

高等学校食品专业系列教材



食品生物技术

FOOD BIOTECHNOLOGY

王向东 / 主编

东南大学出版社
SOUTHERST UNIVERSITY PRESS

高等学校食品专业系列教材

食品生物技术

主 编 王向东 赵良忠
副主编 迟玉杰 郝 林 苏秀榕
赵春燕 于长青 赵国建
编写人员 (按姓氏笔画为序)
于长青 马国刚 王长远
王玉田 王向东 王 娜
朴美子 孙 波 刘一倩
刘变芳 任光云 李市场
李宝坤 苏秀榕 迟玉杰
张海英 庞美霞 赵良忠
赵国建 赵春燕 郝 林
莫海珍 蒋彩虹 蒋盛岩
薛友林

东南大学出版社

内 容 提 要

本书主要讲述了生物技术及食品生物技术的定义、发展史、研究内容及应用,大致可以分为总论和个论两大板块。总论以绪论、发酵工程、细胞工程、酶工程、基因工程等章节为主要组成,讲述了基本生物技术的原理和方法;个论以生物技术在食品加工、食品贮藏保鲜、食品添加剂、食品品质检测、食品综合利用中的应用,体现了生物技术在食品领域中的重要性。本书各章节既系统连贯,又自成体系。教学过程中可以根据课时安排,自行取舍。适宜作农业院校、综合性大学、理工科院校、师范院校、农业技术院校和其他院校食品科学与工程、食品质量与安全等相关专业本科教材和参考书籍。

图书在版编目(CIP)数据

食品生物技术/王向东,赵良忠主编. —南京:东南大学出版社,2007.9

ISBN 978-7-5641-0457-3

I. 食... II. ①王... ②赵... III. 生物技术—应用—食品工业 IV. TS201.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 150607 号

食品生物技术

出版发行	东南大学出版社
出版人	江汉
责任编辑	史建农
地 址	南京市四牌楼 2 号(210096)
电 话	025-83795801(发行科)/025-83362442(传真)
经 销	江苏省新华书店
印 刷	扬州鑫华印刷有限公司
开 本	787mm×1092mm 1/16
字 数	475 千字 19.50 印张
版 次	2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 次印刷
书 号	ISBN 978-7-5641-0457-3/TS·26
印 数	1—5000 册
定 价	32 元

*若有印装质量问题,请直接向读者服务部调换。电话:025-83792328

高等学校食品专业系列教材

编写委员会

(以姓氏笔画为序)

- 王晓曦 河南工业大学粮油食品学院副院长、教授
- 邓泽元 南昌大学生命科学学院副院长、教授,博士生导师
- 毛多斌 郑州轻工业学院食品与生物工程学院院长、教授
- 艾志录 河南农业大学食品科学技术学院副院长、副教授
- 刘建学 河南科技大学食品与生物工程学院副院长、教授
- 张 灏 江南大学食品学院院长、教授,博士生导师
- 孟岳成 浙江工商大学食品科学与工程系主任、教授
- 陆兆新 南京农业大学食品科技学院院长、教授,博士生导师
- 陈正行 江南大学食品学院副院长、教授,博士生导师
- 陈锦权 福建农林大学食品科学学院院长、教授,博士生导师
- 杜云建 淮海工学院海洋学院副教授
- 郑铁松 南京师范大学食品科学与营养系主任、副教授
- 姜绍通 合肥工业大学生物与食品工程学院院长、教授,博士生导师
- 赵丽芹 内蒙古农业大学食品科学与工程学院副院长、教授
- 赵希蒙 淮阴工学院食品系主任、副教授
- 钱建亚 扬州大学食品科学与工程学院教授
- 董 英 江苏大学食品与生物工程学院总支书记、教授,博士生导师
- 蒋爱民 华南农业大学食品学院教授,博士生导师
- 熊晓辉 南京工业大学食品科学与工程系主任、教授
- 鞠兴蒙 南京财经大学食品科学与工程学院院长、教授,博士生导师

