

高等学校教材

陶兴无 主编 刘志国 田俊 副主编

生物工程概论

化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

高等学校教材

生物工程概论

陶兴无 主编
刘志国 田俊 副主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

生物工程概论/陶兴无主编. —北京: 化学工业出版社, 2005. 6

高等学校教材

ISBN 7-5025-7362-3

I. 生… II. 陶… 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 (2005) 第 067256 号

高等学校教材

生物工程概论

陶兴无 主编

刘志国 田俊 副主编

责任编辑: 郎红旗 周旭

文字编辑: 周 颀

责任校对: 李 林

封面设计: 潘 峰

化学工业出版社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 8 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010) 64982530

(010) 64918013

购书传真: (010) 64982630

<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

三河市延风装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 20 字数 490 千字

2005 年 8 月第 1 版 2005 年 8 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7362-3

定 价: 32.00 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

21 世纪是生命科学的世纪，是信息科学的世纪。2000 年，在瑞士召开的世界经济论坛上，美国前总统克林顿和英国首相布莱尔在他们的报告中，从政治家的角度列举了两项将影响 21 世纪社会发展的技术：一个是信息科学技术，另外一个就是由基因组研究作为标志的生命科学技术。著名的物理学家、诺贝尔奖获得者杨振宁先生，在回顾 20 世纪的科学成果时曾说过，19 世纪是物理学的世纪，它推动了整个自然科学的发展；20 世纪由于信息技术的进步，使物理学在很多方面得到进一步的发展；但 21 世纪将是生命科学的世纪。青年学生崇拜的偶像、计算机技术的象征——比尔·盖茨也认为，影响 21 世纪整个人类社会经济发展的不仅有信息科学技术，还应该生命科学技术。

现在很多人称 20 世纪影响科学发展的重要的三个突出成就是发现相对论、量子力学、DNA 双螺旋结构；20 世纪影响人类的三大科学工程是曼哈顿计划（导致了原子弹的发明）、阿波罗登月计划（使人类开始了空间探测的时代）、人类基因组计划。自 20 世纪 90 年代以来，随着人类基因组计划等各类生物基因组计划的相继展开，生物工程的发展呈现出前所未有的活力。新世纪人们把关注更多地投向了生物工程产业（BT）。BT 产业迅速崛起，已成为国际市场竞争的新领域，并展现出十分诱人的前景。

生物工程不仅仅属于生物学家。过去几十年获得诺贝尔医学生理学奖和化学奖的科研成果，有相当多的成就是以生命科学为主体内容的，而奖项得主中相当一部分是化学家和物理学家出身。越来越多的物理学家、化学家、数学家、计算机专家、人文科学家和社会科学家等相关人士都在关注生物工程的发展。人口、资源、环境是 21 世纪人类所面临的三大难题和挑战。解决这三大难题的惟一有效途径是发展生物工程。近十几年来，无论是各国政府的发展策略还是企业风险投资，都把生物产业放在了优先发展的地位。在美国，人类基因组计划的政府投资达 30 亿美元，而私人机构的投入经费实际上已远远超过 30 亿美元。

与信息产业（IT）一样，生物技术是高新技术，不仅需要大批的生物工程专门人才，而且需要其他行业和学科更多人的参与。与 20 世纪 80 年代普及推广计算机知识类似，创办、整合生物工程（生物技术）专业成为我国高校最为时尚的举措之一。据统计，至 2003 年我国拥有生物工程专业的高校 119 所，且呈继续增长的趋势。同时，全国各级各类学校普遍在非生物工程专业中增设生物工程作为必修或选修公共课。社会上从事相关行业的决策、投资、管理、生产和经营者也迫切需要了解或掌握生物工程的基本知识和最新进展。

当前有关生物工程的专业书籍很多，但对初涉生物工程领域、又想尽快了解其基本概念和全貌的读者来说，更需要一本浅显易懂的入门书，这是作者编撰的初衷。本书是作者在武汉工业学院多年讲授全校公共选修课《生物工程概论》讲义的基础上，由陶兴无（武汉工业学院）、刘志国（武汉工业学院）和田俊（华中科技大学）三位同志共同编写而成的，陶兴无任主编。郑卫平、杨孝坤、欧燕青、闵伶俐、周明英等同志也为书稿的顺利完成做了大量文字工作。

本书可作为非生物工程专业公共课或生物工程专业总论教材，并适合具备高中以上文

化程度的读者自学。全书共 14 章，第一部分（前 8 章）为生物工程原理，第二部分（后 6 章）为生物工程应用。课堂主要讲授第一部分，第二部分供自学使用。仅需了解生物工程基本内容的读者，也可只选学第二部分。由于生物工程进展“与时俱进”，内容“日新月异”，在编写过程中参考了大量最新文献资料，除书末所列部分主要参考文献外，其余未一一列出。在此，谨向这些作者表示最诚挚的感谢。

由于作者水平所限，不足之处难免，敬请读者指正。

陶兴无

2005 年 1 月于武汉

内 容 提 要

本书深入浅出地介绍了生物工程的定义、组成部分、相关技术及其在不同领域中的应用,涵盖了生物工程的技术实质和外延应用,为初学者提供了全面的介绍、清晰的框架和深入学习的基础。

