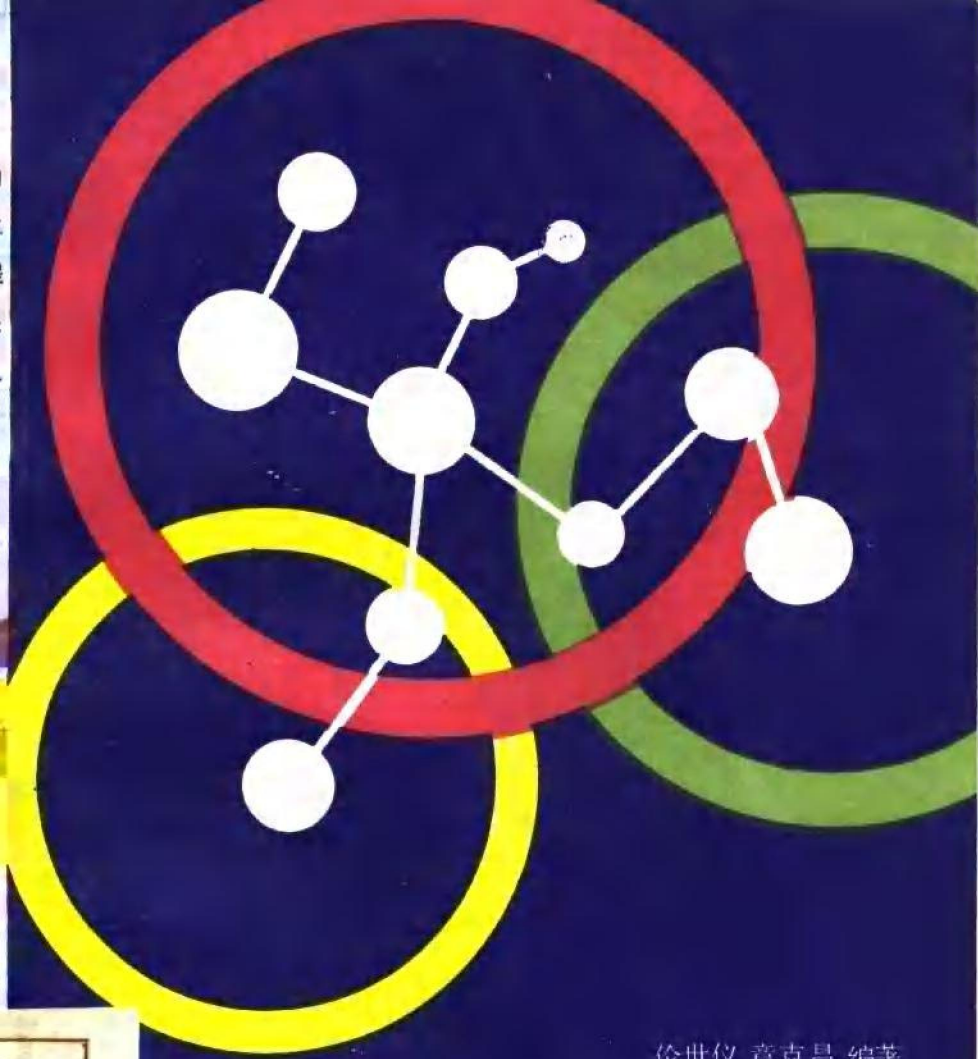




伦世仪 章克昌 编著

生物工程 浅说

5
7
3

内 容 简 介

这是一本介绍生物工程知识的中级科普读物。全书深入浅出地叙述了生物工程概论，发酵工程，遗传工程，酶工程，细胞工程，生化反应器，生物工程在农业、医药、食品中的应用及其生物工程与生物能源和环境的关系。

本书可作为广大读者了解生物工程知识的入门书，也可启示生物工程从业者对这一新崛起的科技领域深入地探索。

生物工程浅说

伦世仪 章克昌 编著

轻工业出版社出版

(北京阜成路3号)

