



United Nations Environment Programme

The Global Environment Facility

**Национальный координационный центр
биобезопасности**

Совместный проект Правительства Республики Беларусь и
Программы ООН по окружающей среде (UNEP)

«Разработка национальной системы биобезопасности для Республики Беларусь»

РЕСПУБЛИКАНСКОЕ УНИТАРНОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ
ИНСТИТУТ ЖИВОТНОВОДСТВА НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

**Аналитический обзор программы союзного государства
«Создание высокоэффективных и биологически безопасных
лекарственных препаратов нового поколения на основе белков человека,
получаемых из молока трансгенных животных»
(«БелРосТрансген»)**

ЖОДИНО, 2003

ПАСПОРТ

Программы Союзного государства
«Создание высокоэффективных и биологически безопасных
лекарственных препаратов нового поколения на основе белков человека,
получаемых из молока трансгенных животных» («БелРосТрансген»)

Наименование Программы	«Создание высокоэффективных и биологически безопасных лекарственных препаратов нового поколения на основе белков человека, получаемых из молока трансгенных животных» («БелРосТрансген»).
Уровень, дата и номер решений:	
-о разработке Программы	-постановление Совета Министров Союзного государства от 8 октября 2001 г. № 23.
-об утверждении Программы	-постановление Совета Министров Союзного государства от 15 октября 2002 г. № 34.
Государственный заказчик - координатор	-Министерство промышленности, науки и технологий Российской Федерации.
Государственные заказчики:	- Национальная академия наук Беларуси.; - Министерство здравоохранения Российской Федерации.
Основные разработчики и исполнители Программы	-головной исполнитель - Институт биологии гена Российской академии наук; -исполнитель – Республиканское унитарное предприятие «Институт животноводства Национальной академии наук Беларуси»
Цели и задачи Программы, важнейшие целевые показатели	-создание научной основы и технологической базы для развития в Республике Беларусь и Российской Федерации современного экологически чистого и экономичного фармакологического биопроизводства высокоэффективных и безопасных лекарственных препаратов нового поколения на основе использования трансгенных животных, продуцирующих с молоком биологически активные белки человека (гормоны, ферменты, факторы свертывающей системы крови, иммуномодуляторы, моноклональные антитела, стимуляторы роста и т.д.);
	создание генноинженерной базы для биопроизводства различных лекарственных препаратов нового поколения; создание первичных трансгенных сельскохозяйственных животных - продуцентов с молоком

лекарственных белков человека – основы промышленного производства лекарственных препаратов нового поколения;

Сроки и этапы реализации Программы	<p>-2003-2006 гг.</p> <p>I этап - 2003-2006 гг. – генное конструирование, проверка генных конструкций на лабораторных животных;</p> <p>создание и эксплуатация генной фермы для проведения генноинженерных работ.</p> <p>II этап - 2005-2006 гг. – получение первичных трансгенных животных - продуцентов с молоком лекарственных белков человека.</p>
Перечень основных мероприятий, их исполнители, сроки реализации	<p>-мероприятия по созданию необходимой инфраструктуры и научно-техническому обеспечению Программы, включающие проведение необходимых НИР по генному конструированию и организации генной фермы коз: 2003-2005 гг.;</p> <p>-создание первичных трансгенных сельскохозяйственных животных, продуцирующих с молоком лекарственные белки человека: 2005-2006 гг.</p> <p>Исполнители: научные учреждения Российской академии наук, Национальной академии наук Беларуси, научно-исследовательские институты медицинского профиля и научно-производственные медицинские центры Российской Федерации и Республики Беларусь.</p>
Объемы и источники финансирования, направления расходов финансовых средств Всего, в т.ч. по годам	<p>-общий объем финансирования за счет средств бюджета Союзного государства - 50 млн. российских рублей, (Россия - 65%, Беларусь - 35%);</p> <p>- в том числе по годам: (Россия/Беларусь)</p> <p>2003 г. - 15,0 млн. рублей (10,5/4,5)</p> <p>2004 г. – 15,0 млн. рублей (8,5/6,5)</p> <p>2005 г. – 10,0 млн. рублей (6,5/3,5)</p> <p>2006 г. – 10,0 млн. рублей (7,0/3,0)</p>
Ожидаемые конечные результаты реализации Программы	<p>- будет организована современная сельскохозяйственная ферма для проведения биотехнологических работ по получению трансгенных животных, на которой будут получены первичные трансгенные животные, продуцирующие с молоком лекарственные белки человека, являющиеся основой для организации фармакологического производства новых высокоэффективных и биологически безопасных лекарственных препаратов нового поколения.</p>

