

第六章 酶工程制药

6.3 酶工程在医药领域中的应用实例

一、课程目标

1) 知识学习目标

酶工程在制药工业中的应用。

2) 思政育人（社会责任和造福人类）

由于酶学研究取得很大进展，酶工程已成为当代生物工程的重要支柱。酶的研究成果普遍使用于食品、发酵、制革、纺织、日用化学及医药保健等，在药物设计，疾病诊断、预防和治疗，农作物品种选育及病虫害防治等领域也被越来越广泛地应用。通过其中的 1--2 例来说明科学家的社会责任感及其研究成果用于改变生活，造福人类。

二、思政案例

课程思政教学实例一：酶工程技术的发展改变了我们的生活，甚至是一个酶造就了一个产业。以聚合酶链反应(PCR) 中应用的热稳定的 Taq DNA 聚合酶为例，Taq DNA 聚合酶是第一个被发现的热稳定 DNA 聚合酶，最初由 Saiki 等从黄石公园的温泉中分离的一株水生嗜热杆菌中提取获得。由于该酶的发现，使得体外酶促 DNA 复制反应成为可能，以其作为体外复制酶进行的 PCR 反应，除应用于基础研究，还被广泛应用于遗传病和某些疑难病的诊断，以及孕妇的产前检查，病原体检测、法医和刑侦鉴定、癌基因筛查等，是最经典的一个酶支撑一个产业的代表。该酶也成为造福人类社会的一个经典工具酶，而制造出这些先进技术的科学家们无疑肩上都背负了社会责任，他们的事迹值得我们学习和尊重。

三、课程组织

融入思政元素的导入：酶工程技术的发展改变了我们的生活，甚至是一个酶造就了一个产业。以聚合酶链反应(PCR) 中应用的热稳定的 Taq DNA 聚合酶为例，Taq DNA 聚合酶是第一个被发现的热稳定 DNA 聚合酶，最初由 Saiki 等从黄石公园的温泉中分离的一株水生嗜热杆菌中提取获得。由于该酶的发现，使得体外酶促 DNA 复制反应成为可能，以其作为体外复制酶进行的 PCR 反应，除应用于基础研究，还被广泛应用于遗传病和某些疑难病的诊断，以及孕妇的产前检查，病原体检测、法医和刑侦鉴定、癌基因筛查等，是最经典的一

个酶支撑一个产业的代表。该酶也成为造福人类社会的一个经典工具酶，而制造出这些先进技术的科学家们无疑肩上都背负了社会责任，他们的事迹值得我们学习和尊重。

案例 1 讲解：固定化细胞法生产 6-氨基青霉烷酸

同学们，大家好，这节课我们来学习酶工程制药技术的最后一节，酶工程在医药工业中的应用实例，我们知道，前面我们也已经讲过，酶促反应有很多优点，比如说催化效率高，反应专一性强，反应条件温和，等等。而酶工程在生产中具有技术先进，工艺简单，能耗量低，产品收率高，效率高，低污染等等诸多优点，以往很多采用化学合成、生物材料提取等传统技术生产的药品，都可以通过酶工程来生产，甚至可以获得传统技术不可能得到的昂贵药品。

这节课我们就举两个实例，来看酶工程是怎么在医药领域中应用的。

首先第一个例子是**固定化细胞法生产 6-氨基青霉烷酸**。首先我们来了解一下这个酶催化的反应原理，青霉素 G 或 V 经青霉素酰化酶作用，水解除去侧链后的产物，我们称为 6-氨基青霉烷酸，即 6-APA，也称为无侧链青霉素，而 6-APA 是生产合成半合成青霉素的基本原料，到目前为止，以 6-APA 为原料合成的衍生物已达 3 万多种，并从中筛选出多种耐酸、低毒以及具有广谱抗菌作用的半合成青霉素。

了解完反应原理，我们接下来看一下技术路线，整个工艺过程还是比较简单的，首先是大肠杆菌细胞的培养，从斜面到液体扩大培养，获得的大肠杆菌细胞经过离心收集，制成固定化细胞，固定化细胞催化青霉素 G 的转化反应，在反应结束后，对转化液进行过滤和抽提，最终可以得到 6-APA 的粗品。

