

863

生物高技术丛书

生物技术药物

马大龙 主编

书馆



科学出版社

“863” 生物高技术丛书

生物技术药物

马大龙 主编

科学出版社

2001

内 容 简 介

本书是“863 生物高技术丛书”之一。

生物技术药物包括细胞因子、重组蛋白质药物、抗体、疫苗和寡核苷酸药物等,主要用于防治肿瘤、心血管疾病、传染病、哮喘、糖尿病、遗传病、心脑血管病、类风湿性关节炎等疑难病症,在临床上已经开始广泛应用,为制药工业带来了革命性的变化。我国自 1986 年实施“863”计划以来,生物技术药物的研究、开发和产业化获得了飞速发展。本书结合我国科学家在生物技术药物研究和开发方面取得的成就,介绍了国际上近 20 年来生物技术药物的研究进展和发展趋势,并对我国在这一领域的研发战略提出了设想。本书旨在普及生物技术药物的知识,启发生物技术药物研究与开发的新思路,推动我国医药生物技术的产业化进程。可供该领域的科研人员、研究生、产业界人士以及其他有兴趣者阅读。

图书在版编目(CIP)数据

生物技术药物/马大龙主编. —北京:科学出版社,2001.2

(“863”生物高技术丛书)

ISBN 7-03-008877-8

I. 生… II. 马… III. 生物制品:药物-概论 IV. R392-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 72047 号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码:100717

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001 年 2 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2001 年 2 月第一次印刷 印张:16

印数:1—3 000 字数:342 000

定价:32.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈北燕〉)

“863”生物高技术丛书编辑委员会

丛书主编：

侯云德 强伯勤 沈倍奋

丛书编委会(按汉语拼音排序)：

陈永福	陈章良	陈 竺	丁 勇	顾健人	侯云德
黄大昉	贾士荣	李育阳	刘 谦	卢兴桂	马大龙
强伯勤	沈倍奋	唐纪良	许智宏	杨胜利	赵国屏

《生物技术药物》编写人员

主 编：

马大龙（北京大学基础医学院，100083）

编著者（按汉语拼音排序）：

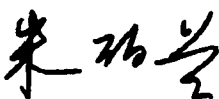
陈光慧	陈志南	高杰英	郭礼和	黄 芳	金伯泉
林锦湖	刘 谦	刘述先	马大龙	阮 力	宋后燕
苏志国	汤 健	王升启	闻玉梅		

丛书序 I

生物技术是 20 世纪末期,在现代分子生物学等生命科学的基础上发展起来的一个新兴独立的技术领域,已被广泛应用于医疗保健、农业生产、食品生产、生物加工、资源开发利用、环境保护,对农牧业、制药业及其相关产业的发展有着深刻的影响,成为全球发展最快的高技术之一。在近 20 余年的时间里,各种生物新技术不断涌现。70 年代创建了重组 DNA 技术和杂交瘤技术之后,动植物转基因技术、细胞大规模培养技术,以及近几年的基因组学、蛋白组学、生物信息学、组合化学、生物芯片技术和自动化药物筛选技术等相继发展起来。可以说,生物技术的范围在不断地扩展,进入了蓬勃发展的新阶段。

我国的生物技术在“国家高技术研究与发展(863)计划”的支持下,经过 15 年全国生物技术科技人员的努力拼搏,在农业生物技术和医药生物技术的研究和开发方面都取得了很大的进展。一方面,我们在研究上取得了一批国际影响的创新成果,并获得一批拥有了自己知识产权的专利;另一方面,在开发上已有一批生物技术产品进入市场,还有相当一批产品正在研究开发中;海洋生物技术和环境生物技术也已起步。目前,生物技术研究产业化已引起了全社会的关注,并将成为我国 21 世纪的一个新兴支柱产业。

在辞别 20 世纪,迈入 21 世纪之际,“863”计划生物领域专家委员会回顾我国生物技术发展历程,展望生物技术发展前景,编写了“‘863’生物高技术丛书”。借此机会,我希望所有从事生物技术研究 and 开发的科技人员,要进一步团结拼搏,增强创新意识,注重成果转化,为我国生物技术不断发展壮大做出新的贡献!

