

УДК 578.841:578.23

БАКУЛОВИРУСНЫЕ ВЕКТОРЫ Ac-CMV-GFP, Ac-M-GFP И Ac-IFN-GFP ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО ПЕРЕНОСА ГЕНОВ В КЛЕТКИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

О.В. АНОПРИЕНКО, И.Н. ВАГИНА, Е.А. ЗАХАРУК, Л.И. СТРОКОВСКАЯ,
А.П. СОЛОМКО

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Украина, 03143, г. Киев, ул. Заболотного, 150
e-mail: solomko@imbg.org.ua

Сконструированы рекомбинантные бакуловирусные векторы Ac-CMV-GFP, Ac-M-GFP и Ac-IFN-GFP с различными регуляторными элементами (промотор CMV и касета CAG), запускающими экспрессию репортерного гена eGfp и гена мышинного β -Ifn в клетках млекопитающих. Проведено сравнение эффективности трансдукции мышинных и человеческих клеточных линий рекомбинантными бакуловирусными векторами.

Ключевые слова: рекомбинантный бакуловирус, AcMNPV, трансдукция, генная терапия, β -интерферон, IFN- β .

Введение. Бакуловирус AcMNPV (вирус множественного ядерного полиэдроза *Autographa californica*) является новым привлекательным вектором для геннотерапевтических приложений. Экспрессия трансгена *in vivo* при трансдукции бакуловирусным (БВ) вектором, сравнима по уровню с экспрессией, опосредованной аденовирусом [1]. Кроме того, бакуловирусы характеризуются рядом преимуществ, например, отсутствием выраженной цитотоксичности в клетках млекопитающих *in vitro* даже при введении больших (500 μ oi) доз вируса, что свидетельствует о безопасности БВ-векторов [2]. Бакуловирусы не реплицируются в клетках млекопитающих [3], способны трансдуцировать широкий спектр типов клеток и тканей [2], и, благодаря структуре генома и вирусных частиц, включать большие (до 30 тыс. н.п.) фрагменты гетерологичной ДНК [4]. Показано, что при трансдукции БВ не изменяется потенциал дифференцировки и спектр поверхностных маркеров клеток [4, 5].

Для доставки генов в клетки млекопитающих были использованы векторы на основе вирусов ядерного полиэдроза AcMNPV и VmNPV [4, 7]. Экспрессия генов в клетках млекопитающих в составе бакуловирусов выявлялась при встраивании генов под контроль цитомегаловирусного (CMV) IE-промотора и промотора из вируса саркомы Рауса (RSV) [6, 7]. CAG-кассета, включающая IE-энхансер цитомегаловируса, промотор гена β -актина цыпленка и сигнал полиаденилирования гена β -глобина кролика, также эффективно запускает экспрессию во многих типах клеток и проявляет себя более сильным регулятором, чем промоторы CMV и RSV [8].

Перечисленные выше свойства бакуловирусов делают их перспективными для использования в системе "клеточных векторов" в противоопухолевой терапии. В качестве активного вещества для целей противоопухолевой тера-

пии активно исследуется β -интерферон (IFN- β) [9], являющийся одним из членов целого семейства плейотропных цитокинов – интерферонов. В клинике интерфероны используют для лечения ряда вирусных инфекций, аутоиммунных заболеваний – рассеянного склероза и ревматоидного артрита, а также в противоопухолевой терапии. IFN- β усиливает апоптоз опухолевых клеток, осуществляет торможение ангиогенеза в опухолевых тканях, снижает частоту метастазирования [10]. Его введение с помощью рекомбинантного вектора могло бы осуществить локальную продукцию IFN- β на достаточно высоком уровне и реализовать терапевтический потенциал.

Данная работа посвящена сравнению эффективности доставки в клетки млекопитающих экзогенов (репортерного гена *eGfp* и гена мышиного β -*Ifn*) рекомбинантными бакуловирусными векторами с различными регуляторными элементами.

