

生物制药技术



第四章 酶工程制药

General

酶工程制药

Introduction

- ➔ 1 药用酶
- 2 酶法生产药物
- 3 基于酶抑制的药物

酶在疾病治疗和预防方面的应用（一）

酶 种	用 途
α -淀粉酶	治疗消化不良、食欲不振
脂肪酶	治疗消化不良、食欲不振；预防及治疗高血脂
蛋白酶	治疗消化不良；消炎；降血压
溶菌酶	消炎，止痛
胶原酶	消炎，化脓，椎间盘突出
尿激酶	溶血栓
链激酶	溶血栓
纳豆激酶	溶血栓
纤溶酶	溶血栓
蝮蛇溶栓酶	溶血栓
蚓激酶	溶血栓

酶在疾病治疗和预防方面的应用（二）

L-精氨酸酶	治疗癌症
L-组氨酸酶	治疗癌症
L-蛋氨酸酶	治疗癌症
L-谷氨酰胺酶	治疗癌症
L-天冬酰胺酶	治疗癌症
乳糖酶	治疗乳糖酶缺乏症
乙醇脱氢酶	治疗酒精中毒
SOD	抗氧化、抗辐射、治疗皮肤炎、氧中毒等
右旋糖酐酶	治疗龋齿
脲酶	治疗肾病
凝血酶	止血
弹性蛋白酶	降血脂

助消化类酶



含糖胃蛋白酶 哈尔滨华瑞生化药业有限责任公司 2009-3-18
留言咨询
产品类别：西药产品消化系统用药
产品功效：助消化药。用于胃蛋白酶缺乏或病后消化机能减退引起的消化不良症。



溶菌酶

产品优势： 人体相容性最好的具杀菌作用的天然抗感染药物；
主治功能： 临床用于急性咽喉炎，口腔粘膜溃疡，咳嗽困难。急性牙周炎、牙龈炎、慢性鼻炎、鼻窦炎，各种上呼吸道感染及流感的辅助治疗。



战痘精灵溶菌酶祛痘洁面乳

胶原酶

药品名称：胶原酶

英文名：collagenase for injection

适应症：用于经保守疗法无效的腰椎间盘突出

功能：水解天然胶原蛋白，从而溶解椎间盘突出的髓核和纤维环



药用酶——链激酶

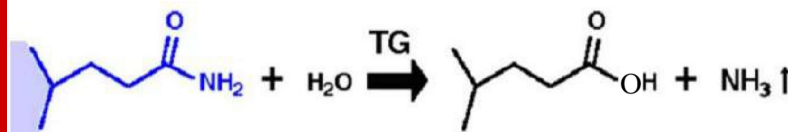
r-SK
↓
纤溶酶原 → 纤溶酶
↓
水不溶纤维蛋白 → 水溶性多肽
(血栓主要基质) (血栓溶解)

