

Baidu

百科

生物反应器

×

进入词条

首页

秒懂百科

特色百科

用户

知识专题

权威合作

生物反应器

播报

编辑

讨论

上传视频

医学器械

一分钟了解生物反应器

00:42

【科普】奇妙的“植物工厂”~ 植物生...

02:40

平行生物反应器的界定

00:54

+

☆ 收藏

494

21

生物反应器，是指利用自然存在的微生物或具有特殊降解能力的微生物接种至液相或固相的反应系统。研究得最多的两种反应器是“升降机型反应器”和“土壤泥浆反应器”。升降机型反应器是通过水相的流动来提供适当的营养、碳源和氧气，从而达到降解土壤中污染物质的目的。与固相系统相比，生物反应器能够在更短的时间内将污染物进行有效降解。该生物反应器技术已经应用于有机污染土壤的生物修复中。^[1]

中文名

生物反应器

外文名

Bioreactor

利 用

酶或生物体

性 质

医学器械

主题词或关键词

DNA生命科学细菌胰岛素

用 途

生物反应器是利用生物体所具有的生物功能，在体外或体内通过生化反应或生物自身的代谢获得目标产物的装置系统、细胞、组织器官等等

目录	1 简介	5 同源组织	9 应用
	2 内容	6 生产蛋白	10 发展阶段
	3 输卵管	7 乳腺生物	11 工程
	4 基因构建	8 优点	

简介

生物反应器是利用酶或生物体（如微生物）所具有的生物功能，在体外进行生化反应的装置系统，它是一种生物功能模拟机，如发酵罐、固定化酶或固定化细胞反应器等。在酒类、医药生产、浓缩果酱、果汁发酵、有机污染物降解方面有重要应用。

生物反应器

播报

编辑

生物反应器听起来有些陌生，基本原理却相当简单。胃就是人体内部加工食物的一个复杂生物反应器。食物在胃里经过各种酶的消化，变成我们能吸收的营养成分。[生物工程](#)上的生物反应器是在体外模拟生物体的功能，设计出来用于生产或检测各种化学品的反应装置。或者说，生物反应器是利用酶或生物体（如微生物）所具有的生物功能，在体外进行生化反应的装置系统，是一种生物功能[模拟机](#)，如发酵罐、固定化酶或固定化细胞反应器等。

在固定化酶广泛应用的基础上，人们发现天然细胞本身就具有多功能的系列化反应系统采用物理或化学方法将[细胞固定化](#)，是利用酶或[酶系](#)的一条捷径。一个固定化细胞反应器犹如一台“[生命活动功能推动机](#)”。[固定化细胞技术](#)开始于70年代，其实际应用程度已超过固定化酶。如美国、欧洲、日本均采用[固定化](#)菌体柱床工艺[大规模生产高果糖浆](#)。

输卵管

 播报  编辑

1993年英国[罗斯林研究所](#)Sang博士研究禽类蛋黄表达系统，在鸡蛋的蛋黄里表达了[外源蛋白质](#)，由于蛋黄蛋白质是在肝脏细胞表达的蛋白质，而且含量不高；因此，1994年[中国科学院微生物研究所](#)、中国[转基因动物学会](#)（筹）副秘书长曾（杰）邦哲提出了禽类[转基因输卵管生物反应器](#)，在国际上最早开展采用蛋清蛋白质基因[侧翼序列](#)表达外源药用蛋白质的研究。

1994年11月（Glodegg Plan）和1995年3月及1996年转基因[动物通讯](#)、1995年7月上海首届国际生物技术与药物学术研讨暨展览会、1996年11月北京第1届国际暨第3届全国转基因动物学术研讨会（秘书长[曾邦哲](#)）、1997年生物技术[通报](#)发表，并创造了“输卵管生物反应器（oviduct bioreactor）”一术语与词汇，以及1999年在德国创建的[系统生物科学与工程](#)网站阐述了输卵管生物反应器（oviduct bioreactor）概念、方法与[技术研究](#)。

1996年创办第1届国际转基因[学术研讨会](#)期间，曾邦哲与[加拿大](#)、美国、英国、日本有关转基因禽类实验室联系，但国际上当时没有人开展这项课题，随后与美国Avigenics公司和Georgia大学R.Ivarie教授探讨了输卵管生物反应器的合作研究。

1998年，美国Avigenics公司独立开展了规模化投资与[研究开发](#)输卵管生物反应器，因中国科学家曾邦哲已经去了[以色列](#)。2002年后，国际国内掀起了输卵管生物反应器的研究开发热潮，2003年Science发表了Gloden Egg的评述文章。

