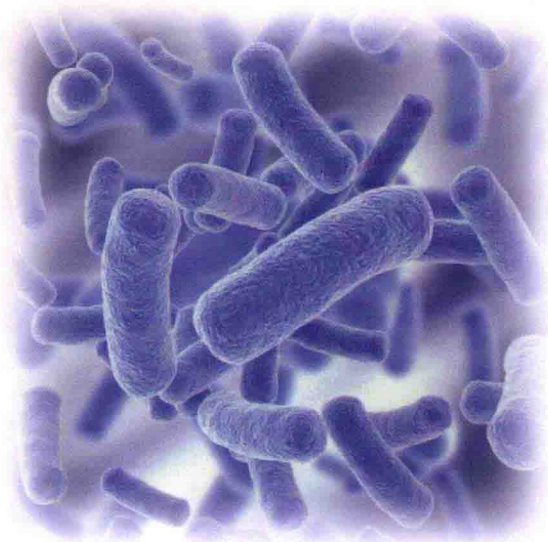




生命科学前沿及应用生物技术



工业生物技术——上游 (第一卷) 表达系统与工艺开发

Upstream Industrial Biotechnology (Volume 1):
Expression Systems and Process Development

〔美〕M. C. 弗利金杰 主编
陈 薇 主译

 科学出版社

生命科学前沿及应用生物技术

工业生物技术——上游

第一卷

表达系统与工艺开发

Upstream Industrial Biotechnology

Volume 1

Expression Systems and Process Development

〔美〕M. C. 弗利金杰 主编

陈 薇 主译



科学出版社

北京

内 容 简 介

生物技术、新材料和先进工程方法相关的基础理论的最新技术持续被转化、应用于生物工艺之中，以比其他大多数行业更快的速度将新产品推向市场。工业规模生物技术和新的制造方法一直是专业内的主要研究领域，并使得医药，环境监测和修复，消费品、食品生产，农业和林业等产业发生了革命性进步。为了满足最终产品的需求，上游工艺由完整活细胞或最终产物合成所需生物分子。通过逆向工作，细胞或酶被设计为可以产生精确的、具有生物学活性或临床疗效的产品。

本书第一卷首先提供有关工业细胞基因表达的深度信息，以及量化细胞生长速率的方法，从而设计高度可重复的工艺。随后讨论了基因表达平台的选择对整体工艺设计和最终产品产量的影响、培养基成分、生长情况和工艺放大的方法等内容。

本书是生物制造、生化工程、生物制药设备设计、生物化学、工业微生物、基因表达技术和细胞培养技术、上游工业生物技术等相关专业的研究生和高年级本科生课程的理想教材。对于行业专业人士和图书馆来说，也是值得高度推荐的资源。

Copyright © 2013 by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved. This translation published under license. Authorized translation from the English language edition, entitled *Upstream Industrial Biotechnology: Expression Systems and Process Development*, Volume 1, ISBN 978-1-118-48171-4, by Michael C. Flickinger, Published by John Wiley & Sons. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyrights holder.

图书在版编目 (CIP) 数据

工业生物技术. 上游. 第 1 卷, 表达系统与工艺开发 / (美) M. C. 弗利金杰 (Michael C. Flickinger) 主编; 陈薇主译. —北京: 科学出版社, 2019.3
(生命科学前沿及应用生物技术)

书名原文: Upstream Industrial Biotechnology, Volume 1: Expression Systems and Process Development

ISBN 978-7-03-048331-7

I. ①工… II. ①M… ②陈… III. ①生物制品-制药工业-研究
IV. ①F407.77

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 132934 号

责任编辑: 岳漫宇 高璐佳 / 责任校对: 彭珍珍 王萌萌

责任印制: 吴兆东 / 封面设计: 刘新新

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>

北京虎彩文化传播有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019 年 3 月第 一 版 开本: 889×1194 1/16

2019 年 3 月第一次印刷 印张: 87 1/4

字数: 3 221 000

定价: 560.00 元 (共两卷)

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《工业生物技术——上游》译者名单

主 译 陈 薇

参与译校人员 (按姓氏音序排列)

艾丽静	艾现伟	白亚磊	卜令丽	蔡晨光	曹 霖	曹 平
常 亮	车立平	陈会珍	陈雪静	陈玉玺	迟象阳	董爱华
范鹏飞	房 婷	高 健	高林峰	侯丽媛	侯利华	贾 宇
江一帆	姜 杨	李 潜	李晨辉	李从从	李会宣	李建民
李剑凤	李俊洁	李亮亮	李敏昱	李沛桦	李瑞宁	李三杰
李岩异	李勇君	李云峰	刘 丹	刘 飞	刘 欢	刘 吉
刘 杰	刘 炬	刘传磊	刘升波	刘素霞	刘威岑	刘晓志
刘亚普	穆淑梅	平宝哲	钱梦樱	史文龙	苏宪礼	孙丽霞
万海付	王 丽	王步森	王桂江	王克波	王立安	王庆民
王潇霖	闻雁波	吴诗坡	夏廷坤	熊继元	徐俊杰	许冬倩
荀 英	杨 炎	杨 勇	尹可欣	于颖群	于学玲	宰晓东
张 章	张 哲	张建军	张金龙	张卫婷	张莹宽	赵 伟
赵宏远	赵俊伟	赵陶然	赵雪娜	郑焕兰	周 鑫	朱燕锋

译者序

工业生物技术致力于使突飞猛进的生命科学基础研究落到实处,转化为产品和服务以满足社会的需要,是人类模拟生物体系实现自身发展需求的高级自然过程。以生物催化、生物转化为核心的工业生物技术被认为是继医学生物技术、农业生物技术之后全球生物技术发展的“第三次浪潮”,并为前两者的继续发展提供了更加强劲的动力。

