



高等学校教材

生物工程导论

岑沛霖 主编



化学工业出版社
教材出版中心

高等学校教材

生物工程导论

岑沛霖 主编

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

生物工程导论/岑沛霖主编. —北京:化学工业出版社, 2003. 11

高等学校教材

ISBN 7-5025-4903-X

I. 生… II. 岑… III. 生物工程-高等学校-教材 IV. Q81

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 096019 号

高等学校教材

生物工程导论

岑沛霖 主编

责任编辑:何 丽

文字编辑:周 侗

责任校对:李 林

封面设计:关 飞

*

化学工业出版社
教材出版中心 出版发行

(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

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市宇新装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 14 $\frac{3}{4}$ 字数 356 千字

2004 年 1 月第 1 版 2004 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4903-X/G · 1289

定 价: 22.00 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

前 言

由于生物技术和生物工程的飞速发展, 生物工程与人们的日常生活、经济和社会的发展关系越来越密切, 生物工程与其他学科的交叉越来越普遍, 生物工程几乎已经渗透到所有的学科, 包括: 工程科学, 生物、物理、化学、数学等基础科学, 管理科学, 经济学, 人文科学等。在其他学科的学习与研究中都不可避免地会遇到与生物工程相关的问题, 在中学阶段所学习的生物知识已经远不能适应新的形势。因此, 非常有必要为每一位大学本科生开设一门介绍生物工程历史、现状及展望的生物工程导论课, 使每一位大学生都能了解、掌握生物工程的基本理论和方法, 认识生物工程在未来世界中的重要地位。

《生物工程导论》是一本适合于综合性大学非生物类专业一、二年级学生学习生物工程的发展历史、基本原理和应用领域的教科书, 也适合于相关专业的人士和管理人员了解、掌握现代生物工程。在内容的编排上, 第1章绪论(岑沛霖编写), 对生物工程的学科基础、研究和服务领域进行了简要介绍。第2章基因工程(徐志南编写), 对基因工程的发展历史、理论基础、工具酶、载体、获得目的基因的方法和途径、载体质粒的构建及转化方法、目的基因的高效表达及基因工程的应用和发展前景等进行了论述。第3章细胞工程(孟琴编写), 重点介绍了动植物细胞株的建立方法和大规模培养技术、转基因动植物、干细胞技术和组织工程等内容。第4章酶工程(梅乐和编写), 在论述了酶的分类和命名、酶的化学本质及酶催化反应机理的基础上, 主要讨论了酶的来源和生产、酶的固定化和固定化酶反应器及酶在食品、化工、医药、检测及科学研究中的重要用途, 并对酶工程的最新研究进展进行了评述。第5章微生物工程(林建平编写), 论述了微生物工程的发展历史, 介绍了常见的工业微生物、微生物的育种技术, 重点讨论了微生物的营养和生长、发酵工业的生产流程、生物反应器和反应动力学、微生物发酵获得的主要产品工程及微生物工程在资源和能源领域的应用等。第6章环境生物工程(陈欢林编写), 在对环境污染现状进行评述的基础上, 讨论了环境微生物及其在自然界物质循环中的作用、影响污染物生物降解的主要因素、典型有机污染物的生物降解机理及污染物在生态系统中的生物自净原理, 对好氧、厌氧污水生物处理过程及生物脱氮脱磷过程等进行了较系统的介绍, 对废气生物净化、生物脱硫及污染环境的生物修复等近年来受到普遍关注的问题进行了讨论。我们希望, 通过对本书的学习, 将使读者对生物工程有一个全面和正确的了解, 并能促进生物工程与其他学科的交叉发展。

本书的编者都长期从事有关领域的教学和科研工作, 具有较高的学术造诣, 但由于本书的编写是在大家都很忙的时候并在较短的时间内完成的, 难免存在差错和不足, 希望读者批评指正。

编 者

2003年9月于浙江大学

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 生物工程的学科基础	1
1.2 生物工程的研究领域	2
1.2.1 基因工程	2
1.2.2 细胞工程	3
1.2.3 酶工程	3
1.2.4 发酵工程	4
1.2.5 生物分离工程	5
1.3 生物工程的服务领域	6
1.3.1 人类健康	6
1.3.2 农业	7
1.3.3 资源和能源	8
1.3.4 环境保护	9
第 2 章 基因工程	10
2.1 概述	10
2.1.1 基因工程的诞生	10
2.1.2 基因工程的内容	11
2.2 基因工程的理论基础	13
2.2.1 DNA 的结构与功能	13
2.2.2 DNA 的变性、复性与杂交	15
2.2.3 遗传信息的传递方向——中心法则	15
2.2.4 基因的表达与调控	16
2.3 基因工程工具酶	18
2.3.1 限制性内切酶	19
2.3.2 连接酶	19
2.3.3 其他基因工程的工具酶	20
2.4 基因工程载体	20
2.4.1 基因工程载体的定义	20
2.4.2 用于原核生物宿主的载体	21
2.4.3 用于真核生物宿主的载体	23
2.4.4 用于植物宿主的载体	25
2.4.5 用于动物宿主的载体	27
2.4.6 基因工程载体的必备条件和简单分类	27
2.5 目的基因的获得	27

