

# 烟草分子农业——烟草行业发展的新增长点

韩锦峰<sup>1</sup>, 李 静<sup>1</sup>, 韩 薇<sup>2</sup>, 刘华山<sup>1\*</sup>, 王晓军<sup>1</sup>

(1. 河南农业大学, 河南 郑州 450002; 2. 河南中烟工业公司, 河南 郑州 450016)

**摘要:** 明确了烟草分子农业的含义, 详细介绍了烟草分子农业生产的 产品, 例如抗体、疫苗等, 并对 比了烟草生产重组蛋白表达系统的优缺点, 提出了发展分子农业的优势及烟草分子农业开发的现 状, 指出烟草分子农业可以成为烟草行业发展的| 一个新增长点。发展烟草分子农业可以改变烟草 生产仅限于制造卷烟的单| 模式, 从而使烟草行业发展具有 更大的活力。

**关键词:** 烟草分子农业; 重组蛋白; 表达系统; 新增长点

**中图分类号:** S572      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1004-3268(2011)05-0001-07

## Tobacco Molecular Farming —The New Growth Points of Tobacco Industry

HAN Jinfeng<sup>1</sup>, LI Jing<sup>1</sup>, HAN Wei<sup>2</sup>, LIU Huashan<sup>1\*</sup>, WANG Xiaojun<sup>1</sup>

(1. Henan Agricultural University, Zhengzhou 450002, China;

2. Henan Branch of China Tobacco Industry Corporation, Zhengzhou 450016, China)

**Abstract:** The article defined tobacco molecular farming, introduced clearly the productions of tobacco molecular farming, such as antibody, vaccine. Further more the merit and dismerit of tobacco recombinant protein expression system had discussed. The advantages of developing tobacco molecular farming and the current situation of tobacco molecular farming were described in detail. Tobacco molecular farming could become a new growth point for tobacco industry. Developing tobacco molecular farming could change the single mode of tobacco production which only limited to cigarette industry, and thus enhance the development of tobacco industry.

**Key words:** Tobacco molecular farming; Recombinant protein; Expression system; New growth point of tobacco industry

烟草行业, 一直都以其税利之多为我国经济建设做出了巨大贡献。2000 年创税利为 1050 亿元, 2009 年创税利达 5 000 多亿元, 在相当长时间内仍将是我国建设的重要资金来源之一。但是, 烟草作为嗜好作物, 它对于人们的健康有害, 而且还会因人的基因型不同而诱发高血压及冠心病等疾病。自世界卫生组织( WHO) 2005 年公布《烟草控制框架公约》之后, 各国禁烟力度加大, 随着人们对烟制品与健康关系认识水平的逐渐提高, 人们对卷烟制品的需要也会越来越少。面对这种形势, 从长远来看, 烟

草行业一方面应顺应世界发展趋势, 大力宣传, 并采取措施加大力度控烟; 另一方面, 从农业和工业方面最大限度地减少烟草制品对人体健康的危害。除此之外, 也是更重要的, 烟草行业不能只把烟草做卷烟用, 要另辟蹊径, 找出烟草更有价值的新用途, 作为烟草行业发展的新增长点。而发展烟草分子农业就是一个新的增长点。发展烟草分子农业可以使烟草行业立于不败之地。即使有朝一日卷烟工业萎缩了, 还会有烟草分子农业来弥补<sup>[1]</sup>, 来支撑烟草行业的发展, 可能发展得会更好, 更有活力。

收稿日期: 2010-12-29  
作者简介: 韩锦峰( 1934 ), 男, 河南太康人, 教授, 博士生导师, 主要从事烟草生理生化研究。E-mail: jingfenghan2002@126.com  
\* 通讯作者: 刘华山( 1951- ), 女, 辽宁盖州人, 教授, 博士生导师, 主要从事烟草生理生化研究。E-mail: liuhs@sina.com

1 烟草分子农业的含义

分子农业(molecular farming)于1980年出现在文献中,20世纪90年代提出的一个新概念<sup>[2]</sup>,其定义为,利用转基因(重组)植物生产功能蛋白、工业酶和功能次生代谢物质等高价值产品的农业<sup>[3]</sup>。由于分子农业目前在医药、抗体等方面发展迅速,因此也有称之为生物药业(Biopharming)的,也有称为农业药业(farmaceuticals)的,还有称为制药业(pharmaceuticals)的,但多数意见还是称为分子农业<sup>[4]</sup>。许多作物,如烟草、油菜、小麦、水稻、玉米、大麦、碗豆、大豆、苜蓿、花生、番茄、香蕉、胡萝卜、向日葵等都可作分子农业材料,烟草作分子农业以其诸多优点发展最快,美国于2003年提出将烟草作为分子农业的模式植物<sup>[5]</sup>。因此,烟草分子农业可定义为利用重组烟草生产稀有的和高价值的医用药物等物质的新型农业。尽管烟草分子农业一词是在分子农业提出后出现的,但正是基于烟草分子农业的研究才建立了分子农业。因为当初提出的分子农业的许多内容都是立足于烟草研究的成果,如第一个医用蛋白(人生长激素)就是利用烟草生产出来的<sup>[6]</sup>,烟草作为分子农业的平台,比传统的细菌发酵和哺乳动物细胞培养生产医用药物更具有特殊的优势:成本低,生产量大,本身含有的可溶性蛋白量高,污染风险小等。虽然烟草烟碱含量高是其缺点,但可选用含烟碱量低的烟草品种(81V9)来进行<sup>[7]</sup>,所以烟草分子农业是大有发展前途的。

