



国外优秀科技著作出版专项基金资助

工业生物技术 译著系列

# 工业生物转化过程

## Industrial Biotransformations

【原著第二版】

安吉斯·李斯

(Andreas Liese)

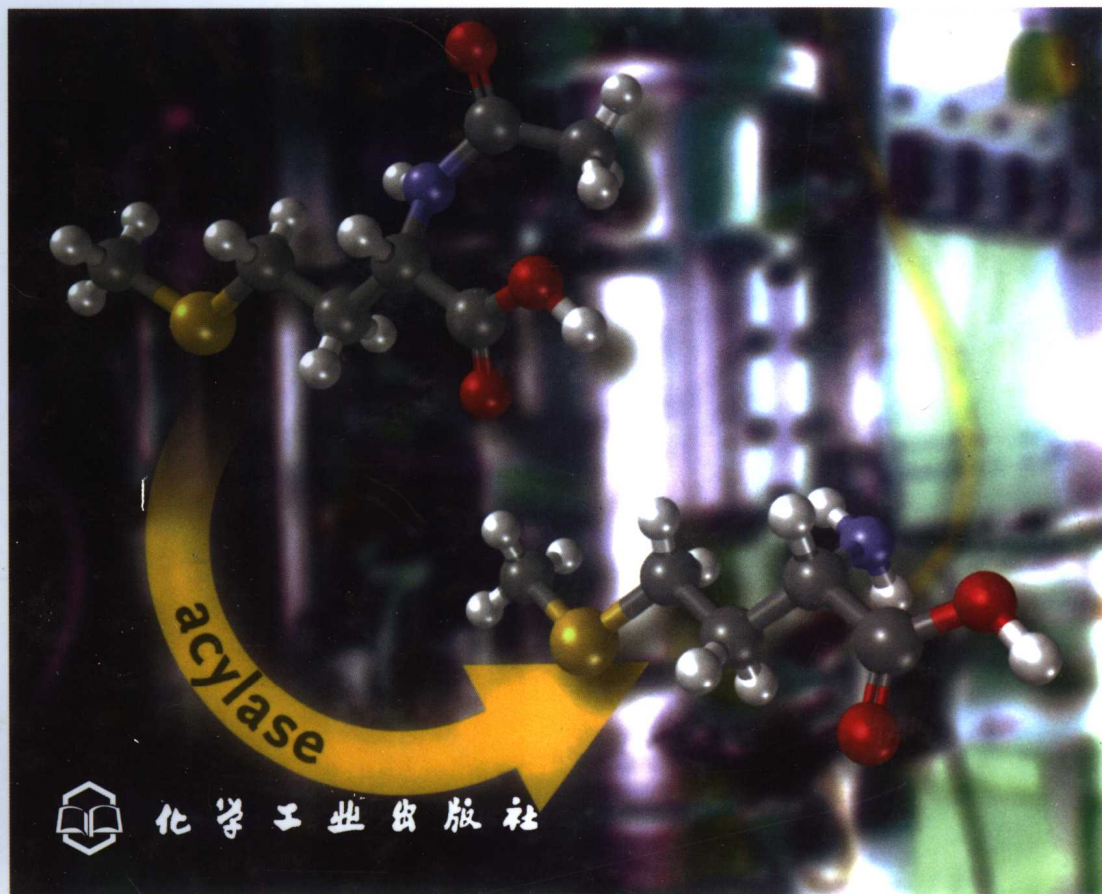
[德] 卡斯滕·希尔贝克

(Karsten Seelbach) 著

克里斯汀·温椎

(Christian Wandrey)

