



教育部职业教育与成人教育司推荐教材
生物技术类专业教材系列

生物制药技术

王晓利 主编



科学出版社
www.sciencep.com



教育部职业教育与成人教育司推荐教材

生物技术类专业教材系列

生物制药技术

主 编 王晓利

副主编 李宏高 任平国

主 审 张俊松

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书除了简单介绍生物制药技术和生物技术的含义、发展外,详细介绍了生物药物的来源、特性和主要分离纯化方法,围绕现代生物工程的四大工程介绍了其应用于生物制药领域的基本原理、基本技术,并提供了其在医用工业中代表性药品的生产制备工艺实例;同时还阐述了用于完成生物催化反应的核心设备的生物反应器的结构特点和工艺控制要求,以及反映反应器工艺条件是否适合的细胞浓度的测定方法。

本书可作为高等职业教育生物化工类专业学生的教材,也可作为生物制药类技术人员的培训教材。

图书在版编目(CIP)数据

生物制药技术/王晓利主编. —北京:科学出版社,2006

(教育部职业教育与成人教育司推荐教材·生物技术类专业教材系列)

ISBN 7-03-017672-3

I. 生… II. ①王… III. 生物制品:药物-制造-高等学校:技术学校-教材
IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 080107 号

责任编辑:沈力匀 / 责任校对:耿 耘
责任印制:吕春取 / 封面设计:北新华文

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>

德信彩色印装有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006 年 8 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2006 年 8 月第一次印刷 印张:18 3/4

印数:1—3 000 字数:425 000

定价:28.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《生物技术类专业教材系列》编委会

主 编 陆寿鹏

副主编(按姓氏笔画排)

江建军	张安宁	侯建平	逯家富
温守东	廖湘萍	翟 敏	

编 委(按姓氏笔画排)

万 萍	王传荣	王晓利	宇文威胜
杨天英	李宏高	李 霞	何 惠
辛秀兰	陆正清	武 运	赵金海
赵 辉	故文浪	夏未铭	徐清华
翁鸿珍	葛 亮	蔡功禄	廖世荣

出版说明

进入 21 世纪, 国际竞争日趋激烈, 竞争的焦点是人才的竞争, 是全民素质的竞争。人力资源在国家综合国力的增强方面, 发挥着越来越重要的作用, 而人力资源的状况归根结底取决于教育发展的整体水平。

教育部在《2003~2007 年教育振兴行动计划》中明确了今后 5 年将进行六大重点工程建设: 一是“新世纪素质教育工程”, 进一步全面推进素质教育; 二是“就业为导向的职业教育与培训工程”, 增强学生的就业、创业能力; 三是“高等学校教学质量与教学改革工程”, 进一步深化高等学校的教学改革; 四是“教育信息化建设工程”, 加快教育信息化基础设施、教育信息资源建设和人才培养; 五是“高校毕业生就业工程”, 建立更加完善的高校毕业生就业信息网络和指导、服务体系; 六是“高素质教师和管理队伍建设工程”, 完善教师教育和终身学习体系, 进一步深化人事制度改革。

职业教育事业的各项改革也在加速发展, 其为经济建设和社会发展的服务能力显著增强。各地和各级职业院校坚持以服务为宗旨, 以就业为导向, 大力实施“制造业与现代服务业技能型紧缺人才培养培训计划”和“农村劳动力转移培训计划”, 密切与企业、人才、劳务市场的合作, 进一步优化资源配置和布局结构, 同时深化管理体制和办学体制改革。

为配合教育部职业教育与成人教育司 2004~2007 年推荐教材的出版计划, 科学出版社本着“高水平、高质量、高层次”的“三高”精神和“严肃、严密、严格”的“三严”作风, 集中相关行业专家、各职业院校双优型教师, 编写了高职高专层次的基础课、公共课教材; 各类紧缺专业、热门专业教材; 实训教材、引进教材等特色教材。其中包括:

