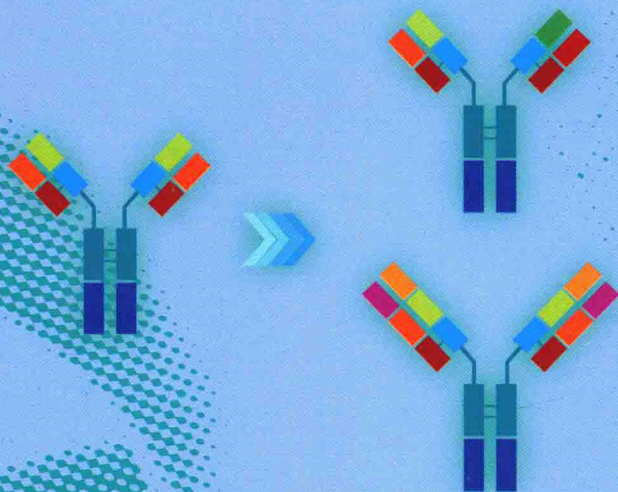




iCourse 教材
生物技术与生物工程系列



生物技术制药 (第3版)

.....
Biotechnological Pharmaceuticals
(3rd Edition)

主编 夏焕章

高等教育出版社



iCourse · 教材
生物技术与生物工程系列

生物技术制药 (第3版)

.....
Biotechnological Pharmaceuticals

(3rd Edition)

主 编 夏焕章

编 者 (按姓氏拼音排序)

付学奇 (吉林大学)

罗文新 (厦门大学)

马俊锋 (吉林大学)

倪现朴 (沈阳药科大学)

苏冬梅 (沈阳三生制药有限责任公司)

夏焕章 (沈阳药科大学)

于荣敏 (暨南大学)

于湘晖 (吉林大学)

高等教育出版社·北京

内容提要

《生物技术制药》(第3版)全面系统介绍了生物技术药物制备的一般规律、基本方法、制造工艺及其控制原理。与第2版相比,新增“疫苗”一章,并根据生物技术制药的最新发展与高新技术应用修订完善了有关章节。全书共分8章:绪论、基因工程制药、动物细胞工程制药、抗体制药、疫苗、植物细胞工程制药、酶工程制药和发酵工程制药。本书采用“纸质教材+数字课程”的出版形式,纸质教材与数字课程一体化设计,具有很强的实用性、针对性和可读性。

本书可作为生物技术、生物工程、生物制药和制药工程等专业的本科课程教材,还可供生物技术、制药及相关领域的研究生、科技工作者和工程技术人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

生物技术制药 / 夏焕章主编. --3版. --北京:高等教育出版社, 2016.7

iCourse·教材: 生物技术与生物工程系列

ISBN 978-7-04-044631-9

I. ①生… II. ①夏… III. ①生物制品-生产工艺-高等学校-教材 IV. ①TQ464

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第012258号

Shengwu Jishu Zhiyao

项目策划 吴雪梅 王莉 单冉东

策划编辑 王莉 单冉东 责任编辑 单冉东 封面设计 王凌波 责任印制 田甜

出版发行 高等教育出版社
社址 北京市西城区德外大街4号
邮政编码 100120
印刷 北京人卫印刷厂
开本 889mm×1194mm 1/16
印张 20.75
字数 590千字
购书热线 010-58581118
咨询电话 400-810-0598

网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.hepmall.com.cn>
<http://www.hepmall.com>
<http://www.hepmall.cn>
版 次 1999年9月第1版
2016年7月第3版
印 次 2016年7月第1次印刷
定 价 39.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换
版权所有 侵权必究
物料号 44631-00

数字课程 (基础版)

生物技术制药

(第3版)

主编 夏焕章

登录方法:

1. 访问<http://abook.hep.com.cn/44631>, 进行注册。已注册的用户输入用户名和密码登录, 进入“我的课程”。
2. 点击页面右上方“绑定课程”, 正确输入教材封底数字课程账号(20位密码, 刮开涂层可见), 进行课程绑定。
3. 在“我的课程”中选择本课程并点击“进入课程”即可进行学习。课程在首次使用时, 会出现在“申请学习”列表中。

课程绑定后一年为数字课程使用有效期。如有使用问题, 请发邮件至: lifescience@pub.hep.cn。



iCourse · 教材
生物技术与生物工程系列

生物技术制药 (第3版) 主编 夏焕章

用户名 密码 验证码 进入课程

注册

内容介绍

纸质教材

版权信息

联系方式

生物技术制药数字课程与纸质教材一体化设计, 紧密配合。数字课程包括知识拓展、科技视野、技术应用、发现之路、自测题、教学课件及教学视频等板块, 充分运用多种形式的媒体资源, 丰富知识的呈现形式, 拓展教材内容。在提升课程教学效果的同时, 力图培养学生的创新思维和创新能力。