欧阳平凯 林章凛 主译



化学工业出版社

清华大学出版社

ISBN 7-302-11111-1

# 工业生物转化过程

Industrial Biocatalysis

【内容简介】

本书共分三章

1. 绪论

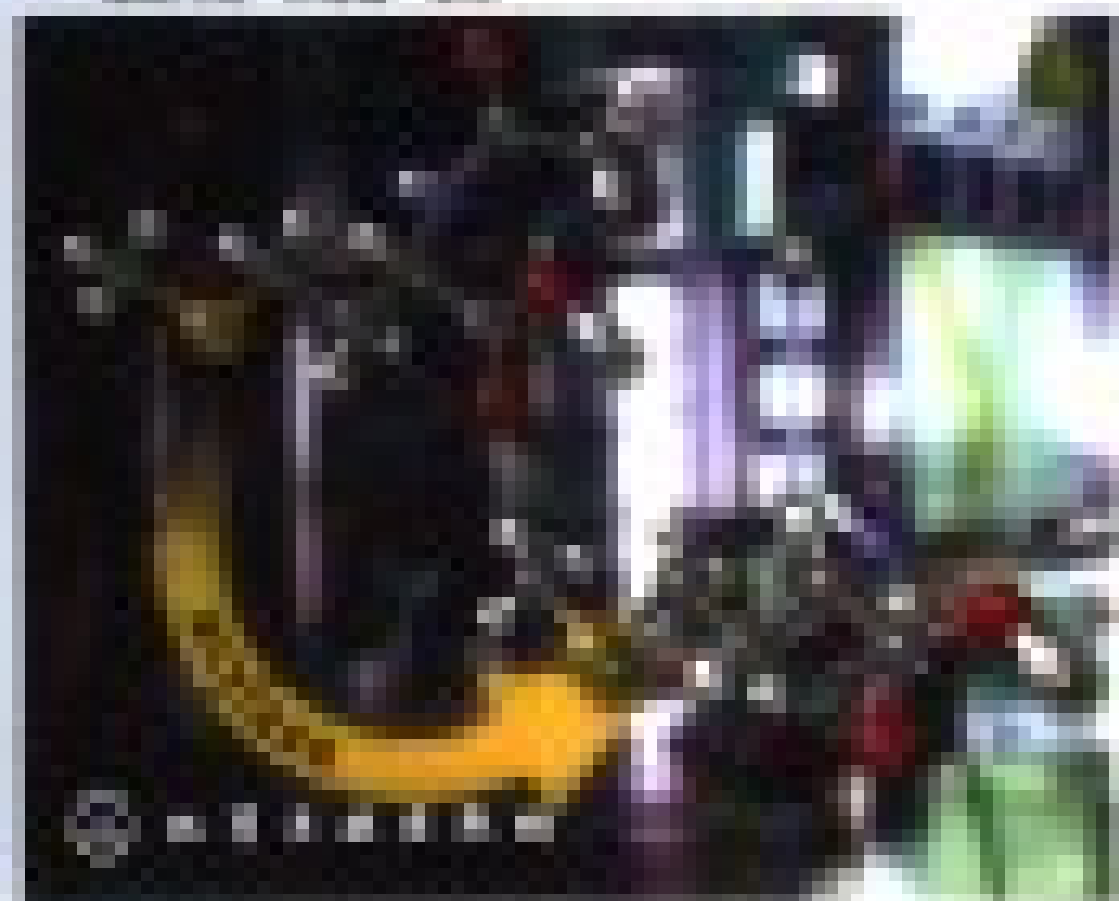
2. 工业生物转化过程

3. 工业生物转化过程

4. 工业生物转化过程

5. 工业生物转化过程

6. 工业生物转化过程



清华大学出版社



国外优秀科技著作出版专项基金资助

Q81  
4042=2

工业生物技术译著系列

# 工业生物转化过程

## Industrial Biotransformations

(原著第二版)

[德] 安吉斯·李斯    卡斯滕·希尔贝克    克里斯汀·温椎    著  
(Andreas Liese)    (Karsten Seelbach)    (Christian Wandrey)  
欧阳平凯    林章凜    主译



化学工业出版社

· 北京 ·

## 图书在版编目 (CIP) 数据

工业生物转化过程: 第2版/[德]李斯(Liese, A.),  
[德]希尔贝克(Seelbach, K.), [德]温椎(Wandrey,  
C.)著; 欧阳平凯, 林章凛主译. -- 北京: 化学工业出版社,  
2007.10

(工业生物技术译著系列)

书名原文: Industrial Biotransformations

ISBN 978-7-122-01283-8

I. 工… II. ①李…②希…③温…④欧…⑤林… III. 生  
物工程 IV. Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 155268 号

Industrial Biotransformations, Second edition/by Andreas Liese, Karsten Seel-  
bach, Christian Wandrey.

