

现代化知识 文库

生物工程学

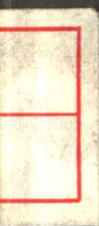
—过去·现在·未来—

SHENGWU GONGCHENGXUE

◆ 知识出版社 / 出版

3

- 传统概念中的生物工程
- 现代生物工程学的崛起
- 生物工程和社會
- 生物工程学的发展现状
- 生物工程学的未来发展趋向





现代化知识文库

倪海曙 主编

三 初 工 程 学
——过去·现在·未来

吴 明 编著

知 识 出 版 社

上 海

装帧设计 王 俭

现代化知识文库

生物工程学——过去·现在·未来

Shengwu-gongshengxue——Guoqu · Xianzai · Weilai

吴 明 编著

知识出版社出版发行

(上海古北路650号)

(沪 版)

新华书店上海发行所经销 周行联营印刷厂印刷

开本 850×1035 毫米 1/32 印张 12.25 字数 280,000

1989年4月第1版 1989年4月第1次印刷

印数: 1—4,000

ISBN 7-5015-5346-7/Q·6

定价: 4.10元

内 容 提 要

生物工程学是近年来出现的一门新兴学科。它强调依靠知识,强调研究、开发和广泛采用其他学科的研究成果和最新技术手段,是一门综合性很强的边缘学科。它在能源、工业、农业、食品、制药等国民经济各个部门有广阔的应用前景,并具有较高的经济效益。本书详细地叙述了生物工程学的产生、发展和前景;对属于现代生物工程学覆盖面内的基因工程、细胞工程、酶工程、发酵工程和蛋白质工程等,都作了详尽的介绍、剖析;并结合我国目前现状,提出了具体研究、开发的建议。本书对专业工作者和一般科学爱好者,都是一本很好的参考用书。

总 序

社会主义现代化建设需要知识，需要在不断更新中的现代化知识。

人类的知识是不断发展、不断更新的。现代的社会，文化科学突飞猛进，人类知识的更新速度空前加快；假定 19 世纪的知识更新周期是 80~90 年，现在已缩短为 15 年，而某些领先学科更缩短为 5~10 年。知识体系不断更新，人的知识结构也必须不断更新，进学校求得适用一辈子的知识的“一次教育”已经成为陈旧的观念。这样，不断地进行更新知识的再学习，也就成为现代人生活和工作的需要。“活到老，学到老”这句格言有了新的含义。现在，好些国家已经在研究和推行“终身教育”，又称为“知识更新教育”，它的主要方法是提供对最新知识的深入浅出的介绍，以便自学。现代化的人才要由实行全面的终身教育来造就。

人类认识日新月异，各门科学的新分支层出不穷，边缘性、交叉性学科随着发展，形成了人类知识结构的综合化和整体化的新趋向。因此，现代化社会不仅需要“专才”，而更需要“通才”，也就是具有新的知识结构的科学人才。现在许多成就卓著的科学家，极少是只限于一门专业的，他们往往在边缘性、交叉性学科领域中以博识多才取胜。当然，一个人不可能通晓一切知识的细节；但是，如果知识深广，视野开

阔，就可以具有融会贯通、触类旁通的创造能力。我国的现代化事业正需要成千上万这样的通才。

《现代化知识文库》就是为了提供知识更新的学习材料而出版的。它将系统地、全面地、通俗地介绍从自然科学到社会科学各个部门的最新成就，特别是边缘性、交叉性学科的新进展以及它的难题和解决的方向。《文库》的有些内容在国内还是第一次作系统介绍，希望它的出版对正在探索科学文化新境界的读者有所帮助。

这套文库将不断补充新的选题，分辑出版，每辑10本。编著者大多是中年科研人员，由老一辈的著名科学家担任编审。从内容到文体都将按照客观情况的发展不断更新。

知识就是力量，我们的工作希望得到大家的支持和帮助。

《现代化知识文库》编辑部

1982年5月

前 言

在自然科学不甚发达的年代里,生物学、化学、物理学、天文学等学科是不分家的,统称为博物学。后来由于提出要保持生物学的特殊性,才不得不从物理学、化学、天文学等学科中分出来,自成一门学科。