2 烟草分子农业生产的产品

2.1 医用抗体

抗体(antibody)是由人或动物免疫系统产生的免疫球蛋白(immunoglobulin,简称IG),它通过与侵染性抗原结合达到抵御病原感染的作用<sup>[8]</sup>。大批量生产抗体较为困难,但是将人的抗体基因或基因片断传入植物中,使其表达产生免疫性产物即植物抗体就相对容易。Hiatt等<sup>[9]</sup>曾报道了在烟草中表达的重组抗体6D4(属免疫球蛋白IgG),这是癌症患者常用药物,表达量占烟草总可溶蛋白质含量的1.3%。据计算,种植400hm<sup>2</sup>这种烟草,可生产出270kg6D4抗体<sup>[9]</sup>。利用转基因烟草还生产出了一种保护人牙齿免受龋齿细菌侵染的人体抗体分泌免疫球蛋白(Guy's13SIg),是在欧洲为人们利用的第一个植物抗体<sup>[10]</sup>。烟草可以生产出的作为诊断和治疗用的抗体有单链可变片断(ScFv),单链抗体可变异区片断(Fv),抗体的结合片断等,烟草生产的

抗体如表1所示。

表 1 利用烟草生产的抗体

治疗对象	抗体	进展
炭疽病	抗-PA单克隆抗体	动物临床前试验
癌(B-细胞淋巴瘤)	个体遗传型、特殊型	人临床试验I阶段
肉毒中毒	抗-BoNT/A	动物临床前试验
癌(乳房癌、结肠癌)	抗-路易斯-Y单克隆抗体	离体试验
癌(广谱)	H10单克隆抗体	离体试验
癌(肠癌)	CO17-1A单克隆抗体	动物临床前试验
癌(皮肤癌)	治疗-CIM	离体试验
肝类	B294,B303单克隆抗体	离体试验
艾滋病	2F5单克隆抗体	离体试验
狂犬病	R12单克隆抗体	离体试验
<i>S. mutans</i> colonization	肌肉 caroRx <sup>TM</sup>	允许销售
沙门氏菌	抗-LPS <sub>ScFV</sub>	离体试验

注:引自参考文献[7]

2.2 人和动物疫苗

接种疫苗是最有效的、最廉价的防止疾病传染的方法,利用烟草不仅可以生产抗体,而且能生产抗手足口病、霍乱、乙肝B病毒、急性呼吸综合症(SARS)病毒,人免疫缺失病(HIV)及候选的各种抗癌疫苗,不仅人用,动物也可以用<sup>[11]</sup>,美国早已获得表达乙型肝炎表面抗原的转基因烟草<sup>[12]</sup>,从烟草中得到抗原与从人血清中和酵母中产生的抗原相比,治疗作用相同,但成本要便宜得多,目前烟草生产的疫苗见表2。

表 2 利用烟草生产的疫苗

治疗对象	抗体	进展
过敏反应	DerP1	离体试验
花粉过敏	预防抗原	动物临床前试验
癌	L1大衣壳蛋白	离体试验
霍乱	CTB	动物临床前试验
非洲淋巴瘤病毒	VCA 抗原	离体试验
足口病	Vp1	动物临床前试验
肝炎B/C	HBsAg	动物临床前试验
艾滋病	HIVp24衣壳蛋白	离体试验
瘟疫(鼠疫)	F1-V	动物临床前试验
破伤风	Tet-C	动物临床前试验
糖尿病I型	HSP	动物临床前试验
糖尿病II型	G1P-1	离体试验
SARS	SARS-CoV-S1蛋白	动物临床前试验

注:引自参考文献[7]

