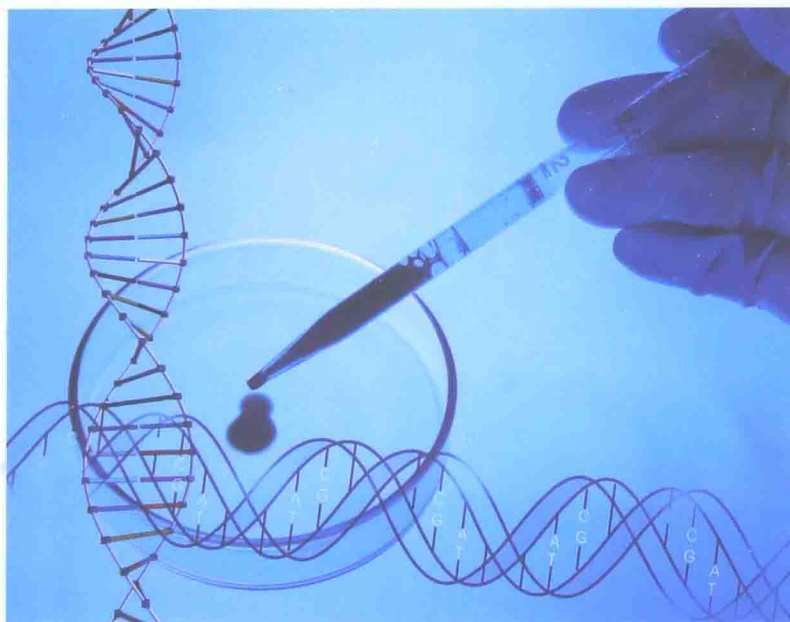


生物工程
生物技术
系列

普通高等教育“十三五”规划教材



生物工程概论

第二版

陶兴无 | 主编



化学工业出版社

生物工程概论

第二版

陶兴无 | 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书是学习生物工程知识的入门教材。全书分为生物工程原理和生物工程应用两大部分。第一部分（第一章到第八章）较为全面地叙述了生物工程的基本原理和技术发展；第二部分（第九章到第十四章）介绍生物工程在农业、食品、医药、环境保护等领域的应用情况，以及生物安全性、生物工程与社会伦理、生物工程的知识产权保护等相关知识。

本书第二版在保持第一版结构体系的基础上，对所有内容进行了全面修订，删减了部分过时的资料，增加了生物工程新知识及其应用新进展，仍秉承第一版的编写原则，为初学者提供了全面的介绍、清晰的框架和深入学习的基础。本书既可以作为生物工程专业的总论教材，也可以作为相关交叉学科非生物工程专业的课程用书，同时方便相关领域的营销、管理人员和其他自学者学习了解生物工程的基本知识。

图书在版编目（CIP）数据

生物工程概论/陶兴无主编. —2版. —北京：化学工业出版社，2015.3

ISBN 978-7-122-22724-9

I. ①生… II. ①陶… III. ①生物工程-教材 IV. ①Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2014）第 307707 号

责任编辑：魏 巍 赵玉清 郎红旗

装帧设计：关 飞

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011）

印 装：大厂聚鑫印刷有限责任公司

787mm×1092mm 1/16 印张 20 字数 517 千字 2015 年 5 月北京第 2 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888（传真：010-64519686） 售后服务：010-64518899

网 址：<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

定 价：38.00 元

版权所有 违者必究

前 言

本书第一版自 2005 年 8 月出版后,已被许多高等院校作为公共课教材或生物工程及食品化工、医药材料等与生物工程相关的专业作为学科专业课教材,部分高校还指定本书为硕士研究生入学考试复习参考书,受到众多读者的好评。

本书第一版从编写至今的十年,是生物工程飞速发展的时期,新理论新技术层出不穷,应用领域也日新月异,逐步深入。因此,本书第二版在保持第一版的结构体系的基础上,对第一部分生物工程原理(第一章到第八章)所有内容进行全面修订,删减了部分过时的资料,增加了本学科新知识;对第二部分生物工程应用(第九章到第十四章)的全部内容进行了更新。本书再版仍然保持第一版的编写原则,既可以作为生物工程专业的总论教材,也可以作为相关交叉学科的非生物工程专业的课程用书,同时方便相关领域的营销、管理、行政人员和自学者学习了解生物工程的基本知识。

在本书编写过程中参考了大量文献,在此对这些文献的作者表示衷心的感谢!同时,还要感谢支持帮助本书编写、出版和使用的读者、编辑和各位同仁。

本书第二版修订工作全部由武汉轻工大学(原武汉工业学院)陶兴无完成。限于作者水平,本书在内容取舍、编写方面难免存在不妥之处,恳请读者批评指正。

陶兴无

2014 年 8 月于武汉

第一版前言

21 世纪是生命科学的世纪，是信息科学的世纪。2000 年，在瑞士召开的世界经济论坛上，美国前总统克林顿和英国首相布莱尔在他们的报告中，从政治家的角度列举了两项将影响 21 世纪社会发展的技术：一个是信息科学技术，另外一个就是由基因组研究作为标志的生命科学技术。著名的物理学家、诺贝尔奖获得者杨振宁先生，在回顾 20 世纪的科学成果时曾说过，19 世纪是物理学的世纪，它推动了整个自然科学的发展；20 世纪由于信息技术的进步，使物理学在很多方面得到进一步的发展；但 21 世纪将是生命科学的世纪。青年学生崇拜的偶像、计算机技术的象征——比尔·盖茨也认为，影响 21 世纪整个人类社会经济发展的不仅有信息科学技术，还应该有生命科学技术。

现在很多人称 20 世纪影响科学发展的重要的三个突出成就是发现相对论、量子力学、DNA 双螺旋结构；20 世纪影响人类的三大科学工程是曼哈顿计划（导致了原子弹的发明）、阿波罗登月计划（使人类开始了空间探测的时代）、人类基因组计划。自 20 世纪 90 年代以来，随着人类基因组计划等各类生物基因组计划的相继展开，生物工程的发展呈现出前所未有的活力。新世纪人们把关注更多地投向了生物工程产业（BT）。BT 产业迅速崛起，已成为国际市场竞争的新领域，并展现出十分诱人的前景。

