

## 第二章 基因工程制药

### 2.6 基因工程菌中试

#### 一、课程目标

掌握基因工程药物中试生产的主要程序过程。

#### 二、课程组织

同学们大家好，上节课我们一起学习了基因工程菌的不稳定性，今天我们一起学习基因工程菌中试。

科研成果转化需经过**技术研发、中试、大规模生产**三个环节。中试是衔接产业链上下游，促进科研成果产业化的重要环节，可以得到较大量产品供临床试验，还可以将中试所得数据供生产设计时参考。

基因工程菌中试应考虑以下几个问题：包括适宜商品化生产的工程菌，设计发酵反应器，选择反应过程，发酵培养基组分，维持生产工艺最佳化的方法，工艺监测方法，工艺控制方法，工艺自动化使用方法，生物催化剂使用，产品提取方法的选择，分离精制技术的选择，生产工厂的设计等。

##### 2.6.1 工程菌选择

首先工程菌能用一般基因重组技术获得，有高产潜力，能以工业原料为培养基，生产工艺能采用一般工业生产经验，能产生和分泌蛋白质，不致病、无毒性，能安全生产、符合国家卫生部门有关规定，代谢能控制，产品有特异性，发酵液黏度小。除此以外还有工程菌发酵的产率和蛋白质产品的质量和稳定性。

##### 2.6.2 反应器(发酵罐)设计

反应器设计应符合生物反应与化学工程的需要，力求从化学工程角度满足生物反应前期数据收集：培养细胞系特性，细胞生长率，反应器消毒方法，温度、pH、溶氧、二氧化碳及代谢产物，后处理效果。

##### 2.6.3 发酵培养基组成

培养基需要提供化学元素，如 C、N、O、H、P，微量元素，金属离子；提供特殊营养源，如氨基酸、维生素；提供能源，如葡萄糖；控制代谢，如加入活性物质、改变温度、pH。

##### 2.6.4 工艺最佳化与参数监测控制

###### 1. 工艺最佳化

工艺最佳化是指最快周期，最高产量，最好质量，最低消耗，最大安全性，最周全的废物处理效果，最佳化速度与最低失败率等综合指标。

###### 2. 参数监测控制

需监测与控制的 4 种参数包括

- ①主要参数：pH、温度、溶氧、二氧化碳。
- ②生物量：浑浊度、细胞组分、总氮量、菌丝干重。
- ③碳源：糖、有机酸、乙醇、淀粉、脂质。
- ④产品。

#### 2.6.5 计算机应用

通过计算机记录控制全部生产过程的数据，使工艺最佳化，产品产量与质量不断提高，原材料与能源消耗不断下降，成本不断降低，以达到最优化的生产工艺。

同学们，大家好，今天我们主要学习了基因工程菌中试的内容，工程菌选择、反应器(发酵罐)设计发酵培养基组成、工艺佳化与参数监测控制、计算机应用下节课我们学习重组工程菌的培养，今天学习到这里，下节课我们再见。