

生物技术和生物工程专业规划教材

生物工程产品工艺学

Technology of Bioengineering Products

胡洪波 彭华松 张雪洪



高等教育出版社

Higher Education Press

生物技术和生物工程专业规划教材

生物工程产品工艺学

Technology of Bioengineering Products

胡洪波 彭华松 张雪洪



高等教育出版社

Higher Education Press

内 容 提 要

本教材是教育部高等学校生物科学与工程教学指导委员会“生物技术和生物工程专业规划教材”立项项目,针对学科调整后生物工程专业的学科定位和培养目标而编写的,也可作为相关学科的研究和教学人员参考。

全书共分17章,内容包括绪论、生物工程产品工艺学基础、有机酸、氨基酸、维生素、核酸类产品、抗生素、微生物酶制剂、血液代用品、生物制品、基因工程药物、单克隆抗体与基因工程抗体、生物能源、生物材料、生物安全与生命伦理、生物过程经济、生物产品生产法规和GMP。教材内容的编排注重基础与前沿并重,理论和实践相结合,使学生既能掌握相关的理论知识,又能充分了解有关生物工程产品的生产工艺流程。

图书在版编目(CIP)数据

生物工程产品工艺学 / 胡洪波, 彭华松, 张雪洪.

— 北京: 高等教育出版社, 2006.7

ISBN 7 - 04 - 019493 - 7

I. 生... II. ①胡... ②彭... ③张... III. 生物制品: 药物—生产工艺—高等学校—教材 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 057734 号

策划编辑	王 莉	责任编辑	张晓晶	封面设计	张 楠	责任绘图	朱 静
版式设计	陆瑞红	责任校对	张 颖	责任印制	陈伟光		

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100011
总 机 010 - 58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 北京宝旺印务有限公司

开 本 787 × 1092 1/16
印 张 23.25
字 数 570 000

购书热线 010 - 58581118
免费咨询 800 - 810 - 0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landaco.com>
<http://www.landaco.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 2006年7月第1版
印 次 2006年7月第1次印刷
定 价 29.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 19493-00

郑重声明

高等教育出版社依法对本书享有专有出版权。任何未经许可的复制、销售行为均违反《中华人民共和国著作权法》，其行为人将承担相应的民事责任和行政责任，构成犯罪的，将被依法追究刑事责任。为了维护市场秩序，保护读者的合法权益，避免读者误用盗版书造成不良后果，我社将配合行政执法部门和司法机关对违法犯罪的单位和个人给予严厉打击。社会各界人士如发现上述侵权行为，希望及时举报，本社将奖励举报有功人员。

反盗版举报电话：(010) 58581897/58581896/58581879

传 真：(010) 82086060

E - mail: dd@hep.com.cn

通信地址：北京市西城区德外大街 4 号

高等教育出版社打击盗版办公室

邮 编：100011

购书请拨打电话：(010)58581118

前 言

生物工程的发展是和生物产品直接相联系的,其发展历史实际上也是生物产品的发展史。从面包、乙醇到抗生素,从单克隆抗体、人重组蛋白到克隆羊多莉,不同的生物产品代表着不同的生产工艺,揭示了生物技术的不同发展水平和不同内容。生物产品和工艺学是各种不同生物技术的综合应用,是生物学、化学、工程学等多学科交叉发展的结果。

本教材是教育部高等学校生物科学与工程教学指导委员会“生物技术和生物工程专业规划教材”立项项目,针对学科调整后生物工程专业学科定位和培养目标而编写的。生物工艺学作为生物工程专业及生物技术专业的高年级专业课程,学生在学习生物工艺学时已具备了相当的生物学和生物工程基础理论知识,如微生物学、遗传学、分子生物学、基因工程及发酵工程等。本书以生物工程产品的生产工艺为主线,通过介绍各种典型的生物产品生产工艺,将生物产品和各种生物工程技术相联系,使学生不仅对生物工程产品及生产工艺有一总体了解,理论联系实际;而且有利于学生在实际工作中及时运用,触类旁通,在内容上则避免了与生物工程基础理论的重复。

本书系统地介绍了有代表性的生物工程产品及其生产工艺,包括有机酸、氨基酸、维生素、酶制剂、抗生素、生物制品、基因工程药物、血液代用品和抗体等传统与现代生物产品的性质、进展及制备工艺,也包括生物能源、生物材料等热点生物产品的性质及制备工艺,同时还介绍了和生物产品生产密切相关的生物安全性、生物过程经济、GMP生产法规等内容。

本书以拓宽学生的专业知识与提高综合应用与分析能力为目的,在学习中强化学生的工艺意识,从生产工艺流程、工艺要点、生产过程的安全性与经济分析等综合考虑,从产品生产工艺的角度全方位地介绍了传统与现代生物技术在各个领域的研究和应用。本书系统性强,内容新颖,结构精练,所传递的信息量大。

