

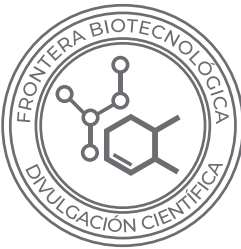
El poder verde de las fábricas vivientes de proteínas y metabolitos de alto valor

Vera Hernández Pedro Fernando¹,
Rosas Cárdenas Flor de Fátima²

¹Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Química, Paseo Colón S/N, Residencial Colón, 50120, Toluca, Estado de México

²Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada-IPN, Ex-Hacienda San Juan Molino Carretera Estatal Tecuexcomac-Tepetitla Km 1.5, Tlaxcala C.P. 90700, México Tel. +52 248-48707-65.

Autor de correspondencia:
Dr. Pedro Fernando Vera Hernández,
correo:pfverah@uaemex.mx



RESUMEN

ABSTRACT

La capacidad natural para sintetizar y ensamblar compuestos biológicos de las plantas ha permitido su uso como biofábricas capaces de producir una amplia gama de productos valiosos. Este artículo examina el potencial revolucionario de las plantas como biofábricas para la producción de proteínas y metabolitos valiosos. Se destacan las ventajas distintivas de las plantas, incluida su capacidad para producir a gran escala, su bajo costo y su manipulación genética eficiente. A pesar de desafíos regulatorios y ambientales, las perspectivas futuras son alentadoras. La mejora continua en la eficiencia de producción, así como la diversificación de productos, promete otorgar a las plantas un papel más destacado en la medicina, la agricultura sostenible y la biotecnología. Este "poder verde" no solo redefine la obtención de compuestos valiosos, sino que también anticipa un futuro donde las plantas, como fábricas biológicas versátiles, desempeñan una función central en la resolución de desafíos globales y en la mejora de nuestro bienestar.

Palabras clave: Biotecnología vegetal, Biofábricas verdes, Proteínas recombinantes, Metabolitos de alto valor, Modificación genética de plantas.

This article explores the revolutionary potential of plants as biofactories for producing valuable proteins and metabolites, leveraging their innate ability to synthesize biological compounds. We emphasize the distinct advantages of plants, encompassing large-scale production capability, cost-effectiveness, and efficient genetic manipulation. Despite regulatory and environmental challenges, the future outlook is promising. Ongoing enhancements in production efficiency and product diversification portend an increasingly prominent role for plants in medicine, sustainable agriculture, and biotechnology. This "green power" not only redefines the acquisition of valuable compounds but also envisions a future where plants, serving as versatile biological factories, play a central role in addressing global challenges and enhancing our overall well-being.

Introducción

En el campo de la biotecnología, los científicos han aprovechado un potencial escondido en nuestro entorno natural: las plantas. Además de su importante función en el ecosistema, su papel en la producción de oxígeno, y tantas otras funciones, se ha demostrado que las plantas poseen un potencial sorprendente como fábricas vivientes. En este artículo, se analiza cómo las plantas se han convertido en herramientas poderosas en la producción de proteínas recombinantes y metabolitos especializados. Esta tecnología ha generado un impacto significativo en diversas áreas, incluyendo la medicina, la agricultura sostenible, la biotecnología y la industria alimentaria.

La producción de proteínas recombinantes y metabolitos especializados es fundamental para el avance científico y el desarrollo de productos innovadores. Estas moléculas desempeñan un papel crucial en numerosos campos, como la fabricación de medicamentos y vacunas para el tratamiento y prevención de enfermedades (Walsh, 2014), la mejora de cultivos y la producción de ingredientes para la industria alimentaria. Sin embargo, tradicionalmente, su obtención ha sido un proceso complejo y costoso (Demain & Vaishnav, 2009). Aquí es donde las plantas entran en escena. Gracias a sus capacidades biológicas, las plantas pueden ser modificadas genéticamente para actuar como biofábricas, produciendo moléculas valiosas de manera eficiente y económica. Este enfoque no solo ha demostrado ser prometedor, sino



que también ha brindado nuevas oportunidades para abordar desafíos globales, como el acceso a medicamentos, la seguridad alimentaria y la sostenibilidad ambiental. Además, el uso de plantas como sistemas de producción ofrece ventajas adicionales, como una mayor escalabilidad (Twyman, Schillberg, & Fischer, 2013), menor impacto ambiental (Ma, Drake, & Christou, 2003) y una producción más segura y ética (Daniell, Streatfield, & Wycoff, 2001). en comparación con otros métodos convencionales.