Система организации контроля за исполнением Программы

- контроль за исполнением Программы осуществляется государственными заказчиками Программы и Постоянным Комитетом Союзного государства;
 - оперативное управление и координация работ по Программе осуществляется дирекцией Программы, с участием заинтересованных органов государственной власти и организаций.
 Отчетность осуществляется в установленном порядке.

Содержание и актуальность проблемы, обоснование Программы

Мировой ежегодный рынок продукции биотехнологий ориентировочно оценивается в 100 млрд. долларов США, причем наибольшая степень использования биотехнологий приходится на фарминдустрию – интенсивно развивающийся сектор современной промышленности, что обусловлено постоянно возрастающим общественным спросом на высококачественные лекарственные и диагностические препараты. Это наукоемкая отрасль, прогресс которой определяется успехами в разработке новых эффективных лекарственных средств и использовании при их производстве оригинальных технологических решений, одно из которых - предложенный биотехнологией способ получения с молоком трансгенных животных биологически активных белков человека: гормонов, ферментов, иммуномодуляторов, антител, биостимуляторов, факторов свертывания крови и роста.

Наиболее динамично растущим сектором фармацевтического биотехнологического рынка являются генно-инженерные лекарственные препараты, в основном представленные белками человека и животных (инсулин, гормон роста, интерфероны, интерлейкины и др.), большинство из которых не могут быть получены в коммерческих количествах никаким другим способом. В настоящее время в мире разрешено коммерческое производство 143 генно-инженерных лекарственных субстанций и 26 находятся в стадии получения разрешений. Мировой рынок генно-инженерных лекарственных препаратов в 2000 году достиг 14 - 16 млрд. дол. США, что составляет от 6 до 10% всего объема лекарственных препаратов, и по экспертным прогнозам к 2005 году будет составлять 32,5 млрд. долларов.

Производство таких генно-инженерных лекарственных препаратов высокодоходно. Например, один грамм белка фактора свертывания крови F8, используемого для лечения гемофилии, оценивается в 2900000 долларов. В сравнении фактор свертывания крови F9 - 40000 долларов за грамм – представляется дешевым. В среднем, рыночная стоимость большинства дефицитных лекарственных белков человека превышает 1000 долларов за 1 грамм.

Традиционно лекарственные белки человека выделяли из донорской крови, дефицит которой и низкая концентрация таких белков позволяли получать лишь небольшие количества препаратов. Известно также, что лекарственные препараты из донорской крови несут в себе опасность инфицирования гепатитом и СПИДом.

В настоящее время все коммерческие генно-инженерные лекарственные субстанции получают путем микробиологического синтеза на основе рекомбинантных штаммов-продуцентов. Однако микробиологический способ не позволяет решить ряд важных проблем, в частности микроорганизмы не могут осуществлять посттрансляционные модификации белков человека, вследствие чего они не имеют необходимой биологической активности. Многие белки человека синтезируются в нерастворимом виде, что затрудняет их выделение.

Известно также, что лекарственные препараты, основанные на микробном синтезе, даже при наличии незначительных остаточных количеств бактериального компонента в конечном продукте, несут опасность возникновения у пациентов аллергии. Поэтому большое число таких экологически неблагоприятных производств выводятся из хозяйственного оборота.

Производство лекарственных препаратов с использованием биореакторов, в которых продуцентами являются животные клетки, весьма дорогостоящее. Стоимость современного промышленного биореактора превышает 100 млн. долларов США. Биореакторы, рассчитанные на получение определенных типов белков, представляют собой негибкий производственный процесс. Существует проблема нестабильности генома культивируемых клеток.

Разработан новый способ фармпроизводства с использованием в качестве биореакторов так называемых трансгенных животных, продуцирующих с молоком лекарственные белки человека.

Как биологический вид, животные близки человеку, поэтому способны производить практически любые белки человека. Предполагается, что их можно будет применять с цельным молоком, как пищевую добавку, либо выделять для приготовления различных лекарственных форм.

