

公司故事

循环超声“加速”生物提取

■本报记者 李惠钰

炎炎夏日,小龙虾又成了夜间大排档的抢手货,可是“生活在脏水里”、“重金属含量极高”、“使用洗虾粉”等问题,也让不少“吃货”望而却步。

如今,超声波的妙用终于给消费者吃了颗“定心丸”。

检测结果显示,经过超声波清洗过的小龙虾,微生物含量明显降低。其中,细菌总数减少了700倍,致病菌减少了150倍。

作为一种物理能量形式,频率为20kHz以上的超声波在水下定位、医学诊断与治疗、药学、食品工业、生物工程等领域均有用武之地,其高频特性更是给生物分离提取行业带来了福音。

不过,由于超声波的衰减现象严重,在一定程度上制约了其工业化大规模应用。北京弘祥隆生物技术股份有限公司(以下简称弘祥隆)开发出的循环式超声提取技术及装置,则为超声提取的工程放大到良方。

大规模高效提取亮新招

在天然产物提取行业,先进高效的提取分离技术是企业赢得主动权的关键。

在日前召开的2013年中国战略性新兴产业发展论坛上,弘祥隆董事长江玉龙表示,与机械搅拌等传统提取方法相比,超声技术能够使生物产品生产效率提高几倍到几十倍,能耗降低50%以上,资源利用率显著提高,生产成本也能够降低30%以上。

那么,超声波为何能够强化各种成分的提取分离?

业内专家认为,空化作用是其主要原因。当大量的超声波作用于介质时,介质就会被撕裂成许多小空穴,这些小空穴瞬间闭合,并产生高达几千个大气压的瞬间压力,这就是空化现象。

江玉龙表示,超声波在介质中传播会产生无数颗“小炸弹”,空化作用会使细胞壁及整个生物体的破裂在瞬间完成,这不仅缩短了破碎时间,同时超声波产生的振动作用还加强了胞内物质的释放、扩散及溶解,从而提高提取效率。

与此同时,由于超声波破碎是一个物理过程,无化学反应,被浸提的物料还能够保持很好的生物活性。

不过,在江玉龙看来,超声技术虽能广泛用于生物活性组分提取及分析样品处理,但却存



弘祥隆一直致力于通过开发先进的仪器装备,将超声循环提取技术应用在生物产业的不同领域。

在超声场的范围及强度非常有限,物料不能均匀地接受超声处理等问题,更缺乏有效的工程放大的手段和方法。

为此,弘祥隆在中国科学院过程工程研究所开发的循环超声提取技术的基础上,进一步研制出适用于各种天然产物提取的高效超声提取装置,并将其应用于大规模工业化生产中。

“我们的技术创新主要是通过循环进行放大,通过组合生产提高超声的强度和协同强化的效益,从而产生高效的工程放大的效果。”江玉龙称,循环超声提取技术的产业化应用,极大提高了超声场强度、物料对超声波的利用率以及物料接受超声波处理的均匀性,同时解决了超声波在介质中快速衰减等问题。

生物产业应用广泛

作为一家在新三板挂牌上市的国家级高新

技术企业,弘祥隆一直致力于通过开发先进的仪器装备,将超声循环提取技术应用在生物产业的不同领域。

江玉龙表示,弘祥隆已开发出十大系列的近百种超声提取产品,并在国内建立了多条生产线,广泛应用于100余种原料的提取和强化的反应过程中。

中药材原料中天然产物的提取就是其中一个重要方向。

以青蒿素为例,如果在50℃以下采用石油醚、汽油冷浸或搅拌提取,提取率约为60%,提取时间为24-48小时。而如果采用循环超声提取技术装置,青蒿素提取率就能够达到90%以上,提取时间缩短为20分钟,提取效率显著提高。

正如江玉龙所说:“循环超声提取和常规方法相比较,主要就在于提取的效率快、得率高。”同样,这一优势也在生物发酵产品、生物

基材料、生物化学品以及食品和奶制品加工中均得以体现。

例如,当超声波用于木质素催化氧化(氧化铜为催化剂)制备香兰素时,产率则能够由6%-10%提高到27%,提高幅度近3倍。而在粮食类精深加工的应用中,使用循环超声提取技术还可以从米糠、麦麸、大豆、玉米胚芽等中提取出高附加值成分,使豆乳蛋白含量提高6.6%,豆乳干物质重量提高11.6%。