高等教育出版社

<http://abook.hep.com.cn/44631>

出版说明

“十二五”期间是高等教育继续深化改革、走以提高质量为核心的内涵式发展道路的关键时期。课程建设是教育教学改革的重要内容，课程建设水平对教学质量和人才培养质量具有重要影响。2011年10月12日教育部发布了《教育部关于国家精品开放课程建设的实施意见》(教高[2011]8号)，开启了信息技术和网络技术条件下校、省、国家三级精品开放课程建设的序幕。作为国家精品开放课程展示、运行和管理平台的“爱课程(iCourse)”网站也逐渐为高校师生和社会公众认知和使用。截至目前，已有2600多门资源共享课和800多门视频公开课在“爱课程(iCourse)”网站上线。

高等教育出版社承担着“‘十二五’本科教学工程”中，国家精品开放课程建设的组织实施和平台建设运营的重要任务，在与广大高校的调研和协作中，我们了解到当前高校的教与学发生了深刻变化，也真切感受到课程和教材建设所面临的挑战和机遇。如何建设支撑学生自主学习和校际共建共享的课程和新形态教材成为现实课题，在教育部高等学校生物技术、生物工程类专业教学指导委员会的指导下，结合我社2009年以来在数字课程建设上的探索和实践，我们提出了“高等学校生物技术与生物工程专业精品资源共享课及系列教材”建设项目，项目建设得到了众多高校的积极响应和广泛参与。2013年5月以来，分别在上海、天津、沈阳、杭州、武汉、无锡、银川等地陆续召开了项目启动会议、主编会议和编写会议。2015年，项目成果“iCourse·教材：生物技术与生物工程系列”陆续出版。

本系列教材涵盖生物技术、生物工程专业15门基础课程和专业课程，在出版形式、编写理念、内容选取等方面体现以下特点：

1. 采用“纸质教材+数字课程”的出版形式。纸质教材与丰富的数字教学资源一体化设计，纸质教材内容精炼适当，并以新颖的版式设计和内容编排，方便学生学习和使用；数字课程对纸质教材内容起到巩固、补充和拓展作用，形成以纸质教材为核心，数字教学资源配合的综合知识体系。

2. 创新教学理念，引导自主学习。通过适当的教学设计，鼓励学生拓展知识面和针对某些重要问题进行深入探讨，增强其独立获取知识的意识和能力，为学生自主学习和教师创新教学方法提供支撑。

3. 强调基础与技术、工程应用之间的紧密联系，注重学生应用能力培养。在讲述理论的同时，通过数字课程对学科前沿进展和工程应用案例进行延伸，在概念引入和知识点讲授上也尽量从实际问题出发，这不仅有利于提高学生的学习兴趣，也有助于加强他们的创新意识和创新能力。

4. 教材建设与资源共享课建设紧密结合。本系列教材是对各校精品资源共享课和教学改革成果的集成和升华，参与院校共建共享课程资源，更可支持各级精品资源共享课的持续建设。

本系列教材以服务于生物技术、生物工程专业课程教学为核心,汇集了各高校学科专家与一线教师的智慧、经验和积累,实现了内容与形式、教学理念与教学设计、教学基本要求与个性化教学需求,以及资源共享课与教材建设的一体化设计,以期对我国生物技术与生物工程专业教学改革和人才培养产生积极影响。

建设切实满足高等教育教学需求、反映教改成果和学科发展、纸质出版与资源共享课紧密结合的新形态教材和优质教学资源,实现“校际联合共建,课程协同共享”是我们的宗旨和目标。将课程建设及教材出版紧密结合,采用“纸质教材+数字课程”的出版形式,是一种行之有效的方法和创新,得到了高校师生的高度认可。尽管我们在出版本系列教材的工作中力求尽善尽美,但难免存在不足和遗憾,恳请广大专家、教师和学生提出宝贵意见与建议。

高等教育出版社

2015年6月

第3版前言

20世纪80年代生物技术药物开始产业化。胰岛素、白介素、促红细胞生成素、集落刺激因子等基因重组药物,基因工程抗体和基因工程疫苗相继开发成功并在临床上广泛应用,为制药工业带来了革命性的变化,生物技术在制药领域发挥着越来越重要的作用。30多年来,全球已形成了一个庞大的生物技术制药产业,生物技术制药已成为发展最快、效益最高的新兴产业之一。

本书是教育部高等学校生物技术、生物工程类专业教学指导委员会指导建设的“高等学校生物技术与生物工程专业精品资源共享课及系列教材”建设项目之一,以“纸质教材+数字课程”的形式进行一体化设计,数字课程对纸质教材起到补充和拓展作用,方便学生理解和掌握教材知识。

在第2版基础上,结合生物技术制药领域的最新发展,第3版对各章内容进行更新,并增加了“疫苗”一章。全书共8章,包括绪论、基因工程制药、动物细胞工程制药、抗体制药、疫苗、植物细胞工程制药、酶工程制药和发酵工程制药,系统介绍了生物技术药物的研究和制造方法。