Технология получения биологически активных лекарственных белков человека с использованием продуцирующих такие белки трансгенных животных может быть отнесена к числу наиболее перспективных технологий XXI века.

Этот способ фармпроизводства экологически чистый и экономичный. Он не требует капитального строительства, не энергоемкий, поскольку связан с эксплуатацией трансгенных животных на сельскохозяйственных фермах.

Количество получаемой фармпродукции легко регулируется численностью лактирующих животных. Сырье – обычные корма для животных. Лекарственные белки человека полностью выделяются с молоком трансгенных животных, поэтому их здоровью ничего не угрожает. Специализация животноводческой фермы не изменяется. Параллельно в полном объеме она может производить традиционную животноводческую продукцию.

Экономическая выгода, которую могут дать трансгенные животные - продуценты в 100-1000 раз превышает ту, которую дают другие биологические системы при создании лекарственных препаратов.

Практический интерес к трансгенным животным обусловил наблюдаемое в последние годы повышение интенсивности научных исследований в области молекулярной генетики, эмбриологии и клеточной инженерии, которые открыли принципиально новые возможности получения и размножения трансгенных животных. В немалой степени этому способствовала серьезная финансовая поддержка заинтересованных фармацевтических компаний, имеющих теперь хорошие экономические перспективы.

Биологически активные продукты могут оказаться токсичными для организма трансгенного животного. В этой связи необходимо ограничить экспрессию трансгенов тканями и органами, продуцирующими те или иные секретлируемые субстанции. Таковыми являются, например, молочная железа, мочевой пузырь, семенники. Наиболее разработан вопрос о продукции различных чужеродных белков с молоком трансгенных животных. Поэтому мы остановимся прежде всего на анализе регуляторных элементов генома, обеспечивающих экспрессию трансгенов в молочной железе.

Секретируемые с молоком белки не попадают в кровь, в силу чего изменение состава молока (в том числе, включение в его состав чужеродных биологически активных продуктов) не представляет опасности для организма продуцента. Именно по этой причине молочная железа может быть использована в качестве биореактора.

В настоящее время получены различные виды трансгенных животных, секретирующих с молоком рекомбинантные белки человека. Некоторые из этих трансгенных животных продуцируют чужеродные белки в чрезвычайно высоких концентрациях - до 4 мг/мл, что составляет около 10% от нормального содержания белков в молоке большинства животных.

Сообщалось о том, что была получена трансгенная овца, продуцировавшая с молоком $\alpha 1$ -антитрепсин человека в концентрации, составляющей 50% от нормального содержания белков в молоке.

Для обеспечения направленной экспрессии трансгена в молочной железе необходимо поставить этот трансген под контроль промотора одного из генов, кодирующих белки молока (α_{S1} -, α_{S2} -, β -, κ -казеина, α -лактоальбумина или β -лактоглобулина).

В многочисленных работах изучалась способность 5'-концевых областей всех перечисленных генов работать в качестве тканеспецифических промоторов, т.е. обеспечивать экспрессию не содержащих собственных промоторов трансгенов в клетках молочной железы. Было продемонстрировано, что достаточно короткие (570-750 пн) 5'-концевые фланкирующие последовательности генов белков молока, кроме β -казеина, способны избирательно направлять синтез трансгенов в клетки молочной железы различных видов животных. Однако уровень экспрессии трансгенов, поставленных под контроль минимальных промоторов генов белков молока, в большинстве случаев был достаточно низким. Кроме того, у многих животных трансгены вообще не экспрессировались. Поэтому были предприняты попытки повысить и стабилизировать уровень экспрессии трансгенов посредством использования в качестве промоторов более протяженных 5'-концевых областей генов белков молока в комплексе с относительно протяженными 3'-концевыми областями. Вполне удовлетворительные результаты были получены при использовании следующих комбинаций 5'-концевых и 3'-концевых областей генов белков молока:

α -лактоальбумин быка: 2 тпн 5'-концевой области и 0.3 либо 278 тпн 3'-концевой области;

β -лактоглобулин быка: 2 тпн 5'-концевой области и 1.9 тпн 3'-концевой области;

β -лактоглобулин овцы: 4.9 тпн из транскрибируемого участка гена, 4 тпн 5'-концевой области и 1.6 тпн 3'-концевой области;

