

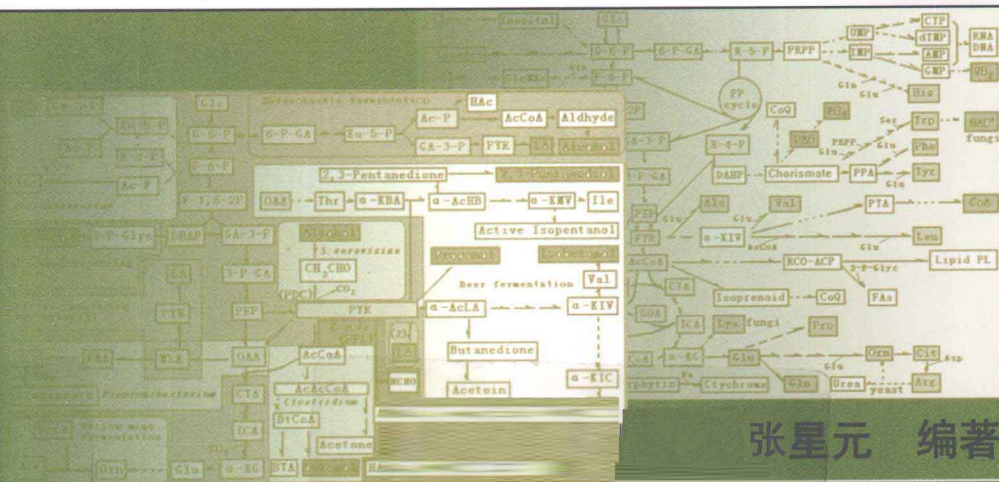


普通高等教育“十一五”国家级规划教材

发酵原理

(第二版)

Principles of Fermentation



张星元 编著



科学出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

发 酵 原 理

(第二版)

张星元 编著

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书分别从能量流、物质流和信息流三个方面揭示了微生物代谢的运动本质,首次提出了发酵学关于微生物生命活动的“三个基本假说”。并把微生物育种和微生物培养的工艺视为一个整体,以“三个基本假说”为依据,提出了关于现代工业发酵的一系列应用性推理,将工业发酵提升到现代生物技术及生物工程的高度。

本书认定微生物是工业发酵的行为发生主体,是发酵生产线上必不可少的细胞机器,并且为典型的工业发酵的细胞机器建立了工作模型,在这个模型的基础上提出了工业微生物代谢的“五段式”和工业发酵的“五字策略”。本书示范了与微生物平等友好、合作共赢的思维方式,希望能有益于读者在生物技术及其应用方面的开创性工作。

本书适合于生物工程、生物技术专业的高年级本科生使用,并可供生物工程、生物技术领域的教师、研究生和科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

发酵原理/张星元编著. —北京:科学出版社,2011.3
普通高等教育“十一五”国家级规划教材
ISBN 978-7-03-030333-2

I. ①发… II. ①张… III. ①发酵-理论-高等学校-教材 IV. ①TQ920.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 025135 号

责任编辑:单再东 / 责任校对:宋玲玲
责任印制:张克忠 / 封面设计:耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005年5月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2011年3月第 二 版 印张:22

2011年3月第三次印刷 字数:520 000

印数:5 501—8 500

定价:42.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

第二版前言

本书是我国第一本系统地阐述工业发酵的生物学原理的专著,也是我国大学生物工程专业发酵原理课程的教科书(国家级规划教材)。

本书在突出生物学理念自成系统地解释发酵工程的基础上,推出微生物生命活动的“三个基本假说”,运用这“三个基本假说”来分析典型的工业发酵,提出了为工业发酵生产服务的若干推理和工业发酵新思路。这三个假说以及以它们为前提做出的推理和策略,构成了一个完整的思想体系,使这本书具有原创性。

本书第一版于2005年3月由科学出版社出版,与读者见面一晃已5年了。在我们编写、出版和使用本书的十来年中,基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学日渐形成,生物系统的自组织的复杂性研究逐步具备了理论和实验的基础,从而为工业发酵的生物学理论提供了不同层次的支撑,也有力地推动了本书第二版的酝酿。

本书作者直接面向学生,为本科生讲授发酵原理课,为研究生讲授工业发酵的生物学原理课。在发酵原理的十年(1997~2007年)课堂教学中,始终坚持课程讨论会(或辩论会),师生互动,对教学内容(本书首版出版后对本书内容)进行了认真的、批判性的研讨和对话。特别值得一提的是,是使用这本书的第一批学生,对这本书和这两门课程的评述,已在科学网上发布:

<http://bbs.sciencenet.cn/home.php?mod=space&uid=41364&do=blog&quickforward=1&id=243107>

对学生提出的有见地的意见,我是很欢迎的,并已经努力使它们在本书第2版中有所体现。这里留下作者的网址:

