

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

Інститут клітинної біології та генетичної інженерії

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ІКБГІ НАН України,
академік НАН України



Микола Кучук

10 липня 2024 р.

РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Клітинна та генетична інженерія рослин

для здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії

галузь знань 09 «Біологія»

спеціальність 091 «Біологія та біохімія»

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

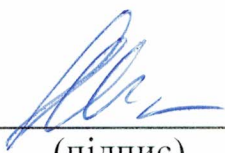
Шифр за освітньо-науковою програмою – ОК 1.06

КИЇВ – 2024

Робоча програма навчальної дисципліни «Клітинна та генетична інженерія рослин» 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».

9 липня 2024 року – 15 с.

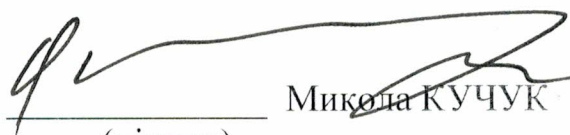
Укладач програми:
Наталія ЩЕРБАК, с.н.с.
відділу генетичної інженерії
ІКБГІ НАН України, к.б.н.


(підпис)

Робоча програма дисципліни «Клітинна та генетична інженерія рослин» схвалена на засіданні вченої ради ІКБГІ НАН України (протокол № 7 від 9 липня 2024 року).

Робоча програма дисципліни «Клітинна та генетична інженерія рослин» 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 «Клітинна та генетична інженерія рослин» є складовою освітньо-наукової програми підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктор філософії галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія» за профілями підготовки «Біотехнологія», «Цитологія, клітинна біологія, гістологія» і є обов'язковою навчальною дисципліною.

Викладається на II курсі аспірантури **в обсязі – 60 годин (2 кредити ECTS)**, зокрема: лекції – 30 годин, семінари – 10 годин, самостійна робота – 20 годин. У курсі передбачено два змістових модулі. Дисципліна завершується диференційованим заліком.

Мета дисципліни – Метою предмета «Клітинна та генетична інженерія рослин» є ознайомлення аспірантів з основними фундаментальними аспектами, принципами та методами сучасної біотехнології, а також застосуванням біотехнологій у різних галузях науки, фармацевтики, сільського господарства та промисловості.

Завдання дисципліни:

- Ознайомити аспірантів з основами біотехнології та її історичним розвитком.
- Надати знання про основні методи та підходи, що використовуються в сучасній біотехнології та генетичній інженерії.
- Визначити основні напрямки застосування біотехнологій у промисловості, сільському господарстві, медицині та охороні довкілля.
- Розглянути перспективи розвитку біотехнології, спираючись на сучасні досягнення молекулярної біології та інших суміжних дисциплін.
- Розвивати практичні навички проведення біотехнологічних досліджень, роботи з науковою літературою та базами даних.

В результаті вивчення навчальної дисципліни аспірант повинен

знати:

- основні поняття, визначення, термінологію біотехнології, генетичної інженерії, молекулярного клонування;
- основні методи клітинної та генетичної інженерії рослин;
- переваги та ризики, пов'язані з використанням різних продуктів генетичної та клітинної інженерії в біотехнологічному виробництві.

вміти:

- обирати методи клітинної та генетичної інженерії для вирішення певної дослідницької задачі та оцінювати, які нові рослинні системи можна створити за допомогою того чи іншого методу;

- проводити аналіз отриманих рослинних об'єктів;
- проводити інформаційний пошук та самостійно вивчати наукову літературу, що стосується біотехнології та генетичної інженерії;
- вести наукові дискусії з питання сучасних напрямів біотехнології рослин: вдосконалення господарсько цінних видів рослин методами генетичної інженерії; біофармінгу - застосування рослин як біофабрик для синтезу рекомбінантних білків; біоремедіації та відновлення земель за допомогою генетично модифікованих рослин.

