

# НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

Інститут клітинної біології та генетичної інженерії

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ІКБГІ НАН України,  
академік НАН України



Микола КУЧУК

9 березня 2023 р.

## РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

**Механізми молекулярного клонування, експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків в рослинних системах**

для здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії

галузь знань 09 «Біологія»

спеціальність 091 «Біологія та біохімія»

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

КИЇВ – 2023

Робоча програма навчальної дисципліни «Механізми молекулярного клонування, експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків в рослинних системах» 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».

7 березня 2023 року – 13 с.

**Укладач програми:**

Юрій СИМОНЕНКО,

с.н.с. відділу генетичної інженерії

ІКБГІ НАН України, к.б.н.



(підпис)

Робоча програма схвалена на засіданні вченої ради ІКБГІ НАН України (протокол № 7 від 27 липня 2021 року).

В зв'язку з внесенням змін до переліку галузей знань і спеціальностей, за якими здійснюється підготовка здобувачів вищої освіти (постанова КМУ від 16 грудня 2022 р. № 1392), внесено відповідні зміни до робочої програми дисципліни «Механізми молекулярного клонування, експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків в рослинних системах», що схвалено на засіданні вченої ради ІКБГІ НАН України (протокол № 2 від 7 березня 2023 року).

Робоча програма розглянута та схвалена на засіданні відділу генетичної інженерії ІКБГІ НАН України.

Завідувач відділу акад. НАН України



Микола КУЧУК

(підпис)

6 березня 2023 р.

## ВСТУП

Навчальна дисципліна «Механізми молекулярного клонування, експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків в рослинних системах» 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» та «Радіобіологія» і є навчальною дисципліною за вибором аспірантів.

Викладається на II курсі аспірантури в обсязі – 40 годин (1,33 кредити ECTS), з них: лекції та практичні роботи – 30 годин, семінари – 4 години, самостійна робота – 6 годин. У курсі передбачено два змістових модулі. Дисципліна завершується диференційованим заліком.

**Предметом вивчення даної дисципліни** є основи білкової інженерії, а саме механізми молекулярного клонування, експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків в рослинних системах.

**Міждисциплінарні зв'язки:** Навчальна дисципліна «Механізми молекулярного клонування, експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків в рослинних системах» є базовою для засвоєння знань та вмінь у системі професійної підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії галузі знань 09 «Біологія»; за спеціальністю 091 Біологія; за профілями підготовки «Біотехнологія», «Цитологія, клітинна біологія, гістологія», «Радіобіологія».

### 1. Мета, завдання та програмні результати навчання

**Мета дисципліни:** – Метою навчального курсу «Механізми молекулярного клонування, експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків в рослинних системах» є ознайомлення аспірантів з базовими поняттями, сучасними стратегіями, підходами та методами молекулярної, генетичної та білкової інженерії: основні завдання молекулярного клонування (конструювання генетичних векторів для експресії гетерологічних генів); методи експресії гетерологічних генів; отримання та аналіз стабільно і транзійтно генетично модифікованих рослин (методи введення чужорідної ДНК в рослинні клітини та організми); методи аналізу та виділення рекомбінантних білків із рослин; застосування рекомбінантних білків; переваги та недоліки застосування продуктів білкової інженерії.

#### **Завдання курсу:**

1. сформувати уявлення про сучасні методи та основні напрямки молекулярної, генетичної та білкової інженерії рослин;
2. познайомити з перевагами та недоліками різноманітних методів молекулярного клонування, експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків в рослинних системах;
3. дати аспірантам уявлення про сучасні тенденції в біотехнології рослин для майбутньої професійної орієнтації.