2.5.1	原核生物目的基因的获得	28
2.5.2	真核生物目的基因的获得	30
2.6	目的基因与载体 DNA 的连接	32
2.6.1	黏性末端 DNA 片段的连接	32
2.6.2	非互补黏性末端或平端 DNA 片段的连接	32
2.6.3	连接反应的效率	33
2.7	目的基因导入受体细胞	34
2.7.1	受体细胞	34
2.7.2	重组 DNA 分子导入受体细胞	35
2.8	重组体的筛选	37
2.8.1	利用抗生素抗性基因	37
2.8.2	营养缺陷互补法	38
2.8.3	核酸杂交法	38
2.8.4	通过免疫反应筛选	39
2.8.5	通过酶活性筛选	39
2.9	目的基因的高效表达	39
2.9.1	概述	39
2.9.2	影响目的基因表达的基本因素	40
2.9.3	目的基因的不溶性高效表达	41
2.9.4	目的基因的高效可溶性表达	41
2.9.5	目的基因的高效分泌型表达	41
2.9.6	基因工程宿主菌的改造	42
2.9.7	利用细胞培养工程手段提高基因表达水平	43
2.10	基因工程的应用与发展前景	45
2.10.1	基因工程制药	47
2.10.2	基因组工程	48
	主要参考书目	51
	思考题	51
第 3 章	细胞工程	53
3.1	概述	53
3.2	动物细胞培养	54
3.2.1	哺乳动物细胞种类及其性能	54
3.2.2	动物细胞培养的环境特性	58
3.2.3	动物细胞大规模培养	60
3.2.4	昆虫细胞培养	63
3.3	植物细胞大规模培养	63
3.3.1	植物细胞株的建立与培养	64
3.3.2	植物细胞培养的细胞生理特性	67
3.3.3	植物细胞培养生物反应器的研究	68
3.3.4	植物细胞培养的应用	70

3.3.5 植物细胞培养的发展趋势	72
3.4 转基因动植物	73
3.4.1 转基因动物	73
3.4.2 转基因植物	76
3.5 干细胞技术	80
3.5.1 干细胞分类	80
3.5.2 干细胞的分离与培养	81
3.5.3 干细胞的研究进展	81
3.5.4 干细胞的应用前景和障碍	83
3.6 组织工程	85
3.6.1 组织工程概述	85
3.6.2 组织工程的构建	86
3.6.3 组织工程的展望	88
思考题	88
主要参考书目	89
第4章 酶工程	90
4.1 概述	90
4.2 酶的命名和分类	91
4.2.1 国际系统分类法	92
4.2.2 国际系统命名法	92
4.2.3 酶的活力和活力单位	93
4.3 酶的化学本质、来源和生产	93
4.3.1 酶的化学本质	93
4.3.2 酶的来源和生产	95
4.4 酶催化反应机理及反应动力学	98
4.4.1 酶催化反应的特点	98
4.4.2 酶催化反应的机理	99
4.4.3 酶催化反应的速率理论	100
4.4.4 酶催化反应动力学	102
4.5 酶的固定化和固定化酶反应器	105
4.5.1 酶的固定化	105
4.5.2 固定化酶反应器	106
4.6 酶工程的应用	107
4.6.1 酶法生产高果糖浆	109
4.6.2 酶法合成丙烯酰胺	110
4.6.3 酶法生产 L-氨基酸和有机酸	110
4.6.4 酶法合成半合成抗生素生产的重要中间体	111
4.6.5 酶用于光学活性化合物的制备	112
4.6.6 酶用于疾病诊断和治疗	113
4.6.7 生物传感器和蛋白质芯片	114

4.6.8	酶在基因工程中的应用	115
4.7	酶工程的研究进展	116
4.7.1	酶的修饰和蛋白质工程	116
4.7.2	酶的新用途——靶酶及酶标药物	117
4.7.3	非水系统中的酶催化	117
4.7.4	酶法固氮	118
4.7.5	极端酶的研究和应用	118
4.7.6	人工合成酶和模拟酶	119
4.7.7	核酸酶	120
4.7.8	抗体酶	121
	思考题	122
	主要参考书目	123
第5章	微生物工程	124
5.1	微生物工程的发展史	125
5.1.1	显微镜与微生物的发现	126
5.1.2	微生物与发酵	127
5.1.3	微生物纯种培养技术	128
5.1.4	丙酮/丁醇发酵和甘油发酵	129
5.1.5	青霉素的发现与青霉素发酵的工业化	129
5.1.6	微生物工程的发展	131
5.2	常见的工业微生物	132
5.2.1	细菌	132
5.2.2	放线菌	136
5.2.3	酵母	137
5.2.4	霉菌	138
5.3	微生物育种技术	140
5.3.1	诱变育种	141
5.3.2	代谢工程育种	143
5.3.3	DNA 重排与基因组重排育种	144
5.4	微生物的营养和生长	146
5.5	发酵工业的生产流程	148
5.5.1	原料预处理	148
5.5.2	发酵培养基的配制和灭菌	148
5.5.3	无菌空气制备	149
5.5.4	微生物种子的制备	149
5.5.5	发酵过程的操作方式	150
5.5.6	发酵产品及其分离提纯工艺	152
5.6	生物反应器和反应动力学	153
5.6.1	搅拌罐	153
5.6.2	鼓泡塔	154