<http://blog.sciencenet.cn/?41364>

http://www.sciencenet.cn/m/user_index.aspx?bloguser=biozhang

E-mail 地址:biozhang@163.com

欢迎读者继续提出宝贵意见,必要时可以提供电子教案。

拿到本书(第二版)新书,您会发现它比第一版要薄一些。书变薄了,但内涵扩大了,系统性加强了。建议您先浏览一下绪论、第1章(工业发酵生产线上的细胞机器)和第5章(发酵学基本理论框架),然后浏览第2、第3、第4章(发酵学的“三个基本假说”)的目录,对本书的逻辑顺序有了一个大体的了解以后,再从头阅读,自然心知肚明。

作者已对本书第一版进行了全面的修订,主要表现在以下方面。

在形式上,更加突出新理论的系统性和开放性。第一版出版时,因为时间仓促来不及整合,只好将主体部分写入“原理篇”,将有关的基础知识编入“基础篇”,后者的编入主要是用备查的方式支持前者的新理论。这样的安排只是权宜之计,第二版已经将原“基础篇”的有关内容融入原创理论的相关部分,力求让新理论与基础知识融会贯通;有些章里还插入了建议阅读或参考阅读的内容,引导开放性的教与学。这样的安排不但为教与学

提供方便,而且可以精简掉不必要的重复,更加突出新理论的系统性和开放性。

在内容上,更加成熟丰满。工业发酵的生物学复杂系统是以微生物细胞群体作为行为主体的微生物复杂系统,其中每个微生物细胞又是这个复杂系统的子系统,也就是下一个层次的复杂系统。在显微镜下看到的仅仅是微生物的实体系统,关于这个实体结构,微生物学里已有详尽的描绘。本书第二版着重讨论了工业微生物的概念系统——细胞经济系统,这个系统是没有物理边界的、受信息强烈而持续束缚的过程系统;进而深入讨论了对应于实体系统和概念系统,微生物的实物结构和微生物的经济结构如何从状态和过程这两个互补的侧面来描绘微生物生命系统。本书第二版以工业发酵为对象认真探讨了与微生物细胞结构互补的代谢过程系统——细胞经济系统,期望读者能从中领略到微生物细胞在生物工程领域的真实面貌和奕奕神采。

在观点上,更加明朗而富有逻辑性。本书第二版重申在工业生产中,微生物的生存利益与人类的利益,也就是微生物的生命活动规律和人的意志,这两者既是对立的,又是统一的,科学和技术工作的目的就在于努力促使这两者的对立向统一转化;还从工业发酵的生产实践出发,揭示了发酵工程的基本矛盾,即人出于经济利益对微生物自主代谢的导向与微生物细胞的生存保障体系对这种导向的抵触或认同。微生物细胞的“整体协调维持生计”的经济管理原则体现了生命世界“以生为本”的核心价值取向,它不但是微生物自身生存的保障,也是工业发酵成功的保障。遗传改造所造成的不和谐局面之所以能在人为的培养条件优化的过程中得到化解,就是因为细胞的生命运动中这个细胞经济管理原则始终在起作用,微生物在求生存的方向上始终是主动的,人的意志有可能得到微生物细胞的响应,后者通过“整体协调”的方式化解矛盾,形成“维持生计”的新格局,在生命活动中为人类创造物质财富,实现和谐双赢。对于工业微生物学家和发酵工程师来说,如何在发酵工业生产中调动微生物客观上为人类服务的积极因素,始终是一个挑战性的问题。这些经过深思熟虑的思想已经写入本书第二版,期望生物工程、发酵学科的后来人,能过去无人知晓的角度和深度来认识自组织的发酵世界,来理解核心价值取向始终如一的微生物“小兄弟们”;期望生物工程、发酵学科的后来人在科学实践中,头脑清醒、脚踏实地、沉着坚毅、勇于实践,做出我们应有的贡献。

著书立说,困难是难免的,一切都在不言之中了。在那难忘的日日夜夜,是我的夫人廖瑞云和我的女儿张可给了我理解和支持,是科学网的博友们、网友们以及我的学生们给了我希望和动力,是科学出版社的单再东先生给了我冲刺的爆发力,他们同样对本书第二版的面世做出了重要的贡献。

张星元

2010年秋于无锡阳光城市花园悟空书斋

第一版前言

本书由“原理篇”和“基础篇”组成,并备有教学自学课件。发酵原理课程在大学本科教学中安排课堂教学 32 学时;课堂讨论(讨论会或辩论会)8 学时,共 40 学时。“原理篇”作为课堂教学的主题教材,“基础篇”作为主要辅助读物。

发酵原理是生物工程专业的基本理论课程,在科学发展观的指导下,从理论框架的构建入手进行生物工程专业的课程建设,在课程建设中不断丰富理论。通过实验研究和哲学思辨,认识发酵工程的生物学属性,进而建立发酵工程的核心理论,建设发酵原理课程。

