

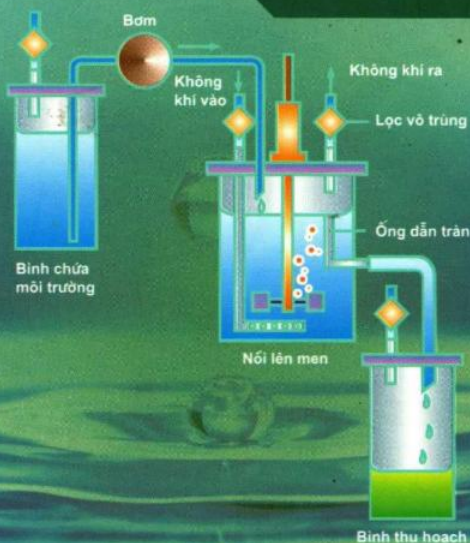


BỘ Y TẾ

# Công nghệ SINH HỌC DƯỢC

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

Chủ biên: GS. TS. NGUYỄN VĂN THANH



NGUYỄN VĂN THANH  
LIÊN



NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM



BỘ Y TẾ

# CÔNG NGHỆ SINH HỌC DƯỢC

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO DƯỢC SĨ ĐẠI HỌC)

MÃ SỐ: Đ.20.Z.09

*(Tái bản lần thứ nhất)*

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

**Chỉ đạo biên soạn**

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

**Chủ biên**

GS.TS. NGUYỄN VĂN THANH

**Những người biên soạn**

GS.TS. NGUYỄN VĂN THANH

TS. TRẦN CÁT ĐÔNG

PGS.TS. TRẦN THU HOA

PGS.TS. BÙI TÙNG HIỆP

TS. NGUYỄN TRỌNG HIỆP

ThS. HUỖNH THỊ NGỌC LAN

**Tham gia tổ chức bản thảo**

ThS. PHÍ VĂN THÂM

TS. NGUYỄN MẠNH PHA

## LỜI GIỚI THIỆU

Thực hiện một số điều của Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục & Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành chương trình khung đào tạo Dược sĩ đại học. Bộ Y tế tổ chức biên soạn tài liệu dạy – học các môn cơ sở và chuyên môn theo chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách đạt chuẩn chuyên môn trong công tác đào tạo nhân lực y tế.

Cuốn **Công nghệ sinh học Dược** được biên soạn dựa vào chương trình giáo dục của khoa Dược Đại học Y–Dược Tp. Hồ Chí Minh trên cơ sở chương trình khung đã được phê duyệt. Sách được các giáo sư, tiến sĩ, các nhà giáo có kinh nghiệm của Bộ môn Vi sinh – ký sinh biên soạn theo phương châm: kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học; cập nhật các tiến bộ khoa học, kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Cuốn **Công nghệ sinh học Dược** đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy – học chuyên ngành Dược sĩ đại học của Bộ Y tế thẩm định năm 2009. Bộ Y tế quyết định ban hành là tài liệu dạy – học đạt chuẩn chuyên môn của Ngành trong giai đoạn hiện nay. Trong thời gian từ 3 đến 5 năm, sách phải được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế chân thành cảm ơn các tác giả và Hội đồng chuyên môn thẩm định đã giúp hoàn thành cuốn sách; cảm ơn GS.TSKH. Nguyễn Văn Dịp và PGS.TS. Cao Văn Thu đã đọc và phản biện để cuốn sách sớm hoàn thành, kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo nhân lực y tế.

Lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để lần xuất bản sau sách được hoàn thiện hơn.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ



## LỜI NÓI ĐẦU

Công nghệ sinh học đã xuất hiện từ khi loài người còn chưa có hiểu biết đầy đủ về các hệ thống sống. Các công nghệ sơ khai này được hình thành nhờ kinh nghiệm và chủ yếu liên quan đến việc chế biến thực phẩm và đồ uống lên men. Đến thế kỷ XIX, khi Louis Pasteur đặt nền móng cho vi sinh học thực nghiệm, công nghệ sinh học bước vào thời kỳ mới dựa trên khoa học sinh học. Từ lúc đó, công nghệ lên men hiện đại đã được phát triển để sản xuất các chất chuyển hóa từ vi sinh vật nhằm phục vụ đời sống và các ngành công nghiệp khác. Cũng trong thời kỳ này, vaccin đã được phát minh và đây có thể coi là sản phẩm công nghệ sinh học được đầu tiên, nhưng một ngành công nghiệp sinh học được thực sự chưa được hình thành.

Sự ra đời của công nghiệp sinh học được thực sự được đánh dấu bằng việc sản xuất penicillin và streptomycin nhờ công nghệ lên men vào những năm 1940. Đến cuối những năm 1970, công nghệ sinh học được đã bước vào một giai đoạn mới với việc sản xuất insulin người bằng kỹ thuật tái tổ hợp di truyền. Chính việc áp dụng mạnh mẽ công nghệ gen trong sản xuất các protein trị liệu đã làm cho công nghệ sinh học được trở thành động lực chính để đưa công nghệ này vào giai đoạn hiện đại với sự hội tụ của công nghệ gen và công nghệ lên men. Ngày nay, công nghệ sinh học được vẫn dựa trên nền tảng công nghệ lên men để sản xuất ra sản phẩm, nhưng việc phát triển các sản phẩm mới chủ yếu dựa vào công nghệ gen, enzym và tế bào. Mặt khác, các hệ thống sản xuất không còn là tế bào vi sinh vật nữa mà có thể là tế bào động vật, thực vật, sinh vật chuyển gen và thậm chí các hệ thống phi sinh vật.

Công nghệ sinh học được ngày nay đóng vai trò quan trọng đối với ngành Dược. Trong các năm gần đây, thuốc công nghệ sinh học chiếm đa số các thuốc mới được phát triển và cấp phép. Các hãng dược phẩm lớn trên thế giới đều có bộ phận công nghệ sinh học rất mạnh hoặc sáp nhập với các hãng công nghệ sinh học. Công nghệ sinh học trong ngành Y-Dược chiếm đến 80-90% tổng doanh thu của công nghệ sinh học nói chung. Dược phẩm công nghệ sinh học hiện nay không còn là các sản phẩm chuyển hóa vi sinh vật mà chủ yếu là các protein tái tổ hợp, acid nucleic và tế bào.

Trong sách này, chúng tôi cố gắng khái quát các công nghệ nền tảng của công nghệ sinh học dược và cung cấp các thí dụ về công nghệ sản xuất của một số dược phẩm cụ thể. Sách được chia làm năm chương tương ứng với các công nghệ nền đó là: công nghệ lên men, công nghệ enzym, công nghệ tế bào, công nghệ gen và công nghệ miễn dịch, trong mỗi chương đều có khái quát các vấn đề chung của công nghệ và ứng dụng sản xuất một số sản phẩm cụ thể.

Sách được xuất bản lần đầu do đó không tránh khỏi thiếu sót, rất mong nhận được sự đóng góp ý kiến của bạn đọc.