国际上已有十多家前景看好的公司以输卵管生物反应器作为拳头[开发产品](#)，约2003年英国罗斯林研究所也创建了公司，并由Sang博士主持研究课题，从禽类蛋黄表达系统转向了输卵管生物反应器。输卵管生物反应器将称为继哺乳[动物乳腺生物反应器](#)后最具发展前景的[动物生物反应器](#)。



膜生物反应器

 播报  编辑



基因构建

《[国外医学](#)》预防、诊断、治疗用生物制品分册1999年第22卷第5期

关键词：转基因动物生物反应器 药物 基因构建 表达

摘要 近年来，生物学和[分子生物学](#)研究领域的成就促进了转基因动物生物反应器的蓬勃发展。用转基因动物生物反应器生产药用蛋白是生物技术领域里的又一次革命，它以一个全新生产珍贵药用蛋白的模式区别于传统药物的生产。本文着重介绍转基因动物生物反应器的基因构建以及转基因动物[组织特异性](#)表达的最新进展。

以合理的费用获取大量在人体内原本稀少的[血浆蛋白](#)在不久前还只是幻想。然而，近年来生物学和分子生物学取得的显著进展终于使这种幻想成为现实。其中，将[外源DNA](#)用[显微技术](#)注入[生殖细胞](#)的原核，将[重组DNA](#)转入小鼠[胚胎](#)细胞和将[DNA整合](#)入宿主染色体和种系传递等重要发现，使用转基因（Tg）动物生产药用蛋白成为可能。此外，生物学技术的发展，如对[卵细胞](#)的获得、操作以及再植入和重组DNA等[技术进步](#)都为转基因动物生物反应器的成功提供了保证。转基因动物生物反应器生产药用蛋白一般有两种[技术路线](#)。第一种是将目的基因在同源组织中表达蛋白质；第二种是将目的基因构建成杂合基因，转入动物胚胎，通过[转基因动物](#)的分泌器官收集并提纯药用蛋白。转基因动物分泌的蛋白经过后加工酷如人体天然蛋白的结构，也有完全相似的[生物活性](#)。



生物反应器

 播报  编辑

同源组织

在 同源组织 中表达蛋白质最典型的例子是在动物的 **红细胞** 中表达人的 **血红蛋白**。在人的血红蛋白基因 **编码序列** 里启动子有 2 个 CACCC 盒，而对应的猪的启动子里只有一个，另一个靠近它的是 CGCCC 盒。Sharma 等[1] 将猪的 β -启动子与人的 β 编码 **基因融合**，并将人的 β -**基因座** 调控区（ β -LCR）和 α 、 ϵ 基因与 **融合基因** 的 β 基因连接在一起构成载体，转入猪胚胎细胞，从转基因猪分泌乳汁中得到的重组人血红蛋白含量高达 32g/L。

生产蛋白

播报 编辑

转基因动物 表达 **重组蛋白** 多以乳腺、**唾液腺** 和膀胱为靶位。在这些表达器官中，通过构建合适的载体，选择适当的 **启动子** 和 **调控序列** 可产生比正常水平高得多的重组蛋白。不过，**生产系统** 应尽可能与 **循环系统** 隔离，以减少表达产物对宿主动物的影响。

乳腺生物

播报 编辑

将所需目的基因构建入载体，加上适当的调控序列，转入动物胚胎细胞，使转基因动物分泌的乳汁中含有所需要药用蛋白。从融合基因转入胚胎细胞到收集蛋白质有一个过程，包括 **胚胎植入**、分娩和转基因动物的生长。转基因动物从出生到第一次泌乳，猪、羊、牛各需 12、14、16 个月；并且只有雌性动物泌乳且 **不连续**，一般可持续 2、6、10 个月。牛、羊等大型家畜能对药用蛋白进行正确的后加工，使之具有较高的生物活性，同时产奶量大，易于大规模生产，因而成为乳腺生物反应器理想的动物类型。

抗凝血酶Ⅲ

第一个进入临床试验的 **转基因** 蛋白产物是抗凝血酶Ⅲ，将半乳糖 **β -酪蛋白** 的 **启动子** 和含抗凝血酶Ⅲ基因序列相连，转入绵羊胚胎细胞，在转基因绵羊的乳汁中得到有生物活性的蛋白产量可达 7g/L[2]。该蛋白正用于 **冠状动脉** 旁路手术患者的 **二期临床验证**。