本书由胡洪波统稿,胡洪波、彭华松、张雪洪共同参与编写,其中胡洪波编写第2、3、9、10、11、15及16章,彭华松编写第4、5、6、7、8及13章,张雪洪编写第1、12、14及17章。在本书的编写中,高等教育出版社生命科学分社、上海交通大学教务处和生命科学技术学院给予了大力的支持,在此表示衷心的感谢。书中引用的生产工艺实例来自各种公开文献,一并向原作者表示感谢。

由于生物工艺学涉及的专业知识面宽,生物技术发展迅速,生物产品的生产工艺不断更新,而编著者的学识水平有限,本书难免会有错误和不足之处,恳请广大读者批评指正。

编 者

2006年2月于上海

目 录

1 绪论	1
1.1 生物工程产业的发展过程	1
1.1.1 第一代生物工程产业	1
1.1.2 第二代生物工程产业	2
1.1.3 第三代生物工程产业	3
1.2 现代生物工程技术在各领域的应用	3
1.2.1 农业生物工程	3
1.2.2 轻工与食品生物工程	4
1.2.3 医药生物工程	5
1.2.4 海洋生物工程	5
1.2.5 生物工程在其他领域的应用	6
1.3 现代生物工程产业现状及展望	6
1.3.1 我国生物工程产业的发展	6
1.3.2 世界生物工程产业的发展	8
1.3.3 我国生物工程及其产业发展的困难与问题	9
1.4 生物工艺学与生物工程产品	10
思考题	12
主要参考文献	12

2 生物工程产品工艺学基础

2.1 基因工程基础	13
2.1.1 工具酶	13
2.1.2 基因工程的常用载体	14
2.1.3 目的基因的获取	16
2.1.4 重组 DNA 分子导入宿主细胞	17
2.1.5 外源基因在宿主细胞中	

的表达	18
2.2 酶工程基础	19
2.2.1 酶分子的化学修饰	19
2.2.2 酶分子的定向进化	20
2.2.3 酶与细胞固定化	21
2.3 细胞工程基础	23
2.3.1 植物组织与细胞培养	23
2.3.2 动物细胞与组织培养	24
2.3.3 染色体工程	25
2.3.4 干细胞工程	25
2.3.5 胚胎工程	26
2.4 发酵工程基础	26
2.4.1 微生物菌种及选育	26
2.4.2 发酵工艺	28
2.4.3 发酵工艺控制	28
2.5 生物分离工程基础	29
2.5.1 目标产物捕获	29
2.5.2 目标产物的初步纯化	30
2.5.3 目标产物高度纯化和精制阶段	33
2.5.4 分离工艺的建立原则	35
思考题	35
主要参考文献	36

3 有机酸

3.1 柠檬酸	37
3.1.1 柠檬酸发酵微生物	38
3.1.2 柠檬酸生物合成的代谢调控	38
3.1.3 柠檬酸的发酵工艺	40
3.1.4 柠檬酸提取工艺	42
3.2 乳酸	45

3.2.1 乳酸发酵微生物	46	工艺	84
3.2.2 乳酸生物合成机制	47	5.3 核黄素	85
3.2.3 乳酸发酵工艺	48	5.3.1 核黄素生物合成及代谢 调节	85
3.2.4 乳酸提取和精制工艺	50	5.3.2 核黄素的产生菌	88
思考题	52	5.3.3 核黄素的发酵工艺	88
主要参考文献	52	5.3.4 核黄素的提取工艺	89
4 氨基酸	53	5.4 维生素 C	91
4.1 概述	53	5.4.1 维生素 C 的化学合成法	92
4.1.1 氨基酸的结构和性质	53	5.4.2 维生素 C 的生物合成及 代谢调控	92
4.1.2 氨基酸的生产方法	53	5.4.3 维生素 C 的产生菌	94
4.1.3 氨基酸的用途	54	5.4.4 维生素 C 两步发酵工艺	95
4.2 谷氨酸	55	5.4.5 维生素 C 的提取工艺	96
4.2.1 谷氨酸发酵微生物	55	思考题	97
4.2.2 谷氨酸生物合成的代谢 调控	56	主要参考文献	97
4.2.3 谷氨酸的发酵工艺	59	6 核酸类物质	99
4.2.4 谷氨酸的提取工艺	64	6.1 概述	99
4.3 赖氨酸	66	6.1.1 核酸类物质的生产现状	100
4.3.1 赖氨酸发酵微生物	66	6.1.2 核酸类产品的应用	100
4.3.2 赖氨酸的生物合成及代谢 调控	67	6.2 核苷酸的生物合成	101
4.3.3 赖氨酸发酵工艺	72	6.2.1 嘌呤核苷酸的合成	101
4.3.4 赖氨酸提取工艺	74	6.2.2 嘧啶核苷酸的合成	104
思考题	76	6.3 鸟苷	107
主要参考文献	76	6.3.1 鸟苷的生物合成及代谢 调控	107
5 维生素	78	6.3.2 鸟苷的产生菌	108
5.1 概述	78	6.3.3 鸟苷的发酵工艺	109
5.1.1 维生素的定义	78	6.3.4 鸟苷的提取工艺	109
5.1.2 维生素的发展	78	6.4 肌苷酸	110
5.1.3 维生素的分类	79	6.4.1 肌苷酸的生物合成及代谢 调控	111
5.1.4 维生素的生理作用	79	6.4.2 肌苷酸的产生菌	112
5.2 β -胡萝卜素	80	6.4.3 肌苷酸的发酵工艺	112
5.2.1 β -胡萝卜素的生物合成 及调节	81	6.4.4 肌苷酸的提取工艺	113
5.2.2 β -胡萝卜素的产生菌	83	6.5 辅酶 A	114
5.2.3 β -胡萝卜素的发酵工艺	83	6.5.1 辅酶 A 的生物合成及代谢 调控	115
5.2.4 β -胡萝卜素的提取			

