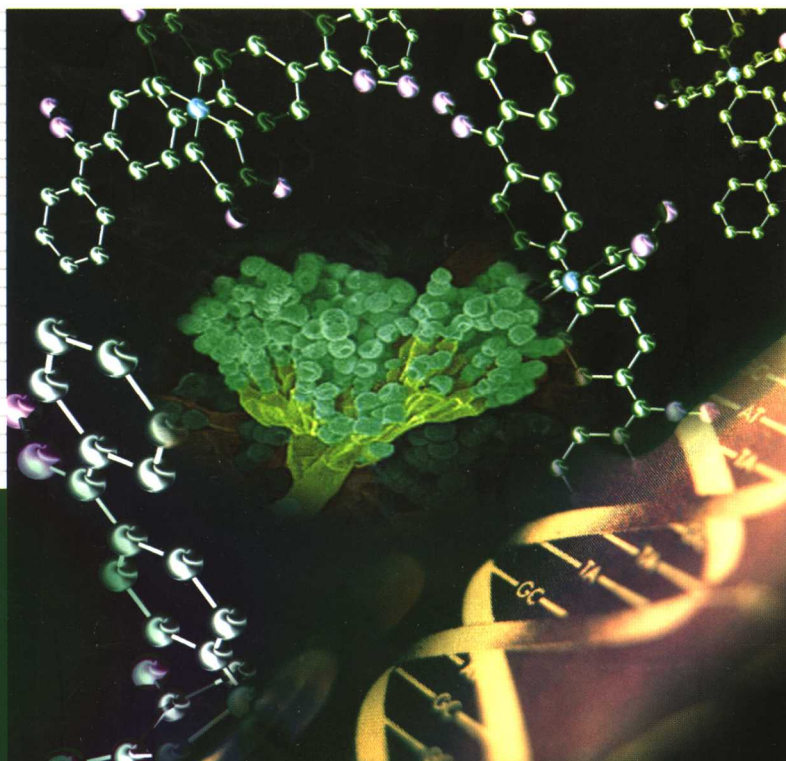


“十一五”高等学校规划教材

生物工程 生物技术系列

# 生物制品学

周东坡 赵凯 马玺 编著



化学工业出版社

本书是作者在总结多年教学与科研工作经验的基础上,结合大量国内外生物制品学的文献,尤其突出了在此领域中的理论和实践的新进展、新技术撰写而成的。本书内容丰富,结构系统完整;既注重少而精,又注重由浅入深,循序渐进;既保证学生必须掌握的基础知识、基本理论和基本技能,又注重知识的前瞻性、科学性、先进性,便于适当开阔学生的视野,掌握生物制品学的国内外动态与发展趋势。

全书共12章,主要包括绪论、生物技术与生物制品学的新进展、生物制品的制备、人源性生物制品、动物源性生物制品、基因工程病毒疫苗、基因工程菌苗、基因工程寄生虫疫苗、治疗性疫苗、治疗性抗体、血液代用品、重组细胞因子。每章后均列出了该章的主要参考文献,供深入查阅。

本书可供生物制药、生物工程、生物技术、生物教育、食品工程等专业的本科生及研究生教学使用,也可供相关专业的教师与科技人员参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

生物制品学/周东坡,赵凯,马玺编著. —北京:化学工业出版社,2006.10

“十一五”高等学校规划教材

生物工程生物技术系列

ISBN 978-7-5025-9122-9

I. 生… II. ①周…②赵…③马… III. 生物制品学-高等学校-教材 IV. R977

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第126057号

---

“十一五”高等学校规划教材  
生物工程生物技术系列  
**生物制品学**  
周东坡 赵 凯 马 玺 编著  
责任编辑:赵玉清  
文字编辑:周 侗  
责任校对:顾淑云  
封面设计:郑小红

\*  
化学工业出版社出版发行

(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

购书咨询 (010) 64518888

购书传真 (010) 64519686

售后服务 (010) 64518899

http://www.cip.com.cn

\*

新华书店北京发行所经销

化学工业出版社印刷厂印装

开本787mm×1092mm 1/16 印张21 1/4 字数575千字

2007年1月第1版 2007年5月北京第2次印刷

ISBN 978-7-5025-9122 9

定 价:38.00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

# 序 一

随着 21 世纪的到来，人类社会已悄然步入了生命科学的新时代。

在生物技术、现代信息技术、新能源技术、新材料技术等发展腾飞的新世纪里，人类预期在生命科学的发展上将会有崭新的重大突破。例如，生物技术就是在诸多相近的基础学科发展、融合的基础上得以创立并逐步发展而成为现代生物技术。在短短的几十年中，现代生物技术经历了第一代生物技术阶段、第二代生物技术阶段，现在又形成了第三代生物技术体系。生命科学的发展速度真是风驰电掣，令人赞叹不已！

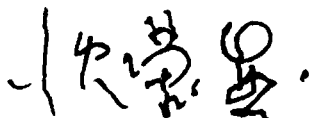
生物制品学是生物制药、生物工程、生物技术等专业的重要专业课。该学科是以分子生物学的基本原理为指导，利用现代生物技术手段，借助各种生物体的组织或细胞来生产各种高附加值的生物制品的一门学科。在过去二十几年全球生物技术发展的第一个浪潮中，该学科及其诸多的产品，在发展行业和提高各国的综合国力方面已经代表了前进的方向，起到了带头兵的作用。可以预见，在今后的几十年中，该学科的发展必将会对振兴地方经济和提高综合国力起到更大的推动作用！

生物制品学是一门年轻的学科，但它同时又是一门发展很快的学科，该学科无论是在广度还是在深度上都已经发生了并且将继续发生着巨大的变化。生物制品学即将变为分子生物制品学，广大师生均需要有一个适应的过程。除兽医专业外，全国目前尚无一本与生物制品相适应的教科书。因此，编著一部适合相关院校、相关专业的生物制品学教科书是一项亟待解决的重要课题。

周东坡教授等从事生物制品教学与科研工作多年，治学严谨，勤于钻研，勇于拼搏，敢于创新，积累了丰富的教学经验与科研经验。周东坡教授与他的课程和科研小组会同哈尔滨商业大学与齐齐哈尔大学的骨干教师一起，搜集、参考了大量的国内外文献，并结合自己多年使用的讲稿，编著了这部生物制品学教材。该教材既注重知识的先进性和科学性，又注重知识结构的系统性、完整性与前瞻性；既注重理论阐述的深入浅出，又注重某些重要技术环节的操作方法；既注意内容的少而精，又对重点章节和段落不乏施以浓墨重彩。

总之，该书的内容取舍适当，条理清晰，语言通顺流畅，图文并茂，是一部代表时代前沿的不可多得的学术之作。为此，我愿意向各位生物制品学的同行和生物制药、生物工程、生物技术、食品科学与工程等学科的年轻学子们推荐这部书，故为之序。

中国工程院院士



2006 年 6 月

## 序 二

正如前美国科学院院长 Handley 于 20 世纪在《生命科学与人类的未来》一书中所讲的那样：“大约 25 年前，由于生物化学、微生物学和遗传学的融合，使得生命科学进入了分子生物学时代。”而 21 世纪则是生命科学时代。