β -乳球蛋白

在实验过程中人们发现牛的 **β -乳球蛋白**（BLG）基因非常稳定，并能在乳腺中特异性表达。Hytinen 等[3] 将含有 5'端 2.8kb 和 3'端 1.9kb 的牛 BLG **基因片段** 构建成载体，转入小鼠胚胎细胞，可在 **转基因小鼠** 的乳腺中特异表达高水平的 BLG，此外，还发现 CpG 位点的甲基化程度与 BLG 的表达量有关，甲基化少的转基因小鼠乳汁中 BLG 分泌量较大，可达 1~2mg/ml，而其他转基因小鼠分泌量小于 0.1mg/ml。

红细胞生成素

（EPO）国内外均采用 **CHO 细胞** 表达生产人 EPO，成本比较昂贵，而用转基因动物生产的 EPO，可能是一条理想的途径。将 EPO dNA 分别以 **HindⅢ** 和 BamHI 酶切，1% **琼脂糖凝胶电泳** 回收 5.4kb 的 HinⅢ/BamHI 片段，插入 pGEM-7zf(+) 载体，再将 867bp 的 BLG 启动子插入 EPO 基因之前 EcoR、ClaI 位点，构建表达载体 pGEM-3zf(+) β -LG-EPO。通过显微注射方法得到转基因小鼠乳汁中的 EPO 含量可达 0.5 μ g/ml[4]。 α 1-抗胰蛋白酶这也是一个利用 BLG 基因构建的重组蛋白。将 BLG 5'末端 4.0kb 序列与人的 α 1-**抗胰蛋白酶**（ α 1AT）基因的 6.5kb 片段（去掉第一个内含子）融合，再连接羊的 BLG 启动子，以 pPOLYⅢ-I 为载体，转入羊的胚胎细胞，可在转基因羊分泌的乳汁中得到含量高达 60.0mg/ml 的重组蛋白 α 1AT[5]。转基因在两年前进入了临床验证。

因子Ⅸ

Schnieke 等[6] 将羊的 BLG 基因 5'末端和人的因子 IX cDNA 与含有 BLG 复制单元和 3'末端的片段融合，将构建的杂合 **基因** 转入羊的胚胎细胞，从分泌的乳汁中得到 125 μ g/ml 的重组蛋白。**黄淑贞** 教授等[7] 构建了一个含有小鼠 MAR 元件、牛 β -酪蛋白基因调控序列和 hFIX 微基因的 hFIX 乳腺 **组织特异性表达载体** pMCIXm，其中 hFIX 微基因包括全长 hFIX cDNA，800bp 经过改造的内含子 1 序列和 hFIX 蛋白的信号肽序列。将线形化的表达载体 pMCIXm 导入羊的受精卵。转基因羊分泌的乳汁中 hFIX 蛋白的含量约为 95ng/ml。在另一实验中，Yull 等[8] 将 BLG 5'末端序列，fIX 编码序列和缺失隐性 3'端连接点的 fIX 3'末端不翻译区域的一个小片段融合，构成杂合基因，去掉 SphI 和 SmaI 位点，克隆入移去了 pBJ41 的 SphI/EcoRV。转入小鼠胚胎细胞，得到的重组蛋白产量达 0.06mg/ml。经过进一步研究，发现是转基因动物乳腺中对 DNA 的错误剪切使分泌量降低，从而增高重组蛋白产率。在乳腺组织中表达有完全活性的因子 IX 是比较成功的，尤其是乳腺组织对因子 IX N 端附近的一段含 12 个 **葡萄糖残基** 的序列进行 γ -羧化以保持其活性，而在以前的天然蛋白中没有发现 γ -羧化作用。

因子Ⅷ



生物反应器

人FⅧcDNA长约7.2kb，是表达的最长cDNA。将它插入小鼠的**乳清酸性蛋白**（WAP）基因中启动子（2.5kb）的下游，使之在乳腺中靶向分泌FⅧ重组蛋白。在WAP/FⅧcDNA构建的转基因小鼠中rFⅧ表达最低，而在转基因猪中可达1.0～2.7μg/ml[9]。

单克隆抗体

Castilla等[10]将编码了重组单克隆抗体（rMab）6A.C3的**免疫球蛋白基因**cDNA插入小鼠WAP dNA**基因组**的第一个外显子，使rMab 6A.C3的表达可以由WAP基因调控序列来控制，将构建的杂合基因注入小鼠胚胎细胞原核，使小鼠乳腺分泌有活性的单克隆抗体，这种转基因表达产物将广泛应用于预防新生儿肠道感染。