5.6.3	气升式反应器	154
5.6.4	流化床反应器和填充床反应器	155
5.6.5	发酵过程的检测和控制	156
5.6.6	发酵过程动力学和传质	156
5.7	微生物发酵产品	158
5.7.1	大宗及精细化学产品	158
5.7.2	有机酸、氨基酸及其他食品添加剂	159
5.7.3	酶制剂	162
5.7.4	医药及检测试剂	163
5.7.5	农用和兽用生物制品	164
5.7.6	由微生物发酵生产的多糖和聚羟基链烷酸	165
5.8	资源和能源领域中的微生物工程	166
5.8.1	微生物冶金	166
5.8.2	磷矿的微生物处理	167
5.8.3	微生物与石油资源的开采和利用	167
5.8.4	从生物量到能源	168
	思考题	169
	主要参考书目	169
第6章	环境生物工程	170
6.1	环境污染及其现状	170
6.1.1	环境污染	170
6.1.2	环境污染的分类	170
6.1.3	大气污染与温室效应	171
6.1.4	水体污染	172
6.1.5	土壤污染	173
6.1.6	环境污染的特征及危害	173
6.1.7	环境污染源及优先污染物	174
6.1.8	我国环境污染现状	175
6.1.9	废水、大气质量指标与排放标准	177
6.2	微生物在自然界物质循环中的作用	178
6.2.1	碳元素循环	178
6.2.2	氮素循环	179
6.2.3	硫元素循环	181
6.2.4	磷元素循环	182
6.3	环境保护中常见的微生物群及其相互作用	183
6.3.1	好氧微生物群	183
6.3.2	厌氧微生物群	185
6.3.3	环境中微生物的相互作用	189
6.4	影响污染物生物降解的因素	191
6.4.1	污染物的生物可降解性	191

6.4.2 影响生物降解的因素	193
6.5 典型有机污染物的生物降解机理	195
6.5.1 卤代有机物的生物降解	195
6.5.2 降解木质素及多环芳烃的微生物	196
6.6 污染物在生态系统中的生物自净原理	198
6.6.1 水体的自净	198
6.6.2 土壤的自净	199
6.6.3 空气的自净	199
6.7 污水好氧生物处理	200
6.7.1 活性污泥法基本概念	200
6.7.2 活性污泥指标及参数	201
6.7.3 活性污泥吸附与氧化阶段	201
6.7.4 影响活性污泥活性的主要因素	202
6.7.5 常用活性污泥处理工艺的类型和特点	202
6.8 污水厌氧生物处理	203
6.8.1 影响厌氧生物处理的主要因素	204
6.8.2 厌氧生物处理工艺与反应器	206
6.9 生物脱氮脱磷	209
6.9.1 生物脱氮工艺	209
6.9.2 生物除磷	210
6.9.3 废水的同步脱氮除磷工艺	212
6.10 废气生物净化与生物脱硫	212
6.10.1 废气生物净化	212
6.10.2 生物脱硫	214
6.11 污染环境的生物修复	216
6.11.1 微生物生物修复	216
6.11.2 影响微生物修复的因素	219
6.11.3 污染环境的植物修复	220
6.11.4 生物修复的典型工程实例	221
思考题	221
主要参考书目	222

第 1 章 绪 论

众所周知，生命科学是当前最重要和发展最快的学科之一。世界各国的许多专家学者、企业决策者和政府官员都已经充分地认识到，21 世纪将是生命科学迅速发展的世纪，生物技术产业将成为 21 世纪的支柱产业之一。要实现这一目标，生物工程将起到至关重要的作用。生物工程是生命科学和工程科学的交叉科学。生物工程学科的任务是促进和实现生命科学的实验室研究成果向应用领域的转化。生物工程的学科基础、所包涵的研究领域及生物工程的服务对象可以用图 1-1 形象地表示。