6.5.2 辅酶 A 的产生菌	115
6.5.3 辅酶 A 的发酵工艺	116
6.5.4 辅酶 A 的提取工艺	117
思考题	118
主要参考文献	118
7 抗生素	120
7.1 概述	120
7.1.1 抗生素的定义及特性	120
7.1.2 抗生素的发展概况	120
7.1.3 抗生素的分类	121
7.1.4 抗生素的作用机制	122
7.1.5 微生物的耐药性	123
7.2 β -内酰胺类抗生素	124
7.2.1 β -内酰胺类抗生素的生 物合成及调控	125
7.2.2 青霉素的产生菌及育种	127
7.2.3 青霉素的发酵工艺	127
7.2.4 青霉素的提取工艺	129
7.2.5 头孢菌素 C 的生产工艺	130
7.3 半合成 β -内酰胺抗生素	131
7.3.1 β -内酰胺抗生素的构效 分析	131
7.3.2 半合成青霉素	133
7.3.3 半合成头孢菌素	135
7.4 大环内酯类抗生素	138
7.4.1 大环内酯类抗生素的生物 合成及调控	138
7.4.2 红霉素的产生菌及育种	140
7.4.3 红霉素的发酵工艺	140
7.4.4 红霉素的提取工艺	142
7.5 氨基糖苷类抗生素	143
7.5.1 链霉素的生物合成及 调控	143
7.5.2 链霉素的产生菌及育种	145
7.5.3 链霉素的发酵工艺	145
7.5.4 链霉素的提取工艺	146
7.6 四环素类抗生素	148
7.6.1 四环素类抗生素的生物合	

成及调控	149
7.6.2 四环素的产生菌及育种	149
7.6.3 四环素的发酵工艺	150
7.6.4 四环素的提取工艺	151
思考题	153
主要参考文献	153
8 微生物酶制剂	155
8.1 概述	155
8.1.1 微生物酶制剂的发展 概况	155
8.1.2 微生物酶的应用	155
8.2 微生物酶制剂的生物合成 及调节	156
8.2.1 酶蛋白的生物合成	156
8.2.2 酶蛋白生物合成的调节	157
8.2.3 微生物的生长与产酶	157
8.3 微生物酶制剂生产菌种 及选育	158
8.3.1 产酶微生物的筛选	158
8.3.2 微生物酶制剂生产菌种的 特性	158
8.3.3 酶制剂生产菌种的选育	159
8.3.4 酶制剂生产的常用微 生物	160
8.4 酶制剂的生产方式	161
8.4.1 固体培养	161
8.4.2 液体深层培养	162
8.5 α -淀粉酶生产工艺	162
8.5.1 发酵培养基	163
8.5.2 枯草杆菌 BF-7658 α - 淀粉酶的发酵工艺	164
8.5.3 枯草杆菌 BF-7658 α - 淀粉酶的提取工艺	164
8.6 酸性蛋白酶生产工艺	165
8.6.1 发酵培养基	165
8.6.2 黑曲霉酸性蛋白酶的发酵 工艺	166
8.6.3 黑曲霉酸性蛋白酶的提取	