溶栓原理



上海实验医大生物技术有限公司注射用重组链激酶

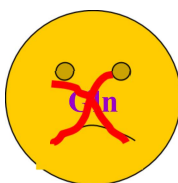
谷氨酰胺酶的抗癌机理



TG, Transglutaminase 谷氨酰胺酶



正常细胞

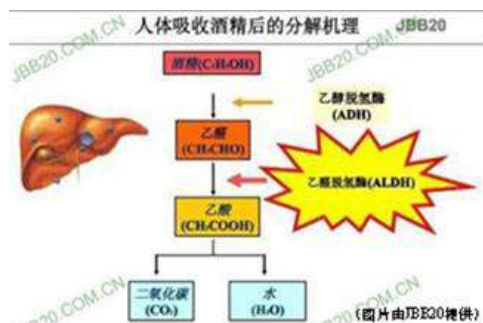


癌细胞

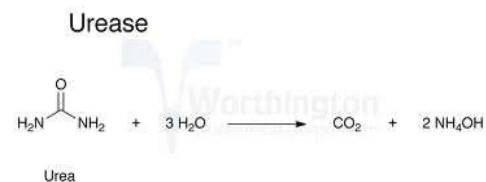
乳糖酶



乙醇脱氢酶



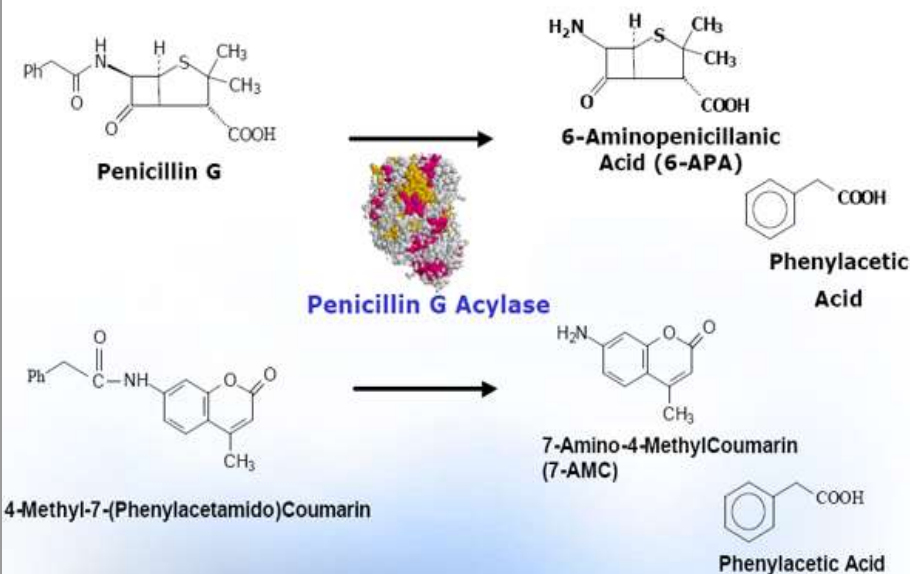
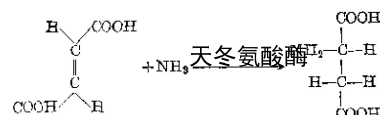
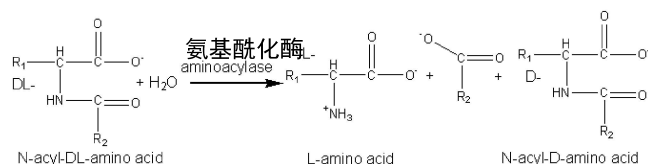
脲酶



- 酶的生产
酶的修饰
酶的纯化
- 1 药用酶
 - 2 酶法生产药物
 - 3 基于酶抑制的药物

酶在药物制造方面的主要应用

酶种	应用
蛋白酶	制造水解蛋白、氨基酸
糖化酶	制造葡萄糖
5'-磷酸二酯酶	制造5'-核苷酸
脂肪酶	合成青霉素G前体肽
无色杆菌蛋白酶	由猪胰岛素制造人胰岛素
青霉素酰化酶	制造半合成青霉素和头孢霉素
氨基酰化酶	拆分酰化D,L-氨基酸酯为L-氨基酸
天冬氨酸酶	由反丁烯二酸制造L-天冬氨酸
β-酪氨酸酶	制造多巴