(一) 高职高专基础课、公共课教材

- (1) 基础课教材系列
- (2) 公共课教材系列

(二) 高职高专专业课教材

- (1) 紧缺专业教材系列
 - 软件类专业系列教材
 - 数控技术专业系列教材
 - 护理类专业系列教材
- (2) 热门专业教材系列
 - 电子信息类专业系列教材
 - 交通运输类专业系列教材
 - 财经类专业系列教材
 - 旅游类专业系列教材

- 生物技术类专业系列教材
- 食品类专业系列教材
- 精细化工类专业系列教材
- 艺术设计类专业系列教材
- 土建类系列教材
- 水利类系列教材
- 制造类系列教材
- 材料与能源类系列教材

(三) 高职高专特色教材

- (1) 高职高专实训教材系列教材
- (2) 国外职业教育优秀系列教材

本套教材建设的宗旨是以学校的选择为依据,以方便教师授课为标准,以理论知识为主体,以应用型职业岗位要求为中心,以素质教育、创新教育为基础,以学生能力培养为本位,力求突出以下特色:

(1) 理念创新:秉承“教学改革与学科创新引路,科技进步与教材创新同步”的理念,根据新时代对高等职业教育人才的需求,出版一系列体现教学改革最新理念,内容领先、思路创新、突出实训、成系配套的高职高专教材。

(2) 方法创新:摒弃“借用教材、压缩内容”的滞后方法,专门开发符合高职特点的“对口教材”。在对职业岗位所需求的专业知识和专项能力进行科学分析的基础上,引进国外先进的课程开发方法,以确保符合职业教育的特色。

(3) 特色创新:加大实训教材的开发力度,填补空白,突出热点,积极开发紧缺专业、热门专业的教材。对于部分教材,提供“课件”、“教学资源支持库”等立体化的教学支持,方便教师教学与学生学习。对于部分专业,组织编写“双证教材”,注意将教材内容与职业资格、技能证书进行衔接。

(4) 内容创新:在教材的编写过程中,力求反映知识更新和科技发展的最新动态。将新知识、新技术、新内容、新工艺、新案例及时反映到教材中来,更能体现高职教育专业设置紧密联系生产、建设、服务、管理一线的实际要求。

欢迎广大教师、学生在教材的使用中提出宝贵意见,以便我们进一步做好教材的修订工作,出版更多的精品教材。

科学出版社

前 言

生物制药技术是生物技术应用与制药工业发展起来的一门技术。自其诞生就在医药工业中取得了举世瞩目的成绩,对 新药研制、开发,以及未来医药工业结构的调整和改进将产生极为深远的影响。有人预言,21 世纪将是生物技术的世纪,尤其是生物制药技术的世纪,医药工业被誉为 21 世纪的“朝阳产业”。因此为迎接 21 世纪的挑战,生物制药技术将是生物制药、生物技术、微生物制药和药学等专业学生需要掌握的一门技术,同时也是生物制药和生物技术专业学生学习中的主干课程。因此,要求学生必须掌握其基本原理和基本技能。

本书主要根据高职高专生物制药等专业的教学特点和职业岗位需要,力求体现素质教育与综合职业教育特色,编写过程中注意内容精炼,基本理论知识必需够用,但也顾及到生物制药技术的发展过程和涉及面广、内容复杂等因素,将全书内容做了以下安排:第 1 章绪论部分对生物制药技术和生物技术的含义、发展等进行了简单论述;第 2 章为生物药物制备技术概论,简述了生物药物的天然来源和特性,主要分离纯化方法,为用传统生物制药技术研究生产现代生物药物打下了基础;第 3 章到第 7 章主要围绕现代生物工程的四大工程:基因工程、发酵工程、细胞工程和酶工程,着重介绍了现代生物工程应用于生物制药领域的基本原理、基本技术,以及在医用工业中代表性药品的生产制备工艺实例;第 8 章简单介绍了用于完成生物催化反应的核心设备的生物反应器的结构特点和工艺控制要求,以及反映反应器工艺条件是否适合的细胞浓度的测定方法。每章开始有概括性引言和关键词表明该章要点;每章结束时的本章小结为学生给出复习要点,并提供一些思考题让学生对重点和难点内容进行思考。此外,本节也可作为生物化工类专业的教学参考书,对生物制药类技术人员也有一定的参考价值。

