

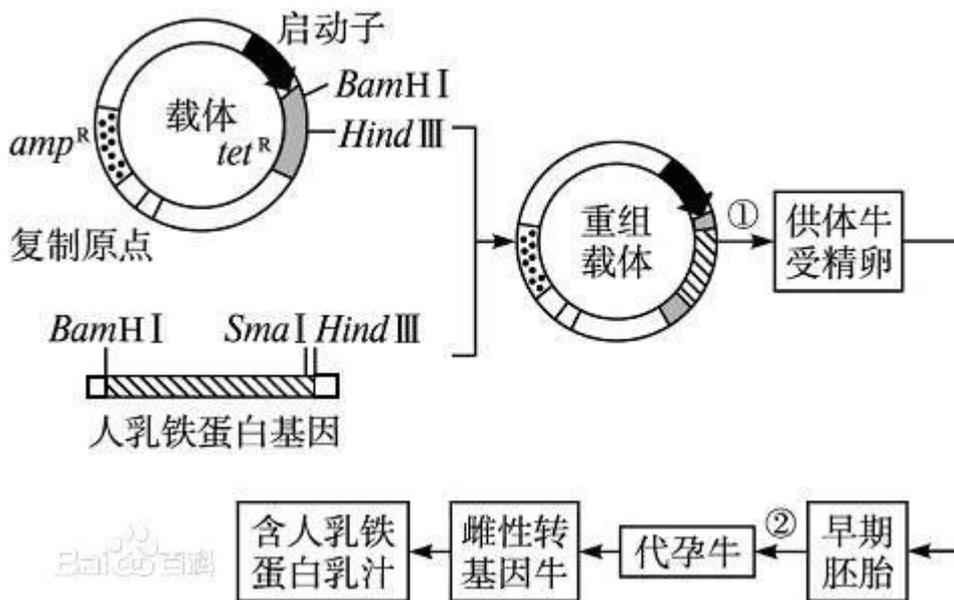
动物乳腺生物反应器

陈祉扬 15301050168

一、技术原理

动物乳腺生物反应器是基于转基因技术平台，使外源基因导入动物基因组中并定位表达于动物乳腺，利用动物乳腺天然、高效合成并分泌蛋白的能力，在动物的乳汁中生产一些具有重要价值产品的转基因动物的总称。

乳腺生物反应器的原理是：



应用重组 DNA 技术和转基因技术，将目的基因（即图中的人乳铁蛋白基因）转移到尚处于原核阶段的动物胚胎中，经胚胎移植得到转基因动物，从动物乳汁中获得转基因乳腺表达多肽药物、工业酶、疫苗和抗体等蛋白质的技术。其中，外源基因在乳腺特异性表达需要乳蛋白基因的一个启动子和调控区，即需要一个引导泌乳期乳蛋白基因表达的序列，这样才能将外源基因置于乳腺特异性调节序列控制之下，使其在乳腺中特异性表达再通过回收分泌的乳汁获得具有生物活性的蛋白质。

保证目的基因在乳腺中的特异性表达是制备乳腺反应器的关键，目前已获成功的可作为特异性启动子的乳蛋白基因调控序列有： β -乳球蛋白（BLG）基因、 α S1-酪蛋白基因、 β -酪蛋白基因、乳清酸蛋白（WAP）以及乳清白蛋白基因。

而转基因技术是制备乳腺生物反应器的另一关键，目前使用的转基因技术有：显微注射法、逆转录病毒介导法、配子介导法、胚胎干细胞（ES）介导法和核移植介导法。

二、技术应用

目前乳腺生物反应器最大的应用在于生产医、药用蛋白以及提高动物乳汁的营养价值。通过乳腺生物反应器可以获得大量的抗体、疫苗和抗生素等。目前已成功通过乳腺生物反应器成功制得：乙肝病毒表面抗原、转人乳铁蛋白、转人溶

菌酶、转乳清蛋白、人促红细胞生成素、 α 1-抗胰蛋白酶等等。目前美国 GTC 公司已获得多项乳腺生物反应器专利，其中的 ATryn（用于治疗人抗凝血酶缺乏症）已获美国食品和药品管理局批准上市。该公司利用乳腺生物反应器制备的单克隆抗体也吸引多家公司与其合作。中国的“863”计划也将乳腺生物反应器列为重点项目进行资助。乳腺生物反应器的前景十分良好。

三、技术优缺点：

该技术的优点有：

(1) 生物活性高，无污染。动物乳腺有完整的蛋白质翻译后修饰系统，包括糖基化、磷酸化、羧基化等，从而保证了产品的高生物活性。(2) 易分离提纯，成本低廉；现有的一些药物蛋白之所以昂贵，除了原料难以收集外，另一原因是分离提纯极为困难成本极高。而动物乳腺生物反应器的产物直接经乳汁分泌出体外，只需用常规方法除去酪蛋白沉淀乳清，再经层析即可得到重组蛋白，已经建立起完整的分离纯化生产程序。(3) 产量高。外源基因在动物乳腺中的表达量可以达到每升几克到几十克，小群转基因大家畜的产量即可满足全世界市场的需求。动物乳腺生物反应器已经成为生物技术领域最具开发应用前景的尖端方向。(4) 产品成本低。用乳腺生产同类产品不需要复杂的设备，也不需要高素质操作人员。可以大规模生产。其效率是利用大肠杆菌和动物细胞培养技术的 100 倍。(5) 对转基因动物影响小。由于乳汁不进入动物内循环，故表达的外源蛋白不会影响转基因动物本身的生理代谢过程，对动物内部组织器官影响不大，对动物生活力、繁殖力影响较小。

然而乳腺生物反应器也不是完美的，现在依旧有一些问题还没解决：

(1) 转基因动物的成功率低。(2) 目的蛋白的表达水平远低于乳汁中总蛋白含量。(3) 目的基因的分离、改造、载体构建、体细胞克隆等技术环节还不够成熟。(4) “位置效应”与“剂量效应”目前无法克服。(5) 乳汁蛋白基因表达调控机理、目的基因在宿主染色体上整合的详细机制、基因表达调控元件在不同家畜表现差异的原因、乳腺细胞对蛋白质的加工修饰机理等还未弄清。(6) 产品的安全性的问题，外源基因侵入对动物和基因药物对人体正常功能有何影响，否会造成基因污染，尚难定论。