科学技术部 部长 

2000 年 7 月 15 日

丛书序 II

生物技术是 20 世纪末人类科技史中最令人瞩目的高新技术,为人类解决疾病防治、人口膨胀、食物短缺、能源匮乏、环境污染等一系列问题带来了希望。国际上科学家和企业家公认,信息技术和生物技术是 21 世纪关系到国家命运的关键技术和作为创新产业的经济增长增长点。

生物技术是指有机体的操作技术。它从史前时代起就一直为人类所开发利用,造福于人类。在我国的悠久历史中,传统的生物技术在经济的发展中一直起重要作用,特别是农业。据传,在石器时代的早期,神农氏曾传授人民如何种植谷物,并实行轮作制度;在石器时代的后期,我国早就善于酒精发酵;在公元前 221 年的周代后期,我国就能做豆腐并酿制酱油和醋,其所用的基本技术沿用至今。公元前 200 年,在我国最早的诗集——《诗经》中就提到过采用厌氧菌进行亚麻浸渍处理。早在 16 世纪,我国的医生就知道,被疯狗咬可以传播狂犬病。公元 10 世纪,就有了预防天花的活疫苗,到了明朝(1368~1644),这种疫苗就广泛用于大量人群接种,此后,这种疫苗接种技术通过有名的丝绸之路传入欧洲国家。

1953 年 Watson 和 Crick 提出了脱氧核糖核酸(DNA)的双螺旋结构模型,阐明了它是遗传信息的携带者,从而开辟了现代分子生物学的新纪元。DNA 分子是所有生命机体发育和繁殖的蓝本。众所周知,一切生命活动主要是蛋白质的功能,而蛋白质是由基因编码的。60 年代初就破译了“遗传密码”。生命现象千姿百态,但生命体的本质却有高度的一致性。它们的蛋白质都是由 20 种氨基酸以肽链连接而成,核酸都由 4 种核苷酸以磷酸链构成,其遗传密码在整个生物界也基本一致。于 70 年代,科学家们发展了一种新技术,也就是众所周知的 DNA 重组技术。它向人们提供了一种手段,人们可以在试管内,根据人们的意愿来操作基因、改造基因,新的基因信息可以转入一种简单的生命体中,如大肠杆菌,或转入另一种机体,借以提供一种手段来改造谷物和家畜品种,或生产有效药物,制作疫苗和一系列自然蛋白质,或进行基因治疗。显然,新生物技术是一场革命,是生产力的一次解放,被认为是 20 世纪人类的一项最伟大贡献,它必将深刻地促进世界经济的发展。

广义的新生物技术包括基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程,但新技术的核心是基因工程技术,它能带动其他生物技术的发展,最具有革命性。

近 20 年来,国际上生物技术飞跃发展,特别是基因操作技术、生物治疗技术、转基因动植物技术、人类和其他生命体基因组工程、基因治疗技术、蛋白质工程技术、生物信息技术、生物芯片技术等。生物技术的创新正在带动着生物技术巨大产业的发展,它包括基因药物、重组疫苗、生物芯片、生物反应器、基因工程抗体、基因治疗与细胞治疗、组织工程、转基因农作物、兽用生物制品、生物技术饲料、胚胎移植工程、基因工程微生物农药、环保、海洋生物技术,以及现代生物技术对发酵、制药、轻工食品等传统产业的改造等领域。

目前,生物技术产业与信息产业相比较还处于发展初期,至 1998 年全世界共有生物技术公司 3600 余家,主要集中在美国和欧洲,其中年产值超过 10 亿美元的有约 20 家。

生物技术产业在 20 年中市场总值增加了 50 多倍;涨幅最快是在近 10 年,例如美国在 1980 年生物技术产品的销售额还处于零增长,1991 年达到 59 亿美元,1996 年为 101 亿美元,1998 年增至 147 亿美元;目前,生物技术仍保持 25% 左右的增长速度,20% 左右的融资率和 12.5% 就业增长率以及 8.76% 平均股市涨幅。另一方面,也要看到,美国的 1300 余家生物技术公司中上市公司为 300 家,而赢利的公司约为 20 家,这是由于生物技术产品的研究和开发周期较长,因此从整体看生物技术产业还处在投入阶段。从另一方面来看,尽管美国公司的赢利公司不多,但赢利公司的数量却在稳步上升。

