

研究生教学用书

教育部学位管理与研究生教育司推荐

现代 工业发酵调控学

第三版

Modern Concepts of
Industrial Fermentation

Third Edition

储 炬 李友荣 编著



化学工业出版社

研究生教学用书

教育部学位管理与研究生教育司推荐

现代 工业发酵调控学

第三版

Modern Concepts of
Industrial Fermentation

Third Edition

储 炬 李友荣 编著



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

现代工业发酵调控学/储炬, 李友荣编著. —3 版.
北京: 化学工业出版社, 2016. 9
ISBN 978-7-122-27630-8

I. ①现… II. ①储…②李… III. ①工业发酵-调
控 IV. ①TQ920.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 164609 号

责任编辑: 赵玉清
责任校对: 吴 静

文字编辑: 周 倜 焦欣渝
装帧设计: 关 飞

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: 三河市宇新装订厂
787mm×1092mm 1/16 印张 26½ 字数 654 千字 2016 年 11 月北京第 3 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: 55.00 元

版权所有 违者必究

第三版前言

自 2006 年《现代工业发酵调控学》第二版问世以来，又过了近 10 年，本书已经先后 7 次印刷。发酵科学理论和行业工程技术又有了新的提升与拓展，引进了许多新的概念和具体科研与生产经验，极大丰富了有关微生物代谢调控、优化发酵产物合成生产的知识。在大数据信息化新时代，海量数据与信息的积累、整合、精炼，开拓了发酵工业新的视野，开创了更为高效、绿色、节能的生物过程产品研究技术路线和调控思路。

第三版延续体现了多学科交叉的优势，在生物过程优化与放大的问题上引入系统生物学的概念和内容，介绍生物技术产业化中需要解决的共性和关键技术问题。以基因工程、代谢工程手段优化代谢调控网络，利用¹³C 同位素示踪技术研究发现细胞微观代谢流的定量研究。通过细胞生理特性与反应器流场特性相结合的手段，最终实现工业规模发酵工艺的优化及理性放大。

编者为了使本书跟上时代，适应广大读者的需要，通阅了新近大量的有关文献、专著、学术会议纪要，收集整理一些精辟的有关发酵工程的新观点与论述，以充实本教材，并附有被引用的文献。

本书相比第二版，做了如下调整：对所有章节都进行了精简；对第 1 章微生物生长与调节主要增添了有关菌丝结团的动力学，并且更详细阐述了菌体的运输机制及其过程动力学。第 2 章中的初级代谢，对其相关新近研究成果做了补充介绍。重点对第 3、4、5 章三章内容进行修订与增补，并列举了大量的 2006~2014 年的国内外相关文献内容。第 3 章内容中更详细介绍了细菌转录的分子基础；在代谢工程的应用上补充了提升目标产物产率与得率的具体策略和重构全新产物的方法。第 4 章在基因工程应用方面增添了强化产物的分泌，并介绍了合成生物学的最新研究进展，特别介绍了如何把合成生物学的理念应用于发酵工程研究中。第 5 章发酵过程控制与优化方面增添了动物细胞培养方面的进展；混合过程中流变学的定量测定；计算流体动力学分析在生物反应器流场分布研究中的应用，尤其在过程参数对菌丝形态从而对产物合成的影响方面做了系统的介绍。

针对发酵过程采集获得的海量数据，在第 6 章“发酵过程参数检测与计算机监控”中，重点就发酵过程建模和计算机控制方面提出了具体解决方案和应用实例。

第三版不仅可作为研究生或本科生的学位课程教材，还可以作为发酵行业技术人员与工程硕士学位工业发酵工艺技术培训的教材。

尽管编者与出版社编辑对第三版作了多次的修改和校核，疏漏与不妥总是难免，欢迎有关专家与学者批评指正。

编者 于华东理工大学
2016 年 6 月

第一版序言

微生物种类繁多，包括细菌、真菌、病毒、单细胞藻类和原生动植物。在生物圈中，微生物分布范围最为广泛，在生物圈的物质循环具有关键功能，对人类生活和社会发展也起着其他生物不能替代的作用。