历史上发生过几次工业和技术革命,但都是由物理学、化学实验室的研究发现一步步地酝酿起来的,跟生物学没有关系。从物理学、化学研究实验室拿出来的研究成果,在过去几个世纪里都先后形成了分别具有物理学、化学特点的独立的工业体系,例如交通运输业、电子工业、原子能、有机合成、塑料工业等。长期以来,生物学不象物理学、化学那么吸引人,在生物学实验室里无非做些蛙类和胡萝卜切片实验,一旁再背诵些拉丁文学名表。即便是最近几十年期间,从生物学实验室拿出来的研究成果也还仅限于用以扩大制造一些抗生素和食品一类的产品,其产值在整个国民经济各部门中起不到举足轻重的作用,更没有形成具有生物学特点的独立的工业体系。

第二次世界大战期间,一位从奥地利流亡到爱尔兰的著名量子力学创始人薛定谔(E.Schrödinger)写了一本《生命是什么?》的小册子,一时在欧美学术界掀起了轩然大波,生物学成了一门时髦的学科,使得一大批年轻有为的物理学家涌入到生物学这块园地里。他们踌躇满志,才华横溢,正徘徊于十字路口,寻找能施展他们本领的新领域。另一方面,差不多就在同一年,美国的一位医学细菌学家埃弗利(O.T.Avery)证实,起遗传信息传递作用的不是蛋白质,而是脱

氧核糖核酸(DNA);1953年美国遗传学家华生(J.Watson)和英国物理学家克里克(F.Crick)共同阐明了DNA双螺旋立体结构模型以及它的意义深远的遗传学涵义。以这两个划时代的科学研究成就为转机,一门崭新的生物学诞生了。

这个制作精致的DNA模型,外形象一个回旋式楼梯,一对对碱基犹如一级级台阶,也有象莫尔斯(Morse)电码样的3个碱基为一组的遗传密码,这跟工、农业生产,跟医学等一些国民经济各个产业部门有什么联系呢?在很长一段时间内,人们是不清楚的。在1970~1980年这10年期间内,分析技术有了飞速的进展,超离心、放射性同位素标记生物分子、电泳,相应单克隆抗体分离复杂分子的亲和层析,能分析一个细胞所包涵的5000个蛋白质分子的二维等电点聚焦,微量分析精细到不仅能测定只有10毫微克蛋白质的初级结构,同时还能测定糖蛋白中跟蛋白质粘结在一起的类似多糖的其他生物大分子结构,蛋白质和核苷酸的序列测定等也进一步完善起来。

这些技术发明武装了生物学实验室测试手段,丰富了生物学知识,它把即将在生物学中发生的“这场革命”推到了微生物学家、酶学家和遗传学家的议事日程上来。使他们产生一些希望,借助这些技术第一步有可能阐明某些酶的结构和功能,把固定化技术应用到各个产业部门中;第二步是发现修饰DNA以及使DNA分子在生命机体之间搬来搬去的技术。事实上,把这些遗传工程知识和有关技术发明有机地结合在一起并加以阐明的,靠的就是当初对噬菌体的研究,大肠杆菌(*E.coli*)生理学、遗传学和分子生物学,以及关于对质粒的了解,遗传密码分子遗传学、限制性核酸内切酶等关键性突破。也正是由于有了这样的结合,才迎来了使生物研究成果登上了产业舞台的新时期。

