

我国生物大分子分离介质产业化进展

常建华^{1,2} 苏天升^{1,3} 郭立安¹

(1 西安交大保赛生物技术股份有限公司; 2 西北大学化学系; 3 中科院北京化学研究所)

1. 我国生物大分子分离介质的发展

生物大分子分离介质的研发生产已有较长的历史了。随着生化制药和生物工程产业的发展,生物大分子分离介质的研发和生产也得到了快速发展。由于纯化技术在生物工程产业的投入和工作量中占了很大的一部分,又是制约我国生物技术发展的一个瓶颈,从上世纪八十年代中期开始国家投入一定的人力和物力研发分离介质,在几次八六三和国家科技攻关中将分离介质列入项目。当时,中科院化学研究所、西北大学化学系、上海医药工业研究院和化工部晨光研究院等单位分别在硅胶和多糖基质的分离介质方面做了不少工作,取得了一定的进展。但是到二十世纪末,生物大分子分离介质的产业化没有取得进展,国内的市场被国外公司垄断。造成此现象的原因很多。技术难度大,技术和研发人员分散,所需资金投入大,研发周期长是其中的几个原因。外国公司的产品每年都在涨价。尽快将已有的生物分离介质产业化,并开发出急需的介质品种替代国外产品是一件利国利民的事。目前,国内有几家公司在做此工作。西安交大保赛生物技术股份有限公司是国内首家从琼脂糖原料出发生产制备了多种用于蛋白质分离的介质,性能不低于国外产品的公司。

2. 多糖微球系列是生物大分子分离介质的优选基质

用于蛋白质等生物大分子分离纯化的色谱介质的基球主要分3类:多糖微球(琼脂糖、葡聚糖和纤维素)系列、大孔硅胶和多孔玻璃系列和合成的高分子微球(如聚甲基丙烯酸酯、聚酰胺)系列。这3类基球的介质各有特点,见表1。除此以外还有复合基球类介质,如琼脂糖和葡聚糖复合介质、大孔硅胶和多糖复合介质、丙烯酰胺和葡聚糖复合介质等。

表1 不同基球介质的特性表

基球系列	耐压	生物相容性	蛋白质载量	价格	大规模 生产难度	pH使 用范围	有无非特 异吸附	是否适用 大规模制备
多糖微球	较低	好	高	较高	难	大	很小	是
高分子微球	中	差	较低	较高	难	大	较大	否
大孔硅胶	高	差	较低	高	很难	小	较大	否

从3种不同基球介质的特点看,大孔硅胶的介质生物相容性差、价格太高、pH使用范围太小(蛋白质制备中常要用1mol/L NaOH清洗柱子)、蛋白质载量小,适合于分析用HPLC的柱子,不适用于蛋白质的制备。

多糖微球基质,主要是琼脂糖和葡聚糖微球及改性物是目前蛋白质制备中性能最好应用最广的介质材料。特别是琼脂糖及改性产物用得最多。琼脂糖系列介质是高亲水性的,非特异性吸附很小,生物相容性好;球是一个糖纤维相连接构成的开放性网状结构,孔之间有高度的连通性,具有96~90%的孔容;比表面较大,衍生化较容易,蛋白质载量大;化学稳定性好,对在位清洗的溶剂稳定;微球有一定弹性,可以在搅拌清洗后重新装柱;经过交联改性后也有较大的耐压(如高流速的6FF系列可耐压0.4MPa)。所以,目前不论是实验室或生产中的蛋白质分离制备,除了排阻色谱常用葡聚糖或葡聚糖的改性物或复合微球外,其他如离子交换、疏水、亲和和色谱的填料大多是优选琼脂糖介质或琼脂糖与葡聚糖的复合介质。

3. 西安交大保赛生物技术股份有限公司的研发进展

西安交大保赛生物技术股份有限公司是一家专业从事分离介质和大直径工业制备色谱系统研发、生产及销售的高科技股份公司。公司目前承担着国家发改委“生物分离介质国家高技术产业化示范工程(计高技【2002】1144号)”和“生物色谱分离技术平台高技术产业

化示范工程（发改高计【2004】2078号）”两项国家重大产业化项目，被国家科技部授予“十五”国家“863”计划成果产业化基地。公司同时承担着相关领域的八六三高技术项目、科技部中小企业创新基金等多项课题。

