

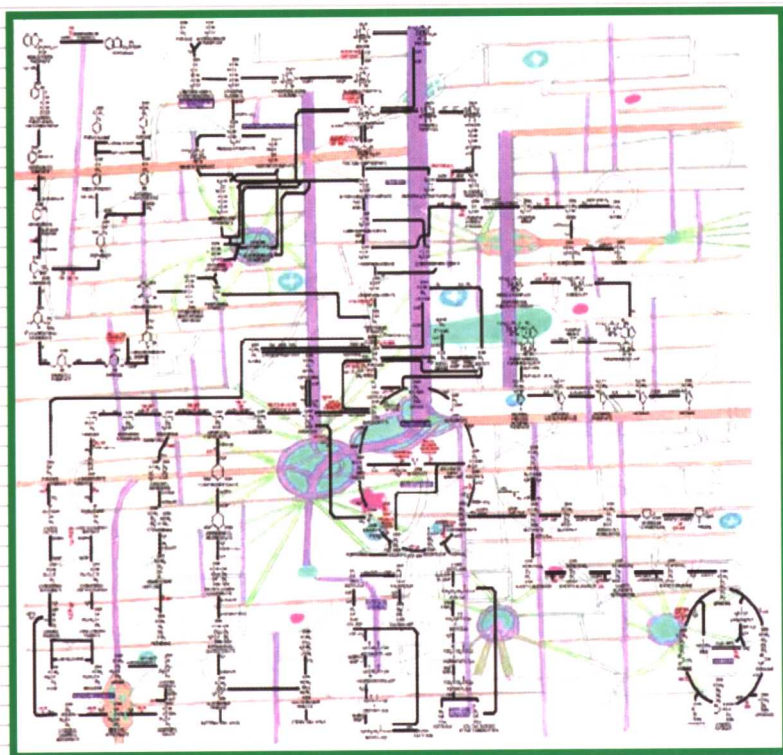
高等学校教材

生物工程 生物技术系列

生物工艺原理

第二版

贺小贤 主 编



化学工业出版社

高 等 学 校 教 材

生 物 工 艺 原 理

第二版

贺小贤 主编



化 学 工 业 出 版 社

· 北 京 ·

本书将发酵各种生物工艺的基本共性理论和工程知识归纳,按单元操作归纳组成新体系,系统介绍生物工艺原理和生产技术,同时涵盖了现代生物工程的最新进展,如工程菌株构建、动植物细胞大规模培养及固定化技术的现代应用等。本书主要内容包括生物工业菌种与种子的扩大培养、发酵培养基及其制备、灭菌与空气的净化、发酵机制与代谢调控、生物反应动力学、生物工艺过程控制、基因工程菌的发酵生产、发酵生产染菌及其防治、固定化酶与固定化细胞技术、动植物细胞大规模培养,并简要介绍了几种生物工业产品的生产工艺。

本书作为高等院校生物工程、发酵工程、食品科学与工程、制药工程等专业的教材,亦可供相关专业的科研、工程技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物工艺原理/贺小贤主编. —2版. —北京:化学工业出版社, 2007. 12
高等学校教材
ISBN 978-7-122-01476-4

I. 生… II. 贺… III. 生物工程-工艺学-高等学校-教材 IV. Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 182120 号

责任编辑:何 丽
责任校对:战河红

文字编辑:周 倜
装帧设计:张 辉

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:大厂聚鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市延风装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张20 $\frac{1}{4}$ 字数540千字 2008年1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:29.80元

版权所有 违者必究

第二版前言

生物技术（又称生物工艺学或生物工艺原理，biotechnology）是 21 世纪高技术革命的核心内容。生物技术对解决当今人类面临的人口与健康、资源与环境、能源与可持续发展等问题具有重要而深远的战略意义。生物工业是生物技术领域中的重要分支之一，是以在受控条件下利用生命过程本身作为产品的生产和加工的手段，由此产生种类数以千万计的产品，形成新的现代工业。现代生物工业是当今世界举足轻重的工业领域之一。

《生物工艺原理》第一版自 2003 年 3 月出版以后，深受广大读者的欢迎和喜爱，不少高等院校将它作为教材，有些院校还将它作为硕士研究生入学考试的专业复试参考书。2005 年《生物工艺原理》第一版获得陕西省普通高等学校优秀教材一等奖。

《生物工艺原理》第一版出版至今有 4 年时间，读者在使用后，对本书提出了不少的修改意见和建议，这些都使作者深深受到鼓舞和鞭策。另外，在这期间生物技术的发展异常迅速，新技术与新成果不断涌现。为了能够及时地加入新的资料，反映新的动态，我们对第一版进行了修订。

《生物工艺原理》第二版保持了第一版的结构体系和写作风格，对第一版中的部分内容进行了修改和补充。改写了第一版第一章全部内容，对第一版第二章、第三章、第四章、第七章、第八章、第十章内容进行了修订。将第一版第五章和第六章内容重新进行组织和整理成一章内容。增加了基因工程菌的发酵生产作为第二版第八章内容。补充了部分新的发酵产品实例。同时对第一版的图、表、文字、标点做了修改，增加了一些新的图表。

王丽红参加了第十二章部分内容组织和整理工作。在本书编写过程中得到了化学工业出版社、陕西科技大学、西安交通大学、西北大学、陕西师范大学、天津科技大学专家学者的大力支持，在此一并表示感谢。

尽管我们在编写第二版时仍然秉承第一版写作的指导思想——力求内容全面而新颖，概念准确，语言深入浅出，完整地表达本课程应包含的知识，反映其相互联系及发展规律，反映生物生产过程的新理论和新进展，但由于作者水平有限，不妥之处在所难免，热忱希望广大读者批评指正。

编者

2007 年 10 月

第一版前言

现代生物技术飞速发展，迫切要求生物技术产业化，由此诞生了生物工程专业。自我国高等院校设立发酵工程专业以来，各种工艺学的内容一直是该专业的必修课。根据生物工程专业课程体系的改革，将各种工艺学的共性理论按单元操作归纳组成一新体系，结合自己多年的教学体会，广泛参阅相关文献，对原讲义进行归纳、整理及多次修改、增删后形成了《生物工艺原理》一书。由于该课程是在学生学完微生物学、生物化学、化工原理等专业基础课后开设的，因此，在编写的过程中注重与相关专业基础课的衔接，同时又避免重复，内容上力求反映生物生产过程的新理论和新进展。至于目的产品分离提取的理论和技术在本书中叙述。