Материалы и методы

Клеточные культуры. Монослойную культуру клеток насекомых Sf21 выращивали в среде TC-100 (Sigma) с добавлением 10 % FBS при 28 °C. Инфицирование клеток бакуловирусами проводили согласно стандартным процедурам [11].

В работе использовали линии клеток млекопитающих: HEK293 (линия клеток эмбриональной почки человека), HeLa (клетки карциномы шейки матки человека), полученные из Российской коллекции клеточных культур (Санкт-Петербург), MM4 (клеточная линия из меланомы В-16), а также первичные фибробласты мышей линии C57BL/6j, которые получали из мягких тканей 14-дневных эмбрионов методом ферментативной дезагрегации ткани (C57Fb). Все линии клеток культивировали в среде DMEM (Sigma) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки FBS (Sigma), 100 ед/мл пеницилли-

на и 100 мкг/мл стрептомицина при 37 °C в CO₂-инкубаторе.

Рекомбинантные бакуловирусы и трансдукция клеток млекопитающих. Рекомбинантные бакуловирусы получали на основе вируса ядерного полиэдроза *Autographa californica* (AcMNPV) в экспрессионной системе Bac-to-Bac (Invitrogen). На первом этапе были сконструированы рекомбинантные БВ-векторы – Ac-M-GFP и Ac-CMV-GFP с разными промоторами, запускающими экспрессию репортера EGFP (Enhanced Green Fluorescent Protein). Экспрессия репортерного гена в составе вектора Ac-CMV-GFP осуществлялась под регуляцией промотора CMV, а вектора Ac-M-GFP – под регуляцией промотора β -актина цыпленка в составе кассеты CAG.

Для исследования эффективности доставки гена β -*Ifn* в клетки млекопитающих был сконструирован рекомбинантный бакуловирус Ac-IFN-GFP, содержащий два гена – репортерный *eGfp* под регуляцией промотора CMV и ген мышиного β -*Ifn* под регуляцией кассеты CAG. Бакуловирус Ac-CMV-GFP с геном *Gfp* под промотором CMV служил контрольным вирусом. Вирусы концентрировали центрифугированием при 100000g. Титр вирусных препаратов после амплификации и концентрирования составлял 2–4 $\times 10^8$ БОЕ (бляшкообразующих единиц)/мл.

Трансдукцию проводили в оптимизированных нами предварительно условиях [12]. Клетки рассевали в 6-ти луночные плашки в концентрации 2×10^5 клеток на лунку в культуральной среде DMEM (Sigma) с добавлением 10 % FBS и антибиотиков с последующей инкубацией при 37 °C в CO₂ инкубаторе на протяжении 12 часов. Культуральную среду сливали, клетки промывали фосфатным буфером D-PBS (Dulbecco PBS, без ионов Ca²⁺ и Mg²⁺), и добавляли рекомбинантный бакуловирус в концентрации 20, 200 и 500 moi (multiplicity of infection = количество БОЕ

на клетку), общий объем PBS на лунку доводили до 500 мкл. После этого использовали оптимизированный метод трансдукции [12]. Клетки во всех вариантах инкубировали 4 часа при 28 °С затем добавляли 1,5 мл среды DMEM и культивировали 16 часов при 37 °С. В конце инкубационного периода раствор с вирусом сливали, клетки промывали PBS и добавляли 2 мл среды DMEM, содержащей 10% FBS, продолжая культивирование клеток на протяжении 24 часов при 37°С, после чего клетки анализировали на проточном цитофлуориметре.

Проточная цитофлуориметрия. Эффективность трансдукции определяли по количеству клеток, экспрессирующих светящийся белок, с использованием цитофлуориметра Coulter Epics XL, предварительно анализируя препараты на флуоресцентном микроскопе (Микмед-2ЕС). Подготовку клеток осуществляли аналогично [12]. Для каждого образца анализировали 10 000 событий. Статистическую обработку результатов трансдукции проводили в соответствии со стандартными методами [13] с презентацией данных в программе Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Трансдукция БВ-вектором клеток млекопитающих происходит в достаточно широких пределах эффективности [14]. Для точной оценки экспрессии трансгена необходима количественная характеристика, как уровня трансдукции клеток-мишеней, так и продукции белка. Для этой цели было предложено сконструировать вектор, содержащий два гена – целевой ген β -интерферона и репортерный ген *eGfp*, который и позволит оценить уровень трансдукции рекомбинантным БВ-вектором. Необходимость высокого уровня экспрессии трансгена требовала подбора и оценки регуляторных элементов в составе БВ-вектора.