2.3 医用蛋白

已经证明,在烟草中还能产生多种医用蛋白,如人胰岛素<sup>[13]</sup>、α干扰素<sup>[14]</sup>、人体生长激素<sup>[15]</sup>、α-半乳糖苷酶、白细胞介素<sup>[16]</sup>、葡糖脑苷脂酶<sup>[17]</sup>、人血清蛋白、血红蛋白、C蛋白(抗血凝剂)、人颗粒-巨噬细胞刺激因子(治疗白血病)<sup>[18]</sup>等等,其中葡糖脑苷脂酶(glucocerebrosidase, Gcase)用于治疗人类 Gaucher氏病(它是由葡萄糖脑苷脂酶缺乏引起的病害),

该病是罕见的遗传病, 过去 Gcase 是由胎盘组织提取纯化, 治疗 1 个患者需要从 10~ 12t 人体胎盘中提取药物, 因而是世界上最昂贵的药物之一, 如用转基因烟草即可大量而且成本低廉的生产这种药物, 美国已申请了专利<sup>[19]</sup>。

2.4 细胞因子

细胞因子(cytokines)是一类小蛋白质或糖蛋白, 它们是免疫因子, 它们的作用是通过与其受体结合, 在有关靶细胞膜表达而实现的<sup>[20]</sup>。重组细胞因子已作为治疗感染和自身免疫及癌症的治疗因子而广泛在试验<sup>[21]</sup>, 人 GM-CSF、IL - 4、IL - 10、IL - 12、IL - 18 等都已 在烟株中和细胞培养中表达(表 3)。人 IL - 12 是多效调节者细胞因子, 能治疗人的许多疾病, 如 1 型糖尿病( Type - 1 diabetes mellitus, T1DM), 但是用传统方法生产重组人 IL - 13 困难且效率低, 其在 *E. coli*系统中积累水平很低, 而用烟草生产重组人 IL - 13, 则可以达到总可溶性蛋白的 0.15%<sup>[22]</sup>。

表 3 利用烟草生产的细胞因子		
细胞因子	用途	进展
GM-CSF	中性白细胞减少再生障碍性贫血	离体试验
IL - 4	癌, 慢性炎症, 自身免疫性疾病	离体试验
IL - 10	慢性炎症	离体试验
IL - 12	癌, 疾病预防	离体试验
IL - 13	癌, 慢性炎症, 自身免疫病	离体试验
IL - 18	癌, 慢性炎症, 自身免疫病	离体试验

注: 引自参考文献[7]

2.5 生物多聚体

以蛋白质为基础的多聚体大量被用于医学领域, 例如以生物弹性( bioelastic)蛋白为基础的多聚体, 可用于手术后粘连和伤疤包扎等<sup>[23]</sup>, 如医用的 GVGVp20mer 就是在烟草中获取的<sup>[18]</sup>。

由烟草分子农业生产非医用产品发展也很快, 还有研究和诊断用的拟蛋白酶肽<sup>[3]</sup>。

2.6 工业用蛋白质和酶

为工业生产的重组蛋白和酶不需要太高的纯度, 因此把利用烟草与发酵相比, 烟草是理想的生物反应器。利用烟草生产的工业用酶和蛋白如表 4。

表 4 利用烟草生产的工业用酶和蛋白		
酶或蛋白	用途	年份
α-淀粉酶	工业用	1995
植酸酶(肌醇磷酸酶)	工业用	1999
纤维素酶	工业用	1999
锰过氧化物酶	工业用	1995
β-1,4-木聚糖酶	工业用	1997
β-1,4-葡聚糖酶	工业用	1996
抑蛋白酶肽	工业用	2008

注: 前 6 种引自参考文献[24], 后 1 种引自参考文献[3]

3 烟草的表达系统及其优缺点

烟草生产重组蛋白最有利的方面是表达系统的多样性, 且各有优点。核表达能满足对真糖蛋白(authentic glycoprotein)如抗体的长期需要; 叶绿体表达可提供大量的蛋白, 而且叶绿体能进行瞬时表达, 在短时间内就能产生大量的独特的抗癌疫苗<sup>[7]</sup>。

3.1 核表达

借助于农杆菌, 采用传统的生物技术将外源目的基因导入烟草染色体基因组, 随后即有连续的重组蛋白产生, 这种方法的优点是简单, 易于操作, 转化率较高, 成本低, 能稳定遗传。但是, 核表达存在 2 个问题。

第一是积累的重组蛋白水平太低, 有几种方法可以改善。其一, 利用强的结构/组织特异启动子, 5'增强子提高转化效率, 3'非翻译区修饰提高转化的稳定性<sup>[25]</sup>; 其二, 利用亚细胞区隔信号, 使重组蛋白整理到特殊的亚细胞区隔, 如内质网等, 可以限制水解活性, 增强复合分子折叠, 从而增加重组蛋白的积累<sup>[26]</sup>。最近有研究提出, 把重组蛋白区隔在不活泼的蛋白体中, 它高抗水解, 也能提高融合重组蛋白的积累, 甚至可达 10~ 100 倍<sup>[27-28]</sup>; 其三是添加融合伙伴(fusion partners), 能提高蛋白质的稳定性/抗水解性, 类弹性蛋白多肽(ELP)即是一个例子, 它遇热/盐时, 结构产生不可逆变化, 形成在水中难以混合的层, 从而使下游的纯化得到简化, 提高了融合蛋白的积累水平<sup>[29]</sup>, 无毒的霍乱毒素 B 亚单位(CTB)也是个有效伙伴<sup>[30]</sup>。