目前国内外有关发酵工程和生物制药的科技书籍和大学教材,往往沿用以往“菌种(催化剂)—发酵(化学反应)—提炼(化学分离)”的体例描述发酵工业生产,这是从化工厂的工艺操作规程衍生出来的体例。按这样的体例编写的教材曾有效地推动了“作坊式发酵生产借鉴化学工程而实现工业化生产”的历史进程,但它们难于体现发酵工程的生物学属性,也难以将菌种和培养工艺作为一个整体,深入讨论发酵工业生产中的工业生物学问题。为了扭转忽视发酵工程的生物学属性的历史性倾向,为了实现发酵工程再一次飞跃,即从化工模式的传统发酵生产到生物工程的现代发酵生产;为了推进发酵工程的计算机控制和自动化进程;必须对生物工程和发酵工程科技人员和学生进行发酵科学理论的教育。

发酵原理是研究发酵科学理论的课程,其科学性主要体现在以下几个方面。

(1) 对微生物生命活动的完整的认识体系:第一假说提示微生物生命活动的前提(代谢能的持续供应);第二假说体现微生物生命活动的内容(能量、物质的转化关系);第三假说揭示微生物生命活动的法则(信息传递与细胞的自组织)。这三个基本假说从三个不同的角度来分析同一个问题(微生物的生命活动的问题):第一假说从代谢能对生命活动的支撑的角度认定,微生物细胞是代谢能转换器;第二假说从代谢的角度,认定微生物细胞是生物化学反应器和生物材料加工器;第三假说从生物信息学和代谢调节的角度,认定微生物细胞是生物信息编码器、信息传感器、细胞生命活动的自动控制器。微生物生命活动的三个基本假说,以及以它们为前提做出的关于发酵工业生产的若干应用性推理,构成了对微生物生命活动的完整的认识体系。

(2) 三个基本假说相互联系、相互支持和相互协调:能量代谢需借助代谢网络来实现,代谢网络的运行需要代谢能的支撑;能量代谢和物质代谢相互交叉,并且都受细胞经济规律的规范和制约。代谢网络中代谢流的流动依赖于代谢能支撑,受制于细胞经济规律;而对代谢能支撑和细胞经济的研究,又必须借助于它们的载体——代谢网络。

(3) 发酵工程的自然辩证法:通过对典型的工业发酵的深入研究,发现微生物生命活动的客观规律,提出代谢能支撑、代谢网络和细胞经济三个基本假说。代谢能支撑假说揭示了工业发酵的原动力;代谢网络假说把代谢途径和跨膜输送系统的有序组合作为一个整体来研究,这样有利于从宏观上把握微生物的代谢和生理,为工业发酵中原料的利用和产物的合成,提供分析的依据和实际操作的位点;细胞经济假说的提出,为正确处理工业发

醉中人的主观愿望与微生物生命活动的客观规律之间的对立统一关系提供了理论依据。

(4) 学科的交叉和渗透:认定现代发酵工程属于新兴的交叉学科,在教学内容上自然地将化学、生物化学、微生物学、分子生物学、细胞学、微生物生理学、分子细胞生物学等学科的知识与物理学、物理化学、化工原理、电工学、生态学、信息学、经济学、哲学等学科的知识渗透、交叉、交融起来;在思想认识上自觉地将这些不同学科的知识融会贯通,在此基础上学习和发展生物工程的微生物代谢原理,并将它们应用到生产和研究中去。

发酵原理教学的价值主要体现在:通过教学实践使教学双方深刻认识到,学生固然需要丰富的知识积累,更需要对科学性(特别是自己所学的专业科学性)的正确理解,对高层次的学生来讲,更有必要通晓科学家的思维方式和科学研究在思想上的连续性。本课程引导学生认真梳理以前所学到的相对零散的知识,进而用经过梳理的知识对发酵工程建立科学的理解;通过科学思维的示范,学科前沿内容的佐证,理性地激发学生的创造精神和科学实践的欲望。

自从1997年9月《发酵原理》内部开始试用,至今已历7年,经过批判性的、反复的锤炼,发酵学基本理论框架已经形成,有条件编著《发酵原理》了。作者对原《发酵原理》教材作了一些补充,编为本书的“原理篇”,还对前几年的讲义《工业发酵的生物学基础》略作修订编为“基础篇”,加上前言、后记等,完成了《发酵原理》的编著工作。如今拜托我最信服的出版社——科学出版社出版这本书。

著书立说,困难是难免的,一切都在不言之中了。在那难忘的日日夜夜,是我的家人和老同学们给了我理解和支持,是我的学生们给了我希望和动力,他们同样对《发酵原理》的面世做出了重要的贡献。