C蛋白

同样在WAP基因的**第一个外显子**位点，Drews等[11]将人C蛋白cDNA插入，转入小鼠胚胎细胞，可得到产量达1.6mg/ml的重组蛋白。而将上述杂合基因转入猪的胚胎细胞，可使猪分泌出380μg/mlμg/ml·hr的外源蛋白，活性与人血浆中C蛋白的活性相同。由于C蛋白的抗凝活性依赖于**轻链**膜结合区域正确的γ-羧化，因此，转基因猪能分泌有活性的C蛋白表明猪的乳腺细胞可对C蛋白前体高速率地进行γ-羧化，以使成熟C蛋白有完整的活性。

优点

播报 编辑

- 1.成本低
- 2.设备简单
- 3.效率高
- 4.产品作用效果显著
- 5.减少工业污染

应用

播报 编辑

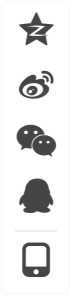
- 1.改良乳汁品质；
- 2.生产药用蛋白。
- 3.外源基因在动物体内的位点整合问题；
- 4.乳蛋白基因表达组织特异性问题；
- 5.目的蛋白的**翻译后修饰**问题；
- 6.转基因表达产物的分离和纯化问题；
- 7.转基因的技术与方法问题；
- 8.**伦理道德**问题。

膀胱生物反应器

膀胱**反应器**有着和乳腺反应器一样的优点：收集产物蛋白比较容易，不必对动物造成伤害。此外，该系统可从动物一出生就收集产物，不论动物的性别和是否正处于生殖期。膀胱生物反应器最显著的优势在于从尿中提取蛋白质比在乳汁中提取简便、高效。

膀胱生物反应器多用Uroplakin启动子启动人**生长激素**（hGH）的表达，产生hGH特异性的高**丰度RNA**，这些RNA与蛋白分泌量高度相关。Uroplakin基因在多种哺乳动物体内有很高的**保守性**，如鼠、兔、牛、羊和人等。

生长激素 Kerr等[12]将pUPII-LacI用质粒的Kpn i进行消化，用T4**DNA多聚酶**切去3'端，然后用BamHI消化，分离出3.6kb的5'端小鼠UPII**基因片段**，此片段含有膀胱反应器特异性表达所需的大部分序列。将此片段与位于无启动子的pOGH质粒纯化Sal和BamHI位点间的hGH**结构基因**的5'端连接，得到pUPII-hGH质粒，能表达该质粒的组织分布有限。将得到的pUPII- hGH质粒用HindIII和**EcoRI**消化，得出一段5.7kb的UPII-hGH**融合基因**可用于**显微注射**，在膀胱**上皮细胞**中合成hGH，收集**转基因动物**尿液，从中提取**重组蛋白**。但在这一途径中转基因动物会因hGH的作用逐渐肥胖，并导致雌性动物**不育症**。乳腺生物反应器也能表



达hGH。用同源重组方法将hGH基因导入210kb的人α-乳球蛋白位置依赖性YAC载体，将重组的YAC dNA显微注入大鼠胚胎，转基因大鼠的乳汁中含有高水平的hGH，含量可达0.25～8.9mg/ml[13]。

翻译与修饰

转基因动物分泌的蛋白，特别是糖链成分的结构与人体蛋白有差异。因此研究分泌蛋白的修饰就显得很重要。在乳腺生物反应器中，蛋白质翻译前修饰的主要方式是在多个位点对乳腺中的蛋白前体进行信号肽剪切和对糖链进行修饰。例如，从山羊乳汁中得到的长效组织型纤溶酶原激活剂与人体内和相比较，含有少量的异种（外源）低聚糖，同时，唾液酸、N-乙酰葡萄糖胺和半乳糖含量明显减少，并且出现缺少蛋白质C127的N-乙酰半乳糖胺。此外，从猪乳汁中得到的C蛋白中是没有的；从羊乳汁中得到的重组α1-抗胰蛋白酶多聚肽也反映了唾液酸化程度的差异；在山羊乳腺中观察到了重组抗凝血酶Ⅲ上低聚甘露糖与特异天冬酰胺的位点特异性聚合等等。研究小鼠乳汁中的重组γ-干扰素可对翻译前修饰有更好的理解，γ-干扰素有大量的位点特异性变化，在N端连接位点进行复杂的唾液酸化化和连接核心岩藻多聚糖，其次是低聚甘露糖。与从小鼠细胞中取得的蛋白质相比，分泌的重组蛋白没有GalNAc、NeuGC和Gal α 1、3Gal- β 1、4GlcNAc残基。这些蛋白特异性的糖基化类型可与细胞上的受体结合并清除病人体内的重组蛋白，因此可能会影响疗效，最终的结果尚有待验证。