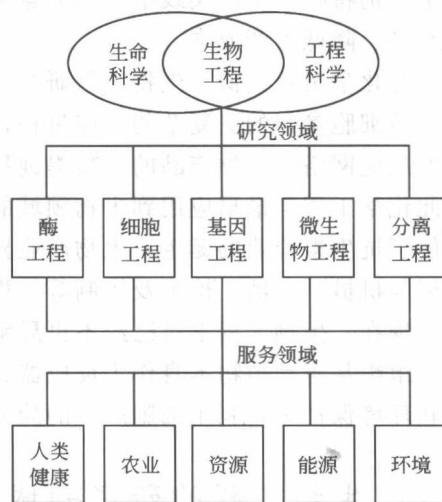


图 1-1 生物工程的学科基础、所包涵的研究领域及生物工程的服务对象

1.1 生物工程的学科基础

生物工程所覆盖的学科领域非常广泛，它是以为生物科学和生物技术为基础，结合化学工程、机械工程、控制工程、环境工程等工程科学，研究和发 展利用生物体系或其中的一部分生产有益于社会的产品或达到一定社会目标的过程工程科学。生物科学家的优势在于他们对生命现象善于观察并提出合理的假设，并针对复杂的生物系统科学地设计新的实验方法、发展新的研究工具，通过对实验结果的科学分析，最终证实所提出的假设并发现新的规律；但是生物科学家不善于利用数学工具、不熟悉过程开发，因而往往无法将他们在实验室中的发现转化为工业规模的产品生产过程。工程科学家则掌握了较多的数学工具，他们善于对复杂的生物系统进行分析，找出其中的关键，将复杂的问题进行合理的简化，并设计出高效的工业过程，实现生物技术的产业化。因此，生物科学家和工程科学家的知识是互补的。作为生物工程科学家，既需要全面掌握工程科学知识，又必须具备良好的生物科学素养，才能担当起生命科学的基础研究和工业化过程间的桥梁作用。

生物工程的研究对象包括活的生物体或它们的一部分。在活的生物体（组织或细胞）中，为满足细胞生长和代谢的需要，同时进行着成千上万个由酶催化的化学反应，这些反应构成了一个极其复杂的反应网络，而且受到良好的调节和控制，使组织或细胞中代谢中间产物及终产物都维持在适当的生理浓度，以满足细胞生长和适应外界环境变化的需要。生物科学通过深入研究细胞中的代谢途径、鉴别代谢产物，往往能够发现具有重要应用前景的化合物，如医药、诊断试剂、精细化学品及生物催化剂（酶）等，然后通过打破细胞中已有的调节和控制机制的方法，使细胞具有过量积累目标产物的能力。

生物工程的 任务就是为细胞的生长和目标产物的积累创造最好的条件，研究开发最适合的 工艺路线和设备，实现工业化生产以满足社会需要。但是两者并不是截然分开，而是有机

地结合在一起。在一种生物技术产品研究和开发的开始阶段,生物工程科学家就应该参加到生物科学家的研究工作中,充分参与意见和研究方案设计;同样,即使在生物技术产品已经开发成功,投入了工业化生产后,为了不断地提高生产效率,生物科学家仍将在细胞改造及高产细胞株选育等方面发挥重要作用。例如,在基因工程产物的研究开发中,早在质粒设计时就会邀请工程科学家的参与,共同设计目标产物的诱导表达方法、产物的积累方式(细胞内、周质体或释放到胞外)及宿主细胞选择等,这些因素将直接影响大规模生产时培养基设计、生物反应器选择、细胞培养策略、产物分离提纯及生产成本等;在工业化生产后,生物科学家仍将根据生产实践中反馈的意见,不断地对质粒、宿主细胞等进行改进,不断提高表达水平、降低生产成本。

与化学工程类似,生物工程研究的对象也包含化学反应的过程,只不过生物工程研究的是有活细胞参与的更复杂的反应过程,面对的是由生物催化剂催化的成千上万个反应同时进行的反应网络。生物产品的分离提纯技术也与化学工程已经建立起来的方法有许多共同之处。因此化学工程是最早应用到生物领域的工程学科,在 20 世纪 40 年代,两个学科的紧密结合促使了抗生素工业的诞生,生物产业异军突起,也导致了生物化工学科的创建。生物工程的发展与机械、电器、检测及控制等工程学科也有着密切的关系。

现在,生物工程学科已经不再局限于细胞培养及其代谢产物的生产,已经推广到利用细胞或组织甚至动植物本身作为反应器、最终产物或达到一定的社会目标,如直接用于疾病治疗和环境保护等。利用细胞产生的酶或酶系实现生物转化也已经获得了广泛应用。

1.2 生物工程的研究领域

生物工程的研究领域包括:基因工程、细胞工程、酶工程、微生物工程(发酵工程)及生物分离工程。由于篇幅的限制,生物分离工程将不在本书中设章详细介绍。

1.2.1 基因工程

自从生物科学家发现并证明了 DNA 是遗传的物质基础后,人们就被重组 DNA 的巨大潜力和美好未来所吸引,倾注了无穷的热情,而且从一开始,就将目光投向了基因重组技术在生产中的应用,诞生了基因工程。在 1967 年完全确定 DNA 分子中 64 个三联密码子后不久,第一个基因工程产品——人胰岛素就面世了。