因为微生物形体微小，被认为是简单的生命，但微生物细胞内生化反应是错综复杂的，各个反应过程之间是相互制约、彼此协调的，可随环境条件的变化而迅速调整代谢反应的速度，有效地利用养分，维持生存与发展。其调节方式是各式各样的，例如酶活性调节有变构调节、修饰调节；合成途径的反馈抑制更是花样繁多，总的来说是不过量合成不需要的物质。微生物技术的目的却是要想方设法破坏微生物细胞的自主调节，使产物大量积累。这就要在微生物的遗传性能上加以改变、阻断或者延伸。此外，微生物技术还要在环境条件上争取优化，使改变了的遗传性状得到充分的发挥。“现代工业发酵调控学”就是调节微生物细胞活力朝着有用产物积累的方向发展。作者对微生物生长、基础代谢、代谢调节以及次生代谢合成都作了深入的阐述，笔者尚未见到对微生物调节功能如此详尽综合的书。作者还对发酵过程控制与优化、参数检测与在线监控，进行了比较全面的介绍，做到理论与实践的密切结合。

两位作者是对我国抗生素事业做出贡献的集体中的主要成员。远在 20 世纪 50 年代抗生素事业在我国开创之际，就在当时的华东化工学院设立抗生素制造工专业，后来改为生化工程系。50 年来生化工程系为国家输送了几千名技术骨干。笔者和生化工程系多年来保持着联系，有幸参加与该系有关的一些活动，如研究生的答辩、承担历届国家生物技术课题的验收、申请反应器国家重点实验室的论证等，参与诸多盛事，感到无比欣慰，今适逢本书的出版更是分外高兴。

本书是两位作者多年来研究生教学的结晶，糅合了当代学科前沿与科研生产经验，是呕心沥血之作。笔者衷心向读者推荐，这是一本值得认真学习的书。



2001. 10. 30

第一版前言

本书是在华东理工大学（前华东化工学院）生化工程系的“发酵生理学”课程的基础上，结合作者多年从事本科生的“发酵生理学”以及研究生的“发酵调控学”学位课程的教学心得和发酵调控学方面科研经验而编写的。在内容方面既兼顾系统的基础理论知识，又尽可能介绍研究与工业生产应用方面的最新进展。本书适合作为发酵调控学、生物工艺学、工业微生物、工业生化、发酵工程、微生物制药与抗生素工艺学的专业教材，也可作为医药、轻工、农林与师范的专业参考书以及从事生物技术、生化工程、工业发酵方面的研究与生产人员的进修与参考资料。每章后都列有大量的参考文献，供读者进一步参阅。

微生物是地球上不可缺少的生物成员，它与动、植物及人类有着唇齿相依的关系，并为他们与环境的改造不断做出重大贡献。利用微生物酿造是人类在文字出现以前就已掌握的技术，直到今日，微生物工程已发展到各个领域的广泛应用。由于微生物细胞相对简单，它又是研究生命活动的基本材料。通过细胞与分子水平的研究，现已掌握了大量有关细胞生理生化与代谢调节的知识，且能运用这些知识来改造微生物，使之造福于人类。

微生物的生理代谢活动涉及由多种代谢途径组成的网络，其中有上千种酶，这些酶的活性在野生型菌株中受到严密的控制。为了适应环境，它们能及时调整自身的生理代谢机能，使之合理地利用养分，以求生存与发展。在自然界，微生物从不过量合成一些它所不需要的物质。因此，过量生产某些化合物对生产菌来说，是一种“病态”过程，其固有的调节机制随时可能恢复到有利于其生长繁殖的方向，这也许就是生产菌种经多次传代，其生产性能容易蜕变的原因之一。

如果人们掌握了微生物内在的调节规律，各种生理机能，代谢网络的调控机制，便能操纵微生物，充分满足生产菌种过量合成某些代谢产物的环境需求，让它始终按人们需要的方向发展。

好的发酵工艺不仅要有生产性能优良的菌株，还要有合适的环境条件，才能使其生产潜力充分表达出来。一般而言，能表达生产菌种的最大潜力的90%，便很不错。通常，高产菌种对工艺控制的要求更高，对一些影响因素更敏感，因此，如果没有发酵调控的基本知识，就很难保证生产的稳定与发展。