全书第 1、3、8 章由深圳职业技术学院王晓利编写,第 2、7 章由陕西科技大学职业技术学院李宏高编写,第 5、6 章由漯河职业技术学院任平国编写,第 4 章由陕西科技大学职业技术学院南亚编写。最后全书由王晓利负责整理,并由深圳职业技术学院张俊松主审。还有很多同仁参与了本书的制图、打字、校对等,编者在此表示衷心的感谢。

在编写过程中,编者根据自身多年的教学经验和企业工作实践,并参阅了国内外有关书籍及文献。由于生物制药技术发展迅速,涉及的知识领域宽广,且时间仓促、水平有限,错误和不足之处在所难免,衷心希望读者批评指正。

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 生物制药技术的发展简史	1
1.2 生物制药技术的发展趋势	2
1.3 我国的生物制药技术	4
第 2 章 生物药物制备技术概论	8
2.1 生物制药及其来源、特性、分类、制备技术	8
2.2 人体来源的药物.....	18
2.3 动物来源的药物.....	28
2.4 植物来源的药物.....	42
2.5 微生物来源的药物.....	53
2.6 海洋生物来源的药物.....	64
第 3 章 基因工程制药技术	76
3.1 概述.....	76
3.2 基因工程的工具酶与 DNA 的酶切和连接	78
3.3 基因工程载体.....	86
3.4 DNA 的分离与纯化及目的基因的制备	96
3.5 重组 DNA 的构建和向宿主细胞内的转移	106
3.6 阳性重组子的筛选、鉴定和重组 DNA 的分析	111
3.7 重组 DNA 的表达与调控	121
3.8 基因工程药物制备实例	136
第 4 章 发酵工程制药技术	146
4.1 微生物细胞的培养概述	146
4.2 微生物细胞培养技术	150
4.3 微生物原生质体技术	155
4.4 基因工程菌的发酵	158
4.5 发酵工程药物制备实例	161
第 5 章 动物细胞工程制药技术	167
5.1 概述	167

5.2	动物细胞的形态和培养特性	169
5.3	动物细胞培养技术	172
5.4	动物细胞融合技术	181
5.5	单克隆抗体技术	186
5.6	动物细胞工程药物制备实例	198
第6章	植物细胞工程制药技术	204
6.1	概述	204
6.2	植物细胞的形态和培养特性	206
6.3	植物细胞培养技术	209
6.4	植物原生质体培养技术	220
6.5	植物细胞融合技术	224
6.6	植物细胞工程药物制备实例	230
第7章	酶工程制药技术	238
7.1	概述	238
7.2	酶的来源和生产	239
7.3	固定化生物催化剂及其制备技术	242
7.4	固定化生物催化剂的形状、性质与酶活力测定	258
7.5	酶工程药物制备实例	262
第8章	生物反应器及细胞浓度的测定	272
8.1	生物反应器	272
8.2	细胞浓度的测定	281
	参考文献	286

第 1 章

绪 论

生物制药技术 (Biopharmaceutical technology) 又有人将其称为“红色生物技术”, 是指通过生物技术 (也称生物工程或生物工艺学) (Biotechnology) 方法生产药用的蛋白、多肽、酶、生长因子、疫苗和单克隆抗体等技术。生物技术是指运用现代生物科学、工程学和其他基础学科知识, 按预先设计, 对生物进行控制、改造或模拟生物及其功能, 发展商业性加工、生产产品和社会服务的新兴技术, 包括基因工程技术 (主要是 DNA 重组技术)、微生物育种与培养技术、动植物细胞培养技术、单克隆抗体技术、固定化酶与固定化细胞技术、生物反应器技术、蛋白质工程技术、生物传感器技术、组织工程技术、微阵列技术等, 以及这些技术与其他技术的交叉融合产生的一系列新技术, 如基因组技术、蛋白质组技术、基因敲除 (Knock out) 和敲入技术 (Knock in)、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、人源抗体技术以及高通量筛选技术等。

