

新领域精细化工丛书

生 物 化 工

童海宝 编著

化 学 工 业 出 版 社

精 细 化 工 出 版 中 心

·北 京·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

生物化工/童海宝编著. —北京: 化学工业出版社, 2001.1
(新领域精细化工丛书)(2001.5 重印)
ISBN 7-5025-3028-2

I. 生… II. 童… III. 工业发酵-工艺学 IV. TQ920.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 75581 号

新领域精细化工丛书

生 物 化 工

童海宝 编著

责任编辑: 裴桂芬

责任校对: 洪雅姝

封面设计: 蒋艳君

*

化学工业出版社 出版发行
精细化工出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64918013

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市昌平振南印刷厂印刷

三河市宇新装订厂装订

开本 850×1168 毫米 1/32 印张 13¼ 字数 367 千字

2001 年 1 月第 1 版 2001 年 5 月北京第 2 次印刷

印 数: 4001—8000

ISBN 7-5025-3028-2/TQ·1319

定 价: 30.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

序

生物化工是生物学技术和化学工程技术相互融合的学科，是生物技术产业化的关键，又是化学工程发展的前沿学科。

生物化工的任务不仅要將生命科学的上游技术的发展转化为新产品，而且在产业化过程中为创造新工艺、新技术、新装备起关键作用。许多著名的化学工业公司借助其雄厚的化学工程技术和产业化的实践经验已转变成了以生物化工技术为主的大公司。例如，美国的孟山都公司，1997年由生物化工技术生产的销售额已占其总销售额的70%以上。杜邦公司在1999年也开始向生物化工技术进军，首先购买了美国最大的种子公司，其后又和默克公司联合成立了生物医药公司。

本书作者童海宝教授长期从事化学工程及单元设备、化工流程模拟及生物化工的研究，依托上海化工研究院产学研合作及工程技术开发的优势，本书在侧重生物化工的中下游技术方面作了有益探索。

本书从产业化角度，对生物化工产品的开发和生产技术、生物催化及酶制剂的发展和应用，以及产业化的关键技术——生物加工工程的现状和发展都作了较为详尽的介绍和评述。利用生物催化合成化学品不但具有条件温和、转化率高的优点，而且可以合成手性化合物。预计2000年世界手性药物制药市场将达900亿美元，21世纪将是手性化合物大发展世纪。生物化工产品的特定产物要求和反应条件，决定了常规工业反应装置和分离纯化设备必须经过不断的研究开发才能适应产业化的要求。后提取成本有的已高达80%以上，在有的工艺中是决定生物产品能否产业化的关键。新型高性能的生化反应器和高效率分离纯化设备、分离介质、反应工艺及分离工艺的研究开发已是生物化工产业化开发的重点领域。既解决高效又解决产业化需要的多种技术的偶合，在本书中也作了介绍及应用前景的评述。

本书内容兼顾了多方面读者的需要，为了便于读者进一步了解国内外情况的资料出处，书中各章都附有详尽的中外文参考文献，全书累计收集了直到 2000 年写稿时为止的上千篇中、英、日、德文参考资料、专利、著作以有助于读者进一步了解该领域的技术进展。我相信，这本书对于从事生物化工工作的研究、教学和生产等方面的广大同仁定会有所助益。

徐静安

2000 年 7 月 23 日

于上海化工研究院

内 容 提 要

本书全面、系统论述了现代生物技术的基本概念、基本原理及其在各重要领域的应用。并从产业化的角度对生物化工产品的开发和生产技术作了有一定深度的介绍。其中包括生物催化和酶工程（酶催化，酶制剂，酶在食品、医药、饲料和轻工中应用）；生物化工产品开发及生产技术（有机酸、氨基酸、生物降解塑料、功能食品添加剂、生物农药和生物肥料）；生物加工工程（生物反应器，酶固定化技术，生物产品分离、提纯技术）以及生物技术促进农业、医药和化学工程的发展作用。

