

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

Інститут клітинної біології та генетичної інженерії

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ІКБГІ НАН України,
академік НАН України



Микола КУЧУК

10 липня 2024 р.

ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Біотехнологічні підходи до покращення здоров'я людини

для здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії

галузь знань 09 «Біологія»

спеціальність 091 «Біологія та біохімія»

профілі підготовки «Біотехнологія», «Цитологія, клітинна біологія, гістологія»,
«Радіобіологія»

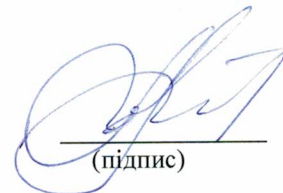
Шифр за освітньо-науковою програмою – ВК 2.04

КИЇВ – 2024

Робоча програма навчальної дисципліни «Біотехнологічні підходи до покращення здоров'я людини» для здобувачів вищої освіти ступеня доктор філософії галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія» за профілями підготовки «Біотехнологія», «Цитологія, клітинна біологія, гістологія», «Радіобіологія».

9 липня 2024 року – 20 с.

Укладач програми:
Катерина ЛИСТВАН,
с.н.с. відділу генетичної інженерії
ІКБГІ НАН України, к.б.н.



(підпис)

Робоча програма дисципліни «Біотехнологічні підходи до покращення здоров'я людини» схвалена на засіданні вченої ради ІКБГІ НАН України (протокол № 7 від 9 липня 2024 року).

Робоча програма дисципліни «Біотехнологічні підходи до покращення здоров'я людини» розглянута та схвалена на засіданні відділу генетичної інженерії ІКБГІ НАН України.

Завідувач відділу акад. НАН України



(підпис) Микола КУЧУК

4 липня 2024 р.

ВСТУП

Навчальна дисципліна «Біотехнологічні підходи до покращення здоров'я людини» є складовою освітньо-наукової програми підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія» за профілями підготовки «Біотехнологія», «Цитологія, клітинна біологія, гістологія» та «Радіобіологія» і є дисципліною за вибором аспірантів.

Викладається на II курсі аспірантури в обсязі – **60 годин (2 кредити ECTS)**, зокрема: лекції – 34 години, семінари – 6 годин, самостійна робота – 20 годин. У курсі передбачено 2 змістових модулі. Дисципліна завершується диференційованим заліком.

Мета дисципліни – отримання знань щодо основних понять, стратегій та підходів використання сучасних біотехнологій для покращення здоров'я людини, в першу чергу, шляхом створення біофармацевтичних препаратів.

Завдання –

1. Дати уявлення про поняття, історію розвитку та основні напрямки фармацевтичної біотехнології; познайомити з сучасним станом фармацевтичної галузі світу та України і місцем в ній біофармацевтичних препаратів;
2. Дати уявлення про етапи розробки і впровадження ліків, місце в цих процесах біотехнології;
3. Познайомити з основними біотехнологічними системами продукції біофармацевтиків (рослинні, бактеріальні, грибні, тваринні та ін.);
4. Сформувати уявлення про біотехнологічні методи впливу на здоров'я людини, не пов'язані з продукцією біофармацевтиків;
5. Познайомити з системою GMP виробництва і контролю якості лікарських засобів; дати уявлення про біотехнологічні лікарські препарати та біосиміляри.

В результаті вивчення навчальної дисципліни аспірант повинен:

знати:

- основні поняття та напрямки використання біотехнологій для покращення здоров'я людини
- основні біотехнологічні системи продукції біофармацевтиків
- основні методи впливу на здоров'я людини, не пов'язані з продукцією біофармацевтиків
- етапи розробки і впровадження ліків та місце в цьому процесі біотехнологій, основні поняття системи GMP виробництва.

вміти:

- характеризувати сучасний стан фармацевтичної галузі в світі та Україні та місце в ній біофармацевтиків
- наводити приклади наявних на ринку та потенційних біофармацевтиків, характеризувати механізм їх дії та способи продукції.
- проводити інформаційний пошук та самостійно вивчати наукову літературу в галузі фармацевтичної біотехнології, аналізувати та інтерпретувати опубліковані результати;
- вести наукові дискусії з питання значення та ролі фармацевтичної біотехнології для здоров'я людини.

володіти: навичками самостійної роботи з науковою літературою, пошуку та аналізу інформації з мережі Інтернет.

Місце дисципліни *(в структурно-логічній схемі підготовки фахівців відповідного напрямку підготовки).*

Навчальна дисципліна «Біотехнологічні підходи до покращення здоров'я людини» є навчальною дисципліною за вибором аспірантів програми підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктор філософії галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія» за профілем підготовки «Біотехнологія».

Дисципліна висвітлює загальні теоретичні принципи і практичні підходи використання сучасних біотехнологій до покращення здоров'я людини, в тому числі при виробництві біофармацевтиків; етапи розробки, виробництва та впровадження ліків, місце в цьому процесі біотехнології; значення посттрансляційних змін білків в процесі розробки та використання біофармацевтиків; описує різні біотехнологічні системи продукції біотехнологічних препаратів; сучасний стан виробництва біофармацевтиків та конкретні приклади таких препаратів.