本书是在多年教学实践的基础上形成的,章节安排合理。第一章至第八章以原理和技术方法为主,论述生物工程的学科内涵和科研发展;第九章至第十一章介绍生物工程在农业、食品、医药、环境保护等领域的应用情况;第十二章至第十四章介绍了生物安全性、生物工程与社会伦理、生物工程的知识产权保护等相关知识。

本书适应当前各高校广泛开设生物工程学科的情况,既可以作为生物工程专业入门教材,也可以作为相关交叉学科和非生物工程专业的选修课程用书,同时也可供自学者或想尽快了解生物工程基本概念和全貌的营销、管理、行政人员等参考。

录

第一章 绪论	1
第一节 生物工程的内容	1
一、生物工程的定义	1
二、生物工程的基本内容	2
三、基因工程	3
四、蛋白质工程	4
五、酶工程	5
六、细胞工程	5
七、发酵工程	6
第二节 生物工程的发展简史	7
一、传统生物技术时期	7
二、近代生物工程的形成和发展时期	8
三、现代生物工程的形成和发展时期	9
第二章 细胞生物学基础	12
第一节 细胞是生命的基本单位	12
一、细胞的发现	12
二、细胞学说	13
三、细胞生物学	13
第二节 细胞的种类、结构和功能	14
一、细胞的种类	14
二、细胞的结构体系	15
三、细胞的功能	15
第三节 细胞的分裂、分化、癌变和衰老	16
一、细胞的分裂	16
二、细胞的分化	17
三、细胞的癌变和衰老	18
第四节 细胞的化学组成	20
一、水	20
二、无机盐	21
三、有机小分子	21
四、生物大分子	23
第三章 生物大分子的结构与功能	25
第一节 生物功能大分子——蛋白质	25
一、氨基酸和肽	25
二、蛋白质的分子结构	28
三、蛋白质结构与功能的关系	31
四、蛋白质的结构测定	33
五、蛋白质结构预测	33

六、蛋白质的理化性质	35
七、蛋白质中的非氨基酸组分	36
八、蛋白质的分离和纯化	36
第二节 生物遗传大分子——核酸	38
一、核酸的化学组成及一级结构	38
二、DNA 的空间结构与功能	40
三、RNA 的结构与功能	45
四、核酸的理化性质	49
第三节 糖类	51
一、单糖	51
二、低聚糖	52
三、多糖	52
四、糖复合物	52
五、糖类的生物功能	52
第四节 脂类与生物膜	53
一、生物体内的脂类	53
二、生物膜的化学组成	54
三、生物膜的结构及功能	56
第四章 基因工程	58
第一节 基因工程的基本原理	58
一、基因工程诞生的背景	58
二、基因工程的诞生及其意义	60
三、基因工程的基本概念和基本过程	61
第二节 重组 DNA 常用的工具酶	63
一、限制性核酸内切酶的发现	63
二、限制性内切酶的分类和命名	64
三、限制性内切酶的识别与切割序列	64
四、限制性内切酶的应用	65
五、重组 DNA 技术中常用的工具酶	66
第三节 重组 DNA 常用载体及其选择	66
一、质粒载体	67
二、λ 噬菌体	68
三、黏粒及其他人工改建载体	69
四、载体的选择	69
第四节 目的基因的获取及其与载体的 连接	70
一、目的基因的获取途径	70
二、目的基因与载体的连接	73