Таким образом, на первом этапе работы были сконструированы два рекомбинантных бакуловирусных вектора – Ac-M-GFP и Ac-CMV-GFP с разными промоторами, запускающими экспрессию репортера EGFP. Экспрессия репортерного гена в составе вектора Ac-CMV-GFP осуществлялась под регуляцией промотора CMV, а вектора Ac-M-GFP – под регуляцией промотора β -актина цыпленка в составе кассеты CAG. Кассета CAG, включающая IE-энхансер цитомегаловируса, промотор гена β -актина цыпленка и сигнал полиаденилирования гена β -глобина кролика, эффективно запускает экспрессию во многих типах клеток и проявляет себя более сильным регулятором, чем промоторы CMV и RSV [8]. Исследовали эффективность трансдукции клеточных линий человека (HEK293 и HeLa) и мыши (фетальные фибробласты C57Fb) рекомбинантными БВ.

По литературным данным мышинные клеточные линии характеризовались очень низкими эффективностью трансдукции и уровнем экспрессии репортерного гена под регуляцией CMV-промотора [14], что осложняет их использование в генной терапии. Решением этой проблемы мог быть подбор более сильной регуляторной кассеты, модификация поверхностных белков вируса и изменение условий трансдукции. Мы пошли по пути поиска и оценки более сильной регуляторной кассеты CAG и оптимизации условий трансдукции.

В противоопухолевой терапии исследуют возможность использования как мезенхимальных стволовых клеток, так и зрелых фибробластов. Фетальные фибробласты характеризуются более широким потенциалом в сравнении с фибробластами взрослого организма и более активным ростом в культуре *in vitro* и, возможно, могут представлять альтернативный мезенхимальным стволовым клеткам источник для получения "клеточных векторов". В связи с этим было проведено ис-

следование эффективности трансдукции первичной культуры фибробластов мыши (C57Fb).

Обе рекомбинантные бакуловирусные конструкции Ас-М-GFP и Ас-CMV-GFP показали высокую эффективность трансдукции человеческих (HEK293, HeLa) и мышиных (C57Fb) клеток в соответствии с дозой вируса (рис. 1). Однако дозовая зависимость для разных типов клеток несколько отличалась. У клеток HEK293 для доз 200моі и 500моі наблюдалась практически одинаковая граничная эффективность трансдукции 93,4±1,1 % и 93,5±2,5 % соответственно дозам вируса Ас-М-GFP, и 90,0±2,1 % и 90,6±1,3 % – для Ас-CMV-GFP. Для обеих конструкций при этом наблюдался незначительный сдвиг в значениях средних интенсивностей флуоресценции в большую сторону для дозы 500 моі. При дозе 20 моі эффективность трансдукции для обеих рекомбинантных конструкций была достаточно высокой и составляла для вируса Ас-М-GFP 66,8±3,1%, и вируса Ас-CMV-GFP – 62,2±13,9 % (рис. 1).

Для клеток линии HeLa дозовая зависимость эффективности трансдукции для вируса Ас-М-GFP и доз 20, 200 и 500 моі выглядит соответственно как 30,8±1,5 %, 70,4±5,73 % и 82,8±3,8 %; для вируса Ас-CMV-GFP – 14,2±2,3 %, 61,1±2,8%, 80,7±7,5 %. Эффективность трансдукции первичных фибробластов мыши C57Fb вирусом Ас-М-GFP при 20, 200, 500 моі составляла соответственно 33,7±1,2 %, 69,6±3,8 %, 75,8±2,7 %; для вируса Ас-CMV-GFP и аналогичных доз – 13,3±2,9 %, 59,1±13,1 %, 85,2±8,8 %. У этих линий клеток при дозе вируса 20 моі были выявлены значительные различия между рекомбинантными конструкциями с большей эффективностью для вируса Ас-М-GFP, в то время как при дозах 200 и 500 моі эта разница практически нивелировалась (рис. 1).