володіти:

- основними методами генетичної інженерії рослин;
- основними методами молекулярно-біологічного аналізу генетично-модифікованих рослин;
- навичками самостійної роботи з комп'ютерними програмами та сучасними базами даних генетичних послідовностей

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

Навчальна дисципліна «Генетичні основи біотехнології» є складовою освітньо-наукової програми підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктор філософії галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія та біохімія» за профілями підготовки «Біотехнологія», «Цитологія, клітинна біологія, гістологія» і є обов'язковою навчальною дисципліною. Дисципліна спрямована на ознайомлення студентів з основними принципами, методами та застосуванням біотехнологій у різних галузях науки та промисловості. Курс охоплює фундаментальні аспекти біотехнології, включаючи мікробіологічні процеси, генно-інженерні методи, культивування клітин, а також їх застосування в сільському господарстві, медицині, фармацевтиці та екології. Навчальний курс пов'язаний з базовою дисципліною «Культура клітин і тканин *in vitro* як методологічна база біотехнології рослин», що викладається на I курсі аспірантури.

ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 1.

Теоретична та методична основа сучасної біотехнології. Методи клітинної біології та генетичної інженерії (34 годин)

Тема 1. Історія розвитку та основні етапи становлення біотехнології (2 години).

Біотехнологія як передова галузь біоіндустрії: технологія продукування біопрепаратів та сполук. Зв'язок біотехнології з різноманітними галузями науки та промисловості. Створення функціональних бактеріальних плазмід *in vitro*. Передумови виникнення технології рекомбінантних ДНК та становлення молекулярної біотехнології. Комерціалізація молекулярної біотехнології. Наукові відкриття та методи, що стали основою сучасної біотехнології: РНК-інтерференція та редагування геному. Етичні та соціальні проблеми біотехнології.

Тема 2. Методи молекулярного клонування як основний інструмент для внесення цілеспрямованих змін у геном (6 годин).

Технологія рекомбінантних ДНК. Плазміди-вектори як засіб клонування чужерідних генів. Основні складові частини генетичного вектора. Генетичні вектори для трансформації: плазміди, косміди, штучні хромосоми. Бінарні вектори для агробактеріальної трансформації рослин. Гени в межах Т-ДНК: селективні, маркерні та цільові гени. Регуляторні елементи, які забезпечують експресію перенесених генів в рослинній клітині. Конструювання векторів на основі вірусів рослин. Сучасні методи клонування: Golden gate, Gateway Cloning, Gibson Assembly та ін. CRISPR-Cas система та інші технології редагування геному.

Тема 3. Мікробіологічні основи біотехнології. Клітинна біологія та генетична інженерія бактерій (4 години).

Мікроорганізми в біотехнології. Ферментаційні процеси: промислове використання ферментації для виробництва алкоголю, органічних кислот, антибіотиків. Біотехнологія хлібовиробництва. Бродильні виробництва. Біохімія бродіння. Біореактори: типи біореакторів та їх застосування. Методи культивування мікроорганізмів: підтримання стерильності, оптимізація умов культивування. Особливості експресії рекомбінантної ДНК в мікробних системах та способи її регуляції. Оптимізація експресії генів, клонованих у прокаріотичних системах. Експресія генів за участю сильних регульованих промоторів. Оптимізація кодонного складу. Стабілізація білків.

Тема 4. Основні напрямки клітинної біології та генетичної інженерії рослин (12 годин).

Генетична трансформація та клонування рослин. Клітинна інженерія рослин: культура клітин (протопластів) органів та тканин рослин. Соматична

гібридизація. Асиметрична гібридизація. Методи селекції соматичних гібридів. Використання мутантних та генетично модифікованих батьківських рослин. Генетична трансформація рослин. Природні та модифіковані плазмиди агробактерій. Роль окремих частин Tі- та Rі-плазмід в процесі трансформації рослинних клітин. Ділянка вірулентності та T-ДНК. Роль рослинних білків в процесах транспорту ті інтеграції T-ДНК. Методи прямого введення чужорідної ДНК в рослинні клітини. Генетична трансформація пластоми. Особливості організації та експресії генетичного матеріалу пластид. Переваги проведення експресії чужорідних генів в пластидах. Способи генетичної трансформації пластоми. Вектори для введення чужорідної ДНК в пластом. Селективні маркерні гени, які використовують для відбору рослин з трансформованим пластомом.