同源组织表达蛋白质的优点是可对表达产物进行调控并校正珠蛋白链的翻译过程，避免无效的翻译前修饰，使产物蛋白尽可能与人体天然蛋白相似，降低人体内的排斥反应，提高药物蛋白疗效。蛋白分离技术飞速发展，大大提高了蛋白质分离的可行性和分离效率。第二种技术路线中以乳腺生物反应器较为多见，因为乳汁易得到，且乳汁中的特异蛋白含量较大，对蛋白水解酶的降解作用也比较稳定。乳汁是一种混合物，含3%～6%的总蛋白，3%～5%的脂类，对蛋白提纯技术要求比较高。另一方面，药用蛋白是在动物乳腺中产生。因此只有含转基因型雌性动物在泌乳期才能生产药用蛋白，可用的动物数目有限，且生产期较短。膀胱生物反应器的优点在于含有转基因型的两性动物都可用，产后收集时间长，提取产物蛋白浓度双乳液中的含量低得多，尽管收集的尿液多且时间长，生产单位数量的药用蛋白在乳腺和膀胱生物反应器中的成本是差不多的

问题与展望

在转基因动物生物反应器的应用中，有些问题尚待解决。比如，由于转基因动物的基因是镶嵌整合型的，因此它的下一代并不都转基因型。但是在绵羊、猪和山羊中观察到只要转基因型从起始个体传给了下一代，这种转基因型就可以稳定地遗传好几代。而其他一些因素，如外源基因的整合率低，胚胎移植的受孕率低等都使有效的转基因动物大大减少。同时，由于对调控表达水平的程序，指导进行精确的组织特异性和发育调控表达的程序，以及调控和编码内含子序列间可能的相互作用的认识尚不充分[14]，容易引起异位点表达；由于技术还不能控制整合的位点，因此存在对内源基因进行插入诱变的可能性，转基因型的表达会受整合的不同位点的影响。这些因素使得在家畜长成前，要用小鼠对新基因构型进行常规试验。

转基因动物生产的药用蛋白可用于预防和治疗疾病，其转运系统及口服用药引起的耐受性等问题都在作进一步研究。以转基因家畜生产珍贵的药用蛋白具有重大的经济价值和社会效益，这项生物技术最终将会得到广泛应用。

发展阶段

 播报

 编辑

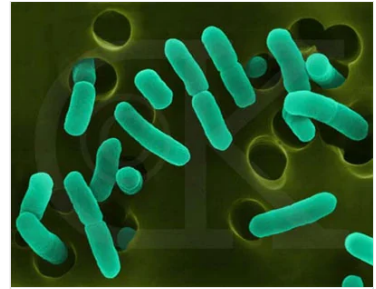
生物反应器（bioreactor）经历了三个发展阶段：细菌基因工程、细胞基因工程、转基因动物生物反应器。转基因动物生物反应器的出现之所以受到人们极大的关注，是因为它克服了前两者的缺陷，即细菌基因工程产物往往不具备生物活性，必须经过糖基化、羟基化等一系列修饰加工后才能成为有效的药物，而细胞基因工程又因为哺乳动物细胞的培养条件要求相当苛刻、成本太高而限制了规模生产。另外，转基因动物生物反应器还具有产品质量高、容易提纯的特点。一般把目的片段在器官或组织中表达的转基因动物叫做动物生物反应器。几乎任何有生命的器官、组织或其中一部分都可以经过人为驯化为生物反应器。从生产的角度考虑，生物反应器选择的组织或器官要方便产物的获得，例如乳腺、膀胱、血液等，由此发展了动物乳腺生物反应器、动物血液生物反应器和动物膀胱生物反应器等。其中，转基因动物乳腺生物反应器的研究最为引人注目。

转基因动物生物反应器

用微生物、植物、动物或人细胞，或者用专一性酶通过生物方法将原料转化为特定产品的容器称为生物反应器。通常微生物和细胞又涉如何维持它们的环境以提供最佳的生长条件的问题。生物反应器能通过提供合适的条件：例如最佳温度、pH、有效的底物、营养盐、维生素^①和氧（对好氧有机物）来支持这个自然过程，使细胞能进行生长和新陈代谢。生物反应器（bioreactor）经历了3个发展阶段细菌基因工程、细胞基因工程、转基因动物生物反应器。细胞基因工程产物往往不具备生物活性，必须经过糖基化、羟基化等一系列修饰加工后，才能成为有效的药物，而细胞基因工程又因为哺乳动物细胞的培养条件要求相当苛刻，成本太高，限制了规模生产。动物生物反应器具有产品质量高，容易提纯的特点，弥补了其它各类基因表达系统的缺陷。

