

第6章 酶工程制药

6.1 酶与酶工程概述

一、课程目标

1) 知识学习目标

了解酶工程的主要研究内容以及酶工程在制药工业中的应用。

2) 思政育人（辩证思维）

通过酶的化学本质、酶的数量及催化活性在体内是一个动态过程等内容的讲解，让学生加深辩证法“事物的发展变化是量变和质变的辩证发展过程”、“矛盾的共性和个性”的理解。

二、思政案例

课程思政教学实例一：酶与蛋白质的共性与个性展开

由于酶的数量及催化活性在体内是一个动态过程，因而教学内容存在不少唯物辩证法的思政元素。例如 1，“普遍联系的观点是客观事物及其相互关系的客观反映”，可以酶与蛋白质的共性与个性展开，即酶的本质也是蛋白质，但它具有催化活性，与普通蛋白质不同，这就是它的个性；“事物的发展变化是量变和质变的辩证发展过程”，可以温度对酶促反应速度的影响来加以理解，在一定温度下酶促反应随温度升高而加快，但随着温度升高到一定程度，酶由于热变性失卡活，这就看到了温度对酶的双重影响；“矛盾的共性和个性”，可以同工酶的作用来加以说明同工酶是催化相同反应而分子结构不同的酶，其生理功能因而也不同。

三、课程组织

导入：同学们大家好!今天我们开始学习第六章，酶工程制药。

随着生物技术的发展，应用各种生物技术来开发新药，改造传统的制药工业，是现代制药工业的一个重要方向，而这里面，酶工程的兴起，为制药行业注入了新的活力。在这一章中，我们主要分为三个部分来进行学习，分别是酶与酶工程概述，酶和细胞的固定化技术，，酶工程在医学领域的应用，举两个酶工程在医药领域的具体应用实例。首先我们来学习第一节，酶与酶工程概述。

知识点 1 讲解：酶的基础知识

首先第一点，我们先来了解一下什么是酶工程，我们一起来看看它的定义，酶工程是酶学和工程学相互渗透结合发展而形成一门新的技术学科。在这里，我想问一下，大家知不知道，酶学是什么?好，酶学呢，主要是研究酶的化学本质、催化特性、生物学活性和生物学意义的一门分支学科。我们首先要知道什么是酶学，才能更好的去理解什么是酶工程。那么，酶学和工程学相互结合起来之后呢，形成的这个酶工程，主要就是从应用的目的出发来研究酶，并且利用酶的这个特异性催化功能，并通过工程化来将相应原料转化成有用物质。

(一) 酶是生物催化剂

酶是生物细胞产生的、具有催化能力的生物催化剂。

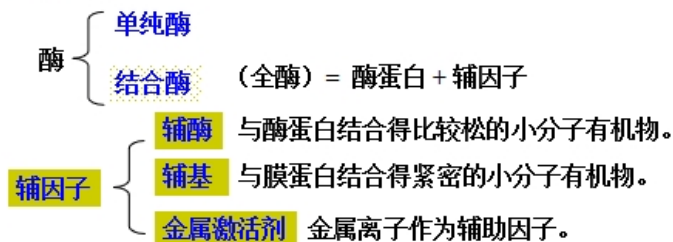
催化高效性

专一性：结构专一性；立体异构专一性

酶具有不稳定性

(二) 酶的化学本质

▶ 蛋白质



思政融入：酶与蛋白质的共性与个性展开，即酶的本质也是蛋白质，但它具有催化活性，与普通蛋白质不同，这就是它的个性。

知识点 2 讲解：酶工程简介

酶工程这个名称的出现是在 20 世纪 20 年代初，大规模应用应该是在 1953 年，而真正确定酶工程这个学科其实是在 1971 年，在世界第一届国际酶工程会议上，确定了酶工程的这个学科地位。当时还提出了酶工程的主要研究内容，包括酶的生产、分离纯化、固定化、酶反应器以及酶工程的应用。

近些年来，由于酶在工业、农业、医药和食品等领域中应用的迅速发展，酶工程也在不断增添新的内容，从现代的观点来看，酶工程主要有以下几方面的研究内容：

1. 酶的分离、纯化、大规模生产和应用，我们这里提到的酶主要指的是蛋白质，因此首先涉及到分离纯化以及大规模的制备，这个是酶应用的基础。
2. 酶和细胞的固定化及酶反应器的研究，固定化技术下面我们会具体学习到，这里不仅仅提到了酶，还包括细胞，因为简单来看，细胞可以看成是具有催化活性的一个多种酶的复合体，因此固定化技术不仅仅包括酶，细胞的固定化技术也是很重要的一部分，固定化呢肯定会有一个容器，这里就涉及到了反应器的研究。
3. 酶生产中基因工程技术的应用及遗传修饰酶(突变酶)的研究，这里是指利用基因工程技术对酶进行相应的改造，比如结构的改造，在生化中我们学过蛋白质，它的结构和功能的相关的，我们通过基因工程技术来改变酶蛋白的结构，可能获得一个新的功能酶。
4. 酶的分子改造与修饰，结构与功能的关系的研究
5. 有机相中酶反应的研究，这个我们在后续也有具体的讲解。
6. 酶的抑制剂、激活剂的研究
7. 抗体酶、核酸酶的研究，抗体酶和核酸酶也是研究比较新，比较热的一部分，抗体酶，简单来说，是具有催化功能的抗体，它既是酶又是抗体。核酸酶的发现呢，颠覆了人们传统的观点，不是所有的酶都是蛋白质。
8. 模拟酶及酶分子的人工设计研究，这个模拟酶目前也是研究热点之一。

