



高等学校教材

新编

生物工艺学

上册

● 俞俊棠 唐孝宣 邬行彦 李友荣 金青萍



化学工业出版社
教材出版中心

高等学校教材

新编生物工艺学

上册

俞俊棠 唐孝宣 邬行彦 李友荣 金青萍

化学工业出版社
教材出版中心
·北京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

新编生物工艺学 (上册) / 俞俊棠等. —北京: 化学工业出版社, 2003.6
高等学校教材
ISBN 7-5025-4217-5

I. 新… II. 俞… III. 工艺学-高等学校-教材
IV. TB18

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 034305 号

高等学校教材

新编生物工艺学

上册

俞俊棠 唐孝宜 邬行彦 李友荣 金青萍

责任编辑: 骆文敏 赵玉清

责任校对: 陶燕华

封面设计: 蒋艳君

*

化学工业出版社 出版发行
教材出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010)64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京管庄永胜印刷厂印刷

三河市延风装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 21 $\frac{3}{4}$ 字数 540 千字

2003 年 6 月第 1 版 2003 年 6 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4217-5/Q·48

定 价: 35.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

内 容 提 要

生物技术是当前优先发展的高新技术之一，它的快速发展和有效应用已给当前的工农业生产、人民健康、社会进步带来了明显的影响，并对人类和社会的加速发展带了积极的效益。由于生物技术发展势头很快，因此作为生物工程专业的的主要专业课的生物工艺学的教材亟须不断加以更新。本书由 27 位老、中、青年教师或专职科研骨干人员，历时两年编写完成。

本书以产品生产中共性工艺技术的理论和实践为纲，同时选取若干典型生产过程具体介绍，内容包括成熟的和较新的生物过程的基本原理。全书分上下两册，上册包括绪论和生物反应过程篇（共 12 章），下册包括生物物质分离和纯化原理篇（共 11 章）以及典型生物过程篇（共 6 章）。

本书可做工科生物工程专业的教材，理科生物科学和生物技术专业教学参考书；也可供从事生物技术生产、科研、管理人员的参考阅读。

目 录

1 绪论	1	50年代至20世纪40年代).....	3
1.1 生物技术的定义和性质.....	1	1.2.3 近代生物技术的全盛时期(20世纪	5
1.2 生物技术的发展及应用概况.....	2	40年代初到20世纪70年代末).....	5
1.2.1 经验生物技术时期(从人类出现到	2	1.2.4 现代生物技术建立和发展时期	11
19世纪中期).....	2	(从20世纪70年代末开始).....	11
1.2.2 近代生物技术建立时期(19世纪		1.3 生物技术的发展趋势.....	17

生物反应过程原理篇

2 菌种选育	30	2.2.3.3 噬菌体的防治.....	42
2.1 菌种的来源.....	30	2.2.4 杂交育种.....	43
2.1.1 生物物质产生菌的筛选.....	30	2.2.4.1 细菌的杂交.....	43
2.1.1.1 微生物——生物产物的	30	2.2.4.2 放线菌的杂交育种.....	44
来源.....	30	2.2.4.3 霉菌的杂交育种.....	46
2.1.1.2 待筛选样品的性质.....	30	2.2.5 原生质体融合技术.....	48
2.1.1.3 筛选方案的设计.....	30	2.2.5.1 原生质体融合的优势性.....	48
2.1.2 微生物选择性分离的原理和	30	2.2.5.2 原生质体融合的一般步骤.....	48
发展.....	30	2.2.5.3 原生质体融合技术在微生物	49
2.1.2.1 含微生物材料的选择.....	30	育种中的应用.....	49
2.1.2.2 材料的预处理.....	31	2.2.6 DNA重组技术.....	49
2.1.2.3 所需菌种的分离.....	32	2.2.6.1 DNA重组技术的基本过程.....	50
2.1.2.4 菌种的培养.....	33	2.2.6.2 工程菌的稳定性问题.....	56
2.1.2.5 菌落的选择.....	33	2.2.7 菌种保藏.....	58
2.1.3 重要工业微生物的分离.....	33	2.2.7.1 菌种保藏的重要意义.....	58
2.1.3.1 施加选择压力(selective	34	2.2.7.2 菌种保藏的原理和方法.....	58
pressure)的分离方法.....	34	2.2.7.3 国内外主要菌种保藏机构	60
2.1.3.2 随机分离方法.....	35	介绍.....	60
2.2 菌种选育.....	36	3 微生物代谢调节	62
2.2.1 自然选育.....	36	3.1 基本代谢的调节.....	62
2.2.2 诱变育种.....	37	3.1.1 酶活性的调节.....	62
2.2.2.1 诱变育种的基本原理.....	37	3.1.1.1 代谢调节的部位.....	62
2.2.2.2 诱变育种的一般步骤.....	38	3.1.1.2 共价修饰.....	63
2.2.2.3 诱变育种工作中几个应注意	39	3.1.1.3 变(别)构控制.....	63
的问题.....	39	3.1.1.4 其他调节方式.....	65
2.2.2.4 介绍几种物理、化学诱变剂	40	3.1.2 酶合成的调节.....	65
的使用方法.....	40	3.1.2.1 诱导作用.....	65
2.2.3 抗噬菌体菌株的选育.....	41	3.1.2.2 分解代谢物阻遏.....	65
2.2.3.1 噬菌体的分布.....	41	3.1.2.3 反馈调节.....	66
2.2.3.2 抗噬菌体菌株的选育.....	41	3.1.2.4 协调控制.....	68