## **Результати навчання:**

В результаті вивчення навчальної дисципліни аспірант повинен:

### **знати:**

- основні методи молекулярної, генетичної та білкової інженерії рослин;
- основні рослинні біотехнологічні системи продукції рекомбінантних білків;
- основні методи молекулярного клонування та експресії гетерологічних генів;
- переваги та ризики, пов'язані з використанням продуктів білкової інженерії, а саме рекомбінантних білків, в біотехнологічному виробництві;

### **вміти:**

- обирати методи молекулярної, генетичної та білкової інженерії для вирішення певної дослідницької задачі;
- оцінювати, які нові рослинні системи для експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків можна створити за допомогою того чи іншого методу;
- проводити аналіз отриманих рослинних об'єктів;
- проводити інформаційний пошук та самостійно вивчати наукову літературу, в якій описані досягнення сучасної біотехнології рослин, аналізувати та інтерпретувати опубліковані результати;
- вести наукові дискусії з питання значення та ролі рекомбінантних білків для людини.

### **володіти:**

- методами молекулярної, генетичної та білкової інженерії рослин;
- навичками самостійної роботи з науковою літературою;
- навичками пошуку та аналізу наукової інформації в мережах.

## **ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

### **ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ - Генетична інженерія рослин**

**ТЕМА 1.** Біотехнологія, генетична та білкова інженерія рослин: основні завдання та шляхи їх досягнення (**2 години**)

**ТЕМА 2.** Молекулярне клонування та створення генетичних конструкцій, які використовують для генетичної трансформації рослин (**4 години**)

**ТЕМА 3.** Методи введення чужорідної ДНК в рослинні клітини (**4 години**)

**ТЕМА 4.** Стабільна та транзійтна генетична трансформація позаядерних геномів (**2 години**)

**ТЕМА 5.** Методи аналізу біотехнологічних рослин (**2 години**)

Самостійна робота – **2 години**.

Семінар – **2 години**.

### **ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ - Білкова інженерія рослин**

**ТЕМА 6.** Використання рослинних систем *in vitro* в біотехнології (**4 години**)

**ТЕМА 7. Стабільна експресія чужорідних генів в рослинних системах та застосування біотехнологічних рослин (4 години)**

**ТЕМА 8. Рослинні системи експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків (2 години)**

**ТЕМА 9. Транзйєнтна експресія чужорідних генів в рослинних системах (2 години)**

**ТЕМА 10. Шляхи підвищення ефективності експресії перенесених генів в рослинах (2 години)**

**ТЕМА 11. Методи аналізу та виділення рекомбінантних білків із рослин (2 години)**

**Самостійна робота – 4 години.**

**Семінар – 2 години.**

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

| №<br>з/п                     | Назва                                                                                                                      | Кількість годин |          |           |                      |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------|-----------|----------------------|
|                              |                                                                                                                            | лекції          | семінари | практичні | самостійна<br>робота |
|                              | Змістовий модуль 1<br>“Генетична інженерія рослин”                                                                         |                 |          |           |                      |
| 1                            | Тема 1. Біотехнологія, генетична та білкова інженерія рослин: основні завдання та шляхи їх досягнення                      | 2               | -        | -         | -                    |
| 2                            | Тема 2. Молекулярне клонування та створення генетичних конструкцій, які використовують для генетичної трансформації рослин | 4               | -        | -         | -                    |
| 3                            | Тема 3. Методи введення чужорідної ДНК в рослинні клітини                                                                  | 4               | -        | -         | 2                    |
| 4                            | Тема 4. Стабільна та транзйентна генетична трансформація позаядерних геномів                                               | 2               | -        | -         | -                    |
| 5                            | Тема 5. Методи аналізу біотехнологічних рослин                                                                             | 2               | 2        | -         | -                    |
| Разом за змістовим модулем 1 |                                                                                                                            | 14              | 2        | -         | 2                    |
|                              | Змістовий модуль 2<br>“Білкова інженерія рослин”                                                                           |                 |          |           |                      |
| 7                            | Тема 6. Використання рослинних систем <i>in vitro</i> в біотехнології                                                      | 4               | -        | -         | 2                    |
|                              | Тема 7. Стабільна експресія чужорідних генів в рослинних системах та застосування біотехнологічних рослин                  | 4               | -        | -         | 2                    |
| 8                            | Тема 8. Рослинні системи експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків                                 | 2               | -        | -         | -                    |
| 9                            | Тема 9. Транзйентна експресія чужорідних генів в рослинних системах                                                        | 2               | -        | -         | -                    |
| 10                           | Тема 10. Шляхи підвищення ефективності експресії перенесених генів в рослинах                                              | 2               | -        | -         | -                    |
| 11                           | Тема 11. Методи аналізу та виділення рекомбінантних білків із рослин                                                       | 2               | 2        | -         | -                    |
| Разом за змістовим модулем 2 |                                                                                                                            | 16              | 2        | -         | 4                    |
| ВСЬОГО                       |                                                                                                                            | 30              | 4        | -         | 6                    |

