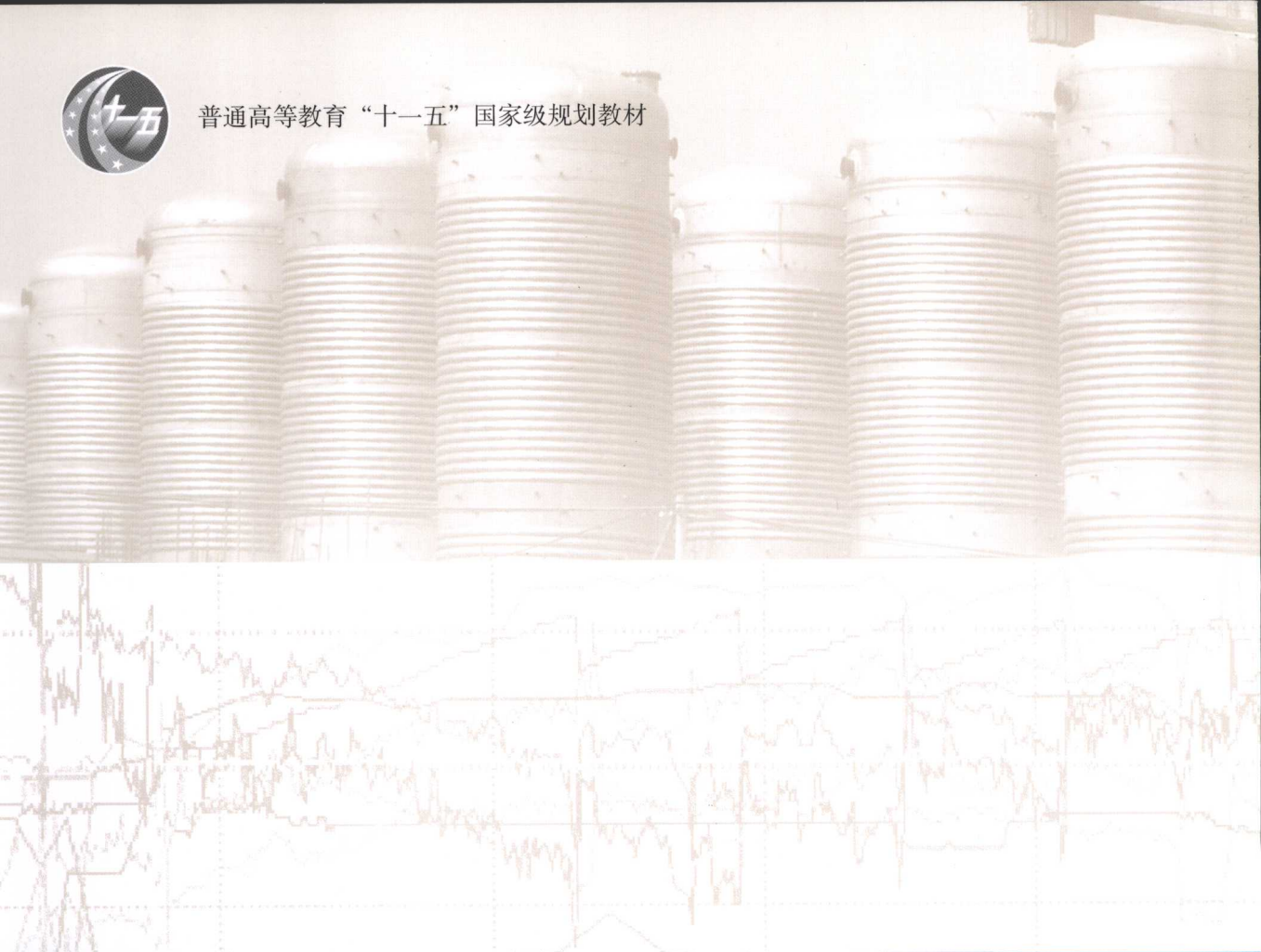




普通高等教育“十一五”国家级规划教材



发酵工程原理

Principles of Fermentation Engineering

主编 张嗣良

 高等教育出版社
HIGHER EDUCATION PRESS



013024501

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

TQ92-43
07

发酵工程原理

Fajiao Gongcheng Yuanli

主编 张嗣良

编者 (按姓氏笔画为序)

王永红 王泽建 庄英萍 张嗣良
陈长华 杭海峰 宫衡 夏建业
钱江潮 郭美锦 黄明志 储炬



TQ92-43
07



北航

C1631939



高等教育出版社·北京
HIGHER EDUCATION PRESS BEIJING

10788621



内容提要

随着生命科学和生物技术的发展,传统、经典的发酵工程在概念和内涵上已经发生很大的变化,新的发酵工程技术体系正在逐渐形成,由此对发酵工程课程教学内容的拓展和更新提出了新的要求。本书作者基于长期从事发酵工程大量研究和发酵工程国家精品课程建设的体会,组织一支学科交叉的研究和教学团队,尝试选取较成熟的国内外最新发展成果与技术,凝练成该教材。

本书基础与前沿并重,本书1~6章主要介绍发酵工程的经典内容,包括菌种来源与种子培养、发酵培养基、发酵过程的基本工艺与控制,以及具有普遍意义的好氧与厌氧发酵的过程原理。7~11章是对经典发酵工程内容的深入和拓展,重点阐述了工程学原理指导下的发酵过程优化与放大,阐述了多尺度参数相关分析原理与方法,生物反应器流场特性与生理特性研究相结合的发酵过程放大,在跨尺度测量分析原理基础上进一步介绍了代谢流分析与测定方法,以及系统生物学在发酵工程中的应用前景与展望等。随着近年合成生物学的迅速发展,本书也初步讨论了其对发酵工程的影响。