本书是各位编者在总结多年教学与科研工作经验的基础上编写而成,紧随学科发展前沿,注重生物技术制药领域的新进展、新理论,力争保持教材内容的先进性。在编写中既注重生物技术的基础知识、基本理论和基本技能,又注重生物技术药物制备的一般规律、基本方法、制造工艺及其控制原理。本书编写分工为:第1章、第2章由夏焕章编写,第3章由苏冬梅编写,第4章由罗文新编写,第5章由于湘晖编写,第6章由于荣敏编写,第7章由马俊锋、付学奇编写,第8章由倪现朴、夏焕章编写。全书由夏焕章统稿,倪现朴协助统稿和审校样稿。王超、王储、王蔚然、陈光、高文丽、崔浩、韩威、游敏等协助完成数字课程资源、图表制作,文字校对等工作。高等教育出版社王莉、单冉东、高新景编辑为本书的出版给予了大力支持。

由于生物技术制药领域涉及的知识广泛且发展迅速,虽然编者已尽努力,但知识水平毕竟有限,书中难免存在错误或不足之处,敬请读者谅解并提出宝贵修改意见,以期日臻完善。

编者

2015年12月

第2版前言

自1982年第一个基因工程产品——人胰岛素投入市场，生物技术药物得到迅速发展，医药生物技术已成为整个生物技术中发展最快、效益最好和影响最大的重要分支。生物药物的种类和数量迅速增加，对人类的生命健康、疾病治疗产生了很大的影响，产生了巨大的社会效益和经济效益。

1999年熊宗贵教授主编的《生物技术制药》是国内第一本系统阐述生物技术制药基本原理的教材，已被国内几十所院校使用。本书是《生物技术制药》的修订版，此次修订是根据各学校在使用中提出的意见以及生物技术制药近5年来的新发展而进行的。

本书由长期从事生物技术药物教学和科研工作具有丰富的教学和科研经验的教授及专家编写。以医药生物技术为基础，系统介绍生物技术药物的研究、开发和制造方法，反映生物技术制药领域的最新进展。内容包括基因工程制药、动物细胞工程制药、抗体制药、植物细胞工程制药、酶工程制药和发酵工程制药等7章。使学生能够系统地掌握生物技术药物研发和规模化生产过程，培养和提高学生从事生物技术药物研发和生产的能力。

本教材是“生物技术和生物工程专业规划教材”之一，可作为生物技术、生物工程与生物制药等专业的专业课教材，也可作为生物化工与其他药学类专业的参考教材，还可作为生物医药科技人员的参考书。

生物技术制药领域涉及的知识广泛、发展非常迅速，限于编者知识水平，本书难免有错误和不足之处，敬请读者原谅并提出宝贵意见。

编者

2005年8月

第 1 版前言

生物技术是一门具有悠久历史、又与现代科学和技术密切结合的学科。20 世纪 70 年代以来，DNA 重组技术等分子生物学技术的不断发展，赋予了生物技术崭新的内容，使之成为真正的高技术领域——现代生物技术。它促使工农业生产和医疗卫生事业发生了革命性的变化，特别是用于医疗卫生事业的医药生物技术的发展，使疾病的治疗和诊断、药物的研究和生产以及其他卫生保健事业出现了崭新的局面。其中最成功的是生物技术用于新型药物的研制，已有近 30 种基因工程药物投放市场，产生了巨大的社会效益和经济效益，对新药的研制、开发以及未来医药工业结构调整产生重大影响。有人预言，21 世纪将是生命科学的世纪，医药工业被誉为 21 世纪的“朝阳产业”，特别是现代生物技术的迅速发展，更促进了当今世界制药工业的迅猛发展，所以我们应加速现代生物技术制药的培养，以迎接 21 世纪的挑战。

本教材系教育部“面向 21 世纪教学内容和课程体系改革”项目“生物技术制药六年制专业课程体系 and 教学内容改革研究和实践”的研究成果，是生物技术制药专业的专业课教材。根据现代生物技术与制药有着密切关系的几个主要技术，如基因工程、抗体工程、酶工程和动、植物细胞培养等进行编写，内容包括基因工程制药、抗体工程制药、酶工程制药和动、植物细胞培养制药等 8 章，既阐明它们的基本原理、方法和影响因素，又用实例说明如何利用这些新技术来研究和生产新型药物。其中第二章为生物药物概论，说明生物药物的天然来源和特性，展示了开发新的生物药物的源泉；第八章利用现代生物技术改造传统制药工业，展示了现代生物技术应用之广阔领域。关于生物技术中的发酵工程和下游的分离精制工程，可参考中国医药科技出版社出版的《发酵工艺原理》（熊宗贵主编）和《分离纯化工艺原理》（顾觉奋主编）以及其他有关资料。