第五节 重组 DNA 分子导入受体细胞的方法	74	四、从头设计酶	109
一、重组 DNA 导入微生物细胞	74	五、进化酶	110
二、基因导入动植物细胞	75	六、杂合酶	112
第六节 重组体的筛选和克隆基因的表达	76	七、核酶和脱氧核酶	114
一、重组体的筛选	76	第四节 化学酶工程	115
二、克隆基因的表达	79	一、化学修饰酶	115
第五章 蛋白质工程	81	二、固定化酶与固定化细胞	118
第一节 蛋白质工程的产生及其意义	81	三、人工模拟酶	123
一、蛋白质工程的产生	81	第七章 细胞工程	128
二、蛋白质工程的意义	81	第一节 细胞工程的产生及发展	128
第二节 蛋白质的生物合成	83	一、植物组织培养和细胞培养	128
一、蛋白质合成中三类 RNA 的作用	83	二、细胞融合	130
二、蛋白质的生物合成过程	86	三、动物细胞体外培养和核移植	131
第三节 蛋白质工程的内容和程序	87	第二节 细胞培养	132
一、蛋白质工程的内容	88	一、细胞培养的基本概念	132
二、蛋白质工程的程序	88	二、动物细胞培养	133
三、蛋白质工程和基因工程之间的关系	88	三、植物细胞培养	136
第四节 蛋白质的分子设计	89	第三节 动物细胞大规模培养技术	138
一、蛋白质分子设计的基本概念	89	一、培养方法	138
二、蛋白质分子设计的类型	89	二、操作方式	139
三、蛋白质分子设计的流程	90	三、动物细胞生物反应器	140
四、药物蛋白质的分子设计	90	第四节 细胞重组与拆合	141
五、蛋白质分子设计的现状	91	一、两栖类和鱼类的核移植	141
第五节 蛋白质分子改造	92	二、哺乳类动物的细胞核移植	142
一、蛋白质分子改造的基本方法	92	三、克隆动物	142
二、蛋白质改造工程实例	95	四、体细胞克隆羊——“多莉”的产生及其意义	144
第六章 酶工程	96	第五节 细胞融合	145
第一节 酶工程的产生及发展	96	一、动物细胞融合	145
一、人类对酶的认识历程	96	二、单克隆抗体技术	146
二、酶制剂的生产	97	三、植物细胞融合	147
三、固定化酶的产生和发展	98	四、微生物细胞融合	147
四、酶分子修饰技术的产生和发展	99	第六节 干细胞工程	148
五、限制性内切酶和非蛋白质酶的发现	99	一、干细胞的基本概念、特征与意义	148
第二节 酶学基础	100	二、干细胞研究与应用的主要进展及国内外现状	149
一、酶的化学组成和性质	100	三、干细胞研究与应用产业化前景	150
二、酶的分类与命名	101	第七节 胚胎工程	152
三、酶催化反应作用的特点	101	一、冷冻保存技术	153
四、酶的结构和催化机制	102	二、胚胎移植	153
五、影响酶催化反应速度的因素	104	三、体外生产胚胎	153
第三节 生物酶工程	106	四、胚胎克隆	154
一、现代酶工程的主要内容	106	第八章 发酵工程	155
二、克隆酶	107	第一节 发酵工程的内容	155
三、突变酶	108		

一、发酵工程的产生及发展	155	三、改良农作物品质	181
二、发酵的定义	156	第三节 生物固氮和生物肥料	182
三、发酵的基本过程	156	一、生物固氮	182
四、发酵工程产品的类型	157	二、生物肥料	182
第二节 工业上常见的微生物	158	三、生物固氮研究的现状及发展趋势	183
一、细菌	158	四、微生物肥料	183
二、放线菌	159	第四节 生物饲料制剂	185
三、酵母菌	159	一、发酵生产生物饲料	185
四、霉菌	160	二、饲用酶的生产和应用	185
五、病毒	161	三、基因重组生长激素	186
第三节 菌种的选育和保藏	162	四、基因工程疫苗	187
一、菌种选育的目的	162	第五节 生物农药	187
二、菌种的分离和筛选	162	一、细菌生物农药	187
三、自然选育	163	二、真菌生物农药	188
四、诱变育种	164	三、病毒生物农药	189
五、杂交育种和分子育种	164	四、生物化学农药	189
六、菌种保藏	165	第六节 经济动物的生产	190
第四节 发酵工艺	165	一、应用转基因技术改善动物的生产性能	190
一、种子扩大培养	166	二、改变代谢途径提高经济动物的产量	191
二、发酵方式	166	三、利用胚胎技术加快家畜良种的繁殖	192
三、发酵过程控制	168	四、转入抗病毒基因提高动物抗病能力	192
第五节 下游加工过程	169	第七节 转基因食品	193
一、发酵液的预处理、固液分离和细胞破碎	169	一、已改良营养品质的植物转基因食品	193
二、初步纯化(提取)	170	二、高产优质的肉、奶和畜类动物转基因食品	194
三、高度纯化(精制)	171	三、富含功能性成分的转基因食品	194
四、成品加工和发酵废液排放	172	四、色香味独特的转基因食品添加剂	194
第六节 生化反应器	172	五、不同品种杂交的转基因超级食品	194
一、生化反应器的类型	173	六、可延长贮藏保鲜期的转基因果蔬食品	195
二、机械搅拌式生化反应器	173	七、可食性疫苗	196
三、自吸式充气发酵罐	174	第八节 生物工程技术在食品加工中的应用	196
四、塔式罐	175	一、利用基因工程、细胞工程技术改良食品资源	197
五、发酵与产物分离耦联	175	二、利用现代生物工程技术改造传统的食品加工工艺	197
第九章 生物工程在农业和食品方面的应用	177	三、利用基因工程和酶工程技术生产酱类食品	199
第一节 转基因农作物发展现状	177	四、利用基因工程和酶工程技术酿酒	199
一、转基因作物种植面积与主产国	177	第十章 生物工程在医药方面的应用	201
二、转基因作物的种类	177	第一节 现代生物医药的基本内容	201
三、目前转基因作物的主要特性	178	一、生物药物的历史与发展	201
第二节 利用转基因技术培育农作物新品种	178		
一、提高农作物产量	178		
二、提高农作物的抗病虫害、抗逆和耐除草剂性能	179		