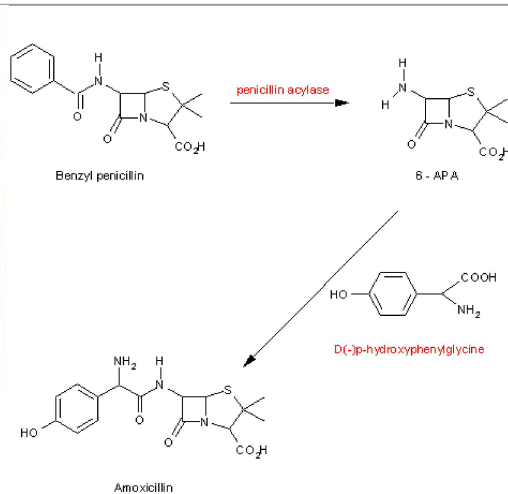


酶在药物制造方面的应用 抗生素

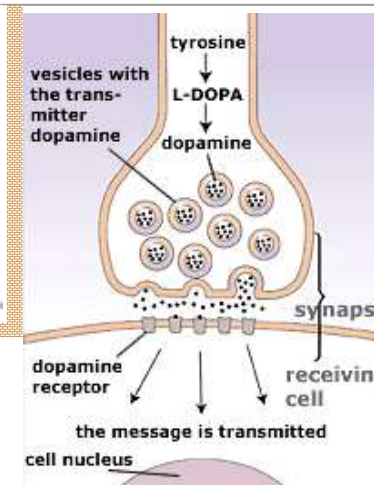
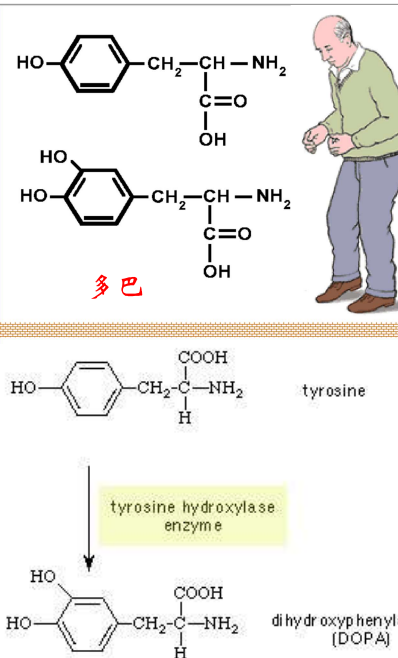


青霉素酰化酶

生产β-内酰胺环抗生素衍生物，即青霉素和头孢霉素衍生物



酶在药物制造方面的应用 多巴



β-酪氨酸酶

催化多巴和多巴胺的合成

General

酶工程制药

Introduction

- 1 药用酶
- 2 酶法生产药物
- 3 基于酶抑制的药物

酶的固定化
非水相酶催化

目前用于工业化生产的主要固定化酶

固定化酶	固定化方法	产品	备注
氨基酰化酶	DEAE-葡聚糖凝胶离子结合法	L-氨基酸	第一个用于工业化生产
葡萄糖异构酶	热处理法或其它	果葡糖浆	生产规模最大
天冬氨酸酶	聚丙烯酰胺凝胶直接包埋含酶菌体或离子结合法固定酶	天冬氨酸	
青霉素酰化酶	琼脂糖凝胶包埋	半合成青霉素和头孢霉素	工业上广泛应用
延胡索酸酶	聚丙烯酰胺凝胶直接包埋含酶菌体	L-苹果酸	
天冬氨酸β脱羧酶	凝胶包埋含酶菌体	L-丙氨酸	