Este artículo, analiza cómo la ingeniería genética de plantas ha permitido aprovechar el poder verde de la naturaleza para producir proteínas recombinantes y metabolitos especializados de alto valor. Se describen ejemplos de éxito en diversas aplicaciones y las perspectivas futuras de esta área de investigación.



El poder verde: Las plantas como modelos de producción de metabolitos y proteínas

La capacidad natural de las plantas para sintetizar proteínas y metabolitos ha sido fundamental en su evolución y adaptación a diferentes entornos. Estas moléculas desempeñan un papel crucial en el crecimiento, la defensa contra patógenos y la comunicación celular dentro de las plantas (Suárez-Medina & Coy-Barrera, 2016). Pero los científicos han descubierto cómo aprovechar estas habilidades inherentes de las plantas para producir compuestos con aplicaciones en la medicina, la agricultura y más.

Las plantas son auténticas fábricas vivientes, capaces de llevar a cabo procesos bioquímicos sofisticados (Fiehn & Fiehn, 2001). Mediante la ingeniería genética, los científicos pueden introducir genes específicos en el genoma de una planta, otorgándole nuevas habilidades para producir proteínas recombinantes y metabolitos especializados. Estas modificaciones genéticas permiten que las plantas se conviertan en biorreactores, generando compuestos valiosos de una manera altamente eficiente (Mett et al., 2008).

El uso de plantas como biofábricas presenta numerosas ventajas. En primer lugar, las plantas tienen la capacidad de producir proteínas y metabolitos complejos y funcionales, los cuales son difíciles de obtener mediante otros sistemas de producción (Hellwig et al., 2004). Además, la escalabilidad de la producción vegetal permite la obtención de grandes cantidades de estos compuestos, lo que resulta especialmente relevante en la producción de medicamentos y otros productos de alto valor(Chen et al., 2013). Además, las plantas son organismos sostenibles y amigables con el medio ambiente. Aprovechar su capacidad natural para producir proteínas y metabolitos reduce la necesidad de métodos de producción convencionales, como el cultivo de cé-



lulas bacterianas (Lee et al, 2015) o de mamíferos (Wurm, 2004), que pueden ser costosos y perjudiciales para el ecosistema. Esto promueve una producción más sostenible (Chen et al., 2013).

A medida que los científicos exploran diferentes sistemas de producción, como células bacterianas o células de mamíferos, se han encontrado con numerosas ventajas al aprovechar el poder de las plantas. Una de las principales ventajas de utilizar plantas como sistemas de producción es su capacidad natural para sintetizar y ensamblar una amplia gama de moléculas biológicas (Hellwig et al., 2004). Las plantas son autótrofas, lo que significa que pueden producir su propio alimento a través de la fotosíntesis. Esto les proporciona otra ventaja, ya que pueden convertir la energía solar, en combinación del dióxido de carbono de la atmosfera y nutrientes de suelo en compuestos orgánicos esenciales para su crecimiento y desarrollo (Maloof, 2017). Al aprovechar esta habilidad, los científicos pueden generar plantas para que produzcan proteínas y metabolitos específicos de interés. Además, las plantas ofrecen una plataforma de producción rentable y escalable. Son organismos grandes y pueden producir grandes cantidades de biomasa en comparación con las células bacterianas o de mamíferos utilizadas en otros sistemas de producción. Esto reduce significativamente los costos asociados con la producción y purificación de los productos deseados (Chen et al., 2013).

Otra ventaja importante es la seguridad y la facilidad de manipulación genética de las plantas (Stewart et al., 2018). La tecnología genética ha avanzado considerablemente, lo que permite a los científicos modificar y optimizar los genes de las plantas de manera precisa. Esto significa que es posible introducir o aumentar la producción de proteínas y metabolitos específicos en las plantas de manera eficiente. También hay una ventaja adicional en términos de seguridad, ya que las plantas

son menos propensas a contaminaciones y no transmiten enfermedades humanas (Dirisala et al., 2017). Por último, el uso de plantas en la producción de proteínas y metabolitos de alto valor tiene un menor impacto ambiental en comparación con otros sistemas. Las plantas son naturalmente renovables y su cultivo requiere menos recursos en comparación con los sistemas de producción basados en células bacterianas o de mamíferos. Esto puede contribuir a una producción más sostenible y respetuosa con el medio ambiente (Ma et al., 2003).