转基因动物生物反应器

转基因动物是指经人的有意干涉，通过**实验手段**，将**外源基因**导入**动物细胞**中，稳定地整合到动物**基因组**中，并能遗传给子代的动物。Palmiter等（1982）将含有**小鼠金属硫蛋白基因启动子**的DNA片断与**大鼠生长激素基因融合**，用**微注射**的方法导入小鼠**受精卵**，移植给受体，产下了21只仔鼠，6只比同窝仔鼠生长快，10周龄时体重比同窝正常鼠大1倍，成功地获得了超级小鼠。这一结果引起世界轰动，转基因动物的内在潜力由此而得以证实。随后世界各国普遍开展了转基因动物的研究，已有**转基因小鼠**、猪、牛、鱼、鸡等多种转基因动物问世[1]。转基因动物的主要技术步骤包括**目的基因**的分离与克隆；**表达载体**的构建；**受体细胞**的获得；**基因导入**；受体动物的选择及转基因胚胎的移植；转基因**整合表达**的检测；转基因动物的性能观测及转基因表达产物的分离与纯化；转基因动物的遗传性能研究以及性能选育；组建转基因动物新类群



利用基因工程培育新型微生物

等。转基因动物最为诱人的前景是利用它生产人类所需要的生物活性产品或药物。世界上有很多公司正在致力于这方面的研究。而转基因**家畜**研究最为活跃的领域就是利用它们生产新的**动物产品**。通常把目的基因在**血液循环系统**或乳腺中表达的转基因动物称为动物生物反应器，把家畜作为一种生物反应器，生产人类所需的药用蛋白，包括治疗用药物、**激素**和抗体等。

动物血液生物反应器

近年来，动物血液生物反应器取得了很大进展。血液生物反应器比较适合生产人**血红蛋白**、抗体和生产非生物学活性状态的**融合蛋白**，而有活性的蛋白或多肽（如激素、**细胞分裂素**、组织纤维溶酶因子等）由于进入了动物血液循环系统而影响动物的健康。已有多种通过转基因动物生产的具有生物学功能的人血红蛋白问世。

动物的乳腺生物反应器

乳腺生物反应器的原理是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**，即引导泌乳蛋白基因表达的序列，将外源基因置于乳腺特异性调节序列之下，使之在乳腺中表达，通过回收乳汁获得重要价值的生物活性蛋白。从研究成果看，与传统的**原核系统**及细胞**发酵系统**相比，动物乳腺生产的**重组蛋白**产品具有以下特点：生物活性高，无污染，纯化简单，产量高，成本低。已克隆并用作构建载体的乳蛋白基因主要有-**乳球蛋白**（BLG）基因、s1-**酪蛋白**基因、-酪蛋白基因、**乳清酸蛋白**（WAP）以及**乳清蛋白**基因[2]。大多数的乳蛋白基因的启动子已用于**外源基因**在转基因动物乳腺中的表达。s1-酪蛋白基因和-乳球蛋白的**启动子**尚有未知因素的作用，它们在转基因动物中表达水平低或表达不稳定。-酪蛋白的启动子在转基因动物中表达水平也很低。绵羊-乳球蛋白、山羊酪蛋白和牛s1-酪蛋白启动子在转基因动物乳腺中维持异种蛋白的表达水平较高。如果用目的基因的**DNA序列**而不是**cDNA**，**表达效果**可能会更好。不翻译的外显子和内含子的掺入可能有利于

转基因的表达。值得一提的是，利用乳腺生物反应器生产的“新奇牛奶”已经问世。2003年，Brophy等通过**共转染**和**嘌呤霉素**筛选向牛胎儿**成纤维细胞**引入-s蛋白基因和-酪蛋白基因的多量拷贝，而后进行核移植生产出了8头**转基因奶牛**，其产奶中酪蛋白总量较普通奶高30%。这种奶的蛋白和钙含量提高，**热稳定性**增强而**乳糜颗粒**变小，其营养价值更高，也更适于**奶酪**生产[3]。