第二是生产治疗用的真糖蛋白时, 添加 α-1, 3-岩藻糖和 β-1, 2 木糖残基(它们都是与免疫球蛋白结合的碳水化合物因子)有困难。有几个办法可以生产真糖蛋白。其一, 通过 RNA 干扰(RNAi)抑制住转移酶活性, 使蛋白糖基化途径改变, 使植物型多聚糖转移为简单聚糖生产<sup>[31]</sup>; 其二, 把人的 β-1, 4 半乳糖基转移酶(能产生单克隆抗体)与植物 N-末端区域融合, 将转移酶转移至高尔基体中, 使人的 N-聚糖在烟草的 N-聚糖加上之前先添加上<sup>[32]</sup>; 其三, 改变烟草细胞培养时的生长介质组成, 如利用复合氨基葡萄糖的基质可使烟草 NT-1 细胞中简单聚糖转变为复杂聚糖的比例由原来的 6% 提高至 66%<sup>[33]</sup>。

3.2 叶绿体表达

烟草的叶绿体是比核更稳定的表达系统, 优点之一是它能高水平积累重组蛋白<sup>[34]</sup>。据报道, 叶绿体表达的 CTB-胰岛素超过核表达的 160 倍, 表达

量常依赖于所用的表达盒(DNA 序列组件)和要表达的蛋白质类型,表达水平占可溶性蛋白的 5%~20%,甚至达到 25% 也并不罕见<sup>[35]</sup>,而核表达仅达可溶性蛋白的 0.001%~1%<sup>[36]</sup>。优点之二是叶绿体表达可以阻遏基因通过花粉漂移。叶绿体表达体系也有缺点,即像细菌一样不能够进行糖基化作用(糖基化是医用糖蛋白包括单克隆抗体所必需),但是,叶绿体中存在有基本的建筑板块——聚糖<sup>[37]</sup>,因此,只要在聚糖添加/修饰途径采取些措施,还是可以在叶绿体中生产出糖蛋白的<sup>[7]</sup>。优点之三是表达快。在烟草中能进行瞬间表达,快速生产出所需要的重组蛋白。已经证明,具有高度特异性的癌胚抗原的单链 FV(scFV)抗体,可以在叶绿体中瞬时表达<sup>[38]</sup>,转化接种后 5 d 即有明显数量的重组蛋白产生,这是通常经由基因组转化所不能达到的<sup>[7]</sup>。

### 3.3 其他表达系统

除叶绿体外,正确选择细胞中亚细胞区隔如胞质溶胶、质外体、内质网、液泡等来表达重组蛋白是需要探讨的新问题<sup>[19, 26, 39]</sup>。人生长激素可在烟草质外体、叶绿体和胞质溶胶中表达,但在质外体中表达最高,占总可溶性蛋白 10% 以上<sup>[40]</sup>。人转谷氨酰胺酶也是在质外体中表达最高,叶绿体居中,胞质溶胶最低<sup>[41]</sup>。Lt-B 在胞质中表达最低,与胞质表达相比,质外体中可高 7 倍,内质网可高 100 倍<sup>[25]</sup>。在内质网中添加 KDEL 保留信号(retention signal)时,内质网中的重组蛋白如 scFVs 产量可大大增加<sup>[42]</sup>。液泡中加入靶信号(targeting signal),可使 Lt-B 表达水平比不加靶信号的有惊人的提高<sup>[25]</sup>。可见,不同重组蛋白在不同的亚细胞表达系统中表达量不同,在表达过程中给以不同技术处理,如添加不同信号,表达量也不同,因此深入研究这一问题对于充分发挥烟草分子农业的优势是十分重要的。

## 4 烟草分子农业的优势

### 4.1 生产成本低

传统的生产生物药物都是用微生物发酵或哺乳动物细胞培养,用烟草生产重组蛋白要比前 2 种方法的成本低<sup>[43]</sup>,只相当于微生物发酵体系的 2%~10%,哺乳动物细胞培养的 0.1%<sup>[44]</sup>。发酵生产重组蛋白成本平均约 300 美元/g,高于植物生产成本 300 倍<sup>[45]</sup>。转基因植物生产抗体成本仅相当于转基因动物的 1/2 相当于哺乳动物细胞培养的 1/20<sup>[46]</sup>。把外源目的基因转入烟草叶绿体中,可以提高烟叶中表达的可溶性蛋白质含量,再加上烟草的生物产量高约 100t/hm<sup>2</sup>,因而使药价成本可降低约为原来成