ISBN 3-527-31001-0

Copyright© 2006 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. All  
rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by Wiley-  
VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

本书中文简体字版由 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim 授权  
化学工业出版社独家出版发行。

未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分, 违者必究。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2007-2958

---

责任编辑: 赵玉清

文字编辑: 向东

责任校对: 郑捷

装帧设计: 潘峰

---

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)

印刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装订: 三河市万龙印装有限公司

720mm×1000mm 1/16 印张32 $\frac{3}{4}$  字数673千字 2008年1月北京第1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: 68.00 元

版权所有 违者必究

## “工业生物技术译著系列”前言

生物技术在 20 世纪 80 年代与 90 年代分别为生物医药与农业带来了革命性的飞跃。以生物催化与生物转化为主要内容的工业生物技术，被视为生物技术的第三次重大应用，已成为发达国家的重要科技与产业发展战略。我国在政府和同行专家的大力支持下于 2003 年批准了第一个生物催化和生物转化的国家 973 项目。在该 973 项目的组织过程中，我们首先注意到了一本由德国几位著名专家编写的“industrial biotransformations”。该书是迄今为止世界上第一部汇集工业生物转化过程的权威著作。因此，着手翻译了这本书，以供 973 项目组内部使用，并在化学工业出版社的建议和支持下于 2005 年 8 月公开出版该书。在此期间，我们又陆续看到国外出版的一些非常好的工业生物技术图书（主要是 Wiley 出版社），逐步产生了做一个“工业生物技术译著系列”的想法，以介绍国外该领域的工作经验和最新进展，为我国的工业生物技术的发展做些贡献。

“工业生物技术译著系列”得到了杨胜利院士和同行们的大力支持。该系列丛书由化学工业出版社出版。我们非常欢迎国内外同行推荐该领域的好书。原版书出版社不限于 Wiley。原则上，选择这些书的条件是：内容符合工业生物技术、水平较高、互相之间没有太多重叠、有较宽泛的读者群。

杨胜利  
林幸涛

2005 年 8 月 28 日

## 第二版译序

---

四年前（2003年），在生物催化和生物转化国家“973”项目的组织过程中，我们注意到了这本由德国著名专家编写的“Industrial Biotransformations”（第一版），并着手翻译，之后交予化学工业出版社于2005年出版。2006年在德国和主要作者 Wandrey 教授交谈的时候，得知第二版（英文）已经交稿，即将出版。我们知道，该书的第一版，包括之后的中文版，得到了众多同行的认可和好评。当2006年夏天 Wandrey 教授作为清华大学-壳牌讲席教授团的一员到清华大学讲学期间，我们和他进一步讨论了该书的新版，决定启动第二版的翻译。

与第一版相比，第二版的重点仍是“过程”一章。随着生物转化研究的发展，近年来出现了很多新的被公开的生物转化过程，或者原有的转化过程被逐步取代。于是原著者在第一版的基础上经过完善与修订，新增了30多个生物转化过程，约占过程数的20%。同时，对于第一版中已有过程的结构式、化合物名称、过程参数、生产厂家、流程图等细节进行了全面的修订。除此之外，第1章“工业生物转化的历史”中增加了一部分新内容：生物化学工程的历史。第3章“逆合成生物催化”和第4章“通过分子工程进行工业酶的优化”都是全新的章节。前者基于传统的有机化学，阐述了由生物催化的经典的化学逆合成方法，后者介绍了酶的进化技术。第5章“生物反应工程基础”中增加了单元操作、生物反应器的放大等内容，充实了生物催化剂的回收和利用一节，删除了生物催化剂的生物合成的内容。另外，内容编排在顺序上有所调整。第7章“工业生物转化的定量分析”是另外增加的一个小章节。在这章中，作者对各类过程进行了定量分析，以使读者能够对生物转化工程的现状有一个整体的认识。

工业生物技术，或者按欧洲现在流行的称呼“白色生物技术”，是指在工业规模的生产过程中使用或部分使用生物技术，例如采用细菌、酵母和真菌等微生物活体细胞或其产生的酶为催化剂进行物质转化，生产化学品、材料、食品、饲

料、纸张、纺织品和能源等。欧洲一直走在白色生物技术的前沿。我们希望这本书能为我国的工业生物技术研究者提供宝贵的参考素材，推动我国的生物催化和生物转化的产业化工作。同时，我们相信不久会有《工业生物转化过程》的第二版面世。

南京工业大学的同事为本书的第一版翻译做了大量的工作。本书第二版由南京工业大学欧阳平凯院士和清华大学林章凛教授主译，具体翻译工作主要由清华大学负责，其中郑静、关宏、徐丽华、蔡真、陈勇、李盼、张涛、陈博、任川、黄哲、吴伟、华卉、徐望晖、张婧青、马敦超、薛锐等参与了翻译和校对工作，郑静同时做了大量的协调工作。另外，我们感谢化学工业出版社的大力支持。