二、生物药物的类型	201	三、生物过滤法	233
三、生物技术在生物医药产业方面的应用	202	四、净化气体污染物的微生物种类	234
第二节 人类基因组计划	203	第五节 重金属污染的生物处理	235
一、人类基因组计划的意义	203	一、微生物处理重金属污染的机制	235
二、人类基因组计划的内容	203	二、利用微生物吸附治理重金属废水	237
三、后人类基因组学的研究	204	三、微生物在土壤重金属污染治理中的应用	238
四、人类基因组研究与未来药学	205	四、利用植物处理重金属污染	238
第三节 基因诊断	206	第六节 有毒有害化合物的生物处理	239
一、基因诊断的概念和特点	206	一、含油废水的生物处理	239
二、基因诊断的常用技术方法	207	二、烃类化合物的生物降解	240
三、基因诊断的应用	209	三、合成洗涤剂的生物降解	241
第四节 基因治疗	209	四、氰(腈)化物的生物降解	241
一、基因治疗的概念	209	五、化学农药的生物降解	242
二、基因治疗的基本程序	210	第七节 生物增强技术	242
三、反义核酸技术	211	一、生物增强技术的基本概念	243
四、基因治疗的应用与展望	212	二、环保基因工程菌	243
第五节 生物制药新技术	213	三、环保酶制剂	244
一、重组激素、细胞因子和溶血栓物质	213	四、生物增强技术的应用	245
二、抗体	214	第八节 污染场地的生物修复	247
三、基因药物	214	一、生物修复的概念	247
四、反义药物	215	二、原位生物修复	248
五、基因疫苗	216	三、异位生物修复	249
第六节 乳腺生物反应器	217	第九节 环境污染的预防	250
一、乳腺是生产重组蛋白质的理想器官	217	一、化石燃料的生物脱硫、脱氮	250
二、乳腺生物反应器的优点	217	二、生物制浆	252
三、乳腺生物反应器开发研究的现状	218	三、可降解塑料 PHAs 的生产和应用	253
第十一章 生物工程在环境保护方面的应用	220	四、清洁生产新工艺技术	254
第一节 污染物对环境破坏的现状	220	第十二章 生物安全性	256
一、污染物的迁移和降解途径	220	第一节 基因工程技术的潜在威胁	256
二、污染物对环境的破坏和对人体的危害	221	一、对自然环境和人类健康的影响	256
第二节 废水生物处理工程技术	222	二、对生物安全性需进一步研究	257
一、废水好氧生物处理工程技术	222	第二节 转基因作物与食品的安全性	257
二、废水厌氧生物处理工程技术	225	一、转基因作物与食品的类型	257
第三节 固体废弃物生物处理及处置技术	228	二、转基因作物与食品的安全性评价	258
一、固体废弃物的分类	228	三、转基因作物与食品安全性的争论	258
二、焚化法	228	第三节 转基因作物与食品安全的管理	260
三、卫生填埋法	229	一、国际上转基因作物与食品安全管理现状	260
四、堆肥法	230	二、我国转基因作物与食品安全管理现状	262
第四节 废气的生物净化技术	232	三、如何面对转基因食品	263
一、生物净化有机废气的基本原理	232	第四节 生物武器	265
二、生物吸收法	233	一、生物武器的历史	265

二、生物武器的特点	265	三、有关基因治疗的法规	286
三、基因武器	266	四、基因检测和基因诊断的负面影响	287
四、病原微生物武器用于战争	267	第十四章 生物工程的知识产权保护 ...	289
五、生物武器的威胁及其防范	268	第一节 生物工程的知识产权保护范围	289
第十三章 生物工程与社会伦理	273	一、专利权的保护	289
第一节 克隆技术、克隆人与伦理	273	二、植物新品种的保护	290
一、克隆羊“多莉”引发的冲击波	273	三、其他形式的保护	291
二、克隆技术目前存在的问题	273	第二节 基因专利	292
三、克隆人违反人类伦理道德	275	一、基因可专利性的争论	292
四、国际上对克隆人的态度	276	二、基因专利权的竞争	293
第二节 人类胚胎干细胞研究与伦理	278	三、各国的基因专利制度	294
一、胚胎是不是“人”?	278	四、基因专利的负面影响	296
二、各界人士对人类胚胎干细胞研究的 反应	278	五、基因专利权保护存在的问题	297
三、各国政府对人类胚胎干细胞研究的 政策	279	第三节 对重组基因生物活体的知识 产权保护	298
第三节 人类基因组研究与伦理	280	一、克隆动物	298
一、人类基因组研究引发的社会问题	280	二、微生物	299
二、基因隐私	280	三、植物新品种	300
三、基因歧视	281	第四节 生物多样性的保护	301
四、基因组研究中的知情同意原则	282	一、保护生物多样性的三个国际条约	302
五、基因争夺	282	二、生物多样性保护存在的三个问题	302
六、我国基因资源的保护	283	三、我国生物多样性资源的开发、利用 与保护	303
第四节 基因治疗与伦理	284	参考文献	305
一、基因治疗的风险与伦理	284		
二、基因治疗的现状	285		

