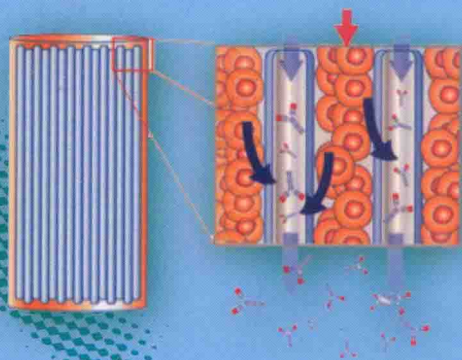




iCourse 教材
生物技术与生物工程系列



生物制药工程 原理与技术

Principles and Technology of
Biopharmaceutical Engineering

主编 郑裕国 邹树平

高等教育出版社



iCourse · 教材
 生物技术与生物工程系列

生物制药工
 程与技术

生物制药工程原理 与技术

Principles and Technology of
 Biopharmaceutical Engineering

主编 郑裕国 邹树平

主 编 郑裕国 邹树平

编 者 (按姓氏拼音排序)

包莹玲

贾东旭

柯 霞

陆跃乐

孙 杰

熊 能

薛亚平

于欣君

郑裕国

周海岩

邹树平



高等教育出版社·北京



内容提要

本书为高等学校“iCourse·教材:生物技术与生物工程系列”之一,以生物制药的理论和技術为主线,重点介绍和分析了生物制药相关的基本概念、理论、技术、方法和应用,兼顾该领域的新进展。全书共分8章,包括绪论、微生物工程制药、生物催化工程制药、基因工程制药、抗体工程制药、动物细胞工程制药、植物细胞工程制药、新型生物制药新技术。各章即独立成章又相互联系,即强调基础知识,又紧扣应用实践。

本书配套的数字课程提供了与纸质教材紧密结合的知识拓展、科学史话、本章小结、教学课件、自测题、参考文献等资源,具有很强的实用性、针对性与可读性,便于教师教学和学生学习。

本书可作为高等学校生物技术、生物工程类专业本科教材使用,也可供从事生物制药及相关学科教学、科研的工作人员和研究生参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物制药工程原理与技术 / 郑裕国, 邹树平主编. --
北京: 高等教育出版社, 2019.8

ISBN 978-7-04-051821-4

I. ①生… II. ①郑… ②邹… 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(2019)第081250号

SHENGWU ZHIYAO GONGCHENG YUANLI YU JISHU

项目策划 吴雪梅 王莉 单冉东
策划编辑 高新景 单冉东 责任编辑 单冉东 封面设计 张志 责任印制 赵义民

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 北京中科印刷有限公司
开本 889mm×1194mm 1/16
印张 15
字数 490千字
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 2019年8月第1版
印 次 2019年8月第1次印刷
定 价 35.00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 51821-00

iCourse·数字课程(基础版)

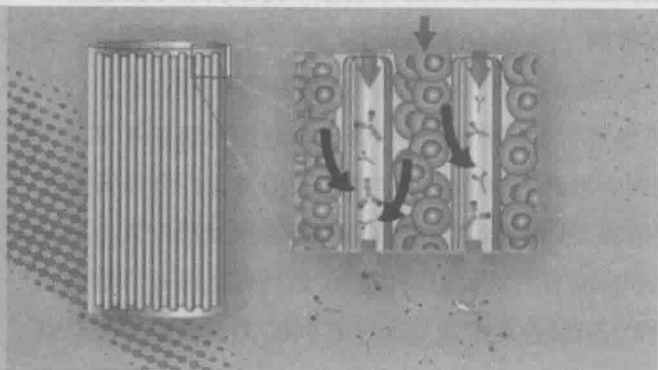
生物制药工程 原理与技术

主编 郑裕国 邹树平

登录方法:

1. 电脑访问 <http://abook.hep.com.cn/51821>, 或手机扫描下方二维码、下载并安装 Abook 应用。
2. 注册并登录, 进入“我的课程”。
3. 输入封底数字课程账号(20位密码, 刮开涂层可见), 或通过 Abook 应用扫描封底数字课程账号二维码, 完成课程绑定。
4. 点击“进入学习”, 开始本数字课程的学习。

课程绑定后一年为数字课程使用有效期。如有使用问题, 请点击页面右下角的“自动答疑”按钮。



生物制药工程原理与技术

生物制药工程原理与技术数字课程与纸质教材一体化设计, 紧密配合。数字课程设置了知识拓展、科学史话、本章小结、教学课件、自测题、参考文献等内容, 可供相关专业的师生教学使用, 也可供相关科学工作者参考。

用户名:

密码:

验证码:

5360 忘记密码?