生物工程不仅仅属于生物学家。过去几十年获得诺贝尔医学生理学奖和化学奖的科研成果，有相当多的成就是以生命科学为主体内容的，而奖项得主中相当一部分是化学家和物理学家出身。越来越多的物理学家、化学家、数学家、计算机专家、人文科学家和社会科学家等相关人士都在关注生物工程的发展。人口、资源、环境是 21 世纪人类所面临的三大难题和挑战。解决这三大难题的惟一有效途径是发展生物工程。近十几年来，无论是各国政府的发展策略还是企业风险投资，都把生物产业放在了优先发展的地位。在美国，人类基因组计划的政府投资达 30 亿美元，而私人机构的投入经费实际上已远远超过 30 亿美元。

与信息产业（IT）一样，生物技术是高新技术，不仅需要大批的生物工程专门人才，而且需要其他行业和学科更多人的参与。与 20 世纪 80 年代普及推广计算机知识类似，创办、整合生物工程（生物技术）专业成为我国高校最为时尚的举措之一。据统计，至 2003 年我国拥有生物工程专业的高校 119 所，且呈继续增长的趋势。同时，全国各级各类学校普遍在非生物工程专业中增设生物工程作为必修或选修公共课。社会上从事相关行业的决策、投资、管理、生产和经营者也迫切需要了解或掌握生物工程的基本知识和最新进展。

当前有关生物工程的专业书籍很多，但对初涉生物工程领域、又想尽快了解其基本概念和全貌的读者来说，更需要一本浅显易懂的入门书，这是作者编撰的初衷。本书是作者在武汉工业学院多年讲授全校公共选修课《生物工程概论》讲义的基础上，由陶兴无（武汉工业学院）、刘志国（武汉工业学院）和田俊（华中科技大学）三位同志共同编写而成的，陶兴无任主编。郑卫平、杨孝坤、欧燕青、闵伶俐、周明英等同志也为书稿的顺利完成做了大量文字工作。

本书可作为非生物工程专业公共课或生物工程专业总论教材，并适合具备高中以上文化程度的读者自学。全书共 14 章，第一部分（前 8 章）为生物工程原理，第二部分（后 6

章)为生物工程应用。课堂主要讲授第一部分,第二部分供自学使用。仅需了解生物工程基本内容的读者,也可只选学第二部分。由于生物工程进展“与时俱进”,内容“日新月异”,在编写过程中参考了大量最新文献资料,除书末所列部分主要参考文献外,其余未一一列出。在此,谨向这些作者表示最诚挚的感谢。

由于作者水平所限,不足之处难免,敬请读者指正。

陶兴无

2005年1月于武汉

目 录

第一章 绪论	1	二、无机盐	25
第一节 生物工程的基本概念	1	三、有机小分子	26
一、生物工程的定义	1	四、生物大分子	27
二、生物工程的研究领域及其相互关系	2	第三章 生物大分子的结构与功能	29
三、现代生物工程涉及的学科	2	第一节 生物功能大分子——蛋白质	29
第二节 生物工程的发展简史	3	一、氨基酸和肽	29
一、传统生物技术时期	3	二、蛋白质的分子结构	32
二、近代生物工程的形成和发展时期	4	三、蛋白质结构与功能的关系	34
三、现代生物工程的形成和发展时期	6	四、蛋白质的结构测定	36
第三节 现代生物工程的应用	7	五、蛋白质的理化性质	37
一、提高生命质量, 延长人类寿命	7	六、蛋白质中的非氨基酸组分	38
二、改善农业生产, 解决食品短缺	8	七、蛋白质的分离和纯化	38
三、解决能源危机, 治理环境污染	8	第二节 生物遗传大分子——核酸	40
四、制造工业原料, 生产贵重金属	9	一、核酸的化学组成及一级结构	40
第四节 现代生物工程对社会发展的影响	9	二、DNA 的空间结构与功能	42
一、转基因食品的安全性问题	9	三、RNA 的结构与功能	47
二、转基因生物对环境的危害	10	四、基因和基因组结构	51
三、人权的保护问题	10	五、核酸的理化性质	53
四、生物工程引发的其他社会问题	11	第三节 碳水化合物	55
第二章 细胞生物学基础	13	一、单糖	55
第一节 细胞生物学发展简介	13	二、低聚糖	55
一、细胞的发现	13	三、多糖	56
二、细胞学说的创立	13	四、糖复合物	56
三、细胞生物学	14	五、糖类的生物功能	56
第二节 细胞的基本特性	14	第四节 脂类与生物膜	57
一、细胞的形态	14	一、生物体内的脂类	57
二、细胞的基本功能	15	二、生物膜的化学组成	57
三、细胞结构上的相似性	15	三、生物膜的结构及功能	59
第三节 细胞的类型、结构和功能	15	第四章 基因工程	61
一、原核细胞	16	第一节 基因工程的基本原理	61
二、真核细胞	17	一、基因工程诞生的背景	61
三、真核细胞的结构体系及功能	18	二、基因工程的诞生及其意义	64
四、真核细胞与原核细胞的比较	19	三、基因工程的基本概念及操作流程	65
五、病毒——非细胞的生命体	19	第二节 重组 DNA 常用的工具酶	66
第四节 细胞的重要生命活动	21	一、限制性核酸内切酶	66
一、细胞的繁殖	21	二、DNA 连接酶	69
二、细胞分化	22	三、DNA 聚合酶	71
三、细胞的癌变和衰老	23	第三节 重组 DNA 常用载体	73
第五节 细胞的化学组成	25	一、质粒载体	74
一、水	25	二、λ 噬菌体	76

