

<sup>1</sup> Л.Н. Гумилев атындағы Еуразиялық ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

<sup>2</sup> С. Торайғыров атындағы Павлодар мемлекеттік университеті, Павлодар, Қазақстан  
(E-mail: <sup>1</sup> zhangazin\_sayan@mail.ru, <sup>2</sup> ualieva\_rimma@mail.ru)

### Ақуыздар экспрессиясының өсімдікті жүйесі

**Аннотация:** Қазіргі уақытта ақуыздар экспрессиясының жүйелері ретінде өсімдіктердің транзистентті және трансгенді экспрессиялары қолданылады. Бұл аз уақыт ішінде ақуыздың белгілі бір мөлшерін алуға мүмкіндік береді, сонымен қатар бұл қауіпсіз және экономикалық тиімді болып табылады.

**Түйін сөздер:** өсімдік жүйесі, вирустық векторлар, ақуыздар экспрессиясы, транзистентті экспрессия, трансгенді экспрессия.

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-7034-2018-125-4-49-58>

Қазіргі уақытта ақуыздар экспрессиясының жүйелері ретінде түрлі прокариоттық және эукариоттық жасушалар мен ұлпалар қолданылады: ашытқылар, бунақденелілердің ұлпа культуралары, трансгенді өсімдіктер мен сүтқоректілердің жасуша культуралары. Әр жүйенің өзінің кемшіліктері мен артықшылықтары бар. Көптеген жағдайларда экспрессияның прокариоттық жүйелері қолдануға жеңіл және экономикалық жағынан тиімдірек. Алайда, прокариоттық жасушалар пост-трансляциялық модификацияларға қабілетсіз болғандықтан, бұндай жүйенің функционалды белсенділігі үшін түрлендіруді қажет етпейтін ақуыздар өндірілуінде қолданылады. Сүтқоректілердің жасуша культураларымен ақуыздарды алу кезінде, пост-трансляционды модификация мәселесін шешуге мүмкіндік туады, бірақ осындай жүйелерде ақуыздарды алу өте қымбат және көп уақытты қажет етеді.

Қазіргі уақытта ақуызды алуда биотехнологиялық компанияларға перспективті және үлкен қызығушылық танытатын өсімдік жүйесі болып табылады. Соңғы он жылдықта экспрессияның көптеген тиімді өсімдікті жүйелері жетілдірілді. Бактериялар, жануар жасушаларының культуралары сияқты дәстүрлі продуценттерге балама ретінде генетикалық түрлендірілген өсімдік көмегімен рекомбинантты ақуыздар өндірісіне жол ашылды.

Ақуыздарды алудағы басқа жүйелерге қарағанда, өсімдіктер экономикалық, қауіпсіздік пен тиімділігі жағынан көптеген артықшылықтарға ие. Өсімдіктердің өсуіне тек су, топырақ, жарық пен тыңайтқыштың азғантай мөлшері қажет, сондықтан қымбат ашпартураның (ферменттердің), культуралды орта мен зарарсыздандыру жүйелердің болуына тәуелді бактериялар, ашытқылар, жануарлар жасушаларының культивирлеуіне қарағанда, өсімдіктердің өсуіне кететін шығындар әлдеқайда аз. Осыған байланысты, өсімдіктерде алынатын ақуыздардың құны, бактериялар мен сүтқоректілер жасушаларынан алынатын ақуыздарға қарағанда, бірнеше есе төмен [1].

Өсімдік жасушалары биологиялық жағынан қауіпсіз, себебі өсімдік адам және жануарлармен ортақ патогендері жоқ. Сол себепті, өсімдікте алынатын өнімдер адам мен жануарларға қауіпсіз [2].

Бактерияларға қарағанда, өсімдіктерді ақуыз продуценті ретінде қолданудағы басты артықшылық – соңғы өнімді ластайтын және мақсатты ақуызды тазартуды қиындататын заттардың, яғни эндотоксиндердің жоқтығы. Эндотоксиндер бактерияларды жасушалар ыдыраған кезде пайда болады, сондықтан рекомбинантты ақуызды өндірісте алу кезінде жасуша культуралары өңдеуден өту керек [3], ал өсірілген өсімдіктер биомассасының үлкен мөлшері келесі өңдеуге дейін, оңай тоқтатылып сақталынады.

Бактерия және ашытқылармен салыстырғанда, өсімдіктер мен жануарларда ақуыздардың посттрансляционды түрлендіру жүйелері ұқсас. Сол себепті, өсімдіктерде адам мен жануарлар ақуыздарына толығымен функционалды және іс жүзінде бірдей ақуыздар алынуы мүмкін. Көптеген зерттеулер, цитокининдер мен ферменттер, гормондар, вакциналар, антиденелер, өсу реттеушілері, адамның сарысу ақуыздары сияқты биологиялық белсенділіктері сақталынған,

сүтқоректілердің күрделі функционалды ақуыздарын да өсімдіктерде алуға болатынын көрсетті [4].

Қажет болған жағдайларда, алынған ақуыз мөлшерін, өсірілетін өсімдіктердің мөлшерін жоғарылату арқылы, салыстырмалы тез уақытта көбейтуге болады.

Өсімдіктердегі рекомбинантты ақуыздар бірнеше негізгі әдістермен алынуы мүмкін: генетикалық трансформация арқылы (яғни трансгенді өсімдікті жасау арқылы), хлоропласттардағы экспрессия немесе транзиентті (уақытша) экспрессияның жүйесі арқылы.

*Өсімдіктердегі ақуыздардың транзиентті экспрессиясы.* Өсімдіктерде ақуыздарды алудың транзиентті экспрессия әдісі осындай мақсатта жасалған басқа жүйелерге қарағанда көптеген артықшылықтары бар. Керекті ақуыз мөлшерін бірнеше күнде алуға болады және қысқа уақыт аралағында ақуыз экспрессиясы жүреді, себебі трансгенді өсімдікті жасаудың қажеті жоқ. Сонымен қатар, генетикалық трансформацияланған өсімдіктің тұрақты түрін алуға қарағанда транзиентті экспрессияның техникалық орындалуы жеңіл.

Өсімдіктерде ақуыздың транзиентті экспрессия болуы үшін 1997 жылы құрастырылған агробактериалды инфильтрация әдісін пайдалануға болады [5]. Ол үшін *Agrobacterium tumefaciens* жасушалар культурасын промотор, мақсатты ген мен транскрипция терминаторын кодтайтын Т-ДНҚ-сы бар плазидамен трансформациялайды. Трансформацияланған агробактерия суспензиясын вакуум-инфильтрация немесе шприц арқылы өсімдік ұлпасына енгізеді. Агробактерия Т-ДНҚ-ны өсімдік ядросына тасымалдайды, бұл жерде ол эписома түрінде болады. Ядроға мақсатты геннің транскрипциясы, ал одан кейін цитоплазмада транскриптің трансляциясы жүреді.

