

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

Інститут молекулярної біології і генетики

ЗАТВЕРДЖЕНО

Вченою радою Інституту
молекулярної біології і генетики
НАН України, протокол № 9
від «20» грудня 2022 року

Голова вченої ради
Інституту молекулярної біології і
генетики НАН України,
академік НАН України



М.А. Тукало

ПРОГРАМА ВСТУПНОГО ІСПИТУ

до аспірантури

Інституту молекулярної біології і генетики НАН України
за спеціальністю 091 - Біологія та біохімія

*(галузь знань 09 – біологія; код галузі за міжнародною стандартною
класифікацією освіти – 0511 Biology)*

Київ 2022

РОЗДІЛ 1. МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ та БІОХІМІЯ

I. ВСТУПНА ЧАСТИНА

1. Молекулярна біологія, її характеристика як науки.

- а) Завдання молекулярної біології у пізнанні основних закономірностей життєдіяльності.
- б) Білки і нуклеїнові кислоти: загальне поняття про функції білків і нуклеїнових кислот. Структурна характеристика білків і нуклеїнових кислот як біополімерів. Рівні структурної організації біополімерів та їх біологічне значення. Надмолекулярні структури.

II. СТРУКТУРА І ВЛАСТИВОСТІ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ

1. Первинна структура нуклеїнових кислот.

- а) Нуклеотиди – мономери нуклеїнових кислот. Пуринові та піримідинові азотисті основи; кето-енольна таутомерія. Цукрові компоненти нуклеотидів та їх конформація. Нуклеотид: глікозидний зв'язок; фосфатний залишок, його положення. Різні типи нуклеотидів.
- б) Міжнуклеотидні зв'язки, полярність лінійного ланцюга.
- в) Хімічна деградація нуклеїнових кислот, специфічне розщеплення за певними нуклеотидами.
- г) Ензиматична деградація нуклеїнових кислот. Екзонуклеази та ендонуклеази. ДНКази та РНКази, нуклеотид-специфічні нуклеази.
- д) Екстракція нуклеїнових кислот і розділення ДНК та РНК. Принципи кількісного визначення нуклеїнових кислот. Ультрафіолетове поглинання нуклеїнових кислот і його застосування.

е) Кількісні співвідношення азотистих основ у нуклеїнових кислотах. Правила Чаргаффа. Видова специфічність складу ДНК і РНК. Фізичний метод визначення складу ДНК.

ж) Нуклеотидні послідовності нуклеїнових кислот. Методи секвенування нуклеїнових кислот: метод Максама-Гілберта та метод Сенгера. Автоматичні секвенатори, нова генерація автоматичних секвенаторів. Секвенування геномів.

з) Значення вивчення первинної структури ДНК для розв'язання проблем еволюції та систематики організмів. Геносистематика.

2. Фізико-хімічні властивості функціональних груп нуклеїнових кислот та нековалентні взаємодії між ними.

а). Фосфатні групи і поліелектролітна природа нуклеїнових кислот. Вплив іонної сили на конформаційні зміни поліелектроліту та агрегацію.

б). Азотисті основи і водневі зв'язки між ними. Гідрофобні взаємодії азотистих основ у полінуклеотидах (стекинг).

3. Макромолекулярна структура ДНК.

а) Подвійна спіраль ДНК Уотсона-Кріка. Принцип комплементарності та його біологічне значення. Реалізація водневих зв'язків і гідрофобних взаємодій. Параметри подвійної спіралі ДНК в В- та А-формах. С-, D-, E- і T-форми ДНК. Лівоспіралізована Z-форма ДНК. Умови переходів між різними формами ДНК.

б) Денатурація двоспіральної ДНК. Вплив іонної сили, гідрофобних розчинників, органічних денатурантів, рН, температури. Плавлення подвійної спіралі ДНК; зв'язок температури плавлення з нуклеотидним складом. Гіперхромний ефект. Денатурація ДНК як перехід спіраль – клубок. Ренатурація ДНК.

д) Молекулярна гібридизація ДНК. Встановлення гомології нуклеотидних послідовностей ланцюгів ДНК методом молекулярної гібридизації. Гібридизація РНК – ДНК.

4. Топологія кільцевої ДНК, суперспіралізація ДНК.

5. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) як метод ампліфікації ДНК.

а) Схема ПЛР, критичні компоненти реакції, конструювання праймерів.

б) Термостабільні ДНК-полімерази.

в) Методи ПЛР: стандартна, асиметрична, множинна ПЛР. Метод ПЛР, об'єднаний із зворотною транскрипцією. ПЛР *in situ*.

г) Кількісний метод ПЛР (ПЛР в реальному часі).

д) Одночасна ампліфікація послідовностей цілого генома.

е) Альтернативні способи ампліфікації нуклеїнових кислот *in vitro*.

6. Макромолекулярна структура РНК.

а) Одноланцюгові РНК, спіралізація в РНК (вторинна структура). Комплементарні взаємодії; неканонічні типи спарювання основ.

б) Конформаційні властивості РНК; гіпохромізм РНК, характеристична в'язкість; оборотність теплової денатурації. Третинна структура РНК.

III. СТРУКТУРА І ВЛАСТИВОСТІ БІЛКІВ.

1. Первинна структура білків.

а) Амінокислотні залишки – мономери білкових ланцюгів. Типи амінокислот та їх будова. Формування поліпептидного ланцюга, пептидний зв'язок.

б) Методи виділення (очищення) та характеристики білків і пептидів.

в) Автоматичне секвенування пептидів та білків, реконструкція амінокислотних послідовностей білків. Визначення нуклеотидних послідовностей генів, які кодують білки, та виведення амінокислотних послідовностей з кДНК.

г) Мас-спектрометрія як метод ідентифікації білків.

д). Значення вивчення первинної структури білків для вирішення проблеми еволюції та систематики організмів.

2. Просторова структура білків.

а) Вторинна структура білків. Спіральні та бета-структурні ділянки у глобулярних білках. Зігнутість бета-структурних шарів у глобулярних білках (правопропелерність). Зв'язок вторинної структури із амінокислотою послідовністю. Основні положення стереохімічної теорії вторинної структури глобулярних білків. Експериментальні методи вивчення вторинної структури білків. Оптичні методи: метод циркулярного дихроїзму, інфрачервона спектроскопія.

б) Третинна структура білків. Природа сил, які стабілізують тримірну структуру білка. Рентгеноструктурний аналіз білків. Доменна структура білків.

в) Четвертинна структура білків. Типи взаємодій між субодинацями в олігомерних білках. Симетричні олігомерні структури із ідентичних субодинаць. Макромолекулярні комплекси білків.

г) Фібрилярні білкові структури.

3. Денатурація білків: порушення нативної конформації білків зміною температури, рН, органічними денатурантами.

4. Молекулярні шаперони, їх роль у фолдингу білків. Типи шаперонів та їх характеристика. Шаперони бактерій та еукаріотів. Стресові білки як шаперони. Шапероніни та АТР-залежний фолдинг білків. Структура і механізм функціонування шапероніна GroEL.

5. Природно-неструктуровані білки - нативні білки з частково розгорнутою конформацією. Перегляд парадигми взаємовідношення структура-функція в білках. Експериментальні методи вивчення неструктурованих білків.

Неструктуровані домени в процесах транскрипції, молекулярного впізнавання, мембранного транспорту, передачі сигналу.

6. Функції білків: ферменти, трансферні білки, запасні білки, скорочувальні білки, захисні білки крові, токсини, гормони, структурні білки.

7. Функціонування ферментів.

а) Активні центри ферментів та їх будова. Субстратна специфічність ферментів та механізм дії.

б) Фізико-хімічні механізми ферментативного каталізу, вільна енергія сорбції субстрату як джерело прискорення ферментативної реакції. Фермент-субстратні комплекси. Індуковані зміни конформації субстрату і ферменту (модель Кошланда).

в) Регуляція ферментативної активності. Інгібування. Аlostерична регуляція активності ферментів. Аlostеричні білки та їх біологічна роль. Значення четвертинної структури білків. Регуляція за принципом зворотного зв'язку. Особливості кінетики реакцій за участю аlostеричних ферментів.

8. Комплекси ферментів та їх функціональна роль. Механізми "каналювання" субстратів.

9. Пріони. Перебудова вторинної структури при конверсії нормального пріону в патогенну форму. Мутації та поліморфізм пріонів. Структурні аналогії пріонів та серпінів. Пріони та молекулярні хвороби. Амілоїди та хвороба Альцгеймера.

10. Протеоміка. Визначення, напрями досліджень, методичні підходи. Синтез і процесинг протеому.

IV. СТРУКТУРА ВІРУСІВ.

1. Вірусні нуклеопротеїди. ДНК-вмісні та РНК-вмісні віруси. Типи вірусних нуклеїнових кислот (однотяжні та двотяжні ДНК і РНК, лінійні та кільцеві

молекули. Функції вірусної нуклеїнової кислоти та вірусних білків. Структура вірусних частинок. Принципи збирання вірусів.

V. СТРУКТУРА ХРОМОСОМ.

1. Бактеріальна "хромосома" – нуклеоїд, рівні структурної організації.
2. Хромосоми вищих організмів.
 - а) Хромосома як клітинний дезоксирибонуклеопротейд (ДНП).
 - б) Гістони як специфічні білкові компоненти ДНП, типи гістонів. Будова, особливості амінокислотного складу і конформація гістонів.
 - в) Структура хроматину. Нуклеосоми та їх будова. Лінкерна ДНК та її доступність до нуклеаз. Пост-трансляційні модифікації гістонів: метилування, фосфорилування, ацетилювання. Наднуклеосомна укладка хроматину: фібрила 30 нм. Петельний рівень організації хроматину, взаємодіяхроматинової фібрили з ядерним матриксом.
 - г) Активна інтерфазна і неактивна конденсована хромосома. їх структурна відмінність. Будова мітотичної хромосоми. Інтерфазна хромосома як поєднання функціонуючого і нефункціонуючого стану нуклеопротейду. Сателітні ДНК і організатор ядерця як компоненти гетерохроматину.

VI. ГЕНЕТИЧНА ФУНКЦІЯ ХРОМОСОМ.

1. Локалізація генів у хромосомах, принцип лінійного розташування генів у хромосомі. Кореляція між впливами на ДНК і мутаціями у вищих організмів.
2. Картування геномів. Фіксоване розташування генів вздовж молекули ДНК. Використання явища кросинговеру із подальшим визначенням частоти рекомбінантів для встановлення відносної локалізації генів вздовж хромосоми (ДНК). "Фізичне" картування генів: гетеродуплексний, делеційний і рестрикційний аналізи.

3. Поняття про мутацію як про точкову зміну в певній ділянці ДНК. Фенотипове вираження мутації: зміна, ослаблення або випадання функції. Мутації різних генів. Транзиції та трансверсії.

4. Визначення меж гена. Цис-транс-тест і поняття "цистрон"; еквівалентність цистрона і гена. Явище міжгенної комплементации як основа тесту. Міжгальонна (внутрішня) комплементация. Механізм домінування.