张星元

2004年夏写于社桥老轻院悟空书斋

英文缩写与中文全称对照表

A'	代表某化合物 A 的结构类似物	CMA	分支酸
A	标示对酶的激活	CoA	辅酶 A
AA _s	泛指不止一种氨基酸	COH	化能有机异养型(化能异养型)
AA ^T	天门冬氨酸氨基转移酶	C ₃ P	3-磷酸甘油醛
AcAcCoA	乙酰乙酰辅酶 A	C ₄ P	4-磷酸赤藓糖
AcCoA	乙酰辅酶 A	C ₅ P(R-5-P)	5-磷酸核糖
α-AcHB	α-乙酰羟基丁酸	C ₅ 'P(Ru-5-P)	5-磷酸核酮糖
α-AcLA	α-乙酰乳酸	C ₅ 'P(Xu-5-P)	5-磷酸木酮糖
ACL-P	抗原载体脂的磷酸酯	C ₆ P	6-磷酸葡萄糖
ACP	酰基载体蛋白	C ₆ 'P	6-磷酸果糖
Ac-P	乙酰磷酸	C ₇ P	7-磷酸景天庚酮糖
ADP	腺苷二磷酸	CS	柠檬酸合成酶
AE	顺乌头酸酶	CTA	柠檬酸
AHAS	乙酰羟酸合酶	CTP	胞苷三磷酸
AK	天门冬氨酸激酶	Cys	半胱氨酸
AKPA	L-2-氨基-6-酮庚二酸	Cyt	胞嘧啶
Ala	丙氨酸	Cyt	若在后面加上小写英文字母,则表示不同类型的细胞色素
AMP	腺苷酸,腺苷一磷酸	DAP	二氨基庚二酸
APS	腺苷酰硫酸	DAHP	3-脱氧-2-酮-D-阿拉伯型庚酮糖酸-7-磷酸
Arg	精氨酸	DCA	代表二羧酸环
Arg-P	精氨酸磷酸	DDP	二氢二吡啶羧酸
Asn	天门冬酰胺	DHAP, DHA-P	磷酸二羟丙酮
Asp	天门冬氨酸	DHDPS	二氢吡啶二羧酸合酶
Asp-β-SA(ASA)	天门冬氨酸-β-半醛	DMS	二甲硫醚
ATase	腺苷酰基转移酶	DMSO	二甲基亚砷
ATP	腺苷三磷酸	DNA	脱氧核糖核酸
BTA	丁酸	DNP	二硝基苯酚
BtCoA	丁酰辅酶 A	DOT	溶氧压
IC	一碳片段	DS	DAHP 合成酶
cAMP	环腺苷酸	dTMP	脱氧胸苷酸
CRP, CAP	环腺苷酸接受蛋白	EI	酶 I
Cit	胍氨酸	EC	能荷
CL	柠檬酸裂合酶		
CLA	化能无机自养型(化能自养型)		

ED 代表 ED 途径	GLUN 脂多糖分子脂质 A 部分的葡萄糖胺残基
EMP 代表 EMP 途径	Gly 甘氨酸
E-4-P(C ₄ P) 四磷酸赤藓糖	Glyc-3-P 3-磷酸甘油
FA 脂肪酸	GMP 鸟苷一磷酸
FA 甲酸	GOA 乙醛酸(代表乙醛酸循环)
FAD 黄素腺嘌呤二核苷酸	G-1-P 1-磷酸葡萄糖
FADH ₂ 还原型 FAD	G-6-P(C ₆ P, C6P) 6-磷酸葡萄糖
FCCP 羧基氰-对-三氟甲氧基苯胺	G6PDH 6-磷酸葡萄糖脱氢酶
FDP (F-1,6-2P) 1,6-二磷酸果糖	G6PE 6-磷酸葡萄糖酶
FDPA FDP 醛缩酶	GTP 鸟苷三磷酸
FDPE FDP 酶	GulNUAN 乙酰古洛糖胺醛酸
Fe-S-P 铁硫蛋白	HAc 乙酸
FGA 亚氨甲基谷氨酸	HD 高丝氨酸脱氢酶
FH ₄ 四氢叶酸	Hep 庚糖
f-Met 甲酰蛋氨酸	His 组氨酸
FMA 延胡索酸	HK 己糖激酶
FMN 黄素单核苷酸	HK 高丝氨酸激酶
FMNH ₂ 还原型 FMN	HMP 代表 HMP 途径
FP 氟代丙酮酸	HPK 代表从 6-磷酸果糖开始降解的 PK 途径
F-6-P(G ₆ P) 6-磷酸果糖	HPr PTS 中对热稳定的蛋白质
FR 延胡索酸还原酶	HSCoA 乙酰辅酶 A
FRD 延胡索酸还原酶	H-Ser, Homo-Ser(Hse) 高丝氨酸
G(Glc) 葡萄糖	Hx 次黄嘌呤
G ⁺ 代表革兰氏阳性细菌	I 标示对酶的抑制
G ⁻ 代表革兰氏阴性细菌	ICA 异柠檬酸
GA-3-P 3-磷酸甘油醛	ID, IDH 异柠檬酸脱氢酶
GAT 谷氨酸-天门冬氨酸移位酶	IL 异柠檬酸裂合酶
Gal 半乳糖	Ile 异亮氨酸
GalNAc N-乙酰半乳糖	IM 合成途径的起始物质
GD 谷氨酸脱氢酶	IMP 肌苷酸
GDP 鸟苷二磷酸	IPA 咪唑酮-5-丙酸
GK 谷氨酸激酶	α-KBA α-酮丁酸
GL 葡萄糖酸内酯	KD α-酮戊二酸脱氢酶
Glc 葡萄糖	KDO 2-酮-3-脱氧辛酮糖酸
III _{Glc} 对葡萄糖有特异性的因子 III	KDPG 2-酮-3-脱氧-6-磷酸葡萄糖酸
GlcNAc N-乙酰葡萄糖胺	KDPG 代表 KDPG 醛缩酶途径
GlcNH ₂ 葡萄糖胺	α-KBA α-酮丁酸
Gln 谷氨酰胺	α-KG α-酮戊二酸
GlnS 谷氨酰胺合成酶	α-KIC α-酮异己酸
Glu 谷氨酸	