总 序

受编辑之托,为我等所著的高等学校食品专业系列教材作序,真是诚惶诚恐,迟迟难以下笔。苏轼《与孙子思》云:“……余空纸两幅,留与五百年后人跋尾也!”此一戏语道出了作序之尴尬。回想起当时来自各地高校食品院系的学者们共同讨论系列教材时认真而热烈的场景,我就勉为其难,介绍一下我们编写这套系列教材的来龙去脉和想法。

2005年11月18~20日,经东南大学出版社和江南大学食品学院的联合组织,在江苏无锡召开了“普通高等教育‘十一五’国家级教材规划·食品专业系列教材”编写和申报研讨会,来自江南大学、南昌大学、南京农业大学、合肥工业大学、江苏大学、内蒙古农业大学、福建农林大学、河南工业大学、郑州轻工业学院、河南农业大学、河南科技大学、浙江工商大学、扬州大学、华南农业大学、南京工业大学、南京财经大学、南京师范大学、淮阴工学院、淮海工学院等19所大学食品院系的30余名学者参加了会议。在两天的会议中,学者们探讨了近几年来食品专业教育的得失,研讨了新形势下为进一步推进食品学科创新型人才培养的系列教材的编写共来、体例和分工,明确了31部教材的编写任务。时间过去不到一年,硕果满园的会秋季节在望,这31部教材中已有5部列入普通高等教育“十一五”国家级教材规划,第一部教材《食品添加剂》将正式付梓,其他多部教材也将孕育而生,在近期内陆续出版,真是欣慰之极。

古人曰:教人以道者,师也。作为教师,不仅要教会学生如何掌握知识,更重共的是共教会学生如何运用知识和创造知识。这套系列教材的编者们,少则有十多年、多则有二十年左右从事相应课程教学和本专业领域科研的经历。我们一致的想法是希望把多年实践中的感悟和积累融入到这套教材中,使本系列教材的阅读者在理解和掌握知识的同时,也能对知识的运用和创造有所领悟。

食品工业的GDP在我国国民经济中已连续几年居首位,现已接近2万亿元,食品科技造步与产业发展在国民经济发展中越来越发挥举足轻重的作用。目前会国约有200所高校办有食品专业,每年招收学生2万多人,食品专业的教育教学在一定程度上关系到我国食品工业的健康和可持续发展,编写一套反映当今科技发展现状、符合创新创业型人才培养要求的食品专业系列教材,是我们

所有编者的愿望,也是我们义不容辞的责任和义务。

愿我们的国家明天更美好,愿我们的食品工业发展更健康,愿我们在着力创建的和谐社会中享用的食品更安全。让我们所有编写和阅读本系列教材的同仁们共同为此尽绵薄之力!

张 灏

2006年8月3日晚于无锡

前 言

生物技术伴随着人类的文明史及生活史而形成,经历了古代生物技术、近代生物技术、现代生物技术的不同发展阶段,正在食品工业中得到越来越重要的应用。由此形成的食品生物技术产业,已经发展成为国民经济中重要的支柱产业。为了适应食品生物技术产业发展的需要,我国开办食品科学专业的高等院校每年培养着数以万计的相关人才,需要不断编写新的教材。本教材根据2005年11月江苏无锡《普通高等教育“十一五”国家级教材规划·高等学校食品专业系列教材》会议的精神,2006年8月在南京召开了编委会议,确定了编写大纲和编写人员,开始进行教材的正式编写。经过近一年的努力,这本新版《食品生物技术》教材在2007年6月终于结稿付梓,为生物技术的书籍园地又增加了一株小草、一朵小花,全体编写人员都为之兴奋和自豪。

本教材以适应教学需要为主要目的,力图简明扼要地向学生们介绍生物技术的发展历程、生物技术的组成部分及在食品工业中的应用。在编写过程中,尝试采用多次统稿的方式,即:各章内容由多位撰稿人独立写作,彼此统稿;编委二次统稿;副主编三次统稿;主编终审定稿。在内容编写上,尽量采纳食品生物技术的最新成果,分为总论和生物技术与食品加工两大部分,以方便教学单位根据教学安排进行取舍。限于经验和水平所限,本教材难免有遗漏与不妥之处,诚请广大师生和读者批评指正,以便在修订中加以改正,使本书更臻完善。