基因的功能是编码蛋白质,因此,基因重组技术从一面世就将主要精力集中在蛋白质产品的生产。将目标蛋白质的基因克隆,在体外重组到载体中,再转化入宿主细胞,宿主细胞就具备了表达目标蛋白质的能力。经过几十年来无数科学家的努力,基因工程已经发展成一种比较成熟的技术,已经有愈来愈多的人掌握了基因操作方法。基因重组的宿主细胞已经从开始时的大肠杆菌推广到枯草杆菌、酵母、霉菌、植物细胞、昆虫细胞及哺乳动物细胞;外源基因不但能够克隆到质粒中,而且能整合到细胞的染色体上;产物的表达部位也从开始时的包涵体,发展到了细胞的周质体和胞外,所表达的蛋白质还能进行翻译后的修饰和加工。这些进步大大丰富了基因工程的产品、提高了表达水平、降低了生产成本,在工业上已经取得了巨大的成功。

除了直接获得蛋白质产品外,基因工程又在代谢工程和蛋白质工程中找到了用武之地。利用基因重组技术强化细胞中某一代谢途径或赋予细胞新的代谢能力是代谢工程的主要研究内容,已经广泛用于传统发酵工业中的菌种改造及环境工程。通过定位突变的方法使所表达

的蛋白质产物的结构和功能发生变化, 根据需要设计新的蛋白质氨基酸序列, 已经发展成为一门新的交叉学科——蛋白质工程。

此外, 利用转基因动物和转基因植物作为生物反应器生产目标蛋白质已经获得初步成功, 具有抗病虫害及抗病毒功能的转基因植物已经大规模种植, 基因诊断和基因治疗正在进行临床试验, 基因芯片已经开始使用, 克隆羊、牛、鼠、猴等相继问世等, 都为我们展示了基因工程的美好未来。更有甚者, 有人还正在进行克隆人类自身的研究。

基因工程已经成了现代生物技术的核心, 使人类掌握了改造生物、保护环境、战胜疾病、改善生活质量的强有力的武器, 将在 21 世纪中大放异彩。但另一方面, 基因工程也带来了人们对其可能产生的生态和伦理问题的争论和忧虑。

1.2.2 细胞工程

细胞是构成包括人类、动物、植物和微生物在内的几乎所有生物的基本单元, 细胞的重要生理功能已经得到充分的认识。细胞最显著的特点是: 吸收环境中的营养物质, 通过细胞内无数个由酶催化并得到良好组织和调节的化学反应, 在复制细胞本身的同时, 向环境释放代谢产物。各类细胞在自然界的元素循环及生态系统平衡中发挥着独特的作用, 为人类提供了丰富的生活必需品和良好的生存环境。

科学家们发现, 许多细胞本身或它们的代谢中间产物或最终产物对人类健康、工农业生产、资源利用及环境等都具有十分重要的用途。因此, 通过培养细胞获得所需产品及达到一定的社会目标就成了生物工程的重要研究内容。

人类利用动物、植物和微生物的历史几乎与人类本身的历史同样古老, 但是这种利用都是初步的、不自觉的, 主要是满足日常生活需要。只有到了 20 世纪的后半叶, 人们才开始自觉地的利用细胞、改造细胞、大规模地培养细胞。

在适当的条件下, 微生物细胞、植物细胞和昆虫细胞等都具有无限复制自身的能力, 因此可以通过大规模培养增殖细胞, 获得大量的细胞及它们的代谢产物。许多哺乳动物细胞传代若干代后就会自动死亡, 这样就为哺乳动物细胞的培养带来了很大的困难。近年来的研究表明, 哺乳动物的干细胞(即未分化的细胞)也具有全能性和无限增殖的能力。

通过生物科学家与工程科学家的长期研究和通力合作, 人们已经掌握了采用筛选、诱变、杂交、原生质体融合及基因重组等手段改造细胞, 使之更符合人类的要求。许多具有重要经济价值和社会意义的产物已经通过细胞培养获得, 例如, 从微生物细胞培养中, 得到了抗生素、氨基酸、有机酸、溶剂、酶制剂及 SCP(单细胞蛋白)等; 从植物细胞培养得到了紫杉醇、紫草宁等; 从动物细胞培养得到了 EPO(促红细胞生成素)、生长因子及单克隆抗体等。

生物多样性决定了细胞的多样性。我们现在所研究、利用的细胞还只是生物圈中很小的一部分, 巨大的细胞资源为细胞工程的发展提供了坚实的物质基础, 快速筛选技术、基因组学及基因重组技术、蛋白质进化技术等为细胞工程的发展提供了有力的工具, 发酵工程和生物分离技术的进步则是提高细胞培养工程和目标产物回收过程效率的可靠保障。

1.2.3 酶工程

我们知道, 几乎所有的酶都是蛋白质, 酶又具有催化剂的功能, 即能够降低化学反应的活化能、加快反应速率, 在反应中不消耗, 反应结束时恢复到原来的状态。酶工程是研究酶的分离、提纯及利用酶作为生物催化剂, 实现化学转化, 合成各种产物或达到人类所需社会目标的工程科学。