Белгілі болғандай, өсімдіктерде рекомбинантты ақуыздың жинақталуы көптеген факторларға тәуелді. Көп уақытта, бір ген экспрессиясына мінсіз келетін экспрессионды жүйелер, басқа генге мүлде жарамсыз болып келеді. Сондықтан ақуыз өнімділігінің жаңа жүйесін алу кезінде транзиентті экспрессия әдісін де қолдануға ыңғайлы, ол арқылы өсімдіктің белгілі бір түрінде нақты ақуыздың экспрессия дәрежесін тез, әрі аз шығынмен және әр түрлі векторларды қолданып, бағалауға болады.

Өсімдіктерде мақсатты ақуыздың айтарлықтай мәнді мөлшерін тез уақытта алуға мүмкіндік беретін тиімді әдістердің бірі өсімдіктер вирустарының негізінде рекомбинантты векторларды қолдану болып табылады.

Вирусты векторлардың көмегімен ақуызды алудың көп артықшылығы бар. Өсімдіктерде вирусты РНҚ-ның репликация жылдамдығы айтарлықтай тез, сол арқылы зақымданған жасушаларда мақсатты геннің мРНҚ жоғары көшірмеленуіне қол жеткізуге болады. Бұл бірнеше күн уақыт аралығында өсімдіктерде жоғары деңгейде мақсатты ақуызды экспрессиялауға мүмкіндік береді [6].

Вирусты векторлар пайдаланылуды екі нұсқасы бар: толыққанды вирусты реттілік ретінде (бірінші буынды векторлар) және вирусты реттіліктің жартысы ғана бар векторлар (екінші буынды векторлар) түрінде. Бірінші буынды векторлар – вирусты ақуыздардың толық жиынтығымен қоса мақсатты ақуызды да, синтездейтін толыққанды функционалды вирустар. Бұл кезде мақсатты ақуызды кодтайтын нуклеотидті реттілік қабық ақуызының субгеномды промоторы сияқты күшті вирусты промоторының бақылауында көшірмеленеді немесе қабық ақуызының реттілігімен қосылып кетеді (кішкене ақуызды фрагменттердің экспрессиясы үшін қолданылады). Мақсатты ақуыздың гені инфекциянды нуклеин қышқылы, я вирустың ересек бөлшектері арқылы өсімдік жасушаларына түседі. Вектордың вируленттілігіне байланысты, трансфицирленген өсімдіктердің толық зақымдануына екі-үш жұмадай уақыт керек [7].

Темекі теңбілінің вирусы (ТТВ) негізінде алғаш рет ақуыздардың транзиентті экспрессиясына арналған вектор алынған болатын. Вирион бетіне қойылған малярия қоздырғышының эпитоптарымен ТТВ рекомбинантты бөлшектерін қолдану арқылы алынған вакцина ең алғашқы потенциалды вакцинаның бірі болды [8]. Капсид бетінде қоянның папилломавирустарының ақуыздары немесе эпитоптарымен рекомбинантты ТТВ бөлшектерін алған кезде, осындай тәсілді жануарларды иммунизациялау мақсатында вакциналарды алу үшін қолдануға болатыны дәлелденді [9]. Осындай бөлшектер негізіндегі препараттармен қояндарды егу вирустармен қайта зақымданғаннан жануарлардың өмірін сақтап қалдырды.

Өсімдік ағзасында өздігінен таралатын инфекциянды өсімдік вирусын вектор ретінде пайдаланудың кемшілігіне вируспен мақсатты (бөтен) геннің жоғалып кету мүмкіндігі болып табылады. Мысалы, *N. Benthamiana* өсімдіктерінде ТТВ арқасында экспрессияланатын қоян папилломавирусының L1 ақуызын кодтайтын реттілік өсімдік өсуі кезінде вируспен жоғалып кететіні жұмыстардың бірінде көрсетілді [10]. Бірінші буынды вирусты векторлардың басқа кемшіліктеріне мақсатты ақуыз генінің шектелген өлшемі мен вирусты қабық ақуыздар синтезіне жасушаның айтарлықтай қорын беретіне байланысты экспрессия дәрежесінің салыстырмалы төмен болуы жатады [11].

Осындай кемшіліктерден арылу үшін, вирусты реттіліктің кейбір бөліктерінен жоюда әрекеттер жасалды, мысалы, капсидті ақуыздар және вирустың жасушааралық қозғалысы мен зақымдау процестеріне қатысатын вирусты ақуыздарды кодтайтын реттіліктерді. Осылайша, бұндай редуцирленген вирустар жасушааралық қозғалысқа қабілетсіз және өсімдік жасушаларына ене алмайды, бірақ вирусты РНҚ репликациясына қабілеттілігін сақтайды. Соңдықтан өсімдік жасушаларына редуцирленген вирустар негізіндегі векторларды ендіру үшін басқа құралдарды қолдану қажет.

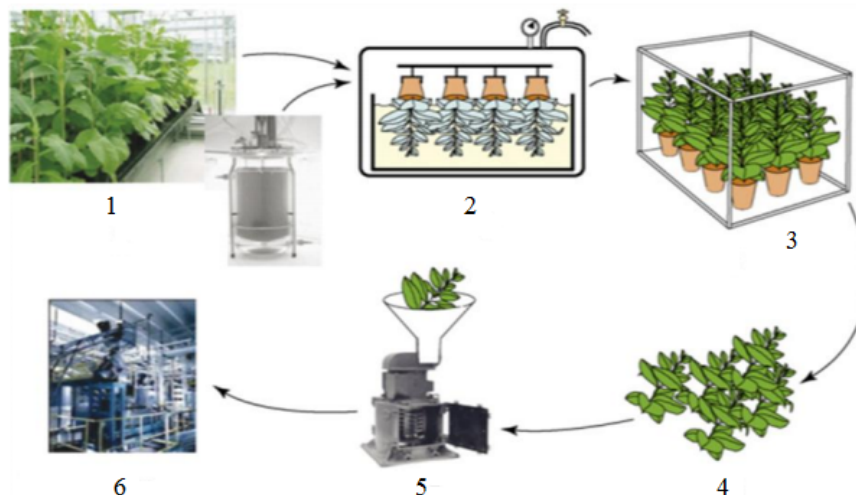
Өсімдік жасушаларына вирусты векторларды, вирусты экспрессионды векторды алып жүретін агробактериялармен өсімдік ұлпаларын инфильтрациялау жолымен жеткізуге болады. Агробактерия трансформациясы үшін Т-ДНҚ зонасында промотор, мақсатты геноммен вирусты реттіліктер мен терминаторды кодтайтын реттіліктері бар құрылым қажет. Өсімдік жасушалары осындай құрылыммен трансформацияланған агробактериямен қатынасы кезінде, Т-ДНҚ аймағы жасуша ядросына тасымалданады. Транскрипция нәтижесінде РНҚ пайда болады, ол цитоплазмада реплицирленеді. Вирусты РНҚ-лардың трансляциясы нәтижесінде мақсатты ақуыздың экспрессиясы жүреді.