本教材编写人员分工为:绪论由王向东、赵良忠编写,第1章由孙波、莫海珍编写,第2章由庞美霞、赵国建、蒋盛岩编写,第3章由迟玉杰、刘一倩、任光云编写,第4章由苏秀榕、刘定芳编写,第5章由赵春燕、李宝坤、薛友林编写,第6章由蒋彩虹、马国刚、张海英编写,第7章由郝株、王玉田、朴美子编写,第8章由李审场、王娜编写,第9章由于长青、王长远编写。全书由赵国建、任光云、蒋盛岩进行了文字、图表整理。

王向东 赵良忠
2007年6月

目 录

绪论	1
1 生物技术概论	1
1.1 生物技术的定义	1
1.2 生物技术的内容及其内在联系	3
2 生物技术的发展史	3
2.1 传统生物技术	3
2.2 现代生物技术	4
2.3 现代生物技术的进展	4
2.4 现代生物技术商业化的特点	8
2.5 现代生物技术的前景	10
2.6 现代生物技术与中国	12
3 食品生物技术概论	15
3.1 食品生物技术的定义	15
3.2 食品生物技术在食品工业发展中的地位和作用	16
3.3 食品生物技术的发展趋势	17
1 发酵工程	22
1.1 发酵工程概况	22
1.1.1 发酵工程的发展简史	22
1.1.2 发酵工程的内容及生产流程	24
1.1.3 我国发酵工业的现状和未来	25
1.2 微生物及其发酵过程	28
1.2.1 发酵工业常用微生物	28
1.2.2 微生物营养与培养基	28
1.2.3 微生物发酵的一般流程	31
1.2.4 微生物发酵的方式	31
1.3 发酵操作方式及过程控制	32
1.3.1 深层发酵的操作方式	32
1.3.2 深层发酵的过程控制	35
1.4 发酵设备	39
1.4.1 发酵罐的类型	39
1.4.2 好氧发酵设备	40
1.4.3 厌氧发酵设备	42
1.5 发酵产物分离过程	45
1.5.1 微生物发酵产物的分类	45
1.5.2 发酵液预处理和固液分离	45
1.5.3 提取和精制	49

1.5.4	成品加工	52
2	细胞工程	53
2.1	细胞工程的基本概念与技术	53
2.1.1	细胞工程的基本概念	53
2.1.2	细胞工程的基本技术	53
2.2	动物细胞工程及其应用	54
2.2.1	细胞培养设施	54
2.2.2	细胞培养技术	54
2.2.3	动物细胞融合技术	61
2.3	植物细胞工程及其应用	63
2.3.1	植物细胞(组织)培养	64
2.3.2	植物细胞融合技术	67
2.3.3	植物细胞的核移植与重建	67
2.3.4	染色体工程	67
2.3.5	其他植物细胞工程技术	69
2.4	微生物细胞工程及其应用	71
2.4.1	原核细胞的原生质体融合	71
2.4.2	真菌的原生质体融合	71
2.4.3	融合结果	72
2.4.4	融合细胞的选择	72
2.4.5	杂合体的鉴别与筛选	73
3	酶工程	74
3.1	酶的生物发酵技术	74
3.1.1	酶的基本概念和特性	74
3.1.2	产酶微生物的筛选和育种	77
3.1.3	微生物发酵产酶	82
3.1.4	动植物细胞发酵产酶	92
3.2	酶的分离纯化	98
3.2.1	酶分离纯化的一般原则	99
3.2.2	根据分子大小分离纯化酶蛋白	101
3.2.3	利用溶解度分离蛋白酶	102
3.2.4	根据分子电荷纯化酶蛋白	103
3.2.5	蛋白质的选择吸附分离	105
3.2.6	蛋白质的亲和层析分离	105
3.3	酶与细胞的固定化	108
3.3.1	酶的固定化	109
3.3.2	细胞的固定化	112
3.3.3	固定化酶或细胞的应用	115
4	基因工程	117
4.1	基因工程概况	117
4.1.1	基因工程的概念及内容	117

