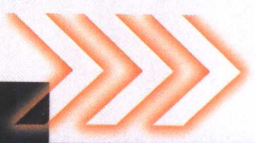


 **21**世纪高等院校教材
生·物·工·程·系·列

陈来同 编著

生化工艺学


BIOCHEMICAL
TECHNOLOGY



科学出版社
www.sciencep.com

21 世纪高等院校教材——生物工程系列

生 化 工 艺 学

陈来同 编著

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书首先介绍了生化工艺学的概论及生化制备的基本原理和方法,然后详细介绍了氨基酸、多肽及蛋白质、核酸、酶、脂类、糖类、天然色素的提取分离,最后说明现代生物技术生化产品制备原理和方法及其保藏。内容丰富,可操作性强,特别对近几年人们关注的生物技术产品做了论述。书中所列生化产品都以动植物材料为原料,采用土洋结合、简单易行的制备技术,可以变废为宝,提高其经济价值。

本书可供综合性大学、师范、农林等院校师生阅读,也可供从事生化工艺学的科技人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

生化工艺学/陈来同编著. —北京:科学出版社,2004

21 世纪高等院校教材——生物工程系列

ISBN 7-03-012961-X

I. 生… II. 陈… III. 生物化学-技术-高等学校-教材 IV. Q503

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 012607 号

责任编辑:谢灵玲 吴伶伶 王国华/责任校对:宋玲玲

责任印制:安春生/封面设计:耕者工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

丽源印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2004 年 8 月第 一 版 开本:(720×1000)B5

2004 年 8 月第一次印刷 印张:39 1/2

印数:1—2 500 字数:763 000

定价:46.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈路通〉)

前 言

生化工艺学是用化学、物理、生物化学的原理和方法从动物、植物、微生物等生物体提取药用和食用制品,并研究其含量、纯度的一门新型边缘学科。它是理论与应用相结合的桥梁,可使学生拓宽知识面,增强应变能力,以此适应当前市场经济发展的需求。

生化工艺学探讨生化产品的性质和提取分离条件之间的相互关系,为生化产品制备过程的优化提供理论基础,它包括了生物材料的特性和选择、生物材料的预处理、生物材料的粉碎、生化产品的提取、生化产品的分离纯化工艺及单元操作、生化产品制备工艺的设计等内容。

生化工艺学的任务是使学生深入理解生化制备过程的工艺原理,懂得如何应用生化工艺学基本理论去分析和解决制备过程中的具体问题,改造原有不合理的制备过程,使制备过程更好地符合客观规律,提高制备过程的经济和社会效益。在学习上要求学生结合制备实际,弄懂生化制备过程的工艺原理,掌握生化制备工艺的共性,熟悉特定制备工艺的特性,加强工程技术和单元操作的训练,具备进行不合理制备工艺的改造、设计和开发新产品的制备工艺的初步能力。

本书是以综合性大学、师范、农林等院校师生为主要对象,也可供从事生化工艺学的科技人员参考。本书全面系统地论述了生化工艺学所涉及的理论和技术,并介绍了一些新生化产品的化学结构和性质、采用的原料、制备工艺、技术路线及备注等,还编入了一些生化产品的测定方法。在具体工艺过程中,采用较实用的方法和简明的工艺流程,力求全面培养学生,使其能正确理解生化工艺学原理和较好地掌握生化工艺学技术及方法,以此体会生化工艺学的理论意义及应用范围。全书共分 11 章,首先介绍了生化工艺学的概论及生化制备的基本原理和方法,然后详细介绍了氨基酸、多肽及蛋白质、核酸、酶、脂类化合物、糖、天然色素的提取分离,最后说明现代生物技术生化产品制备原理和方法及其保藏。本书力求融最新生化工艺理论与实用技术于一体,以理论与实际相结合为出发点,在每一章节都对有关理论做了较详细的阐述。

为了适应生物化学的发展趋势,促进生物化学与实际更紧密地结合,根据生化工艺学发展和实际的需要,结合作者多年的教学、科研及生产经验,撰写了《生化工艺学》。编写重点放在叙述如何从生物材料中提取制备生化产品为主线,以介绍当前最新生化技术领域的新成果和新方法为重点,以阐明分离、鉴定生化产品所涉及的制备原理及操作技巧为核心。