本书适合作为生物工程、发酵工程、制药工程、生化工程等专业的发酵工程课程教材,也可供相关专业的研究生、教师及科研、生产人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

发酵工程原理 / 张嗣良主编. -- 北京 : 高等教育出版社, 2013. 1

ISBN 978-7-04-032449-5

I. ①发… II. ①张… III. ①发酵工程-高等学校-教材 IV. ①TQ92

中国版本图书馆CIP数据核字(2012)第158425号

策划编辑 王莉
封面设计 张志奇

责任编辑 高新景
责任印制 朱学忠

特约编辑 苏慧

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印刷 保定市中国画美凯印刷有限公司
开本 787mm × 1092mm 1/16
印张 19.5
字数 480千字
插页 2
购书热线 010-58581118

咨询电话 400-810-0598
网址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
版次 2013年1月第1版
印次 2013年1月第1次印刷
定价 35.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物料号 32449-00

前 言

人类有关发酵工程的应用已有数千年的历史。第二次世界大战中,为了解决青霉素生产过程的优化与放大,以满足人们对其的大量需求,科学家们在发酵过程研究中引入化学工程的学科原理,由此形成了发酵工程学科的理论与研究体系。随着近代生物技术的迅速发展以及社会可持续发展的迫切需求,发酵工程已涉及医药工业、轻工业、食品工业、化学工业、农林牧渔业、环境保护,以及生物基化学品和生物能源等许多重要领域。由此可见,发酵工程为人类社会带来了巨大的经济和社会效益,它的应用领域和研究内容已发生了深刻变化。21世纪的工业生物技术产业究竟是一个什么样的格局?作为工业生物技术产业化的核心,发酵工程技术能起何种作用,面临怎样的课题?这是人们所关注的问题。

随着生命科学和生物技术的发展,人们对发酵过程中的细胞代谢生理特性和微观过程越来越清楚,但又面临在如此众多的微观过程中寻找过程全局优化关键点的困难。人们不可能把细胞内每一个基因及其转录表达和所有的代谢反应等都一一搞清,也就是说,发酵过程局部与全局、静态与动态优化的关系就成为阻碍发酵工程技术进步的关键,必须解决如何从海量的过程数据中找出影响全局的敏感参数。传统、经典的发酵工程在概念和内涵上已经发生很大的变化,新的发酵工程技术体系正在逐渐形成。

长期以来,发酵过程优化技术基本上是在建立在化学工程宏观动力学的工程学方法上,无法实现以微生物细胞代谢流为核心的过程信息处理研究。本书主编基于长期从事发酵工程大量研究的体会,认为发酵工程的研究应首先从工程学方法上着手,再与生命科学研究相结合。为此,主编提出了多尺度生物过程优化理论与方法,并组织 and 领导了一支学科交叉的研究团队,先后取得了一系列的研究成果与进展。2006年又领衔建设“发酵工程”国家精品课程,通过多年的教学实践,我们认识到需对发酵工程课程教学内容进行拓展和更新,并首先应从更新教材内容开始。为此我们尝试组织编写发酵工程新教材,为强调新的工程学原理,教材并定名为《发酵工程原理》。

本书1~6章介绍了发酵工程的基本内容,即菌种、发酵培养基和发酵过程的基本工艺与控制,以及好氧与厌氧发酵的过程原理。7~11章的重点内容是新的工程学原理指导下的发酵过程优化与放大,力图在主编及其团队承担的各种研究课题的成果基础上,选取凝练国内外最新发展的成果与技术内容中较成熟的内容入教材。为了集中反映新技术体系基础理论的形成和探

索,本书只讨论发酵过程有关原理,对有关发酵产品分类及工艺、产品分离纯化等不作讨论,有关发酵装备也只涉及用于研究的装备。此外,近年来合成生物学研究发展迅速,本书在展望中从其对发酵工程的影响也作了初步探讨。

各章的具体编写分工为:第一章,张嗣良;第二、三章,宫衡;第四章,陈长华;第五章,储炬;第六章,储炬、王永红;第七章,庄英萍、张嗣良;第八章,夏建业;第九章,黄明志;第十章,杭海峰、王泽建;第十一章,张嗣良、钱江潮;郭美景对全书做了补充和校核。此外,王勇为第十一章的编写提供了材料。

本书主编及其团队大多时间专注于科研工作,而且由于是新技术体系的首次尝试,本书难免存在疏漏之处;尽管经反复推敲,部分内容仍略显不成熟,值得商榷。欢迎各位同仁、读者批评指正,以便在今后的教材修订中改进。