现在轮到生物学大显身手的时候了,少不了也会在创业期发生一些新奇的戏剧性事件。

1976年美国加州大学生物化学家博耶(H.Boyer)成功地实现了基因捻接试验,一时舆论大哗,使整个社会为之惊叹。风险资本在这场新技术代替过时的旧技术变革中尤其活跃,一位年轻的风险企业家斯旺生(R.Swanson)更是不遗余力地抓住这个机会,他通过电话约请博耶,商谈如何将这一闻所未闻的新技术应用于商业开发的可能性。博耶从事DNA重组紧张的试验专心致志已经达到入迷的程度,就连家中喂养的一对猫也被他取上了华生-克里克这个举世皆知的名字,根本无暇与外界联系。在这位经纪人再三请求下,言明只交谈20分钟,在实验室接待这位不速之客。两人一见如故。一谈就是4个多小时。他们一致商定创办一家“遗传工程技术公司(Genentech)”。说到资金,博耶本人囊空如洗,还特地向同事借来500美元,权作参加这个孕育中的新公司的股金。这就是70年代末、80年代初风靡全球,鼓噪一时的重组DNA技术工业化热的起点。从此,美国乃至世界各主要经济国家中象雨后春笋般地纷纷建立起了各式各样的经营重组DNA技术的公司。

经营新型生物这个行业的各大小公司都有众多的著名分子生物学家作后盾,有的公司半数人员有博士学衔,不少专家博士本人就是这个公司的老板或股东。这样,他们就把研究与开发、制造与销售融为一体,从新产品研制成功到大量生产,直至投放市场,中间环节少了,大大缩短了最新知识从实验室到车间直至市场的期限。这意味着大学与工业、大学校园里开展的纯学术研究和产业界的经济开发紧密地结合起来了,这对于未来的工业技术革命将产生不可估量的影响。

不仅如此,这一技术还使得多年来一直被视为作坊式操作的发酵工业、酶制剂的工艺设计、操作,生产率发生深刻的变化,尤其是使连续发酵技术和固定化技术更加显示出它们在工业中的广泛应用价值。于是便出现了一个令人

瞩目的现象,在老学科中注入了现代技术内涵的现代生物工程学。并且随之发生了一次学科大综合,一些运用生物学的工艺流程的诸如遗传工程、细胞工程、酶工程、发酵工程等分支学科统统被归纳到生物工程学之列。由于生物学一段时期以来就是自然科学一切领域中各分支学科最多的,而且这些分支学科本身还有愈分愈细,愈细分愈不易分的倾向,总数已多到100个以上。科学技术发展的全部历史,本身就是一个不断分化、不断统一的过程,而现在正是处在一些相联学科趋于统一的新时期。

现代生物工程学的主要操作对象是细菌、酵母、真菌及动植物细胞培养物。这是由于动物细胞每繁殖一代只需24小时,酵母为1.5~2小时,细菌为20~60分钟。以恒化器培养,可能把某些细菌的世代时间缩短3~4倍,若以恒浊器培养,其世代时间可以缩短到40秒,细胞密度为 10^8 细胞/毫升。从热力学观点考虑,大肠杆菌的世代时间有可能缩短到数秒范围内。经过遗传操作,使它们能定向代谢和生物合成,制造出它们原不能制造的质高量多的产品,提供它们原不能提供的廉价的用别的途径有时还难以完成的劳务。在生物工程学中扮演主角的目前虽然是微生物,但不排除动植物细胞培养物在生物工程学的未来研究开发中将起着愈来愈重要的作用。

生物工程学产品已经不再仅限于生产一些抗生素和食品了,而是涉及到工、农、医和基础生物学的各个方面;更重要的,这一新型技术是以利用可再生廉价生物量为原料和能源的。在一些国家中,生物工程学已形成一个独立的工业体系,产值有的达到国民生产总值的5%(参见表1)。

问题现在清楚了,工农业生产的飞速发展和全世界人口不断增加,伴随而来的是能源消耗率也以惊人的速率增长。不仅如此,传统能源石油还是西方国家化学工业的主要原料,这使那些国家的科学研究政策制定者和科学家们