1999 年全球生物技术产品的总销售额约为 500 亿美元,而产生的间接经济效益超过 3000 亿美元,全球有一半以上的人直接享用过生物技术产品。其主要产品为医药产品、农产品和食品。

我国自 1986 年实施“863”计划以来的 15 年中,现代生物技术的开发与研究与产业化进入飞速发展阶段:二系法杂交稻的开发与推广对我国的粮食增产起了重要作用,2000 年已推广 5000 万亩以上。1993 年我国第一例转基因作物抗病毒烟草进入了大田试验。1997 年第一例转基因耐贮存番茄获准进行商品化生产,至 1999 年 5 月共有 6 种转基因作物其产品投放市场。2000 年我国转基因抗虫棉花种植面积超过 550 万亩。1990 年我国研制了第一例转基因家畜,1991 年山羊克隆获得成功,生物技术饲料添加剂已经实现了规模化生产。我国自 1989 年第一种基因药物——重组 $\alpha 1b$ 干扰素获准投放市场以来,至 1999 年我国已有 18 种基因药物和疫苗获准进行商业化生产,另有 26 种基因药物处于临床前或临床 I、II 期试验,我国生物技术医药产业已初具规模。我国已列为人类基因组计划国际大协作的成员国,承担完成 1% 的任务,美、英、日、法、德、中科学家于 2000 年 6 月 26 日宣布人类基因组全部 DNA 序列的工作框架图已经完成。我国在国际上首先发现神经性耳聋的基因,基因治疗已有 4 个项目进入临床试验阶段;生物芯片技术的开发与产业化正在与国际上同步发展。15 年来我国在生物技术领域中取得的成就是举世瞩目的,同时还培养了一大批中青年科技人才,为下世纪初 S-863 计划的实施和生物高技术产业化奠定了扎实的基础,也将为下世纪初我国的经济建设做出应有的贡献。

本丛书是在科学技术部中国生物工程开发中心、“863”计划生物技术领域专家委员会的领导下,由在第一线从事“863”生物高技术研究开发的科技人员撰写的系列丛书。本丛书包括了农、医生物技术的各个方面,不仅基本上概括了近 10 年来国际上的研究进展和发展趋势,而且还全面反映了我国“863”计划实施 15 年来在生物技术领域取得的进展和成果。本丛书的出版无疑将进一步推动我国生物技术开发研究和产业化的进程,促进我国经济的持续发展。同时,本丛书也是培养新一代青年生物技术科学家的重要教科书。



2000 年 1 月 16 日

前 言

生物技术约有三分之二用于医药,它给制药工业带来了革命性变化。1982年第一个基因工程产品——人胰岛素投入市场,标志着现代生物技术医药产业的兴起。此后16年中,有56种生物技术药物进入市场,这些药物已使6000多万病人受益。至1998年全世界上市的生物技术药品有65个,占有所有药物总量的6%,新药总量的14%。预计在5年内将超过20%,因为还有700多种生物技术药物正在进行临床试验,2600多种在实验室研究阶段。据美国技术评估局与日本长期信用银行预测,2000年全世界生物药物的销售额将超过200亿美元。由此可见,生物制药将有很大的发展空间。

生物技术药物开发的主要种类包括细胞因子、抗体、疫苗和寡核苷酸药物;主要对象是防治肿瘤、心血管疾病、传染病、哮喘、糖尿病、遗传病、类风湿性关节炎、卒中等;此外,生物技术药物也用于降低外科手术的出血、促进伤口的愈合和防止器官移植的排斥。

我国是世界上生物资源最丰富的国家之一,因此,发展生物技术有得天独厚的优势。我国也是世界上生物技术产品的最大市场,人类医疗产品将占国际贸易市场的30%。我国巨大的生物技术市场将为我国的生物技术药物产业的发展带来新的机遇。