张嗣良
华东理工大学

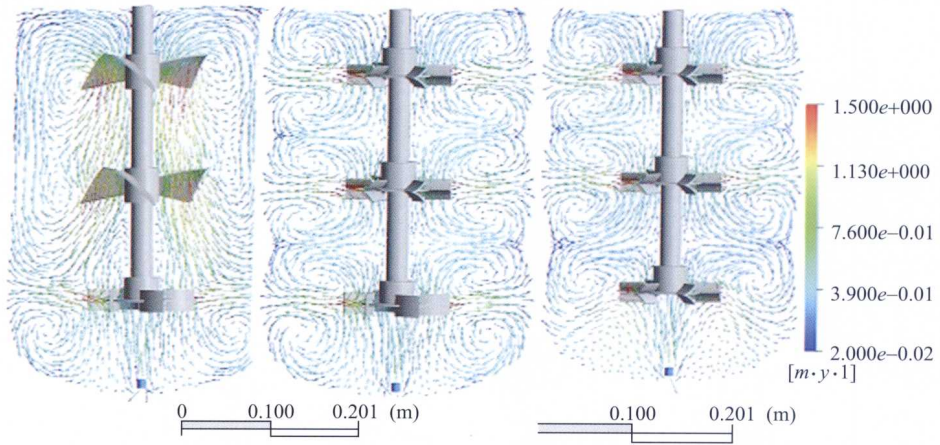


图7.15 不同桨叶组合的速度矢量场情况

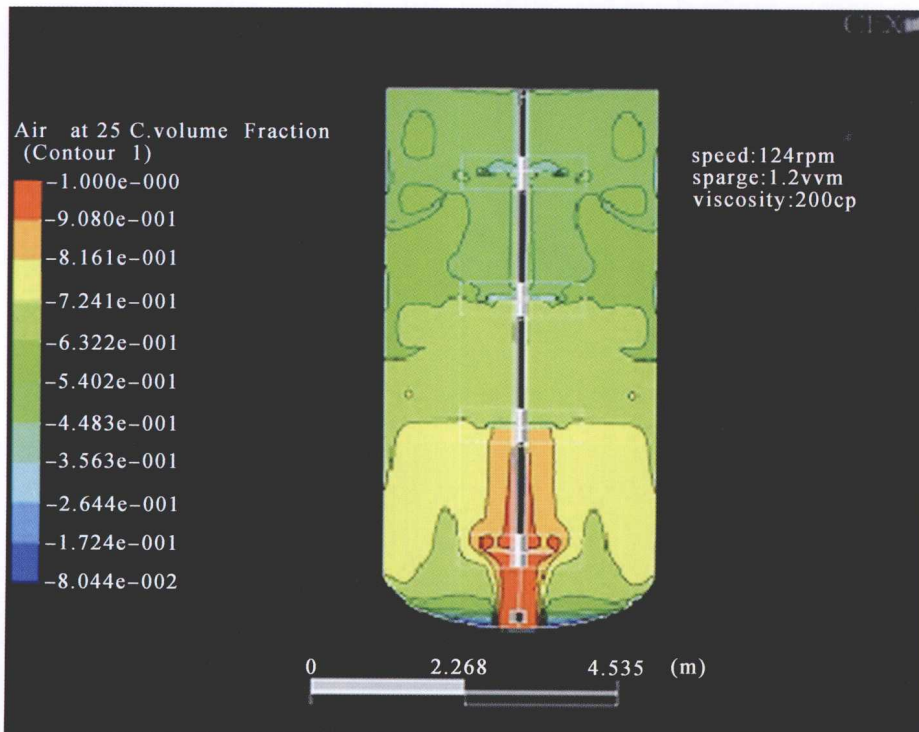


图7.20 利用计算流体力学对工业规模发酵罐空气分布模拟图

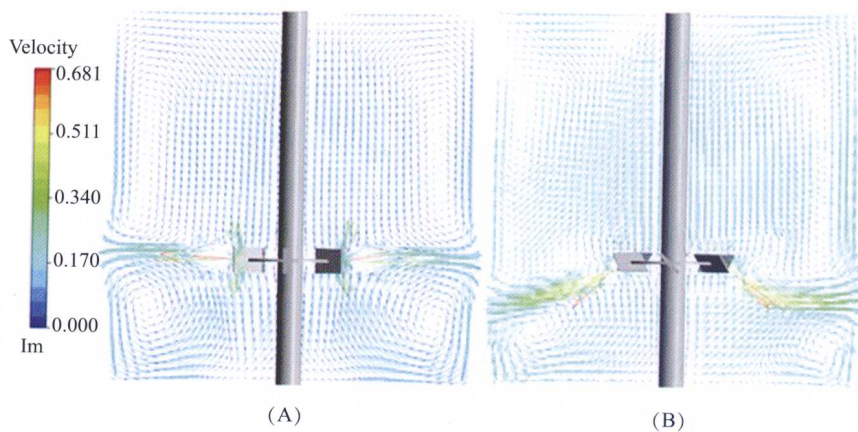


图8.2 径流浆与轴流浆流场特点比较
(A) 径流浆流场; (B) 轴流浆流场

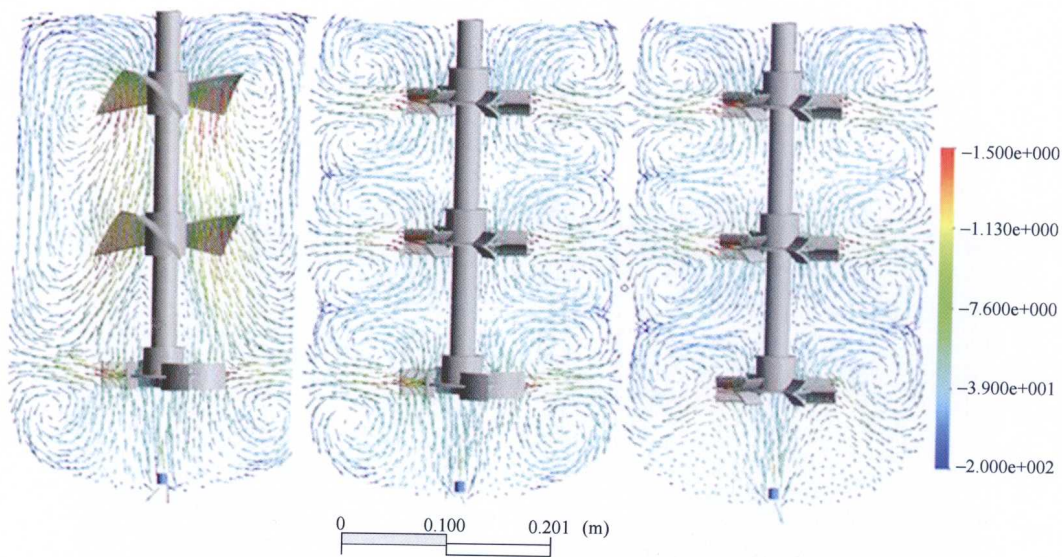


图8.9 不同搅拌桨组合情况下的液相速度矢量分布图

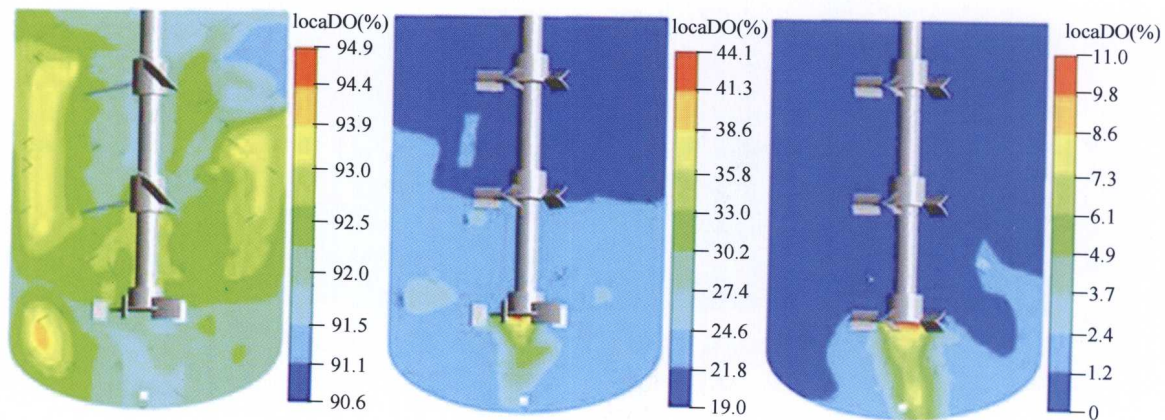


图8.10 含有氧消耗情况下反应器内平衡氧浓度分布云图

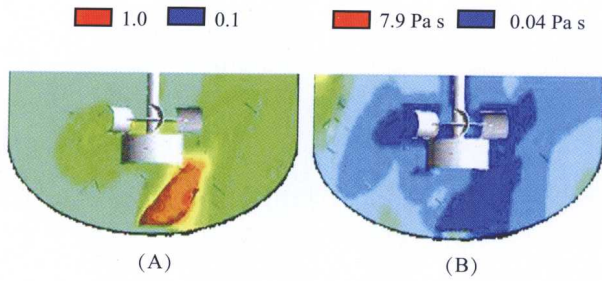


图8.12 原搅拌系统底层区域气含率与表观黏度分布
(A) 气含率; (B) 表观黏度

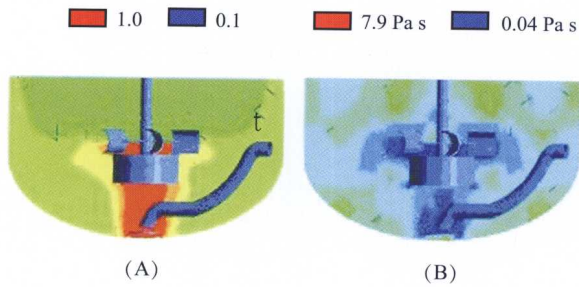


图8.13 加大桨直径之后底层区域气含率与表观黏度分布
(A) 气含率; (B) 表观黏度

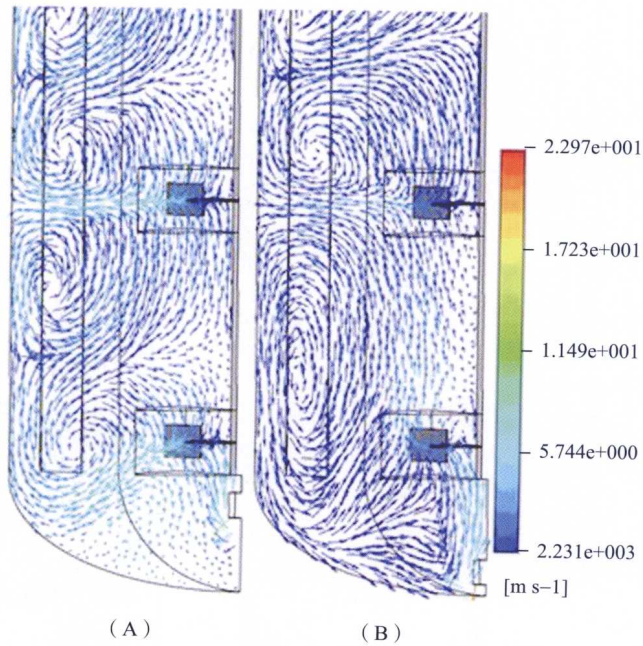


图8.14 原搅拌系统不同通气比下的速度分布
(A) 0.5 vvm; (B) 1.2 vvm

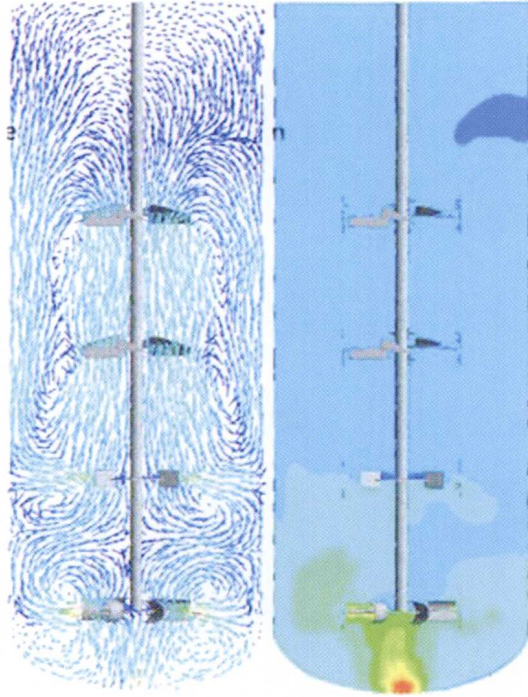


图8.15 改造后搅拌系统得速度与气含率分布



北航

C1631939

