

## МОЛЕКУЛЯРНОЕ ФЕРМЕРСТВО: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

Е.В. Дейнеко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, *deineko@bionet.nsc.ru*

**Аннотация.** Рассматриваются современные достижения в области создания растительных систем экспрессии для наработки рекомбинантных белков медицинского назначения. Сделан акцент на преимущества растений в качестве альтернативных экспрессионных платформ. В качестве перспективной системы экспрессии рассматриваются суспензионные клеточные культуры растений, для которых применение подхода геномного редактирования может существенно повысить выход синтезируемых рекомбинантных белков.

**Ключевые слова:** *рекомбинантные белки, растительные системы экспрессии, культуры клеток*

**DOI:** 10.31255/978-5-94797-319-8-1234-1235

За последние два десятилетия доля биофармацевтических продуктов, таких как антитела, вакцины и ферменты, существенно возросла в общем объеме фармацевтических препаратов. Только компаниями США в настоящий момент времени разрабатывается около тысячи наименований различных биологических субстанций, годовой оборот этого сектора составляет около 400 миллиардов долларов США [Pharmaceutical Industry Profile..., 2014]. Среди рекомбинантных субстанций, представленных на мировом рынке, доминирует производство антител, многие из которых предназначены для лечения онкологий [Scott et al., 2012]. Растущее разнообразие биологических субстанций, обусловленное успешным применением рекомбинантных вакцин, ростом заместительной ферментативной терапии и т.д. настоятельно диктует развитие альтернативных стратегий получения рекомбинантных продуктов.

В качестве альтернативных экспрессионных платформ для синтеза рекомбинантных фармацевтически ценных белков в настоящее время весьма привлекательны и интенсивно разрабатываются растительные системы экспрессии [Fischer et al., 2013]. Этот вид деятельности получил специальный термин – «молекулярное фермерство» и включает производство в растениях не только фармацевтически ценных белков, но и промышленных ферментов. Преимущество растений для производства рекомбинантных белков по сравнению с другими системами экспрессии включает масштабируемость, относительно низкую стоимость культивирования, способность синтезировать сложные белки (например, антитела с дисульфидными связями и гликозилированием), а также отсутствие патогенов. Отсутствие риска заражения клеточных культур растений вирусами и прионами животного происхождения представляется чрезвычайно важным для крупномасштабного производства рекомбинантного продукта. Так, например, именно по этой причине фирма «Genzyme» (США) была вынуждена приостановить производство церезима, используемого в заместительной терапии болезни Гоше, что послужило толчком для «Protalix Biotherapeutics» (Израиль) к созданию и выведению на рынок собственного продукта «Elelyso», который представлял собой фермент церезим растительного происхождения, синтезированный клетками моркови [Загорская, Дейнеко, 2017].

К настоящему времени разработаны технологии получения генетически

модифицированных растений, в геном которых перенесены гены, кодирующие различные белки для медицинских целей, в том числе и белки человека. Получены десятки видов трансгенных растений с генами антигенов различных возбудителей инфекционных заболеваний, разнообразных терапевтических белков и антител. Однако относительно невысокий уровень накопления целевых белков (менее 1% от общего растворимого белка – ОРБ) в тканях генетически модифицированных растений послужил отправной точкой для разработки новых систем экспрессии.

Перспективными для этих целей являются культуры клеток высших растений, характеризующиеся низкой стоимостью производства, способностью синтезировать сложные белки, а также отсутствием патогенов человека и животных [Загорская, Дейнеко, 2017]. Несмотря на успешность использования суспензионных клеточных культур растений для коммерческого получения фармбелков, в этом направлении все еще остается достаточно много нерешенных проблем, наиболее важной среди которых является недостаточно высокий выход рекомбинантного белка. В целом, решение проблемы повышения выхода рекомбинантного белка в растительных клетках решается за счет оптимизации генетических конструкций, включающих целевой ген, оптимизации условий культивирования растительных клеток, а также отбора наиболее «благоприятных» событий интеграций трансгена в растительный геном при его случайном характере распределения по геному. Как один из возможных путей увеличения биосинтеза рекомбинантных белков в культурах клеток высших растений рассматривается поиск в растительном геноме районов, в которых экспрессия собственных генов растения наиболее активна и постоянна. С применением технологии геномного редактирования такие районы могут послужить мишенями для адресной доставки в них целевого гена.

*Исследования выполняются при поддержке проекта РНФ:17-14-01099.*

#### Литература

Загорская А.А., Дейнеко Е.В. Суспензионные культуры клеток растений как платформа для получения рекомбинантных белков (Обзор) // Физиология растений. – 2017. – Т. 64, № 6. – С. 403–417.

Fischer, R., Schillberg, S., Buyel, J.F., Twyman, R.M. Commercial aspects of pharmaceutical protein production in plants // Curr. Pharm. Des. – 2013. – V. 19, No. 31. – P. 5471–5477.

Pharmaceutical industry profile – PhRMA annual membership survey: pharmaceutical research and manufacturers of America. – Washington, USA. – 2014. – P. 1–84.

Scott, A.M., Wolchok, J.D., Old, L.J. Antibody therapy of cancer // Nat. Rev. Cancer. – 2012. – V. 12, No. 4. – P. 278–287.

### PLANT MOLECULAR CLONING: MODERN STATE OF STUDIES

E.V. Deineko

Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, [deineko@bionet.nsc.ru](mailto:deineko@bionet.nsc.ru)

**Abstract.** Modern achievements in the field of creation of plant expression systems for the production of recombinant proteins for medical purposes are considered. The emphasis is on the advantages of plants as alternative expression platforms. As a promising expression system, suspension cell cultures of plants are considered, for which application of the genomic editing approach can substantially increase the yield of synthesized recombinant proteins.

**Keywords:** recombinant proteins, plant expression systems, cell cultures