Зв'язок з іншими дисциплінами.

Навчальна дисципліна «Біотехнологічні підходи до покращення здоров'я людини» є базовою для засвоєння знань та вмінь у системі професійної підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії за спеціальністю 091 Біологія за профілями підготовки «Біотехнологія», «Цитологія, клітинна біологія, гістологія» та «Радіобіологія» і тісно пов'язана зі змістом низки інших дисциплін, що входять до складу освітньої програми, зокрема таких як «Теоретичні основи та методи біотехнології рослин», «Клітинна та генетична інженерія рослин», «Лікарські рослини в біотехнологічних дослідженнях».

ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ .

Змістовий модуль 1. Поняття, сучасний стан фармакобіотехнологій, вплив біотехнологій на процес розробки нових лікарських препаратів

Тема 1. Поняття, історія розвитку та основні напрямки фармацевтичної біотехнології (2 години)

Основні поняття фармацевтичної біотехнології. Терміни «біофармацевтики», «біотехнологічні ліки», «біологічні препарати», «біотехнологічні продукти» тощо. Головні риси біофармацевтиків. Історичний аспект появи і розвитку фармацевтичної біотехнології. Перші приклади застосування біотехнологічних процесів до виробництва ліків.

Тема 2. Сучасний стан фармацевтичної галузі в світі та в Україні та місце у ній біофармацевтиків (2 години)

Обсяги світового фармацевтичного ринку та ринку України. Тенденції розвитку, фактори, що впливають. Основні виробники. Кількісні показники (кількість препаратів, субстанцій тощо). Біофармацевтики на ринку – їх місце і обсяги виробництва.

Тема 3. Етапи розробки і впровадження ліків, місце в цьому процесі біотехнології (8 годин)

Пошук перспективних сполук з потенційно лікувальною дією. Доклінічне вивчення біологічної активності біологічно-активних речовин. Визначення терапевтичної ефективності препарату та його впливу на системи організму можливих побічних реакцій, токсикологічні дослідження. Клінічні випробування нової лікарської речовини, їх фази.

Тема 4. Система GMP виробництва і контролю якості лікарських засобів. Біотехнологічні лікарські препарат та біосиміляри (4 години)

Система GMP виробництва і контролю якості лікарських засобів., Законодавство і процедури реєстрації лікарських препаратів, їх особливості для біофармацевтиків. Поняття «біосиміляр» та «біобеттер», застосування у документації та практиці.

Тема 5. Етапи біосинтезу білка як мішені для розробки нових біофармацевтиків (4 години)

Етапи біосинтезу білка. Процесинг мРНК, сплайсинг, поліаденілування і термінація транскрипції як мішені для дії лікарських препаратів. Препарати на основні явища РНК-інтерференції. Редагування мРНК, зміни його паттерну як маркер низки захворювань.

Тема 6. Посттрансляційні зміни білків і їх значення в розробці та використанні біофармацевтиків (8 годин)

Основні види і функції різних посттрансляційних модифікацій білка, їх зв'язок з хворобами, регулярний характер. Фосфорилування, убіквітинування, нітритрозилування білків. Метилування та ацетилювання пістонів, його регуляторна роль, препарати, що впливають на ці процеси. Глікозилування та його важливість при продукції біофармацевтиків. Глікоформи. Інженерія посттрансляційних модифікацій. Дарбепоетин. Штучні посттрансляційні модифікації, пегілювання і його застосування в сучасній фармацевтиці. Використання поліоксазолінів та полісахаридів.

Змістовий модуль 2. Системи продукції біофармацевтиків та біотехнологічні методи впливу на здоров'я людини, не пов'язані з продукцією окремих речовин

Тема 7. Загальна характеристика біотехнологічних систем продукції біофармацевтиків (2 години).

Продукція біофармацевтиків генетично-зміненими організмами. Загальна схема процесу створення генетично-змінених організмів. Отримання ізолюваного гена, введення гена у вектор, будова вектора, перенос вектора в організм, відбір трансформованих клітин та організмів.

Тема 8. Бактеріальні та грибні системи продукції біофармацевтиків (4 години)

Основні сфери використання мікроорганізмів. Переваги та недоліки для продукції біофармацевтиків. Кишкова паличка як найчастіше використовуваний мікроорганізм для продукції терапевтичних білків, приклади біофармацевтиків, що продукуються нею (кепіванс, неупоген, ретеплаза та ін.). Грампозитивні бактерії в продукції біофармацевтиків. Мікроскопічні грибки для продукції терапевтичних білків – пивні дріжджі (рекомбівакс, регранекс), пічія (шанвак, нанотіла), диморфні дріжджі. Глікоінженерія мікроорганізмів.

Тема 9. Рослини як продуценти терапевтично значимих сполук (6 годин).

Загальна характеристика рослинних систем продукції біофармацевтиків, їх переваги та недоліки. Використання для продукції інтактних рослин, продукція в них антитіл, компонентів вакцин, інших терапевтичних білків. Отримання дієтичних добавок в рослинних системах (тауматин, бразеїн та ін.). Використання різних типів культур *in vitro* для продукції біофармацевтиків – як білкової природи, так і вторинних метаболітів.