3.1.3 代谢系统的分子控制机制	69	4.2.1.1 糖类	101
3.1.3.1 遗传控制	69	4.2.1.2 油和脂肪	102
3.1.3.2 DNA结合蛋白: 激活剂 与阻遏物	70	4.2.1.3 有机酸	102
3.1.3.3 二元调节系统	71	4.2.1.4 烃和醇类	102
3.1.3.4 RNA水平的调节机制: 衰减 器模型	71	4.2.2 氮源	102
3.2 微生物次级代谢	72	4.2.2.1 有机氮源	102
3.2.1 微生物次级代谢的特性	72	4.2.2.2 无机氮源	104
3.2.2 次级代谢物的生物合成	73	4.2.3 无机盐及微量元素	104
3.2.2.1 前体的概况和来源	73	4.2.4 水	106
3.2.2.2 前体的作用	75	4.2.5 生长因子、前体、产物促进剂和 抑制剂	106
3.2.2.3 前体的限制性	77	4.2.5.1 生长因子	106
3.2.2.4 把前体引入次级代谢物生物 合成的专用途径	78	4.2.5.2 前体	107
3.2.2.5 前体聚合作用过程	78	4.2.5.3 抑制剂和产物促进剂	107
3.2.2.6 次级代谢物结构的后几 步修饰	79	4.3 培养基的设计及优化	108
3.2.2.7 复合抗生素中不同部分 的装配	79	4.3.1 培养基成分选择的原则	108
3.2.2.8 次级代谢物合成酶的专 一性	80	4.3.1.1 菌体的同化能力	108
3.2.3 抗生素的生物合成	80	4.3.1.2 代谢的阻遏和诱导	109
3.2.3.1 短链脂肪酸为前体的抗 生素	80	4.3.1.3 合适的C、N比	110
3.2.3.2 以氨基酸为前体的抗生素	86	4.3.1.4 pH的要求	111
3.2.3.3 以经修饰的糖为前体的 抗生素	90	4.3.2 培养基的优化	111
3.3 代谢工程	93	4.3.2.1 理论转化率的计算	111
3.3.1 代谢通量(物流、信息流)的 概念	94	4.3.2.2 实验设计	112
3.3.2 代谢工程的应用	94	4.3.3 培养基设计时注意的一些相 关问题	118
3.3.3 代谢(物)流分析	94	4.3.3.1 原料及设备的预处理	118
3.3.4 代谢控制分析	95	4.3.3.2 原材料的质量	118
4 微生物培养基	99	4.3.3.3 发酵特性的影响	119
4.1 培养基的类型及功能	99	4.3.3.4 灭菌	119
4.1.1 按纯度分类	99	5 灭菌	120
4.1.2 按状态分类	100	5.1 灭菌的方法	120
4.1.3 按用途分类	100	5.1.1 化学灭菌	120
4.1.3.1 孢子培养基	100	5.1.2 射线灭菌	120
4.1.3.2 种子培养基	100	5.1.3 干热灭菌	120
4.1.3.3 发酵培养基	100	5.1.4 湿热灭菌	120
4.2 发酵培养基的成分及来源	101	5.1.5 过滤除菌	121
4.2.1 碳源	101	5.2 培养基的湿热灭菌	121
		5.2.1 微生物的死亡速率与理论灭 菌时间	121
		5.2.2 培养基的分批灭菌	122
		5.2.3 培养基的连续灭菌	126
		5.3 空气的除菌	132
		5.3.1 发酵用无菌空气的质量标准	132
		5.3.2 空气预处理	132

5.3.3 空气的过滤除菌	137	7.3.6 溶氧的影响	166
5.4 无菌检测及发酵废气废物的安		7.3.6.1 临界氧	167
全处理	141	7.3.6.2 溶氧作为发酵异常的指示	168
5.4.1 无菌检测	141	7.3.6.3 溶氧参数在过程控制方面	
5.4.2 发酵废气废物的安全处理	142	的应用	168
6 种子扩大培养	144	7.3.6.4 溶氧的控制	169
6.1 种子制备工艺	144	7.3.7 二氧化碳和呼吸商	171
6.1.1 实验室种子制备	144	7.3.7.1 CO ₂ 对发酵的影响	171
6.1.2 生产车间种子制备	145	7.3.7.2 呼吸商与发酵的关系	172
6.1.3 影响种子质量的因素	147	7.3.8 加糖、补料对发酵的影响及其	
6.2 种子质量的控制措施	148	控制	173
7 发酵工艺控制	150	7.3.8.1 补料的策略	173
7.1 引言	150	7.3.8.2 补料的依据和判断	174
7.2 发酵过程技术原理	150	7.3.9 比生长速率的作用与控制	176
7.2.1 分批发酵	150	7.4 泡沫对发酵的影响及其控制	178
7.2.1.1 分批发酵的基础理论	150	7.4.1 泡沫的产生及其影响	178
7.2.1.2 重要的生长参数	152	7.4.2 发酵过程中泡沫的消长规律	178
7.2.1.3 分批发酵的优缺点	153	7.4.3 泡沫的控制	178
7.2.2 补料(流加)-分批发酵	154	7.4.3.1 机械消沫	179
7.2.2.1 补料-分批发酵理论基础	154	7.4.3.2 消泡剂消沫	179
7.2.2.2 分批补料的优化	154	7.4.3.3 消沫剂的应用	179
7.2.3 半连续发酵	155	7.5 发酵终点的判断	180
7.2.4 连续发酵	156	7.6 发酵染菌的防治及处理	181
7.2.4.1 单级连续发酵的理论基础	156	7.6.1 染菌的途径分析	181
7.2.4.2 多级连续培养	157	7.6.2 染菌的判断和防治	181
7.2.4.3 连续培养在工业生产中的		7.6.3 生产技术管理对染菌防治	
应用	157	的重要性	183
7.2.4.4 连续培养中存在的问题	158	7.7 发酵过程参数监测的研究概况	183
7.3 发酵条件的影响及其控制	159	7.7.1 设定参数	184
7.3.1 基质浓度对发酵的影响及其		7.7.2 状态参数	184
控制	160	7.7.3 间接参数	185
7.3.2 灭菌情况	161	7.7.4 离线发酵分析	186
7.3.3 种子质量	161	7.7.5 在线发酵仪器的研究进展	186
7.3.3.1 接种菌龄	161	7.7.6 计算机在发酵过程监控方面	
7.3.3.2 接种量	161	的应用	188
7.3.4 温度对发酵的影响	161	8 生物反应动力学及过程分析	191
7.3.4.1 温度对微生物生长的影响	161	8.1 酶反应	191
7.3.4.2 温度对发酵的影响	163	8.1.1 单底物酶触反应	191
7.3.4.3 最适温度的选择	164	8.1.2 底物抑制	193
7.3.5 pH的影响	165	8.1.3 抑制剂的影响	193
7.3.5.1 发酵过程中 pH变化的		8.1.3.1 竞争性抑制	193
规律	165	8.1.3.2 非竞争性抑制	194
7.3.5.2 最适 pH的选择	165	8.1.3.3 反竞争性抑制	194
7.3.5.3 pH的监控	165	8.1.3.4 可逆反应	195