轻工业出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

各地新华书店经售

787×1092毫米1/32 印张：3¹⁶/₃₂；字数：74千字

1985年10月 第一版第一次印刷

印数：1—7,000 定价：0.75元

统一书号：13042·053

前 言

生物工程是一门迅速发展中的边缘学科。它吸收并综合了近代生物学、微生物学、生物化学、分子生物学、分子遗传学和化学工程学等领域的最新成就，操纵生物的基因、细胞、组织和系统，以造福人类为目标，为人类展现出一幅过去所梦想不到的美妙前景。我们两人受约为生物工程试作简介，希望本书能作为读者了解生物工程技术阶梯，进一步启示他们对这一新崛起的科技领域深入地探索。

限于我们的水平，缺点错误在所难免。敬希读者批评指教。

伦世仪、章克昌

目 录

第一章	生物工程概论.....	(1)
第二章	发酵工程及常用微生物.....	(8)
第三章	遗传工程及其在微生物育种上的应用.....	(28)
第四章	酶工程.....	(33)
第五章	细胞工程.....	(46)
第六章	生化反应器.....	(52)
第七章	生物工程与农业.....	(64)
第八章	生物工程与医药.....	(70)
第九章	生物工程与食品.....	(77)
第十章	生物工程与生物能源.....	(87)
第十一章	生物工程与环境.....	(96)
参考文献		(105)

第一章 生物工程概论

生物工程 (bioengineering) 是迅速发展中的一个新兴科技领域。它的研究对象, 简单地说, 就是操纵生物 (微生物、高等植物、动物) 的细胞或组织, 进行生物合成或降解, 大规模地生产预期的产品或达到特殊的目的。

生物工程的起源可以追溯到古代。我国的黄酒、西方的葡萄酒、啤酒确实由来已久。并在某些国家的经济上早就占有重要的地位。但生物工程的真正开始可能要归功于抗生素发酵工业在本世纪40年代的兴起。当时为了解决通风发酵过程中的许多理论和实践问题, 许多微生物学家, 生物化学家和化学工程师们走到一起来了。从而诞生了生物化学工程 (biochemical engineering)。随后, 许多发酵产品, 如食品调味剂、氨基酸及其他有机酸、微生物酶、维生素、高效药物等发酵工业纷纷兴起, 从而奠定了生物工业的基础。例如, 50年代初, 调味剂味精, 还是用面筋经盐酸水解生产的, 转化率低, 劳动条件恶劣, 环境污染严重。改用发酵法生产后, 面目完全改观。现在用发酵法生产的肌苷, 比原来的味精鲜味强几十倍。过去日本是世界上的味精出口强国, 如今我国的台湾省年出口味精25000吨。过去大规模的糖源只有甘蔗和甜菜, 50年代初, 生物工程学者开发了用淀粉大规模制取果葡糖的技术。先用一种微生物酶—— α -淀粉酶将淀粉催化水解成葡萄糖, 葡萄糖的甜味不及蔗糖, 故再将葡萄糖用另一种微生物酶——葡萄糖异构酶转化成将近