Агробактерияның қатты араластырылған суспензиясымен бүкіл өсімдікті де, оның жеке бөліктерін (жапырақтарды) де агрофилтрациялауға болады. Суспензиядағы өсімдік пен бактерия мөлшеріне, қолданылатын векторға байланысты мақсатты ақуыз экспрессиясының максималды дәрежесіне 4-10 күнде жетуге болады, сонымен қатар қызықтыратын геннің қасиеттеріне байланысты 1 кг таза жапырақтар биомассасынан 5 г-ға дейін рекомбинантты ақуызды алуға болады [7].

Алайда, жаңа өсімдіктерден ақуызды алудың басқа жүйелеріндегідей, өсімдіктің бұзылмауы мен ақуыздың деградациясына жол бермеуі үшін, өсімдік ұлпалары бірден өңделу керек. Бірақ осы кемшілікке қарамастан, фитовирусты векторларды қолдану арқылы транзистентті экспрессия көмегімен түрлі медициналық пен фармакологиялық мақсатта 50-ден астам ақуыздар алынады [12]. Әсіресе, биологиялық белсенді адамның өсу гормоны алынды, оның экспрессия дәрежесі салыстырмалы үлкен болды – өсімдік салмағының 1г-на шамамен 1 мг алынды [13]. Сонымен бірге жоғары экспрессия дәрежесі бар (2-3 мг/г) *Yersinia pestis* вакцинді антигендері алынды, және осы антигендер ауруға қарсы қорғаныштың жоғары дәрежесімен қамтамасыз ететіні көрсетілді [14]. Зерттеушілердің басқа тобы экспрессия дәрежесі шамамен 0,8 мг/г бар туберкулез антигендерін алды [15]. Сонымен қатар, өсімдіктерде құтыру [16], адам папилломавирусының [17], тұмау вирусының [18], термолабильді энтеротоксиннің қоздырушыларының [19] және тағы басқа вакцинді ақуыздарының өнімділігі үшін фитовирустар негізіндегі векторлар қолданылады. Өсімдіктерде вирусты векторлардың көмегімен күрделі гетероолигомерлі ақуыздарды алуға мүмкін екендігін айтқан жөн. Мысалы, IgG толыққанды антиденелерін, биомассаның 1 кг-на 0,5 г шамасында, ауыр және жеңіл тізбектер реттілігін кодтайтын, ТТВ мен ХВК негізінде бәсекелеспейтін векторлардың коинфильтрациясы арқылы алынды [7]. Large Scale Biology Corporation фармацевтикалық компаниясы В-жасушалық неходжкиндік лимфомаларды емдеуге арналған вакциналарды алу мақсатында жүйені бейімдендірді, ол клиникалық сынақтардың алғашқы сатысын ойдағыдай өтті [20].

Өсімдік жасушаларына вирусты векторларды жеткізу үшін агробактерияларды қолданып, транзистентті экспрессия жүйесімен ақуыздардың өндірісін оңай автоматтандыруға болады (*Fraunhofer USA Center for Molecular Biotechnology*, <http://www.fraunhofer-cmb.org/> компаниясында сияқты). Агробактерия суспензиясымен өсімдіктерді инокуляциялау әдісінің

ең оңайы өсімдіктің жерүсті бөлігінің батуы мен 10-30 секунд аралығында кішкене сейілтудің пайда болуын (0,8-0,9 бар) ұйғарады [7]. Вирусты векторлардың көмегімен транзистентті экспрессия әдісі арқылы рекомбинантты ақуыздарды алудың сызбасы 1-ші суретте көрсетілген.



Сурет 1 – Вирустық векторлардың көмегімен транзистентті экспрессия әдісі арқылы рекомбинантты ақуыздарды алудың сызбасы

1 - өсімдіктер мен агробактерия культураларын өсіру; 2 - өсімдіктердің агроинфилтрациясы; 3 - өсімдіктердің инкубациясы; 4 - биомассаны жинау; 5 - ақуыздардың экстракциясы; 6 - ақуыздарды өндірістік тазалау.

Қазіргі уақытта вектор негізіндегі көптеген вирустар ақуыздар немесе капсидті ақуыздармен біріккен пептидтердің экспрессиясына ойдағыдай қолданылатыны туралы сипатталған: темекі теңбілінің вирусы (ТТВ), картоптың Х – вирусы (КХВ), бамбук теңбілінің вирусы (BaMV), папайя вирусы (PapMV), жоңышқа теңбілінің вирусы (AIMV), сиыр асбұршағы теңбілінің вирусы (CPMV), сары бұршақ ергежейлілігінің вирусы (BeYDV), қияр теңбілінің вирусы (CMV) және т.б. [21]. Мысалы, *Pseudomonas aeruginosa* көкіріңді таяшасының эпителийымен қоса CPMV капсидтерімен беткейде жасалған егу тышқандарды аурудан сақтап қоятын [22]; ХВК негізіндегі вектор арқылы адам 16 папиломавирусының E7 онкопротеині экспрессияланған өсімдіктерден алынған экстракттармен ісік жасушаларын егу кезінде, тышқандарда ісіктердің пайда болуына әкелмеді [23]. Алайда, жекеленген пептидтер немесе түрлі мақсаттағы ақуыздарды алу үшін пайдаланған ТТВ мен ХВК негізіндегі векторлар жиірек қолданылады [21, 24].

ТТВ мен ХВК – мөлшері кішкентай вирустар (шамамен 6,5 мың ж.н), сондықтан осы вирустар негізіндегі векторлар арқылы аз уақытта кішкентай мөлшерлі жекелеген мақсатты гендерді жоғары дәрежеде экспрессиялауға болады. Бірақ, осы вирустар негізіндегі векторға екі немесе одан да көп мөлшері үлкен мақсатты гендерді қосқан кезде, мақсатты ақуыздардың аз жиналуы байқалады [11, 24]. Осыған вирусты геномынан үлкен мөлшерлі бөтен кірістірулердің шығарылумен жанамаланатын рекомбинация, немесе вирус репликациясының төменгі тиімділігі себеп болуы мүмкін. Бірнеше гендер немесе мөлшері үлкен гендердің бір уақытта экспрессиялаудың мәселелерін шешудің бір жолы - үлкен мөлшерлі кірістірулерді тұрақты таси алатын және олардың экспрессиясын тиімді іске асыруға мүмкіндігі бар, үлкен геномды вирустар негізіндегі векторларды қолдану болып табылады. Осындай векторларды алуда тартымды үміткердің бірі *Closteroviridae* тұқымдасының вирустары, яғни клостеровирустар болып табылады. Клостеровирустар тұқымдасының өкіліне геном өлшемі 19 мың ж.н. астам болатын цитрус тектестер тристеңесінің вирусы жатады.