本书是以医药生物技术的主要分支技术为基础来编写的，参加编写的皆是在各个领域中具有丰富教学、科研经验的教授和研究员，有熊宗贵（第 1 章，沈阳药科大学）、林永齐、林琳（第 2 章，吉林大学、大连医科大学）、夏焕章（第 3、8 章，沈阳药科大学）、周正任（第 4 章，中国医科大学）、肖成祖（第 5 章，军事医学科学院生物工程研究所）、于荣敏（第 6 章，沈阳药科大学）、付学奇（第 7 章，吉林大学）。中国医学科学院医药生物技术研究所王以光教授等给予审查，并提出许多宝贵意见。还有许多同志参加制图、打字、校对等工作，在此均致以衷心的感谢。

由于生物技术发展快，涉及的知识领域宽广，限于编者的水平和时间仓促，错误和不足之处在所难免，希望读者批评指正。

编者

1999 年 3 月

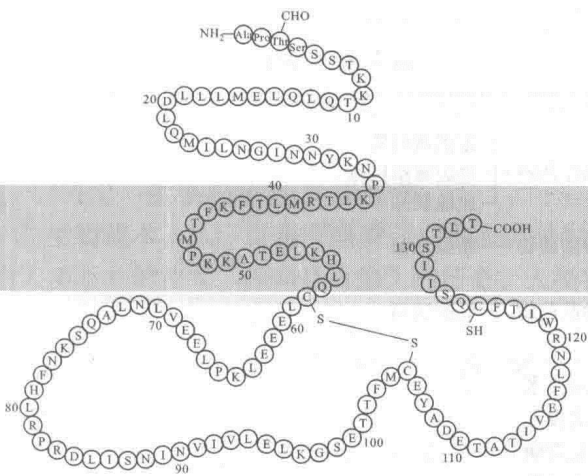
目 录

1 绪论	1	2.5.1 质粒的不稳定性	30
1.1 生物技术的发展史	2	2.5.2 提高质粒稳定性的方法	30
1.1.1 生物技术概述	2	2.6 基因工程菌中试	32
1.1.2 生物技术的发展简史	3	2.6.1 工程菌选择	32
1.2 生物技术药物	5	2.6.2 反应器(发酵罐)设计	32
1.2.1 生物技术药物概述	5	2.6.3 发酵培养基组成	33
1.2.2 生物技术药物的特性	6	2.6.4 工艺最佳化与参数监测控制	33
1.3 生物技术制药	7	2.6.5 计算机应用	33
1.3.1 生物技术制药概述	7	2.7 重组工程菌的培养	33
1.3.2 生物技术制药特征	7	2.7.1 基因工程菌的培养方式	34
1.3.3 生物技术在制药中的应用	9	2.7.2 基因工程菌的培养工艺	35
1.3.4 我国生物技术制药现状和 发展前景	12	2.7.3 基因工程菌的培养设备	37
2 基因工程制药	15	2.8 高密度发酵	39
2.1 概述	16	2.8.1 高密度发酵的概念	39
2.2 基因工程药物生产的过程	18	2.8.2 影响高密度发酵的因素	39
2.3 目的基因的获得	18	2.8.3 实现高密度发酵的方法	41
2.3.1 反转录法	19	2.9 基因工程药物的分离纯化	43
2.3.2 反转录-聚合酶链反应法	20	2.9.1 建立分离纯化工艺需了解的 各种因素	43
2.3.3 化学合成法	20	2.9.2 分离纯化的基本过程	44
2.3.4 表型克隆筛选基因的方法	20	2.9.3 细胞的破碎方法	45
2.3.5 对已发现基因的改造	21	2.9.4 固液分离	46
2.4 基因表达	21	2.9.5 重组蛋白质的分离纯化	46
2.4.1 宿主菌的选择	21	2.9.6 非蛋白质类杂质的去除	56
2.4.2 大肠杆菌体系中的基因表达	23	2.9.7 选择分离纯化方法的依据	56
2.4.3 酵母体系中的基因表达	27	2.10 变性蛋白的复性	58
2.5 基因工程菌的不稳定性及对策	30	2.10.1 包含体形成的原因	58
		2.10.2 包含体的分离和溶解	58
		2.10.3 包含体蛋白复性方法	59