公司依靠自主创新，在国家支持下，在国内首次成功地将多项“863”分离介质项目的实验室研究成果实现了产业化，在此基础上又自行开发了一系列的蛋白质分离介质，注册商标为 Bio-sep。从琼脂糖原料出发制备微球，经过一套复杂的后处理，得到琼脂糖微球。再经过化学反应，制得不同的色谱介质。公司建立了一套介质的生产、检测和性能评价系统，打破了国外多年对我国的产品及技术垄断。

目前该公司生产的分离介质包括琼脂糖、葡聚糖、硅胶等系列 20 多个品种。产品有高流速琼脂糖微球、高流速的弱和强阳离子交换介质、高流速的弱和强阴离子交换介质、高流速的苯基和丁基等疏水介质；有亲和和色谱系列介质，如环氧及 BrCN 活化中间体、高流速的金属螯合琼脂糖微球、赖氨酸、组氨酸、肝素、明胶、精氨酸、氨基基和羧基琼脂糖微球等介质。其中 14 个产品已经国家质检部门审查备案。产品已经广泛在血液制品、生化产品和基因工程产品的研发和生产中用于蛋白质和疫苗的纯化制备以及内毒素的去除。

该公司产品经国外权威公司检测和国内多家生化制品厂使用，质量已达到了国外同类产品先进水平，完全可以安全替代国外产品，而价格比进口货便宜很多。外国公司产品的过高价格和每年不断的涨价使越来越多的用户转向寻找国内的替代产品，有些直接从小试就开始用国内介质。西安交大保赛生物技术股份有限公司提供的介质正好满足用户的需求，为我国生物技术产业提供了有力的技术支撑。

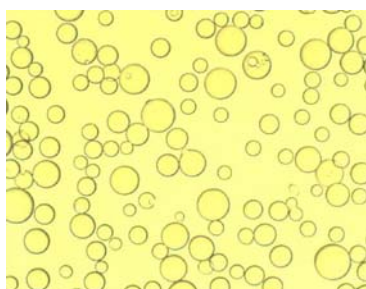
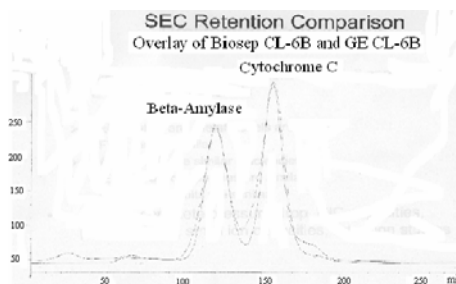


图 1 Bio-sep 4B 琼脂糖微球显微镜照片



(外国公司提供的实验结果)

图 2 Bio-sep CL6B 和国外 CL6B 分离蛋白质对照图

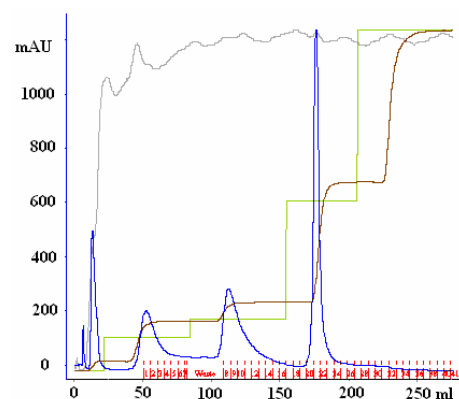


图 3 Bio-sep Q 用于分离 4 个混合蛋白质

(上海莱士血制品公司提供)

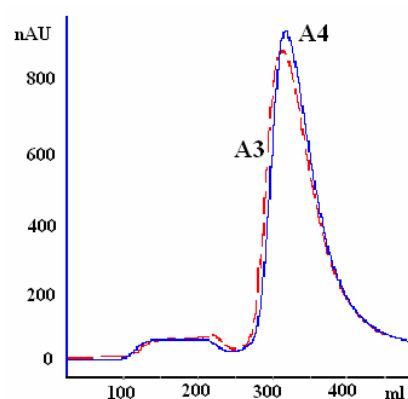


图 4 Bio-sep DEAE (A4) 和进口(A3)DEAE 分离重组白蛋白

色谱对照图 (华北制药提供)