感谢我们的家人在该书翻译过程中的支持。

欧阳平凯

林章凛

2007.9

# 第一版译序

---

生物催化和生物转化是利用生物体系如细胞或酶作为催化剂实现物质转化的途径。人类利用生物催化和转化进行物质加工的实践具有悠久的历史。公元前，人类就已经利用天然的微生物（酶）生产奶酪和酒。进入工业革命时代之后，人们开始对天然微生物进行筛选和诱变，生产某些简单的代谢物，如氨基酸、有机酸和维生素。20世纪60年代开始进入到若干大宗化学品和精细化学品的生产，但应用范围仍比较狭窄。进入21世纪后，化石资源与能源的短缺和对环境的关注促进了生物催化和转化的重新崛起。同时，微生物多样性的研究，基因组学、基因工程、代谢工程的快速发展，以及现代过程工程原理和手段对生物催化和转化领域的渗透，为人类利用生物酶和合成途径来生产化学品创造了前所未有的机会。生物技术在20世纪80年代与90年代分别为生物医药与农业带来了革命性的飞跃。以生物催化与生物转化为主要内容的工业生物技术，将是生物技术的第三次重大应用。

生物催化与生物转化研究已成为发达国家的重要科技与产业发展战略。欧美日本已不同程度制定出了在今后几十年内用生物过程取代化学过程的战略计划。OECD提出：“生物催化技术是工业可持续发展最有希望的技术”。美国的一份政府资助的报告则提出，到2020年通过生物催化技术实现化学工业的原料、水资源及能量的消耗降低30%，污染物排放和污染扩散减少30%。这将对包括传统化学工业、医药工业及农业在内的各产业带来极其深远的影响。美国能源部2002年开始大规模资助微生物网络的应用基础研究。生物催化和转化也已成为国外著名生物技术公司以及化学品公司（尤其是欧洲公司）的争夺热点。我国则在政府和同行专家的大力支持下于2003年批准了第一个生物催化和生物转化的国家973项目。

在973项目的组织过程中，我们注意到了这本由德国的几位著名专家编写的“*industrial biotransformations*”。国际上，生物催化和生物转化的应用研究大多是在以赢利为目的的公司里进行的。传统上欧洲公司在该领域占主导地位。该书是迄今为止世界上第一部汇集工业生物转化过程（*biotransformations*）的权威著作，包括了一百多个案例的详尽资料，涉及很多高附加值药物和化学品的生物制造。如作者在其序言中提到的，由于商业上保护机密和产权的缘故，很多的内容以前没有公开发表过。作者经过不懈的努力，通过各种合法的渠道，包括个人的渠道，收集到了这些工业化的过程。我们认为，这本书将为我国的生物催化和生物转化的研究者提供非常宝贵的参考素材，推动我国的生物催化和生物转化的产业化工作，因此，于2003年着手翻译这本书。原先设想是只供973项目组内部使用，后在化学



工业出版社编辑的建议和支持下决定出版译稿。

南京工业大学的韦萍，卢定强，周华和贾红华参加了本书的文字翻译和大量图表的绘制。清华大学的李盼、蔡真、陈博和陈勇参与了书稿的校对以及索引工作。

感谢我们的家人在该书翻译过程中的支持和细心照顾。

欧阳平凯

林章凜

2005.3

# 第一版序言

---

写这本书的主要动力来自于想收集有关工业上重要的一步生物转化过程的信息。在本书，我们想显示，远多于潜在的使用者所意识到的，很多的酶催化过程在实际应用上正变得日益重要。现在依然有种偏见，认为生物转化只有在那些经典的化学合成失败的地方才有用武之地。而且有一种普遍的看法认为，有关的生物催化剂得不到，即使能得到，也太昂贵，不稳定，而且只能在水溶液中使用。我们希望，本书汇集的工业生物转化过程在将来能影响合成研发的决策，考虑合成的方案时结合使用一步生物转化。

因此，我们下了很大的工夫明确描述我们收集的转化过程中使用的底物、催化剂、产物以及尽可能多的反应条件。当流程图可以得到、或者可以从反应细节推导的时候，我们就会给出这些流程图。有些转化过程的参数还不完全，因为这些信息是很难获得的。然而，我们坚信，给出的反应细节应该足够可以让大家对相应的过程参数有大体的把握。最后，描述了产品的用途，也给出了一些与过程有关的参考文献。