工艺	166	10.5 血液制品	192
思考题	167	10.5.1 血液制品的生产工艺	193
主要参考文献	167	10.5.2 血液制品的安全性	193
9 血液代用品	169	10.5.3 血液制品的发展趋势	194
9.1 概述	169	思考题	196
9.2 血红蛋白的结构和功能	170	主要参考文献	197
9.2.1 血红蛋白的结构	170	11 基因工程药物	198
9.2.2 影响血红蛋白对氧亲和力 的因素	171	11.1 概述	198
9.3 全氟碳化合物	171	11.2 基因工程药物的质量控制	199
9.4 天然血红蛋白	172	11.2.1 原材料的质量控制	199
9.5 血红蛋白类血液代用品	173	11.2.2 培养过程的质量控制	199
9.5.1 血红蛋白的制备方法	173	11.2.3 纯化工艺过程的质量 控制	200
9.5.2 血红蛋白的化学修饰	174	11.2.4 最终产品的质量 控制	200
9.5.3 化学修饰的血红蛋白制备 工艺实例	178	11.3 重组多肽和酶类药物	201
9.6 人血液代用品的应用前景	179	11.3.1 重组人胰岛素	201
思考题	180	11.3.2 重组人生长激素	203
主要参考文献	180	11.3.3 重组人组织型纤溶酶原 激活剂	204
10 生物制品	181	11.4 重组细胞因子类药物	206
10.1 概述	181	11.4.1 重组人干扰素	206
10.1.1 生物制品的发展历史	181	11.4.2 重组人集落刺激因子	208
10.1.2 生物制品的定义	182	11.4.3 重组人促红细胞生成素	210
10.1.3 生物制品的分类	182	11.5 基因药物	211
10.2 细菌类疫苗	183	11.5.1 反义寡核苷酸药物	211
10.2.1 菌体类疫苗的制备工艺	184	11.5.2 核酸疫苗	214
10.2.2 多糖类疫苗的制备工艺	185	思考题	216
10.2.3 细菌类疫苗的发展趋势	185	主要参考文献	217
10.3 病毒类疫苗	186	12 单克隆抗体与基因 工程抗体	218
10.3.1 常用病毒类疫苗的生产 工艺	187	12.1 抗体概述	218
10.3.2 病毒类疫苗的发展趋势	188	12.1.1 抗体及分子结构	218
10.4 类毒素与抗毒素	189	12.1.2 抗体的种类与应用	219
10.4.1 类毒素的生产工艺	189	12.2 多克隆抗体的制备	222
10.4.2 抗毒素的生产工艺	190	12.2.1 多克隆抗体的制备工艺	223
10.4.3 类毒素与抗毒素的发 展趋势	192	12.2.2 多克隆抗体的制备实例: 抗 Ig 抗体的制备	225

12.3 单克隆抗体的制备	225	油的原理	254
12.3.1 单克隆抗体的制备工艺	226	13.3.5 碱催化酯交换法生产生	
12.3.2 单克隆抗体生产制备		物柴油工艺	254
过程中的重要环节	226	13.3.6 酶催化酯交换反应生产	
12.3.3 单克隆抗体生产工艺		生物柴油工艺	256
实例:抗 HBsAg 的单克隆		13.4 生物制氢	258
抗体生产工艺	229	13.4.1 生物制氢的发展状况	258
12.4 基因工程抗体的制备	231	13.4.2 生物制氢的方法	258
12.4.1 基因工程抗体在大肠		13.4.3 光合法生物制氢	259
杆菌中的表达	232	13.4.4 发酵法生物制氢	261
12.4.2 真核表达系统生产抗体	234	13.4.5 有机废水发酵法生物	
12.4.3 转基因植物生产抗体	236	制氢	262
12.4.4 转基因动物乳腺表达		思考题	264
重组抗体	237	主要参考文献	264
12.4.5 基因工程抗体在大肠杆		14 生物材料	266
菌中的表达实例:抗人膀		14.1 生物材料及其分类	266
胱癌噬菌体单链抗体的		14.1.1 生物医学材料	267
制备	238	14.1.2 生物包装材料	267
思考题	239	14.2 重要的生物降解高分	
主要参考文献	239	子材料	268
13 生物能源	241	14.2.1 聚乳酸	268
13.1 概述	241	14.2.2 甲壳素与壳聚糖	270
13.1.1 能源的分类	241	14.2.3 淀粉基降解材料	270
13.1.2 生物能源的特点	242	14.2.4 聚酸酐	271
13.2 燃料乙醇	243	14.2.5 聚氨基酸与“假型”聚氨	
13.2.1 燃料乙醇的发展状况	243	基酸	272
13.2.2 燃料乙醇的生产原料	244	14.2.6 聚己内酯	273
13.2.3 燃料乙醇发酵生产的		14.3 黄原胶的生产工艺	273
机制	245	14.3.1 黄原胶概述	273
13.2.4 燃料乙醇发酵生产微		14.3.2 黄原胶的生产工艺	274
生物	246	14.4 聚羟基烷酸的生产工艺	277
13.2.5 淀粉质原料乙醇生产		14.4.1 聚羟基烷酸概述	277
工艺	248	14.4.2 聚羟基烷酸的生物合成	278
13.3 生物柴油	250	14.4.3 聚 3-羟基丁酸的生产	
13.3.1 生物柴油的发展状况	250	工艺	281
13.3.2 生物柴油的生产原料	252	思考题	283
13.3.3 生物柴油的生产方法	253	主要参考文献	283
13.3.4 酯交换法生产生物柴			