3 Ingeniería genética de plantas

Los científicos han logrado modificar genéticamente las plantas para convertirlas en biofábricas. Estas modificaciones genéticas se basan en el conocimiento y la comprensión de los genes y los mecanismos que controlan el adecuado desarrollo y crecimiento de las plantas, así como de los genes y mecanismos que permiten la producción de proteínas y metabolitos de interés en las plantas.

El primer paso para modificar genéticamente una planta es identificar el gen de interés, que es responsable de producir la proteína o el metabolito deseado. Este gen puede provenir de la misma planta o de una especie completamente diferente (Ahmad et al., 2010). Una vez identificado, el gen se aísla y se inserta en el ADN de la planta objetivo. Esto se logra mediante técnicas de transferencia de genes, que permite introducir nuevo material genético en las plantas (Hellwig et al., 2004).

Para insertar el gen en el ADN de la planta, se utilizan vectores genéticos especiales, como plásmidos bacterianos o virus modificados, que actúan como vehículos para transportar el gen a las células de la planta. Estos vecto-

res contienen secuencias de ADN específicas que permiten la integración del gen en el genoma de la planta (Ma et al., 2003). Así mismo, se han establecido diferentes técnicas que permiten introducir la secuencia de ADN del vector dentro de la planta, siendo la más comunes las técnicas de cultivo de tejidos vegetales para regenerar plantas completas a partir de células modificadas. Una vez que el gen ha sido insertado en el ADN de la planta, estas plantas modificadas genéticamente, conocidas como plantas transgénicas, heredan el gen de interés y son capaces de producir la proteína recombinante o el metabolito especializado (Hellwig et al., 2004).

Es importante destacar que los científicos también pueden introducir cambios en la expresión de los genes endógenos de la planta para aumentar la producción de la proteína o el metabolito deseado (Verma & Daniell, 2007). Esto se logra mediante la modificación de las regiones reguladoras del ADN que controlan

la actividad de los genes. Al modificar estas regiones, los científicos pueden aumentar la producción de proteínas o metabolitos específicos en las plantas. Una vez que las plantas transgénicas han sido cultivadas y alcanzan la etapa de desarrollo adecuada, se pueden cosechar y procesar para extraer la proteína recombinante o el metabolito especializado. Estos productos pueden tener aplicaciones en una amplia gama de industrias, como la medicina, la agricultura y la alimentación.

Una de las técnicas clave utilizadas en ingeniería genética es la transformación (**Figura 1**), que permite la introducción de genes específicos en el ADN de las plantas, desencadenando así la producción de compuestos valiosos. Una de las técnicas comunes es la transformación mediante *Agrobacterium tumefaciens*, que es una bacteria que tiene la capacidad natural de transferir parte de su ADN a las células de las plantas. Los científicos pueden aprovechar este proceso natural y manipular *Agrobacte-*