本书由贺小贤副教授主编。齐香君教授参加编写有关章节。

西安交通大学博士生导师赵文明教授主审，陕西科技大学生命科学与工程学院陈合教授对全稿进行了认真的审阅，并提出了许多宝贵意见，在此均表示衷心感谢。

由于编者学识水平有限，错误和不足之处恳请读者提出宝贵意见，以便进一步修改提高。

贺小贤

2003年元月

目 录

第一章 总论	1	五、前体物质和促进剂	69
一、生物技术及其产业的发展回顾与展望	1	第四节 淀粉水解糖的制备	72
二、生物反应过程的组成与特点	9	一、淀粉水解糖的制备方法	72
三、微生物工程的应用领域	10	二、淀粉酸水解原理	74
四、生物工艺发展简史	12	三、淀粉酸水解工艺	76
五、生物工艺原理课程的内容和任务	13	四、双酶水解法制糖	78
第二章 生物工业菌种与种子的扩大		五、水解糖液的质量要求	83
培养	15	第五节 糖蜜原料	85
第一节 工业生产常用的微生物及要求	15	一、糖蜜原料的分类	85
一、工业生产常用的微生物	15	二、糖蜜原料的性质和组成	85
二、微生物工业对菌种的要求	16	三、糖蜜的预处理	85
第二节 工业微生物菌种的衰退、		第六节 石油代粮发酵的原料	86
复壮与保藏	16	一、石油代粮发酵的特点	86
一、微生物菌种的衰退	16	二、石油代粮发酵原料的选择	87
二、菌种的复壮	19	第七节 其他原料发酵	87
三、菌种的保藏	20	一、农作物纤维下脚料	88
第三节 工业微生物菌种的选育	21	二、森林和木材加工工业的下脚料	89
一、自然选育	22	三、工厂纤维和半纤维素下脚料	89
二、诱变育种	24	四、城市废纤维物质	89
第四节 生产菌种的改良	35	五、亚硫酸盐废液	90
一、原生质体融合技术	36	六、食品加工业下脚料	90
二、DNA 重组技术	38	思考与练习题	90
第五节 种子的扩大培养	52	第四章 灭菌与空气的净化	91
一、种子扩大培养的任务	52	第一节 灭菌	91
二、种子制备的过程	52	一、灭菌的方法	91
三、种子培养	53	二、湿热灭菌的原理	93
四、种子质量的控制	54	三、发酵培养基的灭菌	96
思考与练习题	58	四、培养基与设备、管道灭菌条件	99
第三章 发酵培养基及其制备	59	第二节 空气的净化	100
第一节 发酵培养基的选择	59	一、空气净化化的方法	100
一、发酵培养基选择的依据	59	二、空气净化化的流程	101
二、发酵培养基成分选择的原则	60	三、空气的过滤除菌原理和介质	103
第二节 发酵培养基的设计与优化	61	思考与练习题	109
一、发酵培养基配制时应注意的问题	61	第五章 发酵机制与代谢调控	110
二、发酵培养基设计时应注意的问题	62	第一节 厌氧发酵机制与代谢调控	111
三、培养基的设计与优化	63	一、酵母菌的酒精发酵	111
第三节 发酵培养基的成分及来源	65	二、细菌的酒精发酵	114
一、工业上常用的碳源	66	三、乳酸发酵	114
二、工业上常用的氮源	66	四、甘油发酵	115
三、无机盐	66	五、丙酸和丁酸发酵	116
四、生长因子	67	六、己酸发酵	117

七、甲烷(沼气)发酵	117	三、温度的控制	181
第二节 好氧发酵与代谢调控	118	第三节 pH 值对发酵的影响及其控制	182
一、柠檬酸发酵	119	一、pH 值对发酵的影响	182
二、醋酸发酵	122	二、发酵过程 pH 值的变化	183
三、衣康酸发酵	122	三、发酵 pH 值的确定和控制	183
四、葡萄糖酸发酵	123	第四节 溶解氧对发酵的影响及其控制	185
五、氨基酸发酵	123	一、溶解氧对发酵的影响	185
六、核苷酸发酵	130	二、供氧与微生物呼吸代谢的关系	186
七、抗生素发酵	134	三、发酵过程溶解氧的变化	188
思考与练习题	143	四、溶解氧浓度控制	189
第六章 生物反应动力学	144	第五节 菌体浓度与基质对发酵的影响 及其控制	190
第一节 生物反应过程动力学描述	144	一、菌体浓度对发酵的影响及其控制	190
一、菌体生长速率	144	二、基质对发酵的影响及其控制	191
二、基质消耗速率	144	第六节 CO_2 和呼吸商	193
三、代谢产物的生成速率	145	一、 CO_2 对菌体生长和产物 生成的影响	193
第二节 生物反应模式与发酵方法	145	二、排气中 CO_2 浓度与菌体量、pH 值、 排气氧之间的关系	194
一、生物反应动力学分类	146	三、呼吸商与发酵的关系	195
二、发酵方法	148	四、 CO_2 浓度的控制	195
第三节 微生物发酵动力学	153	第七节 泡沫对发酵的影响及其控制	196
一、分批发酵动力学	154	一、泡沫的形成及其对发酵的影响	196
二、补料分批发酵动力学	159	二、泡沫的消除	197
三、连续发酵动力学	161	第八节 发酵终点的判断	198
第四节 微生物生长代谢过程中的 质量平衡	164	一、经济因素	199
一、微生物生长代谢过程中基质与 产物之间碳元素平衡	164	二、产品质量因素	199
二、微生物生长过程中的碳源平衡	165	三、特殊因素	199
三、微生物生长代谢过程中的氮平衡	166	第九节 发酵过程检测与自控	199
四、微生物生长代谢过程中的氧平衡	167	一、发酵传感器	201
五、 Y_{ATP} 与 ATP 平衡	167	二、发酵过程其他重要检测技术	203
六、通风培养时氧的消耗与 ATP 数量之间的关系	168	三、发酵过程变量的间接估计	205
第五节 微生物生长代谢过程的数学模型	169	四、发酵过程自控	208
一、分批培养微生物生长的数学模型	169	思考与练习题	212
二、连续培养微生物生长的数学模型	171	第八章 基因工程菌的发酵生产	213
三、发酵工艺最优化控制	173	第一节 基因工程菌的稳定性	213
思考与练习题	174	一、影响质粒稳定性的因素	214
第七章 生物工艺过程控制	175	二、提高质粒稳定性的措施	215
第一节 发酵过程中的代谢变化与 控制参数	175	第二节 基因工程菌的培养工艺	216
一、初级代谢的代谢变化	175	一、培养基的组成与培养条件	217
二、次级代谢的代谢变化	176	二、基因工程菌发酵的工艺过程	217
三、发酵过程的主要控制参数	178	三、基因工程菌的培养设备	218
第二节 温度对发酵的影响及其控制	180	四、高密度发酵	219
一、温度对发酵的影响	180	第三节 基因工程菌发酵过程的 检测与控制	222
二、影响发酵温度变化的因素	180	一、发酵培养的检测与控制参数	222