β -казеин быка: 16 тпн 5'-концевой области и 8 тпн 3'-концевой области; 3.8 тпн 5'-концевой области; 10 тпн 5'-концевой области. В одной из недавно опубликованных работ сообщается о том, что промотор гена β -казеина быка не является в строгом смысле тканеспецифичным, так как стимулирует экспрессию трансгена не только в молочной железе, но, например, и в легких. Этот эффект наблюдали в равной степени при использовании в качестве промотора 5'-концевой области протяженностью 1.8 и 15 тпн. Это ставит под сомнение возможность эффективного использования данного промотора для создания промышленных продуцентов биологически активных веществ в тканях молочной железы.

Уровень экспрессии трансгена, поставленного под контроль любого из упомянутых промоторов, существенно варьировал у различных трансгенных животных. Как правило, это принято объяснять так называемым эффектом положения, т.е. влиянием геномного окружения на уровень экспрессии трансгена. В последние годы стала очевидной и другая проблема. После микроинъекции генетических конструкций в пронуклеус яйцеклетки происходит множественная интеграция их в некий участок генома. Эукариотическая клетка, по-видимому, обладает особым механизмом упаковки многократно повторяемых последовательностей ДНК в компактные хроматиновые структуры. В силу этого экспрессия трансгенов существенно подавляется.

В последнее десятилетие был идентифицирован ряд регуляторных элементов генома, способных подавлять эффект положения. Такими свойствами обладают, в частности, области контроля локуса (LCR) и пограничные участки геномных доменов. Последние часто отождествляют с так называемыми участками прикрепления ДНК к ядерному матриксу (MAR-элементами), что, строго говоря, не является вполне корректным. Области контроля локуса способны активно препятствовать инактивации tandemных копий трансгена. Включение этих регуляторных элементов в генную кассету, используемую для создания трансгенных животных, обеспечивает высокий, не зависящий от позиции интеграции и пропорциональный числу интегрированных копий уровень экспрессии трансгенов. Пограничные участки генома и MAR-элементы на препятствуют инактивации tandemных копий трансгенов. В

то же время они подавляют позиционные эффекты. В сочетании с некоторыми промоторами, например, промотором кислого белка сыворотки молока, MAR-элементы стимулируют экспрессию трансгенов от 20 до 10000 раз. В настоящее время охарактеризовано несколько областей контроля локуса и значительное число MAR-элементов. Это открывает возможности создания специальных генетических конструкций, обеспечивающих высокий уровень экспрессии трансгенов. Эффективность такого подхода уже подтверждена в экспериментах по созданию трансгенных мышей и различных трансгенных растений.

Другой перспективный подход для обеспечения высокого уровня экспрессии трансгенов состоит в конструкции синтетических LCR, обладающих необходимой тканевой специфичностью. В настоящее время охарактеризовано, по крайней мере, три регуляторных элемента, способных обеспечивать высокий, не зависящий от позиции интеграции и пропорциональный числу интегрированных копий уровень экспрессии трансгенов в различных типах тканей. Это LCR из 5'-концевой области гена LAP крысы, 3'-концевой фрагмент LCR альфа-локуса T-клеточного рецептора и гиперчувствительный сайт 4 области α -глобиновых генов кур.

Для промышленного биопроизводства фармакологической продукции с молоком трансгенных сельскохозяйственных животных могут быть использованы крупный рогатый скот, буйволы, свиньи, козы, овцы. Выбор продуцентов определяется количественной потребностью конкретного лекарственного белка, природно-экономическими факторами и религиозными традициями.

Идеальным биореактором естественно было бы считать молочных коров, средняя продуктивность которых в странах с развитым животноводством составляет около 8000 кг молока в год. С другой стороны известно, что во многих развивающихся странах молочные коровы малопродуктивны. В отдельных регионах мира, особенно в тропических и субтропических климатических зонах, этот вид животных подвержен кровопаразитарным заболеваниям, несвободен от туберкулеза, бруцеллеза и лейкоза. В Европе общеизвестны серьезные проблемы со здоровьем коров (губчатая энцефалопатия КРС, ящур). Особое отношение к крупному рогатому скоту в Индии.

