

## 第八章 发酵工程制药

### 8.1 概述

#### 一、课程目标

##### 1) 知识学习目标

了解概念：发酵、发酵工程、发酵工程制药；

熟悉发酵工业产品生产的一般工艺过程及对应的主要设备；了解发酵工业的最新进展。

##### 2) 思政育人

通过中国凭借先进的“两段发酵法”逐步扩大了维C案例，相信同学们会产生深深自豪感，并引导同学们努力学习，树立科技报国、科技爱国、科技强国的情怀。

#### 二、思政案例

##### 课程思政教学实例二：科技强国

我国维生素C合成工艺在国际上直处于领先地位，以说一颗维生素，见证了中国大国崛起。这个案例的使用可用于中国科学家以科学报效祖国，引发同学们的民族自豪感和爱国情怀。维生素C是人体营养必需的一种维生素广泛用于医药、食品、饲料及化妆品产业中。传统维生素C的生产方法是1933年德国人发明的“莱氏化学法”，该方法工艺复杂，生产条件苛刻。而中国中科院微生物所的科研人员则另辟蹊径，采用混菌法，以L-山梨糖为原料，将氧化葡萄糖酸杆菌（“小菌”）和假单胞杆菌（“大菌”）组合成混菌发酵生成(一)2-酮基-L-古龙酸，再进行转化精制得到维生素C新工艺既环保成本又低，故生产出来的维生素C具有极大的市场竞争力，从而打破了瑞士罗氏公司、德国巴斯夫和日本的武田制药的维C垄断联盟。中国凭借先进的“两段发酵法”逐步扩大了维C的生产，由于成本低、价格低，到今天，全球超过90%的维C由中国药厂生产和供。如今，中国具有维C绝对的产量权和定价权。在小小维生素C上的竞争，中国科技显了自己的实力，也见证着中国大国崛起的全过程！通过这个案例，相信同学们会产生深深自豪感，并引导同学们努力学习，树立科技报国、科技爱国、科技强国的情怀。

#### 三、课程组织

**导入：**同学们，大家好！咱们今天一起学习：第七章发酵工程制药，发酵工程制药主要是利用微生物生产药物，研究内容包括：通过菌种选育和基因工程技术改良菌种，选育适合产业

化的高产菌株；确定并优化发酵培养工艺，提高目的产物的发酵水平。

### 知识点 1 讲解：发酵工程

第一个概念**发酵**。随着现代生物技术的发展，发酵的概念有了很大扩展。发酵是指培养生物细胞(包括动、植物细胞和微生物)制得产物的所有过程。传统发酵主要是指微生物培养，近一二十年，动、植物细胞培养有了快速发展，扩展了发酵的主体。

第二个概念**发酵工程**，又称微生物工程，通过生物细胞培养、制造产品的技术。也就是生物细胞培养的产业化。

第三个概念**发酵工程制药**，就是利用生物细胞来生产药物。

### 知识点 2 讲解：发酵类型

常见有 3 种类型：

**第 1 种，微生物菌体发酵** 通过培养，获得具有多种用途的微生物菌体细胞的发酵工业，产品包括单细胞的酵母和藻类、兽用疫苗、药用微生物制剂等。

**特点是：**对数生长期的生长速率最大，产物合成速率最高，进入生长稳定期产量最高。

**第 2 种类型，微生物的酶** 目前的酶大多由微生物发酵产生，包括医用酶制剂、医药工业用酶。特点是：需要诱导，对阻遏、抑制等影响进行调控。PPT 11 第 3 种是、微生物代谢产物发酵 通过生物细胞多种酶的生物合成，得到的代谢产物，如抗生素、氨基酸等产品，有初级代谢产物，也有次级代谢产物，非抗生素类的次级代谢产物越来越多，例如：糖尿病用药阿卡波糖、减肥药奥利司他、免疫抑制剂他克莫司、降血脂药洛伐他汀/美伐他汀、抗病毒药胸苷等。