2.11 基因工程药物的质量控制	60	3.8.1 重组人促红细胞生成素	111
2.11.1 医药生物技术产品质量保证的 一般性要点	60	3.8.2 组织型纤溶酶原激活物	112
2.11.2 生物材料的质量控制	61	3.9 动物细胞工程制药的前景与展望	114
2.11.3 培养过程的质量控制	61	3.9.1 改进表达载体	114
2.11.4 纯化过程的质量控制	61	3.9.2 改进工程细胞和培养工艺	115
2.11.5 目标产品的质量的控制	62	3.9.3 抑制细胞凋亡	117
2.11.6 产品的保存	65	3.9.4 改进翻译后修饰	117
2.12 基因工程药物制造实例	66	3.9.5 转基因动物的研究	118
2.12.1 干扰素	66	3.9.6 组织工程的研究	120
2.12.2 人白介素-2	68	4 抗体制药	122
3 动物细胞工程制药	71	4.1 抗体概述	123
3.1 概述	72	4.1.1 抗体结构与功能	123
3.2 动物细胞	74	4.1.2 抗体的多样性	126
3.2.1 动物细胞的形态	74	4.2 基因工程抗体	127
3.2.2 动物细胞的结构和功能	75	4.2.1 小分子抗体	128
3.2.3 动物细胞的化学组成和代谢	75	4.2.2 嵌合抗体和人源化抗体	130
3.2.4 动物细胞的生理特点	76	4.2.3 双特异性抗体	130
3.3 生产用动物细胞	77	4.2.4 抗体偶联药物	131
3.3.1 生产用动物细胞概述	77	4.2.5 抗体融合蛋白	133
3.3.2 真核表达载体	80	4.2.6 胞内抗体	134
3.3.3 细胞转染技术	81	4.3 人源化抗体	135
3.3.4 基因工程细胞筛选和扩增	82	4.3.1 人源化抗体	135
3.3.5 细胞库的建立及保存	83	4.3.2 亲和力成熟	137
3.4 基因工程细胞的传代扩增	84	4.4 全人源抗体及其制备方法	138
3.4.1 动物细胞培养的环境条件	84	4.4.1 高通量抗体库技术	138
3.4.2 动物细胞培养基	87	4.4.2 转基因小鼠及细胞融合技术	139
3.4.3 动物细胞培养方法	91	4.4.3 B淋巴细胞培养技术	140
3.5 大规模细胞培养技术	94	4.4.4 单个B细胞克隆技术	141
3.5.1 大规模细胞培养方法	94	4.5 抗体药物从生产到临床	142
3.5.2 大规模细胞培养的操作方式	96	4.5.1 抗体药物的生产	142
3.6 动物细胞生物反应器	97	4.5.2 抗体药物的纯化	146
3.6.1 动物细胞生物反应器的类型及其 基本结构	98	4.5.3 抗体药物的质控	148
3.6.2 动物细胞生物反应器的监测控制 系统	103	4.5.4 抗体药物的临床前研究	150
3.7 动物细胞产品的纯化和质量控制	105	4.6 抗体在诊断中的应用	152
3.7.1 细胞表达产品的特征	105	4.6.1 抗体在免疫诊断中的应用	152
3.7.2 细胞表达产品常用的纯化方法	106	4.6.2 常见的免疫诊断方法	153
3.7.3 细胞表达产品的质量要求	108	4.6.3 抗体在核酸诊断中的应用	159
3.8 动物细胞产品的实例	111	4.6.4 发展趋势	160
		4.7 抗体药物的实例	160
		4.7.1 阿达木单抗	160
		4.7.2 贝伐珠单抗	161

4.7.3 曲妥珠单抗	161	6.6.3 气升式生物反应器	219
5 疫苗	163	6.6.4 转鼓式生物反应器	220
5.1 概论	164	6.6.5 固定化细胞生物反应器	220
5.2 疫苗种类、设计与制备技术	165	6.6.6 各种生物反应器性能比较	220
5.2.1 疫苗的分类	165	6.7 进展与展望	221
5.2.2 疫苗的设计原理和组成	166	6.7.1 诱导子在植物细胞工程研究中的	
5.2.3 传统疫苗及其制备技术	169	应用	221
5.2.4 现代疫苗及其制备技术	171	6.7.2 前体饲喂	225
5.3 疫苗制造工艺流程和质量控制	174	6.7.3 两相法培养	225
5.3.1 疫苗的研发与制造的总体流程	174	6.7.4 转基因技术在次级代谢产物	
5.3.2 疫苗制造技术与工艺	174	生产中的应用	226
5.3.3 疫苗的质量控制	177	6.7.5 植物生物转化技术与生物制药	226
5.4 疫苗的评价及注册管理	179	7 酶工程制药	232
5.4.1 疫苗的评价	179	7.1 酶与酶工程概述	233
5.4.2 疫苗的注册管理	181	7.1.1 酶的催化特点	233
5.5 疫苗研究领域现状与发展趋势	182	7.1.2 酶工程简介	234
5.5.1 疫苗研究领域现状	182	7.1.3 酶的生产方法	234
5.5.2 手足口病疫苗的研发	184	7.1.4 酶的生产菌	235
5.5.3 艾滋病疫苗的研发	186	7.1.5 酶在医药领域的应用	235
5.5.4 肿瘤疫苗的研发	189	7.2 酶和细胞的固定化技术	236
5.5.5 疫苗发展新趋势	192	7.2.1 概述	236
6 植物细胞工程制药	196	7.2.2 酶和细胞的固定化方法	237
6.1 基本概念	198	7.2.3 固定化酶和细胞的性质及	
6.2 植物细胞工程发展简史	200	评价指标	243
6.3 植物细胞的形态及生理特性	201	7.2.4 固定化酶和细胞的反应器	247
6.3.1 植物细胞的形态	201	7.3 酶的化学修饰	249
6.3.2 植物细胞的结构特征	201	7.3.1 概述	250
6.3.3 植物细胞的主要生理活性物质及		7.3.2 酶化学修饰的方法	250
其他化学组分	203	7.3.3 修饰酶的性质和特点	251
6.3.4 植物培养细胞的生理特性	203	7.3.4 酶化学修饰的应用及局限性	252
6.4 植物细胞培养的基本技术	205	7.4 酶的人工模拟	253
6.4.1 植物材料的准备	205	7.4.1 模拟酶的理论基础	253
6.4.2 培养基及其组成	206	7.4.2 模拟酶的分类	254
6.4.3 培养方法	209	7.4.3 人工模拟酶的研究意义	258
6.5 影响植物次级代谢产物累积的因素	211	7.5 酶工程研究的进展	259
6.5.1 外植体选择	211	7.5.1 非水介质中酶的催化反应	259
6.5.2 培养条件的影响	212	7.5.2 核酶和脱氧核酶	261
6.6 植物细胞培养的生物反应器	217	7.5.3 抗体酶	263
6.6.1 机械搅拌式生物反应器	218	7.6 酶工程在医药领域中的应用实例	264
6.6.2 鼓泡塔式生物反应器	219	7.6.1 固定化细胞法生产 6-氨基	
		青霉烷酸	265