Тема 5. Генетична трансформація та клонування тварин (4 години).

Методи введення гетерологічних генів в тваринні клітини. Вірусні вектори, що використовуються для введення трансгенів у клітини тварин. Генетична модифікація тварин для досліджень і терапії генетичних захворювань. Основні методи клонування тварин. Трансфер ядер соматичних клітин (SCNT): Клонування ембріональних стовбурових клітин. Створення моделей тварин для вивчення людських захворювань, виробництво органів для трансплантації (ксенотрансплантація), отримання біофармацевтичних препаратів.

Тема 6. Синтетична біологія і її зв'язок з сучасними технологіями (6 годин).

Що таке синтетична біологія? Розробка біологічних систем з передбачуваною поведінкою, які можна використовувати для вирішення складних проблем в різних галузях. Основні концепції синтетичної біології. Дизайн і синтез нових генетичних конструкцій. Конструювання штучних генетичних схем. Автономні біологічні системи. *Synthia* (бактерія Синтія) - штучно синтезований штам бактерії.

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 2.

Перспективи розвитку та практичне застосування біотехнології в різних галузях (26 годин).

Тема 7. Генетична інженерія антитіл. Імунологічні методи досліджень (4 години).

Будова антитіл. Розробка технологій отримання моноклональних антитіл. Гібридомний та дисплейний методи отримання антитіл. Гуманізація антитіл. Вибір системи експресії для антитіл. Основні типи серологічних реакцій та їх використання в діагностиці. Імуноелектрофорез. Метод імунофлюоресценції. Імуноферментний аналіз та вестерн блот: методологія та застосування в біотехнології.

Тема 8. Медична біотехнологія: генна та клітинна терапія, фармакогенетика, персоналізована медицина (8 годин).

Екзогенна генна терапія. Редагування геному. Генна терапія для лікування спадкових та онкологічних захворювань. Генна терапія *in vivo*. Клітинна терапія. Використання стовбурових клітин. Використання модифікованих імунних клітин для лікування онкологічних захворювань. Ідентифікація генетичних маркерів, що вказують на ефективність або токсичність певних лікарських засобів для конкретної людини. Індивідуалізація лікування на основі генетичного профілю пацієнта. Розробка таргетних терапій.

Тема 9. Біофармацевтичні продукти на основі трансгенних рослин та отримані методом транзійтної експресії в рослинах (4 години).

Використання рослин як "фабрик" для синтезу біомолекул як напрям в біотехнології. Біотехнологічні рослини для виробництва різних біофармацевтичних продуктів, таких як антитіла, вакцини, гормони, ферменти, та інші терапевтичні білки. Їстівні вакцини. Індуцибельні та тканиноспецифічні промотори, переваги їх використання для біофармінгу.

Транзійтна експресія та її використання для синтезу фармацевтичних білків в рослинах. Система MagnICON. Синтез в рослинах терапевтичних антитіл та субоденичних вакцин.

Тема 10. Біотехнологія в енергетиці - виробництво біопалива (4 години).

Біологічні процеси для створення відновлюваних джерел енергії. Отримання екологічно чистої енергії. Біогаз, біодизель і біоетанол. Біотехнологічні методи оптимізації процесів ферментації для підвищення виходу біоетанолу та біодизеля з сировини. Отримання і використання трансгенних рослин як джерела біопалива. Генетичне поліпшення рослин для підвищення їх продуктивності та збільшення вмісту компонентів для виробництва біопалива. Збільшення ефективності процесу фотосинтезу. Генетична інженерія фотосинтетичних шляхів.

Тема 11. Трансгенні технології у рослинництві: досягнення та перспективи.

Створення ГМ рослин для підвищення врожайності, стійкості до шкідників та хвороб. Отримання безмаркерних трансгенних рослин. Цисгенез. Використання генетично модифікованих рослин для відновлення екосистем, біоремедіації, відновлення деградованих та забруднених земель. Збільшення ефективності процесу фотосинтезу методами генетичної інженерії. Метаболічна інженерія. РНК-інтерференція як одна зі стратегій в генетичній інженерії рослин та захисту рослин від шкідників.