在此背景下,美国的 WILEY 出版社将该社备受赞誉的《生物加工技术百科全书》和《细胞技术百科全书》进行了修订、更新、扩增,编撰而成更加全面的七卷本《工业生物技术百科全书》,于 2010 年出版。随后, WILEY 出版社又从该百科全书中选出最核心内容精编而成《工业生物技术——上游》(*Upstream Industrial Biotechnology*)和《工业生物技术——下游》(*Downstream Industrial Biotechnology*),并于 2013 年出版。该丛书共三卷,其中“上游”两卷,共 82 章,涵盖工业生物技术上游相关的工程细胞生长与基因表达系统,培养基,细胞系和工艺开发,反应器设计,过程传感与控制、分析及上游 cGMP 操作等内容;“下游”一卷,共 49 章,涵盖了细胞分离、蛋白质捕获、纯化相关的工艺开发、设备、过程分析、cGMP 操作及法规依从性等内容。该丛书可作为工业生物技术研究人员、从业人员的百科全书式的案头参考书,也可作为相关院校研究生和高年级本科生的理想教材,同时对生命科学其他研究领域的研究者也具有很大的参考价值。

购得此书后,一经阅读,顿感释卷不能,收获良多,非常想推荐给国内生物技术从业人员,遂委托科学出版社联系 WILEY 出版社,并在获取版权的第一时间组织开展翻译工作。参与该书翻译的译者们来自国内知名的科研机构和生物医药企业,多年从事一线研究、开发和生产工作,积累了丰富的理论和实践经验。在繁忙的工作之余,他们花费了大量的时间和精力投入到本书的翻译和校对之中。在此,我仅向所有参加译校工作的同志表示衷心的感谢!并感谢科学出版社的编辑同志在翻译组织、书稿校对、排印出版等方面的大量工作,保证了书稿的质量和及时的出版。

本书体量大、专业性强,对译者的学术和翻译水平提出了很高的要求。中译本在内容上忠实于原著,力求专业、准确、流畅,但由于知识水平的限制,翻译过程中难免存在错漏或不妥之处,敬请各位专家和读者不吝批评指正,我们将对此表示衷心的感谢!

陈 薇

2018年9月于北京

原书前言

《工业生物技术——上游》(共两卷)一书是从《工业生物技术百科全书》全七卷中精选出最具有深度的文章,按主题分类组织,并以字母顺序排列编撰而成的专著。可供生物制药、生物工艺和生物制剂领域的科学家、工程师和专业管理人员阅读。复杂生物分子的生产工艺开发包括迅速解决一些科学性、合规性和技术性问题,用以支持中试、临床前和临床开发,以及技术转让和生产启动。各科研、生产机构都会依据过去积累的工艺知识开发新工艺。这些工艺知识的积累对加快使用重组DNA技术和活细菌、活细胞、转基因植物或转基因哺乳动物生产的产品投向市场(并减少所需财力)起着很大的作用。但是,当我们需要一个全新的上游平台时,可以快速提供深层次的工业相关背景知识的书籍并不多。《工业生物技术——上游》(共两卷)作为前瞻性的案头参考书恰恰填补了这一空白。本书囊括了工业主题专家(SME)和院校学者提供并撰写的相关生物学、蛋白质纯化和工程学文献及大量工艺案例,可以帮助高年级生物制药专业学生和从业人士快速获取具有深度的专业知识,包括如何设计能够被授权用于生产的酶、生物药物中间体、人和兽用生物技术药物或疫苗的工艺以及设施等。来自世界各地的多位工业专家为本书撰稿,您可以从中获取领域内的综合知识,并通过对其灵活运用,节约重组的蛋白质、生物分子和高性价比的生物制品投向市场的时间和成本,惠及全球广大患者。

Michael C. Flickinger教授

翻译:陈薇

贡 献 者

S. Robert Adamson, Genetics Institute, Andover, Massachusetts, USA

Mohamed Al-rubeai, University College Dublin, Belfield, Dublin, Ireland

Ashraf Amanullah, Oceanside Process Research & Development, Genentech. Inc, Oceanside, California, USA

Mikael R. Andersen, Technical University of Denmark, Department of Systems Biology, Lyngby, Denmark

Graham Andrews, MMBD Consulting, Gresham, Oregon, USA

Fabienne Anton, Institut für Technische Chemie, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, Hannover, Germany

William Apel, Idaho National Engineering and Environmental Laboratory, Idaho Falls, Idaho, USA

Alahari Arunakumari, Medarex, Inc., Bloomssbury, New Jersey, USA

Heino Büntemeyer, Institute of Cell Culture Technology, University of Bielefeld, Bielefeld, Germany

Claudia Berdugo, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

Lorena Betancor, Instituto de Catalisis, CSIC, Madrid, Spain

Michael J. Betenbaugh, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA

Rebeka Biedendieck, Protein Science Group, University of Kent, Canterbury, Kent, United Kingdom

John R. Birch, Lonza Biologics plc, Berkshire, United Kingdom

Christopher Bork, Genentech Inc., Manufacturing Science and Technology, Oceanside, California, USA

Bugarski Branko, University of Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia

Boyke Bunk, Institute of Microbiology, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig, Germany

Marco A. Cacciuttolo, Percivia LLC, Cambridge, Massachusetts, USA

F. Garcia Camacho, Universidad de Almeria, Almeria, Spain

Jeffrey J. Chalmers, The Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

Leslie Chan, Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, University of Queensland, Brisbane, Australia

Salim Charaniya, Genentech Inc., Manufacturing Science and Technology, Oceanside, California, USA

Timothy S. Charlebois, Genetics Institute, Andover, Massachusetts, USA

Marvin Charles, Lehigh University, Bethlehem, Pennsylvania, USA

Aaron Chen, Oceanside Process Research & Development, Genentech. Inc, Oceanside, California, USA

Yusuf Chisti, School of Engineering, Massey University, School of Engineering, Palmerston North, New Zealand

John Chon, Percivia LLC, Cambridge, Massachusetts, USA

Jens Christensen, Merck & Co. Inc, Rahway, New Jersey, USA

Susana Cortez, Institute for Biotechnology and Bioengineering, Centre of Biological Engineering, University of Minho, Braga, Portugal

Rosalie J. Cote, Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, Maryland, USA

Stefan Dübel, Technische Universität Braunschweig, Institute of Biochemistry and Biotechnology, Spielmannstr, Braunschweig, Germany