Тема 10. Системи продукції біофармацевтиків, що базуються на тваринних клітинах та трансгенних тваринах (4 години)

Загальна характеристика продукційних систем, їх переваги та недоліки основні штами клітин, що використовуються – клітини яєчників китайського хом'ячка (СНО), лінії клітин людини (НЕК293, HN-1080). Приклади препаратів, що продукуються такими системами (гемлібра, дорназа альфа, овітсел, ідурсульфаз тощо). Трансгенні тварини в продукції біофармацевтиків. Препарат АТрин.

Тема 11. Безклітинні системи продукції та біотехнологічні методи впливу на здоров'я людини, не пов'язані з продукцією біофармацевтиків **(4 години)**

Безклітинні системи продукції біофармацевтиків, їх особливості, переваги та недоліки, приклади протеїнів, продукованих ними; перспективи застосування. Генна терапія. Епігенетична терапія. Препарати на основі плазмід. Ксенобіологія.

Тема 12. Нуклеїнові кислоти як біофармацевтики **(4 години)**

Вакцини на основі нуклеїнових кислот. Препарати на основі плазмід. Препарати на основі різних типів некодуючих РНК. Стабільність і проблеми доставки препаратів на основі нуклеїнових кислот. Препарати на базі нуклеїнових кислот, що проходять доклінічні і клінічні дослідження

Тема 13. Роль біотехнології в розробці систем доставки лікарських препаратів **(4 години)**

Проблеми доставки різних типів лікарських препаратів. Основні шляхи введення лікарських препаратів. Фармакокінетика біотехнологічних препаратів. Вплив пострасляційних модифікацій білка на доставку лікарського препарату

Тема 14. Синтетична та ксенобіологія в розробці біофармацевтиків **(4 години)**

Поняття і основні напрямки синтетичної біології. Поняття і основні напрямки ксенобіології. Роль синтетичної і ксенобіології в розробці і застосуванні біофармацевтиків. Приклади біофармацевтиків, в розробці котрих застосовуються методи синтетичної біології та ксенобіології

**СТРУКТУРА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ
ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН ЛЕКЦІЙ, СЕМІНАРІВ,
ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ, САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ**

№ з/п	Назва	Кількість годин			
		лекції	семінари	практичні	самостійна робота
	Змістовий модуль 1. Поняття, сучасний стан фармакобіотехнологій, вплив біотехнологій на процес розробки нових лікарських препаратів				
1	Тема 1. Поняття, історія розвитку та основні напрямки фармацевтичної біотехнології	2	-	-	-
2	Тема 2. Сучасний стан фармацевтичної галузі в світі та в Україні та місце у ній біофармацевтиків	2	-	-	-
3	Тема 3. Етапи розробки і впровадження ліків, місце в цьому процесі біотехнології	4	2	-	2
4	Тема 4. Система GMP виробництва і контролю якості лікарських засобів. Біотехнологічні лікарські препарат та біосиміляри	2	-	-	2
5	Тема 5. Етапи біосинтезу білка як мішені для розробки нових біофармацевтиків	2	-	-	2
6	Тема 6. Посттрансляційні зміни білків і їх значення в розробці та використанні біофармацевтиків	4	2	-	2
Разом за змістовим модулем 1		16	4	-	8
	Змістовий модуль 2. Системи продукції біофармацевтиків та біотехнологічні методи впливу на здоров'я людини, не пов'язані з продукцією окремих речовин				
7	Тема 7. Загальна характеристика біотехнологічних систем продукції біофармацевтиків	2	-	-	-
8	Тема 8. Бактеріальні та грибні системи продукції біофармацевтиків	2	-	-	2
9	Тема 9. Рослини як продуценти терапевтично значимих сполук	4	-	-	2
10	Тема 10. Системи продукції біофармацевтиків, що базуються на тваринних клітинах та трансгенних тваринах	2	-	-	2
11	Тема 11. Безклітинні системи продукції та біотехнологічні методи впливу на здоров'я людини, не пов'язані з продукцією біофармацевтиків	2	2	-	-
12	Тема 12. Нуклеїнові кислоти як біофармацевтики	2	-	-	2
13	Тема 13. Роль біотехнології в розробці систем доставки лікарських препаратів	2	-	-	2
14	Тема 14. Синтетична та ксенобіологія в розробці біофармацевтиків	2	-	-	2
Разом за змістовим модулем 2		18	2	-	12
ВСЬОГО		34	6	-	20

Загальний обсяг – 60 годин (2 кредити ECTS), у тому числі:

Лекцій – 34 години

Семінари – 6 годин

Самостійна робота – 20 годин

ТЕМА 1. Поняття, історія розвитку та основні напрямки фармацевтичної біотехнології. (2 години)

Лекція 1. Поняття, історія розвитку та основні напрямки фармацевтичної біотехнології. (2 години)

Контрольні запитання та завдання:

1. Дайте визначення «фармацевтична біотехнологія», «біофармацевтики», «біотехнологічні препарати».
2. Головні риси, притаманні біофармацевтикам.
3. Основні етапи зародження та розвитку фармацевтичної біотехнології.
4. Перші приклади застосування біотехнологічних методів для промислового отримання речовин.
5. Перші роботи з отримання рекомбінантної ДНК та експресії людського білку в бактеріях.
6. Перший рекомбінантний препарат, отриманий біотехнологічним шляхом, застосування котрого дозволено FDA.
7. Історія пеніциліну, ранні біотехнологічні методи його отримання, фірма Pfizer.
8. Біотехнологічні методи отримання речовин часів першої Світової війни
9. Отримання першої рекомбінантної бактерії, 1973 р., робота Стенлі Когена та Генрі Бойера.