5. Білок заданої структури як реалізація специфічності гена. Заміна амінокислоти як структурний прояв мутації гена. Колінеарність гена і поліпептидного ланцюга. Гени, що перекривають один одного. Мозаїчні гени. Некодуєчі вставки ("інтрони") в кодуєчих послідовностях у генах еукаріотів.

VII. РЕПЛІКАЦІЯ, РЕКОМБІНАЦІЯ І МОДИФІКАЦІЯ ДНК.

1. Реплікація ДНК. Механізми реплікації.

а) Біосинтез ДНК. Роль матриці, дНТФ, утворення комплементарного продукту. Точність реплікації ДНК. Розплетення подвійної спіралі ДНК-матриці, "розплітаючі" білки. Фрагменти Оказаки.

б) ДНК-полімерази *E.coli*. ДНК-полімераза I Корнберга, її ферментативні активності (полімеризуюча, 3'-5', 5'-3'-екзонуклеазні), їх роль у синтезі ДНК та корекції помилок.

в) ДНК-лігази, функція.

г) ДНК полімерази II і III. Гени *E.coli*, що кодуєть ДНК-полімерази. Синтез одониткової ДНК на реплікативній формі вірусних ДНК. РНК-полімерази, які утворюють РНК-праймери для ініціації синтезу ДНК. Ініціаторний комплекс: ДНК-полімераза III, білкові кофактори, ДНК-залежна АТФаза, "розплітаючий" білок, АТФ. Елонгація синтезу ДНК.

д) Білки, що каталізують розрив-поєднання ниток ДНК: топоізомераза I ("ДНК-релаксаза") II ("ДНК-гіраза"). Роль у редуплікації ДНК. Надспіралізація ДНК під час збирання нуклеосом.

е) Регуляція реплікації хромосом бактерій. Поняття про реплікон. Схема реплікону. Нуклеотидна послідовність місця початку реплікації.

ж) Реплікація хромосом вищих організмів. Множинність репліконів у хромосомах. Ампліфікація і магніфікація генів рРНК. Теломери, механізм їх реплікації, теломераза.

2. Синтез ДНК на матриці РНК ("зворотна" транскрипція). тРНК як праймери для зворотної транскрипції.

3. Молекулярні механізми мутацій.

а) Мутації, що виникають у процесі реплікації ДНК. Виникнення спонтанних мутацій внаслідок таутомеризації або іонізації пуринового чи піримідинового кільця в момент реплікації. Мутації, індуковані включенням бром-урацилу в ДНК.

б) Точкові мутації, спричинені прямою хімічною зміною нуклеотидів у ДНК. Генетичні та структурні наслідки точкових мутацій.

в) Мутації із зсувом рамки зчитування (делеції та вставки нуклеотидів).

г). Полярні мутації внаслідок інсерцій IS-елементів і фагів типу Mu.

4. Генетичний код.

а) Поняття про кодони, універсальність і виродженість генетичного коду.

б) Експериментальний доказ триплетності коду за допомогою мутацій, індукованих акридиновими барвниками (дослід Кріка-Бреннера).

5. Модифікація і рестрикція ДНК.

6. Репарація пошкоджень ДНК.

7. Генетична рекомбінація.

а) Типи генетичної рекомбінації у бактерій і фагів.

- б) Механізм інтеграції епісом, помірною фага і ділянки хромосоми до генома реципієнтної бактерії. Сайт-специфічна і неспецифічна рекомбінації. Транспозони: мігруючі елементи, оточені IS-елементами. Роль повторюваних послідовностей ДНК у рекомбінації.
- в) Ампліфікація і магніфікація генів рибосомних РНК. Мультиплікація генів при селекції на стійкість до інгібіторів ферментів (дигідрофолат-редуктаза). Подібність із процесом мультиплікації факторів резистентності у бактерій.
- г) Мігруючі генетичні елементи еукаріотів і генетична нестабільність: Ту-елементи дріжджів, МДГ дрозофіли. Спільність будови мігруючих елементів. Ретровіруси як мігруючі елементи хребетних тварин.
- д) Подібність процесів редуплікації, репарації та рекомбінації ДНК. Ензимологія генетичних процесів: система ферментів і білкових факторів, що працюють на ДНК.

VIII. ГЕННА ІНЖЕНЕРІЯ.

1. Генні конструкції.

- а) Бактеріальні вектори та їх властивості.
- б) Синтез кДНК РНК-залежними ДНК-полімеразами.
- в) Включення фрагментів ДНК до складу плазмід і фагів *in vitro*. Використання рестриктаз і ДНК-лігаз. Трансформація бактерій гібридними плазмідами і фагами. Селекція трансформантів.

2. Транскрипція і трансляція чужорідних генів у клітинах бактерій.

3. Конструювання експресуючих векторів та їх функціонування

4. Експресія рекомбінантних білків. Експресуючі системи мікроорганізмів. Клітини дріжджів як експресуючі системи. Бакуловірусні системи експресії. Системи експресії, що базуються на культурах клітин тварин. Безклітинні

системи експресії. Очищення рекомбінантних білків з використанням афінних амінокислотних послідовностей.

5. Введення до клітин рослин і тварин генів, трансгенні організми.

6. Генна терапія.

7. Методи редагування геному. Система CRISPR-CAS.

IX. ТРАНСКРИПЦІЯ ГЕНІВ.

1. Матричні РНК. Гібридизація мРНК із ДНК. Короткоживучі та стабільні мРНК.

а) Поліцистронні мРНК.

б) Етапи синтезу РНК. Приєднання РНК-полімерази до ДНК. Поняття про промотори. "Розгортання" промоторів. Послідовність нуклеотидів у промоторах. Ініціація, елонгація і термінація синтезу РНК. Антибіотики - інгібітори транскрипції.

в) Структура РНК-полімераз. Роль її субодиниць у транскрипції.

2. Регуляція транскрипції у бактерій.

а) "Класична" схема оперона за Жакобом і Моно. Індукція і репресія синтезу ферментів.

б) Регуляція синтезу рибосомних РНК і білків. Одиниці транскрипції – попередники рРНК. "Суворий" і "помірний" контролю синтезу рРНК. Роль гуанозинтеру і пентафосфатів. Механізм їх утворення на рибосомах.

в) Фактор термінації транскрипції (ρ -фактор). Атенюатори в оперонах бактерій. Нуклеотидна послідовність термінаторів, ρ -залежна і ρ -незалежна термінація. Антитермінатори.

г). Взаємодія і роль різних механізмів регуляції транскрипції у прокариотів

3. Регуляція транскрипції у еукаріотів.

а) Стабільність мРНК.

б) Дані про регуляторні ділянки генів. Позитивна та негативна регуляція у клітинах еукаріотів.

в) Можлива роль гістонів і негістонових білків хроматину. Модифікація гістонів. Матрична активність хроматину.

г) Унікальні та повторювані структурні гени білків. Псевдогени.

д) Загальна структура генома; унікальні та повторювані послідовності у ДНК. Сателітні ДНК.

є) Гени рибосомальних ДНК у еукаріотів. Попередники рРНК та їх дозрівання. Організатори ядерець. Мутації у генах рРНК.

ж) РНК-полімерази еукаріотів.

з) Попередники мРНК, їх структура . Інформосоми. Типи інформосом, їх внутрішньоклітинна локалізація, склад і особливості будови. Функціональна роль інформосом

4. Ферментативний синтез РНК на матриці РНК під час вірусної інфекції (РНК-вмістними вірусами).

а) Проблема реплікації вірусної РНК. РНК-залежна РНК-полімераза. Бактеріальні РНК-вмісні віруси. Хімія РНК-синтезної реакції.

б) Специфічність ферменту стосовно матриці. Характер продукту РНК-синтезної реакції. Реплікативна форма РНК, її стійкість до РНКаз. Виділення, властивості, комплементарність ланцюгів. Комплементарний синтез "-" і "+" ланцюгів. "Реплікативний інтермедіат".

5. Експресія геномів. Транскриптом і протеом. Мікроарей-технології. Синтез і процесинг протеому. Інтерактоміка та мережі взаємодії білків.

Х. ПРОЦЕСИНГ РНК.

1. Процесинг мРНК. Формування та хімічна структура кепу. Поліаденилування мРНК, його механізм та зв'язок із термінацією транскрипції. Загальна

синхронізація транскрипції та процесінгу. Послідовність хімічних реакцій сплайсингу. Організація сплайсоми. Механізм каталізу реакцій сплайсингу. Білки-регулятори сплайсингу, загальний механізм їхньої дії. Альтернативний сплайсинг.

2. Механізми сплайсинга рРНК. Самосплайсинг рРНК Tetrahymena.

РНК як каталізатор: розширення поняття біохімічного каталізу. Рибозими, їх типи.

3. Процесинг тРНК.

XI. БІОСИНТЕЗ БІЛКА.

1. Транспортні РНК.

а) Відкриття тРНК. Адапторна гіпотеза Кріка. Ізоакцепторні тРНК.

б) Структура тРНК. Первинна структура: довжина ланцюгів, 3'кінець, "мінорні" нуклеотиди, консервативні ділянки; вторинна структура: "листок конюшини", двоспіральні та односпіральні ділянки, канонічне і неканонічне спарювання основ; третинна структура.

2. Аміноацил-тРНК синтетази: специфічність, різноманітність, субодична структура. Особливості еукаріотних синтетаз.

а) Механізм реакції аміноацильовання тРНК; помилки і їх корекція.

3. Рибосоми.

а) Рибосоми прокариот та еукаріот. Субклітинна локалізація рибосом.

б) рРНК та рибосомні білки.

в) Просторова структура рибосом. Сайти зв'язування субстратів.

г) Функціональні центри рибосом.

4. Ініціація трансляції та її регуляція у прокариотів.

а) Значення ініціації трансляції.

б) Ініціюючі кодони, ініціаторна тРНК і білкові фактори ініціації.

в) Асоціація рибосоми із матричним полінуклеотидом.

г) Послідовність подій у процесі ініціації.

д) Регуляція ініціації.

5. Ініціація трансляції та її регуляція у еукаріотів.

а) Особливості первинної та просторової структури еукаріотичної мРНК. Роль просторової організації мРНК в ініціації трансляції.

б) Еукаріотичні фактори ініціації трансляції. Ініціаторна тРНК.

в) Модель сканування мРНК. Утворення комплексу рибосомної 40S субчастини із ініціаторною тРНК та знаходження ініціаторного кодону.

г) Утворення ініціаторного рибосомного 80S комплексу.

д). Регуляція ініціації трансляції: загальна і специфічна. Вибіркова дискримінація мРНК. Тотальна репресія ініціації.

6. Елонгація трансляції у про- і еукаріотів.

а). Надходження аміноацил-тРНК до А-сайту рибосоми. Кодон-антикодонова взаємодія: гіпотеза несупоряданої відповідності при кодон-антикодоновому спарюванні.

б). Участь фактора елонгації (EF-Tu або eEF1A) у транспортуванні аміноацил-тРНК до рибосоми та кодон-антикодоновому впізнаванні.

в) Транспептидація і транслокація. Участь фактора елонгації (EF-G або eEF2) у транслокації. Молекулярний механізм транслокації.

7. Термінація трансляції у про- і еукаріотів.

а) Кодони термінації. Функції білкових факторів термінації у прокариотів і еукаріотів.