基因工程技术的引进，使得菌种的改造更容易按人的意志转移。因此，要得到一株高产，甚至能合成新产物的重组菌，已不是高不可攀。但要从实验室研究进入生产开发阶段，到产品问世却非轻而易举的事。重组菌的充分表达，高产菌株潜力的挖掘，需要相应的发酵工艺与设备条件的紧密配合才能做到。

尽管对微生物的一些主要代谢途径与产物合成途径已积累了相当多的知识，但对许多天然产物的合成调节机制仍是一知半解。近年来，生物工厂的上游与下游工段引进了不少新的生产方法与监控策略，特别是设备的改进，发酵调控策略的更新，过程监控方法的日益完善，使得这些公司得益不浅。

工业发酵过程是实现产物合成所必需的重要生产步骤。许多生物活性物质，如抗生素和基因工程菌产物能否顺利表达获得高产，关键在于发酵调控的正确与否。发酵过程的控制除了要详细了解对象的动态生物特性，对与生产有关的代谢网络作定量分析，还要有工程的概念与技巧，才能控制研究或生产的对象。本书从分子、细胞和工艺工程水平去研讨微生物产物合成与调节的内在机制及外在环境条件的优化和控制。

本书的特色是以工业发酵过程的调控为主线，将微生物的生理生化和分子生物学的知识运用于阐述微生物的代谢调节与发酵规律，并结合生化反应过程原理，解释影响发酵过程的各种因素，如何进行数据分析，过程正常与否，怎样实现优化控制。介绍各类典型代谢产物的生产与调节和各种用于判断发酵进程的参数，分析各参数与产物合成之间的关系，介绍计算机在发酵工程中的应用和定量生物工程研究与开发以及代谢调控的新进展，如代谢工程。本书注重理论联系实际，学以致用，经典与现代相结合。

本书的内容共分为6章。第1章微生物生长与调节是研究微生物的个体细胞及整个菌群的生长现象及其调控规律，对内是研究生长、分化、营养、呼吸与运输；对外是研究其受周围环境的影响，作出相应的调节。通过细胞周期与生长效率的阐述，剖析了生长速率对细胞大小与胞内核酸含量的影响，以及各种环境因素对生物量得率的影响。第2章介绍微生物的基础代谢，包括能量代谢的热力学，分解与组成代谢。活细胞是一开放的、永不平衡的系统；生命的进程是不可逆的。应用热力学来了解活细胞，通过引入“不平衡”或“不可逆”热力学可以克服其中若干限制。分析一些远离平衡的生化系统，包括进出物料流系统，由中枢与支路代谢途径和运输步骤组成的代谢网络将有助于了解微生物的生长繁殖和代谢产物合成的规律。第3章是在前一章的基础上论述微生物的代谢协调方式，了解通过哪些方式来控制酶活及酶的合成，并通过实例来阐明如何运用推理筛选与基因工程等手段打破或避开微生物的固有代谢调节机制，过量生产所需代谢产物。对近年来兴起的代谢工程的一些基本概念，代谢流（物流、信息流）分析，代谢控制分析，对基因操纵目标的分析与代谢设计均作了详细介绍。第4章，次级代谢产物的合成与调节着重研讨抗生素的生物合成机制与调节对抗生素工业生产的指导意义；微生物的表达调控技术在提高生产性能上的应用。第5章以较大篇幅阐述发酵过程技术原理、动力学、影响产物合成的各种因素，论述如何实现发酵过程的优化控制，并介绍基因工程产物的研究开发动向。第6章介绍表征发酵进程生理状态的各种参数的监测，各种参数间的相互关系及其与产物合成的关系，介绍用于控制的生物过程建模，发酵过程的估算技术与控制策略，用于发酵诊断和控制的数据分析。