不仅如此,循环超声提取技术在生物柴油的深加工中亦具有诸多优势。

“在生物柴油制备方面,与机械搅拌相比,在35℃条件下反应时间从60分钟缩短至10分钟,转化率达94%提高至99%。”江玉龙说,“超声波作用还加速了酶反应过程,生物柴油产率比静态条件下的产率提高了27%-32%。”

前景光明

目前,国内提取企业技术落后主要表现在原材料提取、料液分离等方面,循环超声提取技术及装备的出现,有望改变我国中药材及其他天然产物生产提取的落后局面。

为引领整个行业的科学发展,由弘祥隆独立起草的罐式超声循环提取机国家行业标准,已在天然产物制备、制药、食品、化工、能源、农产品加工等行业的数百家单位的研究和生产中使用。

在江玉龙看来,循环超声提取技术能够带来极大的社会效益,由于提取率的提高,不仅显著节能降耗,还可促进资源分级利用继而提高资源综合利用率。同时,自动化的控制也能够减少人为因素的影响,保证产品的质量和安全。

值得一提的是,由于超声提取工程放大难题的解决,也大大拓宽了超声提取的应用范围。

江玉龙称,循环超声技术及设备不仅适用于各种天然产物提取,还可用于超声分散、缓释药物超微胶囊和纳米胶囊制备等。应用范围也扩展到生物医药、生物能源、保健品、化妆品、化工产品、冶金、纳微材料制备、农产品、食品、饮料等多个领域。

目前,弘祥隆还正在将超声浓缩、超声干燥、超声结晶等集成为低温超声提取—分离—生产线。

正如江玉龙所希望的那样:“通过超声新技术、新装备的应用,促进我国生物产业的升级和转型。”

前沿拾趣

假酶不假用处大

■孙学军

催化活性是酶化学反应最突出的特点,可是在大约10年前,科学家发现存在一批没有催化功能的假酶,这一度让人无法理解。

所谓假酶,是指缺乏催化活性但存在非催化活性的酶蛋白变体。

我们的生物体系赖以生存的各类生物化学反应的实现必须依赖蛋白酶的催化功能,这些假酶为什么会失去催化功能?或者生物体系内为什么继续保留产生这些次品蛋白的能力?

科学家们发现,这种假酶的存在是规模化的,而后来的研究又发现,这种现象存在普遍性,也就是说几乎所有酶系都存在假酶。

现在的证据表明,这些原来以为属于废物的蛋白质实际上可以发挥重要作用,例如可以协助真正的酶发挥催化作用,有的可以和受体结合,有的可以提供其他分子发挥作用的平台等。

关于假酶的产生,学术界目前有两种解释:一种人认为是正常酶的基因与负责催化活性的基因密码发生了突变;另一种认为假酶是真酶的祖先,真正的酶只不过是假酶基因发生突变的产物。

细胞内充满着功能各异的蛋白质,为什么也存在这些有功能缺陷的分子?不过,这些假酶具有可以结合底物的作用,可以使酶催化的生物化学反应具有更大的可控性,这也许就是假酶存在的理由。

考虑到假酶的调节作用,科学家们可以寻找更理想的药物,例如比较热门的靶向分子激酶、用于治疗慢性白血病的Gleevec等。这些药物虽然效果很好,但存在腹痛、恶心、呕吐等副作用,主要是因为这些阻断剂难以实现特异性。如果通过假酶可以实现更加特异性阻断某些酶的亚型,也许可以实现更理想的效果,减少不必要的副作用。

虽然关于假酶的研究远没有达到实用的水平,但针对这一类分子的研究确实给人们带来许多应用的联想。

垃圾基因、假酶、微小RNA等都属于过去没有认识到的生物分子,许多开始都被误认为没有价值的分子恰好是更重要的。

(作者系美国洛玛达大学教授)

学术新声

工业多糖是具有独特分子结构、流变特性和生物活性的生物高分子多糖。来源于生物资源的工业多糖,深度开发后可作为生物材料、食品添加剂、工业助剂广泛应用于食品、医药、石油化工等诸多工业领域。