Репродуктивный период у коров столь продолжителен, что создание стад лактирующих трансгенных животных растягивается на многие годы и может оказаться экономически выгодным лишь тогда, когда требуется получать тонны рекомбинантного белка человека, например, сывороточного альбумина или лактоферрина. Для этого вида получение одного первичного трансгенного животного с использованием распространенного в настоящее время метода микроинъекции рекомбинантной ДНК в пронуклеусы зигот пока чрезвычайно дорого. По данным департамента сельского хозяйства США (USDA, Вашингтон), получение одного функционирующего трансгена у крупного рогатого скота обходится сейчас в 300-500 тыс. долларов США.

Вышесказанное в полной мере можно отнести и к буйволам, которых во многих азиатских и африканских странах используют как молочный скот. В европейских же странах буйволов можно увидеть лишь в зоопарках.

В промышленном свиноводстве свиньи для получения молока не используются, хотя при необходимости за одну лактацию каждая матка может дать от 250 до 500 кг молока. Однако для этого понадобилась бы организация многократного доения свиней, которые характеризуются короткими циклами молокоотдачи. Этот вид животных, как и получаемая от них продукция, в том числе и фармакологическая, неприемлемы в мусульманском мире.

Если же сделать выбор между овцами и козами, то первенство, несомненно, останется за козами, поскольку в своем большинстве они используются как молочный скот, тогда как основная масса овец предназначена для производства мяса и шерсти. Как молочные животные овцы культивируются в ограниченном числе стран.

Экономические затраты, на создание одной трансгенной козы на порядок меньше, чем при получении трансгенной коровы, и составляют 50-60 тыс. долларов США.

Общеизвестно, что на комплектование экспериментального стада животных, их содержание, кормление, гормональную обработку для вызывания полиовуляции у доноров и синхронизации реципиентов, вымывание и трансплантацию эмбрионов, диагностирование беременности, сохранение и выращивание молодняка, ветеринарное обслуживание, доение трансгенных животных и т.д. затрачивается до 2/3 финансовых средств, расходуемых на реализацию биотехнологического проекта.

Мировой опыт получения первичных трансгенных коз показывает, что эту работу целесообразно выполнять на местных породах коз любого направления продуктивности, которые хорошо реагируют на гормональную обработку и, как правило, отличаются отменным здоровьем.

Такая предварительная работа была выполнена в Корейском научно-исследовательском институте животноводства (г. Сувон). При скрещивании с зааненской породой молочная продуктивность корейских коз была повышена почти в 4 раза, при этом существенно увеличилась и продолжительность лактационного периода маток.

Полагают, что для выполнения одной коммерческой фармакологической программы будет достаточно молока, получаемого от 30-100 трансгенных коз. Учитывая короткий репродуктивный период коз, такое небольшое промышленное стадо животных-продуцентов можно реально создать за 2-3 года.

Согласно имеющимся публикациям, получены первичные трансгенные козы, продуцирующие с молоком тканевой плазминогенный активатор человека (tPA) в концентрации 1-3 г/л. Исследователи полагают, что одна трансгенная коза сможет произвести такое же количество tPA, как традиционный микробный биореактор на 1000 литров. Поскольку tPA - дефицитный и дорогостоящий противосвертывающий препарат, стоимость одной лечебной дозы которого составляет сейчас более 2000 долларов США, предполагается, что одна трансгенная коза за лактацию может дать продукцию, оцениваемую в 75000 долларов США.

Американская компания «Genzyme Transgenics Corporation» (GTC), разработавшая технологию получения в молоке трансгенных коз препарата антитромбин III (АТ III), уже имеет промышленное стадо коз-продуцентов данного белка с уровнем продукции 2-3 г/л молока. GTC успешно завершила третью стадию клинических испытаний этого противосвертывающего препарата, мировая ежегодная потребность которого оценивается на сумму до 200 млн. долларов США.

По сообщениям менеджеров GTC, компания имеет сейчас реальные возможности производить в молоке трансгенных животных более 65 биологически активных белков человека, включая моноклональные антитела, белки, связывающие им-муноглобулиновые белки плазмы крови. С 45 из этих белков достигнут уровень экспрессии в молоке трансгенных животных более 1 г/л, 14 из которых секретируется в молоке трансгенных коз.