α -KIV α -酮异戊酸	P $-\text{PO}_4^{3-}$
α -KMV α -酮- β -甲基戊酸	P II A 能被尿苷三磷酸尿苷酰化的蛋白质
2-KDG 2-酮-D-葡萄糖酸	PAB 对-氨基苯甲酸
2-KLG 2-酮-L-葡萄糖酸	PBP 青霉素结合蛋白
KS α -酮戊二酸合成酶	PC 丙酮酸羧化酶
	PDC 丙酮酸脱羧酶
LA 乳酸	PDH(PD) 丙酮酸脱氢酶系统
Lac 乳糖	PEP 磷酸烯醇式丙酮酸
Leu 亮氨酸	PEPC PEP 羧化酶
LTA 乳酸	PEPCK PEP 羧激酶
Lys 赖氨酸	PEPS PEP 合成酶
	PFK 磷酸果糖激酶
Man 甘露糖	PFL 丙酮酸-甲酸裂合酶
MD 苹果酸脱氢酶	2-P-GA 2-磷酸甘油酸
ME 苹果酸酶	3-P-GA 3-磷酸甘油酸
Met 蛋氨酸(甲硫氨酸)	6-P-GA 6-磷酸葡萄糖酸
MK 甲基醌	1,3-2P-GA 1,3-二磷酸甘油酸
MLA 苹果酸	6PGDH 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶
MNs 泛指不止一种(单)核苷酸	6-P-GL 6-磷酸葡萄糖酸内酯
MOT 苹果酸- α -酮戊二酸移位酶	3-P-Glyc 3-磷酸甘油
MR 跨膜调节蛋白	PHB 多聚- β -羟基丁酸
mRNA 信息核糖核酸	Phe 苯丙氨酸
MS 苹果酸合成酶	pI 等电点
MurAc N-乙酰胞壁酸	PK 丙酮酸激酶
	PK 代表 PK 途径
N-AcGluNH 乙酰葡萄糖胺	PL 磷脂
N-AcGlu- γ -SA N-乙酰葡萄糖- γ -半醛	PLA 光能无机自养型(光能自养型)
N-AcOrn N-乙酰鸟氨酸	PMF 质子运动势
NAD ⁺ 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	POH 光能有机异养型(光能异养型)
NADH 还原型的 NAD ⁺	PPA 预苯酸
NADP ⁺ 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸	PPG 肽聚糖
NADPH 还原型的 NADP ⁺	PP _i 无机焦磷酸根
	PyPiDK 丙酮酸正磷酸二激酶
O 用来标示操纵子上的操纵基因的字母	PpGpp 鸟苷四磷酸
OAA 草酰乙酸	PPP 代表磷酸戊糖循环
ODC,OAADC 草酰乙酸脱羧酶	PPS 蛋白质合成系统
OMPs 泛指不止一种外膜蛋白	Pro 脯氨酸
Orn 鸟氨酸	PRPP 磷酸核糖焦磷酸
OSCP 寡霉素敏感授予蛋白	PS 丙酮酸合成酶
	PTG 肽聚糖
P 用来标示操纵子上的启动子的字母	PTA 泛酸
P _i 无机磷酸根(PO_4^{3-})	PTS 磷酸转移酶系统