三、柯斯 (cosmid) 质粒载体	77	四、影响酶催化反应速度的因素	122
四、人工染色体载体	77	第三节 化学酶工程	124
五、高等真核细胞的克隆载体	79	一、酶分子的化学修饰	124
第四节 目的基因的获取及其与载体的		二、固定化酶	126
连接	80	三、细胞的固定化	128
一、目的基因的获取途径	80	第四节 生物酶工程	130
二、目的基因与载体的连接	85	一、克隆酶	131
第五节 重组 DNA 分子导入受体细胞	87	二、突变酶	132
一、受体细胞的选择	87	三、从头设计酶	133
二、重组体 DNA 分子转化或转染导入		四、进化酶	134
微生物细胞	89	五、杂合酶	136
三、重组体 DNA 分子导入植物细胞	89	六、核酶和脱氧核酶	137
四、重组体 DNA 分子导入哺乳		第七章 细胞工程	139
动物细胞	90	第一节 植物组织与细胞培养	139
第六节 重组体的筛选和克隆基因的表达	91	一、植物组织培养	140
一、重组体的筛选	91	二、植物细胞培养	147
二、克隆基因的表达	94	第二节 动物细胞与组织培养	154
第五章 蛋白质工程	97	一、动物细胞与组织培养的基本概念	154
第一节 蛋白质工程的基本概念	97	二、动物细胞的体外培养生长特性	155
一、蛋白质工程产生的背景	97	三、动物细胞培养的营养和环境条件	155
二、蛋白质工程的基本流程	98	四、动物细胞培养技术	157
三、蛋白质工程的特征	98	五、细胞培养物的保存和复苏	158
四、蛋白质工程的研究内容	99	六、动物细胞的大规模培养	159
第二节 蛋白质的生物合成	100	第三节 细胞工程的主要技术及其应用	160
一、蛋白质合成中三类 RNA 的作用	101	一、细胞融合	160
二、蛋白质的生物合成过程	103	二、染色体工程	165
三、新生肽链的折叠	105	三、动物体细胞核移植技术和	
第三节 蛋白质结构预测	106	克隆动物	168
一、预测蛋白质空间结构的意义	106	四、胚胎工程	169
二、蛋白质序列分析及结构预测策略	107	五、干细胞及组织工程	172
三、蛋白质二级结构预测	108	第八章 发酵工程	179
四、蛋白质三级结构预测	110	第一节 发酵工程概述	179
第四节 蛋白质的分子设计	112	一、发酵工程技术的发展历史	179
一、蛋白质分子设计的基础	112	二、发酵和发酵工程的定义	180
二、蛋白质分子设计的流程	113	三、发酵工程产品的类型	180
三、蛋白质分子设计的类型	114	四、发酵工程的基本内容	181
第六章 酶 工 程	117	第二节 发酵工业用菌种	182
第一节 酶学基础	117	一、工业上常见的微生物	182
一、酶的一般概念	117	二、菌种的选育	185
二、酶的分类与命名	118	三、菌种的退化与复壮	189
三、酶催化反应作用的特点	119	四、菌种的保藏	191
第二节 酶的结构与功能的关系	120	第三节 发酵生产过程	193
一、酶的结构及其催化功能	120	一、培养基及其灭菌	194
二、酶的活性中心	120	二、种子扩大培养	195
三、酶的催化机制	120	三、发酵方式	195

四、发酵工艺控制	200	一、利用基因工程、细胞工程技术	
五、基因工程菌的发酵特性	202	改良食品资源	218
六、发酵产物的分离提取	202	二、利用现代微生物发酵工程技术改造传统的	
第四节 发酵设备	204	食品加工工艺	218
一、生化反应器的类型	204	三、酶工程食品工业中的应用	219
二、机械搅拌式发酵罐	205	第十章 生物工程在医药方面的应用 ..	221
三、自吸式发酵罐	205	第一节 生物技术药物	221
四、气升式发酵罐	205	一、生物技术药物的概念	221
五、塔式发酵罐	206	二、生物技术药物的种类	223
六、发酵与产物分离偶联	206	三、生物技术药物的发展趋势	227
第九章 生物工程在农业和食品		第二节 人类基因组计划	228
方面的应用	208	一、人类基因组计划的内容	228
第一节 利用转基因技术培育抗逆性		二、人类基因组计划的研究结果	230
农作物品种	208	三、人类基因组计划的意义	231
一、抗除草剂作物	209	四、后人类基因组学的研究	232
二、抗昆虫作物	209	第三节 基因诊断与基因治疗	233
三、抗病害作物	210	一、基因诊断	233
四、抗重金属镉的作物	210	二、基因治疗	239
第二节 利用转基因技术提高农作物		第十一章 生物工程在环保和能源	
产量和品质	211	开发方面的应用	243
一、提高农作物产量	211	第一节 污水的生物净化	243
二、提高大豆中蛋白质和氨基酸的		一、污水好氧生物处理工程技术	243
含量	211	二、污水厌氧生物处理工程技术	245
三、改变油料作物的油脂组成及含量	211	第二节 废气及大气污染的生物治理	246
四、彩色棉花	212	一、生物净化有机废气的基本原理	246
五、其他超级农作物品种	212	二、生物过滤法	247
第三节 应用转基因技术生产经济动物	213	三、生物吸收法	248
一、应用转基因技术改善动物的		四、生物滴滤法	248
生产性能	213	第三节 固体废弃物的生物降解	249
二、改变代谢途径提高经济动物的		一、固体废弃物生物降解的基本原理	249
产量	214	二、好氧生物降解制堆肥	250
三、利用胚胎技术加快家畜良种的		三、厌氧发酵制沼气	251
繁殖	214	第四节 环境污染的生物修复	251
四、转入抗病毒基因提高动物抗病		一、生物修复的概念及其原理	252
能力	215	二、生物修复的基本原理	252
第四节 转基因食品	215	三、原位生物修复	254
一、已改良营养品质的植物		四、异位生物修复	255
转基因食品	216	第五节 生物工程在能源开发中的应用	255
二、高产优质的肉、奶和畜类动物		一、利用微生物开采石油	255
转基因食品	216	二、燃料酒精	256
三、富含功能性成分的转基因食品	216	三、植物石油	256
四、色香味独特的转基因食品添		四、生物柴油	256
加剂	217	五、氢能	257
五、可延长贮藏保鲜期的转基因		第十二章 生物安全性与基因武器	258
果蔬食品	217	第一节 转基因技术对生态环境的	
第五节 生物工程技术在食品工业中的		潜在威胁	258
应用	217		