В ряде случаев рекомбинантный белок человека, вырабатываемый в молочной железе трансгенных животных, можно доставлять в организм пациента непосредственно с молоком (т.е. без предварительной его очистки) как пищевую добавку. Чрезвычайно полезным окажется, например, использование молока коз, содержащего лактоферрин человека, для детского питания, что позволит в 10 раз снизить количество гастроэнтеритов у детей-искусственников.

Участие в качестве соисполнителя данной Программы РУП «Институт животноводства Национальной академии наук Беларуси», имеющего специализированное подразделение по работе с эмбрионами и их трансплантации у сельскохозяйственных животных, позволит в полном объеме выполнить запланированные биотехнологические эксперименты по получению трансгенных животных.

Биотехнология получения лекарственных препаратов нового поколения на основе белков человека, выделяемых из молока трансгенных животных, в общем виде состоит из следующих этапов:

1. Лаборатория.

Создание генных конструкций, обеспечивающих продукцию лекарственных белков человека с молоком трансгенных животных. Проверка генных конструкций на лабораторных животных.

2. Генная ферма.

Получение и исследование первичных трансгенных животных, продуцирующих с молоком лечебные белки человека.

3. Создание промышленного стада животных-продуцентов.

Промышленное получение молока, содержащего лечебные белки человека.

4. Фармпроизводство.

Выделение биологически активных лекарственных белков человека из молока трансгенных животных.

Приготовление лекарственных форм.

5. Сертификация.

Экспериментальная и клиническая проверка новых лекарственных препаратов, получаемых из молока трансгенных животных.

В качестве первых разрабатываемых лекарственных белков определены проурокиназа и лактоферрин.

Проурокиназа – мощный тромболитический фермент, использование которого в первые часы после наступления инфаркта миокарда в 5 раз снижает смертность от этого заболевания. Стоимость одного курса лечения проурокиназой составляет сегодня 1000 долларов США, что делает этот препарат малодоступным для большинства граждан. Между тем, в таком лечении в Союзном государстве нуждаются более 400 тысяч кардиологических больных. Проурокиназа – это эффективный тромболитик четвертого поколения - новейшая отечественная разработка Российского кардиологического научно-производственного комплекса.

Лактоферрин – белок женского молока, стоимостью 2000-2600 долларов США за 1 грамм, на основе которого в Московском онкологическом институте им. П.А. Герцена создан оригинальный, не имеющий аналогов в мировой фармакопее препарат нового класса ЛА-ПРОТ, обладающий сильным детоксицирующим, антибактериальным и противовоспалительным действием. Применение лактоферрина как пищевой добавки позволит снизить в 10 раз заболеваемость гастроэнтеритами у грудных детей-искусственников.

Система программных мероприятий

№№ этапов, заданий	Наименование этапов и заданий	Министерства и ведомства, ответственные за выполнение заданий;	Сроки выполнения	Объем средств бюджета Союза государств м.лн. российских рублей в ценах на <u>01.01.2001 г.</u> всего (Россия/Беларусь) НИОКР/Инвестиции	Результаты реализации программы
1	2	3	4	5	
1.	Создание и проверка генных конструкций, обеспечивающих направленную экспрессию лекарственных белков человека в молочной железе трансгенных коз.	Институт биологии гена РАН НИОКР	2003-2004 2003 2004	17,0(17,0/0) 10,5/0 6,5/0	

1	2	3	4	5	6
1.1.	Создание генных конструкций, обеспечивающих экспрессию генов лактоферрина и проурокиназы человека в молочной железе трансгенных животных.	Институт биологии гена РАН НИОКР	2003-2004 2003 2004	6,5(6,5/0) 4,5/0 2,0/0	Будет получен ряд генных конструкций, обеспечивающих направленную экспрессию генов человека в молочной железе трансгенных животных.
1.2.	Проверка генных конструкций в модельных экспериментах на трансгенных мышах.	Институт биологии гена РАН НИОКР	2003-2004 2003 2004	7,0(7,0/0) 4,5/0 2,5/0	Будут выбраны генные конструкции, обеспечивающие высокий уровень экспрессии лактоферрина и проурокиназы человека в молочной железе трансгенных животных
1.3.	Оценка биологической активности белка лактоферрина и проурокиназы, продуцируемых с молоком трансгенных мышей.	Институт биологии гена РАН Российский кардиологический научно-производственный комплекс Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена НИОКР	2003-2004 2003 2004	3,5(3,5/0) 1,5/0 2,0/0	Будет оценена биологическая активность проурокиназы и лактоферрина человека в молоке трансгенных лабораторных животных, полученных с использованием различных генных конструкций.

