VI Міжнародна науково-практична конференція

ПРОБЛЕМИ ТА ДОСЯГНЕННЯ СУЧАСНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ

27 березня 2026 р.
м. Харків, Україна

Роль клітинної лінії у формуванні глікозильного профілю та виходу терапевтичного моноклонального антитіла

Рижук А. М., Георгіянц В. А.

Кафедра фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
ryzhuk.anastasia@gmail.com

Глікозилювання – це процес посттрансляційної модифікації, який передбачає додавання вуглеводних структур до білків, включаючи терапевтичні моноклональні антитіла. Структури вуглеводів, що додаються під час глікозилювання, можуть суттєво впливати на властивості цих антитіл, включаючи їхні функції ефектора Fc, фармакокінетику та імуногенність. Отже, глікозилювання часто вважається критичною характеристикою якості під час виробництва біофармацевтичних препаратів.

Модуляція глікозилювання дозволяє генерувати різні варіанти, включно з високоманнозними, афукозильованими, галактозилованими та сіаільованими глікоформами. Було виявлено, що сіаільування та фукозилювання антитіл залежать від тканини продуцента та ізотипу антитіла, що дозволяє визначати оптимальні типи продуцентних клітин відповідно до бажаного механізму дії антитіла. Крім того, у клітинах, чутливих до дії отриманих антитіл, виробляються великі кількості (>20%) неглікозильованих антитіл. Різне глікозилювання в різних продуцентних клітинах може призвести до зміненої потужності антитіл, що виробляються in vivo, залежно від бажаного способу дії, і може впливати на період напіврозпаду їхньої сироватки.

Рекомбінантні моноклональні антитіла зазвичай виробляються з використанням клітин яєчника китайського хом'яка (CHO), завдяки високій продуктивності та стабільності експресії. Натомість існує суттєва проблема пов’язана з варіабельністю глікозилювання білків, яка призводить до формування гліканів відмінних від людського профілю. Це пов'язано з тим, що клітини *CHO* не експресують ферменти β-галактозид α2,6-сіалілтрансферази,

α1,3/4 фукозилтрансферазу або β-1,4-N-ацетилглюкозамінілтрансферазу III, які експресуються в людських клітинних лініях. Крім того, під час експресії цитидинмонофосфату N-ацетилнейрамінової кислоти гідроксилази, глікопротеїни, що виробляються в *CHO*, несуть потенційно імуногенну N-гліколілнейрамінову кислоту.

Одним із перспективних підходів до отримання рекомбінантного білку з профілем глікозилювання подібним до людського, є використання клітинної лінії ембріональної нирки людини 293 (HEK293). На відміну від CHO, HEK293 здатна формувати біантенарні нейтральні та сіалізовані фукозильовані N-глікани, які містять залишки N-ацетилгалактозаміну, типового компоненту людських гліканів.

Дослідження порівняння клітинних ліній CHO та HEK293 показали, що HEK293 характеризується підвищеною активністю ферментів N- та O-глікозилювання. Це сприяє ефективнішій експресії складних глікозильованих білків, і приблизно третина важких для синтезу людських білків демонструє кращу секрецію саме в системі HEK293.

Проте як і всі лінії людських клітин, клітини HEK293 несуть потенційний ризик виникнення вірусів, специфічних для людини, що може поставити під загрозу безпеку та ефективність кінцевого продукту. Також дані клітини зазвичай агрегуються в суспензійній культурі, особливо при більшій щільності, що може обмежувати масштабне виробництво.

Посттрансляційні модифікації є важливим аспектом, який слід враховувати при виборі системи господаря для виробництва білка, оскільки вони можуть суттєво впливати на біологічну активність, стабільність, фармакокінетику та імуногенність. Тому контроль модифікацій необхідний на будь-якому рівні експресії, щоб забезпечити стабільну якість і однорідність біологічних препаратів, а також мінімізувати небажані ефекти. Хоча клітини HEK293 терапевтичні засоби з нативним глікозилюванням, необхідно враховувати їх схильність до агрегування в суспензії, що обмежує здатність вирощування у більших масштабах.