



科爱传播
KEAI COMMUNICATIONS
生命科学

· 中文版 ·

Biotechnologie für Einsteiger

生物技术入门

原著：〔德〕莱因哈德·伦内贝格

插图：〔德〕达嘉·苏斯比尔

主译：杨毅 陈慧 王健美



ELSEVIER
原版引进



科学出版社

www.sciencep.com

Biotechnologie für Einsteiger

生物技术入门

原著：〔德〕莱因哈德·伦内贝格

插图：〔德〕达嘉·苏斯比尔

主译：杨 毅 陈 慧 王健美

科学出版社

北京

图字：01-2007-0877 号

This is a translation of

Biotechnologie für Einsteiger

Reinhard Renneberg, Darja Süßbier (illustration).

Copyright©2006, Elsevier GmbH, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg

ISBN-13: 978-3-8274-1847-0

ISBN-10: 3-8274-1847-X

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P.R.CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

生物技术入门 / (德) 伦内贝格 (Renneberg, R.) 著; 杨毅等译. —北京: 科学出版社, 2009

书名原文: Biotechnologie für Einsteiger

ISBN 978-7-03-023712-5

I. 生… II. ①伦…②杨… III. 生物技术—普及读物 IV. Q81—49

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 198914 号

责任编辑: 马学海 孙红梅 李小汀 / 责任校对: 赵燕珍

责任印制: 钱玉芬 / 封面设计: 耕者设计工作室

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>

北京佳信达艺术印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 3 月第 一 版 开本: 889 × 1194 1/16

2009 年 3 月第一次印刷 印张: 23 3/4

印数: 1—4 000 字数: 760 000

定价: 138.00 元

如有印装质量问题, 我社负责调换

译者名单

主 译: 杨 毅 陈 慧 王健美

主 审: 杨 毅 陈 慧

参译人员:

原版前言 杨 毅 张皖蓉 陈 慧

第一章 啤酒, 面包, 奶酪——生物工艺与美食

杨 毅 陈 慧 王健美

第二章 酶——在生活与工业中广为使用的超级分子催化剂

杨 毅 张皖蓉 王健美

第三章 基因工程的奇迹

杨 毅 岳渝飞 陈 慧

第四章 白色生物技术——作为合成工厂的细胞

杨 毅 张建军 王健美

第五章 病毒、抗体和疫苗

杨 毅 杨 爽 王健美

第六章 环境生物技术——从“单行道”到自然循环

杨 毅 王健美 彭琬馨

第七章 绿色生物技术

杨 毅 张 勇 王健美

第八章 胚胎、无性繁殖系和转基因动物

杨 毅 童仕波 刘 震

第九章 心肌梗塞、癌症和干细胞——生物技术拯救生命

杨 毅 严碧云 陈 慧

第十章 分析生物技术和人类基因组

杨 毅 张 亮 陈 慧

撰 稿 人

参与全书编纂

Francesco Bennardo, Liceo Scientifico S. Valentini, Castrolibero, Cosenza
David S. Goodsell, The Scripps Research Institute, La Jolla
Oliver Kayser, Rijksuniversiteit Groningen
Oliver Ullrich, Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

参与单独章节编纂

Rita Bernhardt, Universität des Saarlandes, Saarbrücken
Alan Blake, GloFish, Yorktown Technologies
Uwe Bornscheuer, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald
George Catherley, R&C Biogenius Hong Kong
Ananda Chakrabarty, University of Illinois
Maia Cherney, University Alberta
Theodor Dingermann, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
Stefan Dübel, Technische Universität Braunschweig
Roland Friedrich, Justus-Liebig-Universität Gießen
Peter Fromherz, Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried/München
Dietmar Fuchs, Universität Innsbruck
Saburo Fukui (+), Kyoto University
Oreste Ghisalba, Novartis AG, Basel
Horst Grunz, Universität Duisburg Essen
Georges Halpern, University of California at Davis
Albrecht Hempel, Zentrum für Energie- & Umweltmedizin, Schloss Heynitz, Nossen
Choy-L. Hew, National University of Singapore
Franz Hillenkamp, Universität Münster
Bertold Hock, Technische Universität München
Martin Holtzhauer, IMTEC, Berlin-Buch
Frank Kempken, Christian-Albrechts-Universität Kiel
Albrecht F. Kiderlen, Robert-Koch-Institut, Berlin
Uwe Klenz, Institut für Physikalische Hochtechnologie e.V. Jena
Louiza Law, Hong Kong
Matthias Lehmann, 8sens.biognostic GmbH, Berlin-Buch
Inca Lewen-Dörr, GreenTec., Köln
Hwa A. Lim, D'Trends Inc., Silicon Valley
Jutta Ludwig-Müller, Technische Universität Dresden
Stephan Martin, Deutsches Diabetes-Zentrum an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Wolfgang Meyer, Berlin
Marc van Montagu, Max-Planck-Institut für Pflanzenzüchtung, Köln
Reinhard Niessner, Technische Universität München
Susanne Pauly, Hochschule Biberach
Jürgen Polle, Brooklyn College of the City University of New York
Tom A. Rapoport, Harvard Medical School, Boston
Matthias Reuss, Universität Stuttgart
Hermann Salm, Universität Düsseldorf and Institut für Biotechnologie 1 des Forschungszentrums Jülich
Frieder W. Scheller, Universität Potsdam
Steffen Schmidt, Neues Deutschland, Berlin
Andreas Sentker, Die Zeit, Hamburg
Matthias Seydack, 8 sens.biognostic GmbH, Berlin
Georg Sprenger, Universität Stuttgart
Eric Stewart, INSERM – University Paris 5
Gary Strobel, Montana State University, Bozeman
Kurt Stüber, Max Planck Institute for Plant Breeding Research, Köln
Atsuo Tanaka, Kyoto University
Dieter Trau, National University of Singapore
Thomas Tuschl, Rockefeller University, New York
Virginia Unkefer, Hong Kong
Larry Wadsworth, Texas A&M University
Terence S. M. Wan, Head of Racing Laboratory, The Hong Kong Jockey Club
Zeng-yu Wang, The Noble Foundation, Ardmore, Oklahoma
Eckhard Wellmann, Universität Freiburg
Michael Wink, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Dieter Wolf, Boehringer-Ingelheim, Biberach
Mensu Yang, City University of Hong Kong
Leonhard Zastrow, Coty International Inc., Monaco

参与知识框编纂

Wolfgang Aehle, Genencor, Leiden, The Netherlands
Gro V. Amdam, Arizona State University, Phoenix, and Norwegian University of Life Sciences, Aas, Norway
Susan R. Barnum, Miami University, Oxford
Ananda M. Chakrabarty, University of Illinois College of Medicine, Chicago

Cangel Pui Yee Chan, R&C Biogenius Ltd, Hong Kong
Charles Coutelle, Imperial College, London
Jared M. Diamond, UCLA
Carl Djerassi, Professor em. Stanford University
Michael Gänzle, University Alberta
Oreste Ghisalba, Universität Basel, and Novartis Basel
David S. Goodsell, Scripps Research Institute, La Jolla
Susan A.Greenfield, Oxford University, and Director Royal Institution, London
Alan E. Guttmacher, National Human Genome Research Institute (NHGRI), Washington, DC
Frank Hatzak, Novozymes, Denmark
Sir Alec Jeffreys, University of Leicester, U.K.
Shukuo Kinoshita, Kyowa Hakko, Tokyo
Jörg Knäblein, Head Microbial Chemistry, Bayer Schering AG, Berlin
Stephen Korsman, National Health Laboratory Service, and Walter Sisulu University, South Africa
Karl K. Kruszelnicki, University of Sydney
James W. Larrick, Panorama Research Institute, Silicon Valley
Frances S. Ligler, US Naval Research Lab, Washington, DC
Alan MacDiarmid, University of Pennsylvania, Philadelphia
Uwe Perltitz, Deutsche Bank Research, Frankfurt am Main
Ingo Potrykus, Prof em. ETH Zurich
Wolfgang Preiser, Stellenbosch University, South Africa
Timothy H. Rainer, Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong
Jens Reich, Max-Delbruck-Center for Molecular Medicine, Humboldt Universität, Berlin
Michael K. Richardson, University Leiden, The Netherlands
Sujatha Sankula, National Center for Food and Agricultural Policy, Washington, DC
Gary A. Strobel, Montana State University, Bozeman
Christian Wandrey, Institut für Biotechnologie, Forschungszentrum Jülich
James D. Watson, Cold Spring Harbour Laboratory, Watson School of Biological Sciences
Ian Wilmut, Edinburgh University
Eckhard Wolf, Universität München
Harold Boyd Woodruff, Merck, Inc., and Soil Microbiology Associates
Rainer Zocher, Technische Universität Berlin