各占50%的果糖和葡萄糖的混合糖浆。这一技术已经相当成熟，产品的质量和成本均可以与蔗糖相比较，这也是近几年来国际蔗糖价格下降的原因之一。另外，第三世界广大人民的食物中动物蛋白质的比率太低。解决的途径之一就是利用发酵法大规模生产菌体蛋白质，及用发酵法大规模生产植物蛋白质中所缺乏的、限制人及动物生长的各种限制性或必需性氨基酸，用这些产品直接作为食品添加剂，或者作为饲料的添加剂。其效果是可以少得多的饲料粮，生产出多得多的动物蛋白质。苏联现在每年生产菌体蛋白或单细胞蛋白（SCP）120万吨。据预计，1986年国际间发酵法氨基酸的交易额可达26亿美元。维生素类与人的健康的关系至为密切。许多维生素如 B_2 、 B_{12} 均可用发酵法生产。以维生素C为例，过去用发酵法加化学氧化法两步法生产，效率不高。近几年来我国的科学家发明了两步发酵法，生产效率大为提高，使维生素C从市场的紧俏商品一变而为普通商品，由此可见生物转化法的威力。再如抗生素类药物，如青霉素、链霉素等的问世，拯救了无数人的生命，基本上控制了结核病的流行，为人类的保健事业做出了无可估量的贡献。但由于使用日久，有关菌对这些抗生素的抵抗力逐渐提高，使用的剂量也随之增加，表现为疗效下降、毒副作用增大。因此当前又开发了新一代抗生素，如 β -内酰胺类抗生素，疗效高，毒副作用小。这类新一代抗生素在国外已逐步取代了青霉素等第一代抗生素。在环境保护方面，生物工程的作用日益显露出来。传统的曝气和好气降解技术以及厌氧消化技术，随着生化反应工程和生化反应器理论与实践方面的进展而获得了新的生命力，当代的实践还表明，^⑤生物处理技术，不但可以除去一般的含碳、氮、氢、氧等元素的有机

物，还可除去某些有毒的有机物和无机物：不但可以除去造成湖泊富营养化导致水体淤死的过量磷、氮，还可反硝化除去危害人体健康的亚硝酸盐。英国的泰晤士河，自18世纪直到本世纪50年代，成为工业化的牺牲品，工业及生活污水将原来十分美丽的泰晤河变成了一条死河。自60年代开始成立了专门的机构，进行了排污管道的整理，开展了大规模的生物治理。如今的泰晤士河又恢复了她百年前的美丽、成为鱼鸟的乐园，旅游休息的胜地。

生物工业是以酶促反应为基础的，而酶是一种活性蛋白质，它只能在常温、常压和接近中性的条件下进行。这种工业投资少、能耗低，可以做到无污染。因此生物工业在许多发达的工业化国家受到普遍的重视。以日本为例，它近几年的生物工业年产值达到500亿美元，比电子产品的产值还要高，是日本的第四大产业部门。然而，与生物工程的无限潜力相比，生物工业现在的成绩是微不足道的。

由于分子生物学与分子遗传学的迅速发展，人们已经逐步弄清了正是核酸中四种核苷酸分子的数目和排列方式的不同，形成了生物的各种遗传基因，许多不同的基因决定了多种多样的生物种类。因而人们试图应用工程设计的概念，用人工的方法将不同遗传特性的生物的核酸分子提取出来，用特定的工具酶进行细胞外切割，再按设计的方案进行重组，通过载体再放到生物细胞中去，达到定向地改变物种遗传特性的目的。遗传基因也可能人工合成。这就是遗传工程。遗传工程给生物工业插上了飞翔的翅膀，赋予它以无限的潜势。

近几年来遗传工程学者已经从人体白细胞里分离出控制其产生干扰素（抵抗病毒的一种活性蛋白质）的遗传基因，并把它转移到大肠杆菌细胞里去。这种大肠杆菌克隆体就能

复制出人体干扰素。通过大规模发酵法生产这种干扰素在国外已经投入工业化生产。现在从1升大肠杆菌克隆体发酵液中提取的干扰素等于过去从2万升人血中提取的量。据报道,1990年美国几家公司的干扰素的年产值将达15亿美元。另如胰岛素及某些病毒疫苗均可用类似方法大量生产出来,这些生产的巨大的潜在意义远远超过了它目前的经济效益。事实上当今困扰着人类的某些疑难病症如乙型肝炎、某些癌症等的治疗,均寄希望于此。