8.1.3.5 双底物反应	195	9.2.1 微生物转化一般过程	244
8.1.3.6 酶的稳定性	196	9.2.2 培养系统类型	244
8.2 培养过程的物料平衡	197	9.2.3 底物加入	246
8.2.1 得率系数和比速率	197	9.2.4 微生物转化的类型	246
8.2.1.1 得率系数	197	9.2.5 微生物转化的应用	247
8.2.1.2 比速率	198	9.3 非水相酶催化	251
8.2.2 培养过程的化学计量关系	199	9.3.1 非水相酶催化的特性及光学纯 化合物对有机相酶反应的挑战	252
8.3 分批培养	200	9.3.2 非水相酶催化中的一些基本 原理	253
8.3.1 分批培养中细胞的生长	201	9.3.3 非水相酶催化反应的应用	255
8.3.2 分批培养中的基质消耗	204	9.3.3.1 有机相酶促酯化或转酯化 反应用于酯的合成和醇、 酸、酯的拆分	255
8.3.3 产物的生成	205	9.3.3.2 有机溶剂中肽的合成及其 应用	258
8.4 连续培养	205	10 动物细胞培养	264
8.4.1 单级连续培养	206	10.1 细胞培养物的特性	264
8.4.2 多级连续培养	208	10.1.1 细胞的贴壁依赖性生长	265
8.4.3 细胞循环利用	209	10.1.2 细胞培养物	265
8.4.4 连续培养的应用	210	10.1.2.1 原代培养物	265
8.5 补料分批培养	216	10.1.2.2 正常细胞	265
8.5.1 补料分批培养	216	10.1.2.3 转化细胞	266
8.5.1.1 恒速流加	216	10.1.2.4 肿瘤细胞	266
8.5.1.2 指数流加	219	10.1.3 细胞的生长和死亡	266
8.5.2 反复补料分批培养	219	10.2 培养基	267
8.6 培养与分离的耦合	220	10.2.1 培养基的物理性质	267
8.6.1 透析	221	10.2.1.1 pH	267
8.6.1.1 连续培养-连续透析	221	10.2.1.2 缓冲	267
8.6.1.2 分批培养-分批透析	223	10.2.1.3 渗透压	268
8.6.1.3 分批培养-连续透析	223	10.2.1.4 温度	268
8.6.2 过滤和培养耦合	224	10.2.1.5 黏度	268
8.7 基因工程菌培养	224	10.2.1.6 表面张力和泡沫	268
8.7.1 脱落性不稳定对发酵的影响	225	10.2.2 细胞培养基的基本组成	268
8.7.2 基因工程菌发酵实例	228	10.2.2.1 水	268
8.7.2.1 干扰素发酵	228	10.2.2.2 低相对分子质量营养物	268
8.7.2.2 中性蛋白酶发酵	230	10.2.2.3 非营养性物质	269
9 酶催化反应	233	10.2.3 血清	269
9.1 酶催化反应	233	10.2.4 无血清和无蛋白培养基	270
9.1.1 酶和细胞的固定化方法	233	10.2.4.1 无血清培养基	270
9.1.1.1 吸附法	233	10.2.4.2 无血清培养基的常用 添加成分	270
9.1.1.2 包埋法	234	10.2.5 营养物的代谢	271
9.1.1.3 交联法	236	10.2.5.1 葡萄糖的代谢	271
9.1.1.4 化学共价法	237		
9.1.2 酶催化反应的应用实例	237		
9.1.2.1 酶催化在工业及医药上 的应用	237		
9.1.2.2 酶催化研究的新动态	241		
9.2 微生物转化	243		

10.2.5.2	谷氨酸的代谢	272	10.6.3.2	复苏	285
10.2.5.3	其他氨基酸的代谢	272	10.6.4	方瓶和转瓶分批培养	285
10.2.5.4	代谢流分析	273	10.6.5	生物反应器流加培养	285
10.3	细胞培养的基本方法	274	10.6.5.1	反应器准备	285
10.3.1	动物细胞培养基本工艺	274	10.6.5.2	细胞培养	286
10.3.2	维持培养和放大培养	275	10.6.6	生物反应器灌注培养	287
10.3.2.1	培养容器	275	10.6.6.1	反应器准备	287
10.3.2.2	微载体	275	10.6.6.2	细胞培养	287
10.3.2.3	贴壁培养	276	11 植物细胞培养		289
10.3.2.4	悬浮培养	276	11.1	植物细胞培养发展史	289
10.3.3	细胞计数	276	11.2	植物细胞培养特性与基本培养技术	289
10.3.4	细胞保存	277	11.2.1	植物细胞培养特性	289
10.4	细胞培养用生物反应器	277	11.2.2	基本培养技术	290
10.4.1	动物细胞培养用生物反应器的型式	277	11.3	快速繁殖	290
10.4.1.1	气升式生物反应器	277	11.4	植物细胞遗传、生理、生化和病毒方面的研究	291
10.4.1.2	通气搅拌生物反应器	278	11.5	有用代谢物的生产	291
10.4.1.3	中空纤维管生物反应器	278	11.5.1	为何要用细胞培养技术	291
10.4.1.4	无泡搅拌反应器	279	11.5.2	产品研究开发现状	292
10.4.1.5	流化床和填充床反应器	279	11.5.3	育种	294
10.4.2	细胞培养生物反应器的控制系统	279	11.5.4	影响因子	294
10.4.3	生物反应器中的细胞培养模式	280	11.5.4.1	培养基	294
10.4.3.1	分批培养	280	11.5.4.2	碳源	295
10.4.3.2	流加培养	281	11.5.4.3	氮源	296
10.4.3.3	半连续培养	281	11.5.4.4	磷源	296
10.4.3.4	连续培养	281	11.5.4.5	激素及其类似物	296
10.4.3.5	灌注培养	281	11.5.4.6	金属离子	297
10.5	组织工程	282	11.5.4.7	前体	297
10.5.1	体外重建人体组织的培养	282	11.5.4.8	诱导子	298
10.5.1.1	培养方式	282	11.5.4.9	光	298
10.5.1.2	细胞分化	283	11.5.4.10	温度	300
10.5.1.3	细胞特性的检测	283	11.5.4.11	pH	300
10.5.2	组织工程的研究进展	283	11.5.4.12	氧	300
10.5.2.1	人工皮肤	283	11.5.4.13	分化与形质	300
10.5.2.2	造血组织	283	11.5.4.14	细胞龄	301
10.5.2.3	人工肝脏	284	11.6	大量培养技术	301
10.5.2.4	胰组织	284	11.6.1	生物反应器的选型、设计与开发	301
10.5.2.5	软骨组织	284	11.6.2	反应器操作条件	302
10.6	实例：杂交瘤细胞培养工艺	284	11.6.2.1	光照	303
10.6.1	细胞株	284	11.6.2.2	剪切力	303
10.6.2	培养基制备	284	11.6.2.3	氧供应	303
10.6.3	细胞的冻存和复苏	285	11.6.2.4	气体成分	304
10.6.3.1	冻存	285			