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其为人将承担相应的民事责任和行政责任；构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人进行严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话 (010) 58581897 58582371 58581879

反盗版举报传真 (010) 82086060

反盗版举报邮箱 dd@hep.com.cn

通信地址 北京市西城区德外大街4号 高等教育出版社法务部

邮政编码 100120

目 录

1 绪论	1	2.4.3 生产车间阶段的技术概要	32
1.1 发酵工程的历史与发展	1	3 发酵培养基	36
1.1.1 发酵现象及人类早期的应用	1	3.1 培养基的类型及功能	36
1.1.2 现代发酵工程的产生与发展	1	3.1.1 按纯度划分	36
1.2 发酵工程对人类社会发展的意义	3	3.1.2 按状态划分	37
1.2.1 从传统生物技术到现代生物技术产品	3	3.1.3 按用途划分	37
1.2.2 从食品、医药向能源、环境、生物基化学品领域拓展	4	3.2 发酵培养基的成分及来源	38
1.2.3 从碳水化合物经济到碳水化合物经济	4	3.2.1 碳源	39
1.2.4 生物经济的形成与发展	5	3.2.2 氮源	40
1.2.5 发酵行业的环境污染与节能减排	5	3.2.3 无机盐及微量元素	43
1.3 发酵工程的生物学与工程学基础	6	3.2.4 水	44
1.4 发酵工程课程的学习内容及要求	8	3.2.5 生长因子、前体、产物促进剂和抑制剂	45
1.4.1 发酵工程发展的前瞻性	8	3.3 培养基的设计及优化	47