John M. Davis, School of Life Sciences, University of Hertfordshire, Hatfield, Hertfordshire, United Kingdom

Frank Delvigne, Fond de la Recherche Scientifique (FRNS-FRS), Bruxelles, Belgium; Faculté Universitaire des Sciences Agronomiques, Unité de Bio-industries/CWBI, Gembloux, Belgium

C.P. Dillon, C.P. Dillon & Associates, Hurricane, West Virginia, USA

Pauline M. Doran, Monash University, Australia

Denis Drapeau, Genetics Institute, Andover, Massachusetts, USA

Hans G. Drexler, DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig, Germany

Enrico Drioli, Institute on Membrane Technology, ITM-CNR, At University of Calabria, Rende, Italy

- Dieter Eibl**, Zurich University of Applied Sciences, School of Life Sciences and Facility Management, Institute of Biotechnology, Wädenswil, Switzerland
- Regine Eibl**, Zurich University of Applied Sciences, School of Life Sciences and Facility Management, Institute of Biotechnology, Wädenswil, Switzerland
- Mario Fernández-Fernández**, Universidad de Talca, Talca, Región del Maule, Chile
- Gloria Fernandez-Lorente**, Instituto de Catalisis, CSIC, Madrid, Spain
- Mark Richard Fowler**, Leicester School of Pharmacy, De Montfort University, Leicester, United Kingdom
- Francisco Gabriel Acién Fernández**, Department of Chemical Engineering, University of Almería, Almería, Spain
- Felix Garcia-Ochoa**, Facultad Quimicas, Universidad Complutense, Madrid, Spain
- Maria Gavrilescu**, Research Centre for Antibiotics, Iași, Romania
- Martin Gawlitzek**, Late Stage Cell Culture, Genentech, Inc., San Francisco, California, USA
- Craig J.L. Gershater**, S.B. Pharmaceuticals, Harlow, Essex, England
- Haile Ghebremariam**, Medarex, Inc., Bloomssbury, New Jersey, USA
- Robert L. Gherna**, American Type Culture Collection, Rockville, Maryland, USA
- Lidietta Giorno**, Institute on Membrane Technology, ITM-CNR, At University of Calabria, Rende, Italy
- Ruben Godoy-Silva**, The Ohio State University, Columbus, Ohio; Department of Chemical and Environmental Engineering, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia
- Emilio Gomez**, Facultad Quimicas, Universidad Complutense, Madrid, Spain
- David R. Gray**, Chiron Corporation, Emeryville, California, USA
- J. Bryan Griffiths**, Scientific Consultancy & Publishing, Salisbury, United Kingdom
- Emilio Molina Grima**, University of Almería, Almería, Spain
- Maria J. Guardia**, Camino De Purchill, Puleva Biotech Department of Process Engineering, Granada, Spain
- Jose M. Guisan**, Instituto de Catalisis, CSIC, Madrid, Spain
- Elo Harald Hansen**, Department of Chemistry Technical University of Denmark Lyngby, Denmark
- Michael A. Hanson**, Bio-Manufacturing Sciences Group, Pfizer, New York, USA
- Colin Harbour**, University of Sydney, NSW, Australia
- Scott Harrison**, Genetics Institute, Andover, Massachusetts, USA
- Martin Hartmann**, University of Augsburg, Augsburg, Germany
- Martin Hedström**, Lund University, Lund, Sweden
- K. Heilmann**, University of Potsdam, Institute of Biochemistry and Biology, Potsdam, Germany
- Lutz Hilterhaus**, Institute of Technical Biocatalysis, Hamburg University of Technology, Hamburg, Germany
- Richard B. Hitchman**, Oxford Expression Technologies Ltd., Oxford Brookes University, United Kingdom
- Bernd Hitzmann**, Institut für Technische Chemie, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, Hannover, Germany
- H.J.G. Ten Hoopen**, Delft University for Technology, Delft, The Netherlands
- Wei-Shou Hu**, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA
- Weiwei Hu**, Cell Culture Development, Biogen Idec Inc., San Diego, California, USA
- Erwin Huebner**, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada
- Sunyia Hussain**, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA
- Dieter Jahn**, Institute of Microbiology, Technische Universität Braunschweig, Braunschweig, Germany
- Marco Jenzsch**, Roche Diagnostics GmbH, Pharma Biotech, Penzberg, Germany
- Dirk Jung**, Advanced Materials Science, Department of Physics, University of Augsburg, Augsburg, Germany
- Beth H. Junker**, Bioprocess R&D, Merck Research Laboratories, Rahway, New Jersey, USA
- Christian Kaisermayer**, Project Manager Cell Culture Applications & Support, GE Healthcare, Vienna, Austria
- Gautam Kapoor**, Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology, Hauz Khas, New Delhi, India
- Linda A. King**, School of Life Sciences, Oxford Brookes University, United Kingdom
- Robert Kiss**, Late Stage Cell Culture, Genentech, Inc., San Francisco, California, USA
- Claudia Kloth**, Medarex, Inc., Bloomssbury, New Jersey, USA
- Arthur L. Koch**, Indiana University, Bloomington, Indiana, USA
- Dhinakar S. Kompala**, University of Colorado, Boulder, Colorado, USA

Udo Kragl, Rostock University, Rostock, Germany

Andreas Lübbert, Institute of Biotechnology; Centre of Bioengineering, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Weinbergweg, Halle (Saale), Germany

Alvaro R. Lara, Departamento de Procesos y Tecnología, Universidad Autónoma Metropolitana-Cuajimalpa, Cuernavaca, México

Philippe Langella, Unité d'Ecologie et Physiologie du Système Digestif (UR910), INRA, Jouy-en-Josas, France

Jean-Paul Lecomte, Dow Corning S.A., Seneffe, Belgium

Gene Lee, Percivia LLC, Cambridge, Massachusetts, USA

Mark Leonard, Genetics Institute, Andover, Massachusetts, USA

John Lewis, Crucell NV, Leiden, The Netherlands

Feng Li, Oceanside Process Research & Development, Genentech. Inc, Oceanside, California, USA