非水相催化

与传统的酶在水相溶液中的催化不同，某些酶在有机溶剂中也可起催化作用，这种酶的催化称为非水相催化。

- 底物专一性
- 对映体选择性
- 区域选择性
- 键选择性
- 热稳定性

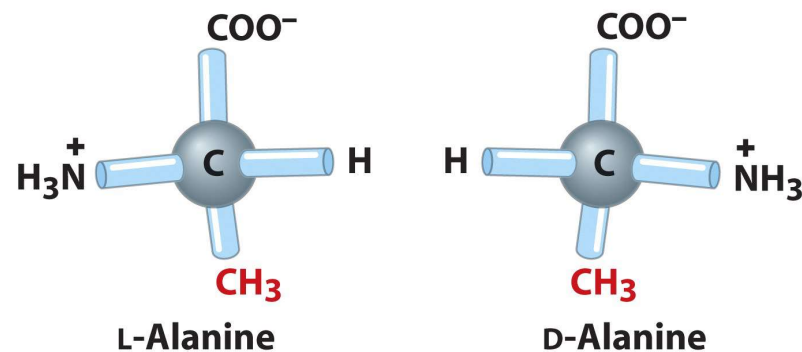
某些酶在有机介质中和水溶液中的热稳定性

酶	介质条件	热稳定性
猪胰脂肪酶	三丁酸甘油酯 水, pH 7.0	$T_{1/2} < 26$ h $T_{1/2} < 2$ min
酵母脂肪酶	三丁酸甘油酯/庚醇 水, pH 7.0	$T_{1/2} = 1.5$ h $T_{1/2} < 2$ min
蛋清白脂肪酶	甲苯, 90℃, 400 h	活力剩余 40%
胰凝乳蛋白酶	n-辛烷, 100℃ 水, pH 8.0, 55℃	$T_{1/2} > 90$ min $T_{1/2} = 17$ min
枯草杆菌蛋白酶	n-辛烷, 110℃	$T_{1/2} = 90$ min
核糖核酸酶	正己烷, 110℃, 6 h 水, pH 8.0, 90℃	活力剩余 95% $T_{1/2} < 10$ min
酸性磷酸酶	n-十六烷, 80℃ 水, 70℃	$T_{1/2} = 8$ min $T_{1/2} = 1$ min
腺苷三磷酸酶 (F ₁ -ATPase)	甲苯, 70℃ 水, 60℃	$T_{1/2} > 24$ h $T_{1/2} < 10$ min
限制性核酸内切酶 (Hind III)	d-中烷, 55℃, 30 d	活力不降低
β-葡萄糖苷酶	2-丙醇, 50℃, 30 d	活力剩余 80%
溶菌酶	环己烷, 110℃ 水	$T_{1/2} = 140$ min $T_{1/2} = 10$ min
酪氨酸酶	氯仿, 50℃ 水, 50℃	$T_{1/2} = 90$ min $T_{1/2} = 10$ min
醇脱氢酶	正庚烷, 55℃	$T_{1/2} > 50$ d
细胞色素氧化酶	甲苯, 0.3% 水 甲苯, 1.3% 水	$T_{1/2} = 4.0$ h $T_{1/2} = 1.7$ min

酶在有机介质中的催化特性及应用

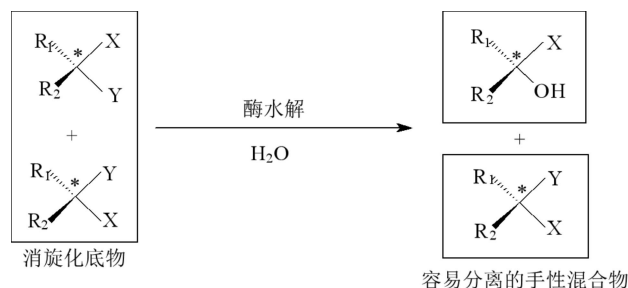
- 热稳定性
 - 底物专一性
 - 对映体选择性
 - 区域选择性
 - 键选择性
-
- 手性药物的拆分
 - 手性高分子聚合物的制备
 - 酚树脂的合成
 - 导电有机聚合物的合成
 - 发光有机聚合物的合成
 - 食品添加剂的生产
 - 生物柴油的生产
 - 多肽的合成
 - 甾体转化

手性化合物



脂肪酶拆分手性化合物

当酶水解消旋化的底物时，由于酶活性中心的手性选择性，消旋化底物中的一个对映体以较高的速度被酶催化水解。

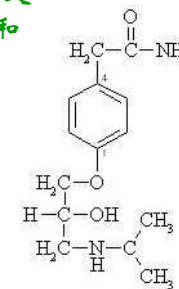


利用微生物合成手性药

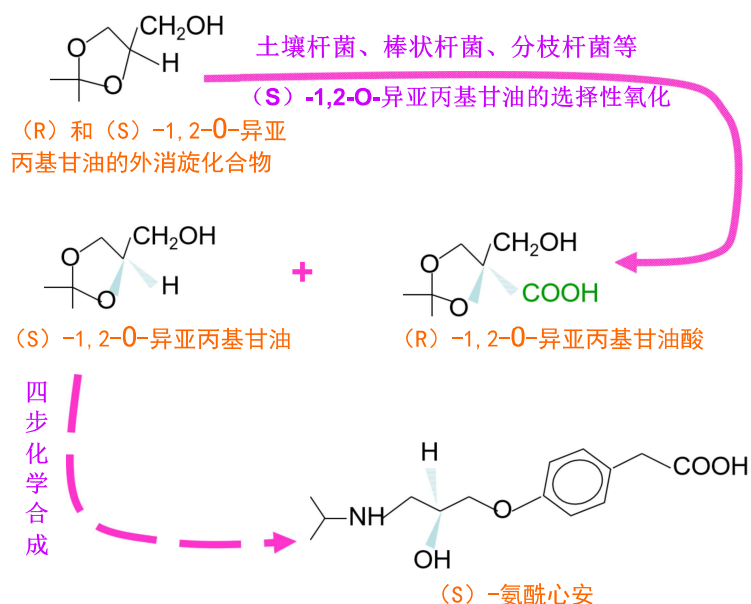


氨酰心安 (Atenolol)