15 生物安全与生命

伦理 284

15.1 概述 284

15.1.1 国外生物安全管理和立法情况 284

15.1.2 我国的生物安全管理政策和法规 285

15.1.3 生命伦理学 286

15.2 微生物实验室的生物安全 ... 286

15.2.1 实验室感染的途径和原因 287

15.2.2 实验室的生物安全 288

15.3 基因工程产业化的生物安全 290

15.3.1 基因工程产业化的潜在危险 290

15.3.2 基因工程产业化的生产规范 291

15.4 转基因植物和食品的生物安全 292

15.4.1 转基因植物和食品存在的生态风险 292

15.4.2 转基因植物和食品的安全性评价 293

15.5 生物技术与生命伦理学 294

15.5.1 克隆人的伦理问题 295

15.5.2 胚胎干细胞研究的伦理问题 295

15.5.3 人类基因组计划的伦理问题 296

思考题 296

主要参考文献 296

16 生物过程经济 298

16.1 经济效益 298

16.2 投资 298

16.2.1 固定资产投资估算 299

16.2.2 流动资金的估算 300

16.2.3 产品成本的估算 300

16.3 资金的时间价值 301

16.4 项目经济评价方法 302

16.4.1 静态评价方法 302

16.4.2 动态评价方法 302

16.5 不确定性分析和风险决策 ... 308

16.5.1 风险和不确定性 308

16.5.2 敏感性分析 309

16.5.3 风险决策 312

16.6 过程分析实例 314

16.6.1 年产10万t柠檬酸项目 314

16.6.2 年产6.2kg单克隆抗体项目 316

思考题 319

主要参考文献 319

17 生物产品生产法

规和 GMP 321

17.1 GMP 的由来 321

17.2 GMP 的特点和主要内容 323

17.2.1 GMP 的特点 323

17.2.2 GMP 概要 323

17.3 实施 GMP 的重要性 325

17.4 GMP 实施的一些问题 326

17.5 我国在 GMP 工作上的进展 329

思考题 331

主要参考文献 331

附录1 药品生产质量管理规范(1998年修订) 332

附录2 基因工程安全管理办法 349

索引 353

生物工程(biotechnology)是运用生物学、化学和工程学相结合的方法,利用生物体(或部分生物体)生产人类需要的产品、改造生态系统和环境的应用技术体系。生物工程也称为生物技术,或生物工程技术,这些名词的区分一般只是在产品的制备规模上有所差异,如生物产品的生产达到一定规模,或处于产品开发的层次上,一般可归为生物工程。而狭义的现代生物技术则仅指“DNA 新技术、分子生物和繁殖技术应用。涉及各种不同技术,如动植物基因操作和转基因、DNA 分类和克隆”(见世界粮农组织 2000 年关于生物技术的声明)。

生物工程可以定向改造生物、加工生物材料,有目的地利用生命过程,广泛应用于医药、农林牧渔、生态、轻工食品、化工、能源、材料、海洋开发及环境保护等领域,涉及面广,促进了传统产业的改造和新兴产业的形成。生物工程是上述领域加强技术创新、发展高科技、实现产业化的基础,是从实验室研究通向大规模工业生产的桥梁。

生物工程作为 21 世纪高新技术的核心技术,对人类解决面临的食物、资源、健康及环境等重大问题将发挥越来越大的作用。大力发展生物工程及其产业已成为世界各国经济发展的战略重点。特别是 20 世纪 90 年代以来,生命科学以惊人的速度发展。基因组学、后基因组学(post-genomics)、蛋白质组学、生物信息学应运而生,推动了生物工程相关技术的迅猛发展,为生物经济的到来打下了坚实的基础。

1.1 生物工程产业的发展过程

按照生物工程的定义,生物工程的发展可以分为三个阶段。

1.1.1 第一代生物工程产业

生物工程的应用最早可追溯到几千年前,那时就已经有面包、奶酪、葡萄酒和啤酒等发酵食品。尽管当时对微生物的存在一无所知。

生物工程在食品上的广泛应用大约在 100 多年前。在这一阶段,人们可以对柠檬酸、乳酸、多糖、氨基酸、维生素及乙醇等食品进行微生物代谢控制发酵来生产。此时,人们发现了微生物,并建立了初步的发酵理论。19 世纪荷兰人在啤酒发酵中创造了单细胞的纯种培养法,从此微生物发酵工业进入了一个全新的天地。主要产品列于表 1-1。