11.6.2.5	培养液黏度	304	12.3.1.4	营养盐	320
11.6.3	过程开发与反应器操作策略	304	12.3.1.5	溶解氧	321
11.6.3.1	连续培养	305	12.3.2	微藻光自养生长动力学	321
11.6.3.2	两段培养	305	12.3.2.1	细胞浓度增长模型	321
11.6.3.3	细胞固定化	305	12.3.2.2	基质限制模型	321
11.6.3.4	两相培养与过程耦合	305	12.3.3	微藻光自养培养技术	321
11.6.3.5	高密度培养	306	12.3.3.1	藻种	322
11.6.3.6	过程检测、模型与控制	306	12.3.3.2	培养基	322
11.7	小结和展望	306	12.3.3.3	培养系统	322
12	微藻培养技术	312	12.3.3.4	生长条件控制	323
12.1	微藻的生物学特点	312	12.3.3.5	收获	323
12.1.1	微藻定义及分类	312	12.3.3.6	干燥	323
12.1.1.1	蓝藻门	313	12.3.4	经济型微藻的光自养大规模培养	323
12.1.1.2	绿藻门	313	12.3.4.1	螺旋藻	323
12.1.1.3	金藻门	313	12.3.4.2	小球藻	325
12.1.1.4	红藻门	313	12.3.4.3	杜氏藻	325
12.1.2	微藻的应用价值	313	12.3.4.4	饵料微藻的生产	326
12.1.2.1	医药来源	314	12.3.5	微藻光自养大规模培养过程的综合优化	327
12.1.2.2	保健食品	314	12.4	微藻异养培养	328
12.1.2.3	饵料	314	12.4.1	可进行异养/兼养培养的微藻种类	329
12.1.2.4	基因工程产品	314	12.4.2	微藻异养代谢	330
12.1.2.5	其他应用	315	12.4.2.1	有机物的吸收	330
12.1.3	微藻的国内外应用现状及存在的问题	315	12.4.2.2	有机物的代谢	331
12.2	微藻培养用生物反应器	315	12.4.3	微藻高密度异养培养技术	332
12.2.1	微藻光自养培养用光生物反应器	315	12.4.3.1	可异养的微藻种的甄别与选育	332
12.2.2	微藻大规模自养培养特点分析	316	12.4.3.2	异养培养用培养基	333
12.2.3	敞开式和封闭式光生物反应器特点及国内外研究概况	316	12.4.3.3	异养培养系统及其优化	333
12.2.3.1	敞开式反应器	316	12.4.3.4	微藻组分或目的产物合成的调控	334
12.2.3.2	封闭式光生物反应器	317	12.4.4	异养培养实例——饵料微藻的异养培养	334
12.2.4	微藻大规模异养培养用生物反应器	319	12.5	展望	335
12.3	微藻光自养培养	319	12.5.1	海洋生化工程在微藻培养中的应用	335
12.3.1	微藻光自养生长的影响因子	319	12.5.2	我国微藻大规模培养技术的发展方向	335
12.3.1.1	光照	319			
12.3.1.2	温度	319			
12.3.1.3	培养液 pH	320			

1 绪 论

1.1 生物技术的定义和性质

生物技术 (biotechnology) 一词最早是在 1919 年由匈牙利农业经济学家艾里基 (K. Ereky) 提出的, 并定义为“凡是以生物机体 (living organisms) 为原料, 无论其用何种生产方法进行产品生产的”都属于生物技术。此一定义显然是太宽了, 可以把常规的农业生产以及面粉、白糖、油脂、肥皂、纸张等生产技术以至食品的烹调技术都归纳在内了, 因此未为人们所重视。20 世纪 70 年代末, 80 年代初由于分子生物学、DNA 重组技术的出现以及某些基因工程产品如重组胰岛素、重组人体生长激素等的问世, 人们又提出了“生物技术”这一名词。由于当时再次提出生物技术这一名称, 似有另一种倾向, 即必须是采用基因工程一类具有现代生物技术内涵或以分子生物学为基础的技术才称得上为生物技术, 而把原先已相当成熟的发酵技术、酶催化技术、生物转化技术、原生质体融合技术等排斥在外, 因此也不为多数人所赞同, 并发生了对生物技术定义和范围的争议。因此同时有不少学者和相关组织纷纷对生物技术的定义提出了各自的见解。

在众多的见解和建议中, 由国际经济合作与发展组织 (IECDO) 在 1982 年提出的对生物技术的定义似为多数人所赞同。此定义为: 生物技术是“应用自然科学和工程学的原理, 依靠生物作用剂 (biological agents) 的作用将物料进行加工以提供产品或用以为社会服务”的技术。

IECDO 提出的定义与艾里基提出的定义相比, 最突出的差异是前者提出了“生物作用剂”的概念, 而不是后者笼统地认为生物技术产品均来自“生物机体”的模糊概念。

在 IECDO 提出的定义中: “生物作用剂”看来是指从活的或死的微生物、动物或植物的机体、组织、细胞、体液以至分泌物以及从上述组分中提取出来的生物催化剂 (biocatalysts) ——酶或其他生物活性物质; 提供的“产品”可以是工业、农业、医药、食品等产品; 被作用的“物料”可以是有关的生物机体或其中有关的器官、细胞、体液或其经加工的组分以及少量必要的无机物质; “为社会服务”可以是指医学诊断和治疗、卫生和环保等内容; 应用的自然科学则可有生物学、化学、物理学等以及它们的分支学科、交叉学科, 如微生物学、动物学、植物学、生物化学、分子生物学等, 以及医学、药学、农学等; 应用的工程学可有化学工程、机械工程、电气工程、电子工程、自动化工程等, 并派生出许多交叉分支学科如生物化学工程、生物医学工程、生物药学工程、生物信息学 (bioinformatics) 等。目前还出现了一个 Bio-X 的新名词, 其中 X 是指任何可与生物发出关联的自然科学或工程技术, 可见生物技术涉及面之广和生命力之强。

在国内也有人把“生物技术”称为“生物工程”的, 两者间究竟有何异同? 不妨先把“技术”和“工程”的异同作一些考查。根据新编《辞海》(2000 年版) 的释义: “技术是泛指生产实践知识和经验以及自然科学原则而发展起来的各种工艺操作方法和技能”; “工程是将自然科学的原理应用于工农业生产部门而形成的各种学科的总称”。另新版《辞海》中有“生物工程学”的释义为: “一门跨学科的应用技术学科。是 20 世纪 70 年代初在分子生物