一、转基因植物本身可能演变为	
农田杂草植物	258
二、转基因植物可能通过基因漂流	
影响其他物种	259
三、转基因植物可能对非目标生物	
造成危害	260
四、转基因植物可能增加目标害虫的	
抗性	261
五、重组基因片段的实验室安全问题	261
第二节 转基因食品对人体健康的影响	262
一、外源基因的转移问题	262
二、潜在的致敏性	264
三、直接或潜在的毒性隐患	265
四、可能改变食物原有的营养成分	266
第三节 转基因食品食用安全性评价	266
一、转基因食品食用安全性评价的	
原则	267
二、转基因食品食用安全性评价的	
内容	269
第四节 国外对转基因农产品的安全	
管理体系	271
一、美国对转基因农产品的安全	
管理体系	271
二、欧盟对转基因农产品的安全	
管理体系	273
三、日本对转基因农产品的安全	
管理体系	274
四、其他发达国家对转基因农产品的	
安全管理	275
五、主要发展中国家对转基因农产品的	
安全管理	276
第五节 中国对转基因农产品的安全	
管理体系	279
一、转基因生物安全监管法律	
体系形成	279
二、转基因生物安全的管理机构	280
三、转基因食品安全的主要管理制度	280
四、转基因食品的安全分析和	
监管体系	281

第六节 基因武器	282
一、生物武器的发展历史	282
二、基因武器主要种类	283
三、基因武器的特点	285
四、基因武器的遏制及防范对策	286
第十三章 生物工程与社会伦理	288
第一节 人类胚胎干细胞研究中的	
生命伦理	288
一、胚胎干细胞的不同来源及其伦理	288
二、生殖性克隆的伦理	289
三、治疗性克隆的伦理	290
第二节 人类基因组研究引发的	
社会伦理	291
一、对基因隐私权的侵犯	291
二、产生基因歧视问题	292
三、基因治疗带来的伦理疑虑	292
四、基因增强的危害性问题	293
第三节 现代生物技术研究应遵循的	
伦理原则	294
一、尊重原则	294
二、不伤害原则	295
三、公正原则和平等互利原则	295
四、可持续发展原则	296
五、责任原则	296
第十四章 生物工程的知识产权保护 ...	298
第一节 生物工程知识产权的类型	298
一、专利权的保护	298
二、植物新品种的保护	299
三、其他形式的保护	300
第二节 基因的专利保护	302
一、基因是属于发现还是发明	302
二、基因专利的保护范围	303
第三节 转基因生物的专利保护	304
一、转基因植物专利保护	304
二、转基因动物专利保护	305
三、转基因微生物的专利保护	306
参考文献	308

第一章 绪 论

生物工程 (bioengineering), 也称生物技术 (biotechnology), 是指人们以现代生命科学为基础, 结合其他基础学科的科学原理, 采用先进的工程技术手段, 按照预先的设计改造生物体或加工生物原料, 为人类生产出所需产品或达到某种目的的新兴的、综合性的学科。

生物工程技术的发展有助于解决全球资源 (能源)、人口、粮食、生态环境、健康与疾病等重大难题, 促进传统产业的技术改造和新产业的形成, 对人类社会生活产生深远的革命性影响。

第一节 生物工程的基本概念

一、生物工程的定义

生物工程一词是由生物技术演变而来的。早在 1917 年, 匈牙利农业经济学家艾里基 (K. Ereky) 提出“凡是以生物机体为原料, 无论其用何种生产方法进行产品生产的”都属于生物技术。此一定义显然是太宽了, 因此未被人们所重视。20 世纪 70 年代末至 80 年代初, 由于分子生物学、DNA 重组技术的出现以及某些基因工程产品如重组胰岛素、重组人体生长激素等的问世, 人们再次提出了“生物技术”这一名词。由于当时似有另一种倾向, 即必须是采用基因工程等一类具有现代生物技术内涵或以分子生物学为基础的技术才称得上生物技术, 而把原先已相当成熟的发酵技术、酶催化技术、生物转化技术、原生质体融合技术等排斥在外, 因此也不为多数人所赞同。由国际经济合作与发展组织 (IECDO) 在 1982 年提出的对生物技术的定义为多数人所赞同。此定义为: 生物技术是“应用自然科学和工程学的原理, 依靠生物作用剂的作用将物料进行加工以提供产品或用以为社会服务”的技术。

我国国家科学技术委员会制定《中国生物技术政策纲要》时, 将生物技术定义为: 以现代生命科学为基础, 结合先进的工程技术手段和其他基础学科的科学原理, 按照预先的设计改造生物体或加工生物原料, 为人类生产出所需产品或达到某种目的的新技术。改造生物体是指获得优良品质的动物、植物或微生物品系。生物原料则是指生物体的某一部分或生物生长过程中所能利用的物质, 如淀粉、糖蜜、纤维素等有机物, 也包括一些无机化合物, 甚至某些矿石。为人类生产出所需的产品包括粮食、医药、食品、化工原料、能源、金属等各种产品。达到某种目的则包括疾病的预防、诊断与治疗, 环境污染的检测与治理等。

根据新编《辞海》(2000 年版) 的释义: “技术是泛指生产实践知识和经验以及自然科学原则而发展起来的各种工艺操作方法和技能”; “工程是将自然科学的原理应用于工农业生产部门而形成的各种学科的总称”。从上述释义中也可以看出“技术”与“工程”都是自然科学因生产实践而派生出来的两个分支, 看来“技术”的面更广泛些, 如电子技术、信息技术、激光技术、航天技术、生物技术、纳米技术等, 而“工程”的面似较小些, 如生物工程又可分解为基因工程、细胞工程、蛋白质工程、发酵工程、酶工程、生物化学工程、生物医学工程等。此外, 技术带有较强的自然科学的探索性和首创性, 在学科归属中属理科范畴, 而工程则重视过程的可实施性和经济上的合理性, 在学科归属中属工科的范畴。在我国, 除了在高校中生物技术专业属理科, 生物工程专业属工科外, 在其他场合下, 两者就当作同义