第一章 绪 论

生物工程 (bioengineering) 又称生物技术 (biotechnology), 是一门集生物学、医学、工程学、数学、计算机科学、电子学等多学科互相渗透的综合性学科, 以 20 世纪 70 年代 DNA 重组技术的建立为标志。它以现代生命科学为基础, 结合先进的工程技术手段和其他基础学科的科学原理, 按照预先的设计来改造生物体或加工生物原料, 为人类生产出所需的产品或达到某种目的。生物工程是 21 世纪科技发展最富魅力的高新技术, 被许多国家确定为增长国力和经济实力的关键性技术之一, 受到了许多国家的高度重视, 已列入当今世界七大高科技领域之一。伴随着人类基因组计划取得划时代的成果、基因组学和蛋白质组学的诞生以及生物信息学的迅速发展, 生物工程可望以更快的速度腾飞, 将在世界科技与经济的发展中起支柱与骨干作用。生物工程的应用领域非常广泛, 包括农业、工业、医学、药理学、能源、环保、冶金、化工原料等。它必将对人类社会的政治、经济、军事和生活等方面产生巨大的影响, 为世界面临的资源、环境和人类健康等问题的解决提供美好的前景。生物工程包括基因工程、蛋白质工程、酶工程、细胞工程和发酵工程等。这些工程技术是互相联系、互相渗透的, 其中以基因工程为核心。

第一节 生物工程的内容

一、生物工程的定义

“生物工程”一词是由生物技术演变而来的。早在 1917 年, 匈牙利农业经济学家艾里基 (K. Ereky) 就提出“凡是以生物机体为原料, 无论其用何种生产方法进行产品生产的技术”都属于生物技术。此一定义显然是太宽泛了, 因此未被人们所重视。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, 人们再次提出了“生物技术”这一名词的定义问题。由于当时似有另一种倾向, 即必须是采用基因工程等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, 因此此一定义也不为多数人所赞同。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。

我国国家科学技术委员会制定《中国生物技术政策纲要》时, 将生物技术定义为: 以现代生命科学为基础, 结合先进的工程技术手段和其他基础学科的科学原理, 按照预先的设计改造生物体或加工生物原料, 为人类生产出所需产品或达到某种目的的新技术。改造生物体是指获得优良品质的动物、植物或微生物品系。生物原料则是指生物体的某一部分或生物生长过程中所能利用的物质, 如淀粉、糖蜜、纤维素等有机物, 也包括一些无机化合物, 甚至某些矿石。为人类生产出所需的产品包括粮食、医药、食品、化工原料、能源、金属等各种产品。达到某种目的则包括疾病的预防、诊断与治疗, 环境污染的检测与治理等。

根据《辞海》(2000年版)的释义:“技术是泛指以生产实践知识和经验以及自然科学原则为基础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”。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。只是看来“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。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(本书也如此)。当“生物工程”或“生物技术”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”或“生物工程”,但人们常更喜欢把它称为“生物工程”。

综合以上,本书将生物工程(生物技术)定义为:利用生物有机体(包括微生物和动植物)或其组成部分(包括器官、组织、细胞、细胞器)和组成成分(包括DNA、RNA、蛋白质、多糖、抗体等),形成新的技术手段来发展新产品和新工艺的一种技术体系;是采用先进生物学和工程科学技术,有目的、有计划、定向加工制造生物产品的一个新兴技术领域。生物工程主要包含基因工程、蛋白质工程、酶工程、细胞工程和发酵工程,以及由此衍生发展而来的新的技术领域。

二、生物工程的基本内容

生物工程已经应用了几个世纪。虽然这种技术体系的原始应用可以追溯到久远以前的食品发酵,但最初人们并不知道其中的道理。传统的生物技术可以追溯到遥远的古代。早在石器时代,人类的祖先就掌握了酿酒技术;公元前221年,我国人民就能制作酱油、酿醋;公元前200年,我国最早的诗集《诗经》中就已提到用厌氧菌浸渍处理亚麻;古埃及石刻也显示,古埃及人已能对枣椰树进行交叉授粉以改善果实的品质,该技术一直沿用至今。人类有意识地利用酵母进行大规模发酵生产是在19世纪。20世纪上半叶,人类已能脱离生物的自然繁殖过程,利用直接的方法改变生物的遗传物质。

今天,生物工程已以全新的面貌跻身于现代高科技行列,这完全要归功于近30年来生命科学的飞速发展辉煌成就,特别是微生物学、遗传学、生物化学、细胞生物学和分子生物学等领域在理论与方法上的突飞猛进。此外,现代生物工程的形成与发展也与酿造工业、制药工业和化学工业中的一系列工艺改革与装备更新息息相关。总之,当代较高水平的科学技术背景和社会需求,推动、促进了生物工程从传统技术转化为高科技技术,并形成了现代生物工程这一高科技领域。现代生物工程是以DNA重组技术的建立为标志的,已成为一门多学科纵横交叉的新兴和综合性技术。

现代生物工程主要包括基因工程、蛋白质工程、酶工程、细胞工程和发酵工程。这些技术并不是各自独立的,而是相互联系、相互渗透的(图1-1)。其中基因工程技术是核心技术,它能带动其他技术的发展,如通过基因工程对细菌或细胞改造后获得的工程菌或细胞,必须通过发酵工程或细胞工程来生产有用物质。