二、生物学参数的检测与控制	222	四、载体活化程度和固定化配基	
三、物理化学参数的检测与控制	224	密度的测定	249
第四节 工程菌的防护及基因工程		第五节 固定化技术的应用	249
产物的提取	225	一、利用固定化微生物生产各种产物	249
一、基因重组菌外漏的防范	225	二、利用固定化微生物细胞(酶)	
二、基因工程产物的提取	226	制造生物传感器	250
思考与练习题	227	三、药物控释载体	250
第九章 发酵生产染菌及其防治	228	四、酶的结构与功能研究	252
第一节 染菌对发酵的影响	228	五、其他方面的应用	253
一、染菌对不同发酵过程的影响	228	第六节 共固定化技术	253
二、染菌发生的不同时间对发酵的影响	228	思考与练习题	254
三、染菌程度对发酵的影响	229	第十一章 动植物细胞大规模培养	255
第二节 发酵异常现象及原因分析	229	第一节 动物细胞的培养	255
一、种子培养和发酵的异常现象	229	一、动物细胞的形态	255
二、染菌的检查和判断	230	二、动物细胞培养的应用	256
三、发酵染菌原因分析	231	三、动物细胞培养基的组成	257
第三节 杂菌污染的途径和防治	233	四、动物细胞培养的环境要求	258
一、种子带菌及其防治	233	五、动物细胞培养的方法	260
二、空气带菌及其防治	233	六、动物细胞培养的工艺	263
三、操作失误导致染菌及其防治	233	七、细胞培养用生物反应器	264
四、设备渗漏或“死角”造成的		八、细胞代谢	267
染菌及其防治	234	第二节 植物细胞的培养	269
五、噬菌体污染及其防治	235	一、植物细胞培养流程	269
六、杂菌污染的挽救与处理	236	二、植物细胞培养基的组成	270
思考与练习题	237	三、植物细胞培养的方法	271
第十章 固定化酶与固定化细胞技术	238	四、植物细胞的大规模培养技术	272
第一节 固定化酶	238	五、影响植物细胞培养的因素	274
一、固定化酶制备的方法	238	思考与练习题	276
二、固定化酶的性质	242	第十二章 生物工艺实例简介	277
三、影响固定化酶性能的因素	243	第一节 啤酒生产工艺	277
第二节 辅因子的定义、分类及固定化	243	一、啤酒生产原辅料	277
一、辅因子的定义及分类	243	二、麦芽制造	277
二、辅因子的固定化	244	三、麦芽汁制备	280
三、辅酶的再生	244	四、啤酒发酵	281
第三节 固定化细胞	245	第二节 有机酸发酵生产工艺	282
一、固定化细胞分类、形态特征和		一、有机酸的来源与用途	282
生理状态	245	二、衣康酸的发酵生产工艺	283
二、固定化细胞的制备	246	三、柠檬酸的深层发酵工艺	284
三、固定化细胞的效果	246	第三节 氨基酸生产工艺	285
四、培养条件对质粒稳定性、菌体量及		一、氨基酸发酵的工艺控制	286
克隆基因产物的影响	247	二、谷氨酸生产工艺	287
第四节 固定化生物催化剂的表征	248	三、赖氨酸生产	290
一、固定化酶(细胞)的活力	248	第四节 酶制剂生产工艺	291
二、偶联率及相对活力的测定	248	一、微生物细胞生长与产酶的关系	291
三、固定化酶(细胞)的半衰期	249	二、微生物酶合成的调节与控制	292
		三、微生物酶的生产条件	293

四、酶的提取技术	295	一、干扰素概况	306
五、微生物蛋白酶生产工艺	296	二、干扰素的基本特性及作用特点	307
六、淀粉酶的生产工艺	296	三、干扰素的临床应用	307
第五节 抗生素生产工艺	298	四、传统人白细胞干扰素 IFN- α 生产工艺	308
一、抗生素的应用	298	五、基因工程假单胞杆菌发酵生产 干扰素- α 2b 的工艺过程	308
二、抗生素生产的工艺过程	299	第八节 维生素 C 生产工艺	310
三、青霉素的生产工艺	300	一、莱氏法生产工艺	310
第六节 单细胞蛋白生产工艺	302	二、二步发酵法生产工艺	310
一、SCP 生产的一般工艺过程	303	思考与练习题	312
二、SCP 生产的微生物	304	参考文献	313
三、生产 SCP 的基质	305		
四、单细胞蛋白质的提取和纯化	305		
第七节 干扰素生产工艺	306		

第一章 总 论

生物技术（又称生物工艺学，biotechnology）是 21 世纪高技术革命的核心内容。生物技术对解决当今人类面临的人口与健康、资源与环境、能源与可持续发展等许多重大问题，具有重要而深远的战略意义。当前，生命科学、生物技术不断取得重大突破，生物产业正在迅速崛起，生命科学和生物技术的持续创新和重大突破，是 21 世纪科学技术发展的重要标志，由其引领和孕育的生物经济将引起全球经济格局的深刻变化和利益结构的重大调整。生物技术将会对世界经济格局和国力竞争产生重要影响，并促使人类的观念、生活方式等产生深刻变革。据测算，生物技术产业的市场容量大约是信息产业市场的 10 倍。近 10 年来，全球生物技术产业的产值以每 3 年增长 5 倍的速度增长。预计到 2020 年，全球生物技术市场将达 30000 亿美元。

生物技术是一个高度跨学科与跨行业的领域，从不同的学科和行业去理解生物技术，难免有所侧重，因为生物技术涉及多种学科和多个行业，所以强调准确理解生物技术就显得十分必要。

生物技术有时也称生物工程（bioengineering），是指“应用自然科学及工程学的原理，依靠生物催化剂（biocatalyst）的作用，将物料进行加工以提供产品或为社会服务”的技术。生物技术的依据和出发点是生物有机体本身的各种机能，是各类生物在生长、发育与繁殖过程中进行物质合成、降解和转化的能力。一切类型生物的生物化学反应受细胞产生的各种各样的酶所催化，而不同酶的特异结构与功能又由特定的遗传基因决定。

