿主细胞中的命运也无法控制。因此，如果没有大量的转基因植株供筛选，就不可能获得遗传稳定、转基因性状表达良好、其它原有农艺性状未受破坏的转基因品种/株系，同时也可能对转基因过程中的一些理论问题进行深入探讨，例如，外源基因在转基因植物染色体上定位、时空表达及后代遗传稳定性的规律性。

(3) 重视与常规育种特别是与杂交育种技术的

有机结合。常规育种技术为我国农业生产的发展做出了巨大贡献，而现代基因工程以其本身固有的优势和特点与常规育种技术形成相辅相成、不可分割的整体。因此，以种子为载体的农作物基因工程必须与常规育种相结合，构成技术优势互补，从而为可持续农业的发展做出贡献。在充分发挥转基因农作物的社会效益的同时，还要注意充分发挥它的经济效益，因此应特别重视与转基因植物技术与农作物杂交育种技术的有机结合。

(4) 加强转基因植物的安全性评估。我国已经建立了对转基因植物进行安全性评价的专门机构——农业生物基因工程安全委员会并颁布了相关的管理条例即《农业生物基因工程安全管理实施办法》。由于我国农业基因工程发展的现状基本上是跟踪和模仿国外，很少甚至没有自己独立知识产权的功能性基因，因此，主要是借鉴国外已有的实验数据对现有农作物基因工程产品的安全性做出评价。但随着功能性基因组研究的开展以及新基因的不断发现和利用，需要积累相应的大量科学数据来为新基因对环境和人体健康的影响做出正确评价，因此，有必要建立转基因植物安全性评估的中心(基地)和相关技术体系，为转基因植物安全性研究提供科学依据。

参考文献

- [1] James, C. Global Review of Commercialized Transgenic Crops: ISAAA Briefs, ISAAA: Ithaca, NY, 1998, (8)
- [2] Fan Yunliu, LI Xianghui. Biotechnology International, 1997, 1 (1): 251~263
- [3] Kendall H W, Beachy R, Eisner T, et al. Bioengineering of crops: report of the world Bank Panel on Transgenic Crops [A]. Environmentally and socially sustainable development studies and monographs series 23 [C]. 1997
- [4] The C. Elegans sequencing consortium. Science, 1998, 282: 2012~2018
- [5] Bowen D, Rocheleau T A, Blackburn M, et al. Science, 1998, 280: 2129~2132
- [6] Zhu Y L, Elizabeth A H, Pilon-Smits, et al. Plant Physiology, 1999, 119: 73~79
- [7] Bert J, der Zaal V, Neuteboom L W, et al. Plant Physiology, 1999, 119: 1047~1055
- [8] Brown P H, Bellaloui N, Hu H, et al. Plant Physiology, 1999, 119: 17~20

- [9] Shintani D, DellaPenna D. *Science*, 1998, 282: 2098~2100
- [10] Pei Z M, Ghassemian M, Kwak C M, et al. *Science*, 1998, 282: 287~290
- [11] Mann C C. *Science*, 1999, 283: 314~316
- [12] Ku M S B, Agarie S, Nomura M, et al. *Nature Biotechnology*, 1999, 17: 76~80
- [13] Hordred D, Walker J M, Mathews D E, et al. *Plant Physiology*, 1999, 119: 713~723
- [14] Halpin C, Cooke S E, Barakate A, et al. *The Plant Journal*, 1999, 17: 453~459
- [15] 朱莉, 范云六, 张春义. 生物化学与生物物理进展, 1999, 26 (2): 102~104
- [16] Losey J E, Rayor L S, Carter M E. *Nature*, 1999, 399: 214
- [17] Huang F, Buschman L L, Higgins R A, et al. *Science*, 1999, 284: 965~967

Development and Prospect for Crop Bioengineering in the 21st Century

Fan Yunliu Zhang Chunyi

(*Biotechnology Research Center of Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China*)

[Abstract] A rapid development of crop bioengineering has been made in the world over the last decade, and many transgenic insect-, disease-or herbicide-resistant cultivars have been obtained. The crop bioengineering will play an important role in solving such problems as food security, environment deterioration and resource deficiency. In this article, the progress and the current status of crop bioengineering are reviewed, the problems and challenges we are facing are pointed out, and the trends in the field of crop bioengineering are prospected.

[Key words] Crop; bioengineering; development; prospect

* * * *

俄科学院向马福康教授颁发 外籍院士证书

[本刊讯] 中国有色金属学会副理事长兼秘书长, 北京有色金属研究总院前任院长马福康教授, 被俄罗斯科学院全体会议选举为外籍院士。2月15日晚, 俄罗斯联邦驻华大使馆举行隆重仪式, 以俄罗斯科学院主席团的名义, 将俄罗斯科学院外籍院士证书颁发给我国著名学者马福康教授。迄今共有11位中国学者荣膺此项殊荣。

专程来京的俄罗斯科学院副秘书长、院士米萨耶塔夫和俄罗斯科学院院士、冶金与金属材料研究所所长李基舍夫代表俄科学院向马福康教授颁发证书时, 对其杰出的贡献给予高度评价。

俄联邦驻华大使罗高寿主持了颁发证书仪式, 他说, 这是继1994年在华第一次颁证以来举行的第二次颁证仪式, 今后还要继续搞下去, 以推动两国的科学的研究。

马福康在会上表示, 为了增进两国人民的友谊, 为了中俄两国科学事业的发展, 他将竭尽全力进行科学的研究。

全国政协副主席、中国工程院院长宋健院士出席了颁证仪式。