表 1-1 第一代生物工程产品

时间	产品	特征
公元前 4000—3000 年	酒、醋	酿造
公元前 3000—2000 年	面包发酵、奶	干法发酵
公元前 1000 年	酱油	酿造
1600 年	蘑菇	人工培植
1732—1824 年	乙酸	速酿工业化
1847—1881 年	乳酸	工业化
1881 年	啤酒	纯种发酵
1846—1905 年	酵母	通气法
1880—1955 年	乙醇	糖化法
1894—1970 年	淀粉酶、糖化酶、葡萄糖异构酶等酶制剂	微生物分批培养
1900—1916 年	丙酮、丁醇	厌气发酵
1917—1950 年	柠檬酸、葡萄糖酸、延胡索酸	浅盘、深层发酵

1.1.2 第二代生物工程产业

1929 年 Fleming 发现青霉素,为微生物工业开辟了新的纪元,但青霉素从发现到大规模生产花费了十几年时间。第二代生物工程产业是从 20 世纪 40 年代开始,就是以青霉素、链霉素等抗生素为代表的整个生物工程产业进入到工业化生产的时代,当时除了抗生素以外,还有有机酸、维生素、氨基酸等一系列发酵产品。生产的特征是采用纯种发酵,大多数是好氧发酵,产品数量大,品种多。产品主要是次级代谢产物,也有初级代谢产物。同时工业发酵技术日趋成熟,有大型的液体发酵和固体发酵,固定化酶或固定化细胞技术也得以建立和发展(表 1-2)。

表 1-2 第二代生物工程产品

产品分类	产品
抗生素	青霉素、金霉素、链霉素、红霉素、新霉素、阿霉素及四环素等 1 000 多种
氨基酸	谷氨酸、赖氨酸、苯丙氨酸等
维生素	核黄素、维生素 C、维生素 B ₁₂ 等
核酸	肌苷酸、鸟苷酸、尿苷酸、胞苷酸、腺苷酸,辅酶 A、ATP 及辅酶 I 等
多糖	右旋糖酐、黄原胶等
蛋白质	单细胞蛋白质
有机化工产品	环氧乙烷、聚酯
酶制剂	蛋白酶、淀粉酶、纤维素酶等

1.1.3 第三代生物工程产业

第三代生物工程产业也称为现代生物工程。从 20 世纪 70 年代初开始,因重组 DNA 技术的出现,淋巴细胞杂交瘤技术制备单克隆抗体的诞生,伴随着杂交瘤细胞的培养需要,动物、植物细胞培养技术的发展,生物工程产业得以发展并达到一个新的高度(表 1-3)。

表 1-3 现代生物工程的发展

时间	产品	特征
1973 年		重组 DNA 技术
1975 年		单克隆抗体技术
1976 年		Genetech 公司成立
1981 年	单抗诊断试剂	
1982 年	抗除草剂、转基因动物、转基因植物	基因敲除
1982 年	重组动物疫苗	
1982 年	重组人胰岛素	重组蛋白质在细菌中发酵生产
1985 年		PCR 技术
1986 年	转基因植物(5 种)	
1990 年		人类基因组计划启动
1992 年	转基因植物(675 种)	
1997 年		多莉羊的克隆
1999 年		人类干细胞培养
1999 年	重组治疗性蛋白质	年销量超过 100 亿美元
1999 年	转基因植物(4 987 种)	
2001 年	基因药物	美国 FDA 共批准 130 多个
		我国有 19 个上市

现代生物工程有以下特点:① 以基因为源头,如基因工程药物、基因工程疫苗。② 主导技术是基因工程和基因组工程。③ 与其他高新技术交叉整合,产生了生物信息学、生物芯片、生物纳米材料等。④ 许多现代生物工程产品是自然界所没有的,但相关性能比天然的更好。

现代生物工程技术在各领域的应用

1.2.1 农业生物工程

近年来,农业生物工程发展之快,对农业产业结构的改善和产量增加的作用之大,已引起世

界各国的高度重视。农业生物工程领域中研究最活跃的是应用转基因技术,将目的基因导入动植物体内,对家畜、家禽及农作物进行品种改良,从而获得高产、优质、抗病虫害的转基因动植物新品种,达到充分提高资源利用效率,降低生产成本的目的。经过长期不断的努力,农业生物工程已取得重大突破,主要表现在:

(1) 提高了农产品的产量和品质

人们把一个植物品种、品系的理想遗传性状转入另一植物品种、品系,以提高植物的价值,达到改良品质和增加产量的目的。如将脯氨酸基因成功地导入水稻中获得转基因植株,提高了籽粒的蛋白质含量,改善了稻米的品质。应用植物细胞工程技术培养的无融合杂交稻,具有丰产性好、米质优、抗性强及适应性广等优点,克服了杂交稻需要年年制种和杂种只能利用一次的缺点,为水稻育种开辟了新途径。