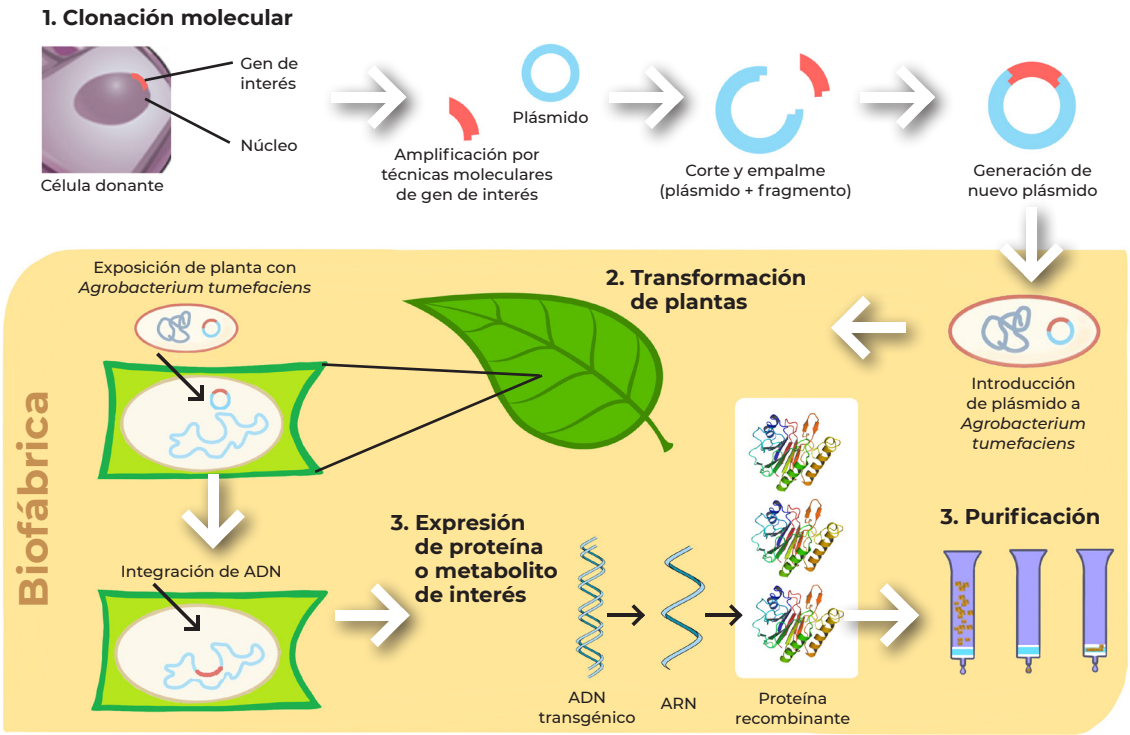


Figura 1. Ingeniería genética en plantas: De la clonación del gen a la producción de proteínas y metabolitos especializados. Se ilustra el proceso de ingeniería genética en plantas, donde los científicos introducen genes específicos en el genoma de una planta. Esta modificación genética confiere a la planta nuevas habilidades para producir proteínas recombinantes y metabolitos especializados, convirtiéndola en una biofábrica.

rium tumefaciens para que lleve el gen de interés en lugar de su propio ADN. Una vez que la bacteria infecta las células de la planta, el gen se integra en el ADN de la planta y se hereda en las células descendientes de la propia planta, permitiendo la producción de la proteína o el metabolito deseado (Chen et al., 2013). Otra técnica utilizada es la transformación mediante biobalística o bombardeo de partículas. En este enfoque, pequeñas partículas recubiertas con el gen de interés se disparan a alta velocidad hacia las células vegetales utilizando una pistola de partícu-

las. Al impactar con las células, las partículas entregan el gen, que se inserta en el ADN de la planta (Fischer et al., 1999). Además de estas técnicas, también se utilizan métodos de transformación genética como la electroporación, que involucra la aplicación de pulsos eléctricos para abrir brevemente los poros de las células y permitir la entrada del gen (Pottvin & Zhang, 2010). Es importante destacar que, independientemente de la técnica utilizada, los científicos se esfuerzan por asegurar que la transferencia de genes sea selectiva y precisa.

Ejemplos de aplicaciones

Medicina: Las plantas han sido modificadas genéticamente para producir distintos tipos de fármacos. A continuación, se resume en forma de tabla algunos ejemplos de estos bio-productos (Tabla 1).

Tabla 1. Ejemplos de productos farmacéuticos obtenidos mediante modificación genética de plantas.

Nombre genérico	Padecimiento	Planta/Cultivo	Información Adicional
Anticuerpo monoclonal contra el virus de Ebola	Prevención de la infección por el virus de Ebola	Tabaco (<i>Nicotiana benthamiana</i>)	Anticuerpo monoclonal producido en tabaco dirigido contra la Glicoproteína superficial del virus (González-González et al., 2017).
Artemisinina	Malaria y paludismo	<i>Artemisia annua</i>	Antimalárico producido en plantas como alternativa más económica a la producción química (Bridgford et al., 2018).
Insulina	Diabetes	<i>Arabidopsis thaliana</i>	Producción de insulina humana en plantas como método más rentable.
Eritropoyetina	Anemia	Tabaco (<i>Nicotiana tabacum</i>)	Se utiliza para promover la replicación de los eritrocitos en pacientes con deficiencia renal (Karki et al., 2022).
Factor de crecimiento Epidermídico Humano	Heridas y quemaduras, Pie diabético.	Tabaco (<i>Nicotiana tabacum</i>)	Se utiliza para promover la curación y regeneración de tejidos en quemaduras graves y heridas (Wang et al., 2023).
Vacuna contra la hepatitis B	Hepatitis B	Tabaco (<i>Nicotiana tabacum</i>)	Vacuna producida en plantas que ofrece una alternativa más asequible para la inmunización contra la hepatitis B (Gleba et al., 2005).