В некоторых работах показано, что высокие концентрации рекомбинантного вируса (800 моі и выше) могут приводить к перегрузке клеток млекопитающих вирусными геномами и являться причиной нарушения клеточного метаболизма, приводящего в итоге к замедлению темпа деления

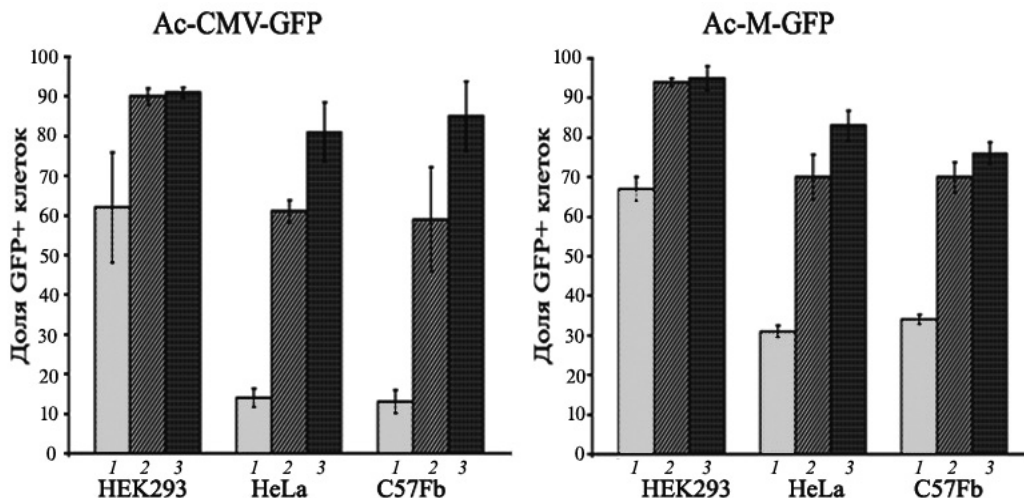


Рис. 1. Дозовая зависимость эффективности трансдукции клеточных линий HEK293, HeLa и C57Fb рекомбинантными бакуловирусными векторами Ас-CMV-GFP и Ас-М-GFP: по оси ординат – доля флуоресцирующих (GFP+) клеток (%); по оси абсцисс – типы клеточных линий; 1 – 20 моі; 2 – 200 моі; 3 – 500 моі

клеток и снижению их жизнеспособности [15]. В наших экспериментах снижение жизнеспособности клеток, отмечаемое по увеличению количества клеток позитивно окрашиваемых флуоресцентным красителем PI (пропидиум йодид, предварительные данные), наблюдалось для клеток HeLa и для фибробластов мыши C57Fb при трансдукции дозой вируса 500 moi.

Исследование продолжительности флуоресценции трансдуцированных клеток показало, что количество флуоресцирующих клеток постепенно уменьшается для всех доз и конструкций. Однако для конструкции Ac-M-GFP количество интенсивно флуоресцирующих клеток было большим, и в отдельных клетках флуоресценция наблюдалась на 20 сутки. Для вируса Ac-CMV-GFP флуоресценция в целом была менее продолжительной (13 сутки).