近20年间,生物工程以前所未有的速度迅猛发展,新的技术不断涌现,研究成果的产业化规模不断扩大,引起了世人的瞩目。生物工程的内容也随着技术的发展而不断扩展。无

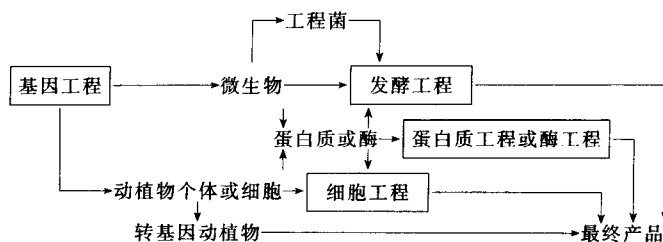


图 1-1 基因工程、蛋白质工程、酶工程、细胞工程和发酵工程之间的关系

论何种生物工程，诸如医药生物工程、农业生物工程、环境生物工程、海洋生物工程等，其主要的技术平台都是一样的，严格地讲，不能按应用领域来划分生物工程，只能说是生物工程在不同领域的应用。在这方面，信息领域比较规范，未见有医药信息工程、农业信息工程及医药计算机、农业计算机之分。生物工程的主要技术平台简要地说，一般包括重组 DNA 技术、单克隆抗体技术、细胞培养技术、克隆技术、蛋白质工程、生物反应器、生物传感器技术、组织工程技术、微阵列技术等。上述平台技术在研究开发中的深入应用以及与其他技术的交叉融合，又产生了一系列新的技术，如分子克隆技术、基因组技术、蛋白质组技术、基因敲除技术、反义核酸技术、干细胞技术、动物克隆技术、生物信息学技术、过程工艺技术（包括分离纯化和规模制备）、人源抗体技术以及高通量筛选技术等。

三、基因工程

所谓基因工程（genetic engineering）是在分子水平上对基因进行操作的复杂技术，是将外源基因通过体外重组后导入受体细胞内，使这个基因能在受体细胞内复制、转录、翻译表达的操作。它是用人为的方法将所需要的某一供体生物的遗传物质——DNA 大分子提取出来，在离体条件下用适当的工具酶进行切割后，把它与作为载体的 DNA 分子连接起来，然后与载体一起导入某一更易生长、繁殖的受体细胞中，以让外源物质在其中“安家落户”，进行正常的复制和表达，从而获得新物种的一种崭新技术。

从本质上讲，基因工程强调的是外源 DNA 分子的新组合被引入到一种新的宿主生物中进行繁殖。这种 DNA 分子的新组合是按照工程学的方法进行设计和操作的。这就赋予基因工程跨越天然物种屏障的能力，克服了固有的生物物种间的限制，提高了定向创造新物种的可能性。这是基因工程的最大特点。

基因工程问世以来，各种名称相继出现，在文献中常见的有遗传工程（genetic engineering）、基因工程（gene engineering）、基因操作（gene manipulation）、重组 DNA 技术（recombinant DNA technique）、分子克隆（molecular cloning）、基因克隆（gene cloning）等，这些术语所代表的具体内容彼此相关，在许多场合下被混同使用，难以严格区分，不过它们之间还是存在一定的区别。

遗传工程、基因工程、DNA 重组之间的差别在于：遗传工程是发生在遗传过程中的自然界原本存在的导致变异的一种现象，即自然出现的不同 DNA 链断裂并连接成新的 DNA 分子，新的 DNA 分子含有不同于亲体的 DNA 片段；DNA 重组是人们根据遗传工程原理，利用限制性内切酶在体外对 DNA 进行的人工操作，即采用酶法，将来源不同的 DNA 进行体外切割与连接，构成杂种 DNA 分子，在自然界一般不能自发实现；基因工程是遗传重组和 DNA 重组的目的和结果，无论是利用自然的（遗传重组）还是人工的（DNA 重组），最

终目的是要实现基因重组。从操作对象 (DNA) 来说, DNA 重组是本质和根本的。所以, DNA 重组在广义上包括遗传重组和基因重组。克隆 (clone) 一词当作为名词时, 是指从同一个祖先通过无性繁殖方式产生的后代, 或具有相同遗传性状的 DNA 分子、细胞或个体所组成的特殊的生命群体。当作为动词时, 是指从同一祖先生成这类同一的 DNA 分子群或细胞群的过程。在体外重组 DNA 的过程中, 以能够独立自主复制的载体为媒介, 把外源 DNA (片段) 引入宿主细胞进行繁殖。克隆实质上是从一个 DNA 片段增殖了结构和功能完全相同的 DNA 分子群的过程, 也为遗传同一的生物品系 (它们都带有重组 DNA 分子) 成批地繁殖和生长提供了有效的途径。因此, 基因工程也称为基因克隆或 DNA 分子克隆。

四、蛋白质工程

蛋白质工程 (protein engineering) 是指在研究蛋白质分子结构及其与生物功能之间关系的基础上, 对编码该蛋白质的基因进行有目的的设计和改造, 并通过基因工程等手段进行表达和分离, 最终获得性能比自然界中存在的蛋白质更优良、更加符合人类社会需要的新型蛋白质。