词看待了（本书也如此）。当生物工程或生物技术译为英文时，一般都译为 biotechnology，而当 biotechnology 译为中文时，则译为生物技术和生物工程都存在，但人们更喜欢把它称为生物工程。

二、生物工程的研究领域及其相互关系

根据生物工程操作的对象及操作技术的不同，生物工程主要包含基因工程、蛋白质工程、酶工程、细胞工程和发酵工程以及由此衍生发展而来的新的技术领域。

基因工程（gene engineering）是 20 世纪 70 年代以后兴起的一门新技术，其主要原理是应用人工方法把生物的遗传物质，通常是脱氧核糖核酸（DNA）分离出来，在体外进行切割、拼接和重组。然后将重组了的 DNA 导入某种宿主细胞或个体，从而改变它们的遗传品性；有时还使新的遗传信息（基因）在新的宿主细胞或个体中大量表达，以获得基因产物（多肽或蛋白质）。

蛋白质工程（protein engineering）是指在基因工程的基础上，结合蛋白质结晶学、计算机辅助设计和蛋白质化学等多学科的基础知识，通过对基因的人工定向改造等手段，从而达到对蛋白质进行修饰、改造、拼接以产生能满足人类需要的新型蛋白质的技术。

细胞工程（cell engineering）是指以细胞为基本单位，在体外条件下进行培养、繁殖；或人为地使细胞某些生物学特性按人们的意愿发生改变，从而达到改良生物品种和创造新品种；或加速繁育动、植物个体；或获得某种有用的物质的过程。

发酵工程（fermentation engineering）是利用微生物生长速度快、生长条件简单以及代谢过程特殊等特点，在合适条件下，通过现代化工程技术手段，由微生物的某种特定功能生产出人类所需的产品称为发酵工程，也称微生物工程。

酶工程（enzyme engineering）是利用酶、细胞器或细胞所具有的特异催化功能，对酶进行修饰改造，并借助生物反应器和工艺过程来生产人类所需产品的一项技术。它包括酶的固定化技术、细胞的固定化技术、酶的修饰改造技术及酶反应器的设计等技术。

这些技术并不是各自独立的，而是相互联系、相互渗透的（图 1-1）。其中基因工程技术是核心技术，它能带动其他技术的发展，如通过基因工程对细菌或细胞改造后获得的工程菌或细胞，必须通过发酵工程或细胞工程来生产有用物质。

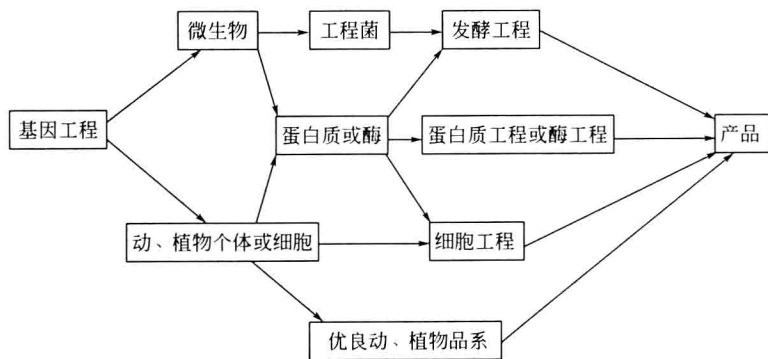


图 1-1 基因工程、蛋白质工程、酶工程、细胞工程和发酵工程之间的关系

三、现代生物工程涉及的学科

现代生物工程是所有自然科学领域中涵盖范围最广的学科之一。它以分子生物学、免疫生物学、生物化学、生物物理学、遗传学、细胞生物学、微生物学、微生物生理学、动物生理学、植物生理学、人体生理学等几乎所有生物科学的次级学科为支撑；又结合了诸如化

学、化学工程学、数学、微电子技术、计算机科学、信息学等生物学领域之外的尖端基础学科，从而形成一门多学科互相渗透的综合性学科。

现代生物工程的快速发展是其以生命科学领域的重大理论和技术的突破为基础的。Watson 和 Crick 的 DNA 双螺旋结构及阐明 DNA 的半保留复制模式，遗传密码的破译以及 DNA 与蛋白质的关系等理论上的突破，发现 DNA 限制性内切酶、DNA 连接酶等工具酶，产生了基因工程；动植物细胞培养方法以及细胞融合方法的建立，产生了细胞工程；蛋白质结晶技术及蛋白质三维结构的深入研究以及化工技术的进步，产生了酶工程和蛋白质工程；生物反应器及传感器以及自动化控制技术的应用，产生了现代发酵工程。生物工程领域还使用了大量的现代化高精尖仪器，如超速离心机、电子显微镜、高效液相色谱仪、DNA 合成仪、DNA 序列分析仪等，这些仪器全部都是由微机控制的、全自动化的。

第二节 生物工程的发展简史

按照生物工程的定义，人类对生物工程的实践可追溯到远古原始人类生活期间。为此，可把生物工程的发展分成三个时期：①传统生物技术时期；②近代生物工程时期；③现代生物工程时期。

一、传统生物技术时期

生物工程不是一门新学科，它是从传统生物技术发展而来的。传统生物技术应该说从史前时代起就一直为人们所开发和利用，以造福人类。在西方，苏美尔人和巴比伦人在公元前 6000 年就已开始啤酒发酵。古埃及人则在公元前 4000 年就开始用经发酵的面团制作面包，在公元前 20 世纪时也已掌握了用裸麦制作“啤酒”的技巧。公元前 25 世纪古巴比伦人开始制作酸奶；公元前 20 世纪古亚述人已会用葡萄酿酒（葡萄实际上沾有酵母）。公元前 17 世纪古西班牙人曾用类似目前细菌浸取铜矿的方法获取铜。在石器时代后期，我国人民就会利用谷物造酒，这是最早的发酵技术。