Рекомендована література: [1-3]

ТЕМА 2. Сучасний стан фармацевтичної галузі в світі та в Україні та місце у ній біофармацевтиків. (2 години)

Лекція 2. Сучасний стан фармацевтичної галузі в світі та в Україні та місце у ній біофармацевтиків. (2 години)

Контрольні запитання та завдання:

1. Обсяги світового та вітчизняного фармацевтичних ринків.
2. Основні фактори, що впливають на розвиток фармацевтичної індустрії
3. Місце фармацевтичної галузі в економіці України.
4. Місце біофармацевтиків на ринку України та у світі, обсяги їх виробництва.

Рекомендована література: [1-3]

ТЕМА 3. Етапи розробки і впровадження ліків, місце в цьому процесі біотехнології. (8 годин)

Лекція 3. Лабораторні та доклінічні етапи розробки нових біофармацевтиків (2 години)

Контрольні запитання та завдання:

1. Методи пошуку перспективних сполук з потенційно лікувальною дією.
2. Види біологічної активності, потенційно корисної для створення нових лікарських препаратів.
3. Мішені впливу біологічно-активних речовин, їх пошук.

4. Доклінічне вивчення біологічної активності біологічно-активних речовин.

Рекомендована література: [1-3, 5]

Лекція 4. Клінічні випробування нової лікарської речовини, випуск на ринок.
(2 години)

Контрольні запитання та завдання:

1. Фази клінічного випробування нового препарату.
2. Регулюючі органи та законодавство України та деяких інших країн.
3. Процес реєстрації нового препарату.

Рекомендована література: [1-3, 5]

Семінар 1 (2 години)

1. Визначення терапевтичної ефективності препарату та його впливу на системи організму можливих побічних реакцій,.
2. Токсикологічні дослідження.

Завдання для самостійної роботи (2 години)

1. Методи визначення біологічної активності речовин.
2. Тварини, що використовуються в клінічних випробуваннях, правила роботи з ними

Рекомендована література: [1-3, 5]

ТЕМА 4. Система GMP виробництва і контролю якості лікарських засобів.
Біотехнологічні лікарські препарат та біосиміляри (4 години)

Лекція 5. Система GMP виробництва і контролю якості лікарських засобів.
Біотехнологічні лікарські препарат та біосиміляри (2 години)

Контрольні запитання та завдання:

1. Система GMP виробництва і контролю якості лікарських засобів, загальна характеристика.
2. Законодавство і процедури реєстрації лікарських препаратів, їх особливості для біофармацевтиків.

Рекомендована література: [1-3, 5, 15]

Завдання для самостійної роботи (2 години)

Поняття «біосиміляр» та «біобеттер», застосування у документації та практиці.

Рекомендована література: [1-3, 5, 15]

ТЕМА 5. Етапи біосинтезу білка як мішені для розробки нових біофармацевтиків
(4 години)

Лекція 6. Етапи біосинтезу білка як мішені для розробки нових біофармацевтиків (2 години)

Завдання для самостійної роботи (2 години)

Вірус саркоми Рауса – історія відкриття, відкриття явища зворотної транскрипції

Альтернативний сплайсинг

Відкриття процесу редагування мРНК

Контрольні запитання та завдання:

1. Які етапи входять до процесу процесингу мРНК.
2. Значення кепування та поліаденілювання мРНК.
3. Сплайсинг та його значення.
4. Явище РНК-інтерференції.
5. Препарати на основі РНК-інтерференції.
6. Редагування мРНК, A-to-I editing.
7. Зв'язок редагування мРНК з перебігом різних захворювань.

Рекомендована література: [1-5, 10, 32]

ТЕМА 6. Посттрансляційні зміни білків і їх значення в розробці та використанні біофармацевтиків (8 годин)

Лекція 7. Загальна характеристика посттрансляційних змін протеїнів. Фосфорилування, нітротирозилування та убіквітинування (2 години)

Завдання для самостійної роботи (2 години)

Бази PhosphoSitePlus та UniProt, їх структура та інформаційне наповнення.

Історія відкриття АТФ залежного убіквітин-опосередкованого розщеплення білків.

Контрольні запитання та завдання:

1. Загальна характеристика посттрансляційних змін протеїнів, їх види і поширеність.
2. Фосфорилування білків, його відкриття і значення.
3. Убіквітинування білків, його роль.
4. Нітротирозилування білків, його поширеність і роль.

Рекомендована література: [1-5, 10-14]

Лекція 8. Глікозилування, метилування та ацетилювання білків (2 години)

Семінар 1 (2 години)

1. Вірус саркоми Рауса – історія відкриття, відкриття явища зворотної транскрипції.
2. Еритропоетин та дарбепоетин.
3. Пегільовані інтерферони, торгові марки, структура.

