



“药用”蛋白量产是一大难题

人血清白蛋白的广泛用途使之成为医疗领域大规模使用的药用蛋白,每年全球市场需求量在600吨左右,市场价值大约30亿美元,而中国每年的需求量为150吨至180吨,其中六成以上依赖进口。

目前,人血清白蛋白的主要来源是献血,对血液分级过滤后获得。但通过血液提取的人血清白蛋白产量较少,远不能满足实际需要,且价格昂贵,约5美元/克。而且,通过献血提取白蛋白的方式还存在隐患,如可能造成艾滋病、肝炎病毒、梅毒和其他传染性疾病的传播。以上种种,都限制了人血清白蛋白的产量。

自1981年首次从人肝脏cDNA文库中克隆得到人血清白蛋白基因cDNA(指在体外经过逆转录后与RNA互补的DNA链)全序列后,研究人员一直尝试利用基因工程技术在不同物种中高效表达和产出重组人血清白蛋白,虽然有一定效果,但产量不高,且高度纯化比较困难。

现在,研究人员主要利用微生物作为生物反应器,来生产人血清白蛋白,如采用大肠杆菌、酵母等微生物发酵制备。这类方法也有一些缺点,如微生物环境与人体环境差异较大,生产出的人血清白蛋白生物活性低,掺杂的微生物毒素也难以彻底去除,而且生产工艺复杂,很难形成规模化。

科学家的探索方向也投向过动物,即利用转基因动物作为生物反应器来生产人血清白蛋白。如湖北省农业科学院的研究团队在2001年通过分子生物技术,重组了能在猪肝中合成的人血清白蛋白融合基因,将其注射到猪的受精卵中,经严格检测培育出带人基因的转基因猪。在3头转基因猪中,人血清白蛋白产量最高的能在血液里达到20.3克/升。但由于分离提纯的问题,这种动物源性人血清白蛋白至今没有达到量产和临床使用的标准。

利用转基因动物来制备人重组白蛋白也存在不少缺点:把人类基因片段插入动物基因组内是随机的,存在很多不可控的因素,包括目的基因(如编码人血清白蛋白的基因)的整合与表达效率较低;有可能引起宿主细胞基因突变;转基因模型与预期结果不符,或造成转基因动物的机能紊乱;动物自身的相关蛋白质在纯化中很难完全去除,容易引起使用者的过敏反应。鉴于此,也有研究人员认为,转基因动物并非生产人血清白蛋白的理想生物反应器。

利用水稻有望制出多种蛋白质药物

在尝试了种种方式之后,采用植物生物反应器来生成人血清白蛋白成为一种比较可行的选择。植物生物反应器是指通过基因工程途径,以常见的农作物作为“化学工厂”,通过大规模种植,生产具有高经济附加值的医用蛋白、工农业用酶、生物可降解塑料等生物制剂的方法。

从细菌到植物、动物和人,整个生命世界其实都使用着同一套遗传密码,这使得利用植物来制造人类蛋白质成为可能。我国科学家经过多年探索发现,水稻可以成为实用又理想的植物生物反应器。

把人类基因组中合成人血清白蛋白的一个染色体片段,插入水稻胚乳细胞的基因组进行生物育种,就有可能让这种基因工程水稻升级为生物反应器。水稻在生长过程中,通过光合作用能自动合成人血清白蛋白,并储存在米粒中,待稻谷收割后将稻米脱壳、粉碎,就能提取人血清白蛋白,而且可以多次纯化、过滤、冻干,以制备人血清白蛋白药物。这意味着,水稻的种子是一个蛋白生产车间,可以代替人的肝脏来合成蛋白质。

人类培育驯化和食用大米(水稻)已有几千年历史,与水稻内源蛋白具有长期接触史,对稻米的杂质蛋白也有很高的耐受性和相容性,即便转基因水稻生产的人血清白蛋白在提纯上达不到百分之百,也不会引发人的过敏和免疫反应。所以,由水稻产生的植物源性人血清白蛋白比动物源性人血清白蛋白的安全性更高。

当然,水稻生产的人血清白蛋白也需要极大提高纯度。现在,研究人员对植物源重组人血清白蛋白注射液(HY1001)进行了检测,纯度已高达99.9999%。为了证明植物源性药用人血清白蛋白的安全性和可靠性,研究团队做了严格的试验。最初,将当时纯度只有99%的人血清白蛋白里1%的水稻杂质提取出来,以人体注射25倍的剂量注射到实验鼠体内,连续注射28天,实验鼠无一死亡,生存良好。这意味着,即便人血清白蛋白掺杂有水稻杂质,对于人来说也是安全的,因为人类早已耐受水稻。

按照我国研究团队的评估,现在一亩稻田可生产超过1.5千克的药用人血清白蛋白。未来,亩产量有望进一步提高,帮助治疗更多缺乏人血清白蛋白的患者。

除了HY1001,我国研究团队还有其他产品进入临床试验,其中,治疗儿童腹泻和医治心脑血管病的药物均选择了水稻胚乳细胞作为表达平台,并利用基因工程技术进行编辑改造。理论上,利用基因工程技术对水稻基因组进行编辑改造,任何蛋白质药物都可以研制。