Bridgford, J. L., Xie, S. C., Cobbold, S. A., Pasaje, C. F. A., Herrmann, S., Yang, T., Gillett, D. L., Dick, L. R., Ralph, S. A., Dogovski, C., Spillman, N. J., & Tilley, L. (2018). Artemisinin kills malaria parasites by damaging proteins and inhibiting the proteasome. *Nature Communications* 2018 9:1, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06221-1>

Gleba, Y., Klimyuk, V., & Marillonnet, S. (2005). Magniffection--a new platform for expressing recombinant vaccines in plants. *Vaccine*, 23(17–18), 2042–2048. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.01.006>

González-González, E., Alvarez, M. M., Márquez-Ipiña, A. R., Trujillo-de Santiago, G., Rodríguez-Martínez, L. M., Annabi, N., & Khademhosseini, A. (2017). Anti-Ebola therapies based on monoclonal antibodies: current state and challenges ahead. *Critical Reviews in Biotechnology*, 37(1), 53–68. <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1114465>

Karki, U., Wright, T., & Xu, J. (2022). High yield secretion of human erythropoietin from tobacco cells for ex vivo differentiation of hematopoietic stem cells towards red blood cells. *Journal of Biotechnology*, 355, 10–20. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2022.06.010>

Wang, Y., Fan, J., Wei, Z., & Xing, S. (2023). Efficient expression of fusion human epidermal growth factor in tobacco chloroplasts. *BMC Biotechnology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12896-022-00771-5>

Agricultura: A continuación, se ilustra el impacto positivo que la tecnología de fábricas de proteínas y metabolitos basadas en plantas ha tenido en la agricultura mediante la modificación genética, las plantas se han convertido en herramientas valiosas para la agricultura, alimentación e industria, abriendo nuevas oportunidades para el desarrollo de soluciones más efectivas, sostenibles y accesibles (Tabla 2).

Tipo de Cultivo	Modificación Genética	Nuevas características del cultivo
Maíz (<i>Zea mays</i>)	Expresión del gen <i>Bt</i> (<i>Bacillus thuringiensis</i>)	Resistencia a insectos, como el gusano del maíz (Lohn et al., 2020).
Papaya (<i>Carica papaya</i>)	Resistencia al virus de la mancha anular (PRSV)	Prevención del daño causado por el virus PRSV (<i>Papaya ringspot virus</i>) (Fitch et al., 1992).
Tomate (<i>Solanum lycopersicum</i>), manzana (<i>Malus domestica</i>), brócoli (<i>Brassica oleracea</i>), kiwi (<i>Actinidia chinensis</i>).	Silenciamiento del gen ACO1 (enzima que regula la maduración)	Mayor tiempo de vida en estantes para retrasar los efectos sobre la calidad (Houben & Van de Poel, 2019).
Arroz (<i>Oryza sativa</i>)	Introducción del gen Xa21 (resistente a bacterias)	Resistencia a la bacteria <i>Xanthomonas oryzae</i> (Ercoli et al., 2022).
Trigo (<i>Triticum aestivum</i>)	Introducción de genes de resistencia a sequía y enfermedades	Mejora en la tolerancia a sequía y resistencia a enfermedades (Khan et al., 2019).
Algodón (<i>Gossypium hirsutum</i>)	Modificación para producir fibras más largas y fuertes	Mejora en la calidad de la fibra y la producción de algodón (Chakravarthy et al., 2014).
Papa (<i>Solanum tuberosum</i>)	Apilamiento de genes para resistencia a hongos y virus	Mayor resistencia a diversas enfermedades que afectan las papas (Upadhyaya et al., 2021).
Caña de Azúcar (<i>Saccharum of cinarum</i>)	Modificación para mayor rendimiento y resistencia a plagas	Aumento en la productividad y resistencia contra insectos (Iqbal et al., 2021).

Tabla 2. Ejemplos del impacto positivo de la tecnología de fábricas de proteínas y metabolitos basadas en plantas en la agricultura mediante la modificación genética.