Контрольні запитання та завдання:

1. Глікозилування білків, його варіанти.
2. Поняття глікоформи.
3. Роль глікозилування в функціонуванні білку.

4. Роль глікозилювання в продукції біофармацевтиків.
5. Метилування та ацетилювання пістонів, регулююча роль цих процесів.
6. Використання явищ метилування та ацетилювання пістонів в процесі розробки нових лікарських препаратів.
7. Зв'язок посттрансляційних модифікацій з відповідними хворобами.
8. Приклади препаратів, що впливають на процес посттрансляційних модифікацій протеїнів.
9. Інженерія посттрансляційних модифікацій.
10. Штучні модифікації білку.
11. Пегілювання, його роль і використання при виробництві ліків.

Рекомендована література: [1-5, 10-14, 18-22]

ТЕМА 7. Загальна характеристика біотехнологічних систем продукції біофармацевтиків (2 години)

Лекція 9. Загальна характеристика біотехнологічних систем продукції біофармацевтиків (2 години)

Контрольні запитання та завдання:

1. Продукція біофармацевтиків генетично-зміненими організмами.
2. Загальна схема процесу створення генетично-змінених організмів.
3. Способи отримання ізольованого гена.
4. Хімічний синтез генів, Гар Гобінд Корана і його роботи
5. Способи введення гена у вектор.
6. Загальна схема генетичного вектора.
7. Способи переносу вектора в організм.
8. Як здійснюється відбір трансформованих клітин та організмів?

Рекомендована література: [1-5, 7, 9]

ТЕМА 8. Бактеріальні та грибні системи продукції біофармацевтиків (4 години)

Лекція 10. Бактеріальні та грибні системи продукції біофармацевтиків (2 години)

Завдання для самостійної роботи (2 години)

Saccharomyces cerevisiae як система продукції біофармацевтиків, приклади терапевтичних білків, що продукуються в цій системі.

Контрольні запитання та завдання:

1. Переваги та недоліки бактеріальних систем продукції біофармацевтиків.
2. Бактеріальні системи продукції біофармацевтиків, приклади .
3. Продукція рекомбінантних сполук грибами, приклади.
4. приклади рекомбінантних препаратів, що продукуються в *E.coli*.
5. *Escherichia coli* як основна бактеріальна система продукції біофармацевтиків, приклади терапевтичних білків, що нею продукуються.
6. *Pichia pastoris* і її використання для продукції біофармацевтиків, приклади біофармацевтиків, що продукуються в ній.

7. Дріжджові системи продукції біофармацевтиків, їх переваги і недоліки.

Рекомендована література: [1-5, 25, 28, 30, 33]

ТЕМА 9. Рослини як продуценти терапевтично значимих сполук (6 годин)

Лекція 11. Загальна характеристика рослинних систем та продукція в них біологічно-активних білків (2 години)

Контрольні запитання та завдання:

1. Загальна характеристика рослинних систем продукції біофармацевтиків, їх переваги та недоліки.
2. Використання для продукції інтактних рослин, загальна характеристика
3. Продукція в інтактних рослинах антитіл, компонентів вакцин, інших терапевтичних білків.
4. Типи культур *in vitro*, їх переваги та недоліки.
5. Склад поживних середовищ для культивування рослин і рослинних культур в системі *in vitro*.
6. Використання різних типів культур *in vitro* для продукції біофармацевтиків білкової природи, приклади препаратів.

Рекомендована література: [1-6, 8, 14, 16, 17, 31]

Лекція 12. Біотехнологічна продукція вторинних метаболітів рослин. (2 години)

Завдання для самостійної роботи (2 години)

1. Солодкі білки, виділені з рослин, їх продукція біотехнологічним шляхом.
2. Шиконін і його продукція клітинними культурами рослин.
3. Protalix BioTherapeutics – історія створення, препарати, що випускає фірма

Контрольні запитання та завдання:

1. Вторинні метаболіти рослин, їх типи.
2. Види біологічної активності вторинних метаболітів, способи їх визначення.
3. Системи продукція вторинних метаболітів рослин біотехнологічним шляхом.
4. Приклади препаратів, що базуються на вторинних метаболітах рослин, на ринку України та світовому ринку.
5. Приклади лікарських препаратів рослинного походження, що продукуються біотехнологічним шляхом.
6. Отримання дієтичних добавок в рослинних системах.

Рекомендована література: [1-6, 8, 14, 16, 17, 31]

ТЕМА 10. Системи продукції біофармацевтиків, що базуються на тваринних клітинах та трансгенних тваринах (4 години)

Лекція 13. Системи продукції біофармацевтиків, що базуються на тваринних клітинах та трансгенних тваринах (2 години)

Завдання для самостійної роботи (2 години)

Отримання вакцин в курячих яйцях.

Приклади препаратів, що продукуються такими системами (гемлібра, дорназа альфа, овітрел, ідурсульфаз тощо).