我国自1986年实施“863”计划以来,生物技术药物的研究和产业化获得了飞速发展。近15年来,我国有617家从事生物技术的公司,其中有81家从事生物技术药物的生产;至1998年已有14个基因工程药物,3个基因工程疫苗和数十个基因重组诊断试剂投放市场;另有26种基因工程药物处于临床前或临床Ⅰ、Ⅱ期试验。我国医学生物技术产业的迅速发展,产品的销售额也正大幅度增加,1996年我国生物技术产品的销售额达到了120亿人民币,与10年前相比增加了50倍;其中基因药物从1996年的2.2亿元到1998年的7.2亿元,年增长率高达80%,预计2000年销售额可达22.8亿元。15年来我国生物技术药物开发和研究取得的进展为下世纪初进一步实施S-863计划和生物技术药物产业化奠定了扎实的基础。

本书共分12章,均由工作在第一线的著名专家撰写,基本上概括了国际上近20年来生物技术药物的研究进展和发展趋势,也全面反映了“863”计划实施15年来我国科学家在生物技术药物开发与研究方面取得的主要成就以及对我国国民经济建设做出的杰出贡献。本书的出版必将进一步推动我国生物技术药物研究和开发以及产业化的进程。

侯云德

2000年1月于北京

目 录

丛书序 I

丛书序 II

前 言

第一章 重组激素类药物	黄 芳, 郭礼和 (1)
一、概述	(1)
二、蛋白质类激素的结构与功能特点	(1)
(一) 胰岛素的结构与功能特点	(1)
(二) 生长激素的结构与功能	(3)
三、重组激素药物开发现状	(5)
四、我国重组激素药物的开发战略	(7)
第二章 重组细胞因子药物	马大龙 (9)
一、概述	(9)
(一) 干扰素	(9)
(二) 集落刺激因子	(10)
(三) 白细胞介素	(10)
(四) 肿瘤坏死因子	(10)
(五) 趋化因子	(10)
(六) 转化生长因子 β	(11)
(七) 生长因子	(11)
二、细胞因子的结构与功能特点	(11)
(一) 细胞因子结构	(11)
(二) 细胞因子受体结构	(11)
(三) 生物学活性	(12)
(四) 细胞因子的病理效应	(14)
三、重组细胞因子药物开发现状	(15)
(一) 干扰素	(16)
(二) 红细胞生成素	(18)
(三) G-CSF	(18)
(四) GM-CSF	(19)
(五) 干细胞因子	(20)
(六) 表皮生长因子	(20)
(七) 碱性成纤维细胞生长因子	(21)
(八) IL-2	(22)
(九) IL-11	(22)

四、我国细胞因子药物开发战略	(23)
第三章 重组溶血栓药物	宋后燕 (26)
一、概述	(26)
二、纤溶酶原的结构与功能	(26)
(一) Plg 的结构与功能	(27)
(二) Plg 的激活	(28)
三、重组溶血栓药物	(29)
(一) 常用溶血栓药物	(29)
(二) 新型溶血栓药物	(33)
(三) 溶栓辅助药物	(37)
四、我国重组溶栓类药物研制开发的现状	(38)
(一) rt-PA 及其衍生物的研制	(38)
(二) rScu-PA 及其衍生物的研制	(39)
(三) 注射用重组链激酶的研制, 开发和产业化生产	(40)
(四) 注射用重组葡激酶 (r-SAK) 及其衍生物的研制	(41)
第四章 人血液代用品	刘 谦, 苏志国, 林锦湖 (44)
一、概述	(44)
二、血液主要成分的结构和功能特点	(45)
(一) 血浆	(45)
(二) 血细胞	(46)
(三) 血液的临床应用——输血	(49)
三、生物技术血液代用品的开发现状	(50)
(一) 开展人血液代用品研究的重大意义	(50)
(二) 生物技术血液代用品的研究开发进展	(52)
四、修饰血红蛋白作为血液代用品的有关特性和要求	(61)
(一) 影响血液代用品产品的主要因素	(61)
(二) 修饰血红蛋白作为携氧剂的产品质量控制原则	(62)
第五章 治疗性抗体	陈志南 (65)
一、概述	(65)
(一) 抗体分子的基本结构	(65)
(二) 抗体分子的生物学功能	(65)
(三) 抗体分子的治疗作用	(66)
二、抗体的分类、结构、功能特点及研究现状	(68)
(一) 多克隆抗体	(68)
(二) 单克隆抗体	(69)
(三) 基因工程抗体	(70)
三、治疗性抗体的开发现状	(80)
四、我国治疗性抗体的开发战略	(84)
第六章 重组可溶性受体和黏附分子药物	金伯泉, 马大龙 (87)