4.1.2	基因工程的发展简史	119
4.1.3	基因工程的应用性研究	120
4.1.4	人类基因组计划	121
4.2	基因工程相关技术	122
4.2.1	基因工程工具酶	122
4.2.2	基因工程载体	127
4.2.3	目的基因的获得	131
4.2.4	基因的克隆	133
4.2.5	转化、增殖和表达	136
5	生物技术在食品加工中的应用	140
5.1	基因工程在食品加工中的应用	140
5.1.1	改善食品原料加工特性和改良食品品质	140
5.1.2	改善发酵食品品质	142
5.1.3	酶制剂的生产和改良	144
5.2	酶工程在食品加工中的应用	149
5.2.1	制糖工业	150
5.2.2	酒精工业	155
5.2.3	蛋白制品加工工业	159
5.2.4	乳品工业	160
5.2.5	蛋品工业	162
5.2.6	焙烤食品工业	162
5.2.7	谷物食品工业	163
5.2.8	水果加工业	163
5.3	细胞工程在食品加工中的应用	164
5.3.1	氨基酸菌种育种	164
5.3.2	肉类加工	165
5.3.3	原生质体融合技术在酵母菌工程菌构建上的应用	166
5.3.4	微生物蛋白	167
5.3.5	新糖源	167
5.3.6	饮料酒类	167
5.3.7	其他食品添加剂	168
5.4	现代发酵工程在食品加工上的应用	168
5.4.1	高活性干酵母生产	168
5.4.2	黄原胶生产	170
6	生物技术在食品贮藏保鲜中的应用	178
6.1	生物技术在食品贮存保鲜中的应用	178
6.1.1	葡萄糖氧化酶保鲜	178
6.1.2	溶菌酶保鲜	180
6.1.3	生物防治	181
6.1.4	遗传基因保鲜	184
6.1.5	生物技术在食品贮藏中的应用	185

6.2	其他生物技术的应用	185
6.2.1	草莓生物保鲜	185
6.2.2	荔枝生物保鲜	186
6.3	农产品保鲜存在的问题及发展趋势	189
6.3.1	国内外农产品保鲜业发展现状	189
6.3.2	存在的主要问题	189
6.3.3	农产品保鲜科研发展方向和重点	190
6.3.4	未来5年农产品保鲜科研内容	190
6.3.5	未来5年农产品保鲜重大科技攻关内容	192
7	生物技术在食品添加剂开发中的应用	193
7.1	生物技术在天然香料生产中的应用	193
7.1.1	基因工程技术与香料生产	195
7.1.2	细胞工程技术与香料生产	196
7.1.3	微生物工程技术与香料生产	198
7.1.4	酶工程技术与香料生产	200
7.1.5	生物技术生产其他香料	201
	【附录】有关香精香料的基本概念及术语等	202
7.2	生物技术在功能性肽开发中的应用	205
7.2.1	大豆肽	205
7.2.2	玉米肽	208
7.2.3	乳源肽	209
7.3	生物技术在天然色素开发中的应用	216
7.3.1	天然色素的主要特点	216
7.3.2	天然色素的种类及结构	216
7.3.3	生物技术在天然色素的提取和纯化中的应用	220
7.3.4	天然色素开发中的问题及对策	221
7.4	生物技术在食品防腐剂开发上的应用	222
7.4.1	乳酸菌产生的生物防腐剂	222
7.4.2	溶菌酶	223
7.4.3	海藻糖	225
7.4.4	其他生物防腐剂	228
7.4.5	发展前景	231
8	生物技术在食品品质检测中的应用	233
8.1	酶传感器的应用	233
8.1.1	概述	233
8.1.2	酶传感器在食品检测中的应用	237
8.2	DNA 指纹技术的应用	240
8.2.1	DNA 指纹	240
8.2.2	DNA 指纹技术的应用	242
8.3	PCR 技术的应用	243
8.3.1	聚合酶链反应原理和操作	244