表1 生物工业的主要产品分布表

技 术	保 健	农业来源的 食 品 工 业	农 业	能 源	化学工业
发 酵	抗 生 素	柠檬酸	生物农药	乙 醇	乙醇化学
	维 生 素	氨基酸		丙酮-丁醇	乙 烯
	酶	核苷酸		生物燃料 气 体	乙 醛
	氨 基 酸	酶			丁 醇
	核 苷 酸	生物高分子			丁 二 烯
	留 体				
	生 物 碱				
诊断反应剂					
酶 工 程		异构葡萄糖 葡萄糖糖浆		乙 醇	
基因工程	干 扰 素				
	激 素				
	疫 苗				
细胞培养	干 扰 素	单细胞蛋白	无性繁殖系		
	疫 苗				
	血 液 产 品				
	单克隆抗体				

认识到,过去依靠物理学、化学原理建立起来的一些国民经济主要产业部门,其结果必然是使资源、能源用一吨少一吨,人类可生存的环境受到污染威胁愈来愈严重。建立在这样一些物理学、化学原理基础上的工业体系,其所带来的工业繁荣不是真正持久的繁荣,人类社会期待有朝一日能有一个更加合理的生产工艺。

现在有了以遗传工程和固定化技术为主要内容的现代生物工程学,这就有可能建立起以生物学工艺流程为特征的生物工业体系,甚至还能制造过去依靠物理学、化学方法难以制造或根本制造不出来的产品,使用的原料和能源是

取之不尽、用之不竭的可再生廉价生物量,把24小时内消耗掉的能源又能在同一时刻内生产出来,能源消耗少,带来的环境污染也少。这样就有可能在理论上和实践上满足上述的要求,这种需求和为满足这一需求在技术上的可能性是一切工业技术变更所必须具备的两大要素。这两者的结合,构成现代生物工程学应运而生的助产士。它是科学技术和工业发展到今天的必然产物,而非为应付当前出现的全球规模的种种挑战性棘手问题的权宜之计。科学家们终于认识到,只有依靠在生物学工艺流程基础上建立起来的国民经济主要产业部门,才能带给人类社会以真正持久的工业繁荣。如果把过去几个世纪看做是以物理学、化学原理建立起来的产业部门为特征的世纪,那么,21世纪将是生物学工艺流程建立起来的产业部门为特征的世纪。

生物工程学在解决粮食不足、蛋白质匮乏的问题方面,近期目标应是廉价地生产必需氨基酸、单细胞蛋白质,无性繁殖的植株,选育高产作物品种。远期目标是通过重组DNA技术使非豆科粮食作物实现生物固氮,提高光合作用效率,合成植物来源的蛋白质,满足日益增长的人口需要。在解决能源问题方面,间接方式是在愈来愈大的程度上运用改进了的工艺生产方法;直接方式是在愈来愈大的程度上提供产品,代替现有的燃料,以满足日益增长的能源需要。在解决医药保健的问题方面,生产廉价的稀有精细药品,代替传统的昂贵化学合成制品和从动物植物组织中提取的产品。为此,在总的策略上必须是先易后难,先从寡肽入手,再逐步向多肽发展。在技术上广泛运用细胞融合法和杂交肿瘤细胞的技术。

生物工程学确实是一个理想的生产工艺,是今天的热门学科,明天的技术,后天的产业,但同时也不可以过高地估计它的潜在力。必须认识到,生物工程学所采用一系列生产方式,从工艺流程和控制工程一直到具有生物学特点