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

№ з/п	Назва	лекції	Кількість годин		
			се мі на ри	пр ак ти чні	сам на роб
	Змістовий модуль 1 Теоретична та методична основа сучасної біотехнології. Методи клітинної біології та генетичної інженерії				
1	Тема 1. Історія розвитку та основні етапи становлення біотехнології	2	-	-	-
2	Тема 2. Методи молекулярного клонування як основний інструмент для внесення цілеспрямованих змін у геном	4		-	2
3	Тема 3. Мікробіологічні основи біотехнології. Клітинна біологія та генетична інженерія бактерій.	2	-	-	2
4	Тема 4. Основні напрямки клітинної біології та генетичної інженерії рослин	6	4	-	2
5	Тема 5. Генетична трансформація та клонування тварин.	2		-	2
6	Тема 6. Синтетична біологія і її зв'язок з сучасними технологіями.	2	2		2
Разом за змістовим модулем 1		18	6	-	10
	Змістовий модуль 2. Перспективи розвитку та практичне застосування біотехнології в різних галузях.				
6	Тема 7. Генетична інженерія антитіл. Імунологічні методи досліджень.	2	-	-	2
7	Тема 8. Медична біотехнологія: генна та клітинна терапія, фармакогенетика, персоналізована медицина.	4	2	-	2
8	Тема 9. Біофармацевтичні продукти на основі трансгенних рослин та отримані методом транз'єнтної експресії в рослинах.	2		-	2
9	Тема 10. Біотехнологія в енергетиці - виробництво біопалива.	2		-	2
10	Тема 11. Трансгенні технології та редагування геному у рослинництві: досягнення та перспективи.	2	2	-	2
Разом за змістовим модулем 2		12	4	-	10
ВСЬОГО		30	10	-	20

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

Лекцій – **30** годин

Семінари – **10** годин

Самостійна робота – **20** годин

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 1.

Теоретична та методична основа сучасної біотехнології. Методи клітинної біології та генетичної інженерії (34 годин)

Тема 1. Історія розвитку та основні етапи становлення біотехнології (2 години).

Лекція 1. Історія розвитку та основні етапи становлення біотехнології (2 години).

Література [1-4].

Тема 2. Методи молекулярного клонування як основний інструмент для внесення цілеспрямованих змін у геном (6 годин).

Лекція 2. Методи молекулярного клонування як основний інструмент для внесення цілеспрямованих змін у геном(2 години).

Лекція 3. Сучасні методи клонування: Golden gate, Gateway Cloning, Gibson Assembly (2 години).

Завдання для самостійної роботи – Самостійне вивчення літератури (2 години).

Література [4-6, 27, 28]

Тема 3. Мікробіологічні основи біотехнології. Клітинна біологія та генетична інженерія бактерій (2 години).

Лекція 4. Мікробіологічні основи біотехнології. Клітинна біологія та генетична інженерія бактерій (2 години).

Завдання для самостійної роботи – Самостійне вивчення літератури (2 години).

Література [1-4, 29]

Тема 4. Основні напрямки клітинної біології та генетичної інженерії рослин– (12 годин).

Лекція 5. Основні напрямки клітинної біології та генетичної інженерії рослин (2 години).

Лекція 6. Генетична трансформація рослин. Методи доставки трансгенів у рослинний геном (2 години).

Лекція 7. Генетична трансформація пластоми. Особливості організації та експресії генетичного матеріалу пластид(2 години).

Семінар 1. Дизайн генетичного вектора, селективні та репортерні гени, що використовуються для генетичної трансформації рослин (2 години).

Семінар 2. Методи підтвердження трансгенної природи та аналізу трансгенних рослин (2 години).

Завдання для самостійної роботи – Самостійне вивчення літератури (2 години).

Література [1-5, 8, 10, 11, 17, 21, 22, 24, 25]

Тема 5. Генетична трансформація та клонування тварин (4 години).

Лекція 8. Генетична трансформація та клонування тварин (2 години).

Завдання для самостійної роботи – Самостійне вивчення літератури – 2 год.

Література [1-4, 12- 14]

Тема 6. Синтетична біологія та її зв'язок з сучасними технологіями (4 години).