宁夏大学生命科学学院叙德昌教授(原宁夏农学院教授)参与了本书的原创构

思工作,并对部分章节的编写提供了宝贵的建议,在此表示衷心的感谢。

衷心感谢科学出版社的大力支持。

在编著过程中,参阅了许多国内外最新工艺著述,但由于生物化学产品涉及面广,品种繁多,新的制备技术日新月异,加之作者学识和经验有限,疏漏之处在所难免,恳请专家、同仁及广大读者对本书的错误、不妥之处惠予批评指正。

陈来同

2004年1月于北京大学生命科学学院

目 录

前言

第一章 生化工艺学概论	1
思考题	7
第二章 生化制备的基本原理和方法	8
第一节 概述	8
第二节 原料选择和预处理	9
第三节 原料的粉碎	11
第四节 生化产品的提取	13
第五节 生化产品的分离纯化技术	22
第六节 等电点沉淀法	25
第七节 盐析法	27
第八节 有机溶剂的分级沉淀法	34
第九节 其他沉淀法	36
第十节 酶解法	41
第十一节 层析分离技术原理	44
第十二节 薄层吸附层析技术	58
第十三节 层析聚焦技术	71
第十四节 疏水层析技术	79
第十五节 旋转薄层层析法	82
第十六节 高压液相层析技术	87
第十七节 膜分离技术	108
第十八节 凝胶层析法	121
第十九节 离子交换层析法	137
第二十节 亲和层析法	151
第二十一节 离心分离技术	167
第二十二节 结晶和重结晶作用	174
第二十三节 电泳分离技术	176
第二十四节 浓缩与干燥	207
第二十五节 生化产品的分析与鉴定方法	213
思考题	229

第三章 氨基酸的提取分离	231
第一节 概述	231
第二节 氨基酸的分类	232
第三节 氨基酸的理化性质	233
第四节 氨基酸的主要用途	235
第五节 氨基酸的提取分离方法	238
第六节 胱氨酸的提取分离技术	240
第七节 精氨酸、赖氨酸和组氨酸的制备	246
第八节 亮氨酸的制备	250
思考题	255
第四章 多肽及蛋白质的提取分离	256
第一节 概述	256
第二节 多肽及蛋白质的性质	258
第三节 多肽及蛋白质的作用与用途	261
第四节 多肽及蛋白质的提取分离方法	262
第五节 蛋白胨的制备	267
第六节 人丙种球蛋白的制备	269
第七节 白蛋白的制备	277
第八节 胸腺肽的制备	284
思考题	291
第五章 核酸的提取分离	293
第一节 概述	293
第二节 核酸的理化性质	294
第三节 核酸的作用与用途	299
第四节 动物脏器核酸的提取分离方法	301
第五节 转移因子的制备	303
第六节 辅酶 A 的提取	307
第七节 复合辅酶的提取	311
第八节 从啤酒酵母中提取 RNA	314
思考题	320
第六章 酶类生化产品制备技术	322
第一节 概述	322
第二节 酶的组成及分类	323
第三节 酶的应用	323
第四节 酶类生化产品的提取分离方法	326

第五节	木瓜蛋白酶的提取·····	331
第六节	凝血酶的制备·····	335
第七节	尿激酶的提取·····	339
第八节	人尿激肽释放酶的提取·····	348
第九节	糜蛋白酶的提取·····	355
第十节	细胞色素 c 的提取·····	359
第十一节	超氧化物歧化酶的制备·····	369
思考题·····		380
第七章	糖类生化产品制备技术 ·····	381
第一节	概述·····	381
第二节	糖类的分类·····	382
第三节	糖类的性质·····	382
第四节	糖类的作用与用途·····	383
第五节	糖类生化产品的提取分离方法·····	384
第六节	猪蹄壳提取物的制备·····	387
第七节	硫酸软骨素的提取·····	391
第八节	肝素的提取分离·····	398
思考题·····		415
第八章	脂类生化产品制备技术 ·····	416
第一节	概述·····	416
第二节	脂类的分类·····	416
第三节	脂类的结构与性质·····	417
第四节	脂类的作用与用途·····	420
第五节	脂类的提取分离方法·····	423
第六节	豆磷脂的制备·····	426
第七节	EPA、DHA 的制备 ·····	432
第八节	血红素的制备·····	440
第九节	胆固醇的提取·····	447
第十节	胆红素的提取·····	450
思考题·····		463
第九章	天然食用色素的生产工艺 ·····	464
第一节	概述·····	464
第二节	天然色素分类·····	465
第三节	色素的存在形式·····	466
第四节	胡萝卜素的提取·····	468
第五节	葡萄红色素的提取·····	476