荷兰人詹生（Z. Janssen）于 1590 年制作了世界上最早的显微镜，其后在 1665 年英国的胡克（R. Hooke）也制作了显微镜，都因放大倍数有限而无法观察到细菌和酵母。但胡克却观察到了霉菌，还观察到了植物切片中存在胞粒状物质，因而把它称为细胞（cell），此名称一直沿用至今。1676 年，荷兰人列文虎克（Leeuwenhoek）用自磨的镜片制作显微镜，其放大倍数可近 300 倍，并观察和描绘了杆菌、球菌、螺旋菌等微生物的图像，为人类进一步了解和研究微生物创造了条件，并为近代生物技术时期的降临做出了重大贡献。

1838 年德国的施莱登（M. J. Schlegel）和施旺（T. Schwann）共同阐明了细胞是动植物的基本单位，因而成为细胞学的奠基人；1855 年微耳和 R. Virchow 发现了新细胞是从原有细胞分离而形成的，即新细胞来自老细胞；1858 年托劳贝（Traube）提出了发酵是靠酶的作用进行的概念；1859 年英国的达尔文（C. R. Darwin）撰写了《物种起源》一书，提出了以自然选择为基础的进化学说，并指出生命的基础是物质。

自胡克从显微镜中观察到微生物到微生物学的诞生约经历了近 200 年，受到人们思想观念、习惯势力、经济实力、生产方式等因素的制约。产业革命的浪潮当时还没卷入到食品、化工领域来，对发酵还习惯于作坊式生产。1866 年微生物学的奠基人，被称为微生物学之父的法国人巴斯德（L. Pasteur）以实验结果有力地摧毁了微生物的“自行发生论”：首先证实发酵是由微生物引起的，并首先建立了微生物的纯种培养技术，从而为发酵技术的发展提供了理论基础，使发酵技术纳入了科学的轨道。他提出了一种防止葡萄酒变酸的消毒法（被称为巴斯德消毒法（pasteurization），一般在 60℃ 时维持一段时间以杀死食品、牛奶和饮料

中的病原菌)；1857年他明确地指出酒精是酵母细胞生命活动的产物，并在1863年进一步指出所有的发酵都是微生物作用的结果，不同的微生物引起不同的发酵；1874年丹麦人汉森(Hansen)在牛胃中提取了凝乳酶，1879年发现了醋酸杆菌；1876年德国的库尼(W. Kuhne)首创了“enzyme”一字，意即“在酵母中”；1881年采用了微生物生产乳酸；1885年开始用人工方法生产蘑菇；1897年德国的毕希纳(E. Buchner)发现被磨碎后的酵母细胞仍可进行酒精的发酵，并认为这是酶的作用，1907年因此发现而获得诺贝尔化学奖；19世纪末德国和法国一些城市开始用微生物处理污水。

细菌学的奠基人，德国的科赫(R. Koch)首先用染色法观察了细菌的形态；1881年他与他的助手们发明了加入琼脂的固体培养基并利用它在平皿中以接种针蘸上混合菌液在固体培养基表面上划线培养后以获得单孢子菌落的方法，此方法一直被沿用至今；他的另一个杰出贡献是发现了结核菌，并因此获1905年的诺贝尔生理学及医学奖。1914年开始建立作为食品和饲料的酵母生产线；1915年德国开发了面包酵母的生产线；1915年德国为了第一次世界大战(1914—1918年)的需要建立大型的丙酮-丁醇发酵以及甘油发酵生产线；到了20世纪20年代，工业生产中开始采用大规模的纯种培养技术发酵化工原料丙酮、丁醇。20世纪50年代，在青霉素大规模发酵生产的带动下，发酵工业和酶制剂工业大量涌现。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行业。20世纪初，遗传学的建立及其应用，产生了遗传育种学，并于60年代取得了辉煌的成就，被誉为“第一次绿色革命”。细胞学的理论被应用于生产而产生了细胞工程。在今天看来，上述诸方面的发展，还只能被视为传统的生物技术，因为它们还不具备高新技术的诸多要素。

二、近代生物工程的形成和发展时期

1926年美国的生化学家萨姆纳(J. B. Sumner)证实了从刀豆中获得的结晶脲酶是一种蛋白质，其后又分别与人合作在1930年和1937年获得了胃蛋白酶和过氧化氢酶等晶体，说明酶是一类蛋白质，因而在1946年和他的同事共获诺贝尔化学奖；1928年英国的弗莱明(A. Fleming)发现了青霉素；1937年马摩里(Mamoli)和维赛龙(V. Hone)提出了微生物转化的方法。这一时期所生产的发酵产物都属微生物形成的初级代谢产物，这是指微生物处于对数生长期所形成的产物，主要是与细胞生长有关的产物，如氨基酸、核酸、蛋白质、碳水化合物以及与能量代谢有关的副产物，诸如乙醇、丙酮、丁醇等。此一时期生产的发酵产品以厌氧发酵的居多，诸如乙醇、丙酮、丁醇、乳酸和污水的厌氧处理生产甲烷等过程。此外，有的发酵过程开始时采用固体发酵方式进行生产。在农业微生物方面：1887年俄国的维诺格拉斯基发现了硝化细菌；1888年德国的赫尔利格(H. Hellriegel)和赫韦尔夫斯(H. Wilfarth)发现了固氮细菌等。主要产品有细菌肥料和苏云金杆菌制剂(1901年发现，能产生伴胞晶体以杀死农业害虫)、赤霉素(1914年被发现)。此外，还出现了一些与微生物学相关的分支学科如细菌学、工业微生物、农业微生物、医学微生物等，并丰富了细胞学、生理学、生物化学、医学、药学等内容。

近代生物工程的起始标志是青霉素的工业开发获得成功，因为它带动了一批微生物次级代谢物和新的初级代谢物产品的开发，并激发了原有生物技术产业的技术改造。此外，一批以酶为催化剂的生物转化过程生产的产品问世，加上酶和细胞固定化技术的应用使近代生物工程产业达到了一个全盛时期。