酶的来源包括动物、植物及微生物，来源不同的酶有不同的用途。动物来源的酶一般用于医药或诊断试剂；植物和部分微生物来源的酶可以用于食品工业；而工业用酶一般都来源于微生物。不是所有的酶都必须很纯才能应用，根据酶的应用对象可以采用不同纯度的酶。科学研究、医药及诊断试剂用酶必须有很高的纯度；用于食品工业的酶需要考虑其安全性；工业生产及环境保护用酶则必须有较高的活性和选择性，对纯度的要求就不是那么严格，有时甚至能用整细胞来代替提纯的酶。除了单一酶催化的反应外，多酶催化的反应系统也正日益引起人们的重视。

酶催化反应的特点是有很高的效率和专一性，酶催化反应的专一性包括底物专一性、基团专一性及立体专一性等。科学家的任务就是充分利用酶作为催化剂的特性和优点，尽可能避免它们的缺点，最大限度地提高酶催化反应的效率，拓展它们的应用领域。例如，将原本在水相中进行的酶催化反应转移到有机相中进行以改进反应选择性提高转化率，通过酶的固定化提高酶的稳定性和实现酶的重复或连续使用，利用酶催化反应的立体专一性合成手性化合物等。

酶工程已经广泛地用于科学研究、医药、疾病诊断、分析检测、日常生活、工农业生产及环境保护。酶催化反应的规模可以大到上千万吨，如淀粉水解及高果玉米糖浆（HFCS）生产；小到几个分子的检测，如蛋白质芯片。

近年来，核酶、人工合成的仿生酶等也引起了人们的兴趣。随着人类基因组计划的完成及许多重要动物、植物和微生物基因组的测定，将有愈来愈多的酶被鉴别，酶的许多特殊功能将被发现，蛋白质工程则为酶的性质改造和赋予新的功能提供了有力的工具。酶工程将在21世纪中继续发挥重要作用。

1.2.4 发酵工程

“发酵”源自希腊语，原来是指酿酒时产生气泡的现象。现在，发酵工程已经泛指所有细胞（动物、植物、微生物及基因工程细胞）的大规模培养并获得目标产物的过程。

每种细胞都有其特殊的营养要求和生长-增殖-死亡规律，细胞代谢所产生的目标产物种类繁多、性质各异，有些积累在细胞内、有些分泌到细胞外，有些产物的合成与细胞生长同步、另一些则并不同步。发酵工程的任务就是尽可能地满足和优化细胞的生长条件，以最低的原料和动力消耗生产出尽可能多的目标产物。

严格地说，发酵工程是以细胞为催化剂的化学反应工程。与普通化学反应过程不同的是：在化学反应器中，往往只进行一种主反应和若干种副反应，催化剂一般是无机物，在反应过程中，催化剂只会逐级丧失催化活性；而在发酵罐中，无数个反应在细胞内外同时进行，与产物合成有关的反应只占其中很小的一部分，作为催化剂的细胞数量在培养过程中将发生很大的变化，有时甚至呈指数增加。

发酵工程是典型的多相、多尺度问题。细胞本身是固相，有时细胞利用的营养物质也以固相的形式存在；所有细胞都必须在有水的环境中才能生存，绝大部分工业发酵过程都采用液体深层发酵的方法，有些细胞的营养物质是难溶于水的有机溶剂，还可能形成双液相；动物、植物及大多数微生物细胞都必须生活在有氧的环境中，发酵过程必须通入空气以满足细胞生长对氧的需求，即使是厌氧生长的微生物，它们在代谢过程中也会释放出二氧化碳、氢气及甲烷等气相产物。细胞内外的生物化学反应属于微观尺度，它们的反应速率属于本征动力学的研究范畴；细胞本身的生长-增殖-死亡规律则属于介观动力学的范畴，而且即使在纯种培养时也存在着细胞个体的差异；生物反应器（发酵罐）属于宏观尺度，反应器中的剪应

力、传质、传热及混合都会影响细胞的生长及生物化学反应。对这种复杂的多相、多尺度的发酵工程问题，虽然已经进行了大量的研究工作，并在工业实践中得到了应用，但是仍处于半理论、半经验的水平上，要从理论上预测发酵工程还需要继续努力。

发酵过程一般都采用纯种培养，防止其他细胞或噬菌体的污染就成了发酵成功的关键，因此，在发酵开始前，需要对设备、管道等进行充分灭菌，发酵过程中也需要对空气及补充的原料灭菌，以保持纯种培养的顺利进行，但是要保持长时间的无外来细胞污染仍是一个很困难的任务；细胞又具有易变异的特点，在每次细胞分裂时都可能产生遗传突变，而发酵过程所用的细胞往往是通过遗传改造的，很容易产生回复突变，降低甚至丧失其高水平合成目标产物的能力。正是由于上述原因，使发酵过程的主要操作方式是间歇发酵或流加发酵，很少采用连续操作方式。

任何需要通过细胞培养获得的生物技术产品都离不开发酵工程的支持，发酵工程的技术进步将促进生物技术和生物工程的发展。目前建立在半理论、半经验基础上的发酵工程还需要不断地发展和提高。