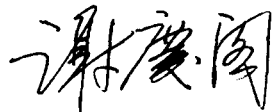
在现代生物技术、现代信息技术、新能源技术、新材料技术等发展腾飞的 21 世纪，人类社会预期在生命科学领域的发展上将会有许多崭新的突破。尤其现代生物技术本身在短短的几十年中已经历了三代生物技术阶段，如从第一代的基因工程发展到第二代的蛋白质工程，乃至第三代的代谢途径工程；从细胞水平深化至分子水平直至亚分子水平；从以基因芯片、基因组学等为代表的核酸研究发展至以抗体工程、蛋白质组学等为代表的蛋白质研究，直至发展到糖链科学；从传统的单纯预防性疫苗发展至现代的基因工程疫苗，以及治疗性疫苗、计划生育疫苗等；从传统的多克隆抗体发展至第二代的单克隆抗体，直至第三代的基因工程抗体；从基因治疗至生物导弹药物，乃至自动生化药物筛选技术；从一般生物技术发展至海洋生物技术和宇航生物技术。随着生物技术的飞速发展，依赖于现代生物技术手段而发展起来的生物制品学也得到了飞速的发展。

生物制品学是一门新兴学科，在几十年中经历了初创、发展与腾飞的几个发展时期。由于该学科所研究的对象是针对多种恶性传染病的预防、诊断和多种疾病的治疗剂，以及为达到某种特殊医学目的或保健用的生物制品，这对于保障人们的健康、益寿延年具有重大意义。为振兴生物制品产业而深入研究和建设生物制品学这一新兴学科，其经济效益和社会效益均是巨大的。所以，目前我国各类院校的生命科学相关专业，如生物技术、生物工程、生物制药、生物教育科学、食品科学与工程、制药工程、中药学等专业均纷纷开设了生物制品学，并分别将其制定为专业必修课或选修课。但遗憾的是，目前国内尚未见到一部适合于上述相关专业的生物制品学教科书。

本书作者之一博士生导师周东坡教授从事生物制品教学和科研工作多年，一向治学严谨，勤于钻研，勇于创新，积累了丰富的教学和科研经验，他总结教学成果并参阅了大量的国内外文献，精心雕琢，撰写成本部教科书。

本书的特点是系统、完整，具有知识的先进性、科学性和前瞻性，以及举例的新颖性，深入浅出，重点突出，语言通顺流畅，图文并茂，内容简明扼要，并特别突出了本学科国内外的动态和我国本行业的发展趋势，有利于学生站在学科的前沿居高临下地领略学科的知识并把握学科的专业技能。据此，我愿意向各位同行和生物制药、制药工程、中药学、生物工程、生物技术、生物教育科学、食品科学与工程专业的本科生、研究生们推荐这部著作。

国家 973 首席科学家



2006 年 6 月

# 前 言

生物制品学是依托现代生物技术发展起来的一门新兴学科。是一门涉及领域宽、涵盖范围广、基础性强且应用性突出的学科，是借助于现代生物技术的飞速发展并与相关学科间相互交叉、融合的产物。现代生物技术本身正经历着从第一代生物技术发展到第二代生物技术乃至第三代生物技术的过程，其技术水平正在从细胞水平深化至分子水平乃至亚分子水平；其研究的深度从第一代的基因工程发展到了第二代的蛋白质工程乃至第三代的代谢途径工程；其研究的层面从核酸（如基因工程、基因组芯片、人类基因组计划等）至蛋白质（如发酵工程、抗体工程、人类蛋白质组计划等）乃至糖链工程、自动生化药物筛选技术；其研究内容从上游工程、发酵工程延伸到了下游分离纯化的加工工程；其研究的范围也从大陆的生物体扩展到了浩瀚的海洋和硕大的天体行星。应运而生的生物制品学虽然是一门新兴学科，却又是一门发展神速、孕育着巨大生命力的学科。各种生物制品的概念、理论、技术与应用几乎均在悄然地发生着变化。如疫苗从传统疫苗发展为现代疫苗乃至基因工程的多种疫苗，从单纯预防性疫苗发展到了治疗性疫苗（还包括非传染病的治疗性疫苗）以及计划生育疫苗；又如抗体从最初的多克隆抗体发展至单克隆抗体，进而发展至鼠源抗体的人源化，现在又发展成基因工程人源化抗体。这些均为通过研制生物导弹，医治人类的多种疾病（包括肿瘤等顽症）奠定了基础。总之，生物制品学研制的是各类预防严重威胁人类健康的恶性传染性疾病、达到某种特殊医学目的或保健用的生物制品，是属于现代化生物技术制药的重要组成部分，具有巨大的经济效益，对于繁荣生物制药工程这一黄金产业，起着重大的作用；而且，对于不断提高人类的生活质量、健康水平、延年益寿具有巨大的社会效益。

21世纪是生命科学的世纪，生命科学成为了自然科学中的带头学科，生物制药被誉为21世纪发达国家的“朝阳产业”、“支柱产业”之一。生物制品则是其中最重要的高新技术产品。随着大众化高等教育形势的发展，除了医药院校的生物制药专业外，综合大学、师范院校、商业大学、农业院校等制药工程、生物技术、生物工程、生物科学等专业也相继开设了生物制品学专业课，但迄今我国急缺相适应的生物制品学教材。为适应课程体系和教学内容改革的需求，作者花费了将近4年时间搜集、整理资料，参阅了大量的国内外文献，结合其多年的教学、科研实践经验编著了本教科书。

本书力求保持基础性、前瞻性、系统性、先进性与可读性的有机统一；在知识体系上，加大对本学科最新研究成果的阐述力度和篇幅，同时注意由浅入深、循序渐进；语言上力求通俗易懂，简明扼要；内容上尽量追求少而精，同时又不乏介绍本学科国内外的动态及我国对本行业的发展趋势与政策，以扩展学生的视野。

本书第一章~第三章由黑龙江大学周东坡教授撰写，第四章由黑龙江大学马玺博士、赵凯博士撰写，第五章由马玺博士撰写，第六章由马玺博士、金涛博士撰写，第七章由黑龙江大学赵凯博士、金涛博士撰写，第八章由哈尔滨商业大学副教授徐伟博士撰写，第九章由赵凯博士撰写，第十章由徐伟博士、金涛博士撰写，第十一章、第十二章由齐齐哈尔大学王世伟讲师撰写。由周东坡教授、赵凯博士、马玺博士负责全书的内容策划、组稿和定稿，周东坡教授审阅了全书各章的初成稿，赵凯博士负责全书的整体编排，金涛博士负责第一稿的校对，马玺博士负责最后的统校工作。

本书在撰写过程中征求了多所高校和科研院所同行们的意见，得到了从事本专业工作多年

的老先生们的指导和帮助，在此深表感谢。对黑龙江大学生命科学学院教材建设指导委员会对编写本书的申请和立项给予的帮助，对教育部教材编写指导委员会给予的关注，对化学工业出版社热情支持和大力合作，对同行专家的热情支持并提出许多宝贵意见，在此由衷地表示谢意，对研究生王颖、王旋、朱婧、李珊珊等同学在本书编著过程中进行的资料搜集、整理等基础工作所付出的辛劳也在此一并表示真诚的感谢！