世上任何东西
都无法与当某种理念到来时所产生的力量相媲美。

维克多·雨果

在研究领域，机会只垂青有准备的人。

路易斯·巴斯德

我做不到，我无法把自己降低到初学者的水准，
那样只能说明我们并不是真正的理解。

理查德·费曼

(关于为何只有一半的粒子会遵从费米·迪拉克统计学理论)

所有事情都应该被最大程度的简化，
而不仅仅只是简化一点儿。

阿尔伯特·爱因斯坦

可以预言，在未来 50 年内，
生物技术将会普及到我们的生活中，
正如在过去 50 年中的计算机一样。

费里曼·戴森 (2007)

献给我亲爱的父母：

Ilse 和 Herbert Renneberg

中文版序言

译者 杨毅

当看到科学出版社孙红梅编辑送来的德文版 *Biotechnologie für Einsteiger* (生物技术入门) 一书时,我深深地被这本书所吸引。作者莱因哈德·伦内贝格 (Reinhard Renneberg) 明晰而生动的写作风格、生物技术发展历史各个时期代表性事件和人物的介绍、插图作者达嘉·苏斯比尔 (Darja Süßbier) 绘制的大量精美的彩图,都使该书与众不同。深入阅读各个章节后,我确信这本书称得上生物专业的精品图书,它能让科研工作者、学生以及对生物技术感兴趣的非专业人士真正了解什么是生物技术,了解生物技术在现实生活中的应用与发展。由于原著十章内容包含的信息量极大,每章都可以独立成书,所以在出版社的建议下,我们翻译的这本书就有了两种形式,已经出版的《生物技术入门系列》(共十册),每册即为原著的一章,和现在这本包括全部十章及中文索引的《生物技术入门》(中文版)。

21世纪是生命科学的世纪。世界权威刊物如《自然》(*Nature*)、《科学》(*Science*) 在近20年里每期所发表的文章中,有相当大一部分与生命科学相关。从20世纪90年代开始,《科学》杂志每年评选的“全球十大科技进展”有一半以上的成就与生命科学研究相关。生命科学领域的进展日新月异,其他学科如物理学、化学、信息科学等纷纷寻找与生命科学的结合点,从而产生了不少交叉学科,即所谓的“Bio+X”。其中,生物技术已成为新技术革命的三大核心之一,也是发展最

快的应用学科之一。而不断涌现出的新技术也无不展示着其在改善医疗卫生、工农业、环境、能源和食品等各个领域的重要地位。随着人类基因组计划、水稻基因组计划的完成,迈入新世纪的生命科学和生物技术尽管仍存在伦理和社会方面的忧虑,但其巨大进步将在提高人类健康水平、延长寿命、开发新能源、环境保护等方面继续做出举足轻重的贡献。

数千年前,人类就已经发现并能够利用微生物为自己制造一些食品了,但当时他们并不知道在这些食品的制作过程中究竟发生了什么。列文虎克 (Leeuwenhoek)、巴斯德 (Pasteur)、孟德尔 (Mendel)、沃森 (Watson)、克里克 (Crick) 等众多生命科学先驱的探索使生命的奥秘逐渐得以揭示。在此基础上,科学家们才开始对生物的遗传物质进行操作,从而改造并控制细胞这样一个开放的复杂结构,为人类服务。

传统的生物技术是指旧有的制造面包、奶酪、啤酒、酱油及其他食品的传统工艺。现代生物技术则是在传统生物技术基础上发展起来的,它集基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程和蛋白质工程五大工程技术于一体,利用生物有机体(微生物、动物、植物)或其组成部分(器官、组织、细胞或细胞器等),进行生物合成、生物转化或生物降解,发展新产品或新工艺。生物技术的发展使生命科学在自然科学中的地位发生了革命性的变化,同时也为人类带来了巨大的利益和财富。

《生物技术入门》的作者莱因哈德·伦内贝格 (Reinhard Renneberg) 教授,从小就显示出他在生命科学和生物技术领域的兴趣和天分。他长期从事生物技术研究,目前就职于香港科技大学。伦内贝格教授利用幽默、通俗的文字和大量史实般的图片从各个方面向我们介绍了生物技术的发展历程、现实应用以及生物技术史上的名人轶事。从本书中,读者可以了解到法国上等干邑葡萄酒、法国 Camembert 软质乳酪、旧金山法式酸酵头面包等诸多世界级美食的发展史和加工原理;可以更深入地认识生物技术中的“魔法指挥家”——酶;可以真正地理解基因工程如何为人类创造出一个又一个奇迹;还可以知道何谓白色生物技术、绿色生物技术和红色生物技术……

这本书的优点是显而易见的。内容全面、新颖,引入了大量图表、照片、漫画,不仅强调对基本技术原理的阐述,更有助于读者深入地了解生物技术的发展和应用。不但可供生命科学相关专业的研究生、本科生以及从事应用技术领域研究、生产的科研人员作为生物技术的入门教材和参考书,也可成为面向我们的科技管理者以及任何一位对生物技术感兴趣的非专业人士的科普读物。

这本献给初学者的生物技术入门教材行文流畅、深入浅出,作者将自身对生物技术的热情生动形象地用文字和图片呈现在读者面前。正如美国国家科学院、美国艺术科学院士、哈佛大学的汤姆·拉波波特

(Tom Rapoport) 教授所评价的一样, 伦内贝格教授通过这本书向学生传递了对科学的激情与信念, 这些激情与信念也许可以改变我们的世界。两次诺贝尔奖获得者弗雷德里克·桑格 (Frederick Sanger) 看到这本书后“觉得自己又回到了学生时代”。的确, 好的著作能够启发人们去思考、激发人们的想象空间。诺贝尔奖获得者沃森和克里克正是看了波动力学之父埃尔温·薛定谔 (Erwin Schrödinger) 在1944年出版的《生命是什么?》一书后, 深深为之感动, 开始致力于研究DNA携带遗传信息的机理, 进而建立了DNA的双螺旋结构模型。因此, 我们希望《生物技术入门》的中文版能够激发读者对生命科学、生物技术领域的兴趣和激情, 启迪人们的灵感, 为我国生物技术的发展做出贡献。

伦内贝格教授在原著前言中提到他们庞大而高效的团队, 其实《生物技术入门》的中文版同样是集体劳动的结晶。在Elsevier出版集团的工作人员和科学出版社孙红梅编辑的大力协助下, 我有幸能组织我的同事和研究生进行本书的翻译工作。在翻译过程中, 我们力图重现原著的独特风格, 以彰显作者的写作思想。同时, 为了使中文版的内容更准确、信息量更大, 我们也参考并借鉴了本书英文版的部分内容。本书的出版还要感谢李小汀编辑所作的大量工作, 特别是在修改过程中提供的非常好的建议。值得一提的是, 参与本书排版的几位工作人员也付出了辛勤的劳动, 她们一遍遍的修改使生动的文字和精美的图

片变成了您手里的这本书。需要说明的是, 尽管我们查阅了大量资料, 但书中有少量拉丁学名在我国还没有对应的中文译法, 所以我们仍保留原样。另外, 由于时间仓促和水平所限, 本书难免会出现一些疏漏, 还请读者谅解并提出宝贵的建议, 我们希望今后有机会可以使本书更加完善。