我们结合流程图来看，1 是流程中最核心的酶反应器，而且从这个流程图可以很清楚地看到，在固定化细胞酶催化反应时，需要 pH 的条件，即 2 的 pH 调节罐，和 4 贮存碱液罐，还需要温度的调节，3 热水罐，在保证酶主要反应条件的基础上，调节好反应底物产物的进出酶反应器的流速，进行循环转化，循环时间一般为 3-4 小时，反应结束，即可放出转化液，从而进行下一批反应。

案例 2 分析：固定化酶法生产 L-氨基酸

我们接着看第二个实例。**第二个实例是固定化酶法生产 L-氨基酸**。氨基酸在医药、食品、以及工农业生产中的应用十分广泛，比如说，一些必需氨基酸可以促进人体的正常发育，将适当比例的不同氨基酸配成的混合液可以直接注射到人体内，不仅可以补充人体必需氨基酸的量，有些氨基酸还可以作为药物，治疗某些特殊疾病。工业上生产 L-氨基酸的一种方法是化学合成法，但是经过化学合成得到的氨基酸都是没有光学活性的，氨基酸因为有空间

立体结构，从而分成 D 型或 L 型，所以化学方法得到的氨基酸都是 DL 型混合物，必须还要经过一步光学拆分，才能得到目的产物 L-氨基酸，在拆分过程中，不仅多了一步，收率还受到拆分方法的影响。因此，酶法生产 L-氨基酸成为目前比较有效的方法。

我们先来看一下技术路线，一般酶法合成 L-氨基酸，使用的酶是氨基酰化酶，酰化-DL-氨基酸经过氨基酰化酶水解可以得到 L-氨基酸和酰化-D-氨基酸，这两种产物的溶解度不同，因此可以非常容易分离开来。而未水解的酰化-D-氨基酸经过外消旋作用后又成为 DL 型可以再次进行拆分。

我们也再结合后面的流程图来看，整个流程图中 6 酶柱是反应的核心，1 中的酰化氨基酸混合物经过 2 的过滤，3 的加温，在 5 的流量控制下进入酶反应器 6 中，反应得到的目的产物以及未水解的酰化氨基酸经过浓缩和结晶，在 9 处进行分离，未反应的底物经过外消旋作用重新成为底物，而产物则分离出来，整个反应装置将底物循环使用，增加了底物的利用率，提高产量。而且我们还看到整个装置中还有控制器，可以自动控制生产过程，既降低了劳动强度，还大大减少了劳力支出，在工业生产上具有很大的意义。

总结 这章的全部内容我们就已经学习完了，我们在最后再来回顾一下这章的主要内容，我们来看一下本章小结，这章主要围绕酶工程制药相关技术进行讲解，主要内容还是比较基础的，首先我们要知道酶的生产，主要有三大类方法，**化学，生物和直接提取分离**，但是目前最常用的还是微生物合成。此外随着酶工程的发展，一些新的技术方法，比如**酶和细胞固定化法，酶的化学修饰，以及非水相催化方法的研究及发展**，大大提升了酶在工业上的应用价值，最后，是一些新形式的酶的研究及发现，比如核酸酶的发现颠覆了传统观念中认为所有的酶都是蛋白质，以及抗体酶的研发，人工模拟酶的研究更是使人工合成高催化活性的催化剂成为现实，这些新技术新研究都在不断推动酶工程技术更进一步的发展。酶工程在制药领域的发展更是非常迅速，尤其是酶相关的新技术的突破，使得酶工程在医药行业，所占的比重也越来越大，因此，我们不仅要学习酶工程制药里面的基本内容，还要更多去关注这个领域新的研究进展，因为一个小小的突破，就可能为这个行业创造很大的价值。

思政融入：由于酶学研究取得很大进展，酶工程已成为当代生物工程的重要支柱。酶的研究成果普遍使用于食品、发酵、制革、纺织、日用化学及医药保健等，在药物设计，疾病诊断、预防和治疗，农作物品种选育及病虫害防治等领域也被越来越广泛地应用。通过其中的 1—2 例来说明科学家的社会责任感及其研究成果用于改变生活，造福人类。