登录

注册

<http://abook.hep.com.cn/51821>



扫描二维码, 下载 Abook 应用

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

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。

前 言

伴随着生物技术领域一系列重大科学技术的进展与突破,生物制药产业已成为当今世界经济中极具活力的先导性、战略性产业,覆盖面越来越广,相关知识点也越来越多。生物制药技术的发展对专业教学提出了新的挑战,各种信息技术、多媒体技术的广泛应用也对课程建设和教材编写与使用提出了新的要求。生物制药工程是生物工程技术在制药工业中的应用,集生物学、化学、药学、医学、工程学等多学科为一体,以基因或基因组操作、高通量筛选、生物合成、细胞设计、蛋白质设计等高新技术为依托,以分子生物学、分子遗传学、生物物理等基础学科的突破为后盾,是一个多学科支撑的知识体系。生物制药已成为高等院校生物制药及相关专业的必修课,也是生物技术、生物工程及相关专业的重要选修课程。

《生物制药工程原理与技术》是一本全面介绍生物制药理论与技术的图书。本书共由八章组成,包括绪论、微生物工程制药、生物催化工程制药、基因工程制药、抗体工程制药、动物细胞工程制药、植物细胞工程制药、新型生物制药技术。涵盖了从常规的微生物药物到基因工程药物、抗体药物的制备技术、从微生物菌株的筛选和发酵到动物细胞工程、植物细胞工程、从小分子化合物到蛋白质和抗体药物等各个领域。本书内容详实、信息丰富,引用了大量的文献资料,集中反映了该领域国内外的技术现状和研究趋势,力求理论与实践相结合,是相关专业学生和专业技术人员学习和深入生物制药领域的好参考。

本书是编者们在总结多年教学与科研工作经验的基础上编写而成。在素材的选取方面,力求新颖实用,突出生物制药的技术进步和发展趋势。编写中既注重生物技术的基本知识和基本原理,又注重生物制药的应用实践。本书编写过程中,参考了大量国内外相关文献资料、教材和研究成果,引用了部分重要结论及相关图表,在此向各位同行致以衷心感谢。此外,本团队研究生和博士生为本书的出版做了大量辛勤细致的工作,亦得到了高等教育出版社的大力支持和全力合作,在此一并表示诚挚谢意。

本书涉及的知识面广,而且该领域及相关学科发展很快,加之时间紧、任务重,编者业务水平有限,书中难免有疏漏、错误之处,敬请读者在使用过程中提出宝贵意见,以便及时更正和完善。

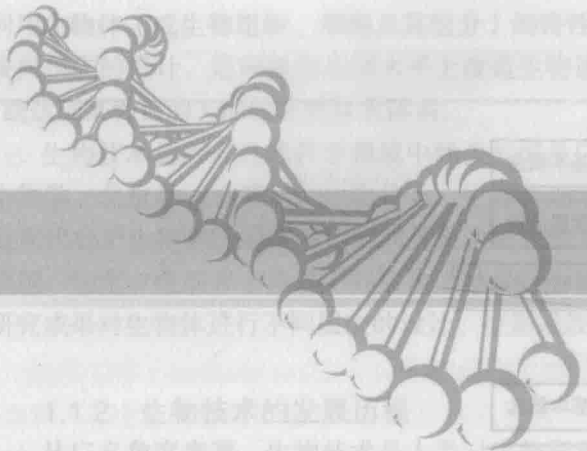
1.1 绪论	1	1.1.1 生物制药的定义	1	1.1.2 生物制药的发展现状	2	1.1.3 生物制药的发展趋势	3
2.1 微生物工程制药	10	2.1.1 绪论	10	2.1.2 微生物工程制药的概述	11	2.1.3 微生物工程制药的工艺流程	12
2.2 动物细胞工程制药	15	2.2.1 绪论	15	2.2.2 动物细胞工程制药的概述	16	2.2.3 动物细胞工程制药的工艺流程	17
2.3 植物细胞工程制药	20	2.3.1 绪论	20	2.3.2 植物细胞工程制药的概述	21	2.3.3 植物细胞工程制药的工艺流程	22
3.1 生物催化工程制药	25	3.1.1 绪论	25	3.1.2 生物催化工程制药的概述	26	3.1.3 生物催化工程制药的工艺流程	27
4.1 基因工程制药	30	4.1.1 绪论	30	4.1.2 基因工程制药的概述	31	4.1.3 基因工程制药的工艺流程	32
5.1 抗体工程制药	35	5.1.1 绪论	35	5.1.2 抗体工程制药的概述	36	5.1.3 抗体工程制药的工艺流程	37
6.1 动物细胞工程制药	40	6.1.1 绪论	40	6.1.2 动物细胞工程制药的概述	41	6.1.3 动物细胞工程制药的工艺流程	42
7.1 植物细胞工程制药	45	7.1.1 绪论	45	7.1.2 植物细胞工程制药的概述	46	7.1.3 植物细胞工程制药的工艺流程	47
8.1 新型生物制药技术	50	8.1.1 绪论	50	8.1.2 新型生物制药技术的概述	51	8.1.3 新型生物制药技术的工艺流程	52