关键词: 生物制药技术 生物技术

1.1 生物制药技术的发展简史

生物制药技术的发展是建立在生物技术发展的基础上。生物技术的发展主要经历了三个发展阶段: 即传统 (原始) 生物技术、近代生物技术和现代生物技术。

1.1.1 传统 (原始) 生物技术阶段

公元前几千年, 人类就有了酿酒和制醋的生产技术。1680 年出现显微镜后人们认识到自然界存在微生物。1857 年又证明了酒精发酵是活酵母引起的, 后来利用这种发酵技术生产了乳酸、柠檬酸、酒精、淀粉酶等产品。这一发展阶段是以自然发酵为标志的。

1.1.2 近代生物技术阶段

1928 年英国科学家 Fleming 在研究导致人体发热的葡萄球菌时, 由于培养容器盖子没有盖好, 发现培养细菌用的琼脂上附了一层青霉菌。这是从楼上一位研究青霉菌的

学者的窗口飘落进来的。使 Fleming 感到惊讶的是,在青霉菌的近旁,葡萄球菌忽然不见了。这个偶然的发现深深吸引了他,他设法培养这种霉菌进行多次试验,证明青霉素可以在几小时内将葡萄球菌全部杀死。Fleming 据此发明了葡萄球菌的克星——青霉素。但因提纯问题没解决,一直未受到重视。1935年,英国牛津大学生物化学家 Chain 和物理学家 Florey 对 Fleming 的发现大感兴趣,开始进行青霉菌的培养、分离、提纯和强化,使其抗菌力提高了几千倍。20世纪40年代,由于第二次世界大战的爆发,1941年,美国辉瑞制药公司开始介入青霉素的试验性生产,使用了生产柠檬酸已经非常成熟的通入无菌空气并进行搅拌的深层发酵法,这种方法给发酵工业带来了革命性的变化。之后一系列发酵新技术,如无菌技术、控制技术和补料技术等相继开发,加之链霉素、金霉素、红霉素等相继问世,形成了抗生素工业。20世纪50年代又兴起了氨基酸发酵工业,60年代兴起了酶制剂工业。因此,近代生物技术阶段是以纯种发酵为标志,可进行抗生素、氨基酸、维生素、甾体激素等以及其他工业品和食品的生产。

1.1.3 现代生物技术阶段

1953年美国科学家 Watson 和英国科学家 Crick 共同提出了 DNA 的双螺旋结构模型,并因此获得了 1962 年的诺贝尔医学奖。这在分子水平上研究遗传物质 DNA 及其后 DNA 的重组技术奠定了基础。1973年美国斯坦福大学 Cohen 研究小组将 2 个 *E. coli* (大肠杆菌)的质粒进行重组和转化,改变了 *E. coli* 的遗传性状,并将氨苄青霉素 (Ap) 抗性基因 (Ap^r) 引入 *E. coli*,使其获得了抗 Ap 的能力,同时将动物的胰岛素基因重组到 *E. coli*,使其能产生胰岛素蛋白。Cohen 还将该发明申请了专利,成为世界上第一个获得基因重组技术的科学家。

1976年美国分子生物学家 Boyer 实现了基因拼接,企业家 Swanson 看到商机,约见 Boyer 后,共同成立了世界上第一家基因工程公司。1982年后,基因工程产品人胰岛素和一些疫苗都获准投放到市场,自此后十余年中,陆续批准上市的基因工程药物已有几十种。因此,现代生物技术是以基因工程诞生为标志,并以 DNA 重组技术为核心的一个高技术综合体系。其技术内容包括 DNA 重组技术、转基因技术、细胞核原生质体融合技术、单克隆抗体技术、酶和细胞的固定化技术、动植物细胞的大规模培养技术、现代微生物发酵技术等。

1.2 生物制药技术的发展趋势

自 1953 年后,生物技术得到了迅猛的发展,尤其是 20 世纪 80 年代后,世界生物技术在基础理论研究和实际应用中都取得了令人瞩目的成就。尤其是生物制药技术中的发展对人类的生命健康、疾病治疗产生了巨大的影响。生物制药技术形成产业化、商品化,成为高科技新兴产业之一,有人预计,21 世纪将是生物技术,尤其是生物制药技术的世纪。预计其发展趋势主要表现在以下几方面。