Қазіргі уақытта өсімдіктердің рекомбинантты ақуыздардың көзі ретінде пайдалануға шек қоятын бір ғана мәселе бар, ол кейбір ақуыздар жинақталуының төменгі көрсеткіші болып табылады. Ол үшін экспрессияның түрлі сатылары оңтайландырылуы мүмкін.

Трансгенді өсімдіктерден де, ақуызды транзистентті экспрессиялайтын өсімдіктерден де ақуызды алу кезіндегі проблема мақсатты ақуыз генінің РНҚ үндемеуі (РНҚ-сайленсинг) болып табылады. РНҚ-сайленсинг жасушалар ішінде вирустың репликациясына әсер ету арқылы көптеген эукариоттардың вирусқа қарсы қорғанышында маңызды рөл атқарады [25]. РНҚ үндемеу жасушада вирусты РНҚ бар кезінде ғана емес, сонымен бірге бөтен ген болғанда да белсендірілуі мүмкін. Сондықтан РНҚ үндемеу себебінен ақуыз экспрессиясының дәрежесі күткендігінен айтарлықтай төмен болуы мүмкін. Тоқсаныншы жылдарда *Potyviri-dae* тұқымдасына жататын вирустарының НСРго ақуызында РНҚ-сайленсингті басу қабілеті ашылмағанша, өсімдіктердегі мақсатты ақуыздың аз жинақталуы туралы мәселе көп уақыт бойы орын алды [26]. Нәтижесінде өсімдіктер мен жануарлар вирустарында сәйкес ақуыздар анықталды. Вирусты супрессорлар (мысалы, TBSV вирусының Р19 ақуыз-супрессоры) мен мақсатты ақуыздардың коэкспрессиясы мақсатты ақуыз генінің РНҚ үндемеуіне тиімді төтеп бере алатыны кейінгі уақытта көрсетілді [27].

*E. coli* мен дрожжиларда жасалған зерттеулер сирек кодондар мен жекелеген тРНҚ саны трансляцияға қажет уақытқа әсер ете алатынын көрсетті. Қандай да бір ағзада трансляция тиімділігін арттыруға бағытталған тәсілдердің біріне амин қышқылдық реттілікте көрінбейтін, нуклеотидті реттіліктің өзгеру жолымен жүретін кодондық құрылымның оңтайландырылуы жатады. Әртүрлі жұмыстарда осындай тәсілді қолдану өсімдіктердегі ақуыздардың экспрессия дәрежесін 5-100 рет көтеруге мүмкіндік берді [28, 29]. Мысалы, бір жұмыста *Bacillus thuringiensis cryIA* инсектицидті ақуызды кодтайтын геннің экспрессия дәрежесін трансгенді қызанақтар мен темекіде салыстырды. Реттілігі жартылай оңтайландырылған геномы бар өсімдіктерде (шамамен нуклеотидті құрамның 3%-ы) экспрессия дәрежесі 10 есе өсті, ал реттілігі толық оңтайландырылған өсімдіктерде (шамамен нуклеотидті құрылымның 21%-ы) экспрессия дәрежесі 100 есе өсті. Осы әдістің пайдалылығы туралы темекіде GFP экспрессиясы жөніндегі тәжірибелер де айтып отыр [30]. Оңтайлы кодондық құрылым бір өсімдікке жататын ядро мен пластидтер арасында да ерекшеленеді [31]. Қолданылатын өсімдіктің оңтайлы кодондарымен сәйкес керекті реттілікті пайдалану, синтезделетін ақуыздың мөлшерін мәнді жоғарлатуы мүмкін, яғни соңғы өнімнің құнын да төмендетуге мүмкіндік туады. Кодондық құрылымның оңтайландырылуына сайт спецификалық мутагенезді, я болмаса химиялық синтезделген реттілікті қолдануға болады.

Вирусты РНҚ-транскрипте РНҚ молекулаларының бұзылуына әкеле алатын спецификалық реттіліктер болуы мүмкін [32]. Сондықтан, рекомбинантты ақуыздардың көбеюіне, кейбір жағдайларда осындай реттіліктердің пайда болуын алдын алу керек. Мысалы, мРНҚ-ның сплайсинг сайттары ретінде әрекет ете алатын реттіліктер [33], транскрипция терминациясының сайттары, рестрикция сайттары, ДНҚ метилденуінің сайттары және т.б.. Алайда, өсімдіктерде рекомбинантты ақуыздар экспрессиясының жоғарлауына қажет жағдайлардың таңдап алынуы, осы күнге дейін эмпирикалық жолмен өтеді [34].

*Трансгенді өсімдіктер ақуыздарды алу жүйесі ретінде.* Трансгенді өсімдіктерді жасау кезінде өсімдік жасушасының генетикалық трансформациясы мен трансформацияланған жасушадан өсімдіктің келесі регенерациясы сияқты процестер қамтылады. Өсімдіктің генетикалық трансформацияға қабілеттілігі алғаш рет 80-шы жылдары анықталды [35]. Трансгенді өсімдіктерде алғашқы рекомбинантты фармацевтикалық ақуыз (өсу гормоны) мен антиденелер 1986 мен 1989 жылдары сәйкесінше ашылды [36, 37]. Бірақ трансгенді жүгеріден коммерциялық мақсатта рекомбинантты ақуыз авидинді тек 1997 жылы ғана ала бастады [38]. Бұл өндірістік масштабтарда ақуыздарды алу үшін өсімдіктерді шынымен қолдануға болатынын дәлелдеді.

Трансгенді өсімдіктерден алынған вакцинды ақуыздардың алғашқысы, 1922 жылы трансгенді темекіден алынған, гепатит В вирусының беткейлік антигендері болды [39]. Осыдан кейін көптеген зерттеу топтары өсімдіктерде түрлі патогендер мен вирустардың вакцинды ақуыздарын алу жолдарын зерттеді. Темекі, картоп, қызанақ, люцерна және т.б. трансгенді өсімдіктерден вакцинды ақуыздардың үлкен мөлшері алынды: тырысқақ токсинінің В-суббірлігі, гепатит В беткейлік антигені (HBsAg), рота- және папиломавирустардың капсидті

ақуыздары мен эпитоптары, құтыру вирусының пептидтері, қызылша қоздырушысының гемагглютининдері мен басқалары [40].