目 录

1 绪论	1	2.3.3 分子育种	29
1.1 生物技术	2	2.3.4 组合生物合成育种	30
1.1.1 生物技术的概念	2	2.4 微生物药物的生物合成	31
1.1.2 生物技术的发展历程	3	2.4.1 次级代谢	31
1.1.3 生物技术体系	4	2.4.2 微生物药物生物合成的基本途径	32
1.2 生物药物	6	2.4.3 微生物次生代谢产物生物合成的基本途径	36
1.2.1 生物药物的概念	6	2.4.4 微生物代谢产物的合成调节机制	37
1.2.2 生物药物的分类	6	2.5 微生物药物的发酵过程与控制	41
1.2.3 生物药物的特性	7	2.5.1 生产用种子制备	41
1.3 生物制药工程	8	2.5.2 发酵过程	43
1.3.1 生物制药工程的概念	8	2.6 微生物药物发酵产物的提取	49
1.3.2 生物制药工业的特点	8	2.7 生物工程在制药工业中的应用实例	51
1.3.3 生物制药工业的发展历程	9	3 生物催化工程制药	57
1.3.4 生物制药工程的主要任务	11	3.1 概述	58
2 微生物工程制药	15	3.1.1 生物催化的概念	58
2.1 概述	16	3.1.2 酶与生物催化工程研究的发展历程	59
2.1.1 微生物药物与微生物工程制药	16	3.1.3 生物催化在制药工业中的应用	60
2.1.2 微生物药物的分类	17	3.2 生物催化剂的来源与筛选技术	60
2.1.3 微生物药物的发展历程	20	3.2.1 生物催化剂的多样性来源	60
2.2 微生物药物生产菌的筛选	21	3.2.2 常规微生物酶的筛选策略	61
2.2.1 微生物药物生产菌的种类	21	3.2.3 从极端微生物中筛选极端酶的筛选策略	62
2.2.2 微生物药物生产菌的分离	23	3.2.4 利用宏基因组技术筛选微生物酶的筛选策略	62
2.2.3 微生物药物生产菌的筛选(以抗生素为例)	24	3.2.5 数据库基因挖掘	64
2.3 微生物药物生产菌的选育	26	3.3 生物催化剂的改造技术	65
2.3.1 诱变育种	26		
2.3.2 杂交育种	27		

3.3.1 生物催化剂的理性设计	66	4.5.2 纯化	105
3.3.2 生物催化剂的定向进化	66	4.6 基因工程药物的质量控制	106
3.3.3 定向进化文库的筛选策略	68	4.6.1 基因工程药物的质量控制要点	106
3.3.4 生物催化剂的组合改造	69	4.6.2 基因工程药物的检测	107
3.4 生物催化剂的固定化技术	69	4.7 基因工程在制药工业中的应用实例	108
3.4.1 酶的固定化	69	5 抗体工程制药	113
3.4.2 细胞的固定化	71	5.1 概述	114
3.5 非水相生物催化技术	71	5.1.1 抗体药物的发展历程	115
3.5.1 非水相生物催化	71	5.1.2 几个基本概念	116
3.5.2 非水相催化的反应体系	72	5.2 抗体分子的结构与功能	116
3.5.3 非水相生物催化反应的影响因素	73	5.2.1 抗体的结构	116
3.6 手性药物的生物催化合成	74	5.2.2 抗体的功能	118
3.6.1 手性药物简介	74	5.3 单克隆抗体的制备技术	119
3.6.2 手性药物有关的术语	74	5.3.1 单克隆抗体技术的基本原理	119
3.6.3 手性药物的生物催化反应及主要酶类	75	5.3.2 抗原和动物免疫	120
3.6.4 手性药物的生物合成方式	77	5.3.3 细胞融合和杂交瘤细胞的选择培养	122
3.7 生物催化反应器	78	5.3.4 筛选阳性克隆及克隆化	123
3.7.1 生物催化反应器的类型	78	5.3.5 单克隆抗体的鉴定与检测	124
3.7.2 生物催化反应器的应用	79	5.3.6 单克隆抗体的大量制备	125
3.8 生物催化在制药工业中的应用实例	80	5.3.7 单克隆抗体的纯化	126
4 基因工程制药	85	5.4 基因工程抗体及其制备	126
4.1 概述	86	5.4.1 小分子抗体	127
4.1.1 基因工程技术	86	5.4.2 多功能化抗体	129
4.1.2 基因工程制药的基本技术	87	5.4.3 抗体人源化	132
4.1.3 基因工程制药的发展历程	87	5.5 噬菌体抗体库技术	135
4.2 基因工程制药的基本过程	89	5.5.1 噬菌体抗体库技术的基本原理	135
4.2.1 常用的工具酶	90	5.5.2 噬菌体抗体库的构建	136
4.2.2 常用的载体	91	5.5.3 噬菌体抗体库技术的筛选方法	136
4.3 基因工程菌的构建	92	5.6 抗体诊断试剂	138
4.3.1 目的基因的获得	92	5.6.1 抗体诊断试剂的分类	138
4.3.2 目的基因的体外重组	93	5.6.2 体外诊断试剂的发展过程	139
4.3.3 重组 DNA 导入宿主细胞	94	5.7 治疗性抗体药物	140
4.3.4 重组体的筛选与鉴定	95	5.7.1 抗体药物的研发特点	140
4.3.5 目的基因在宿主细胞的表达	98	5.7.2 治疗性抗体药物的分类	140
4.4 基因工程菌的高密度发酵	101	5.7.3 治疗性抗体药物靶标的选择	141
4.4.1 影响基因工程菌高密度发酵的几个因素	101	5.7.4 治疗性抗体药物的发展趋势	142
4.4.2 高密度发酵补料调控	102	5.8 抗体工程在制药工业中的应用实例	143
4.5 基因重组蛋白的分离纯化	103	5.8.1 噬菌体抗体库的构建及抗乳腺癌细胞单链抗体的筛选与表达	143
4.5.1 初级分离	103	5.8.2 伊维菌素单克隆抗体的研制与	