本书综合收集整理了国内外大多数学者与专家在代谢调控与发酵控制方面的观点和经验，材料内容较为新颖，可反映出发酵调控学的最新水平，且理论与工业生产实践密切结合。

本书的基础理论部分引用的一些经典著作，主要有 Rehm H J 等主编的“Biotechnology” 2nd ed. Vol. 1 “Biological Fundamentals” 和 Vol. 3 “Bioprocessing”；Stouthamer A H 编的“Quantitative Aspects of Growth and Metabolisms of Microorganisms”；Betina V 编的“Bioactive Secondary Metabolites of Microorganisms”；Fiechter A 主编的“Adv. in Biochem. Eng. /Biotechnol. Vol. 51”；Mandelstam J 等编的“Biochemistry of Bacterial Growth”；Vining L C 编的“Biochemistry and Genetic Regulation of Commercial Important Antibiotics”；Rose A H 编的“Secondary Products of Metabolism”；李友荣，马辉文编的《发酵生理学》；Fiechter A 编的“Modern Biochemical Engineering”；Bu Lock J D 等编的“Basic Biotechnology”；Stanbury P F 等编的“Principles of Fermentation Tech-

nology”；俞俊棠，唐孝宣主编的《生物工艺学》，上册；Yoshida T, Shioya S 编的“Proceeding of the 7th International Conference on Computer Application in Biotechnology”。

本书的编撰获得焦瑞身研究员的鼓励和帮助，并且得到上海市研究生教育课程改革与教材建设委员会及本校的关心与资助，生物工程学院与生化工程系的领导对本书的申请和编写给予支持和协助，化学工业出版社对本书的出版做了不懈的努力，赵玉清编辑对书稿作了精心的审阅修改，特此表示由衷的感谢。尽管我们对本书作了多次校对，但错漏在所难免，欢迎专家与读者批评指正。

编者 于华东理工大学
2001年8月

第二版前言

发酵调控学是生物工程中的重要研究方向,是进行过程优化的基础。只有充分了解与深入研究微生物的内部代谢调节规律,掌握微生物生理和代谢的协调,才能打破其固有的遗传守恒,充分表达其潜在的遗传型。世界上借助细胞培养的产品已占生物技术的40%以上,达数百亿元的产值。要提高生产水平,无不涉及细胞代谢及其调控的研究。由此生产的抗生素、氨基酸、维生素等在整个医药产品中占很大比例。目前大量生物技术已从实验室成果走向产业化,特别是基因工程药物、疫苗、单克隆抗体等现代生物技术产品已进入商品化阶段,成为国民经济重要的支柱产业。

发酵实际上是各种生化反应的综合过程,只要某一条件成为限制因素,就会对最终生产产生影响。如何发现和控制这些限制因素就成为重要的研究课题。发酵过程控制除了要详细了解对象的动态生物特性,对与生产有关的代谢网络作定量分析,还要有工程学的概念与技巧,才能驾驭研究和生产的对象。发酵过程调控应与计算机在线传感监控手段相结合,才能实现过程优化。

本书的特色是以工业发酵过程的调控为主线,运用微生物的生理生化和分子生物学的知识来阐述微生物的代谢调节与发酵规律,并应用工程化的概念去实现生物过程研究成果的产业化。整个教材内容贯穿怎样才能充分表达菌种的生产潜力及如何运用发酵调控的理论和手段来分析 and 解决发酵研究及生产中遇到的实际问题。

本书旨在让读者系统了解与发酵有关的微生物生理生化、代谢网络、产物合成与调控、代谢工程技术原理及微生物的代谢规律和发酵调控的基本知识;从分子、细胞和工艺工程水平去探讨微生物产物合成与调节的内在机制及外在环境条件的优化、控制;重点介绍典型代谢产物的生产与调节,从物料或能量流的变化去发现其中的代谢本质,判断发酵进程的各种参数变化规律,分析各参数与产物合成之间的关系,并介绍了计算机在发酵工程中的应用及放大策略。

发酵调控学是我校生物化工及发酵工程两个硕士点的学位课程,自开课十几年来,曾采用《发酵生理学》及一些参考文献作教材。通过新老教师的共同努力,已出版了相应的教材《现代工业发酵调控学》,并获2002年第六届石油和化学工业优秀教材二等奖。教学方式也进行了摸索,取得了较好课堂效果,获2002年度研究生课堂教学一等奖。

本书初版自2002年问世以来,一直受到有关读者的欢迎与关注,多次印刷。在这几年里发酵调控学的内涵又有了新的发展,如组合生物化学,代谢系统工程方法在发酵工程上的应用;生物信息,包括基因组学,代谢物组学,蛋白组学,相互作用组学等各种组学技术在工业微生物技术中的应用,运用多尺度(水平)及系统生物学的理论来全局性地优化微生物发酵过程。为了跟上现代发酵技术的发展步伐,第二版经多次修改,删除了一些过时的内容,补充了国内外有关文献的最新内容及科研生产方面的新进展和本校科研的最新成果,并被教育部学位管理与研究生教育司推荐为研究生教学用书。书中的重点概念均用黑体标注,