PYR 丙酮酸	SucAKPA 琥珀酰二氨基庚二酸
Q 苯醌, 醌, 辅酶 Q	TA 转二羟丙酮基酶
QH ₂ 还原型的辅酶 Q	TA 转酰胺基酶
R 用来标记 DNA 上的为阻遏蛋白编码的基因	TCA 代表三羧酸循环
R 标示对酶的阻遏	TDH 苏氨酸脱氢酶
RCO-ACP RCO-酰基载体蛋白	Thr 苏氨酸
rER 粗面内质网	TK 转羟乙醛酶
RNA 核糖核酸	TMAO 氧化二甲基
RPr 调节蛋白	tRNA 转移核糖核酸
R-1-P 1-磷酸核糖	Trp 色氨酸
R-5-P(C ₅ P, R5P) 5-磷酸核糖	Tyr 酪氨酸
rRNA 核糖体 RNA	UA 糖醛酸
Ru-5-P(C ₅ P) 5-磷酸核酮糖	UA 尿刊酸
SAM S-腺苷蛋氨酸	UMP 尿苷一磷酸
SCA 琥珀酸	UTase 尿苷酰基转移酶
ScCoA 琥珀酰辅酶 A	Val 缬氨酸
SCP 单细胞蛋白	VK ₂ 维生素 K ₂
SDH 琥珀酸脱氢酶	XDH 木酮糖脱氢酶
Ser 丝氨酸	XR 木糖还原酶
sER 滑面内质网	Xu-5-P(C ₅ P) 5-磷酸木酮糖
SMA 莽草酸	
Su-7-P(C ₇ P) 7-磷酸景天庚酮糖	

目 录

第二版前言

第一版前言

英文缩写与中文全称对照表

绪论	1
复习题	5
第 1 章 工业发酵生产线上的细胞机器	6
1.1 工业发酵生产线上的细胞机器	6
1.1.1 生物机器和细胞机器的概念	6
1.1.2 发酵工厂关键的生产机器	7
1.2 微生物细胞机器的工作模式	7
1.2.1 活细胞的基本性能	8
1.2.2 微生物细胞机器的工作模式	8
1.2.3 创新思路的理论基础	11
复习题	11
参考文献	12
第 2 章 发酵学第一假说:代谢能支撑假说	13
2.1 微生物细胞过程的热力学	14
2.1.1 生命系统是开放系统	14
2.1.2 经典热力学与微生物代谢	14
2.1.3 吉布斯自由能和代谢能	15
2.2 微生物细胞内外的物质交换	15
2.2.1 微生物细胞与其所处环境的关系	16
2.2.2 化学物质的跨膜过程	20
2.3 化能异养型微生物的生物氧化	32
2.3.1 氧化还原反应	33
2.3.2 微生物进行生物氧化的细胞器及 ATP 合成酶	33
2.3.3 生物氧化过程中辅酶的关键作用	37
2.3.4 化能异养型微生物生物氧化的方式	40
2.4 化能异养型微生物代谢中的能量形式转换	48
2.4.1 氧化还原对其氧化还原电位	48
2.4.2 电子载体与高能(磷酸)键载体	51
2.4.3 生物学体系中的能量耦合	52
2.4.4 与呼吸、发酵对应的代谢能转换机制	55
2.5 质子运动势和活细胞的质子回路	56

2.5.1	化学渗透假设及质子运动势	56
2.5.2	微生物细胞内代谢能的形式转换	60
2.6	代谢能对微生物生长和维持的支撑	66
2.6.1	微生物细胞的生长能学	66
2.6.2	用于维持的 ATP 消耗	75
2.6.3	微生物能量的储存	76
2.7	微生物细胞对所处环境的自主响应(参考阅读)	76
2.7.1	微生物对环境做出响应的机制	77
2.7.2	微生物活性与溶解氧的关系	78
2.7.3	氧化还原电位	84
2.7.4	对 CO ₂ 的响应	85
2.7.5	水活度对微生物活性的影响	86
2.7.6	氢离子浓度(pH)对微生物活性的影响	88
2.7.7	温度对微生物活性的影响	95
2.7.8	培养基的选择和设计	101
2.7.9	总体控制策略	107
	复习题	107
	参考文献	108
第3章	发酵学第二假说:代谢网络假说	110
3.1	微生物代谢网络的中心板块	113
3.1.1	葡萄糖的分解代谢途径	114
3.1.2	葡萄糖降解途径之间的关系	131
3.1.3	微生物代谢网络的中心代谢途径	132
3.2	微生物代谢网络的向心板块	136
3.2.1	向心途径在代谢网络和细胞机器工作模式中的位置	136
3.2.2	微生物分解代谢途径与代谢网络中的向心途径	136
3.3	微生物代谢网络的离心板块	146
3.3.1	离心途径在代谢网络和细胞机器工作模式中的位置	146
3.3.2	微生物的合成代谢途径与代谢网络的离心途径	146
3.4	代谢网络及“联网”问题	169
3.4.1	代谢网络	169
3.4.2	注入式的“联网”——发酵原料范围的扩展	170
3.4.3	延伸式的“联网”——发酵产品范围的扩展	173
3.5	代谢网络中代谢物流的形成	176
3.5.1	研究代谢网络中的代谢物流的思路	176
3.5.2	工业发酵的理想载流路径及其“五段式”	181
3.5.3	微生物代谢的多样性和生长环境对微生物代谢流的拉动	183
3.6	代谢网络假说的形成和发展	191
3.6.1	从目的产物假说到代谢网络假说	191