杨毅

2009年3月, 成都
四川大学生命科学学院

杨毅教授分别于云南大学、四川大学和德国慕尼黑工业大学 (TUM) 获理学学士、理学硕士和博士学位。目前任四川大学生命科学学院教授、生物资

源与生态环境教育部重点实验室主任、四川省细胞生物学会理事长。1997~1999年, 获德国汉斯·塞德尔基金会 (Hanns-Seidel-Stiftung) 奖学金, 在德国慕尼黑大学 (LMU) 作访问学者; 1999~2003年在德国慕尼黑工业大学作科学合作者 (Wissenschaftliche Mitarbeiter)。

四川大学生命科学学院植物遗传研究室目前有三位教授、一位副教授、一位讲师以及30余名硕、博士研究生。在杨毅教授的带领下, 实验室利用现代分子生物学和生物技术研究手段, 主要从事植物激素脱落酸信号分子的分析、油菜细胞质雄性不育的分子机理、油菜脂肪酸代谢及调控、植物耐热的分子机理研究等。



《生物技术入门》(中文版) 全体翻译人员。杨毅教授 (第2排左二), 陈慧 (第2排右二), 王健美 (第2排右一)。

序 言

阿诺德·德曼 (Arnold Demain)

对于生物技术产生的确切时间有很多种看法,其中有一种认为生物技术大约始于公元前7000~公元前3500年间,当时,人类首次利用微生物来长期保存牛奶、水果和蔬菜,并且通过发酵制成了干酪、面包、啤酒、葡萄酒以及醋。

若真是以这一看法来说的话,从1949年开始,我成年后的人生都已经处于生物技术时代了。那年,22岁的我在密西根州立学院(现在为密西根州立大学)开始攻读硕士学位,研究内容是关于腌制食品的腐败现象。此外,我觉得我的祖父和父亲都可以算作生物技术人员,因为他们都是制作腌制食品的好手。

不过,更多的人认为上面提到的那段漫长历史只是微生物生产时期,他们认为生物技术是诞生于1972~1973年间。在这期间,斯坦福大学的Paul Berg和Stanley Cohen,以及加州大学旧金山分校的Herbert Boyer发现了DNA重组。如果这种观点是正确的,那么,我从1972年开始了我的生物技术职业生涯,也就是在加利福尼亚伯克利的Cetus做顾问,那是世界上第一家生物技术公司。当人们致力于将DNA重组技术进行商业化发展时,这的确是一段相当振奋人心的时光。在十年之内,像Genentech、Biogen、Amgen、Genetics Institute、Chiron,以及Genzyme这样的生物技术公司相继诞生,而这些公司所取得的成果,如重组蛋白质,解决了全世界困扰无数患者的诸多医学难题,同时也使生物技术产业发展成了如今年产值超过600亿美元的重要行业。

我已经在微生物和生物技术企业(默沙东公司即美国默克公司,Merck & Co),以及学术界(麻省理工大学与现在的德鲁大学)愉快地度过了五十年的职业生涯。工作中遇到的种种总是让我非常地兴奋,从通过设计微生物来做重要的事情,到后来在遗传学、生物化学以及营养学等领域发现了一些方法,可以促进这些奇特的微生物产生有价值的工业产物,例如抗生素、氨基酸、嘌呤核苷酸、免疫抑制剂、降胆固醇制剂、生物毒素以及重组蛋白质等。

幸运的是,我拥有一批优秀的管理人员、同事以及学生来协助我完成这些工作。我一直觉得,将微生物工业推进到这个生物技术新世界的各种遗传因素都是那么的引人入胜而又充满神奇色彩。

这么多年来,我始终对生物技术的发展怀着一种敬畏的态度,也许是因为我自己并不是个遗传学家,甚至都未曾学习过一门遗传学课程。所以,我一直努力去理解那些遗传学概念和生物技术的新观点。

因此,我需要一本生物技术方面的基础书籍来介绍这些内容,但之前我还从未发现有这样一本书。

就在这时候,由莱因哈德·伦内贝格(Reinhard Rennberg)撰写的《生物技术入门》(*Biotechnologie für Einsteiger*)出版了!但是很可惜,我的德语阅读能力太有限。不过,尽管不能完全读懂这本书,我仍然被书中那些著名生物技术学家的照片和由达嘉·苏斯比尔(Darja Süßbier)绘制的漂亮的彩色插图给迷住了。

我很荣幸地受到伦内贝格教授的邀请成为本书英文版的编辑。在译者Renate FitzRoy和Jackie Jones将书中的德语翻译为英语后,我开始一个字一个字如饥似渴地阅读,直到看完这奇妙的十章文字。

将最初比较正式的英文译本编辑成适合年轻的英美学生阅读的课本,这一过程让我感到无比的快乐。



亲爱的阿尼先生:

《生物技术入门》的作者和编辑们希望将这本书作为您2007年八十岁的生日礼物,我们很荣幸能够结识您,并由衷地钦佩您的热情与智慧,以及您对微生物与生物技术所做出的杰出贡献!

Reinhard and Merlet,
Dascha, Renate, Jackie, Christoph, Ute, and Ted



阿诺德·德曼在德鲁大学的办公室中。

世上不存在两种科学,只有一种科学和它的应用,这两种行为就像果实和树一样,是相互关联的。

——路易斯·巴斯德

我们一只手握着生物化学,另一只握着微生物多样性,我们必须了解并珍视它们。

——阿诺德·德曼

个人序言

汤姆·拉波波特 (Tom Rapoport)

我承认我并不喜欢看课本，而且很多学生同我一样。因为读课本就意味着得苦苦挣扎着看完并积累下足足上百页干涩的知识。现代的教科书尽管已经尽可能地在书中添加了彩色插图，但仍然无法让它们变成引人入胜的小说。

因此，当莱因哈德·伦内贝格告诉我他写了一本关于生物技术的教科书时，我有点儿怀疑。而当他邀请我为它写一篇序言的时候，我的第一个反应就是想拒绝他：那会是一个相当郁闷的任务，并且找不到什么思路来完成，当然最重要的是，我也很忙。

但最后我还是接受了，而且我还发现：这本书是完全不同的！尽管它仍然是一本用来传输知识的教科书，但读起来却相当的有趣。

莱因哈德和插图作者达嘉·苏斯比尔用出色的插图、有趣的历史论述、搞笑的卡通漫画，以及简明的练习题等各种生动活泼的方式讲述了大量的事实。这恐怕是同类书中第一本有娱乐作用的教科书了！

我想称这本书为“坚果壳中的生物技术”，它向每一个对此好奇的人阐述了生物技术的发展沿革以及最新的研究进展。你完全不需要具有任何相关的背景知识，一个高中文凭就足够了。我保证你同样会为生物学以及生物技术感到震惊。显然，莱因哈德正醉心于这项技术，而这种热忱还会感染其他人。

现在，让我来谈谈本书的作者。莱因哈德成长于德意志民主共和国（即前东德），第二次世界大战后，德国的去纳粹化运动导致当时的师资力量极为紧缺，莱因哈德年轻的双亲尽管并没有经过多少专业培训，仍然成为了教师。像当时的很多人一样，他的父母怀着满腔的热情与决心投入到了新的事业中，这种热情也解释了为何莱因哈德会如此热衷于教学。

莱因哈德很早就表现出了对科学类书籍的热爱，他告诉我他最早崇拜的人是德国生物学家恩斯特·海克尔 (Ernst

Haeckel)，我想可能是因为他们在他的家乡梅泽堡 (Merseburg) 就读了同一所中学。他模仿海克尔在家里建了一个标本室，以至于后来成了一个热衷于鸟类和昆虫的观察者。后来，一个朋友给了他一本由詹姆斯·沃森 (James Watson) 编写的关于“双螺旋”的书，这在当时的东德很少见，他的兴趣开始转向了DNA。那本书他只看了一个晚上，就传给了后面的人。然而第二天，他就用婴儿车上面的彩色塑料棒自己搭建了一个DNA模型。