1.4.2 发酵工程学习的实践性	9	3.3.1 培养基成分选择的原则	47
1.4.3 发酵工程的学科交叉性	9	3.3.2 培养基成分的确定及优化	50
2 菌种来源与种子培养	12	3.3.3 培养基设计与优化的层次	57
2.1 用于工业生产菌种的要求和特点	12	3.3.4 培养基设计时注意的一些相关问题	58
2.1.1 与抗生素生产有关的微生物	13	4 发酵过程的基本工艺与控制	61
2.1.2 与氨基酸生产有关的微生物	14	4.1 发酵过程操作的分类	61
2.1.3 与酶制剂生产有关的微生物	16	4.1.1 分批发酵	61
2.1.4 常用的表达系统	18	4.1.2 补料分批培养	62
2.2 土壤中目的微生物的筛选	19	4.1.3 半连续培养	63
2.2.1 土壤采样的一般原则	19	4.1.4 连续培养	63
2.2.2 土样中微生物的富集	20	4.2 发酵过程的中间分析	63
2.2.3 目标微生物的挑选	22	4.2.1 发酵过程主要参数	63
2.2.4 目标生物材料筛选的研究进展	22	4.2.2 产物量的测定	66
2.3 菌种改造	23	4.3 发酵过程基质代谢及控制	66
2.3.1 自然选育	23	4.3.1 基质浓度的变化	67
2.3.2 诱变育种	24	4.3.2 发酵控制与中间补料	68
2.3.3 基因的定向进化	28	4.3.3 发酵终点的判断	75
2.4 种子的扩大培养	29	4.4 发酵过程的pH控制	76
2.4.1 种子制备的流程	30	4.4.1 发酵过程pH变化的原因	76
2.4.2 实验室阶段的技术概要	31	4.4.2 pH对发酵的影响	77
		4.4.3 pH的控制	77