本的 0.1%~0.2%<sup>[4]</sup>。

### 4.2 产量高,产值高

烟草因其鲜物质产量高,烟叶中蛋白质含量高(5%~15%),可以得到比其他转基因植物生产的重组蛋白量要多得多<sup>[47]</sup>。如用来修复损伤的人表皮生长素,按占烟草总可溶性蛋白的 0.01% 计,每公顷可产生产值约 40 万美元;人蛋白 C(一种抗血凝蛋白),也以占总可溶性蛋白的 0.01% 计,每公顷烟草的产值可达 400 万美元;人血清蛋白(广泛用于静脉注射),以占可溶性蛋白的 0.02% 计,每公顷产值也约为 400 万美元,而每公顷烟草作卷烟用的产值为 20 万美元<sup>[4]</sup>。可见烟草分子农业可以使烟草产值成几十倍地增加。

### 4.3 风险小,更安全

传统的转基因动物、哺乳动物细胞培养或细菌发酵生产医用药物,培养时常遇到细菌污染的风险,也有病毒和感染性蛋白(如引起疯牛病的蛋白)由动物传染给人等风险,而转基因烟草生产则没有这种危险。加之烟草是非食用植物,食物链污染的风险最小更为安全。目前已有证明,把目的基因导入烟草叶绿体中不仅蛋白质表达量高,而且还可以避免通过花粉向别的植物上浮移,造成污染<sup>[4, 7]</sup>。

### 4.4 烟草表达快,生长期短

烟草分子农业,瞬间表达快,转化 5 d 后即有大量重组蛋白产生<sup>[7]</sup>,烟株生长期短,产出快,要收获的是绿叶,不需要开花结实,40 d 左右的大田生长期即可收获<sup>[18, 48]</sup>。

### 4.5 带动相关经济发展

烟草分子农业的发展将引导烟草种植、生物药业的生产、加工等工业和商业领域,从而发展经济,增加就业。

## 5 烟草分子农业开发的现状

生物制药在药物工业中发展非常快,2007 年占瑞士药业市场的 10%,近年占 20%<sup>[49]</sup>。2008 年在美国市场上 FDA 批准的 26 种生物制药产品占药物市场销售收入的 30% 以上<sup>[38]</sup>,2006 年,约 2 500 种生物药处于发现阶段,其中 900 种处于临床前试验阶段,1 600 种进行临床试验<sup>[50]</sup>,治疗乳腺癌的单克隆抗体的销售额,在美国从 2005 年到 2006 年增加了 85%<sup>[51]</sup>。2007 年,瑞士 Roche 药物市场上仅 3 种畅销的生物药销售了 956.8 亿美元;单克隆抗体销售了 2.05 亿美元,预计 2013 年能达到 3.9 亿美元<sup>[35]</sup>。预计 2010 年重组蛋白会占药物市场的 35%<sup>[35]</sup>,这样大的需求量只有靠分子农业来完成。2009 年全世界已

有 100 多个公司、大学和研究机构积极从事分子农业研究<sup>[3]</sup>, 约 1/2 在北美(美国和加拿大), 约 1/3 在欧洲, 我国有 8 家(中国农业科学院、中国人民解放军免疫学研究所、北京大学、中国协和医科大学、香港大学、浙江大学、郑州大学、山西农业大学)。这方面的专利获得者多为法国、丹麦、日本<sup>[3]</sup>。

由于烟草作生物反应器生产医用或非医用的产

品具有特殊的优势, 因此烟草分子农业发展特别迅速, 烟草分子农业生产的药物也逐渐为人们所接受, 如在加拿大进行的社会调查表明, 对白细胞介素(治疗 Crohn's 病的一种酶) 有 80% 以上的人们支持应用, 对生物降解塑料的应用有 78% 的支持率<sup>[52]</sup>。目前已有烟草生产的 9 种药物进入临床试验的第 I、II 阶段(表 5)。

表 5 已临床开发的烟草产品			
产品	治疗用途	临床试验阶段	公司
CaroRX	龋齿	阶段 II	植物生物技术公司(USA)
IgG( ICAM I)	预防感冒	阶段 I	植物生物技术公司(USA)
Rhino RX	呼吸合胞体疾病	阶段 I	植物生物技术公司(USA)
Fv 抗体	非何杰金氏淋巴瘤( Nonr Hodgkin' s)	阶段 I	高等生物技术公司(USA)
混合病毒疫苗	马、狗和鸟的病	阶段 I	道农业( Dow Agro) 公司( USA)
癌疫苗	非何杰金氏淋巴瘤	阶段 II	高等生物技术公司(USA)
病毒疫苗	猫细小病毒病	阶段 I	高等生物技术公司(USA)
治疗蛋白胃脂酶( EU)	胆囊纤维样变性	阶段 II	麦芮斯提姆( Meristem) 治疗公司
$\alpha$ 半乳半糖苷酶	法布莱( Fabry) 病	阶段 I	植物生物技术公司(USA)
白细胞介素	Crohn' s 病	大田试验	南方作物防治和食物研究中心( Canadn)