我们就不一一感谢所有那些好意地给我们提供实例的人，否则我们就会超出这个序言的范围了。当然，我们只写可以公开发表的结果（包括专利文献），或者征得相关同行同意的由个人渠道得到的结果。我们知道，实际存在的生物转化过程远远多于我们在这里表述的，而且，当本书出版时，很多的过程细节会变得过时。然而，我们相信，本书以综述为目的汇集，是能达到前述提高对生物转化的认识的目的的。如果我们的读者能够利用他或她的经验，提供建议来改进本书提到的某一过程，或者在将来加入新的工业化的生物转化过程，这种认识能够得到进一步的发扬。

请求我们的工业界的合作伙伴更开放地透露生物转化过程的方案和参数，并不是一件令他们愉快的事情。即使这样，我们还是一再地请我们的伙伴比以前任何时候都更多地公开相关的信息。在很多时候，我们因此得到了远多于公开报道的关于工业化的生物转化过程的知识。我们的目标是能够利用这些“众所周知的秘密”。我们感谢那些提供给我们与过程紧密相关的信息的同行们。我们也感谢那些没有完全地拒绝我们的请求，补偿性地至少为我们提供了图片的同行们。

这本书首先对工业生物转化进行了一个历史性的回顾。因为我们汇集的过程是依据酶的命名体系来组织的，因此对酶的命名做了详细的描述。我们也写了一章关于反应工程的内容，以便读者更容易对书中的转化过程进行评估。本书的主要部分，

如读者可以想象的，是工业生物转化过程的汇集。书后的全面的索引将方便读者按底物、酶和产品进行检索。

我们真诚地希望本书对学术界和工业界有所帮助，以便于人们对工业生物转化过程有深刻的了解。我们会非常感激任何的修改建议、评论或者新内容的贡献。至少，我们希望看到我们的努力能有一种引发作用，使得读者、作者和编辑们认为有价值准备本书的新版。

我们感谢数位同事帮助我们查找文献、收集数据，尤其感谢 Jürgen Haberland, Doris Hahn, Marianne Hess, Wolfgang Lanfers, Monika lauer, Christian Litterscheid, Nagaraj Rao, Durba Vasic-Rachi, Murillo Villela Filho, Philomena Volkmann and Andrea Weckbecker。

我们特别地感谢 Uta Seelbach 为我们加夜班准备了绝大部分的图片，以及 Nagaraj Rao 和酶组的成员 (Nils Brinkmann, Lasse Grenier, Jürgen Haberland, Christoph Hoh, David Kihumbu, Stephan Laue, Thomas Stillger 和 Murillo Villela Filho)。

最后，但不是最次要的是，我们感谢我们的家庭在写这本书的过程中给我们的支持和宽容。

# 第二版序言

---

自从第一版《工业生物转化过程》出版五年多来，许多新的例子变得与工业相关，而另外一些则失去了它们的重要性。因此我们不得不将“过程”一章的内容增加了20%。如果有与第一版中过程相关的新信息，那么它将会被整合到第二版中。所有内容的有关文献（包括专利文献）都被核实过。本版包含了所有的有价值的修改建议和进一步的意见，以及很多读者的贡献。这也许对于第二版的读者是非常重要的。由于第一版不可能是完美的，所以在第一版的序言里我们写道：“我们会非常感激任何的修改建议、评论或者新内容的贡献。至少，我们希望看到我们的努力能有一种引发作用，使得读者、作者和编辑们认为有价值推出本书的新版。”我们非常吃惊许多读者能够如此认真地核实所给的信息。所以第二版的读者不仅会有内容上大大增加的“过程”一章，而且还会有一个经过很多有用的更正的版本。有经验的读者将会给出最好的评价。我们非常希望新老读者意识到第二版不仅仅是第一版的备注。

由于本书第一版售空得比我们预期的要早，因此出版社发现推出第二版比重印第一版更加科学和经济。最后，当所有的补充工作完成的时候，我们答应了出版社。值得一提的是，在这期间中文第一版也已经出版了。

这本书的重点仍然是“过程”一章。尽管如此，所有其他的章节也都仔细地校对过。在“工业生物转化的历史”一章中增加了一部分新内容：“生物化学工程的历史”。

“逆合成生物催化”是全新的一章。其基本思想来自于传统的有机化学，这样就可以将复杂的化学结构简化为可商业获得的基本的构筑模块（building block）。同样，也可以发现哪些容易得到的构筑模块能够用于工业生物转化。我们希望这一章中的概念将会对读者有用。同时，我们也特别希望传统有机化学能更多地融合到生物技术中来。

