

虽然分子印迹技术这一概念提出的时间较早,但近几年才进入平稳的高速发展期。分子印迹技术因具有高度的专一识别性、稳定性以及可多次重复使用等优点,越来越受到各领域研究人员的青睐。

# 分子印迹:打造生物产业“特异功能”

■本报记者 李惠钰

“制药厂在原料取材时,有的药物成分需要保留,有的则剔除,可由于药物成分的结构一摸一样,以前的技术很难将其分离,现在有了分子印迹技术,成分分离易如反掌。”

在日前召开的第八届分子印迹国际会议上,江苏大学高分子学科带头人李松军向大家展示了分子印迹技术的神奇功效。

如今,这种具备特异识别功能的新兴技术已经广泛应用于生命科学、生物工程、环境监测、天然药物和食品工业等多个领域。而它所具有的对目标分子的强亲和力和高选择性等突出优点,也将给不少产业带来新的契机。

## 识别“分子钥匙”的“人工锁”

“分子印迹技术”这一听起来十分专业的名词,李松军却解释得活灵活现:“在污水处理时,要想分离出能溶于水的污染物,就要找到能识别出溶水污染物这把‘钥匙’的‘锁’,当锁找到了钥匙,就可以将物质分离出来,这就是分子印迹技术。”

李松军将分子印迹技术形象地描述为钥匙和锁的关系,即模拟自然界存在的分子识别作用,以目标分子为模板,合成具有特殊分子识别功能的分子印迹聚合物,制造出识别“分子钥匙”的“人工锁”。

中国农业大学理学院教授李楠对《中国科学报》记者表示,分子印迹结合了高分子化学、材料科学、化学工程及生物化学等多门学科,该技术是利用分子印迹聚合物,模拟酶对底物、抗体对抗原或受体对抑制剂之间的相互作用,对印迹分子(也称模板分子)进行专一识别。

“虽然分子印迹技术这一概念提出的时间较早,但近几年才进入平稳的高速发展期。”李楠称,分子印迹技术因具有高度的专一识别性、稳定性以及可多次重复使用等优点,越来越受到各领域研究人员的青睐。

## 解决产业难题

如今,分子印迹技术在各类物质的分离分析上均展示出良好的性能与应用前景。例如,在制药领域,分子印迹技术可以有效分离出药物中的副反应成分;在香烟过滤嘴里放入分子印迹聚合物,还能有效过滤尼古丁,使其无法吸入人体。

随着人类疾病分子生物学、基因工程和蛋

“如今,分子印迹技术这种具备特异识别功能的新兴技术已经广泛应用于生命科学、生物工程、环境监测、天然药物和食品工业等多个领域。”

白质工程研究的深入,各种新型生物分子靶标不断涌现,其中不乏以抗体或其他生物活性物质为靶标设计的新型给药系统,然而生物活性物质却常常出现易受体内环境因素破坏、易产生免疫原性等问题。

蛋白质分子印迹技术则可以将靶标分子直接印迹于材料上,当印迹材料再次与靶标分子相遇时便可发生特异性结合,这项新技术也将加快靶向给药系统临床应用的步伐。

不仅如此,生物传感器也是分子印迹技术近年来的重要应用方向之一。

据天津科技大学食品工程与生物技术学院教授王硕介绍,分子印迹聚合物正逐渐成为生物大分子材料的替代品,该聚合物作为传感器的识别元件,能够克服传统生物传感器的不足,构建出环境稳定性好、制备成本低的分子印迹仿生传感器。

李楠也表示,分子印迹聚合物传感器的识别元件以膜或粉末的形式固定在转换器表面,这种传感器通常具有很高的灵敏度与选择性,且不易受结构类似物的干扰。



分子印迹技术在各类物质的分离分析上均展示出良好的性能与应用前景。图片来源:百度图片

除此之外,分子印迹技术由于具有对目标分子的强亲和力和高选择性,还被应用于多种环境污染物的富集、检测之中。

微囊藻毒素LR是一种有毒环多肽,长期饮用含过量微囊藻毒素LR的水会导致肝癌的发生。不久前,苏州生物医学工程技术研究所开发出一种结合了压电技术和分子印迹技术的生物传感器,实现了对水中微囊藻毒素LR的快速检测。

目前,分子印迹技术还已被证明可以用于环境样本中重金属离子的检测,也有研究者将其应用于酶抑制剂和解毒药的研究中。而该技术所具有的特异识别性、高效性、稳定性好等优点,也将给色谱分离、固相萃取、酶催化、临床药物分析、膜分离等许多产业带来新契机。

## 产业化问题待解

近十年来,国内外均涌现出大量应用分子印迹技术的专利,并呈现逐年增多的趋势,分子印迹聚合物的合成与应用方法也日趋成熟。

但就产业化而言,其综合水平还仍处于试验摸索阶段。

以生物传感器为例,截至目前,尚未有标准的分子印迹仿生传感器的制备模式在食品安全监管现场获得使用。王硕表示,在检测灵敏度和响应时间方面,分子印迹方法与传统的生物传感器还存在一定的差距,而这些问题的出现也与分子印迹技术理论的研究密不可分。