氨酰心安是一种用于治疗高血压的药物，该药物通过选择性封闭心脏的β₁肾上腺素受体而发挥作用，其结果是降低心脏跳动速率、心脏血液输出量和血压。



利用微生物合成手性药物



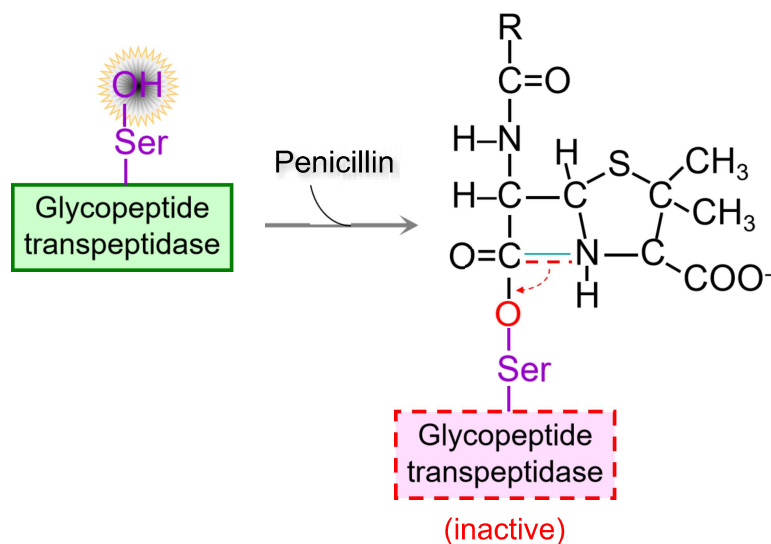
General

酶工程制药

Introduction

- 1 药用酶
- 2 酶法生产药物
- 3 基于酶抑制的药物

青霉素的抑菌效果



α -葡萄糖苷酶抑制剂

“是一类以延缓肠道碳水化合物吸收而达到治疗糖尿病的口服降糖药物”



弹性蛋白酶抑制剂

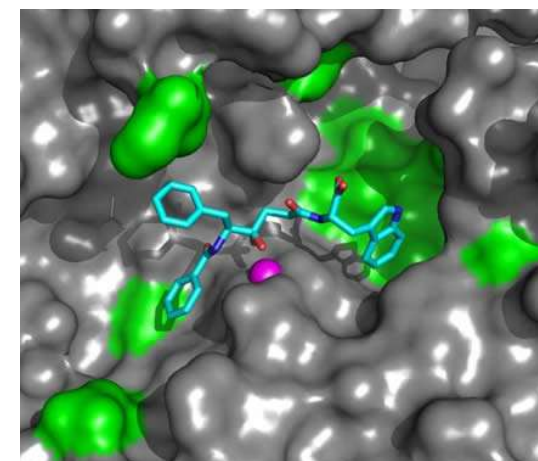
活性多维紧致素 (Fibre-Elastyl) 具有抗弹性蛋白酶作用



ACE抑制剂

ACE: 血管紧张素酶

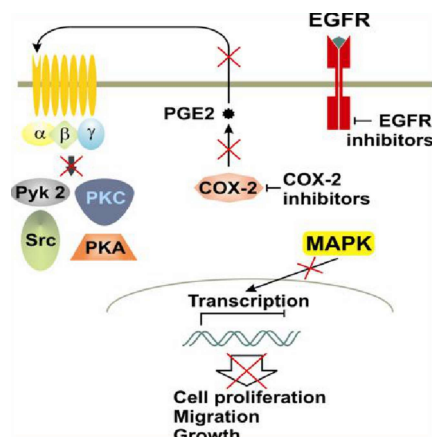
降血压



COX-2抑制剂

COX:环氧合酶

胃癌、肝癌等



调控其下游PGE2、VEGF、bcl-2等蛋白的表达来调控胃癌细胞的增殖、胃癌血管的生成并抑制机体免疫功能来促进胃癌

利巴韦林

病毒感染



抑制肌苷单磷酸脱氢酶、流感病毒RNA聚合酶和mRNA鸟苷转移酶，从而引起细胞内鸟苷三磷酸的减少，损害病毒RNA和蛋白质的合成