Jincai Li, Oceanside Process Research & Development, Genentech. Inc, Oceanside, California, USA

Andreas Liese, Institute of Technical Biocatalysis, Hamburg University of Technology, Hamburg, Germany

Carsten Lindemann, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Biberach/ Riß, Germany

Andreas Luebbert, Martin Luther University, Halle, Germany

Glenn MacIsaac, Medarex, Inc., Bloomssbury, New Jersey, USA

Julia F. Markusen, Bioprocess Research & Development, Merck Research Laboratories, Rahway, NJ

Bo Mattiasson, Lund University, Lund, Sweden

Carol Mclean, Protein Fractionation Centre, Scottish National Blood Transfusion Service, Edinburgh, Scotland

J.C. Merchuk, Ben-Gurion University of the Negev Beer-Sheva, Israel

B. Micheel, University of Potsdam, Institute of Biochemistry and Biology, Potsdam, Germany

Manuel Miró, University of the Balearic Islands Carretera de Valldemossa, Illes Balears, Spain

David A. Mitchell, Universidade Federal do Parana, Curitiba, Brazil

Eric Morello, Unité Biologie Moléculaire du Gène chez les Extrémophiles, Institut Pasteur, Paris, France

Manuel Mota, University of Minho, Portugal

David W. Murhammer, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA

Mariam Naciri, University College Dublin, Belfield, Dublin, Ireland

Jong Hyun Nam, Rensselaer Polytechnic Institute, Department of Chemical and Biological Engineering, Troy, New York, USA

Someet Narang, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland, USA

Lars Keld Nielsen, Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, University of Queensland, Brisbane, Australia

Alvin W. Nienow, University of Birmingham, School of Chemical Engineering, Birmingham, United Kingdom

Tim L. Noetzel, Roche Diagnostics GmbH, Pharma Biotech, Penzberg, Germany

Rosário Oliveira, Institute for Biotechnology and Bioengineering, Centre of Biological Engineering, University of Minho, Braga, Portugal

J. Ricardo Pérez-Correa, Chemical and Bioprocess Engineering Department, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Laura A. Palomares, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuernavaca, México

Nicolai S. Panikov, Northeastern University, Boston, Massachusetts, USA

Maria Papagianni, Aristotle University of Thessaloniki, Greece

Michael Pohlscheidt, Genentech Inc., Manufacturing Science and Technology, Oceanside, California, USA

David Pollard, Merck & Co. Inc, Rahway, New Jersey, USA

Robert D. Possee, Centre for Ecology and Hydrology, Oxford, United Kingdom

Isabelle Poquet, Unité des Bactéries Lactiques et pathogènes Opportunistes (UR888), Jouy-en-Josas, France

Octavio T. Ramírez, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuernavaca, México

Govind Rao, Center for Advanced Sensor Technology, University of Maryland Baltimore County, Baltimore, Maryland, USA

Anurag S. Rathore, Department of Chemical Engineering, Indian Institute of Technology, Hauz Khas, New Delhi, India

Kenneth F. Reardon, Colorado State University, Fort Collins, Colorado, USA

Steve Reid, Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, University of Queensland, Brisbane, Australia

Grainne L. Riley, School of Chemical Engineering, University of Birmingham, United Kingdom

Peter L. Roberts, R&D Department, Bio Products Laboratory, Elstree, Hertfordshire, United Kingdom

David K. Robinson, Bioprocess Research & Development, Merck Research Laboratories, Rahway, NJ

Liliana Rodolfi, CNR, Istituto per lo Studio degli Ecosistemi, Firenze, Italy

Rodica-Viorica Roman, Chemical Pharmaceutical Research Institute, Iaşi, Romania

Catherine H. Schein, Sealy Center for Structural Biology and Molecular Biophysics, Sealy Center for Vaccine Development, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA

Thomas Scheper, Institut für Technische Chemie, Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover, Hannover, Germany

Gargi Seth, Genentech, Inc., 1 DNA way, South San Francisco, California, USA

Jose María Fernández Sevilla, University of Almería, Almería, Spain

Kevin L. Shade, Novartis Vaccines and Diagnostics, Speke, Liverpool, United Kingdom

Susan T. Sharfstein, Center for Biotechnology and Interdisciplinary Studies, Rensselaer Polytechnic Institute, Troy, New York, USA

Susan T. Sharfstein, University at Albany, College of Nanoscale Science and Engineering, Albany, New York, USA

Robert Shawley, Late Stage Cell Culture, Genentech, Inc., San Francisco, California, USA

Masaru Shiratori, Late Stage Cell Culture, Genentech, Inc., San Francisco, California, USA

Christian Sieblist, Institute of Biotechnology; Centre of Bioengineering, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Weinbergweg, Halle (Saale), Germany

Martin S. Sinacore, Genetics Institute, Andover, Massachusetts, USA

David Smith, CAB International Europe United Kingdom, Egham, United Kingdom

Benjamin Sommer, Faculty of Technology, Fermentation Engineering, University of Bielefeld, Bielefeld, Germany

Koti Sreekrishna, Procter & Gamble Co., Cincinnati, Ohio, USA

Winfried Storhas, Mannheim University of Applied Sciences, Mannheim, Germany

Deidre M. Stuart, Queensland University of Technology, Brisbane, Australia

Wei Wen Su, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii, USA

Shyamsundar Subramanian, Merck & Co. Inc., West Point, Pennsylvania, USA

Robert D. Tanner, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA

Pilar Teixeira, Institute for Biotechnology and Bioengineering, Centre of Biological Engineering, University of Minho, Braga, Portugal

Colin R. Thomas, School of Chemical Engineering, University of Birmingham, United Kingdom

Mario R. Tredici, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italy

Radu Z. Tudose, Technical University Gh.Asachi Iași, Iași, Romania

Richard M. Twyman, John Inness Centre, Norwich, United Kingdom

Cord C. Uphoff, DSMZ-German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig, Germany

Patricia S. Vary, Northern Illinois University, DeKalb, Illinois, USA

Manojlović Verica, University of Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia

Natarajan Vijayasankaran, Late Stage Cell Culture, Genentech, Inc., San Francisco, California, USA

Nedović Viktor, University of Belgrade, Belgrade, Republic of Serbia

James C. Warren, Merck & Co. Inc., West Point, Pennsylvania, USA

Ning Wei, Faculty of Technology, Fermentation Engineering, University of Bielefeld, Bielefeld, Germany

Bruce Whitelaw, Roslin Institute, Roslin, Midlothian, United Kingdom

Erik M. Whiteley, Geron Corporation, Menlo Park, California, USA

Ronnie Willaert, Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium

Jack Wilson, ABEC, Inc., Allentown, Pennsylvania, USA

Jian-Jiang Zhong, Key Laboratory of Microbial Metabolism, Ministry of Education, School of Life Sciences & Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China; State Key Laboratory of Bioreactor Engineering, School of Biochemistry, East China University of Science and Technology, Shanghai, China

Tan-Che Zhou, Molecular Biochemical Engineering Group, Key Laboratory of Microbial Metabolism, Ministry of Education, School of Life Sciences & Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

Wen-Wen Zhou, Molecular Biochemical Engineering Group, Key Laboratory of Microbial Metabolism, Ministry of Education, School of Life Sciences & Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China

Weichang Zhou, Genzyme Corporation, Framingham, Massachusetts, USA

Graziella Chini Zittelli, CNR, Istituto per lo Studio degli Ecosistemi, Firenze, Italy

Marko Zlokarnik, Chemical Process Engineering, University of Köln, Cologne, Germany

目 录

第一卷 表达系统与工艺开发

第一部分 介 绍

介绍	1
----	---

第二部分 工业细胞生长和基因表达系统

第 1 章 动物细胞, 悬浮培养	7	4.7 I 级和 II 级微生物安全柜的测试	47
1.1 介绍	7	4.8 细胞培养用洁净室	49
1.2 悬浮培养大规模生产所用类型	7	第 5 章 细胞周期在生物工艺中的应用	53
1.3 悬浮培养反应器	8	5.1 引言	53
1.4 反应器的操作模式	9	5.2 细胞周期	53
1.5 工艺监测与控制	10	5.3 细胞周期参数的描述方法	57
1.6 悬浮培养用培养基	12	5.4 细胞周期在生物技术中的重要性	59
1.7 结论	12	第 6 章 细胞生长及蛋白质表达动力学	64
第 2 章 杆状病毒表达载体系统	15	6.1 简介	64
2.1 引言	15	6.2 分批培养动力学	64
2.2 杆状病毒的结构和复制	15	6.3 连续培养动力学	66
2.3 重组杆状病毒的制备	16	6.4 补料分批培养及灌流培养	69
2.4 杆状病毒转移载体	17	6.5 结论	69
2.5 修饰杆状病毒基因组以提高蛋白质产量	21	第 7 章 细胞活力测定	72
2.6 昆虫细胞培养	21	7.1 简介	72
2.7 杆状病毒在哺乳动物细胞中表达外源基因	22	7.2 通透性分析	72
2.8 结论	23	7.3 功能分析	73
第 3 章 杆状病毒动力学, 昆虫细胞培养	25	7.4 流式细胞术	74
3.1 历史与挑战	25	7.5 物理方法	75
3.2 杆状病毒	26	第 8 章 动物细胞培养过程中的污染物检测	79
3.3 细胞产量概念	26	8.1 简介	79
3.4 病毒感染动力学模型: 同步感染	27	8.2 历史回顾	79
3.5 病毒感染动力学模型: 异步感染	32	8.3 监管问题	80
第 4 章 细胞培养, 无菌操作技术	37	8.4 制造和安全检测标准	81
4.1 简介	37	8.5 病毒污染物举例	81
4.2 无菌技术: 一般注意事项	38	8.6 细胞系中病毒污染物的检测	82
4.3 无菌技术: 基本规程	39	8.7 测试原材料	88
4.4 高效空气 (HEPA) 过滤器	41	8.8 支原体检测	90
4.5 采用高效过滤的通风橱和安全柜	43	8.9 细菌和真菌	92
4.6 单向气流柜和微生物安全柜的使用	45	8.10 氧摄取率	92

8.11 内毒素检测	92	14.5 直接 DNA 转移	168
8.12 统计分析	92	14.6 转染方法	174
8.13 朊病毒检测	94	14.7 病毒表达载体	177
8.14 结论	95	14.8 表达参数和优化: 载体和插入序列	189
第 9 章 培养物保存和生物资源中心	98	14.9 表达参数优化——转基因整合的结果	195
9.1 简介	98	14.10 基于重组的方法学及基因抑制策略	201
9.2 培养物保藏资金	100	14.11 转基因哺乳动物细胞产品	208
9.3 运营	100	14.12 转基因动物应用	210
9.4 质量管理	105	14.13 核移植技术	212
9.5 服务	106	第 15 章 动物细胞系接种物扩培方法	221
9.6 小结	111	15.1 引言	221
第 10 章 菌种保存	114	15.2 接种物扩培的过程	221
10.1 引言	114	15.3 细胞库对接种物扩培的影响	225
10.2 细菌菌株的培养和保存	114	15.4 接种物扩培的发展趋势	226
10.3 真菌与酵母菌株的培养与保存	118	15.5 技术转移	228
10.4 细胞培养物的培养和保存	119	15.6 结论	228
第 11 章 芽孢杆菌及其他革兰氏阳性菌异源蛋白的 表达与分泌	122	15.7 产品网站	229
11.1 引言	122	第 16 章 昆虫细胞培养	231
11.2 主要工业用菌株	123	16.1 引言	231
11.3 巨大芽孢杆菌	124	16.2 昆虫细胞系	231
11.4 巨大芽孢杆菌实验方案	132	16.3 病毒	232
第 12 章 基因在人细胞的表达	137	16.4 杆状病毒基因表达	233
12.1 背景	137	16.5 重组杆状病毒构建	234
12.2 用人细胞系表达基因的安全和监管方面	139	16.6 翻译后加工	235
12.3 基因在人细胞系中的表达	140	16.7 应用	237
12.4 人细胞系培养的放大	144	16.8 大规模工艺: 细胞培养或者幼虫生产	237
12.5 结束语	144	16.9 结论	244
第 13 章 基因在毕赤酵母和其他甲醇酵母中的 表达	147	第 17 章 微生物生长动力学	247
13.1 引言	147	17.1 引言	247
13.2 背景	147	17.2 生长化学计量学	247
13.3 蛋白质表达和优化的策略	148	17.3 化学和酶促反应动力学	253
13.4 发酵工艺	152	17.4 微生物和细胞生长的简单模型	259
13.5 结论和未来展望	155	17.5 结构化模型	264
13.6 培养基组成	156	17.6 种群动力学(突变、自选择、质粒转移)	270
13.7 毕赤酵母菌株术语	157	17.7 在各种培养系统中微生物的生长	271
第 14 章 重组动物细胞和转基因动物中的基因 表达	161	第 18 章 微藻类大规模培养方法	277
14.1 引言	161	18.1 引言	277
14.2 综述	161	18.2 微藻类大规模培养生物反应器	277
14.3 动物细胞的质粒表达载体	163	18.3 微藻类产量决定因素	282
14.4 其他直接转移载体	165	18.4 管式光生物反应器设计	289
		18.5 微藻类大规模培养中的光合效率	292
		18.6 操作注意事项	293
		18.7 结束语	293