3.6.2 代谢网络假说的科学基础与应用前景	193
复习题	195
参考文献	195
第4章 发酵学第三假说:细胞经济假说	197
4.1 细胞经济假说的微生物学与分子生物学基础	198
4.1.1 微生物细胞中代谢调节的部位	199
4.1.2 微生物细胞中酶(蛋白质)的自动调节	202
4.1.3 微生物细胞质膜及其自动调节	227
4.1.4 微生物代谢途径的调节模式	235
4.1.5 信息传递与信息流	242
4.2 微生物细胞经济体系的运行规律	247
4.2.1 微生物的细胞经济体系	247
4.2.2 微生物细胞的经济结构——微生物代谢的三个子系统	247
4.2.3 微生物的细胞经济学	250
4.3 代谢网络中碳架物质流的调动	258
4.3.1 碳架物质在代谢网络中流经的节点及其流量分配	259
4.3.2 过量合成与微生物的异常代谢	261
4.3.3 溢出代谢	261
4.3.4 代谢流治理的可能性和现实性	263
4.4 细胞经济假说与细胞经济学	275
4.4.1 工业发酵与细胞经济的对立和统一	276
4.4.2 代谢网络刚性理论的包容性和代谢工程的精确性	278
4.4.3 细胞经济假说与细胞经济学的萌芽	282
4.5 遗传学与生理学相结合优化氨基酸的生产(参考阅读)	284
4.5.1 氨基酸生产的代谢基础	285
4.5.2 氨基酸生物合成的代谢流的流量分析	289
4.5.3 基质的跨膜吸收与氨基酸的跨膜输出	290
4.5.4 过量合成氨基酸的代谢设计策略	292
4.5.5 小结与展望	294
4.6 抗生素的设计育种(参考阅读)	295
4.6.1 次级代谢产物(抗生素)菌种改良的基本看法	295
4.6.2 用遗传工程的手段改良次级代谢产物(抗生素)菌种	296
复习题	300
参考文献	300
第5章 发酵学基本理论框架	302
5.1 科学研究与科学方法	302
5.1.1 观察	303
5.1.2 设问	304
5.1.3 多方求索	304

5.1.4	假说的构建	305
5.1.5	对假说的检验	305
5.1.6	理论和定律的导出	307
5.1.7	交流	308
5.1.8	有关概念	309
5.1.9	讨论(参考阅读)	310
5.2	发酵工程的基本理论	311
5.2.1	自然规律:微生物生命的3个基本假说	311
5.2.2	应用性推理:发酵工程的8个预测	313
5.2.3	创新思路	316
5.3	“五字策略”氨基酸设计在育种中的应用(参考阅读)	320
5.3.1	基质吸收的问题	320
5.3.2	回补反应的问题	321
5.3.3	引入生长限制的问题:L-Lys	323
5.3.4	酶活力的问题	324
5.3.5	表达水平的问题:L-Thr	324
5.3.6	分支点的问题:L-Trp	325
5.3.7	供氮问题	326
5.3.8	供硫问题:L-Cys	327
5.3.9	代谢流量的协同增长的问题:L-Ile	328
5.3.10	产物的选择性跨膜问题:输出	329
5.3.11	前景	329
5.4	生物学与经济学的哲学思考(建议阅读)	330
5.4.1	生物体和经济实体都是有机体	330
5.4.2	生物学与经济学是相通的	330
5.4.3	从细菌细胞入手研究生命活动	331
5.4.4	细菌细胞是典型的耗散结构	332
5.4.5	细菌细胞是复杂系统中的耗散结构	332
5.4.6	微生物生命活动的基本假说的提出	333
5.4.7	经济、细胞经济与细胞经济假说	333
5.4.8	复杂系统中的自主调节的框架	334
5.4.9	细胞经济体系只是维护其发生主体的利益	335
5.4.10	细胞经济学说正在发酵界萌芽	335
	复习题	336
	后记	337

绪 论

请带着以下问题听课：

1. 发酵科学是复杂性科学。
2. 发酵原理课程的沿革。
3. 微生物是工业发酵的灵魂。
4. 研究从何入手。
5. “典型工业发酵”的界定。
6. “三种流动”和“三个基本假说”。
7. 工业发酵的新思路。
8. 发酵原理的研究方兴未艾。