第六节 姜黄色素的提取·····	479
第七节 辣椒红色素的提取·····	481
思考题·····	486
第十章 基因工程生化产品制备原理及方法 ·····	487
第一节 概述·····	487
第二节 基因工程产品的制备程序·····	488
第三节 大肠杆菌表达体系的优化·····	497
第四节 非大肠杆菌表达系统·····	502
第五节 工程菌的发酵·····	512
第六节 基因工程生化产品的分离纯化·····	519
第七节 基因工程生化产品的质量控制·····	529
第八节 重组白细胞介素-2 的制备 ·····	535
第九节 干扰素的制备·····	537
第十节 人胰岛素的制备·····	541
思考题·····	550
第十一章 生化产品的保藏 ·····	551
第一节 生化产品保存的一般方法·····	551
第二节 各类生化产品的保存·····	552
第三节 生物材料的采集、保存及几种药用动物的采集与处理 ·····	558
思考题·····	568
参考文献 ·····	569
附录 ·····	571
附录一 生化产品的安全生产和防护·····	571
附录二 去离子水的制备·····	577
附录三 乙醇的回收及其回收装置·····	581
附录四 常用仪器的使用·····	584
附录五 常用数据表·····	591
附录六 常用缓冲溶液的配制方法·····	597
附录七 常用酸碱指示剂·····	605
附录八 层析法常用数据表·····	606
附录九 各类化合物的色谱溶剂系统·····	609
附录十 各种离子交换剂的特性表·····	611
附录十一 各种透析管、透析袋和超滤膜数据表 ·····	619

第一章 生化工艺学概论

一、生化工艺学的含义及任务

近些年来,伴随着生物化学、分子生物学、生物技术和医药学的蓬勃发展和普及,生化产品如氨基酸、多肽、蛋白质、核酸、酶及辅酶、糖类、脂类等各种生物体内物质,都已作为生化药物、生化试剂、生物医用材料、食品和添加剂及化妆品广泛地进入了人们的生活。由于生化产品在化学构成上十分接近于体内的正常生理物质,进入体内后也更易被机体所吸收利用和参与人体的正常代谢与调节,在药理学上,具有更高的生化机制合理性和特异治疗有效性。也就是说,这类生化产品具有针对性强、毒副作用小、疗效显著、营养价值高、易被人体吸收等特点,所以备受人们的青睐。

新陈代谢是生命的基本特征之一,生物体是有组织的统一整体。生物体的组成物质及其在体内进行的一连串代谢过程都是相互联系、相互制约的。如蛋白质、糖类、脂类是生物体内的基本组成物质和主要能量来源。生命的基本特征就是蛋白质的自我更新。生命的许多现象,如神经感受性、肌肉收缩、生长繁殖、免疫反应等都以蛋白质为物质基础;氨基酸则是组成蛋白质的基本物质;核酸在体内起指导各种特异蛋白质合成的作用,与生长、发育、繁殖、遗传、变异都有着极为密切的关系;酶是生物体内的催化剂,参与一切代谢过程;激素是体内各种化学反应的速率、方向以及相互关系的调控器。造成人体病变及衰老的主要原因是机体因内外环境的改变(如环境和食品的污染、工作节奏的加快造成人的心态的变化和失衡,优越的生活条件造成的多种“富贵病”)而发生代谢失常,使起控制、调节作用的酶、激素、核酸以及蛋白质等生物活性物质自身或环境发生故障。如酶作用的失控,会使产物过多积累而造成中毒或底物大量消耗而得不到补偿,或激素分泌紊乱,或免疫功能下降,或基因表达调控失灵等。正常机体在生命活动中所以能战胜疾病、保持健康状态,就在于生物体内部具有调节、控制和战胜各种疾病的物质基础和生理功能。维持正常代谢的各种生物活性物质应是人类长期进化和自然选择的合理结果,根据其构效关系进行结构的修饰和改造使之更有效、更专一、更合理地机体所接受。如果把上述生物体内的各种基本物质通过生化工艺技术提纯出来,生产出天然无公害的绿色食品、化妆品或药品等,用于补充、调整、增强、抑制、替换或纠正人体代谢的失调,则可以比较合理地治疗疾病,同时能使人的营养代谢更加合理,保持健康的体质和容貌。如用胰岛素治疗糖尿病,用人丙种球蛋白预防麻疹、