应用	143	7.2 植物细胞的培养	192
6 动物细胞工程制药	147	7.2.1 植物细胞的培养特性	192
6.1 概述	148	7.2.2 植物细胞培养基的主要成分及其 作用	193
6.1.1 动物细胞培养的发展历程	148	7.2.3 植物细胞培养的技术	194
6.1.2 动物细胞工程制药	149	7.2.4 大规模培养药用植物细胞的生物 反应器	196
6.2 动物细胞的体外培养	150	7.3 药用植物细胞的悬浮培养工艺	198
6.2.1 体外培养动物细胞的类型	150	7.3.1 外植体的选择和高产细胞系的 建立	198
6.2.2 动物细胞的培养特性	151	7.3.2 培养基的选择	199
6.2.3 动物细胞的营养要求与环境条件	151	7.3.3 选择合适的培养条件	200
6.2.4 动物细胞培养的基本技术	152	7.4 植物细胞工程在制药工业中的应用 实例	201
6.3 动物细胞培养基	155	7.4.1 愈伤组织培养生产紫杉醇	201
6.3.1 动物细胞培养基的主要成分及其 作用	155	7.4.2 三七悬浮细胞高密度培养生产人 参皂苷和多糖	202
6.3.2 培养基的种类	156	8 新型生物制药技术	205
6.3.3 其他培养用液	157	8.1 基因组编辑技术	206
6.4 生产用动物细胞	158	8.1.1 三种基因编辑系统	207
6.4.1 生产用动物细胞的种类	158	8.1.2 基因组编辑技术在生物制药领域 的应用	210
6.4.2 制药工业中常用的动物细胞	160	8.2 合成生物学技术	211
6.5 动物细胞的大规模培养	160	8.2.1 合成生物学简介	211
6.5.1 动物细胞的大规模培养方法	161	8.2.2 合成生物学的应用前景	212
6.5.2 动物细胞生物反应器	163	8.2.3 合成生物学在生物制药领域的 应用	212
6.5.3 动物细胞生物反应器的主要操作 模式	167	8.3 核酸药物及其制药技术	213
6.5.4 动物细胞培养的发展趋势	169	8.3.1 反义核酸药物	213
6.6 动物细胞技术	171	8.3.2 核酶与脱氧核酶	215
6.6.1 动物细胞融合技术	171	8.3.3 RNA 干扰药物	216
6.6.2 流式细胞术	173	8.4 基因治疗技术	218
6.6.3 转基因技术	174	8.4.1 基因治疗的基本概念	218
6.6.4 体细胞克隆技术	176	8.4.2 基因治疗的基本过程	218
6.7 动物细胞工程在制药工业中的应用 实例	179	8.4.3 基因治疗的应用——肿瘤的基 因治疗	220
6.7.1 病毒疫苗生产	179	8.5 细胞免疫治疗技术	221
6.7.2 重组蛋白药物生产	181		
7 植物细胞工程制药	185		
7.1 概述	186		
7.1.1 植物细胞工程发展历程	186		
7.1.2 植物细胞中的药用成分	188		



1

绪论

- 1.1 生物技术
- 1.2 生物药物
- 1.3 生物制药工程

随着全球经济的飞速发展，当今生物制药产业已成为极具发展潜力的行业，许多国家开始将生物制药工程纳入优先发展的产业战略，进一步增大对生物制药产业的优惠政策和资金投入。目前，世界生物制药技术的产业化已进入投资收获期，生物技术已应用和渗透到医药、保健食品和日化产品等各个领域，尤其在新药研究、开发、生产和改造传统制药工业中得到日益广泛的应用，生物制药产业已成为最活跃、进展最快的产业之一。

通过本章学习，可以掌握以下知识：

1. 生物技术的概念与发展历程；
2. 生物技术体系之间的相互关系；
3. 生物药物的分类与特性；
4. 生物制药工程的特点与主要任务。

知识导图



关键词

生物技术 微生物工程 生物催化工程 基因工程 细胞工程 抗体工程 组织工程 生物药物
治疗药物 预防药物 诊断药物 生物制药工程 传统生物制药 现代生物制药

1.1 生物技术

生物技术对解决人类所面临的一系列重大问题（诸如健康问题、食品短缺、环境问题及资源问题）的挑战至关重要，对人类社会的可持续发展将产生深远的影响。生物技术是 21 世纪技术革命的核心内容之一，蕴含着潜力巨大的生产力，将发挥巨大的经济效益、社会效益和生态效益。生物技术产业已逐步成为世界经济体系中重要的支柱产业之一。