本书可供从事生物化工科研、产品开发及生产的技术人员参考。

目 录

第1章 绪论	1
1.1 国内外现代生物技术发展概况	2
1.1.1 现代生物技术的主要发展趋势	3
1.1.2 生物化工的发展概况	5
1.2 现代生物技术在几个主要领域应用的现状	10
1.2.1 农业领域	10
1.2.2 医药领域	16
1.2.3 精细化工领域	21
1.3 Internet 查询	25
参考文献	25
第2章 生物催化与酶工程应用	30
2.1 概况	30
2.1.1 生物催化剂——酶	33
2.1.2 酶催化的进展	36
2.2 酶制剂	38
2.2.1 酶的分类及编号	39
2.2.2 我国酶制剂现状	45
2.2.3 国内外商品化的酶制剂	45
2.2.3.1 酶制剂的种类、来源及用途	46
2.2.3.2 蛋白酶	50
2.2.3.3 淀粉酶	51
2.2.3.4 葡萄糖异构酶	54
2.2.3.5 纤维素酶	55
2.2.3.6 果胶酶	56
2.2.3.7 脂肪酶	57
2.2.3.8 葡萄糖氧化酶	58
2.2.3.9 L-天冬酰胺酶	59
2.2.3.10 天冬氨酸酶	60

2.2.3.11	5'-磷酸二酯酶	61
2.2.3.12	多核苷酸磷酸化酶	61
2.2.3.13	青霉素酰化酶	62
2.2.3.14	α -半乳糖苷酶	62
2.2.3.15	右旋糖酐酶	63
2.2.3.16	细胞壁溶解酶	64
2.2.3.17	链激酶	65
2.2.3.18	氨基酸脱羧酶	65
2.2.3.19	其他酶制剂	66
2.3	酶在食品和饲料工业中的应用	68
2.3.1	酶在食品工业中的应用	68
2.3.1.1	淀粉加工中的应用	70
2.3.1.2	低聚糖工业中的应用	74
2.3.1.3	蛋白质工业中的应用	76
2.3.1.4	奶制品工业中的应用	79
2.3.1.5	酶用于果蔬加工业	79
2.3.1.6	酶用于面粉烘烤加工	81
2.3.1.7	酶用于酿酒工业	81
2.3.2	饲用酶制剂	82
2.3.2.1	复合酶制剂	83
2.3.2.2	植酸酶	85
2.4	酶在轻化工领域中的应用	87
2.4.1	酶在化工领域中的应用	88
2.4.1.1	酶在大宗化学品和环保方面的应用	88
2.4.1.2	酶在氨基酸生产上的应用	90
2.4.1.3	酶在有机酸合成中的应用	93
2.4.1.4	有机溶剂中酶催化的应用	94
2.4.1.5	酶促合成聚合物	95
2.4.2	酶在轻工领域中的应用	98
2.4.2.1	酶用于洗涤剂制品工业	98
2.4.2.2	酶在造纸工业中的应用	99
2.4.2.3	其他应用	102
2.5	酶在医药工业中的应用	105

2.5.1 酶在半合成抗生素工业中的应用	105
2.5.2 酶技术在医学中的作用和应用	106
2.5.2.1 药用酶	107
2.5.2.2 手性药物	109
2.5.2.3 诊断用酶	113
2.5.2.4 酶盒	116
参考文献	119
第3章 生物化工产品的开发及生产技术	128
3.1 有机酸	128
3.1.1 发酵法生产柠檬酸	128
3.1.1.1 生产方法	130
3.1.1.2 提取方法	133
3.1.2 乳酸	136
3.1.2.1 发酵方法	138
3.1.2.2 提取方法	142
3.1.3 苹果酸	144
3.1.3.1 发酵法生产工艺	144
3.1.3.2 应用和质量指标	146
3.1.4 酒石酸	148
3.1.4.1 生产方法	148
3.1.4.2 提取方法	149
3.1.5 衣康酸	150
3.1.5.1 发酵方法	151
3.1.5.2 提取方法	153
3.1.6 D-葡萄糖酸	154
3.1.6.1 发酵方法	154
3.1.6.2 提取方法	157
3.1.7 反丁烯二酸	160
3.1.7.1 发酵方法	161
3.1.7.2 提取方法	161
3.1.8 D-异抗坏血酸	162
3.1.8.1 发酵方法	162
3.1.8.2 提取方法	163