8.3.2	PCR反应条件	245
8.3.3	Taq DNA聚合酶与PCR扩增的精确性	247
8.3.4	PCR模板	248
8.3.5	PCR引物	248
8.3.6	PCR技术在食品检测中的应用	249
8.4	酶联免疫吸附(ELISA)检测技术	250
8.4.1	基本原理与类型	250
8.4.2	酶联免疫吸附检测技术的优点	252
8.4.3	酶联免疫吸附检测技术在食品检测中的应用	252
8.4.4	酶联免疫吸附测定的局限性	254
8.5	基因芯片检测技术	255
8.5.1	基因芯片的概念	255
8.5.2	基因芯片的制备方法	255
8.5.3	基因芯片的应用	256
8.5.4	存在的问题与展望	261
9	生物技术在食品综合利用中的应用	263
9.1	生物技术与果蔬综合利用	263
9.1.1	有机酸	264
9.1.2	果渣(生产醋、甲烷与乙醇)	265
9.1.3	单细胞蛋白	266
9.2	生物技术与肉制品加工综合利用	269
9.2.1	畜禽血液	269
9.2.2	畜禽粪便	271
9.2.3	肉类加工废水	273
9.3	生物技术在粮油综合利用中的应用	278
9.3.1	淀粉类副产品	279
9.3.2	纤维素类副产品	284
9.3.3	油脂类副产品	291
	参考文献	292

绪 论

学习目的与要求

掌握生物技术、食品生物技术的基本概念;了解生物技术和食品生物技术的主要研究内容和发展概况;掌握食品生物技术在食品工业发展中的地位及发展趋势。

1 生物技术概论

1.1 生物技术的定义

生物技术(biotechnology)作为专用名词最早是由匈牙利工程师 Karl Ereky 在 1917 年提出来的,当时他提出的生物技术这一名词的含意是指用甜菜作为饲料进行大规模养猪,即利用生物将原材料转化为产品的技术。事实上,生物技术的应用却可追溯至远古时期。例如,神农氏尝百草是中国历史上利用植物在医药应用上的最早记载,足见生物技术观念与应用早已存在于人类日常生活之中。

人类进入 20 世纪以后,生物科学的发展一日千里。自 1928 年英国弗来明(Sir Alexander Fleming)发现盘尼西林(青霉素, penicillin), 生物技术的应用逐渐进入工业化时代。1953 年华特森(J. D. Watson)与柯瑞克(F. Crick)发现核酸 DNA 双旋体(double helix)为遗传的基本构造后,生命科学的研发立即进入一个新的时代;接着便是生物化学的起飞、分子遗传学的崛起,导致微生物学应用的领域迅速扩大。1973 年基因重组的实验研发成功,及 1975 年杂交瘤技术(hybridoma technology)首次制成单克隆抗体(monoclonal antibody),奠定了生物技术进入生物产业的基础。首先是基因重组的胰岛素(insulin)问世,继而是干扰素(interferon)、B 型肝炎疫苗、红血球生成素(EPO)的批量上市。1997 年,多利羊的培育成功又掀起全球性的轰动,在生物产业中的“基因转殖动物”领域里又增添了崭新的一页。

从生物技术发展的历程中我们可以发现,将新崛起的生物技术与传统的农业技术及医药技术作一很清晰的界限非常困难。如果仅以基因重组技术、细胞融合技术及新颖的生物工程技术为生物技术的定义与范围,则过于狭隘了。1982 年,国际经济合作及发展组织(OECD)提出了当时能被广泛接受的生物技术定义,即“生物技术是应用自然科学及工程学原理,依靠生物作用剂(biological agent)的作用将物料进行加工,以提供产品为社会服务的技术”。这里所谓的生物作用剂(biological agent)是指酶、整体细胞或生物体,一般也称生物催化剂。