б) Послідовність подій у процесі термінації. Роль гідролізу ГТФ.

8. Синтез мембранних білків. Арешт трансляції, взаємодія рибосоми і пептиду, що росте, із мембраною. Транслокон. Ко-трансляційний трансмембранний транспорт.

9. Процесинг білків. Роль протеолізу у процесингу білків.

10. Пост-трансляційні модифікації білків: фосфорилування, N- та O-глікозилування, деформілювання, метилування, тіол-дисульфідний обмін (утворення дисульфідних зв'язків) .

11. Компарменталізація білкового синтезу у вищих еукаріотів. Мультибілкові комплекси. Спрямований транспорт мРНК та її локалізована трансляція.

XII. СИГНАЛЬНІ СИСТЕМИ КЛІТИНИ.

1. Поняття про сигнальні системи клітини.

- а) Рецепція сигналу, типи рецепторів.
- б) Кінази та фосфатази у внутрішньоклітинній передачі сигналу.
- в) Сигнальні білки як мішені в терапії.

XIII. БІЛКОВА ІНЖЕНЕРІЯ.

1. Білкова інженерія. Напрямки білкової інженерії. Проектування нових білків та ферментів на рівні просторової структури, енергетичні вимоги до нових білкових конструкцій. Дизайн поверхні білкової глобули.

2. Сайт-спрямований мутагенез як метод введення амінокислотних замін в білках. Типи мутагенезу *in vitro* : сайт-спрямований мутагенез з використанням олігонуклеотидних гетеродуплексів, мутагенез з використанням ПЛР.

3. Штучні білки, дизайн штучних білків *de novo*. Альбеферон – штучний білок з бласт-трансформуючою активністю.

4. Штучна спрямована еволюція білків. Комбінаторні клонотеки нуклеотидних послідовностей. Фаговий дисплей. Скринінг та відбір білків із заданими властивостями.

5. Гібридні білки. Зелений флюоресцюючий білок (GFP) та його аналоги як білки-репортери.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альбертс Б. Молекулярная биология клетки. В 3-х т. 2-е изд. М.: Мир. 1994.
2. Патрушев Л.И. Экспрессия генов, М.: Наука. 2000.
3. Б. Глик, Дж. Пастернак. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение.- М., "Мир". 2002.
4. Samner, A.T. Chromosomes: organization and function. – Oxford : Blackwell Science, 2003.
5. Зинченко В.П., Долгачева Л.П. Внутриклеточная сигнализация. Пушино, 2003.
6. Сиволоб, А.В. С34. Молекулярна біологія : підручник / А.В. Сиволоб. – К. : Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2008.
7. Сиволоб А.В., Афанасьєва К.С. Молекулярна організація хромосом, Посібник для студентів біологічних факультетів університетів. 2008.
8. Сиволоб, А.В. Генетика: підручник / А.В. Сиволоб, С.Р. Рушковський, С.С. Кир'яченко та ін.; за ред. А.В.Сиволоба. – К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2008. – 320 с. ISBN 975-966-439-108-2.
9. Handbook "Cell Signalling" by John T. Hancock, Oxford Oxford University Press 2010
10. Бенджамин Льюин, Гены, Бином. Лаборатория знаний, 2011.
11. Watson J. et al. / Уотсон Дж. и др. - Molecular Biology of the Gene (7th ed.) / Молекулярная биология гена (7-е изд.) [2013, PDF, ENG].

РОЗДІЛ 2. ГЕНЕТИКА

ВСТУП

1. Генетика як наука.

Предмет генетики. Поняття про спадковість і мінливість, структурна і функціональна спадкоємність між поколіннями. Передача і реалізація ознак і властивостей. Генотип і фенотип. Генотипічна і фенотипічна мінливість. Алельність гена та множинний алелізм. Методи генетики. Г.Мендель, як засновник генетичного аналізу. Основні етапи розвитку генетики. Розвиток генетики в Україні. Основні завдання генетики. Значення генетики для вирішення завдань селекції, медицини, біотехнології, охорони природи.

Частина 1. МАТЕРІАЛЬНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ.

2. Клітина як носій генетичної інформації.

Роль ядра і цитоплазми в спадковості. Нуклеїнові кислоти як носії і гаранті реалізації генетичної інформації. Первинна структура нуклеїнових кислот. Макромолекулярна організація ДНК. Макромолекулярна структура РНК. Хромосоми. Роль хромосом в спадковості. Морфологія хромосом. Каріотип. Гігантські хромосоми. Штучні хромосоми еукаріотів. Молекулярна і надмолекулярна організація хромосом еукаріотів. Гістони. Негістонні білки хроматину. Поділ клітини і відтворення її органів. Мітотичний цикл і фази мітозу. Генетичний контроль мітотичного циклу. Мейоз як основа розщеплення і рекомбінації генів. Фази і стадії мейозу. Профаза першого мейотичного поділу. Редукційний і екваційний поділ. Редукція числа хромосом. Гаплоїдність і диплоїдність. Гапло- і диплофаза. Відмінність механізмів перебігу мітозу та мейозу. Формування статевих клітин. Спорогенез. Гаметогенез.

3. Організація і функція геномів. Загальні риси організації та функції геномів.

Геноми вірусів. Структура і функція геномів бактерій. Гени та оперони. Плазмиди та епісоми. Геноми еукаріотів. Особливості будови генів еукаріотів. Типи нуклеотидних послідовностей еукаріотичних геномів.

Частина 2. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ОСНОВНИХ ГЕНЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ

4. Реплікація ДНК як передумова передачі генетичної інформації нащадкам.

Загальна характеристика реплікативних процесів. Білки реплікації і їх генна детермінація. Механізми реплікації ДНК у кишкової палички. Особливості реплікації ДНК еукаріотів.

5. Генетичні процеси, що забезпечують відносну стабільність геному.

Системи модифікації і рестрикції ДНК у бактерій. Системи виправлення помилок реплікації. Механізми репарації ДНК. Пряма реактивація ушкоджених молекул ДНК. Експізірна репарація ДНК. Постреплікативна (рекомбінаційна) репарація. Системи індукованої репарації. SOS-репарація.

6. Механізми реалізації генетичної інформації.

Транскрипція. Промотори і термінатори транскрипції. Транскриптон. ДНКзалежні РНК-полімерази. Цикл ДНК-залежної транскрипції. Процесинг первинних транскриптів. Процесинг попередників РНК у бактерій. Процесинг проРНК в еукаріотичних клітинах. Механізми сплайсингу та методи їх дослідження. Альтернативний сплайсинг і трансплайсинг. Основні шляхи регуляції транскрипції. Регуляція функції промоторів. Системна регуляція ініціації транскрипції у прокариотів за допомогою σ -фактора. Регуляція транскрипції на рівні термінаторів. Особливості реплікації/транскрипції геномів РНК-вірусів. Зворотна транскрипція і життєвий цикл ретровірусів. Трансляція. Молекулярна організація рибосом. Інформаційна РНК як матриця для синтезу білка. Механізми трансляції.

Частина 3. ЗАКОНОМІРНОСТІ УСПАДКУВАННЯ

7. Незалежне (менделівське) успадкування.

Гібридологічний аналіз та типи схрещувань. Закономірності незалежного (менделівського) успадкування. Відхилення від менделівських формул розщеплення за незалежного успадкування генів. Причини відхилень від формул менделівського розщеплення. Взаємодія генів як одна із причин відхилень в розщепленні за фенотипом. Неалельні взаємодії генів: комплементарність, супресія, епістаз, полімерія, плейотропія, модифікація. Генний баланс. Алельні взаємодії генів, множинний алелізм. Основні закономірності дії і взаємостосунків алелей на прикладі гена С у кролів, генів самостерильності у рослин, груп крові у людини. Летальні і напівлетальні алелі. Вираження алелів в різних умовах середовища.

8. Зчеплене успадкування і кросинговер.

Закономірності успадкування за повного і неповного зчеплення генів. Цитологічні докази кросинговеру. Генетичні докази кросинговеру. Величина кросинговеру як принцип побудови генетичних карт. Інтерференція і коінциденція. Розрахунок частоти кросинговеру по розщепленню в F₂. Мітотичний кросинговер і картування генів. Деякі загальні дані про генетичну рекомбінацію. Регуляція кросинговеру. Порівняння генетичних і цитологічних карт.

9. Стать і зчеплене зі статтю успадкування.

Генетика статі. Типи хромосомного визначення статі. Докази хромосомного визначення статі. Гени, що визначають та змінюють стать. Теорії визначення статі. Гетерохромосоми і дозова компенсація. Особливості визначення статі у ссавців. Кількісне співвідношення особин різної статі і його регуляція. Методи штучного регулювання статі. Успадкування ознак, зчеплених зі статтю.

Особливості успадкування за повного і неповного зчеплення зі статтю.
Особливості успадкування за нерозходження статевих хромосом.

10. Нехромосомне успадкування.

Цитоплазматична спадковість. Мітохондрії і хлоропласти як носії генетичної інформації. Методи визначення структури та функції хондріому. Методи дослідження структури та функції пластоми. Ознаки, що контролюються генами цитоплазми і хромосом. Інфекційні агенти і екстрахромосомні елементи. Предетермінація цитоплазми або материнський ефект.

Частина 4. ГЕНЕТИЧНІ ЗАСАДИ МІНЛИВОСТІ

11. Типи мінливості. Модифікації і мутації.

Класифікація мінливості. Модифікаційна мінливість або модифікації. Мутаційна мінливість. Мутації і модифікації, їх відмінності. Класифікація мутацій. Загальна характеристика деяких типів: спонтанні та індуковані мутації; рецесивні та домінантні мутації; прямі, зворотні та супресорні мутації; ядерні та цитоплазматичні мутації; генеративні та соматичні мутації; морфологічні, фізіологічні та біохімічні мутації; умовно-летальні мутації. Методи визначення мутацій. Дослідження мутацій у мікроорганізмів. Дослідження мутацій у еукаріотів. Генні (точкові) мутації. Хромосомні мутації. Загальна характеристика та класифікація. Перебудови хромосом, що впливають на кількість генів у хромосомах. Делеції. Дуплікації. Перебудови хромосом, що змінюють локалізацію генів. Інверсії. Транслокації. Транспозиції: загальна характеристика. Мігруючі генетичні елементи прокариотів. Мігруючі генетичні елементи еукаріотів. Перебудови, що змінюють кількість хромосом. Злиття та поділи хромосом. Анеуплоїдія. Поліплоїдія: автополіплоїдія, алополігоюїдія. Поліплоїдія і еволюція. Гаплоїдія. Механізми спонтанного та індукованого

мутагенезу. Передмутаційні зміни генетичного матеріалу. Фізіологічна теорія мутагенезу. Мутагенні фактори і ДНК. Екологія і мутагенез.

12. Генетична рекомбінація як механізм комбінаційної мінливості.