1.1.1 生物技术的概念

生物技术 (biotechnology)，又称生物工程 (bioengineering) 或生物工程技术。生物技术一词最先是匈牙利人 Karl Ereky 于 1917 年提出，其含义指利用生物将原材料转变成产品的技术。1982 年国际合作与发展组织 (ICDO) 对生物技术进行了重新定义：生物技术是应用自然科学和工程学原理，依靠微生物、动物、植物体作为反应器将物料进行加工以提供产品为社会服务的技术。现今，生命科学的高速发展又赋予了它更加广泛的含义，生物技术除了提供产品外，还包括设计和改造生命体、了解和操纵生命体过程中发展起来的一系列高新技术。因此，现代生物技术定义为：以现代生命科学为基础，

利用生物体（或生物组织、细胞及其组分）的特性和性能，把生物体系与工程学技术有机结合在一起，按照预先的设计，定向地在不同水平上改造生物遗传性状或加工生物原料，产生对人类有用的新产品（或达到某种目的）的综合性技术体系。

生物技术是所有自然科学领域中涵盖范围最广的学科之一。它包括分子生物学、细胞生物学、微生物学、免疫学、生理学、生物化学、生物物理学、遗传学等几乎所有与生命科学有关的学科，特别是现代分子生物学的最新理论成就更是生物技术发展的重要基础。现代生命科学的发展已在分子、亚细胞、细胞、组织和个体等不同层次上，揭示生物的结构和功能的相互关系，从而使人们得以应用其研究成果对生物体进行不同层次的设计、控制或改造，并产生了巨大的生产能力。

1.1.2 生物技术的发展历程

从广义角度来看，生物技术是人类对生物资源（包括微生物、植物、动物）的利用、改造，并使其服务于人类的技术。生物技术历史悠久，古代人类就已利用生物体生产各种产品来为自身服务。生物技术的发展历程按其技术特征可以分为三个阶段：传统生物技术、近代生物技术和现代生物技术。

传统生物技术主要是通过微生物的初级发酵来生产产品，包括酱、酒、醋、面包、酸奶、奶酪及其他食品的传统工艺，以及从 19 世纪末到 20 世纪 30 年代出现的利用微生物发酵生产乙醇、乳酸、丙酮、丁醇和柠檬酸等。这一阶段的主要特点为：产品化学结构简单，大多属于微生物的初级代谢产物；生产过程简单；生产设备要求不高。

近代生物技术阶段从 20 世纪 40 年代开始发展起来，以工业微生物发酵为基础，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，化工业的乙醇、丙酮、丁醇、沼气，农林业的农用抗生素等农药，环境保护业的生物治理污染等。近代生物技术时期的特点有：产品类型多（初级代谢产物、次生代谢产物）；生产设备规模巨大；生产技术要求高、发展速度快。

现代生物技术阶段始自 20 世纪 70 年代末 80 年代初在分子生物学理论上建立的 DNA 重组技术。这种全新的技术手段，使人们可以按照自己的意愿设计出全新的生命体。可以按照预先的设计来切割 DNA、分离基因并经重组后导入其他生物细胞，来改造畜禽或农作物品种，或导入细菌，生产大量有用的蛋白质，或作为药物、作为疫苗，也可以直接导入人体内进行基因治疗。现代生物技术取得了许多成果，一些代表性产品有：重组干扰素、胰岛素、生长激素及其相关因子、淋巴因子、纤维酶激活剂、胸腺素、促红细胞生成素、促血小板生成素、抗血友病因子Ⅷ、乙型肝炎疫苗，以及单细胞蛋白、生物杀虫剂、生物杀菌剂、生物完全降解塑料等。尤其是人类基因组计划的顺利完成，将现代生物技术推向了新的高潮，使基因组学进入了后基因组学时代（表 1-1）。

知识拓展 1-1
人类基因组计划与
后基因组时代

表 1-1 生物技术领域重大的新发现与新进展

时间	重要事件
1953 年	Watson 和 Crick 提出 DNA 互补双螺旋结构模型
1957 年	Crick 提出了著名的遗传信息流——分子生物学中心法则
1961 年	Monod 和 Jacob 提出乳糖操纵子模型
1965 年	中国科学家合成牛胰岛素
1966 年	生物界通用的 64 个遗传密码被全部破译
1973 年	Cohen 和 Boyer 建立了 DNA 重组技术
1975 年	Kohler 和 Miltein 建立了单克隆抗体技术
1978 年	Genentech 公司在大肠杆菌中表达出胰岛素