3.1.9	曲酸	165
3.1.9.1	发酵方法	165
3.1.9.2	提取方法	166
3.2	氨基酸	167
3.2.1	谷氨酸	170
3.2.1.1	发酵方法	170
3.2.1.2	提取方法	173
3.2.2	L-赖氨酸	175
3.2.2.1	生产方法	175
3.2.2.2	提取方法	179
3.2.3	谷氨酰胺	182
3.2.4	L-苯丙氨酸	183
3.2.5	L-色氨酸	185
3.2.6	L-天门冬氨酸	187
3.3	生物可降解塑料	189
3.3.1	脂肪族聚酯	189
3.3.2	聚乳酸	193
3.4	功能性食品添加剂	195
3.4.1	功能性低聚糖	195
3.4.1.1	低聚异麦芽糖	197
3.4.1.2	低聚果糖	199
3.4.2	多元不饱和脂肪酸	202
3.4.2.1	γ -亚麻酸	202
3.4.2.2	其他多元不饱和脂肪酸	205
3.4.3	抗自由基添加剂	207
3.4.3.1	谷胱甘肽	208
3.4.3.2	β -胡萝卜素	211
3.4.4	L-肉碱	213
3.4.5	核酸	217
3.4.5.1	肌苷酸	217
3.4.5.2	三磷酸腺苷	219
3.4.5.3	鸟苷酸	221
3.4.6	黄原胶	222

3.5 生物农药与生物肥料	224
3.5.1 生物农药	224
3.5.2 生物肥料	225
3.5.3 生物工程植物	228
3.6 生物药物及其他生物产品	232
3.6.1 生物药物	232
3.6.2 发酵法甘油	235
3.6.3 壳聚糖	237
3.6.4 甲醇蛋白	238
参考文献	240
第4章 生物加工工程	257
4.1 生物反应器及酶固定化技术	258
4.1.1 微生物细胞反应器(发酵罐)	258
4.1.1.1 机械搅拌反应器	259
4.1.1.2 塔式反应器	263
4.1.1.3 发酵罐设计计算	265
4.1.2 动植物细胞培养用反应器	273
4.1.2.1 动物细胞培养用反应器	274
4.1.2.2 植物细胞培养用反应器	282
4.1.3 酶的固定化及固定化酶(细胞)反应器	287
4.1.3.1 酶的固定化	290
4.1.3.2 固定化酶(细胞)反应器	298
4.2 生物产品的分离提纯	304
4.2.1 细胞破碎	306
4.2.2 液-液萃取	310
4.2.3 膜分离技术	316
4.2.4 离子交换层析及凝胶过滤技术和色谱纯化技术	325
4.2.4.1 离子交换层析	328
4.2.4.2 凝胶过滤	332
4.2.4.3 色谱分离技术	333
4.2.5 电泳分离技术	345
4.2.6 生物反应过程的检测及计算机控制	347
参考文献	356

第5章 生物技术促进产业的发展.....	374
5.1 概况	374
5.2 生物技术促进农业的发展	377
5.3 生物技术促进医药的发展	383
5.4 生物技术促进生物化学工程的发展	389
参考文献	394

第 1 章 绪 论

生命科学技术，又称生物技术，是以生命科学为基础，利用生物体系和工程技术原理，提供商品性和社会性服务的综合性科学技术。生物技术是带动 21 世纪世界经济发展的关键技术之一，它将为解决世界所面临的能源、资源和粮食短缺及环境保护等问题开辟新的途径，促进医药、农业、轻工、食品、化学等工艺的发展，对人类社会产生深远影响。