以上就是现代酶工程的主要研究内容，八点，酶工程技术研究的深入和应用，使其在工业、农业、食品 and 医药等方面发挥着极其重要的作用。

知识点 3 讲解：酶的生产方法

下面我们来学习一下，酶的生产方法，作为生物催化剂，酶普遍存在于动物、植物和微生物中，因此呢，可以直接从生物体中提取分离。但是，随着酶制剂应用范围的日益扩大以及技术、经济和伦理上的一些问题，使得单纯依赖动植物来源的酶已经远远不能满足要求，而且我们知道，动植物原料它的生长周期长、来源有限，又受地理、气候和季节等因素的影响，不太适合大规模的生产。所以生物合成法成为 20 世纪 50 年代以后酶的主要生产方法。它主要呢是利用微生物细胞、植物细胞或动物细胞的生命活动而获得人们所需酶的过程。我们知道，酶与其他蛋白质一样，也可以通过化学合成法来制得。现在已经有了一整套固相合成多肽的自动化技术，大大加快了合成速度，但从实际应用上讲，由于试剂、设备和经济条件等多种因素的限制，通过人工合成的方法来进行酶的生产还需要相当长的一段时间，因此酶的生产目前仍以生物合成法为主。20 世纪 70 年代以后，植物细胞和动物细胞培养技术的发展，使酶的生产方法进一步得到提高，但因其周期长、成本高，因而还有一系列问题正待解决，所以目前以动植物细胞进行酶的生产仍占少数，工业生产上一般都以微生物为主要来源，当前的千余种被使用的商品酶中，大多数都是利用微生物生产的。

知识点 4 讲解：酶的生产菌

那么我们来具体看一下利用微生物生产酶制剂，微生物具有的优点：①微生物种类繁多，酶的品种齐全，可以说一切动植物体内存在的酶基本都能从微生物中得到；

②微生物生长繁殖快、生产周期短、产量高；

③培养方法简单，原料来源丰富，价格低廉，经济效益高，并可以通过控制培养条件来提高酶的产量；

④微生物具有较强的适应性和应变能力，可以通过各种遗传变异的手段，培育出新的高产菌株。

接下来我们来看一下，在酶的生产菌中，对菌种的要求，主要包括以下四点：

(1)繁殖快，产酶量高(最好是产胞外酶的菌)，因为胞外酶比较容易进行后续的分纯化。

(2)不能是致病菌，而且它在系统发育上与病原体无关，也不能产生有毒物质，这一点尤其在医药和食品方面尤为重要。

(3)产酶性能稳定，不易退化，不易感染噬菌体

(4)培养方法简单，原料来源丰富，价格低廉，经济效益好，简单来说，就是好养，成本又低。

目前，酶的生产菌种主要是从菌种保藏机构和有关研究部门获得，此外，自然界是产酶菌种的主要来源，比如土壤，深海，温泉，火山，森林等，因此，从自然界分离菌种也是获得产酶新菌种的重要途径。

生产应用中最常见的产酶微生物，如大肠杆菌，一般分泌胞内酶，需要经过细胞破碎才能分离得到，而且大肠杆菌最大的优势就是，它的遗传背景非常清楚，因此常常被用于基因工程改造，形成优良性状的“工程菌”。此外，枯草杆菌是工业上应用最广泛的产酶菌之一，主要用于生产 α -淀粉酶、 β -葡萄糖氧化酶等。此外啤酒酵母、霉菌类和链霉菌都可用于酶生产。

知识点 5 讲解：酶在医药领域的应用

在前面我们讲解了酶的生产，那酶在医药领域有什么样的应用呢?接下来我们来详细了解一下。

1.疾病诊断，主要包括两方面：一是根据体内原有酶活力的变化来诊断某些疾病，如利用谷丙转氨酶活力升高来诊断肝炎；二是利用酶测定体液中某些物质的量来诊断疾病，如利用葡萄糖氧化酶测定血糖含量，诊断糖尿病。

2.疾病治疗：蛋白酶主要用于消化不良和食欲不振；溶菌酶具有抗菌、消炎、镇痛作用；超

氧化物歧化酶(SOD) 具有抗辐射作用；L-天冬酰胺酶用于治疗白血病；尿激酶具有溶血栓活性，等等。

3.药物生产：主要是应用酶的特异性催化功能将相应前体物质转化成药物，如利用青霉素酰化酶制造头孢霉素和半合成青霉素。

4.分析检测：酶联免疫检测(Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA) 。

总结 我们通过这节课的学习，希望大家对整个酶工程有了整体的了解，包括对酶工程的概念，它的主要研究内容，以及酶的来源、生产菌，还有它的医药方面的应用。

好，同学们，这节课我们就先学习到这里，谢谢大家，我们下节课见。