注: 引自 参考文献[ 3]

烟草生产的 SIg A/ G 蛋白( 保护口腔及其黏膜不受感染) 在欧盟 2005 年已为人们利用<sup>[7]</sup>, 在古巴, 抗肝炎 B 的表面抗原抗体已被批准大量生产<sup>[53]</sup>, 白细胞介素正在进行大田试验<sup>[7]</sup>。国际卫生健康组织( WAO) 还专门在日内瓦举行了会议, 讨论了对植物源疫苗的管理, 公布了关于候选植物疫苗的评价规定, 出台了 1 个文件<sup>[54]</sup>, 不少国家已表示对植物源药物生产的认可, 并确定了指导方针和法规政策。在美国植物源医药的研究、试验、开发、生产及商业运输的检查和规范由美国农业部( USDA) 和药物管理局( FDA) 负责。我国可以仿照实行, 由国家烟草专卖局和药品管理局负责。加拿大生产药物的烟草大田试验受到政府的规划和支持, 要求像对待传统药一样对待烟草生产的生物药物<sup>[7]</sup>, 在欧盟对于转基因植物产品的开发生产、释放、输入、输出和市场监督管理也都制定有指令和规章。

## 6 结束语

烟草分子农业是非常诱人、发展潜力很大及经济效益很高的大有发展前途的新领域<sup>[55]</sup>。国外发展较快, 许多烟农已经由为制卷烟而种植烟草改为生产生物药物而种烟<sup>[4]</sup>, 我国起步较晚, 而且在技术上也还存在这样或那样的问题, 但是, 发展生物药业是世界总趋势, 我国烟草行业应当加快研究和开发

步伐, 立项目、拨经费及组织科研人员攻关, 抢占并加快占领烟草分子农业 ——用烟草生产出高价值的生物药物和非药物产品这个新领域。让烟草分子农业为减少烟草对人们的危害, 增加对人们的大利做贡献, 为烟草行业发展注入新的活力, 既能收控烟之效果, 又可继续为国家建设提供可观的财源, 从而使烟草行业立于不败之地。分子农业为人类提供一个令人着迷的新市场, 对于“制药业”而言, 烟草分子农业具有巨大潜力, 对生产者来说, 利用烟草分子农业制药可发展为一个有利可图的新事业<sup>[56]</sup>。总之, 随着技术的发展和药物生产的范围扩大, 烟草会有机会成为改善人类生活质量的真正力量<sup>[7]</sup>, 烟草行业拥有这个新的增长点, 将会为我国经济的可持续发展做出更大的贡献。

参考文献:

[1] 张田勘. 烟草在中国为何难禁?[ J]. 世界科学, 2005 ( 8) : 37- 38.  
[2] Fischer R, Emans N. Molecular farming of pharmaceutical proteins[ J]. Transgenic Res, 2000, 9: 279- 299.  
[3] Pervin B, Emilio Rodriguez Cerezo. Plant molecular farming: Opportunities and challenges[ J]. Critical Reviews in Biotechnology, 2008, 28: 153- 172.  
[4] Peter McGrath. Molecular farming tobacco' s future? [ J]. Tobacco Journal International, 2002, 5: 41- 44.