4.4.4	不同 pH 调节方法的影响	78	5.4	发酵过程中氧浓度的变化及其对产物合成的影响	123
4.4.5	基于 pH 变化与代谢调控的发酵过程优化	79	5.4.1	初级(或中间)代谢产物合成	123
4.5	温度变化及其控制	79	5.4.2	酶的生产	124
4.5.1	微生物生长与温度	79	5.4.3	抗生素生物合成	124
4.5.2	微生物与温度相关性的原理	79	5.5	厌氧发酵	125
4.5.3	温度对发酵的影响与控制	80	5.5.1	厌氧发酵原理	125
4.5.4	发酵热及其发酵过程温度变化	83	5.5.2	沼气的生产	125
4.6	发酵过程中的搅拌及其作用	85	5.5.3	纤维素降解	125
4.6.1	搅拌桨形式对发酵的影响	86	5.5.4	厌氧消化	127
4.6.2	搅拌剪切力的影响	87	5.5.5	乙醇发酵	127
4.6.3	不同搅拌桨及转速的选择	88	5.5.6	乳酸发酵	131
4.7	发酵过程泡沫的形成与控制	89	6 经典发酵过程动力学与反应器基础	138	
4.7.1	泡沫形成的基本机制	89	6.1	微生物生长和反应过程	138
4.7.2	起泡对发酵的影响	91	6.1.1	微生物生长模型	138
4.7.3	泡沫的物理化学性质	91	6.1.2	反应过程研究	141
4.7.4	影响泡沫稳定性的因素	93	6.2	发酵过程的化学计量学和热力学研究	144
4.7.5	消泡剂	95	6.2.1	发酵过程的化学计量学	144
4.8	染菌的防治	99	6.2.2	发酵过程的热力学研究	145
4.8.1	染菌的影响	99	6.3	微生物反应工程与优化	148
4.8.2	染菌的原因	101	6.3.1	搅拌与通气	148
4.8.3	无菌状况的检测	103	6.3.2	过程控制与优化	149
4.8.4	染菌的防止	104	6.3.3	补料-分批抗生素发酵的动态优化控制的例子	150
4.8.5	染噬菌体的防治	108	6.3.4	补料-分批培养中生产经济上的优化	152
5 好氧与厌氧发酵		112	6.4	反应器研究与操作	152
5.1	微生物对氧的需求	112	6.4.1	摇瓶生物反应器	152
5.1.1	氧与微生物生长	112	6.4.2	实验室小型生物反应器	153
5.1.2	氧与菌团(球)的形成	113	6.4.3	生物反应器的类型	154
5.1.3	氧在微生物中的功能	114	7 发酵过程优化与多尺度参数相关分析原理	161	
5.2	反应器中氧的平衡、传递与调节	114	7.1	发酵过程优化与放大研究概述	161
5.2.1	氧的平衡与传递	114	7.1.1	操作变量及其优化的局限性	161
5.2.2	溶氧的调节	116	7.1.2	状态变量	162
5.3	溶氧、摄氧率和 $K_L a$ 的测定及影响 $K_L a$ 的因素	117	7.1.3	发酵过程参数检测与控制概述	164
5.3.1	溶氧的测定	117	7.2	多尺度微生物过程研究	168
5.3.2	临界氧与摄氧率	117	7.2.1	生物技术发展与发酵过程优化	168
5.3.3	$K_L a$ 的测定	118			
5.3.4	影响 $K_L a$ 的因素	120			

7.2.2 生物过程的多尺度研究方法的提出与原理	168	8.3.3 372 m ³ 红霉素搅拌发酵罐优化	217
7.2.3 跨尺度测量与分析	170	9 微生物发酵代谢流分析	221
7.2.4 数据驱动型的可视化方法	172	9.1 概述	221
7.3 发酵过程参数相关分析原理	172	9.2 基于计量学的代谢流分析	221
7.3.1 发酵过程的理化相关	173	9.2.1 计量学模型	222
7.3.2 发酵过程的生物相关	173	9.2.2 实际代谢流的估算	223
7.4 发酵过程多尺度优化应用实例	179	9.2.3 理想代谢流的预测——流平衡分析	223
7.4.1 细胞代谢特性中之碳、氮源的自适应调控——以基因工程毕赤酵母表达活性蛋白为例	179	9.2.4 应用案例——鸟苷发酵过程中代谢流迁移的研究	224
7.4.2 反应器流场特性与细胞生理代谢特性的相关——以阿维菌素发酵过程相关分析为例	181	9.3 基于 ¹³ C 同位素的代谢流分析	231
7.4.3 反应器流场特性引起的基质利用特性变化——以头孢菌素 C 发酵优化为例	184	9.3.1 基本原理	231
7.4.4 初级代谢产物发酵过程优化敏感参数的获得——以谷氨酸、柠檬酸发酵过程优化为例	186	9.3.2 标记底物的选择	231
7.4.5 厌氧或微耗氧发酵过程的调控与优化	189	9.3.3 标记实验的实施	232
7.4.6 维生素 B ₁₂ 耗氧发酵过程中氧调控现象的发现	191	9.3.4 标记信息的检测	234
7.4.7 以 OUR 为跨尺度因子的多尺度发酵过程优化——鸟苷工业发酵优化案例	194	9.3.5 数据模型化处理	235
7.4.8 基于细胞生理代谢特性和反应器流场特性相结合的发酵过程放大研究——以红霉素发酵过程放大为例	197	9.3.6 应用案例——维生素 B ₁₂ 发酵过程中甜菜碱利用机制的研究	235
8 流场特性与生理特性研究相结合的发酵过程放大	202	10 用于发酵工程研究的装置技术	240
8.1 概述	202	10.1 高通量筛选	240
8.2 搅拌生物反应器内的流场特性	203	10.1.1 概述	240
8.2.1 搅拌生物反应器内流场的基本特点	203	10.1.2 高通量筛选的目标与基本原理	241
8.2.2 搅拌生物反应器内流场的测定技术	206	10.1.3 高通量筛选技术与装备	241
8.2.3 生物反应器内流场的计算流体力学模拟	209	10.1.4 高通量筛选技术的应用举例	245
8.3 结合微生物生理特性与反应器流场特性研究的发酵过程优化与放大实例	213	10.2 恒化器装置及原理	246
8.3.1 60 m ³ 灰黄霉素搅拌发酵罐优化	213	10.2.1 基本原理	246
8.3.2 160 m ³ 头孢菌素 C 发酵罐优化	215	10.2.2 基本系统组成	247
		10.2.3 系统操作与应用	249
		10.3 基于代谢流分析的发酵研究装置	250
		10.3.1 概述	250
		10.3.2 用于研究的实验装置	251
		10.3.3 传感器与测量系统	253
		10.3.4 数据采集与分析	262
		10.3.5 应用	263
		10.4 基于生物信息处理的计算机网络系统与应用	265
		10.4.1 概述与系统原理	265
		10.4.2 系统网络架构	266
		10.4.3 基于工业以太网的发酵过程信息处理	