周东坡

2006年6月于黑龙江大学

# 目 录

第一章 绪论	1	十、海洋生物技术的开发	56
第一节 生物制品学概述	1	十一、生化工程的进展	56
一、概念	1	十二、动植物细胞培养的进步	56
二、现代生物技术的起源与发展	1	第五节 我国生物技术与生物制品的发展	
三、现代生物技术分类	9	展望	57
四、现代生物技术在科技与经济发展中的地位	9	一、利用新发现的人类基因开发新型药剂	57
五、生物制品学的研究内容与分类	9	二、新型疫苗的研制	58
六、生物制品的生产特点	10	三、基因工程活性肽的生产	58
第二节 生物制品学发展简史	11	四、其他生物制品和生物药物将得到不断改造和发展	59
一、经典生物技术阶段	11	参考文献	59
二、近代生物技术阶段	12	第三章 生物制品的制备	62
三、现代生物技术阶段	12	第一节 一般生物制品的制备方法	62
参考文献	16	一、原料的选择、预处理和保存方法	62
第二章 生物技术与生物制品学的国内外研究进展	19	二、提取	63
第一节 世界各国生物技术与生物制品发展的总特点	19	三、分离纯化的基本过程	65
一、基础研究不断深入	19	四、分离纯化的基本技术	65
二、新产品不断出现	20	第二节 各类生物制品的分离纯化方法	67
三、新试剂、新技术不断出现	27	一、蛋白类制品的分离纯化方法	67
四、新型生物反应器和新分离技术	30	二、核酸类制品的分离纯化方法	69
第二节 国外生物技术产业的发展概况	35	三、糖类制品的分离纯化方法	70
一、国外生物技术产业的基本特点	35	四、脂类制品的分离纯化方法	75
二、国外的发展模式	39	五、氨基酸类制品的分离纯化方法	77
第三节 我国生物技术与生物制品发展概况	44	第三节 基因工程制品的分离纯化方法	79
一、战略条件分析	44	一、影响分离纯化工艺设计的主要因素	79
二、总体战略和目标	46	二、选择分离纯化方法的依据	80
三、发展模式	47	三、各种不同表达形式的产物采用的分离纯化方法	81
第四节 我国生物技术与生物制品的主要成就	49	四、色谱法的优点及各类色谱法的原理	84
一、固定化酶	50	第四节 生物制品的质量检测与控制	90
二、基因工程疫苗、细胞因子	50	一、原材料的质量检测与控制	90
三、单克隆抗体、生物导弹、诊断试剂盒	54	二、培养过程的质量检测与控制	90
四、对抗生素生物合成及结构修饰的研究	54	三、纯化工艺过程的质量检测与控制	90
五、诊断酶、试剂盒、酶电极与诊断测试仪的研发	55	四、目标产品的质量检测与控制	91
六、基因治疗的进展	55	五、生物制品国家质量标准管理	95
七、蛋白质工程的研究达世界领先水平	55	六、国家对生物制品质量监督管理的几项重要规定	96
八、应用基础研究	55	七、生物制品国家质量标准管理大事记	96
九、发酵工程的研发	56	第五节 生物制品的保存与运输	97
		一、液态保存	97
		二、固态保存	99

参考文献 .....	99	一、需重点研制的基因工程病毒疫苗 .....	165
<b>第四章 人源性生物制品</b> .....	101	二、重要病毒性疾病基因工程疫苗的研究 进展 .....	165
<b>第一节 人源性生物制品的特点与种类</b> .....	101	三、我国重要病毒病基因工程疫苗的研究 开发现状 .....	184
一、人源性生物制品的特点 .....	101	<b>第五节 我国基因工程病毒疫苗的开发战略</b> .....	186
二、人源性生物制品的种类 .....	101	一、明确基因工程病毒疫苗研发的重点 .....	186
<b>第二节 血液制品</b> .....	102	二、目标的选择要以社会 and 市场需求为 导向 .....	187
一、血液制品的种类 .....	102	三、加强新型病毒疫苗的基础研究 .....	187
二、血液制品的安全性 .....	111	参考文献 .....	189
<b>第三节 人尿制品</b> .....	115	<b>第七章 基因工程菌苗</b> .....	190
一、人尿的化学组成 .....	115	<b>第一节 概述</b> .....	190
二、尿液中的生物活性物质 .....	115	<b>第二节 目前应用的菌苗及其存在问题</b> .....	190
<b>第四节 胎盘制品</b> .....	117	一、目前应用菌苗的类别 .....	190
一、胎盘概述 .....	117	二、目前菌苗存在的问题及研制菌苗的 新方法 .....	192
二、胎盘中的活性物质 .....	117	三、理想菌苗的条件 .....	192
<b>第五节 人源性生物制品制备实例</b> .....	119	<b>第三节 重要细菌基因工程苗的研究进展</b> .....	193
一、人血浆白蛋白制剂的制备 .....	119	一、霍乱菌苗 .....	193
二、尿激酶的制备 .....	123	二、痢疾菌苗 .....	194
三、人绒毛膜促性腺激素的制备 .....	125	三、产毒性大肠杆菌苗 .....	195
四、白细胞介素-2 的制备 .....	126	四、肠出血性大肠杆菌苗 .....	195
<b>第六节 人源性生物制品的研发前景</b> .....	129	五、伤寒杆菌苗 .....	195
一、可进一步开发新产品 .....	129	六、结核菌苗 .....	196
二、用现代生物技术生产人类活性 物质 .....	129	七、b 型流感嗜血杆菌结合疫苗 .....	197
参考文献 .....	130	八、细菌的 DNA 苗 .....	197
<b>第五章 动物源性生物制品</b> .....	131	<b>第四节 基因工程菌苗的开发战略</b> .....	198
<b>第一节 动物源性生物制品概述</b> .....	131	参考文献 .....	198
一、动物源性生物制品的特点 .....	131	<b>第八章 基因工程寄生虫疫苗</b> .....	200
二、动物源性生物制品的种类与用途 .....	132	<b>第一节 概述</b> .....	200
三、几种重要的动物源性生物制品 .....	136	一、寄生虫疫苗成功的关键 .....	200
<b>第二节 动物源性生物制品制备实例</b> .....	139	二、寄生虫疫苗的分类 .....	200
一、胰岛素的制备 .....	139	三、寄生虫疫苗存在的问题 .....	201
二、超氧化物歧化酶的制备 .....	140	<b>第二节 基因工程寄生虫疫苗的研究现状</b> .....	201
三、核糖核酸的制备 .....	142	一、疟疾疫苗 .....	201
四、肝素的制备 .....	143	二、血吸虫疫苗 .....	206
五、硫酸软骨素的制备 .....	145	<b>第三节 基因工程寄生虫疫苗的前景与展望</b> .....	212
参考文献 .....	148	参考文献 .....	215
<b>第六章 基因工程病毒疫苗</b> .....	149	<b>第九章 治疗性疫苗</b> .....	217
<b>第一节 疫苗概述</b> .....	149	<b>第一节 概述</b> .....	217
一、疫苗的起源与发展 .....	149	一、治疗性疫苗发展的基础 .....	217
二、疫苗与基因工程疫苗 .....	153	二、治疗性疫苗的作用机理 .....	218
<b>第二节 病毒疫苗的种类</b> .....	153	三、治疗性疫苗与预防性疫苗的比较 .....	219
一、传统病毒疫苗 .....	153	四、治疗性疫苗制备与应用的注意事项 .....	219
二、新一代病毒疫苗 .....	155	<b>第二节 治疗性疫苗的种类</b> .....	220
<b>第三节 基因工程病毒疫苗的设计与制备</b> .....	159	一、细菌型治疗性疫苗 .....	220
一、基因工程病毒疫苗的设计策略 .....	159	二、病毒型治疗性疫苗 .....	222
二、基因工程病毒疫苗制备的技术路线 .....	164		
三、基因工程病毒疫苗的质量控制 .....	164		
<b>第四节 基因工程病毒疫苗的研发现状</b> .....	165		