对生命活动和生物系统的改造和利用，满足人类生活和社会发展需求的相关技术均属于生物技术的范围。生物技术的主要内容包括基因工程、细胞工程、微生物工程、酶工程、蛋白质工程和生化工程等，但上述分类方式只是相对的，它们之间常常相互渗透，互为补充。此外随着生命科学和生物技术的发展，不断有一些新的内容出现，特别是基因组学、蛋白质组学、生物芯片、生物信息等重大技术的出现，已经大大扩展了生物技术的涵盖范围。生物技术不仅仅是一门与生命科学相关的技术，还包含设备、工艺等工程学内容，是一门涉及多学科的综合性技术体系。

生物技术是以现代生命科学为基础，结合基因工程、细胞工程技术手段和其他基础学科的科学原理，按照预先设计获得优良品质的动物、植物或微生物以及加工生物原料，为人类生产出所需要的产品包括粮食、医药、化工原料、能源、金属等各种产品，达到预防、诊断、治疗疾病和检测、治理环境的目的。

生物技术是高新技术之一，高新技术凝结着人类早期的发明和现代的创造，代表着当今的社会文明。生物技术的渊源可以追溯到公元前酿造技术。这种原始的技术一直持续 2000 多年，直到法国微生物学家巴斯德揭示了发酵原理，从而为发酵技术的发展提供了理论基础。20 世纪初，出现了化工原料丙酮丁醇的发酵生产。50 年代在抗生素工业的带动下，发酵技术和酶技术被广泛应用于各种产业部门。70 年代初，分子生物学的某些突破使人们能够分离基因，并在体外进行重组，从而迎来了生物技术的新时代。

一、生物技术及其产业的发展回顾与展望

现代生物技术及其产业的兴起和发展，是 20 世纪人类科技史上的重大进步，并成为解决人类社会面临的人口、健康、食品和环境等重大挑战的最有潜力的技术手段。生物技术已经成为许多国家科技研发投入的重点，成为国际科技、经济竞争的焦点，以现代生物技术产业为核

心的生物经济已经初露端倪，将成为继信息产业之后的又一个新的经济增长点。

生物技术的应用历史可追溯到一两千年以前，而人类有意识地利用酵母进行大规模发酵生产是在 19 世纪，当时的主要产品有乳酸、酒精、面包酵母、柠檬酸和蛋白酶等初级代谢产物。该时期生物学的三项伟大成就，即细胞学说、达尔文生物进化论和孟德尔遗传定律，为生物技术的发展奠定了重要基础。以 1928 年青霉素的发现为开端，到 20 世纪 40 年代，以获取细菌的次级代谢产物——抗生素为主要特征的抗生素工业成为生物技术产业的支柱产业；随后氨基酸发酵、酶制剂工业分别在 50 年代和 60 年代成为生物技术产业的新成员。1953 年沃森和克里克创立了脱氧核糖核酸（DNA）双螺旋模型，开创了从分子水平揭示生命现象本质的新纪元。20 世纪 70 年代科学家们在生命科学领域创造了两项对人类生活和经济活动具有深刻影响的技术，一个是重组 DNA 技术，一个是淋巴细胞杂交瘤技术。这两项技术的出现，使得具有悠久历史的生物技术发生了革命性的变化，重组 DNA 技术的出现更成为现代生物技术诞生的标志。在近 20 多年的时间里，多种新技术不断涌现，80 年代建立了细胞大规模培养技术、动植物转基因技术、PCR（聚合酶链反应）技术；90 年代，随着人类基因组计划和其他重要动植物和微生物基因组计划的实施和信息技术的渗入，相继发展了基因组学、生物信息学、组合化学、生物芯片技术以及一系列自动化分析测试和药物筛选技术与装置。一系列的技术创新和学科发展推动着现代生物技术以前所未有的速度向前发展，并成为解决人类所面临的人口、健康、食品、环境等重大问题的有效手段。

1. 我国生物技术发展的历史回顾

我国生物技术相关研究在新中国诞生后迅速起步，随着我国社会、经济的发展而不断壮大。生物技术已经对我国经济建设和社会进步起到了非常重要的作用。20 世纪 60 年代初，随着我国国民经济情况的好转，国家在生物技术相关领域的投入不断加大，生物技术研究本身也从单纯应用型向基础-应用复合型研究转化。1965 年，我国科学家首次人工合成牛胰岛素并确定了其晶体结构，这一成果领先于后来获得诺贝尔奖的国外同类工作，展示了当时我国生物技术研究水平。虽然由于众所周知的原因，我国生物技术研究在 70 年代与国际差距不断加大。80 年代以来，我国生物技术工作者又奋起直追，在人工全合成酵母丙氨酸 tRNA 及其酶学、生物膜和蛋白质立体结构研究的部分领域取得了一批高水平的成果，使我国生命科学的发展取得了长足的进步。

20 世纪 80 年代后期国家启动了“国家高技术研究发展计划”（863 计划），大大提高了我国生物技术的发展速度。在起步阶段，我国以“跟踪、模仿”为主要发展战略，相继开展了分子遗传学、基因工程、细胞融合、酶工程等新学科和新技术的研究，现代生物技术获得了快速发展，并开始在农业和医药等领域获得广泛的应用，使我国生物技术的总体水平处于发展中国家的领先地位，在较短的时间内拉近了与国际先进水平的差距。目前，我国进入临床的生物药品已达 150 多个，有基因工程干扰素等 21 种生物技术药物投入生产。生物医药制品 2005 年销售额已达 230 多亿元，14 年增长了近 100 倍。我国的生物技术产业也初具规模，涉及现代生物技术的企业约 500 余家，从业人员超过 5 万人，其中涉及医药生物技术的企业有 300 多家。

当前，随着我国综合国力的增强和加入世界贸易组织等形势的变化，特别是由于我国生物技术水平的大幅度提高，“自主、创新”已经成为了当前的主要奋斗目标。而实现自主创新的关键在于加强生物技术的相关基础研究。20 世纪 90 年代末启动的“国家重点基础研究发展计划”（973 计划）在组织工程、重要疾病创新药物先导结构的发现和优化、严重创伤早期全身性损害及组织修复、严重传染病防治、心脑血管疾病发病和防治、细胞重大生命活动、衰老机理与老年疾病防治、生殖健康、脑功能和脑重大疾病、恶性肿瘤发生与发展、疾病基因组学理