Молекулярні механізми загальної генетичної рекомбінації і конверсії генів. Гіпотези "розрив-возз'єднання" та "копі-чойз". Молекулярні механізми конверсії генів. Особливості загальної рекомбінації у вірусів. Спеціалізовані системи гомологічної рекомбінації. Спеціалізована рекомбінація і гени імуноглобулінів у ссавців. Сайт-специфічна рекомбінація. Генетична рекомбінація у бактерій. Плазмиди, епісоми і рекомбінація у бактерій. Трансформація як процес, що веде до рекомбінації. Генетична рекомбінація в явищах трансдукції. Принципи побудови генетичних карт у бактерій. Принципи генетичного картування бактеріофагів.

Частина 5. ОКРЕМІ ПРОБЛЕМИ ГЕНЕТИКИ

13. Проблеми дослідження гена.

Хромосомна теорія спадковості і класичні уявлення про ген. Непрямі методи дослідження гена. Критерії алелізму. Концепція ступінчастого алелізму і псевдоалелізму. Цис-транс-тест і побудова генетичних карт. Комплементацийний аналіз у еукаріотів. Рекомбінаційний тест і тонка структура генів еукаріотів. Деякі обмеження цис-транс-тесту. Міжалельна комплементация. Ген з позицій молекулярної генетики. Прямі методи дослідження гена. Методи виділення з геному індивідуальних послідовностей. Клонування геномної ДНК і створення бібліотек (банків) генів. Принципи побудови рестрикційних карт. Полімеразна ланцюгова реакція як метод ампліфікації специфічних послідовностей ДНК. Методи визначення нуклеотидної послідовності ДНК. Виявлення мозаїчних генів з допомогою електронної мікроскопії. Ген як одиниця функції.

14. Генетичні аспекти онтогенезу. Онтогенетика. Об'єкти і методи.

Деякі загальні закономірності та стадії індивідуального розвитку. Генетична детермінація і диференціація клітин. Тотипотентність. Диференційна активність генів і її регуляція в процесі розвитку. Летальна диференціація клітин за розвитку еукаріотів. Взаємодія генів в процесі розвитку. Генетичні моделі на прикладі дрозофіли та інших об'єктів.

15. Генетика популяцій.

Популяція як одиниця еволюційного процесу. Методи вивчення структури популяцій. Генетична гетерогенність природних популяцій, її визначення та оцінка. Деякі показники генетичної мінливості популяцій. Частота генів та генотипів в популяції. Закон Харді-Вайнберга. Практичне використання формули Харді-Вайнберга. Фактори генетичної динаміки популяцій і мікроеволюція. Відсутність або обмеження панміксії. Обмеження чисельності популяцій (дрейф генів). Міграції особин або потік генів. Мутаційний процес (тиск мутацій). Добір, його форми. Генетична структура популяцій, адаптація і еволюція.

16. Генетичні основи селекції.

Селекція як наука. Сорти, породи і штами як засоби виробництва. Моделі сортів і порід. Генетика кількісних ознак в селекції. Основні етапи селекційного процесу. Створення вихідного матеріалу для селекції. Комбінаційна мінливість як джерело вихідного матеріалу. Генетична інженерія в створенні вихідного матеріалу для селекції. Типи схрещувань в селекції. Типи добору. Гетерозис в селекції. Селекція сільськогосподарських рослин і тварин в Україні. Селекція мікроорганізмів.

17. Генетика людини та медична генетика.

Історія генетики людини: боротьба двох концепцій. Основні напрямки наукових досліджень. Методи генетики людини. Типи успадкування. Хромосоми людини

та методи їх дослідження. Геном і картування генів людини. Дослідження геному людини та популяційна генетика від проекту "Геном людини" до "ENCODE, 1000-Genomes". Ідентифікація генів хвороб та аналіз міжгенних взаємодій: генеалогічний аналіз родоводів. Гібридизація клітин в культурі і картування генів. Картування генів за допомогою хромосомних перебудов. Картування генів за допомогою ДНКзондів. Гібридизація мічених зондів метафазних хромосом *in situ*. Деякі особливості генетичної карти людини. Кластери генів поверхневих антигенів клітин. Головний комплекс гістоносумісності. Система комплемента. Спадковість і патологія. Сучасні узагальнення на рівні популяцій. Класифікація спадкових хвороб і їх успадкування. Генні хвороби. Хромосомні хвороби. Хвороби із спадковою схильністю. Генетичний поліморфізм і патологія. Поліморфізми ДНК як інструменти судової генетики та медико-генетичних досліджень. Асоціація захворювань з групами крові. Система HLA і захворювання. Поліморфізм а-антитрипсину і патологія. Спадкове обумовлені реакції людини на дію зовнішніх факторів. Фармакогенетика та фармакогеноміка (застосування в лікуванні раку, моно генних та мультифакторних патологій). Рандомізоване біомедичне дослідження – основні принципи. Похибки статистичних методів та їх значення в біомедицині.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тоцький В.М. Генетика. - В 2 т. Одеса: Астропринт, 1998
2. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. - М.: Высшая школа, 1989.
3. Льюин Б. Гены. - М.: Мир. 1987.
4. Дубинин Н.П. Общая генетика. - М.: Наука, 1986
5. Стент Г., Кэлиар Р. Молекулярная генетика. М.: - Мир, 1986.

6. Гершензон С.М. Основы современной генетики. - К.: Наукова думка, 1983.
7. Гершензон С.М. Мутации. -Киев: Наук. Думка, 1991.
8. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика: В 3 т. - М.: Мир, 1987-1988.
9. Зенгбуш П. Молекулярная и клеточная биология: В 3 т. М.: Мир, 1982.
10. Кайдалов Л.З. Генетика популяций. - М.: Высшая школа, 1996.
11. Фогель Ф., Мокульски А. Генетика человека. - В 3 т. - М.: Мир, 1990.
12. Р.Реф та Т.Кофмен. "Ембріони, гени та еволюція". Мир. 1986, 402 с.
13. Шон Кэрролл. Бесконечное число самых прекрасных форм. Издательство "CORPUS", 2015, 432 с.
14. Шон Кэрролл. Приспособиться и выжить! ДНК как летопись эволюции Издательство "CORPUS", 2015, 384 с..
15. Несса Кэри. Мусорная ДНК. Путешествие в темную материю генома Издательство: Лаборатория знаний, 2016, 336 с.
16. Гилберт С. Биология развития. 7-ое изд. — СПб.: Информ-планета, 2010. — 850 с.
17. Баттулин Н.Р. ГЕНЕТИКА РАЗВИТИЯ. Вавиловский журнал генетики и селекции, 2014, Том 18, № 1, С. 103 – 111.
18. О.И. Подгорная, Д.И. Остромышенский, Н.И. Енукашвили. КОМУ ОН НУЖЕН, ЭТОТ МУСОР, ИЛИ ТЕМНАЯ МАТЕРИЯ ГЕНОМА. БИОХИМИЯ, 2018, том 83, вып. 4, С. 607 – 624.
19. О сновы генетики : учебник / В.В. Иванищев. — Москва : РИОР : ИНФРА-М, 2018. — 207 с. —DOI: <https://doi.org/10.12737/17443>. - Текст : электронный. - URL: <http://znanium.com/catalog/product/975780>
20. Полякова Т.И., Русановский В.В., Сухов И.Б. - Основы генетики. Учебник - Русайнс - 2019 - 115с. - ISBN: 978-5-4365-3243-1 - Текст электронный // ЭБС BOOKRU - URL: <https://book.ru/book/932133>

21. Курчанов Н. А. К93 Генетика человека с основами общей генетики : учебное пособие / Н. А. Курчанов. — 2е изд., перераб. и доп. — СПб. : СпецЛит, 2009. — 191 с.
22. Д. А. Сычев [и др.]. Клиническая фармакогенетика. учеб. пособие ; под ред. В.Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 248 с.
23. Pharmacogenomics / ed. by Rothstein M.A. – New Jersey : Willy-liss, 2003.
24. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кащеева Т.К. и др. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы. / Н-Л- 2020 – 471 с.

Оригінальні статті

1. Hindorff LA, Bonham VL, Brody LC, et al. Prioritizing diversity in human genomics research. Nat Rev Genet 2018;19:175-185.
2. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large scalebiology. Science 2003; 300: 286-90.
3. Posey, J.E., O'Donnell-Luria, A.H., Chong, J.X. et al. Insights into genetics, human biology and disease gleaned from family based genomic studies. Genet Med 21, 798–812 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0408-7>
4. Ormondroyd E, Mackley MP, Blair E, Craft J, Knight JC, Taylor J, Taylor JC, Wilkie AO, Watkins H. Insights from early experience of a Rare Disease Genomic Medicine Multidisciplinary Team: a qualitative study. Eur J Hum Genet. 2017 Jun;25(6):680-686. doi: 10.1038/ejhg.2017.37. Epub 2017 Mar 22. PMID: 28327571; PMCID: PMC5427178.
5. Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, Tyler-Smith C, Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. Hum Genet. 2013 Oct;132(10):1077-130. doi: 10.1007/s00439-013-1331-2. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23820649; PMCID: PMC3778950.

6. Hardy J, Singleton A. Genomewide association studies and human disease. N Engl J Med. 2009;360(17):1759-1768. doi:10.1056/NEJMra0808700

Інформаційні ресурси

<https://oxfordmedicine.com/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=human%20molecular%20genetics&filter=simsearch3.fft&filter=pubt.booksdocs&page=3>

<https://www.genome.gov/human-genome-project>

<https://www.internationalgenome.org/>

<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome-Wide-Association-Studies>

<http://kingmed.info/knigi/Genetika/>

РОЗДІЛ 3. МОЛЕКУЛЯРНА ГЕНЕТИКА

ВСТУП.

1. Молекулярна генетика як наука.

Основна мета та проблеми молекулярної генетики. Зв'язок з іншими науками. Методи молекулярної генетики. Основні етапи розвитку цієї науки, її досягнення та перспективи. Значення молекулярної генетики для інших наук, для народного господарства та медицини. Розвиток молекулярної генетики в Україні та її місце в світовій науці.

Частина 1. МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ СПАДКОВОСТІ

2. Генетичні і негенетичні нуклеїнові кислоти.

Первинна структура нуклеїнових кислот. Ензиматична деградація нуклеїнових кислот. Ендонуклеази та екзонуклеази. ДНКази та РНКази. Ендонуклеази рестрикції. Нуклеотидна послідовність нуклеїнових кислот, методи її дослідження. Два принципових підходи до визначення послідовності нуклеотидів: метод Макслама-Гілберта, метод Сенгера. Використання рестриктаз у з'ясуванні первинної структури ДНК. Генетичний код. Основні властивості генетичного коду. Особливості первинної структури негенетичних РНК: ІРНК, рРНК, тРНК. Гетерогенність ДНК та РНК у клітині. Основні типи негенетичних РНК у клітині. Видова специфічність складу ДНК ІРНК.

3. Макромолекулярна організація ДНК і РНК.

Вторинна структура ДНК. Подвійна спіраль Уотсона і Кріка. Принцип комплементарності та його біологічне значення. Основні конформації ДНК та умови переходів між різними конформаціями. Z-форма ДНК, її особливості. Третинна структура ДНК. Лінійні, кільцеві, одноланцюгові та дволанцюгові молекули, їх поширення у природі. Суперспіралізація молекул. Роль

топоізомераз I і II. Макромолекулярна структура РНК. Денатурація і ренатурація нуклеїнових кислот. Швидкість ренатурації ДНК як показник гетерогенності молекул.