三、自身免疫病治疗性疫苗 .....	226	参考文献 .....	278
四、肿瘤治疗性疫苗 .....	227	<b>第十一章 血液代用品</b> .....	280
五、非特异性治疗性疫苗 .....	229	第一节 血液代用品概述 .....	280
六、蛋白质复合重构治疗性疫苗 .....	230	第二节 血液及其主要成分的结构和功能	
七、核酸型治疗性疫苗 .....	230	特点 .....	280
<b>第三节 乙型肝炎聚合物型治疗性疫苗</b> .....	236	一、血液的理化特性和功能 .....	281
一、乙型肝炎发病与免疫机制的基础研究		二、血浆 .....	282
进展 .....	236	三、血细胞 .....	283
二、乙型肝炎治疗性疫苗的研究及发展 .....	237	四、输血 .....	288
三、免疫复合物型乙型肝炎治疗性疫苗 .....	238	<b>第三节 血液代用品的开发现状</b> .....	291
四、乙型肝炎病毒治疗性疫苗的问题与		一、开展人血液代用品研究的重大意义 .....	291
展望 .....	240	二、血液代用品发展的历程 .....	292
<b>第四节 治疗性疫苗的开发现状及展望</b> .....	241	三、血液代用品的基本要求与特点 .....	293
一、治疗性疫苗的开发现状 .....	241	四、生物技术血液代用品的分类 .....	293
二、对治疗性疫苗的评价及展望 .....	242	参考文献 .....	299
<b>第五节 我国治疗性疫苗的开发战略</b> .....	242	<b>第十二章 重组细胞因子</b> .....	301
一、我国开发治疗性疫苗应注意的问题 .....	243	第一节 概述 .....	301
二、我国研制治疗性疫苗中值得注意的		一、细胞因子和重组细胞因子的概念和	
问题 .....	243	作用 .....	301
参考文献 .....	244	二、细胞因子的发展历程 .....	301
<b>第十章 治疗性抗体</b> .....	247	三、细胞因子的研究近况 .....	302
第一节 概述 .....	247	四、几种常见的细胞因子 .....	303
一、抗体的结构 .....	248	<b>第二节 细胞因子及其受体的结构与功能</b>	
二、抗体的生物学功能 .....	250	特点 .....	307
三、抗体的治疗作用 .....	250	一、细胞因子的结构 .....	307
<b>第二节 抗体的分类及功能特点</b> .....	253	二、细胞因子受体的结构 .....	307
一、抗体的分类 .....	253	三、细胞因子的生物学活性 .....	308
二、抗体的功能特点 .....	254	四、细胞因子的病理反应 .....	309
<b>第三节 单克隆抗体</b> .....	256	五、几种重要的细胞因子及其受体的分子	
一、单克隆抗体产生的原理 .....	257	结构和功能 .....	310
二、杂交瘤细胞的制备过程 .....	257	<b>第三节 重组细胞因子药物开发</b> .....	321
三、单克隆抗体的大量生产与鉴定 .....	261	一、美国 FDA 批准的重组细胞因子	
<b>第四节 基因工程抗体</b> .....	264	药物 .....	321
一、鼠单克隆抗体的人源化 .....	264	二、我国批准的细胞因子药物 .....	322
二、小分子抗体 .....	268	<b>第四节 我国重组细胞因子药物开发的</b>	
三、特殊类型的基因工程抗体 .....	269	<b>新战略</b> .....	323
四、人源性抗体 .....	270	一、从现有的常规细胞因子研究开发向	
五、核糖体展示技术 .....	270	寻找细胞因子克隆的新策略过渡 .....	323
<b>第五节 我国治疗性抗体的开发战略</b> .....	277	二、对我国自主发现的新基因进行系统性	
一、政策方针开发战略 .....	277	的功能和开发研究 .....	325
二、技术方针开发战略 .....	277	参考文献 .....	326

# 第一章 绪 论

## 第一节 生物制品学概述

### 一、概念

#### 1. 生物制品

指采用现代生物技术手段人为地创造一些条件,借用某些微生物、植物或动物体来生产某些初级代谢产物或次级代谢产物,或利用生物体的某一组成部分,制成作为诊断或治疗或预防疾病或达到某种特殊医学目的的医药用品,统称为生物制品(biopreparate, biological products)。

广义的生物制品还包括一些保健用品,如微生态制剂(双歧杆菌、丽珠肠乐、三株口服液、金双歧、威特四联、贝飞达、聚克、五株口服液、昂利一号、酪酸梭菌活菌片、乳酸杆菌、整肠生、促菌生、爽舒宝、波迪佳、畜禽益生菌、饲料添加剂等)。

现代生物技术包括基因工程、酶工程、细胞工程、发酵工程、生化工程以及后来衍生出来的第二代、第三代蛋白质工程、代谢途径工程、抗体工程、糖链工程、海洋生物技术等。

#### 2. 生物制品学

生物制品学(biopreparatics)是指研究各类生物制品的来源、结构特点、应用、生产工艺、原理、现状、存在问题与发展前景等诸方面知识的一门科学。

### 二、现代生物技术的起源与发展

生物技术的发展是在多科基础学科发展和融合的基础上发展起来的,它本身又经历了几代发展过程,不断向纵深发展,之后,又形成了若干个分支学科。

正如前美国科学院院长 Handley 于 20 世纪 70 年代末在其所著的《生命科学与人类的未来》的序言中所述:“大约在 25 年前,由于生物化学、微生物学和遗传学的融合,使生命科学进入了分子生物学时代。”随之而来的细胞生物学渐渐地发展成为分子细胞生物学;由于化学工程学与生命科学的交叉和融合创立了生化工程学;当物理学与生物学融合后,就形成了生物物理学;而最近计算机科学与生命科学的交叉融合,则创立了生物信息学这一新兴学科。如此种种新兴学科的诞生与发展,都为现代化生物技术的发展奠定了可靠的理论基础。

而现代生物技术本身按照产生的时间和深度、广度,又可分为第一代、第二代和第三代现代生物技术(详见图 1-1)。

对现代生物技术中的某些领域简介如下。

#### 1. 基因工程

基因工程又称 DNA 的体外重组技术,即重组 DNA 的实际应用。它是把细胞中的 DNA 分离(isolation)出来,在体外进行切割、拼接(cutting splicing)和重组(recombination)后,引入到适当的细胞中进行复制和表达。其所依托的基础理论为 Watson-Crick 的 DNA 模板学说、Crick 的中心法则与 Monod 和 Jacob 的操纵子学说,它们之间相辅相成地从分子水平上揭开了遗传密码复制、转录、翻译、突变、调节与控制的奥秘,使人们对生命基本现象的实质认识大大地具体化和深入了一步,揭开了生物遗传变异的奥秘,堪称划时代的成就。这些理论也成为基因工程研究的理论基础,依此创立了基因工程的基本程序。基因工程技术为人们广泛地

