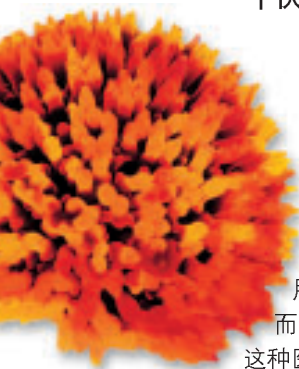


# 诺维信公司将基因重组技术应用到细胞培养基的市场

诺维信公司由于兼并了Delta生物技术有限公司而集聚了进入生物药品组分(生物医药)制造行业的力量。这项兼并活动显示了诺维信公司对于生物药品组分(生物医药)领域的承诺。生物药品组分(生物医药)的生产是帮助生物药品公司们开发或生产振奋人心的新医药品的一个快速增长的市场。



诺维信公司依靠自身在工业酶制剂的经验，将进入利用 *Aspergillus* (曲霉菌) 生产重组人血清白蛋白的哺乳动物细胞培养基领域。

当今使用的很多医药品以及更多正在开发的医药品并不是用传统的方法制造的。它们不是用化学的方法合成或分离得到，而是使用哺乳动物的细胞生产的。这种医药品包括了疫苗、激素、单克隆抗体、抗癌剂、生长因子和治疗血友病的因子 VIII。

在这类生物药品的制造中所使用的细胞是从许多种类的哺乳动物，包括仓鼠、大鼠、非人类的灵长类动物和人类得到的。但是，许多培养基的共同特点是应用从人类或牛的白蛋白而得到的。这是由于这些白蛋白具有模拟这种细胞原来生活环境的能力。

## 广大的市场

人类和牛血浆白蛋白的市场是很大的。诺维信公司生物技术业务开发部 Svend Petersen 说：“我们估计，每年用于细胞培养基组分的牛血清白蛋白和人类血清白蛋白的数量达到数十吨之多。但是，市场的驱动将逐步迫使许多生物药品制造公司不再使用这种白蛋白，除非它们得到了安全的基因重组产品的供应，而我们相信这就是我们能够做到的。”

Svend Petersen 还说“从全球来说，500 多种生物药品的产品正在进行开发，而其中有很大部分会由于在细胞培养基中加入血清白蛋白而得到好处。”

## 基因重组技术

区分用于细胞培养基的各种来源的白蛋白是很重要的。传统上，这种白蛋白是从牛血液得到的，或者是从人类提供的血浆得到的。但是，在过去的十年以来，被人们称为基因重组人类血清白蛋白 (rHSA) 的物质已经能够得到供应了。

基因重组技术就是用智慧的基因工程，将一种特殊的蛋白质的基因(在这里的场合就是人类血清白蛋白)植入一个细菌、酵母或真菌的细胞里。这个细胞可以被处理而使得其主要地表达在要所大量需求的蛋白质中。然后再将这种蛋白质加以回收和提纯。基因重组人类血清白蛋白比起从动物得到的白蛋白来具有一系列的优越性，特别是它不会含有潜在的病原体，如各种病毒和朊病毒；朊病毒是引起脑部病变，如牛的脑部海绵状病变 (BSE，即疯牛病) 和克雅氏病的原因。

## 诺维信公司和基因重组人类血清白蛋白 (rHSA)

诺维信公司进入基因重组人类血清白蛋白领域的竞争的第一步就是将原来为酶的生产所开发的基因重组技术的平台应用到人类血清白蛋白的生产上。诺维信公司目前正在以实验室规模在真菌曲霉中生产基因重组人类血清白蛋白。这个项目所取得的成就已经引向其他几个项目的启动。这些项目包括 Delta 生物技

术有限公司的兼并(现在改名为诺维信-戴尔塔有限公司)；以及与 Celliance 公司合作协议的建立。后者的目的是为了向未来的顾客提供诺维信公司生产的基因重组人类血清白蛋白的样品。

诺维信公司生物技术业务开发部的另一位从事诺维信-戴尔塔有限公司的工作的 Charlotte Hummer Vad 说：“Delta 生物技术有限公司是一家英国的从事用微生物来研究、开发和生产基因重组蛋白质的技术公司。它的领先产品名叫 Recombumin®。这个产品是一种得到食品和药品管理局批准的高纯度基因重组人类血清白蛋白。”