能源短缺是困扰人类的又一重大问题。大家知道,植物能利用光合作用将太阳能固定转化成纤维素、半纤维素、淀粉、蔗糖等高能分子,许多水生藻类也能固定转化太阳能。这些都属于可再生资源。自然界每年所产生的这类可再生的资源所固定的太阳能约为当今全世界年总能耗的十倍。目前全世界都在努力选育能够强力分解纤维素和半纤维素的菌种,并用遗传工程的方法将上述优良菌种的遗传基因转移到某种乙醇生产菌里去,希望造就出一种前所未见的特别优良的乙醇生产菌,它可将纤维性原料(包括林木下脚、农作物秸秆、城市纤维垃圾等等)一次转化成乙醇。这种可再生的能源在下一世纪的能源结构中必将取得愈来愈重要的地位。巴西正在大力推行用乙醇代用部分汽油的计划。预计1985年巴西用甘蔗汁生产的乙醇,年产量可达1,000万立方米。甘蔗是转化太阳能效率最高的植物,用蔗汁发酵可以采用许多新技术,能量平衡值*可达8左右。但用后类原料生产乙醇,能量平衡值较低,作为燃料的竞争性在当前从根本上受到了限制。然而科学技术是不断发展的,据报道,美国已经有人

* 能量平衡值 是产品乙醇的能值与生产出这些乙醇所投入的全部能值之比

发明了一种直接燃烧乙醇水溶液（75%的含水乙醇）的汽车引擎，这等于提高了燃料乙醇的能量平衡值。现在受到普遍重视的乙醇发酵生产新技术的研究，也是为了提高其能量平衡值。每年所生产的甘蔗、玉米之类，比起每年可利用的全部植物、下脚，那是微不足道的。一旦用纤维质原料生产乙醇的菌种培育获得预期的重大突破，并采用某些乙醇发酵和乙醇提炼新技术，则用可再生资源生产的乙醇不但将成为能源结构中的重要组成部分，而且将打入传统的化工合成领域。

总之，自然界的微生物资源极其丰富，它们几乎能够合成自然界拥有的所有的有机分子，它们必然也就拥有作为这些复杂反应的生物催化剂的庞大的酶系统，以及控制这些酶的复制的遗传基因。总之它们拥有一个巨大的基因源泉。人们将能够将远缘微生物的基因，按设计步骤加以剪裁、拼接和转移，造就出具有所希望的遗传特性的新菌种。这些新的工程菌株，必将能把现有的生物工业带入一个令人吃惊的新时代。另外某些新的工程菌株将能利用新的基质生产出新的化学产品。传统上由石油化工或其他化学合成工业提供的某些产品，将逐渐被生物合成工业所取代。

以上所说还只局限于微生物方面。高等生物的分子遗传学要深奥得多，因而关于植物和动物的遗传工程尚处于基础研究阶段。但终有一天，人们将能利用遗传工程的方法改良现有植物的品种，以提高植物的光合作用效率，使农作物的产量大为提高，林木的成长速率加快；还将使非豆科植物获得固氮能力，使合成氮肥工业成为不必要；还将能造就出抗盐碱、抗干旱作物新品种……；同样，人们终将能培育出动物新品种，为人类提供量多质好的鱼、肉、蛋、奶等动物蛋

白质。到那时，人们将能解除某些疾病的威胁，丰衣足食，树木覆盖率成倍提高，到处绿草如茵，空气将变得清新，江河湖海的水体将恢复其自然的颜色。

生物工程发展到今天的水平，是许多领域的科学家、工程师既相互分工深入，又互相协作渗透的结果。其中带头的学科是分子生物学、分子遗传学和遗传工程。就当前的发展水平来说，人们首先寄希望于能利用遗传工程的方法造就出具有所希望的遗传特性的微生物种。其后果必然给发酵工程开拓出灿烂的前景。有了优良的工程菌株，它的生物合成或生物降解，都要通过发酵过程来实现，都要在各种生化反应器中完成。因此生化反应工程和生化反应器、特别是大型生化反应器的开发研究势必抓紧进行。另外，微生物转化基质的作用，在于微生物所具有的许多种生物催化剂——酶的按顺序催化作用。为了更有效的利用酶，将酶分离，并将酶固定于载体上，或直接将微生物细胞固定化，为这些酶提供最佳的反应环境，获得最佳的反应效率。可以预见，现行的用游离微生物细胞中的酶催化的过程，将逐步尽可能地由固定化微生物细胞或酶的催化所取代。那时，将固定化微生物细胞或固定化酶装入各式的反应器内，基质从反应器的一端流入，反应物从另一端流出，而固定化生物催化剂则被截留在反应器内，较长时间的使用，其生产效率将大为提高，生产过程更易控制。这是酶工程的任务。