的生产工艺,其性质与已往的任何生产方式是完全不同的,它的基本策略就是把生物学实验室的工艺流程放大成为工业规模的生产方式。从这个意义上说,生物工程学不是一门自然科学,而是一门工程科学。从事这项工艺操作的人,主要目的不是要解释和认识所遇到的现象,而是简单地为了获得有利可图的产品。以人体基因合成胰岛素为例,主要目的不是去研究 DNA,而是工厂化生产出又多又纯的胰岛素,代替从猪、牛胰腺中提取的、把生产工艺放大到 10 000 加仑的发酵罐。在这个长长的工艺流程中所花去的资金总额,研究 DNA 自身所占的比率实际只有全部成本的 5%,用于扩大生产和提取精制乃至投入市场的经费,则占去了总成本的 95%。现在可以说,遗传工程的基本过程已经定型了,原理也搞清楚了,剩下的只不过是些修修补补的工作。用大肠杆菌来表达非大肠杆菌的基因,其潜在力几乎是无限的。不管这个基因是从何而来的,是人工化学合成的还是从某个机体里分离取得的。过去这几年,我们也就是完成了这些工作,接下来的是蛋白质工程和生物加工后处理工程,这恰恰是当前生物工程学中最薄弱的一环。从经济效益角度考虑,不可以小视这后一工艺流程,迄今还存在着一些属于科学上的、技术上的和资源上的限制,使得这一新型技术迟迟不能形成生产力。生物工程学处在这样一种发展过渡时期,科学家、发明人又回到他们自己的实验室内,继续完善已取得的技术优势。因此,必须花大力气改进这后一工艺技术,才能使更多的新型生物学产品早日投入市场。

我国人民在传统发酵业作坊式制酒制醋等酿造技术方面有着古老的历史。解放后在党和政府的关怀下,我国也建起了现代化的抗生素发酵工业和酶制剂工业,属于生物学工艺流程的产值约占国民经济产值的 1%。近几年在现代生物工程学新浪潮的冲击下,我国广大科技工作者在基

因工程、酶工程、细胞工程及发酵工程方面不断取得新的成果。继人工合成酵母丙氨酸转移核糖核酸 (RNA) 之后, 在干扰素、胰岛素原、青霉素酰化酶、乙型肝炎疫苗、幼畜痢疾疫苗抗原 K₈₈ 等基因表达方面, 都有了一定的进展。在固定化氨基酸酰化酶、固定化酵母连续生产啤酒、杂交肿瘤细胞技术以及细胞融合技术等, 也都取得了一些成就。但就整个生物工程学领域除发酵工程、酶工程我国有一定基础而外, 其余都处于打基础阶段, 尤其是在遗传工程研究和开发方面, 至今还没有拿到任何可用作中间试验的生产株。

我国是一个人均国民生产总值只有数百元的发展中国家, 能用于科研上的财力是有限的, 在这种情况下, 切忌过早地去开发10年以后才能见到经济效益的那些远期项目。我国要在本世纪内实现国民经济翻两番的任务, 鉴于以遗传工程为主体的生物工程学流程长, 难度大, 不是短期内就能见到经济效益这一特点, 因此在制定生物工程学研究开发的总体规划中, 还要把酶工程、发酵工程、细胞融合技术、单克隆抗体技术等列为中近期的项目。国民经济搞上去了, 基础项目、远期项目也就会应运而生, 应运而进, 应运而果。