工业高分子多糖的“甜蜜”事业

■本报记者 李惠钰

多糖是自然界中含量最为丰富的生物大分子,几乎存在于所有生命体中。它与免疫功能的调节、细胞与细胞的识别、细胞间物质的运输、癌症的诊断与治疗等,都有着密切的关系。

工业多糖则是具有独特分子结构、流变特性和生物活性的生物高分子多糖。来源于生物资源的工业多糖,深度开发后可作为生物材料、食品添加剂、工业助剂广泛应用于食品、医药、石油化工等诸多工业领域。

产业与技术同步

上世纪中叶至80年代末,工业多糖的概念体系就已基本形成。在当时,工业多糖主要应用于矿产资源的开发。此后,随着生物技术的发展,工业多糖逐渐被挖掘出更多的优良特性,这也极大推动了食品工业和生物制造技术与产业的发展。

江南大学教授史劲松表示,工业多糖的来源极为广泛,微生物、高等植物、海洋藻类、动物组织或器官中均有特定结构的高分子多糖,并且容易进行工业化制备。

在他看来,由于工业多糖的加工过程较多依赖于生物技术的支撑,因此其应用和开发也应该属于生物制造的范畴。

“在特殊条件下,工业多糖在成膜性、可凝胶化以及结构的可修饰性方面,都表现出良好的性能,因此能够在生物材料领域大做文章。”史劲松说。

现如今,随着食品、矿产等传统应用行业的需求加大,水处理、印染、生物材料、功能食品原料等新的应用领域不断扩展,工业多糖全球年总需求量已经达到了200万吨。其中植物源多糖就占据了60%-70%。

史劲松称,由于植物源高分子多糖价格攀升幅度较大,代表品种瓜尔胶由2000年的不足1万元/吨,突飞猛进地涨到了12万-15万元/吨,这也使得植物源高分子多糖的市场需求存在较大的缺口。

不过,植物源高分子多糖的市场短缺,却激发了微生物多糖的快速发展。

微生物多糖主要指大部分细菌、少量的真菌和藻类产生的多糖。史劲松表示,在微生物多糖的菌种改造方面,研究人员通过代谢工程技术调控聚合度、糖基比、支化程度,进而调控流变性;微生物多糖的优化发酵技术,还能够重点解决高黏度、高浓度体系的传质与溶氧。

随着生物产业的飞速发展,不同产品对工业多糖的特性也提出了更多个性化要求,从单纯的增稠功能发展到多功能要求。

史劲松称,未来面向生物材料和高端应用的高纯度多糖制备技术,尤其是生物加工技术的全程介入;高分子多糖的定向降解及功能性寡糖产品开发,相关水解酶基因发掘与表达;通过复配、修饰或改性,改善或提高加工性能降低成本,都将是工业多糖技术研发的热点与趋势。

重点产品的开发现状

白芨为兰科白芨属,广泛分布在长江中下游地区。白芨多糖既是一种优良天然增稠剂,也是一种具有发展前景的生物医学材料。

史劲松称,白芨的地下鳞茎含有30%以上的葡甘聚糖,其葡甘聚糖的糖基比例约为4:1,平均分子量约280万。

由于白芨无毒,作为食品配料或添加剂则具有较高的安全性,这一独特的性能,使其在食品工业中的用途更加广泛。

据记者了解,利用白芨多糖优良的成膜性能,制备水果涂膜保鲜剂,可减少水分蒸发、抑制采后呼吸,达到保鲜目的。白芨多糖胶作为樱桃番茄的涂膜保鲜剂,则能抑制番茄体内营养物质的消耗,降低失水率,抑制其呼吸强度,延缓果实的衰老过程。

另外,白芨多糖还可以形成高浓度、低黏度型胶液,特性类似于阿拉伯树胶,抗盐性能和抗酸性能良好,受pH值、无机离子、温度等因素影响较少,能够提高乳化型香精、水乳型风味调味