Загальний обсяг – 40 годин (1,33 кредити ECTS), у тому числі:

Лекцій – 30 годин

Семінари – 4 години

Самостійна робота – 6 годин

## **ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 1**

### **Генетична інженерія рослин**

**ТЕМА 1.** Біотехнологія, генетична та білкова інженерія рослин: основні завдання та шляхи їх досягнення (2 години)

**Лекція 1.** Біотехнологія, генетична та білкова інженерія рослин: основні завдання та шляхи їх досягнення - 2 години.

Основні напрямки біотехнології, генетичної та білкової інженерії рослин. Біотехнологічні рослини, генетично модифіковані рослини, культури рослинних клітин та органів *in vitro*. Переваги та недоліки використання рослинних систем в біотехнологічному виробництві. Вивчення впливу продуктів генетичної та білкової інженерії на здоров'я людей та стан довкілля

**Рекомендована література:** [1,2,5,9-11]

**ТЕМА 2.** Молекулярне клонування та створення генетичних конструкцій, які використовують для генетичної трансформації рослин (4 години)

**Лекція 2.** Методи та механізми молекулярного клонування та створення генетичних конструкцій - 2 години.

Методи молекулярного клонування. Механізми молекулярного клонування. Ферменти рестрикції (рестриктази). Лігази. Метод клонування «Golden Gate».

**Рекомендована література:** [1-4]

**Лекція 3.** Генетичні вектори, які використовують для стабільної та транзійтної трансформації рослин - 2 години.

Вектори, які використовують для генетичної трансформації рослин: бінарні та коінтегративні. Основні складові вектора. Гени Т-ДНК: селективні та маркерні гени, цільові гени. Конструювання векторів на основі вірусів рослин. Вектори, які використовують для стабільної та транзійтної генетичної трансформації рослин.

**Рекомендована література:** [1-4,7]

**ТЕМА 3.** Методи введення чужорідної ДНК в рослинні клітини (4 години).

**Лекція 4.** Агробактерії - як основний інструмент генетичної інженерії рослин - 2 години.

*Agrobacterium tumefaciens* та *A. rhizogenes*: особливості життєдіяльності. Корончаті гали та бородаті корені: механізм утворення пухлин у рослин. Природні та модифіковані плазміди агробактерій. Ti- та Ri-плазміди та їх роль в процесі трансформації рослинних клітин. Т-ДНК та ділянка вірулентності. Роль рослинних білків в процесах транспорту та інтеграції Т-ДНК.

**Рекомендована література:** [1-4]

**Лекція 5.** Методи прямого введення чужорідної ДНК в рослинні клітини - 2 години.

Біобалістичний метод (гармата). Електропорація. Введення ДНК за допомогою поліетиленгліколя. Мікроін'єкція ДНК.

**Рекомендована література: [1-4]**

**ТЕМА 4.** Стабільна та транз'єнтна генетична трансформація позаядерних геномів (2 години)

**Лекція 6.** Стабільна та транз'єнтна генетична трансформація позаядерних геномів – 2 години.

Особливості організації та експресії генетичного матеріалу позаядерних геномів. Переваги проведення експресії чужорідних генів в органелах. Способи генетичної трансформації позаядерних геномів. Вектори для введення чужорідної ДНК в позаядерні геноми. Селективні маркерні гени, які використовують для відбору рослин з трансформованими органелами.

**Рекомендована література: [1-4]**

**ТЕМА 5.** Методи аналізу біотехнологічних рослин (2 години).

**Лекція 7.** Методи аналізу біотехнологічних рослин - 2 години.

Методи доведення наявності перенесених генів. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Блот-гібридизація ДНК за методом Саузерна. Дослідження експресії перенесених генів на рівні транскрипції (ПЛР у комбінації зі зворотною транскрипцією, нозерн-блот гібридизація) та трансляції (вестерн-блот гібридизація, аналіз продуктів маркерних генів, визначення активності цільових білків).