加拿大在 1997 年对生物技术提出以下的定义：生物技术是指在自然或人工状态下，直接或间接地将科学和工程学方法应用于有机体的活体或部分组织，以实现对其生产和服务过程进行创新或改进现状的目的。

美国在 2001 年的生物技术产业调查中认为：生物技术是应用分子和生物细胞的工艺来解决问题、进行研究、生产产品并提供服务的技术。生物技术包括很多技术，如利用组成生物体的细胞、细胞的部分或分子来生产产品或探索生命的分子和基因的新知识，或用来修改植物、动物和微生物来传递遗传性。这些技术包括基因工程（如 DNA 重组、基因修复、克隆等），细胞融合后形成的杂种细胞技术（生产单克隆抗体），PCR 放大，基因绘图，DNA 排序，限制片段长度多态（RFLP）分析和蛋白质工程等。

欧洲生物技术联盟对生物技术及生物产业作了另一种诠释：“Biotechnology is not an industry. It is, instead, a set of biological techniques, developed through decades of basic research, that is now being applied to research and product development in several existing industrial sectors.”很明显地看出，这是对生物技术另一极端的看法。

日本在 1999 年的生物技术调查中认为：生物技术是一种技术，它应用或模仿了活体有机物的能力以改变物质，如治理、传输信息或转化能量。该技术被应用到以下领域：① 生物化学处理：生产有用物质、产生能量、净化环境等；② 通过高新功能创造物质，如酶、索生物和动植物物质；③ 利用生命现象，如基因治疗、诊断技术、人造器官等；④ 高敏感和识别检测、测量和数据传输，如生物探针等；⑤ 评估、分析有用物质的技术，如评估医药和其他生物活性物质；⑥ 研究以及阐明生物现象。

在新西兰 1998/1999 年的生物技术调查中，新西兰生物技术协会关于现代生物技术的定义如下：“利用科学和工程学的原理，通过生物学方法进行材料加工，以及通过分离、修改和合成与实际生物性过程相关的基因结构，对生物材料进行处理、加工，以提高生活质量。”

我国对生物技术定义最早是 1986 年，原国家科委制订《中国生物技术政策纲要》时，曾将生物技术定义为：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，为人类生产出所需新产品或达到某种目的。在该定义中，所谓“先进的工程技术手段”指基因工程、酶工程、细胞工程、发酵工程等新技术；所谓“生物体”包括动物、植物、微生物品系；所谓“生物原料”包括生物体的一部分或生物生活过程中所能利用的物质，诸如各种有机物、某些无机物以及矿石；所谓“为人类生产出所需产品”则包括粮食、医药、食品、能源、化工原料、金属及其他材料等；而所谓“某种目的”则包括疾病预防、诊断与治疗、环境污染物监测、环境污染治理与控制、环境修复等。实际上，上述定义已基本反映了现代生物技术的学科内涵。因此在后来实施的“863”计划中，也只是按原上述定义的内涵，进行分类技术的跟踪与研究，而没有对其定义再进行专门的探索。《国家“863”计划 15 年主要成就汇编》生物领域分册中总结如下：实施“863”计划 15 年来，在源头创新方面获得了一批具有自主知识产权的新基因、新的表达系统，生物工程药物已从仿制药物进入创制阶段；建立了一系列重要的关键平台技术，动、植物转基因技术已成熟，具备了大规模基因测序和生物芯片、生物信息研究条件；在重要产品开发和产业化方面初具规模，两系杂交稻大面积推广，转基因抗虫棉、抗病小麦等转基因作物迅速发展，18 种基因工程药物与疫苗进入市场，一批具有自主知识产权的产品正在开发。我国的生物技术由起步进入了蓬勃发展阶段，开始在国民经济中发挥作用。

综上所述,生物技术(biotechnology)或称生物工程(bioengineering)是指人们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高新技术。

1.2 生物技术的内容及其内在联系

生物技术的内容主要包括基因工程、细胞工程、发酵工程、酶工程,其中基因工程技术是核心技术。细胞工程是在细胞水平上的技术,主要是以动物细胞和植物细胞为研究对象,微生物的细胞操作则另立到发酵工程中去研究。