“通过分子工程进行工业酶的优化”也是全新的一章。酶的进化领域的研究变得越来越重要，因此我们认为增加一章来介绍该领域中相关的有趣的发现是比较合适的。今后，没有足够稳定的、选择性和活性较高的酶用于目标反应中，将不再成为“借口”。酶的技术进化和从自然界中筛选酶一样重要。由于读者提出了很多的有价值的建议，我们对“生物反应工程基础”一章进行了仔细的检查，并依照读者的建议进行了改进。就工业生物转化而言，我们希望生物反应工程能像酶工程一样重要。

另外增加的一个小章节是“工业生物转化的量化分析”。读者在这章里可以找到一些量化信息来证明那种认为只有水相中的水解对工业生物转化有用的想法是一种偏见。如今，甚至有机溶剂或双相体系中的氧化还原反应和 C—C 键的形成也可以是和工业相关的。

我们对于“工业生物转化”的最初理解就是工业上适用的一步反应。由于工业上也可以有两步或三步的生物转化，因此这个定义在今后会越来越模糊。所以区别工业生物转化和发酵过程将会变得越来越困难。这一点在“设计缺陷”时代更加真实，微生物首先生长，然后或多或少地在工业生物转化中用作“不生长-催化剂”。但是我们不必为了定义而不安。我们的目的在过去和现在都是为了说明工业生物转化在学术和工业界的重要性。自从第一版出版以来，“白色生物技术”（正式名称是工业微生物）已经有了很大的发展。通过“多组学”（polyomics）技术（基因组学，蛋白质组学和代谢组学）对复杂的微生物体系进行定量理解已经有了很大的发展，因此我们期望在非天然条件下，可以通过重组酶促反应实现工业生物转化的生物催化。我们可以预知生物催化剂和生物过程的技术革命将导致出现越来越多的工业生物转化。因此，我们希望，迟早有一天，我们有责任或是说有幸能够负责出版《工业生物转化过程》第三版。

我们再次请求我们的读者能够为我们提供“修改建议、评论或贡献”。对一本书的作者所做工作的最好补偿就是能够得到该领域中同行们的认同。

最后，但不是最次要的是，除了第一版已经提到的对这本书第一版有贡献的工作人员，还有许多人为了第二版的出版做出了大量有价值的贡献，尤其是 Karl Heinz Drauz, Kurt Faber, Katja Goldberg, Udo Kragl, Peter Stahmann, Trevor Laird, John Villadsen, Ulrike Zimmermann。最后，我们要特别感谢我们的家人在我们准备这本书第二版期间给予我们的支持。

December 2005

Andreas Liese  
Karsten Seelbach  
Christian Wandrey

# 贡献者名单

---

***Dr. Arne Buchholz***

DSM Nutritional Products  
Feldbergstraße 8  
79539 Lörrach  
Germany

***Dr. Thorsten Eggert***

Institut für Molekulare  
Enzymtechnologie  
der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
im Forschungszentrum Jülich  
52426 Jülich  
Germany

***Dr. Murillo Villela Filho***

Degussa AG  
Project House ProFerm  
Rodenbacher Chaussee 4  
63457 Hanau-Wolfgang  
Germany

***Dr. Jürgen Haberland***

DSM Nutritional Products  
Emil-Barell-Straße 3  
Bldg. 50/R. 209  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Germany

***Dipl. -Chem. Christoph Hoh***

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Diabel Operations  
Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Germany

***Prof. Dr. Andreas Liese***

Head of Institute of Biotechnology II  
Technical University of Hamburg-  
Harburg  
Denickestr. 15  
21073 Hamburg  
Germany

***Dipl. -Chem. Stephan Lütz***

Institut für Biotechnologie  
Forschungszentrum Jülich GmbH  
52425 Jülich  
Germany

***Alan Pettman***

Pfizer Limited  
Walton Oaks  
Dorking Road  
Tadworth  
Surrey, KT20 7NS  
UK

***Prof. Dr. Durda Vasic-Racki***

Faculty of Chemical Engineering

Department of Reaction Engineering  
and Catalysis  
University of Zagreb  
Savska c. 16  
Zagreb HR-10000  
Croatia