高中毕业后，莱因哈德想离开家乡去见见世面以开阔眼界。对当时的东德人来说，世界上大概只有一半左右的国家能去，于是，最初他选择去中国。然而在1975年，东德与中国的关系正处于一个低谷，而中国内部也正在经历“文化大革命”。因此，他改变主意去了前苏联，吸引他去那里的动力是因为在俄罗斯文化的核心，充满着对文学和艺术的渴望者，而且每个人都充满了即兴创作的天赋。莱因哈德进入了后来成为顶级学府的莫斯科有机化学学院进修。

回到东德以后，他加入了位于柏林布赫的分子生物学中央协会，在那里我认识了他。当时他在Frieder Scheller的研究小组，正在研发用于葡萄糖检测的生物传感器，这种传感器可以帮助糖尿病患者控制其血糖含量。尽管在这一领域，美国、英国和日本已经处于领先地位，但Scheller等人的贡献仍然是杰出的。正是因为他们，我们现在使用的生化制品、仪器、仿形机以及其他许多东西才开始出现。而这一切，正是源于他们的即兴创作和无限的热情！

德国统一后，莱因哈德开始在香港科技大学供职。1994年，他现在的导师尤乃亭 (Nai-Teng Yu) 在东柏林与他相遇，尤乃亭曾热情洋溢地对他所在的团队说：“赶紧聘请伦内贝格吧，他能将东德的无限动力和香港的现代技术完美结合，这是其他人所不能比拟的！”因此，莱因哈德去中国的梦想最终实现了。

伦内贝格教授指导着一个相当庞大的生物检测研究团队，同时还拥有一家生物技术公司。他养了两只猫和一只兔子，有

一个亚热带的花园，从那儿可以俯瞰到漂亮的海湾。显然，他有很多空闲时间，因为他是一份主流报纸的专栏作家，这个名叫“Biolumne”的专栏带有卡通画，他还总会冒出一些新的写书构想。

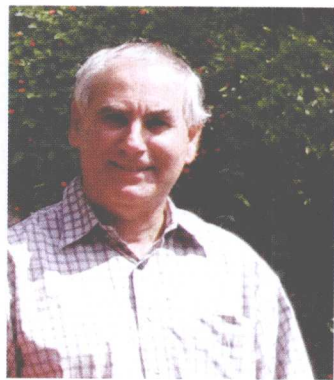
这本教科书的出现并不出乎我的意料，它已经是莱因哈德的第四本书了。在东德时，他就开始了两本针对普通读者和孩子的生物技术类书籍的创作，而这本书不过是将他的创作天赋进行了一次更清晰有趣的扩展而已。

在我看来，一名教师最重要的职责就是向学生传递我们对科学的那种激情。自然界拥有着如此多的惊喜与谜团，而解决它们正是我们应有的特权。

莱因哈德的这本书恰恰传递着这种对科学的热情与信念，这些也许可以改变我们的世界。我希望这本书可以大获成功。

汤姆·拉波波特

2007年6月1日于波士顿



汤姆·拉波波特 (Tom Rapoport) 生于1947年的美国辛辛那提，成长于东柏林。他从洪堡大学化学与生物化学专业毕业，获得博士学位后，他加入了位于东柏林的前东德科学研究院分子生物学中心。1985年，他获得细胞生物学教授职称，在德国统一后，成为德国马普研究所Delbrueck分子药物中心的团队带头人。1995年，他接受了位于波士顿的哈佛医学院的聘请。自1997年起，他还任哈佛休斯药物研究所的调查员。

汤姆·拉波波特是美国国家科学院院士，美国艺术与科学院院士，德国Leopoldina研究院院士，获得过多项重要的荣誉和奖项。

前言

不管怎样，谁又想去写一篇冗长的前言呢？所以还是让我们直奔主题吧：是什么促使我写这本书的？

好奇心与积极性。当我还是个小男孩时，我喜欢阅读一切可以为我解释这个世界各种奇妙现象的书籍。如今，作为一名科学工作者，我认为没有什么东西可以比生物技术更能造福于人类社会的未来！这世上还有比这更让人激动的事吗？

想要了解一切。通过涉猎众多的科学文献，我充分地认识到了苏格拉底的名言“除了我的无知，我一无所知”。成为一名博古通今的文艺复兴学者的梦想曾经占据了 my 的头脑，然而，唉！这已经是过去的想法了。现在，我只想对一个领域内的知识做一个全面纵览，并且这还需要和相近科学领域的专家进行合作。就此而言，我很幸运自己能获得两位 Oliver 的帮助——柏林的 Oliver Kayser，现在在荷兰格罗宁根 (Groningen) 工作，以及德国汉堡的 Oliver Ullrich，这两个人都才华横溢。他们不仅读完了本书，而且竭尽全力造就了它现在的样子，感谢你们！当文中论述的内容涉及更复杂的问题时，我就会向相关领域的专家寻求帮助，并且常常会将他们的观点进行精简。你可以在撰稿人的名单中找到这些专家的名字。我非常感谢他们的帮助，并且希望没有漏掉任何一位的名字！

懒惰。我已经在香港教授了十年的分析生物技术和化学，我的中国学生大都不怎么了解啤酒酿造、酶清洁剂、DNA、嗜油菌、“金米”、GloFish、心脏病发作或是人类基因组工程。结果，我的科学研讨会演变成了长时间的关于生物技术的讨论。给他们指定阅读的88个书目完全没有作用——他们所需要的仅仅只是读一本书就够了。现在我终于可以说：“买我的书来读吧——它涵盖了所有你需要知道的知识。”

乐趣。毕加索曾说过，“任何你可以想象到的东西都是真实的”。在达嘉·苏斯比尔的帮助下，我将这本新型的教科书变成了现实，同这位德国最优秀的生物图表艺术家合作是一种极大的乐趣。她可以从我那些特别的即兴创作中挖掘出巧妙而和谐的转换途径，从而变成精妙的图解，而其他很多图表艺术家在我混乱的工作风格下所创作出的作品却总是让我非常失望。

非常感谢你，达嘉！

能够使用 David Goodsell 精美的分子绘图也让我梦想成真，而当我一步步地使用碳原子进行计算时，来自意大利的 Francesco Bernardo 向我伸出了援手，从而使我完成了关键分子的3D模型。这真是太棒了！

富有想象的激情。亚洲拥有年代久远的绘画传统。在 Google 上搜索生物技术方面的图像让我感觉快要发狂了。起初，出版社在看到我将原本只有两张彩色图片的雪白教科书逐渐变得五颜六色后显得有些震惊，到最后，书上几乎看不到多少空白了！

然而，伴随这些图片到来的还有它们的版权归属问题，不过大多数版权所有者都非常热心的帮助我。瑞士的发行人 Ringier 将一本早期著作中的许多版权转移到了我的名下，而 Bio-Horizonte 之前也是属于莱比锡的 Urania Verlag 出版社。

另外，像 GBF Braunschweig、Roche Penzberg、Degussa、Transgen 以及生物安全网络在向我的邮箱发送了 10MB 的邮件测试了我的服务器后，都同意让我使用他们的大量图片。德克萨斯的 Larry Wadsworth 向我提供了大量的克隆动物的照片。如果有我未作为图片作者提及或是我没能联系上的图片作者请与我联系，如有疏漏，请原谅我的疏忽。

读者还会注意到我在书中加上了我自己所拍的猫、鸟、蛙类、海豚、食品、中国以及日本的照片，我把脑袋里所有的东西都变成了照片放在这本关于生物技术的书中，我希望你们不会介意从中看到一些我个人的实验和专业模型。