学、遗传学、细胞学、微生物学以及生物化学工程和计算机等学科的基础上发展起来的。运用基因工程、细胞融合、固定化酶以及细胞或组织培养和生物传感器技术等工程技术原理，加工生物材料或定向地组建具有特定性状的新物种或新品系为人类提供所需的各种产品和服务，……其中基因工程是核心，因为只有运用重组脱氧核糖核酸技术，才能真正按照人的意志来改造和组建新生物，才能赋予细胞工程、酶工程和微生物工程等以新的内容”。可惜《辞海》中无“生物技术”的词条。不过，从上述释义中也可以看出“技术”与“工程”都是自然科学因生产实践而派生出来的两个分支，看来“技术”的面更广泛些，如电子技术、信息技术、激光技术、航天技术、生物技术、纳米技术等，而“工程”的面似较小些，如生物工程又可分解为基因工程、细胞工程、蛋白质工程、发酵工程、酶工程、生物化学工程、生物医学工程等。此外，技术带有较强的自然科学的探索性和首创性，在学科归属中属理科范畴，而工程则重视过程的可实施性和经济上的合理性，在学科归属中属工科的范畴。美国有一本期刊，刊名虽称“Biotechnology and Bioengineering”，但实际上编者和读者也不认真去考虑每篇文章的归属。在我国，除了在高校中生物技术专业属理科，生物工程专业属工科外，其他场合下，两者就当作同义词看待了。当生物技术或生物工程译为英文时，一般都译为 biotechnology，而当 biotechnology 译为中文时，则译为生物技术和生物工程都存在，但人们经常更喜欢把它称为生物工程，因为他们感到工程要比技术更亮堂些，正像工程师要比技术员更高明些。

《新编生物工艺学》主要可供高校工科生物工程专业作为工艺学教科书之用，内容以反映生物技术产品在生产过程中的共性原理和应用为主。

1.2 生物技术的发展及应用概况

虽然生物技术这一名词是在 20 世纪 80 年代前后才被人们所接受，但根据生物技术的定义，人类对生物技术的实践却可追溯到远古原始人类生活期间。为此，可考虑把生物技术的发展分成四个时期：经验生物技术时期；近代生物技术的形成和发展时期；近代生物技术的全盛时期以及现代生物技术的建立和发展时期。

1.2.1 经验生物技术时期（从人类出现到 19 世纪中期）

远古时的原始人类过的是茹毛饮血的生活，靠捕杀兽类为生。在他们发现了吃剩并经过贮存后的兽肉比鲜肉的口味更好，以及发现了过熟的或开始有些腐烂的果子发出醉人的香味后，就逐渐掌握了制作“风肉”以及“果酒”、“酸奶”等食物和饮料的技术。古埃及人民在公元前 40 世纪已用经发酵的面团制作面包，这可从其后被打开的金字塔中的遗物得到证明；古埃及人在公元前 20 世纪时亦已掌握了用裸麦制作“啤酒”的技巧。在西亚美索不达米尔留下的一块古碑（此碑现存于法国罗浮宫）上记载着公元前 20 世纪古亚述人已会用葡萄酿酒（葡萄实际上沾有酵母）。公元前 25 世纪古巴比伦人开始制作酸奶；公元前 17 世纪古西班牙人曾用类似目前细菌浸取铜矿的方法获取铜。中国古代人类用黏高粱（秫）造酒始于第一个奴隶制朝代——夏代的初期（迄今约 4000 年）；用大豆制造酱也约有 4000 年的历史；约在 3000 多年前的商代后期，人们发现发了霉的豆腐可以治外伤；在 2500 年前（东周中期）就知晓疯狗的危害性而将其攻而杀之；在约 1000 年前我国已开始用轻症天花病人的痘（人痘）对健康人进行接种以防传染，此人痘接种法曾传至国外，这比 1798 英国的秦纳（E. Jenner）发明的牛痘接种约早了 800 年，在约 3500 年前的商代，就开始了用人畜的粪便和以桔梗、杂草沤制堆肥；约在 2000 前的西汉后期就提倡采用豆粮隔年轮种的方法来提高

粮食的产量（当时并不知晓根瘤菌的存在及其固氮作用）；古代人民在医药上也取得了不少成就，如公元2世纪时东汉医学家华佗就用多种植物配制了一种全身麻醉药——麻沸散；明朝的药学家李时珍在1578年所著的《本草纲目》中就记载了药用植物、动物和矿物共1892种（主要是植物）。

对照前述生物技术的定义，上面述及的一些生活或生产实践都应归属于生物技术的范畴。当然这些实践基本上是属于只知其然而不知其所以然的实践，有关实践还没有上升到理论，更不能以理论来指导、提高实践，因此在其后相当长的时期中没有获得大的突破。尽管是这样，上述实践还是十分可贵的，因为它为其后相关理论的建立创造了条件。

1.2.2 近代生物技术建立时期（19世纪50年代至20世纪40年代）

这一时期的诞生是与显微镜的诞生和微生物的发现以及微生物学的问世密切相关的。虽然最早的显微镜是荷兰人詹生（Z.Janssen）于1590年制作的，其后在1665年英国的胡克（R.Hooke）也制作了显微镜，但都因放大倍数有限而无法观察到细菌和酵母，但胡克却观察到了霉菌，还观察到了植物切片中存在胞粒状物质，因而把它称为细胞（cell），此一名称一直沿用至今。1683年荷兰人列文虎克（A.Van Leeuwenhoek, 1632~1723）用自磨的镜片制作显微镜，其放大倍数可近300倍，从而观察并描绘了杆菌、球菌、螺旋菌等的图像，为人类进一步了解和研究微生物创造了条件，并为近代生物技术时期的降临做出了重大贡献。

这一时期的真正到来实际上要从19世纪50年代微生物学的诞生算起，即自胡克从显微镜中观察到微生物到微生物学的诞生约经历了近200年。这里，既有人们思想观念、习惯势力转变的原因，也受到经济实力、生产方式等因素的制约。产业革命的浪潮当时还没卷入到食品、化工领域来（化学工业要到19世纪末才进入第三次产业革命），人们在这一时期的早期对发酵还习惯于作坊式生产。

现将一些在此过渡阶段中有关生物技术发展的大事以及学术争议介绍如下。

1748年以尼达姆（J.Needham）为首的一些人虽然承认微生物的存在，但他们认为微生物是自行发生的，理由是在新鲜的肉中没有微生物，但放久了就会出现微生物，因而提出了“微生物自行发生论”；1769年意大利的斯帕兰扎尼（L.Spallanzani, 1729~1799）开始对上述自行发生论进行了批驳；1833年帕耶（Payer）用乙醇提取了麦芽，用于淀粉的水解和织物的脱浆；1838年德国的施莱登（M.J.Schwiden, 1804~1881）和施旺（T.Schwan, 1810~1882）共同阐明了细胞是动、植物的基本单位，因而成为细胞学的奠基人；1855年微耳和（R.Virchow, 1821~1902）发现了新细胞是从原有细胞分离而形成的，即新细胞来自老细胞的事实；1858年托劳贝（Traube）提出了发酵是靠酶的作用进行的概念；1859年英国的达尔文（C.R.Darwin, 1809~1882）撰写了《物种起源》一书，提出了以自然选择为基础的进化学说，并指出生命的基础是物质；1866年微生物学的奠基人，被称为微生物学之父的法国人巴斯德（L.Pasteur, 1822~1895）以实验结果有力地彻底摧毁了微生物的“自行发生论”；他还提出了一种防止葡萄酒变酸的消毒法（被称为巴斯德消毒法——pasteurization，一般在60℃时维持一段时间以杀死食品、牛奶和饮料中的病原菌）；1857年他明确地指出酒精是酵母细胞生命活动的产物，并在1863年进一步指出所有的发酵都是微生物作用的结果，不同的微生物引起不同的发酵；1880年起他曾对蚕病、鸡霍乱、牛羊炭疽病的病原菌进行了研究，并用减毒的病原菌制成了疫苗；1874年丹麦人汉森（Hansen）在牛胃中提取了凝乳酶，1879年发现了醋酸杆菌；1876年德国的库尼（W.Kuhne）首创了“enzyme”一字，意即“在酵母中”；1881年采用了微生物生产乳酸；1885年开始用人工方