**Рекомендована література: [1-4]**

Самостійна робота – 2 години.

Семінар – 2 години.

## **ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 2**

### **Білкова інженерія рослин**

**ТЕМА 6.** Використання рослинних систем *in vitro* в біотехнології (4 години).

**Лекція 8.** Недиференційовані рослинні клітинні культури як джерело вторинних метаболітів та рекомбінантних білків – 2 години.

Суспензійні та калусні культури недиференційованих рослинних клітин. Накопичення цінних вторинних метаболітів в рослинних культурах. Шляхи підвищення продуктивності рослинних культур. Рослинні культури як джерело рекомбінантних білків.

**Рекомендована література: [5,6,8]**

**Лекція 9.** Культури трансгенних коренів як джерело вторинних метаболітів та рекомбінантних білків – 2 години.

Бородаті корені та отримання їх культур. Утворення нових вторинних метаболітів. Переваги культур трансгенних коренів з точки зору продукції рекомбінантних білків: генетична стабільність та секреція цільового білка.

**Рекомендована література: [5,6,8]**

**ТЕМА 7.** Стабільна експресія чужорідних генів в рослинних системах та застосування біотехнологічних рослин (4 години).

**Лекція 10.** Застосування біотехнологічних рослин в наукових дослідженнях – 2 години.

Вивчення функцій окремих генів. Експресія нових генів або супер-експресія введених додаткових генів рослини. Пригнічення експресії власних генів рослини шляхом транскрипції в антисенс-орієнтації або індукції пост-транскрипційного замовчування. Вивчення функцій регуляторних елементів: промоторів, нетрансльованих ділянок транскриптів, сигналів внутрішньоклітинної локалізації білків. Дослідження міжбілкових взаємодій.

**Рекомендована література:** [1-5]

**Лекція 11.** Застосування генетично модифікованих рослин в біотехнологічному виробництві – 2 години.

Створення сортів сільськогосподарських рослин з новими ознаками. Гени, які надають рослинам стійкості до гербіцидів, шкідників та хвороб. Рослини як продуценти фармацевтично цінних білків. Приклади фізіологічно активних білків, отриманих в рослинах.

**Рекомендована література:** [1,9-13]

**ТЕМА 8.** Рослинні системи експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків (2 години)

**Лекція 12.** Рослинні системи як джерело рекомбінантних білків та методи їх накопичення в рослинних системах – 2 години.

Переваги виробництва рекомбінантних білків в рослинних системах. Основні системи експресії гетерологічних генів та продукції рекомбінантних білків. Системи продукції рекомбінантних білків. Підходи, які дозволяють досягти високого рівня експресії цільового рекомбінантного білку: клонування, вдосконалення генетичних векторів, стабільна трансформація, трансформація пластоми, транзійтна експресія. Методи очищення рекомбінантних білків. Афінна хроматографія з використанням білкових міток. Істивні вакцини.

**Рекомендована література:** [1,9-13]

**ТЕМА 9.** Транзійтна експресія чужорідних генів в рослинних системах (2 години)

**Лекція 13.** Транзійтна експресія чужорідних генів в рослинних системах – 2 години.

Використання для продукції рекомбінантних білків інтактних рослин Явище тимчасової (транзійтної) експресії перенесених генів. Переваги транзійтної експресії з точки зору дослідницької роботи та біотехнологічного виробництва. Способи проведення транзійтної експресії чужорідних генів в рослинах. Продукція в рослинах антитіл, компонентів вакцин, інших терапевтичних білків.

**Рекомендована література:** [1,2,9-13]

**ТЕМА 10.** Шляхи підвищення ефективності експресії перенесених генів в рослинах (2 години)

**Лекція 14.** Шляхи підвищення ефективності експресії перенесених генів в рослинах – 2 години.

Регуляторні елементи, які забезпечують експресію перенесених генів в рослинній клітині. Фактори, які перешкоджають накопиченню високих кількостей рекомбінантних білків в рослинах. Пост-транскрипційне замовчування генів. Внутрішньоклітинні протеїнази. Конструювання векторів для високоефективної експресії перенесених генів. Використання сигналів внутрішньоклітинної локалізації цільових білків та супресорів замовчування генів. Етапи біосинтезу білка. Процесинг мРНК, сплайсинг, поліаденілування і термінація транскрипції.