Контрольні запитання та завдання:

1. Загальна характеристика тваринних продукційних систем.
2. переваги та недоліки тваринних продукційних систем.
3. основні штами клітин, що використовуються для продукції біофармацевтиків (клітини яєчників китайського хом'ячка (СНО), лінії клітин людини (НЕК293, HN-1080)).
4. Трансгенні тварини в продукції біофармацевтиків.
5. Препарат АТрин, продукція, механізм дії, застосування.

Рекомендована література: [1-5, 29,37- 39]

ТЕМА 11. Безклітинні системи продукції та біотехнологічні методи впливу на здоров'я людини, не пов'язані з продукцією біофармацевтиків **(4 години)**

Лекція 14. Безклітинні системи продукції біофармацевтиків та біотехнологічні методи впливу на здоров'я людини, не пов'язані з продукцією біофармацевтиків **(2 години)**

Контрольні запитання та завдання:

1. Безклітинні системи продукції біофармацевтиків, загальна характеристика, їх особливості, переваги та недоліки.
2. Основні види організмів, що використовуються для створення таких систем.
3. Приклади протеїнів, продукованих ними.
4. Перспективи застосування, використання у персоналізованій медицині.
5. Препарати, у виробництві яких застосовується безклітинна система продукції.

Рекомендована література: [1-5, 40, 41]

Семінар 3 (2 години)

Ксенобіологія, визначення, сучасний стан, перспективи застосування

Контрольні запитання та завдання:

1. Генна терапія.
2. Епігенетична терапія.
3. Препарати на основі плазмід.
4. Персоналізована медицина.

Рекомендована література: [1-5, 26, 32, 34, 35]

ТЕМА 12. Нуклеїнові кислоти як біофармацевтики **(4 години)**

Лекція 15. Нуклеїнові кислоти як біофармацевтики **(2 години)**

Завдання для самостійної роботи (2 години)

Препарати на базі нуклеїнових кислот, що проходять доклінічні і клінічні дослідження

Контрольні запитання та завдання:

1. Вакцини на основі нуклеїнових кислот.
2. Препарати на основі плазмід.
3. Препарати на основі різних типів некодуючих РНК
4. Стабільність і проблеми доставки препаратів на основі нуклеїнових кислот

Рекомендована література: [42-44]

ТЕМА 13. Роль біотехнології в розробці систем доставки лікарських препаратів (4 години).

Лекція 16. Роль біотехнології в розробці систем доставки лікарських препаратів (2 години)

Завдання для самостійної роботи (2 години)

Вплив пострасляційних модифікацій білка на доставку лікарського препарату

Контрольні запитання та завдання:

1. Проблеми доставки різних типів лікарських препаратів.
2. Основні шляхи введення лікарських препаратів
3. Фармакокінетика біотехнологічних препаратів

Рекомендована література: [44-47]

ТЕМА 14. Синтетична та ксенобіологія в розробці біофармацевтиків (4 години).

Лекція 17. Синтетична та ксенобіологія в розробці біофармацевтиків (2 години)

Завдання для самостійної роботи (2 години)

Приклади біофармацевтиків, в розробці котрих застосовуються методи синтетичної біології та ксенобіології

Контрольні запитання та завдання:

1. Поняття і основні напрямки синтетичної біології.
2. Поняття і основні напрямки ксенобіології
3. Роль синтетичної і ксенобіології в розробці і застосуванні біофармацевтиків

Рекомендована література: [48-50]

КОНТРОЛЬ ЗНАНЬ І РОЗПОДІЛ БАЛІВ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЗДОБУВАЧІ

Контроль здійснюється за модульно-рейтинговою системою.

У змістовий модуль 1 входять теми 1-6, у змістовий модуль 2 — теми 7-14.

Види контролю - поточний і підсумковий.

Поточний контроль здійснюється під час проведення навчальних занять і має на меті регулярну перевірку засвоєння слухачами навчального матеріалу. Форми проведення поточного контролю під час навчальних занять: тестовий контроль, самооцінювання.

Оцінювання за формами поточного контролю:

Максимальна кількість балів	Змістовий модуль 1		Змістовий модуль 2		Залік	Підсумкова оцінка
	Поточний контроль	Тест 1	Поточний контроль	Тест 2		
	10	20	10	20		
Сума	30		30		40	100

Для аспірантів, які набрали за результатами поточного контролю у двох змістових модулях сумарно меншу кількість балів, ніж критичний мінімум **20** балів, проходження додаткового тестування є обов'язковим для допуску до заліку.

Підсумковий контроль проводиться на останньому практичному занятті і складається із суми балів усіх змістових модулів.

Загальна оцінка за вивчення курсу складається із суми оцінок, отриманих при підсумковому контролі, та оцінки, отриманої на заліку.

Шкала оцінювання академічної успішності аспіранта

Рівень досягнень (бали за освітню діяльність)	Оцінка ЄКТС/ ECTS	Оцінка за національною шкалою (National grade)	
		Іспит, диференційований залік	Залік
90 – 100	A	відмінно (excellent) відмінне виконання з незначною кількістю помилок	зараховано
82 – 89	B	дуже добре (very good) вище середніх стандартів, але з декількома помилками	
75 – 81	C	добре (good) в цілому змістовна і правильна робота з певною кількістю значних помилок	
66 – 74	D	задовільно (satisfactory) непогано, але за значною кількістю недоліків	
60 – 65	E	достатньо задовільно (sufficient) виконання відповідає мінімальним критеріям	
35 – 59	FX	незадовільно (fail) з можливістю повторного складання іспиту або заліку	не зараховано
1 – 34	F	незадовільно (fail) з обов'язковим повторним вивченням дисципліни	

Методи навчання

Пояснювально-ілюстративні, частково-пошукові, проблемного викладання матеріалу, дослідницькі.