Қазіргі уақытта трансгенді өсімдіктерді алу процесі қиынға түспейді және өсімдіктерде ақуыздарды алудың ең танымал әдісі болып табылады. Оның негізінде ақуыздарды алу үшін түрлі қызықты, әрі үнемді жүйелер жасалды. Мысалы, астық тұқымдастардың дәнінде ақуыздардың жинақталуы, бұл алынатын ақуыздардың қасиеттерін сақтай отырып, бөлме температурасында осы дәндерді көп уақыт бойы сақтауға мүмкіндік береді [41]. Ақуыздарды алудың осындай әдісі барлық климаттық жағдайларда ақуыздардың үлкен мөлшерін алуға мүмкіндік туғызады. Алайда, бұндай әдістің кемшіліктері астық тұқымдастырдың культивирлеуіне кететін көп уақыт пен жабайы типті өсімдіктен айқастырылған тозаңдану кезінде гендердің тасымалдануының мүмкіндігі болып табылады, ал бұл айтылған әдістің қоғамдық қабылдауына айтарлықтай шек қояды.

Трансгенді өсімдіктерден ақуыздарды алудың басты кемшілігіне гендер экспрессиясының транскрипционды немесе посттранскрипционды басудың (gene silencing) салдарынан болатын мақсатты ақуыз экспрессиясы дәрежесінің болжамды болмауы жатады. Трансгенді өсімдіктермен алынатын мақсатты ақуыздардың экспрессия дәрежесі әдетте төмен – шамамен жалпы ақуыздың 0,1%-ы. Мысалы, темекінің трансгенді ұлпаларында адамның сарысу альбуминінің мөлшері жалпы ақуыздың санынан 0,02%-ды құрады [42]. Эритропоэтин (0,003%) мен b-интерферонға (0,001%) одан да төмен мәндер алынды [43, 44]. Ақуыздың төмен өнімділігі, оның бүкіл өндіріс бағасының негізгі бөлігін алатын, тазарту құнын жоғарлатады. Рекомбинантты лактоферрин өнімділігінің экономикалық тиімділігіне жүргізілген жұмыстарда [45] соңғы өнімнің құны экспрессия дәрежесіне кері пропорционал екені көрсетілді. Сондықтан, ақуыздар алудағы басқа гетерологиялық жүйелерге қарағанда, өсімдіктер де осындай жүйе ретінде бәсекеге қабілетті болу үшін, барлық ери алатын ақуыздардың кем дегенде 1% экспрессия дәрежесін алу керек [34].

Қазіргі кезде трансгенді өсімдіктерді алу әдістері жақсы жетілдірілгенімен, трансгенді өсімдікті жасау, бұл кезекте одан ақуызды алу, айтарлықтай уақытты қажет етеді. Бұл, сонымен қатар ақуыз көзі ретінде генетикалық трансформацияланған өсімдіктердің қолдану мүмкіншіліктерін шектейді. Одан басқа, трансгенді өсімдіктерді культивирлеу биоқауіпсіздік талаптары мен мемлекеттік шектеулердің өсуімен қиынға түседі.

## Әдебиеттер тізімі

- 1 Evangelista R. L., Kusnadi A. R., Howard J. A., Nikolov Z. L. Process and economic evaluation of the extraction and purification of recombinant beta-glucuronidase from transgenic corn // *Biotechnol. Prog.* – 1998. – №14 (4). – P. 607-614.
- 2 Giddings G., Allison G., Brooks D., Carter A. Transgenic plants as factories for biopharmaceuticals // *Nat. Biotechnol.* – 2000. – №18(11). – P. 1151-1155.
- 3 Fischer R., Hoffmann K., Schillberg A., Emans N. Antibody production by molecular farming in plants // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2000. – №14. – P. 83-92.
- 4 Lijnard D., Sourrouille C., Gomord V., Faye L. Pharming and transgenic plants // *Biotechnol Ann. Rev.* – 2007. – №13. – P. 115-147.
- 5 Kapila J., De Rycke R., van Montagu M., Angenon G. An agrobacterium-mediated transient gene expression system for intact leaves // *Plant Sci.* – 1997. – №122. – P. 101-108.
- 6 Marillonnet S., Thoeringer C., Kandzia R., Klimyuk V., Gleba Y. Systemic Agrobacterium tumefaciens-mediated transfection of viral replicons for efficient transient expression in plants // *Nat. Biotechnol.* – 2005. – №23. – P. 718-723.
- 7 Gleba Y, Klimyuk V., Marillonnet S. Viral vectors for the expression of proteins in plants // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2007. – №18(2). – P. 134-141.
- 8 Turpen T. H., Reim S. J., Charoenvit Y, Hoffman S. L., Fallarme V., Grill L. K. Malarial epitopes expressed on the surface of recombinant tobaccomosaic virus // *Biotechnol.* – 1995. – №13. – P. 5-357.
- 9 Palmer K. E., Benko A., Doucette S. A., Cameron T. I., Foster T., Hanley K. M., McCormick A. A., McCulloch M., Pogue G. P., Smith M. L., Christensen N. D. Protection of rabbits against cutaneous papillomavirus infection using recombinant tobacco mosaic virus containing L2 capsid epitopes // *Vaccine.* – 2006. №29.24 (26). – P. 5516-5525.
- 10 Kohl T., Hitzeroth I., Stewart D., Varsani A., Govan V. A., Christensen N. D., Williamson A. L., Rybicki E. P. Plant-produced cottontail rabbit papillomavirus L1 protein protects against tumor challenge: a proof-of-concept study // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2006. – №13. – P. 845-853.