第 19 章 微生物生长测量	297	22.3 支原体污染检测	353
19.1 简介	297	22.4 支原体污染的消除	358
19.2 微粒直接计数	299	22.5 检测、去除及防止支原体污染的工作 方案	361
19.3 菌落计数等同于活菌计数	301	第 23 章 蛋白质糖基化：分析、鉴定和工程	365
19.4 生物量直接测量法	302	23.1 引言	365
19.5 光散射检测生物量	303	23.2 蛋白质糖基化概述	365
19.6 取样	305	23.3 蛋白质糖基化的作用	368
第 20 章 微生物培养基的组成	307	23.4 分析糖蛋白、糖肽及其附属的糖的技术	369
20.1 引言	307	23.5 重组蛋白药物的糖基化作用	378
20.2 基本的营养需求	307	23.6 结论	394
20.3 物理参数	314	第 24 章 革兰氏阳性菌异源蛋白表达	409
20.4 培养基设计与组成	315	24.1 革兰氏阳性菌通过一般输出途径的蛋白 表达	409
20.5 培养基灭菌	321	24.2 乳酸乳球菌异源蛋白的分泌	410
20.6 培养基保存	322	24.3 表达体系	411
第 21 章 细胞的显微鉴定	325	24.4 乳酸乳球菌蛋白分泌	413
21.1 引言与展望	325	24.5 结论	415
21.2 显微镜的发展与里程碑	325	第 25 章 细菌中可溶性蛋白的表达	419
21.3 光学显微术	326	25.1 引言	419
21.4 激光镊子和剪刀	338	25.2 改变生长条件增加可溶性表达	420
21.5 扫描探针近场显微镜	338	25.3 改变宿主菌株和载体指导可溶性表达	422
21.6 视频显微术和图像处理	339	25.4 改变蛋白质序列增加可溶性	425
21.7 电子显微镜	341	25.5 影响可溶性蛋白得率的生长条件和可变 因素	427
21.8 结论	344	25.6 结论和展望	429
21.9 网站	344		
第 22 章 细胞培养中的支原体污染	348		
22.1 支原体的生物学地位及系统命名法	348		
22.2 细胞培养中的支原体污染	350		

第三部分 培养基、细胞系和过程开发

第 26 章 动物细胞培养基	439	与性能的影响	456
26.1 引言	439	27.3 结论	460
26.2 细胞培养基中的营养物质	440	第 28 章 动物细胞的稳定性	466
26.3 基础培养基的发展	441	28.1 影响内源性基因遗传稳定性的因素	466
26.4 补料培养基的开发	444	28.2 重组细胞系的基因型和表型稳定性	469
26.5 产品质量	445	28.3 遗传不稳定性对重组蛋白质量的影响	471
26.6 适当小规模模型和高通量系统的应用	446	28.4 基因型鉴定和遗传稳定性验证	474
26.7 基础培养基和补料培养基优化及实施的工业 化考虑	447	第 29 章 动物细胞分型，杂交瘤	479
26.8 结束语	448	29.1 引言	479
第 27 章 动物细胞培养，渗透压与温度的效应	452	29.2 利用体外动物细胞生产单克隆抗体	480
27.1 细胞微环境渗透压的影响	452	29.3 人抗体生产新方法（体外免疫，人工淋巴结 系统）	483
27.2 生物工程系统中温度扰动对细胞生理机能 的影响	456	29.4 人用抗体的替代品	483