Лекція 9. Синтетична біологія та її зв'язок з сучасними технологіями (2 години).

Семінар 3.

Завдання для самостійної роботи – Самостійне вивчення літератури – 2 год.

Література [15, 16]

ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 2.

Перспективи розвитку та практичне застосування біотехнології в різних галузях (26 годин).

Тема 7. Генетична інженерія антитіл. Імунологічні методи досліджень (4 години).

Лекція 10. Генетична інженерія антитіл. Імунологічні методи досліджень (2 години).

Завдання для самостійної роботи – Самостійне вивчення літератури – 2 год.

Література [5, 17, 30]

Тема 8. Медична біотехнологія: генна та клітинна терапія, фармакогенетика, персоналізована медицина.

Лекція 11. Генна та клітинна терапія.

Лекція 12. Розробка таргетних терапій, персоналізована медицина.

Семінар 4. Редагування геному: ризики, перспективи та етичні питання.

Завдання для самостійної роботи – Самостійне вивчення літератури – 2 год.

Література [5, 31-34]

Тема 9. Біофармацевтичні продукти на основі трансгенних рослин та отримані методом транзійентної експресії в рослинах (2 години).

Лекція 13. Біофармацевтичні продукти на основі трансгенних рослин та отримані методом транзійентної експресії в рослинах (2 години).

Завдання для самостійної роботи – Самостійне вивчення літератури (2 години).

Література [18, 19, 23, 34-38]

Тема 10. Біотехнологія в енергетиці - виробництво біопалива (2 години).

Лекція 14. Біотехнологія в енергетиці - виробництво біопалива (2 години).

Завдання для самостійної роботи – Самостійне вивчення літератури (2 години).

Література [9, 39, 40]

Тема 11. Трансгенні технології та редагування геному у рослинництві: досягнення та перспективи (2 години).

Лекція 15. Трансгенні технології та редагування геному у рослинництві: досягнення та перспективи (2 години).

Завдання для самостійної роботи – Самостійне вивчення літератури (2 години).

Література [1, 2, 10, 11, 20, 21, 24, 41, 42]

Семінар 5. Модульна контрольна робота – 2 год. Залік.

КОНТРОЛЬ ЗНАНЬ І РОЗПОДІЛ БАЛІВ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЗДОБУВАЧІ

Контроль здійснюється за модульно-рейтинговою системою. У змістовий модуль 1 входять теми 1-4, у змістовий модуль 2 – теми 5-8. 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: усне опитування, тестовий контроль, самооцінювання, перевірка практичних навичок.

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		
	20	20	20	20	20	100
Сума	40		40		20	100

Для аспірантів, які набрали за результатами поточного контролю у двох змістових модулях сумарно меншу кількість балів, ніж критичний мінімум 40 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	

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна література

1. Біотехнологія рослин : [навчальний посібник] / Т.М. Сатарова, О.Є. Абраїмова, А.І. Вінніков, А.В. Черенков. – Дніпропетровськ : Адверта, 2016. – 136 с.
2. Мельничук М. Д., Новак Т. В., Кунах В. А. Біотехнологія рослин: підручник. Київ: Поліграф Консалтинг, 2003. - 520 с.
3. Галяс В.Л., Колотницький А. . Біохімічний і біотехнологічний словник. Львів:Оріяна-Нова, 2006. - 468 с
4. Ніколайчук В.І., Горбатенко І.Ю. Генетична інженерія: Підручник для студентів біол. спеціальностей вищих навчальних закладів освіти.- Ужгород, 1999.
5. Сиволоб А.В. Молекулярна біологія : підручник // А.В. Сиволоб. – К. : Видавничо-поліграф. центр “Київський університет”, 2008. – 384 с. ISBN 978-966-439-068-9.
6. Компанець Т. Віруси як вектори. Курс лекцій., Київ, 2007. - 84 с.
7. Кушнір Г. П., Сарнацька В. В. Мікроклональне розмноження рослин. Київ: Наукова думка, 2005. 272 с.