- 11 Avesani L., Marconi G., Morandini F., Albertini E., Bruschetta M., Bortesi L., Pezzotti M., Porceddu A. P. Stability of potato virus X expression vectors is related to insert size: implications for replication models and risk assessment // *Transgenic Res.* – 2007. №16(5). – P. 587-597.
- 12 Klimyuk V., Marillonnet S., Knaeblein J., McCaman M., Gleba Y. Modern Biopharmaceuticals: Production of recombinant proteins in plants // Edited by Knaeblein J; WILEY-VCH P. Verlag: GmbH & Co. KGaA. – 2005. – P. 893-917.
- 13 Gils M., Kandzia R., Marillonnet S., Klimyuk V., Gleba Y. High-yield production of authentic human growth hormone using a plant virus-based expression system // *Plant Biotechnol. J.* – 2005. – №3. – P. 613-620.
- 14 Santi L., Giritch A., Roy C. J., Marillonnet S., Klimyuk V., Gleba Y., Webb R., Arntzen C. J., Mason H. S. Protection conferred by recombinant *Yersinia pestis* antigens produced by a rapid and highly scalable plant expression system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – №103. – P. 861-866.
- 15 Dorokhov Y. L., Sheveleva A. A., Frolova O. Y., Komarova T. V., Zvereva A. S., Ivanov P. A., Atabekov J. G. Superexpression of tuberculosis antigens in plant leaves // *Tuberculosis (Edinb).* – 2006. – №61. – P. 342-541.
- 16 Yusibov V., Hooper D., Spitsin S., Fleysh N., Kean R., Mikheeva T., Deka D., Karasev A., Cox S., Randall J., Koprowski H. Expression in plants and immunogenicity of plant virus-based experimental rabies vaccine // *Vaccine.* – 2002. – №20. – P. 3155-3164.
- 17 Massa S., Franconi R., Brandi R., Muller A., Mett V., Yusibov V. Anti-cancer activity of plant-produced HPV16 E7 vaccine // *Vaccine.* – 2007. – №25. – P. 3018-3021.
- 18 Mett V., Musiychuk K., Bi H., Farrance C. E., Horsey A., Ugulava N., Shoji Y, de la Rosa P., Palmer G. A., Rabindran S., Streatfield S. J., Boyers A., Russell M., Mann A., Lambkin R., Oxford J. S., Schild G. C., Yusibov V. A plant-produced influenza subunit vaccine protects ferrets against virus challenge // *Influenza Other Respi. Viruses.* – 2008. – №2(1). – P. 33-40.
- 19 Wagner B., Hufnagl K., Radauer C., Wagner S., Baier K., Scheiner O., Wiedermann U., Breiteneder H. Expression of the B subunit of the heat-labile enterotoxin of *Escherichia coli* in tobacco mosaic virus-infected *Nicotiana benthamiana* plants and its characterization as mucosal immunogen and adjuvant // *J. Immunol. Methods.* – 2004. – №287. – P. 203-215.
- 20 McCormick A. A., Reddy S., Reinl S. J., Cameron T. I., Czerwinski D. K., Vojdani F. Plant-produced idiotype vaccines for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: safety and immunogenicity in a phase I clinical study // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – №105. – P. 10131-10136.
- 21 Yusibov V., Rabindran S., Commandeur U., Twyman R. M., Fischer R. The potential of plant virus vectors for vaccine production. *Drugs R. D.* – 2006. – №7(4). – P. 203-217.
- 22 Brennan F. R., Gilleland L. B., Staczek J., Bendig M. M., Hamilton W. D., Gilleland H. E. Jr. A chimaeric plant virus vaccine protects mice against a bacterial infection // *Microbiology.* – 1999. – №145. – P. 2061-2067.
- 23 Franconi R., Massa S., Illiano E., Mullar A., Cirilli A., Accardi L. Exploiting the plant secretory pathway to improve the anticancer activity of a plant-derived HPV16 E7 vaccine // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2006. – №19. – P. 187-197.
- 24 Pogue G. P., Lindbo J. A., Garger S. J., Fitzmaurice W. P. Making an ally from an enemy: plant virology and the new agriculture // *Annu. Rev. Phytopathol.* – 2002. – №40. – P. 45-74.
- 25 Hamilton A. J., Baulcombe D. C. A species of small antisense RNA in posttranscriptional gene silencing in plants // *Science.* – 1999. – №286. – P. 950-952.
- 26 Kasschau K. D., Carrington J. C. A counterdefensive strategy of plant viruses: suppression of posttranscriptional gene silencing // *Cell.* – 1998. – №95. – P. 461-470.
- 27 Voinnet O., Rivas S., Mestre P., Baulcombe D. An enhanced transient expression system in plants based on suppression of gene silencing by the p19 protein of tomato bushy stunt virus // *Plant J.* – 2003. – №33. – P. 949-956.
- 28 Perlak F. J., Fuchs R. L., Dean D. A., McPherson S. L., Fischhoff D. A. Modification of the coding sequence enhances plant expression of insect control protein genes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – №88(8). – P. 3324-3328.
- 29 Hamada A., Yamaguchi K. I., Ohnishi N., Harada M., Nikumar S., Honda H. High-level production of yeast (*Schwanniomyces occidentalis*). phytase in transgenic rice plants by a combination of signal sequence and codon modification of the phytase gene // *Plant Biotechnol. J.* – 2005. – №3. – P. 43-55.
- 30 Rouwendal G. J., Mendes O., Wolbert E. J. H., Boer A. D. Enhanced expression in tobacco of the gene encoding green fluorescent protein by modification of its codon usage // *Plant Mol. Biol.* – 1997. – №33(6). – P. 989-999.
- 31 Kawabe A., Miyashita N. T. Patterns of codon usage bias in three dicot and four monocot plant species. // *Genes Genet. Syst.* – 2003. – №78(5). – P. 343-352.
- 32 Sullivan M. L., Green P. J. Post-transcriptional regulation of nuclear-encoded genes in higher plants: the roles of mRNA stability and translation // *Plant Mol. Biol.* – 1993. – №23(6). – P. 1091-1104.
- 33 Mishra S., Yadav D. K., Tuli R. Ubiquitin fusion enhances cholera toxin B subunit expression in transgenic plants and the plant-expressed protein binds GM1 receptors more efficiently // *J. Biotechnol.* – 2006. – №127. – P. 95-108.
- 34 Rybicki E. P. Plant-produced vaccines: promise and reality // *Drug Discov. Today.* – 2009. – №14(1-2). – P. 16-24.
- 35 Bevan M. W., Flavell R. B., Chilton M. D. A chimaeric antibiotic resistance gene as a selectable marker for plant cell transformation // *Nature.* – 1983. – №304. – P. 184-187.
- 36 Hiatt A., Cafferkey R., Bowdish K. Production of antibodies in transgenic plants // *Nature.* – 1989. – №342. – P. 76-78.

- 37 Barta A., Sommengruber K., Thompson D., Hartmuth K., Matzke M. A., Matzke A. J. M. The expression of a napoline synthase human growth hormone chimeric gene in transformed tobacco and sunflower callus tissue // *Plant. Mol. Biol.* – 1986. – №6. – P. 347-357.
- 38 Hood E. E., Witcher D. R., Maddock S., Meyer T., Baszczynski C., Bailey M. Commercial production of avidin from transgenic maize: characterization of transformant production, processing, extraction and purification // *Mol. Breed.* – 1997. – №3. – P. 291-306.
- 39 Mason H. S., Warzecha H., Mor T., Arntzen C. J. Edible plant vaccines: applications for prophylactic and therapeutic molecular medicine // *Trends Mol. Med.* – 2002. – №8. – P. 324-329.
- 40 Tiwari S., Verma P. C., Singh P. K., Tuli R. Plants as bioreactors for the production of vaccine antigens // *Biotechnol. Adv.* – 2009. – №27(4). – P. 449-467.
- 41 Horn M. E., Woodard S. L., Howard J. A. Plant molecular farming: systems and products // *Plant Cell Rep.* – 2004. – №22. – P. 711-720.
- 42 Sijmons P. C., Dekker B. M., Schrammeijer B., Verwoerd T. C., van den Elzen P. J., Hoekema A. Production of correctly processed human serum albumin in transgenic plants // *Biotechnology.* – 1990. – №8. – P. 217-221.
- 43 Edelbaum O., Stein D., Holland N., Gafni Y., Livneh O., Novick D., Rubinstein M., Sela I. Expression of active human interferon- $\beta$  in transgenic plants // *J. Interferon Res.* – 1992. – №12. – P. 449-453.
- 44 Kusnadi A. Production of recombinant proteins in transgenic plants: practical considerations // *Biotechnology and Bioengineering.* – 1997. – № 56. – P. 473-484.
- 45 Nandi S., Yalda D., Lu S., Nikolov Z., Misaki R., Fujiyama K., Huang N. Process development and economic evaluation of recombinant human lactoferrin expressed in rice grain // *Transgenic Res.* – 2005. – №4(3). – P. 237-249.