1941年因第二次世界大战(1939—1945年)的爆发，前线和后方的不少伤员都希望有一种比当时磺胺类药物更为有效和安全的治疗外伤炎症及其继发性传染病的药物。英国当局把病理学家弗洛里(H. W. Florey)和生化学家钱恩(E. B. Chain)参加到弗莱明的研究

队伍中，以加速对青霉素的研制开发。在他们积累了一定量的青霉素后，先对动物进行了实验，再对一患血液感染的病人进行临床实验，都证明了青霉素具有卓越的效能且毒性很小。然而，因战事急剧发展使英国难以进一步开发，其后青霉素的开发是在美国完成的。开发是在药厂中进行的，开始时是以大量的扁瓶为发酵容器，湿麦麸为主要培养基，用表面培养法生产青霉素。这方法虽落后并耗费大量劳动力，但终究能获得一定量的青霉素。发酵法生产青霉素虽获成功，但当时是由被称为“瓶子工厂”中生产出来的，不能满足需求，于是决定请工程技术人员来共同改造原有生产线。不久新的生产线开始运转了，以大型的带机械搅拌和无菌通气装置的发酵罐取代了瓶子，引用了当时新型的逆流离心萃取机作为发酵滤液主要提取手段，以减少青霉素在 pH 值剧变时的破坏；上游研究人员则寻找到一株从发霉的甜瓜中选出，适用于液体培养的产黄青霉菌株，使青霉素发酵的效价提高了几百倍，此外还发现以玉米浆（生产玉米淀粉时的副产品）和乳糖（生产干酪时的副产品）为主的培养基可使青霉素的发酵效价约提高 10 倍。不久，辉瑞（Pfizer）药厂就建立起一座具 14 个约 26m³ 发酵罐的车间生产青霉素。1945 年，弗莱明、弗洛里和钱恩因发明和开发了青霉素被授予诺贝尔医学奖。

除了青霉素以外，其后发现和使用有各种抗生素、氨基酸、核苷酸、维生素、多糖、多元醇、有机酸、酶制剂等。与此同时，一个新的交叉学科——生物化学工程（biochemical engineering）也就诞生了。

固定化酶或固定化细胞技术以及生物转化或称微生物转化技术的建立和发展，大大地推动了酶的应用。细胞固定化的实践可追溯至古时用刨花卷置于无底木筒内淋酒为醋以及百余年前用内置石块的滴淋塔用来处理污水。但科学的固定化酶以至固定化细胞方法，是在 1953 年由格罗勃霍佛（N. Grubhofer）和希莱思（L. Schleith）所提出的。其后日本的千烟一郎在 1969 年开始用固定化 L-氨基酸酰化酶拆分 D, L-氨基酸并获得成功。

在 20 世纪 30 年代中期，一种新的被称为生物转化或微生物转化的生产过程方式出现了。这种生产过程中所进行的酶反应可不采用从微生物中提取出来的酶来作为催化剂，而是直接用产生相关酶的微生物细胞来作为催化剂，即把底物直接投入细胞培养液中或将底物溶液通过装有固定化细胞的柱中进行酶促反应。它的好处是可以省去复杂的从微生物细胞（指胞内酶）或培养物的滤液（指胞外酶）中提取酶的过程，并十分适合于多酶反应或需要辅酶、辅因子参与的催化过程。当然，要从生物转化液中获得产物还是要通过一系列的分离纯化过程，但至少可省去一次对酶的分离纯化过程。

微生物转化法最简单的例子是将乙醇加入到醋酸杆菌的培养液中使其转化为乙酸，而不必先把乙醇氧化酶从醋酸杆菌中提取出来后再与乙醇去反应。现在维生素 C 的生产也基本上是采用微生物二步转化的方法进行，其中第一步微生物转化是将山梨醇（葡萄糖在镍催化剂中加压催化取得）在醋酸杆菌培养液中被转化为山梨糖，而第二步微生物转化是在葡糖杆菌和一种假单胞菌的共同作用下将山梨糖转化为 2-酮基-L-古龙酸的。微生物转化这一步是由我国微生物学家尹光琳等在 20 世纪 70 年代完成的，此技术在我国已普遍使用，并已转让至国外。

还有一项应用很广的微生物转化技术是甾体激素的生产。最初用化学合成法以去氧胆酸为原料研制的可的松化学合成路线，因共需 31 步反应而无法投产。1952 年美国的彼得逊（Peterson）和莫莱（Murry）以黑根霉或其他根霉微生物转化法把化学合成法中原需 9 步的反应，用一步生物转化反应就解决了。因而使可的松的生产得以开始。其后发现了用甾醇、薯蓣皂苷元或番麻皂苷元等作可的松生产的原料更为经济，合成步骤也更简短，就不再用去氧胆酸为原料生产可的松了。

三、现代生物工程的形成和发展时期

多少年以来,关于生命的起源问题,存在着以下一些解释。

(1) 创世说。19 世纪初期之前,从宗教和迷信的角度对人类的起源做了各种回答。例如,基督教认为是亚当和夏娃创造了人类,即上帝创造了世间一切和人类。

(2) 进化论。1859 年,英国生物学家达尔文(C. R. Delvan)发表了“物种起源”,确立了进化论的观点,极大地推动了人类思想的发展。

(3) 细胞学说。最早观测到细胞结构的是 17 世纪的荷兰人 Leeuwenhook,与其同时代的英国人 Hooke 第一次用“细胞”这个词来形容他所观察到的软木的基本单元。19 世纪中叶,“细胞”的概念被科学界接受,成为 19 世纪三大发现之一。按照细胞学说,动植物的基本单元是细胞,细胞包含有生命的全部特征。组织、器官和个体的生命现象实际上是细胞活动的总和,所以细胞可以而且应该成为生物学研究的首要对象,今天的细胞工程和分子生物学就是在此基础上发展起来的。

(4) 经典的生物化学和遗传学。进化论和细胞学说的发展,产生了实验科学之一——现代生物学,在现代生物学发展的基础上,又产生了研究动植物遗传变异规律的遗传学和生物化学学科。生物化学以分离、纯化、鉴定细胞内含物质和研究这些物质与细胞内生命现象的联系为主要内容,19 世纪中叶至 20 世纪初得到快速发展,是早期生物化学的大发展时期。在此期间,20 种氨基酸被发现,“肽键”被认识,细胞的其他成分,如脂类、糖类、核酸也相继在那一阶段被认知,但科学家还无法解释细胞内最重要的生命活动,即细胞是如何世代相传的。