论和技术体系的建立、干细胞、重大疾病相关蛋白组学、出生缺陷防治、生物反恐、肿瘤转移与细胞增殖等领域中开展基础研究,为生物技术今后的发展提供了不竭的动力。

今后我国生物技术的重点将放在发展基础生物学、医药生物技术、农业生物技术、环境生物技术、生物多样性、生物安全等领域。关键技术是功能基因组学、蛋白质组学、生物芯片、组织工程、动植物生物反应器、基因工程药物与疫苗、基因诊断与治疗,以及动植物转基因技术、生物农药、生物肥料和生物安全等。我国的生命科学工作者正在以基因组学、干细胞及其相关领域为主要突破口,在功能基因组学、蛋白质组学、结构基因组学、生物信息学、生物进化及其 RNA 与基因打靶等方面的研究中取得长足的进展。目前,我国已经在某些国际生物技术基础研究领域中占据了有利的位置,正在不断冲击国际前沿水平,与发达国家争夺有关领域的学科“制高点”。通过原始创新性的工作,全面提升我国生物技术研究 and 生物产业经济的发展速度,为我国的国民经济发展做出应有的贡献。

2. 世界生物技术的发展趋势

自 20 世纪 70 年代现代生物技术诞生以来,发展十分迅猛,应用领域迅速扩大,对社会经济的发展影响日益明显,当前国际生物技术的发展趋势主要有以下几点。

(1) 生物技术研究开发不断取得重大突破 当前,生命科学和生物技术的研究与开发已经成为最为活跃的领域,其研发投入、论文和专利数量均占据科学技术各个领域的重要位置。总体上看,当前生命科学和生物技术的发展主要有以下趋势。首先,生命科学基础研究进一步深入。利用迅速发展的基因组测序技术,已经完成了几十个生物物种的全基因组测序,包括病毒、细菌等低等生物和人类、水稻等高等动植物。在此基础上,基因组研究的重点开始转向功能基因组研究,人们正在试图用生物信息学、蛋白质组学等新的技术手段,全面探索基因表达、调控和不同基因相互作用等生命活动的基本规律。其次,多学科的交叉渗透进一步发展,新兴技术不断涌现。信息技术和高性能计算机的广泛应用,成为基因组研究产生的海量信息的主要处理手段,并由此诞生了生物信息学这一新兴学科。芯片技术和传感器技术的应用,诞生了新兴的生物芯片技术,成为功能基因分析、药物筛选的重要手段。新材料技术在新型的组织工程技术中发挥着重要的作用。

(2) 生物技术产业正在成为新的经济增长点 鉴于世界性的粮食短缺和危机感,各国政府都已开始重点支持生物技术在农业中的应用。目前,国际水稻基因组图谱和拟南芥基因组图谱等研究已获得重大突破,以植物基因组图谱为基础的农作物重要性状基因的分离和克隆研究正在蓬勃兴起。基因转化已经在水稻、玉米、棉花、马铃薯、油菜、大豆和烟草等主要作物中获得了成功。许多重要生产性状,如抗病、抗虫、抗逆、产量、品质及采后保鲜等都得到了明显改善,大大提高了现代农业的技术含量和技术附加值。特别是转基因植物技术和分子标记辅助育种技术将会对今后农作物常规育种带来革命性的突破,生物技术在农业中的应用将成为今后农业发展的主要生长点。国外普遍把医药领域作为发展生物技术产业的突破口,这是由医药生物技术在创新性及其经济效益上的巨大潜力所决定的。发展基因工程药物、疫苗以及开创全新的基因疗法和诊断技术乃是主要方向,并且它是新药研究和创制的重要支柱技术。生物技术药物是一种高附加值产品,一个药物的年销售额就可能超过一个大型钢铁企业,所以,医药生物技术产业仍将是现代产业发展中最为活跃的领域,同时也是国际间知识产权竞争的主要场地。在环境污染日趋严重的今天,世界各国已普遍接受“可持续发展”这个概念,并围绕它制定和实施本国的环境保护及其相关的产业政策。可持续发展要求在保持经济高速发展的同时,必须保护好人类赖以生存的环境。传统的污染防治技术和手段,已远远不能满足人类对生存环境的质量要求。生物技术在处理环境污染物方面具有高速度、高效率、低消耗、低成本、反应条件温和以及无二次污染等显著优点。应用生物技术治理环境污染,已受到各国政府的高度重视。

展望 21 世纪, 生物技术将成为环境保护的关键技术之一。可以预见, 作为 21 世纪高新技术的核心, 生物技术必将在最终解决人类粮食、健康和生存环境等重大问题上发挥独特的作用。

(3) 生物技术已经成为许多国家研究开发投入的重点 世界各主要经济强国都把生物技术确定为 21 世纪经济和科技发展的关键技术, 争夺极为激烈。据不完全统计, 全世界自然科学的总研究经费中, 生命科学研究占 65% 以上。与此对应的是, 生命科学论文数占全世界科学论文 (英文) 总数的 65%。美国科技专利引文中生命科学占 75.6%; 物质科学、一般技术科学以及工程技术占 24.3%。美国在生物技术研究及开发方面一直处于领先地位, 但近年来欧洲和日本等发达国家对其霸主地位提出了挑战。部分发展中国家也十分重视生物技术的发展。为加紧研究发展对策, 美国国家科学和技术委员会从 1992 年起接连发表了题为《二十一世纪生物技术》、《二十一世纪生物技术: 实现诺言》和《二十一世纪的生物技术: 新的方向》等发展战略报告和蓝皮书, 指出生物技术在经历了第一次浪潮 (医药和保健领域) 后, 在继续重视和推动第一次浪潮向纵深发展的基础上, 迎来了第二次浪潮, 即重点发展: ① 农业生物技术; ② 环境生物技术; ③ 生物制造和生物处理工艺及能源研究; ④ 海洋生物技术研究。毋庸置疑, 农业生物技术是第二次浪潮的核心, 环境生物技术和海洋生物技术则为第二次浪潮的两翼。为此, 除继续重视医药生物技术外, 政府将加大在农业、环保等其他领域的研究与开发力度, 并在税收、经费、专利保护期等方面制定特殊优惠政策, 以加快生物技术的研究和开发。欧洲和日本纷纷制定 21 世纪生物技术发展战略。日本虽然起步较晚, 但发展迅速, 不仅引起西欧诸国的恐慌, 也造成美国的严重不安。欧盟为协调和促进各成员国生物技术的研究和开发, 从整体上与美、日等发达国家抗衡, 专门成立了生物技术委员会, 把生物技术作为未来科技发展的重点。韩国声称要在所有高技术领域全面发展, 争取尽快进入世界科技先进国家之列。印度政府专门成立了生物技术部, 全面协调生物技术的研究、开发与产业化。