С.Б. Жангазин<sup>1</sup>, Р.М. Уалиева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

<sup>2</sup> Павлодарский государственный университет имени С. Торайгырова, Павлодар, Казахстан

#### Растительная система экспрессии белков

**Аннотация.** В настоящее время применяются транзистентная и трансгенная экспрессия белков в растительной системе. Это позволяет получить определенное количество белка в короткий промежуток времени. Также это безопасно и экономически выгодно.

**Ключевые слова:** растительная система, вирусные вектора, белковая экспрессия, транзистентная экспрессия, трансгенная экспрессия.

S.B. Zhangazin<sup>1</sup>, R.M. Ualiyeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

<sup>2</sup> S. Toraygyrov Pavlodar state university, Pavlodar, Kazakhstan

#### Plant protein expression system

**Abstract.** Currently, transient and transgenic expression of proteins in the plant system is used. It allows to get a certain amount of protein in a short period of time. Also, it is safe and cost-effectively.

**Keywords:** plant system, viral vectors, protein expression, transient expression, transgenic expression.

## References

- 1 Evangelista R. L., Kusnadi A. R., Howard J. A., Nikolov Z. L. Process and economic evaluation of the extraction and purification of recombinant beta-glucuronidase from transgenic corn, *Biotechnol. Prog.*, **14** (4), 607-614 (1998).
- 2 Giddings G., Allison G., Brooks D., Carter A. Transgenic plants as factories for biopharmaceuticals, *Nat. Biotechnol.*, **18** (11), 1151-1155 (2000).
- 3 Fischer R., Hoffmann K., Schillberg A., Emans N. Antibody production by molecular farming in plants, *J Biol Regul Hemeost Agents.*, **14**, 83-92 (2000).
- 4 Liñard D., Sourrouille C., Gomord V., Faye L. Pharming and transgenic plants, *Biotechnol Ann. Rev.*, **13**, 115-147 (2007).
- 5 Kapila J., De Rycke R., van Montagu M., Angenon G. An agrobacterium-mediated transient gene expression system for intact leaves, *Plant Sci.*, **122**, 101-108 (1997).
- 6 Marillonnet S., Thoeringer C., Kandzia R., Klimyuk V., Gleba Y. Systemic Agrobacterium tumefaciens-mediated transfection of viral replicons for efficient transient expression in plants, *Nat. Biotechnol.*, **23**, 718-723 (2005).
- 7 Gleba Y, Klimyuk V., Marillonnet S. Viral vectors for the expression of proteins in plants, *Curr. Opin. Biotechnol.*, **18** (2), 134-141 (2007).
- 8 Turpen T. H., Reim S. J., Charoenvit Y, Hoffman S. L., Fallarme V., Grill L. K. Malarial epitopes expressed on the surface of recombinant tobaccomosaic virus, *Biotechnol.*, **13**, 5-357 (1995).
- 9 Palmer K. E., Benko A., Doucette S. A., Cameron T. I., Foster T., Hanley K. M., McCormick A. A., McCulloch M., Pogue G. P., Smith M. L., Christensen N. D. Protection of rabbits against cutaneous papillomavirus infection using recombinant tobacco mosaic virus containing L2 capsid epitopes, *Vaccine.*, №29.24 (26), 5516-5525 (2006)