***Dr. Nagaraj N. Rao***

Rane Rao Reshamia Laboratories PVT.  
LTD.  
Plot 80, Sector 23. Cidco Industrial  
Area  
Turbhe Naka  
Navi Mumbai 400 705  
India

***Dr. Karsten Seelbach***

Siegwerk Druckfarben AG  
Alfred-Keller-Str. 55  
53721 Siegburg  
Germany

***Prof. Dr. Adrie J. J. Straathof***

Kluyver Laboratory for Biotechnology  
Delft University of Technology  
Julianalaan 136  
Delft 2628 BL  
The Netherlands

***Dr. Junhua Tao***

Pfizer Global Research & Development  
La Jolla  
10578 Science Center Drive  
San Diego, CA 92121  
USA

***Prof. Dr. Christian Wandrey***

Forschungszentrum Jülich  
Insitute of Biotechnology  
52425 Jülich  
Germany

# 目 录

---

<b>1. 工业生物转化的历史——梦想与现实</b> .....	1
1.1 从“醋花”(flower of vinegar)到重组 <i>E. coli</i> ——微生物生物转化的历史 ...	1
1.2 从胃液到淀粉糖化酶 T——酶促生物转化 (enzymatic biotransformations) 的历史 .....	10
1.3 从酒瓶到现代化设备——生物化学工程的历史 .....	19
1.4 生物转化相比较于传统化学的优势 .....	23
<b>2. 酶的分类</b> .....	31
2.1 酶的命名 .....	31
2.2 酶的分类 .....	33
2.2.1 EC 1 氧化还原酶 (oxidoreductases) .....	33
2.2.2 EC 2 转移酶 (transferases) .....	37
2.2.3 EC 3 水解酶 (hydrolases) .....	39
2.2.4 EC 4 裂合酶 (lyases) .....	42
2.2.5 EC 5 异构酶 (isomerases) .....	43
2.2.6 EC 6 连接酶 (ligases) .....	46
<b>3. 逆合成生物催化</b> .....	48
3.1 烷烃 (alkanes) .....	48
3.2 烯烃 (alkenes) .....	48
3.3 胺 (amines) .....	49
3.4 醇 (alcohols) .....	49
3.5 醛 (aldehydes) .....	51
3.6 酮 (ketones) .....	51
3.7 环氧化物 (epoxides) .....	52
3.8 二醇 (diols) .....	52
3.9 羧酸 (carboxylic acids) .....	53
3.10 酯 (esters) .....	54
3.11 酰胺 (amides) .....	54
3.12 亚胺 (imines) .....	55
3.13 氨基酸 (amino acids) .....	55



3.14	羧酸 (hydroxy acids)	57
3.15	$\alpha$ -羟基酮 ( $\alpha$ -hydroxy ketones)	58
3.16	$\beta$ 羟基醛、酮或羧酸 ( $\beta$ -hydroxy aldehydes, ketones 或 carboxylic acids)	59
3.17	氰醇、半硫缩醛和半缩醛胺 (cyanohydrins, hemithioacetals 和 hemiaminals)	60
3.18	亚砷和砷 (sulfoxides 和 sulfones)	60
3.19	卤化物 (halides)	61
3.20	芳香化合物 (aromatics)	61
3.21	环式化合物 (cyclic compounds)	62
3.22	糖类 (carbohydrates)	62
3.23	过氧化物 (peroxides)	63
3.24	异构体 (isomers)	63
3.25	逆合成生物转化的例子	64
3.25.1	例 1	64
3.25.2	例 2	65
<b>4.</b>	<b>通过分子工程进行工业酶的优化</b>	<b>69</b>
4.1	介绍	69
4.2	向自然学习	70
4.3	利用细菌表达宿主生产酶	70
4.4	通过分子工程技术改进酶	73
4.4.1	理性酶设计	73
4.4.2	定向进化	74
4.4.3	随机突变方法	75
4.5	识别改进的酶变体	79
4.6	结论和未来的展望	81
<b>5.</b>	<b>生物反应工程基础</b>	<b>89</b>
5.1	定义	89
5.1.1	过程定义	89
5.1.2	单元操作的定义	94
5.2	生物催化剂动力学	96
5.2.1	生物催化剂的类型	96
5.2.2	酶结构	97
5.2.3	动力学	97
5.3	反应器的基本类型及操作方式	102
5.3.1	质量和能量平衡	104
5.4	生物催化剂的循环与回收	106