1865 年,经典遗传学创始人奥地利人孟德尔(G. Mendel)发表了《植物杂交试验》一文,提出了遗传因子的统一律和独立分配率。孟德尔指出:生物的每一种性状都是由遗传因子控制的。这些遗传因子可以从亲代到子代,代代相传。在体细胞内,遗传因子是成对存在的,其中一个来自父本,一个来自母本,在形成配体时,遗传因子彼此分开,单独存在。他还认为:有些遗传因子是以显性形式存在,而有些遗传因子是以隐性形式存在。当时,孟德尔的工作并未引起很大的重视。

1900 年,荷兰科学家 H. Devries、德国科学家 Correns、奥地利科学家 Tsehermak 在完全不知道孟德尔以往工作的情况下,各自独立做了与孟德尔相似的试验,得到了与孟德尔相似的结论,他们三人将孟德尔的名字列在了第一作者的位置上,以便让世人知晓孟德尔首创性的科学贡献。

1911 年,美国科学家 Morgan 和他的助手们第一次将代表某一特定性状的基团同某一特定的染色体联系了起来,创立了遗传的染色体理论。Morgan 特别指出:物质必须由某些独立的要素组成,我们将这些要素称为基因,也称为遗传因子。

1944 年 Avery 等阐明了 DNA 是遗传信息的携带者。1953 年 Waton 和 Crick 提出了 DNA 的双螺旋结构模型,阐明了 DNA 的半保留复制模式,从而开辟了分子生物学研究的新纪元。由于一切生命活动都是由包括酶和非酶蛋白质行使其功能的结果,所以遗传信息与蛋白质的关系就成了研究生命活动的关键问题。1961 年 M. Nirenberg 等破译了遗传密码,揭开了 DNA 编码的遗传信息是如何传递给蛋白质这一秘密。基于上述基础理论的发展,1972 年 Berg 首先实现了 DNA 体外重组技术,标志着生物技术的核心技术——基因工程技术的开始。它向人们提供了一种全新的技术手段,使人们可以按照意愿在试管内切割 DNA、分离基因并经重组后导入其他生物或细胞,借以改造农作物或畜牧品种;也可以导入细菌这种简单的生物体,由细菌生产大量的有用的蛋白质,或作为药物,或作为疫苗;也可以直接导入人体内进行基因治疗。显然,这是一项技术上的革命。

现代生物工程是以 20 世纪 70 年代 DNA 重组技术的建立为标志的。现代生物工程时期是以分子生物学的理论为先导，基因工程的技术能作为生物工程新产品的一种开发手段或关键技术后算起的。

第三节 现代生物工程的应用

生物工程的发展同其他重大的科学发现和技术创新一样，将越来越深刻地影响着世界经济、军事和社会发展的进程。生物工程的服务领域将覆盖当前人类所面临的所有重大问题，如人类健康、农业、资源、能源及环境。

一、提高生命质量，延长人类寿命

人类基因组计划的实施极大地促进了生命科学领域一系列基础研究的发展，进一步阐明基因的结构与功能关系、生命的起源和进化、细胞发育、分化的分子机制及疾病发生的机制等，为人类自身疾病诊断和治疗提供依据，为医药产业带来了翻天覆地的变化。

（一）开发新型药品

1977 年，美国首先采用大肠杆菌生产了人类第一个基因工程药物——人生长激素释放抑制激素，开辟了药物生产的新纪元。该激素可抑制生长激素、胰岛素和胰高血糖素的分泌，用来治疗肢端肥大症和急性胰腺炎。若采用常规方法生产 5mg 该激素，则需要 50 万头羊的下丘脑，而用大肠杆菌基因工程法生产同等量生长激素释放抑制激素，则仅需 9L 细菌发酵液。

用基因工程生产的药物，除了人生长激素释放抑制激素外，还有人胰岛素、人生长激素、人心钠素、人干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子等。利用细胞培养技术或转基因动物来生产这些蛋白质药物是近几年发展起来的另一种生产技术，如利用转基因羊生产人凝血因子Ⅸ、转基因牛生产人促红细胞生成素、转基因猪生产人体球蛋白等。

（二）疾病的预防和诊治

由于传统的疫苗生产方法对某些疫苗的生产和使用存在着免疫效果不佳、被免疫者有被感染的风险等缺点，较多的基因工程式法生产重组疫苗则可达到安全、高效的目的。基因工程生产重组疫苗可以达到安全、高效。如已经上市的病毒性肝炎疫苗，正在研究的艾滋病疫苗等。用基因工程技术还可生产诊断用的 DNA 试剂，称为 DNA 探针，主要用来诊断遗传性疾病和传染性疾病。基因芯片是生物芯片的一种，是近年来发展起来的一种高通量、高特异性的 DNA-诊断新技术。

利用细胞工程技术生产单克隆抗体则为利用生物技术进行疾病防治的另一途径。例如：用于治疗肿瘤的“生物导弹”，就是将用于治疗肿瘤的药物与抗肿瘤细胞连接在一起，利用抗原抗体结合的高度专一性，使得抗肿瘤药物集中于肿瘤部位，以达到高效杀伤肿瘤细胞并减少对正常细胞的毒性反应。

（三）基因治疗

导入正常的基因来治疗由于基因缺陷而引起的疾病一直是人们长期以来追求的目标。但由于其技术难度很大，困难重重。到 1990 年 9 月，美国 FDA 批准了用 *ada*（腺苷脱氨酶基因）基因治疗严重联合型免疫缺陷病（一种单基因遗传病），并取得了较满意的结果。这标志着人类疾病基因治疗的开始。

基因治疗（gene therapy）是指将外源正常基因导入靶细胞，以纠正或补偿因基因缺陷和异常引起的疾病，以达到治疗目的。也就是将外源基因通过基因转移技术将其插入病人的