(4) 企业和社会资本不断增加对生物技术产业的投入 一些大公司为了加强它们在生物技术领域的竞争能力, 采取向中小生物技术公司投资或收购股权, 或兼并的产业发展国际化策略。例如 1995 年德国的一些公司向美国的生物技术公司共投资 1 亿马克, 联合开发新药物。美国的 Smith Kline 公司以 4 亿美元兼并了国际临床研究所。特别是一些大企业的合并导致一些大型制药公司的形成, 对生物技术产业的发展产生了重要影响。长期致力于产品研发的生物科技公司在提供平台技术向大型制药公司靠拢的同时, 已逐步开始通过相互之间的并购与制药企业分争天下。2004 年, 全球最大生物制药企业“安进公司” (Amgen) 宣布, 将以 160 亿美元并购美国另一家生物技术领域顶尖企业“英姆纳克斯公司” (Immunex)。被安进公司并购的“英姆纳克斯公司”是全球生物医药业中发展最快的公司之一, 两家公司的合并, 促成了业内全球最大的并购案, 其首要特点是规模巨大, 这一行动表明生物技术企业正在做大做强, 其综合指数呈现良好的发展势头, 预示全球生物工程与医药产业进入结构调整期。

事实证明, 不断开发新产品是医药企业占据市场的重要手段, 因此各跨国医药企业近年来继续加大研发投入, 以产生具有自主知识产权的中榜产品来维系其全球市场份额, 借此获取高额利润, 继而再投入研发, 最终形成良性循环。美国医药市场之所以取得巨大繁荣, 很大程度上归功于其不断增长的巨额研究费用。如 1990 年其研发费用总额为 84 亿美元, 2002 年就增加到 292 亿美元, 十几年增长了 3 倍以上。此外, 目前全球销售收入前 20 位的制药公司与研发投入前 20 位的制药公司惊人的一致, 仅在先后排位上略有不同, 也说明了研发投入与企业实力之间的正比关系。

从世界范围的发展情况来看, 生物技术已成为发达国家科技竞争的热点, 美国、日本、欧洲等主要发达国家和地区竞相开展生物技术的研究和开发工作, 许多国家纷纷建立了独立的政府机构, 成立了一系列的生物技术研究组织, 制定了近期即 2010 年或 2020 年的中长期发展规

划,在政策、资金上给予大力支持。同时这些国家的企业界也纷纷投入巨资进行生物技术的开发研究,取得了一系列重大成果,从而使生物技术产业化得到迅速发展,成功开发了诸如红细胞生成素(EPO)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等一批基因工程药物,占领了世界市场,取得了巨大的经济效益,使得这些国家在世界生物技术产业化方面占有绝对的优势。

生物科技与产业已成为世界经济与国家安全竞争的焦点,抢占生物技术及其引领的生物经济的制高点已成为各国的国家战略。一些国家和地区提出了“基于知识的生物经济”、“生物技术强国”、“生物产业立国”、“打造千亿元生物产业”等新的思路与想法,许多国家成立了由国家或政府领导人亲自挂帅的生物技术与产业的领导机构,如“生物产业战略研究会”、“生物技术部”、“生命科学部长委员会”等,许多国家已经把生物技术作为政府研究开发的重点,把生物产业作为新的经济增长点来培育,纷纷采取加强领导、争夺人才、增加投入、建立园区等重大措施,加速生物技术及产业的发展,生物产业已成为世界新一轮发展竞争的焦点。

3. 我国现代生物技术发展现状

我国现代生物技术研究起步于1980年前后。20多年来,经过“七五”、“八五”、“九五”和“十五”科技攻关计划,863计划的实施,以及国家自然科学基金的支持,我国的生物技术及产业有了很大的发展,已建立了一批高水平的重点实验室和研究开发基地,培养了一支数万人的研究开发队伍,掌握了现代生物技术所涉及的全部关键技术,包括转基因植物、基因工程药物等一批现代生物技术产品已投放市场,销售额达到100多亿元人民币。我国的农业生物技术和医药生物技术发展最快,传统的发酵工业正在得到改造,海洋和环保生物技术也已起步。我国的生物技术已在总体上接近国际水平,在发展中国家处于先进地位。具体进展和主要成果反映在以下几个方面。

(1) 生物技术基础研究不断取得新的突破 新中国成立以来,我国生命科学和生物技术相关基础研究取得了许多重大成就,对我国社会主义建设起到了非常重要的作用。20世纪60年代,我国科学家首次人工合成牛胰岛素;70年代,首创了三系法杂交水稻技术,对解决中国粮食需求发挥了巨大作用;80年代,在人工全合成酵母丙氨酸tRNA及其酶学、生物膜和蛋白质立体结构研究的部分领域取得了一批高水平的成果,为20世纪生物学的发展做出了历史性贡献。

当前,随着我国综合国力的增强和加入世界贸易组织等形势的变化,“自主、创新”已经成为了当前的主要奋斗目标。我国的生命科学工作者在基因组学、蛋白质组学、生物信息学、生物进化及其RNA与基因打靶等方面的研究中有了长足的进展。中国作为唯一的发展中国家成员参与国际人类基因组计划,完成了1%测序工作;中国独立完成了杂交水稻911(籼稻)的基因组序列草图;在国际上首次定位和克隆了神经性高频耳聋基因、乳光牙本质Ⅱ型、汗孔角化症等遗传病的致病基因。在植物抗盐、抗旱基因方面已经取得了重大的进展。目前,我国已经在国际生物技术有关的领域中占据了有利的位置,并具备了冲击国际前沿水平,争夺某些领域“制高点”的实力。

(2) 农业生物技术为农业生产的可持续发展做出贡献 我国首创的两系法杂交水稻继续保持世界领先地位,目前已培育出40多个实用的光温敏不育系和广亲和系,17个适应不同生态地区的高产优质杂交组合已通过省级农作物新品质量鉴定,在湖南、湖北、安徽和广东等十多个省(市、自治区)累计推广超过3000万亩^①。与此同时,水稻的光敏不育基因、温敏不育基因和广亲和基因的定位、分离和克隆工作已获得较好的效果。