生物技术是当今国际上重点的高技术领域，大力发展生物技术，已成为世界各国的经济战略重点。

国内外的许多学者曾经对生物技术下过多种定义。我国多数学者认为，生物技术是以生命科学为基础，利用生物体系（组织、细胞及其组分）与工程原理提供商品或社会服务的综合性技术体系。一般认为，现代生物技术包括基因工程、细胞工程、酶工程和发酵工程四大领域。

生物化工是以应用基础研究为主，将生物技术与化学工程相结合的学科。作为生物技术下游过程的支撑学科，生物化工对生物技术的发展 and 产业的建立有着十分重要的作用，它是基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程走向产业化的必由之路。

生物化工的任务不仅是要把生命科学上游技术的发展转化为实际的产品以满足社会需要，而且在创造新物质、新材料、设计新过程、生产新产品、创建新产业中也将起到关键作用，对可持续发展将作出巨大贡献。与传统生物化学工业相比较，生物化学工程具有以下特点：

①以生物为对象，不依赖地球上的有限资源，而着眼于再生资源的利用；

②在常温常压下生产，工艺简单，可连续化操作，并可节约能

源，减少环境污染；

③开辟了生产高纯度、优质、安全可靠的生物制品的新途径；

④可解决常规技术和传统方法不能解决的问题；

⑤可定向地按人们的需要创造新物种、新产品和其他有经济价值的生命类型。由于生物化工技术具有反应条件温和、能耗低、效率高、选择性强、投资少、三废少以及可用再生资源作原料等优点，已成为化工领域战略转移的目标，各国政府和化工公司在战略决策、开发投资以及人才结构等方面均进行了重大调整。据预测，美国大型化工企业的生物技术产品产值，将以每年 30% 的速度增长，2000 年，将达到 30 亿美元；西欧 2000 年用生物技术生产的化学品和药品将比 1986 年增长一倍；到 2000 年，日本生物技术产品总产值将达到 15 亿日元，其中生物化工产品产值为 2.6 亿日元，占 17%，据日本有关部门预测，近年内日本将有 20% 的化工工程被生物反应所取代。

现代生物技术经过 20 多年的发展，研究开发范围日益扩大，研究对象从微生物扩展到动植物，从陆地扩展到海洋和空间，发展到与电子信息技术等其他尖端技术领域结合，作为生物技术前沿的蛋白质工程和海洋生物技术相继问世，成为人类解决农业、医疗保健、环境保护诸多发展问题的重要手段。

1.1 国内外现代生物技术发展概况

据德国报道，1997 年世界生物技术产品销售额已达 940 亿马克，2000 年可达 1850 亿马克，平均年增 25%。据美国报道，1991 年现代生物技术产品的销售额为 59 亿美元，1996 年达 101 亿美元，1997 年为 130 亿美元，预计 2000 年可达 500 亿美元。而日本在 1991 年生物技术产品销售额 2648 亿日元，到 1996 年已达 6552 亿日元增加一倍多。

据报道，欧洲的生物科学公司已从 1996 年的 584 个发展到 1997 年的 716 个。国有生物技术公司的数量 1996 年猛增 75% 达到 49 个。总的来看，这些公司的股票在上一年度年增长了 14 亿美元，是前一年的四倍。

虽欧洲生物技术的大部分活动在英国进行，但周边国家也不甘落后。1996年，德国政府为生物技术研究和发展花费了7.94亿美元，发放了3000万“软”贷款来促进生物技术研究事业的兴起。法国计划在未来五年中为生物技术的发展提供2.03亿美元。