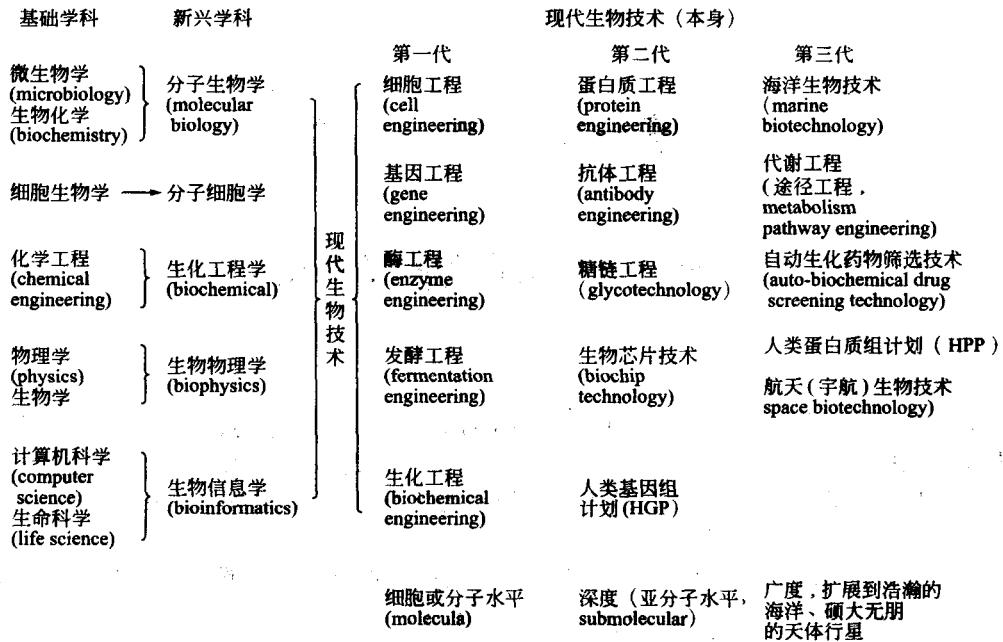


图 1-1 基础学科与现代生物技术的种类

利用和改造生物, 适应人类的需要开辟了新的途径。基因工程技术在医药与生物制品工业中的应用主要有以下内容与实例。

(1) 提取 1mg 生长激素释放抑制激素 (somatostatatin) 需要用 10 万只羊的下丘脑 (hypothalamus), 而用基因工程方法生产这一激素只需要 10L 大肠杆菌工程菌株的发酵液, 其价格大约为每毫克 0.3 美元。

还有 40 余种基因工程药物在 2000 年底前正式上市, 到 21 世纪初销售额已达 140 多亿美元, 其中促红细胞生成素 (EPO)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 等年销售额均将超过 10 亿美元。

(2) 建立新药的筛选模型, 日益广泛使用的各种酶、受体筛选模型所需的靶酶和受体往往来自动物体内, 因而数量有限而不利于采用机器人进行大量筛选。应用基因重组技术将一些靶酶的活性中心或受体的配体、亚基等基因在微生物细胞中大量表达, 可以解决这一难题。

(3) 改良菌种产生新的微生物药物, 改造产生新的生物制品, 为微生物药物提供了一个新的来源。

在改进药物与生物制品生产工艺中的应用如下。

- ① 用带关键酶基因的质粒转化菌种, 增加关键酶基因的剂量和转录水平。
- ② 通过抑制菌种其他非必要基因的表达, 提高产量。
- ③ 将血红蛋白基因克隆并转化至工程菌种后提高对缺氧环境的耐受力, 节约能量, 并提高产量。
- ④ 利用转基因动植物生产蛋白质类药物, 发展成为“新一代药厂”。
- ⑤ 基因工程抗体在医药工业中的应用, 可作为研究抗体工程导向药物的载体。
- ⑥ 利用基因工程技术生产各种疫苗, 包括预防各类传染性疾病和治疗用疫苗。

## 2. 细胞工程

所谓细胞工程是指以细胞为基本单位, 在体外条件下进行培养、繁殖, 或人为地使细胞某些生物学特性按人们的意愿发生改变, 从而改良生物品种或创造新品种, 加速繁育动植物个体

或获得某种有用的活性物质或生物制品的过程。

细胞工程包括组织培养 (tissue culture)、细胞培养 (cell culture)、原生质体融合 (protoplast fusion)、核移植 (nucleus transplantation)、细胞器移植 (organelle transplantation)、染色体附加系 (chromosome addition line)、多倍体 (polyploid)、单倍体 (haploid)、三倍体 (triploid)、四倍体 (tetraploid)、缺体 (nullisome)、三体 (trisome) 等技术。

例如, 1976 年法国的 Scheaffer 和匈牙利的 Fodor 分别对枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 和巨大芽孢杆菌 (*Bacillus megaterium*) 实现了种内株间的原生质体融合选育新菌株, 为微生物的育种开辟了新途径; 1997 年英国的 Wilmut 将一雌羊乳腺细胞核移植至另一母羊的去核卵细胞中, 体外培养发育后再置于第 3 只母羊的子宫中借腹怀胎, 最后终于在 247 例中生出了世间第一个克隆羊 (多莉), 从此开创了高等动物体细胞克隆的新纪元; 1975 年德国的 Kohler 与英国的 Milstein 创立了杂交瘤技术 (hybridoma technique), 即用经绵羊红细胞免疫的鼠脾脏 B 淋巴细胞与鼠骨髓瘤细胞融合后, 筛选出用于生产某单克隆抗体的融合细胞株, 开辟了单克隆抗体 (monoclonal antibody) 和导向药物——“生物导弹” (biomissile) 生产的新时代, 以单克隆抗体为基础的各种诊断试剂、试剂盒和治疗试剂在全球的销售已超过了 40 亿美元。

通过植物细胞培养可生产出多种有生物活性的次生代谢产物。通过发酵罐培养需经过细胞系筛选、条件优化、有经济价值的次生代谢产物的发酵生产下游工程的提取纯化, 即可获得代谢产物。如 1983 年日本开始用紫草细胞培养来工业化生产紫草素。1989 年达到了用 72m<sup>3</sup> 的细胞培养罐来大规模培养植物细胞; 可生产数种植物药物或生物制品, 如喜树碱、紫杉醇等; 动物细胞培养来获得细胞产品, 如多种细胞因子、蛋白质药剂、抗原、疫苗、基因工程疫苗或抗体等。

### 3. 酶工程

酶工程是酶学与化学技术结合的产物, 是利用酶、细胞器或细胞所特有的生物催化功能, 或对酶分子进行改造或修饰, 并借助生物反应器和工艺过程来生产人类所需要的产品的一项技术。为利用酶与底物作用的专一性、高效性, 为酶工程中利用酶转化廉价底物为高价值的产物奠定了基础, 为利用酶进行生产提供了可能。化工技术方面则得益于新型酶固定化材料的研制与应用, 使酶反应更为有序, 使生产工艺更为简单、紧凑、有效。

酶工程可作为生物催化剂, 其区域和立体选择性强, 反应条件温和, 操作简便, 成本较低, 公害少且对促进医药工业传统技术改造具有极大潜力。随着当代生物技术的发展, 将固相酶 (固定化细胞)、酶膜反应器、溶剂工程、原生质体融合、诱变和基因重组等新技术引入酶催化反应体系, 不仅可使微生物转化的效率成倍增长, 而且可使整个生产过程连续化、自动化, 为微生物转化应用于有机合成展现了广阔的前景。微生物转化已广泛用于各类重要药物如抗生素、维生素、甾体激素、多肽、蛋白类激素和氨基酸等的合成。