优越性

转基因动物的问世，为利用基因工程手段获得低成本、高活性和高表达的产物开辟了一条重要途径。作为生物反应器的转基因动物，主要是利用其乳腺组织和血液组织进行定位表达，特别是用乳腺组织生产具有生物活性的**多肽药物**和具有**特殊营养**意义的蛋白质，已成为一个新兴的转基因制药业，它的优越性有如下几点[4]。3.1 表达产物能充分修饰且具有稳定的生物活性 利用**DNA重组技术**的**微生物发酵**工程来生产的药用蛋白，由于细菌等微生物不能进行**蛋白质合成**后的加工，因而生物活性低，并且具有**免疫原性**，而利用转基因动物生产药用蛋白却免除这些问题。

成本低可以大规模生产

作为生物反应器的转基因动物可无限扩繁，且饲养成本低，可进行大规模的药物生产。而动物细胞生物反应器，虽然能生产具有完全生物活性的产品，但以商业生产为目的的大规模的**动物细胞培养**，成本会极高且培养条件要求苛刻。

产品质量高易提纯

由动物生物反应器生产的药品为纯的生物制品，避免了化学试剂及**生物毒素**的污染。某些药用蛋白生产已达每千克乳汁含几十克，生物活性与天然蛋白几乎完全一样，极易提纯。总之，动物生物反应器弥补了其它各类基因表达系统的缺陷。

应用

以动物的乳腺或其它组织作为生物反应器生产贵重的医用蛋白，是**动物转基因技术**的另一特殊形式。由于转基因动物的遗传结构发生了变化，并能稳定地遗传给后代，**外源基因**不仅能在转基因动物得到整合和表达，而且能获得**组织特异性**（乳腺组织）



和发育特性（妊娠后期和泌乳期）表达，利用这一点能产生转基因泌乳家畜，还能生产出短缺而又十分珍贵的医用蛋白。近十年，这方面的研究在英、美、法、[瑞士](#)和[荷兰](#)等国家已相继展开，并取得了一定进展。世界一些国家的生物技术在利用转基因动物作生物反应器研究开发的转基因动物药品有以下几种。

组织纤溶酶原激活剂（TPA）：由美国遗传技术公司（[Genentech](#)）用[基因重组技术开发](#)的[血栓溶解剂](#)，1987年11月经联邦食品及药物管理局（[FDA](#)）批准上市。1988年的销售额为1.5～1.6亿美元，1989年为1.8～1.9亿美元。今后每年的市场销售额约为2～2.5亿美元。

乳铁蛋白（lactoferrin）：用转基因奶牛生产。由于以转基因奶牛生产乳铁蛋白具备产量高、成本低，以及有无限量增殖[生化反应](#)器等特征，因而备受各国瞩目。乳铁蛋白是一种口服的[活性蛋白](#)，自然产生于人乳中，它具有抗菌、传递铁素等特性。

人类-1 **抗胰蛋白酶（AAT）**：-1抗胰蛋白酶（AAT）缺乏是最常见的[遗传代谢病](#)，能引起肺和肝的损伤。-1抗胰蛋白酶（AAT）为呼吸系统的非[特异性](#)可溶因子，它可抑制多种酶的活性，包括细菌的酶，以及中性白细胞溶酶体分泌的蛋白质、[弹性蛋白酶](#)、[胶原酶](#)、[纤维蛋白溶酶](#)和[凝血酶](#)。这项产品是从英国农业和食品研究委员会的动物生理和遗传研究院（IAPGR）研究成果为基础，近年由英国PPL公司与[德国拜耳公司](#)共同尝试用转基因绵羊的[羊奶](#)生产AAT。

促红细胞生成素（EPO）：以[转基因猪](#)生产。这种药物存于转基因猪的血液中。转基因猪血球素合成的遗传控制机制已十分清楚，用基因重组技术合成的EPO已在多个国家上市。

重组人抗凝血酶ii（i atryn）：世界上第一个动物乳腺生物反应器重组蛋白药物。Atryn的主要成分-重组人[抗凝血酶iii](#)具有抑制血液中凝血酶活性，预防和治疗慢性血栓性血管形成，对治疗抗凝血酶缺乏症有显著效果。据美国权威机构预测，到2010年，转基因动物生产的[重组蛋白](#)产品销售额将达到350亿美元，生产的药物将占整个[基因工程药物](#)种类的90%以上。