1.1.1 现代生物技术的主要发展趋势

①基因操作技术日新月异，不断完善。新技术、新方法一经产生便迅速地通过商业渠道出售专项技术并在市场上加以应用。

②基因工程药物和疫苗研究与开发突飞猛进。新生物治疗制剂的产业化前景十分光明，21世纪将面临整个医药工业的更新改造。

③转基因植物和动物取得重大突破。现代生物技术在农业上的广泛应用作为生物技术的“第二次浪潮”。21世纪全面开展，将给农业生产带来新的飞跃。

④阐明生物体（目前主要有人类、水稻、拟南芥菜）基因组及其编码蛋白质的结构与功能是当今生命科学发展的一个主流方向。与人类重大疾病相关基因和与农作物产量、质量、抗性等有关基因的结构与功能的研究及其应用是今后一个时期研究的重点。

⑤基因治疗取得重大进展，有可能革新整个医学的预防和治疗领域。估计到20世纪末或21世纪初，恶性肿瘤、艾滋病等严重疾病的防治可望有所突破。

⑥蛋白质工程是基因工程的发展，把分子生物学、结构生物学、计算机结合起来，形成了一门高度集中的科学。

⑦国际上信息技术的飞速发展渗透到生命科学，形成了引人注目、用途广泛的生物信息学全球性通讯网络，大大加速了生物技术的研究和应用。

⑧生物催化将带动化学工业的发展，一大批手性化合物将不断问世，推动医药、农药和精细化学品的发展。

迄今，生物技术不再是小规模、高专业化经营公司了，取而代之却是普遍发展成为许多大型化、多种经营的化学加工工业公司。最引人注目的是孟山都公司目标转向集中开拓生物技术农用化学品、食品和保健品业务。

据美国报道，美国生物技术的主体研究都是生物科研公司，而进行资助与合作的，都是美国大公司。表 1-1 列出美国生物技术的部分研究成果及合作伙伴。

表 1-1 美国生物技术部分研究成果

研究单位	成 果	合作伙伴
Acacia Biosciences	建立农作物受化学品药害和环境自然灾害的基因变化档案	美国氰胺公司， 杜邦，诺华
Affymetrix	开发出各种基因的片断（chips），供研究分析和控制基因的信息	Pioneer HiBred， 诺华
BioSource Technologies	利用病毒植入农作物细胞，观察基因变化和作用，每天能进行 800 个试样检测	Dow AgroScience
Ceres	由艾格福下属单位科研人员，应用法国 Genset 公司基因技术，进行应用于农作物的试验	未公布
Curagew	开发和使用基因和生物信息的仪器方法和软件	杜邦，Pioneer HiBred，Genetech
Exdixis Pharmaceuticals	利用典型生物体、酶和昆虫，进行基因病理和生物研究	拜耳
Gene Logic	基因表现和生物信息系统的保密数据库	艾格福
Human Genome Science	应用高穿透技术筛选现有人类、微生物和农作物的基因	Pioneer HiBred
Incyte Pharmaceuticals	设计、开发和销售基因数据库产品、软件及相关的服务业务	孟山都，捷利康
Kimeragen	利用合成的小核苷酸去改进目标基因的序列	Pioneer HiBred， 艾格福
Mendel Biotechnology	利用一种典型的植物生物体，拟南芥（ <i>ara bidopsis</i> ）的基因进行有价值的农业基因变化研究	孟山都，Em- presaola Moderna
Millennium Pharmaceuticals	制药厂是研究生物遗传、基因和生物信息的权威	孟山都
Paradigm Genetics	诺华研究人员建立、应用基因技术研究农药与农作物的开发	拜耳
Xgris	应用 Axys 药业公司许可的技术，研究基因和它相关的化学机理	未公布

现代生物技术产业起始于医药领域，在过去十几年间，生物技术研究开发的 60% ~ 80% 集中在医药领域，主要是基因工程药物的研究和商品化。随着动植物转基因技术的不断发展，农业生物技术迅速

发展, 围绕转基因植物进一步去培育新品种, 改进农作物性能或新的生物农药以及未来的以植物基础生产的产品产量, 如生物酶、药品、专用化学品中的香精、香料和营养物质等等。