系统	270	11.3.1 通过系统生物技术改善工业菌种	
11 系统生物学在发酵工程中的应用		表型	281
.....	273	11.3.2 系统生物技术应用用于发酵过程优化	283
11.1 概述	273	11.4 结论与展望	295
11.2 系统生物学的基本原理	273	11.4.1 发酵过程的系统生物学研究	295
11.2.1 组学技术	274	11.4.2 发酵工程不同研究阶段的过程特征与	
11.2.2 数据分析与计算模拟	278	研究框架	296
11.3 系统生物学在发酵工程中的应用	281	11.4.3 合成生物学的形成与发酵工程	297

1 绪论

1.1 发酵工程的历史与发展

发酵工程在人类生活中的应用已有数千年的历史。发酵(fermentation)这个词最早来源于拉丁语“fervere”,是“发泡”的意思,源自于人们观察到果汁或发芽谷物长期存放后产生气泡(二氧化碳)的现象。法国著名科学家巴斯德(Louis Pasteur)通过对酒精发酵过程的研究,发现其实质是酵母菌在无氧状态下分解果汁或发芽谷物中的糖类,生成酒精和二氧化碳。随着科学技术的发展,发酵产品的种类不断增加,发酵过程不仅包括细胞的无氧呼吸,也包括有氧呼吸,源自于自然观察的定义已不能准确描述发酵的本质。现在,利用微生物的生命活动来获得微生物菌体或其代谢产物的过程都统称为发酵。而发酵工程则是利用微生物进行大规模生产的技术,它是微生物学与工程学相结合、以产品生产为导向的一门应用学科。

1.1.1 发酵现象及人类早期的应用

人类利用发酵现象源于何时已无从考证。中国是世界上最早酿酒的国家之一,考古资料表明,我们的祖先在5000年前的龙山文化早期就使用了酒器。1881年出土的巴比伦黏土板记录了人们酿造啤酒的过程。从5000年前的古埃及壁画中可看到当时的古埃及人在葡萄栽培、葡萄酒酿造以及葡萄酒贸易等方面的生动情景。

酿酒和制醋是人类通过实践最早掌握的发酵技术。在长期的实践和生活中,人们逐渐掌握了制酱和酱油、泡菜、奶酪、干酪的技术,学会了用面团发酵、沤制粪便和秸秆以及以霉制药等技术。

直到19世纪中期,人们还不知道酿造技术的内在原因。1680年,荷兰博物学家列文虎克(Antonie van Leeuwenhoek)发明了显微镜,人们才观察到了微生物的存在。1857年,被称为微生物学之父的法国人巴斯德用实验方法证明了酒精发酵与酵母菌有关。1897年,德国科学家毕希纳(Edward Buchner)最终确证了发酵过程的酶学机制(此贡献获1907年诺贝尔化学奖),至此揭开了发酵现象的奥秘。

1.1.2 现代发酵工程的产生与发展

现代发酵工厂出现在20世纪初的第一次世界大战期间,1916年英国采用梭状芽孢杆菌生产丙酮和丁醇,德国用酵母发酵法生产甘油,标志着发酵工业从传统的食品工业向非食品工业发展。

青霉素的发现和大规模生产促进了现代发酵工业的快速发展。1928年,英国科学家弗莱明(Alexander Fleming)偶然发现培养皿中污染的青霉菌能抑制葡萄球菌的生长,在其周围形成一个透明圈(图1.1),他认为这是由于青霉菌产生的一种化学物质引起的,并将其称为青霉素(penicillin)。后来英国科学家弗洛理(Howard Florey)和钱恩(Ernst Chain)从青霉菌的培养液中