存在的问题与发展前景

转基因动物与生物反应器是20世纪[生命科学](#)发展的一个里程碑，但现在仍然存在着许多急需解决的问题。由于转基因动物的研究在理论和技术上尚有不完善之处，使得转入的[外源基因](#)在动物基因组中随机整合、调节失控、遗传不稳定，表达率不高。要提高转基因的效率，保证外源基因的有效表达，关键是基因构建的[定点整合](#)。转基因动物生物反应器的[产品的安全性](#)问题。这包括转基因动物的产物的分离和提纯，表达产物的结构和生物活性与人体蛋白的[相似性](#)的问题。只有从表达产物除去能引起人类[变态反应](#)的非人类蛋白，并且产品与人体蛋白有足够的相似性，才能应用于人类的健康事业。转基因动物的[成活率](#)低，出生后的部分个体表现出各种生理和[免疫缺陷](#)。如为提高[生产性能](#)而制备的转基因猪出现了[雌性不育](#)、[胃溃疡](#)和[关节炎](#)等病症；而[克隆牛](#)已经先后死去；转基因后获得的目的性状，通过[有性繁殖](#)后，[遗传性状](#)出现分离，如英国的一只高产1-AT羊奶的转基因绵羊，其子代羊奶中的含仅为其母亲的1/10[6]。尽管转基因动物生物反应器的研究仍面临着许多需要解决的问题，但它

潜在的[社会价值](#)是无可估量的。在未来几年内，将有多种动物乳腺生物反应器[重组蛋白](#)上市，从而形成市场前景广阔和利润巨大的[新生物制药](#)行业。

参考文献：

[1]陈学进，[曾申明](#)，李和平.动物生物反应器[J].[国外畜牧科技](#)，1998，25(1)：39-43.

[2]袁建民，[胡建宏](#)，[李青旺](#)，等.动物乳腺生物反应器研究进展[J].[中国农学通报](#)，2006,3：20-25.

[3][张忠诚](#).动物乳腺生物反应器的原理及研究进展[J].[中国奶牛](#)，2006,4：9-12.

[4]邱磊，[郭葆玉](#).转基因动物反应器的基因构建与表达[J].[国外医学](#)，1999，22(5)：41-44.

[5]孙博兴，侯万文，[欧阳红生](#).转基因动物生物反应器[J].[动物科学与动物医学](#)，2000，3：18-20.

[6]林莉，胡佐忠.转基因动物研究进展[J].[畜禽业](#)，2005,5：19-23.

2022年，费斯托首次展示了名为“PhotoBionicCell”的生物反应器。 [2]

工程

🔊 播报 ✎ 编辑

生物反应器是使生物反应得以实现的装置。生物反应器有各种各样的形式，要使生物反应器运行得好，必须首先对生物反应器和反应特征有深刻的理解，这就是[生物反应器工程](#)的概念。生物反应器工程着重研究生物反应器本身的特性，如其结构和操作方式、[操作条件](#)对细胞形态、生长、产物形成的关系。它与生物反应工程结合，共同解决各种生物反应的最佳生物反应器、最佳操作条件的选择问题。

词条图册

更多图册 >



词条图片 (5)



概述图册 (2)

参考资料

- 1 周健民．土壤学大辞典：科学出版社，2013.10
- 2 未来制造业：碳中和、AI和数字化——走进“2023年汉诺威工业博览会”|科技创新世界潮 . 科技日报 . 2023-04-19[引用日期2023-04-19]

猜你喜欢

生物选择**反应器**-办公学习问题，达人推荐**淘宝**。
淘宝买**生物选择反应器**，办公学习一站购齐，性价比高，种类齐全，好货疯抢ing!淘宝网，一站式购物网站新体验，淘，你喜欢!
www.taobao.com

mbr一体化膜**生物反应器**价格较低-专业mbr膜生产...
mbr一体化膜**生物反应器**能森环保专业mbr膜与设备生产厂家，铸造精品-打造能森环保mbr一体化膜**生物反应器**
www.n-mem.com

bosi**反应**釜博相仪器，
bosi**反应**釜生产实验室**反应**
温精度高0.5度为科研院所。
www.bosi17.com



相关搜索

- | | | | |
|------|-----------|------|---------|
| 发酵罐 | mbr膜生物反应器 | 反应器 | 装修去哪个公司 |
| 开心商店 | 最简单牛肉面 | 康莉窗帘 | 北京企业 |

③ 新手上路

- 成长任务
- 编辑入门
- 编辑规则
- 本人编辑 **NEW**

📖 我有疑问

- 内容质疑
- 在线客服
- 官方贴吧
- 意见反馈

💬 投诉建议

- 举报不良信息
- 投诉侵权信息
- 未
- 封