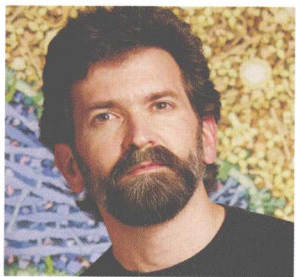
信息狂。这世上还有什么比端着一杯咖啡，俯瞰着中国南海，然后打开笔记本电脑查看前一晚的邮件更惬意的事呢？这些邮件可能是来自生物技术领域的大小人物，或是柏林 Dascha 发来的最新版式设计。其中有许多邮件来来去去了很多遍，就像变魔术一样。这本书是网络产生的果实，我坐在一个亚热带小岛上，敲打着键盘，然后你瞧，一本漂亮的书便在世界的另一端产生了，Jules Verne 对此一定有着深刻印象。



作者对他养的公猫 Fortune 进行了克隆实验 (Fortune 0号、1号、2号以及3号)。



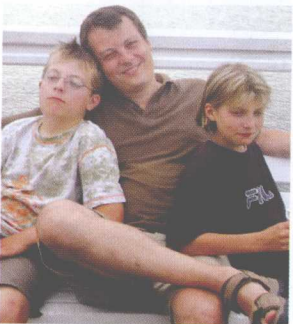
达嘉·苏斯比尔和公猫 Asmar Khan。



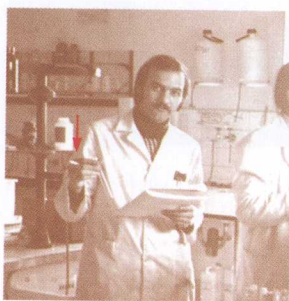
David Goodsell，分子绘图奇才，瑜伽教练以及生物纳米技术幻想家。



Oliver Ullrich 与一只名叫 Ollie 的未经过基因工程实验的小老鼠。



Oliver Kayser 与他的孩子们。



生物技术历史：Francesco Bennardo 喜欢在有机化学实验室中进行(极易燃的)发酵品实验(红色箭头处)。这之后，Francesco 就离开实验室，在他的电脑前一边抽烟一边做分子模型。

这又是谁的创意呢？是来自德国 Spektrum Akademischer Verlag 出版社的 Merlet Behncke-Braunbeck 让我承诺将所有想法变成一本教科书。Imme Techentín-Bauer、Bärbel Häcker 与 Ute Kreuzer 则组成了一个相当积极、高效又讨人喜欢的编辑团队，也许有时候当我返工、甚至完全改变或是“增强”某个已经完成的章节时，会被他们埋怨一阵，不过他们仍然给了 Dascha 和我强有力的支持，谢谢你们，女士们！

该如何利用本书？

可以将它作为一本介绍性的入门书籍，面向大学新生，还有各位教师、记者或是任何一位对它感兴趣的非专业人士。

作为一本教科书。你可以按章节系统地阅读本书，并且测试一下看看能否回答每章结尾的八个问题。

作为一个学生探索所得的经验。轻松地浏览这本书，我希望你能从中获得启发，激发你的兴趣去从更专业的书籍或网络中寻求更多的信息。

作为一本参考书籍。也许它可以成为解决困扰你的一些生物技术难题的初步答案，继而你可以从专业书籍或网络上查找到进一步的信息。

它真的有用吗？我的一些同僚可能会阅读这本书，不可否认这是一个实验，而我不会将耐心花费在一本毫无内容和价值的书上。

我非常欢迎读者们的宝贵意见，请将您的邮件寄往 Chrenneb@ust.hk。

莱因哈德·伦内贝格
2005年8月

本书的英文编辑

我并不想用过多的文字让读者感觉到负担，因此，亲爱的读者朋友，三段序言，其中的两位知名科学家已经说得差不多了。我只是希望在这里用简短的语言表达我对这个出色团队的感谢：如果没有 Merlet Behncke-Braunbeck 这个难以置信的愉快的人作为我们的灵魂人物，这项工程恐怕无法完成，或是在重复了六次之后仍

然以失败告终。

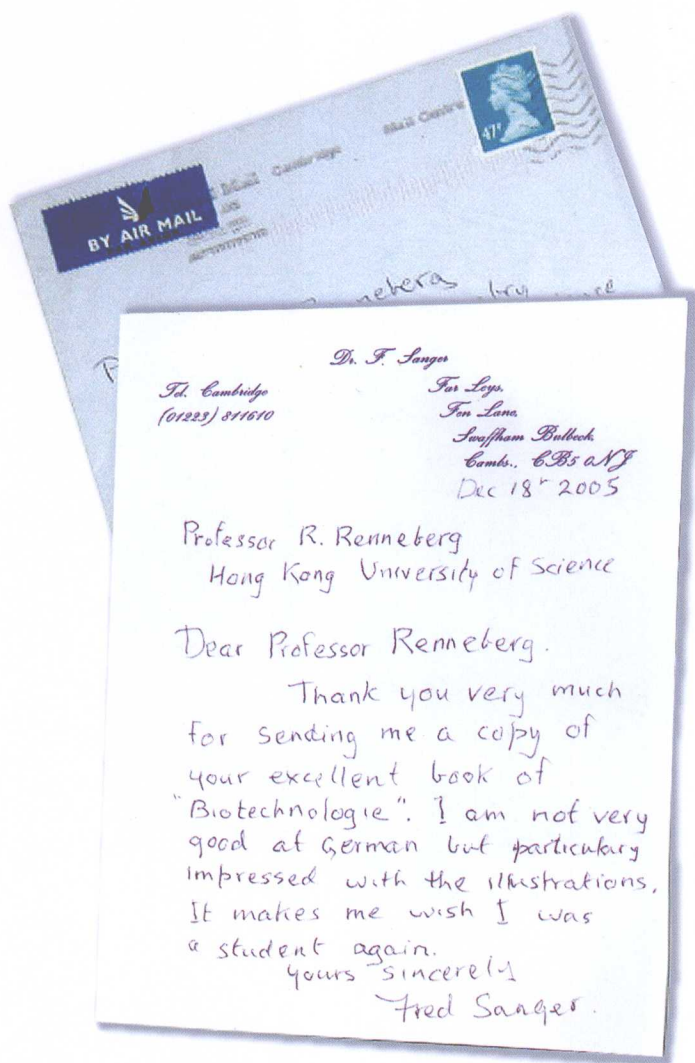
如同那两只总是妨碍我使用电脑的小猫儿坐在位于香港的亚热带花园中，并且还有八只我喜爱的小鸟儿为我演唱背景音乐时，我就觉得自己在进行世界上最轻松的工作，而其中最愉快的部分，就是将我每天的 24 个小时献给：

- 海德堡：大概是德国最浪漫的一个城市了（可以想象为何美国陆军在战后将司令部设于此地），并且现在是 SAV 的德国总部及其爱好者们的圣地（见我的序言中写给德文编辑的话！）；
- “生物绘图女王”达嘉·苏斯比尔（Darja Süßbier），来自柏林；
- 生物技术的杰出智者，同时也是最一丝不苟的编辑 Army Demain，来自新泽西州德鲁大学；
- 优秀的译者 Renate FitzRoy（基本上可以称为合著者）与 Jackie Jones，来自英国；
- 分子学硕士 David Goodsell 来自 La Jolla（加州），以及 Francesco Bennardo 来自 Cosenza（意大利）；
- 本书新增的 25 位撰稿人，来自于美国、英国、日本、瑞士、印度等国家；
- 我们的美国本土出版编辑 Ted Cole，他找出了被我疏忽掉的 887 个标点及拼写错误，也使我明白其实美式英语跟我在学校里学的那些并不一样……

如果本书我只出德语版，那么肯定会少很多麻烦。然而，生物技术每天都在变化，而以英语为母语的学生与德国的学生是不同的，因此我决定将整本书重写一遍。我将它去德国化，使它表现得更具全球化特征，同时添加了许多专家撰写的知识框。为此，可怜的 Christoph Iven（海德堡）不得不努力去寻求一大堆书籍、图片和标志的版权。