4. Молекулярна організація хромосом.

Два способи упакування генетичних нуклеїнових кислот у природі: "вільне" (віруси, бактерії) та нуклеопротейдне (вищі організми). Проблема компактизації генетичних нуклеїнових кислот. Хромосоми вірусів, бактерій та еукаріотів. Молекулярна організація хромосом вищих організмів. Хроматин. Гетерохроматин і еухроматин, особливості первинної та макромолекулярної структури ДНК за цих умов. Конститутивний та факультативний Гетерохроматин. Гістони, протаміни та негістонні білки хроматину. Модифікації цих білків, їх біологічне значення. Надмолекулярна організація ДНК хромосом еукаріотів. Нуклеосома. Рівні компактизації ДНК. Молекулярна організація політенних хромосом та хромосом типу лампової щітки. Проблема створення штучних хромосом еукаріотів.

Частина 2. ОРГАНІЗАЦІЯ І ФУНКЦІЯ ГЕНОМІВ

5. Локалізація генів у хромосомах.

Значущі та незначущі послідовності в генетичних нуклеїнових кислотах. Регульовальні ділянки – промотори, оператори, атенуатори, енхансери, термінатори та ін. Мігруючі (транспозибельні) генетичні елементи. Надлишковість геномів. Оператори та кластери генів. Спейсери.

6. Геноми вірусів.

РНК-геноми вірусів: приклади одониткових (-) РНК-геномів, (+) РНК-геномів та двониткових геномів вірусів. Особливості будови та функції геномів ретровірусів. Провіруси. ДНК-утримуючі віруси. Організація геномів фагів Х, Т-парних, Т-непарних, ФХ 174 та інших. Економічність вірусних геномів. Явище

перекривання генів та перекривання рамок зчитування. Гени та оперони вірусів. Молекулярні механізми літичного циклу та лізогенії на прикладі фа-га А., Явище антитермінації. Надранні, затримано ранні та пізні гени вірусів. Регуляція їх функції.

7. Молекулярна організація і функція геномів бактерій.

Хромосома бактерії. Локалізація генів. Гени та оперони. Анаболітні та катаболітні оперони. Структура та функція на прикладі лактозного, триптофанового, гістидинового, арабінозного та інших оперонів. Негативна та позитивна регуляція функцій оперонів. Атенуація. Плазмиди та епісоми. Типи плазмід: F, R, Сої та ін. Гени плазмід та їх роль у кон'югації бактерій, становленні стійкості до хімічних сполук тощо.

Частина 3. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ НАЙВАЖЛИВІШИХ ГЕНЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ТА ШЛЯХИ ЇХ РЕГУЛЯЦІЇ

8. Реплікація ДНК як передумова передачі генетичної інформації нащадкам. Напівконсервативний і консервативний механізм реплікації. Типи реплікації: сигма-тип, тета-тип, Д-петля, ігрек-тип та їх наявність у природі. Білки та ферменти реплікації, їх геномна детермінація. Механізм реплікації ДНК у кишкової палички та інших бактерій, у вірусів і еукаріотів. Ініціація, елонгація та термінація реплікації. Реплікони. Однореplikонні та поліреplikонні ДНК. Ампліфікація.

9. Генетичні процеси, що забезпечують відносну стабільність геному. Системи модифікації і рестрикції ДНК у бактерій. Типи рестриктаз, особливості будови та дії. Практичне використання рестриктаз в молекулярній генетиці та генетичній інженерії. Системи виправлення помилок реплікації та репарація ушкоджених молекул ДНК. Коректорська функція ДНК-полімераз. Механізми прямої реактивації і темпової репарації ДНК. Ексцизійна репарація, її генетична

детермінація та ферментативні механізми. Рекомбінаційна (постреплікативна) репарація. Системи індукованої репарації. SOS-репарація і її механізми. Регуляція функцій репараційних систем. Роль полі(АДР)-рибози в репарації ДНК.

10. Транскрипція як перша стадія реалізації генетичної інформації.

ДНК-залежні та РНК-залежні РНК-полімерази, їх розповсюдження у природі. Будова промоторів і термінаторів. Будова промоторів і термінаторів, р-залежні та р-незалежні термінатори. Цикл ДНК-залежної транскрипції. Ініціація, елонгація, термінація процесу. Процесинг первинних транскриптів у бактерій і в еукаріотичних клітинах. Кепування та поліаденілування. Метилування транскриптів. Сплайсинг. Механізми сплайсингу та методи їх дослідження. Альтернативний сплайсинг і транссплайсинг. Основні шляхи регуляції транскрипції. Регуляція функції промоторів. Системна регуляція ініціації транскрипції у прокариотів з допомогою σ -фактора. Інші механізми регуляції транскрипції на рівні промоторів та термінаторів. Особливості регуляції у еукаріотів. Особливості реплікації (транскрипції геномів РНК-вірусів) одноланцюгових і дволанцюгових). Зворотна транскрипція і життєвий цикл ретровірусів. Механізм утворення двониткової ретровірусної ДНК. Зворотна транскрипція в житті деяких ДНК-вірусів (гепатиту В, вірусу мозаїки цвітної капусти). Біологічне значення зворотної транскрипції та її використання в генетичній інженерії.

11. Трансляція Молекулярна організація рибосом.

Активні центри рибосоми. Інформаційна РНК як матриця для синтезу білка. Інформосоми. Ініціюючі та термінуючі кодони. Послідовність Шайна-Дальгарно в бактеріальній РНК. Механізми трансляції. Складові білок-синтезуючої системи. Активація амінокислот. Роль тРНК. Кодон-антикодонне впізнавання та гіпотеза неоднозначної відповідальності. Ініціація, елонгація і термінація

трансляції. Білкові фактори трансляції. Особливості трансляції в еукаріотичних клітинах. Фенокопії мутацій як результат помилок трансляції.

Частина 4. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ УСПАДКУВАННЯ І ВЗАЄМОДІЇ АЛЕЛЬНИХ І НЕАЛЕЛЬНИХ ГЕНІВ

12. Молекулярно-генетичні уявлення про ген. Хромосомна теорія спадковості.

Трансформація морганівського уявлення про ген як одиницю функції, мутації і рекомбінації в світлі сучасних досягнень молекулярної генетики. Непрямі методи дослідження гена. Морганівські критерії алелізму і їх відносність. Концепція ступінчастого алелізму та псевдоалелізму. Цис-транс-тест і тонка будова гена на прикладі мутантів гП фага Т4. Досліди С.Бензера. Рекомбінаційний тест і тонка структура генів еукаріотів. Деякі обмеження цис-транс-теста: домінантність мутацій, полярність мутацій, міжалельна комплементация. Ген з позицій молекулярної генетики. Прямі методи дослідження гена: виділення з геному індивідуальних послідовностей, їх ідентифікація з допомогою мічених зондів, клонування геномної ДНК, створення бібліотек (банків) генів, ампліфікація специфічних ділянок ДНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, селекція певного клону геномної ДНК із бібліотеки методом гібридизації колоній, принципи побудови рестрикційних карт, методи визначення нуклеотидної послідовності ДНК, виявлення мозаїчних генів за допомогою електронної мікроскопії, тощо. Ген як одиниця функції в сучасній молекулярній генетиці. Поняття "доза гена" і "положення гена, "експресивність" і "пенетрантність" з позицій молекулярної генетики".

13. Генотип і фенотип з точки зору молекулярної генетики.

Молекулярно-генетичні механізми прояву елементарних та полігенних ознак. Центральна догма в молекулярній біології. Молекулярно-генетичне розуміння

відомих типів успадкування: незалежного, зчепленого, зчепленого зі статтю, позахромосомного. Молекулярні механізми предетермінації цитоплазми. Гени і алелі генів, їх молекулярна природа. Можливі механізми взаємодії алельних і неалельних генів на рівні їх продуктів - РНК і білків. Типи взаємодії алельних генів: повне домінування, неповне домінування, кодомінування, міжалельна комплементарність. Типи взаємодії неалельних генів: модифікація генної дії, комплементарність генів, полімерність, плейотропність та ін. Міжгенна інтенсифікація, супресія, епістаз. Можливі біохімічні механізми цих взаємодій.

Частина 5. МОЛЕКУЛЯРНІ ОСНОВИ МІНЛИВОСТІ

14. Типи мінливості та їх молекулярні засади.

Модифікації. Типи модифікацій. Норма реакції. Молекулярні механізми модифікацій. Типи мутацій та їх молекулярна природа. Перебудови хромосом, що впливають на кількість генів у хромосомах (делеції, дуплікації, інверсії). Перебудови хромосом, що змінюють локалізацію генів (інверсії, транслокації, транспозиції). Мігруючі генетичні елементи еукаріотів. Незаконна рекомбінація, її молекулярні механізми. Перебудови, що змінюють кількість хромосом. Злиття та поділи хромосом. Анеуплоїдія. Поліплоїдія. Гаплоїдія. Механізми спонтанного та індукованого мутагенезу. Мутагенні фактори і ДНК. Роль мутацій в еволюційному процесі. Екологія і мутагенез.

15. Генетична рекомбінація як механізм комбінаційної мінливості.

Молекулярні механізми загальної генетичної рекомбінації і конверсії генів. Гіпотеза Холідея. Особливості загальної рекомбінації у вірусів. Спеціалізовані системи гомологічної рекомбінації. Спеціалізована соматична рекомбінація і гени імуноглобулінів у ссавців. Сайт-специфічна рекомбінація. Особливості механізмів вбудовування ДНК фагів А, та інших в хромосому кишкової палички. Генетична рекомбінація у бактерій. Молекулярні механізми передачі

генетичного матеріалу і рекомбінації за кон'югації бактерій і сексдукції. Роль плазмід. Трансформація як процес, що веде до рекомбінації. Генетична рекомбінація в явищах трансдукції. Принципи генетичного картування еукаріотів, бактерій і вірусів.

Частина 6. ОКРЕМІ ПРОБЛЕМИ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ГЕНЕТИКИ

16. Молекулярна генетика і теорія еволюції.

Роль доміантних і рецесивних мутацій в процесах мікро- і макроеволюції. Добір проти рецесивних гомозигот та проти гетерозигот. Оцінка темпу мутаційного процесу. Молекулярні механізми гетерозису. Закон Харді-Вайнберга і його практичне застосування. Теорія нейтральності молекулярної еволюції. Молекулярний годинник еволюції еволюція структурних і регуляторних генів. Еволюція розміру геному. Поняття про величину "С". Еволюції через дуплікації і мультиплікації генів, хромосомні та геном-ні перебудови. Сімейства генів, псевдогени, ретрогени. Споріднені білки, гомологічні білки, ізоформи ферментів та інші продукти генів як показники онтогенетичної та філогенетичної адаптації і еволюції. Коадаптовані гени і блоки коадаптованих генів як результат адаптації і еволюції. Значення досліджень первинної структури генетичних нуклеїнових кислот для-розв'язання проблем еволюції та систематики організмів.

17. Генетика соматичних клітин, онтогенетика та імуногенетика.