Технічні засоби навчання

Проектор мультимедійний; ноутбук.

Матеріальне забезпечення дисципліни

Аудиторії, лабораторні приміщення відділу генетичної інженерії.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна література

1. Pharmaceutical biotechnology: concepts and applications / Gary Walsh. Wiley, Aug 20, 2007 - Science - 498 pp.
2. Pharmaceutical biotechnology / edited by Michael J. Groves.—2nd ed. Taylor & Francis, 2006 - 411 pp.
3. Pharmaceutical Biotechnology, Drug Discovery and Clinical Applications. Edited by O.Kayser and R.H.M. Müller, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004
4. Post-translational Modification of Protein Biopharmaceuticals The Editor Prof. Dr. Gary Walsh, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2009 - 370 pp.
5. Industrial Pharmaceutical Biotechnology. Ed. By Heinrich Klefenz, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2002, 301 pp.
6. Кунах В.А. «Біотехнологія лікарських рослин. Генетичні та фізіолого-біохімічні основи». – К.: Логос, 2005. – 730 с.
7. Кучук Н.В. «Генетическая инженерия высших растений». - Киев: Наукова думка, 1997. – 150 с.
8. Кушнір Г.П., Сарнацька В.В. «Мікроклональне розмноження рослин». - Київ, "Наукова думка", 2005. – 270 с.
9. Компанець Т. Віруси як вектори. Курс лекцій., Київ, 2007, 84 с.

Додаткова література

10. Post-translational Modifications of Proteins: Tools for Functional Proteomics, Second Edition, ed. By Christoph Kannicht, Humana Press, 2008, 390 p.
11. Bolt G, Steenstrup TD, Kristensen C. All post-translational modifications except propeptide cleavage are required for optimal secretion of coagulation factor VII. Thromb Haemost. 2007, - 98(5). – p.988-97.
12. Post-Translational Modifications in Health and Disease, Editors: Vidal, Cecilio J. Springer, 2011
13. Buratti E. TDP-43 post-translational modifications in health and disease. Expert Opin Ther Targets. 2018, - 22(3), - p.279-293.
14. Fahad S, Khan FA, Pandupuspitasari NS, Ahmed MM, Liao YC, Waheed MT, Sameeullah M, Darkhshan, Hussain S, Saud S, Hassan S, Jan A, Jan MT, Wu C,

- Chun MX, Huang J. Recent developments in therapeutic protein expression technologies in plants. *Biotechnol Lett.* 2015, - 37(2), p.265-79.
15. Fischer R, Schillberg S, Hellwig S, Twyman RM, Drossard J. GMP issues for recombinant plant-derived pharmaceutical proteins. *Biotechnol Adv.* 2012, - 30(2), - p.434-9.
 16. Huang TK, McDonald KA. Bioreactor systems for in vitro production of foreign proteins using plant cell cultures. *Biotechnol Adv.* 2012, - 30(2), - p.398-409.
 17. Franconi R, Demurtas OC, Massa S. Plant-derived vaccines and other therapeutics produced in contained systems. *Expert Rev Vaccines.* 2010, - 9(8), - p.877-92
 18. Dicker M., Strasser R. Using glyco-engineering to produce therapeutic proteins. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2015, - 15:10, - p.1501-1516.
 19. Ezan E., Becher F., Fenaille F. Assessment of the metabolism of therapeutic proteins and antibodies. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2014, 10:8, - p. 1079-1091.
 20. Saunders K. Conceptual Approaches to Modulating Antibody Effector Functions and Circulation Half-Life. *Frontiers in Immunology* , 2019, 10.
 21. Mastrangeli R., Palinsky W., Bierau H. Glycoengineered antibodies: towards the next-generation of immunotherapeutics. *Glycobiology*, 2019, - 29:3, p.199-210.
 22. Roy Jefferis. Antibody Posttranslational Modifications. *Biosimilars of Monoclonal Antibodies*, 2016, p.155-199.
 23. Qi-Ying Hu, Francesco Berti, Roberto Adamo. Towards the next generation of biomedicines by site-selective conjugation. *Chemical Society Reviews*, - 2016, - 45:6, p. 1691-1719.
 24. Gang Liu, Sriram Neelamegham. Integration of systems glycobiology with bioinformatics toolboxes, glycoinformatics resources, and glycoproteomics data. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 2015, 7:4, p. 163-181.
 25. Gupta S., Shukla P. Advanced technologies for improved expression of recombinant proteins in bacteria: perspectives and applications *Critical Reviews in Biotechnology*, 2016, Iss.6, p.1089-1098
 26. Gupta S., Shukla P. Gene editing for cell engineering: trends and applications. *Critical Reviews in Biotechnology*, 2017, 37:5, p. 672-684.
 27. Gupta S., Shukla P. Glycosylation control technologies for recombinant therapeutic proteins. *Applied Microbiology and Biotechnology* 2018, 102:24, p.10457-10468.
 28. da Gama Ferreira R., Azzoni A., Freitas S. Techno-economic analysis of the industrial production of a low-cost enzyme using *E. coli*: the case of recombinant β -glucosidase. *Biotechnology for Biofuels*, 2018, 11:1
 29. Lebozec K., Jandrot-Perrus M., Avenard G, Favre-Bulle O., Billiald P. Quality and cost assessment of a recombinant antibody fragment produced from mammalian, yeast and prokaryotic host cells: A case study prior to pharmaceutical development. *New Biotechnology*, 2018, 44, p. 31-40.
 30. Castiñeiras T., Williams S., Hitchcock A., Smith D. *E. coli* strain engineering for the production of advanced biopharmaceutical products. *FEMS Microbiology*