1.2.5 生物分离工程

任何产品在投放到市场前都必须达到一定的纯度和其他质量标准，生物技术产品也不例外，因此必须采用适当的产物分离提纯工艺。与其他分离过程类似，生物技术产品的分离方法也是根据被分离对象及主要杂质的物理化学性质设计分离提纯流程，但是生物技术产品的分离也具有其特殊性，主要表现如下。

① 目标产物的浓度低。在化工分离过程中，分离对象的浓度一般高达百分之几到几十，而在生物分离中，很少有这种幸运，许多目标产物的浓度只有千分之几、万分之几，甚至更低。许多研究结果表明，随着产物浓度的降低，分离提纯的费用将呈指数上升，这是造成生物技术产品价格居高不下的主要原因之一。

② 目标产物与杂质的物理和化学性质十分接近，而且成分非常复杂。以蛋白质的分离为例，目标蛋白质与杂质蛋白质都是由同样的 20 种氨基酸组成的，有时连分子量也十分接近，要将这样的体系分离提纯，需要采用特殊的分离手段和复杂的分离工艺。

③ 目标产物往往具有生物活性。蛋白质必须维持其特殊的空间构象才具有生物活性，许多复杂的次级代谢产物很容易被降解而失去其功能。因此，几乎所有的生物分离过程都应该在常温（甚至低温）、常压、中等 pH 值及适当的离子强度下进行，只有这样，才能使产物在分离提纯过程中保持其生物活性。

④ 在许多应用领域，生物技术产品有很高的纯度和安全性要求。很多生物技术产品的应用领域是医药和食品工业，与人类健康有着密切关系。例如，对于静脉注射用药，不但应有很高的纯度，还应该去除热源，以免引起不良的免疫反应；用于食品工业的生物技术产品纯度要求虽然低于医药，但是同样需要符合很高的安全性标准。

正是由于上述原因，生物技术产品的分离提纯在产品的成本构成中占有很大的比例，分离提纯的投资和操作费用往往占到成本的 50% 以上甚至高达 80%。

许多生物分离方法都是属于非常规或对其他分离过程而言不经济的方法。例如，根据密度的微小差异采用的梯度离心技术、根据分子量不同的超滤技术、根据静电性质不同的电泳分离技术及各种色谱（吸附色谱、离子交换色谱、凝胶色谱、亲和色谱等）分离技术等。

为了提高生物分离提纯的效率、降低成本，必须研究和开发具有高度选择性的新颖分离技术，同时尽可能地将几种分离技术或生物反应与生物分离技术集成在一个工艺过程中进

行,这样就可以简化分离工艺、提高产物的得率。近年来出现的亲和分离与萃取、膜分离、沉淀、色谱分离技术的集成及膨胀床分离技术等就是这种趋势的典型代表。

1.3 生物工程的服务领域

许多科学家、企业家和政府官员都预测现代生物技术将与信息技术及新材料一起成为 21 世纪的支柱产业,为生物技术产业化服务的生物工程也将做出重要贡献。生物工程的服务领域将覆盖当前人类所面临的几乎所有的重大问题,如人类健康、农业、资源、能源及环境。

1.3.1 人类健康

健康和长寿始终是人类最关心的问题。除了锻炼身体、保持良好的生活习惯外,保证各种营养的平衡供应、预防疾病发生、患病后的正确诊断和用针对性的药物治疗等对人类的健康同样起着至关重要的作用。可以从满足人类的营养需求、疾病的预防、诊断和治疗四个方面分析讨论生物工程对人类健康的影响。

为了保持人类健康的体魄,必须摄入各种营养物质,但是天然食物中的营养往往是不均衡的。例如,由于人类本身不能合成 8 种氨基酸,如赖氨酸、苯丙氨酸等,必须依赖于从食物中摄取,而不同的食物中氨基酸的种类与含量是不同的,为了保证这些氨基酸的供应,就必须提供额外的氨基酸,市场上出售的复合氨基酸产品中,除了个别氨基酸是化学合成或直接提取的外,其他氨基酸都是采用微生物发酵或生物催化转化获得的。有些氨基酸还是重要的调味品,如谷氨酸钠和谷氨酰胺。人体所需要的大部分维生素,如维生素 B、维生素 C 等,也不能在人体中合成,必须依赖于食物和药物补充。大多数维生素也是通过微生物转化获得的。许多与食品工业有关的调味剂、营养强化剂、防腐剂、色素等都是发酵工业的产品。

预防疾病的发生一直是人类的理想。许多传染病曾经在人类历史上肆虐,鼠疫、炭疽病、天花等曾经夺走了无数人的生命,如今,疫苗的大规模生产和预防接种已经将这些瘟疫彻底消灭。预防肺结核、肝炎等疾病的疫苗也正在发挥着巨大的作用。一些预防艾滋病、癌症的疫苗正在加速研制。即使对近年来新出现的传染病,如尼罗河病毒、埃博拉病毒、SARS 病毒等,疫苗的研制也正在取得重要的进展。人们通过大量的研究已经发现,即使对于一些常见病、多发病,也是可以预防的,如老年痴呆症、心血管疾病等,并正在研究开发新的生物工程药物。