肝炎及治疗丙种球蛋白缺乏症,用尿激酶治疗各种血栓病,用细胞色素 c 治疗因组织氧化还原过程障碍及因组织缺氧所引起的一系列疾病等。

尽管生化产品的种类多种多样,制备过程千差万别、各具特点,但其制备工艺学都是研究如何应用现代生化技术把生物大分子,如蛋白质、酶、黏多糖、核酸等从生物体内最大限度地提取出来,并加以分离纯化、鉴定及如何对一些生物分子进行改造,制备出更加有益于人类健康的药用和食用制品。对这些生化产品制备过程的共性的探讨,就形成了生化工艺学(biochemical technology)。通俗地讲,生化工艺学就是以生物化学、药物化学、遗传学、分子生物学为理论基础,通过提取、发酵或合成的方法研究生化产品制造的一门应用科学。

生化工艺学是以探讨生化产品的性质和提取分离条件之间的相互关系,为生化产品制备过程的优化提供理论基础,它是有机化学、生物化学、遗传学、分子生物学、生化分离工程等课程的后续课程,包括了生物材料的特性和选择、预处理、粉碎和生化产品的提取、分离纯化工艺及单元操作、制备工艺的设计等内容。

生化工艺学的任务是使学生在已学过有机化学、生物化学、遗传学、分子生物学等课程的基础上,进一步深化和提高所学的基本知识,深入理解生化制备过程的工艺原理,懂得如何应用上述这些基本理论去分析和解决制备过程中的具体问题,改造原有的不合理的制备过程,使制备过程更好地符合客观规律,提高制备过程的经济和社会效益。在学习上要求学生结合制备实际,弄清生化制备过程的工艺原理,掌握生化制备工艺的共性,熟悉特定制备工艺的特性,加强工程技术和单元操作的训练,具备进行不合理制备工艺的改造、设计和开发新产品的制备工艺的初步能力。

二、生化产品及其主要特点

生化产品主要是从动物、植物、微生物中分离出来的具有生物活性物质(bioactive microbial product),又称生化活性物质、生理活性物质或药理活性物质,主要包括氨基酸、多肽、蛋白质、酶、辅酶、激素、维生素、多糖、脂类、核酸及其降解产物等,与人们的生活密切相关。目前这些生物活性物质已成为生命科学研究的主要对象。生化产品的制备包含着一个复杂的工艺过程,通常把研究制造生化制品和食用制品的科学技术称为生化工艺学。所谓生化是指生物化学,是研究生命本质的科学,它以生物体为研究对象,应用化学理论和方法,探讨生物体内各种物质的化学组成和变化规律;所谓工艺学,是应用物理学、化学和生物学中的手段,制备治疗各种疾病的物质及对人体有营养价值的物质。

生化产品的主要特点有以下 4 个方面。

1. 多数生化产品是具有生物活性的高分子有机物质

生化产品多是从生物体中提取、分离纯化获得的有效成分,如酶、蛋白质、核酸、黏多糖、激素等。它们都是体内不可缺少的物质,生物功能多种多样,化学结构比较复杂,一般不易人工合成。有些生物原料,是其他材料所不能代替的。

2. 制备生化产品必须具备特殊的条件

由于大多数生化产品对热、酸、碱、重金属等敏感,容易变性和失活。从生物原料中分离生化产品,一般说来比较困难,常易染菌变质。因此,不论在原料储存、生产加工还是成品检验过程中,都要在低温、防染菌的条件下快速进行,以保证工艺稳定 and 产品质量。

3. 生化产品具有治疗和营养价值

由于生化产品是来自生物体,因此它具有针对性强、毒副作用小、治疗效果确切和营养价值高等优点。

4. 生化产品的制备已成为寻找新的、高疗效生化药物的重要途径

目前,从生物世界的天然物质中寻找和按生化原理设计、探索、创造新的生化药品,已被认为是最有生命力的手段之一,如活性多肽(如水蛭素)、胰蛋白酶酶抑制剂等的研究。

三、生化工艺学与生物技术的关系

生物技术产品的提取、分离纯化都离不开生化工艺学的有关技术,因此生化工艺学是生物技术产品制备的必备技术。生化工艺学不仅同生物技术药物有关,也同整个生物药物及其他药物的提取、分离纯化有关。