- [ 5 ] Nevitt J, Norton G, Mills B, *et al.* Participatory assessment of social and economic effects of using transgenic tobacco to produce pharmaceuticals[ EB/OL]. [ 2010-12-29]. <http://www.agecon.vt.edu/biotechimpact/2003>.
- [ 6 ] Barta A, Sommergruber K, Thompson D, *et al.* The expression of a nopaline synthase human growth hormone chimaeric gene in transformed tobacco and sunflower callus tissue[J]. *Plant Molecular Biology*, 1986, 6: 347-357.
- [ 7 ] Reynald Tremblay, David Wang, Anthony M, Jevniker, *et al.* Tobacco: a highly efficient green bioreactor for production of therapeutic proteins[ J]. *Biotechnology Advances*, 2010, 28(2): 214-221.
- [ 8 ] Frigerio L, Vine N D, Pedrazzini E, *et al.* Assembly, secretion and vacuolar delivery of a hybrid immunoglobulin in plants[ J]. *Plant Physiol*, 2000, 123: 1483-1494.
- [ 9 ] Hiatt A C, Cafferkey R, Bowdish K. Production of antibodies in transgenic plants[ J]. *Nature*, 1996, 342: 76-78.
- [ 10 ] Arnst C. Tobacco turns over a new leaf[ J]. *Business Week* April, 2000, 10: 146.
- [ 11 ] Pogrebnyak N, Golovkin M, Andrianov V, *et al.* Severe acute respiratory syndrome( SARS) protein production in plants: Development of recombinant Vaccine[ J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2005, 102: 9062-9067.
- [ 12 ] Moloney M M. Molecular farming in plants: achievement and prospects[ J]. *Biotechnology Engineering*, 1995, 3: 9.
- [ 13 ] 王关林, 方宏筠. 转基因工程原理与技术[ M]. 北京: 科学出版社, 1998: 45-52.
- [ 14 ] Ganz P R. Expression of human blood proteins in transgenic plants: the cytokine GM-CSF as a model pharmaceutical proteins[ M]. London: John Wiley Sons Ltd, 1996: 281-297.
- [ 15 ] Jeffrey M S, Bradley G, Julie G, *et al.* High yield production of a human therapeutic protein in tobacco chloroplasts[ J]. *Nature biotechnology*, 2000, 18: 333-338.
- [ 16 ] Einsiedel E F, Medlock J. A public consultation on plant molecular farming[ J]. *Ag Bio Forum*, 2005, 8( 1): 26-32.
- [ 17 ] Cramer C L, Boothe J G, Oishi K K. Transgenic plants for therapeutic proteins: linking upstream and downstream strategies[ J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1999, 240: 95-118.
- [ 18 ] Rishi A S, Neil D Nelson, Arun Goyal. Molecular farming in plants: A current perspective[ J]. *Plant Biochemistry & Biotechnology*, 2001, 10: 1-12.
- [ 19 ] Richter L J, Thanavala Y, Arntzen C J, *et al.* Production of hepatitis B surface antigen in transgenic plants for oral immunization[ J]. *Nat Biotechnology*, 2000, 18: 1167-1171.
- [ 20 ] Thomson A W, Lotze M T. The cytokine handbook[ M]. Boston: Academic press, 2003.
- [ 21 ] Niedbala W, Cai B, Wei X, *et al.* Interleukin 27 attenuates collagen induced arthritis[ J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67: 1474-1479.
- [ 22 ] Wang D J, Brandsma M, Yin Z Q, *et al.* A novel platform for biologically active recombinant human interleukin 13 production[ J]. *Plant Biotechnol J*, 2008, 6: 504-515.
- [ 23 ] Guda C, Lee S B, Damiell H. Stable expression of a biodegradable protein based polymer in tobacco chloroplasts[ R]. *Plant Cell Rep*, 2000, 19: 257-262.
- [ 24 ] Rainer F, Yu C L, Kurt H, *et al.* Molecular farming of recombinant antibodies in plants[ J]. *Biol Chem*, 1999, 380: 825-839.
- [ 25 ] Streatfield S J. Approaches to achieve high level heterologous protein production in plants[ J]. *Plant Biotechnol J*, 2007, 5(1): 2-15.
- [ 26 ] Benchabane M, Goulet C, Rivard D, *et al.* Preventing unintended proteolysis in plant protein biofactories[ J]. *Plant Biotechnol J*, 2008, 6: 633-648.
- [ 27 ] Torrent M, Llompart B, Lasserre Ramassamys, *et al.* Eukaryotic protein production in designed storage organelles[ J]. *BMC Biol*, 2009, 7: 14.
- [ 28 ] Torrent M, Llop Tous, Ludevid M D, *et al.* Protein body induction: a new tool to produce and recover recombinant proteins in plants[ J]. *Methods in molecular biology*, 2009, 483: 193-208.
- [ 29 ] Floss D M, Sack M, Stadlmann J, *et al.* Biochemical and functional characterization of anti HIV antibody-ELP fusion proteins from transgenic plants[ J]. *Plant Biotechnol J*, 2008, 6: 379-391.
- [ 30 ] Arakawa T, Yu J, Chong D K X, *et al.* A plant based cholera toxin B subunit-insulin fusion protein protects against the development of autoimmune diabetes[ J]. *Nat Biotechnol*, 1998, 16: 934-938.
- [ 31 ] Strasser R, Stadlmann J, Schahs M, *et al.* Generation of glycoengineered *Nicotiana benthamiana* for the production of monoclonal antibodies with a homogeneous human like N-glycan structure[ J]. *Plant Biotechnol J*, 2008, 6: 392-402.
- [ 32 ] Bakker H, Rouwendal G J, Karnoup A S, *et al.* An an-

