

Растения получают новые «задания»

Относительно новое направление в создании трансгенных растений связано с идеей использования их в качестве продуцентов рекомбинантных белков, представляющих ценность для фармацевтики. Чем же вызван повышенный интерес к этому направлению и каковы результаты проведенных исследований?



ВЕСКИЕ ДОВОДЫ

На сегодня многие медицинские белки как ЛП нарабатываются в дрожжах, бактериальных клетках, а также в клетках млекопитающих. Однако существует идея использовать для этой цели и растения, которые успели даже окрестить «растениями-биофабриками». В чем же фармацевты видят преимущества такого подхода?

Прежде всего данные «фабрики» были бы гораздо дешевле, особенно по сравнению с клетками млекопитающих. А поскольку растения находятся в биологической классификации на разных ступенях с *Homo sapiens*, опасность какого-либо заражения для человека сводится к минимуму в отличие опять же от клеток млекопитающих, в которых могут находиться животные вирусы, а также различные прионы и многое другое, что очень опасно для людей. В растениях этого не происходит, и даже если вдруг там окажется какой-то растительный вирус, то он не принесет никакого вреда человеку. Наконец, растительные системы обладают, как и все эукариоты, способностью к посттрансляционным модификациям. Что это значит? Многие белки после образования нуждаются в различных модификациях, например, в присоединении дополнительных групп или в каком-то специальном свертывании. В дрожжах такие модификации очень сложны, а в бактериальных в принципе невозможны, поскольку

При транзientной экспрессии ДНК обычно не включается в ядерный геном, не реплицируется и не передается по наследству. Этот вид экспрессии не постоянный, однако некоторое время в одной клетке может присутствовать большое количество копий чужеродной ДНК, что обеспечивает высокий уровень синтеза конечного продукта. При наработке белков в растениях данный вариант наиболее эффективен

бактериальные системы — это прокариоты, которые не обладают способностью к посттрансляционной модификации. В растительных же клетках такие возможности существуют, и это еще один плюс в пользу использования растений для наработки медицинских белков.

КОГДА «АРЕНДА» РЕНТАБЕЛЬНЕЕ «ПОКУПКИ»

Рассматриваемый подход стал возможен благодаря огромным успехам синтетической биологии, а именно генетической

инженерии растений. Интересно, что здесь можно встретить такие понятия, как «генетически модифицированное (ГМ, или трансгенное) растение» и «растение, обеспечивающее транзientную (временную) экспрессию гена». В чем же разница? Когда речь идет о трансгенном растении, то подразумевается, что чужеродная ДНК интегрирована в хромосому. К настоящему времени получены десятки видов трансгенных растений, в геном которых перенесена ДНК, кодирующая различные белки медицинского назначения, такие как антигены различных возбудителей инфекционных заболеваний, терапевтические белки и моноклональные антитела [1]. Однако количество синтезируемого целевого белка в таких растениях обычно небольшое (менее 1% от общего растворимого белка).

При транзientной экспрессии ДНК обычно не включается в ядерный геном, не реплицируется и не передается по наследству. Этот вид экспрессии не постоянный, однако некоторое время в одной клетке может присутствовать большое количество копий чужеродной ДНК, что обеспечивает высокий уровень синтеза конечного продукта. При наработке белков в растениях данный вариант наиболее эффективен. Происходит своеобразная «аренда» фабрики, что оказывается более рентабельным, нежели ее «покупка».

НАДЕЖДЫ БИОТЕХНОЛОГОВ

Впервые в трансгенных табаке и подсолнухе удалось наработать человеческий гормон роста в конце 80-х годов прошлого века. Это событие стало настоящим триумфом и послужило началом бума по наработке разнообразных человеческих и животных белков в растениях. Биотехнологические компании во всем мире уже создали большое количество ГМ-растений для получения белков, в том числе и медицинского назначения [2], среди которых инсулин, лизоцим, лактоферрин, липаза, антитела, вакцины и др.

На сегодня в растениях и табака, и картофеля, и в салате успешно нарабатывают интерферон различных типов (альфа, бета, гамма), а также такие медицинские белки, как соматотропин, эритропоэтины, иммуноглобулин различных видов, молочный белок казеин, а также эластин, коллаген и др.

Трансгенные растения-продуценты эпитопов болезнетворных агентов человека и животных получили название «съедобные вакцины». Механизм иммунизации такими вакцинами основан на антигенпредставляющей способности перитонеальных макрофагов тонкого кишечника млекопитающих. Следует отметить, что мукозная вакцинация стимулирует как иммунный ответ слизистых оболочек — первого защитного барьера на пути патогенных агентов, так и общий иммунный ответ организма.

Основными преимуществами «съедобных вакцин» являются экономичность, безопасность и доступность для проведения широкой иммунопрофилактики населения. Многие ученые-биотехнологи считают, что в будущем рекомбинантные препараты, получаемые из генетически модифицированных растений, заменят дорогостоящие бактериальные и животные аналоги на фармацевтическом рынке. «Съедобные вакцины», по их мнению, позволили бы значительно усовершенствовать программы всеобщей иммунизации, особенно для населения развивающихся стран.