生物技术是应用自然科学及工程学的原理,依靠微生物、动物、植物体作为反应器,将生物材料进行加工,以提供产品来为社会服务的技术。

生物技术是带动 21 世纪经济发展的关键技术之一,它在化工、医药卫生、农林牧渔、轻工食品、能源和环境等领域都将发挥重要作用。它促进了传统产业的改造和新兴产业的形成,将对人类社会产生深远的影响。

1. 生物技术是生命科学发展的的重要组成部分

人类从开始有农业活动,就萌发了对生物技术的自发应用。我们的祖先最早懂得的制酱、酿酒、造醋,就是最初的发酵工程。这种原始的生物技术一直持续了 4000 多年,直到 20 世纪法国微生物学家巴斯德揭示了发酵原理,从而为发酵技术

的发展提供了理论基础。微生物的发现、经典遗传学的建立以及化学理论与技术的诞生,出现了农作物的遗传育种技术。20 世纪 50 年代在抗生素工业的带动下,发酵工业和酶制剂工业兴起,发酵技术和酶技术被广泛应用于医药、食品、化工、制革和农产品加工等产业部门。在 20 世纪 70 年代初开创了基因工程技术和单克隆抗体技术。两大新技术的诞生,宣告了现代生物技术新时代的到来。因此,可以说生物技术是在分子生物学和细胞生物学基础上,结合现代工程学的方法和原理而发展起来的一门综合性科学技术。

现代生物技术是应用基因工程(含蛋白质工程)、细胞工程、发酵工程和酶工程,以生物体为依托发展各种生物产业的技术。它以基因工程为核心,具备基因工程和细胞工程内涵的发酵工程和酶工程才可视为现代生物技术,这样以示与传统的生物技术相区别。

譬如,糖尿患者所需的药用胰岛素,可采用 DNA 重组技术,把人的胰岛素基因在实验室人工合成,再于试管内与相应的 DNA 载体重组后,引入大肠杆菌,随后即可用大肠杆菌来制造供患者使用的胰岛素。其产品称为重组人胰岛素注射液,它可替代常用的从动物脏器中经繁杂生物提取工艺制备的产品。重组人胰岛素注射液是世界上最早的应用基因工程技术生产的医用蛋白质药物。

把人的 B 淋巴细胞与小鼠骨髓瘤细胞融合产生的杂交瘤细胞能分泌特异性抗体。选用单个杂交瘤细胞,进行大规模细胞培养,可以生产质地均一的特异性抗体。这种称为单克隆抗体的产品可应用于疾病诊断、体内显像定位检查、体内治疗或导向治疗、食品与环境检测,还可用来提纯天然蛋白与基因工程产品。

现代生物技术除包含基因工程、细胞工程、酶工程和发酵工程外,还有现在发展的蛋白质工程等。近期发展的在医药领域的干细胞与组织工程、器官移植,在农业上的动、植物克隆和转基因技术、生物反应器等研发,以及基因组计划的实施,进一步拓展了现代生物技术研究、开发及其产业化的领域。

2. 生物技术产品的发展现状和展望

生物技术及其产业化程度能体现一个国家的整体研究水平和创新能力,而且它又能产生巨大的社会和经济效益,因此,生物技术已成为 21 世纪新的竞争热点,世界各国纷纷制定发展战略,支持和扶植本国的生物技术及其产业,制定相应的优惠政策,以确保和拓展本国在世界生物技术产业市场的优势和发展空间。

美国政府为了确保在世界生物技术的领导地位,1992 年以来先后出台了一系列国家生物技术发展的战略报告、蓝皮书和行动计划。2001 年 1 月布什在其就职演说中许下诺言:“重视科技,有效决策”。新政府继续把生物技术与信息、纳米技术一起,作为系列科技计划的重点发展领域。建议在未来 5 年内将国立卫生研究院的经费预算翻一番,加强生命科学与健康的研究,在基因组研究计划中提出了植物基因组计划。美国参议院宣布 2000 年 1 月为“美国国家生物技术月”。预计到

2025年,美国生物技术市场将达到2万亿美元,届时将占国民生产总量(GDP)的20%。在遭遇恐怖袭击事件和炭疽热恐慌后,政府增加了反恐怖、反生化战的研究经费。

英国政府在21世纪到来的前夕发表了新的科技白皮书《优势与机遇:21世纪的科学与创新政策》,就加强科研基础设施建设、吸引优秀科技人才、促进创新与知识转移等方面提出了一系列新的政策与措施。把基因组研究、下一代运算技术以及包括生物工程、传感器与纳米技术在内的基础技术研究列为世纪初的科技优先发展领域。英国的生物技术和生物科学研究委员会(BBSRC)提出促进生物科学家和生命科学工程专家之间、生物学家与物理学家之间的紧密合作,在健康、食品和农业方面开展跨越基础和应用的科学研究。其医学研究委员会(MRC)将进一步加强后基因组研究的战略投资,促进知识领域的重要成果迅速有效地应用于人民医疗保健的改善。