CÁC TÁC GIẢ





# MỤC LỤC

Lời giới thiệu.....	3
Lời nói đầu.....	5
<b>Bài 1. Mở đầu</b> .....	9
1. Khái niệm.....	9
2. Sự phát triển của Công nghệ sinh học thế giới.....	13
3. Sự phát triển của Công nghệ sinh học Việt Nam.....	14
4. Phát triển Công nghệ sinh học Việt Nam đến năm 2020.....	16
<b>Chương 1. CÔNG NGHỆ LÊN MEN</b> .....	20
<b>Bài 2. Khái niệm và phương pháp lên men công nghiệp</b> .....	20
1. Đại cương.....	20
2. Chúng vi sinh vật.....	21
3. Môi trường lên men.....	36
4. Hệ thống lên men.....	46
5. Giám sát quá trình lên men.....	58
<b>Bài 3. Sản xuất kháng sinh</b> .....	61
1. Mở đầu.....	61
2. Sản xuất benzylpenicillin.....	62
3. Sản xuất penicillin V.....	68
4. Sản xuất cephalosporin C.....	68
5. Sản xuất erythromycin.....	72
<b>Bài 4. Thực phẩm chức năng</b> .....	81
1. Khái niệm.....	81
2. Prebiotic.....	83
3. Probiotic.....	85
4. Những khuynh hướng trong tương lai.....	100
<b>Bài 5. Sản xuất một số sản phẩm lên men khác</b> .....	103
1. Sản xuất acid hữu cơ.....	103
2. Sản xuất acid amin bằng con đường lên men.....	118
3. Sản xuất một số vitamin.....	132
<b>Chương II. CÔNG NGHỆ ENZYM</b> .....	145
<b>Bài 6. Khái quát về công nghệ enzym – protein</b> .....	145
1. Khái niệm.....	145
2. Xúc tác sinh học.....	146
3. Nguồn cung cấp enzym.....	149
5. Enzym cố định.....	158
<b>Bài 7. Ứng dụng enzym trong ngành Dược</b> .....	170
1. Enzym trị liệu.....	170
2. Sản xuất thuốc bằng công nghệ enzym.....	181

<b>Chương III. CÔNG NGHỆ TẾ BÀO</b> .....	191
<b>Bài 8. Công nghệ nuôi cấy tế bào và ứng dụng trong ngành Y-Dược</b> .....	191
1. Công nghệ nuôi cấy tế bào .....	191
2. Ứng dụng công nghệ nuôi cấy tế bào .....	198
<b>Bài 9. Công nghệ tế bào gốc</b> .....	201
1. Khái niệm.....	201
2. Triển vọng và khó khăn trong việc ứng dụng tế bào gốc.....	207
3. Sản xuất phôi IVF (in vitro fertility) .....	209
<b>Chương IV. CÔNG NGHỆ GEN</b> .....	211
<b>Bài 10. Công cụ và kỹ thuật cơ bản</b> .....	211
1. Lược sử công nghệ gen .....	211
2. Công cụ cơ bản .....	212
3. Kỹ thuật thao tác gen .....	220
4. Tối ưu hóa sự biểu hiện của gen tái tổ hợp.....	225
<b>Bài 11. Ứng dụng công nghệ gen</b> .....	230
1. Sản xuất protein tái tổ hợp.....	230
2. Liệu pháp gen.....	249
<b>Bài 12. Các phương pháp chẩn đoán phân tử</b> .....	255
1. Những phương pháp cơ bản trong chẩn đoán phân tử.....	256
2. Ứng dụng của chẩn đoán phân tử.....	272
<b>Chương V. CÔNG NGHỆ MIỄN DỊCH</b> .....	283
<b>Bài 13. Sản xuất vaccin</b> .....	283
1. Mở đầu.....	283
2. Phân loại vaccin .....	284
3. Phương pháp sản xuất vaccin .....	286
4. Tá chất miễn dịch.....	293
<b>Bài 14. Huyết thanh và kháng thể</b> .....	297
1. Lịch sử hình thành.....	297
2. Các chế phẩm gamma globulin.....	298
3. Dự phòng bằng globulin huyết thanh miễn dịch.....	301
4. Dự phòng bằng globulin miễn dịch cao.....	302
5. Miễn dịch liệu pháp với kháng thể đơn dòng .....	303
6. Miễn dịch liệu pháp trong điều trị ung thư.....	303
Đáp án Tự lượng giá.....	305
Tài liệu tham khảo và đọc thêm .....	306
Mục lục tra cứu (index).....	308