“Recombumin 与诺维信公司自己生产的产品的不同之处是 Recombumin 可以用作一种赋形剂，而诺维信公司自己生产的产品是用作哺乳动物细胞的培养介质的。赋形剂是一种能够使药品组分稳定而防止其降解的物料。因此将基因重组人类血清白蛋白加入生物药品里会延长该生物药品的货架寿命，并能加强药品的效能。”

赋形剂必须有非常高的纯度，尤其是要考虑到某些生物药品是要直接输入人体的血液循环系统的。

## 与 Celliance 公司的合作协议

Celliance 公司是一家具有 50 年从事蛋白质分级分离专业经验，重点放在细胞培养和诊断用产品的美国生物技术公



诺维信-戴尔塔有限公司生产的白蛋白表达在面包酵母菌上，并作为赋形剂使用，例如，作为麻疹-腮腺炎-风疹疫苗的稳定剂使用。

司。它是世界上最大的，占全球市场约60%的牛血清白蛋白的生产企业。它的名称为Probumin®的牛血清白蛋白产品有40多个不同等级。但是它并没有基因重组人类血清白蛋白的产品。

曾经与 Celliance 公司进行紧密合作的 Caspar Foghsgaard 对于订立合作协议的目的进行解释说：“这项合作的重点问题是如何使基因重组人类血清白蛋白推向市场的工作做得最好的。诺维信公司的意图是扩大它的基于曲霉的基因重组人类血清白蛋白的生产。而我们要以赛连斯公司的专业经验来将这种产品推向市场，并提供解决各种问题的技术服务。”

Charlotte Hummer Vad 补充说：“Delta 生物技术有限公司的兼并以及与 Celliance 公司的联盟意味着诺维信公司将在生产生物药品的组分的行业中有很强地位；能够提供多种等级的基因重组人类血清白蛋白。

### 市场的驱动因素

正如前面所述，大量的用提取方法得到的牛血清白蛋白和人体血清白蛋白正在被各公司用作细胞培养基的组分。但是对于这种组分可能引起的病毒和朊病毒传输的顾虑正在驱动这些公司要求它们从生产它们的产品所应用的细胞培养基里去去除牛血清白蛋白和未经过基因重组的人体血清白蛋白。

举例来说，一些公司在生产治疗血

友病的 VIII 因子时已经逐步地将牛血清白蛋白转变为人体血清白蛋白，而且有几家公司用糖类，如蔗糖作为 VIII 因子的稳定剂。

Caspar Foghsgaard 说：“使用不含白蛋白的工艺方法的问题是这种工艺方法不如使用白蛋白的工艺方法好。但是有些公司因为惧怕病原体的传输而已经推动了这种转变，特别是当 20 世纪 80 年代患病人口受到人免疫缺陷病毒 (HIV) 严重影响的时候在血友病的治疗方面；以及在 20 世纪 90 年代的丙型肝炎病毒的传输方面更是如此；虽然在这些场合，问题并不是应该由白蛋白负责的。”

“对因子 VII 的生产者显而易见的解决方案就是利用重组人血清白蛋白应用于细胞培养基或是辅料。重组人血清白蛋白消除了动物源性的白蛋白在病原传染时的困扰。”

### 未来的展望

基于细胞培养的有力地针对专门疾病的医药品的快速发展是当今医药科技界的一个令人鼓舞的趋势。这种趋势意味着，发展是朝着按照特定发生的病人的情况而专门定做的小批量个人化医药品而进行的。

与这种趋势相关联的是为生产复杂大分子药品而提供作为细胞培养基介质的必要组分的更为纯粹形式的基因重组人血清白蛋白的发展。●

### 人体血清白蛋白

肝脏产生的人体血清白蛋白是人体血浆中最为丰富的蛋白质，并且能够满足身体的各种要求，包括保持正常体液分布所需要的渗透压力，以及作为其他分子，如激素、脂质、维生素和离子的传输系统。

它还具有作为细胞培养基组分的一系列用处；其中最为重要的是连接和稳定这个系统中的几种分子和离子。它还起着作为重要分子的抗氧化剂和进出细胞的传输者的作用。此外，它还能使产生的产物保持稳定，并且避免它们黏附在容器的壁和其他表面上。

更多信息，请联系

Charlotte Hummer Vad  
chuv@novozymes.com