酶工程对促进医药工业传统技术改造具有极大的潜力, 它包括酶的固定化 (immobilized enzyme)、细胞固定化 (immobilized cell)、酶的修饰改选 (modified enzyme or engineering enzyme) 技术, 以及酶反应器 (enzyme-reactor) 的设计 (scheme) 等技术。传统发酵工艺为无法控制的低密度转化, 反应器体积大, 菌体及产物浓度低, 能耗、粮耗高, 产品收率低, 污染严重, 效益低下。酶工程是传统发酵工艺在技术上的更新换代从而导致其技术的根本变革。

目前医药工业原料有相当比例来自化学工业。如有 25% 化工产品来自酶工程技术, 到时其设备投资将减少 30%, 其能耗也将下降 30%, 其产值将达到数百亿美元, 将占有机化工产品产值的 43%。

### 4. 发酵工程

发酵工程也曾被称为微生物工程 (microbes engineering), 是利用微生物生长速度快、生长条件简单以及代谢过程特殊等特点, 在合适条件下, 通过现代化工程技术手段, 由微生物的某种特定功能生产出人类所需产品。近年来, 又发展了动物细胞培养和植物细胞培养的新型发

酵工程,在原有发酵技术的基础上又采用了新技术,使工艺水平大大提高。所采用的新技术主要应用于3个方面:工艺改进、新药研制和菌种改造。工艺改进主要依赖于计算机理论及技术的发展;新的生物制品研制则得益于医学研究中对疾病机理的深入了解;菌种改造主要利用基因工程这一高新技术。这反映出当今各学科之间相互渗透、相互支持,促进科学技术加速发展的趋势。以下对这3个方面做一简述。

在工艺改进方面主要是在发酵过程中,通过发酵动力学(fermentation kinetic)、系统工程学(system engineering)、过程工艺自动化研究(process automatization)、新型生物反应器(new bioreactor)的设计与研发,实现计算机控制以及应用生物传感器(biosensor)等对各项生理指标加以检测。

近年来,随着基础生命科学的发展和各种新的生物技术的应用,由微生物产生的具有除抗感染(antiinfection)、抗肿瘤(antitumor)作用以外的其他活性物质的报道越来越多,如酶抑制剂(enzyme-inhibitor)、免疫调节剂(immune-regulator)、受体拮抗剂(receptor-agonist)和抗氧化剂(antioxidant)等,其生物活性均超过了传统抗生素。这类物质和一般抗生素均为微生物的次级代谢产物,其在生物合成机制、筛选研究及生产工艺等多方面具有共同的特点,因此将其统称为生物制品,即在微生物生命活动过程中产生的具有生理活性(或称药理活性)的次级代谢产物及其衍生物。微生物生物制品的新时代是以酶抑制剂的研究为开端,目前已经扩展到免疫调节剂、受体拮抗剂、抗氧化剂等多种生理活性物质的筛选和开发研究,其研究成果令人瞩目。

利用基因工程技术构建能够产生新物质及改善生产工艺的基因工程菌株,是20世纪70年代末和80年代初开始形成的新领域,现已经构建许多能够产生新的次级代谢产物的基因工程菌以及具有优良特性的能用于生产的基因工程菌,还有基因工程疫苗、基因工程抗体等。有些也是需要在构建基因工程菌株或毒株之后,再通过发酵工程技术来生产。

此外,近年来发酵工程朝着规模大型化方向发展,如英国单细胞蛋白(SCP)的生产罐已有的高至30层楼,达100m,罐容积3500m<sup>3</sup>;而污水处理有达13000m<sup>3</sup>容积者。

## 5. 蛋白质工程

蛋白质工程是指在基因工程的基础上发展起来的一项新技术,又称为第二代基因工程技术,属亚分子水平的基因工程技术,结合蛋白质结晶学、计算机辅助设计和蛋白质化学等多学科的基础知识,通过操纵基因内部的一至几个核苷酸来人为定向突变或改造等手段,从而达到对蛋白质进行修饰、改造、拼接,以产生能满足人类需要的新型蛋白质的目的。

定位(点)诱变(site-directed mutagenesis)包括删除( $\Delta$ , knock-out)、插入( $\Omega$ , insertion)、置换(substitute)特定的核苷酸序列。其方法包括如下几种。

① 寡聚核苷酸指导的诱变,即先合成一段含有拟改变的碱基在内的寡聚核苷酸 N't 引物,再使之与目的基因的 ssDNA 配对,其中有短的错配区,再加入 DNA 聚合酶使单链延伸,完成单链 DNA 复制。

② 盒式诱变(cassette mutagenesis),即用一段人工合成的具有突变序列的 DNA 片段,取代野生型基因的相应序列。这种盒式突变必须在目的基因合适的限制酶切位点间插入,类似于盒式磁带插入收录机中一样。

③ 重组 PCR 定位诱变法。

## 6. 抗体工程

最早的抗体又称为多克隆抗体(polyclonal antibody),即第一代抗体。它是由具有多种抗原决定簇(antigen determinant)的病原微生物或抗原,刺激人或动物机体后,其 B 淋巴细胞产生的多种抗体分子的混合物,分泌入血清中,即称为多克隆抗体。

第二代抗体又称为单克隆抗体(monoclonal antibody)或单抗。如上所述是由 Kohler 与 Milstein 在 1975 年首创的,将可在体外无限繁殖的鼠骨髓瘤细胞与针对某一抗原决定簇能产生的

单一抗体的脾脏 B 淋巴细胞融合后，筛选出来的特定融合子细胞系，经进一步培养和发酵后，即可获得针对某一抗原决定簇的特异性强、亲和力高、均一性好、便于大规模生产的单克隆抗体。

第三代抗体是针对单克隆抗体的免疫原性过强、会产生人抗鼠抗体 (HAMA)、半衰期短、靶吸收差、生产复杂等缺点，而研发出来的新一代抗体，即基因工程抗体。它包括人-鼠嵌合抗体 (human-mouse chimeric Ab)、改型抗体或人源化抗体 (humanization Ab)、小分子抗体 (small molecular Ab) [如 Fab 抗体、单链抗体 (single chain Ab, ScAb)、单域抗体 (single domain Ab, SdAb)、超变区多肽 (hypervariable region polypeptide) 或 CDR 多肽抗体]、特殊类型的基因工程抗体 [如双功能抗体或双特异性抗体 (bispecific Ab, BsAb)、免疫粘连素 (immunoadhesin)、催化抗体 (catalytic Ab) 或抗体酶 (Ab enzyme)]、抗体库 (antibody library) 技术等。

### 7. 生物芯片技术

生物芯片技术 (biochip technology) 是在计算机技术与生物传感器技术相结合的基础上发展起来的，至今不过十几年的历史，但进展神速。最初的生物芯片主要适用于 DNA 的测序、基因表达谱鉴定和基因突变体的检测与分析，所以，又称为 DNA 芯片或基因芯片。现已扩展至免疫反应、受体结合等非核酸领域中。

目前，除 DNA 芯片外，还有蛋白质芯片、药物筛选用的生物芯片等。

生物芯片可用于 DNA 的测序、绘制基因图谱、检测基因的多态性、基因表达分析、全基因组的平行分析、表观差异分析、克隆筛选与文库筛选、检测基因突变体，已用于诊断遗传病、诊断肿瘤病等。基因芯片还可用于微生物的菌种鉴定，研究其致病机制。生物芯片也可用于炎症相关基因的观察，dsDNA 芯片库可用于研究 DNA-蛋白质的相互利用。生物芯片又可用于水质控制的检测、药物筛选、遗传药理学与合理用药、毒理学研究，也可用于农林业及军事医学等领域。