**第 3 种类型生物转化** 通过微生物胞内酶催化底物形成产物，也叫生物催化，工业上称为酶法，以前半合成抗生素以合成为主，目前绝大多数都转用生物酶法，还有功能性氨基酸，如 L-茶氨酸、r-氨基丁酸等，通过构建基因工程菌，产生相应的酶，生物转化得到目标产品。另外，甾体药物较多采用酶法。在科研实验和工业生产时，一定要注意酶的两个影响因素：温度和 pH 值。

### 知识点 3 讲解：微生物发酵生产药物的分类

第 1 类是抗生素：多达 9000 种，绝大多数由微生物产生，常用的有青霉素类-也称为 B-内酰胺类、头孢类、氨基糖苷类、四环素类、大环内酯类、糖肽类，临床应用非常多。

第 2 类是氨基酸：包括常规的 20 多种天然氨基酸，都可以通过微生物发酵产生。再就是通过生物酶法，获得很多非典型的功能性氨基酸，就像刚才说的 L-茶氨酸、r-氨基丁酸。

第 3 类是核苷酸：产品有肌苷，AMP，ATP 等。

第4类是维生素：典型产品是维生素C，咱们中国维生素C产能全球最大，VC四大家族有：石药维生药业、华药维尔康、东北制药和江苏江山制药，仅石药维生药业年产能就达5万吨。另外，还有维生素A、维生素D2、维生素B2，维生素B12等产品。

**思政融入：**我国维生素C合成工艺在国际上直处于领先地位，以说一颗维生素，见证了中国大国崛起。这个案例的使用可用于中王科学家以科物报效祖国，引发同学们的民族自豪感和爱国情怀。维生素C是人体营养必需的一种维生素广泛用于医药、食品、饲料及化妆品产业中。传统维生素C的生产方法是1933年德国人发明的“莱氏化学法”，该方法工艺复杂，生产条件苛刻。而中国中科院微生物所的科研人员则另辟蹊径，采用混菌法，以L-山梨糖为原料，将氧化葡萄糖酸杆菌（“小菌”）和假单胞杆菌（“大菌”）组合成混菌发酵生成（-）2-酮基-L-古龙酸，再进行转化精制得到维生素C新工艺既环保成本又低，故生产出来的维生素C具有极大的市场竞争力，从而打破了瑞士罗氏公司、德国巴斯夫和日本的武田制药的维C垄断联盟。中国凭借先进的“两段发酵法”逐步扩大了维C的生产，由于成本低、价格低，到今天，全球超过90%的维C由中国药厂生产和供。如今，中国具有维C绝对的产量权和定价权。在小小维生素C上的竞争，中国科技显了自己的实力，也见证着中国大国崛起的全过程！通过这个案例，相信同学们会产生深深自豪感，并引导同学们努力学习，树立科技报国、科技爱国、科技强国的情怀。

第5类是甾体激素药物：这类药物有100多种，常见的有地塞米松、米菲司酮、氢化可的松等。

第6类是治疗酶及酶抑制剂：酶抑制剂如糖类的酶抑制剂，主要用于降糖、控糖。

#### **知识点4讲解：发酵工业基本工艺流**

包括菌种保藏、斜面培养、种子扩大培养和发酵培养，产物的分离纯化（包括菌体固液分离、有机溶剂萃取、离子交换、膜过滤技术）、结晶精制得到产品。

#### **知识点5讲解：发酵工程制药特点及发展趋势**

菌种是关键，需要不断筛选高产、少杂质的新菌种；菌种是纯种培养，需要严格防止污染杂菌；需要不断优化过程控制工艺，提高产物水平、减少杂质含量；基因编辑技术的发展，组合生物合成等分子改良菌种技术越来越有效；

**总结：**1. 了解概念：发酵、发酵工程、发酵工程制药。

2. 熟悉发酵工业产品生产的一般工艺过程及对应的主要设备。

3. 了解发酵工业的最新进展。