1.2.1 加强基础理论,不断研究人类基因

以 DNA、RNA 和蛋白质为轴心的遗传学中心法则反映了遗传信息的传递方向和规

律，也奠定了基因工程的理论基础。随着现代医学科学的不断发展，已逐步意识和证实了人类所有的疾病都能在基因水平上找到原因。重组 DNA 技术问世后，新基因的克隆和基因表达调控的研究也得到迅速发展，与此同时 DNA 的转化和测序技术也逐渐成熟。近年来在基础研究中比较受到重视和有重大进展的是人类基因组和蛋白质组学的研究。人类基因组的研究就是要定位人类的所有基因并测定其核苷酸序列。蛋白质组学是基于蛋白组的研究，通过相应的蛋白质分析技术，研究机体在特定状态下所有蛋白质的表达形式。目前这些项目的研究已取得一些阶段性成果，已发现与人类疾病相关的基因约有 5 000 多个，一些重要的遗传病基因已被分离并测序。一些常见疾病，如乳腺癌、结肠癌、高血压、糖尿病和阿尔茨海默氏病等的基因也被精确地定位。今后通过加强基础研究，可不断获得和认识人类正常基因和致病基因，这可为认识人类疾病和开发新药奠定基础。

1.2.2 不断开发新产品，用于疾病的预防、诊断和治疗

随着生物制药技术的发展，生物技术药物将不断增多，主要包括以下种类：

1. 基因工程疫苗

基因工程疫苗是现代生物制药技术的热点之一，虽然到目前为止，基因工程疫苗仍不能完全替代那些工艺简单、价格低廉、无致癌性、无病理毒害等副作用的常规疫苗。然而基因工程疫苗可以有助于解决采用常规法难以制备或成功制备的疫苗。如对于不能或难于培养的病原体疫苗和能简化免疫程序的多价疫苗等。目前已开发了乙型肝炎疫苗，以及用于防治癌症、艾滋病、风湿性关节炎、百日咳、骨质疏松、多发性硬化等多种疾病的疫苗。其中以乙型肝炎疫苗的开发最为成功，使用最为普遍，其基本已完全取代了传统的血源性疫苗。可以预计，在 21 世纪，不断开发的基因工程疫苗将在控制和预防一些难治之症，造福于人类中发挥更大的作用。

2. 诊断试剂

通过细胞工程的杂交瘤技术，目前已获得了大批的单克隆抗体诊断试剂盒，其中包括诊断病原微生物、人体免疫系统异常、肿瘤相关抗原、人口控制等各方面的试剂盒。另外通过酶工程技术，也研究和开发了一批相应的诊断酶试剂盒。这些诊断试剂对人类疾病的早期诊断做出了很大贡献，今后随着生物制药技术的进一步发展，可预知将不断地完善和涌现出更多的诊断试剂盒，它将使人类疾病的早期准确诊断成为可能，进而实现疾病的早期治疗。

3. 基因工程药物

自 20 世纪 80 年代以来，仅美国、日本开发的基因工程新药物便达 200 多种，大都是重组蛋白质药物和重组 DNA 药物，其中有很多是激素、细胞因子、激酶、血液因子等。其中销路最好的有干扰素（Interferon, IFN）、白细胞介素（Interleukin, IL）、细胞集落刺激因子（Colony stimulating factor, CSF）、促红细胞生成素（Erythropoietin,

EPO)、肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 等。大量资料证明, 这些基因工程药物在临床治疗上有很大潜力, 并可能成为对人类威胁较大的某些顽症的克星。可以预知, 随着生物技术领域内基础研究的不断深入, 药物开发手段的不断进步, 这类药物的开发和应用前景将十分光明, 尤其在治疗疑难杂症方面将占有突出显著的地位。

1.2.3 不断产生新技术, 推动了传统医药业的发展

随着生物制药技术的发展将不断产生一些新技术, 这些技术将促进医药业的更大发展。例如, 采用聚合酶链式反应 (PCR) 方法, 疾病的早期诊断技术将会日新月异。可进行传染病、遗传病、肿瘤疾病的早期诊断, 可了解肿瘤的现状、发展和转移情况。如上前面所述单克隆抗体的利用, 将会促进医学诊断技术的发展。