Таким образом, было показано, что обе рекомбинантные конструкции обеспечивают удовлетворительный уровень экспрессии репортерного гена в исследованных клеточных линиях человека и мыши. Рекомбинантный бакуловирус Ac-M-GFP в целом обеспечивал более интенсивную и продолжительную экспрессию репортерного GFP. Оптимальной дозой, обеспечивающей достаточно высокий уровень трансдукции всех исследованных клеток и не влияющей на их жизнеспособность в культуре *in vitro* была доза вируса 200 moi. Полученные фетальные фибробласты продемонстрировали способность эффективно трансдуцироваться бакуловирусными векторами в оптимизированных нами условиях трансдукции. В связи с этим, в рекомбинантном бакуловирусе Ac-IFN-GFP, конструируемом для экспрессии двух генов в клетках млекопитающих, целевой ген мышиного β -*Ifn* был встроен под регуляцию более сильного промотора кассеты CAG, а ген

репортера *Gfp* – под CMV (рис. 2). Вектор Ac-CMV-GFP на втором этапе исследования использовали в качестве контрольного. Мышиная опухолевая клеточная линия MM4 была добавлена для сравнения эффективности трансдукции БВ-вектором, содержащим ген β -*Ifn*, с нормальными клетками мыши.

Эффективность трансдукции контрольным бакуловирусом Ac-CMV-GFP клеток HEK293, C57Fb и MM4 составляла соответственно 95,8±2,5 %, 52,9±4,2 % и 44,9±1,6 %. В то время как бакуловирус Ac-IFN-GFP в той же дозе трансдуцировал клетки с эффективностью 42,2±4,4 %, 16,2±1,6 % и 2,8±0,5 % соответственно (рис 3). Таким образом, эффективность трансдукции БВ-вектором с геном мышиного β -*Ifn* человеческих клеток (HEK293) уменьшилась в 2,3 раза, нормальных клеток мыши (C57Fb) в 3,2 раза и опухолевых клеток мыши (MM4) в 16 раз относительно контрольного вектора, характеризующего среднюю эффективность трансдукции клеток мыши и человека бакуловирусом.

В качестве причины уменьшения эффективности трансдукции можно предположить активность самого интерферона. Эффект "вставки" (увеличение размера клонированного фрагмента) в целом не исключен, однако маловероятен. Минимальное (в 2,3 раза) отличие в эффективности трансдукции контрольным виру-

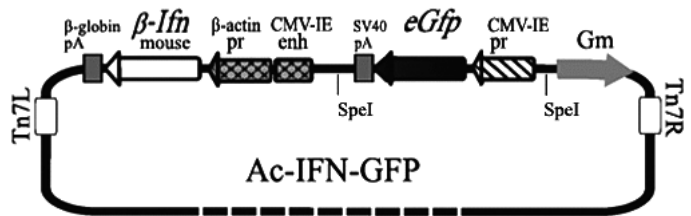


Рис. 2. Структура рекомбинантного бакуловируса Ac-IFN-GFP. Показаны порядок и ориентация двух клонированных генов – репортерного *eGfp* под регуляцией промотора CMV и гена мышиного β -*Ifn* под регуляцией кассеты CAG: pA – сигнал полиадеминирования; enh – энхансерная последовательность; pr – промотор; Gm – ген гентамицина; SpeI – сайт рестрикции; по которому клонирован фрагмент с геном *eGfp*; Tn7L и Tn7R – участки гомологичной рекомбинации бакмиды

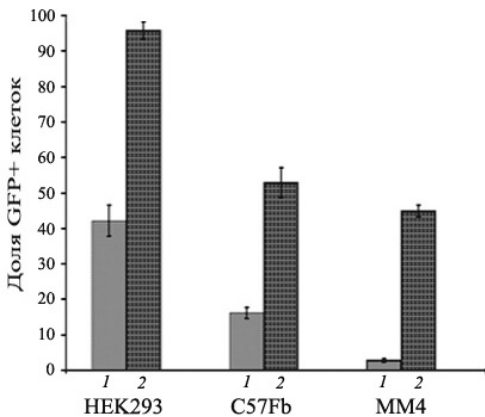


Рис. 3. Эффективность трансдукции клеточных линий HEK293, C57Fb и MM4 рекомбинантными бакуловирусными векторами Ac-IFN-GFP и Ac-CMV-GFP (доза 200 moi): по оси ординат – доля флуоресцирующих (GFP+) клеток (%), по оси абсцисс – типы клеточных линий; 1 – Ac-IFN-GFP; 2 – Ac-CMV-GFP