1. 发酵科学是复杂性科学

20 世纪下半叶的发酵科学研究已经显示了学科的相互交叉与融合,21 世纪的发酵科学研究将更加突出学科的相互交叉与融合。生物化学、分子生物学、微生物生理学、遗传学等学科在发酵科学研究中的相互交叉与融合,发酵学、化学、生物学在发酵科学研究中的相互交叉与融合,以及自然科学、社会科学和哲学在发酵科学研究中的相互交叉与融合,正在推动发酵科学理论和方法的发展。随着生物化学、细胞生物学、应用分子生物学、遗传工程和代谢工程等学科的发展,以及分析、检测技术的成熟,工业发酵正在从技艺走向科学。

发酵科学的研究具有以下特点:①研究对象是复杂的微生物代谢体系;②研究方法是定性判断与定量计算相结合、微观分析与宏观分析相结合、还原论与整体论相结合、科学推理与哲学思辨相结合;③研究深度不只限于对客观事物的描述,而是着重于揭示客观事物构成的原因、演化的历程和复杂的机制,并尽可能准确地预测其未来的发展。因此,发酵科学是复杂性科学。

2. 发酵原理课程的沿革

我国大学自从 1952 年设立发酵工程专业方向以来,至今已经经历半个多世纪。我国大学的发酵工程专业正在融入生物工程专业。发酵工程作为生物工程最贴近生产的组成部分越来越受到科学界和工程技术界的广泛重视。发酵原理课程就在这个过程中应运而生。

发酵原理课程经过 30 多年的酝酿,十几年的建设(包括理论建设、课程建设、教材建设、师资队伍建设),已成为生物工程专业的特色课程。发酵原理课程在生物工程专业课

程体系中的核心地位越来越明显了。

发酵原理课程既不同于细胞学,又不同于工艺学。它从发酵工业的现状出发,从生物学的视角,自成体系地展开工业发酵的科学道理,自然而然地在基础课、专业基础课与专业课之间架起桥梁,从而为专业知识的学习提供一个较高的起点。

发酵原理课程旨在提高相关专业本科生的科学素养,特别是生物科学和工程学本科生的素养,为我国生物工业的腾飞培养能与国际先进水平接轨的、有超越潜力的人才。

3. 微生物是工业发酵的灵魂

发酵原理课程在科学的水平上重新审视发酵工程,从生物科学和工程学的角度系统地讨论发酵工程的核心理论。微生物是工业发酵的“灵魂”,这句话强调微生物在工业发酵中的关键作用,以及工业发酵与工业化学过程、工业生物化学过程的不同属性。在工业化学过程中没有生物活性物质参与催化。工业生物化学过程属于由酶催化的体外酶反应过程,酶具有生物活性。但当酶失活、辅酶耗尽,过程就停止了。

工业发酵过程是活细胞参与的生命活动过程,没有微生物活细胞就没有工业发酵。微生物活细胞具有代谢能持续支撑、辅酶再生、代谢自主调节等机制。这个过程原则上可以进行到有机原料耗尽,或因代谢产物在细胞外累积造成环境极度恶化而影响微生物生存之时。

4. 研究从何入手

生命体,包括细胞生物(微生物、植物、动物)和非细胞生物(如病毒)都处于高度有序的状态,而这种高度有序状态的建立和维持,需要生物可以直接利用的能量——代谢能。细胞生物的代谢能从哪里来?只能由其他形式的能量转化而来。不同的细胞生物有不同的转化方法,这取决于它们各自的生存方式。

工业发酵要依靠微生物的生命活动,微生物是工业发酵的行为发生主体。我们怎样认识微生物细胞呢?微生物细胞与其他生物细胞有什么不同的地方呢?在工业发酵过程中,人类与微生物细胞发生什么样的关系呢?

工业发酵过程是微生物群体生命活动的动态过程,这个过程是五花八门、千变万化的,表现出种种多样性。例如,微生物种群的多样性、微生物营养类型的多样性、微生物培养条件的多样性、微生物营养和目的产物的多样性、微生物生长与目的产物生成之间的偶联方式的多样性等。

世界真奇妙,微生物世界更奇妙;微生物世界真奇妙,工业发酵更奇妙!奇妙是客观存在的。面对如此奇妙的客观存在,必须找到研究的出发点,才有可能发现客观世界某一局部运行的规律,然后再一步一步地推进研究,向深度和广度发展。发酵原理的研究要落到实处首先必须确定工业发酵研究的出发点(即工业发酵的类群)。

研究的定位:①对发酵工业现状的感性认识;②对发酵工业现状的理性认识;③研究出发点的确定;④研究的逐步深入;⑤事物本质的揭示;⑥研究范围的扩展和延伸……