抗除草剂的转基因植物给农业生产,特别是大面积的机械化生产带来极大的方便,而且抗除草剂作物在选育过程中具有耗资少、周期短、见效快和无污染等特点。

(2) 抗病虫农作物育种

农作物病虫害是造成农业产量下降的主要因素之一,长期以来人们普遍采用化学杀虫剂、杀菌剂来控制害虫,不但增加生产成本,而且对环境和作物产品产生污染,容易引发病原菌和害虫的药物抗性。利用转基因育种技术可以把抗病抗虫基因导入植物,避免或减少病虫害。

目前人们已获得多种抗虫基因,其中应用最广的抗虫基因是将苏云金杆菌的结晶蛋白基因(*Bt* 基因)导入植物。*Bt* 基因已被转入棉花、玉米、烟草、番茄、马铃薯及水稻等到多种作物,并取得了良好的效果。

在抗病毒方面,目前最有效的是将病毒外壳蛋白基因导入植株获得抗病毒的工程植物。如美国已将烟草花叶病毒(TMV)的外壳蛋白基因转移到烟草、番茄中,用于大田生产防治效果达 90%。

(3) 转基因动物育种

目前转基因动物的研究不如植物基因工程开展得那样普及,主要集中在改善家畜、家禽的经济性状方面,现已取得了一些显著的成就。已先后培育出转基因兔、羊、猪、牛、鸡等。

转人体基因猪的获得,可望能解决人体移植动物器官的异体排斥问题。利用转基因动物作为重要药物生产的生物反应器(乳腺反应器)是转基因动物的又一应用领域,如运用基因重组技术培育出奶中含有人体蛋白的母山羊。用遗传工程技术培养出能生产人体血红蛋白的猪,这将成为人类寻求血液代用品的一个里程碑。

转基因动物育种技术的进步,不仅可提高畜牧业的生产效率,还可拓展家畜的新用途,为发展高效益畜牧业提供技术力量。

1.2.2 轻工与食品生物工程

轻工与食品行业是生物工程应用的重要领域之一,多年来,食品生物工程产业的平均总产值占食品工业产值 15% 以上。现代生物工程与轻工、食品制造技术相结合,开发新一代的生物工程产品,为轻工、食品产业结构与产品结构调整提供理想的技术方法。重点开发的领域有:

(1) 高产菌株和耐特殊环境微生物的遗传育种

对产量上已占优势的传统生物发酵产品,利用基因工程技术提高其生产菌的发酵能力;分离

筛选生物合成新资源、新材料的微生物;采用 DNA 重组技术构建适应特殊环境的新菌种。如啤酒工业开发了新的酵母,研究开发各种极端条件下的酵母,有耐高温啤酒酵母,即可在常温下进行正常发酵的啤酒酵母;有嗜杀活性广泛的啤酒酵母,即可在发酵过程中淘汰野生的酵母,防止污染,实行纯种定向发酵的啤酒酵母。

(2) 新型食品添加剂的开发和应用

当今人们要求食品更加天然、低脂低热、低胆固醇及不用或少用化学合成的添加剂,因此,用生物法代替化学合成法开发新型保鲜剂、香料、防腐剂、天然色素以及具有免疫调节、延缓衰老、抗辐射和调理肠胃的功能性食品添加剂,具有广阔的发展前景。

(3) 新酶种的开发应用

酶在许多工业领域被用作添加剂,如洗涤剂、食品工业、纺织及皮革等行业。洗涤用酶制剂在国际上已成为一门新的产业,占市场份额的 40%。重组芽孢杆菌蛋白酶的生产规模每年超过 10 000 t,其他纤维素酶、脂肪酶、淀粉酶也被用于洗涤剂中。

近年来,随着基因工程和蛋白质工程技术的应用,三大酶种(淀粉酶、糖化酶、蛋白酶)的原始菌株改造和酶的活性研究加速,酶的活力不断提高。其他的果胶酶、 β -葡聚糖酶、纤维素酶、植酸酶等也得到了充分的开发和应用。如加酶化妆品产品有皮肤柔软剂、脸部光洁剂、长发剂等,品种繁多,应用效果也很显著。

1.2.3 医药生物工程

医药生物工程是生物工程研究开发的热点,近 10 多年来,美国、英国、德国、日本等发达国家投入大量的人力和物力,研究和开发医药领域的生物工程产品,已取得新的进展,其中基因工程药物方面的开发应用最为广泛。生物工程产业的 60% 产值来自于该领域。