1	2	3	4	5	6
2.	Создание генной фермы коз и инфраструктуры, необходимой для выполнения комплекса биотехнологических работ по получению первичных трансгенных животных – продуцентов с молоком лекарственных белков человека (лактоферрина и проурокиназы).	РУП «Институт животноводства НАН Беларуси» Инвестиции НИОКР	2003-2006 2003 2004 2005 2006	23,5(6,0/17,5) 0/4,5 8,5(2,0/6,5) 5,5(2,0/3,5) 5,0 (2,0/3,0)	
2.1.	Организация помещений для раздельного содержания животных (козлы, матки, беременные матки, матки с молодняком, выращиваемого молодняка). Комплектование стада.	РУП «Институт животноводства НАН Беларуси» Инвестиции	2003-2006 2003 2004 2005 2006	0/9,5 0/2,0 0/5,0 0/1,5 0/1,0	Будет создана современная генная ферма коз.
2.2.	Организация операционного зала для вымывания и трансплантации эмбрионов. Проведение первого совместного эксперимента по отработке техники суперовуляции, вымывания и трансплантации эмбрионов у коз.	Институт биологии гена РАН, РУП «Институт животноводства НАН Беларуси» Инвестиции НИОКР	2003-2006 2003 2004 2005 2006	5,5(3,0/2,5) 0/1,0 1,5 (1,0/0,5) 1,5 (1,0/0,5) 1,5 (1,0/0,5)	Будет создана материальная база по получению и трансплантации эмбрионов у коз.
2.3.	Организация цитологического блока для выполнения микроинъекций рекомбинантной ДНК в эмбрионы животных. Проведение второго совместного эксперимента по микроинъекции генов в эмбрионы коз.	Институт биологии гена РАН, РУП «Институт животноводства НАН Беларуси» Инвестиции НИОКР	2003-2006 2003 2004 2005 2006	6,0(3,0/3,0) 0/1,5 1,5 (1,0/0,5) 1,5 (1,0/0,5) 1,5 (1,0/0,5)	Будет создана цитологическая линия для осуществления микроинъекций ДНК и культивирования эмбрионов.

1	2	3	4	5	6
2.4.	Создание инфраструктуры для обеспечения содержания и эксплуатации коз: кормоцех, пункт искусственного осеменения, доильный зал.	РУП «Институт животноводства НАН Беларуси» Инвестиции	2004-2006 2004 2005 2006	0/2,5 0/0,5 0/1,0 0/1,0	Будет создана инфраструктура для обеспечения работы генной фермы коз.
3.	Создание и исследование первичных трансгенных коз, продуцирующих с молоком лекарственные белки человека – основы биофармпроизводства.	Институт биологии гена РАН, РУП «Институт животноводства НАН Беларуси» НИОКР	2005-2006 2005 2006	9,5/0 4,5/0 5,0/0	
3.1.	Выполнение экспериментов по получению первичных трансгенных коз, продуцирующих с молоком лекарственных белки человека (лактоферрин, проурокиназа).	Институт биологии гена РАН, РУП «Институт животноводства НАН Беларуси» НИОКР	2005-2006 2005 2006	4,0/0 3,0/0 1,0/0	Будут получены первичные трансгенные козы, продуцирующие с молоком лактоферрин и проурокиназу человека.
3.2.	Исследование продукции (количество, биологическая активность) лактоферрина и проурокиназы, секретлируемых с молоком первичных трансгенных коз.	Институт биологии гена РАН Российский кардиологический научно-производственный комплекс Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена НИОКР	2005-2006 2005 2006	5,5/0 1,5/0 4,0/0	Будут исследованы продукция и биологическая активность проурокиназы и лактоферрина человека, секретлируемых с молоком трансгенных коз.

Итого:	2003-2006	50,0 (32,5/17,5)
	2003	15,0 (10,5/4,5)
	2004	15,0 (8,5/6,5)
	2005	10,0 (6,5/3,5)
	2006	10,0 (7,0/3,0)