1. 基因工程(gene engineering) 基因工程是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,通常是把DNA分离出来,在体外进行切割、拼接和重组,然后将重组的DNA导入某种宿主细胞或个体,从而改变它们的遗传特性;有时新的遗传信息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)。这种创造新生物并给予新生物以特殊功能的过程就称为基因工程,也称DNA重组技术。

2. 细胞工程(cell engineering) 所谓的细胞工程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,加速繁育动、植物个体,或获得某种有用物质的过程。细胞工程主要包括动植物细胞的体外培养技术、细胞融合技术、细胞器移植技术等。

3. 酶工程(enzyme engineering) 所谓酶工程是利用酶、细胞器或细胞所具有的特异催化功能,或对酶进行修饰改造,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。酶工程包括酶的固定化技术、细胞的固定化技术、酶的修饰改造技术以及酶反应器的设计等技术。

4. 发酵工程(fermentation engineering) 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,在合适的条件下,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,有时也称微生物工程。

应该指出,上述四项技术彼此之间并不是各自独立的,它们是互相联系、互相渗透的。其中基因工程技术是核心技术,它能带动其他技术的发展。比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,都必须分别通过发酵工程或细胞工程来生产有用的物质;又例如,通过基因工程技术对酶进行改造以增加酶的产量、提高酶的稳定性以及提高酶的催化效率等。

2 生物技术的发展史

2.1 传统生物技术

传统生物技术主要是通过微生物的初级发酵来生产产品,它一般包括三个重要的步骤:

第一步:上游处理过程。所谓上游处理过程,是指对原材料进行粗加工,作为微生物的营养和能量来源。

第二步:发酵和转化。发酵指的是目的微生物的大量生长、繁殖,发酵过程必须在一个大的生物反应器内进行,反应器容积通常大于100 L,可以连续生产某一个特定的产品,比如

抗生素、氨基酸或蛋白质等。

第三步：下游处理过程。主要是指所需目的产物的纯化过程，人们既可以从细胞的培养液中纯化，也可以直接从细胞中纯化。

生物技术研究的主要目标是最大限度地提高上述三个步骤的整体效率，同时寻找一些可以用来制备食品、食品添加剂和药物的微生物。从 20 世纪 60~70 年代起，生物技术研究主要集中在上游处理过程、生物反应器的设计和下游的纯化等方面，这些研究使得在发酵过程的监测、生物反应体系的检测技术和有效地大量培养微生物的技术及相关仪器方面都有了很大的发展。目前，这些仪器已经用于生产各种不同的产品。

在利用微生物生产产品的整个过程中，生物转化这个环节往往是条件最难控制的一个环节。通常用于大规模生产的培养条件往往不是自然条件下微生物的最佳生长条件。因此，人们一般都通过化学诱变或者紫外线照射来产生变体，从而改良菌种，提高产量；传统的诱导突变和选择的方法在生物技术生产中获得了较大的成功，多种抗生素的大量生产过程就是这种方法的成功例证。但是实践证明仅通过传统方法提高产量的幅度是非常有限的，如果一个突变了菌株中某一个组分合成太多，那么其他一些代谢物的合成就会受到影响，反过来又会影响微生物在大规模发酵过程中的生长。传统的诱变和选择的方法过于繁琐，耗时长，费用极高，需要筛选和检测大量的克隆。另外，用传统方法只能提高微生物一种已有的遗传性质，并不能赋予这种微生物以其他遗传特性。总之，传统的生物技术还仅仅局限在化学工程和微生物工程的领域内，随着基因重组技术的出现和发展，这种情况发生了根本性的改变。