我国转基因植物的研究与开发成就令人瞩目。到目前为止,农业部“农业生物工程安全评

① 1亩=666.67m²。

价”已批准了 100 件转基因植物环境释放申请，其中有包括转基因抗虫棉花、转基因耐贮存西红柿、转基因甜椒等 6 种转基因植物已批准进行商品化生产。我国科学家研制成功对鳞翅目害虫抗性高达 80% 以上的转基因抗虫棉品种，其核心技术已获国家发明专利，从而使我国成为继美国之后世界上第二个拥有该项技术自主知识产权的国家，现有 6 个抗虫棉品种通过省级以上新品种审定，分别在安徽、山西、山东、新疆等地大面积推广 10 万公顷以上。

我国动物生物技术的某些方面已达到国际先进水平。已获得可快速生长和瘦肉率高的转生长素基因猪、在乳腺中表达凝血因子 9 和人血白蛋白等外源基因的转基因羊和转基因牛；快速生长的转基因鲫鱼和鲤鱼已进入中试开发阶段；“试管牛”技术早在“八五”末期已基本成熟，现正在进一步扩大应用规模，为我国良种牛的品种改良和工业化生产发挥重要作用。

在生物农药和生物肥料方面，我国已研制生产微生物杀虫剂、杀菌剂和农用抗生素三大系列十多种产品；我国自己构建的防水稻白叶枯病微生物农药和水稻联合固氮工程菌已在田间大面积试验，防病增产效果明显。

此外，我国的马铃薯等多种作物的组织培养和快繁脱毒技术已实现产业化；小麦、大豆、水稻、玉米、油菜等农作物的分子标记辅助育种研究已全面展开，并将使传统的常规育种手段发生革命性变革；多种畜禽用基因工程疫苗产品正在加紧研制，将进一步增强畜牧业抵御病害的能力，并形成效益可观的新兴产业。

(3) 医药生物技术为提高人民健康水平发挥了重要作用 中国人均寿命从 1949 年的 35 岁增长到 1996 年的 70.8 岁，生物技术做出了重大的贡献。首先，用生物技术生产的抗生素成为抵御各种传染病的最重要手段，过去肺结核等传染病是造成中国人死亡的最主要原因，而现在则降低到死亡原因的前十位以外。其次，用生物技术生产的各种疫苗的应用，有效控制甚至消灭了天花、脊髓灰质炎、麻疹、百日咳等重大疾病的危害，在综合防治流行性乙型脑炎、鼠疫、霍乱、伤寒、狂犬病等传染病中起到了不可替代的重要作用。以基因工程手段生产的乙肝疫苗已经代替传统的血源苗，每年约有 1000 万新生儿接种，有效地控制了乙肝病毒的传播，使我国的乙型肝炎患者大幅度减少。

近年来，中国医药生物技术发展明显加快。进入临床研究的生物医药已达 150 多个，其中 1/5 为一类新药。已有基因工程干扰素等 21 种生物技术药物投入生产，生物医药制品 2000 年销售额已达 200 多亿元，14 年增长了近 100 倍。涉及脑恶性胶质瘤、血友病 B 等疾病的 6 种有自主知识产权的基因治疗方案进入临床试验。骨、软骨、皮肤、肌腱等 6 种组织工程产品已进入临床试验阶段。

天然药物的研究近年来受到国际上的广泛重视，我国的植物细胞培养生产天然药物的研究，在国家的多年支持下，已建立了一整套实验体系，研究水平达到或接近国际先进水平，其中利用红豆杉细胞培养技术生产抗癌药物紫杉醇及其类似物方面的研究进展顺利，预计不久的将来可实现大规模产业化。

抗生素、维生素、甾体激素在整个医药工业中占据十分重要的地位，其中抗生素和维生素 C 两大类产品占我国医药工业总产值的 15% 左右，改良菌种是提高这类药物产量的关键技术，我国采用自己构建的基因工程菌种发酵生产头孢霉素 C，使发酵单位提高了 2800U 以上，达到国际先进水平；医用苏氨酸生产采用基因工程构建的高产菌种使发酵产酸率提高 7% 以上，比原来的菌株产酸率提高了 3 倍。

随着医药生物技术的发展，小分子药物、核酸药物等一大批新型生物技术药物即将进入临床应用；基因治疗、组织工程、干细胞治疗、个体治疗、生物芯片等新兴诊断和治疗技术不断涌现，将为预防和治疗恶性肿瘤、艾滋病、心血管病等当前威胁人民健康的主要疾病做出新的贡献。

(4) 轻化工生物技术的发展开始在传统产业的改造方面发挥作用。我国是最早利用生物技术的国家之一。传统的大宗产品,通过高产菌种的选育和工艺优化技术相结合,极大地提高了技术水平,同时高新技术对传统工艺的改造取得重大成果。谷氨酸(Glu)、柠檬酸(citric acid)、赖氨酸(Lys)等大宗发酵产品不仅在产量上位于世界前列,而且在生产技术水平上也与世界先进水平看齐;啤酒生产中采用高温 α -淀粉酶代替传统的大米糊化工艺,仅糖化工序即可节能64%;利用双酶法淀粉糖化代替酸水解工艺,可使一个万吨味精厂年增产400多吨味精,增加产值600多万元;利用耐高温酒用活性干酵母代替部分大曲,已成为白酒和酒精行业增产降耗的重要技术措施。此外,大型节能生物反应器等新技术新装备的成功应用,使传统工艺能耗居高不下的弊病得以改善;综合利用技术,农副原料深加工技术的开发利用已初见成效,为逐步实现发酵行业的清洁生产提供了技术基础。

一批成熟、实用的新技术新产品已转化为生产力。L-乳酸、L-苹果酸、衣康酸生产工艺的研制成功,使有机酸品种配套,扩大了应用领域;发酵甘油、酶法合成二肽甜味剂新工艺在技术上有所突破,真菌多糖、低聚糖、糖醇、多肽等结构清楚、功效明确的功能性食品添加剂已研制成功,潜在的市场前景十分广阔。

一些生物法代替化学法生产化工新材料、新原料的研究和开发已处于世界领先水平。我国生物发酵法长链二元酸的生产能力达1000t/年,保持世界先进水平,并正在开展利用代谢工程和基因工程的方法改造生产菌株的初步工作;利用生物法生产某些品种的生物表面活性剂的实验室研究已基本完成,可进行中试放大或产业化开发。