7.6.2 固定化酶法生产 L-氨基酸	266	8.6.2 沉淀法	282
8 发酵工程制药	269	8.6.3 溶媒萃取法	282
8.1 概述	270	8.6.4 离子交换法	282
8.1.1 发酵工程	270	8.6.5 膜过滤技术	283
8.1.2 发酵工程发展的四个阶段	270	8.7 发酵设备	283
8.1.3 发酵工程的研究内容	271	8.8 发酵工程的应用实例	284
8.2 优良菌种的选育	272	8.8.1 在抗生素生产中的应用	284
8.2.1 菌种选育的物质基础	272	8.8.2 在氨基酸生产中的应用	287
8.2.2 自然选育	272	8.8.3 在维生素生产中的应用	288
8.2.3 诱变育种	272	8.9 基因工程在抗生素生产中的应用	288
8.2.4 原生质体融合	274	8.9.1 克隆抗生素生物合成基因的 策略和方法	289
8.3 发酵的基本过程	275	8.9.2 几种典型的抗生素生物合成基因 簇的结构	290
8.3.1 菌种	275	8.9.3 提高抗生素的产量	297
8.3.2 种子制备	275	8.9.4 改善抗生素组分	300
8.3.3 发酵	275	8.9.5 改进抗生素生产工艺	302
8.3.4 产物提取	275	8.9.6 产生新抗生素	302
8.4 发酵方式	276	8.9.7 组合生物合成	304
8.4.1 分批发酵	276	8.9.8 合成生物学构建用于生产药物的 菌种	307
8.4.2 补料分批发酵	276	8.10 基因工程在氨基酸和维生素生产中的 应用	308
8.4.3 连续发酵	276	8.10.1 氨基酸	308
8.5 发酵工艺控制	276	8.10.2 维生素	310
8.5.1 培养基的影响及其控制	276	8.11 发酵工程的发展展望	313
8.5.2 温度的影响及其控制	277		
8.5.3 溶氧的影响及其控制	279		
8.5.4 pH 的影响及其控制	280		
8.6 发酵产物的分离纯化	281		
8.6.1 吸附法	282		



绪论

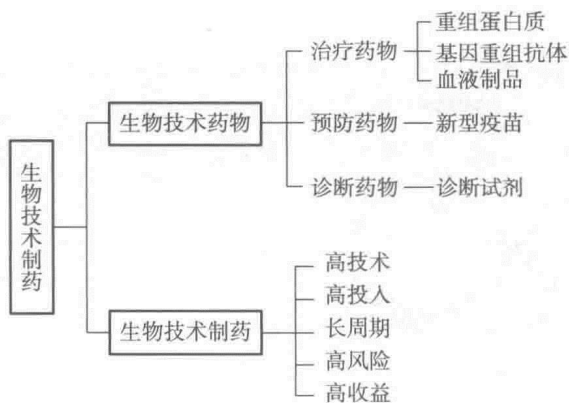
- 1.1 生物技术的发展史
- 1.2 生物技术药物
- 1.3 生物技术制药

生物技术制药是 20 世纪 70 年代初伴随着 DNA 重组技术和淋巴细胞杂交瘤技术的发明和应用而诞生的。从第一个基因工程药物胰岛素诞生后，生物制药技术飞速发展，为医疗业、制药业的发展开辟了广阔的前景，极大地改善了人们的生活。因此，世界各国都把生物技术制药确定为 21 世纪科技发展的关键技术和新兴产业之一。