并在每一章的后面列出相应的参考文献和复习思考题。

尽管编者与出版社编辑对再版作了很大的努力，以尽量满足有关读者的需求，但难免有错误与遗漏之处，欢迎有关专家与读者批评指正。

编者
于华东理工大学
2006年5月

目 录

1 微生物生长与调节 / 1

1.1 微生物的生长	1
1.1.1 生长的形式	1
1.1.1.1 细菌的生长	1
1.1.1.2 酵母的生长	2
1.1.1.3 菌丝的生长	3
1.1.1.4 细胞群体的生长	4
1.1.1.5 细菌群体的生长周期	5
1.1.2 生长的测量	6
1.1.2.1 细胞数目的测量	7
1.1.2.2 细胞量的测量	8
1.1.2.3 生物量的在线测量	10
1.1.3 环境对生长的影响	13
1.1.3.1 物理环境	13
1.1.3.2 化学环境	17
1.1.4 生长的变量和约束	20
1.1.4.1 细胞的大分子成分	20
1.1.4.2 限制步骤	21
1.1.4.3 生长对能量的需求	21
1.1.4.4 微生物热的释放	22
1.2 细胞周期	22
1.2.1 染色体复制与细胞分裂的调节	23
1.2.2 染色体复制的启动	24
1.2.3 细胞周期的研究方法	24
1.2.3.1 镜检法	24
1.2.3.2 同步培养法	24
1.2.3.3 同位素示踪法	24
1.2.4 生长速率与细胞大小的关系	26

1.2.5	生长速率对细胞内 DNA 含量的影响	27
1.2.6	生长速率对细胞组分的影响	28
1.3	生长效率	28
1.3.1	得率系数	28
1.3.1.1	分子得率系数	28
1.3.1.2	碳转化效率	29
1.3.1.3	电子平均数为基准的得率	29
1.3.1.4	基于热的产生的得率	29
1.3.1.5	以氧耗为基准的得率	30
1.3.1.6	基于 ATP 消耗的得率	30
1.3.2	测定生长效率时应注意的实际问题	31
1.3.2.1	分批与恒化培养	31
1.3.2.2	培养基组成	31
1.3.2.3	流出液的控制	31
1.3.2.4	取样与代谢物的分析	31
1.3.3	用于生物量形成的能量需求	31
1.3.4	呼吸效率	32
1.3.5	维持能与环境因素的关系	33
1.3.5.1	渗透压	33
1.3.5.2	水活度	34
1.3.5.3	氧和二氧化碳分压	34
1.3.5.4	温度	36
1.3.5.5	pH	36
1.3.5.6	副产物对生长得率的影响	37
1.4	生长调节	37
1.4.1	菌丝顶端生长	37
1.4.1.1	菌丝顶端生长机制	38
1.4.1.2	泡囊如何在菌丝顶端聚集	39
1.4.1.3	菌丝生长过程	39
1.4.2	菌丝分枝规律	40
1.4.2.1	分枝的形成	40
1.4.2.2	菌丝生长单位	40
1.4.2.3	菌丝结团的动力学	41
1.4.2.4	菌球内部扩散限制的后果	42
1.4.2.5	游离菌丝与菌球的破碎	43
1.4.3	微生物生长分化的调节	43
1.4.3.1	极化生长的调节	44

1.4.3.2	菌丝分枝启动的调节	44
1.4.3.3	菌丝空间分布的调节	45
1.4.3.4	链霉菌生长的调节	45
1.5	运输过程	46
1.5.1	细胞膜的结构与功能	48
1.5.2	运输器的分类系统	49
1.5.3	运输机制	49
1.5.3.1	通道与孔	51
1.5.3.2	电化势能驱动运输器(次级运输过程)	52
1.5.3.3	初级主动运输器	54
1.5.3.4	基团转运蛋白	54
1.5.3.5	跨膜电子流系统	57
1.5.3.6	大分子的运输	57
1.5.4	运输过程动力学	57
	思考题	59
	参考文献	60