跟踪国际发展形势,我国已开展一些重要的医药中间体的研究和开发工作。例如谷氨酰胺的发酵生产研究、利用生物催化剂和发酵法生产手性化合物等。

最近10年来生物技术产业得到了迅速发展,已经成为世界发酵产品市场的重要竞争者。现代生物技术的研究和开发也取得了丰硕的成果,我国首创的两系杂交水稻已推广种植200万亩,平均单产提高10%以上;植物转基因技术取得成功;重组联合共生固氮菌、防病工程菌开始大面积田间实验;试管牛羊、转基因鱼已进入中间试验,动物生物反应器取得了可喜进展;已有四种基因工程药物获准投放市场;抗体工程已取得多项成果并开始在临床上应用;某些基因治疗达到了国际水平;人胰岛素、人尿激酶、葡萄糖异构酶、凝乳酶的蛋白质工程已达到世界水平。但从总体上看,无论是对传统生物技术产业的改造或是对现代生物技术的研究、开发及产业化,我国都还处于起步阶段,与发达国家相比还存在一定的差距。

(5) 利用生物技术开发海洋资源、保护生态环境初见成效。近年来,我国已有10多种海洋贝类和虾类诱导三倍体获得成功;对虾病毒的基因组序列基本完成,虾病快速诊断试剂盒已开始推广使用;利用生物技术选育以碱蓬为代表的盐生植物,已获得可灌溉海水的品系,初步建立了高产栽培技术;先后开展了海葵毒素(palytoxin, PTX)、鲨鱼软骨素(sulfate chondroitin protein, SCP)、别藻蓝蛋白(APC)、降钙素等药用基因的克隆与表达的研究,海洋微藻光生物反应器、海洋微生物活性物质的筛选和发酵培养,以及利用细胞融合等技术开发生物活性物质等研究工作已经启动。

我国在利用海洋生物资源开发新药方面取得重要成果。用于治疗肾衰和心血管病的二类新药褐藻多糖硫酸酯进入二期临床;从海星中分离提取活性物质,进行结构修饰合成了海洋生物新化合物“A1198”,中试路线已经确定;抗骨质疏松药甘露糖醛酸钙配合物进行了接近中试规模的试验;治疗胃溃疡药羟基化氨基多糖完成8个项目的临床前试验;抗肿瘤的基因重组藻胆蛋白、西米特酸、苔藓虫素等海洋生物药物已完成药效、急毒和长毒试验。

我国的环境生物技术研究起步时间不长,尚缺乏一支高水平的研究开发队伍,无法满足环境保护的需求,但在某些方面也初见成效。开展了针对难降解有机物,特别是苯酚、染料以及

多氯联苯等的菌种筛选和高效菌的构建研究，并建立了我国第一个环境生物菌种库；相继开发出了一些适用技术及成套装置如 SBR、微孔曝气、UASB、循环式流化床、难降解有机废水的生物处理等，为我国的水污染控制提供了一些可行的实用技术；利用廉价原料发酵法生产生物可降解塑料 PHB 的中试已取得初步成果，接近国际先进水平；另外一种生物可降解塑料原料 L-乳酸的发酵产量有明显提高，已在上海、天津、江苏等地建厂。

(6) 全社会共同推动生物技术及产业发展的新局面正在形成 发展生物技术已经成为许多部门的工作重点。原国家经济贸易委员会同 34 个部门出台了促进生物技术产业化的有关文件；原国家计划经济委员会将生物技术列入高技术产业重点目录，并启动了多个生物技术领域的产业化项目；农业部在转基因生物安全性法规方面屡屡出台重大举措；国家环保局也成立了生物安全方面的专门办事机构。各级地方政府也把发展生物技术及其产业作为发展本地区高新技术、带动产业升级和拉动地区经济的重要手段，纷纷出台了重要举措。

生物技术成为我国科技界的研究热点和企业界的投资重点。我国生物技术相关的教学、科研、开发、管理等机构有 200 多家，中高级从业人员近万名；全国共有现代生物技术企业约 500 家，从业人员超过 5 万人，涉足医药生物技术的企业有 300 多家，涉及农业生物技术的 200 多家，从事现代生物技术研发的上市公司有 40 余家，一些新建生物技术公司正在崛起，每年增加近 100 家新公司。北京、上海、广州、深圳等地已建立了 20 多个生物技术园区，主要有上海市高新技术产业开发区的张江高科技园区、北京的中关村生命科学园、亦庄药谷以及广州国际生物岛等，一些园区已经对生物技术产业的发展起到了重要作用。

生物技术革命为我国经济可持续发展提供了难得的机遇。随着我国人均 GDP 突破 1000 美元，粮食、能源、资源与环境等已经成为影响可持续发展的“瓶颈”因素。生物技术不但能够为我国解决这些困难开辟新的途径，而且是我国高科技领域与国外差距最小的领域，我国在生物技术方面已有一定的工作基础和成果，加之我国具有社会主义制度集中力量办大事的优势，具有丰富的生物资源，生物技术人才初具规模，生物产业已经有一定的基础。只要把握好历史机遇，我国完全可能在生物技术及其产业方面占有更加重要的位置，为提高人口健康水平，保障粮食安全、能源安全、国土安全，改善生态环境做出重要的贡献。

党中央、国务院高度重视生物技术及产业的发展，并采取了一系列重要措施加速生物技术及产业的发展：一是成立“国家生物技术研究开发与促进产业化领导小组”，加强对全国生物技术工作的宏观领导；二是结合《国家中长期科学和技术发展规划》，制定《中国生物技术及产业化发展纲要》；三是继续组织实施“转基因植物研究及产业化专项”；四是研究制定《中华人民共和国生物安全法》；五是成立“中国生物技术行业协会”。党中央、国务院的一系列重大措施，使我国生物技术的研究开发进入了一个新的阶段。有关部门已出台或正在研究制定一系列重大举措，加快生物技术及产业的发展，许多地方采取制定优惠政策、加大研发投入、设立产业园区等措施，努力为生物技术及产业发展创造良好氛围。企业和个人对生物技术与产业投入的积极性进一步提高，生物技术已经成为有关企业投资的重点领域。

生物技术的产生和发展涉及许多学科，包括生物化学、分子生物学、细胞生物学、遗传学、微生物学、动物学、植物学、化学与化学工程学、应用物理学、电子学以及计算机科学等基础和应用学科。现代生物技术虽来源于原始的、传统的生物生产技术，但它们之间在内容和手段上均有质的区别。现代生物技术能够带来的好处是十分巨大的，正在或即将使人们的某些梦想和希望变为现实。当前，生物技术已在医药和化工等领域中崭露头角，一批生物工程药物，如人生长激素 (growth hormone)、胰岛素 (insulin)、干扰素 (interferon) 和各类细胞生长因子与调节因子等已陆续投放市场。

近年来，人们逐渐认识到现代生物技术的发展越来越离不开诸如化学工程等工程技术学