Клонування і селекція в культурі клітин. Молекулярні основи тотипотентності, диференціювання клітин і органогенезу. Диференційна реплікація, транскрипція, транслокація та диференційний процесинг в процесі розвитку. Мінливість клітинних популяцій. Генетичні засади соматичної мінливості. Регенерація рослин *in vitro* та її практичне використання в молекулярній генетиці і селекції. Гібридизація соматичних клітин у культурі і картування

генів. НАТ - селекція та інші селективні методи. Картування генів за допомогою мічених зондів. Рестрикційний аналіз, полімеразна ланцюгова реакція, гібридизація нуклеїнових кислот, блотинг по Саузерну, з'ясування первинної структури значущих і незначущих послідовностей ДНК та інші методи, їх значення для онтогенетики та філогенетики. Значення методів ідентифікації молекул ДНК для біологічної медицини. Мікроклітинні та ізольовані хромосоми. Гібридизація мічених зондів і метафазних хромосом *in situ*. Використання культур соматичних клітин, мічених зондів та інших методів для побудови генетичної карти людини (виявлення найважливіших кластерів генів, генів спадкових хвороб, маркерів хвороб із спадковою схильністю, варіабельних і повторюваних ділянок ДНК тощо). Молекулярна природа спадкових хвороб, методи їх вияву та прогнозу в молекулярній генетиці. Гіпотези виникнення злоякісних пухлин. Молекулярні основи радіаційного і хімічного канцерогенезу. Онковіруси. Генетика раку: онкогени та гени-супресори пухлини, соматична нестабільність геному. Спорадичний та спадковий рак. Епігенетика та рак. Генетика комплексних захворювань: генетичний компонент та дослідження геномних асоціацій (GWAS). Фармакогенетика та фармакогеноміка (застосування в лікуванні раку, моно генних та мультифакторних патологій). Рандомізоване біомедичне дослідження – основні принципи. Похибки статистичних методів та їх значення в біомедицині. Молекулярні механізми взаємодії генів у процесі розвитку. Взаємодія генів на міжклітинному рівні та методи її дослідження. Алофенні тварини як модель для таких досліджень. Гомейозисні гени та гомеобокси в регуляції процесів розвитку та диференціювання. Позиційна інформація та позиційне значення клітин. Механізми індукції генної активності гормонами та іншими епігенетичними факторами. Головний комплекс гістосумісності у ссавців та людини. Система комплемента та пропердинових факторів у людини.. Молекулярно-генетичні

механізми формування різноманітності імуноглобулінів. Аутоімунітет та можливі механізми виникнення аутоімунних реакцій.

18. Генетична інженерія.

Мета та сфера досліджень генетичної інженерії. Значення генетичної інженерії для науки та народного господарства. Сучасні досягнення генетичної інженерії. Основні методи генетичної інженерії. Трансгеноз та методи його здійснення. Методи отримання природних генів та їх штучного синтезу. Використання рестриктного аналізу, мічених зондів та інших методів для ідентифікації досліджуваних генів. Ферментативні методи синтезу генів та їх множення. Клонування генів та інших фрагментів ДНК. Банки генів, клонотеки і їх використання. Вектори: вимоги до векторів, типи векторів, методи їх отримання і використання. Сучасні досягнення та проблеми векторної трансформації у бактерій, рослин та тварин. Нокаут гену як модель для вивчення функції гена. Плазмідна трансформація і трансдукція в генній інженерії. Трансгенні рослини як вихідний матеріал для селекції. Генотерапія, її успіхи та перспективи. Інструменти редагування геному: ZFN, TALENs, CRISPR.

19. Генетика розвитку ("evo-devo").

Гомеозисні гени і їх роль в контролі онтогенезу тварин. Генетичний контроль онтогенезу очей, кінцівок та сердець. Генетичний контроль формування морфологічних відмінностей онтогенезів тварин. Інструкції експресії генів розвитку в процесі онтогенезу. Р.Реф та Т.Кофмен про наявність морфогенетичних програм індивідуального розвитку у вищих організмів. Генні перемикачі, ключові фактори контролю онто- та філогенезу тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Альберте Б., Брей Д., Льюис Дж., Роберте К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки. - В 5т. - М.: Мир, 1986-1987.

2. Бердышев Г.Д., Дуброва Ю.Е., Карпенчук К.Г. Строение, функции и эволюция генов. - К.: Наук, думка, 1980.
3. Гершензон С.М. Основы современной генетики. -К.: Наук, думка, 1983.
4. Геном растений/ Под ред. академика АН УССР К.М.Сытника. - К.: Наук, думка, 1988.
5. Глеба Ю.Ю., Сытник К.М. Слияние протопластов и генетическое конструирование высших растений. - К.: Наук, думка, 1982.
6. Инге-Вечтомов С.И. Генетика с основами селекции. - М.: Высш. шк.,1989.
7. Кучеренко Н.Е., Цудзевич Б.А., Блюм Я.Б., Бабенюк Ю.Д. Биохимическая модель регуляции активности хроматина. - К., Наук, думка, 1983.
8. Кучук М.В. Генетическая инженерия высших растений. - К.:Наук, думка, 1997.
9. Льюин Б. Гены. - М.: Мир, 1987.
- 10.Методы генетики соматических клеток: В 2т./ Под ред. Дж. Шея. - М.: Мир, 1985.
- 11.Молекулярная биология. Структура и биосинтез нуклеиновых кислот. Учеб. для биол. спец. вузов / Под ред. А.С.Спирина - М.: Высшая школа, 1990.
- 12.Сиволап Ю.М. Геном растений и его улучшение. - К.: Урожай, 1994.
- 13.Стент Г., Кэлиндар Р. Молекулярная генетика. - М.: Мир, 1981
- 14.Тоцький В.М. Генетика. Підручник. - В 2т. Одеса, Астропринт, 1998.
- 15.Хесин Р.Б. Непостоянство генома. - М: Наука, 1985.
- 16.Курчанов Н. А. К93 Генетика человека с основами общей генетики : учебное пособие / Н. А. Курчанов. - 2е изд., перераб. и доп. - СПб.: СпецЛит, 2009. - 191 с.
17. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний /под ред., Горбунова В.Н., и соавт., 1997.

18. Горбунова В.А. Диагностика и лечение рака яичников: современные аспекты: Практическое руководство/ Под ред. В.А. Горбуновой/МИА изд., 2011 – 248с.
19. Пальцев М.А., Кветной И.М., Полякова В.О. и др. Молекулярные механизмы нейродегенеративных заболеваний. / Н-Л- 2016 – 176 с.
20. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кашеева Т.К. и др. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы. / Н-Л- 2020 – 471 с.
21. Tom Strachan, Andrew Read. Human Molecular Genetics, Fourth Edition by Tom Strachan – 2010, ISBN: 9780815341499/ 782 p.
22. Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard. Genetics in Medicine, 8th Edition Thompson & Thompson -
23. Gerald van Belle, Lloyd D. Fisher, Patrick J. Heagerty, Thomas Lumley. Biostatistics: A Methodology for the Health Sciences. 2nd ed. 2004. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey. – 888 p
24. Vincent T. DeVita Jr. MD, Theodore S. Lawrence , Steven A. Rosenberg . Cancer: Principles and Practice of Oncology Primer of Molecular Biology in Cancer 3rd Edition. – Walters Rluwer - ISBN-13: 978-1975149116.
25. Животовский Л.А. Популяционная биометрия. –М.: Наука, 1991 –276 с.
26. Д. А. Сычев [и др.]. Клиническая фармакогенетика. учеб. пособие ; под ред. В.Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 248 с.
27. Pharmacogenomics / ed. by Rothstein M.A. – New Jersey : Willy-liss, 2003.
28. С.Гланц. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. — 459 с.
29. Сиволоб, А.В. С34 Молекулярна біологія : підручник / А.В. Сиволоб. - К. : Видавничо-поліграфічний центр іКиївський університеті, 2008. - 384 с. ISBN 978-966-439-068-9
30. Andreas Hofmann and Samuel Clokie. Wilson and Walker's Principles and Techniques of Biochemistry and Molecular Biology, eighth edition/ - Cambridge:

Cambridge University Press, 2018, 929 p, LCCN2017033452/ ISBN 9781107162273

Оригінальні статті

Wang, H., Yang, Y., Liu, J. *et al.* Direct cell reprogramming: approaches, mechanisms and progress. *Nat Rev Mol Cell Biol* **22**, 410–424 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00335-z>

Suzuki, T. The expanding world of tRNA modifications and their disease relevance. *Nat Rev Mol Cell Biol* **22**, 375–392 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00342-0>

Davidson, I.F., Peters, JM. Genome folding through loop extrusion by SMC complexes. *Nat Rev Mol Cell Biol* **22**, 445–464 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00349-7>

Rauch, A., Mandrup, S. Transcriptional networks controlling stromal cell differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol* **22**, 465–482 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00357-7>

Jerkovic', I., Cavalli, G. Understanding 3D genome organization by multidisciplinary methods. *Nat Rev Mol Cell Biol* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00362-w>

Jeppsson, K., Kanno, T., Shirahige, K. *et al.* The maintenance of chromosome structure: positioning and functioning of SMC complexes. *Nat Rev Mol Cell Biol* **15**, 601–614 (2014). <https://doi.org/10.1038/nrm3857>

Інформаційні ресурси

<https://oxfordmedicine.com/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=human%20molecular%20genetics&filter=simsearch3.fff&filter=pubt.booksdocs&page=3>

<https://www.genome.gov/human-genome-project>

<https://www.internationalgenome.org/>

<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome-Wide-Association-Studies>

<http://kingmed.info/knigi/Genetika/>

РОЗДІЛ 4. МОЛЕКУЛЯРНА ТА КЛІТИННА БІОТЕХНОЛОГІЯ

I. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Загальні уявлення про зміст, визначення терміну "біотехнологія", їх зміна з часом та існуючі розбіжності. Історія розвитку біотехнології. Коло об'єктів та методів біотехнології. Роль та місце біотехнології в системі природничих наук та сучасних технологій. Роль біотехнології в розвитку людської цивілізації. Сучасні напрямки розвитку біотехнології та біотехнологічного виробництва.

II. НАУКОВІ ЗАСАДИ БІОТЕХНОЛОГІЇ

1. ОСНОВНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЖИВІ ОРГАНІЗМИ

Про- та еукаріоти. Клітинна організація живих організмів. Організація клітини, її структура і функції. Різноманітність.

2. ОСНОВНІ УЯВЛЕННЯ З МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ

Структура та фізико-хімічні властивості основних класів біомолекул (вуглеводи, амінокислоти, білки, нуклеотиди, нуклеїнові кислоти, ліпіди, гормони). Будова, загальні властивості, класифікація біомакромолекул.

2.1 Білки

2.1.1 Загальні уявлення

Хімічний склад білків. Амінокислоти як компоненти білків. Властивості амінокислот та їхня класифікація. Стереοізомерія. Класифікація білків. Фібрилярні та глобулярні білки. Біологічні функції білків. Основні методи виділення та дослідження білків. Фізико-хімічні властивості білків. Структурна організація: первинна, вторинна, третинна, четвертинна структура. Конформаційна рухливість білків як основа їхнього функціонування. Методи визначення амінокислотної послідовності в білках.