芯片的分析实质是在面积不大的基片表面上，有序地以点阵方式排列了一系列固定于一定位置的可寻址的识别分子。反应结果用同位素法、化学荧光法、化学发光法或酶标法显示，然后用精密的扫描仪或 CCD 摄影技术纪录。再通过计算机软件分析，综合成可读的 IC 总信息。芯片分析也是传感器分析的组合。生物芯片分析步骤如图 1-2 所示。

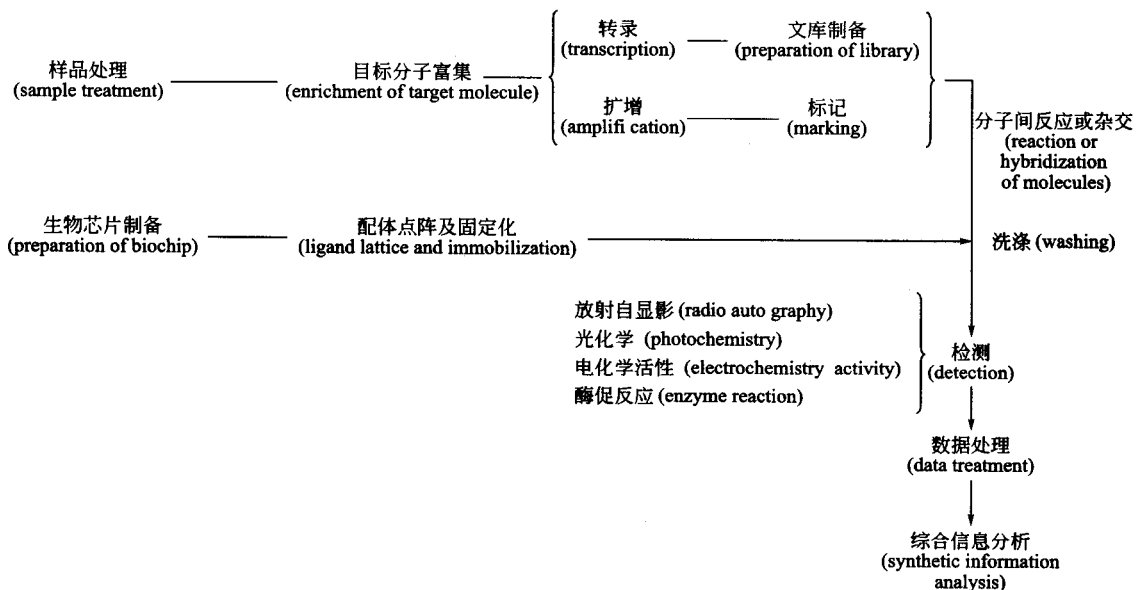


图 1-2 生物芯片分析步骤

## 8. 人类基因组计划

1979年,英国癌症研究基金会(ICRF)的Solomon和Bodmer指出,研究人类基因序列的变动是基因作图的强有力的新工具,这导致了人类基因组计划(human genome project, HGP)的产生。1986年,美国生物学家、诺贝尔奖金获得者Dulbecco首先倡议,全世界的科学家联合起来,从整体上研究人类基因组,分析人类基因组的全部序列,以获得人类基因所携带的全部遗传信息。1990年春,美国国立卫生研究院(NIH)和能源部(DOE)联合发表了美国的人类基因组计划,1990年10月1日正式启动,计划15年,耗资30亿美元。

HGP是一项国际性的合作研究课题,最终目的是到2005年得到全部人类基因组序列。由于20世纪90年代的人类基因组计划的科学意义可以同20世纪60年代的阿波罗登月计划相提并论,因此,继美国之后,英国、德国、法国、日本、中国等国家也相继加盟,这就使得HGP提前5年,在2000年6月正式宣告完成,即在人类基因组中,23对染色体的核苷酸序列已经全部解密。

HGP的具体研究分成许多独立的研究小组,每个研究小组负责一条染色体或染色体上的一段区域。在国际上,HGP由人类基因组组织(HUGO)松散协调,它的作用是促进HGP的研究人员之间的合作。HUGO没有研究经费,大多由英国的医学研究会(MRC)、美国的国立卫生研究院(NIH)和法国的医学慈善会Gene-thon的人员组成。我国科学家研究并完成了第3号染色体的短臂的测序任务,占人类基因组的1%工作量。

人类基因组由30亿对碱基排列组成,其中人类生存所必需的遗传信息的基因单位总数约为3万~5万个,其中1900个已定位于某些染色体上,600余个已克隆分离出来。现在不仅局限于对一个个基因信息的了解,还正着手从网络和级联的相互关系上去了解。自出现用脉冲进样凝胶电泳法和人连锁分析等阐明人类基因组的技术及方法之后,欧美各国和日本的人类基因组计划进入正规化。现在一些与遗传病有关的重要基因已被分离和测序,另一些常见病如乳腺癌、结肠癌、高血压、糖尿病和阿尔茨海默症等涉及遗传倾向的基因已在染色体的遗传图谱上精确定位。可以预测,随着大量与人类健康有关的基因的定位、鉴定和分离,遗传诊断、遗传修饰和基因治疗都将成为现实。人类基因组和其他生物基因组提供的生物学信息,为新药开发、动植物改良、环境保护和各个领域产生的开拓获得有应用价值的基因起了保障作用。可以说人类基因组计划将使医药领域的研究提高到一个新的水平,它是目前生命科学研究最前沿的领域之一,可以说,人们对这一发展给予了极大的关注和期望。

## 9. 糖链工程

糖科学(Glycoscience)或糖链工程是1988年才开始使用的新词。糖科学也即糖生物学(Glycobiology),它是与人类健康有关的,与医药有着极其密切关系的学科。

糖类是自然界中广泛存在的一大类生物活性分子,长期以来是不受重视的。人们把重点放在蛋白质和核酸以及和它们有关的分子上。近年来,糖生物学的发展,提示了糖类在生命过程中起着很重要的作用,参与了许多生理和病理现象。在细胞表面的大量受体分子几乎都是糖蛋白或糖脂类等糖链化合物,对生物信息的传递起着重要的作用。但糖链的功能很微妙,难以定量。比如将某些人或高等动物的基因与载体在体外重组后,转入原核细胞中,却难以正确表达,经研究证实,其原因除了蛋白质的空间构型与折叠不准确以外,主要是缺乏糖基化和不能形成糖链的结果。

随着对促红细胞生成素(EPO)的深入研究,糖链的神秘面纱被逐步揭开。EPO的糖链含量很高,其糖链功能与生物活性直接有关。现在已采用重组动物细胞来制备带有糖链结构的这类物质,如用于生产治疗血友病A的重组人凝血因子Ⅷ(rFⅧ)。

通过对微生物感染与糖链关系的研究,弄清了微生物感染的第一阶段是微生物与宿主细胞表层受体结合。天然的和合成的受体糖链,可引起竞争性结合,从而达到抑制作用。目前正从

糖链角度研究抑制艾滋病 (AIDS) 的糖抑制剂, 也有人在研究糖链化合物, 如研究凝集素 (lectin) 对癌症的治疗与对癌细胞转移的抑制作用刚刚起步, 并初见成效。

有关这方面的有机化学、生物化学甚至分子生物学和分子遗传学方面的研究非常活跃。近几年来, 糖工程设计的药物已经出现在实验室中, 美国成立了一些制药公司, 其名称以 “glycol” 开头, 或是以 “ose” 结尾, 或含 “carbo” 字根, 表明它们是与糖类有关的, 而且几乎都是致力于糖类药物。原有大的制药公司则在扩展其糖类研究计划。