法生产蘑菇；1897年德国的毕希纳（E. Büchner）发现被磨碎后的酵母细胞仍可进行酒精的发酵，并认为这是酶的作用；1907年因此发现而获得诺贝尔化学奖；19世纪末德国和法国一些城市开始用微生物处理污水；1913年德国的米卡埃利斯（L. Michaelis）和门坦姆（M. L. Menten）利用物理化学原理和前人的工作提出了关于酶反应动力学的表达式；1914年开始建立作为食品和饲料的酵母生产线；1915年德国开发了面包酵母的生产线；1915年德国为了第一次世界大战（1914~1918）的需要建立大型的丙酮丁醇发酵以及甘油发酵生产线；细菌学的奠基人，德国的科赫（R. Koch, 1843~1910）首先用染色法观察了细菌的形态；1881年他与他的助手们发明了加入琼脂的固体培养基并利用它在平皿（也称双碟或Petri皿——Petri为其一助手的姓）中以接种针粘上混合菌液在固体培养基表面上划线培养后以获得单孢子菌落的方法，此方法一直被沿用至今；他的另一个杰出贡献是发现了结核菌，并因此获1905年的诺贝尔生理学及医学奖。

在经过了近200年的孕育，近代生物技术终于在19世纪50年代建立起来了，下面列举一些这时期有关工业微生物学和工业酶学中的大事。1926年美国的生物化学家萨姆纳（J. B. Sumner, 1887~1955）证实了从刀豆中获得的结晶脲酶是一种蛋白质，其后又分别与人合作在1930年和1937年获得了胃蛋白酶和过氧化氢酶等晶体，说明酶是一类蛋白质，因而在1946年和他的同事共获诺贝尔化学奖；1928年英国的弗莱明（A. Fleming, 1881~1955）发现了青霉素；此一发现在1945年获诺贝尔生理医学奖；1937年马摩里（Mamoli）和维赛龙（Vercellone）提出了微生物转化（microbial transformation）的方法。

这一时期所生产的发酵产物都属微生物形成的初级代谢产物（primary metabolites），这是指微生物处于对数生长期（log phase 或 trophophase，也称指数生长期）所形成的产物，主要是与细胞生长有关的产物，如氨基酸、核酸、蛋白质、碳水化合物以及与能量代谢有关的副产物，诸如乙醇、丙酮、丁醇等。

此一时期生产的发酵产品以厌氧发酵的居多，诸如乙醇、丙酮、丁醇、乳酸和污水的厌氧处理生产甲烷等过程。此外，有的发酵过程开始时采用固体发酵方式进行生产。

这一时期主要出现的发酵产品为某些有机溶剂、有机酸、多元醇、酶试剂及疫苗，下面将分别进行简要的介绍，括号中的数字表示出现年代。

(1) 有机溶剂 乙醇（工业化生产约始于19世纪初）、丙酮-丁醇-乙醇（三者比例约为6:3:1, 1905）、丙酮-丁醇-异丙醇（1905）。

(2) 有机酸 葡萄糖酸（1880）、乳酸（2-羟基丙酸, 1881）、柠檬酸（Citric acid, 2-羟基三羧酸, 1893）、乙酸（1897）、丙酸（1906）、曲酸（Kojic acid, 双缩水果糖, 1907）、富马酸（Fumaric acid, 反丁烯二酸, 也称延胡索酸, 1911）、丙酮酸（Pyruvic acid, 1923）、衣康酸（Itaconic acid, 亚甲基丁二酸, 1929）、草酸（Oxalic acid, 乙二酸, 1931）、琥珀酸（Succinic acid, 丁二酸, 1938）（以上早期产品开始时用固体发酵生产）。

(3) 多元醇 甘油（丙三醇, 1915）。

(4) 酶制品 淀粉酶（Amylase, 其 α 型称为液化酶, 能使淀粉液化为低分子的糊精, β 型的能使淀粉分解为麦芽糖）、转化酶（Invertase, 可将蔗糖水解为葡萄糖和果糖）、糖化酶（Amylo-1,4-Glucosidase, 可将淀粉全部水解为葡萄糖）、蛋白酶（Proteinase, 能将蛋白质分解为肽或氨基酸）、果胶酶（Pectinase, 可将植物茎秆或果实中的果胶分解）、凝乳酶（Rennin, 可将牛奶中的酪蛋白凝固）、纤维素酶（Cellulase, 可将纤维素降解为低聚纤维素和葡萄糖）等。初期的酶制品均用固体发酵法生产。此外, 还有一些作为药物的酶, 如日本

高峰让吉用米曲霉生产的高峰淀粉酶作为助消化药品。

(5) 疫苗 (Vaccines) 我国习惯上把由细菌、螺旋体经减毒或灭活而制成的制品称菌苗, 而把由减毒的立克次体、病毒、类毒素等制品称疫苗。在本时期内生产的约有防治天花、狂犬、炭疽、伤寒、霍乱、鼠疫、流感、百日咳、肺炎、脊髓灰质炎、破伤风、猩红热、白喉、脑膜炎以及预防结核病的卡介苗 (由法国医生卡尔美——A.L.C. Calmette 及介林——C. Guerin 共同研制成功)。

在农业微生物方面这一时期也有很大的开拓和成就, 如: 1887 年俄国的维诺格拉斯基 (С. Н. Виноградский) 发现了硝化细菌; 1888 年德国的赫尔利格 (H. Hellriegel) 和赫韦尔夫斯 (H. Wilfarth) 发现了固氮细菌等。主要产品有细菌肥料和苏云金杆菌 (*B. thuringiensis*) 制剂 (1901 年发现, 能产生伴胞晶体以杀死农业害虫)、赤霉素 (Gibberillin, 1914 发现, 能促进植物生长) 等。