生命的主要物质基础是核酸和蛋白质, 前者负责生命有机体的世代遗传变异, 而后者是生命有机体几乎所有重要活动的承担者。天然蛋白质都是在生命机体中进化和发展的, 经自然界的“精雕细刻”形成了优异结构与性能, 但这一优异结构与性能常需要在特定的环境中具有最佳的适应状态。而对于人类所需求的各类非生命和非自然的状态, 蛋白质的性状需经过改造才能达到最适状态。蛋白质工程通过定位的或有控制的基因修饰, 提供了改变蛋白质结构与性能的最有效的应用方法和技术途径, 使天然蛋白质的改造成为可能。同时, 结合对蛋白质结构与性能关系的研究以及蛋白质折叠机制的研究, 通过基因合成及与基因工程有关技术的紧密结合, 可以利用蛋白质工程获得自然界中不存在的蛋白质。

基因工程与蛋白质工程紧密联系, 基因工程是实现蛋白质工程的技术手段之一。但二者在对生命现象的研究上又具有本质的不同。首先基因工程原则上只生产自然界中已经存在的蛋白质, 即通过 DNA 重组技术, 人们可以分离出编码自然界中的任何蛋白质的基因, 将其在特定的宿主中进行表达, 再纯化出可商品化的产品。但蛋白质工程能对现有蛋白质进行改造, 进而设计和创造出自然界所没有的而又具有优良性状的全新的蛋白质。因此可以说, 蛋白质工程是以改造现有蛋白质和制造新型蛋白质为目的的基因工程, 是第二代基因工程。

蛋白质工程通过 X 射线晶体衍射分析技术、蛋白质溶液构象理论及计算机辅助设计 (CAPD), 研究蛋白质化学、蛋白质晶体学和蛋白质动力学来获取有关蛋白质分子结构及其与生物功能之间关系的物理、化学方面的信息, 再以 DNA 技术为基础, 在基因水平上进行蛋白质改造。

目前, 蛋白质工程主要集中在改造现有蛋白质这一领域。一般需要经过以下步骤: ①分离纯化需改造的目的蛋白; ②对目的蛋白进行氨基酸测定、X 射线晶体衍射分析、核磁共振分析等一系列测试, 获取有关目的蛋白的尽可能多的信息; ③设计核酸引物或探针, 从 cDNA 文库或基因组文库中获取编码该蛋白的基因序列; ④设计对目的蛋白进行改造的方案; ⑤对基因序列进行改造; ⑥将经过改造的基因片段插入适当的表达载体, 并加以表达; ⑦分离、纯化表达产物并对其进行功能检测。

显然, 对目的蛋白的结构与功能的关系的认识程度是蛋白质工程进行的关键。最理想的情况是能够准确知道氨基酸的改变可能会引起的蛋白质结构、功能上的变化, 因而可以根据

不同的目的进行氨基酸的改造。但在大多数情况下,对目的蛋白的结构和功能不是很清楚,因而对蛋白质的改造就有很大的困难。目前蛋白质工程的研究对象主要集中在酶蛋白分子。

五、酶工程

酶工程(enzyme engineering)是指酶的生产与应用的技术过程,即通过人工操作,获得人们所需的酶,并通过各种方法使酶发挥其催化功能的技术过程。酶工程以实际应用的要求为目的研究酶的特性,同时利用酶的催化特性进行酶催化的有用物质的生产或有害废物的分解。酶工程是将酶学理论与化工生产相结合而形成的新技术。

酶工程的主要任务是:通过预先设计,经过人工操作控制而获得大量所需的酶,并通过各种方法使酶发挥其最大的催化功能,即利用酶的特定功能,借助工程学手段为人们提供产品或分解有害物质。

传统的酶工程包括酶的生产与制备、酶分子的修饰、酶分子的固定化、酶反应器等内容。进入20世纪后,发酵工业的发展极大地促进了酶制剂工业的发展,一大批酶制剂迅速获得了商业化应用,形成了庞大的酶制剂工业。随着现代生物工程的发展,酶工程涉及的内容越来越广泛。1971年美国召开的第一届国际酶工程会议提出,酶工程的内容主要是:酶的生产、分离纯化,酶的固定化,酶及固定化酶反应器,酶与固定化酶的应用。随着科学的发展,酶工程所涉及的面越来越广。

20世纪70年代后,利用基因工程的最新研究成果,可以将某类高效、特异性酶所具有的基因转移到宿主细胞内进行表达,经筛选鉴定后,再借助于微生物发酵生产,获得大量具有优良性能的酶制剂产品。20世纪80年代之后,蛋白质工程的发展,又使得酶的定向改造成为可能,从而使新型酶的开发成为可能。21世纪酶工程的发展焦点是新酶的研究与开发应用。

六、细胞工程

细胞工程(cell engineering)是在细胞水平上,按照人们预定的设计,有计划地改变细胞的遗传特性和细胞培养技术以产生新的品种,或通过大规模细胞培养以获得人们所需物质的技术过程。