德国科教部在1999年发表了“生物技术机遇”和“生物技术概要”两份政策性报告,它们是德国生物技术商业化一揽子强化措施的重要组成部分。重点是支持并推动生物技术知识向新产品、新工艺的转换,以及扶植有发展前景并能产生高利润的生物技术聚集地区的发展。德国把2001年确立为生命科学年,生命科学得到显著加强。目前,德国用于基因组研究的经费仅次于美国,居世界第二位。2001年初,欧洲联盟通过了2002~2006年的科技发展框架计划(欧洲共同体第六个科技发展计划),其目标是整合欧洲科研力量、建设欧洲科研区和巩固科研区的基础。同时,将基因和生物技术列入7个优先领域,投资20亿欧元,协调和促进各成员国生物技术的研究与开发。

日本起步较晚,生物技术的整体水平较美国落后。为尽快缩小差距并开创新的生物产业,日本国政府于2000年1月也召开了有5个部(科学技术厅、教育部、工业部、农林水产部、通商产业部)参加的联席会议,共同商讨发展日本生物技术产业的基本战略和制订日本21世纪生物技术发展规划。他们认为日本是资源小国,发展生物技术是继发展石油、电子、航空等工业之后,21世纪可持续发展的最大的和有效的途径之一。日本科学技术厅长官与文部大臣等4个有关省部大臣共同签署“开创生物技术产业的基本方针”的文件,把生物技术作为立国之本,提出“生物产业立国”的战略目标。为全面推进21世纪“创造立国”的战略构想,日本政府制定了2001~2005年科技基本计划,在计划中明确提出将生命科学、信息通信、环境科学和材料科学等列入今后研发的重点领域。

韩国提出要在所有高技术领域全面发展,到21世纪争取进入世界十大科技先进国家之列。印度政府已专门成立了生物技术部,全面协调生物技术的研究、开发与产业化。

我国是最早利用生物技术的国家之一。最近10多年来传统生物技术得到了迅速发展,已经成为世界发酵产品市场的重要竞争者,多种发酵产品的生产和出口

剧增,柠檬酸的生产工艺和技术已进入世界先进行列,产量居世界首位;谷氨酸和赖氨酸的生产工艺和技术水平、产量也已有一定的优势。与此同时,现代生物技术的研究和开发也取得了丰硕的成果:我国首创的两系杂交水稻已推广种植 200 万亩^①,平均单产提高 10% 以上;植物转基因技术获得成功;重组联合共生固氮菌、防病工程菌开始大面积田间实验;试管牛羊、转基因鱼已进入中间试验;动物生物反应器取得了可喜的进展;抗体工程已取得多项成果并开始在临床上应用;某些基因治疗达到了国际水平;人胰岛素、人尿激酶素、葡萄糖异构酶、凝乳酶的蛋白质工程已达到世界水平。特别是随着人类基因组序列“完成图”的完成(2003 年 4 月 15 日公布),生命科学研究将进入后基因组时代(研究的焦点将从基因的序列转移到功能方面),我国在“十五”计划期间将人类基因组的后续研究与开发工作列为 12 个国家重大科技专项之一,国家已投入 6 亿元,主要开展重大疾病、重要生理功能相关功能基因等多项研究。

生物技术的产生和发展涉及许多学科,包括生物化学、分子生物学、细胞生物学、遗传学、微生物学、动物学、植物学、化学和化学工程学、应用物理学和电子学以及数学和计算机科学等基础和应用学科。新一代的生物技术虽来源于原始的、传统的生物类生产技术,但它们之间在内容和手段上均有质的区别。生物技术能够带来的好处是十分巨大的,正在或即将使人们的某些梦想和希望变为现实。自 20 世纪 80 年代第一个生物技术药物人胰岛素投放市场以来,至 2000 年国际上已有 116 种生物技术药物投放市场,369 种获得批准Ⅲ期临床试验,2600 多种处于实验室研究和早期临床观察阶段。我国已有 19 种生物技术药物投放市场,还有近 30 种生物技术药物已进入临床试验开发阶段,以及众多的生物技术药物处于中试阶段。国际上生物技术药物已产生巨大的经济效益和社会效益。据统计,1993 年 10 种生物技术医药产品销售达 77 亿美元,2000 年生物技术药物销售额已超过 200 亿美元,可见生物技术药物已在新药开发中成为一支主力军。