李松军也坦言:“现在遇到的核心问题就是关于大分子印迹机理方面的问题还不够清楚,这就导致了其在制备中的困难和问题,且不可预见。”

据介绍,大分子具有与生物化学过程相类似的特点,应用面广,而目前业界开展的还是小分子方面的研究,所以当下大分子印迹技术成为分子聚合物研究的主攻方向。

另外,分子印迹技术仍存在不能将类似物完全分离等问题。李楠认为,随着计算化学与计算机模拟技术的发展,建立完整的单体交联剂库,利用虚拟反应来指导分子印迹聚合物的合成,将成为新的发展趋势。

## 简讯

### 肿瘤标志物 HE4 中国人群参考值研究结果发布

本报讯 人附睾蛋白4(HE4)作为一种新的肿瘤标志物,在良性疾病患者和正常人血清中含量极低,而在卵巢癌组织和患者血清中均高度表达。在日前举行的“血清肿瘤标志物在卵巢癌诊疗中的临床应用”研讨会上,解放军总医院田亚平教授首次公布了HE4中国人群参考值大型临床研究的结果。

这一历时两年的多中心、大样本的临床研究,由解放军总医院、天津市肿瘤医院等9家医院联合开展,样本量超过2300例,覆盖了18~95岁的女性,旨在建立中国人群HE4水平的参考值范围,研究HE4对卵巢癌诊断的敏感性和特异性,以更好地指导Elevys HE4检测结果的临床应用。

研究表明,目前中国表现健康女性HE4为105.10pmol/L且随年龄增长呈递增趋势,绝经后妇女较绝经前HE4水平有显著升高。田亚平表示,该研究为卵巢癌的诊断及筛查提供了大样本的中国健康人群的参考值;HE4联合糖链多肽抗原125(CA125)可将早期卵巢癌诊断的敏感度提高到92%;HE4检测有助卵巢癌的早期诊断、疾病复发和转移的风险评估及随访监测,显著提高患者生存率。(潘锋)

### Reavance 肉毒素美容药物进程推迟

本报讯 生物医药公司Reavance Therapeutics日前宣布,被寄予厚望的肉毒素药物RT001研发流程未能进入临床后期研究。

肉毒素药物自上世纪末上市后,因其明显的祛皱效果和无需手术的治疗手段迅速在美容市场中引起了巨大轰动。RT001是一种注射用美容药物,此前被看作是肉毒素药物的“潜力股”。

在Reavance Therapeutics最近的季度财报上,可以看到RT001治疗眼角鱼尾纹的研究目前等待先行试验的结果。Reavance Therapeutics公司管理人员表示,研究人员仍需要一些进一步的研究结果来评估这种药物。虽然,研究人员对这一药物的疗效表示满意,但是目前的研究数据并不足以支撑这种药物正式进入临床三期研究。据估计,关于RT001的临床三期研究计划将于2015年正式启动。(梦琳)

### 美生物传感器可实时检测汗液

本报讯 Electrozyme 是一家美国关注汗液数据分析的公司。该公司日前研制出一款内置生物传感器的腕带产品,它可以与用户的皮肤表面进行接触并能从其汗液中读取化学信息,然后展现出该用户的身体在剧烈运动后会出现怎样的反应。

据了解,该生物传感器能够快速分析汗液中的化学成分,然后提供关于水合作用、体液损失和电解质平衡的实时反馈信息。它可以与第三方健身追踪器搭配使用,腕带被装载追踪器的背面,所以能够接触到佩戴者的皮肤,而嵌入式的电化学传感器将可以检测到汗液中的各种生物指标,包括电解质、钠、乳酸和蛋白质等等,进而得到用户身体状况的生物指标数据。同时,Electrozyme的算法软件可以对这些指标数据进行分析,然后为用户提供一些关于持续锻炼的个性化建议。

目前,该公司计划将该生物传感器集成到现有的健身追踪器及其他可穿戴设备中。(潘玉)

## 前沿拾趣



图片来源:百度图片

## 血液“诱惑”为何难以抵御?

血液的气味,常常让人感觉难闻。但是,对食肉动物而言,却有深深的吸引力。原来是血液气味中的一种特定化学成分对食肉动物进行了“诱惑”。单个化学成分对大型食肉动物来说具有强大的触发作用,这一研究结果最近由瑞典林雪平大学的研究人员发表在科学类杂志PLOS ONE上。

研究人员发现,从血液气味中分离出来的一种被称为反式-4,5-环氧(E)-2-癸烯醛的醛散发一种金属气味。研究人员将半米长的圆木浸渍在四种不

同的液体中,实验室制备的醛、马血、水果香精与近无臭的溶剂,对四种食肉动物——亚洲野狗、非洲野狗、南美丛林犬和西伯利亚虎进行实验。

结果显示:含醛基的木头同那些含血液的木头一样吸引并刺激着食肉动物,而其他两种木头则没有引起什么兴趣。最常见的行为包括嗅、舔、咬、扒和玩弄。

这项研究同时表明:单一的化学组分可以和复杂的气味一样具有吸引力。(潘玉编译)