#### 10. 代谢工程 (途径工程)

代谢工程是继第一代基因工程和第二代基因工程 (即蛋白质工程) 之后的第三代基因工程, 综合了分子生物学、微生物学、分子反应动力学、热力学、生化工程、数学理论、分析检测、信息控制技术等领域的最新成果, 通过某些特定生化反应的修饰来定向改善细胞的特性或应用重组 DNA 技术来创造新的化合物。代谢工程即应用重组 DNA 技术和应用分析生物学相关的遗传学手段来进行有精确目标的基因操作, 改变微生物原有的调控系统, 通过有目的地对细胞代谢进行修饰 (功能性修饰) 以改变细胞的特性, 从而改变代谢途径中的通量分布状况, 以达到实现目的产物及其代谢活性提高这一预期目标的崭新的工程技术。

(1) 代谢工程或途径工程的主要研究内容包括如下几条。

- ① 生物合成相关代谢调控和代谢网络理论。
- ② 代谢流的定量分析。
- ③ 代谢网络的重新设计。
- ④ 中心代谢作用机理及相关代谢分析。
- ⑤ 基因操作。

(2) 系统研究代谢流及其控制机制, 包括如下几个基本步骤。

- ① 建立一种尽可能多的观察代谢网络并测定其流量的方法。
- ② 在代谢网络中加一个已知的扰动 (disturbing), 以确定在系统松散之后达到新的稳态时的代谢流。常用的扰动方式包括启动子的诱导、底物流加、特定碳源消除或物理因素变化等。扰动需定位于近邻途径节点的酶分子上。
- ③ 要系统分析代谢流扰动的结果。

#### 11. 自动生化药物筛选技术

自动生化药物筛选技术即是大规模测试化合物的方法, 采用机器人自动寻找特殊生物靶, 如某个细胞表面受体或一个代谢有关酶的抑制剂 (拮抗剂) (inhibitor, agonist) 或激动剂 (兴奋剂) (protagonist, excitant) 的技术。它反映了高技术的进展, 包括对疾病机理的了解、生物测试、机器人、计算和数据处理。最近, 由于新酶和新的受体结合测试技术的应用, 再加上组合化学库技术缺少独特新结构化合物的创新能力, 现在又兴起高通量筛选技术 (high throughput screening, HTS), 从丰富的生物界化合物库中寻找结构独特的化合物。HTS 每年能处理 1000 万个样品, 这大大加速了先导化合物的发现进程。

HTS 的进一步发展和完善包括 3 个方面: 首先是采用更加灵敏的检测方法, 如荧光检测法, 同时将常用的 96 池板换成 384 池板或 864 池板; 第二是寻找新靶, 将提供更多的酶和受体以建立单靶和多靶检测系统; 第三是数据处理, 现倾向于从生态学、人种药物学和化学分类学角度寻找新药。

#### 12. 后基因组计划与人类蛋白质组计划

2000 年 6 月 26 日, 美国、日本、德国、英国、法国、中国等国家的科学家共同宣布了人类基因组计划胜利完成, 即人类的 23 对染色体的全部基因组测序的草图已经绘制完成; 同时, 也就向世人宣告了人类后基因组时代的开始, 即后基因组计划 (human-post genome project, HPGP) 的启动与人类蛋白质组计划 (human proteome project, HPP) 的启动。2003 年 4 月



14日,美国联邦国家人类基因组研究项目负责人弗朗西斯·柯林斯博士在华盛顿隆重宣布,人类基因组序列图绘制成功,人类基因组计划的所有目标全部实现。

如果说人类基因组计划(HGP)是研究人类基因组的结构,即全部核苷酸( $3 \times 10^9$  bp)的序列,那么人类的后基因组计划(HPGP)则是研究人类基因组功能的,大约3万~5万个基因的转录、转译表达功能的系统工程;而人类蛋白质组计划(HPP)则是研究人类各器官系统与细胞中的蛋白质种类、来源、产量、合成过程、结构、性质、功能、应用、网络(network)、级联关系(cascade effect)领域的系统工程。后者远比前两者复杂得多。

2002年中国科学院贺福初院士提出“人类肝脏蛋白质组计划”的国际论证,我国科学技术部于2004年年底正式启动了“国际人类肝脏蛋白质组计划”,有18个国家的100多个实验研究人员参与此项计划,表明我国科学家在此研究领域中的研究水平已达到世界领先水平。

### 13. 海洋生物技术、宇航生物技术

海洋生物技术(MB)是积极开发利用各国领海或公海海域中的海洋生物(微生物、动物、植物等),繁殖、改良、养育海洋生物,并提取分离其各类生物活性物质,如蛋白质、酶类、糖蛋白、凝集素、细胞因子等,以用于保健、防病、治疗各种疑难疾病等。

宇航生物技术(SB)是利用太空中的失重环境条件,进行生化分离,获得大量的生物活性物质或生物制品,并降低成本。同时,可在太空中进行生物诱变,以期获得理想的生物变种或新种,并可在航天飞行物上进行生物生活规律变化的研究。

### 14. 生化工程

生化工程包括生物反应器、各种生物传感器等的设计与应用、发酵动力学研究、反应过程条件优化、发酵工艺、过程检测与控制、反应规模建立、过程自动化以及产品的提取纯化、包装在内的下游加工工艺等。

### 15. 下游工程或高效分离纯化系统

下游工程(down stream engineering)或高效分离纯化系统(high efficiency separate and purification system)包括菌体细胞破碎技术与设备、固液分离、萃取技术、纯化介质、膜分离介质与器件、色谱分离技术与方法、电泳分离技术、生物工程产品的质量监控与分析检测方法等。其中常用的色谱分离或高效色谱的方法有离子交换色谱、疏水色谱、反相色谱、凝胶过滤色谱、高效液相色谱等,而最新发展起来的色谱有如下几种。

(1) 固相化金属亲和色谱(immobilized metal affinity chromatography, IMAC) IMAC是最新发展起来的一种亲和色谱技术。其原理是利用蛋白质分子中的咪唑基和巯基与一些金属元素(如 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 等)配位结合,使蛋白质得到分离纯化。此法比传统的凝胶过滤-离子交换简单、省时,适于实验室规模纯化。

(2) 超扩散色谱(super diffusion chromatography) 这种色谱所用介质是Biosepara公司生产的HyperD,该色谱介质的颗粒由刚性框架结构中填充官能化的软凝胶组成,它具备了软凝胶的高上样量和普通刚性介质的高流速。这种结构可使色谱操作在高流速下进行,保证了高上样量和高分辨率,并且无反压产生。HyperD具有化学惰性,可用酸碱进行再生和杀菌,可用于纯化免疫球蛋白、白蛋白、激素、酶、细胞培养或发酵产生的蛋白质。适用于实验室小试直至工业化生产。

(3) 灌注色谱(perfusion chromatography) 1987年由F. Regnier和D. Wang等人发明的灌注填料技术使快速分离纯化生物大分子得以实现。1989年与之相配套的灌注色谱系统(bio-CADworkstation)问世,为生物制药领域的科学家提供了强有力的工具。它所采用的POROS介质以苯乙烯基二乙烯基苯基的聚合物构成,为双模式孔结构,在介质上有80~150nm的扩