**Рекомендована література:** [1,2,9-13]

**ТЕМА 11.** Методи аналізу та виділення рекомбінантних білків із рослин (2 години)

**Лекція 15.** Методи аналізу та виділення рекомбінантних білків із рослин – 2 години.

Аналіз ядерного геному. Цитогенетичні дослідження. Визначення ізоформ ферментів. Вивчення організації геномів хлоропластів та мітохондрій. Аналіз ДНК за допомогою ендонуклеаз рестрикції, ПЛР, блот-гібридизації. Аналіз вторинних метаболітів

**Рекомендована література:** [1,2,9-13]

Самостійна робота – 4 години.

Семінар – 2 години.

### **КОНТРОЛЬ ЗНАНЬ І РОЗПОДІЛ БАЛІВ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЗДОБУВАЧІ**

Контроль здійснюється за модульно-рейтинговою системою. У змістовий модуль 1 входять теми 1-5, у змістовий модуль 2 – теми 6-11. 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.

**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     | 40        | 100               |
| <b>Сума</b>                 | <b>30</b>          |        | <b>30</b>          |        | <b>40</b> | <b>100</b>        |

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

Підсумковий контроль проводиться на останньому семінарі 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<br>(бали за освітню діяльність) | Оцінка<br>ЄKTC/ECTS | Оцінка за національною<br>шкалою (National grade) |
|--------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------|
| 90 – 100                                         | <b>A</b>            | <b>відмінно (Excellent)</b>                       |
| 75 – 89                                          | <b>B</b>            | <b>добре (Good)</b>                               |
| 60 – 74                                          | <b>C</b>            | <b>задовільно (Satisfactory)</b>                  |
| 1 – 59                                           | <b>D</b>            | <b>незадовільно (Fail)</b>                        |

#### **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. Дубровна О.В., Моргун Б.В., Бавол А.В. Біотехнології пшениці: клітинна селекція та генетична інженерія. – Київ: Логос, 2014. – 375 с.
2. Моргун Б.В., Тищенко Е.Н. Молекулярные биотехнологии по повышению устойчивости культурных злаков к осмотическим стрессам. – Київ: Логос, 2014. – 221 с.
3. Волкова Н.Е. Молекулярно-генетичні дослідження ядерного геному кукурудзи. – Одеса: Астропринт, 2015. – 120 с.
4. Кунах В.А. Мобільні генетичні елементи і пластичність геному рослин. – Київ: Логос, 2013. – 288 с.
5. Кунах В.А. Біотехнологія лікарських рослин. Генетичні та фізіолого-

біохімічні основи. – Київ: Логос, 2005. – 730 с.

6. Кушнір Г.П., Сарнацька В.В. Мікроклональне розмноження рослин. - Київ: Наукова думка, 2005. – 270 с.

7. Компанець Т. Віруси як вектори. Курс лекцій. - Київ, 2007. – 84 с.

8. Smetanska I. Production of secondary metabolites using plant cell cultures. // Adv Biochem Eng Biotechnol. – 2008, Vol.111 – P.187-228.

9. Pharmaceutical biotechnology: concepts and applications / Gary Walsh. Wiley, Aug 20, 2007 - Science - 498 p.

10. Pharmaceutical biotechnology / edited by Michael J. Groves. . – 2 nd ed. Taylor & Francis, 2006, 411 p.

11. Pharmaceutical Biotechnology, Drug Discovery and Clinical Applications. Edited by O.Kayser & R.H.Meuller. 2004 Wiley Verlag & Co., Weinheim.

12. Post-translational Modification of Protein Biopharmaceuticals. The Editor Prof. Dr. Gary Walsh 2009 WILEY Verlag & Co., Weinheim, 370 p.