- tibody produced in tobacco expressing a hybrid beta 1,4 galactosyltransferase is essentially devoid of plant carbohydrate epitopes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 7577-7582.
- [33] Becerra Arteaga A, Shuler M L. Influence of culture medium supplementation of tobacco NT1 cell suspension cultures on the N-glycosylation of human secreted alkaline phosphatase[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2007, 97(6): 1585-1593.
- [34] Ruhlman T, Ahangari R, Devine A, *et al.* Expression of cholera toxin B-proinsulin fusion protein in lettuce and tobacco chloroplasts: oral administration protects against development of insulinitis in nonobese diabetic mice[J]. *Plant Biotechnol J*, 2007, 5(4): 495-510.
- [35] Saskia R Karg, Pauli T Kallio. The production of biopharmaceuticals in plant systems[J]. *Biotechnology Advances*, 2009, 27(6): 879-894.
- [36] Grevich J J, Daniell H. Chloroplast genetic engineering: recent advances and future perspectives[J]. *Crit Rev Plant Sci*, 2005, 24: 83-107.
- [37] Fettke J, Eckermann N, Poeste S, *et al.* The glycan substrate of the cytosolic (Pho 2) phosphorylase isozyme from *Pisum sativum* L: identification, linkage analysis and subcellular localization[J]. *Plant J*, 2004, 39(6): 933-946.
- [38] Perez L M, Ayala M, Rodriguez M, *et al.* Anti-carcinoma embryonic antigen CIGB-M3 antibody fragment expressed in transiently transformed tobacco leaves[J]. *Minerva Biotechnologia*, 2009, 21: 197-200.
- [39] Sharma A K, Sharma M K. Plants as bioreactors: recent developments and emerging opportunities[J]. *Biotechnol Adv*, 2009, 6: 811-832.
- [40] Gils M, Kandzia R, Marillonnet, *et al.* High yield production of authentic human growth hormone using a plant virus-based expression system[J]. *Plant Biotechnol J*, 2005, 3: 613-620.
- [41] Angela Sorrentino, Stefan Schillberg, Rainer Fischer, *et al.* Molecular farming of human tissue transglutaminase in tobacco plants[J]. *Amino Acids*, 2009, 36: 765-772.
- [42] Torres E, Vaquero C, Nicholson L, *et al.* Rice cell culture as an alternative production system for functional diagnostic and therapeutic antibodies[J]. *Transgenic Res*, 1999, 8: 441-449.
- [43] Richard M, Twyman, Eva Stoger, Stefan Schillberg, *et al.* Molecular farming in plants: host systems and expression technology[J]. *Trends Biotechnol*, 2003, 21(12): 570-578.
- [44] Hood E E, Woodard S L, Horn M E. Antibody manufacturing in transgenic plants: myths and realities[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2002, 13: 630-635.
- [45] Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks[J]. *Nature Biotechnol*, 2003, 21: 865-870.
- [46] Daniell H, Streatfield S J, Wycoff K. Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceuticals and edible vaccines in plants[J]. *Trends plant Sci*, 2001, 6: 219-226.
- [47] Fischer R, Stoger E. Plant-based production of biopharmaceuticals[J]. *Curr Opin Plant Biol*, 2004, 7: 152-158.
- [48] 黎定年, 周清明, 罗宽. 烟草分子农业的研究进展与应用前景[J]. *湖南农业大学学报: 自然科学版*, 2003, 29(2): 171-174.
- [49] Lowe J A, Jones P. Biopharmaceuticals and the future of the pharmaceutical industry[J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2007, 10: 513-514.
- [50] Walsh G. Biopharmaceutical Benchmarks 2006[J]. *Nat Biotechnol*, 2006, 24: 769-776.
- [51] Lawrence S. Billion dollar babies biotech drugs as blockbusters[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25: 380-382.
- [52] Edna F, Einsiedel, Jennifer Medlock. A public consultation on plant molecular farming[J]. *Ag Bio Forum*, 2005, 8(1): 26-32.
- [53] Rujol M, Ramirez N I, Agala M, *et al.* An integral approach towards a practical application for a plant-made monoclonal antibody in vaccine purification[J]. *Vaccine*, 2005, 23: 1833-1837.
- [54] Van der laan J W, Minor P, Mahoney R, *et al.* WHO informal consultation on scientific basis for regulatory evaluation of candidate human vaccines from plants, Geneva, Switzerland, 24-25 January 2005[J]. *Vaccine*, 2006, 24: 4271-4278.
- [55] 韩锦峰, 刘华山, 李静, 等. 分子农业——一个大有发展前途的农业领域[J]. *河南农业科学*, 2004(1): 6-10.
- [56] 李晓. 烟草分子农业[J]. *烟草科技*, 2000(12): 32.