利用基因工程技术还可对传统医用抗生素结构进行改造, 提高抗菌活性, 创造出新的抗菌化合物。应用生物制药技术中的转基因技术还可改变现存的传统药材的有效成分, 使传统植物药材成为“转基因药材”, 或是让某些动物携带所需蛋白产物的基因, 直接从其乳汁或血液中可提取所需要的蛋白药品。

通过基因工程抗体技术还可生产单克隆抗体, 然后将其与放射性核素 (诊断用)、毒素或化学药物进行偶联, 也可与破坏细胞结构的酶、细胞因子等连接, 像生物导弹一样特异地导向靶细胞的特定位点, 在肿瘤治疗、溶血栓等生物治疗中有良好的应用前景。

人类基因组计划的研究清楚表明, 每个人类的新基因的发现都具有商业开发的巨大潜力, 都有可能产生作为人类疾病检测、预防和治疗的新药, 包括治疗性蛋白质、医用诊断试剂, 尤其是基因治疗的药剂。基因治疗就是将有功能的正常基因转移到病人细胞中以纠正或置换致病基因的一种治疗方法。而传统治疗方法往往是治标不治本, 基因治疗从根本上解决了这种问题。随着基因治疗研究的发展, 极大地推动了基因治疗应用的进程, 而且基因治疗的对象和范围也将不再局限于治疗遗传基因缺陷病, 还将扩展到肿瘤和病毒性传染病、心血管疾病、血液病、中枢神经系统疾病、内分泌等疾病中。

1.3 我国的生物制药技术

21 世纪, 生物制药技术的研究和开发应用已为世界各国所重视, 现代生物制药技术的研究与开发不仅可能使产业结构发生重大变革, 也会给一些传统的制药业带来新的希望。

我国在 20 世纪 80 年代初把生物技术确定为科技和产业发展的重要领域之一。1986 年国家开始实施《生物技术发展政策》, 将生物工程分为基因工程、发酵工程、细胞工程和酶工程四大工程。1989 年制定了 1990~2020 年期间生物技术中长期发展纲要。1987 年开始实施的 863 国家高技术发展计划和国家的其他攻关计划都给生物技术的发展予大力支持。

1.3.1 我国的基因工程发展

我国从20世纪70年代后期开始跟踪国外基因工程技术,80年代初期开始进行基因工程干扰素,以及乙型肝炎基因工程疫苗等的开发研究。投入大量资金建立起30多个生物技术的国家重点实验室。至今已成功研制了基因工程 α 1b-干扰素(rhIFN α 1b)、 α 2a-干扰素(rhIFN α 2a)、 α 2b-干扰素(rhIFN α 2b)、 γ -干扰素(rhIFN γ)、白细胞介素-2(rhIL-2)、粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)、重组链激酶(rSK)、促红细胞生成素(rhEPO)、碱性成纤维细胞(bFGF)、乙型肝炎疫苗(HBsAg)等。

同时,许多基因工程活性多肽和基因工程疫苗等正在研制和临床试验中。如利用基因工程技术对医用抗生素的生物合成和结构修饰进行了研究。使麦迪霉素4"-酰基转移酶基因在螺旋霉素产生菌中得到表达,经过对表面产物理化性质的分析,证实该基因工程菌产生了4"-丙酰螺旋霉素II、4"-丙酰螺旋霉素III、4"-乙酰螺旋霉素II和4"-乙酰螺旋霉素III,创造出了新的抗菌化合物。

从20世纪80年代后期开始了基因治疗方面的研究,并对血友病进行基因治疗的临床试验,2例血友病B的基因治疗临床试验已取得明显的治疗效果,并获准扩大临床试验。针对恶性肿瘤的基因治疗,也开展了多方面的实验室研究,构建了TK、CD两种基因及病毒载体,奠定了基因治疗技术基础。深圳赛百诺公司2004年成功开发了抗癌药重组人p53腺病毒注射液,商品名为“今又生”,并经国家食品药品监督管理局批准,获得国家一类新药证书。该药成为国家食品药品监督管理局批准的第一个进入临床试验的基因治疗药品,也是世界上第一个获得新药证书和获准上市的基因治疗药品。