13. Industrial Pharmaceutical Biotechnology. Ed. By Heinrich Klefenz, 2002, Wiley, Verlag GmbH, 301 p.

### Додаткова література

14. Gelvin S.B. *Agrobacterium*-mediated plant transformation: the biology behind the "gene-jockeying" tool. // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 2004, Vol.67 - P.16-37.

15. Miki B., VcHugh S. Selectable marker genes i transgenic plants: applications, altenatives and biosafety // J. Biotech. – 2004, Vol.107 – P.193-232.

16. Streatfield S.J. Approaches to achieve high-level heterologous protein production in plants. // Plant Biotechnol. J. – 2007, Vol.5 – P.2-15.

17. Benchabane M., Goulet C., et al. Preventing unintended proteolysis in plant protein biofactories. // Plant Biotechnol J – 2008, Vol.6 - P.633-48.

18. Vanisree M., Lee C.-Y., Lo S.F. et al. Studies on the production of some important secondary metabolites from medicinal plants by plant tissue culture // Bot. Bull. Acad. Sin. – 2004, Vol.45 – P.1-22.

19. Chandran H, Meena M, Barupal T, Sharma K. Plant tissue culture as a perpetual source for production of industrially important bioactive compounds // Biotechnol Rep (Amst). – 2020 Apr 20; Vol.26 – e00450.

20. Larrick J.W., Thomas D.W. Producing proteins in transgenic plants and animals. // Curr. Opin. Biotechnol. – 2001, Vol.12 – P.411-418.

21. Daniell H., Streatfield S.J., Wycoff K. Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceuticals and edible vaccines in plants // Trends in Plant Sci. – 2001, Vol.6 – P.219–226.

22. Elenis et al. Advances in molecular techniques for the detection and quantification of genetically modified organisms // Anal Bioanal Chem – 2008, Vol.392 - P.347-354.

23. Marmioli et al. Methods for detection of GMOs in food and feed // Anal Bioanal Chem – 2008, Vol.392 - P.369-384.

24. Post-translational Modifications of Proteins: Tools for Functional Proteomics,

Second Edition, ed. By Christoph Kannicht, 2008 Humana Press, 390 p.

25. 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 Feb, Vol.37(2) – P.265-279.
26. Fischer R, Schillberg S, Hellwig S, Twyman RM, Drossard J. GMP issues for recombinant plant-derived pharmaceutical proteins // *Biotechnol Adv* – 2012 Mar-Apr, Vol.30(2) – P.434-439.
27. Huang TK, McDonald KA. Bioreactor systems for in vitro production of foreign proteins using plant cell cultures // *Biotechnol Adv* – 2012 Mar-Apr, Vol.30(2) – P.398-409.
28. Franconi R, Demurtas OC, Massa S. Plant-derived vaccines and other therapeutics produced in contained systems // *Expert Rev Vaccines* – 2010 Aug, Vol.9(8) - P.877-892.
29. Martina Dicker, Richard Strasser. Using glyco-engineering to produce therapeutic proteins // *Expert Opinion on Biological Therapy* – 2015, Vol.15(10) - P.1501-1516.
30. Eric Ezan, François Becher, François Fenaille. Assessment of the metabolism of therapeutic proteins and antibodies // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* – 2014, Vol.10(8) - P.1079-1091.
31. Renato Mastrangeli, Wolf Palinsky, Horst Bierau. Glycoengineered antibodies: towards the next-generation of immunotherapeutics // *Glycobiology* – 2019, Vol.29(3) – P.199-210.
32. Roy Jefferis. Antibody Posttranslational Modifications // *Biosimilars of Monoclonal Antibodies* – 2016, P.155-199.
33. Sanjeev K. Gupta, Pratyosh Shukla Gene editing for cell engineering: trends and applications // *Critical Reviews in Biotechnology* – 2017, Vol.37(5), P.672-684.
34. Yuliya M. Dyo, Saul Purton. The algal chloroplast as a synthetic biology platform for production of therapeutic proteins // *Microbiology* – 2018, Vol.164(2), P.113-121.
35. Yuan Lu. *Advances in Cell-Free Biosynthetic Technology*, Chapter 2 , Current Developments in Biotechnology and Bioengineering, Synthetic Biology, Cell Engineering and Bioprocessing Technologies, 2019, 23 p.