一、概述	(87)
二、细胞受体的种类和结构功能特点	(88)
(一) 细胞因子受体	(88)
(二) 免疫球蛋白 Fc 受体	(90)
(三) 补体受体	(91)
(四) 抗原受体	(91)
三、黏附分子的种类和结构功能特点	(91)
(一) 整合素家族	(92)
(二) 免疫球蛋白超家族	(95)
(三) 选择素家族	(97)
(四) 钙黏附蛋白家族	(98)
四、重组可溶性受体和黏附分子药物的开发现状	(99)
(一) 肿瘤坏死因子受体	(100)
(二) 细胞间黏附分子 1	(100)
(三) 补体受体 1	(101)
(四) IL-4 受体	(102)
(五) LFA-3	(102)
(六) CTLA-4	(103)
(七) CD40 配体	(104)
第七章 反义寡核苷酸药物	王升启 (106)
一、概述	(106)
二、反义寡核苷酸的种类	(106)
(一) 硫代反义寡核苷酸	(106)
(二) 2'-甲氧/乙氧基反义寡核苷酸	(106)
(三) 肽核酸 (PNA)	(107)
(四) 其他	(107)
三、反义寡核苷酸药物的开发现状	(107)
(一) 大规模制备	(107)
(二) 化学修饰	(107)
(三) 纯化	(110)
(四) 质控	(112)
(五) 药效学评价	(114)
(六) 药代动力学研究	(114)
(七) 毒性及安全性	(117)
(八) 临床研究	(118)
四、我国反义寡核苷酸药物的开发战略	(119)
(一) 高通量筛选及活性评价	(120)
(二) 中试	(120)
第八章 基因药物	汤 健, 陈光慧 (123)

一、概述·····	(123)
二、基因转移体系·····	(124)
(一) 病毒介导的基因转移·····	(124)
(二) 非病毒介导的基因转移·····	(127)
(三) 阳离子脂质体·····	(128)
(四) 病毒脂质体·····	(129)
三、基因药物作用的靶器官·····	(130)
(一) 骨骼肌·····	(130)
(二) 呼吸道和肺·····	(132)
(三) 皮肤·····	(132)
(四) 其他途径·····	(132)
四、基因药物的应用·····	(133)
(一) 梗塞性血管病·····	(133)
(二) 高血压病和心肌肥厚的治疗·····	(134)
(三) 动脉粥样硬化和再狭窄的治疗·····	(135)
(四) 肿瘤的治疗·····	(136)
(五) 贫血·····	(138)
(六) 糖尿病和肥胖症·····	(139)
(七) 关节炎·····	(140)
(八) 其他疾病·····	(140)
五、问题与展望·····	(141)
(一) 基因转移效率·····	(141)
(二) 安全性·····	(142)
(三) 可控性·····	(143)
(四) 发展新型的基因药物·····	(143)
第九章 基因工程病毒疫苗····· 阮 力	(147)
一、概述·····	(147)
二、基因工程病毒疫苗的种类·····	(149)
(一) 基因工程疫苗·····	(149)
(二) 遗传重组疫苗·····	(152)
(三) 合成肽疫苗·····	(153)
(四) 抗独特型抗体疫苗·····	(153)
(五) 微胶囊疫苗·····	(154)
三、基因工程病毒疫苗的开发现状·····	(154)
(一) 急需研制的基因工程病毒疫苗·····	(154)
(二) 值得使用基因工程技术进行改造的传统病毒疫苗·····	(155)
(三) 重要病毒性疾病基因工程疫苗研究进展·····	(155)
四、我国基因工程病毒疫苗的开发战略·····	(162)
(一) 首先要明确基因工程病毒疫苗在整个病毒疫苗研究开发中的地位和任务·····	(163)