时间	重要事件
1981年	第一台商业化 DNA 自动测序仪诞生
1981年	第一个单克隆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种动物疫苗在欧洲获得批准
1983年	Mullis 发明了聚合酶链式反应 (PCR) 技术
1990年	人类基因组计划启动
1997年	Wilmut 培育出克隆羊 Dolly
1998年	发现人类胚胎干细胞
2000年	人类基因组序列草图完成
2008年	人类可将表皮细胞激活为干细胞
2010年	Venter 构建了第一个人工合成基因组所控制的单细胞生物体
2012年	基于 CRISPR 系统的基因编辑技术

1.1.3 生物技术体系

近几十年来,科技发展异常迅速,科技发展的一个显著特点就是人们越来越多地采用多学科的方法和技术来解决各种问题,促进了综合性学科的出现。生物技术就是在这种背景下产生的一门综合性新兴学科。根据现代生物技术操作的对象及操作技术的不同,生物技术主要包括以下几项工程技术。

(1) 微生物工程

微生物工程 (microbiology engineering), 又称发酵工程。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,在合适的条件下,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的产品,或直接将微生物应用于工业生产的一种技术体系。这项技术主要包括微生物菌种筛选和选育、发酵控制与优化、发酵放大、产物提取纯化等技术。基因工程技术在微生物菌种选育中起着越来越重要的作用。

(2) 生物催化工程

生物催化工程 (biocatalysis engineering), 又称酶工程,是以酶(或细胞)作为生物催化剂,用于特异性催化某一类反应或某一类反应物(在生物催化反应中常称之为底物或基质),并借助生物反应器和工艺过程来生产人类所需产品的一项技术。它主要包括生物催化剂的筛选、生物催化剂的工业属性改造、催化剂的固定化与生物反应器研制、生物产品的分离和纯化等内容。目前,微生物来源的生物酶因其培养简单、种类繁多、酶系丰富而成为生物催化剂最常用的来源。生物催化工程生产药物具有生产工艺紧凑、目的物产量高、产物回收容易、可重复生产等特点,已成为发酵工程的有效替代者,具有广阔的应用前景。

(3) 基因工程

基因工程 (gene engineering) 是分子遗传学和工程技术相结合的产物。其主要原理是应用人工方法把生物的遗传物质,通常是脱氧核糖核酸 (DNA) 分离出来,在体外进行切割、拼接和重组,然后将重组了的 DNA 导入某种宿主细胞或个体,从而改变它们的遗传性状;有时还使新的遗传信息(基因)在新的宿主细胞或个体中大量表达,以获得基因产物(多肽或蛋白质)。由于它在 DNA 分子水平上操作,又称为 DNA 重组技术、分子水平杂交技术或称基因操作。主要研究相应基因的鉴定、克隆、基因载体的构建与导入、目的产物的表达等问题。现在正兴起的基因治疗是该技术的又一个新领域。

知识拓展 1-2

科学家们对未来生物技术的畅想

(4) 细胞工程

细胞工程 (cell engineering) 是指以细胞为基本单位, 在体外条件下进行培养、繁殖, 或人为地使细胞的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, 获得某种有用的物质的过程。所以细胞工程应包括动植物细胞的体外培养技术、细胞融合技术 (也称细胞杂交技术)、细胞器移植技术、克隆技术和干细胞技术等。由于细胞工程是在细胞水平上操作, 又可称为细胞操作技术。它主要研究动、植物细胞高产株系的筛选、培养条件的优化以及产物的分离纯化等问题。

(5) 抗体工程

抗体工程 (antibody engineering) 就是在基因和蛋白质水平上对抗体分子进行切割、拼接或修饰, 甚至将人工全合成的抗体基因导入受体细胞表达, 产生新型抗体。其产品包括鼠单克隆抗体的人源化、小分子抗体 (Fab 抗体、Fv 抗体单链抗体、单域抗体等), 多功能化抗体 (双特异性抗体、抗体偶联药物、抗体融合蛋白等) 特殊类型的基因工程抗体 (细胞内抗体、抗源化抗体、催化抗体等), 人源化抗体等。

(6) 组织工程

组织工程 (tissue engineering) 是应用工程学和生命科学的基本原理和方法, 在体外预先构建一个有生物活性的种植体, 植入体内, 修复组织缺损, 替代组织、器官部分或全部功能, 或作为一种体外装置, 暂时替代器官部分功能, 达到提高生活质量、延长生命的目的。人工生物器官是组织工程研究的最终目标。

应该指出, 上述几种生物技术并不是各自独立的, 它们彼此之间是互相联系、互相渗透的。其中, 基因工程技术是核心技术, 它能带动其他技术的发展。例如, 通过基因工程对细菌或细胞改造后获得的“工程菌”或“工程细胞”, 都必须分别通过微生物工程或细胞工程来生产有用的物质; 通过基因工程技术对酶进行改造, 以增加酶的产量、酶的稳定性以及提高酶的催化速率、选择性等。为了获得一种新的产品, 往往需要综合以上几种生物技术 (图 1-1)。生物技术自产生以来, 由于其发展的迅速性和应用的广泛性, 已经应用到国民经济的各个领域, 形成了各领域特殊的生物技术, 如制药生物技术、农业生物技术、医学生物技术、食品生物技术、环境生物技术等。