我国不仅积极参加了人类基因组计划,承担了人类3号染色体短臂的测序工作,该区域约占人类整个基因组大小的1%,并圆满地完成了任务,同时还参加了“国际人类基因组单体型图计划”,该计划由中国、美国、日本、英国和加拿大五个国家参与,我国主要负责其中亚洲人种测序工作的一半。

此外,我国目前已获得了一批具有知识产权的新基因、新表达系统,建立了一系列关键平台技术。动、植物转基因技术已经成熟,具备了大规模基因测序和生物芯片、生物信息的研究条件。

1.3.2 我国的发酵工程发展

利用发酵工程技术,我国研究开发出了一大批氨基酸和微生物多糖等系列产品,如氨基酸系列产品,其中有L-赖氨酸、L-异亮氨酸、L-缬氨酸、L-苏氨酸、L-脯氨酸等10余种。尤其是通过发酵工艺优化、发酵过程控制技术和发酵产物后处理技术的研究,使发酵工程获得了新的发展动力,研制出了大批发酵工程新产品,如对已有的头孢菌素C、维生素C和柠檬酸等传统发酵产品的生产工艺进行了重大技术改革,大大提高了生产技术水平,取得了明显的经济效益。此外,用枯草杆菌基因工程菌来生产核黄素的生产方法,也使生产成本大大降低。

1.3.3 我国的细胞工程发展

从20世纪70年代,我国就开始研究利用杂交瘤细胞系来生产单克隆抗体,获得了

大量的杂交瘤细胞系和生产了大批各种单克隆抗体诊断试剂盒。之后又开始利用单克隆抗体研究导向药物,将单克隆抗体与相应药物进行偶联,并进行了大量临床实验。抗体工程也取得多项成果,并开始应用于临床。我国开发的肝癌单克隆抗体定位诊断试剂填补了国内外空白。还获得了 16 类 38 种抗人体白细胞分化抗原的单克隆抗体,并得到“国际人体白细胞分化抗原大会”的认可,其中部分抗体结合免疫毒素已用于异基因型骨髓移植治疗多例白血病,效果较为显著。

同时,植物细胞工程也取得一定进展,人参细胞已可以大规模培养,并且能使其中人参皂苷的含量比天然植物高。

1.3.4 我国的酶工程发展

从 20 世纪 70 年代,我国就开始进行了固定化酶的研究,之后固定化酶和细胞的研究和应用得到进一步的发展。并积极将酶工程技术应用于医药工业生产和临床诊断与治疗。例如利用固定化细胞技术生产 L-天冬氨酸,利用固定化青霉素酰化酶来生产半合成青霉素的原料 6-氨基青霉烷酸(6-APA)。

在“七五”攻关计划的列题中,在原来四大工程的基础上又增加二大工程:蛋白质工程和生化工程。在蛋白质工程研究方面,人胰岛素、人尿激酶原、葡萄糖异构酶、凝乳酶等的研究我国已达到世界先进水平,在蛋白质分子设计的计算方法上已有自己独创的方法,从而可合理设计蛋白药物,并发现了一批有价值的前导化合物。在生化工程方面着重于研究大规模细胞培养、高黏度培养、固定化增殖细胞、新型大规模、动物细胞、植物细胞、中小型自控通用等生物反应器的研制和 10 余种生化反应过程的传感控制器的研究。