2 微生物的基础代谢 / 62

2.1	能量代谢原理	62
2.1.1	能量代谢的热力学	63
2.1.1.1	热力学第一定律和热焓	63
2.1.1.2	热力学第二定律、第三定律和熵	64
2.1.2	能量的产生与偶合	65
2.1.2.1	能量的产生	65
2.1.2.2	高能化合物	66
2.1.2.3	能量的偶合	67
2.1.3	氧还电位和移动电子载体	68
2.1.3.1	氧还电位	68
2.1.3.2	移动电子载体	68
2.2	微生物的分解代谢	69
2.2.1	葡萄糖分解代谢	69
2.2.1.1	酵解(EMP)途径	70
2.2.1.2	己糖单磷酸支路(HMS)	70
2.2.1.3	恩特纳-多多罗夫(ED)途径	71
2.2.1.4	磷酸解酮酶(PK)途径	71

2.2.1.5	各种葡萄糖分解途径的相互关系	71
2.2.1.6	三羧酸 (TCA) 循环	71
2.2.1.7	乙醛酸循环	72
2.2.2	多糖和单糖的利用	72
2.2.3	厌氧代谢过程	73
2.2.3.1	乙醇发酵	73
2.2.3.2	丙酮、丁醇、乙酸、丁酸发酵	74
2.2.3.3	乳酸、丁二醇、甲烷发酵	78
2.2.4	脂肪酸、脂烃和芳香烃的氧化	81
2.2.5	氮的循环和氨基酸的降解	82
2.2.5.1	氮的循环	82
2.2.5.2	氨基酸的降解	83
2.2.6	硫的代谢	83
2.2.7	核苷酸的降解和有机磷的代谢	84
2.2.8	聚合物的氧化	85
2.2.8.1	淀粉	86
2.2.8.2	纤维素	86
2.3	微生物的组成代谢	87
2.3.1	C ₁ 的同化	88
2.3.2	分子氮的同化	89
2.3.3	硝酸盐的同化	89
2.3.4	氨的同化	90
2.3.5	硫酸盐的同化	90
2.3.6	氨基酸的生物合成	91
2.3.6.1	谷氨酸族的生物合成	91
2.3.6.2	天冬氨酸族的生物合成	93
2.3.6.3	芳香氨基酸族的生物合成	94
2.3.6.4	丝氨酸族的生物合成	96
2.3.6.5	丙氨酸族的生物合成	97
2.3.6.6	组氨酸的生物合成	97
2.3.6.7	经氨基酸途径的含氮化合物的生物合成	97
2.3.7	核苷酸的生物合成	99
2.3.7.1	核糖核苷酸的生物合成	99
2.3.7.2	脱氧核糖核苷酸的生物合成	101
2.3.7.3	细菌对外源嘌呤、嘧啶碱及其核苷的利用	102
2.3.8	脂质的生物合成	102
2.3.8.1	脂肪酸的生物合成	102

2.3.8.2 不饱和脂肪酸的生物合成	105
2.3.8.3 磷脂的生物合成	108
2.3.9 聚类异戊二烯化合物的合成	108
2.3.10 甾类化合物	109
2.3.11 糖磷酸酯与糖核苷酸	112
2.3.12 多糖的生物合成	113
思考题	114
参考文献	115

3 代谢调节与代谢工程 / 116

3.1 酶活性的调节	117
3.1.1 代谢调节的部位	117
3.1.2 共价修饰	118
3.1.2.1 可逆共价修饰	118
3.1.2.2 不可逆共价修饰	118
3.1.3 变构效应	119
3.1.3.1 协同作用	119
3.1.3.2 变构效应的由来	121
3.1.3.3 变构效应的解释	122
3.1.3.4 变构调节的特征	122
3.1.4 其他调节方式	122
3.1.4.1 缔合与解离	122
3.1.4.2 竞争性抑制	123
3.2 酶合成的调节	123
3.2.1 诱导作用	123
3.2.1.1 诱导作用的分子水平的机制	124
3.2.1.2 顺序诱导作用	125
3.2.1.3 诱导物的种类与效率	125
3.2.1.4 诱导调节的克服	127
3.2.1.5 组成型突变株的获得	127
3.2.2 分解代谢物阻遏	127
3.2.2.1 分解代谢物阻遏效应	128
3.2.2.2 分解代谢物阻遏的分子机制	128
3.2.2.3 分解代谢物阻遏作用的克服	129
3.2.2.4 耐分解代谢物阻遏的突变株的获得	130