同时, 生物技术也转向工业化学品领域。

1.1.2 生物化工的发展概况

美国杜邦公司和国际 Genencor 公司率先开发了一种以微生物为基础的工艺, 它是使用单一碳水化合物原料生产1,3-丙二醇 (3G), 3G是 3GT 的中间体, 它相似于聚对苯二甲酸乙二醇酯形成的聚酯方式, 提高了产品性能。

其他如微生物法生产丙烯酰胺、脂肪酸、己二酸、癸二酸、聚 β -羟基丁酸酯等产品的生产, 已达到一定的工业规模。维生素连续发酵制乙醇的技术已开发成功。在农药方面, 许多新型的生物农药不断问世。在环保方面, 固相酶处理氰化物已达实用化水平。生物技术支撑产业中的生物反应器已进入新一代生化反应研究, 一旦突破, 将出现由生物技术生产的成批的石油化工二次产品。生物技术的开发在国际上已从医药领域转向大宗化学品领域, 用生物资源制甲醇、乙酸、丙酮、丁醇、纤维素衍生物, 以纤维素代替粮食资源已成为发展的必然趋势。据报道, 用生物催化开发的有机化工产品如表 1-2 所示。

表 1-2 生物催化开发的有机化工产品

产 品	原 料	工业化年份
L-氨基酸	乙酰基-DL-氨基酸	1969
L-天氨氨酸	反丁烯二胺	1973
6-氨基青霉素酸	青霉素 G	1973
高果糖谷物糖浆	葡萄糖	1974
L-顺丁烯二酸	反丁烯二胺	1974
低乳糖牛乳	牛乳	1977
L-丙氨酸	L-天氨氨酸	1982
丙烯酰胺	丙烯腈	1985
乙醇	糖蜜	早已工业化
葡萄糖	淀粉	开发中
脂肪酸	植物油和脂肪	开发中
环氧化合物	烯烃	开发中

日本大的化学公司 21 世纪发展规划（见李祥君“有机化工原料通讯”（1），1，1995。）中大部分已将生物技术列入主要战略见表 1-3。

表 1-3 日本大公司 21 世纪生物技术发展战略

公司名称	2001 年销售额 /亿美元	目 标	主要战略
旭化成	246	成为世界第五大公司	生物技术、医药、功能产品多种经营
凌化成	164	成为世界第十大化学公司，功能产品占销售额 50%	信息、电子、新材料、医药、有机精细化学品
住友化学	172	国际销售总额的 30%	专用化学品占 60%
三菱油化	82	大宗化学品以外的产品占 50%	精细化学品、生物技术、农用化学品、新材料、新聚合物
三井石化	41	综合性化学公司，专用化学品占销售额 50%	农用化学品、生物技术、精细化学品、光电子、光盘
日本触媒	25	6.55 亿美元的销售额来自新领域	信息贮存、光电子、环境、精细陶瓷、生物技术

日本发酵工业协会预测到 2000 年生物技术化工有关产业中的比率如表 1-4。

表 1-4 日本 2000 年生物技术在化工有关产业中比率

领 域	应用规模 /兆日元	生物技 术比率	领 域	应用规模 /兆日元	生物技 术比率
农林水产	2.0	10.6	食品	4.2	22.7
纸-纸浆	0.1	5.0	化学	2.6	13.4
医疗药品	3.2	40.0	农药	0.1	30.0
资源能源	0.8	2.4	实用杂务	1.4	1.59
电子技术	0.6	3.4	生物技术研究	0.6	—

美国基因技术公司对 2000 年有关基因重组技术的市场预测表明，生物技术产品正从医药领域转向大宗化学品的生产。而改造现有生物化工产品的生产技术，开发生物技术生产化工产品的新工艺以及开发支撑技术包括生化反应器，新的分离提纯技术及传感器等都将是今后