4

Desafíos y perspectivas futuras:

La producción de proteínas y metabolitos en plantas modificadas genéticamente está sujeta a regulaciones y normativas estrictas en muchos países. Estas regulaciones buscan garantizar la seguridad tanto para el medio ambiente como para los consumidores (Fischer & Schillberg, 2004). Los productos obtenidos a través de estas tecnologías deben pasar por rigurosas evaluaciones de riesgo antes de ser aprobados para su uso comercial. El cumplimiento de los estándares de seguridad y las regulaciones aplicables es un desafío importante para los investigadores y las empresas involucradas en esta área.

Existe la preocupación de que los genes modificados de las plantas puedan transferirse a otras especies vegetales, lo que se conoce como contaminación genética. Esto podría tener consecuencias imprevistas, como la propagación de características no deseadas o la aparición de plantas invasoras. Para minimizar este riesgo, se deben tomar medidas de bioseguridad adecuadas, como la elección de especies no emparentadas como huéspedes para la producción (Daniell & Dhingra, 2002) y la implementación de barreras físicas para evitar la transferencia de polen o semillas (Lu et al., 2006).

Obtener altos niveles de producción de proteínas y metabolitos deseados en las plantas puede ser un desafío. La expresión del gen de interés puede variar según diferentes factores, como el tipo de planta, las condiciones de cultivo y la manipulación genética. Los científicos deben trabajar en la optimización de las técnicas de expresión y regulación génica para lograr una producción eficiente y consistente de los compuestos deseados.



Por último, la tecnología de fábricas de proteínas y metabolitos basadas en plantas también puede enfrentar desafíos relacionados con la aceptación pública y la percepción general. La modificación genética de las plantas ha generado debates y preocupaciones en algunos sectores de la sociedad. Es importante llevar a cabo una comunicación efectiva y transparente sobre los beneficios, la seguridad y la regulación asociados con esta tecnología, para fomentar una comprensión informada y una aceptación más amplia.

A pesar de estos desafíos, la tecnología de fábricas de proteínas y metabolitos en plantas sigue avanzando y ofreciendo grandes promesas en diversos campos. Abordar estos desafíos requerirá una colaboración continua entre científicos, reguladores, industria y la sociedad en general, para garantizar el desarrollo y la implementación segura y responsable de esta tecnología en beneficio de la sociedad y el medio ambiente.

5

Conclusiones

Este trabajo resalta las ventajas de utilizar plantas como biofábricas y su beneficio en comparación con otros sistemas de producción, como células bacterianas o de mamíferos. Su capacidad para producir a su bajo costo, su facilidad de manipulación genética y su menor impacto ambiental los convierten en una opción prometedora y sostenible. Así como ejemplos exitosos de aplicaciones en medicina, agricultura, alimentación y otros campos, donde las plantas como biofábricas han demostrado su potencial revolucionario para generar productos valiosos que impactan positivamente en nuestra salud, la seguridad alimentaria y la sostenibilidad.

Las plantas como fábricas de proteínas y metabolitos representan una prometedora frontera en la biotecnología. Esta tecnología tiene el potencial de transformar no solo la forma en que producimos compuestos valiosos, sino también la forma en que abordamos desafíos

globales, como la salud humana, la seguridad alimentaria y la sostenibilidad ambiental. A medida que avanzamos hacia el futuro, es importante seguir apoyando y fomentando la investigación y la colaboración en este campo, para aprovechar plenamente el poder verde de las plantas y llevar adelante los beneficios que nos ofrece.

Finalmente, el potencial revolucionario de las plantas como biofábricas es innegable. Su capacidad para producir proteínas y metabolitos de alto valor en grandes cantidades, combinada con su sostenibilidad y diversidad de aplicaciones, nos muestra un futuro emocionante y prometedor. Esta tecnología está impulsando el avance científico y tecnológico, y nos acerca a un mundo donde las plantas no solo son fuente de alimentos y belleza, sino también biofábricas verdes de compuestos que mejoran nuestra calidad de vida y contribuyen al bienestar de la población.