3.2.2.5	氮分解代谢物的调节	131
3.2.3	反馈调节	131
3.2.3.1	反馈阻遏在分子水平上的作用机制	132
3.2.3.2	反馈调节作用的消除	132
3.2.3.3	分离耐末端代谢产物调节的突变株的方法	134
3.2.3.4	反馈抑制	136
3.2.4	分支途径的调节方式	136
3.2.4.1	分支途径中末端产物的调节	136
3.2.4.2	微生物代谢调节机制的多样性	138
3.2.5	避开微生物固有代谢调节, 过量生产代谢产物	139
3.2.5.1	积累末端产物	139
3.2.5.2	细胞膜通透性的改变	140
3.2.5.3	能荷的调节	141
3.2.5.4	无机聚磷酸的代谢与功能	142
3.3	代谢系统的分子控制机制	142
3.3.1	真细菌转录的基础	143
3.3.1.1	RNA 聚合酶	143
3.3.1.2	转录途径	143
3.3.1.3	启动子的识别	144
3.3.2	DNA 结合蛋白: 激活剂与阻遏物	146
3.3.3	双组分调节系统	146
3.3.4	RNA 水平的调节机制: 衰减器模型	148
3.4	代谢调节	148
3.4.1	糖代谢调节	148
3.4.1.1	巴斯德效应或氧效应	148
3.4.1.2	克列勃特里或葡萄糖效应	151
3.4.2	氨基酸合成的调节	153
3.4.3	核苷酸合成的调节	154
3.4.3.1	肌苷	154
3.4.3.2	鸟苷	155
3.4.3.3	腺苷	155
3.5	代谢工程	155
3.5.1	概论	155
3.5.2	代谢流(物流、信息流)的概念	156
3.5.2.1	有关术语	156
3.5.2.2	物流与酶的关系	157
3.5.2.3	物流限制作用的克服	158

4.2.1.1	内源前体	187
4.2.1.2	外源前体	190
4.2.2	前体的作用	192
4.2.2.1	起抗生素建筑材料作用	192
4.2.2.2	诱导抗生素生物合成的作用	192
4.2.2.3	前体与诱导物的区别	193
4.2.2.4	研究前体作用的方法	193
4.2.2.5	新抗生素的定向生物合成	194
4.2.3	前体的限制性	194
4.2.3.1	前体合成的调节机制	194
4.2.3.2	前体导向抗生素的合成	194
4.2.3.3	添加前体的策略	195
4.3	次级代谢物生物合成原理	195
4.3.1	把前体引入次级代谢物生物合成的专用途径	195
4.3.2	前体聚合作用过程	195
4.3.3	次级代谢物结构的后几步修饰	196
4.3.4	复合抗生素中不同部分的装配	196
4.3.5	次级代谢物合成酶的专一性	197
4.4	抗生素的生物合成	197
4.4.1	短链脂肪酸为前体的抗生素	197
4.4.1.1	大环内酯类抗生素	198
4.4.1.2	四环类抗生素	208
4.4.1.3	萘环类抗生素	213
4.4.2	氨基酸为前体的抗生素	213
4.4.2.1	青霉素簇抗生素	213
4.4.2.2	头孢菌素簇抗生素	217
4.4.2.3	其他 β -内酰胺类抗生素	219
4.4.2.4	肽类抗生素的生物合成	221
4.4.3	经修饰的糖为前体的抗生素	223
4.4.3.1	链霉素的生物合成	223
4.4.3.2	氨基糖苷类抗生素的调节	225
4.4.3.3	次要组分的调控	226
4.4.3.4	调节因子	226
4.4.3.5	突变生物合成	228
4.5	微生物次级代谢作用的调控	229
4.5.1	微生物的次级代谢与其生命活动的关系	229
4.5.1.1	次级代谢在微生物中所起的作用	229