由于生物工程的迅速发展与它展示出的巨大潜势，人们已经预见到下一¹世纪将是生物工程的世纪。因此，许多国家的政府把生物工程定为优先开发的科技领域；世界上许多著名的跨国公司竞相开展活跃的生物工程研究开发工作；它们还不惜巨资，资助科研机关和大学进行具有潜在意义的生物

工程项目的研究。如美国加州的一家遗传工程公司接受的资助高达1940万美元。加州伯克利的一家研究机关，接受多方的资助，拥有400多科研人员，从事研究开发乙醇发酵新技术，用生物氧化法生产氧化乙烯及高果糖浆新技术等。国外有的大学还利用各种学科人才密集的优势，建立跨院系的生物工程研究中心，组织生物化学、微生物学、分子生物学、分子遗传学、化学工程学、发酵工程学、计算科学、环境工程学等各领域的专家分工协作，新的见解、新的成果不断积累，同时培养出新的人才。欧洲一些工业先进国家，甚至组织跨国的生物工程研究中心。如由法国、联邦德国和意大利合资兴建的欧洲分子生物学实验室于1978年落成，就是一例。

本书先分别简介生物工程的五个主要方面：遗传工程、细胞工程、发酵工程、酶工程和生化反应器；然后再分章简介生物工程在农林、医药、食品、能源、环境这几个关系人类命运的领域中，正在发挥的作用和它的无限潜势。

第二章 发酵工程及常用 微生物

一、发酵的定义及发酵与酶的关系

随着科学技术的发展，发酵作为一门工程学科的定义不断地得到发展和充实。目前人们把利用微生物在有氧或无氧条件下的生命活动来制备微生物菌体本身，或其直接代谢产物或次代谢产物的过程统称为发酵。而生物化学上关于发酵的定义是“微生物在无氧时的代谢进程”。因此发酵工程学的发酵已远远超出了生物化学范畴内关于发酵的定义。

从发酵的定义可知，要实行发酵过程并得到发酵产品，一定要具备以下几个条件：(1)要有某种合适的微生物；(2)要保证或控制微生物进行代谢的各种条件（培养基组成，温度，溶氧浓度，酸碱度等）；(3)要有进行微生物发酵的设备；(4)要有将菌体或代谢产物提取出来，精制成产品的方法和设备。

在发酵过程中，微生物为了利用培养基中的养分，往往需要分泌出一些品种繁多的生物催化剂。在这些催化剂的作用下，基质的各类大分子如淀粉、蛋白质等分解成为微生物细胞能吸收的小分子，如葡萄糖、氨基酸等，这些小分子化合物进入微生物细胞后，又在一系列的生物催化剂的帮助下，参与细胞的新陈代谢作用，产生细胞生命活动所需的能量和各种细胞结构物质，组成新的细胞。与此同时产生各种

代谢产物和次代谢产物。因此，微生物进行发酵离不开这些生物催化剂（其他生物的生命活动也一样）。这些名目繁多的生物催化剂的总名称就叫“酶”。所以，酶在发酵过程中起着决定性的作用，可以说，没有酶就没有生命，也就没有发酵。