近年来,人们逐渐认识到现代生物技术的发展越来越离不开生化工艺学。生化工艺在生物技术产业化方面起着重要的作用,使生物技术的应用范围更加广泛,产品的下游技术不断更新,同时大大提高了生物技术产品的产量和质量。生化工艺学已成为生物技术产业化的桥梁和瓶颈,生化产品制备过程和工艺的研究已成为加速生物技术产业化的一个重要方面。

在生化产品的制备中,人们往往极其重视生物材料的选择和新产品的开发,而忽视了探求改进生产工艺和改善工业生产设备的工艺研究。但是,事实表明,下游分离纯化工艺的改进将在很大程度上改善产品的质量,提高生产效益,起到上游过程无法实现的作用。特别是随着生物技术的发展,对生化产品制备过程提出了更高的要求,使工艺的研究和优化更加变得重要起来。

^① 亩为非法定单位,1 亩 $\approx$ 666.67m²。为遵从读者阅读习惯,本书仍沿用这种用法。

思 考 题

1. 分别叙述出生化工艺学的定义和主要任务。
2. 生化产品的主要特点是什么？
3. 生化工艺学与现代生物技术有何关联？
4. 你如何理解“生物技术是生命科学发展的重要组成部分”这句话的含义？
5. 为了提高生化产品的产量和质量,需要注意哪些因素？

第二章 生化制备的基本原理和方法

生化产品主要包括氨基酸、多肽、蛋白质、酶、辅酶、激素、维生素、多糖、脂类、核酸及其降解产物等。以上这些生化产品具有不同的生理功能,其中有些是生物活性物质如蛋白质、酶、核酸等。这些生物活性物质都有复杂的空间结构,而维系这种特定的三维结构主要靠氢键、盐键、二硫键、疏水作用力和范德华力等。这些生物活性物质对外界条件非常敏感,过酸、过碱、高温、剧烈的振荡等都可能導致活性丧失,这是生化产品不同于其他产品的一个突出特点。因此,在整个分离、纯化工艺中,要选择十分温和的条件,尽量在低温条件下操作,同时还要防止体系中的重金属离子及细胞自身酶系的作用。为了得到高纯度的生化产品,必须认真掌握生化产品提取分离的基本原理和方法。

第一节 概 述

生化产品制备技术就是在保持原来的结构和功能的前提下,把生物体内的生化基本物质从含有多种物质的液相或固相中,较高纯度地分离出来。它是一项严格、细致、复杂的工艺过程,涉及物理、化学、生物学等方面的知识和操作技术。第一章主要介绍生化产品制备入门必须掌握的基本技术。

由于各种生化产品的结构和理化性质的不同,分离方法也不一样,就是同一类生化产品,其原料不同,使用的方法差别也很大,不可能有一个统一的标准方法。

如果研制新品种,在实验前要充分查阅有关文献资料,对分离纯化的生化产品的理化性质、生物活性等都要事先了解,再着手实验工作。对于一个未知结构及性质的试样,进行创造性的分离提纯时,要经过各种方法的比较和摸索,才能找到一些工作规律和获得预期的效果。在分离提纯前,常需建立相应的分析鉴定方法,正确指导分离提纯的顺利进行。全过程都要认真做好实验记录。

一般从天然生物材料制作生化产品的过程大体可分为六个阶段:① 原料的选择和预处理;② 原料的粉碎;③ 提取,即从原料中经溶剂分离有效成分,制成粗品的工艺过程;④ 纯化,即粗制品经盐析、有机溶剂沉淀、吸附、层析、透析、超离心、膜分离、结晶等步骤进行精制的工艺过程;⑤ 干燥及保存;⑥ 成品及制剂的制备,即半成品或原料药经精细加工制成片剂、口服液、针剂、冻干剂等供饮用或临床应用的各种剂型。

不是每个生化产品的制备都完整地具备以上六个阶段,也不是每个阶段都截然分开。选择性提取包含着分离纯化;沉淀分离包含着浓缩;从发酵液中分离胞外