最终，我们完成了这本全新的书！我希望读者朋友们不仅仅发现它非常有用，而且能够被它所吸引……

莱因哈德·伦内贝格
2007年7月20日于香港
(献给我自己的一个生日礼物)



弗雷德·桑格的来信

亲爱的伦内贝格教授：

非常感谢您寄给我这本优秀的“生物技术”一书。我的德文不是太好，但是书中的插图给我很深的印象。这本书使我希望还能再一次成为学生。

您真诚的，

弗雷德·桑格

2005年12月18日

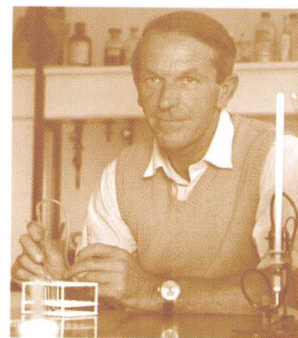
来自剑桥的一封信

从我的孩提时代，弗雷德里克·桑格(Frederick Sanger)就一直是我的偶像。我对他的敏锐、他在地下室的实验室分析胰岛素的坚持、他的谦虚以及他后来两次获得诺贝尔奖感到震撼。

在这本书完成的时候，我马上把样本寄到剑桥，但是我并没有期望回音。当我回到香港的四个月，我收到桑格教授亲手写的信件，他今年已是88岁高龄了。

亲爱的同学们，你们可以读到：弗雷德里克·桑格特别想成为你们的一员。因为生物技术的革命已经开始。祝你们在发现和探索的过程中幸运、成功并且愉快！

莱因哈德·伦内贝格，2006年7月于香港



上图：现在的弗雷德·桑格，在剑桥维康信托基金会桑格研究中心前的留影。

下图：当年，他在剑桥地下室的实验室里进行胰岛素测序。

关于美国主编阿诺德·德曼教授的一些个人感叹

在本书的德文版本推出后,很快就有一些热心的读者寄来了答复, Spektrum Akademischer Verlag出版社建议将此书推广到西方去……然而问题是:已经“德国化”的版本必须经过美国读者们充分地“消化吸收”才可以被全球化。

考虑到需要选择一位合格的美国生物技术专家,同时此人还要喜欢我的构思风格与幽默,我的脑海中很快浮现出了一个名字:阿诺德·德曼(Arnold Demain)。

我开始阅读他的个人简历,以下就是我从上百页介绍中摘录的一些话:

“阿诺德·莱斯特·德曼(Arnold Lester Demain)博士在微生物的应用推广中付出了巨大努力,包括微生物毒素、酶促发酵、抗生素的生物合成、维生素、氨基酸及核苷酸、微生物营养、工业发酵、调控机理,以及微生物发酵反应的遗传工程。”

不可否认他是一位微生物工业巨人,他的整个一生都可以称作是生物技术发展的见证!

我该如何与这样的一位“巨人”打交道呢?要知道我从来没有跟他见过面!

“阿诺德(阿尼, Army)于1927年4月26日出生于纽约布鲁克林,他的祖父母都是来自奥匈帝国的移民。”



阿尼的欧洲血统起源地:利沃夫(Lemberg, 即Lvov)。

由于我的祖父母也来自这个帝国,我总是想(可能有点自我标榜):世人皆知这里的人所具有的迷人魅力(想想维也纳



布鲁克林大桥,捷克画家Tavik Frantisek Simon(1877~1942)创作于1927年的杰作,阿尼正是在这一年出生的。

吧!),他们具有对艺术的热爱、对科学技术的敏捷思维,还有对待工作的勤奋……

“阿尼成长于美国经济大萧条时期的布鲁克林和布朗克斯,由于经常搬家,他读过五所初中和三所高中,直到1944年2月毕业。在那几年中,阿尼曾努力打工以贴补家用,他干过很多工作,例如送货员(每送一次货2美分,偶尔会有5美分的小费),还有Lord & Taylor's Fifth公司的采购员(上学期间每小时40美分,暑假期间每周17美元)。这段时期的磨砺对他后来的事业发展显现出了巨大的影响。”

我必须承认,我非常喜欢他的这段经历!我曾出生在德国一个比较贫穷的地方,在我的童年也同样有过类似的打工经历(在农场当牧童)。



1948年,阿尼于密西根州立学院(现为密西根州立大学)攻读硕士学位。

“到了16岁(1944年),由于父亲Henry是个腌腊食品加工师,他结识了当时美国研究黄瓜发酵作用的团队领导者——密西

根州立学院(MSC,现为密西根州立大学)的Frederick W. Fabian教授(1888~1963),于是阿尼的父母带着他乘火车去了位于东兰辛的密西根州立学院。

阿尼被“留在”了Fabian教授在MSC的食品发酵实验室,开始参与科学研究。



Charles Lindbergh于1927年的飞行实验,一个月之后阿尼出生了。

1945年2月,阿尼被招入美国海军服役,这时距离他的18岁生日还有好几个月,因为第二次世界大战正在如火如荼地进行当中。

他于1947年重返MSC微生物与公共健康学院,于1949年获得理学学士学位,然后于1950年获得理学硕士学位。他的硕士论文是关于黄瓜在发酵过程中软化的微生物作用,阿尼选择这一主题的原因很明显是受其父亲职业的影响。Henry Demain成立了一个专门制造罐头和腌制蔬菜的Vita食品公司,而阿尼的两个叔叔Ben和Seymour在马里兰州的切斯特顿(Chestertown)合开了一家Demain食品公司,并在北卡罗来纳州的Ayden开展了腌制食品业务,Henry是腌制食品的业务主管。Henry在建立起自己的腌制蔬菜公司之前,曾为纽约的Fields和后来的Bloch与Guggenheimer工作过。“我的祖父,Joseph Demain曾在纽约的一个主要市场中卖了多年的腌制食品。因此,我最初曾准备继承这个家族的传统。”

阿尼回忆道：“我从未忘记过我出生后的那些年，因为在那时有两件重要的事情让我终生难忘。纽约洋基队的 Babe Ruth 创造了一项此后保持了 34 年之久的单赛季全垒打新纪录——60 次，同年，Charles Lindbergh 独自一人飞越了大西洋，到达巴黎。

我的父亲说服我去做一个食品发酵技术方面的专家，他只认识一位相关专家——Frederick W. Fabian，他发起了一年一度为期一周的密西根州腌制和泡制食品包装工人学校的夏令营。”

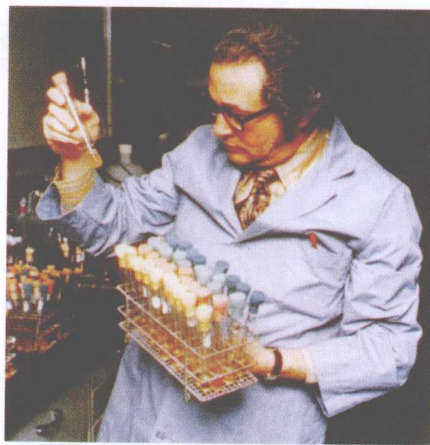


Demain 家的腌制食品是最好的，据他的妻子所说。图为阿尼的妻子 Jody 于加利福尼亚攻读硕士学位。

战后，我于 1947 年初回到了东兰辛继续我的学业。在密西根州的那段日子里，我在 Fred Fabian 的腌制食品软化实验室工作。暑假里，我就去给父亲和叔叔们帮忙。在 1947~1950 年间的夏天，我负责从南卡罗莱纳州的农场主手中购买黄瓜，然后用船运到我父亲的腌制工厂。实际上我跟着这些黄瓜一起从南卡罗莱纳州到威斯康辛州，在这从南向北的旅途中，我还要在我叔叔位于北卡罗莱纳的腌制蔬菜工厂中帮忙。我父亲的作坊在马里兰州，他的蔬菜腌制工厂在威斯康辛的 Brodhead。我在叔叔的加工厂工作期间，遇见了美国北卡罗莱纳州立大学农学院的 John (“Jack”) Lincoln Etchells 教授。当我叔叔的发酵过程出现问题时，总会将 Jack 请到 Ayden 帮他们修改方法解决问题。于是 Jack 成为了我的第一个导师。