8. Мусієнко М. М., Панюта О. О. Культура ізольованих клітин, тканин і органів рослин. Київ: Фітоцентр, 2001. 48 с.
9. Біологічні ресурси і технології виробництва біопалива: монографія / Блюм Я.Б., Гелетука Г.Г., Григорюк І.П., Дмитрук К.В., Дубровін В.О., Ємець А.І., Калетнік Г.М., Мельничук М.Д., Мироненко В.Г., Рахметов Д.Б., Сибірний А.А., Циганков С.П. – К.: «Аграр Медіа Груп», 2010. – 408 с.
10. Rahman S.U., Khan M.O., Ullah R. *et al.* (2024). *Agrobacterium*-Mediated Transformation for the Development of Transgenic Crops; Present and Future Prospects. *Mol Biotechnol.* **66**: 1836–1852 <https://doi.org/10.1007/s12033-023-00826-8>
11. Zhang D, Zhang Z, Unver T, Zhang B.J. (2020) CRISPR/Cas: A powerful tool for gene function study and crop improvement. *Adv Res.* 29:207-221. doi: 10.1016/j.jare.2020.10.003.
12. Forabosco F., Löhmus M., Rydhmer L., Sundström L.F. (2013). Genetically modified farm animals and fish in agriculture. *Livestock Science.* **153** (1–3): 1–9. doi:10.1016/j.livsci.2013.01.002
13. Petersen B. (2017) Basics of genome editing technology and its application in livestock species. *Reprod Domest Anim.* 52 (3):4-13. doi: 10.1111/rda.13012.
14. Forabosco F, Löhmus M, Rydhmer L, Sundström LF (2013). Genetically modified farm animals and fish in agriculture: A review. *Livestock Science.* **153** (1–3): 1–9. doi:10.1016/j.livsci.2013.01.002
15. Hanczyc M.M. (2020) Engineering Life: A Review of Synthetic Biology. *Artificial Life* 26 (2): 260—273. doi:10.1162/artl_a_00318
16. Wang Q., Parrish A.R., Wang L. (2009). Expanding the genetic code for biological studies. *Chemistry & Biology.* 16 (3): 323–36. doi:10.1016/j.chembiol.2009.03.001
17. Kipriyanov S.M., Le Gall F. (2004) Generation and production of engineered antibodies. *Mol Biotechnol.* 26(1):39-60. doi: 10.1385/MB:26:1:39.
18. Marillonnet S., Giritch A., Gils M., Kandzia R. (2004) *In planta* engineering of viral RNA replicons: Efficient assembly by recombination of DNA modules delivered by *Agrobacterium*. *PNAS.* 101 (18): 6852-6857.
19. Leroux-Roels I., Maes C., Joye J., Jacobs B., Jarczowski F., Diessner A., et al. (2022). A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating phase I trial to evaluate safety and immunogenicity of a plant-produced, bivalent, recombinant norovirus-like particle vaccine. *Front. Immunol.* 13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1021500
20. Van Der Straeten D., Bhullar N.K., De Steur H., Gruissem W., MacKenzie D., Pfeiffer W., Bouis H. (2020). Multiplying the efficiency and impact of biofortification through metabolic engineering. *Nature Communications,* 11(1), 5203.
21. Torti S., Schlesier R., Thümmeler A., Bartels D., Römer P., Koch, B., ... & Gleba Y. (2021). Transient reprogramming of crop plants for agronomic performance. *Nature Plants,* 7(2): 159-171.
22. Denkovskienė E., Paškevičius Š., Stankevičiūtė J., Gleba Y., & Ražanskienė, A. (2020). Control of T-DNA transfer from *Agrobacterium tumefaciens* to plants

based on an inducible bacterial toxin-antitoxin system. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 33(9): 1142-1149.

23. Venkataraman S., Shoaeb E., Hefferon, K. (2022). Plant Virus-Based Expression Vectors and their Applications in Foreign Protein/Antigen Expression. In *Applications in Plant Biotechnology* (pp. 276-295)

24. Saurabh S., Vidyarthi A.S., Prasad D. (2014) RNA interference: concept to reality in crop improvement. *Planta*. 239 (3):543–64. doi:10.1007/s00425-013-2019-5

25. Woodson J.D., Chory J. (2008) Coordination of gene expression between organellar and nuclear genomes *Nat. Rev. Genet.* 9:383–395. doi: 10.1038/nrg2348.