Ahmad, A., O. Pereira, E., J. Conley, A., S. Richman, A., & Menassa, R. (2010). Green Biofactories: Recombinant Protein Production in Plants. *Recent Patents on Biotechnology*, 4(3), 242–259. <https://doi.org/10.2174/187220810793611464>

Bridgford, J. L., Xie, S. C., Cobbold, S. A., Pasaje, C. F. A., Herrmann, S., Yang, T., Gillett, D. L., Dick, L. R., Ralph, S. A., Dogovski, C., Spillman, N. J., & Tilley, L. (2018). Artemisinin kills malaria parasites by damaging proteins and inhibiting the proteasome. *Nature Communications* 2018 9:1, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06221-1>

Chakravarthy, V. S. K., Reddy, T. P., Reddy, V. D., & Rao, K. V. (2014). Current status of genetic engineering in cotton (*Gossypium hirsutum* L.): an assessment. *Critical Reviews in Biotechnology*, 34(2), 144–160. <https://doi.org/10.3109/07388551.2012.743502>

Chen, Q., Lai, H., Hurtado, J., Stahnke, J., Leuzinger, K., & Dent, M. (2013). Agroinfiltration as an Effective and Scalable Strategy of Gene Delivery for Production of Pharmaceutical Proteins. *Advanced techniques in biology & medicine*, 7(1). <https://doi.org/10.4172/ATBM.1000103>

Daniell, H., & Dhingra, A. (2002). Multigene engineering: dawn of an exciting new era in biotechnology. *Current Opinion in Biotechnology*, 13(2), 136-141.

Daniell, H., Streatfield, S. J., & Wycoff, K. (2001). Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceuticals and edible vaccines in plants. *Trends in Plant Science*, 6(5), 219-226.

Demain, A. L., & Vaishnav, P. (2009). Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms. *Biotechnology Advances*, 27(3), 297-306.

Dirisala, V. R., Nair, R. R., Srirama, K., Reddy, P. N., Rao, K. R. S. S., Satya Sampath Kumar, N., & Parvatam, G. (2017). Recombinant pharmaceutical protein production in plants: unraveling the therapeutic potential of molecular pharming. *Acta Physiologiae Plantarum*, 39(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/S11738-016-2315-3/METRICS>

Ercoli, M. F., Luu, D. D., Rim, E. Y., Shigenaga, A., de Araujo, A. T., Chern, M., Jain, R., Ruan, R., Joe, A., Stewart, V., & Ronald, P. (2022). Plant immunity: Rice XA21-mediated resistance to bacterial infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(8). <https://doi.org/10.1073/PNAS.2121568119>

Fiehn, O., & Fiehn, O. (2001). Combining genomics, metabolome analysis, and biochemical modelling to understand metabolic networks. *Comparative and Functional Genomics*, 2(3), 155–168. <https://doi.org/10.1002/CFG.82>

Fischer, R., & Schillberg, S. (2004). Molecular farming: Plant-made pharmaceuticals and technical proteins. *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA*.

Fischer, R., Vaquero-Martin, C., Sack, M., Drossard, J., Emans, N., & Commandeur, U. (1999). Towards molecular farming in the future: transient protein expression in plants. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 30(2), 113–116. <https://doi.org/10.1111/J.1470-8744.1999.TB00900.X>

Fitch, M. M. M., Manshardt, R. M., Gonsalves, D., Slightom, J. L., & Sanford, J. C. (1992). Virus Resistant Papaya Plants Derived from Tissues Bombarded with the Coat Protein Gene of Papaya Ringspot Virus. *Bio/Technology*, 1992 10:11, 10(11), 1466–1472. <https://doi.org/10.1038/nbt1192-1466>

Gleba, Y., Klimyuk, V., & Marillonnet, S. (2005). Magniffection--a new platform for expressing recombinant vaccines in plants. *Vaccine*, 23(17–18), 2042–2048. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2005.01.006>

González-González, E., Alvarez, M. M., Márquez-Ipiña, A. R., Trujillo-de Santiago, G., Rodríguez-Martínez, L. M., Annabi, N., & Khademhosseini, A. (2017). Anti-Ebola therapies based on monoclonal antibodies: current state and challenges ahead. *Critical Reviews in Biotechnology*, 37(1), 53–68. <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1114465>

Hellwig, S., Drossard, J., Twyman, R. M., & Fischer, R. (2004). Plant cell cultures for the production of recombinant proteins. *Nature Biotechnology* 2004 22:11, 22(11), 1415–1422. [https://doi.org/10.3389/FPLS.2019.00695/BIBTEX](https://doi.org/10.1038/nbt1027Houben, M., & Van de Poel, B. (2019). 1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid oxidase (ACO): The enzyme that makes the plant hormone ethylene. Frontiers in Plant Science, 10, 464815. https://doi.org/10.3389/FPLS.2019.00695/BIBTEX)