自 20 世纪 80 年代以来,仅美国开发的基因工程新药物就达 200 余种,至 2002 年,美国已有 130 多种生物药物、疫苗和各种生物制剂被批准上市,另有 700 多种各类生物制剂正在临床试验。2000 年生物工程药物销售额超过 200 亿美元。

我国已在基因工程药物研究开发方面取得了令人瞩目的成就,2000 年销售额为 20 亿,虽然数量较小,但年增长率为 80%。另外应用酶工程技术,研制出了一批相应的诊断酶、试剂盒、酶电极以及诊断测试仪器。

1.2.4 海洋生物工程

海洋生物工程作为加速开发利用海洋生物资源、改良海洋生物品种、提高海产养殖业产量和质量、获取有特殊药用和保健价值的生物活性物质的新途径,越来越受到人们的重视,许多国家已将海洋生物技术作为 21 世纪发展战略的重要组成部分。

目前,在海洋生物技术方面的主要研究工作有:① 应用基因工程和细胞工程技术,培养鱼、虾、贝、藻类优良品种,大幅度提高海洋水产养殖的产量与质量。② 从海洋生物中提取生理活性物质。现已在上述两方面取得了大量重要科技成果,部分成果已经产业化。③ 深海特殊微生物的研究与开发,如极端耐热微生物的筛选。

从海洋生物中筛选具有防病、治病作用或催化功能的天然产物或活性化合物是海洋生物技术研究和应用的重要方面。如已从多种微藻中鉴定出抗高血压肽,从红藻中分离纯化了甘露糖

醇磷酸酶,从海绵提取的聚硫醚氨基化合物 B 是一种有效的细胞毒性多肽,从海鞘的血细胞中分离了一种广谱性的抗菌肽。近年来,新的海洋活性物质报道层出不穷。

在代谢产物的研究与开发方面,利用海藻生产褐藻胶、琼胶、卡拉胶在世界上占有重要的地位。利用甲壳素和甲壳胺制成人造皮肤、创伤愈合海绵、生产化妆品用的类透明质酸等新产品。

1.2.5 生物工程在其他领域的应用

生物工程在其他诸如环境保护、石油化工等领域也有广泛的应用。环境问题越来越受到各国政府和全人类的关注,生物工程在环境的治理上可发挥其不可替代的作用。美国已将环境生物工程作为 21 世纪生物技术 6 个主要研究领域之一。今后将重点开展用工程微生物处理原煤脱硫的工艺,高效、安全、广谱的转基因微生物农药的研制以及生物来源的可降解的透明膜材料等研究工作。

生物工程在石油工业上的应用主要有:应用微生物提高油田开采率,以及石油脱蜡等方面的研究。将生物工程应用于矿冶工业,开展了生物湿法冶金(即细菌浸矿)研究,利用硫杆菌从低质量的矿石中浸出金属,占全球产量 25% 的铜、10% 的铀是用这种方法生产的。在化工领域,研究用酶工程技术生产丙烯酰胺等化工产品,以生物方法的常温、常压生产工艺替代高温、高压的化学法。这些研究成果应用于生产后取得了良好的社会效益和经济效益。

1.3 现代生物工程产业现状及展望

1.3.1 我国生物工程产业的发展

我国现代生物工程技术的研究和开发起步较晚,但在国家的大力支持下发展迅速,缩短了与先进国家的差距,具备了一定的国际竞争能力。一批基因工程药物和疫苗逐步从实验室研究向产业化转化;应用于诊断或导向药物的单抗和单抗衍生物的研究进展顺利;人工血液代用品即将进入临床研究;疾病相关基因的定位和克隆研究获得了重大突破;体细胞克隆和遗传病的基因诊断技术达到国际先进水平;B 型血友病、恶性肿瘤、梗死性外周血管病等 6 个基因治疗方案已进入临床疗效研究;纳米技术开始应用于医药研究;肿瘤免疫治疗、组织工程、生物芯片和干细胞研究等许多方面,也都在技术上取得了一系列突破与重要进展。同时,传统发酵行业得到现代生物技术的改造,以基因工程菌种代替现有抗生素、氨基酸、有机酸等重要发酵产品的生产菌种,生产能力提高、品质上升。

1980 年我国现代生物工程产品总产值仅 2 亿元,包括单抗和微生物发酵产生的黄原胶、农药等。经过 20 多年来的发展,生物工程产业到今天已初具规模。从 2000 年到 2004 年,现代生物工程产业产值年均增长 30%。到 2010 年,我国生物工程产业增加值将达 5 000 亿元,占 GDP 比例将达 3%;在此基础上,再通过 10 年的努力,力争使我国生物工程产业主要经济指标名列世界前三位;到 2020 年,我国生物工程产业增加值可望突破 20 000 亿元,占 GDP 比例将达 5% 以上(表 1-4)。