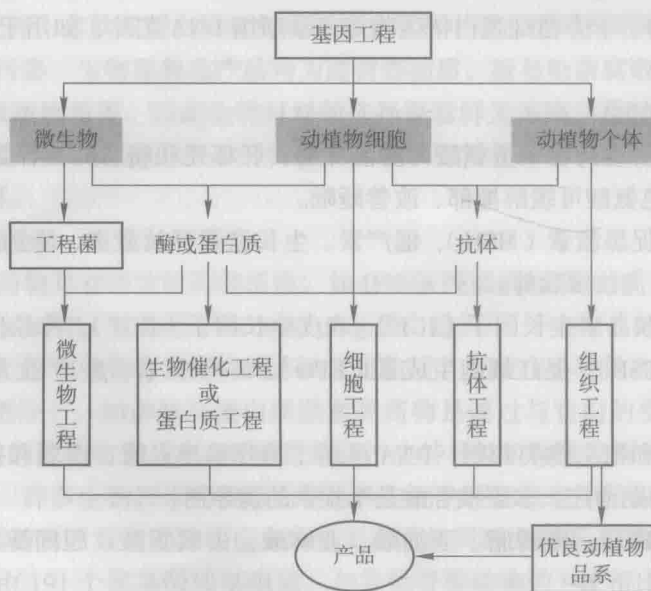


图 1-1 生物技术体系之间的相互关系

1.2 生物药物

1.2.1 生物药物的概念

生物药物 (biological drug) 是指运用生物学、化学、生物化学、微生物学、医学、药学等科学的原理和方法, 从生物体、生物组织、细胞、体液等制造的一类用于预防、治疗和诊断疾病的制品。这类制品包括生物体的初级和次生代谢产物, 或生物体的某一组成部分, 甚至整个生物体, 主要有蛋白质、核酸、糖类、脂质等。

1.2.2 生物药物的分类

生物药物可根据用途、作用类型、生化特性以及生物制药的研究内容来进行分类。

(1) 按用途分类

① 治疗药物 常见的用于心血管系统疾病治疗的药物, 如血管舒缓素、弹性蛋白酶等; 用于血液和造血系统药物, 如尿激酶、肝素、凝血酶、凝血因子Ⅷ和Ⅳ、促红细胞生成素 (EPO)、血红素等; 用于肿瘤治疗或辅助治疗的药物, 如肿瘤坏死因子、天冬酰胺酶、集落刺激因子、白介素-2 等; 用于内分泌疾病治疗的药物, 如胰岛素、甲状腺素、生长素等; 抗细菌药物, 如头孢霉素、青霉素等; 抗真菌药物, 如制霉菌素、两性霉素 B 等; 抗病毒药物如干扰素等。

② 预防药物 常见的预防药物有疫苗和类毒素。疫苗可分为灭活疫苗 (死疫苗) 和减毒疫苗 (活疫苗) 两类。死疫苗如百日咳菌苗、伤寒菌苗、霍乱菌苗、乙型脑炎疫苗等; 活疫苗如卡介苗、脊髓灰质炎疫苗、麻疹疫苗、鼠疫菌苗、流感疫苗等。类毒素是细菌产生的致病毒素, 经甲醛处理使失去致病作用, 但保持原有免疫原性, 故仍然具有刺激人体产生抗毒素, 以起到机体从此对某疾病具有自动免疫的作用。它们广泛地应用于预防某些传染病。如白喉类毒素、破伤风类毒素、葡萄球菌类毒素、霍乱类毒素等。

③ 诊断药物 常见的诊断试剂包括: 免疫诊断试剂, 如甲胎蛋白诊断血清、伤寒诊断抗原等; 酶联诊断试剂, 如艾滋病诊断试剂盒、乙型肝炎病毒表面抗原诊断试剂盒等; 器官功能诊断药物, 如磷酸组胺、促性腺激素释放激素等; 放射性核素诊断药物, 如¹³¹碘化血清蛋白等; 诊断用单克隆抗体, 如结核菌素纯蛋白衍生物、卡介苗纯蛋白衍生物等; 诊断用 DNA 芯片, 如用于遗传病和癌症诊断的基因芯片等。

(2) 按生化特性分类

① 氨基酸及其衍生物类药物 蛋氨酸可防治肝炎、肝坏死和脂肪肝, 谷氨酸可用于防治肝昏迷、神经衰弱和癫痫, 5-羟色氨酸可缓解抑郁、改善睡眠。

② 多肽类药物 如促黑激素 (MSH)、催产素、生长激素释放激素、降钙素、胃泌肽、胆囊收缩素、舒缓激素、松果肽、虎纹多肽等。

③ 蛋白质类药物 胰岛素生长因子 (IGF)、表皮生长因子 (EGF)、神经生长因子 (NGF)、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、促红细胞生成素 (EPO)、 α -干扰素、 β -干扰素和 γ -干扰素、肿瘤坏死因子、胃膜素等。