目 录

前言.....	i
第一章 名词和定义.....	1
第二章 传统概念中的生物工程.....	5
1. 远古时代——第一代生物工程产品(5)	
2. 巴斯德时代——第二代生物工程产品(6)	
3. 未形成以生物学概念为主体的生物工业体系(9)	
第三章 现代生物工程学的崛起——第三代生物工程产品.....	12
1. 历史背景(14)	
A. 经典遗传学家们的努力(16)	
B. 化学家们的兴趣(18)	
C. 医学细菌学和细菌转化试验(19)	
D. 物理学家们的功绩和噬菌体研究组(21)	
E. DNA双螺旋立体结构模型的建立(24)	
F. 其他(31)	
2. 遗传工程(34)	
A. 遗传密码(37)	
B. 基因的概念(47)	
C. 基因定位(51)	
D. 基因传递(57)	
E. 基因表达(67)	
F. 工程菌株的稳定性(70)	
G. 大肠杆菌(72)	
H. 枯草芽孢杆菌(76)	
I. 链霉菌(78)	
J. 酵母(80)	
K. 根瘤土壤杆菌(81)	
3. 细胞工程(98)	
A. 动物细胞和动物细胞(99)	
B. 植物细胞和植物细胞(122)	
C. 丝状真菌和酵母(129)	
D. 细菌细胞杂交(130)	
4. 酶工程(135)	
A. 固定化酶(固定化细胞)(138)	
B. 酶(细胞)反应器(142)	
C. 酶工程在制药工业中的应用(142)	
D. 酶工程在化学工业中的应用(155)	
E. 酶工程在食品工业中的应用(158)	
F. 酶工程和生物传感器(164)	
G. 酶工程在分析化学中的应用(178)	
H. 酶工程在有机化学中的应用(180)	
I. 酶工程应用于环境保护和生产能源(181)	
J. 酶工程在遗传工程中的应用(184)	
K. 工业酶市场一瞥(185)	
5. 发酵工程(193)	
A. 发酵工程小史(193)	
B. 工业菌株的选育(194)	
C. 发酵产品多样化(197)	
D. 发酵原料的演变(197)	
E. 微生物生产方法的演变(198)	
F. 生物反应器和发酵罐(215)	
G. 发酵工程和生物能源(229)	
H. 氨基酸发	

2 生物工程学

醇(255) I.微生物降解环境污染物质(273) 6. 其他
(297)

第四章 生物工程和社会..... 307

1. 生物工程对美国的冲击(307) 2. 生物工程对西欧国家的冲击(312) A.生物工程对法国的冲击(313)
- B.生物工程对英国的冲击(316) C.生物工程对联邦德国的冲击(317)
3. 生物工程对日本的冲击(318) 4. 生物工程对苏联的冲击(322)
5. 生物工程国际市场上的竞争(324)

第五章 生物工程学的发展现状..... 329

1. 生物工程学尚处在发展阶段(331) 2. 生物工程市场预测(333)
3. 生物工程的近期项目和远期项目(337)

第六章 生物工程学的未来发展趋向..... 344

1. 蛋白质工程(344) A.蛋白质工程的产生过程(346)
- B.蛋白质工程研究与开发的途径(356) C.蛋白质工程研究与开发的现状及其应用前景(361)
2. 细菌分泌工程(366)
3. 生物加工后处理工程(369)

结语..... 374

第一章 名词和定义

生物工程学(biotechnology)这个词,顾名思义就是生物学概念与工程技术两方面结合而成的缩写词。字首“bio”来源于希腊字“bios”,表示生命。到19世纪初,演变成为“biologia(生物学)”,表示研究生命的科学。“生物学(biology)”这个词最早出现于1802年,最先使用这个词的是德国的一位博物学家特雷维拉努斯(Treviranus),然后才是拉马克等研究生物学的先驱。

字尾“technology(技术学)”这个词也是来源于希腊语“technologia”。最初出现于1656年,指研究工具、器件和材料的技术。“technic(技术)”这个词差不多是跟人类自身的历史一样古老,但“technology(技术学)”这个词却为了适应人类社会在认识自然、改造自然方面有了进步,只是在较近期才出现的^[1,2]。

“生物工程学”这个词最早出现于1960年的国外科技刊物中^[3],国内最早出现于1975年内部发行的情报性刊物中^[4],当时基因工程还没有诞生。它一方面表示生物医学工程,指心瓣膜、人工肾、人体扫描器等;另一方面也表示生物化学工程,指利用有机体和生物来源的物质,进行化工处理的工艺流程、发酵罐设计、操纵、产品收取、提纯、精制等。美国还出版了刊物,刊物的名称就叫“Biotechnology & Bioengineering(生物工程学和生物工程)”,专门刊载有关上述两方面内容的研究报告和该学科发展动向的述评。到70年代中期,“biotechnology(生物工程学)”这个词才被人们广泛应用,并逐步代替“bioengineering(生物工程)”这个词的。

后来重组DNA技术问世,受到举世瞩目,一时间在西