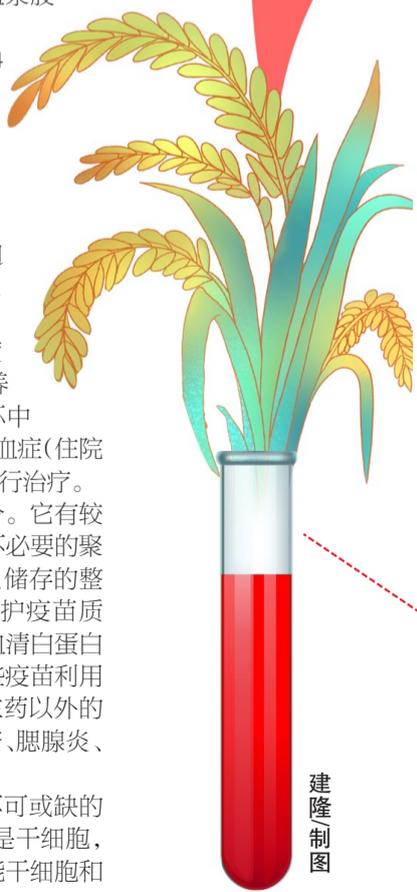
转基因技术推动“植物制造”

利用水稻作为生物反应器生成人血清白蛋白,是建立在转基因技术迅猛发展并逐步成熟的基础上的。

其实,除了水稻之外,能做植物生物反应器的还有烟草、胡萝卜、生菜、马铃薯、西红柿、玉米等。烟草和生菜在茎叶中、马铃薯在块茎中、西红柿在果实中合成蛋白质,玉米则与水稻一样是在种子中建立生产系统,进而生产各种药物或营养产品。

总之,利用植物作为生物反应器已经成为研发和生产多种物质和产品的重要途径。植物源性重组人血清白蛋白注射液这类植物源性产品能否真正在市场上广泛应用,还需接受时间的检验。而制约人血清白蛋白产量的一个问题是,能否在保证粮食安全的情况下兼具药用?这也是科学家未来面临的一个课题。

中国创造「稻米造血」奇迹背后



建隆制图

北京日报 人民日报客户端

俗话说:种瓜得瓜,种豆得豆。但是,中国科学家的一项科学发明打破了这一惯性思维。武汉一家生物制药公司利用基因工程技术让稻米摇身一变,成为生产人血清白蛋白(HAS)的“种子”。这种特殊水稻,可以制成植物源重组人血清白蛋白注射液(HY1001)。这不是天方夜谭,目前新药已完成三期临床试验,进入审批流程,有望在2025年获批上市,研究团队正在建设年产1200万支注射液的规模化生产基地。

寻找一种安全、高效、可持续的人血清白蛋白生产方法,一直是全球科学家共同面临的重大课题。那么,中国的这一研究成果能缓解人血清白蛋白供应不足吗?“稻米造血”技术是何原理?应怎样看待“植物制造”?

人血清白蛋白需求巨大

用水稻来生产人血清白蛋白不仅是一种科学技术创新,更重要的是,有望满足人们对人血清白蛋白的巨大需求。

人血清白蛋白是由585个氨基酸残基组成的单链蛋白质,是血浆中最丰富的蛋白质。它在肝脏中合成后分泌进入血液,约占血浆总蛋白含量的55%至60%,是一种血液产品。其最重要的生理作用之一是维持血液渗透压,对循环血液容量起稳定调节作用,同时是激素、酶、药物和毒素等物质的运载体。在血液循环中,每5克人血清白蛋白保留循环内水分的能力,相当于100毫升血浆或200毫升全血的功能,能有效起到增加循环血容量和维持血浆胶体渗透压的作用。

从实际应用来看,人血清白蛋白主要有4个用途:一是诊断和治疗疾病;二是辅助生产疫苗;三是作为药物或其他分子的载体;四是增强干细胞治疗的疗效。

具体来说,人血清白蛋白在临床上用于治疗多种病症,包括休克、创伤、出血、脑水肿及损伤引起的颅压升高、急性呼吸窘迫综合征、血液透析、肝脏疾病和低蛋白血症等。健康成年人需要具备正常的人血清白蛋白浓度,才能维持正常的生理功能,这个浓度水平是35~50克/升。如果患上肝硬化、营养不良、肾病综合征和败血症等疾病,血液循环中的人血清白蛋白水平下降,进展为低蛋白血症(住院患者常发生)时,就需要用到人血清白蛋白进行治疗。

人血清白蛋白还是稳定疫苗的重要成分。它有较强的结合能力,可以附着在疫苗表面,避免不必要的聚集和颗粒形成,从而阻止疫苗在生产、配制、储存的整个周期发生不良的非特异性吸附,有效维护疫苗质量。而且,由于具有强大的抗氧化能力,人血清白蛋白能避免疫苗的活性成分发生不良改变。一些疫苗利用人血清白蛋白作为赋形剂(药物制剂中除主药以外的附加物,也称辅料)来实现稳定作用,如麻疹、腮腺炎、水痘和风疹疫苗。

此外,人血清白蛋白是细胞培养基中不可或缺的成分,它能促进多种类型细胞的生长,尤其是干细胞,包括间充质干细胞、胚胎干细胞、诱导性多能干细胞和免疫细胞等。