## 远望台

# 微生物成抗生素污染“清洁工”

■许旭萍

抗生素是一类由真菌、放线菌、细菌在其代谢过程中产生的具有杀灭或抑制他种生物(主要是微生物)功能的化学物质,数十年来已被大量应用。然而,抗生素进入环境却会对生物造成深远的影响,如何去除抗生素的残留引起许多国家的关注。

由于抗生素在环境中主要发生生物降解,具有抗性的微生物菌株则发挥主要功效,因此,利用微生物技术处理抗生素残留污染就成为研究热点。

### 抗生素污染不容小觑

抗生素主要包括β-内酰胺类、大环内酯类、四环素类、链霉素和氨基糖苷类,能在一定程度上起到抑菌、抗菌和杀菌作用。以用途来分,还可分为人用和兽用两种。

20世纪40年代以来,抗生素在作为药物治疗动物疾病的同时,也被用于饲料的添加剂以促进动物的生长。

其中,四环素类抗生素是兽药抗生素中最主要的一类,因其广谱性、质优价廉等优点成为我国畜牧饲养业中使用量最大的一类抗生素。

然而,有研究表明,四环素类抗生素进入动物体内后并不能被完全吸收,约75%以原型或母体化合物的形式排出体外。由于此类抗生素结构复杂、生物降解困难且水溶性较好,很容易在环境中存储和积累。这些抗生素进入环境中会对微生物及植物种群产生严重影响,进而对人类的健康、生存造成危害,因此被视为重要的污染物。

而其他农用、兽用抗生素在应用后也均存在残留和环境污染问题。

### 微生物降解成热点

目前,对抗生素污染的处理方法主要分为非生物降解和生物降解两种。

非生物降解方法多为物理或化学手段,包括光解、水解和氧化降解等,其优点是反应迅速、去

除率高。但近些年国内外均有研究表明,应用于抗生素降解中的化学材料对环境也存在一定程度的毒副作用。

不过,以往传统的单一处理方法已很难解决日益复杂的环境问题,越来越多的生物组合处理技术应运而生。探寻新型抗生素降解方法,利用生物吸收或降解抗生素成为当前的研究热点。

生物降解的主要方式为微生物降解、植物降解以及植物—微生物复合降解。抗生素进入环境中最主要的降解途径就是微生物降解,能够发生降解的主要原因是抗药细菌或真菌的作用。

微生物降解按照参与反应的微生物种类可以分为单一菌株降解和复合菌系降解。

已有报道显示,光合菌、乳酸菌、放线菌、酵母菌、发酵丝状菌、芽孢杆菌和硝化细菌等单一菌株都具有降解抗生素的功能。另外,也可以利用复合菌系处理抗生素污染,例如通过堆肥技术处理含有抗生素的有机固体废物,使有机固体废物转换为有用的物质和能源。

若按照生物处理技术手段,微生物降解则主要分为好氧生物处理法、厌氧生物处理法、厌氧—好氧生物组合法以及固定化微生物处理法等。

常用的好氧技术主要包括活性污泥法、生物膜法、生物接触氧化法、深井曝气法等;厌氧生物法是利用兼性厌氧菌和专性厌氧菌,将污水中大分子有机物降解为低分子化合物,进而转化为甲烷、二氧化碳;厌氧—好氧生物组合主要包括序批式活性污泥法反应器法、水解酸化—膜生物反应器法等。

另外,固定化微生物处理法是通过化学或者物理手段将功能微生物固定在载体上或定位局限于特定的空间区域内,并保持其生物活性,这也是近年来兴起的一种处理抗生素废水的方法。

### 问题待解

抗生素造成的环境污染已引起多国研究者的关注,其污染治理的方法也已展开研究,但仍然存在一些问题,需要进一步深入研究和探讨。首先是急需筛选更多的高效降解抗生素的微

生物菌株。以四环素类抗生素为例,作为抗生素污染的主要来源之一,已报道的能够对其降解的微生物菌株十分少见,为此,目前急需筛选更多的高效降解菌株。

不仅如此,由于单一的微生物处理技术有时很难满足复杂的环境需求,还应寻求更加高效、安全的复合方法来修复抗生素的污染。

另外,在已有的微生物降解抗生素的报道中,关于微生物菌株或是菌系的降解机制研究较少。常见降解机制为菌株或菌系可利用抗生素作为碳源进行降解利用,但从分子水平对降解机制进行分析较少,如抗性基因的分布、是否有胞外酶的作用等,这些都有待进一步研究,以更好地将其应用到相关领域。

最后还需要加强研究抗生素降解产物及环境效应。由于一些抗生素进入环境后的降解中间产物毒性往往远大于抗生素本身,抗生素作为难生物降解物质,一些条件下只依靠微生物很难将其完全矿化,有可能只是发生部分降解。

从目前的研究来看,研究者们往往只把目光集中在抗生素降解率上,而对于抗生素经相关微生物降解后的产物是什么、毒性如何都缺少相关研究。因此,还应降解产物进行毒理分析,并进行风险评估。

(作者系福建师范大学生命科学院教授)



图片来源:百度图片