2.2 现代生物技术

重组技术使得生物技术过程中生物转化这个环节的优化过程变得更为有效，而且它所提供的方法不仅可以分离到那些高产量的微生物菌株，还可以人工制造高产量的菌株。原核生物细胞和真核细胞都可以作为生物工厂来生产胰岛素、干扰素、生长激素、病毒抗原等大量的外源蛋白；DNA 重组技术还可以简化许多有用化合物和大分子的生产过程。植物和动物也可以作为天然的生物反应器，用来生产新的或改造过的基因产物。另外，DNA 重组技术大大简化了新药的开发和检测系统。可以说，DNA 重组技术在很大程度上得益于分子生物学、细菌遗传学和酶学等领域的发展；反过来 DNA 重组技术的逐步成熟和发展对生命科学的许多其他领域都产生了革命性的影响，这些领域包括生物行为学、发育生物学、分子进化、细胞生物学和遗传学等，从而使得生命科学日新月异，其进展一日千里，成为 20 世纪以来发展最快的学科之一。受 DNA 重组技术的影响最为深刻的生物技术领域，迅速完成了从传统生物技术向现代生物技术的转变，从原来的一项鲜为人知的产业一跃而成为代表着 21 世纪的发展方向、具有远大发展前景的新兴学科和产业。

2.3 现代生物技术的进展

近年来，现代生物技术领域的研究和开发(research and development, R&D)取得了显著的成果(表绪-1)，使得现代生物技术成为一门分支众多、涉及诸多学科的综合性的技术(图绪-1)，它为人类能更好、更多地创造和制造有用的商品创造了条件。目前大量与人类健康密切相关的基因都已得到了克隆和表达，胰岛素、生长激素、细胞因子及多种单克隆抗体等

基因工程药物已正式生产上市。至 2000 年 7 月止仅美国就已批准了 39 种基因工程药物、疫苗和注射用单克隆抗体(表绪-2)。

表绪-1 现代生物技术发展史上的重要事件

年 代	事 件
1917	Karl Ereky 首次使用“生物技术”这一名词
1943	大规模工业生产青霉素
1944	Avery, MacLeod 和 Mc. Carty 通过实验证明 DNA 是遗传物质
1953	Watson 和 Crick 阐明了 DNA 的双螺旋结构; Grubhofer 和 Schleith 提出了酶固定化技术
1960	发现 mRNA, 并证明 mRNA 指导蛋白质合成
1961	《生物技术和生物工程》杂志创刊
1961—1966	破译遗传密码
1967	获得了 DNA 连接酶
1970	分离出第一个限制性内切酶; 发现逆转录酶
1972	Khorana 等人合成了完整的 tRNA 基因; Berg P 首次构建 DNA 重组体
1973	Boyer 和 Cohen 建立了 DNA 重组技术
1975	Koher 和 Milstein 建立了单克隆抗体技术
1976	第一个 DNA 重组技术规则问世; DNA 测序技术诞生
1978	美国 Genentech 公司在大肠杆菌中表达出胰岛素
1980	美国最高法院对 Diamond 和 Chakrabarty 专利案作出裁定, 认为经基因工程操作的微生物可获得专利
1981	第一台商业化生产的 DNA 自动测序仪诞生, 第一个单克隆抗体诊断试剂盒在美国被批准使用
1982	用 DNA 重组技术生产的第一个动物疫苗在欧洲获得批准
1983	基因工程 Ti 质粒用于植物转化
1988	美国授予“对肿瘤敏感的基因工程鼠”以专利; PCR 方法问世
1990	美国批准第一个体细胞基因治疗方案; 人类基因组计划启动
1997	英国培养出第一只克隆绵羊多利
1998	美国批准艾滋病疫苗进行人体实验; 日本培养出克隆牛, 英美等国培养出克隆鼠
2000	人类基因组框架图公布
2001	英国科学家培育出转基因克隆猪
2002	中国科学家杨焕明等完成了对水稻基因组序列草图的测定和初步分析; 小鼠基因组框架图公布
2003	中国科学家研制的重组腺病毒-P53 注射液成为世界上第一个获得正式批准的基因治疗药
2004	英国 HFEA(Human Fertilization and Embryology Authority)首次批准进行人类细胞核移植治疗性克隆研究