26. Yagi Yu., Shiina T. (2014) Recent advances in the study of chloroplast gene expression and its evolution. *Front Plant Sci.* 5:61. doi: [10.3389/fpls.2014.00061](https://doi.org/10.3389/fpls.2014.00061)

Додаткова література.

27. Engler C., Marillonnet S. Combinatorial DNA assembly using Golden Gate cloning. *Methods Mol Biol.* 2013;1073:141-56. doi: 10.1007/978-1-62703-625-2_12.PMID: 23996445

28. Marillonnet S., Grützner R. (2020) Synthetic DNA Assembly Using Golden Gate Cloning and the Hierarchical Modular Cloning Pipeline. *Curr Protoc Mol Biol.* 130(1):e115. doi: 10.1002/cpm.b.115.

29. Demain A.L. (2000). Microbial biotechnology. *Trends in biotechnology.* 18(1) p. 26-31. doi.org/10.1016/S0167-7799(99)01400-6

30. S. L. Morrison, L. Wims, S. Wallick, L. Tan, and V. T. Oi (1987) Genetically engineered antibody molecules and their application, *Annals of the New York Academy of Sciences.* 507 (2010) 187-198. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb45801.x

31. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., Ghassemi S., Milone M.C. (2018) CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science* T. 359, № 6382. с. 1361—1365. doi:10.1126/science.aar6711

32. Rath JA, Arber C. (2020) Engineering Strategies to Enhance TCR-Based Adoptive T Cell Therapy. *Cells.* 2020 9(6):1485. doi: 10.3390/cells9061485.

33. Рушковський С.Р. Фармакогенетика. Курс лекцій. Для студентів першого курсу магістратури ННЦ “Інститут біології”. - Київ, 2013. - 116 с.

34. Lakshmi, P. S., Verma, D., Yang, X., Lloyd, B., and Daniell, H. (2013). Low cost tuberculosis vaccine antigens in capsules: expression in chloroplasts, bio-encapsulation, stability and functional evaluation in vitro. *PloS One* 8, e54708. doi: 10.1371/ journal.pone.0054708

35. Phoolcharoen W, Bhoo SH, Lai H, Ma J, Arntzen CJ, Chen Q, Mason HS. (2011) Expression of an immunogenic Ebola immune complex in *Nicotiana benthamiana*. *Plant Biotechnol J.* 9(7):807-16. doi: 10.1111/j.1467-7652.2011.00593

36. Miranda, E. C., Ruiz-Cabello, M. V. C., & Hurtado, M. C. (2020). Food biopharmaceuticals as part of a sustainable bioeconomy: Edible vaccines case study. *New Biotechnology*, 59, 74-79.

37. Yuliya M. Dyo, Saul Purton. (2018) The algal chloroplast as a synthetic

biology platform for production of therapeutic proteins. *Microbiology* 164:2, pages 113-121.

38. Kurup, V. M., & Thomas, J. (2020). Edible vaccines: Promises and challenges. *Molecular biotechnology*, 62(2), 79-90. doi: 10.1007/s12033-019-00222-1.

39. Arefin, M. A., Rashid, F., & Islam, A. (2021). A review of biofuel production from floating aquatic plants: an emerging source of bio-renewable energy. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, 15(2), 574-591.

40. Melendez, J. R., Mátyás, B., Hena, S., Lowy, D. A., & El Salous, A. (2022). Perspectives in the production of bioethanol: A review of sustainable methods, technologies, and bioprocesses. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 160, 112260.

41. Metje-Sprink J, Menz J, Modrzejewski D and Sprink T (2019) DNA-Free Genome Editing: Past, Present and Future. *Front. Plant Sci.* 9:1957. doi: 10.3389/fpls.2018.01957

42. Sedeek, K. E., Mahas, A., & Mahfouz, M. (2019). Plant genome engineering for targeted improvement of crop traits. *Frontiers in plant science*, 10, 114. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00114>