(二) 目标的选择要以社会 and 市场需求为导向	(163)
(三) 加强新型疫苗的基础研究	(163)
第十章 基因工程菌苗研究的现状与发展	高杰英 (170)
一、概述	(170)
二、目前应用的菌苗及其存在问题	(172)
(一) 目前应用菌苗的类别	(172)
(二) 研制菌苗的新方法	(174)
(三) 理想菌苗的条件	(175)
三、重要细菌基因工程苗的研究进展	(176)
(一) 霍乱菌苗	(176)
(二) 痢疾菌苗	(178)
(三) 产毒性大肠杆菌苗	(180)
(四) 肠出血性大肠杆菌苗 (EHEC 苗)	(181)
(五) 伤寒杆菌	(181)
(六) 空肠弯曲菌苗	(182)
(七) 幽门螺杆菌苗	(183)
(八) 结核菌苗	(183)
(九) 嗜血流感杆菌苗 (Hib)	(184)
(十) 莱姆病菌苗	(185)
(十一) 细菌的 DNA 苗	(186)
四、基因工程菌苗开发战略的几点考虑	(187)
第十一章 基因工程寄生虫疫苗	刘述先 (191)
一、概述	(191)
二、基因工程寄生虫疫苗的种类及研究现状	(192)
(一) 疟疾疫苗	(192)
(二) 利什曼病疫苗	(196)
(三) 血吸虫病疫苗	(198)
(四) 其他蠕虫疫苗和其他原虫疫苗	(203)
三、基因工程寄生虫疫苗研制的前景及展望	(207)
第十二章 治疗性疫苗	闻玉梅 (217)
一、概述	(217)
(一) 治疗性疫苗发展的基础	(217)
(二) 治疗性疫苗的特点	(218)
二、治疗性疫苗的种类	(219)
(一) 非特异性治疗性疫苗	(219)
(二) 细菌型治疗性疫苗	(219)
(三) 病毒型治疗性疫苗	(220)
(四) 裸核酸型治疗性疫苗	(221)
三、乙型肝炎复合物型治疗性疫苗	(224)

(一) 乙型肝炎治疗性疫苗的研究及发展·····	(224)
(二) 免疫复合物型乙型肝炎治疗性疫苗·····	(225)
四、治疗性疫苗的开发现状·····	(227)
五、我国治疗性疫苗的开发战略·····	(228)

重组激素类药物

一、概述

激素是由内分泌腺或特异细胞产生的含量极少的一类生物分子,经血液循环到靶组织,作为一种化学信使或信号分子引发专一的生理效应(Norman and Litwack 1997)。依据化学结构,激素可分为三大类:多肽蛋白类激素、类固醇激素和氨基酸类激素。此外还有些激素是脂肪酸的衍生物,不属于上述三大类的范围。已知的激素约有 130 种,仍有新的激素被不断地发现。

重组的概念是体外分离和操作基因,重组激素类药物是指用基因工程的手段生产的药物,显然是针对多肽蛋白类激素而言。目前已批准上市的重组激素类药物有重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)、胰岛素(insulin)、人促卵泡激素(recombinant human follicular stimulating hormone, rhFSH)等。本章以重组人生长激素和胰岛素为例对重组激素类药物予以阐述。

二、蛋白质类激素的结构与功能特点

(一) 胰岛素的结构与功能特点

1921 年,Banting FG 和 Best C 从胰脏中分离出胰岛素(insulin),它是多肽蛋白类激素家族中的第一个成员。1955 年 Sanger F 首次报道了胰岛素的氨基酸序列,从此胰岛素成为蛋白质化学中的里程碑。1969 年,Crowfoot-Hodgkin D 等确定了胰岛素的三维结构。1979 年,Rutter W 和 Goodman H 克隆了胰岛素的基因。Banting FG、Sanger F、Crowfoot-Hodgkin D 也因此荣获了诺贝尔奖。