细胞工程是以细胞融合技术为基础建立的。人们可以根据需要,经过科学设计,在细胞水平上改造生物的遗传物质。细胞水平上的生命活动,是连接着分子水平上的各种生物大分子和个体水平上的各种器官系统的综合生命活动。围绕着生命活动这个中心,分子水平上研究的是DNA的复制与转录、RNA的翻译、蛋白质执行各种生命活动;细胞水平上研究的是细胞增殖、分化、死亡;而个体水平上则是遗传和发育。将细胞工程与基因工程比较,除在被转移遗传物质的水平及遗传物质的转移方法方面细胞工程与基因工程有着明显差异外,在选择、纯化、鉴定等方面,二者的步骤与方法基本类似,仅仅是针对不同的实验对象采用不同的方法而已。但与基因工程相比,细胞工程所要求的技术条件、实验设备以及经费等均比基因工程要求低一些。利用细胞工程技术,可以大量培养细胞组织乃至完整个体。迄今为止,人们从基因水平、细胞器水平以及细胞水平等多层次上开展了大量研究工作,在细胞培养、细胞融合、细胞代谢物的生产和克隆等方面取得了辉煌的成绩。

目前,细胞工程所涉及的主要技术有:动植物组织和细胞的培养技术、细胞融合技术、细胞器移植和细胞重组技术、体外授精技术、染色体工程技术、DNA重组技术和基因转移

技术等。这些技术有些在细胞水平上，也有些在基因水平上。在现代生物工程中，实际上两大体系也相互交叉，密切联系。基因工程技术不断渗透到现代细胞工程中来。如在细胞工程中，利用细胞杂交方法来制备单克隆抗体；基因工程中利用单克隆抗体来选择转移基因表达的阳性物质，极大地提高了选择的速度与效率，也常采用提取和转移 DNA 或 RNA 并直接转入受体细胞的方法等。在人们对基因工程的安全性尚未给出确定的回答之前，细胞工程的价值格外受到重视。

七、发酵工程

发酵工程 (fermentation engineering) 又称微生物工程，是在人工控制的条件下，通过微生物的生命活动来获得人们所需物质的技术过程。发酵工程技术包括菌株筛选和工程菌的构建、细胞大规模培养、发酵罐或生物反应器、菌体及产物收获等。它采用现代发酵设备，使经优选的细胞或经现代技术改造的菌株进行扩大培养和控制性发酵，获得工业化生产预定的产品。

发酵工程是一门具有悠久历史，又融合了现代科学的技术，是现代生物工程的重要组成部分，是生物工程产业化的重要环节。发酵工程是将微生物学、生物化学和化学工程学的基本原理有机地结合起来，利用微生物的生长和代谢活动来生产各种有用物质的工程技术。发酵工程的内容随着科学技术的进步而不断扩展和充实。传统的发酵工程包括厌氧发酵（酿酒、发酵调味品、酒精等）和通风发酵（如抗生素、氨基酸、有机酸、酶制剂、单细胞蛋白质、维生素、激素、疫苗等）。1944 年，青霉素液体深层发酵的成功，标志着现代发酵工程时代的到来。发酵工程的主体为利用微生物，特别是经 DNA 重组技术改造的微生物来生产有用物质。它不仅包括菌体生产和代谢产物的发酵生产，还包括微生物机能的利用，是给微生物提供最适宜的发酵条件生产特定产品的工程技术，所以又称微生物工程。发酵工艺条件的优化与代谢调控、生产菌种的选育、新型发酵设备（反应器）的设计及产物的分离、提取与精制工艺和设备，共同构成了发酵工程的主要内容。发酵工程离不开酶，酶工程是发酵工程的组成部分，所以也有人将酶工程称为“分子水平的发酵工程”。

现代发酵工程研究的重点内容之一是微生物的代谢调节控制。以此为基础产生了一门新的现代发酵工程技术——代谢工程。基因工程技术是以基因作为操作对象的，因而基因改造的直接产物只能是蛋白质（初级代谢产物）。如果需要通过改造基因而提高抗生素、维生素、氨基酸、糖、脂肪酸等的产量或获得具有新功能的次级代谢产物，就必须采用代谢工程技术。代谢工程技术是操作生物（首先是微生物）的代谢途径，使之服从人类的意志，改变代谢途径以满足人类的需要。人们通常从改造代谢途径各个环节的酶入手，以求改变代谢途径，提高产量或获得新的产物。21 世纪发酵工程的发展策略是利用 DNA 重组技术获得更加符合人们需要的优良的微生物细胞，并进行全面的代谢调节控制。由于传统的从自然界直接获得的微生物或者经过筛选、诱变得到的微生物已难以满足人们的需要，今后用于发酵工程的微生物大多数将是经过基因重组、改造、转移而获得的具有优良特性的工程菌。利用这些工程菌进行发酵，需要进行一系列的代谢调节控制，才能获得理想的发酵效果。因此，21 世纪的发酵工程将根据代谢工程的理论对优良的工程菌进行全面的代谢调控，以获得人们需要的各种代谢产物。

现代发酵工程需要两方面专家的通力合作，即分子生物学家负责分离、鉴定、改造，甚至创造可在微生物内高效表达的基因，以应用于工业生产；而生化工程技术人员则要保证改