29.5 展望	484	33.8 接种发展概要	530
第 30 章 重组人抗体的生产	486	第 34 章 微载体培养	532
30.1 简介	486	34.1 历史和发展	532
30.2 为什么会选择重组抗体并进行生产	487	34.2 细胞培养	533
30.3 使杂交瘤衍生的抗体更人源化	488	34.3 微载体在疫苗生产上的应用	541
30.4 重组人抗体的获得	489	34.4 微载体在重组蛋白生产上的应用	542
30.5 重组抗体的生产	493	34.5 微载体培养的发展前景	545
30.6 重组抗体变体	493	34.6 结论	545
30.7 重组抗体的应用	496	第 35 章 单克隆抗体生产, 细胞系	548
30.8 展望	497	35.1 引言	548
第 31 章 消泡剂与普郎尼克多元醇, 细胞保护	498	35.2 细胞系的作用	548
31.1 引言	498	35.3 大部分常用哺乳动物细胞系和载体系统的特征	551
31.2 普郎尼克多元醇的性能	498	35.4 其他宿主平台	554
31.3 普郎尼克多元醇的保护作用	499	35.5 结束语	556
31.4 应用	500	第 36 章 植物细胞培养及实验技术	559
第 32 章 生物反应器的小型化	502	36.1 引言	559
32.1 引言	502	36.2 实验设备	559
32.2 生物反应器的监控工具	502	36.3 植物细胞培养基	560
32.3 生物反应器静态系统	503	36.4 细胞培养体系	564
32.4 微加工生物反应器	503	36.5 小结	566
32.5 生物反应器震荡系统	504	第 37 章 生物技术工艺的放大	568
32.6 生物反应器搅拌系统	512	37.1 引言	568
32.7 生物反应器	515	37.2 量纲分析	568
32.8 对流混合的其他方法	521	37.3 PI 定理	570
32.9 结论	521	37.4 矩阵算法证明 PI 数列	570
第 33 章 接种物的制备	524	37.5 模拟和放大理论的基本原理	572
33.1 简介	524	37.6 建立相关列表的进一步程序	572
33.2 培养基储备	524	37.7 量纲分析和放大要素的小结	577
33.3 菌种保藏	525	37.8 通过量纲分析处理可变量物理性质	578
33.4 菌种评估	526	37.9 热传递过程的量纲分析	582
33.5 接种物扩大培养	527	37.10 传质过程的量纲分析	584
33.6 接种/种子转移标准	529		
33.7 接种物制备方法的研究	529		

第二卷 设备、工艺设计、传感、控制与 cGMP 实施

第四部分 生物反应器设计、工程、传感和控制过程

第 38 章 动物细胞生物反应器的通气、混合与流体动力学	589	38.4 动物细胞与水动力的关系	599
38.1 引言	589	38.5 概述	607
38.2 通气	589	第 39 章 生物催化膜反应器	613
38.3 混合	595	39.1 引言	613
		39.2 基本原理	614

39.3 膜反应器结构	616	45.4 生物反应器的设计	734
39.4 应用	620	第 46 章 生物反应器, 灌流	743
39.5 其他膜生物反应器的应用	627	46.1 引言	743
39.6 结论	628	46.2 基于过滤法的细胞截留	744
第 40 章 生物反应器按比例缩小	630	46.3 基于沉淀法的细胞截留	748
40.1 按比例缩小的方法	631	46.4 结论	753
40.2 模式分析	632	第 47 章 旋转式生物反应器	755
40.3 模拟	633	47.1 引言	755
40.4 优化和建模	633	47.2 背景	755
40.5 应用	634	47.3 结论和展望	766
40.6 微生物发酵中的按比例缩小研究	635	第 48 章 植物细胞培养生物反应器, 搅拌罐	768
40.7 按比例缩小研究的试验装置	636	48.1 悬浮植物细胞培养的产物	768
40.8 底物或 pH 梯度模拟	638	48.2 悬浮植物细胞培养的性质: 生物反应器工 程的含义	768
40.9 同步环境梯度模拟	638	48.3 搅拌式悬浮植物细胞培养生物反应器的 适用性	769
第 41 章 生物反应器线性放大*	641	48.4 搅拌罐的设备和操作特点	770
41.1 引言	641	48.5 生物反应器中的植物细胞培养: 实验结果	784
41.2 高径比、均质性和梯度	642	48.6 搅拌型生物反应器中的植物细胞培养: 理论分析	791
41.3 加热和冷却	649	48.7 结论	792
第 42 章 生物反应器: 气升式反应器	659	第 49 章 细胞固定化, 工程展望	797
42.1 引言	659	49.1 引言	797
42.2 流体动力学	661	49.2 内部传质	797
42.3 传质	678	49.3 外部传质	810
42.4 传热	682	49.4 反应和扩散	811
42.5 多相气升式反应器	683	第 50 章 发酵罐/生物反应器设计	823
42.6 选择和设计	685	50.1 引言	823
42.7 模型	696	50.2 安全性和法规适用性	823
42.8 生物工艺	699	50.3 设计基础和其他一般注意事项	825
42.9 总结	702	50.4 工艺要求: 基础	826
第 43 章 生物反应器, 连续培养, 植物细胞	713	50.5 机械设计	836
43.1 引言	713	50.6 结论	846
43.2 连续培养理论的假设和缺陷	714	第 51 章 生物反应罐持气率	848
43.3 连续培养的实际方案	714	51.1 基本定义	848
43.4 连续培养的数学描述	715	51.2 生物技术相关性	848
43.5 连续培养在植物细胞中的应用	716	51.3 决定持气率的因素	850
第 44 章 生物反应器, 流化床	719	51.4 物理化学影响	851
44.1 历史介绍	719	51.5 测量技术	852
44.2 工厂设计和运行	721	第 52 章 蛋白质与酶的固定化, 介孔载体	854
44.3 放大的考量	727	52.1 引言	854
44.4 建模与模拟	727	52.2 介孔硅和碳上的蛋白质固定化	854
44.5 实例	728	52.3 结论及展望	872
第 45 章 生物反应器, 气体处理	731		
45.1 引言	731		
45.2 微生物与应用	731		
45.3 生物反应器的类型	732		