那么，除了微生物之外，还有什么是最重要的事呢？

阿尼遇见了后来新加入的来自俄亥俄



生物技术工业化的巨人在实验室中。

州扬斯敦的 Joanna (“Jody”) Kaye，并与她坠入了爱河！1950 年底，他们一同开始在加州大学伯克利分校继续攻读博士学位。

他在伯克利的主要活动除了学习，就是将收集著名的 UC 酵母的传统传承下去并发扬光大。

然后，阿尼花了四年的时间师从于著名的酵母研究专家 Herman J. Phaff (1913~)，致力于多聚半乳糖醛酸酶的研究，并于 1954 年获得了加州大学戴维斯分校的博士学位。他博士毕业论文的主题是蔬果腌制过程中起关键作用的果胶酶的性质。Phaff 教授成为了他的第二个导师。

阿尼说：“我们从早到晚的工作，回家同家人共进晚餐后，又回到实验室继续进行研究和讨论，直到凌晨。在 Herman 的帮助下，我终于用马克斯克鲁维酵母 (*Klyveromyces fragilis*) 的胞外多聚半乳糖醛酸酶 (YPG) 阐明了果酸降解的机理。

显然，我们是世界上首次提出使用亲和色谱法的人，利用果酸凝胶来筛选从培养滤液中吸附的 YPG。我们证明了多聚体水解成二聚体的过程是单个酶的作用，而非当时科学界所认为的需要多种酶类的参与。

这项发现发表在包括《自然》(*Nature*) 在内的四本刊物上。当时我并未意识到这篇文章的发表有多么重要。直到后来（在收到 *Nature* 寄来的大量拒绝信后）才明白，一个普通研究生的第一篇文章发表在 *Nature* 上是件多么令人难以置

信的事。”

1954 年 3 月，阿尼接受了位于宾夕法尼亚州丹维尔 (Danville) 的默沙东公司 (Merck Sharp & Dohme, MSD 即美国默克公司) 青霉素工厂的邀请，担任微生物研究员。

这是他科研事业中一个重要的转折，他开始将精力集中在了青霉素的生物合成研究上。他通过大量的阅读了解了青霉素发酵知识，到 1955 年底，他进入了 MSD 位于新泽西州拉维镇 (Rahway) 的中心科研实验室 (MSDRL)，开始了他为期十三年的研究工作。

在 MSD 供职的日子里，他利用对休眠细胞进行饥饿处理，从而改革了方法，增强了次生代谢物的产出。他也是首个检测出赖氨酸会反馈抑制青霉素产生的科学家（见本书第四章），并致力于研究微生物次生代谢对其初级代谢物的影响。

阿尼说：“我在青霉素工厂的研究发现，超过 99% 的青霉素在培养基的液体部分表现出构型，而且在生产过程中会被部分降解。因此，我认为青霉素的产率应该是其净合成量与发酵过程中的失活量两者的差值。同时，对于 1953 年日本科学家加藤功一 (Koichi Kato) 所提出的那个争议性观点，我相信他将从发酵过程中产生的“青霉素核”与其支链前体乙酸苯酯分离开了，他的发现具有相当高的经济价值，因为后来“青霉素核”一直被用于商业生产半合成青霉素。1959 年，英国 Beecham 实验室的工作人员鉴定出了这个化合物是 6-氨基青霉酸 (6APA)。

在拉维的最初十年里，阿尼与技术助理 Joanne Newkirk 在微生物生长因子、头孢菌素生物合成、蛋白质生物合成，以及核苷酸发酵作用的研究上取得了巨大进展。他的团队在世界上最早发现蛋白质消化过程中的生长刺激作用是缘于像酪蛋白这样的脂质与蛋白质的结合，而并非总是与其肽链或氨基酸复合物相关。他证明了葡萄酒制作过程中产生的两种乳酸杆菌 *Lactobacillus homohiochi* 与 *L. heterohiochi*，不仅可以耐受超过 20% 的乙醇，还能将乙醇作为促进其生长的最佳诱导物。他当时

的上级——MSD 微生物部门的 David Hendlin 与 Boyd Woodruff，这两位著名的微生物学家后来成为了阿尼的第三任和第四任导师。

阿尼谈道：“我对重要抗生素 β -内酰胺头孢菌素 C 生物合成的研究开始于 1961 年左右，即它被牛津的 Abraham 和 Newton 首次发现六年之后。”

“我在 MSD 微生物公司的工作于 1964 年结束，因为我开始准备在 MSD 成立一个促进微生物菌株中产物合成的新部门。”



Boyd Woodruff (左)，阿尼在 MSD 的主管，后来成为了他的好朋友，当他作为美国著名微生物学家 Selman A. Waksman (1888~1973) 的学生时。

阿尼应 MSD 副总裁 Karl Pfister (1919~) 的要求成立一个新的微生物发酵部门，从而有机会去创建超过 30 人的团队来致力于提高当时 MSD 的发酵工业以及发展新的发酵产物。他利用支顶孢属 *Cephalosporium acremonium* 中头孢菌素的生物合成，阐明了其合成机理是源自甲硫氨酸的刺激——一种之前未曾报道过的机制。



MSD 的其中一家发酵工厂。

阿尼和其团队研究谷氨酸棒状杆菌 (*Corynebacterium glutamicum*) 中 L-谷氨酸 (GA) 的过生产现象，此时的 MSD 正

在生产味精 (MSG)。他在青霉素工厂的同事已经发现，引发该过程的一个方法是添加青霉素到已经成熟的培养物中。

当时，MSD 的另一个主要产品则是维生素 B₁₂，他们用来生产该产品的生物是脱氮假单胞杆菌 (*Pseudomonas denitrificans*)。而其菌株改良则是一项非常成功的工作，其中的一种新菌株——泛酸酯营养缺陷型回复体可以产生两倍于来自突变体的商用菌株所产生的 B₁₂。实际上，这样的产量提高在促进菌株成熟的发酵过程中是不为人知的。

阿尼谈道：“在 1966 年左右，MSDRL 的负责人 Max Tishler 让我负责开展一种微生物核黄素 (维生素 B₁₂) 的工作，我们选择了棉病囊菌 (*Ashbya gossypii*) 作为研究对象，因为那时我们已经可以从每升微生物培养物中提取出 5 克核黄素。到 1969 年我离开 MSD 时，我们已经将产量提高到了每升 12 克，为了提高经济效益，其产量必须达到每升 25 克，我想这一要求在之后的几年里很快就会被原来的团队实现，因为那时候生物合成的核黄素已经成为了 MSD 所生产的被人和动物利用的商业产品了。”

1968 年，受 Nevin Scrimshaw 的邀请，阿尼成为了 MIT 的全职教授。1969 年，他成立了一个微生物发酵实验室，并在 MIT 工作了 32 年。他所带领的研究团队取得了头孢菌素生物合成过程中一个关键酶——脱乙酰氧基头孢菌素 C 合成酶的突破性发现。这个酶的发现为青霉素作为头孢菌素 C 生物合成的中间产物奠定了基础，并且证明之前关于支顶孢属 *C. acremonium* 的这两种终产物是由次生代谢分支途径形成的假说是错误的。

“在我进入 MIT 的时候，那里的营养与食品科学学院还没有开展关于抗生素的研究。因此，我对引入这方面的研究有些担心。我的学生开始从我在青霉素生产过程中所进行的赖氨酸干扰这样的早期研究入手，并且发现了是赖氨酸而不是酶的加入才产生了对反馈抑制的主要影响。我不仅对微生物的“好”产物感兴趣，还相当关注它们的“坏”产物。在与 MIT 的著名天然产物化学家 George Buchi 以及毒理