2.1.2. Біосинтез білка та його регуляція

Структура та функції мРНК, особливості їх структурної організації у про- та еукаріот. Транспортні РНК. Активація амінокислот і утворення аміноацил-тРНК. Структура рибосоми. Елонгація, ініціація і термінація трансляції. Регуляція трансляції. Посттрансляційна модифікація та секреція білка. Безклітинні системи: конструювання, функціонування та перспективи використання в біотехнології.

2.1.3. Ферменти та їхнє використання в біотехнології

Номенклатура та принципи класифікації ферментів. Їх будова, особливості як біокаталізаторів, біологічна роль. Методи виділення та очищення ферментів. Активні центри, механізми біокаталізу. Поняття про перехідні стани. Коферменти та вітаміни, роль металів та кофакторів у функціонуванні ферментів. Локалізація ферментів у клітині. Мультиферментні комплекси. Ізоферменти. Термодинаміка біологічних реакцій: теплота, вільна енергія, енергія активації. Вплив температури, рН та розчинників на активність ферментів. Основні уявлення про кінетику ферментативних процесів. Рівняння Міхаеліса-Ментен, методи визначення його параметрів. Принципи регуляції ферментативних процесів у клітинах та регуляції метаболізму. Аллостерія. Активатори та інгібітори ферментів. Оборотні та необоротні інгібітори. Методи кількісного визначення біологічної активності інгібіторів. Використання ферментів у біотехнологічних процесах. Інженерна ензимологія. Імобілізовані ферменти, переваги й недоліки їхнього застосування в біотехнології.

2.2. Нуклеїнові кислоти

2.2.1. ДНК

Хімічний склад ДНК. Нуклеозиди, нуклеотиди, пуринові та піримідинові азотисті основи. Структура, специфічність та біологічна роль ДНК. Принцип комплементарності. Подвійна спіраль, її основні структурні риси. Структурні

типи дуплексної ДНК. Триплексна та квадруплексна ДНК. Генетичний код. Організація ДНК в клітинному ядрі, хроматин та структура хромосом. Реплікація та транскрипція, їхні молекулярні механізми. Оперон та його елементи. Особливості транскрипції у клітинах прокариотів та еукаріотів. Структура генів еукаріотів та регуляція їх експресії. Основні ферменти системи біосинтезу нуклеїнових кислот, механізми їхньої дії. Полімеразна ланцюгова реакція, її застосування в біологічних науках та медичній діагностиці.

2.2.2. РНК

Хімічний склад, компоненти РНК. Загальні уявлення щодо структури РНК. Порівняння структур РНК та ДНК. Основні типи та функції РНК у клітині. Біосинтез РНК. Етапи транскрипції: зв'язування РНК-полімерами з ДНК-матрицею, ініціація, елонгація та термінація. Регуляція транскрипції. Посттранскрипційні етапи перетворення РНК (процесинг мРНК). Сплайсинг мРНК. Поняття про рибозими.

3. ОСНОВНІ УЯВЛЕННЯ З ГЕНЕТИКИ

3.1. Загальна генетика

Визначення генетики. Закони Менделя та їхня роль у формуванні методології генетики. Мітоз і його фази. Мейоз. Спадковість та мінливість. Типи мінливості. Матеріальний носій спадковості. Хромосомна теорія спадковості. Добір. Селекція, генетичні основи селекції. Зчеплення та кросинговер. Генетика популяцій та генетичні основи еволюції. Генетична гетерогенність та генетичний поліморфізм природних популяцій.

3.2. Молекулярна генетика

Нуклеїнові кислоти як носії генетичної інформації. Реалізація генетичної інформації. Молекулярні механізми спадковості. Генетичний код. Загальні принципи організації генетичного матеріалу. Природа мутацій. Механізми

мутагенезу. Фізичні, хімічні та біологічні мутагени. Репарація. Ланцюг процесів від гена до прояву. Генетична рекомбінація, її механізми. Позахромосомні генетичні детермінанти. Плазмідні. Методи аналізу рекомбінантних та природних ДНК. Молекулярна діагностика спадкових захворювань. Генетика як теоретична основа селекції. Досягнення світової селекції та вітчизняних селекціонерів у створенні нових сортів рослин і порід тварин. Мета та методологія генетичної інженерії.

4. ЕЛЕМЕНТИ БІОФІЗИКИ ТА БІОФІЗИЧНОЇ ХІМІЇ

4.1. Молекулярна біофізика білків і нуклеїнових кислот

Роль та місце біофізики серед біологічних наук. Структурна організація, конформація, структурна динаміка біомакромолекул. Сили, що стабілізують структуру ДНК. Процеси денатурації та ренатурації ДНК. Оптичні характеристики білків та нуклеїнових кислот. Дія УФ- та іонізуючого випромінювання на біологічні об'єкти.

4.2. Біологічні мембрани

Мембрани як універсальним компонентом біологічних систем. Моделі структурної організації біомембран. Динаміка ліпідів і білків у мембрані. Механізми пасивного і активного транспорту через біомембрани. Мембранний потенціал. Іонні канали. Загальні принципи передачі сигналів від рецепторів мембрани всередину клітини.

4.3. Вода та водні розчини в біології

Вода, її структура та роль у життєдіяльності організмів. Водневий зв'язок. Кислотно-основна рівновага, поняття рН. Визначення рН розчинів. Буферні розчини та їхнє використання. Механізм буферної дії. Іонна сила розчинів. Роль електролітів у процесах життєдіяльності. Окисно-відновні потенціали в біологічних системах. Кислотно-основні властивості амінокислот, нуклеотидів,

білків, нуклеїнових кислот, константи основності/кислотності. Ізоелектрична точка.

4.4. Міжмолекулярні взаємодії

Основні типи міжмолекулярних взаємодій: іонні, гідрофобні, Ван-дер-Ваальсові. Водневі зв'язки. Основні фізико-хімічні методи дослідження біомакромолекул та біомолекулярних взаємодій: адсорбційна та флуоресцентна спектроскопія, флуоресцентна мікроскопія, мас-спектрометрія, електрофоретичні методи. Використання біосенсорів. Рентгеноструктурний аналіз. Поняття про нерадіоактивні мітки, їх основні типи (флуоресцентні, хемілюмінесцентні, спінові) та сфери застосування.

5. ІМУНОБІОТЕХНОЛОГІЯ ТА ОСНОВИ ІМУНОАНАЛІЗУ

5.1. Основні поняття імунології

Органи імунної системи, імунокомпетентні клітини. Гуморальний та клітинний імунітет. Антигени та антитіла. Структура та функції імуноглобулінів, синтез імуноглобулінів, їх антигенні властивості. Основний комплекс гістосумісності. Теорії різноманітності антитіл. Афіність та авідність антитіл. Імунізація, ад'юванти. Антигени та поліклональні антитіла: особливості отримання, властивості, галузі застосування.

5.2. Моноклональні антитіла

Гібридомна технологія та моноклональні антитіла. Властивості, етапи отримання та практичне застосування моноклональних антитіл. Порівняння властивостей поліклональних та моноклональних антитіл. Виділення та очищення антитіл методом афінної хроматографії. Отримання моноклональних антитіл методом фагового дисплея. Види та принципи різних видів дисплея. Створення бібліотек. Типи рекомбінантних антитіл, їх застосування у імунобіотехнології, переваги та недоліки.

5.3. Імунобіотехнологія цитокінів

Цитокіни та їхні біологічні особливості та функціональна активність, застосування в терапії. Особливості отримання рекомбінантних цитокінів.

5.4. Вакцини

Основні типи вакцин та приклади їх застосування. Живі вакцини. Інактивовані вакцини. Цільноклітинні та субодиничні вакцини. Анатоксини. Рекомбінантні (векторні) вакцини. РНК-вакцини. Особливості виробництва, відбору та застосування вакцин. Вакцини проти Covid-19.

5.5. Основи імуноаналізу

Основні методи імуноаналізу. Класичні методи імуноаналізу – преципітація, гемаглютинація, імуноелектрофорез, реакція зв'язування комплементу, вестерн-блот аналіз. Радіоімунний, імуноферментний та імунофлуоресцентний, імунохемілюмінесцентний аналіз, імуносенсорні пристрої. Принципи визначення аналітів, особливості практичного застосування.

ІІІ. МЕТОДОЛОГІЯ ТА ГАЛУЗІ БІОТЕХНОЛОГІЇ

1. Генні технології

Генетична інженерія (техніка рекомбінантних ДНК). Трансформація. Трансдукція. Інтеграція. Експресія екзогенного генетичного матеріалу. Молекулярний інструментарій генної інженерії. Основні складові рекомбінантних молекул. Основні типи рекомбінантних молекул. Основні методи створення та аналізу рекомбінантних молекул. Основні принципи побудови векторів та їх систем для бактерій, грибів, рослин, тварин. Експресія рекомбінантної ДНК в різних організмах та методи її визначення. Технології редагування геному: "цинкові пальці", TALEN білки, CRISPR. Система CRISPR/Cas у бактерій.

2. Геноміка

Хімічні та ферментативні методи секвенування ДНК. Сучасний стан вивченості геномів. Повні та неповні геноми. Важливість вивчення повних геномів. Порівняння близьких та віддалених геномів. Анотування геномів. Розпізнавання білок-кодувальних областей в нуклеотидних послідовностях. Розпізнавання генів з урахуванням особливостей організації генів прокариот і еукаріот. Визначення екзонів, інтронів і відкритих рамок зчитування (ORF). Особливості контексту інтронів. Статистичні методи прогнозу інтронів. Пошук регуляторних послідовностей. Визначення ділянок зв'язування транскрипційних факторів.

3. Білкова інженерія, біоінформатика

3.1. Основи білкової інженерії

Предмет і завдання білкової інженерії. Причини виникнення білкової інженерії, її фізичні методи. Раціональний дизайн і спрямована молекулярна еволюція – дві стратегії отримання нових білків. Структура білка і її основні елементи. Експериментальні можливості сучасної білкової інженерії зі зміни властивостей білків. Генно-інженерні методи білкової інженерії. Отримання штучних білків із заданою структурою та властивостями. Білкова інженерія антитіл. Антитіла як універсальні високоефективні терапевтичні препарати.

3.2. Системи експресії генів

Прокаріотичні та еукаріотичні системи. Безклітинна система експресії. Способи експресії генів в білкової інженерії, особливості різних способів експресії. Методи аналізу експресії генів. Експресія генів і препаративне отримання цільових білків у практичній білкової інженерії. Ренатурація рекомбінантних білків. Вплив різних речовин на процес ренатурації.

3.3. Загальні уявлення щодо біоінформатики

Предмет і завдання біоінформатики. Внесок біоінформатики в біологію та біотехнологію. Класична та структурна біоінформатика. Застосування структурної біоінформатики в білковій інженерії.

4. Клітинні технології

Клітинні культури, їхнє застосування і значення для біотехнології.

4.1. Культури клітин тварин

Принципи культивування. Клітинні лінії. Клонування тваринних організмів. Культури клітин тварин і виробництво цінних речовин. Стовбурові клітини, їхнє отримання та особливості культивування. Практичне застосування стовбурових клітин.