通过本章学习，可以掌握以下知识：

1. 生物技术与医药工业的关系；
2. 生物技术药物的分类和特性；
3. 生物技术制药的任务；
4. 生物药物在预防、诊断、治疗中的应用。

知识导图



关键词

生物技术药物 基因工程 细胞工程 酶工程 发酵工程 蛋白质工程 糖链工程
基因工程重组蛋白质 基因工程抗体 基因工程疫苗 基因诊断 基因治疗

1.1 生物技术的发展史

1.1.1 生物技术概述

生物技术 (biotechnology) 是以生命科学为基础, 利用生物体 (或生物组织、细胞及其组分) 的特性和功能, 设计构建具有预期性状的新物种或新品系, 并与工程相结合, 利用这样新物种 (或品系) 进行加工生产, 为社会提供商品和服务的一个综合性的技术体系。它所含的主要技术范畴有: 基因工程、细胞工程、酶工程和发酵工程等。基因工程是生物技术的核心和关键, 也是主导技术; 细胞工程是生物技术的基础; 酶工程是生物技术的条件; 发酵工程是生物技术获得最终产品的手段, 上述 4 个方面是相互联系的。蛋白质工程 (protein engineering) 则是在基因工程基础上综合蛋白质化学、蛋白质晶体学、计算机辅助设计等知识和技术发展起来的新研究领域, 开创了按人类意愿设计和研制人类需要的蛋白质的新时期, 被称为第二代基因工程。生物技术研究的对象已从微生物扩展到动物、植物, 从陆地生物扩展到海洋生物, 因而继 20 世纪 80 年代出现的第二代基因工程 (蛋白质工程) 之后, 又出现了第三代生物技术——海洋生物技术, 大大扩大了研究与应用范围。

与生物技术相关的学科很多, 有生物学 (含微生物学、分子生物学、遗传学等)、化学、工程学 (化学工程、电子工程等)、医学、药学、农学等, 其中生物学、化学和工程学是其主要的学科基础。正因为生物技术是一门多学科的综合技术体系, 而不是单学科的技术体系, 因此要求从事生物技术研究 and 开发生产的人员, 要尽可能掌握全面的知识, 并能与有关学科协作从事研究, 特别是当今生物技术已不像初期停留在技术操作, 已向纵深发展, 并与其他学科交叉, 形成了许多分支学科。例如, 将糖生物学的各种知识具体应用到生物技术领域后形成了一个新领域——糖链工程。糖链工程与人类健康相关的医药有密切关系, 尤其是在细胞表层存在的糖蛋白和糖脂等糖链化合物对生命信息的传递有着重要作用, 它是各种生物生存所不可缺少的。计算机科学的大力发展, 促进了计算机科学和生命科

知识拓展 1-1

糖链工程

学相结合,形成了一门新的学科——生物信息学,它已成为生命科学研究中不可缺少的工具,使生物学家能够快速分析所得的生物信息,更好地理解生命现象和疾病的发生过程,也能使药物学家发现更好的新药。目前,生物技术研究的广度在不断扩大,深度也在持续向纵深发展。

1.1.2 生物技术的发展简史

生物技术,从广义角度来看,它是人类对生物资源(包括微生物、动物、植物)的利用、改造并为人类服务的技术,因而具有悠久的历史。人类在古代就已利用生物体和古老的技术来生产各种产品,并为自身服务。生物技术的发展过程按其技术特征可以分为3个不同的发展阶段:传统生物技术、近代生物技术和现代生物技术阶段。3个阶段的发展过程、技术特征和产品类型概述于下。

(1) 传统生物技术

传统生物技术的产品和有关技术的应用已有悠久的历史,早在公元前几千年,就有了酿酒和制醋的生产,其技术特征是酿造技术。但是,人们在很长的时期内,不知道这些技术的内在原因。直到1680年显微镜的发明,人们才知道自然界有微生物的存在。1857年,利用实验的方法证明了乙醇(俗称酒精)发酵是活酵母所引起的结果,其他不同的发酵产物则是由其他微生物发酵所形成的。1897年,发现了磨碎的“死”酵母仍能使糖发酵而形成乙醇,并将其中所含的活性物质称为“酶”(enzyme)。这一系列的研究逐渐揭开了发酵现象的奥秘。

由于上述研究结果的启示,从19世纪末到20世纪30年代,陆续出现许多工业发酵的产品,开创了工业微生物的新世纪,生产出的产品有:乳酸、乙醇、丙酮、丁醇、柠檬酸、淀粉酶等。这些产品的生产过程比较简单,大多数属于嫌气发酵或表面培养,生产设备的要求也不高,产品的化学结构较为简单,属于微生物的初级代谢产物。

(2) 近代生物技术

20世纪40年代初,由于第二次世界大战的爆发,急需疗效好而毒副作用小的抗细菌感染的药物。1941年,美国和英国合作研究开发1928年由英国人Fleming发现并于1940年经Florey及Chain等提取、又经临床证明具有卓越疗效和低毒性的青霉素。经过大量研究工作后,终于在1943年把要花费大量劳动力(从清洗、装料、灭菌、接种、培养到出料等过程)和占用大量空间(生产1kg含量为20%的青霉素要用约80000个1L的培养瓶,产品的价格非常昂贵)的表面培养法,改造成为生产效率高、产品质量好、通入无菌空气进行搅拌发酵的沉没培养法,发酵罐的体积最初达5m³,产品的产量和质量大幅度提高,生产效率明显提高,成本显著下降。这给生物技术的发酵工业带来了革命性的变化,因而近代生物技术的技术特征是微生物发酵技术。以后,又开发了一系列发酵新技术,如无菌技术、控制技术、补料技术等。这就构成当代微生物工业兴旺发达的开端。