根据上面的叙述可知，酶是由有生命的细胞所产生的一种复杂的有机分子，它的作用是催化各种各样的生物化学反应，就酶的化学组成来看它是一种蛋白质，因此，加热等引起蛋白质变性的措施都会使酶丧失其催化能力，即引起酶的失活。

二、发酵过程的特点

由微生物引起的发酵过程与其他化学反应相比具有以下特点：

1. 微生物的种类多

目前已发现的微生物有十万种以上，而且不同微生物具有不同的代谢方式，能分解各式各样的有机物质及无机物质，并生成品种繁多的代谢和次代谢产品，这些产品广泛应用于食品、轻工、化工、医药、农牧渔业、军工、冶金、石油等部门。

2. 微生物繁殖快

大肠杆菌能在20~30分钟内繁殖一代，24小时可繁殖74代，菌体数目可达 47×10^{22} 个，如果将这些细菌排列起来，可将整个地球表面盖满。当然，实际上由于环境条件的限制，不可能达到上述数字。但与高等动植物相比，细菌的生长速度还是要快千万倍，如工业化培养单细胞蛋白，每8小时

可以收获一次，而种大豆至少要100多天。

3. 微生物分布广

自然界中上至天空，下至深海，冷至北极，热至温泉水中，到处都有微生物存在，可以根据生产的需要来分离筛选合适的菌种。例如，要生产酒类，可以从水果表皮上分离酵母菌。要分离石油酵母，可以从油田附近的土壤中获得，要分离甲烷（沼气）产生菌可从污泥中分离等。

4. 微生物容易培养

绝大多数微生物可以在常温、常压下利用简单的营养物质生长并积累代谢产物。与化学合成相比，不要高温高压设备，不要特殊的催化剂，产品一般都无毒性。

5. 代谢能力强

微生物个体虽极微小，但代谢表面积大，例如每升正常酒精发酵液中酵母含量为1400亿个，它的细胞表面积总和达7米²。有这样巨大的细胞表面积参与物质的代谢，其代谢强度要比高等动植物大几千倍至几万倍。1公斤酒精酵母，一天内可将几千公斤糖发酵并生成酒精，所以发酵工业可以在短时间内把大量基质转化成发酵产品，设备利用率很高。

6. 微生物容易变异

微生物细胞经过物理、化学的诱变剂处理后，其遗传生产特性将会发生变化，目前发酵工程上采用的抗生素、酶制剂、有机酸、氨基酸等的生产菌种都是经过诱变后得到的诱变菌株，它们的生产特性要比野生型菌株高几倍到几十倍。目前，由于遗传工程的进展，更可以利用原生质体融合和DNA重组等遗传工程的技术来定向培育或创造新的微生物品种，以适应生产发展的需要。

我们目前使用的酶大多数是微生物产生的，而且如前所

述，发酵进程是离不开酶的。但是许多酶都是可以从发酵液或微生物细胞中分离提取出来，制成保持其酶催化特性的酶制剂或者进一步精制得到纯的酶结晶。酶在分离状态下能继续它的作用这一特点为酶工程的形成奠定了基础。但发酵过程往往是许多酶按顺序催化基质的结果，当前还不能把这许多种酶都分离出来，按顺序实现对基质的转化，而只有对比较简单的转化过程可以实行分离酶的催化，如用 α -淀粉酶将淀粉转化为葡萄糖等。

发酵过程的这许多特点决定了发酵工程的种种优点，使得发酵工程成为生物工程的核心之一而受到广泛的重视。但是建立在代谢调节控制基础上的氨基酸发酵等现代发酵工业对过程的控制要求十分严格，要求有现代化的技术、设备和控制仪器。稍有失误，发酵即遭失败。