分离得到了纯青霉素,发现青霉素具有极好的抑制致病菌感染的效果。1945年,弗莱明、弗洛理和钱恩获得诺贝尔奖。

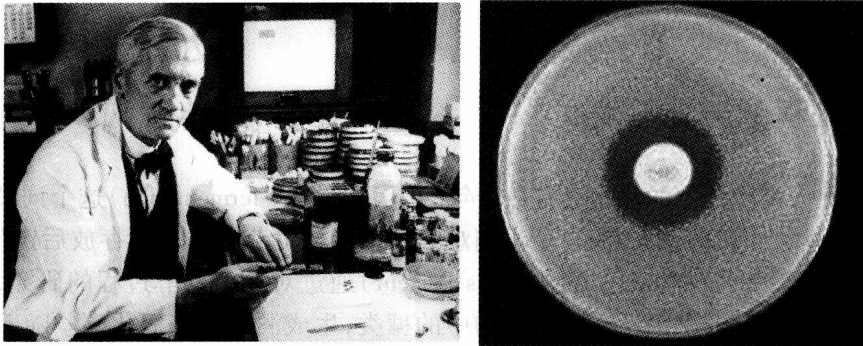


图 1.1 弗莱明及他发现的培养皿中的葡萄球菌和透明抑菌圈

弗莱明发现的生产青霉素的菌株为点青霉(*Penicillium notatum*),生长于液体培养基的表面,适于表面培养。生产时采用牛奶瓶进行培养,需要大量人工,效率非常低,且培养液中产生的青霉素非常少,很难获得高纯度的青霉素。后来从腐烂的甜瓜上筛选到一株青霉菌,属于产黄青霉(*Penicillium chrysogenum*),它的生产水平比点青霉高 200 倍,还可进行悬浮培养,因而可在大型发酵罐中培养,实现大规模的工业生产。进行青霉素工业化生产面临一系列工程技术问题需要解决,如通气搅拌时培养液中的供氧和传递速率问题、培养基灭菌、空气的无菌过滤、发酵过程控制、发酵过程放大、产物的分离纯化等,其中很多问题都属于化学工程的研究范畴,需要微生物学家和化学工程师的密切合作。这样,一门以化学工程的知识为基础,研究和解决发酵过程实际问题的学科——发酵工程(fermentation engineering)在 20 世纪 40 年代后期诞生了。

随着微生物纯培养技术的建立和密闭发酵罐的设计成功,使人们能够利用某种类型的微生物进行大规模的生产,逐渐形成了现代发酵工业。20 世纪五六十年代氨基酸工业建立,人们开始有目的地改变微生物自身固有的代谢调节机制,形成了经典的代谢控制发酵技术,大大加快了新产品的开发速度和力度,发酵工业开始大规模地向各个行业渗透。20 世纪 70 年代开始,随着分子生物学、细胞生物学的发展,基因工程技术逐步开始作为新产品开发的主要手段和关键技术,发酵产品也从传统的微生物制品拓展到微生物、动植物细胞表达的基因工程产品(表 1.1)。

表 1.1 重要发酵产品及相关发现和技术的出现

年代	事件
公元前 60—公元前 40 世纪	果汁酿酒,原始啤酒,面包发酵
公元前 10 世纪	酿造酱油
公元前 6 世纪	以霉制疡
11 世纪	人痘接种
16 世纪	阿兹特克人(Aztecs)以藻类为食物来源
17 世纪	列文虎克发明了显微镜;人工培植蘑菇;西班牙人利用微生物采铜
1876	巴斯德证明外源微生物是导致啤酒发酵失败的原因

年代	事件
1897	毕希纳发现从酵母中提取的酶能将糖转化为酒精
1910(约)	建立利用微生物进行大规模污水处理的系统
1912—1914	利用微生物生产丙酮、丁醇和甘油
1928	弗莱明发现青霉素
1944	青霉素大规模生产
20世纪50年代	链霉素、金霉素、土霉素、四环素、红霉素等新抗生素的发现和生产
1953	沃森(James Dewey Watson)与克里克(Francis Harry Compton Crick)发现DNA的双螺旋结构
1973	玻意尔(Herbert Boyer)与科恩(Stanley Norman Cohen)首次进行基因工程实验,在大肠杆菌中实现外源基因表达;巴西政府开始利用酒精代替石油作为燃料
1981	单克隆抗体在美国被批准用于诊断
1982	重组人胰岛素在美国和英国被批准用于治疗糖尿病
20世纪80年代中期	重组人生长激素、干扰素上市;利用细胞融合生产新抗生素;利用藻类生产燃料和化学品;单克隆抗体被用于癌症和其他疾病的辅助治疗
20世纪80年代后期	利用微生物生产塑料工业原料;利用微生物生产更多化工产品
20世纪90年代	重组微生物采油;利用微生物回收金属污染物;小规模利用细菌制备氢气

1.2 发酵工程对人类社会发展的意义

1.2.1 从传统生物技术到现代生物技术产品

从传统发酵食品中的应用,到抗生素工业的建立,以及基因工程产品大规模产业化的实施,发酵工程已经在人类经济活动中占据了重要的地位。微生物产品在医药领域已被用作抗生素、抗癌药和免疫抑制剂,在农业领域被用作生物杀虫剂,在化工领域被用来生产氨基酸、有机酸、维生素、表面活性剂和生物催化剂。此外,微生物还被用于环境修复和生物能源的生产。在工业领域,微生物产品的产值目前已达1 000亿美元,并以每年7%~8%的速度增长。我国发酵行业现有5 000多家企业,相关产业年产值超过2万亿元,占国民经济的20%左右。据发酵行业协会统计,我国2005—2010年发酵产业的产量从800万t增长到1 800万t左右,年均增长率达到15%以上,显示出强大的活力。产品种类从以前的三大类50多种发展到现在的七大类300多种,氨基酸、有机酸、淀粉糖以及各种抗生素产量处于世界领先的主导地位。

近年来随着基因工程的应用,各种基因工程药物、抗体、疫苗等高附加值产品开始用细胞大规模培养生产,培养的细胞不仅只是微生物,还包括动植物细胞。随着生命科学研究的深入,将有更多的活性物质被发现,特别是系统生物学(systems biology)和合成生物学(synthetic biology)的发展,将使得更多的产品通过微生物细胞进行异源表达,最终实现工业生产时都离不开发酵工程。