本时期是微生物学通过对微生物形态和生理的观察与研究后建立的时期, 并为工业、农业、医学开始做出比以往更多、更快的贡献, 出现了不少新产品和新成就, 此外, 还出现了一些与微生物学相关的分支学科如细菌学、工业微生物、农业微生物、医学微生物等, 并丰富了细胞学、生理学、生物化学、医学、药学等内容, 并为下一个生物技术发展阶段打下了牢固的基础。

1.2.3 近代生物技术的全盛时期 (20 世纪 40 年代初到 20 世纪 70 年代末)

这一时期的起始标志是青霉素的工业开发获得成功, 因为它带动了一批微生物次级代谢和新的初级代谢物产品的开发, 并激发了原有生物技术产业的技术改造。此外, 一批以酶为催化剂的生物转化 (bioconversion) 过程生产的产品问世, 加上酶和细胞固定化技术的应用使近代生物技术产业达到了一个全盛时期。

(1) 青霉素的发现及其开发概况 1928 年 9 月英国伦敦圣马利医院的细菌学家弗莱明 (A. Fleming) 发现有一个能引起化脓性炎症的金黄色葡萄球菌的培养皿被空气中夹带的青霉菌所污染了。奇怪的是在那个青霉菌菌落周围的金黄色葡萄球菌都长不出来了, 而形成了一个透明的抑菌圈。当时他就敏感地感到可能是那掉下的青霉菌会产生一种抗细菌物质, 因而把这株从空气中落下的青霉菌的菌落保藏了起来, 准备进一步研究。其后他发现他所保存的青霉为点青霉 (*Penicillium notatum*), 同时为它所分泌的抗菌物质称为青霉素 (Penicillin)。第二年他继续把所获得菌种进行培养, 并初步对培养液里的青霉素进行提取以及初步的动物实验后, 发现青霉素确实有强烈的杀灭多种病原菌的能力, 且毒性不大。但由于青霉素是微生物所产生的次级代谢产物, 其产量远比初级代谢产物低, 结构也较复杂, 性能又不够稳定, 因此要投入生产还存在很多困难。

这里应对微生物的次级代谢产物作一介绍。微生物的次级代谢产物是指与产生这种产物的微生物本身的生长和生命活动并不是密切相关的, 它们一般产生于微生物生长的稳定期, 也即静止期; 它们的结构往往相当复杂, 很难弄清微生物为什么要形成这些产物。当然有人认为这是一种微生物为了保护自己而产生的拮抗性物质, 因为大多数抗生素属于微生物的次级代谢产物。

青霉素的投产还遇到另外一种阻力, 即人们在开始时希望用化学合成的方法来将其进行开发, 因此对它的在生物技术方面的开发被延迟了近 10 年。其后在 1941 年因第二次世界大战 (1939~1945) 的爆发, 前线和后方的不少伤员都希望能有一种比当时磺胺类药物更为有效和安全的治疗外伤炎症及其继发性传染病的药物。这时英国当局才把病理学家弗洛里

(H.W. Florey) 和生物化学家钱恩 (E.B. Chain, 1906~1955) 参加到弗莱明的研究队伍中以加速对青霉素的研制开发。在他们积累了一定量的青霉素后, 先对动物进行了实验, 再对一患血液感染的病人进行临床实验, 都证明了青霉素具有卓越的效能且毒性很小。然而, 因战事急剧发展使英国难以进一步开发, 其后青霉素的开发是在美国完成的。当时由英国弗洛里为首的一批研究人员在美国一些研究单位和药厂的支持下兵分两路, 主力仍是进行化学合成的开发, 只有少数人在进行生物合成的开发。后者的开发是在药厂中进行的, 开始时是以大量的扁瓶为发酵容器, 湿麦麸为主要培养基, 用表面培养法生产青霉素。这方法虽落后及耗费大量劳动力, 但终究能获得一定量的青霉素, 而化学合成路线却进展不大 (青霉素的化学合成到 1950 年以后才完成, 但因步骤多、成本高、无法进行生产)。发酵法生产青霉素当时虽获成功, 但当时是由被称为“瓶子工厂”中生产出来的, 不能满足需求, 于是决定请工程技术人员来共同改造原有生产线。不久新的生产线开始运转了, 以大型的带机械搅拌和无菌通气装置的发酵罐取代了瓶子, 引用了当时新型的逆流离心萃取机——波特皮尔耐克 (Podbielniak) 萃取机作为发酵滤液主要提取手段以减少青霉素在 pH 剧变时的破坏; 上游研究人员则寻找到一株从发霉的甜瓜中选出, 适用于液体培养的产黄青霉菌株 (*Penicillium chrysogenum*), 使青霉素发酵的效价提高了几百倍, 此外还发现以玉米浆 (生产玉米淀粉时的副产品) 和乳糖 (生产干酪时的副产品) 为主的培养基可使青霉素的发酵效价约提高 10 倍。不久, 辉瑞 (Phizer) 药厂就建立起一座具 14 个约 26 m³ (7000 gal) 发酵罐的车间生产青霉素。1945 年, 弗莱明、弗洛里和钱恩因发明和开发了青霉素被授予诺贝尔医学奖。我国在解放前所用的青霉素全部依赖进口; 解放后上海陈毅市长即下决心建立自己的青霉素工厂, 并于 1954 建成开始生产。

青霉素的投产, 虽然折腾了十来年时间, 但它开辟了一个新的以生产上百种新的抗生素和其他次级代谢产品的工业微生物产品道路, 同时也对原有的和新的初级代谢产品的生产方式起了很大启示作用, 原来用固体发酵为主的有机酸和酶制剂生产大多都改为液体发酵生产。与此同时, 一个新的交叉学科——生物化学工程 (Biochemical Engineering) 也就诞生了。