第 53 章 固定化细胞	877	57.3 贴壁依赖性细胞生物反应器	926
53.1 引言	877	57.4 悬浮细胞生物反应器	928
53.2 细胞固定化: 载体和技术	877	57.5 高细胞密度生物反应器	930
53.3 细胞微胶囊	879	57.6 对比、总结及展望	931
53.4 细胞固定化要求	880	第 58 章 传质	935
53.5 用于细胞固定化的生物材料	881	58.1 引言	935
53.6 细胞固定化技术	883	58.2 扩散系数或扩散率	935
53.7 固定化对细胞的影响	886	58.3 气-液传质	936
53.8 反应器的设计	887	58.4 液-液传质	939
53.9 结论	888	58.5 固-液传质	940
第 54 章 固定化酶	892	58.6 传质行为	940
54.1 引言	892	第 59 章 传氧速率的测定方法	966
54.2 固定化酶作为工业化学过程的催化剂	892	59.1 引言	966
54.3 目前固定化酶的工业化应用	893	59.2 k_La 的实验测定	968
54.4 固定化方案	894	59.3 由不同方法获得的 k_La 值的比较	974
54.5 工业酶吸附于离子交换介质上	894	59.4 k_La 值之间的相关性	975
54.6 脂肪酶在疏水性基质上的选择性吸附	894	59.5 预测 OTR 的一般方法	978
54.7 生物亲和固定化	895	59.6 微型生物反应器 (小型和微型设备) 中的 OTR	979
54.8 共价固定	896	59.7 结论	980
54.9 无载体固定化酶	898	第 60 章 光生物反应器	984
54.10 通过固定化技术进行酶性质的改良	899	60.1 引言	984
54.11 通过不同的固定化方法进行脂肪酶的选择性调节	901	60.2 光生物反应器类别	986
54.12 展望: 固定化酶作用于不溶性底物	901	60.3 大型商业化光生物反应器	993
54.13 结论	902	60.4 结语与展望	995
第 55 章 叶轮选择, 动物细胞培养	905	60.5 结论	996
55.1 引言	905	第 61 章 发酵液的流变学行为	1000
55.2 影响叶轮选择的最重要因素	905	61.1 引言	1000
55.3 氧传递因素	906	61.2 流变学模型	1000
55.4 “剪切敏感性”对叶轮产生的流体动力学压力	906	61.3 流变仪	1000
55.5 其他取决于搅拌和生物反应器结构的参数: 对叶轮选择的启示	910	61.4 胞外生物聚合物发酵	1002
55.6 与叶轮选择无关的重要参数	912	61.5 菌丝体发酵	1003
55.7 叶轮选择/几何、规模放大和操作策略	912	61.6 混合	1007
第 56 章 哺乳动物细胞生物反应器	915	61.7 结论	1007
56.1 引言	915	第 62 章 丝状微生物流变学, 深层培养	1009
56.2 反应器基本操作和动力学	916	62.1 引言	1009
56.3 搅拌罐的细胞载体	917	62.2 丝状微生物发酵液的流变测量	1010
56.4 细胞培养反应器	918	62.3 流变学模型	1011
56.5 结束语	922	62.4 黏度作为丝状微生物发酵的一个工程问题	1012
第 57 章 哺乳动物细胞生物反应器, 放大	923	62.5 黏度系数作为悬浮特征的函数	1014
57.1 引言	923	62.6 丝状微生物发酵流变性的控制	1017
57.2 背景	924	62.7 非牛顿流体发酵液流变性测量设备	1019
		62.8 总结	1019
		第 63 章 过程控制中的取样和样品处理	1023

63.1 取样.....	1023	65.4 案例研究：试验型定期混合的填充层生 物反应器的自动化.....	1053
63.2 化学法.....	1024	第 66 章 不锈钢	1059
63.3 物理法.....	1024	66.1 不锈钢的本质.....	1059
63.4 化学法.....	1025	66.2 不锈钢的类型.....	1059
63.5 从气相中取样.....	1025	66.3 腐蚀机制.....	1059
63.6 代表性样品.....	1025	66.4 不锈钢的腐蚀敏感性.....	1060
63.7 取样的重现性.....	1025	66.5 局部腐蚀的形式.....	1060
63.8 样品处理.....	1026	66.6 造成局部腐蚀的因素.....	1062
63.9 无损检测方法.....	1027	66.7 预防局部腐蚀.....	1062
63.10 集成过程.....	1028	66.8 补救措施.....	1063
63.11 商业系统.....	1028	66.9 标准操作程序.....	1064
63.12 总结.....	1029	第 67 章 静态混合，发酵工艺	1065
第 64 章 固态发酵，动力学	1030	67.1 引言.....	1065
64.1 引言.....	1030	67.2 结构类型和构造.....	1065
64.2 本章目标.....	1030	67.3 对动量传递的影响.....	1067
64.3 研究内容和研究范围.....	1031	67.4 存在于静态混合器中的传质.....	1072
64.4 固态发酵关键特性描述.....	1031	67.5 静态混合器与传热.....	1074
64.5 微生物现象的建模.....	1034	67.6 放大设计.....	1075
64.6 局部传递现象的建模.....	1037	67.7 结束语.....	1075
64.7 大规模传递现象的建模.....	1038	第 68 章 多相系统中的传递现象	1077
64.8 参数估计.....	1045	68.1 引言.....	1077
64.9 总结与展望.....	1046	68.2 改进的 Rushton 涡轮搅拌器的描述.....	1077
第 65 章 自动化固态发酵	1049	68.3 多相系统流体力学.....	1078
65.1 引言.....	1049	68.4 物质传递.....	1085
65.2 关键操作变量的测量和控制.....	1049	68.5 抗生素生物合成中的改良搅拌器性能.....	1087
65.3 商业规模的 SSF 生物反应器的自动控制 策略.....	1052		
第五部分 过程分析技术 (PAT)			
第 69 章 生物过程和发酵监测	1093	70.7 所选的生物分析应用开发 SI-LOV.....	1115
69.1 引言.....	1093	70.8 结论和前景.....	1118
69.2 传感器和监测的各个方面.....	1093	第 71 章 用于生物过程监测的荧光技术	1121
69.3 监控方法.....	1095	71.1 引言.....	1121
69.4 传感器、装置和技术.....	1095	71.2 用于生物过程监测的在线荧光传感器的 原理.....	1121
69.5 结论.....	1107	71.3 在线二维荧光光谱的应用.....	1128
第 70 章 流动注射分析在工业生物技术中 的应用	1109	71.4 总结.....	1129
70.1 引言.....	1109	第 72 章 动物细胞培养过程中的离线分析	1130
70.2 流动注射分析基本原理.....	1110	72.1 引言.....	1130
70.3 利用 FI 进行选择生物分析应用.....	1111	72.2 细胞密度的分析.....	1131
70.4 FI 在分析或检测过程中的用途.....	1113	72.3 培养基成分的分析.....	1132
70.5 顺序注射分析基础.....	1113	72.4 代谢终产物的分析.....	1138
70.6 微流体装置：阀上实验室.....	1114	72.5 其他物质和参数的分析.....	1140