1970 年初，阿尼在 MIT 的研究团队。

学家 Gerald Wogan 的合作中，我们发现了一种霉菌——它是从一个泰国家庭中分离出来的，曾导致了一名儿童的死亡——可以产生三种毒素：细胞松弛素 E 震颤原、tryptoquivalin，以及 tryptoquivalone。我们的合作促成了从黄曲霉 (*Aspergillus flavus*) 中获得的 ditryptophenaline，和从寄生曲霉 (*Aspergillus parasiticus*) 中获得的 aspersitin 及其结构说明，并且分离出了环匹阿尼酸。

“在一次关于真菌绿色木霉 (*Trichoderma Viride*，见第六章) 中纤维素酶的专题研讨会上，我被问及了一些相关问题，这让我进入了纤维素酶的研究领域。我们发现热纤梭菌 (*Clostridium thermocellum*) ATTC 27405 所产生的细胞外纤维素酶可以降解晶体状纤维素，这是首次证明可以用细菌产生纤维素酶。

在接受了 Elwyn T. Reese (马萨诸塞州 Natick 美国陆军研究与发展实验室中有关木霉属纤维素酶的权威学者) 的建议后，我们发现这种酶在降解晶体状纤维素的过程中会受到纤维二糖的抑制，而在降解不定型纤维素的过程中这种抑制现象则非常少见。后来，我们发现这种酶在纤维素转化为葡萄糖的过程中非常有用，因为它可以降解纤维素，并且抑制纤维素酶的活性。”

阿尼还假设抗生素和其他次生代谢物可以自然产生，从而为幸存的有机体所利用。这一理论推翻了之前的观点，认为抗生素产物完全是实验室微生物生长过程中形成的人工产物，从而让人了解到微生物中抗生素的产生也是其保护自身的一种方式，即避免自杀现象。现在，这已经是自然环境中抗生现象的一个非常基本的原则了。



在比利时根特大学 (Ghent University) 接受荣誉博士学位。

阿尼还对短杆菌 (*Bacillus brevis*) 中的短杆菌肽 S 进行了研究, 发现抗生素对产生菌中孢子的萌发具有抑制作用。阿尼与他的团队对红曲霉 (*Monascus sp.*) 的红色素以及吸水链霉菌 (*Streptomyces hygroscopicus*) 的雷帕霉素生产中的营养影响也进行了研究, 他们还发展了从密实菌素向普伐他汀, 和从青霉素 G 向脱乙酰氧基头孢菌素 G 转化的重要生物转化产物。

“我在 MSD 对维生素 B₁₂ 进行的早期研究激励了我在 MIT 对这一领域的继续研究, 并且建立起了关于这种维生素的积极研究计划。

在 20 世纪 90 年代初, 我的实验室开始进行免疫抑制剂雷帕霉素的生物合成研究。1995 年, 我们开始进行将降血脂胆固醇抑制密实菌素向普伐他汀——一种有效的对羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂——生物转化的进程, 并发现了一种可以完成这一转化反应的新途径, 该途径已经被应用于工业中。”

最后, 阿尼的研究领域开始向太空扩展!

“到了 20 世纪 90 年代中期, 我们开始了一系列由美国国家航空航天局 (NASA) 资助的实验, 用于证明模拟微重力 (SMG) 对次生代谢物的影响。我们利用 NASA 位于德克萨斯州的休斯顿约翰逊太空中心设计的旋转壁生物反应器 (RWBs), 发现在 SMG 调控下的微生物活动与自然重力下的活动有很大不同。

我在 MIT 的最后一项实验方案是对破伤风梭状芽胞杆菌 (*Clostridium tetani*) 与艰难梭状芽胞杆菌 (*C. difficile*) 进行营养研究, 通过设计不同的介质进行培养基保存、接种细菌的生长发育以及发酵作

用, 我们发现这些过程都缺乏动物和乳制品所衍生的产物, 但却可以促进生长以及毒素生产。这项研究的目的在于促进破伤风疫苗的生产, 并且杜绝由于朊病毒的存在而造成的由抗生素引起的痢疾现象。现在, 我们已经在两种毒素的生产过程改进上取得了成功。”

退而不休

多年以来, 阿尼已经成功地将其基础理论知识同潜在的实际应用结合了起来, 他发表了 500 多篇研究和综述性文章, 到现在他仍然在新泽西州麦迪逊 (Madison) 的德鲁大学指导研究生兴趣盎然地进行着研究工作, 还有不少文章待发表。

“2001 年从 MIT 退休后, 我很幸运地进入了德鲁大学 (Drew University) 的一个独特的学院。德鲁是个小巧玲珑、风景如画, 同时又具有本科研究水平的一所大学。它有一个 Charles A. Dana 荣誉科学家研究所, 即被广为人知的 R.I.S.E. 该协会由十个具有工业生产经验的研究人员建立, 而我们的主要目的就是为现代研究领域培养科学研究型学生。

幸好我曾在工厂中工作了 15 年, 在 MSD 的工作使我更好地理解了巴斯德的话——‘世上不存在两种科学, 只有一种科学和它的应用, 这两种行为就像果实和树一样, 是相互关联的。’1991 年, 我在参加一个公开的采访时说过‘显然, 真正理解基础生物学的是那些可以应用它的人’。

在 MSD, 我在职业生涯早期就知道了对于微生物的应用不仅仅只是腌制和酸浸食品, 它们还可以用来制造抗生素、生产商业用酶、将关节炎和风湿病患者体内的类固醇转变为能为身体所使用的成分、生产可供人与动物补充营养的氨基酸和维生素, 以及对人与动物健康有益的药物。

在 MIT, 我很幸运地拥有一个出色的团队, 这中间有很多聪明又勤奋的客座科学家、博士后、研究生、本科生以及高中生。我的所有成功都来源于他们共同努力以及两位出色的实验室主管——Nadine A. Solomon 与 Aiqi Fang。这两位科学家不仅做研究, 而且在办公室中监督我的科

研团队, 并提供帮助。如果没有他们, 我在 MIT 就不可能获得成功。

70 多岁时, 生物技术的爆发让我真正开始了科学上的应用。在 1972~1973 年间, 斯坦福大学以及加州大学旧金山分校的 Paul Berg、Stan Cohen 与 Herb Boyer 在 DNA 重组技术上获得了成功, 这一成就揭开了现代生物技术的新篇章。一个内科医生 (Peter Farley), 一个生物化学家 (Ronald Cape), 一个获得过诺贝尔奖桂冠的物理学家 (Donald Glaser), 以及其他一些研究人员共同将 DNA 重组技术成功地应用到了商业中, 并于 1971 年在伯克利成立了最早的生物技术公司——Cetus 公司。

我幸运地成为了这个生物技术工厂的第二个顾问, 同诺贝尔奖得主 Joshua Lederberg 一起工作, 后来又回到斯坦福大学出任 Cetus 技术指导, 由此开启了我所经历过的最令人兴奋的冒险。这些 Cetus 创始者们的梦想变成了一个大的行业, 进而造福于全世界的患者, 并且在微生物与农业技术的工业化实践中掀起了变革大潮。

尽管现在 Cetus 已经不存在了 (于 20 世纪 90 年代中期被 Chiron 公司, 即现在的 Novartis 合并), 它仍然应当被看做现代生物技术的基石, 并且它研制出了在今天被广泛使用的重要技术——聚合酶链式反应 (PCR)。当然了, PCR 的主要研究者 Kary Mullis 也成为迄今为止生物技术工业领域唯一一位获得了诺贝尔奖的科学家。”



世界上第一个遗传工程公司并非人们通常认为的 Genentech, 而是 Cetus 公司, 1971 年它成立于加州伯克利。1974 年, 阿诺德·德曼 (左) 与 Peter Farley (Cetus 第一位总裁), 以及 Robert Fildes (Cetus 第二位总裁) 在英国谢菲尔德的一个工业微生物遗传研讨会上。