Ныне в растениях уже нарабатываются вакцины от вирусов папилломы человека, гепатита В [3], гриппа, папилломы крупного рогатого скота [4], африканской катаральной лихорадки, герпеса рогатого скота [5], ящура [6] и др.

В соответствии с требованиями ВОЗ любые предполагаемые источники ЛП, в частности трансгенные растения, должны быть зарегистрированы и пройти серию клинических испытаний. Кроме того, следует отметить, что клинические испытания вакцинных препаратов занимают продолжительное время (около 10 лет). Невольно возникает вопрос о вакцине против гриппа,

так как каждый год появляются новые штаммы, и будет ли вакцина, прошедшая клинические испытания, актуальной? Здесь большее значение имеет технология получения препарата. Новый тип вакцины проходит полный цикл клинических испытаний, а затем уже по отработанной методике может быть получена вакцина с учетом циркулирующих штаммов вируса. Так, сейчас сезонные профилактические прививки от гриппа получают в куриных яйцах, и такие вакцины уже не проходят клинических испытаний. Как будут обстоять дела с производством в растениях рекомбинантных вакцин для массового применения, покажет время.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОДОЛЖАЮТСЯ

Первые трансгенные продукты после прохождения всех необходимых тестов на токсичность, аллергенность, мутагенность и т.д., появились в продаже в США в 1994 г. Ныне генно-модифицированные организмы (ГМО) широко используются в таких промышленно развитых странах, как США, Канада, Аргентина и Бразилия. Но тем не менее они по-прежнему вызывают множество опасений у потребителей, особенно европейцев, если речь идет о сырье для производства продуктов питания, а также лекарств. Поэтому многие относятся к этому направлению без особого энтузиазма, хотя



Первые трансгенные продукты после прохождения всех необходимых тестов на токсичность, аллергенность, мутагенность и т.д., появились в продаже в США в 1994 г. Ныне генно-модифицированные организмы широко используются в таких промышленно развитых странах, как США, Канада, Аргентина и Бразилия

появляется все больше исследований, призванных развеять мрачные мифы вокруг ГМО [7].

Несмотря на все плюсы растений-биофабрик, и прежде всего возможность получать «съедобные вакцины», конечно, они имеют и свои недостатки. Например, несмотря на наличие посттрансляционных модификаций в растениях, они могут отличаться от таковых для животных клеток. Ввиду этого животные белки, производимые в растениях, могут быть менее или вообще неэффективными. Кроме того, для растений-биофабрик это иногда сложности для трансформации и переноса генетического материала в растительные клетки. Если для таких растений, как табак и картофель, данная процедура отработана, то для других она остается весьма сложной и длительной и не всегда заканчивается положительным результатом. Таким образом, вопрос об использовании растений в качестве «фармацевтических биофабрик», несмотря на всю привлекательность идеи, пока еще остается открытым. Однако в этом направлении продолжают активные исследования, так что вынесения соответствующего «вердикта» следует ожидать в ближайшем будущем.

**Подготовил Руслан Примак,
канд. хим. наук**

Литература

1. Rybicki E.P. Plant-produced vaccines: promise and reality // Drug Discov. Today. – 2008. – Vol. 14. – P. 16-24.
2. Paul M., Ma J.K.-C. Plant-made pharmaceuticals: Leading products and production platforms // Biotechnol. Appl. Biochem. – 2011. – Vol. 58. – P. 58-67.
3. Thuenemann E.C., Lenzi P., Love A.J. et al. The use of transient expression systems for the rapid production of viruslike particles in plants // Curr. Pharm. Des. – 2013. – Vol. 19. – P. 5564-5573.
4. Love A., Chapman S., Matic S. et al. In planta production of a candidate vaccine against bovine papillomavirus type 1 // Planta. – 2012. – Vol. 236. – P. 1305-1313.
5. Pérez Filgueira D.M., Zamorano P.I., Domínguez M.G. et al. Bovine herpes virus gD protein produced in plants using a recombinant tobacco mosaic virus (TMV) vector possesses authentic antigenicity // Vaccine. – 2003. – Vol. 21. – P. 4201-4209.
6. Wigdorovitz A., Pérez Filgueira D.M., Robertson N. et al. Protection of mice against challenge with foot and mouth disease virus (FMDV) by immunization with foliar extracts from plants infected with recombinant tobacco mosaic virus expressing the FMDV structural protein // Virology. – 1999. – Vol. 264. – P. 85-91.
7. Pellegrino E., Bedini S., Nuti M., Ercoli L. Impact of genetically engineered maize on agronomic, environmental and toxicological traits: a meta-analysis of 21 years of field data // Scientific Reports, 2018, 8, Article number: 3113. doi:10.1038/s41598-018-21284-2.