胰岛素以前胰岛素原的形式在胰脏胰岛的 β 细胞内合成。前胰岛素原由前导序列(信号肽,长约 23 个氨基酸残基),B 链(含 30 个氨基酸残基),C 肽(即连接序列,含 25~38 个氨基酸残基)和 A 链(含 21 个氨基酸残基)组成。经过跨膜运输,前导序列被裂解生成胰岛素原。之后在高尔基体内,进一步形成二硫键,切除 C 肽,产生成熟的胰岛素,分泌到细胞外,进入血液循环。胰岛素和 C 肽是按 1:1 摩尔比分泌到血液中,对使用外源胰岛素治疗糖尿病的病人,胰岛分泌内源胰岛素功能可通过病人血液 C 肽含量测定予以确定。人胰岛素原的一级结构见图 1.1。

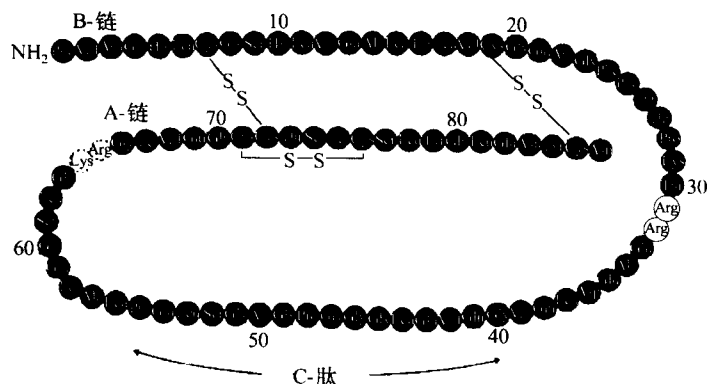


图 1.1 人胰岛素原的氨基酸序列。虚线圆圈表示肽酶裂解位点,裂解产生成熟的胰岛素和自由 C 肽。B 链和 A 链长分别为 30 和 21 个氨基酸残基。C 肽长为 31 个氨基酸残基。A 链链内、B 链及 A 链链间的三对二硫键标识在图上。(摘自 Hormones ,Anthony W. Norman and Gerald Litwack)

成熟的胰岛素由 A 链和 B 链组成,包括 51 个氨基酸残基和三对二硫键,分子质量为 5700~6100Da,介于大的多肽和小的蛋白之间。已确定 72 种脊椎动物胰岛素的氨基酸序列,51 个氨基酸残基中有 34 个位点表现出氨基酸的替换而不丢失生物活性。通过结构与功能的分析研究,进化中的保守位点包括:三对二硫键的精确位置;A 链的 N 末端和 C 末端;B 链 C 末端的疏水性残基(23~26 位)。这些位点决定了与胰岛素受体结合的专一性。胰岛素以单体、二聚体、三聚体、甚至四聚体的形式存在。单体的三级结构见图 1.2。在体内,胰岛素的半衰期为 3~5 分钟,主要在肝脏和肾脏里,通过受体介导的内吞作用来降低血液中的胰岛素浓度。

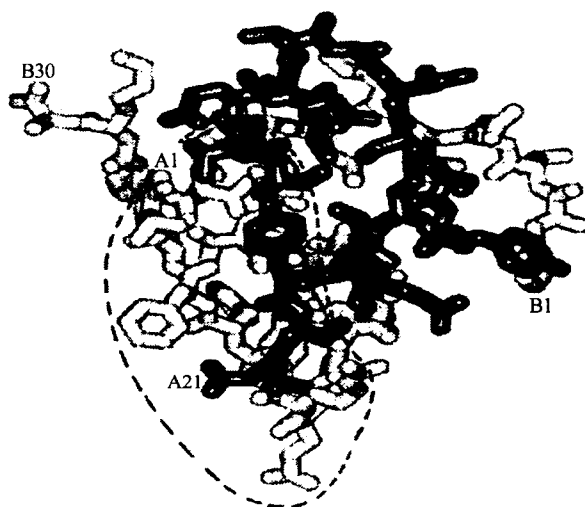


图 1.2 胰岛素单体的三级结构。所有氨基酸残基以完整的带侧链的形式表示。深色为 A 链,浅色为 B 链。虚线部分代表胰岛素分子表面同受体结合的区域。(摘自 Hormones ,Anthony W. Norman and Gerald Litwack)