сом и вирусом с геном интерферона для линии человеческих клеток (HeLa), может являться следствием видовой специфичности IFN- β . Возможно, даже небольшая начальная секреция цитокина приводит к блокированию либо непосредственно проникновения вируса в клетку, либо экспрессии белков, в том числе и маркерного GFP. Эффективность трансдукции в данном эксперименте определялась по доле клеток, экспрессирующих светящийся GFP – косвенному показателю проникнувших в клетку активных вирусных частиц, точно отражающему именно экспрессию репортерного белка. Ранее было показано, что процедура трансдукции диким БВ приводит к увеличению экспрессии некоторых цитокинов, таких как IL-1 β , IFN- α , IL-6 и, по некоторым данным, IFN- β , хотя секреция происходит на незначительном уровне [16]. Воздействие БВ-вектора на клетки млекопитающих, дополненное синтезом плейотропного β -интерферона может приводить к изменению профиля экспрессии генов в векторных клетках, что безусловно требует дополнительного изучения.

Необходимо также продолжение оптимизации конструкции БВ-векторов для использования в генной терапии. Так, для включения экспрессии некоторых “ранних” бакуловирусных генов в клетках млекопитающих было предложено комплексное решение, заключающееся в инактивации универсального для многих вирусных генов трансактиватора IE1 [2]. Псевдотипирование бакуловирусов может повысить эффективность опосредованной БВ-вектором доставки генов, что было продемонстрировано на примере G-белка вируса везикулярного стоматита (VSVG) [17, 18].

Выводы

Полученные данные свидетельствуют об эффективности использования бакуловирусных векторов для переноса экзогенов в клетки млекопитающих, перспективным является их дальнейшее изучение в качестве компонента системы “клеточных векторов” для стратегий генной и клеточной терапии.

Список литературы

1. Airene K.J., Hiltunen M.O., Turunen M.P. et al. Baculovirus-mediated periaortical gene transfer to rabbit carotid artery // *Gene Ther.* – 2000. – Vol. 7. – P. 1499–1504.
2. Kenoutis C., Efrose R.C., Swevers L. et al. Baculovirus-mediated gene delivery into mammalian cells does not alter their transcriptional and differentiating potential but is accompanied by early viral gene expression // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 4135–4146.
3. Condreay J.P., Witherspoon S.M., Clay W.C., Kost T.A. Transient and stable gene expression in mammalian cells transduced with a recombinant baculovirus vector // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96. – P. 127–132.
4. Fujita R., Matsuyama T., Yamagishi J. et al. Expression of Autographa californica multiple nucleopolyhedrovirus genes in mammalian cells and upregulation of the host beta-actin gene // *J. Virol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 2390–2395.
5. Chuang C.K., Wong T.H., Hwang S.M. et al. Baculovirus transduction of mesenchymal stem cells: in vitro responses and in vivo immune responses after cell transplantation // *Mol. Ther.* – 2009. – Vol. 17. – P. 889–896.
6. Boyce F.M., Bucher N.L. Baculovirus-mediated gene transfer into mammalian cells // *Proc. Natl.*