油、含乳饮料等体系稳定性。

近年来,国内对于白芨多糖介入治疗肝癌方面也进行了系统的实验,并在临床应用研究中证实:白芨多糖具有阻断肝癌供血动脉及其侧枝循环的功效,能有效抑制肝癌的生长和复发。

作为一种天然高分子材料,白芨多糖也是极有发展前途的生物材料,具有良好的生物相容性和生物可降解性。

除此之外,魔芋甘露糖作为胶凝剂、增稠剂、乳化剂和稳定剂等,也广泛应用于食品、医药用品行业。

史劲松表示,魔芋块茎中含有45%以上的葡甘露聚糖,其产品的开发也展现出光明的前景。

不过,高黏、不易分散的特性却限制了魔芋

在抗艾滋病药物国产化以前,进口艾滋病治疗药物价格昂贵。如今,上海迪赛诺公司通过对创新成果的产业化实施,使人均治疗费用从2002年的每人每年3万元,降低到目前每人每年1000元。

凭借着创新所释放的动力,目前该公司获得了国际上少数国家所掌握的抗艾滋病病毒药物原料及制剂核心技术,部分技术和产品处于国际先进、国内领先水平,填补了国内空白,取得了在产品核心竞争力上的优势。

上海迪赛诺公司的成功,实则是上海发展生物医药产业的一个缩影。

日前,记者从上海市政府新闻发布会上获悉,上海科委等紧紧抓住国家发展生物产业和重大新药创制专项实施的契机,在生物医药领域部署了一批重点任务,突破了一批关键技术,形成了一批创新产品。自实施《上海市生物医药产业发展行动计划(2009-2012年)》以来,上海生物医药产业规模稳步攀升,产业布局更加合理,龙头和骨干企业快速成长,创新能力显著提高,生物医药产业推进工作取得了积极进展。

据统计,与2008年相比,2012年上海市生物医药行业经济总量达到2084.75亿元,实现了翻倍。其中,制造业增长86.7%,商业销售增长1.2倍,研发服务外包增长2倍。生物医药产业连续4年保持了15%以上的增长率,是上海市为数不多的连续4年保持两位数增长的产业之一,生物医药产业增长率高于本市GDP的增长率。

创新成果的不断涌现是支撑产业发展的源头动力。4年来,重组人尿激酶原、艾力沙坦、吡非尼酮、甲流疫苗4个创新药物获批国家一类新药证书;重组抗CD25人源化单克隆抗体、右旋佐匹克隆等26个新药获准生产;数字X光机、1.5T磁共振、心脑血管支架、临床专用PET、电子内窥镜、手术导航设备和交联透明质酸等61个产品获得了国家三类医疗器械注册证。

创新产品的不断涌现,标志着上海生物医药产业的产品结构正在向高端制造转型,成为全国生物医药领域高端制造中心。

与此同时,上海生命科学领域基础研究厚积薄发,重量级基础研究成果加快涌现。2009年以来,在生物医药领域中获得授权发明专利3841项,位居全国前列;在《自然》(Nature)、《科学》(Science)、《细胞》(Cell)及其系列期刊上发表论文327篇,占全国同领域的1/4;更有52项生物医药领域成果问鼎国家大奖。承接国家重大新药创制专项项目264项,获得经费19亿元,占全国总数的近15%。

国家上海新药安全评价中心和中科院上海药物所安评中心获得欧盟经济合作与发展组织(OECD)成员国的GLP资格认证,“临床样本库”的启动建设,研发型中小微企业科技投融资平台的建立,也标志着上海市创新研发公共服务平台正逐步与国际接轨,创新研发体系不断得到完善。

上海生物医药产业向高端转型

■本报记者 黄幸



白芨

图片来源:chgcw.com

甘露聚糖的加工性能。而通过酶法制备出低分子甘露聚糖(水溶性膳食纤维)、魔芋低聚甘露糖,则能够更有利于作为食品配料进行添加,而且生物活性也会增强。

如今,魔芋低聚甘露糖的产品开发也涌现出许多新的思路。

史劲松称,开展配方研究并进行相关功能试验,同时利用宏基因组技术分析肠道菌群的变化,可以开发出调节肠道功能食品;添加蛋白粉、膳食纤维、维生素等其他营养物质,可开发代餐包等瘦身产品。

另外,魔芋低聚甘露糖也可作为健康食品添加剂,在奶饮料、功能饮料、即食休闲产品中进行配伍添加。