- 10 Kohl T., Hitzeroth I., Stewart D., Varsani A., Govan V. A., Christensen N. D., Williamson A. L., Rybicki E. P. Plant-produced cottontail rabbit papillomavirus L1 protein protects against tumor challenge: a proof-of-concept study, *Clin. Vaccine Immunol.*, **13**, 845-853 (2006).
- 11 Avesani L., Marconi G., Morandini F., Albertini E., Bruschetta M., Bortesi L., Pezzotti M., Porceddu A. P. Stability of potato virus X expression vectors is related to insert size: implications for replication models and risk assessment, *Transgenic Res.*, **16** (5), 587-597 (2007).
- 12 Klimyuk V., Marillonnet S., Knaeblein J., McCaman M., Gleba Y. Modern Biopharmaceuticals: Production of recombinant proteins in plants, Edited by Knaeblein J.; WILEY-VCH P. Verlag: GmbH & Co. KGaA., 893-917 (2005).
- 13 Gils M., Kandzia R., Marillonnet S., Klimyuk V., Gleba Y. High-yield production of authentic human growth hormone using a plant virus-based expression system, *Plant Biotechnol. J.*, **3**, 613-620 (2005).
- 14 Santi L., Giritch A., Roy C. J., Marillonnet S., Klimyuk V., Gleba Y., Webb R., Arntzen C. J., Mason H. S. Protection conferred by recombinant *Yersinia pestis* antigens produced by a rapid and highly scalable plant expression system, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 861-866 (2006).
- 15 Dorokhov Y. L., Sheveleva A. A., Frolova O. Y., Komarova T. V., Zvereva A. S., Ivanov P. A., Atabekov J. G. Superexpression of tuberculosis antigens in plant leaves, *Tuberculosis (Edinb)*, **61**, 342-541 (2006).
- 16 Yusibov V., Hooper D., Spitsin S., Fleysh N., Kean R., Mikheeva T., Dekka D., Karasev A., Cox S., Randall J., Koprowski H. Expression in plants and immunogenicity of plant virus-based experimental rabies vaccine, *Vaccine.*, **20**, 3155-3164 (2002).
- 17 Massa S., Franconi R., Brandi R., Muller A., Mett V., Yusibov V. Anti-cancer activity of plant-produced HPV16 E7 vaccine, *Vaccine.*, **25**, 3018-3021 (2007).
- 18 Mett V., Musiychuk K., Bi H., Farrance C. E., Horsey A., Ugulava N., Shoji Y, de la Rosa P., Palmer G. A., Rabindran S., Streatfield S. J., Boyers A., Russell M., Mann A., Lambkin R., Oxford J. S., Schild G. C., Yusibov V. A plant-produced influenza subunit vaccine protects ferrets against virus challenge, *Influenza Other Respi. Viruses*, **2** (1), 33-40 (2008).
- 19 Wagner B., Hufnagl K., Radauer C., Wagner S., Baier K., Scheiner O., Wiedermann U., Breiteneder H. Expression of the B subunit of the heat-labile enterotoxin of *Escherichia coli* in tobacco mosaic virus-infected *Nicotiana benthamiana* plants and its characterization as mucosal immunogen and adjuvant, *J. Immunol. Methods*, **287**, 203-215 (2004).
- 20 McCormick A. A., Reddy S., Reinl S. J., Cameron T. I., Czerwinski D. K., Vojdani F. Plant-produced idiotype vaccines for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: safety and immunogenicity in a phase I clinical study, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 10131-10136 (2008).
- 21 Yusibov V., Rabindran S., Commandeur U., Twyman R. M., Fischer R. The potential of plant virus vectors for vaccine production, *Drugs R. D.*, **7** (4), 203-217 (2006).
- 22 Brennan F. R., Gilleland L. B., Staczek J., Bendig M. M., Hamilton W. D., Gilleland H. E. Jr. A chimaeric plant virus vaccine protects mice against a bacterial infection, *Microbiology*, **145**, 2061-2067 (1999).
- 23 Franconi R., Massa S., Illiano E., Muller A., Cirilli A., Accardi L. Exploiting the plant secretory pathway to improve the anticancer activity of a plant-derived HPV16 E7 vaccine, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, **19**, 187-197 (2006).
- 24 Pogue G. P., Lindbo J. A., Garger S. J., Fitzmaurice W. P. Making an ally from an enemy: plant virology and the new agriculture, *Annu. Rev. Phytopathol.*, **40**, 45-74 (2002).
- 25 Hamilton A. J., Baulcombe D. C. A species of small antisense RNA in posttranscriptional gene silencing in plants, *Science*, **286**, 950-952 (1999).
- 26 Kasschau K. D., Carrington J. C. A counterdefensive strategy of plant viruses: suppression of posttranscriptional gene silencing, *Cell.*, **95**, 461-470 (1998).
- 27 Voinnet O., Rivas S., Mestre P., Baulcombe D. An enhanced transient expression system in plants based on suppression of gene silencing by the p19 protein of tomato bushy stunt virus, *Plant J.*, **33**, 949-956 (2003).
- 28 Perlak F. J., Fuchs R. L., Dean D. A., McPherson S. L., Fischhoff D. A. Modification of the coding sequence enhances plant expression of insect control protein genes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88** (8), 3324-3328 (1991).
- 29 Hamada A., Yamaguchi K. I., Ohnishi N., Harada M., Nikumaru S., Honda H. High-level production of yeast (*Schwanniomyces occidentalis*). phytase in transgenic rice plants by a combination of signal sequence and codon modification of the phytase gene, *Plant Biotechnol. J.*, **3**, 43-55 (1995).
- 30 Rouwendal G. J., Mendes O., Wolbert E. J. H., Boer A. D. Enhanced expression in tobacco of the gene encoding green fluorescent protein by modification of its codon usage, *Plant Mol. Biol.*, **33** (6), 989-999 (1997).
- 31 Kawabe A., Miyashita N. T. Patterns of codon usage bias in three dicot and four monocot plant species, *Genes Genet Syst.*, **78** (5), 343-352 (2005).
- 32 Sullivan M. L., Green P. J. Post-transcriptional regulation of nuclear-encoded genes in higher plants: the roles of mRNA stability and translation, *Plant Mol. Biol.*, **23** (6), 1091-1104 (1993).
- 33 Mishra S., Yadav D. K., Tuli R. Ubiquitin fusion enhances cholera toxin B subunit expression in transgenic plants and the plant-expressed protein binds GM1 receptors more efficiently, *J. Biotechnol.*, **127**, 95-108 (2006).
- 34 Rybicki E. P. Plant-produced vaccines: promise and reality, *Drug Discov. Today*, **14** (1-2), 16-24 (2009).
- 35 Bevan M. W., Flavell R. B., Chilton M. D. A chimaeric antibiotic resistance gene as a selectable marker for plant cell transformation, *Nature*, **304**, 184-187 (1983).

- 36 Hiatt A., Cafferkey R., Bowdish K. Production of antibodies in transgenic plants, *Nature*, **342**, 76-78 (1989).
- 37 Barta A., Sommengruber K., Thompson D., Hartmuth K., Matzke M. A., Matzke A. J. M. The expression of a napoline synthase human growth hormone chimeric gene in transformed tobacco and sunflower callus tissue, *Plant. Mol. Biol.* **6**, 347-357 (1986).
- 38 Hood E. E., Witcher D. R., Maddock S., Meyer T., Baszczynski C., Bailey M. Commercial production of avidin from transgenic maize: characterization of transformant production, processing, extraction and purification, *Mol. Breed.*, **3**, 291-306 (1997).
- 39 Mason H. S., Warzecha H., Mor T., Arntzen C. J. Edible plant vaccines: applications for prophylactic and therapeutic molecular medicine, *Trends Mol. Med.*, **8**, 324-329 (2002).
- 40 Tiwari S., Verma P. C., Singh P. K., Tuli R. Plants as bioreactors for the production of vaccine antigens, *Biotechnol. Adv.*, **27** (4), 449-467 (2009).
- 41 Horn M. E., Woodard S. L., Howard J. A. Plant molecular farming: systems and products, *Plant Cell Rep.*, **22**, 711-720 (2004).
- 42 Sijmons P. C., Dekker B. M., Schrammeijer B., Verwoerd T. C., van den Elzen P. J., Hoekema A. Production of correctly processed human serum albumin in transgenic plants, *Biotechnology*, **8**, 217-221 (1990).
- 43 Edelbaum O., Stein D., Holland N., Gafni Y., Livneh O., Novick D., Rubinstein M., Sela I. Expression of active human interferon-b in transgenic plants, *J. Interferon Res.*, **12**, 449-453 (1992).
- 44 Kusnadi A. Production of recombinant proteins in transgenic plants: practical considerations, *Biotechnology and Bioengineering*, **56**, 473-484 (1997).
- 45 Nandi S., Yalda D., Lu S., Nikolov Z., Misaki R., Fujiyama K., Huang N. Process development and economic evaluation of recombinant human lactoferrin expressed in rice grain, *Transgenic Res.*, **4** (3), 237-249 (2005).

**Сведения об авторах**

*Жангазин С.Б.* – PhD, Биотехнология және микробиология кафедрасының аға оқытушысы, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразиялық ұлттық университеті, Қ. Мұнайтпасов көш. 13, Астана, Қазақстан.

*Уалиева Р.М.* – PhD, Биология және экология кафедрасының аға оқытушысы, С. Торайғыров атындағы Павлодар мемлекеттік университеті, Ломов көш. 64, Павлодар, Қазақстан

*Zhangazin S.B.* – PhD, Senior Teaching Assistant of the Department of Biotechnology and Microbiology, L.N. Gumilyov Eurasian National University, K. Munaytpasova st., 13, Astana, Kazakhstan.

*Ualiyeva R.M.* – PhD, Senior Teaching Assistant of the Department of Biology and Ecology, S. Toraigyrov Pavlodar State University, Lomova str., 64, Pavlodar, Kazakhstan.

*Поступила в редакцию 27.12.2018*