虽然人类为预防疾病采取了各种预防措施,但还是不能完全避免疾病的发生,从某种意义上说,人类发展史就是与疾病作斗争的历史,疾病的治疗取决于对疾病的正确诊断和药物的正确使用。

“庸医杀人”往往是由于庸医对病人疾病的诊断错误。我国传统的中医总结了一套“望问闻切”的完整理论用于疾病的诊断,而西医则倾向于利用各种仪器和分析数据对人体的疾病做出客观的评价,对大部分疾病而言,分析数据起着至关重要的作用。人的体液(血液、尿液、汗液等)中特定成分的变化是最灵敏的疾病指示剂。过去,常用化学或物理的分析方法进行化验,不但需要很长的时间,而且其准确性也无法得到保障,对于一些含量极微的组分,根本无法进行分析。随着生物技术和生物工程的进展,许多疾病的形成机制已经比较清楚,随着各种酶制剂及单克隆抗体生产技术的飞速发展,酶电极、免疫分析、PCR 扩增、

基因芯片和蛋白质芯片等新技术已经广泛用于疾病诊断,大大缩短了分析时间、提高了正确性,使疾病诊断水平达到了新的高度,即使是早期癌症患者或处于潜伏期的病人,也能得到正确的诊断,为及时和正确的治疗提供了可靠的依据。

人类对药物的使用经历了从利用天然动植物药物、化学合成药物到生物工程药物的发展进程,但是这三者是不可分割的,即使在科学技术高度发达的今天,这三类药物仍然在共同为人类健康做出贡献。细菌感染是人类最容易感染的疾病,人们发现,许多植物都具有杀菌的功能。随后,人们发现,磺胺类化合物是四氢叶酸的类似物,它们与四氢叶酸合成酶结合后,阻断了四氢叶酸的合成,从而导致了微生物的死亡。1928年,英国科学家 Flaming 发现由青霉菌释放的青霉素对细菌有很强的杀死作用,从而宣告了抗生素时代的诞生,青霉素的发酵水平已从刚开始时的 $0.01\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 提高到了目前高于 $50\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,价格也从原来的比黄金还贵,降低到了每针不足一元钱,为人类健康做出了巨大的贡献,倾注了生物学家和生物工程师无数的心血。1982年,用于治疗糖尿病的第一个基因工程药物人胰岛素的批准上市则成了现代生物工程药物的里程碑。科学家们发现,许多采用基因工程技术生产的蛋白质和多肽,如人防御素等,也具有杀菌能力,而且不会使细菌产生耐药性。

在 21 世纪中,人们期望着攻克那些严重威胁人类健康的疾病,如癌症、艾滋病、老年痴呆症等;期待着对遗传缺陷疾病治疗的突破,进行基因诊断和基因治疗;希望能够预防流行性感、心血管疾病、肥胖症等常见病和多发病等。可以肯定地说,许多新的药物将来自于细胞(动植物细胞、微生物细胞及基因工程细胞)的大规模培养。同时,人们又提出了个性化药物的设想,能够针对每位病人的不同情况设计制造药物。这些新的要求都将通过生物工程科学的发展得到实现。

1.3.2 农业

农业是基础,农业是最大的生物产业,农业的发展离不开生物工程的进步,并形成了农业生物工程学科。

农业的发展离不开肥料和农药。长期、大规模使用化学肥料和化学农药在提高农产品产量的同时也留下了许多后遗症,如土壤退化、环境污染及农药残留等。在 20 世纪,就有很多人注意到了这些问题,并开始采用生物工程的方法解决这些问题。许多生物农药(如苏云金杆菌及井冈霉素等)、生物除草剂、生物肥料和作物生长调节剂等已经投入了大规模工业化生产,为农业的发展做出了很大贡献。与类似功能的化学制剂相比,生物制剂具有药效高、残毒低、环境友好等优点,具有显著的竞争优势,将成为今后的发展方向。

在农产品储存及加工中,生物工程产品也发挥着日益巨大的作用,促进了农产品的增值和农民收入提高。例如,在果汁加工中,纤维素酶及果胶酶的使用大大提高了果汁的产量和质量;在淀粉加工工业中,广泛使用了淀粉酶、糖化酶、葡萄糖异构酶等酶制剂生产麦芽糖、葡萄糖、高果糖浆等具有高附加价值的产品等。生物工程产品在食品储藏、保鲜及加工的所有领域都发挥着不可忽视的作用。

在畜牧业及渔业生产中,生物工程产品在促进饲料转化和动物生长、防病治病等方面同样起着很重要的作用。例如,植酸酶可以强化饲料中植酸水解、提高磷利用率、降低废水中磷含量;盐霉素、阿福霉素等抗生素已经广泛用于家畜疾病防治。

随着人们对绿色食品的呼声越来越高,许多化学合成的农用化学品将逐渐退出历史舞台,取而代之的将是大批环境友好的生物制剂;转基因植物不但可以将固氮基因、抗虫基因、抗病毒基因等转入农作物中,大幅度降低化肥和农药施用量,而且可能成为生产药物的