- Letters, 2018, 365:15.
31. Dyo Y., Purton S. The algal chloroplast as a synthetic biology platform for production of therapeutic proteins. *Microbiology*, 2018, 164:2, p. 113-121.
 32. Yang Y., Holmberg A., Olsen B. Artificially Engineered Protein Polymers. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 2017, 8:1, p. 549-575.
 33. Tripathi N. Production and Purification of Recombinant Proteins from *Escherichia coli*. *ChemBioEng Reviews*, 2016, 3:3, p.116-133.
 34. Yang X, Lay F., Han H., Jones P. Targeting DNA methylation for epigenetic therapy, *Trends in Pharmacological Sciences*, 2010, Volume 31, Issue 11, p. 536-546
 35. Nebbioso A., Carafa V., Benedetti R., Altucci L. Trials with 'epigenetic' drugs: An update. *Molecular Oncology*, 2012, Volume 6, Issue 6, p. 657-682
 36. Jansson M., Lund A. MicroRNA and cancer. *Molecular Oncology*, 2012, 6:6, p. 590-610
 37. Wurm F. Production of recombinant protein therapeutics in cultivated mammalian cells. *Nature Biotechnology*. 2004, 22, p. 1393–1398
 38. Hossler P, Khattak S, Li G. Optimal and consistent protein glycosylation in mammalian cell culture, *Glycobiology*, 2009, 19: 9, p. 936–949
 39. Bertolini, L.R., Meade, H., Lazzarotto, C.R. et al. The transgenic animal platform for biopharmaceutical production *Transgenic Res*, 2016, 25: 329.
 40. Ogonah O., Polizzi K, Bracewell D. Cell free protein synthesis: a viable option for stratified medicines manufacturing? *Current Opinion in Chemical Engineering*, 2017, 18, p. 77-83
 41. Yuan Lu. *Advances in Cell-Free Biosynthetic Technology*, Chapter 2 , *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering, Synthetic Biology, Cell Engineering and Bioprocessing Technologies*, 2019, p. 23-4
 42. Ingle, R.G.; Fang, W.-J. An Overview of the Stability and Delivery Challenges of Commercial Nucleic Acid Therapeutics. *Pharmaceutics* **2023**, *15*, 1158. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041158>
 43. Sridharan, K., and Gogtay, N. J. (2016) Therapeutic nucleic acids: current clinical status. *Br J Clin Pharmacol*, 82: 659–672. doi: [10.1111/bcp.12987](https://doi.org/10.1111/bcp.12987).
 44. Barba, A.A.; Bochicchio, S.; Dalmoro, A.; Lamberti, G. Lipid Delivery Systems for Nucleic-Acid-Based-Drugs: From Production to Clinical Applications. *Pharmaceutics* **2019**, *11*, 360. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080360>
 45. Sinéad M Ryan, Giuseppe Mantovani, Xuexuan Wang, David M Haddleton & David J Brayden (2008) Advances in PEGylation of important biotech molecules: delivery aspects, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 5:4, 371-383, DOI: [10.1517/17425247.5.4.371](https://doi.org/10.1517/17425247.5.4.371)
 46. Lin, Jiunn H. "Pharmacokinetics of biotech drugs: peptides, proteins and monoclonal antibodies." *Current drug metabolism* 10.7 (2009): 661-691.
 47. Yoo, Jin-Wook, et al. "Bio-inspired, bioengineered and biomimetic drug delivery carriers." *Nature reviews Drug discovery* 10.7 (2011): 521-535.
 48. Schmidt, Markus, Lei Pei, and Nediljko Budisa. "Xenobiology: State-of-the-art,

- ethics, and philosophy of new-to-nature organisms." *Synthetic biology–metabolic engineering* (2018): 301-315.
49. Nieto-Domínguez, Manuel, and Pablo I. Nikel. "Intersecting xenobiology and neometabolism to bring novel chemistries to life." *ChemBioChem* 21.18 (2020): 2551-2571.
50. Kandemir, BaÅŸak, Juliana Maranhão, and William Kondo. "A systematic review of Synthetic Biology-a new era in biopharmaceutical drug development." *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* 29.1 (2020): 22171-22176.