④ 核酸及其降解物和衍生物类药物 DNA 可用于治疗精神迟缓、虚弱和抗辐射, RNA 用于慢性肝炎、肝硬化和肝癌的辅助治疗, 多聚核苷酸是干扰素的诱导剂。

⑤ 脂质药物 如脑磷脂、卵磷脂、亚油酸、亚麻酸、去氧胆酸、胆固醇、麦角固醇、神经节苷脂、脂肪乳等。

⑥ 多糖类药物 如小分子肝素钙、硫酸软骨素、类肝素、胎盘脂多糖、透明质酸、壳聚糖、真菌

多糖、海洋藻类多糖等。

(3) 按生物制药的研究内容分类

① 微生物工程药物 微生物工程药物是指利用微生物代谢过程生产的药物。此类药物有抗生素、维生素、氨基酸、核酸、有机酸、辅酶、酶抑制剂、激素、免疫调节物质以及其他生理活性物质。

② 酶工程药物 酶工程药物是以酶或细胞作为生物催化剂,生物催化或转化底物(或原料)合成的小分子药物或药物中间体。生物转化和传统的化学方法最显著的区别是能够非常有效地不对称合成单一一对映体形式的手性药物及中间体。

③ 基因工程药物 基因工程药物是指利用重组 DNA 技术生产蛋白质或多肽类药物。一般情况下,这些药物是人体内的活性因子,如干扰素、胰岛素、白细胞介素-2、促红细胞生成素等。

④ 抗体工程药物 抗体工程药物是指通过细胞工程或基因工程方法制备,用于治疗单克隆抗体、抗体片段、基因工程改造的抗体,以及抗体免疫偶联物或抗体融合蛋白。

⑤ 细胞工程药物 细胞工程药物是利用动、植物细胞规模化培养生产的生物药物。利用动物细胞培养可生产人类生理活性因子、疫苗、单克隆抗体等产品。利用植物细胞培养可大量生产经济价值较大的植物有效成分,也可生产人活性因子、疫苗等重组 DNA 产品。

1.2.3 生物药物的特性

(1) 理化特性

① 有效组分含量低 生物材料中常存在大量与目标分子在结构、构成成分等理化性质上极其相似的分子及异构体,而有效组分含量往往很低。如青霉素发酵液中有有效成分仅占发酵液的 0.1%~0.5% 左右。以上因素增加了药物分离提取难度,从而使成本增加。

② 分子较大 生物药物多数为生物体产生的多肽、蛋白质、核酸或它们的衍生物,这些生物大分子往往相对分子质量(M_r)达几千至几万,甚至几十万。

③ 结构复杂 大多数生物技术药物具有特别复杂的分子结构,如蛋白质除一级结构外还有二、三级和四级结构。现有的科学还不能完全分析其结构特征,因此经常根据制造工艺保证他们的结构。具有糖基化修饰的糖蛋白类药物其结构就更为复杂。

④ 稳定性差 生物药物多数为生物大分子,有严格空间构象和活性中心,以维持其特定的生理功能,一旦遭到破坏,就失去生物活性。如多肽、蛋白质极易受热、极端 pH、有机试剂、重金属等因素的影响而变性失活。此外,多肽或蛋白质类物质极易受原料中蛋白酶的作用而发生降解。

⑤ 易染菌、易受污染 生物原料及产品均为高营养物质,极易染菌腐败使有效物质分解破坏,产生有毒物质、热原或致敏物质等。因此生物材料的选择要新鲜无污染,及时低温冻存。生产过程中对于低温、无菌操作要求严格,为确保产品的质量,就要从原料制造、工艺过程、制剂、贮存、运输和使用多个环节严加控制。

(2) 药理学作用特性

① 活性高 生物药物具有高效的药理活性。如 IFN- α 纯品的比活 $>10^8$ U/mg,而临床使用一次剂量一般为 3×10^6 U ~ 5×10^6 U,才相当于 30~50 μ mg 蛋白量。

② 作用针对性强 作为生物技术药物的多肽、蛋白质、核酸在生物体内均参与特定的生理生化过程,有其特定的作用靶分子。如多肽与蛋白质激素类药物是通过与它们的受体结合来发挥其作用的,单克隆抗体则与其特定的抗原结合,疫苗则刺激机体产生特异性抗体来发挥预防和治疗疾病的作用。

③ 有种属特异性 许多生物技术药物的药理活性与动物种属及组织特异性有关,如某些人源基因编码的多肽或蛋白质类药物,其与动物相应多肽或蛋白质的同源性较低,因此对一些动物无药理活性。人类生长激素(GH)由 191 个氨基酸残基组成,与其他脊椎动物的 GH 相比,约有 1/3 氨基酸序列不同,猪、牛、羊等的 GH 对灵长类动物并不呈现明显的促生长效应。