(2) 重要工业微生物产品的开发概况

a. 抗生素 除了青霉素以外, 其后发现和使用于医药的有: 灰黄霉素 (Griseofulvin, 1939——此数字系发现年份, 下同, 抗皮肤真菌)、链霉素 (Streptomycin, 1943, 抗细菌和结核菌, 其发明人为美国的韦克斯曼, S.A. Waksman 获得 1952 年诺贝尔生理医学奖)、杆菌肽 (Bacitracin, 1945, 抗 G⁺ 细菌)、制霉菌素 (Nystatin, 1947, 抗真菌)、多黏菌素 (Polymyxin, 1947, 抗 G⁺ 细菌)、氯霉素 (Chlorophenicol, 1947, 抗 G⁺, 抗 G⁻ 细菌)、金霉素 (Aureomycin, 1948, 抗 G⁺, 抗 G⁻ 细菌)、新霉素 (Novobiocin, 1949, 抗 G⁺, 抗 G⁻ 细菌)、土霉素 (Terramycin, 1950, 抗 G⁺, 抗 G⁻ 细菌)、夫马霉素 (Fumagillin, 1951, 抗原虫)、紫霉素 (Viomycin, 1951, 抗结核菌)、红霉素 (Erythromycin 1952, 抗 G⁺ 细菌为主)、曲古霉素 (Trichomycin, 1952, 抗真菌, 抗滴虫)、螺旋霉素 (Spiramycin, 1952, 抗 G⁺ 细菌)、环丝氨酸 (Cycloserine, 1952, 抗细菌, 抗肿瘤)、四环素 (Tetracycline, 1953, 抗 G⁺, 抗 G⁻ 细菌, 抗螺旋体, 抗支原体)、柱晶白霉素 (Leucomycin, 1953, 抗 G⁺ 细菌为主)、光神霉素 (Mithramycin, 1953, 抗肿瘤)、克念珠霉素 (Candidicin, 1953, 抗真菌)、竹桃霉素 (Oleandomycin, 1955, 抗 G⁺ 细菌)、两性霉素 (Amphoterin, 1955, 抗 G⁺ 细菌)、新生霉素 (Novobiocin, 1955, 抗 G⁺ 细菌)、色霉素 (Chromomycin,

1955, 抗肿瘤)、丝裂霉素 (Mitomycin, 1955, 抗肿瘤)、头孢霉素 (Cephalosporin, 1956, 抗细菌)、万古霉素 (Vancomycin, 1956, 抗 G^+ 细菌)、卡那霉素 (Kanamycin, 1957, 抗 G^+ , 抗 G^- 细菌)、巴龙霉素 (Paromomycin, 1957, 抗结核菌, 抗细菌)、利福霉素 (Rifamycin, 也称安莎霉素 Ansamycin, 1957, 抗结核菌)、博览霉素 (Bleomycin, 1960, 抗肿瘤)、林可霉素 (Lincomycin, 1962, 抗 G^+ 细菌)、庆大霉素 (Gentamycin, 1963, 抗 G^+ , 抗 G^- 细菌)、柔红霉素 (Daunorubin, 1963, 抗肿瘤)、净司霉素 (Zinostatin, 1965, 治白血病)、妥布霉素 (Tobramycin, 1967, 抗 G^+ , 抗 G^- 细菌, 抗铜绿假单胞菌)、阿霉素 (Adriamycin, 1969, 抗肿瘤)、阿克拉霉素 (Aclacinomycin, 1969, 抗肿瘤)、胃酶抑素 (Pepstatin, 1971, 抗胃蛋白酶, 降血压)、麦迪霉素 (Midecamycin, 1971, 抗 G^+ 细菌)、美登霉素 (Maytansin, 1972, 抗肿瘤, 抗白血病)、拉珀霉素 (Rapamycin, 1975, 抗器官移植排异, 免疫调节)、环孢霉素 (Cyclosporin, 1976, 抗排异)、硫霉素 (Thienamycin, 1976, 抗 G^+ , 抗 G^- 细菌)、乌苯美司 (Uberimex, 1976, 蛋白酶抑制剂)、倍司他汀 (Bestatin, 1976, 免疫增强剂, 抗肿瘤)、康派克丁 (Compactin, 1976, 降胆固醇)、达他霉素 (Deltamycin, 1977, 抗细菌)、诺卡霉素 (Nocardicin, 1977, 抗肿瘤, 抗原虫)、洛伐霉素 (Lovastatin, 1979, 降血脂)、利福布汀 (Rufibutin, 1977, 抗病毒)、阿佛菌素 (Arermectin, 1979, 抗人、畜寄生虫)、阿糖腺苷 (Ara-adenosine, 1980, 抗病毒, 抗肿瘤)、柄形菌素 (Ansamitocin, 也称安莎美登, 1981, 抗真菌, 抗病毒, 包括艾滋病)、奥赛特菌素 (Oxetanoxin, 1986, 抗细菌, 抗病毒, 包括艾滋病)、波派克丁 (Purpactin, 1991, 降胆固醇)、别佛立星 (Beavericin, 1992, 降胆固醇)、异色非隆 (Isochromophilone, 1995, 降胆固醇) 等, 有人估计各种由微生物产生的医药用抗生素超过了 1000 个。

b. 用于农业和畜牧的生物活性物质 乳链菌肽 (Nisin, 1944, 牛奶和食品保鲜)、放线菌酮 (Actidione, 1953, 抗植物霉菌, 灭鼠)、杀稻瘟菌素 (Blasticidin, 1958, 抗真菌, 植物保护)、潮霉素 (Hygromycin, 1958, 牲畜杀蠕虫)、泰乐菌素 (Tyrosine, 1960, 抗真菌, 食品保鲜)、越霉素 (Destomycin, 1965, 兽用驱虫剂)、有效霉素 (Validamycin, 1970, 抗植物真菌)、井岗霉素 (Jinganmycin, 1971, 抗水稻纹枯病)、利维霉素 (Lividomycin, 1971, 抗真菌, 除草剂)、盐霉素 (Salinomycin, 1973, 畜用药)。

c. 氨基酸 氨基酸虽然是一类初级代谢产物, 但它充分利用了青霉素等开发的经验和成果, 使它获得很快地发展。第一个被开发的氨基酸是由日本微生物学者木下祝郎在 1955 年用谷氨酸棒状杆菌 (*Corynebacterium glutamicum*) 成功地用发酵方法获得了谷氨酸 (其后又改用了黄色短杆菌——*Brevibacterium flavum* 为生产菌种), 以后鸟氨酸 (1957), 赖氨酸 (1958), 异亮氨酸 (1959), 缬氨酸 (1960), 高丝氨酸 (1960) 等也相继投产, 目前几乎所有的氨基酸还包括 L-多巴 (L-Dopa, 二羟基苯丙氨酸等) 均可用发酵法生产。在氨基酸发酵的迅速发展过程中, 是与巧妙地采用了“营养缺陷型”突变株的筛选方法分不开的。所谓营养缺陷型菌株 (auxotrophic mutant) 是指这些菌株自己不能产生某些生长所必需的物质, 必须要外加这些物质后才能生长的菌株, 它可以通过诱变使正常的菌株突变为营养缺陷型菌株。由于一个正常的微生物往往能同时产生多种氨基酸, 若能通过诱变的手段使此菌株产生其他氨基酸途径中有关酶的缺失, 仅保留产生甚至强化目标氨基酸途径的酶, 那么这一菌株就会能单一地形成所需要的目标氨基酸了。但应注意的是在培养营养缺陷型菌株生产目标氨基酸时必须加入适量的为这一营养缺陷型菌株自己不能合成的氨基酸, 否则它就不可能生长。当然也可巧妙地使用合适的天然培养基, 以提供其必需氨基酸。