4.2. Гібридоми

Загальні уявлення про гібридоми. Методи отримання гібридом. Застосування. Рекомбінантні антитіла та їх отримання.

4.3. Культури клітин рослин

Особливості отримання та культивування. Соматична гібридизація рослин; її можливості та обмеження. Особливості та методи трансформації рослинної клітини.

5. Біотехнологія рослин

Культури тканин рослин, їхнє значення для біотехнології. Культура тканин рослин як продуцент біологічно активних речовин. Клонування рослин за допомогою культур тканин. Регенерація. Мікроклональне розмноження. Способи одержання безвірусного рослинного матеріалу. Сомаклональна мінливість та індукований *in vitro* мутагенез. Трансгенні рослини та технології їх отримання, особливості застосування. Трансгенні рослини як біореактор для синтезу рекомбінантних білків. Застосування біотехнологічних підходів у

програмах збереження біорізноманіття рослин. Основні тенденції в біотехнології рослин. Проблема ГМО.

6. Біотехнологія тварин

Трансгенні тварини – загальні поняття. Можливості та перспективи одержання і використання трансгенних тварин. Технології отримання клонів і трансгенних тварин; характеристика клонів і способи їхнього отримання, отримання химер. Основні тенденції в біотехнології тварин.

7. Біотехнологія людини

Трансплантація органів та клітин. Застосування дорослих стовбурових клітин. Генна терапія. Допоміжні репродуктивні технології. Можливості клонування та його етичні аспекти.

8. Основи біотехнологічного виробництва з використанням мікроорганізмів

Загальні положення. Продуценти та технології їх створення. Поживні середовища. Вплив факторів середовища на розвиток мікробних культур. Мікробний синтез. Основні продукти. Технологія безперервного культивування мікроорганізмів.. Особливості, переваги й недоліки періодичного та безперервного процесів біосинтезу при отриманні біологічно активних речовин. Загальна характеристика мікробіологічних виробництв. Принципова технологічна схема біотехнологічного процесу. Апаратне оснащення виробництва, біореактори. Виділення кінцевого продукту з культуральної рідини та мікробних клітин. Контроль за виробництвом продуктів мікробного синтезу.

9. Основи фармацевтичної біотехнології

Складові біотехнологічного процесу виробництва фармацевтичних препаратів. Особливості отримання антибіотиків, вітамінів, гормонів, ферментів, антитіл, вакцин. Рекомбінантні технології у виробництві медичних препаратів. Основні уявлення про міжнародну систему сертифікації ISO, систему GMP виробництва і контролю якості лікарських засобів. Методи контролю якості. Доклінічні та клінічні випробування препаратів. Розвиток біотехнологічного виробництва в Україні.

10. Методи виділення й очистки біомолекул і низькомолекулярних сполук

10.1. Первинна очистка продуктів біотехнологічних процесів

Міжфазний розподіл речовин, рідинно-рідинна екстракція. Розділення твердої та рідкої фаз: фільтрація, центрифугування. Концентрування біологічних продуктів: евапорація, преципітація. Методи осадження білків.

10.2. Адсорбційні методи очистки цільових продуктів

Адсорбційні процеси на поверхні твердих фаз. Принципи хроматографічного розділення молекул. Основні типи хроматографії за механізмом розділення: адсорбційна, іонообмінна, обернено-фазова. Особливості афінної хроматографії, ліганди для неї. Гель-фільтрація. Сфери застосування різних типів хроматографії. Тонкошарова хроматографія. Високоєфективна рідинна хроматографія (HPLC). Хроматографічні системи, їхні основні компоненти. Хроматографічні колонки та типи сорбентів для них. Аналітична та препаративна хроматографія.

10.3. Електрофоретичні методи очистки

Електрофорез білків і нуклеїнових кислот. Принципи розділення молекул. Види електрофорезу. Типи гелів для гель-електрофорезу. Денатуруючі та неденатуруючі гелі. Візуалізація продуктів у гелях.

10.4. Мембранні методи концентрування й очистки біомолекул

Очистка при атмосферному тиску: діаліз, електродіаліз, Баромембранні методи: ультрафільтрація, зворотний осмос.

11. Біоаналітичні технології

Контроль за перебігом біотехнологічних процесів. Аналіз чистоти продуктів. Традиційні аналітичні методи контролю (фізико-хімічні, біохімічні, імунохімічні, методи). Аналітична хроматографія та електрофорез. Детекція та ідентифікація компонентів хроматографічного та електрофоретичного аналізу. Спектроскопічні та спектрально-флуоресцентні методи аналізу. Переваги та недоліки методів.

12. Основи біосенсорки

Передумови виникнення біосенсорки. Визначення біосенсору. Класифікації біосенсорних пристроїв (за типом біоселективного елемента, за типом перетворювача). Типи біоселективних елементів. Типи фізичних перетворювачів біосенсорів. Імобілізація біомолекул на поверхнях фізичних перетворювачів. Принципи роботи біосенсорів. Ензимосенсори, імуносенсори, ДНК-сенсори та ДНК-мікрочипи. Основні робочі характеристики біосенсорів.

13. Імобілізація біомолекул на твердих носіях

Фізична імобілізація (адсорбція, включення до складу інертного полімеру, імобілізація з використанням напівпроникних мембран). Застосування афінних взаємодій в імобілізації біомолекул на поверхнях фізичних перетворювачів. Особливості імобілізації імуноглобулінів. Хімічна імобілізація, основні типи реакцій та утворюваних ковалентних зв'язків. Імобілізація з використанням самовпорядкованих моношарів. Імобілізація в полімерних матрицях із

застосуванням біфункціональних зшиваючих реагентів. Отримання сорбентів для афінної хроматографії.

14. Біотехнологія довкілля та біобезпека

Використання біотехнології в природоохоронній діяльності. Моніторинг довкілля. Виявлення і контроль забруднюючих речовин. Біологічні методи контролю. Хроматографічні та імуноферментні методи аналізу. Використання біосенсорів у моніторингу довкілля. Біовідновлення навколишнього середовища: технології очистки стічних вод та ґрунтів з використанням мікроорганізмів. Технології отримання енергоносіїв з рослинної біомаси (біогаз). Збереження біорізноманіття як одна з умов сталого розвитку суспільства. Збереження генофонду. Сучасні біотехнології та проблема біобезпеки. Біологічна зброя, біологічний тероризм. Проблеми безпеки використання генетично-модифікованих організмів.

15. Сучасні біотехнології та біоетика

Визначення біоетики. Етичні аспекти біомедичних репродуктивних технологій, клонування, застосування ембріональних стовбурових клітин, трансплантації органів, генно-інженерних технологій, створення трансгенних організмів. Правові аспекти біоетики. Етичні та правові основи регулювання медико-біологічних експериментів з людьми та тваринами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Біотехнологія: навч. посіб. (за ред. Гиль М.І.). – Миколаїв: МДАУ, 2012. – 476 с.
2. Буценко Л.М., Пенчук Ю.М., Пирог Т.П. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: навч. посіб. – К.: НУХТ, 2010. – 323 с.

3. Вершигора А.Ю., Пастер Є.У., Колибо Д.В. Імунологія: підручник. – К.: ВПЦ "Київський університет", 2011. – 599 с.
4. Георгіянци В.А., Безуглий П.О., Петрушова Л.О. Фармацевтична хімія. Аналіз препаратів біотехнологічного виробництва: навч. посіб. – Х.: НФаУ: "Золоті сторінки", 2013. – 240 с.
5. Глик Б. Молекулярная биотехнология: принципы и применение. – М.: "Мир", 2002. – 599 с.
6. Джаксон М. Молекулярная и клеточная биофизика. М.: "Бином", 2009. – 551 с.
7. Дзядевич С.В., Солдаткін О.П. Наукові та технологічні засади створення мініатюрних електрохімічних біосенсорів. – К.: "Наукова думка", 2006. – 256 с.
8. Кантор Ч., Шиммел П. Биофизическая химия. – М.: "Мир", 1984. – Т.1-3.
9. Клаг У.С., Каммингс М.Р. Основы генетики. – М.: "Техносфера", 2007. – 896 с.
10. Костюк П.Г., Зима В.Л., Магура Ш.С., Мірошніченко М.С., Шуба М.Ф. Біофізика. – К.: ВПЦ "Київський університет", 2008. – 567 с.
11. Кунах В.А., Мельничук М.Д., Новак Т.В. Біотехнологія рослин. – К.: "Поліграфконсалтинг", 2003. – 520 с.
12. Кунах В.А. Біотехнологія лікарських рослин. Генетичні та фізіолого-біохімічні основи. – К.: "Логос", 2005. – 730 с.
13. Льюин Б. Гены. – М.: "Бином", 2012. – 896 с.
14. Мусієнко М.М., Панюта О.О. Біотехнологія рослин: навч. посіб. – К.: ВПЦ "Київський університет", 2005. – 114 с.
15. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. – М.: "Просвещение", 1987. – 815 с.
16. Огурцов А.Н. Основы биоинформатики. – Х.: НТУ "ХПИ", 2013. – 400 с.
17. Остерман Л.А. Хроматография белков и нуклеиновых кислот. – М.: "Наука", 1985. – 536 с.

18. Пирог Т.П., Ігнатова О.А. Загальна біотехнологія: підручник. – К.: НУХТ, 2009. – 336 с.
19. Пирог Т.П., Пенчук Ю.М. Біохімічні основи мікробного синтезу: підручник. – К.: "Ліра-К", 2019. – 258 с.
20. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. В 2-х т. – М.: "Бином", 2011-2014. – 669 с.
21. Сиволоб А.В. Молекулярна біологія. К.: ВПЦ "Київський університет", 2008. – 384 с.
22. Терешкевич Г. Т. Основы биоэтики та біобезпеки: підручник. – Тернопіль: ТДМУ, 2018. – 400 с.
23. Тимошенко В.Ф., Жмурко В.В., Тимошенко В.В. Генная инженерия растений: учеб. пособ. – Х.: ХНУ им. В.Н. Каразина, 2013. – 108 с.
24. Тривен М. Имобилизованные ферменты: введение и применение в биотехнологии. – М.: "Мир", 1983. – 213 с.
25. Швед О.В., Миколів О.Б., Комаровська-Порохнявець О.З., Новіков В.П. Екологічна біотехнологія. У 2-х кн. – Л.: Вид-во Національного університету "Львівська політехніка", 2010.
26. Banica F.G. Chemical Sensors and Biosensors. Fundamentals and Applications. – John Willey and Sons, 2012. – 576 P.
27. Komorowska V.A., Olszynska S. (Eds.). Biochemical Engineering: Trends, Research and Technologies. – InTech, Rijeka, Croatia, 2011. – 644 P.
28. Protein Purification Handbook. – GE Healthcare Bio-Sciences, Uppsala, Sweden, 2007. – 96 P.
29. Tsai C.S. Biomacromolecules. Introduction to Structure, Function and Informatics. – Wiley-Liss, Hoboken (NJ), 2007. – 740 P.
30. Yoon J.Y. Introduction to Biosensors. From Electric Circuits to Immunosensor. – Springer Switzerland, 2016. – 331 P.