三、发酵工程的形成及其 与生物工程的关系

我们的祖先在古代就发现了自然界存在的发酵现象，并利用这些现象来生产发酵食品。例如，古代的人们发现，长了霉的一些谷物经水泡了一段时间后，就会发出一种特殊的香味和辛辣味，由此我国劳动人民在四千多年以前就学会了利用自然界中天然存在的微生物来酿酒。古书中早有“杜康造酒”和“仪狄作酒，禹饮而甘之”的记载。与制酒的同时，人们还利用微生物来制造酱、醋和饴糖等发酵食品。于公元五世纪写成的《齐民要术》一书中更详细地记载了制曲和酿酒的技术。在国外，如古埃及等国家，人们也早就会利用发酵方法来酿制啤酒和葡萄酒，从牛奶生产酸奶和干酪。

虽然古代的人们还不知道微生物和酶的存在，也不知道发酵的机理，但是他们创造的某些发酵工艺都很符合科学原理，至今还有采用的。

十六世纪，列文虎克首次制成了放大200~300倍的显微镜，并在显微镜的帮助下发现了微生物，当时称为微动物。由于那一段时间里，自然科学家集中精力在寻找和发现各种新的微生物，并对已发现的微生物进行分类，而没有注意和研究微生物和发酵的关系，他们当时仍然不知道发酵就是微生物引起的。

19世纪50年代，法国著名学者巴斯德证明了糖的酒精发酵是由酵母菌引起的，而酒的变质则是由于其他杂菌污染的结果。这是人类历史上的一个很伟大的发明。巴斯德还发现，加热到60℃就能将不耐热的微生物杀死，后来人们就将这种加温灭菌的方法叫巴斯德灭菌法。

巴斯德以后，柯赫又发明了从自然界分离和纯化微生物的方法，包括划线法和平板稀释法，为进行微生物的纯种培养和进行纯种发酵奠定了基础。

巴斯德和柯赫的历史性贡献，在于将自古以来就有的发酵过程提高到现代化，科学化的生产水平。在这以后的几十年间，发酵食品、酿酒、酒精生产，丙酮丁醇生产，酵母生产等发酵工业得到了很大的发展，世界各地先后建立了大批的现代化工厂。但是这些发酵过程除面包酵母生产以外，几乎全部是属于嫌气发酵类型的。

20世纪40年代，特别是第二次世界大战以后到60年代中期，以抗生素为代表的通风类型发酵工业得到了迅速地发展。抗生素、氨基酸、有机酸、酶制剂、单细胞蛋白、疫苗、激素、维生素等许多新的发酵产品层出不穷，发酵工

艺、代谢控制、新型发酵设备（反应器）和产品回收精制的工艺设备都有了比较完善的发展。发酵工程体系基本形成。

与此同时，作为发酵工程的一个产品的酶和酶制剂生产、分离，精制等技术和酶制剂的应用也得到了迅速的发展。60年代后期开始发展了固定化酶和固定化细胞的技术和柱式酶反应器的研究，使酶的生产和应用提高到了一个新的高度并且逐步形成了比较完整的体系。1971年美国工程基金会发起召开了第一届国际酶工程会议，此后酶工程作为一门工程学科得到国际公认。

从发酵工程和酶工程的发展历史来看，就能清楚知道，发酵工程离不开酶，而酶工程本来就是发酵工程的一个组成部分。所以现在有人将酶工程称为“分子水平的发酵工程”。

本世纪50年代以来，分子生物学和遗传工程（也叫基因工程）取得了巨大突破性进展，从而使微生物遗传学从细胞水平、亚细胞水平进入了分子水平。遗传工程的新成就与发酵工程（酶工程），化学工程和电子计算机控制等方面的新进展相互融合的结果，最终产生了一门新的、独特的边缘学科，即生物工程（也称生物工艺学或生物技术）。

发酵工程和酶工程不仅本身是生物工程的重要组成部分，而且，绝大多数生物工程的目标都是通过发酵工程和酶工程来实现。因此，生物工程的主要应用领域，往往就是发酵工程和酶工程的应用范围和研究或生产的对象，例如生物工程的一些新领域如废料工程、环境工程、再生资源工程等都是以发酵工程和酶工程作为基础或主要手段的。