- Acad. Sci. USA. 1996. – Vol. 93, № 6. – P. 2348–2352.
7. Hofmann C., Sandig V., Jennings G. et al. Efficient gene transfer into human hepatocytes by baculovirus vectors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 1995. – Vol. 92, № 22. – P. 10099–10103.
 8. Shoji I., Aizaki H., Tani H., et al. Efficient gene transfer into various mammalian cells, including non-hepatic cells, by baculovirus vectors // J. Gen. Virol. – 1997. – Vol. 78, № 10. – P. 2657–2664.
 9. Studeny M., Marini F.C., Dembinski J.L. et al. Mesenchymal stem cells: potential precursors for tumor stroma and targeted-delivery vehicles for anticancer agents // J. Natl. Cancer. Inst. – 2004. – Vol. 96. – P. 1593–603.
 10. Zhang F., Lu W., Dong Zh. Tumor-infiltrating macrophages are involved in suppressing growth and metastasis of human prostate cancer cells by IFN- β gene therapy in nude mice // Clinical Cancer Research – 2002. – Vol. 8. – P.2942–2951.
 11. King L.A., Possee R.D. The baculovirus expression system. A laboratory guide // London: Chapman and Hall, 1992. – P. 220.
 12. Вагіна І.Н., Аноприєнко О.В., Захарук Е.А., Строковская Л.И., Соломко А.П. Эффективность доставки генов бакуловірусамі в клетки млекопитающих *in vitro* // Biopolymers and cell – 2008. – Т. 24, №6. – С. 508–512.
 13. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.
 14. Hsu C.S., Ho Y.C., Wang K.C., Hu Y.C. Investigation of optimal transduction conditions for baculovirus-mediated gene delivery into mammalian cells // Biotechnol. Bioeng. –2004. – Vol. 88. – P. 42–51.
 15. Hu Y.-C. Baculovirus vectors for gene therapy // In: Bonning DC (ed). Insect viruses: Biotechnological Applications. Elsevier: New York, – 2006. – Vol. 68. – P. 287–320.
 16. Chen G.Y., Shiah H.C., Su H.J. et al. Baculovirus transduction of mesenchymal stem cells triggers the toll-like receptor 3 pathway // J. Virol. – 2009. – Vol. 83. – P. 10548–10556.
 17. Barsoum J., Brown R., McKee M., Boyce F.M. Efficient transduction of mammalian cells by a recombinant baculovirus having the vesicular stomatitis virus G glycoprotein // Hum. Gene Ther. – 1997. – Vol. 20. – P. 2011–2018.
 18. Mäkelä A.R., Matilainen H., White D.J., Ruoslahti E., Oker-Blom C. Enhanced baculovirus-mediated transduction of human cancer cells by tumor-homing peptides // J. Virol. – 2006. – Vol. 80. – P. 6603–6611.

Представлена Н.В. Кучуком.
Поступила 26.03.2010.

БАКУЛОВІРУСНІ ВЕКТОРИ АС-CMV-GFP, АС-M-GFP І АС-IFN-GFP ДЛЯ ЕФЕКТИВНОГО ПЕРЕНОСУ ГЕНІВ У КЛІТИНИ ССАВЦІВ

О.В. Аноприєнко, І.М. Вагіна, О.А. Захарук, Л.І. Строковська, О.П. Соломко

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України
Україна, 03143, м. Київ, вул. Заболотного, 150
e-mail: solomko@imbg.org.ua

Сконструйовані рекомбінантні бакуловірусні вектори Ас-CMV-GFP, Ас-M-GFP и Ас-IFN-GFP із різними регуляторними елементами (промотор CMV і касета CAG), що забезпечують експресію репортерного *eGfp* і гена мишачого β -*Ifn* у клітинах ссавців. Проведено порівняння ефективності трансдукції клітинних ліній миші та людини отриманими рекомбінантними бакуловірусними векторами.

Ключові слова: рекомбінантний бакуловірус, АсMNPV, трансдукція, генна терапія, β -інтерферон, IFN- β .

BACULOVIRUS VECTORS AC-CMV-GFP, AC-M-GFP AND AC-IFN-GFP FOR EFFICIENT GENE TRANSFER TO THE MAMMALIAN CELLS

O.V. Anopriyenko, I.N. Vagyna, O.A. Zakharuk, L.I. Stokovska, O.P. Solomko

Institute of molecular biology and genetics of NAS of Ukraine
Ukraine, 03143, Kyiv, Akademika Zabolotnogo str., 150
e-mail: solomko@imbg.org.ua

Recombinant baculovirus vectors Ac-CMV-GFP, Ac-M-GFP and Ac-IFN-GFP with different (CMV and CAG) regulatory elements promoting *eGfp* reporter gene and mouse β -*Ifn* gene expression in mammalian cells have been constructed. Comparison of transduction efficiency of mouse and human cell lines by constructed baculovirus vectors has been carried out.

Key words: recombinant baculovirus, AcMNPV, transduction, gene therapy, β -interferon, IFN- β .