Iqbal, A., Khan, R. S., Khan, M. A., Gul, K., Jalil, F., Shah, D. A., Rahman, H., & Ahmed, T. (2021). Genetic Engineering Approaches for Enhanced Insect Pest Resistance in Sugarcane. *Molecular Biotechnology*, 63(7), 557–568. <https://doi.org/10.1007/S12033-021-00328-5>

Karki, U., Wright, T., & Xu, J. (2022). High yield secretion of human erythropoietin from tobacco cells for ex vivo differentiation of hematopoietic stem cells towards red blood cells. *Journal of Biotechnology*, 355, 10–20. <https://doi.org/10.1016/J.JBIOTEC.2022.06.010>

Khan, S., Anwar, S., Yu, S., Sun, M., Yang, Z., & Gao, Z. Q. (2019). Development of Drought-Tolerant Transgenic Wheat: Achievements and Limitations. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13). <https://doi.org/10.3390/IJMS20133350>

Lee, S. Y., & Kim, H. U. (2015). Systems strategies for developing industrial microbial strains. *Nature biotechnology*, 33(10), 1061-1072.

Lohn, A. F., Trtikova, M., Chapela, I., van den Berg, J., du Plessis, H., & Hilbeck, A. (2020). Transgene behavior in Zea mays L. crosses across different genetic backgrounds: Segregation patterns, cry1Ab transgene expression, insecticidal protein concentration and bioactivity against insect pests. *PLoS ONE*, 15(9). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0238523>

Lu, B. R., Yang, C., & Jiang, L. (2006). Pollen flow in Trifolium repens L. II. Pollen dispersal and heterogeneity in pollen movement. *Heredity*, 96(5), 371-376.

Ma, J. K. C., Drake, P. M. W., & Christou, P. (2003). The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. *Nature Reviews Genetics* 2003 4:70, 4(10), 794–805. <https://doi.org/10.1038/nrg1177>

Malooof, T. (2017). *Fotosíntesis (Photosynthesis)*. Teacher Created Materials, Incorporated.

Mett, V., Farrance, C. E., Green, B. J., & Yusibov, V. (2008). Plants as biofactories. *Biologicals*, 36(6), 354–358. <https://doi.org/10.1016/J.BIOLOGICALS.2008.09.001>

Potvin, G., & Zhang, Z. (2010). Strategies for high-level recombinant protein expression in transgenic microalgae: A review. *Biotechnology Advances*, 28(6), 910–918. <https://doi.org/10.1016/J.BIOTECHADV.2010.08.006>

Stewart, J., Richards IV, H. A., & Halfhill, M. D. (2018). Transgenic Plants and Biosafety: Science, Misconceptions and Public Perceptions. [https://doi.org/10.2144/00294bi01, 29\(4\), 832–843.](https://doi.org/10.2144/00294bi01, 29(4), 832–843.)

Suárez-Medina, K., & Coy-Barrera, E. (2016). Diversidad de los compuestos orgánicos bioactivos de origen natural: una singularidad manifestada por la plasticidad en el metabolismo secundario. *Revista Facultad de Ciencias Básicas*, 12(2), 252–269. <https://doi.org/10.18359/RFCB.2031>

Twyman, R. M., Schillberg, S., & Fischer, R. (2013). Transgenic plants in the biopharmaceutical market. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 18(2), 181-199.

Upadhyaya, D. C., Bagri, D. S., Upadhyaya, C. P., Kumar, A., Thiruvengadam, M., & Jain, S. K. (2021). Genetic engineering of potato (*Solanum tuberosum* L.) for enhanced α-tocopherols and abiotic stress tolerance. *Physiologia Plantarum*, 173(1), 116–128. <https://doi.org/10.1111/PPL.13252>

Verma, D., & Daniell, H. (2007). Chloroplast vector systems for biotechnology applications. *Plant Physiology*, 145(4), 1129-1143.

Walsh, G. (2014). Biopharmaceutical benchmarks 2014. *Nature Biotechnology*, 32(10), 992-1000

Wang, Y., Fan, J., Wei, Z., & Xing, S. (2023). Efficient expression of fusion human epidermal growth factor in tobacco chloroplasts. *BMC Biotechnology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/S12896-022-00771-5>

Wurm, F. M. (2004). Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. *Nature biotechnology*, 22(11), 1393-1398.