综上所述,经过 20 多年的努力奋斗,我国已具备了生物技术方面研究开发的良好基础。目前我国从事生物技术研究和技术开发的技术人员有 2 万多人,每年还有约 4 500 名生物技术专业的大学生和研究生毕业。在生物技术研究开发方面已经形成了一个初具规模并有一定竞争力的研究队伍。生物技术企业也不断发展壮大。据统计,2000 年我国生物技术企业已超过了 200 家,同时,已有 60 余家上市公司直接或间接从事生物技术产业。出现了深圳科兴、深圳康泰、深圳赛百诺、天津泰达科技生物园、天坛生物、沈阳三升公司等生物技术产业的龙头企业。2000 年我国生物技术产业产值为 200 亿元。尤其是基因工程制药产业发展迅猛,1996 年基因工程药物和疫苗销售额为 2.2 亿元,2000 年达到 22.8 亿元,平均每年增长 79.42%。但与先进发达国家相比,我们还存在相当的差距,自主开发的有知识产权的新品种还不多,基础研究力度和资金投入仍远远不够,上、下游关系还不够协调,导致产业化进展较慢。随着我国政府的高度重视和支持、科技水平的不断提高,这些问题将会日益受到重视并予以解决,因而生物制药技术也会更好地为人类健康和生活质量的提高做出更大贡献。



本章小结

生物制药技术是指通过生物技术(也称生物工程或生物工艺学)方法生产药用的蛋

白、多肽、酶、生长因子、疫苗和单克隆抗体等的技术。生物技术是指运用现代生物学、工程学和其他基础学科知识，按预先设计，对生物进行控制、改造或模拟生物及其功能，发展商业性加工、生产产品和社会服务的新兴技术。

生物制药技术的发展简史可大致分为三个阶段：传统（原始）生物技术（以自然发酵为标志）、近代生物技术（以纯种微生物发酵为标志）和现代生物技术（以基因工程诞生为标志）。

生物制药技术的发展趋势主要在：基础理论方面的研究；人类基因方面的研究；新产品的开发，在疾病预防、诊断和治疗的应用。

我国 1986 年开始实施国家《生物技术发展政策》，并将生物工程分为基因工程、发酵工程、细胞工程和酶工程四大工程。在“七五”攻关计划的列题中，在原来四大工程的基础上又增加二大工程：蛋白质工程和生化工程。



思考题

1. 你认为生物技术与生物制药技术之间是什么关系？
2. 通过调研，了解一下当地的生物制药企业有哪些？都生产哪些产品？

第 2 章

生物药物制备技术概论

生物制药技术是在生物制药的理论基础上利用现代生物技术生产各种生物药物的技术；研究的主要内容，除了生物技术部分以外，还包括各种生物药物的原料来源及其生物特性；生物药物的特点及分类；生物药物的制备原理；生产工艺及设备；生物药物各种活性物质的性质、疗效、药理与毒理等。生物制药技术是一门既古老又年轻；既有悠久历史又有崭新内容的科学技术。飞速发展的现代生物技术不断为它注入着新鲜血液。生物制药制备技术正在发生着巨大的变革，抗生素、生化药品和生物制品以及中草药的概念也在发生着变化，其用药理论和制备技术在现代生物技术的介导下也在逐渐发生融合，现代生物技术已成为生物制药技术的共同发展方向。基因工程的应用，蛋白质工程的发展，不但改造了生物制药旧领域，还开创了许多新领域。生物制药技术的不断发展为新的药物品种和药物生产提供了不少新方法、新工艺，也提高了医药工业的整体技术水平。因此，我们在学习生物制药技术之前，首先要掌握生物制药的理论与技术。

本章重点介绍生物制药的特性及主要分离纯化方法，并按其来源分类介绍由各种原料进行生物制药的特点、品种、制备实例、研究意义及前景。

关键词：生物药物 人体药物 动物药物 植物药物 微生物药物 海洋药物 制备技术

2.1 生物制药及其来源、特性、分类、制备技术

2.1.1 生物药物的含义

化学药物、生物药物与中草药是人类防病、治病的三大药源。生物药物与传统化学药物不同，其产生和构思是生物药理学和生物医学学科理论和实验发展的产物，每类和每个生物药物有各自的理论、假设或作用机制的背景，有“深思熟虑”的创新特点。传统的药物主要是小分子化合物，而生物药物主要是大分子物质，如基因重组蛋白、基因重组多肽、单克隆抗体、核酸、细胞或组织、灭活（减毒）病毒或细菌等。

生物药物目前还没有统一的界定，广义的生物药物是指：利用生物技术生产的在生