之后,链霉素、金霉素、红霉素等抗生素相继问世,兴起了抗生素工业,促进工业微生物的生产进入了一个新的阶段。抗生素生产的经验很快地促进了其他发酵产品的发展,最突出的是20世纪50年代的氨基酸发酵工业、60年代的酶制剂工业以及一些原来用表面培养法生产的产品都改用沉没培养法生产。近代生物技术产业的主要产品有:医药业的抗生素、维生素、甾体激素、氨基酸;轻工食品业的工业酶制剂、食用氨基酸、酵母、啤酒;化工的乙醇、丙酮、丁醇、沼气;农林牧渔业的农用抗生素等农药等。

近代生物技术时期的特点有:①产品类型多。不但有菌体的初级代谢产物(氨基酸、有机酸、酶制剂等),也有次级代谢产物(抗生素、多糖等),还有生物转化(甾体化合物等的转化)、酶反应(如6-氨基青霉烷酸的酰化反应)等的产品。②生产技术要求高。主要表现在发酵过程中,要求在纯种或无杂菌条件下进行运转;大多数菌体是需氧菌,需要通入无菌空气进行好气发酵;发酵产品不少是医药用品或食品,产品质量要求也非常严格。③生产设备规模巨大。从发酵罐看,常用的搅拌通气罐可大至500m³,作为这一时期技术最高、规模最大的单细胞蛋白工厂的气升式发酵罐的容积已超过

发现之路 1-1
青霉素的发现

2 000 m³。④技术发展速度快。以发酵工业中提高产品的产量和质量所需的关键物质——菌种为例，其活力和性能获得了惊人的提高，如青霉素发酵的菌种，初期的发酵效价仅为 200 U/mL，目前国际上已达 80 000 U/mL，可见其发展速度之快，发酵控制技术等都得到前所未有的提高。

(3) 现代生物技术

1953 年，美国人 Watson 和英国人 Crick 共同提出了生命物质 DNA 的双螺旋结构，这项重大发现揭开了生命科学划时代的一页。此后的 20 年中，科学家们又研究出了一系列与 DNA 有关的新发现和成果（表 1-1），这为分子生物学和分子遗传学的建立和发展奠定了基础，也为 DNA 的重组奠定了基础。此后，这些基础研究的成果很快向应用研究和开发研究拓展。1974 年，美国的 Boyer 和 Cohen 首次在实验室中实现了基因转移，为基因工程开启了通向现实的大门，使人们有可能在实验室中组建按人们意志设计出来的新的生命体。

表 1-1 现代生物技术的主要发现和成果

年代	主要发现和成果
1953 年	提出了 DNA 双螺旋结构模型
1956 年	提出了遗传信息是通过 DNA 碱基对的顺序来传递的理论
1957 年	论证了 DNA 的复制过程包括双螺旋互补链的分离
1958 年	分离得到 DNA 聚合酶 I，用它在试管内制得 DNA
1960 年	发现 mRNA，并证明 mRNA 传递信息并指挥蛋白质的合成
1966 年	破译了全部遗传密码
1967 年	分离得到 DNA 连接酶
1969 年	成功地分离出第一个基因
1970 年	发现第一个限制性内切核酸酶，发现反转录现象
1971 年	用限制性内切核酸酶酶切产生 DNA 片段，用 DNA 连接酶得到第一个重组 DNA 分子
1972 年	合成了完整的 tRNA 基因
1973 年	Boyer 和 Cohen 建立了 DNA 重组技术
1975 年	Kohler 和 Milstein 建立了单克隆抗体技术
1976 年	DNA 测序技术诞生
1978 年	在大肠杆菌中表达出胰岛素
1981 年	第一个单克隆抗体诊断试剂盒在美国被批准使用
1982 年	用 DNA 重组技术生产的第一个动物疫苗在欧洲被批准使用
1983 年	基因工程 Ti 质粒用于植物转化
1986 年	采用杂交瘤技术生产的鼠源单抗 OKT3TM (muromonab) 成为上市的首个治疗性单抗
1988 年	PCR 方法问世
1990 年	美国批准第一个体细胞基因治疗方案
1997 年	英国培育出第一只克隆羊多莉
1998 年	美国批准艾滋病疫苗进行人体实验
2001 年	人类基因组草图完成
2003 年	中国研制的重组腺病毒 -p53 注射液成为世界上第一个正式批准的基因治疗药物
2008 年	我国第一个用于治疗恶性肿瘤的功能性单抗药物“泰欣生”（尼妥珠单抗注射液，Nimotuzumab）获准上市
2010 年	美国批准首个癌症治疗疫苗 PROVENGE 用于晚期前列腺癌的治疗，开创肿瘤免疫治疗的新纪元